(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118786117 A
(43)申请公布日 2024.10.15

(21)申请号 202280088076.7
(22)申请日 2022.11.18
(30)优先权数据
63/280,939 2021.11.18 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.07.08
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/080182 2022.11.18
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/092098 EN 2023.05.25
(71)申请人 亚根达医疗公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 T·T·瓦格 Z·翁 H·S·西
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 秦剑
(51)Int.Cl.
C07D 231/56(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)

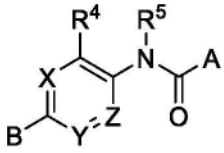
权利要求书10页 说明书376页

(54)发明名称

杂环酰胺及其使用方法

(57)摘要

本公开涉及式(I)：

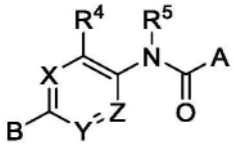


(I)，

及其子式的化合物,以及其药学上可接受的盐、药物组合物、使用方法及其制备方法。本公开的化合物可充当调节mRNA,诸如前mRNA编码的基因的剪接的小分子剪接调节剂化合物,和使用所述化合物调节剪接并治疗相关疾病和疾患的方法。本文所公开的化合物可具有针对各种遗传途径的活性,并且因此可用于治疗人体或动物体的疾病或病症的方法中。

CN 118786117 A

1.一种式(I)的化合物：


(I)，

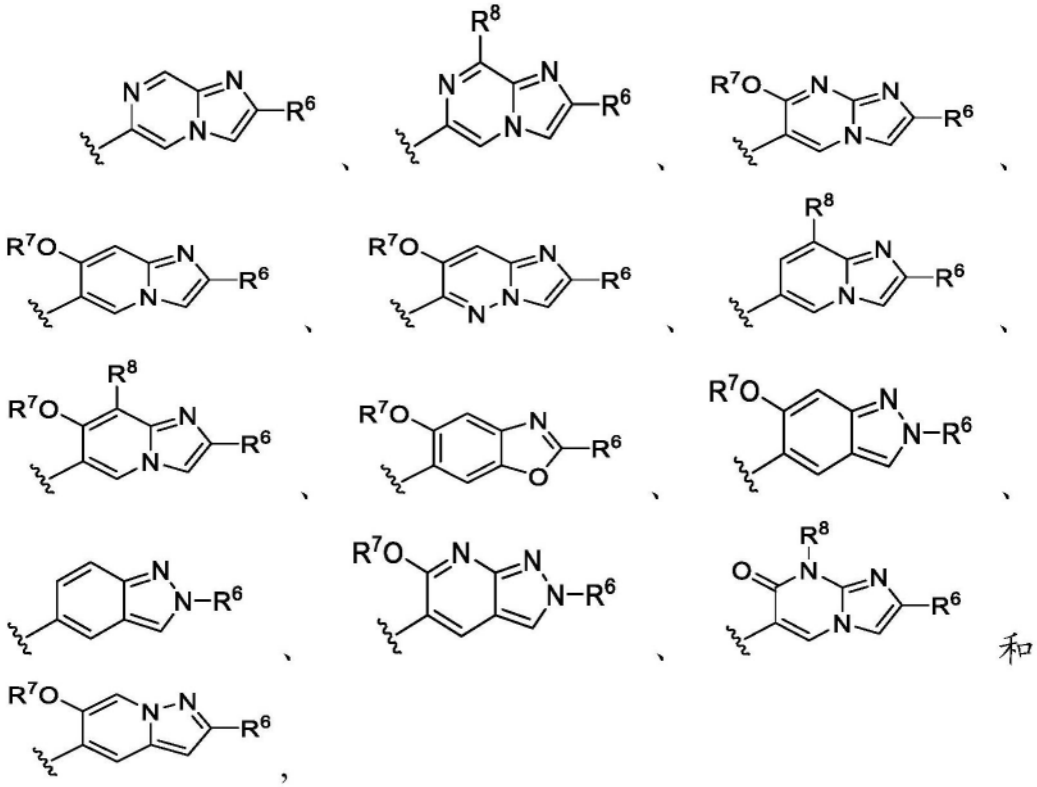
或其药学上可接受的盐，其中：

X＝N或CR^1；Y＝N或CR^2；Z＝N或CR^3；

R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地选自由以下组成的组：H、卤素、羟基、氰基、-COOH、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6环烷氧基、C_3-C_8环烷基、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)-C_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)-N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基、C_3-C_8环烷基或NH_2取代；

R^5为H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基；

A选自由以下组成的组：


和

其中A任选地被1-4个R^9取代；

R^6为C_1-C_3烷基或C_1-C_3卤烷基；

R^7为H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤烷基、C_1-C_6环烷基或杂环烷基，其中杂环烷基任选地被1-3个独立地选自卤素和C_1-C_6烷基的取代基取代；

R^8为卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤烷基或C_1-C_6环烷基；

各R^9独立地选自由以下组成的组：卤素、羟基、氰基、-COOH、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8环烷氧基、C_3-C_8环烷基、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)-C_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-

NH_2、-C(O)-NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)-N(C_1-C_6烷基)$_2$,其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基、C_3-C_8环烷基或NH_2取代;

B为未通过氮原子连接至式(I)的杂环烷基,其任选地被1至6个R^{12}取代;或

B为$NR^{10}R^{11}$,其中

R^{10}为-$(CH_2)_{0-3}$芳基、-$(CH_2)_{0-3}$杂芳基、包含至少1个氮环原子的-$(CH_2)_{0-3}$杂环烷基或包含至少一个氮原子的C_1-C_8杂烷基,各

R^{10}任选地被1至6个R^{12}取代;并且

R^{11}为氢、C_{1-7}烷基、C_{1-7}卤烷基或C_{3-8}环烷基;或

R^{10}和R^{11}与其所附接的氮原子一起形成包含1、2或3个总氮环原子和0或1个选自O和S的额外环杂原子的杂环烷基,并且所述杂环烷基任选地被1至6个R^{12}取代;

各R^{12}独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基、氰基、-COOH、

-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、-$(CH_2)_{0-2}$-C_3-C_8环烷基、

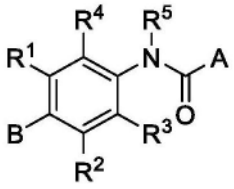
-$(CH_2)_{0-2}$-SO_2-C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂亚烷基-C_3-C_8环烷基、-O-C_3-C_8环烷基、-4-7元单环杂环烷基、C_1-C_6杂亚烷基-(4-7元单环杂环烷基)、-O-(4-7元单环杂环烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$-(4-7元单环杂环烷基)、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)-C_1-C_6烷基、

-N(C_1-C_6烷基)-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)-N(C_1-C_6烷基)$_2$,其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基或NH_2取代,并且其中所述环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6烷氧基或NH_2取代;或

同一碳上的两个R^{12}可一起作为酮基(=O)。

2.如权利要求1所述的化合物,其中X、Y和Z中的0、1或2个为N。

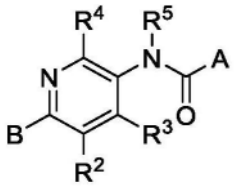
3.如权利要求1或2所述的化合物,其中所述化合物为式(Ia)化合物,



(Ia),

或其药学上可接受的盐。

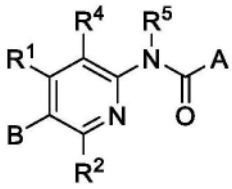
4.如权利要求1或2所述的化合物,其中所述化合物为式(Ib)化合物,



(Ib),

或其药学上可接受的盐。

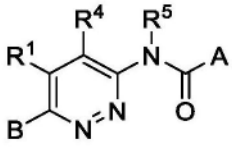
5.如权利要求1或2所述的化合物,其中所述化合物为式(Ic)化合物,



(Ic)，

或其药学上可接受的盐。

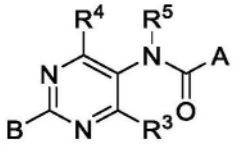
6.如权利要求1或2所述的化合物，其中所述化合物为式(Id)化合物，



(Id)，

或其药学上可接受的盐。

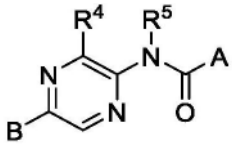
7.如权利要求1或2所述的化合物，其中所述化合物为式(Ie)化合物，



(Ie)，

或其药学上可接受的盐。

8.如权利要求1或2所述的化合物，其中所述化合物为式(If)化合物，



(If)，

或其药学上可接受的盐。

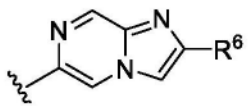
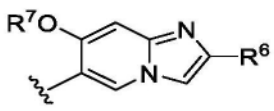
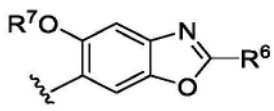
9.如权利要求1至8中任一项所述的化合物，其中R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地选自由以下组成的组：H、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤烷基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6环烷氧基。

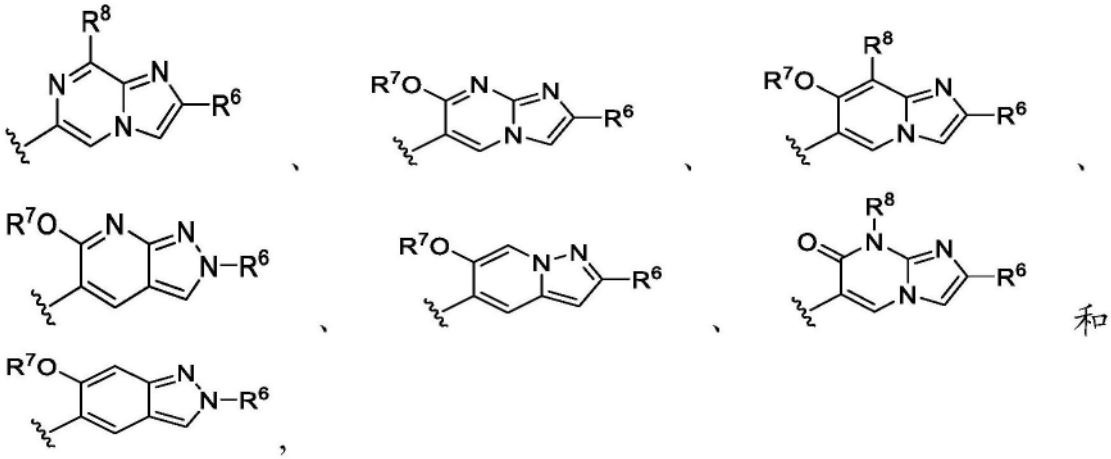
10.如权利要求1至9中任一项所述的化合物，其中R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地选自由以下组成的组：H、卤素、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基。

11.如权利要求1至10中任一项所述的化合物，其中R^1、R^2、R^3和R^4各自为H。

12.如权利要求1至11中任一项所述的化合物，其中R^5为H。

13.如权利要求1至12中任一项所述的化合物，其中A选自由以下组成的组：


、

、

、



其中A任选地被1-3个R^9取代。

14.如权利要求1至13中任一项所述的化合物,其中A被选自由卤素和C_1-C_6烷基组成的组的一个R^9取代。

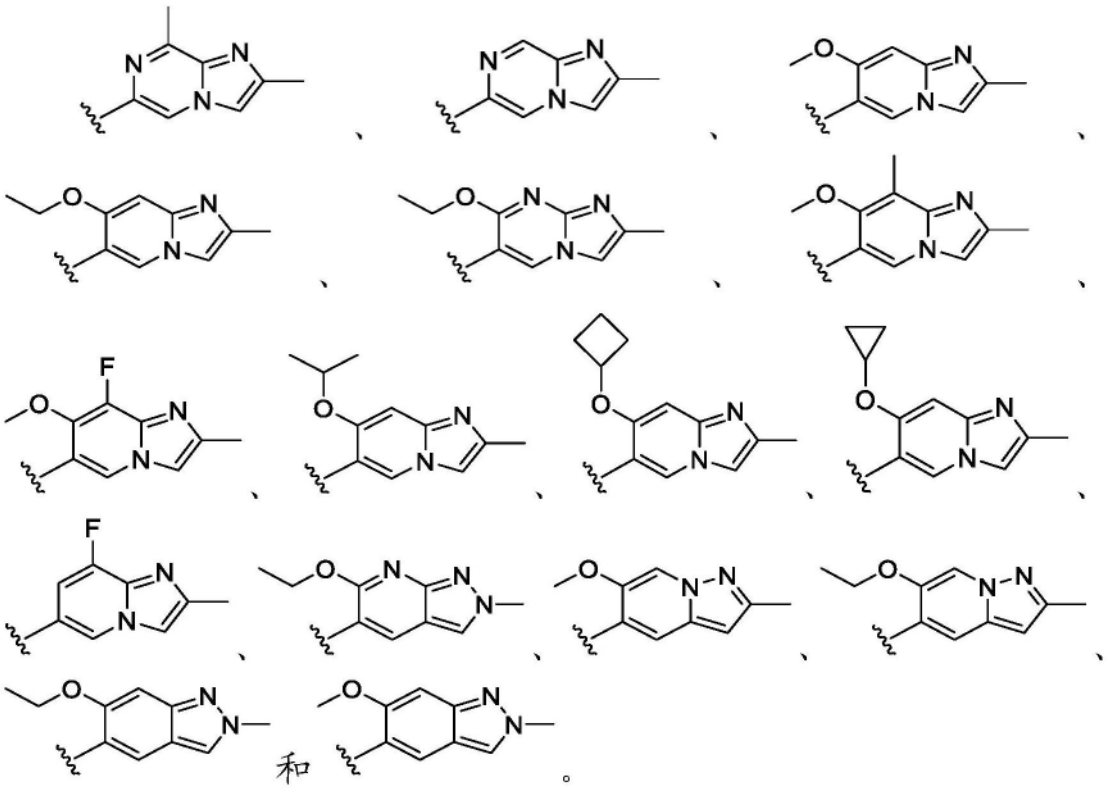
15.如权利要求1至13中任一项所述的化合物,其中A不被R^9取代。

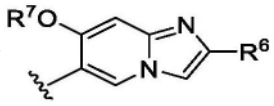
16.如权利要求1至15中任一项所述的化合物,其中R^6为Me。

17.如权利要求1至16中任一项所述的化合物,其中R^7为C_1-C_6烷基、C_1-C_6环烷基或杂环烷基。

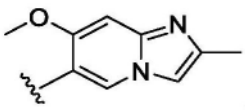
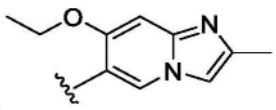
18.如权利要求1至17中任一项所述的化合物,其中R^7为Me、Et、异丙基或环丁基。

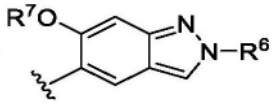
19.如权利要求1至18中任一项所述的化合物,其中A选自由以下组成的组:



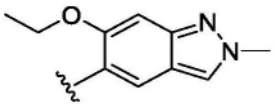
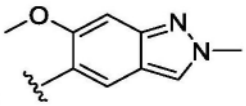
20.如权利要求1至19中任一项所述的化合物,其中A为 。

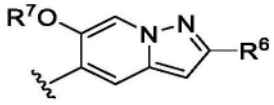
21.如权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中A为


或

。

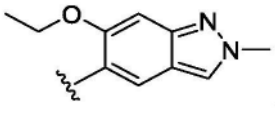
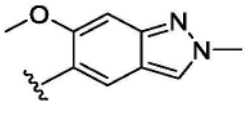
22.如权利要求1至19中任一项所述的化合物,其中A为。

23.如权利要求1至19中任一项所述的化合物,其中A为


或

。

24.如权利要求1至19中任一项所述的化合物,其中A为。

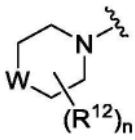
25.如权利要求1至19中任一项所述的化合物,其中A为


或

。

26.如权利要求1至25中任一项所述的化合物,其中B为$NR^{10}R^{11}$,其中R^{10}和R^{11}与其所附接的氮原子一起形成包含1、2或3个总氮环原子和0或1个选自O和S的额外环杂原子的单环或双环杂环烷基,并且所述杂环烷基任选地被1、2、3或4个R^{12}取代。

27.如权利要求1至26中任一项所述的化合物,其中R^{10}和R^{11}与其所附接的氮原子一起形成具有1或2个总氮环原子和0或1个选自O和S的额外环杂原子的4-7个环原子的单环杂环烷基,并且所述杂环烷基任选地被1、2、3或4个R^{12}取代。

28.如权利要求1至27中任一项所述的化合物,其中B为

;

W为NR^{13}或$CR^{14}R^{14}$;

R^{13}选自由以下组成的组:氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基和-$(CH_2)_{0-2}$-C_3-C_8环烷基,其中烷基、烯基、炔基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基或NH_2取代,并且其中所述环烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或NH_2取代;

各R^{14}独立地为H或R^{12};并且

n=0、1、2、3或4。

29.如权利要求1至28中任一项所述的化合物,其中

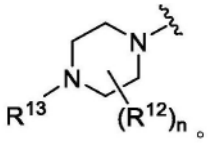
各R^{12}独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基、4-7元单环杂环烷基、C_1-C_6杂烷基和C_1-C_6烷基,其中烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基、C_3-C_8环烷基或NH_2取代,并且杂环烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基或C_1-C_6烷基取代;并且

R^{13}为H或未取代的C_1-C_6烷基。

30.如权利要求1至29中任一项所述的化合物,其中

各R^{12}独立地为C_1-C_6烷基。

31.如权利要求1至30中任一项所述的化合物,其中B为



。

32.如权利要求1至31中任一项所述的化合物,其中R^{13}为H或未取代的C_1-C_6烷基。

33.如权利要求1至32中任一项所述的化合物,其中各R^{12}独立地为C_1-C_6烷基。

34.如权利要求1至26中任一项所述的化合物,其中B为包含1、2或3个总氮环原子和0或1个选自O和S的额外环杂原子的6-14元双环杂环烷基,并且所述杂环烷基任选地被1、2、3或4个R^{12}取代。

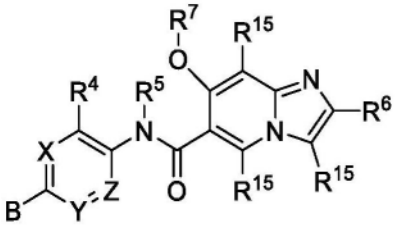
35.如权利要求1至34中任一项所述的化合物,其中各R^{12}独立地为C_1-C_6烷基。

36.如权利要求1至25中任一项所述的化合物,其中B为$NR^{10}R^{11}$并且R^{11}为氢、C_{1-7}烷基、C_{1-7}卤烷基或C_{3-8}环烷基。

37.如权利要求1至36中任一项所述的化合物,其中R^{11}为H或C_{1-7}烷基,并且R^{10}为包含至少一个氮原子的C_1-C_8杂烷基。

38.如权利要求1至36中任一项所述的化合物,其中R^{10}为包含至少1个氮环原子的-$(CH_2)_{0-3}$杂环烷基,各R^{10}任选地被1至6个R^{12}取代。

39.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为式(Ig)化合物

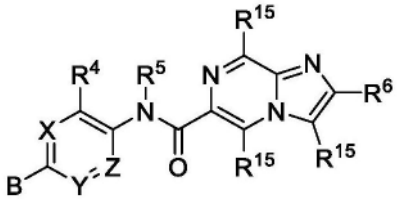


(Ig),

或其药学上可接受的盐,

其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

40.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为式(Ih)化合物

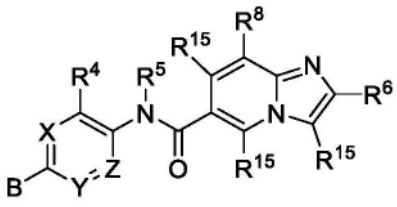


(Ih),

或其药学上可接受的盐,

其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

41.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为式(Ii)化合物

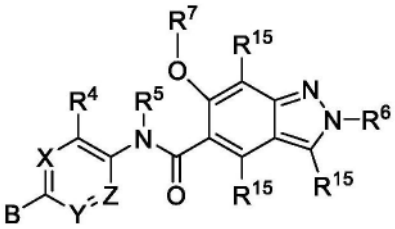


(Ii),

或其药学上可接受的盐，

其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

42.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物为式(Ij)化合物

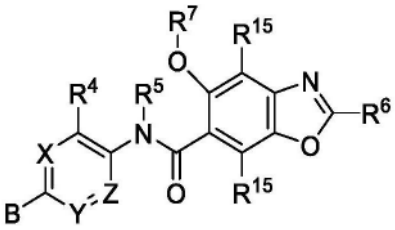


(Ij)，

或其药学上可接受的盐，

其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

43.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物为式(Ik)化合物

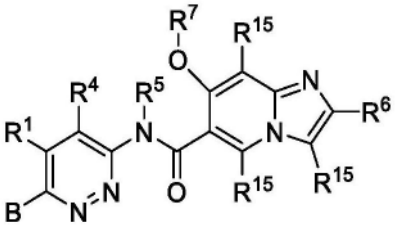


(Ik)，

或其药学上可接受的盐，

其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

44.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物为式(Im)化合物

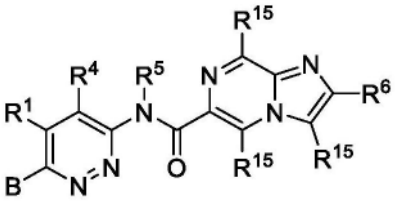


(Im)，

或其药学上可接受的盐，

其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

45.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物为式(In)化合物

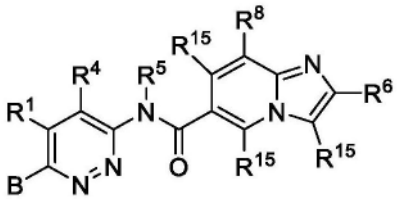


(In)，

或其药学上可接受的盐，

其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

46.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物为式(Io)化合物

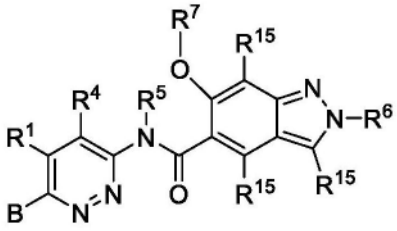


(Io)，

或其药学上可接受的盐，

其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

47.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物为式(Ip)化合物

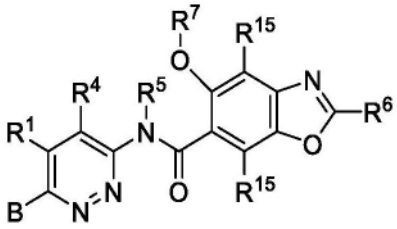


(Ip)，

或其药学上可接受的盐，

其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

48.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物为式(Iq)化合物

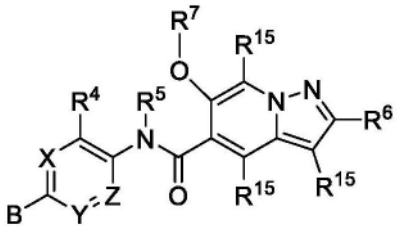


(Iq)，

或其药学上可接受的盐，

其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

49.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物为式(Ir)化合物

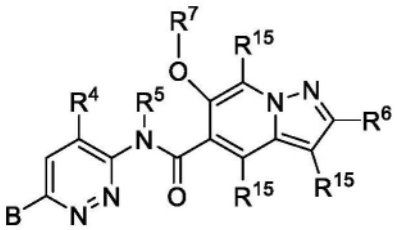


(Ir)，

或其药学上可接受的盐，

其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

50.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物为式(Is)化合物

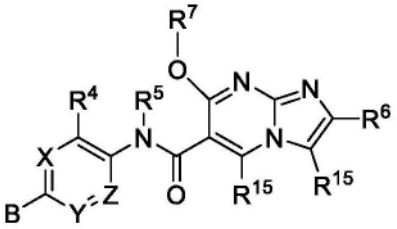


(Is)，

或其药学上可接受的盐，

其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

51.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为式(It)化合物

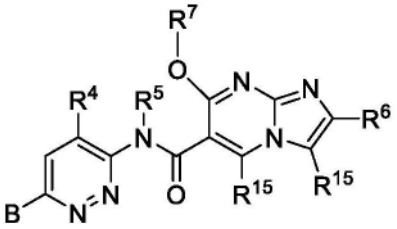


(It),

或其药学上可接受的盐,

其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

52.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为式(Iu)化合物



(Iu),

或其药学上可接受的盐,

其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

53.如权利要求39至52中任一项所述的化合物,其中R^5为H。

54.如权利要求1至53中任一项所述的化合物,其选自表1的化合物。

55.一种药物组合物,其包含如权利要求1至54中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

56.如权利要求1至54中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,用作小分子剪接调节剂。

57.一种药物组合物,其包含如权利要求1至54和56中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

58.一种治疗与核苷酸重复扩增相关的病症的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的如权利要求1至54中任一项所述的化合物或如权利要求55所述的药物组合物。

59.如权利要求58所述的方法,其中所述核苷酸重复扩增包含重复两次或更多次的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列选自由以下组成的组:CAG、CAG/CTG、GCG、GCN、CGG、CCG、CCCCGCCCCGCG、GCA、GGGGCC、CTG、GAA、ATTCT、TGGAA、GGCCTG、AAGGG、CCCTCT、ATTTT/ATTTC和CCCTCT。

60.如权利要求58所述的方法,其中所述核苷酸重复扩增包含重复两次或更多次的三核苷酸序列,其中所述三核苷酸序列选自由CAG、CTG、CGG和GCN组成的组。

61.一种治疗有需要的受试者的疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至54中任一项所述的化合物或如权利要求55所述的药物组合物,其中所述疾病选自由以下组成的组:齿状核红核苍白球路易体萎缩症、亨廷顿病、脊髓和延髓性肌萎缩症、SCA1(1型脊髓小脑性共济失调)、SCA2(2型脊髓小脑性共济失调)、SCA3(3型脊髓小脑性共济失调)(或马查多·约瑟夫病)、SCA6(6型脊髓小脑性共济失调)、SCA7(7型脊髓

小脑性共济失调)、SCA12(12型脊髓小脑性共济失调)、SCA17(17型脊髓小脑性共济失调)、FRAXA(脆性X染色体综合征)、FXTAS(脆性X染色体相关震颤/共济失调综合征)、FRAXE(脆性XE精神发育迟滞)、Baratela-Scott综合征、FRDA(弗里德赖希共济失调)、DM1(1型强直性肌营养不良)、DM2(2型强直性肌营养不良)SCA8(8型脊髓小脑性共济失调)、Fuchs氏角膜内皮营养不良、Desbuquois发育不良、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、额颞型痴呆。

62.一种治疗有需要的受试者的疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至54中任一项所述的化合物或如权利要求55所述的药物组合物,其中所述疾病为亨廷顿病。

63.一种治疗有需要的受试者的疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至54中任一项所述的化合物或如权利要求55所述的药物组合物,其中所述疾病为1型强直性肌营养不良。

64.一种治疗有需要的受试者的疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至54中任一项所述的化合物或如权利要求55所述的药物组合物,其中所述疾病选自由以下组成的组:FRAXA(脆性X染色体综合征)、FXTAS(脆性X染色体相关震颤/共济失调综合征)、FRAXE(脆性XE精神发育迟滞)。

杂环酰胺及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年11月18日提交的美国临时申请号63/280,939的优先权和权益，所述美国临时申请的内容特此以全文引用的方式并入。

背景技术

[0003] 超过90％的人类基因经由选择性剪接产生多个成熟转录物。此过程对于在不同细胞和组织类型中、在发育过程期间以及响应于内部和外部信号来产生不同的转录物至关重要。选择性剪接不仅普遍发生于蛋白质编码基因，并且还普遍发生于大多数其他种类的基因，包括微小RNA基因和长链非编码基因。剪接由剪接体进行。小核RNA(snRNA)为剪接体的关键组分。主要剪接体包含U1、U2、U4、U5和U6 snRNA，并且其催化约95％的人类内含子的移除，而剩余的内含子(称为U12型内含子)由次要剪接体(包含U11、U12、U4atac、U5和U6atac snRNA)移除。这些snRNA与其相应蛋白质配偶体复合以形成小核核糖核蛋白(snRNP)的功能单元。

[0004] 剪接是一个高度调控的过程，其中调控由顺式元件和反式因子共同施加。由snRNA识别的顺式元件包含5'-剪接位点、3'-剪接位点和分支点，这些位点中的每一者均与由剪接体的组分识别的序列基序相关联。另外，存在内含子剪接增强子(ISE)、内含子剪接沉默子(ISS)、外显子剪接增强子(ESE)和外显子剪接沉默子(ESS)，所有这些由许多通常称为RNA结合蛋白(RBP)的反式因子识别。这些RBP中的一些以测序特异性方式直接与顺式元件结合，而其他RBP识别RNA结构(例如RNA双链体或未配对的环区)，又其他RBP经由蛋白质-蛋白质相互作用而发挥作用。在人类基因组中注释了约1600个RBP，并且所述RBP以细胞类型特异性方式表现并形成了用于剪接调控的广泛调控网络。

[0005] 剪接失调与大约一半的人类疾病有关。一些疾病是由剪接体组分或RBP中的突变引起的，而其他是由诸如剪接位点、分支点或各种剪接增强子和沉默子的顺式元件中的突变引起的。尽管治疗这些疾病的当前方法，诸如基于CRISPR的基因组编辑、病毒辅助基因疗法或各种基于寡核苷酸的技术，不断改进，但所述方法仍面临着重大的技术和临床挑战。具体地，基于寡核苷酸的治疗剂显示出不利的药代动力学，不可口服施用，并且不能有效地递送至许多组织，尤其大脑。小分子药物具有优异的药代动力学、有效递送和生物利用度，并且直至最近才可用于调节RNA剪接。然而，当前的分子来自几个有限的化学系列。因此，极需要开发额外小分子剪接调节剂(SMSM)。

[0006] 人类近50种遗传性病症是由于基因组DNA中单个重复的拷贝数增加所致。这些DNA重复序列似乎倾向于此种扩增，因为所述DNA重复具有异常的结构特征，所述特征破坏了细胞复制、修复和重组机制。扩增DNA重复的存在改变了人类细胞中的基因表达，从而导致疾病。

[0007] 这些遗传性病症中的一者为亨廷顿病(Huntington's disease)(HD)。HD是一种致命的与认知障碍、痴呆症和运动协调性丧失相关的无法治愈的神经退化性病症。其特征在于在亨廷顿基因(HTT)编码区，编码一段聚谷氨酰胺的CAG三核苷酸重复的长度进行性和遗

传性增加。从一代至下一代,这些重复的数目增加。HTT基因的正常等位基因含有少于36个CAG重复,而突变等位基因含有超过36个重复。大多数HD患者携带一个正常等位基因和一个导致疾病的突变等位基因。在功能上,据信CAG重复的异常积累赋予突变HD蛋白功能的毒性增益,导致其聚集,形成蛋白质沉积物(即包涵体),并且诱导细胞死亡。疾病的严重程度大体上反映突变HTT蛋白中重复扩增的程度。

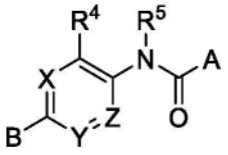
[0008] 1型强直性肌营养不良(DM1)和2型强直性肌营养不良(DM2)分别与强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)和锌指蛋白9(ZNF9)转录的3'-UTR和内含子1区中的polyCUG和polyCCUG的长重复相关。尽管正常个体具有多达30个CTG重复,但DMI患者的重复数目更高,在50至数千个范围内。疾病的严重程度和发病年龄与重复数目有关。成年发病的患者症状较轻,并且重复数目少于100个,而幼年发病的DM1患者具有多达500个重复,并且先天性病例通常具有大约1,000个CTG重复。含有CUG重复的扩增转录物形成二级结构,在细胞核中作为核焦点积累,并且螯合RNA结合蛋白(RNA-BP)。

[0009] 除了在出生时遗传的重复的额外拷贝外,对于许多重复扩增疾病,重复为高度不稳定的并且其重复数目在患者的整个生命周期中均在持续扩增。实验表明,此种重复不稳定性由DNA错配修复(MMR)过程中的蛋白质(包括PMS1、MLH1、MSH3)介导。来自全基因组相关研究的人类遗传学数据表明,MMR蛋白的变体与临床相关的HD症状学(包括运动开始时的年龄、进展速度和体细胞不稳定性)相关。在各种重复扩增疾病的临床前模型中,敲低和敲除MMR基因已证明可阻止或减缓体细胞重复扩增。因此,需要MMR基因的剪接调节剂作为治疗多种重复扩增疾病的潜在治疗剂。

发明内容

[0010] 此处,我们描述了一系列新颖小分子剪接调节剂(SMSM),其可用于治疗包括神经退化性疾病和重复扩增疾病的多种疾病。这些SMSM靶向主要RNA转录物的作为顺式元件,诸如剪接位点、分支点、剪接增强子或剪接沉默子的区域。这些区域可含有在RNA双链体中未配对的核苷酸,称为凸起(bulge)。凸起可为天然存在的或由疾病引起的。当SMSM与RNA转录物接触时,其可能由剪接体或其他反式因子,最值得注意的为RNA结合蛋白(RBP)结合。本文所报导的SMSM可导致成熟转录物的序列或丰度发生改变,如果转录物为蛋白质编码的,则此可能继而导致功能性蛋白质的序列或丰度的差异,或如果转录物为非编码的,则导致功能性RNA的序列或丰度的差异。

[0011] 在一些方面,本公开尤其提供了一种式(I)的化合物:

[0012] 

(I),

[0013] 或其药学上可接受的盐,其中:

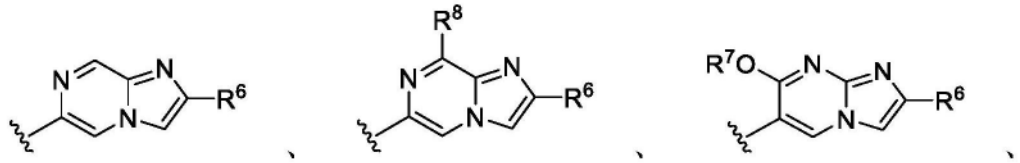
[0014] X=N或CR^1;Y=N或CR^2;Z=N或CR^3;

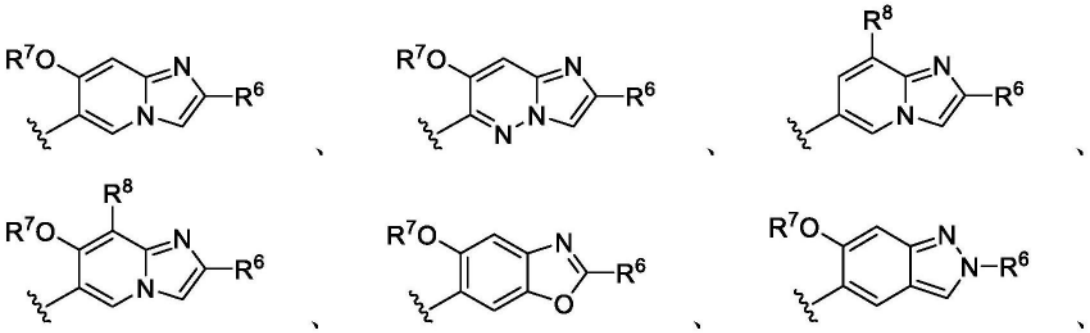
[0015] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地选自由以下组成的组:H、卤素、羟基、氰基、-COOH、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6环烷氧基、C_3-C_8环烷基、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)-C_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)-C

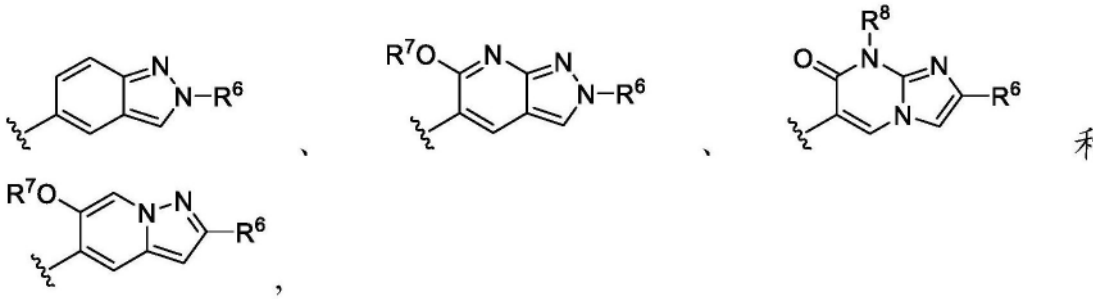
(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)-N(C_1-C_6烷基)$_2$,其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基、C_3-C_8环烷基或NH_2取代;

[0016] R^5为H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基;

[0017] A选自由以下组成的组:



[0018] 

[0019] 

和

[0020] 其中A任选地被1-4个R^9取代;

[0021] R^6为C_1-C_3烷基或C_1-C_3卤烷基;

[0022] R^7为H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤烷基、C_1-C_6环烷基或杂环烷基,其中杂环烷基任选地被1-3个独立地选自卤素和C_1-C_6烷基的取代基取代;

[0023] R^8为卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤烷基或C_1-C_6环烷基;

[0024] 各R^9独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基、氰基、-COOH、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8环烷氧基、C_3-C_8环烷基、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)-C_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)-N(C_1-C_6烷基)$_2$,其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基、C_3-C_8环烷基或NH_2取代;

[0025] B为未通过氮原子连接至式(I)的杂环烷基,其任选地被1至6个R^{12}取代;或

[0026] B为$NR^{10}R^{11}$,其中

[0027] R^{10}为-$(CH_2)_{0-3}$芳基、-$(CH_2)_{0-3}$杂芳基、包含至少1个氮环原子的-$(CH_2)_{0-3}$杂环烷基或包含至少一个氮原子的C_1-C_8杂烷基,各R^{10}任选地被1至6个R^{12}取代;并且

[0028] R^{11}为氢、C_{1-7}烷基、C_{1-7}卤烷基或C_{3-8}环烷基;或

[0029] R^{10}和R^{11}与其所附接的氮原子一起形成包含1、2或3个总氮环原子和0或1个选自O和S的额外环杂原子的杂环烷基,并且所述杂环烷基任选地被1至6个R^{12}取代;

[0030] 各R^{12}独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基、氰基、-COOH、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、-$(CH_2)_{0-2}$-C_3-C_8环烷基、-$(CH_2)_{0-2}$-SO_2-C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂亚烷基-C_3-C_8环烷基、-O-C_3-C_8环烷基、4-7元单环杂环烷基、C_1-C_6杂亚烷基-(4-7元单环杂环烷基)、-O-(4-7元单环杂环烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$-(4-7元单环杂环烷基)、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)-C_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)-N(C_1-C_6烷基)$_2$,其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基或NH_2取代,并且其中所述环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6烷氧基或NH_2取代;或

[0031] 同一碳上的两个R^{12}可一起作为酮基(=O)。

[0032] 在一些方面,本公开提供了一种可通过以下获得或通过以下获得的化合物:用于制备如本文所描述的化合物的方法(例如包括本文中描述的一个或多个步骤的方法)。

[0033] 在一些方面,本公开提供了一种药物组合物,其包含本公开的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,以及药学上可接受的稀释剂或载剂。

[0034] 在一些方面,本公开提供了一种如本文所描述的中间体,其适用于制备如本文所描述的化合物的方法中(例如中间体选自本文所描述的中间体)。

[0035] 在一些方面,本公开提供了一种治疗或预防有需要的受试者的本文所公开的疾病或病症的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,或本公开的药物组合物。

[0036] 在一些方面,本公开提供了一种治疗有需要的受试者的本文所公开的疾病或病症的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,或本公开的药物组合物。

[0037] 在一些方面,本公开提供了一种用于治疗或预防本文所公开的疾病或病症的本公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0038] 在一些方面,本公开提供了一种用于治疗本文所公开的疾病或病症的本公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0039] 在一些方面,本公开提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药用于治疗或预防本文所公开的疾病或病症的用途。

[0040] 在一些方面,本公开提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药用于治疗本文所公开的疾病或病症的用途。

[0041] 在一些方面,本公开提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药在制造用于治疗或预防本文所公开的疾病或病症的药剂中的用途。

[0042] 在一些方面,本公开提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药在制造用于治疗本文所公开的疾病或病症的药剂中的用途。

[0043] 在一些方面,本公开提供了一种制备本公开的化合物的方法。

[0044] 在一些方面,本公开提供了一种制备化合物的方法,其包括本文所描述的一个或多个步骤。

[0045] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语皆具有本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的相同含义。尽管与本文所描述的方法和材料相似或等效的方法和

材料可用于本公开的实践或测试,但下文描述了适合的方法和材料。本文所提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献均以全文引用的方式并入。在发生冲突的情况下,将以本说明书(包括定义)为准。另外,材料、方法和实例仅为说明性的并且并不意图为限制性的。

[0046] 本公开的其他特征和优点将从以下具体实施方式和权利要求书中显而易见。

具体实施方式

[0047] 本文所描述的化合物大体上被设计来治疗本文所公开的疾病和病症。

[0048] 定义

[0049] 除非另外说明,否则说明书和权利要求书中所用的以下术语具有下文所阐述的含义。

[0050] 如本文所用,“烷基”、“C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6或C_7烷基”或“C_1-C_7烷基”意图包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6或C_7直链(线性)饱和脂族烃基和C_3、C_4、C_5、C_6或C_7支链饱和脂族烃基。举例而言,C_1-C_7烷基意图包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C6和C_7烷基。烷基的实例包括具有一至六个碳原子的部分,诸如但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或正己基。在一些实施方案中,直链或支链烷基具有六个或更少碳原子(例如直链为C_1-C_6,支链为C_3-C_6),并且在另一个实施方案中,直链或支链烷基具有四个或更少碳原子。

[0051] 如本文所用,“烯基”意图包括具有2至6个碳原子、一个或多个碳-碳双键且无三键的直链或支链烃基(“C_2-C_6烯基”)。一个或多个碳-碳双键可为内部的(诸如在2-丁烯基中)或末端的(诸如在1-丁烯基中)。C_2-C_6烯基的实例包括乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)等。

[0052] 如本文所用,“炔基”意图包括具有2至6个碳原子、一个或多个碳-碳三键和任选的一个或多个双键的直链或支链烃基(“C_2-C_6炔基”)。一个或多个碳-碳三键可为内部的(诸如在2-丁炔基中)或末端的(诸如在1-丁炔基中)。C_2-C_4炔基的实例包括但不限于乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)等。

[0053] 如本文所用,术语“任选地取代的烷基”是指未取代的烷基或具有替换烃主链的一个或多个碳上的一个或多个氢原子的指定取代基的烷基。此类取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、磷酸酯基、亚磷酸酯基、氨基(包括烷氨基、二烷氨基、芳氨基、二芳氨基和烷基芳氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、甲脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫基羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸酯基(sulphonato)、氨磺酰基(sulphamoyl)、磺酰氨基(sulphonamido)、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环烷基、烷芳基或芳族或杂芳族部分。

[0054] 其他任选地取代的部分(诸如任选地取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基)包括未取代的部分和具有指定取代基中的一者或多者的部分。举例而言,取代的杂环烷基包括被一个或多个烷基取代的那些杂环烷基,诸如2,2,6,6-四甲基-哌啶基和2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶基。

[0055] 如本文所用,“杂烷基”、“C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7或C_8杂烷基”或“C_1-C_8杂烷基”意图

包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7或C_8直链(线性)饱和脂族烃基和C_3、C_4、C_5、C_6、C_7或C_8支链饱和脂族烃基,其中至少一个碳被N、O或S替换。杂原子将与任何所需的氢键结以满足杂原子的化合价(例如CH_2可被"O"或"NH"替换,CH可被N替换等等)。此类取代基可包括例如-O-$CH(CH_3)_2$、-CH_2-N(CH_3)-$CH_2CH_2OCH_3$、-S-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3等等。

[0056] 如本文所用,"杂亚烷基"为具有两个开放价的二价杂烷基。此类取代基可包括例如-CH_2-O-CH_2-、-O-$CH_2CH(CH_3)$-NH-CH_2-、-CH_2-O-CH_2CH_2-S-CH_2-等。

[0057] 如本文所用,术语"烷氧基"是指基团-OR,其中R为烷基。特定烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。特定烷氧基为低级烷氧基,即具有1至6个碳原子。

[0058] 如本文所用,术语"环烷基"是指具有3至30个碳原子(例如C_3-C_{12}、C_3-C_{10}或C_3-C_8)的饱和或部分不饱和的单环烃或多环烃(例如稠环、桥环或螺环)系统。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、1,2,3,4-四氢萘基和金刚烷基。在多环环烷基的情况下,环烷基中仅一个环需要为非芳族的。

[0059] 如本文所用,除非另外说明,否则术语"杂环烷基"或"杂环基"是指具有一个或多个独立地选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子(诸如O、N、S、P或Se),例如1个或1-2个或1-3个或1-4个或1-5个或1-6个杂原子,或例如1、2、3、4、5或6个杂原子的饱和或部分不饱和的3-8元单环、7-12元双环(稠环、桥环或螺环)或11-14元三环环系统(稠环、桥环或螺环)。杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、二噁烷基、四氢呋喃基、异吲哚啉基、吲哚啉基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、三唑烷基、环氧乙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、1,2,3,6-四氢吡啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、吡喃基、吗啉基、四氢噻喃基、1,4-二氮杂环庚基、1,4-氧杂氮杂环庚基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸基、1-氧杂螺[4.5]癸基、1-氮杂螺[4.5]癸基、3'H-螺[环己烷-1,1'-异苯并呋喃]-基、7'H-螺[环己烷-1,5'-呋喃并[3,4-b]吡啶]-基、3'H-螺[环己烷-1,1'-呋喃并[3,4-c]吡啶]-基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑基、3,4,5,6,7,8-六氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、2-氮杂螺[3.3]庚基、2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚基、2-氮杂螺[3.5]壬基、2-甲基-2-氮杂螺[3.5]壬基、2-氮杂螺[4.5]癸基、2-甲基-2-氮杂螺[4.5]癸基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛-6-基等。在多环杂环烷基的情况下,杂环烷基中仅一个环需要为非芳族的(例如,4,5,6,7-四氢苯并[c]异噁唑基)。

[0060] 如本文所用,术语"环烷氧基"是指-O-环烷基,其中环烷基如本文所定义。优选地,环烷氧基为C_1-C_6环烷氧基。实例包括但不限于环丙氧基和环丁氧基。

[0061] 如本文所用,术语"芳基"是指具有在芳环系统中提供的6-14个环碳原子和零个杂原子的单环或多环(例如双环或三环)4n+2芳环系统(例如在环阵列中共享6、10或14个π电子)的自由基。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基等。方便地,芳基为苯基。

[0062] 如本文所用,术语"杂芳基"意图包括稳定的5元、6元或7元单环或7元、8元、9元、10元、11元或12元双环芳族杂环,其由碳原子和一个或多个独立地选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子,例如1个或1-2个或1-3个或1-4个或1-5个或1-6个杂原子,或例如1、2、3、4、5或6

个杂原子组成。氮原子可被取代或未被取代(即N或NR,其中R为H或如所定义的其他取代基)。氮和硫杂原子可任选地被氧化(即N→O和S(O)$_p$,其中p=1或2)。应注意,芳族杂环中的S和O原子的总数不超过1。杂芳基的实例包括吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶等。杂芳基也可与非芳族的脂环或杂环稠合或桥接,从而形成多环系统(例如,4,5,6,7-四氢苯并[c]异噁唑基)。

[0063] 此外,术语"芳基"和"杂芳基"包括多环芳基和杂芳基,例如三环、双环,例如萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、喹啉、异喹啉、萘啶、吲哚、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、脱氮嘌呤、吲嗪。

[0064] 环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环可在一个或多个环位置(例如成环碳或杂原子,诸如N)处被诸如上文所描述的取代基取代,所述取代基例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯、烷基羰基、烷基氨基羰基、芳烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷硫基羰基、磷酸酯、磷酸酯基、亚磷酸酯基、氨基(包括烷氨基、二烷氨基、芳氨基、二芳氨基和烷基芳氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、甲脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫基羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环烷基、烷芳基或芳族或杂芳族部分。芳基和杂芳基也可与非芳族的脂环或杂环稠合或桥接,以形成多环系统(例如四氢萘、亚甲基二氧苯基,诸如苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)。

[0065] 如本文所用,术语"取代的"意指指定原子上的任一个或多个氢原子被来自指定基团的选择替换,限制条件为不超过指定原子的正常价,并且所述取代产生稳定的化合物。当取代基为氧代或酮基(即=O)时,则原子上的2个氢原子被替换。芳族部分上不存在酮基取代基。如本文所用,环双键为在两个相邻环原子之间形成的双键(例如C=C、C=N或N=N)。"稳定的化合物"和"稳定的结构"意指足够稳固以能够在有用的纯度上从反应混合物中分离并配制成有效治疗剂的化合物。

[0066] 当与取代基的键显示为与连接环中两个原子的键交叉时,则所述取代基可键结至环中的任何原子。当列出取代基但未指明所述取代基经由哪个原子与给定式的化合物的其余部分键结时,则所述取代基可经由此式中的任何原子键结。取代基和/或变量的组合是允许的,但前提为此类组合产生稳定的化合物。

[0067] 当任何变量(例如R)在化合物的任何构成或式中出现超过一次时,其在每次出现时的定义均独立于其在其他任何次出现时的定义。因此,举例而言,如果基团显示为被0-2个R部分取代,则所述基团可任选地被至多两个R部分取代,并且在每次出现时,R独立地选自R的定义。此外,取代基/或变量的组合是允许的,但前提为此类组合产生稳定的化合物。

[0068] 如本文所用,术语"羟基(hydroxy/hydroxyl)"包括具有-OH或-O$^-$的基团。

[0069] 如本文所用,术语"氰基"是指基团-CN。

[0070] 如本文所用,术语"卤基"或"卤素"是指氟基、氯基、溴基和碘基。

[0071] 如本文所用,术语"卤烷基"是指被一个或多个卤素取代的支链或非支链烷基。举例而言,C_{1-7}卤烷基为具有一至七个碳原子的烷基,其中至少一个H被卤素取代。卤烷基的实例包括但不限于CFH_2、CF_2H、CF_3、CH_2CF_3、CF_2CF_3、C(F)$(CH_3)_2$、CH_2CH_2Br、CH(I)CH_2F和CH_2Cl。

[0072] 如本文所用,术语"任选地取代的卤烷基"是指未取代的卤烷基或具有替换一个或

多个烃主链碳原子上的一个或多个氢原子的指定取代基的卤烷基。此类取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、磷酸酯基、亚磷酸酯基、氨基(包括烷氨基、二烷氨基、芳氨基、二芳氨基和烷基芳氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、甲脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫基羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环烷基、烷芳基或芳族或杂芳族部分。

[0073] 如本文所用,除非另外指明,否则表述“A、B或C中的一者或多者”、“一个或多个A、B或C”、“A、B和C中的一者或多者”、“一个或多个A、B和C”、“选自由A、B和C组成的组”、“选自A、B和C”等可互换使用并且均是指选自由A、B和/或C组成的组,即一个或多个A、一个或多个B、一个或多个C或其任何组合。

[0074] 应理解,本公开提供了用于合成具有本文所描述的式中的任一者的化合物的方法。本公开还提供了用于根据以下方案以及实施例中所示的那些方案合成本公开的各种所公开化合物的详细方法。

[0075] 应理解,在整个说明书中,在组合物描述为具有、包括或包含特定组分的情况下,应考虑组合物还基本上由所列举的组分组成或由其组成。类似地,在方法或过程描述为具有、包括或包含特定过程步骤的情况下,所述过程还基本上由所列举的处理步骤组成或由其组成。此外,应理解,步骤的次序或用于执行某些动作的次序是不重要的,只要本发明保持可操作性。此外,可同时进行两个或更多个步骤或动作。

[0076] 应理解,本公开的合成过程可容忍多种官能基,因此可使用各种取代的起始材料。所述过程一般而言在整个过程结束时或接近结束时提供所需的最终化合物,尽管在某些情况下可能需要将化合物进一步转化为其药学上可接受的盐。

[0077] 应理解,可以多种方式使用可商购的起始材料、文献中已知的化合物或由容易制备的中间体,通过本领域技术人员已知的标准合成方法和程序,或根据本文的教示对于熟练的技术人员而言显而易见的合成方法和程序来制备本公开的化合物。可从相关科学文献或该领域的标准教科书中获得用于制备有机分子的标准合成方法与程序以及官能基转换与操纵。尽管不限于任一个或若干个来源,但诸如以引用方式并入本文的Smith,M.B.,March,J.,March’s Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure,第5版,John Wiley&Sons:New York,2001;Greene,T.W.,Wuts,P.G.M.,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley&Sons:New York,1999;R.Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers(1989);L.Fieser和M.Fieser,Fieser and Fieser’s Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1994);以及L.Paquette,编,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1995)的经典文本为本领域技术人员已知的适用且公认的有机合成参考教科书。

[0078] 本领域普通技术人员将注意到,在本文所描述的反应顺序和合成方案中,可改变某些步骤的次序,诸如保护基的引入和移除。本领域普通技术人员将认识到某些基团可能需要经由使用保护基来保护以免受反应条件的影响。保护基还可用于区分分子中的相似官能基。保护基的列表以及如何引入和移除这些基团可在Greene,T.W.,Wuts,P.G.M.,

Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley&Sons:New York,1999中找到。

[0079] 应理解,除非另外说明,否则对治疗方法的任何描述包括使用化合物来提供如本文所描述的治疗或预防,以及使用化合物来制备药剂以治疗或预防此类疾患。应理解,除非另外说明,否则对治疗方法的任何描述包括使用化合物来提供如本文所描述的治疗或预防,以及使用化合物来制备药剂以治疗此类疾患。治疗包括治疗人类或非人类动物,包括啮齿动物和其他疾病模型。

[0080] 如本文所用,术语“受试者”可与术语“有需要的受试者”互换,两者均指患有疾病或患上所述疾病的风险增加的受试者。“受试者”包括哺乳动物。哺乳动物可为例如人类或适当的非人类哺乳动物,诸如灵长类动物、小鼠、大鼠、狗、猫、牛、马、山羊、骆驼、绵羊或猪。受试者也可为鸟或禽。在一个实施方案中,哺乳动物为人类。有需要的受试者可为先前已被诊断或鉴定为患有本文所公开的疾病或病症的受试者。有需要的受试者也可为罹患本文所公开的疾病或病症的受试者。替代地,有需要的受试者可为相对于广大群体患上此类疾病或病症的风险增加的受试者(即,相对于广大群体易患上此类疾病的受试者)。有需要的受试者可患有本文所公开的难治性或抗药性疾病或病症(即,对治疗无反应或尚未对治疗作出反应的本文所公开的疾病或病症)。受试者可能在治疗开始时具有抗药性或可能在治疗期间变得具有抗药性。在一些实施方案中,有需要的受试者接受了针对本文所公开的疾病或病症的所有已知的有效疗法,但均失败了。在一些实施方案中,有需要的受试者接受了至少一种先前疗法。

[0081] 如本文所用,术语“治疗(treating/treat)”描述了出于对抗疾病、疾患或病症的目的而对受试者进行的管理和照护,并且包括施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐,以减轻疾病、疾患或病症的症状或并发症,或消除疾病、疾患或病症。术语“治疗”还可包括体外细胞或动物模型的治疗。

[0082] 应理解,提及“治疗(treating/treatment)”包括减轻已确立的疾患的症状。因此,对病况、病症或疾患的“治疗(treating/treatment)”包括:(1)延迟在可能患有或易患病况、病症或疾患但尚未经历或显示病况、病症或疾患的临床或亚临床症状的人类中出现所述病况、病症或疾患的临床症状;(2)抑制病况、病症或疾患,即遏制、减少或延迟疾病或其复发(在维持治疗的情况下)或其至少一种临床或亚临床症状的发展;或(3)缓解或减弱疾病,即引起病况、病症或疾患或其临床或亚临床症状中的至少一者的消退。

[0083] 应理解,本公开的化合物或其药学上可接受的盐还能够或还可用于预防相关疾病、疾患或病症,或用于鉴定适用于此类目的的候选物。

[0084] 如本文所用,术语“预防(preventing/prevent)”或“保护免受(protecting against)”描述减少或消除此类疾病、疾患或病症的症状或并发症的发作。

[0085] 应理解,对于本文所讨论的已知技术或等效技术的详细描述,本领域技术人员可参考一般参考文本。这些文本包括Ausubel等人,Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley and Sons,Inc.(2005);Sambrook等人,Molecular Cloning,A Laboratory Manual(第3版),Cold Spring Harbor Press,Cold Spring Harbor,New York(2000);Coligan等人,Current Protocols in Immunology,John Wiley&Sons,N.Y.;Enna等人,Current Protocols in Pharmacology,John Wiley&Sons,N.Y.;Fingl等人,The

Pharmacological Basis of Therapeutics(1975),Remington'sPharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,PA,第18版(1990)。当然,这些文本还可在完成或使用本公开的方面时参考。

[0086] 应理解,本公开还提供了药物组合物,其包含本文所描述的任何化合物与至少一种药学上可接受的赋形剂或载剂的组合。

[0087] 如本文所用,术语"药物组合物"为含有本公开的化合物的呈适合于向受试者施用的形式的制剂。在一个实施方案中,药物组合物呈散装或单位剂型。单位剂型为多种形式,包括例如胶囊、IV袋、片剂、气溶胶吸入器上的单泵或小瓶中的任一者。单位剂量组合物中的活性成分(例如所公开的化合物或其盐、水合物、溶剂合物或异构体的制剂)的量为有效量并根据所涉及的特定治疗而变化。本领域技术人员将理解,有时需要根据受试者的年龄和状况来对剂量进行常规变化。剂量还取决于施用路径。考虑了多种路径,包括口服、肺部、直肠、肠胃外,经皮、皮下、静脉内、肌肉内、腹膜内、吸入,经颊、舌下、胸膜内、鞘内、鼻内等。本公开的化合物的局部或经皮施用的剂型包括散剂、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液、贴片和吸入剂。在一个实施方案中,将活性化合物在无菌条件下与药学上可接受的载剂混合,并且与任何所需的防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0088] 如本文所用,术语"药学上可接受的"是指在合理的医学判断范围内,适用于与人类和动物组织接触而无过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症、与合理的效益/风险比相称的那些化合物、阴离子、阳离子、材料、组合物、载剂和/或剂型。

[0089] 如本文所用,术语"药学上可接受的赋形剂"是指适用于制备一般而言为安全的、无毒的且在生物学上或其他方面均无非所需影响的药物组合物的赋形剂,并且包括可接受用于兽医用途以及人类医药用途的赋形剂。如在说明书和权利要求书中所用的"药学上可接受的赋形剂"包括一种和超过一种此类赋形剂。

[0090] 应理解,本公开的药物组合物被配制以与其预期施用路径相容。施用路径的实例包括肠胃外,例如静脉内、皮内、皮下、口服(例如摄入)、吸入,经皮(局部)和经粘膜施用。用于肠胃外、皮内或皮下应用的溶液或悬浮液可包括以下组分:无菌稀释剂,诸如注射用水、盐水溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;抗菌剂,诸如苯甲醇或对羟苯甲酸甲酯;抗氧化剂,诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,诸如乙二胺四乙酸;缓冲剂,诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;以及用于调整张力的剂,诸如氯化钠或右旋糖。pH值可用酸或碱,诸如盐酸或氢氧化钠调整。肠胃外制剂可封装于安瓿、抛弃式注射器或由玻璃或塑胶制成的多剂量小瓶中。

[0091] 应理解,可以当前用于化学治疗的许多熟知的方法向受试者施用本公开的化合物或药物组合物。举例而言,本公开的化合物可注射至血流或体腔中,或口服或经由皮肤贴片施加。所选剂量应足以构成有效的治疗,但不可过高而引起不可接受的副作用。在治疗期间和治疗后的合理时段内,应优选地密切监测疾病疾患(例如本文所公开的疾病或病症)的状态和受试者的健康。

[0092] 如本文所用,术语"治疗有效量"是指用以治疗、改善或预防所鉴定疾病或疾患,或表现出可检测的治疗或抑制效果的药剂的量。可通过本领域中已知的任何测定方法来检测效果。受试者的精确有效量将取决于受试者的体重、体型和健康状况;疾患的性质和程度;以及选择用于施用的治疗剂或治疗剂的组合。对于给定情况的治疗有效量可通过在临床医

师的技能和判断范围内的常规实验来测定。

[0093] “治疗有效量”意指当施用于受试者以治疗疾病时足以实现对疾病的此类治疗的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、疾病及其严重程度以及待治疗受试者的年龄、体重等而变化。

[0094] 应理解,对于任何化合物,治疗有效量最初可在细胞(例如赘生细胞)培养物测定中,或在动物(通常为大鼠、小鼠、兔、狗或猪)模型中估算。动物模型还可用于测定适当的浓度范围和施用路径。随后可使用此类信息来测定适用于人类施用的剂量和路径。可通过细胞培养物或实验动物中的标准制药程序来测定治疗/预防功效和毒性,例如ED_{50}(对50%群体治疗有效的剂量)和LD_{50}(对50%群体致死的剂量)。毒性作用与治疗作用之间的剂量比为治疗指数,并且可表示为LD_{50}/ED_{50}比。表现出大治疗指数的药物组合物为优选的。剂量可在此范围内变化,取决于所采用的剂型、受试者的敏感性和施用路径。

[0095] 调整剂量和施用以提供足够水平的活性剂或维持所需效果。可考虑的因素包括疾病状态的严重程度、受试者的一般健康状况、受试者的年龄、体重和性别、饮食、施用时间和频率、药物组合、反应敏感性和对疗法的耐受性/反应。

[0096] 含有本公开的活性化合物的药物组合物可以通常已知的方式,例如借助于常规的混合、溶解、制粒、制糖衣丸、研和、乳化、囊封、包埋或冻干过程来制造。可使用一种或多种药学上可接受的载剂(包括促进活性化合物加工成可药用制剂的赋形剂和/或助剂)以常规方式配制药物组合物。当然,适当的制剂取决于所选施用路径。

[0097] 适用于注射用途的药物组合物包括无菌水溶液(水溶性情况下)或分散液以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。对于静脉内施用,适合的载剂包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™(BASF,Parsippany,N.J.)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,组合物必须为无菌的且应为流态的,以实现易于注射的程度。组合物在制造和储存条件下必须为稳定的,并且必须防腐以对抗诸如细菌和真菌的微生物的污染作用。载剂可为溶剂或分散介质,其包括例如水、乙醇、多元醇(例如丙三醇、丙二醇和液体聚乙二醇等),以及其适合的混合物。例如,可通过使用诸如卵磷脂的包衣、通过在分散液的情况下维持所需的粒度以及通过使用表面活性剂来维持适当的流态性。可通过各种抗细菌剂和抗真菌剂,例如对羟苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等来防止微生物的作用。在许多情况下,优选在组合物中包括等张剂,例如糖、多元醇(诸如甘露醇和山梨糖醇)和氯化钠。可通过在组合物中包含延迟吸收的剂(例如单硬脂酸铝和明胶)来延长可注射组合物的吸收。

[0098] 可通过将所需量的活性化合物并入具有上文所列举的成分中的一种或组合的适当溶剂中,根据需要,接着过滤灭菌来制备无菌可注射溶液。一般而言,通过将活性化合物并入无菌媒介物中来制备分散液,所述无菌媒介物含有碱性分散介质和来自上文所列举的成分的所需的其他成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,制备方法为真空干燥和冷冻干燥,所述干燥从其先前无菌过滤的溶液中产生活性成分加上任何额外所需成分的粉末。

[0099] 口服组合物一般而言包括惰性稀释剂或可食用的药学上可接受的载剂。所述组合物可封装于明胶胶囊中或压制成片剂。出于口服治疗施用的目的,活性化合物可掺入有赋形剂,并且以片剂、糖锭或胶囊的形式使用。口服组合物还可使用流态载剂制备以用作漱口水,其中流态载剂中的化合物口服施加并漱口,并且吐出或吞咽。可包含药学上相容的结合

剂和/或佐剂材料作为组合物的一部分。片剂、丸剂、胶囊、糖锭等可含有以下任何成分或具有类似性质的化合物中的任一者:粘合剂,诸如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂,诸如淀粉或乳糖;崩解剂,诸如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,诸如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂,诸如胶态二氧化硅;甜味剂,诸如蔗糖或糖精;或调味剂,诸如薄荷、水杨酸甲酯或橙味剂。

[0100] 对于吸入施用,化合物以气溶胶喷雾剂的形式从压力容器或分配器,或喷雾器中递送,所述压力容器或分配器含有适合的推进剂,例如气体,诸如二氧化碳。

[0101] 全身施用还可通过经粘膜或经皮方式进行。对于经粘膜或经皮施用,制剂中使用适于待渗透的障壁的渗透剂。此类渗透剂是大本领域中通常已知的,并且包括例如用于经粘膜施用的洗涤剂、胆盐和夫西地酸衍生物。经粘膜施用可通过使用鼻喷雾剂或栓剂来完成。对于经皮施用,将活性化合物配制成本领域中通常已知的软膏、油膏、凝胶或乳膏。

[0102] 活性化合物可用药学上可接受的载剂来制备,所述载剂将保护化合物免于从体内快速消除,诸如控制释放制剂,包括植入物和微囊化递送系统。可使用可生物降解的生物相容性聚合物,诸如乙烯/乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原蛋白、聚原酸酯和聚乳酸。制备此类制剂的方法对于本领域技术人员将为显而易见的。材料还可从Alza Corporation和Nova Pharmaceuticals,Inc商购获得。脂质体悬浮液(包括靶向感染细胞的具有针对病毒抗原的单克隆抗体的脂质体)还可用作药学上可接受的载剂。这些悬浮液可根据本领域技术人员已知的方法,例如如美国专利号4,522,811中所描述的方法来制备。

[0103] 为了方便施用和剂量均匀性,将口服或肠胃外组合物配制成剂量单位形式是尤其有利的。如本文所用的剂量单位形式是指适合作为用于待治疗受试者的单元剂量的物理离散单位;每个单位含有被计算以产生所需治疗效果的预定量的活性化合物以及所需的药物载剂。本公开的剂量单位形式的规格决定于并直接取决于活性化合物的独特特征和待实现的特定治疗效果。

[0104] 在治疗应用中,根据本公开使用的药物组合物的剂量根据剂、接受者受试者的年龄、体重和临床疾患,以及施用疗法的临床医师或行医者的经验和判断,以及影响所选剂量的其他因素而变化。一般而言,剂量应足以导致本文所公开的疾病或病症的症状减缓并优选消退,并且还优选导致疾病或病症完全消退。药剂的有效量为提供临床医师或其他合格观测者所注意到的客观可鉴定的改善的量。存活和生长的改善表明消退。如本文所用,术语“剂量有效方式”是指在受试者或细胞中产生所需生物效应的活性化合物的量。

[0105] 应理解,药物组合物可与施用说明一起包括于容器、包装或分配器中。

[0106] 应理解,对于能够进一步形成盐的本公开的化合物,所有这些形式还考虑在要求保护的本公开的范围内。

[0107] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸式盐或碱式盐而修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基(诸如胺)的矿物酸盐或有机酸盐、酸性残基(诸如羧酸)的碱盐或有机盐等。药学上可接受的盐包括例如由无毒的无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。举例而言,此类常规无毒盐包括但不限于衍生自选自以下的无机酸和有机酸的那些盐:2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢盐、碳酸、柠檬酸、乙二胺四乙酸、乙烷二磺酸、1,2-乙磺酸、延胡索酸、葡萄庚酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、乙二

醇对胺苯肿酸(glycollyarsanilic)、己基间苯二酚酸、海巴明酸(hydrabamic)、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、马来酸、苹果酸、苦杏仁酸、甲磺酸、萘磺酸(napsylic)、硝酸、草酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、碱式乙酸(subacetic)、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、鞣酸、酒石酸、甲苯磺酸和常见的胺酸,例如甘氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、精氨酸等。

[0108] 在一些实施方案中,药学上可接受的盐为钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、二乙胺盐、胆碱盐、葡甲胺盐、苄乙二胺盐、三木甲胺盐、氨盐、精氨酸盐或赖氨酸盐。

[0109] 药学上可接受的盐的其他实例包括己酸、环戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、粘康酸等。本公开还涵盖当存在于母体化合物中的酸性质子由金属离子(例如碱金属离子、碱土离子或铝离子)替换;或与有机碱,诸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、三木甲胺、N-甲基葡糖胺等配位时形成的盐。在盐形式中,应理解,化合物与盐的阳离子或阴离子之比可为1:1,或除1:1之外的任何比,例如3:1、2:1、1:2或1:3。

[0110] 化合物或其药学上可接受的盐是口服,经鼻,经皮、肺部、吸入,经颊、舌下、腹膜内、皮下、肌肉内、静脉内、直肠、胸膜内、鞘内和肠胃外施用。在一个实施方案中,化合物是口服施用的。本领域技术人员将认识到某些施用路径的优点。

[0111] 例如,可在阴离子与本文所公开的被取代化合物上的带正电基团(例如氨基)之间形成盐。适合的阴离子包括氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硫酸氢根、氨基磺酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲磺酸根、三氟乙酸根、谷氨酸根、葡萄糖醛酸根、戊二酸根、苹果酸根、马来酸根、琥珀酸根、延胡索酸根、酒石酸根、甲苯磺酸根、水杨酸根、乳酸根、萘磺酸根和乙酸根(例如三氟乙酸根)。

[0112] 如本文所用,术语“药学上可接受的阴离子”是指适用于形成药学上可接受的盐的阴离子。同样,还可在阳离子与本文所公开的被取代化合物上的带负电基团(例如羧酸根)之间形成盐。适合的阳离子包括钠离子、钾离子、镁离子、钙离子和铵阳离子,诸如四甲基铵离子或二乙胺离子。本文所公开的被取代化合物还包括含有季氮原子的盐。

[0113] 应理解,本公开的化合物,例如化合物的盐,可以水合或非水合(无水)形式或作为与其他溶剂分子的溶剂合物形式存在。水合物的非限制性实例包括一水合物、二水合物等。溶剂合物的非限制性实例包括乙醇溶剂合物、丙酮溶剂合物等。

[0114] 如本文所用,术语“溶剂合物”意指含有化学计量或非化学计量量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物倾向于在结晶固态中捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂合物。如果溶剂为水,则形成的溶剂合物为水合物;并且如果溶剂为醇,则形成的溶剂合物为醇化物。水合物是由一个或多个水分子与一个物质分子结合形成的,其中水保持其分子状态为H_2O。

[0115] 如本文所用,术语“类似物”是指结构上与另一种相似但组成略有不同的化合物(如由不同元素的原子替换一个原子或在存在特定官能基的情况下,或一个官能基由另一官能基替换)。因此,类似物为在功能和外观上相似或相当,但在结构或来源上与参考化合物不同的化合物。

[0116] 如本文所用,术语“衍生物”是指具有共享核心结构并被如本文所描述的各种基团

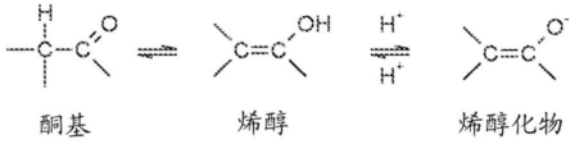
取代的化合物。

[0117] 如本文所用,术语“生物电子等排体”是指由一个原子或一组原子与另一大致相似的原子或原子组交换产生的化合物。生物电子等排体替换的目的为产生一种与母体化合物具有相似生物学特性的新化合物。生物电子等排体替换可基于物理化学或拓扑学。羧酸生物电子等排体的实例包括但不限于酰基磺酰胺、四唑、磺酸盐和膦酸盐。参见例如,Patani and LaVoie,Chem.Rev.96,3147-3176,1996。

[0118] 还应理解,具有本文所公开的式中的任一者的某些化合物可以溶剂化以及非溶剂化形式,诸如例如水合形式存在。适合的药学上可接受的溶剂合物为例如水合物,诸如半水合物、一水合物、二水合物或三水合物。

[0119] 对式(I)的提及可包括式(I)的子式,例如式(Ix)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)和(Iq)。

[0120] 具有本文所公开的式中的任一者的化合物可以多种不同的互变异构形式存在,并且对式(I)的化合物的提及包括所有此类形式。为避免疑义,在化合物可以若干种互变异构形式中的一种存在并且仅具体描述或显示一种的情况下,所有其他互变异构形式仍然由式(I)包涵。互变异构形式的实例包括酮基形式、烯醇形式和烯醇化物形式,例如在以下互变异构对中:酮/烯醇(下文所示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇和硝基/异硝基。

[0121] 

[0122] 含有胺官能基的具有本文所公开的式中的任一者的化合物还可形成N-氧化物。本文对含有胺官能基的式(I)的化合物的提及还包括N-氧化物。当化合物含有若干个胺官能基时,一个或超过一个氮原子可被氧化以形成N-氧化物。N-氧化物的特定实例为叔胺的N-氧化物或含氮杂环的氮原子。N-氧化物可由用氧化剂(诸如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸))处理对应胺来形成,参见例如Jerry March的Advanced Organic Chemistry,第4版,Wiley Interscience,pages。更具体地,N-氧化物可由L.W.Deady(Syn.Comm.1977,7,509-514)的程序制备,其中胺化合物与间氯过氧苯甲酸(mCPBA),例如在惰性溶剂(诸如二氯甲烷)中反应。

[0123] 如本文所用,术语“异构现象”意指具有相同分子式但其原子的键结次序或其原子在空间中的排列不同的化合物。原子在空间中的排列不同的异构体称为“立体异构体”。不为彼此镜像的立体异构体称为“非对映异构体”,并且彼此为非重叠镜像的立体异构体称为“对映异构体”或有时称为光学异构体。含有等量的具有相反手性的个别对映异构形式的混合物称为“外消旋混合物”。

[0124] 如本文所用,术语“手性中心”是指与四个不同取代基键结的碳原子。

[0125] 如本文所用,术语“手性异构体”意指具有至少一个手性中心的化合物。具有超过一个手性中心的化合物可作为个别非对映异构体或非对映异构体的混合物,称为“非对映异构体混合物”存在。当存在一个手性中心时,立体异构体可由该手性中心的绝对构型(R或S)表征。绝对构型是指附接至手性中心的取代基的空间排列。与所考虑的手性中心附接的取代基根据Cahn、Ingold和Prelog.的Sequence Rule(Cahn等人,

Angew.Chem.Inter.Edit.1966,5,385;errata511;Cahn等人,Angew.Chem.1966,78,413;Cahn和Ingold,J.Chem.Soc.1951(London),612;Cahn等人,Experientia 1956,12,81;Cahn,J.Chem.Educ.1964,41,116)进行排序。

[0126] 如本文所用,术语“几何异构体”意指由于围绕双键或环烷基接头(例如1,3-环丁基)的受阻旋转而存在的非对映异构体。这些构型的名称通过前缀顺式和反式,或Z和E来区分,表明根据Cahn Ingold Prelog规则,基团位于分子中双键的同一侧或相反侧。

[0127] 应理解,本公开的化合物可描绘为不同的手性异构体或几何异构体。还应理解,当化合物具有手性异构或几何异构形式时,所有异构形式均意图包括于本公开的范围内,并且化合物的命名不排除任何异构形式,应理解,并非所有异构体都可具有相同水平的活性。

[0128] 应理解,在本公开中讨论的结构和其他化合物包括其所有阻转异构体。还应理解,并非所有阻转异构体均可具有相同水平的活性。

[0129] 如本文所用,术语“阻转异构体”为一种类型的立体异构体,其中两种异构体的原子在空间上排列不同。阻转异构体的存在归因于大基团围绕中心键的旋转受阻而导致旋转受限。此类阻转异构体通常作为混合物存在,但由于色谱技术的最新进展,在选择情况下,分离两种阻转异构体的混合物为可能的。

[0130] 如本文所用,术语“互变异构体”为两种或更多种结构异构体中的一者,所述结构异构体以平衡形式存在并且容易从一种异构形式转化为另一异构形式。此转化导致氢原子的正式迁移,伴随着相邻共轭双键的转换。互变异构体作为溶液中互变异构体组的混合物存在。在可能发生互变异构的溶液中,将实现互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比取决于若干个因素,包括温度、溶剂和pH值。通过互变异构可相互转换的互变异构体的概念称为互变异构现象。在可能的各种类型的互变异构现象中,通常观测到两种。在酮基-烯醇互变异构现象中,电子和氢原子同时发生移动。环-链互变异构现象是由于糖链分子中的醛基(-CHO)与相同分子中的一个羟基(-OH)反应而产生的环状(环形)形式,如由葡萄糖所示。

[0131] 应理解,本公开的化合物可描绘为不同的互变异构体。还应理解,当化合物具有互变异构形式时,所有互变异构形式均意图包括于本公开的范围内,并且化合物的命名不排除任何互变异构体形式。应理解,某些互变异构体可具有比其他互变异构体更高水平的活性。

[0132] 具有相同分子式但原子的键结性质或次序或原子在空间中的排列不同的化合物称为“异构体”。原子在空间中的排列不同的异构体称为“立体异构体”。不为彼此镜像的立体异构体称为“非对映异构体”,并且彼此为非重叠镜像的立体异构体称为“对映异构体”。例如,当化合物具有不对称中心时,其与四个不同的基团键结,可能出现一对对映异构体。对映异构体可通过其不对称中心的绝对构型表征并由Cahn和Prelog的R-测序和S-测序规则描述,或由分子旋转偏振光平面的方式描述并称为右旋或左旋(即,分别为(+)-异构体或(-)-异构体)。手性化合物可作为个别对映异构体或作为其混合物存在。含有等比例对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。

[0133] 本公开的化合物可具有一个或多个不对称中心;因此,此类化合物可作为个别(R)-或(S)-立体异构体或其混合物产生。除非另外说明,否则说明书和权利要求书中对特定化合物的描述或命名意图包括个别对映异构体及其混合物,外消旋的或其他形式。用于测定立体化学和分离立体异构体的方法为本领域中熟知的(参见“Advanced Organic

Chemistry”,第4版J.March,John Wiley and Sons,New York,2001的第4章中的讨论),例如通过由光学活性起始材料合成或通过解析外消旋形式。本公开的一些化合物可具有几何异构中心(E-异构体和Z-异构体)。

[0134] 因此,本公开包括当通过有机合成获得时以及当借助于其前药的裂解而在人体或动物体内获得时,如上文所定义的具有本文所公开的式中的任一者的那些化合物。因此,本公开包括通过有机合成方式产生的具有本文所公开的式中的任一者的化合物,以及借助于前体化合物的代谢在人体或动物体内产生的此类化合物,即,具有本文所公开的式中的任一者的化合物可为合成产生的化合物或代谢产生的化合物。

[0135] 根据多种因素选择使用化合物的剂量方案,所述因素包括受试者的类型、物种、年龄、体重、性别和医学疾患;待治疗疾患的严重程度;施用路径;受试者的肾和肝功能;以及所用特定化合物或其盐。普通的熟练医师或兽医可容易地测定并开出有效量的预防、对抗或遏制疾患进展所需的药物。普通的熟练医师或兽医可容易地测定并开出有效量的对抗或遏制疾患进展所需的药物。

[0136] 可在Remington:the Science and Practice of Pharmacy,第19版,Mack Publishing Co.,Easton,PA(1995)中找到用于配制和施用本公开的所公开化合物的技术。在一个实施方案中,本文所描述的化合物及其药学上可接受的盐与药学上可接受的载剂或稀释剂组合用于药物制剂中。适合的药学上可接受的载剂包括惰性固体填充剂或稀释剂和无菌水溶液或有机溶液。化合物将以足以提供本文所描述范围内的所需剂量的量存在于此类药物组合物中。

[0137] 除非另外说明,否则本文所用的所有百分比和比率均以重量计。本公开的其他特征和优点从不同的实例中显而易见。所提供的实例说明了在实践本公开中适用的不同组分和方法。实例并不限制所要求保护的本公开。基于本公开,熟练的技术人员可鉴定且采用适用于实践本公开的其他组分和方法。

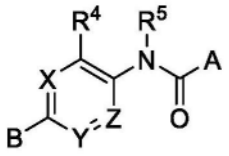
[0138] 在本文所描述的合成方案中,为简单起见,化合物可绘制成具有一种特定构型。此类特定构型不应解释为将本公开限制为一种或另一种异构体、互变异构体、位置异构体或立体异构体,还不应解释为其排除异构体、互变异构体、位置异构体或立体异构体的混合物;然而,应理解,给定的异构体、互变异构体、位置异构体或立体异构体可具有比另一种异构体、互变异构体、位置异构体或立体异构体更高水平的活性。

[0139] 本文所引用的所有出版物和专利文档均以引用的方式并入本文,就好像各此类出版物或文档被具体且个别地指示以引用的方式并入本文一样。对出版物和专利文档的引用并不意味着承认任一者为相关的先前技术,也不构成对其内容或日期的任何承认。现已借助于书面描述而描述了本发明,本领域技术人员将认识到本发明可在各种实施方案中实践,并且前文描述和下文实施例是出于说明而非限制所附权利要求书的目的。

[0140] 如本文所用,短语“本公开的化合物”是指本文一般地和具体地公开的那些化合物。

[0141] 本公开的化合物

[0142] 在一些方面,本公开尤其提供了一种式(I)的化合物:

[0143]  (I)，

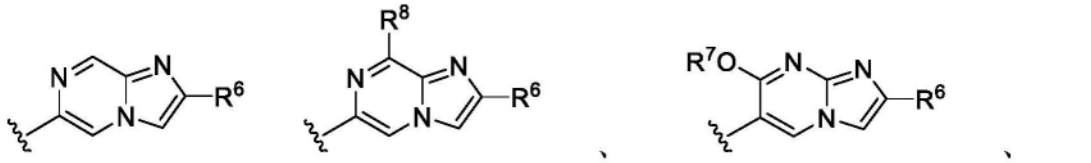
[0144] 或其药学上可接受的盐，其中：

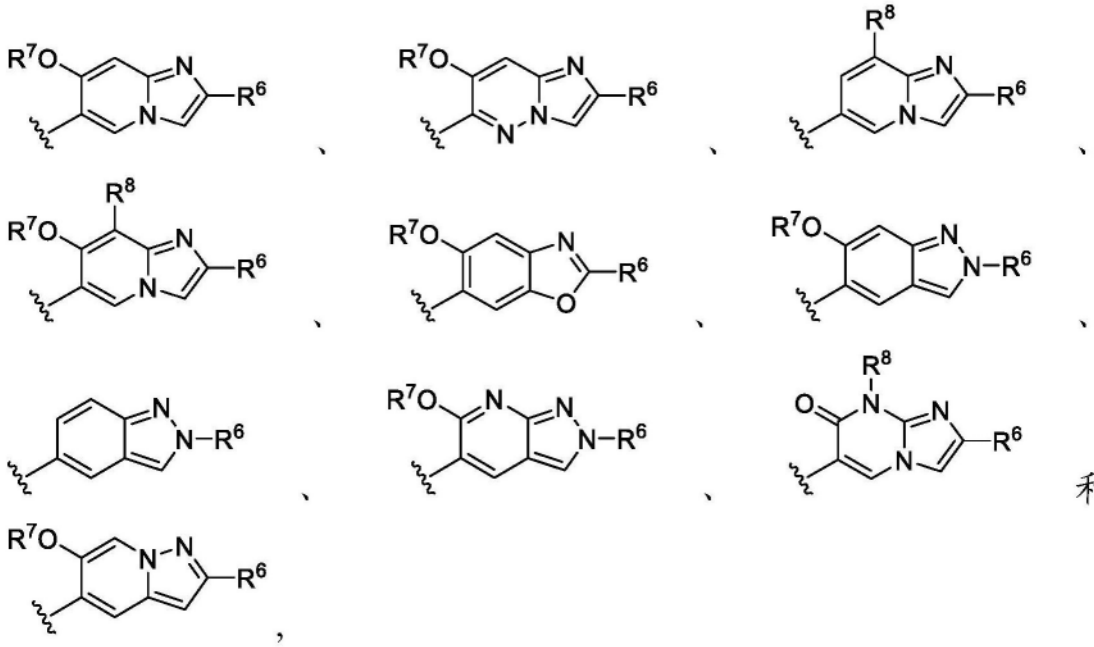
[0145] X＝N或CR^1；Y＝N或CR^2；Z＝N或CR^3；

[0146] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地选自由以下组成的组：H、卤素、羟基、氰基、-COOH、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6环烷氧基、C_3-C_8环烷基、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)-C_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)-N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基、C_3-C_8环烷基或NH_2取代；

[0147] R^5为H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基；

[0148] A选自由以下组成的组：

[0149] 

[0150] 

和

[0151] 其中A任选地被1-4个R^9取代；

[0152] R^6为C_1-C_3烷基或C_1-C_3卤烷基；

[0153] R^7为H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤烷基、C_1-C_6环烷基或杂环烷基，其中杂环烷基任选地被1-3个独立地选自卤素和C_1-C_6烷基的取代基取代；

[0154] R^8为卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤烷基或C_1-C_6环烷基；

[0155] 各R^9独立地选自由以下组成的组：卤素、羟基、氰基、-COOH、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8环烷氧基、C_3-C_8环烷基、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)-C_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)-C(O)-C_1-C_6烷

基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)-N(C_1-C_6烷基)$_2$,其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基、C_3-C_8环烷基或NH_2取代;

[0156] B为未通过氮原子连接至式(I)的杂环烷基,其任选地被1至6个R^{12}取代;或

[0157] B为$NR^{10}R^{11}$,其中

[0158] R^{10}为-$(CH_2)_{0-3}$芳基、-$(CH_2)_{0-3}$杂芳基、包含至少1个氮环原子的-$(CH_2)_{0-3}$杂环烷基或包含至少一个氮原子的C_1-C_8杂烷基,各R^{10}任选地被1至6个R^{12}取代;并且

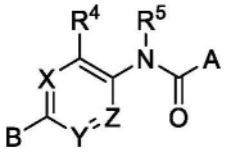
[0159] R^{11}为氢、C_{1-7}烷基、C_{1-7}卤烷基或C_{3-8}环烷基;或

[0160] R^{10}和R^{11}与其所附接的氮原子一起形成包含1、2或3个总氮环原子和0或1个选自O和S的额外环杂原子的杂环烷基,并且所述杂环烷基任选地被1至6个R^{12}取代;

[0161] 各R^{12}独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基、氰基、-COOH、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、-$(CH_2)_{0-2}$-C_3-C_8环烷基、-$(CH_2)_{0-2}$-SO_2-C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂亚烷基-C_3-C_8环烷基、-O-C_3-C_8环烷基、-4-7元单环杂环烷基、C_1-C_6杂亚烷基-(4-7元单环杂环烷基)、-O-(4-7元单环杂环烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$-(4-7元单环杂环烷基)、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)-C_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)-N(C_1-C_6烷基)$_2$,其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基或NH_2取代,并且其中所述环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6烷氧基或NH_2取代;或

[0162] 同一碳上的两个R^{12}可一起作为酮基(=O)。

[0163] 在一些方面,本公开尤其提供了一种式(I)的化合物:

[0164] 

(I),

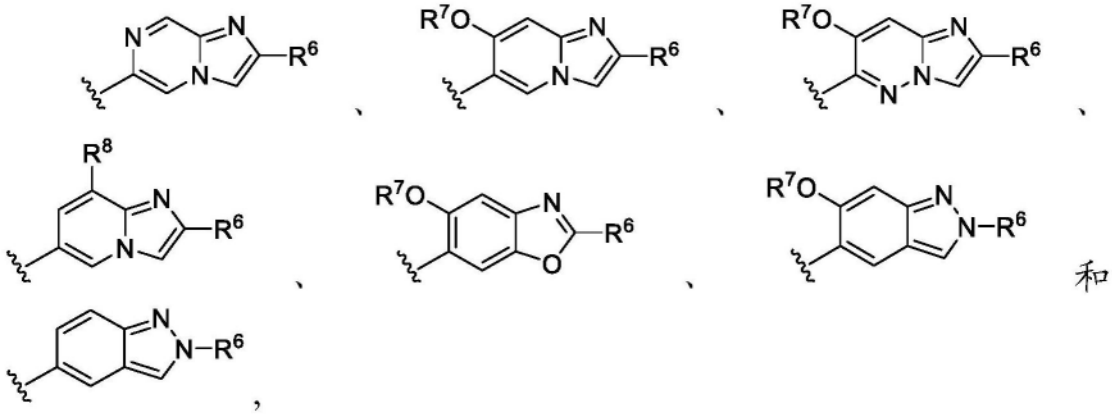
[0165] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0166] X=N或CR^1;Y=N或CR^2;Z=N或CR^3;

[0167] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地选自由以下组成的组:H、卤素、羟基、氰基、-COOH、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6环烷氧基、C_3-C_8环烷基、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)-C_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)-N(C_1-C_6烷基)$_2$,其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基、C_3-C_8环烷基或NH_2取代;

[0168] R^5为H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基;

[0169] A选自由以下组成的组:

[0170] 

[0171] 其中A任选地被1-4个R^9取代;

[0172] R^6为C_1-C_3烷基或C_1-C_3卤烷基;

[0173] R^7为H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤烷基、C_1-C_6环烷基或杂环烷基,其中杂环烷基任选地被1-3个独立地选自卤素和C_1-C_6烷基的取代基取代;

[0174] R^8为卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤烷基或C_1-C_6环烷基;

[0175] 各R^9独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基、氰基、-COOH、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8环烷氧基、C_3-C_8环烷基、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)-C_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)-N(C_1-C_6烷基)$_2$,其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基、C_3-C_8环烷基或NH_2取代;

[0176] B为$NR^{10}R^{11}$,其中

[0177] R^{10}为包含1个氮环原子的-$(CH_2)_{0-1}$杂环烷基,任选地被1至6个R^{12}取代;并且

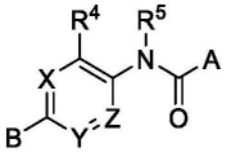
[0178] R^{11}为氢、C_{1-7}烷基、C_{1-7}卤烷基或C_{3-8}环烷基;或

[0179] R^{10}和R^{11}与其所附接的氮原子一起形成包含1、2或3个总氮环原子和0或1个选自O和S的额外环杂原子的杂环烷基,并且所述杂环烷基任选地被1至6个R^{12}取代;

[0180] 各R^{12}独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基、氰基、-COOH、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、-$(CH_2)_{0-2}$-C_3-C_8环烷基、C_1-C_6杂亚烷基-C_3-C_8环烷基、-O-C_3-C_8环烷基、4-7元单环杂环烷基、C_1-C_6杂亚烷基-(4-7元单环杂环烷基)、-O-(4-7元单环杂环烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$-(4-7元单环杂环烷基)、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)-C_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)-N(C_1-C_6烷基)$_2$,其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基或NH_2取代,并且其中所述环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6烷氧基或NH_2取代;或

[0181] 同一碳上的两个R^{12}可一起作为酮基(=O)。

[0182] 在一些方面,本公开尤其提供了一种式(I)的化合物:

[0183]  (I),

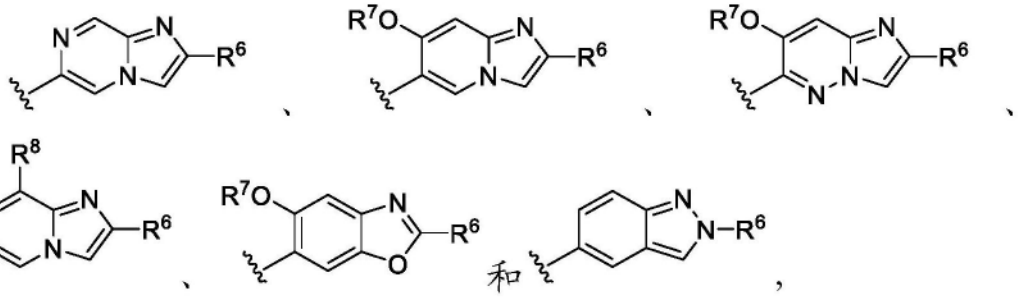
[0184] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0185] X＝N或CR^1;Y＝N或CR^2;Z＝N或CR^3;

[0186] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地选自由以下组成的组:H、卤素、羟基、氰基、-COOH、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6环烷氧基、C_3-C_8环烷基、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)-C_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)-N(C_1-C_6烷基)$_2$,其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基、C_3-C_8环烷基或NH_2取代;

[0187] R^5为H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基;

[0188] A选自由以下组成的组:

[0189] 

[0190] 其中A任选地被1-4个R^9取代;

[0191] R^6为C_1-C_3烷基或C_1-C_3卤烷基;

[0192] R^7为H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤烷基、C_1-C_6环烷基或杂环烷基;

[0193] R^8为卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤烷基或C_1-C_6环烷基;

[0194] 各R^9独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基、氰基、-COOH、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8环烷氧基、C_3-C_8环烷基、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)-C_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)-N(C_1-C_6烷基)$_2$,其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基、C_3-C_8环烷基或NH_2取代;

[0195] B为$NR^{10}R^{11}$,其中

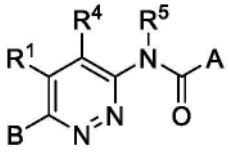
[0196] R^{10}为包含1个氮环原子的-$(CH_2)_{0-1}$杂环烷基,任选地被1至6个R^{12}取代;并且

[0197] R^{11}为氢、C_{1-7}烷基、C_{1-7}卤烷基或C_{3-8}环烷基;或

[0198] R^{10}和R^{11}与其所附接的氮原子一起形成包含1、2或3个总氮环原子和0或1个选自O和S的额外环杂原子的杂环烷基,并且所述杂环烷基任选地被1至6个R^{12}取代;

[0199] 各R^{12}独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基、氰基、-COOH、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、-$(CH_2)_{0-2}$-C_3-C_8环烷基、5-6元单环杂环烷基、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)-C_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)-N(C_1-C_6烷基)$_2$,其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基或NH_2取代,并且其中所述环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或NH_2取代。

[0200] 在一些方面,本公开尤其提供了一种式(Ix)的化合物:

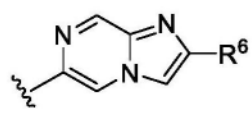
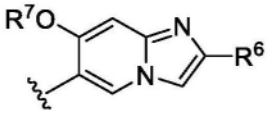
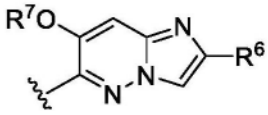
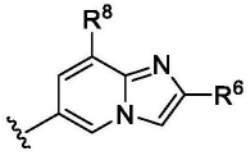
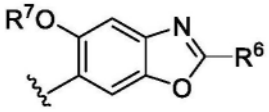
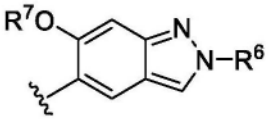
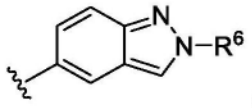
[0201]  (Ix),

[0202] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0203] R^1和R^4各自独立地选自由以下组成的组:H、卤素、羟基、氰基、-COOH、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6环烷氧基、C_3-C_8环烷基、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)-C_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)-N(C_1-C_6烷基)$_2$,其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基、C_3-C_8环烷基和NH_2取代;

[0204] R^5为H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基;

[0205] A选自由以下组成的组:

[0206] 、、、、、和,

[0207] 其中A任选地被1-4个R^9取代;

[0208] R^6为C_1-C_3烷基或C_1-C_3卤烷基;

[0209] R^7为H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤烷基、C_1-C_6环烷基或杂环烷基,其中杂环烷基任选地被1-3个独立地选自卤素和C_1-C_6烷基的取代基取代;

[0210] R^8为卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤烷基或C_1-C_6环烷基;

[0211] 各R^9独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基、氰基、-COOH、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8环烷氧基、C_3-C_8环烷基、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)-C_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)-N(C_1-C_6烷基)$_2$,其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基、C_3-C_8环烷基或NH_2取代;

[0212] B为$NR^{10}R^{11}$,其中

[0213] R^{10}为包含1个氮环原子的-$(CH_2)_{0-1}$杂环烷基,任选地被1至6个R^{12}取代;并且

[0214] R^{11}为氢、C_{1-7}烷基、C_{1-7}卤烷基或C_{3-8}环烷基;或

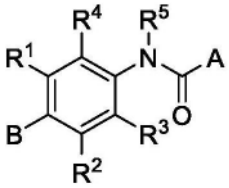
[0215] R^{10}和R^{11}与其所附接的氮原子一起形成包含1、2或3个总氮环原子和0或1个选自O和S的额外环杂原子的单环或双环杂环烷基,并且所述杂环烷基任选地被1至6个R^{12}取代;

[0216] 各R^{12}独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基、氰基、-COOH、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、-$(CH_2)_{0-2}$-C_3-C_8环烷基、C_1-C_6杂亚烷基-C_3-C_8环烷基、-O-C_3-C_8环烷基、4-7元单环杂环烷基、C_1-C_6杂亚烷基-(4-7元单环杂环烷基)、-O-(4-7元单环杂环烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$-(4-7元单环杂环烷基)、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)-C_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)-N(C_1-C_6烷基)$_2$,其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基或NH_2取代,并且其中所述环烷基和杂环烷基任选地被一个

或多个卤素、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6烷氧基或NH_2取代;或

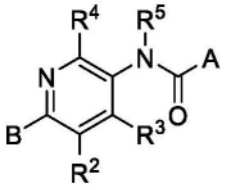
[0217] 同一碳上的两个R^{12}可一起作为酮基(=O)。

[0218] 在一些实施方案中,X、Y和Z中的0、1或2个为N。在一些实施方案中,化合物为式(Ia)化合物,

[0219] 
(Ia),

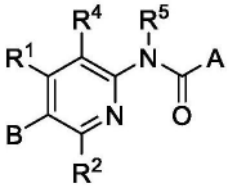
[0220] 或其药学上可接受的盐。

[0221] 在一些实施方案中,化合物为式(Ib)化合物,

[0222] 
(Ib),

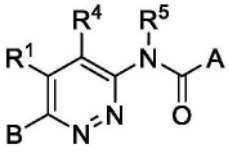
[0223] 或其药学上可接受的盐。

[0224] 在一些实施方案中,化合物为式(Ic)化合物,

[0225] 
(Ic),

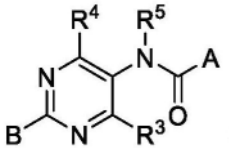
[0226] 或其药学上可接受的盐。

[0227] 在一些实施方案中,化合物为式(Id)化合物,

[0228] 
(Id),

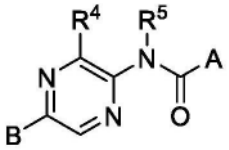
[0229] 或其药学上可接受的盐。

[0230] 在一些实施方案中,化合物为式(Ie)化合物,

[0231] 
(Ie),

[0232] 或其药学上可接受的盐。

[0233] 在一些实施方案中,化合物为式(If)化合物,

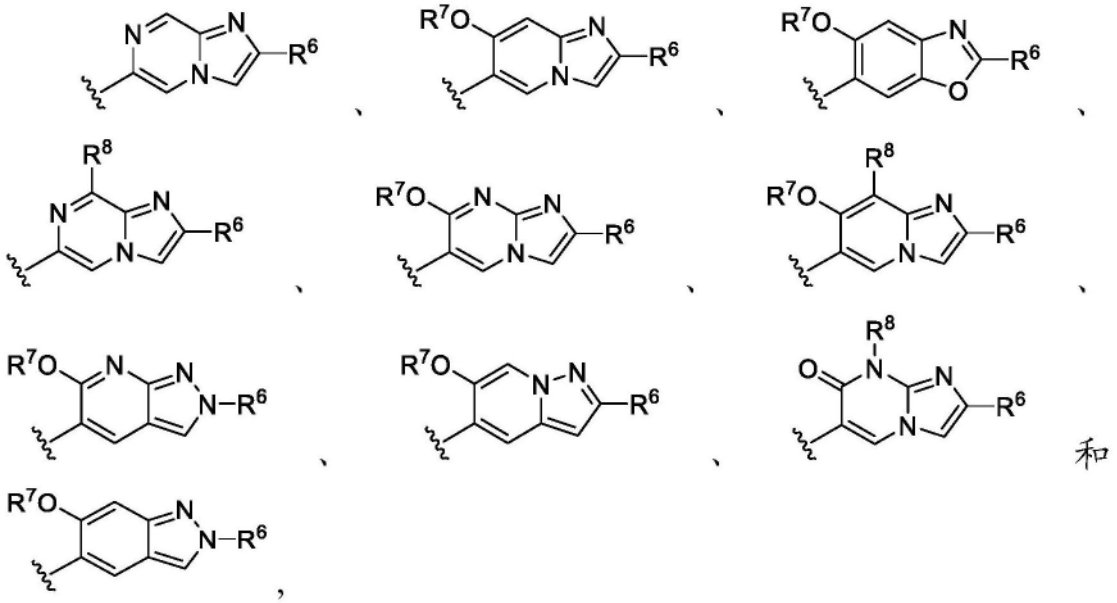
[0234] 
(If),

[0235] 或其药学上可接受的盐。

[0236] 在一些实施方案中,R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地选自由以下组成的组:H、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤烷基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6环烷氧基。在一些实施方案中,R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地选自由以下组成的组:H、卤素、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^1、R^2、R^3和R^4各自为H。

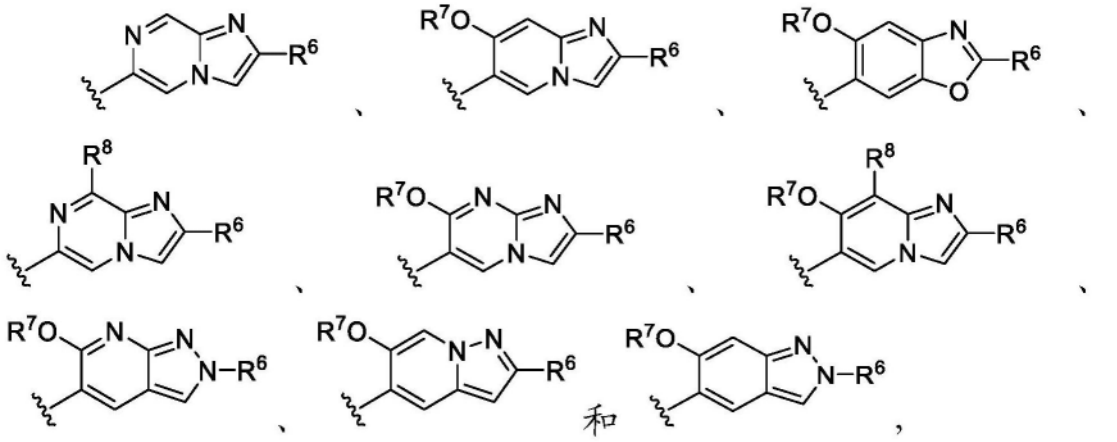
[0237] 在一些实施方案中,R^5为H。

[0238] 在一些实施方案中,A选自由以下组成的组:

[0239] 

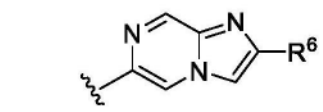
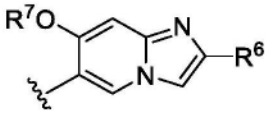
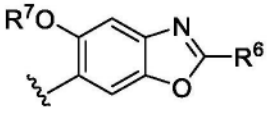
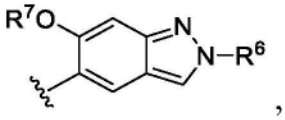
[0240] 其中A任选地被1-3个R^9取代。

[0241] 在一些实施方案中,A选自由以下组成的组:

[0242] 

[0243] 其中A任选地被1-3个R^9取代。

[0244] 在一些实施方案中,A选自由以下组成的组:

[0245] 、、和，

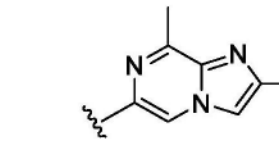
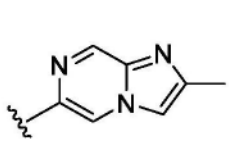
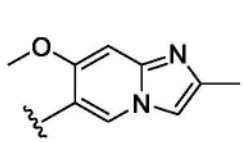
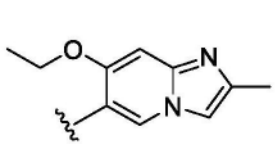
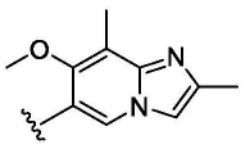
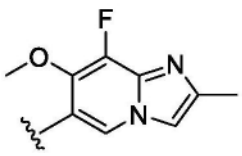
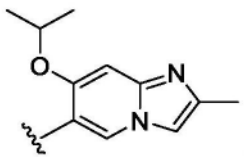
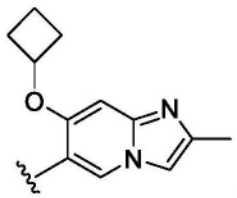
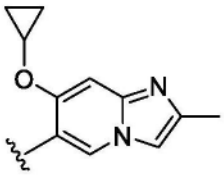
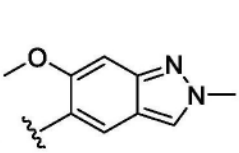
[0246] 其中A任选地被1-3个R^9取代。

[0247] 在一些实施方案中，A被选自由卤素和C_1-C_6烷基组成的组的一个R^9取代。在一些实施方案中，A不被R^9取代。

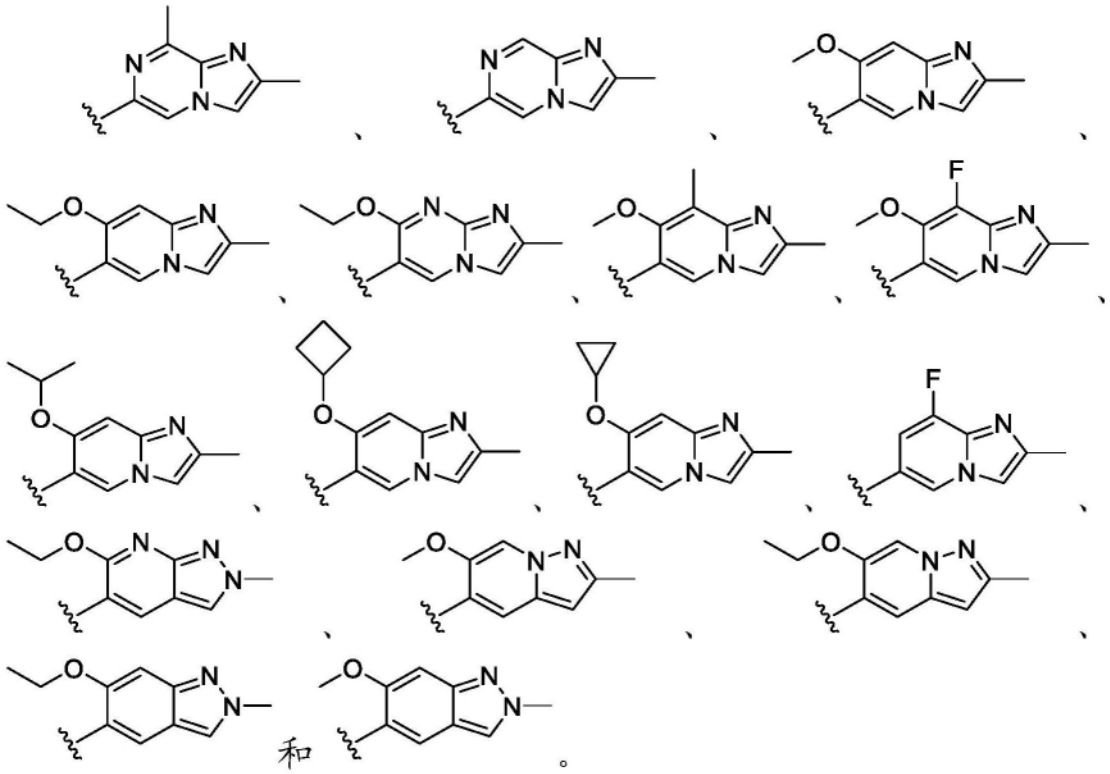
[0248] 在一些实施方案中，R^6为Me。

[0249] 在一些实施方案中，R^7为C_1-C_6烷基、C_1-C_6环烷基或杂环烷基。在一些实施方案中，R^7为Me、Et、异丙基或环丁基。

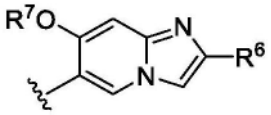
[0250] 在一些实施方案中，A选自由以下组成的组：

[0251] 、、、、、、、、、和。

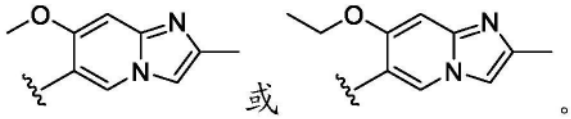
[0252] 在一些实施方案中，A选自由以下组成的组：

[0253] 

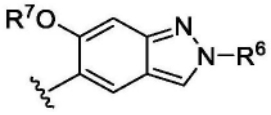
[0254] 在一些实施方案中,A为

[0255] 

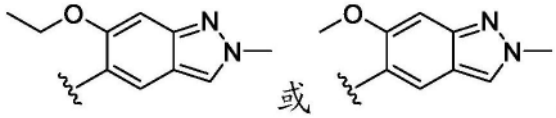
[0256] 在一些实施方案中,A为

[0257] 

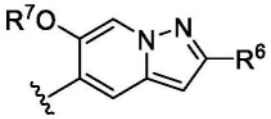
[0258] 在一些实施方案中,A为

[0259] 

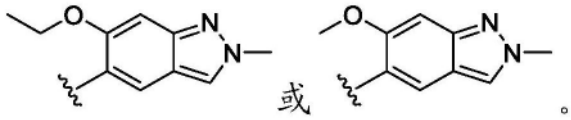
[0260] 在一些实施方案中,A为

[0261] 

[0262] 在一些实施方案中,A为

[0263] 

[0264] 在一些实施方案中,A为

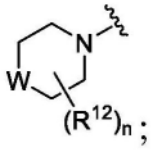
[0265]  或 。

[0266] 在一些实施方案中,B为$NR^{10}R^{11}$,其中

[0267] R^{10}和R^{11}与其所附接的氮原子一起形成包含1、2或3个总氮环原子和0或1个选自O和S的额外环杂原子的杂环烷基,并且所述杂环烷基任选地被1、2、3或4个R^{12}取代。

[0268] 在一些实施方案中,R^{10}和R^{11}与其所附接的氮原子一起形成具有1或2个总氮环原子和0或1个选自O和S的额外环杂原子的4-7个环原子的单环杂环烷基,并且所述杂环烷基任选地被1、2、3或4个R^{12}取代。

[0269] 在一些实施方案中,B为

[0270]  ;

[0271] W为NR^{13}或$CR^{14}R^{14}$;

[0272] R^{13}选自由以下组成的组:氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基和-$(CH_2)_{0-2}$-C_3-C_8环烷基,其中烷基、烯基、炔基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基或NH_2取代,并且其中所述环烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或NH_2取代;

[0273] 各R^{14}独立地为H或R^{12};并且

[0274] n=0、1、2、3或4。

[0275] 在一些实施方案中,各R^{12}独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基、4-7元单环杂环烷基、C_1-C_6杂烷基和C_1-C_6烷基,其中烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基、C_3-C_8环烷基或NH_2取代,并且杂环烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基或C_1-C_6烷基取代;并且

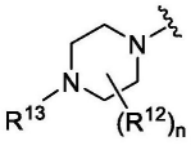
[0276] R^{13}为H或未取代的C_1-C_6烷基。

[0277] 在一些实施方案中,各R^{12}独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基和C_1-C_6烷基,其中烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基、C_3-C_8环烷基或NH_2取代;并且

[0278] R^{13}为H或未取代的C_1-C_6烷基。

[0279] 在一些实施方案中,各R^{12}独立地为C_1-C_6烷基。

[0280] 在一些实施方案中,B为

[0281]  。

[0282] 在一些实施方案中,R^{13}为H或未取代的C_1-C_6烷基。

[0283] 在一些实施方案中,各R^{12}独立地为C_1-C_6烷基。

[0284] 在一些实施方案中,B为包含1、2或3个总氮环原子和0或1个选自O和S的额外环杂原子的6-14元双环杂环烷基,并且所述杂环烷基任选地被1、2、3或4个R^{12}取代。

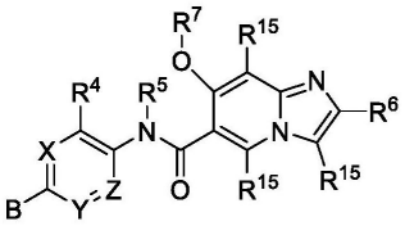
[0285] 在一些实施方案中,各R^{12}独立地为C_1-C_6烷基。

[0286] 在一些实施方案中,B为$NR^{10}R^{11}$并且R^{11}为氢、C_{1-7}烷基、C_{1-7}卤烷基或C_{3-8}环烷基。

[0287] 在一些实施方案中,R^{11}为H或C_{1-7}烷基,并且R^{10}为包含至少一个氮原子的C_1-C_8杂烷基。

[0288] 在一些实施方案中,R^{10}为包含至少1个氮环原子的-$(CH_2)_{0-3}$杂环烷基,各R^{10}任选地被1至6个R^{12}取代。

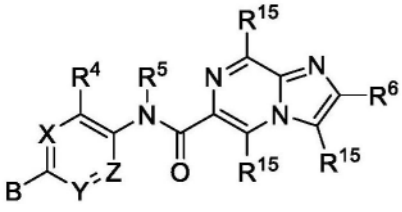
[0289] 在一些实施方案中,化合物为式(Ig)化合物

[0290]  (Ig),

[0291] 或其药学上可接受的盐,

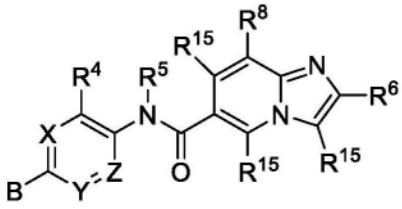
[0292] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0293] 在一些实施方案中,化合物为式(Ih)化合物

[0294]  (Ih),

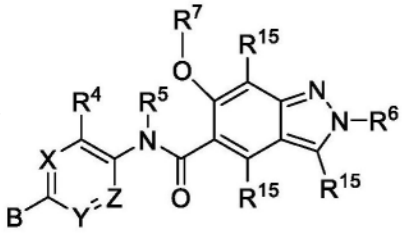
[0295] 或其药学上可接受的盐,

[0296] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0297] 在一些实施方案中,化合物为式(Ii)化合物  (Ii),

[0298] 或其药学上可接受的盐,

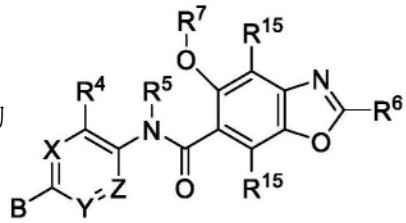
[0299] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0300] 在一些实施方案中,化合物为式(Ij)化合物  (Ij),

[0301] 或其药学上可接受的盐,

[0302] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0303] 在一些实施方案中,化合物为式(Ik)化合物

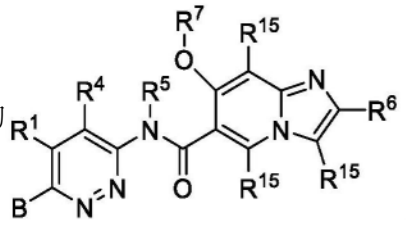


(Ik),

[0304] 或其药学上可接受的盐,

[0305] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0306] 在一些实施方案中,化合物为式(Im)化合物

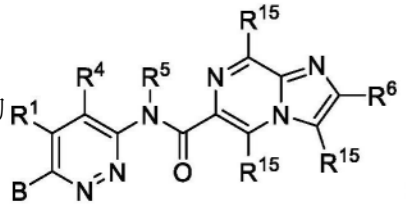


(Im),

[0307] 或其药学上可接受的盐,

[0308] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0309] 在一些实施方案中,化合物为式(In)化合物

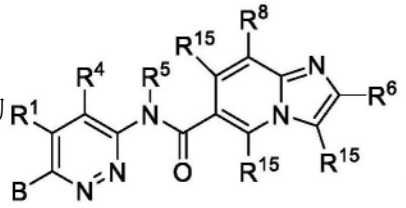


(In),

[0310] 或其药学上可接受的盐,

[0311] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0312] 在一些实施方案中,化合物为式(Io)化合物



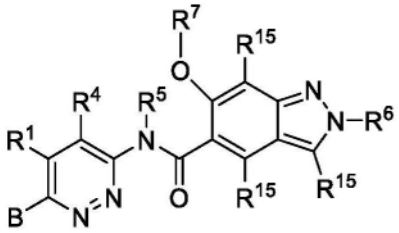
(Io),

[0313] 或其药学上可接受的盐,

[0314] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0315] 在一些实施方案中,化合物为式(Ip)化合物

[0316]

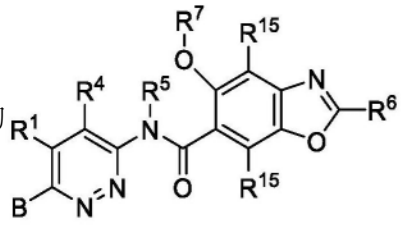


(Ip),

[0317] 或其药学上可接受的盐,

[0318] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0319] 在一些实施方案中,化合物为式(Iq)化合物

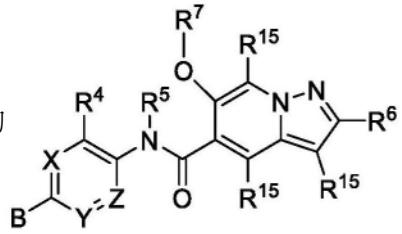


(Iq),

[0320] 或其药学上可接受的盐,

[0321] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0322] 在一些实施方案中,化合物为式(Ir)化合物

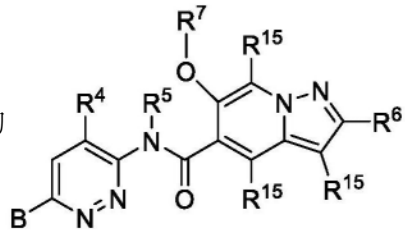


(Ir),

[0323] 或其药学上可接受的盐,

[0324] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0325] 在一些实施方案中,化合物为式(Is)化合物

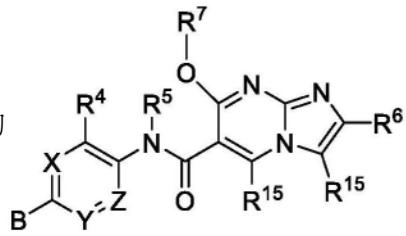


(Is),

[0326] 或其药学上可接受的盐,

[0327] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0328] 在一些实施方案中,化合物为式(It)化合物



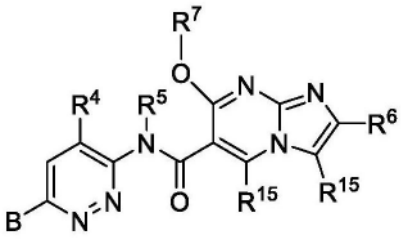
(It),

[0329] 或其药学上可接受的盐,

[0330] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0331] 在一些实施方案中,化合物为式(Iu)化合物

[0332]



(Iu),

[0333] 或其药学上可接受的盐,

[0334] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0335] 在一些实施方案中,化合物是选自表1的化合物。

[0336] 在一些方面,本公开提供了一种药物组合物,其包含本公开的化合物,或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0337] 在一些方面,本公开提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗或预防本文所公开的疾病或病症的药剂中的用途。

[0338] 在一些方面,本公开提供了一种制备本公开的化合物的方法。

[0339] 在一些方面,本公开提供了一种制备化合物的方法,其包括本文所描述的一个或多个步骤。

[0340] 在一些实施方案中,化合物选自表1中所描述的化合物及其药学上可接受的盐。

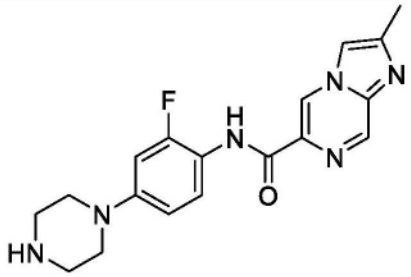
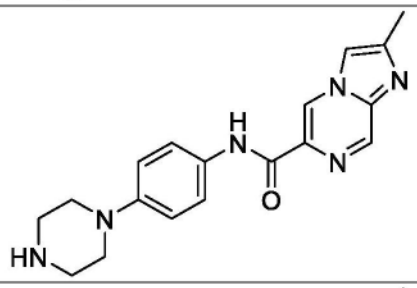
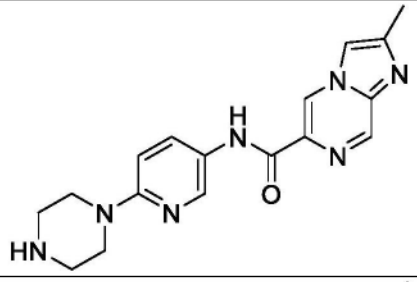
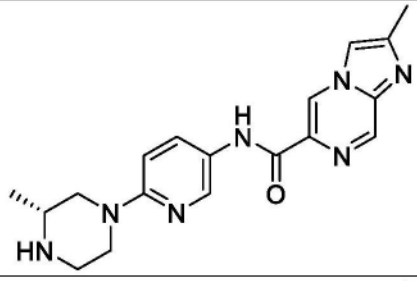
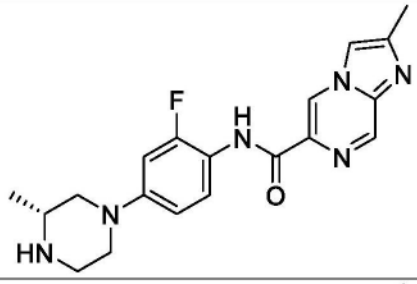
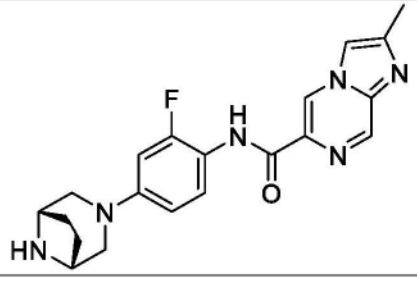
[0341] 在一些实施方案中,化合物选自表1中所描述的化合物。

[0342] 表1.本公开的示例性化合物

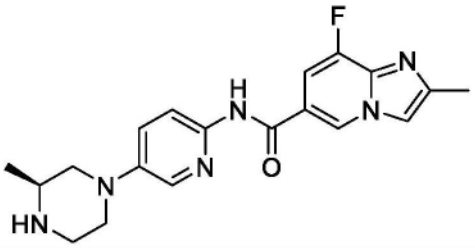
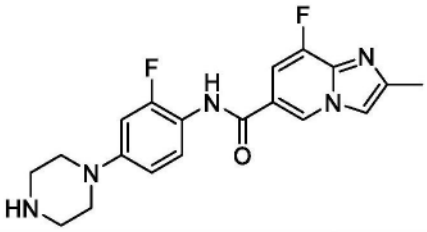
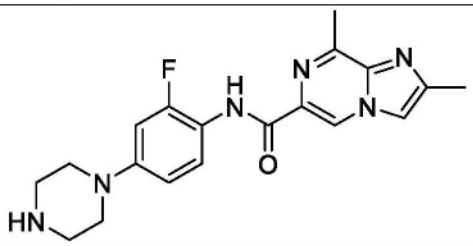
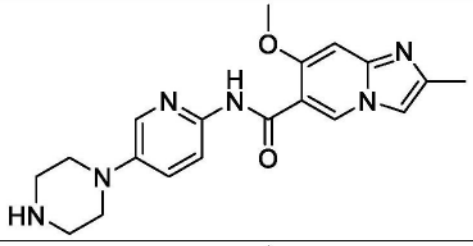
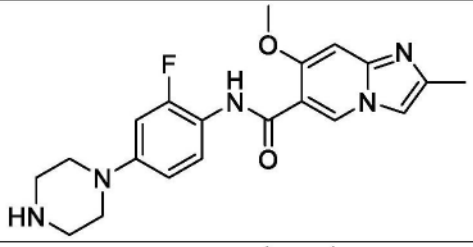
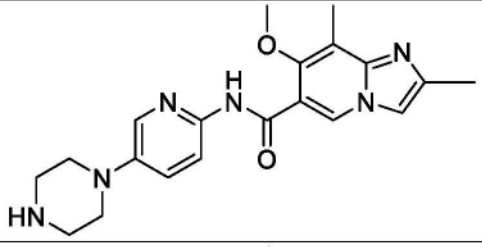
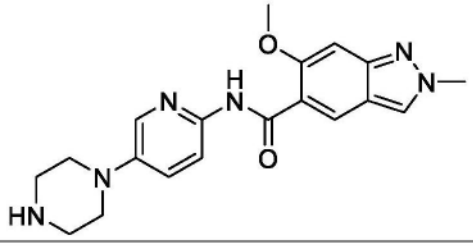
[0343]

化合物	结构

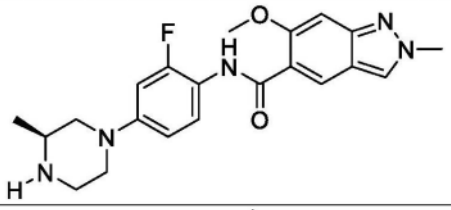
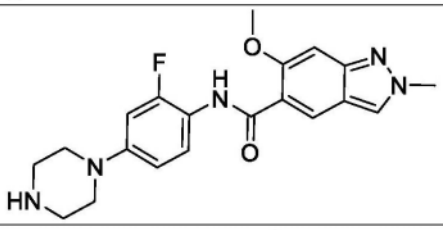
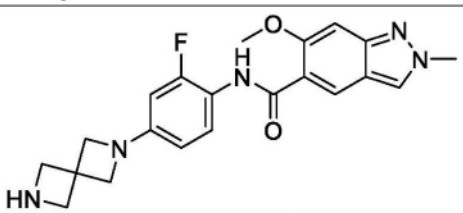
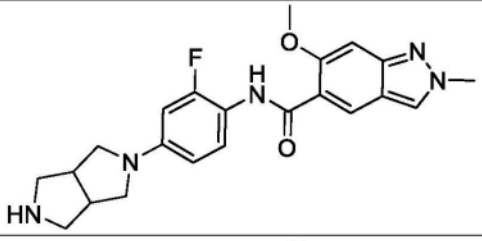
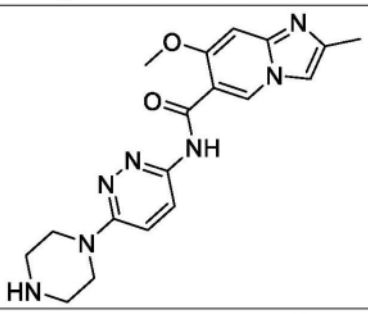
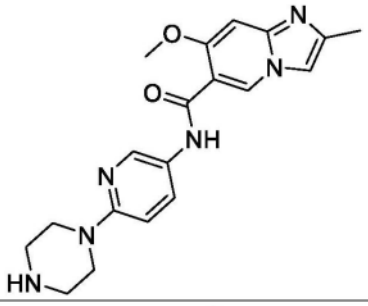
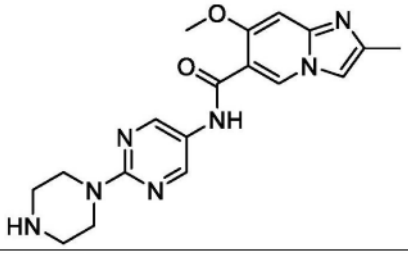
[0344]

101	
102	
103	
104	
105	
106	

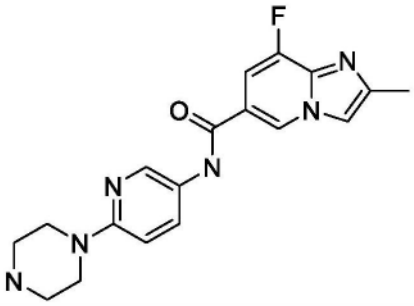
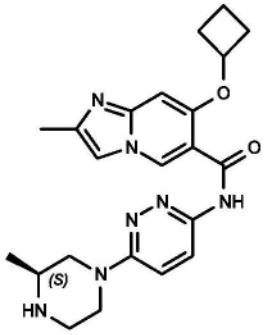
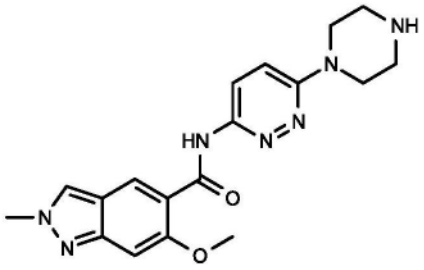
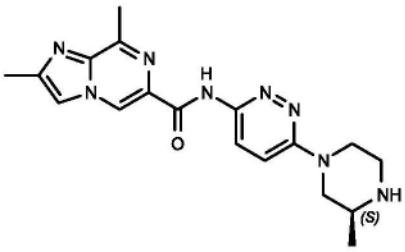
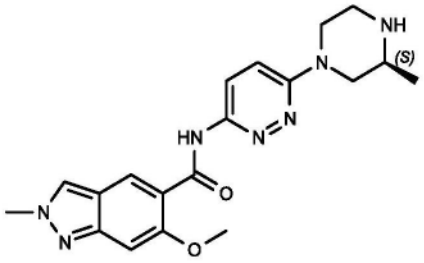
[0345]

107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	

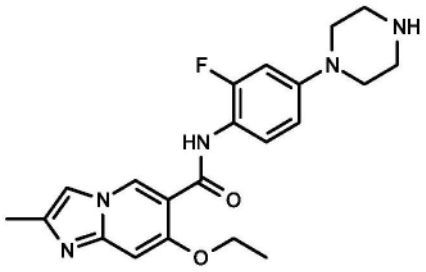
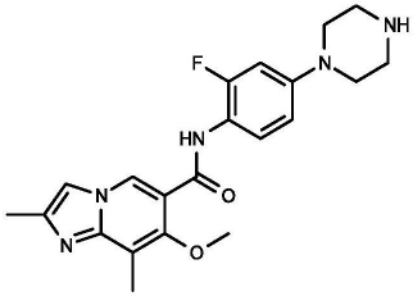
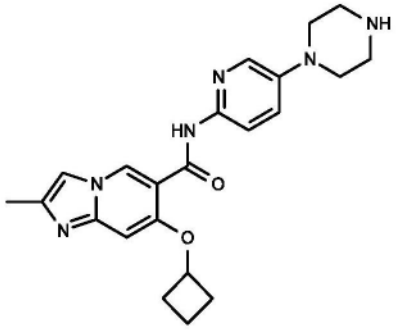
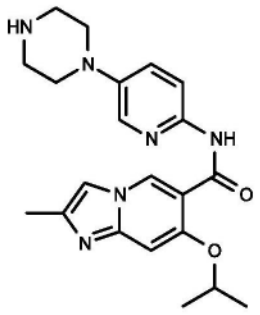
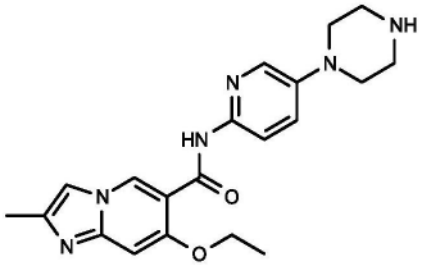
[0346]

114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

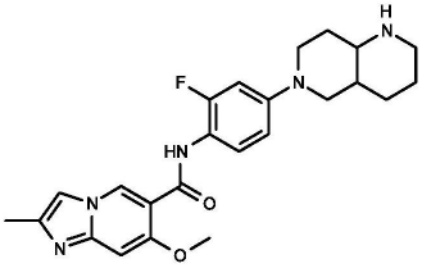
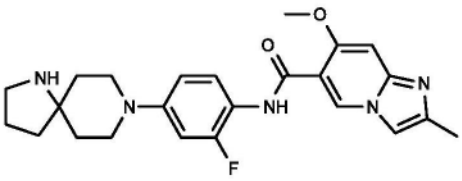
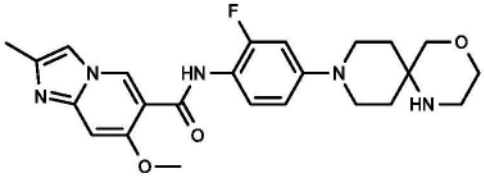
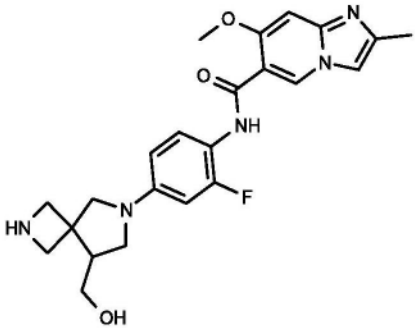
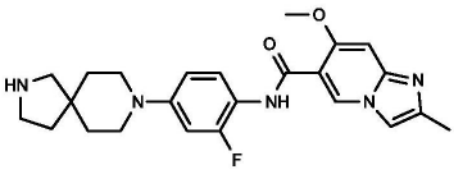
[0347]

121	
122	
123	
124	
125	

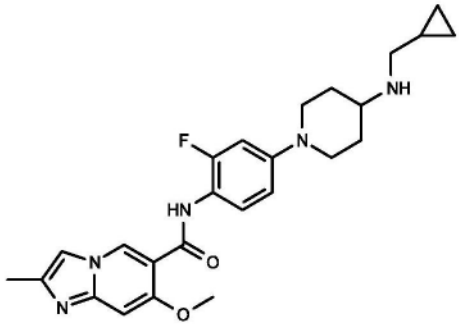
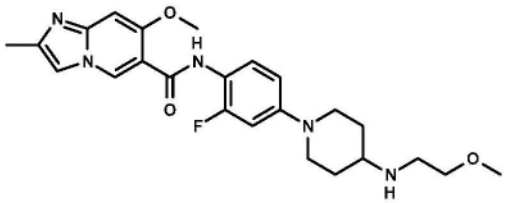
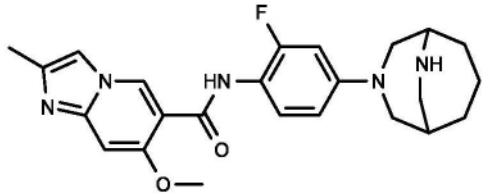
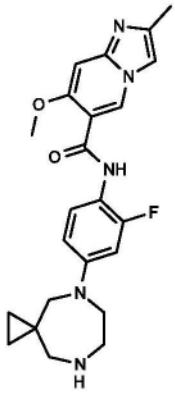
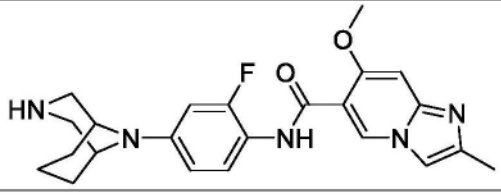
[0348]

126	
127	
128	
129	
130	

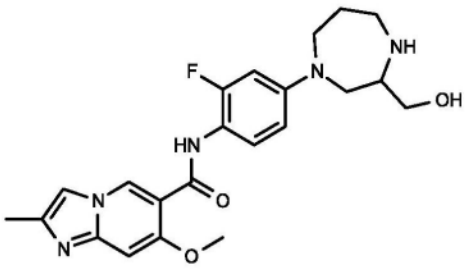
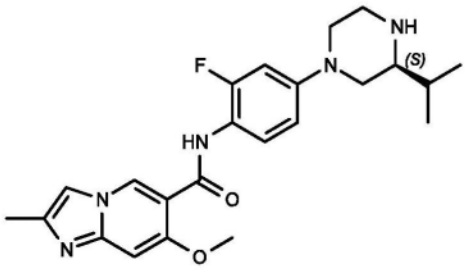
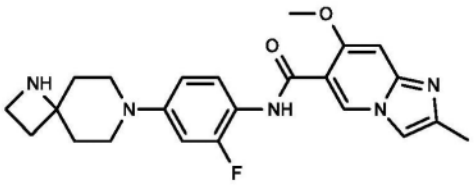
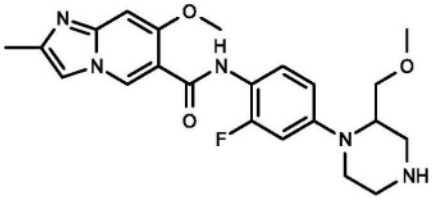
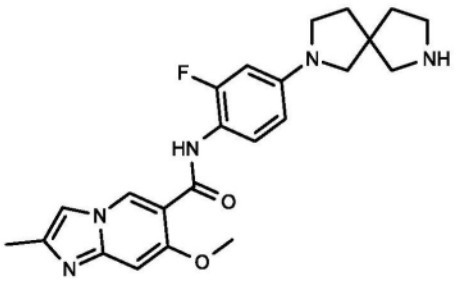
[0349]

131	
132	
133	
134	
135	

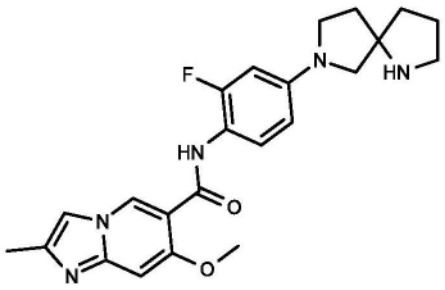
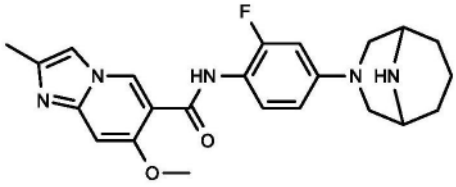
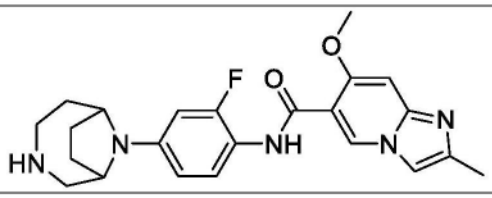
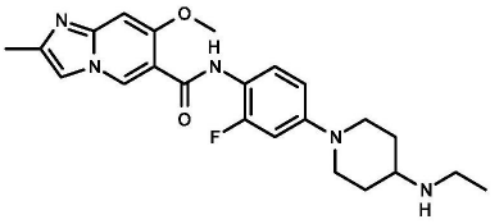
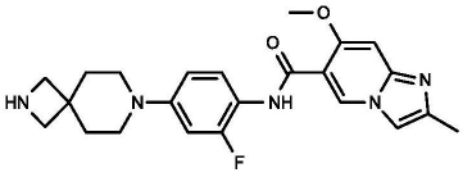
[0350]

136	
137	
138	
139	
140	

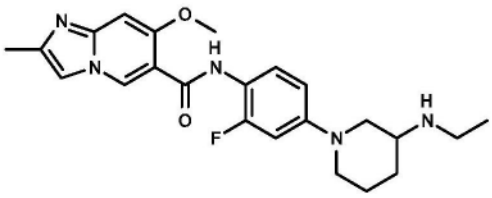
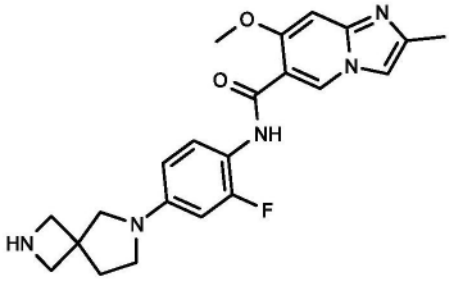
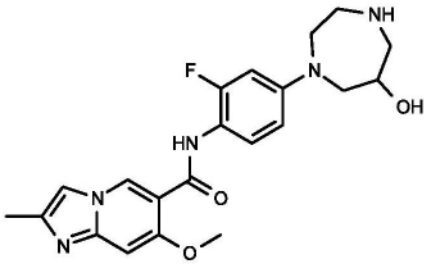
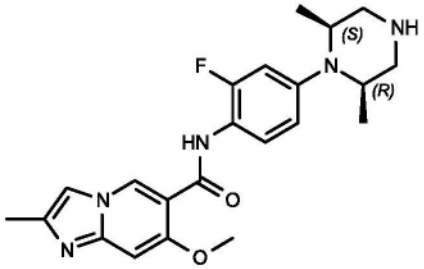
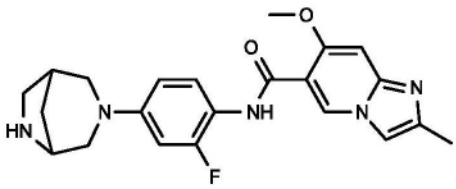
[0351]

141	
142	
143	
144	
145	

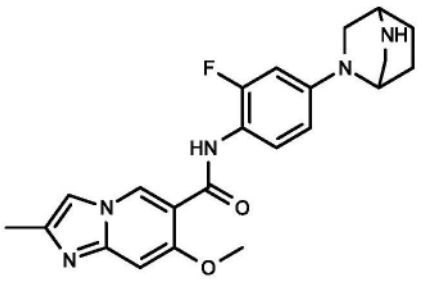
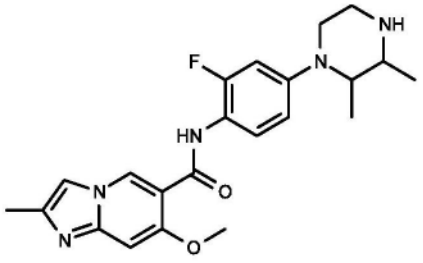
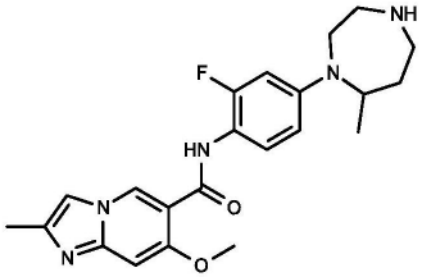
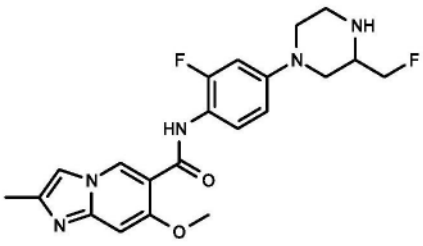
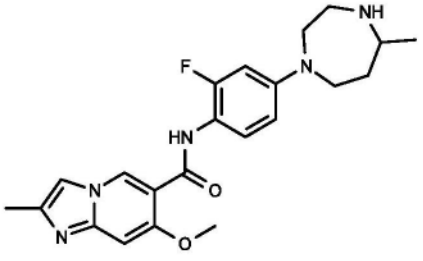
[0352]

146	
147	
148	
149	
150	

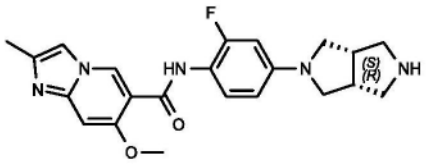
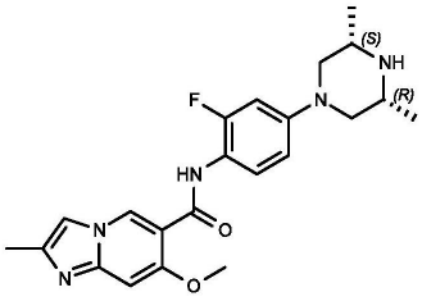
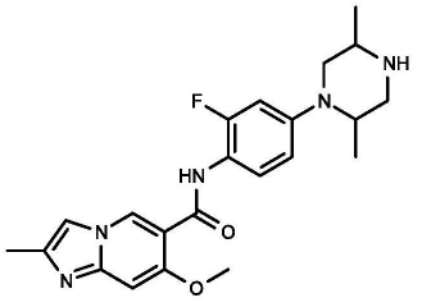
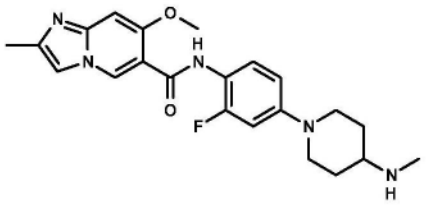
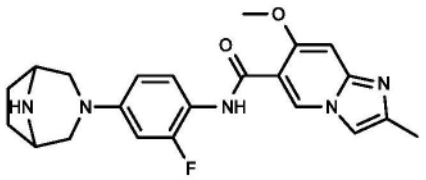
[0353]

151	
152	
153	
154	
155	

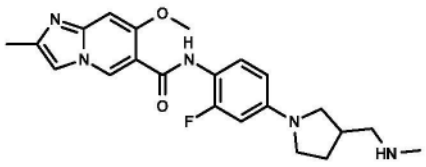
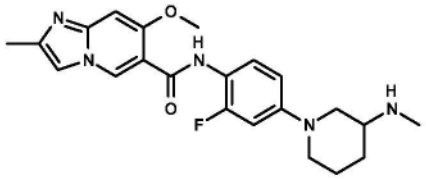
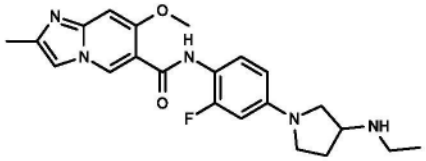
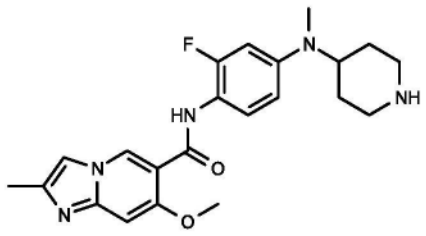
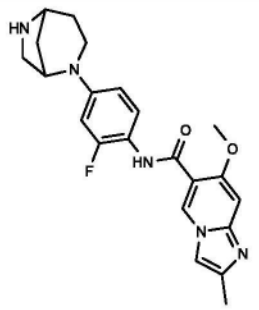
[0354]

156	
157	
158	
159	
160	

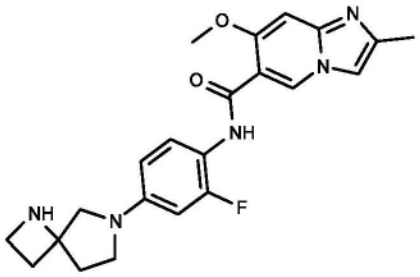
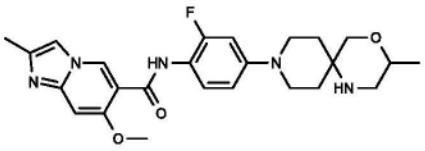
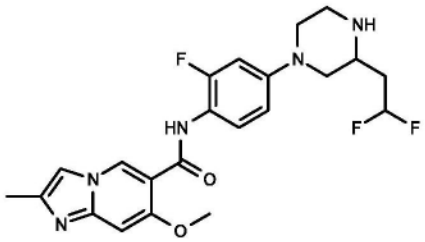
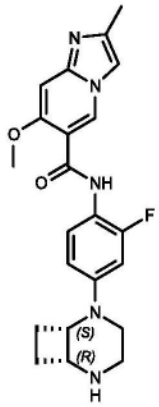
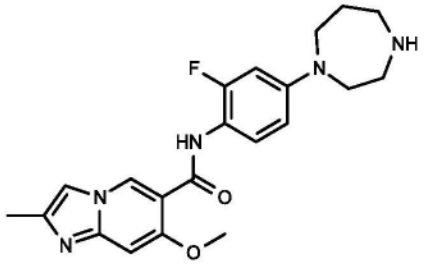
[0355]

161	
162	
163	
164	
165	

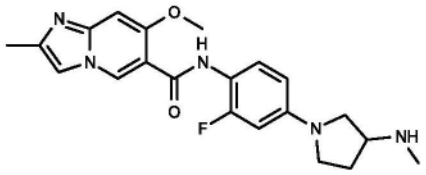
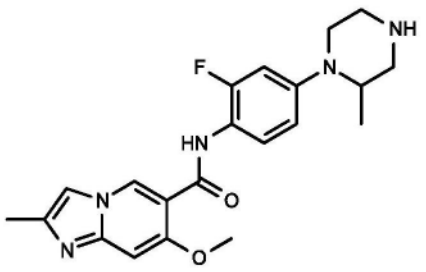
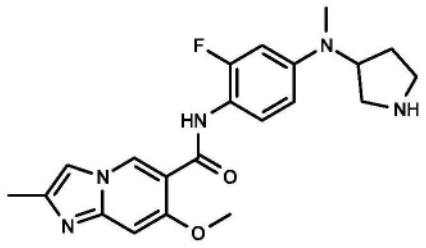
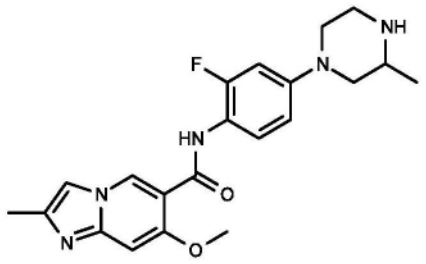
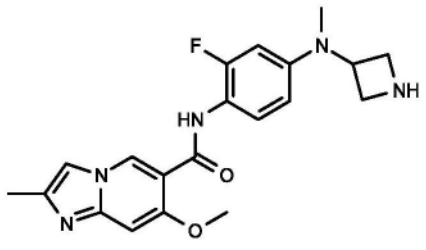
[0356]

166	
167	
168	
169	
170	

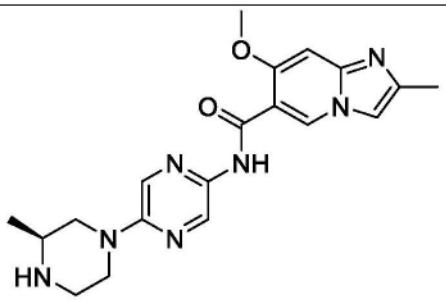
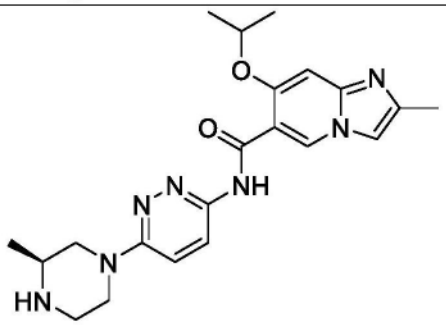
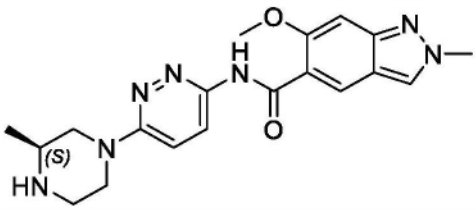
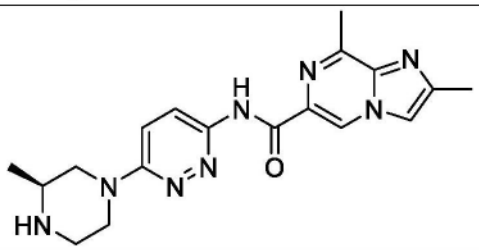
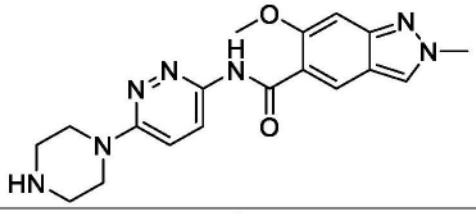
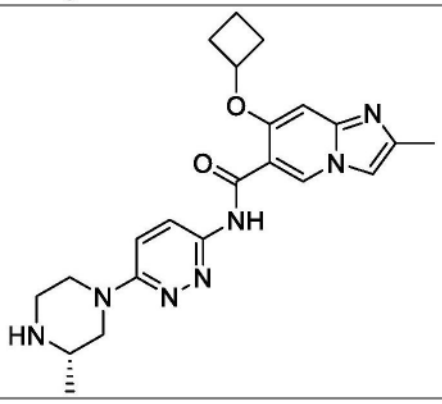
[0357]

171	
172	
173	
174	
175	

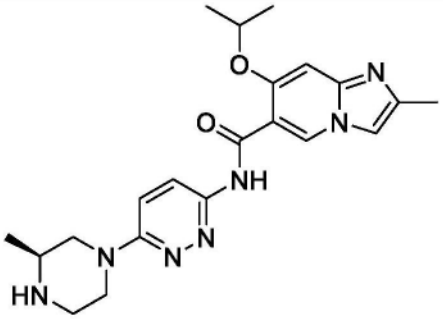
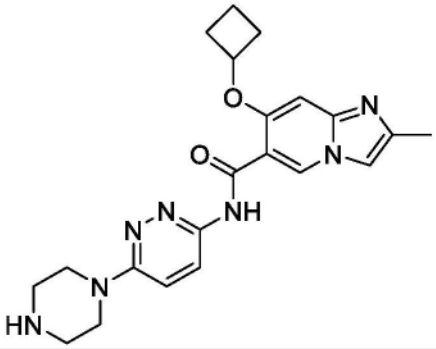
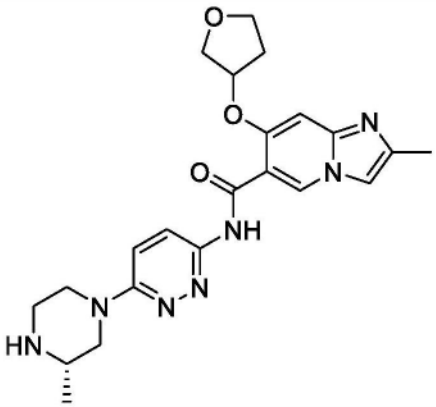
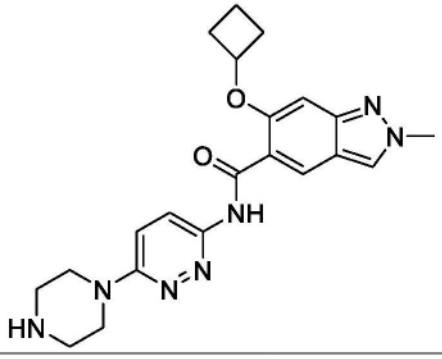
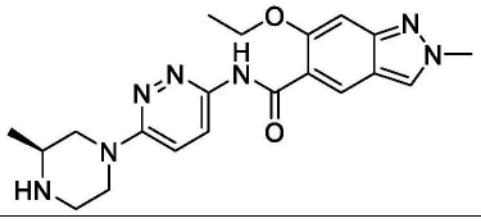
[0358]

176	
177	
178	
179	
180	

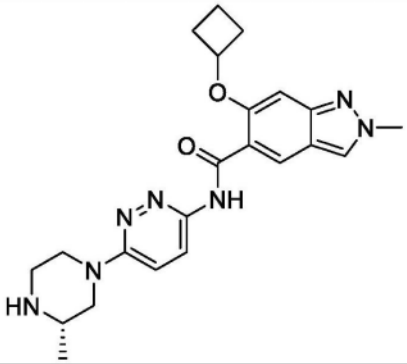
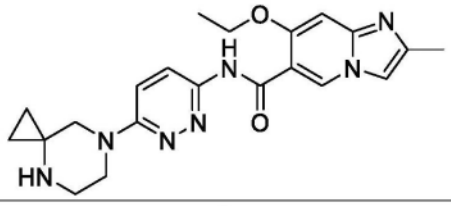
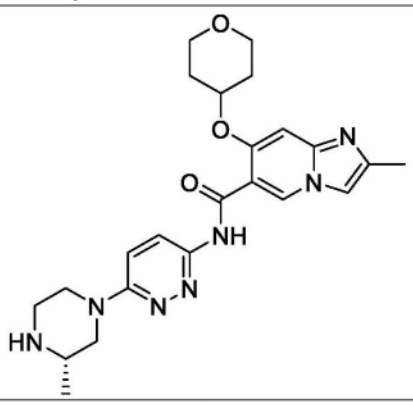
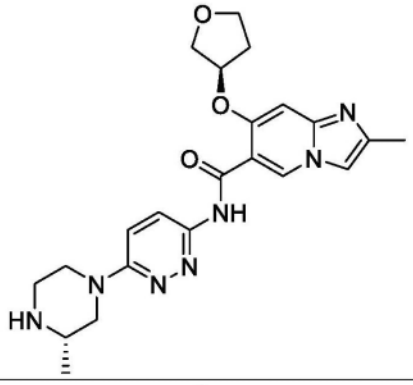
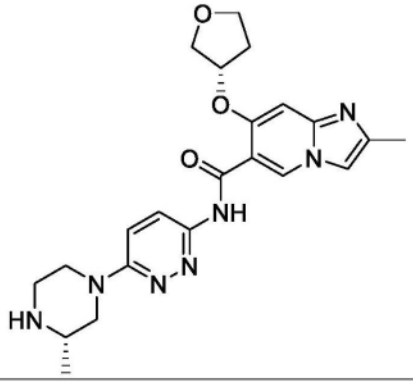
[0359]

198	
199	
200	
201	
202	
203	

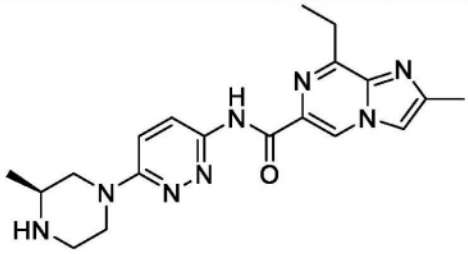
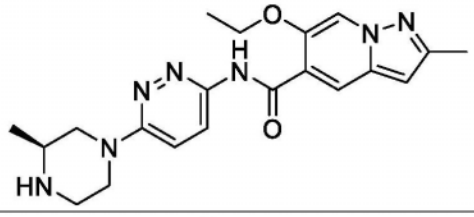
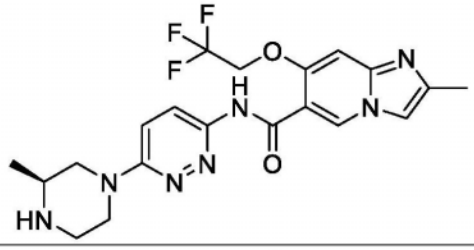
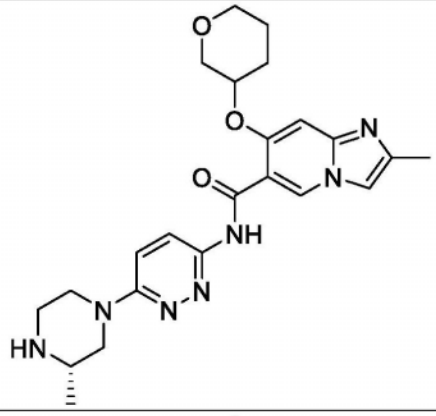
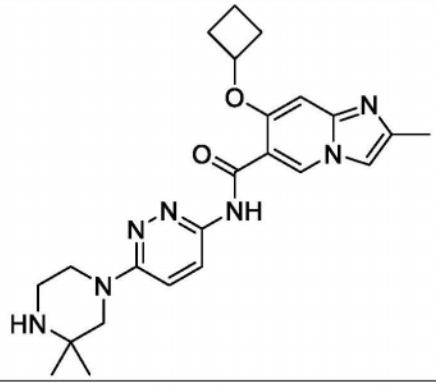
[0360]

204	
205	
206	
207	
208	

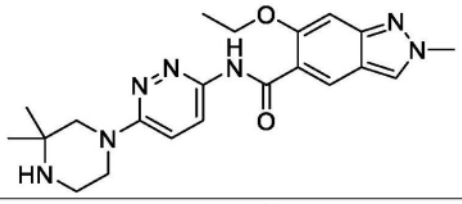
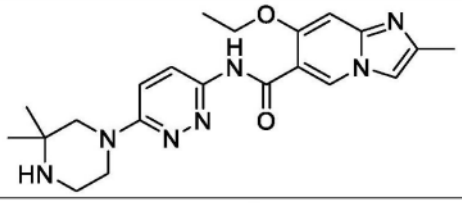
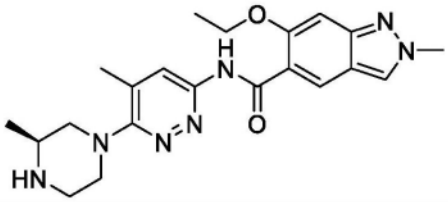
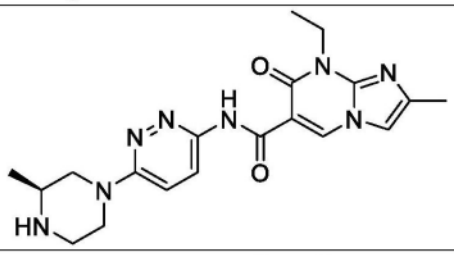
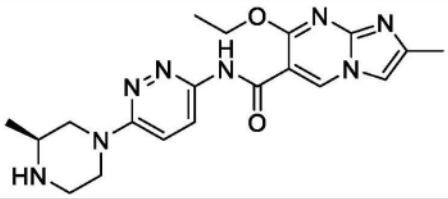
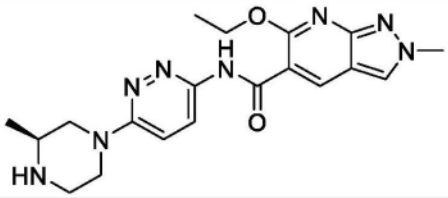
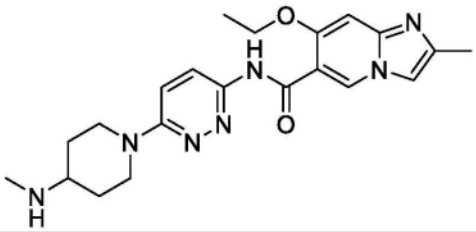
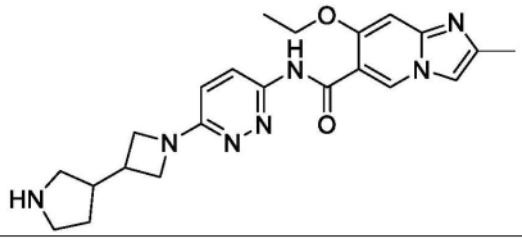
[0361]

209	
210	
211	
212	
213	

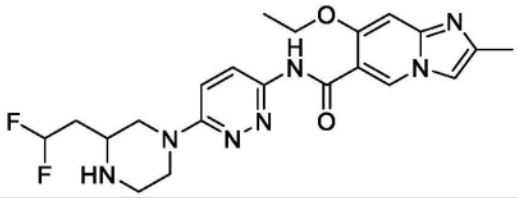
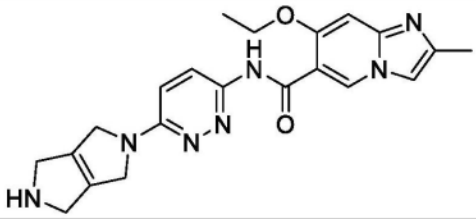
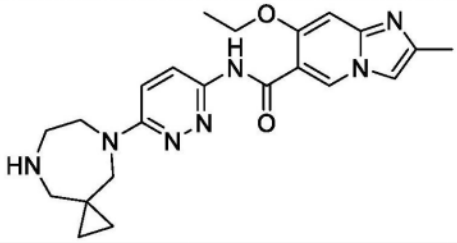
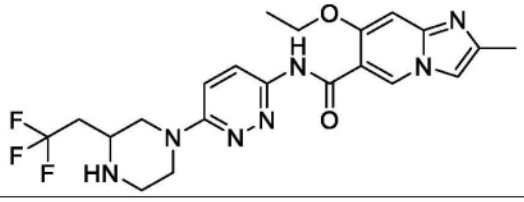
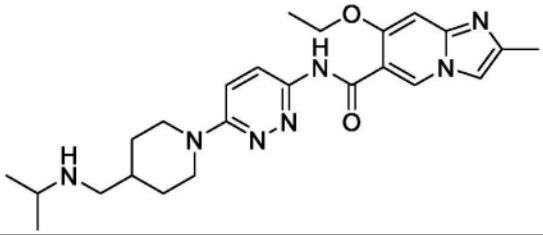
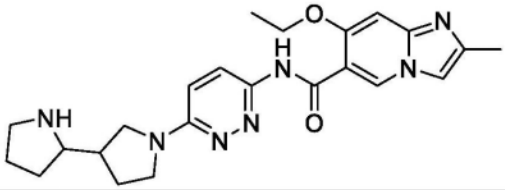
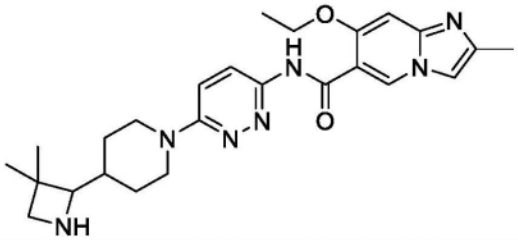
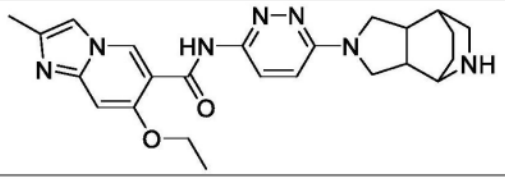
[0362]

214	
215	
216	
217	
218	
219	

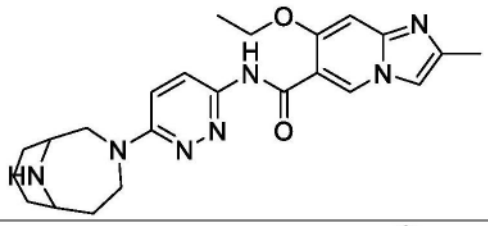
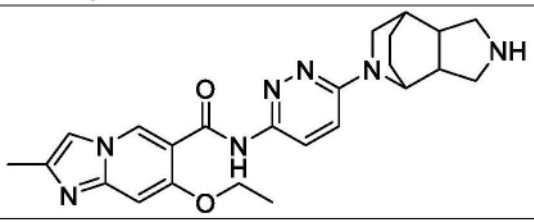
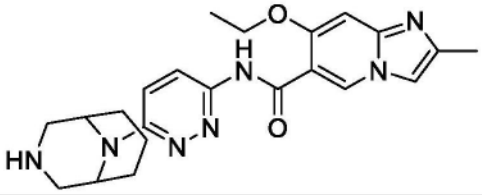
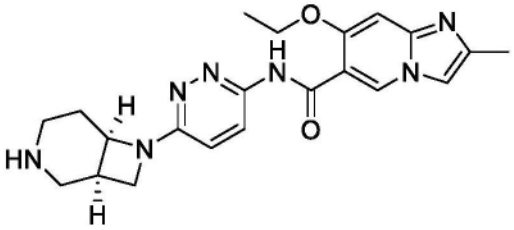
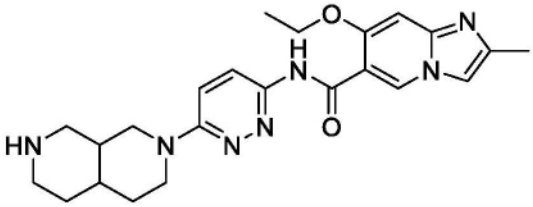
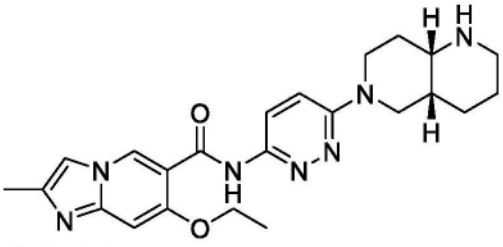
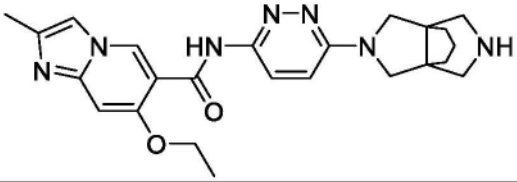
[0363]

220	
221	
222	
223	
224	
225	
226	
227	

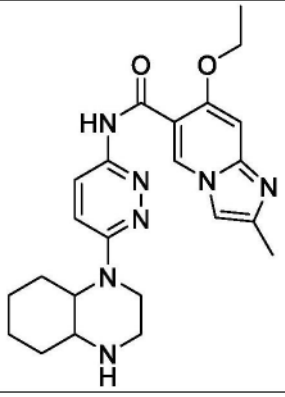
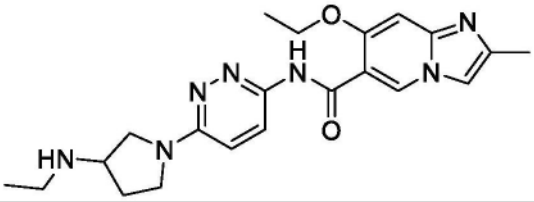
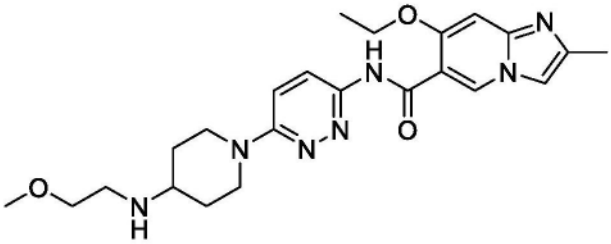
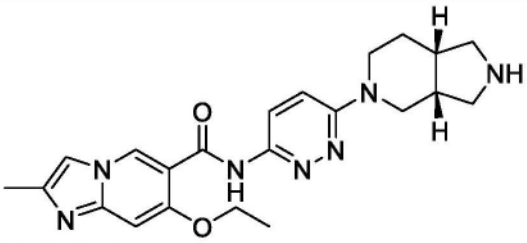
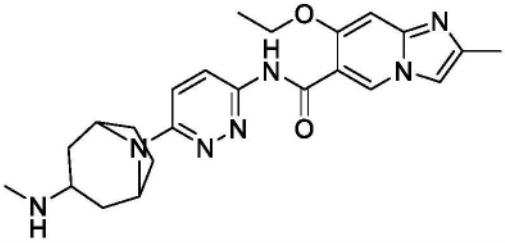
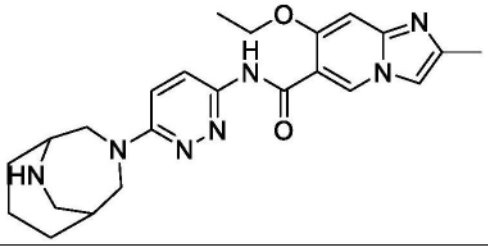
[0364]

228	
229	
230	
231	
232	
233	
234	
235	

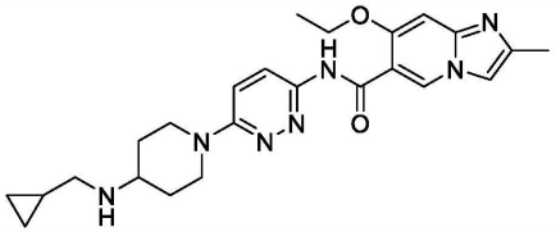
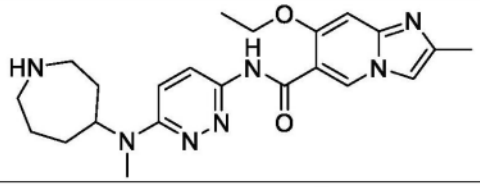
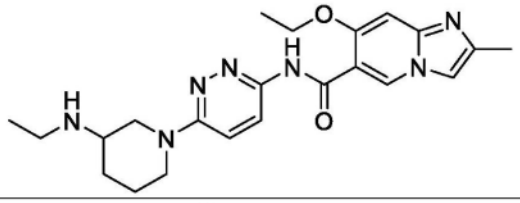
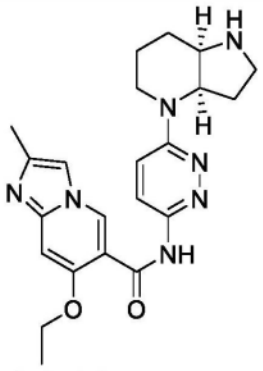
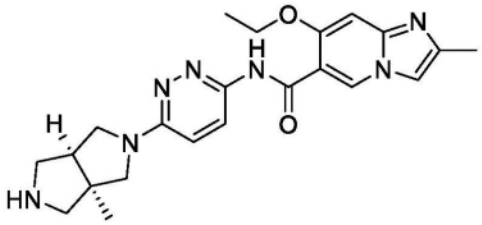
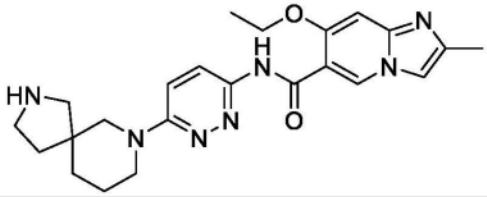
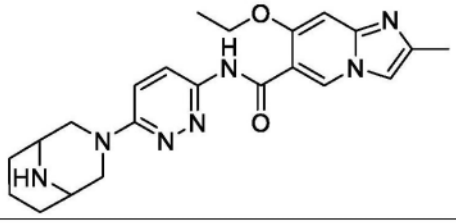
[0365]

236	
237	
238	
239	 外消旋物
240	
241	 外消旋物
242	

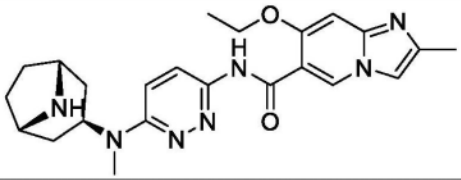
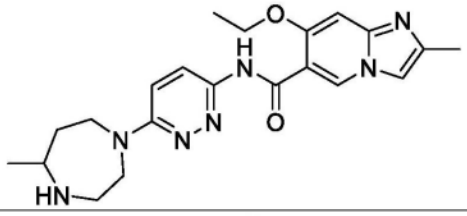
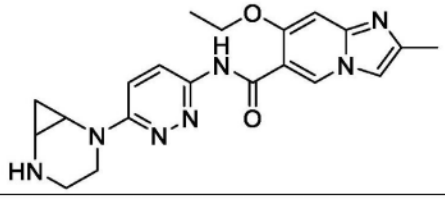
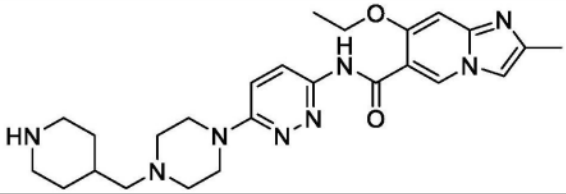
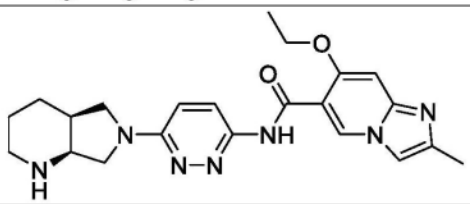
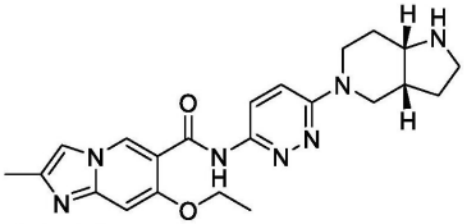
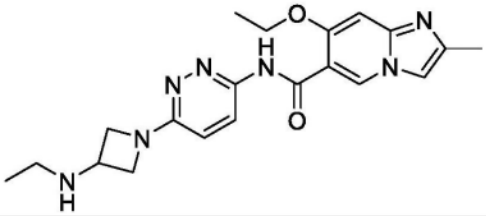
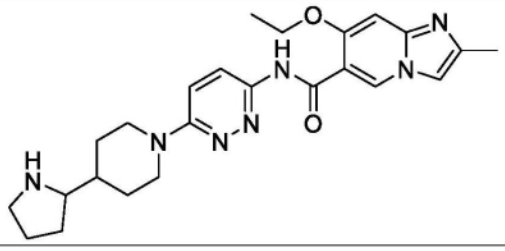
[0366]

243	
244	
245	
246	 外消旋物
247	
248	

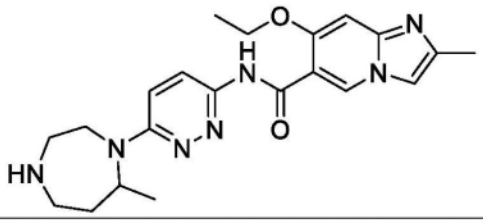
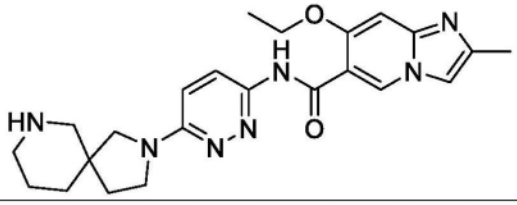
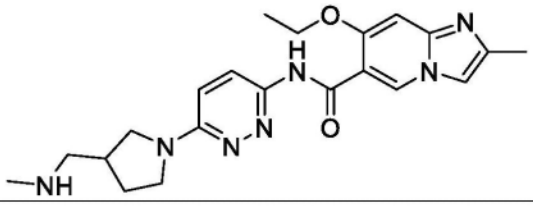
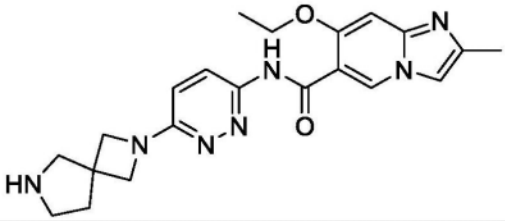
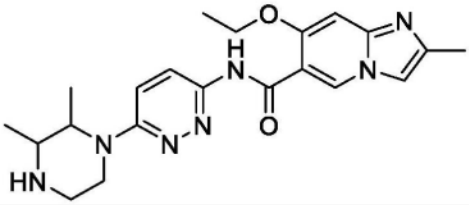
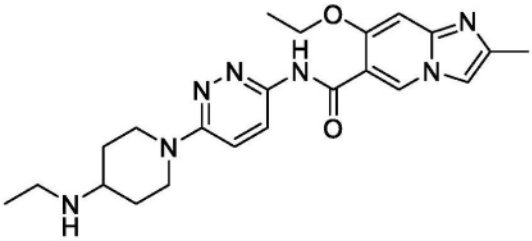
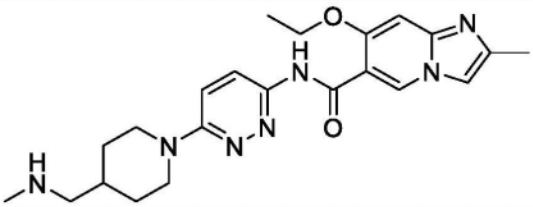
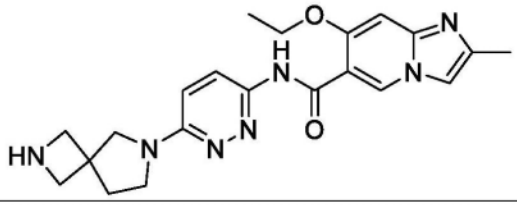
[0367]

249	
250	
251	
252	 外消旋物
253	 外消旋物
254	
255	

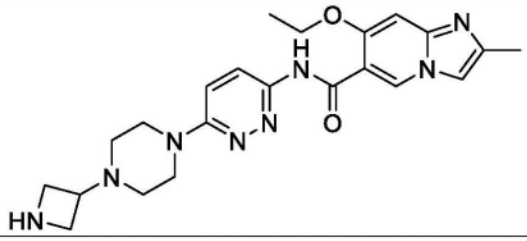
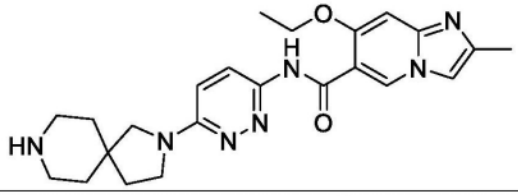
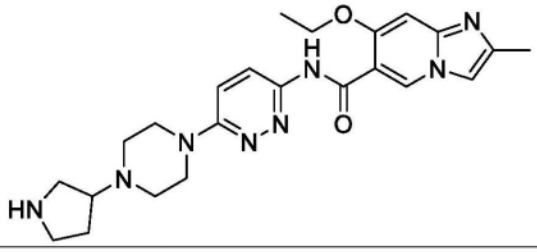
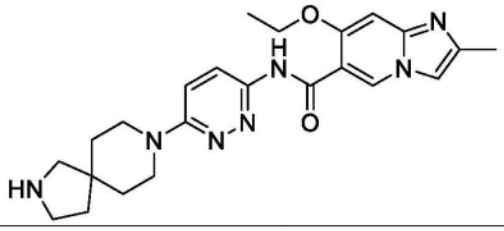
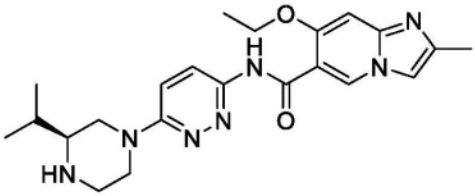
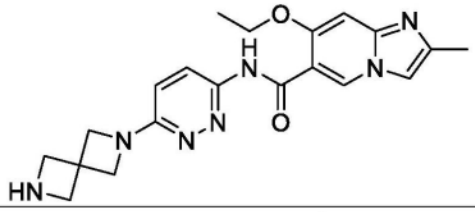
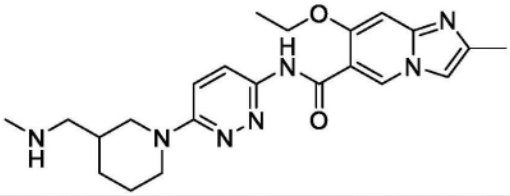
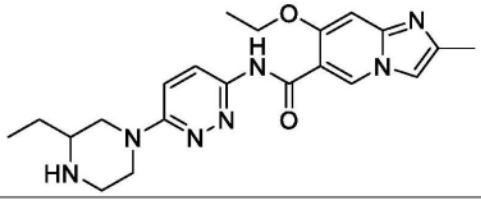
[0368]

256	
257	
258	
259	
260	
261	 外消旋物
262	
263	

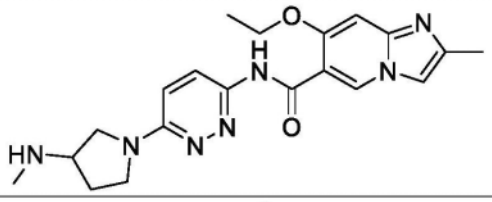
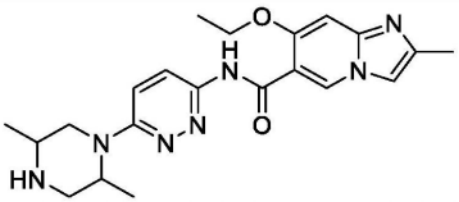
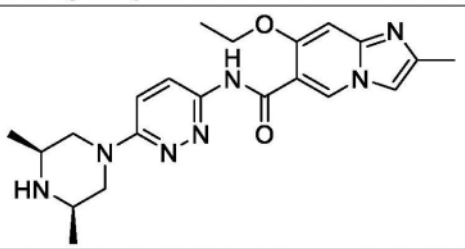
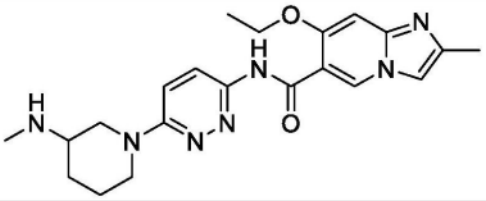
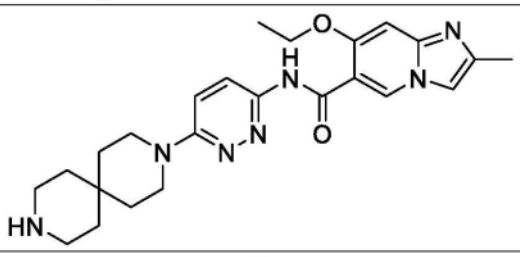
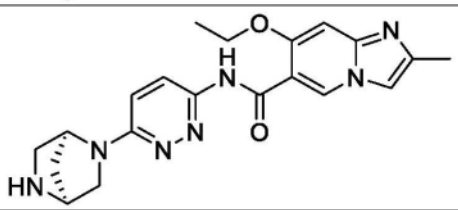
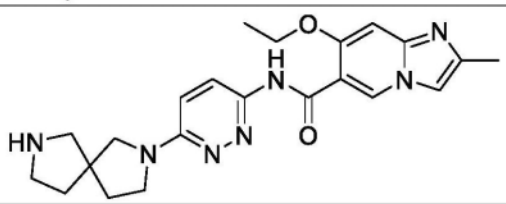
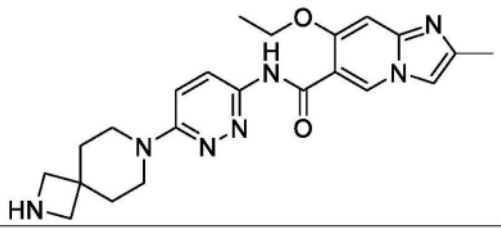
[0369]

264	
265	
266	
267	
268	
269	
270	
271	

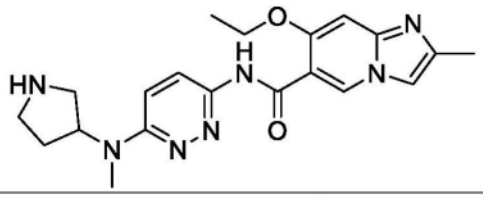
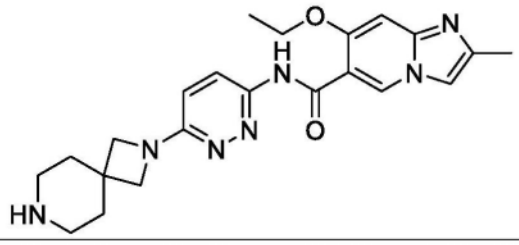
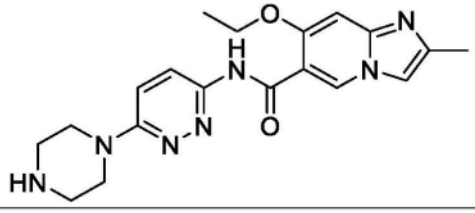
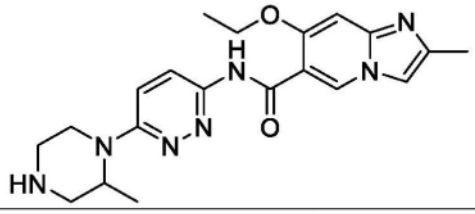
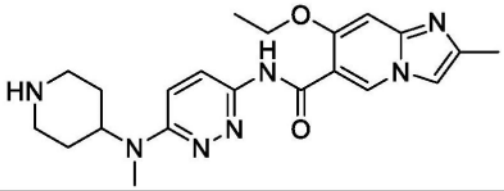
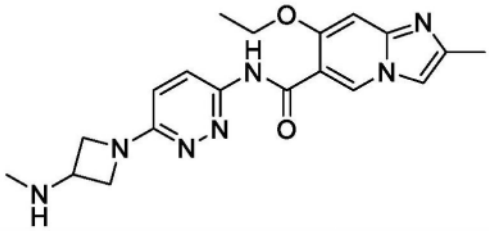
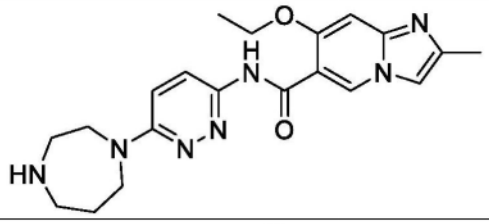
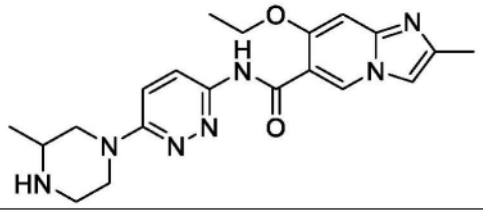
[0370]

272	
273	
274	
275	
276	
277	
278	
279	

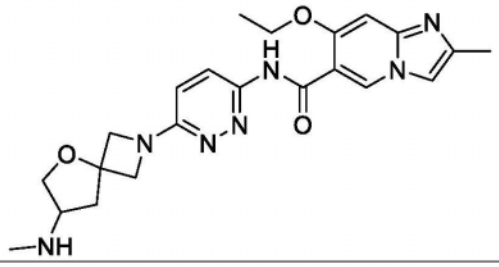
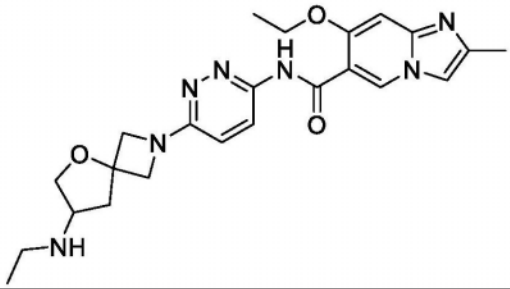
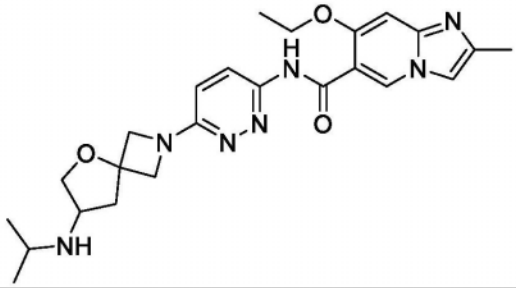
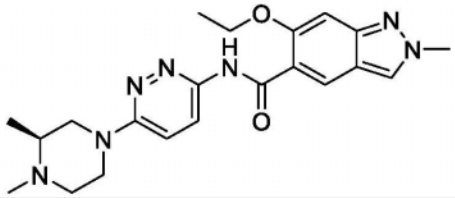
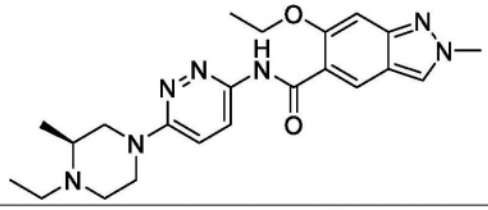
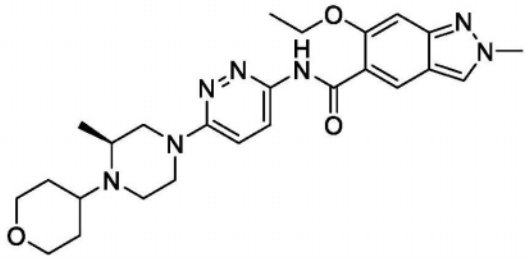
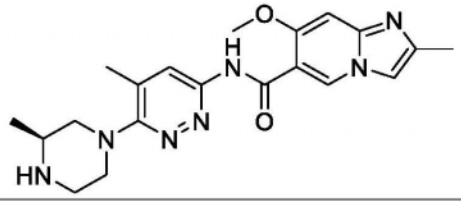
[0371]

280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	
287	

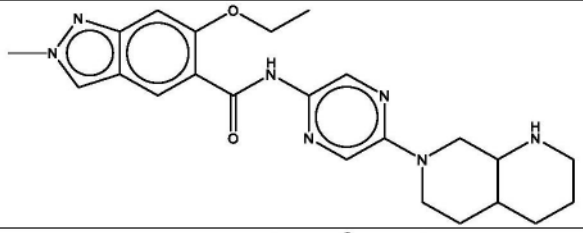
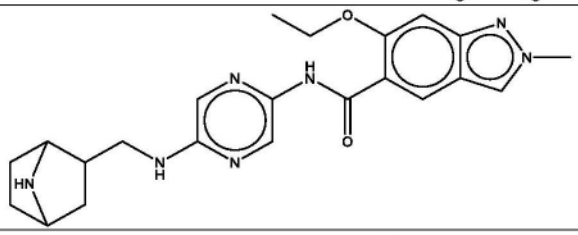
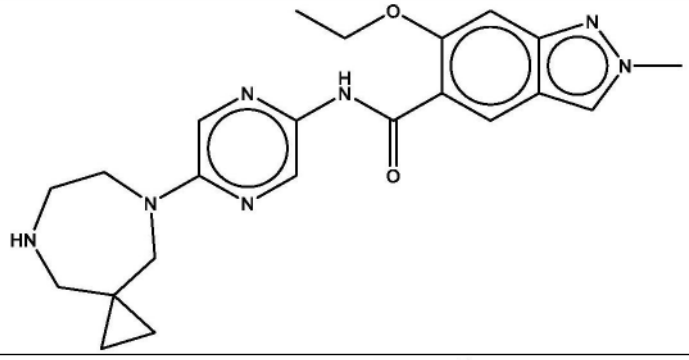
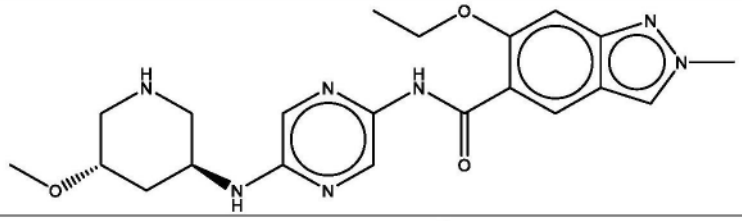
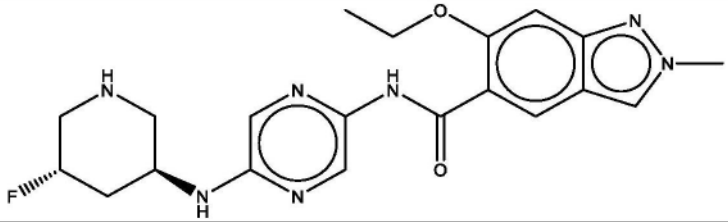
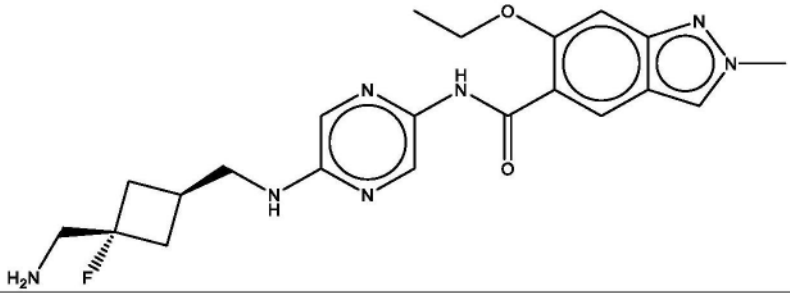
[0372]

288	
289	
290	
291	
292	
293	
294	
295	

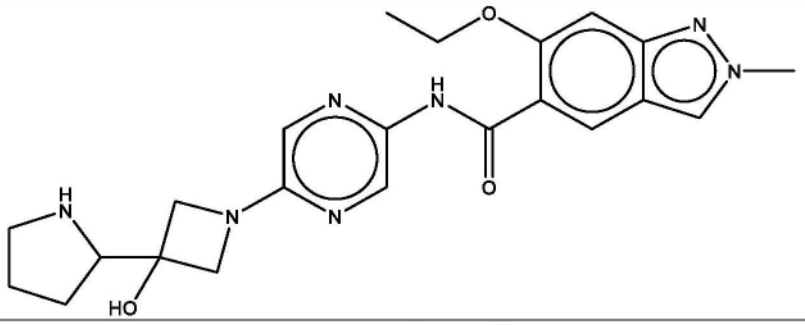
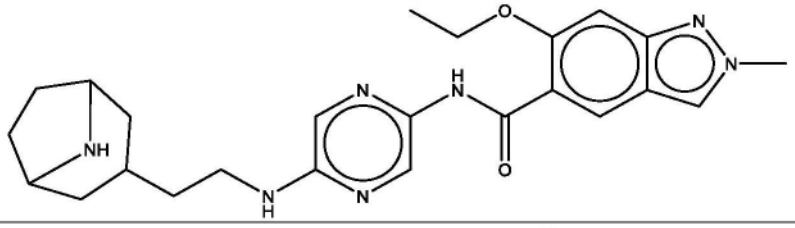
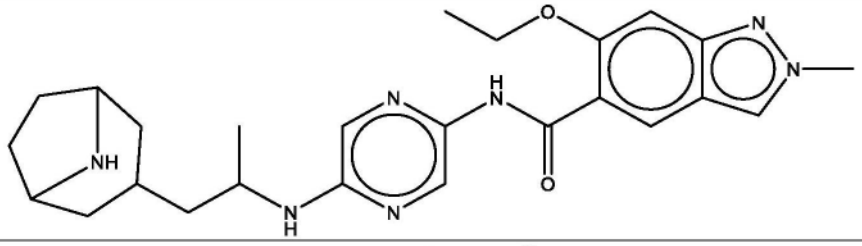
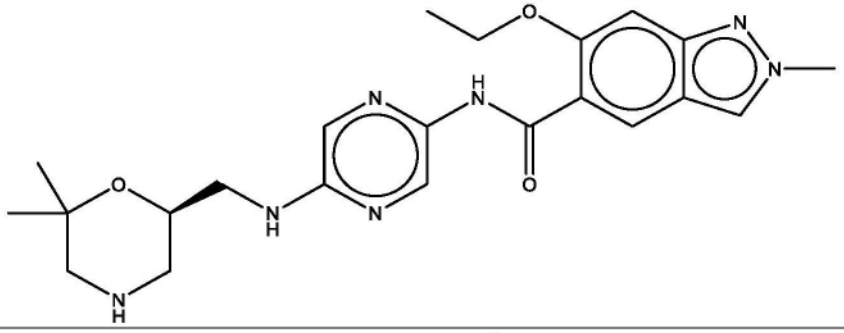
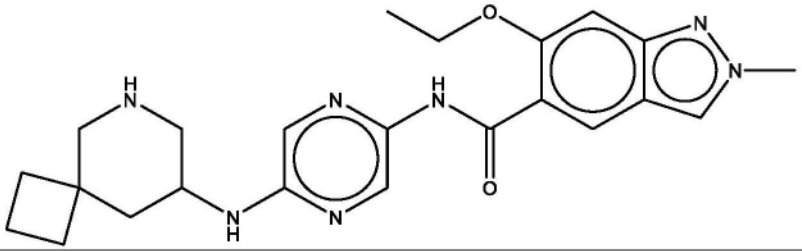
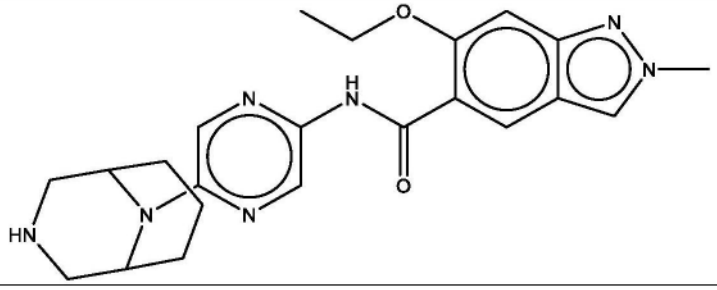
[0373]

296	
297	
298	
299	
300	
301	
302	

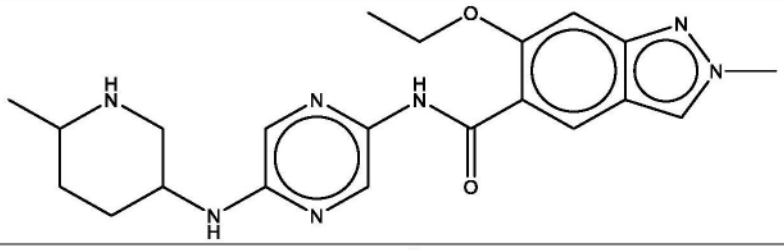
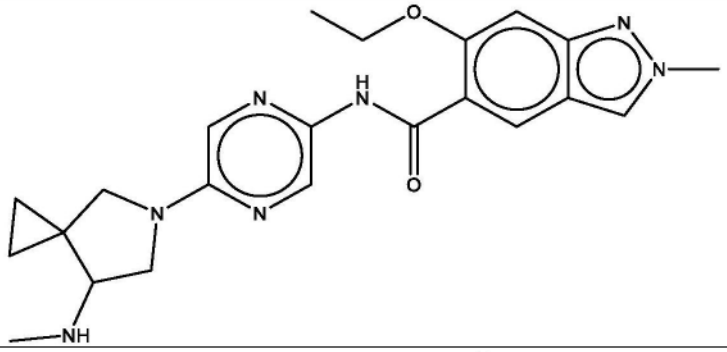
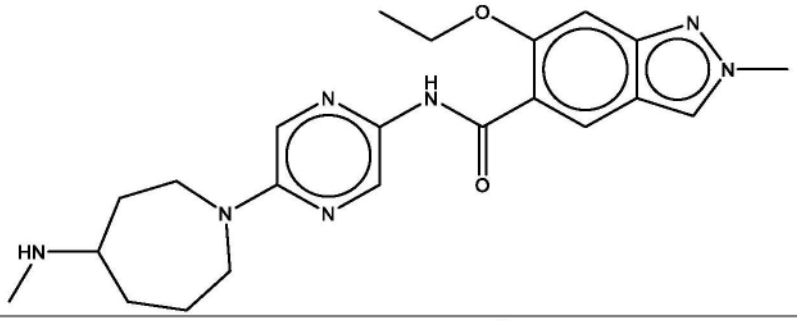
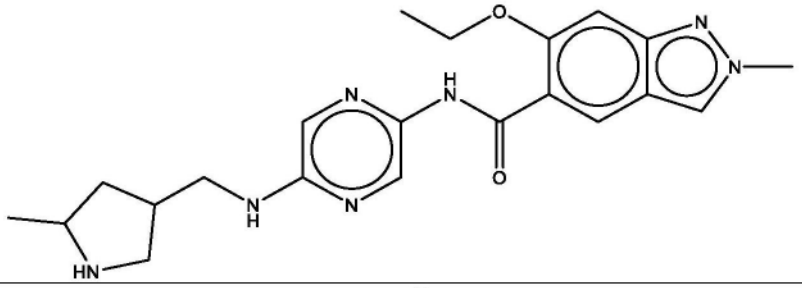
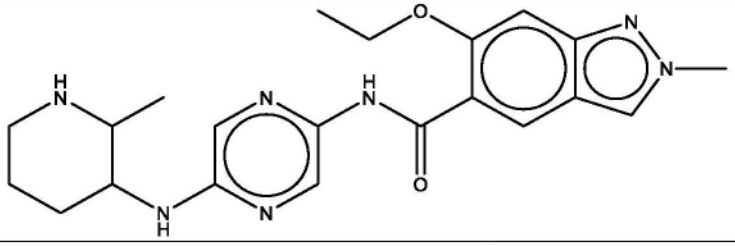
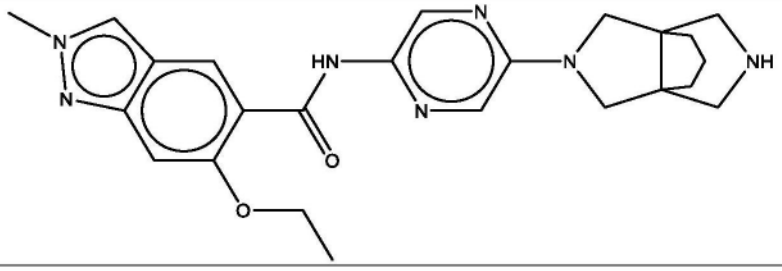
[0374]

303	
304	
305	
306	
307	
308	

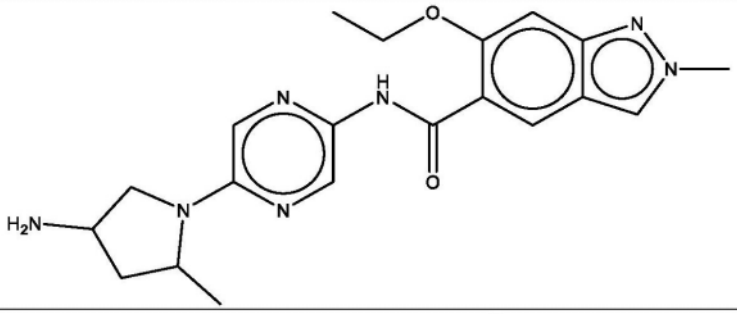
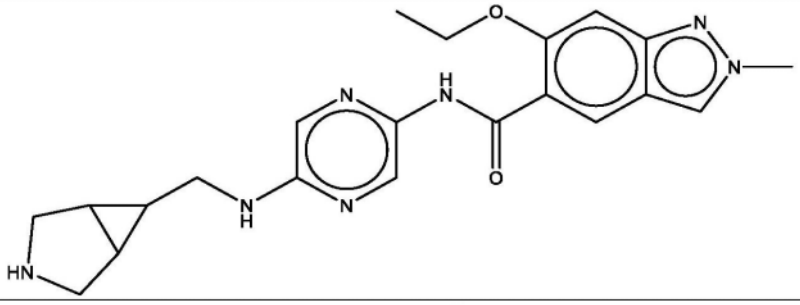
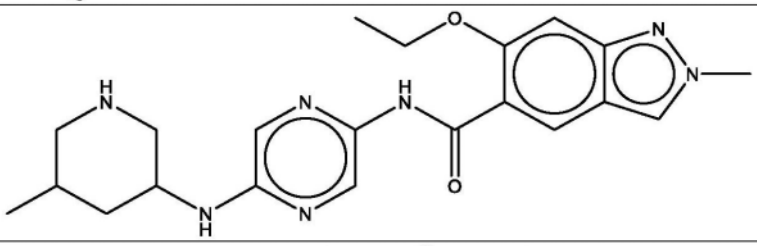
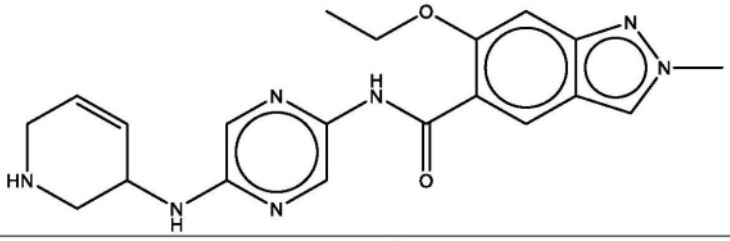
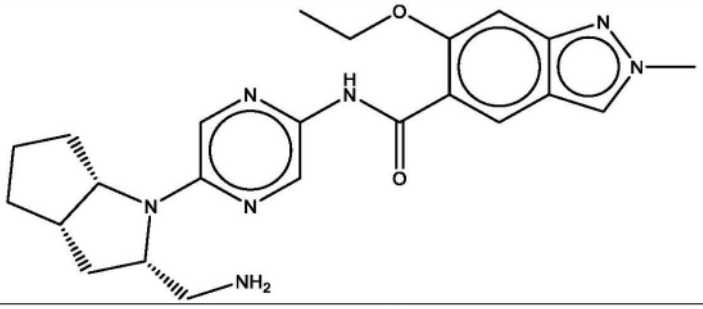
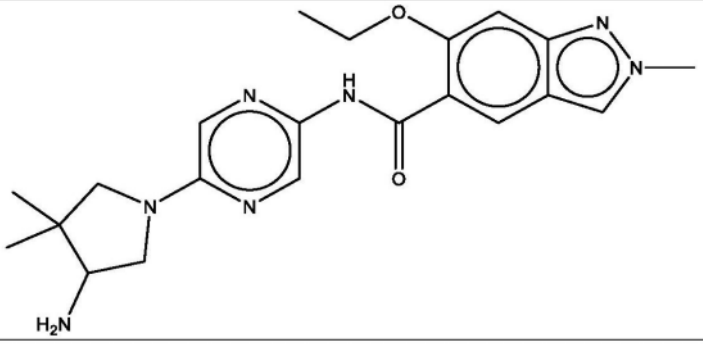
[0375]

309	
310	
311	
312	
313	
314	

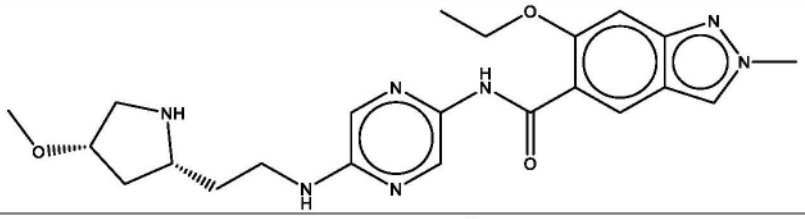
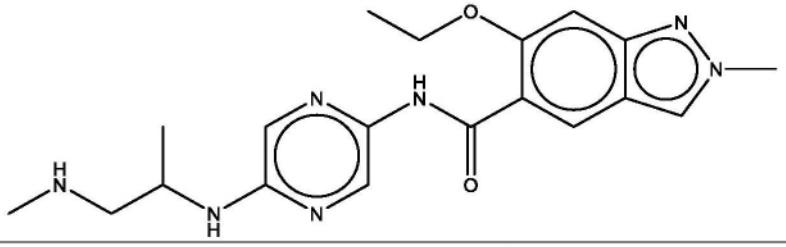
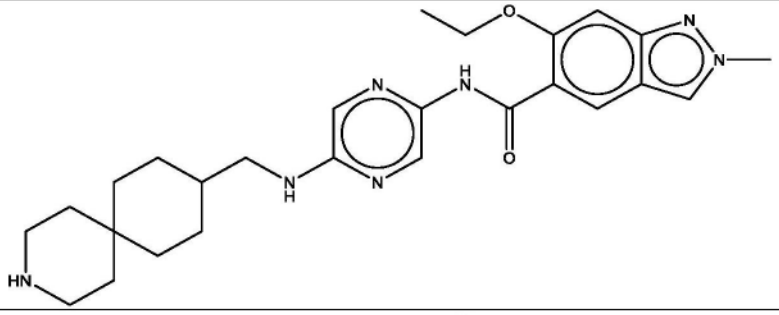
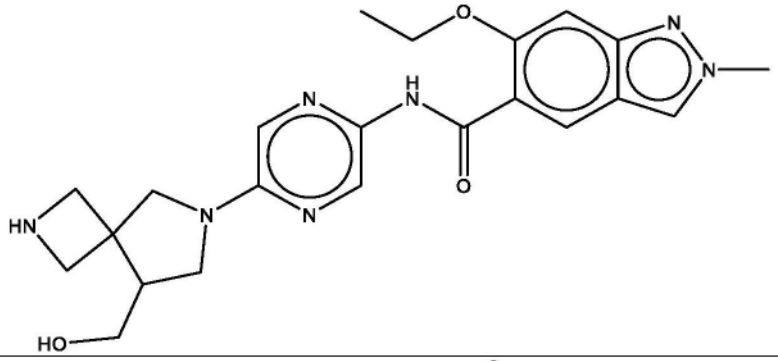
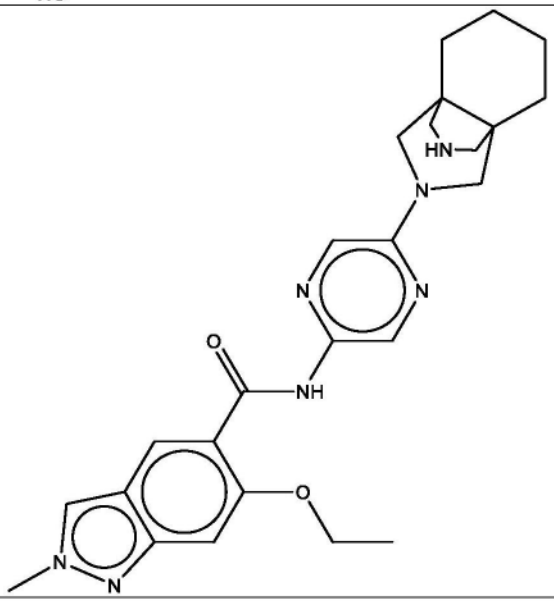
[0376]

315	
316	
317	
318	
319	
320	

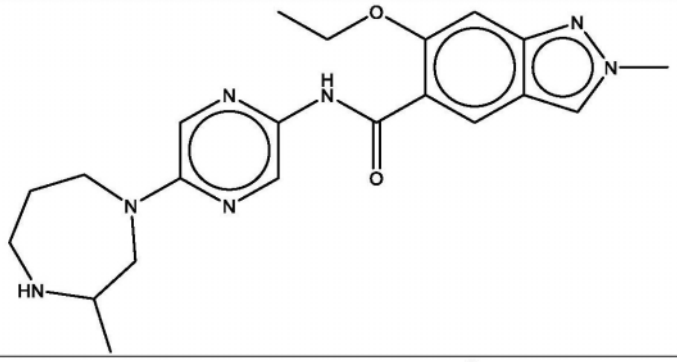
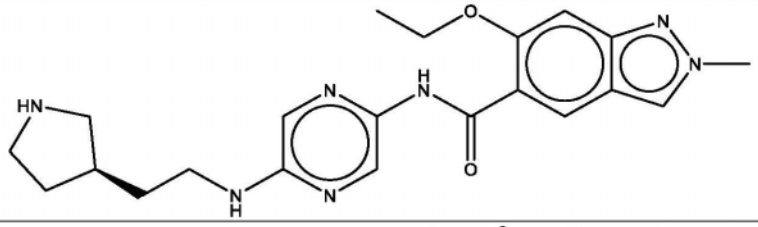
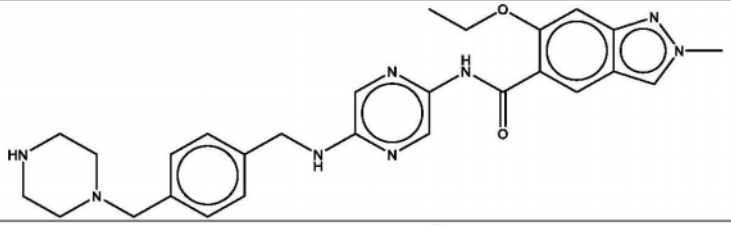
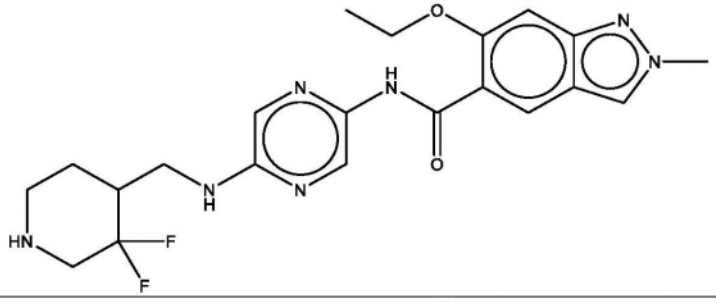
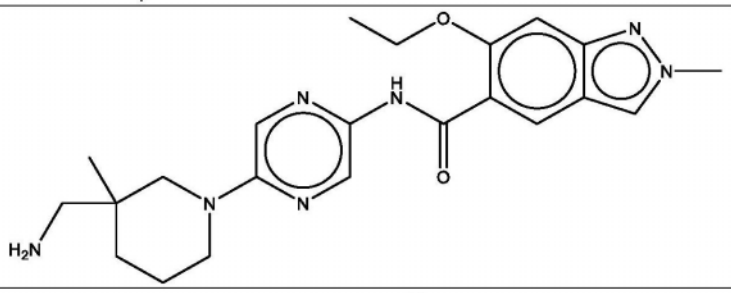
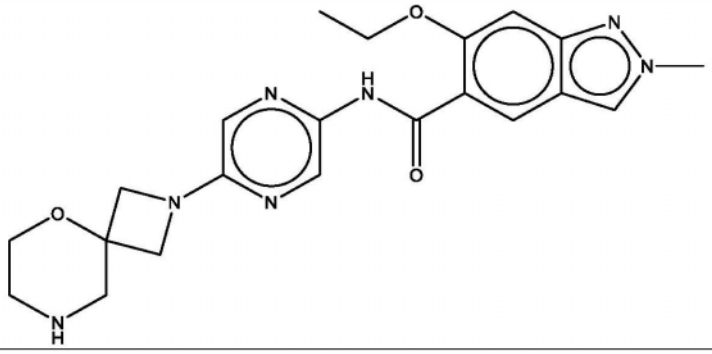
[0377]

321	
322	
323	
324	
325	
326	

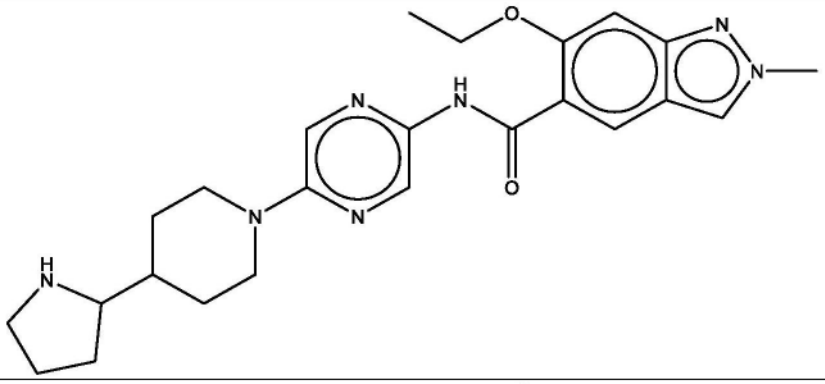
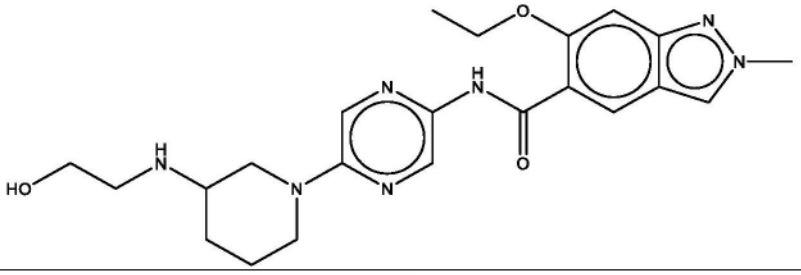
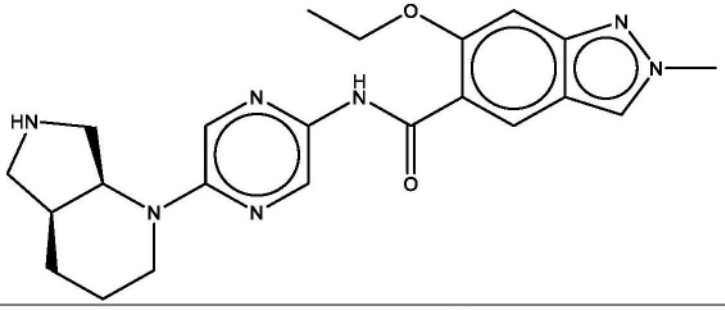
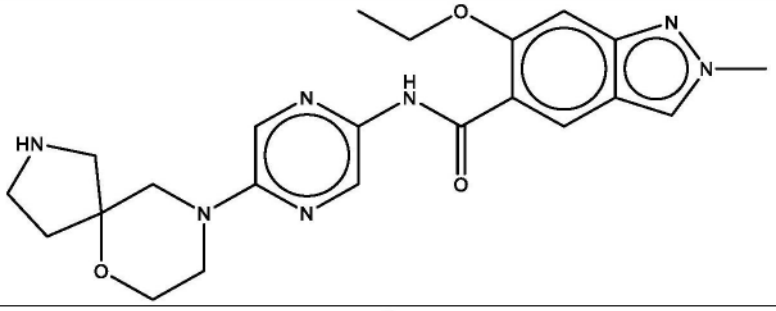
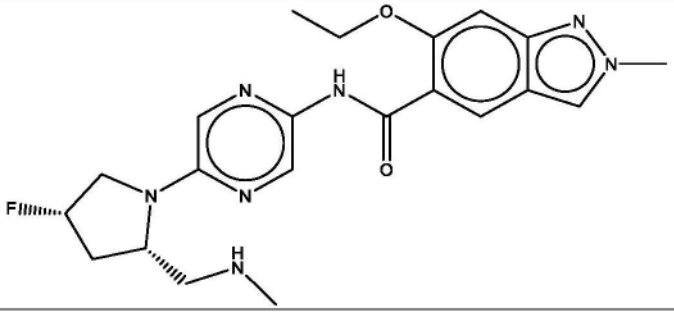
[0378]

327	
328	
329	
330	
331	

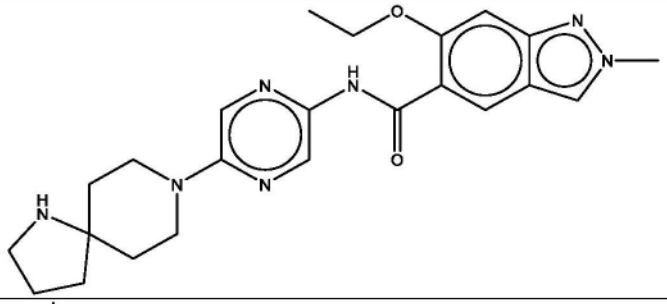
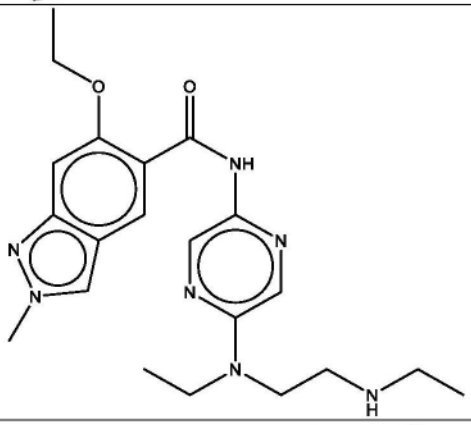
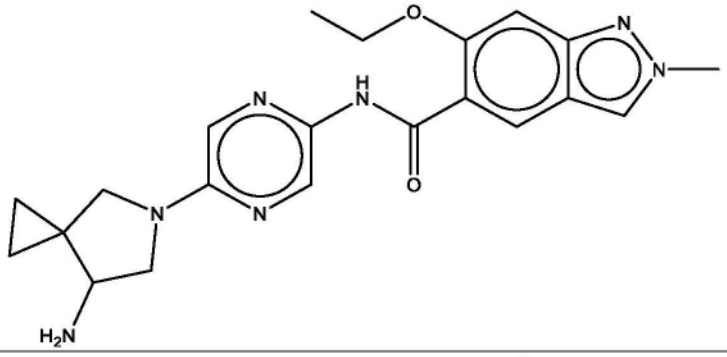
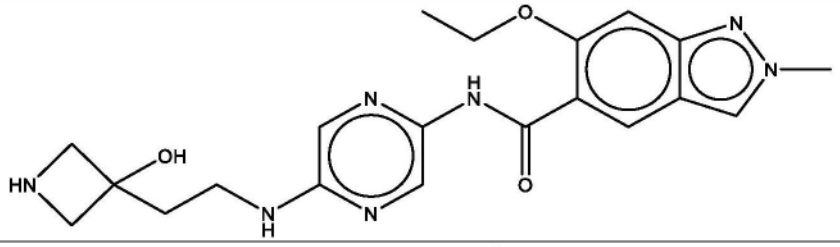
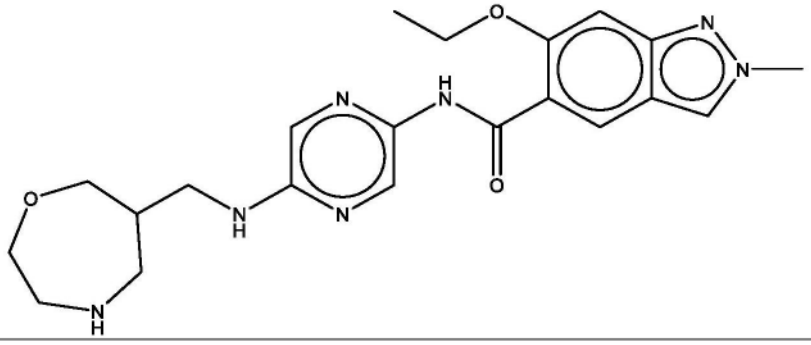
[0379]

332	
333	
334	
335	
336	
337	

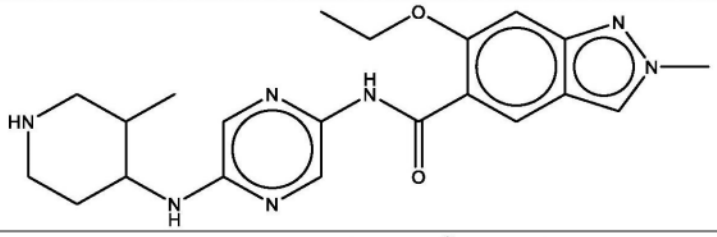
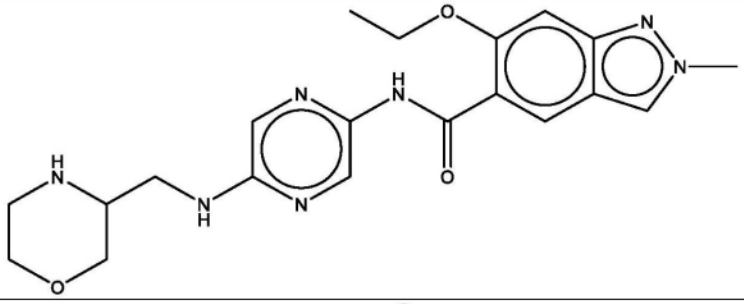
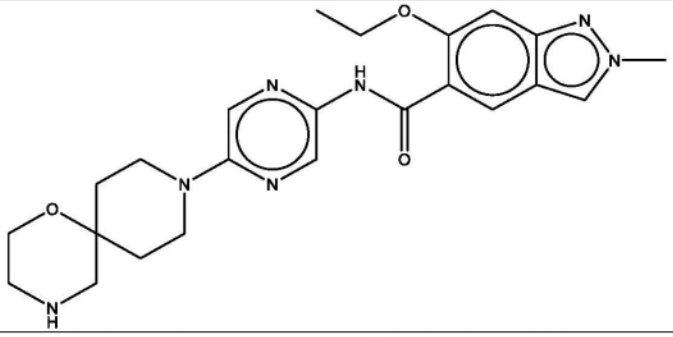
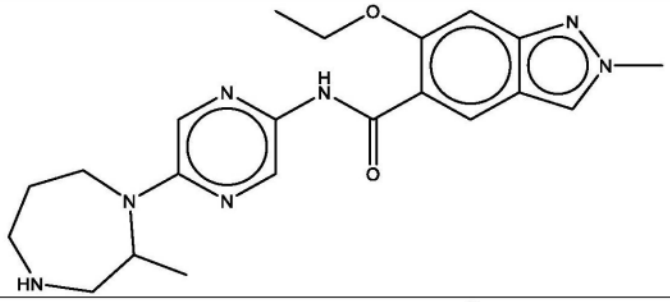
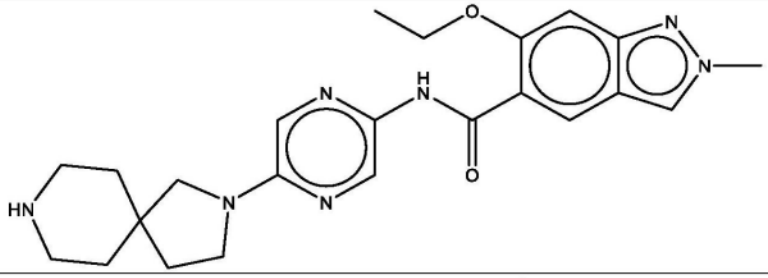
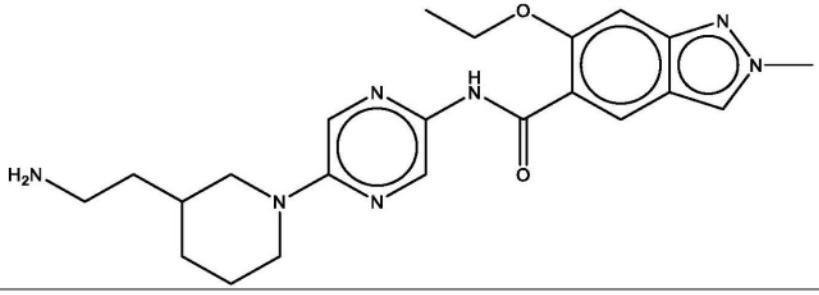
[0380]

338	
339	
340	
341	
342	

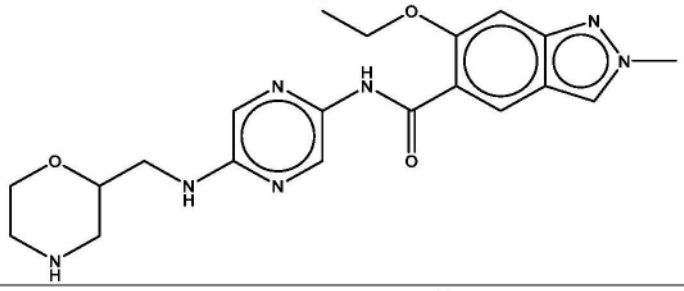
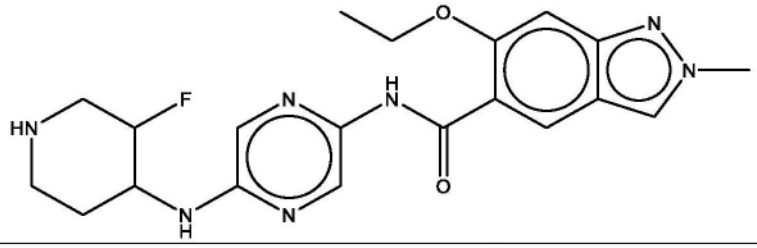
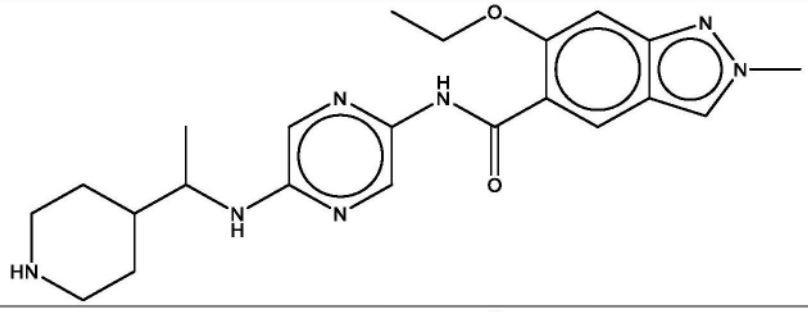
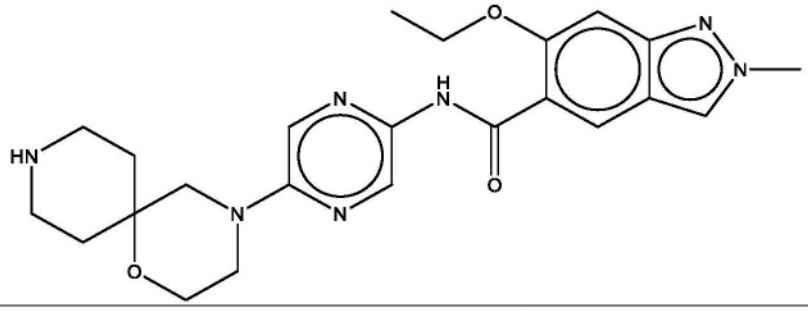
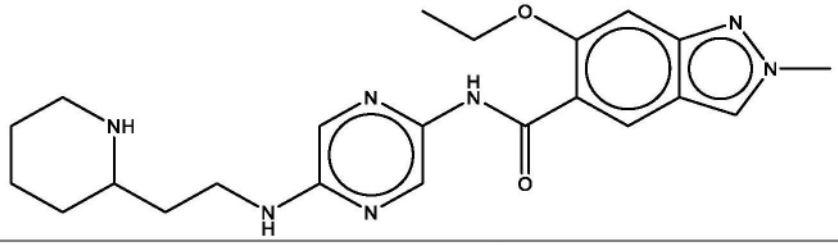
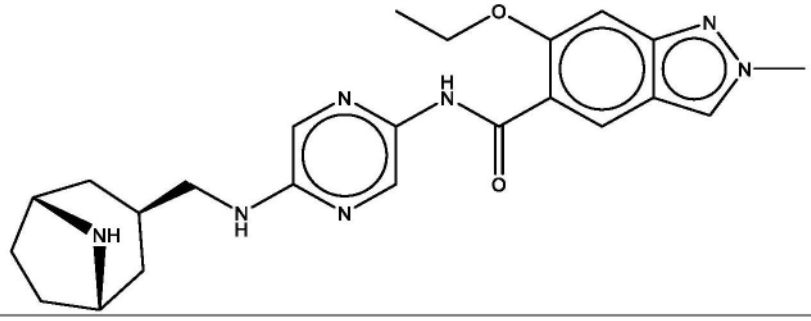
[0381]

343	
344	
345	
346	
347	

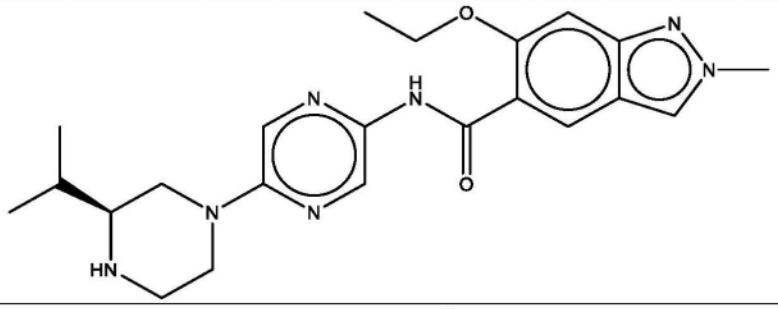
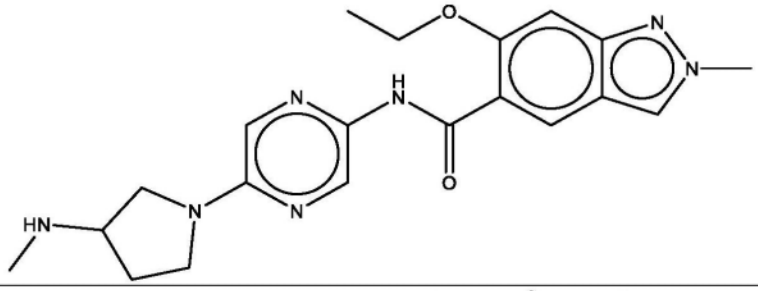
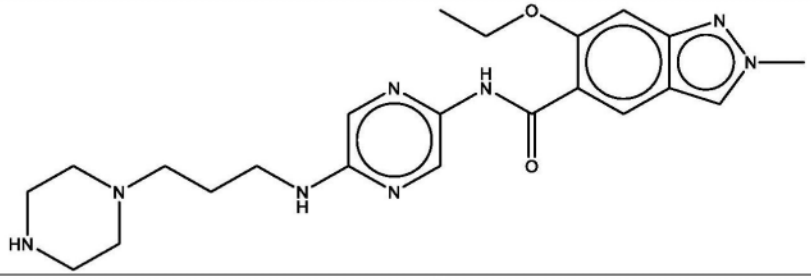
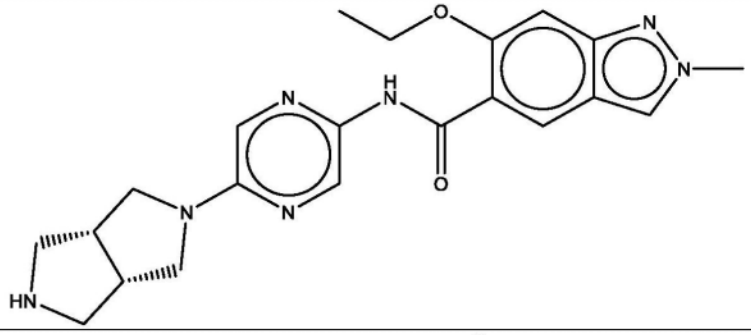
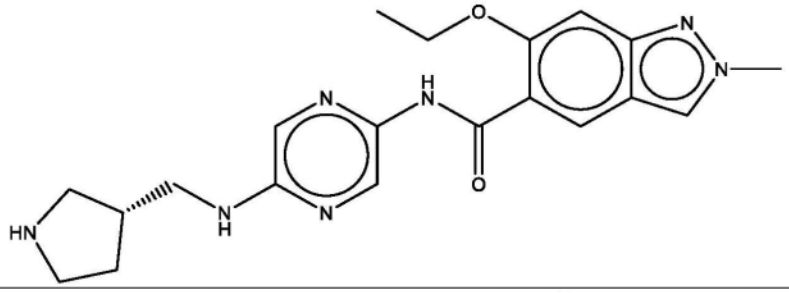
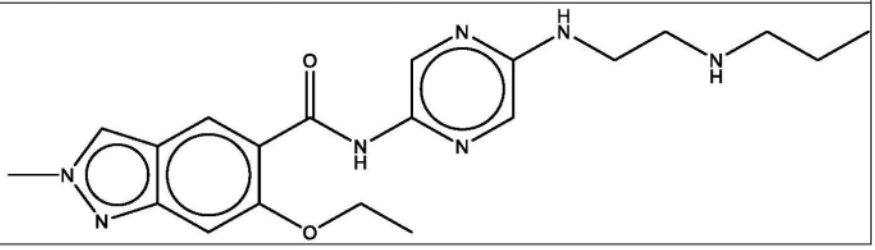
[0382]

348	
349	
350	
351	
352	
353	

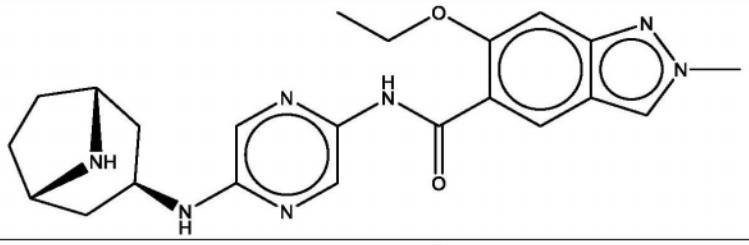
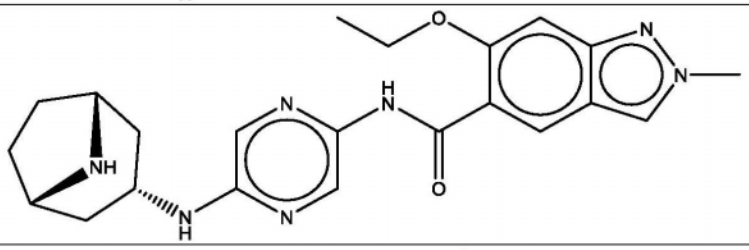
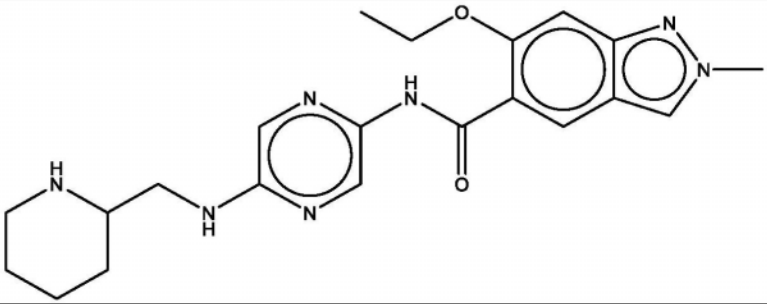
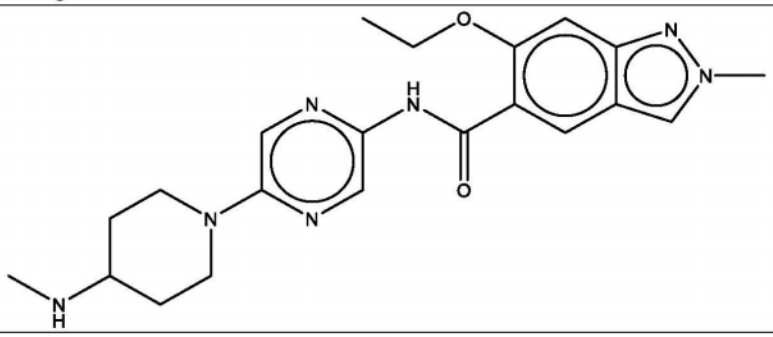
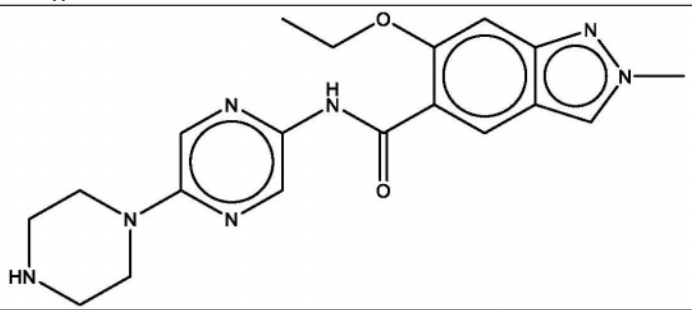
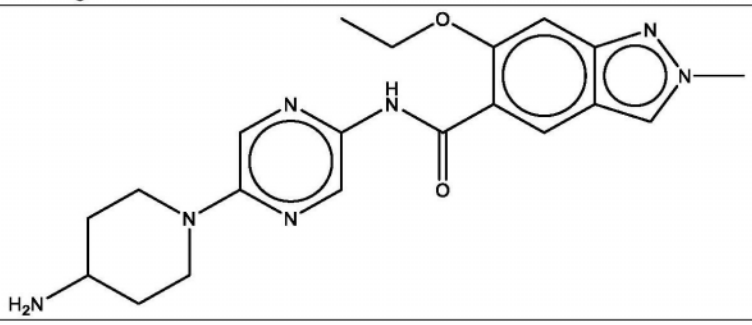
[0383]

354	
355	
356	
357	
358	
359	

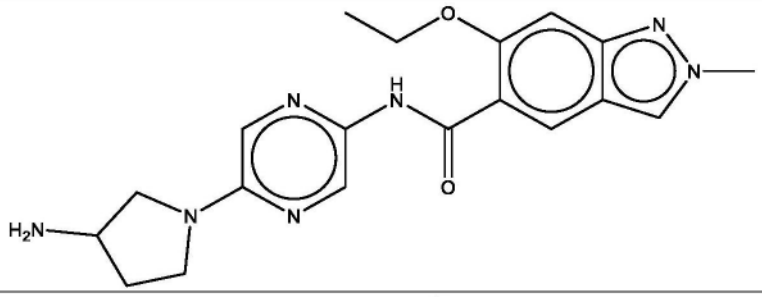
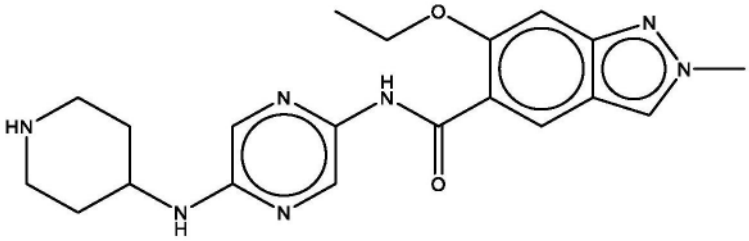
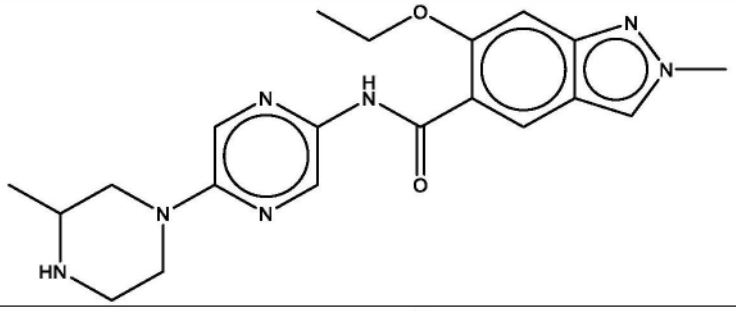
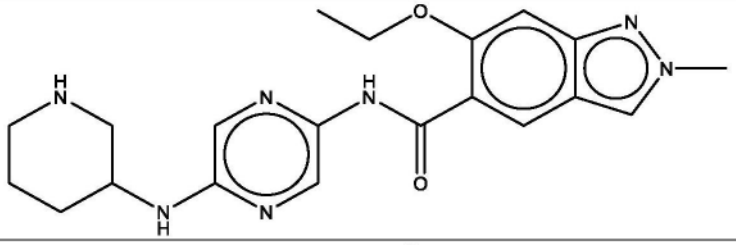
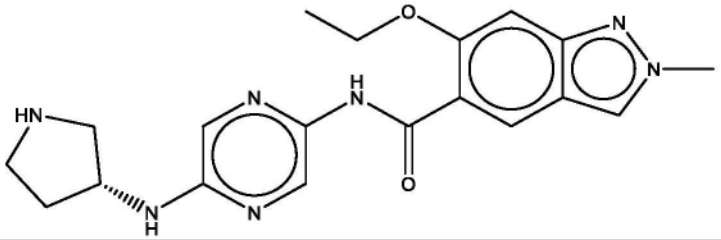
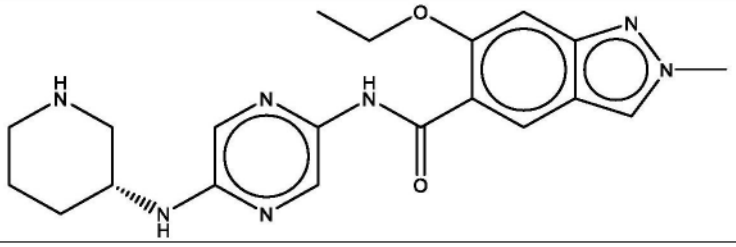
[0384]

360	
361	
362	
363	
364	
365	

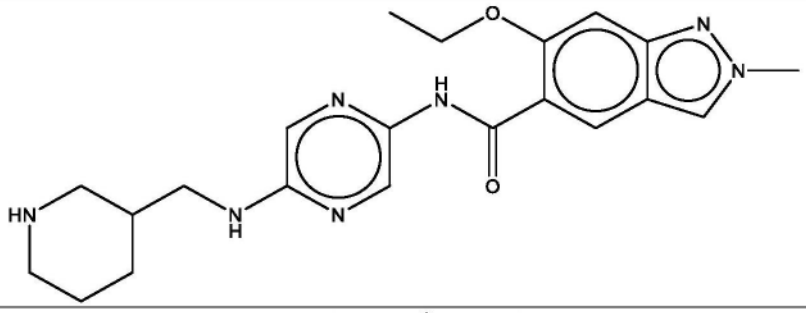
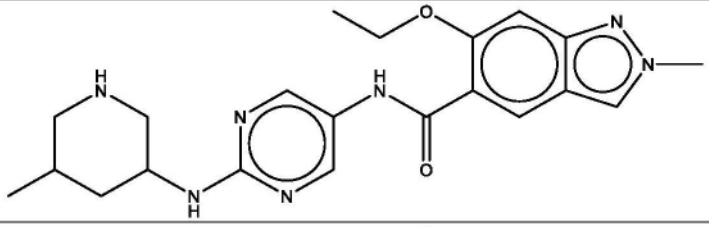
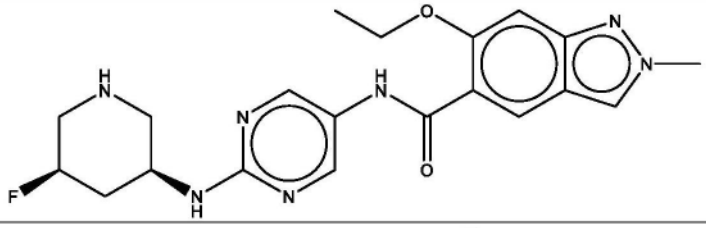
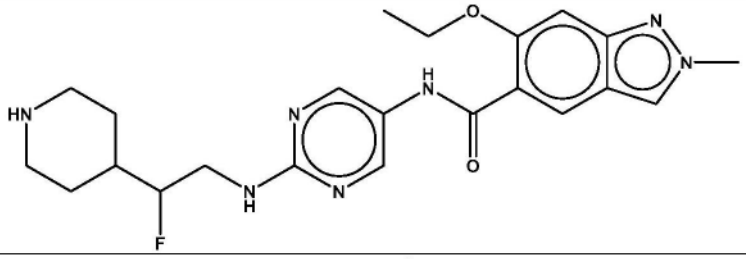
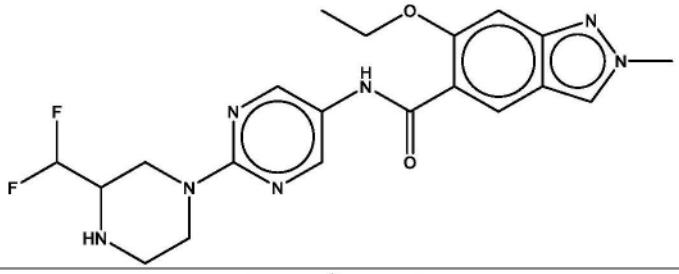
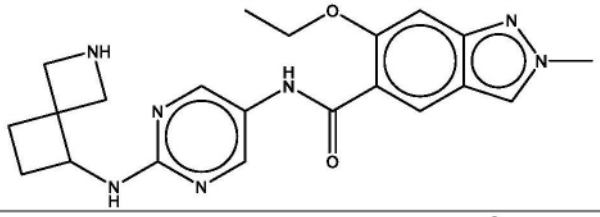
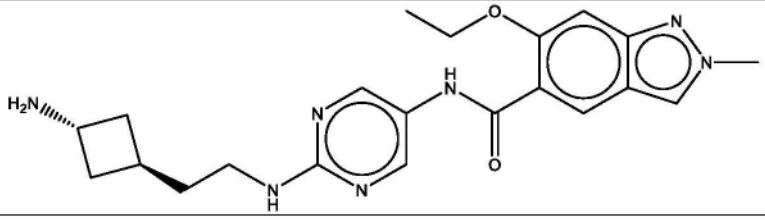
[0385]

366	
367	
368	
369	
370	
371	

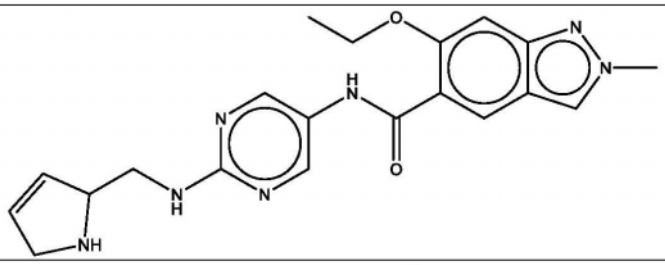
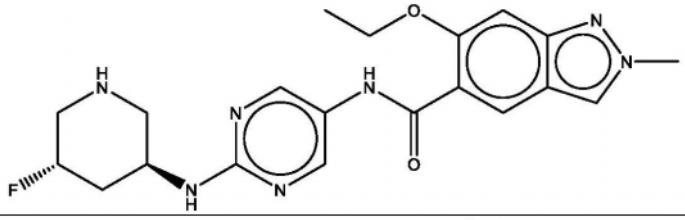
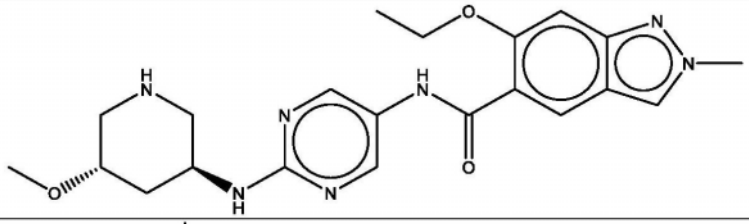
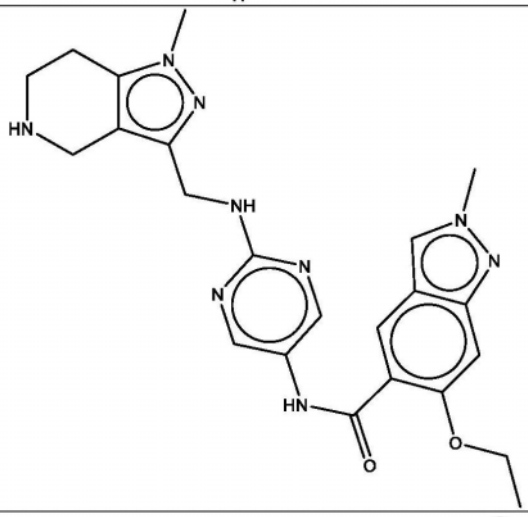
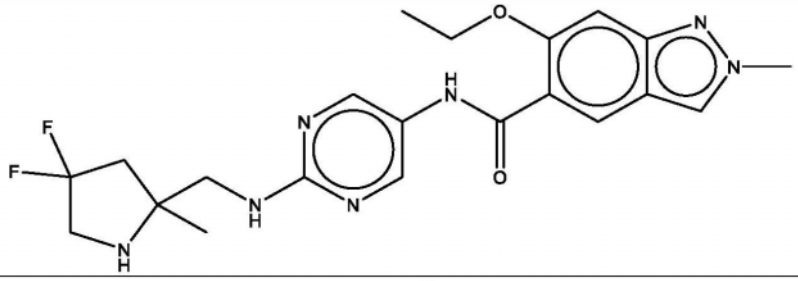
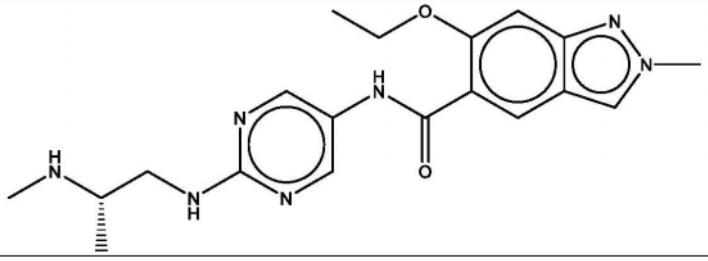
[0386]

372	
373	
374	
375	
376	
377	

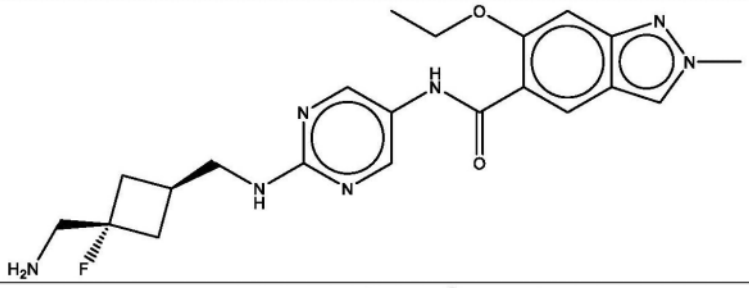
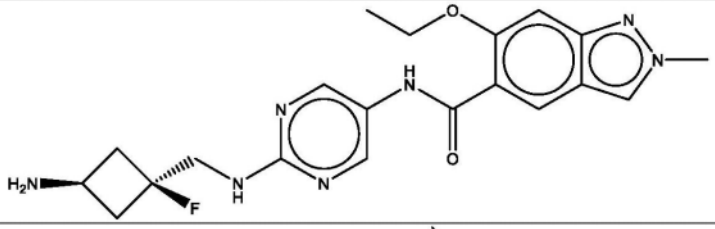
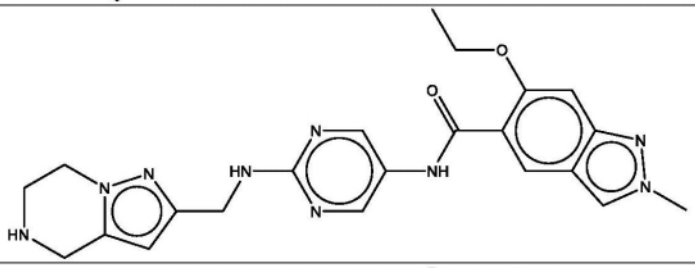
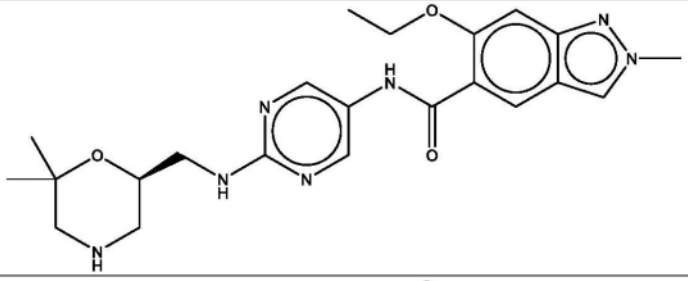
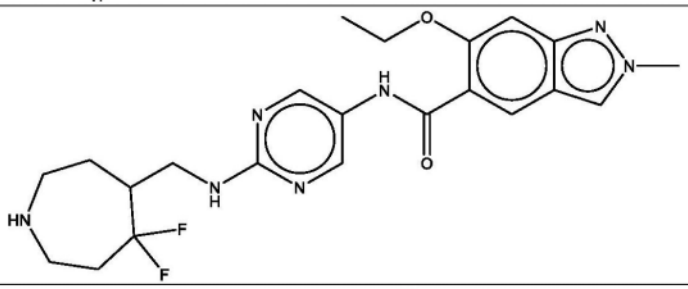
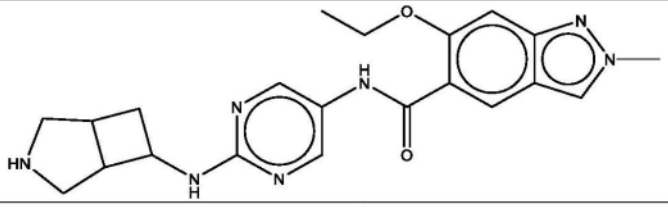
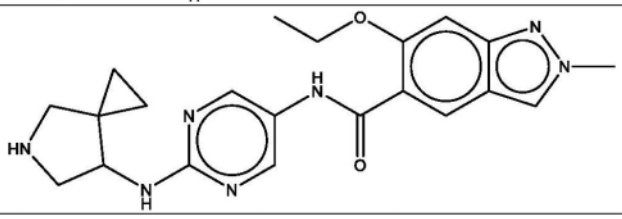
[0387]

378	
379	
380	
381	
382	
383	
384	

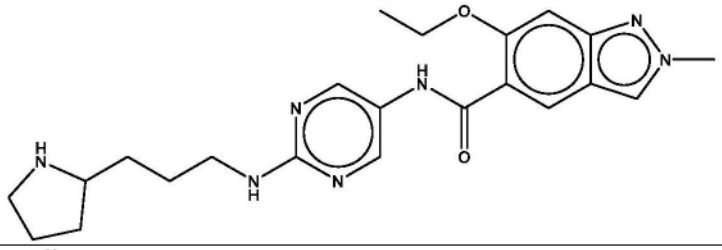
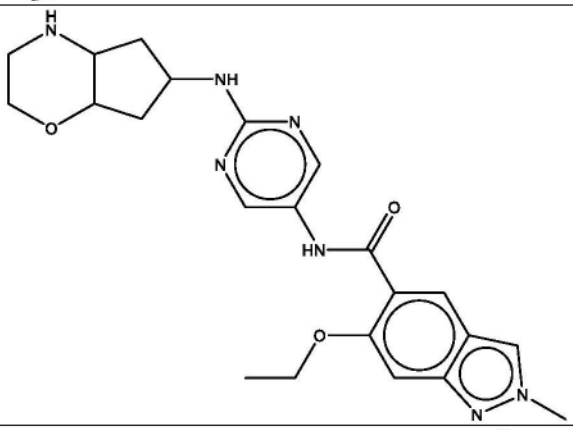
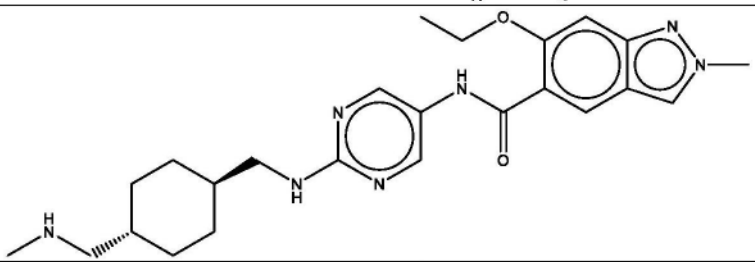
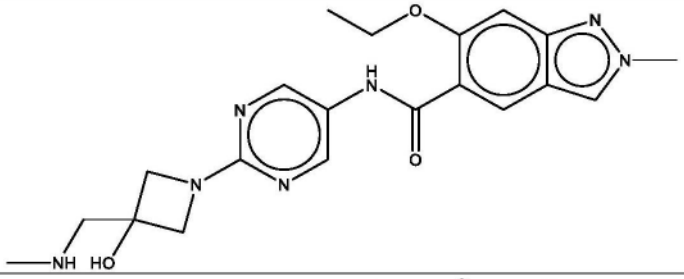
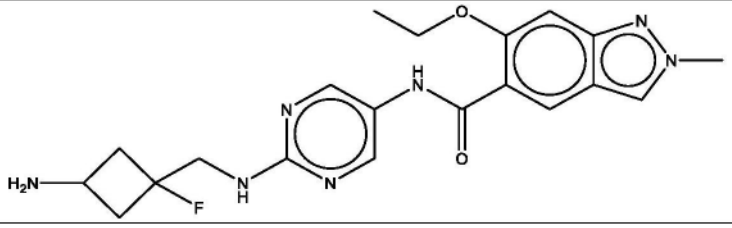
[0388]

385	
386	
387	
388	
389	
390	

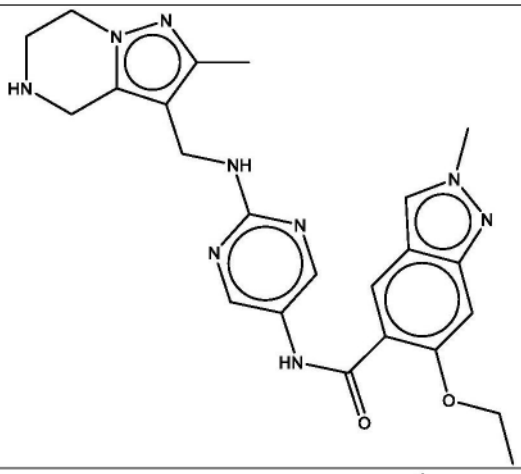
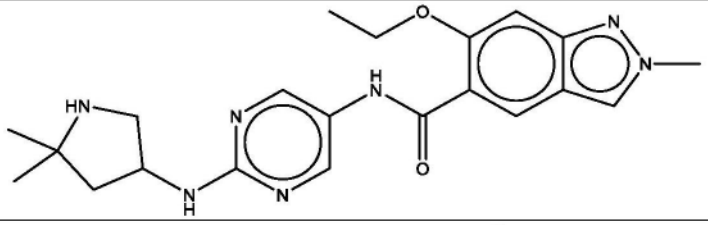
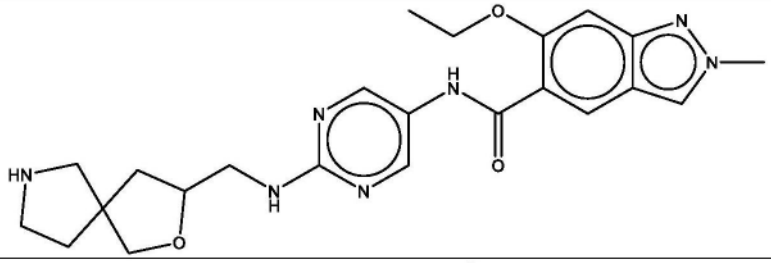
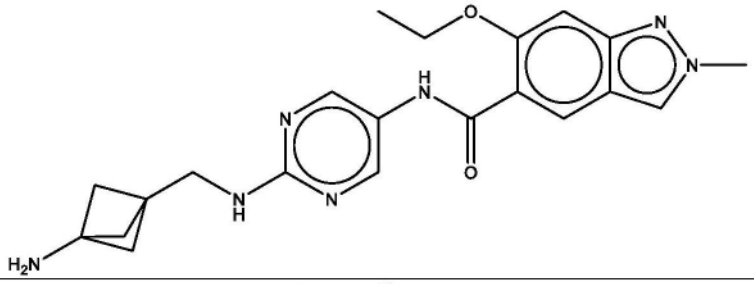
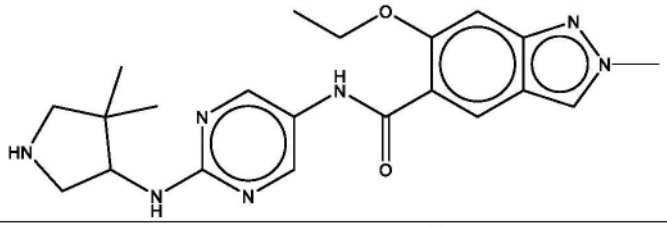
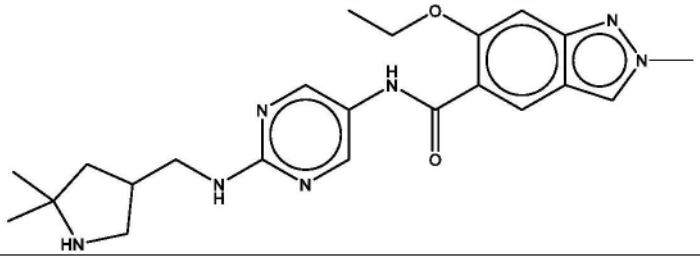
[0389]

391	
392	
393	
394	
395	
396	
397	

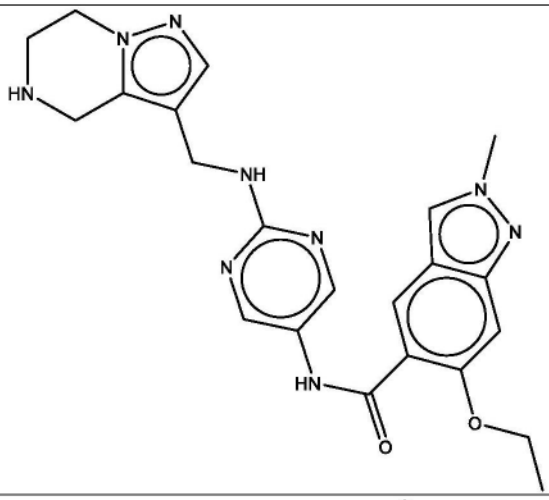
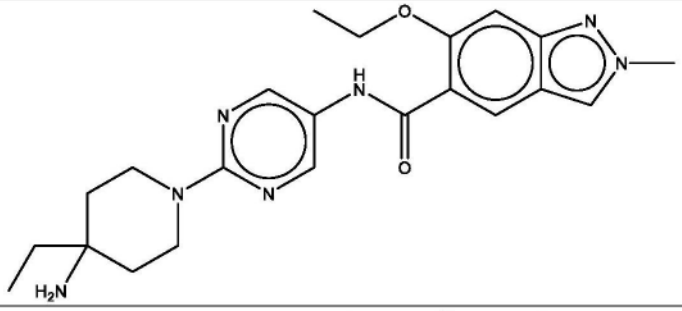
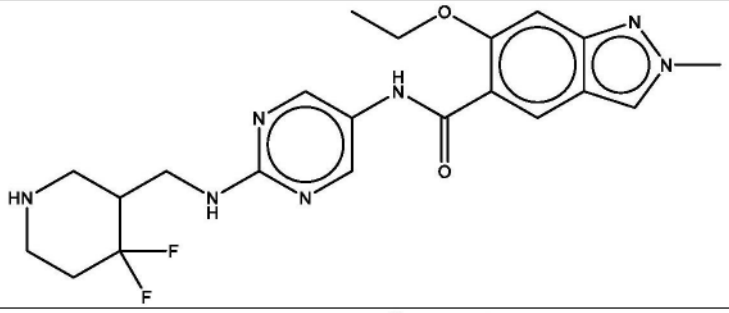
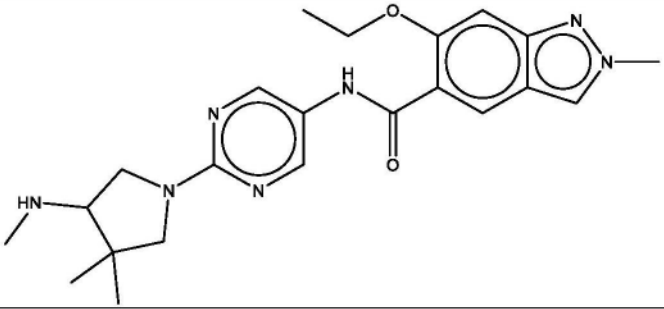
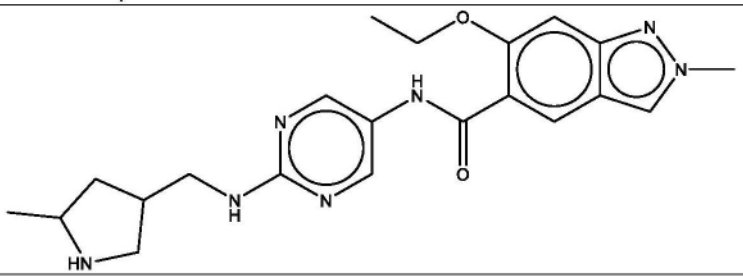
[0390]

398	
399	
400	
401	
402	

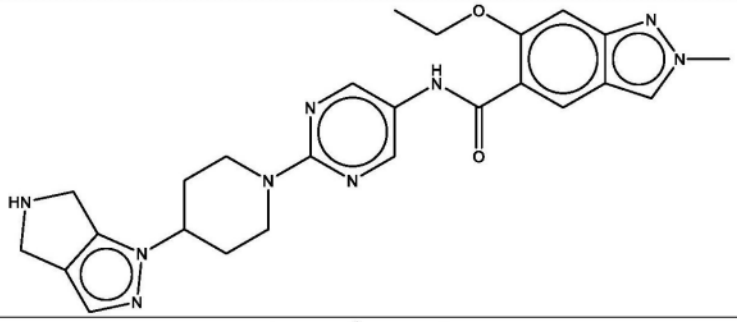
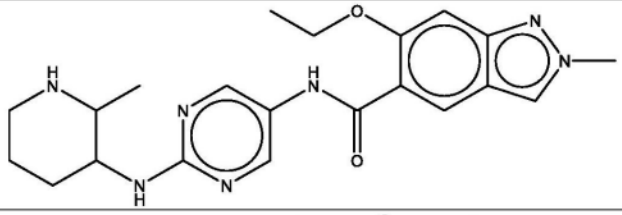
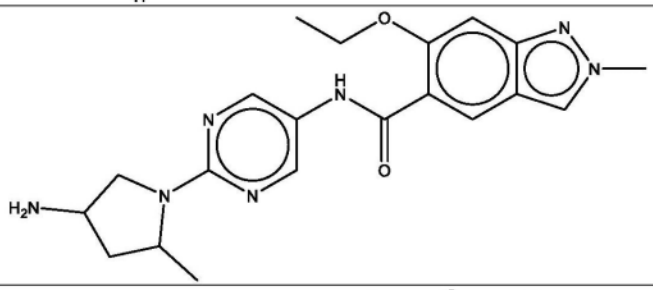
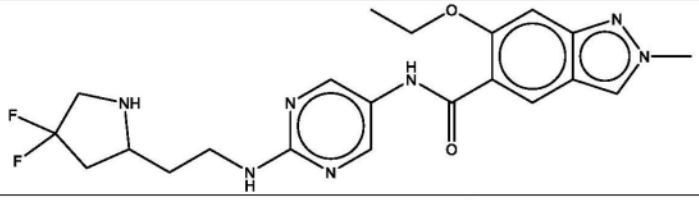
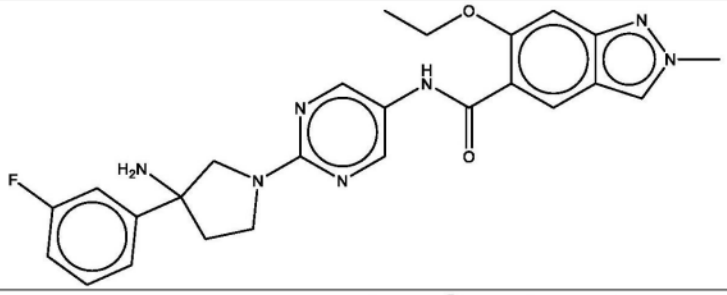
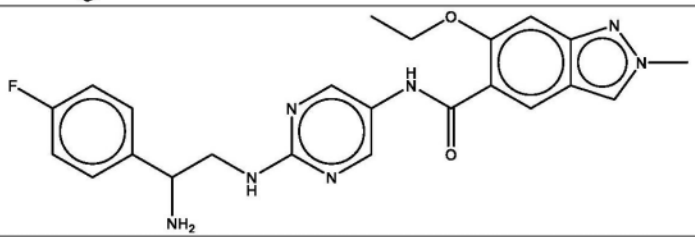
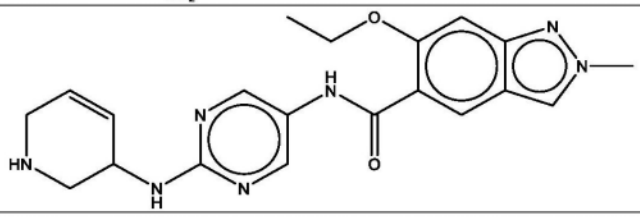
[0391]

403	
404	
405	
406	
407	
408	

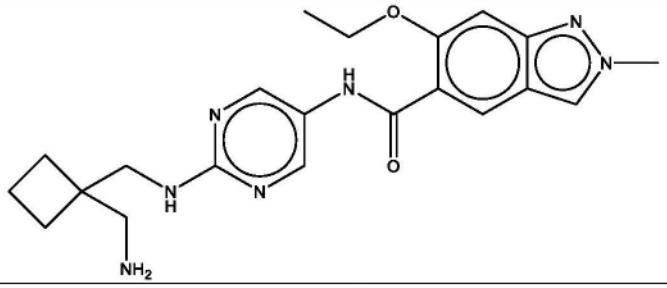
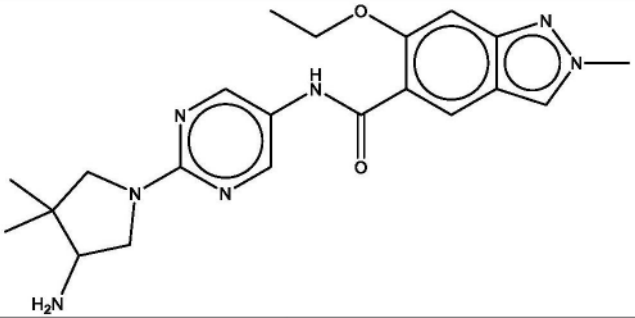
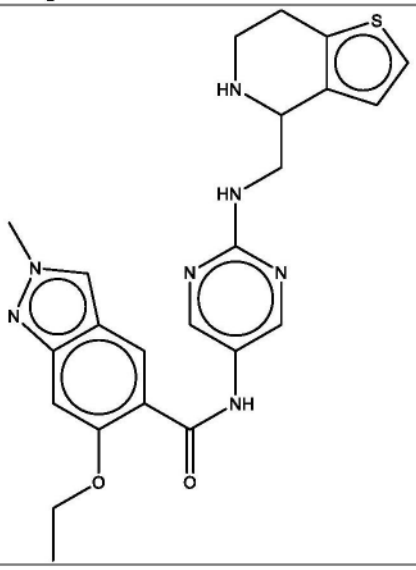
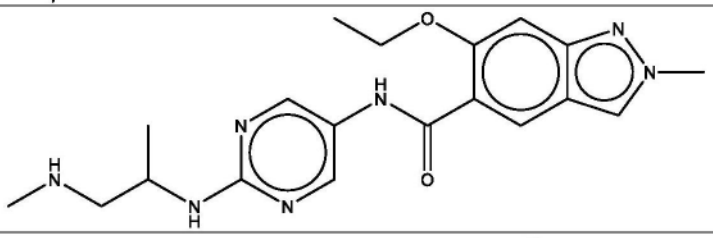
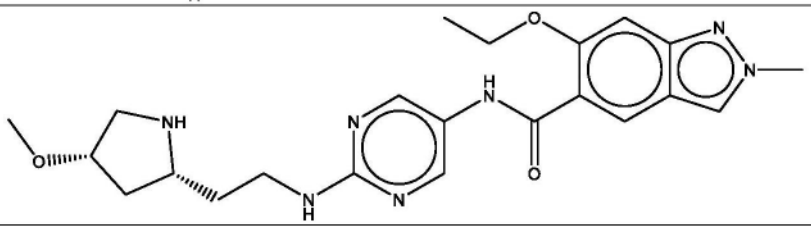
[0392]

409	
410	
411	
412	
413	

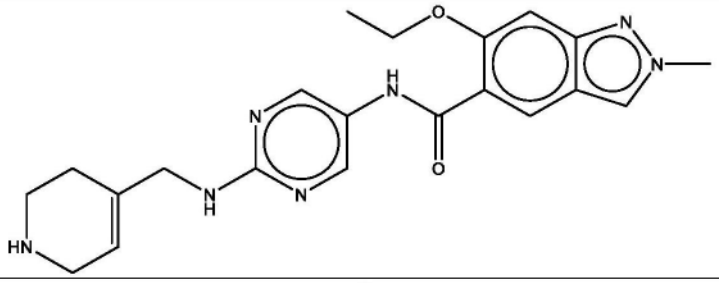
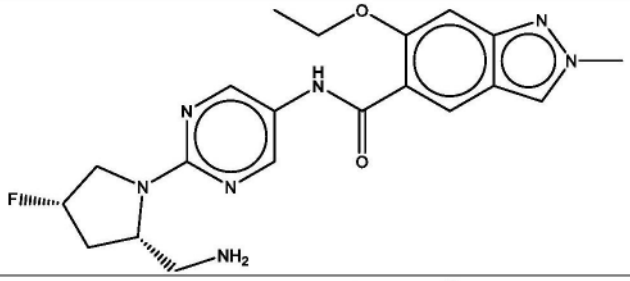
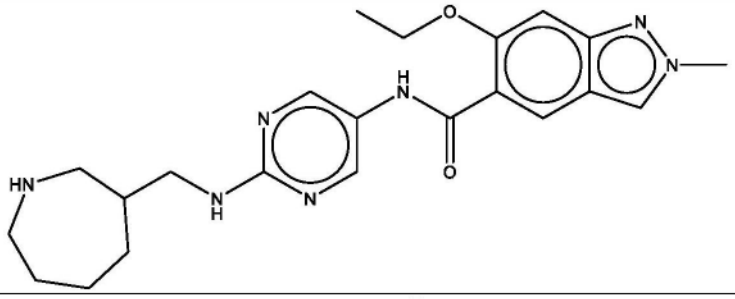
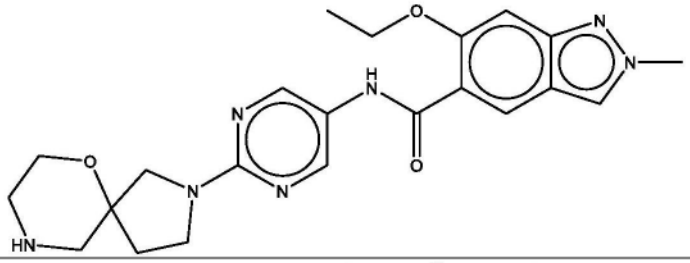
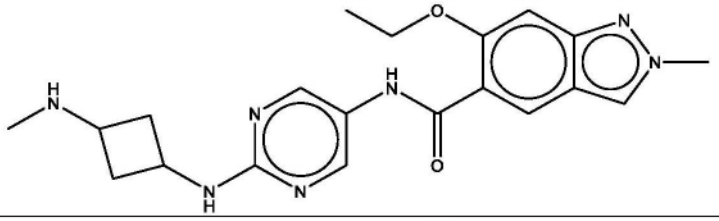
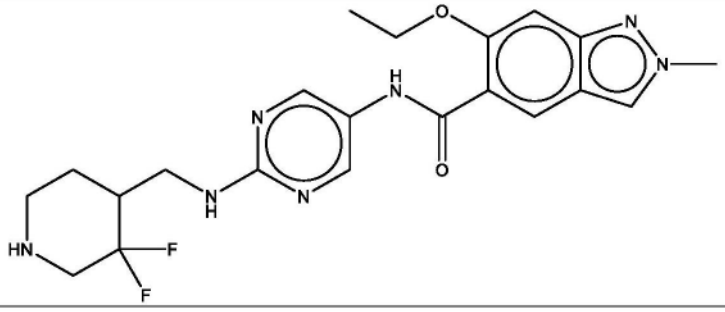
[0393]

414	
415	
416	
417	
418	
419	
420	

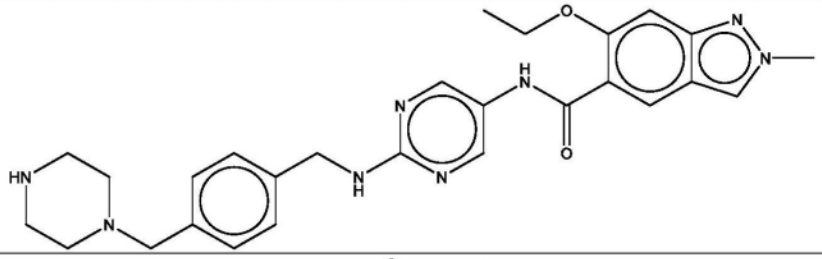
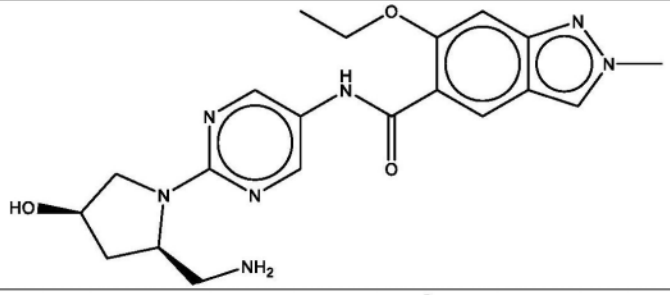
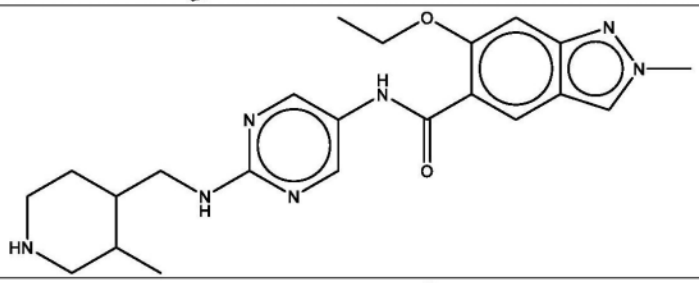
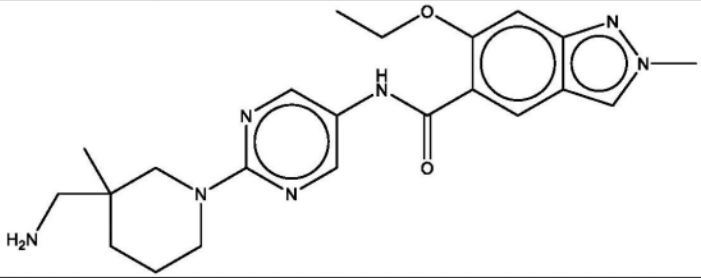
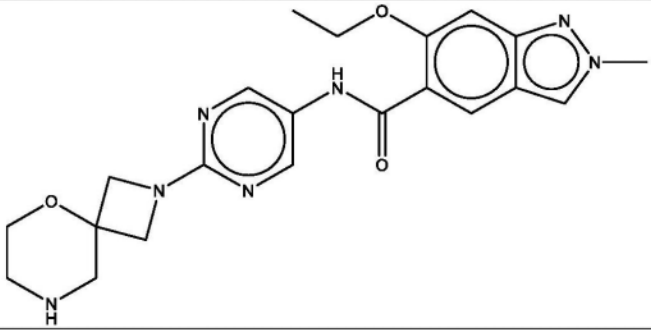
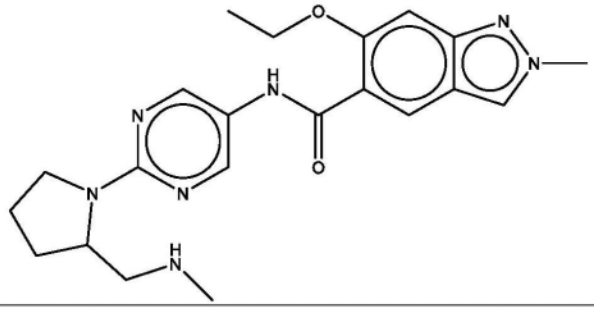
[0394]

421	
422	
423	
424	
425	

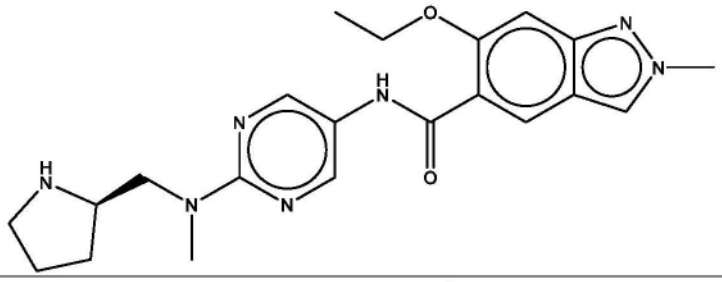
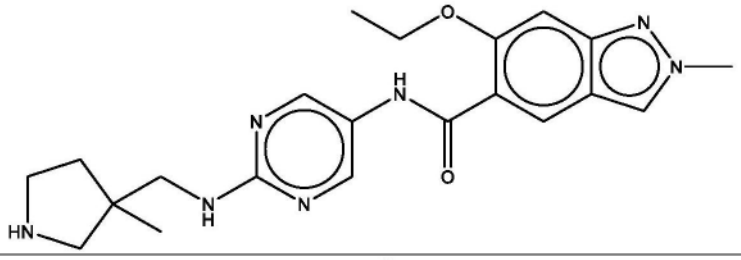
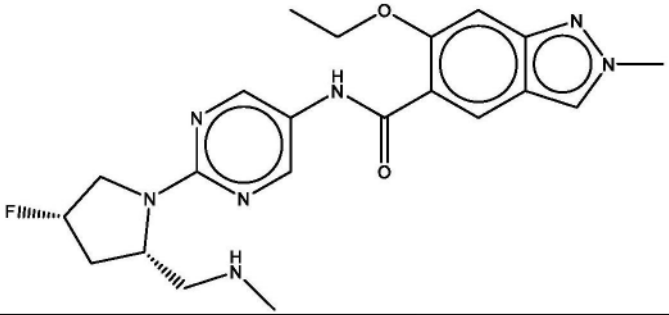
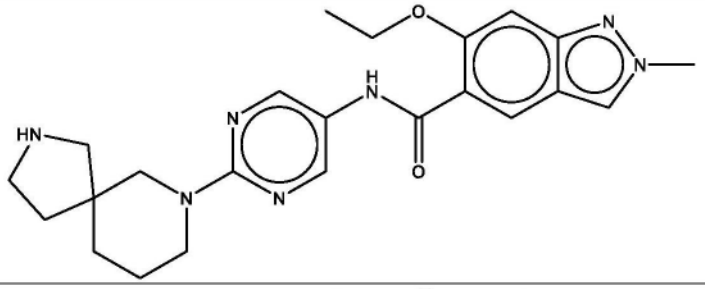
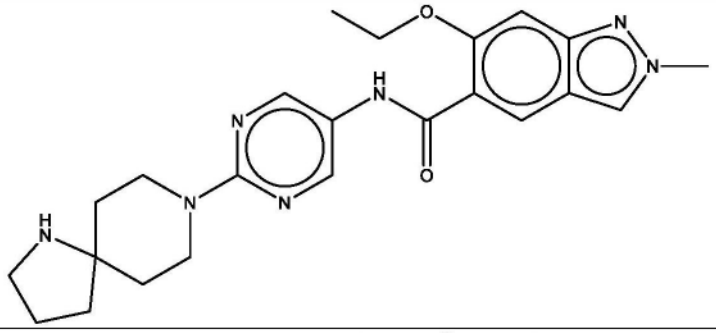
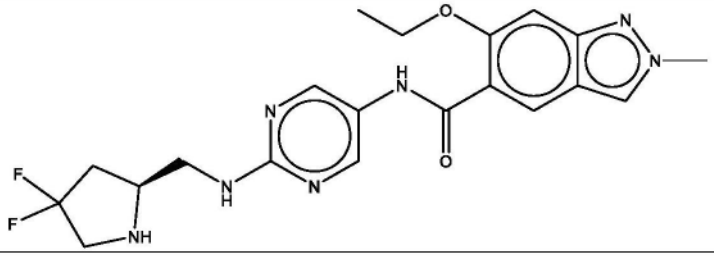
[0395]

426	
427	
428	
429	
430	
431	

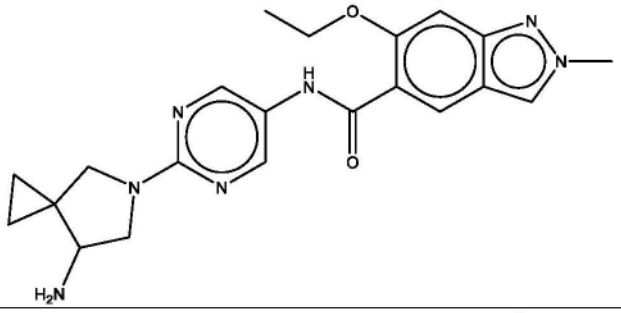
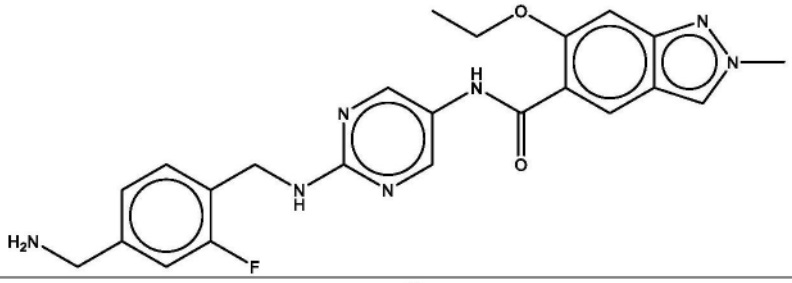
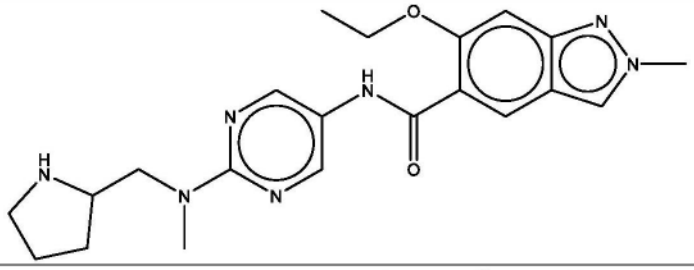
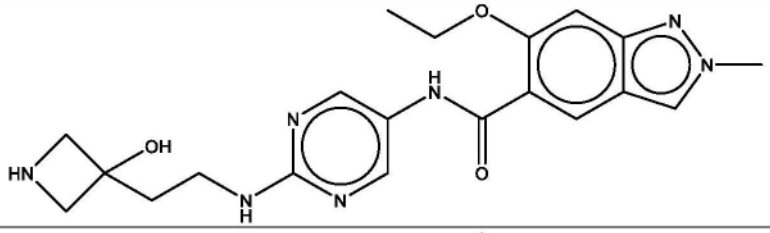
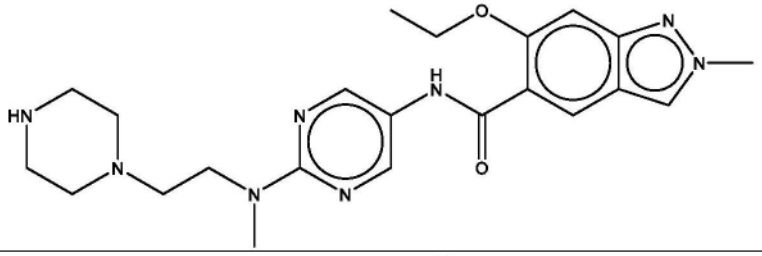
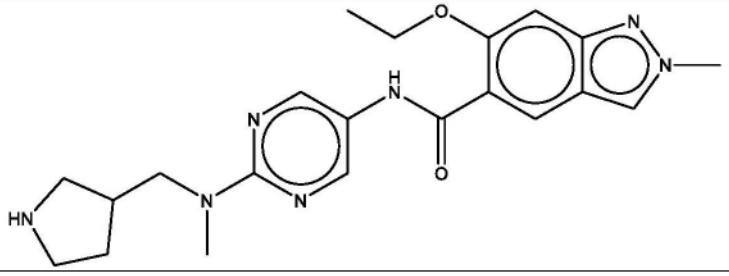
[0396]

432	
433	
434	
435	
436	
437	

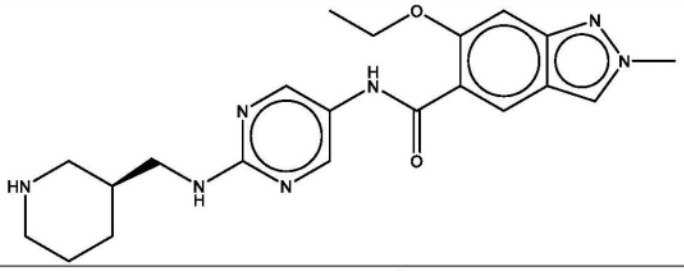
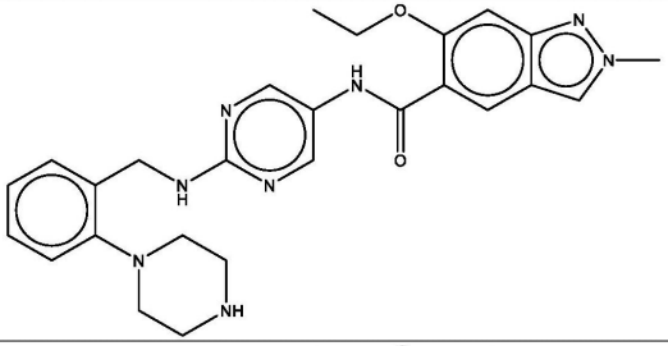
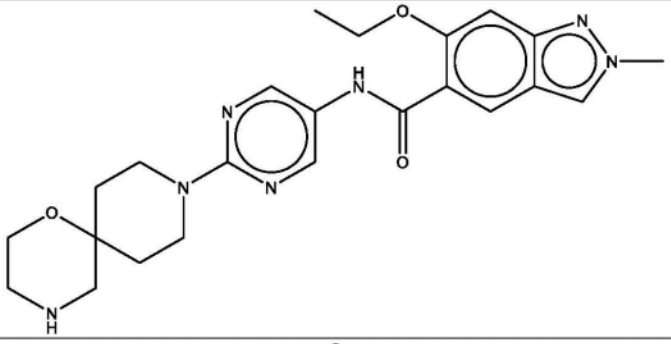
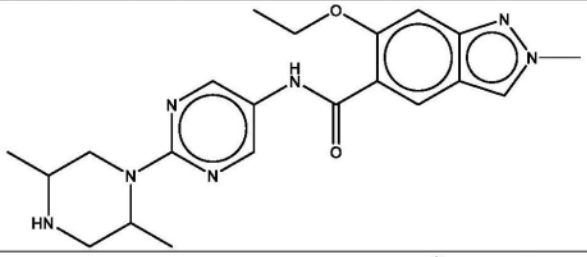
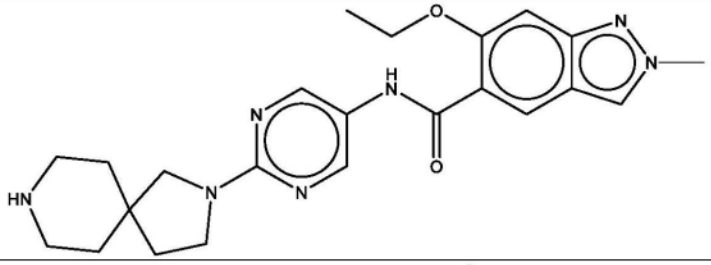
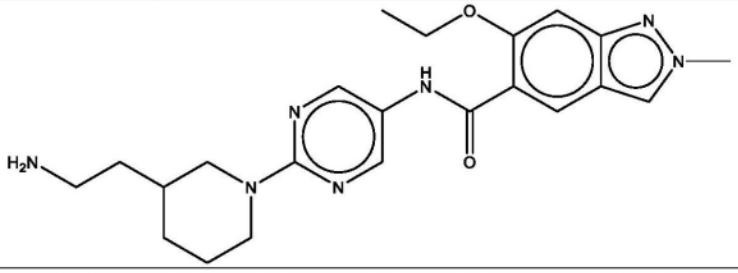
[0397]

438	
439	
440	
441	
442	
443	

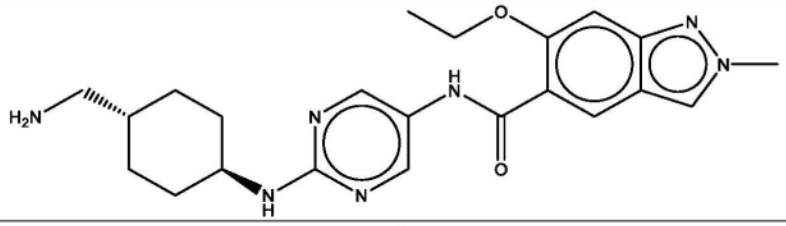
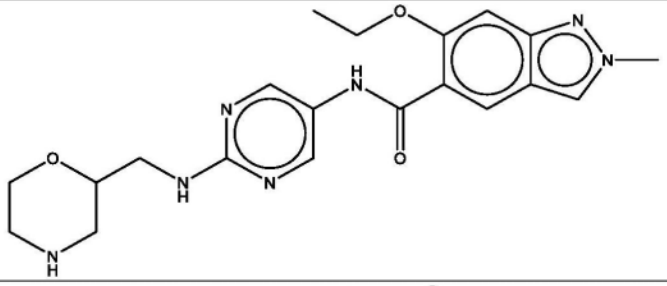
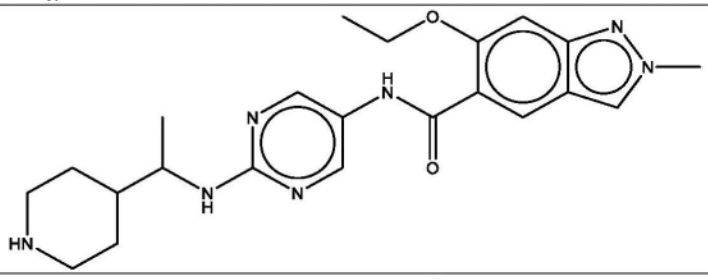
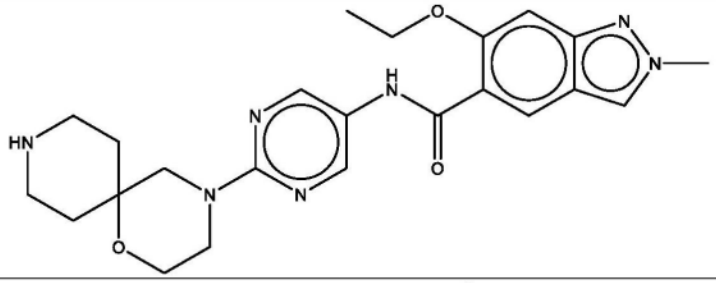
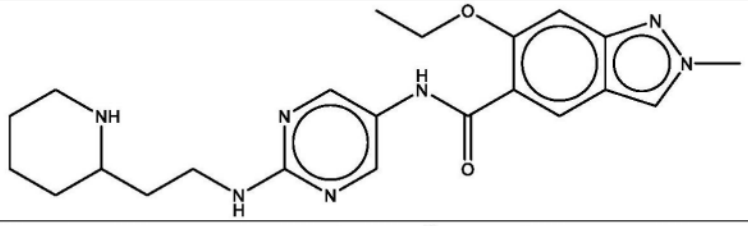
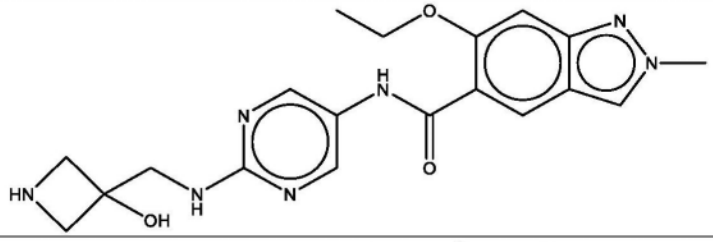
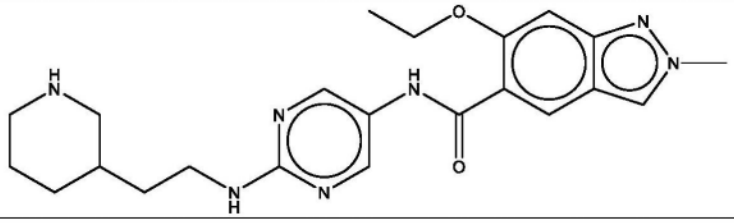
[0398]

444	
445	
446	
447	
448	
449	

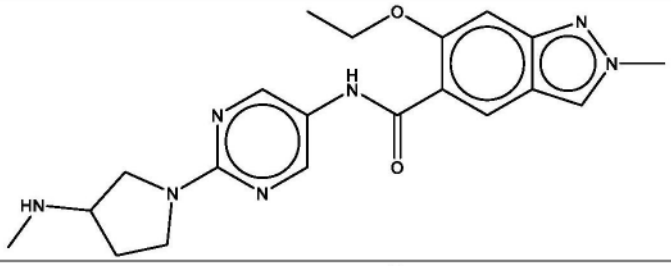
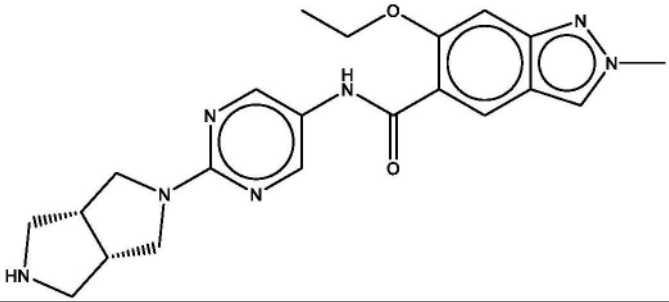
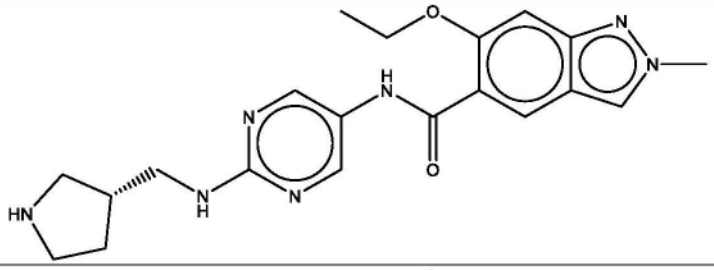
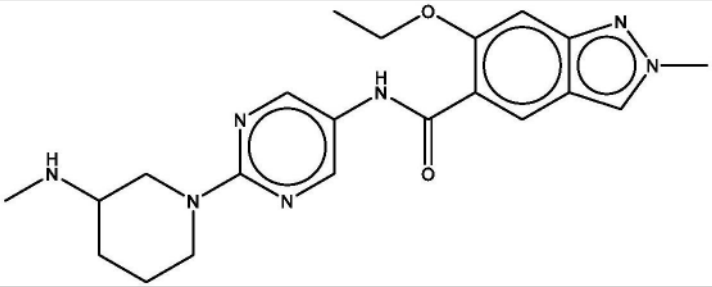
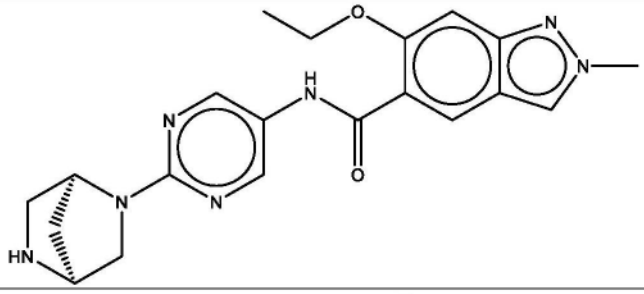
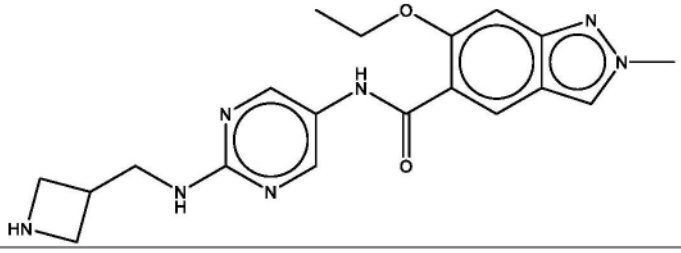
[0399]

450	
451	
452	
453	
454	
455	

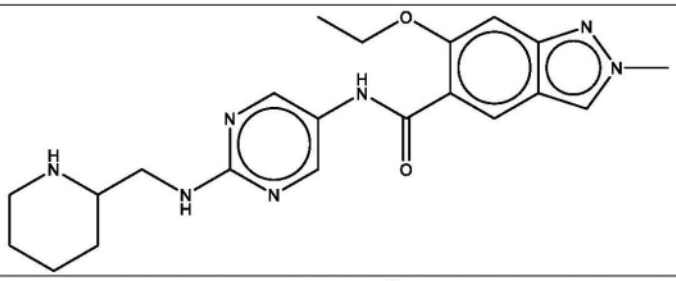
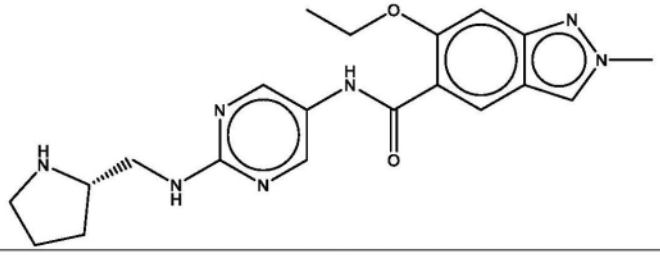
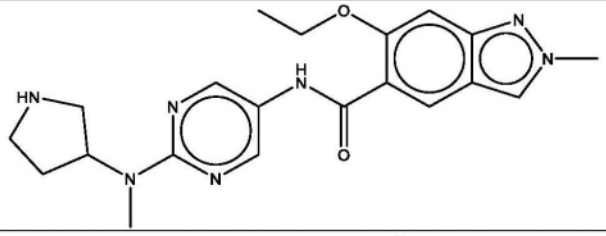
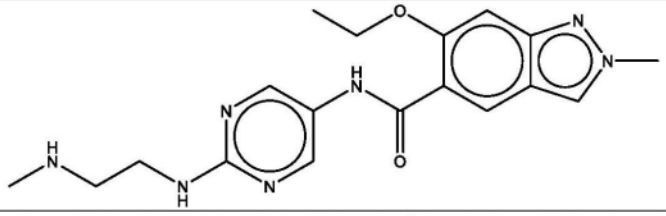
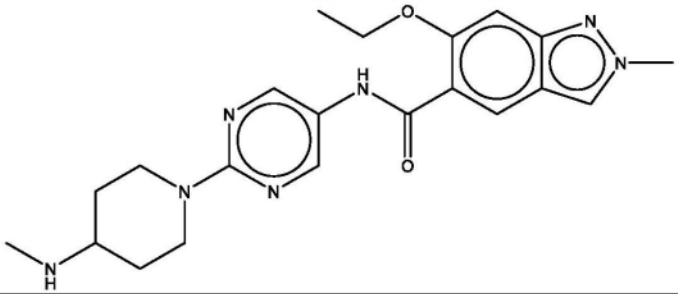
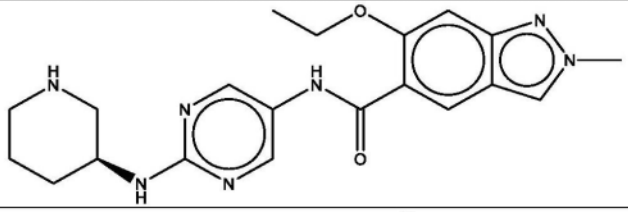
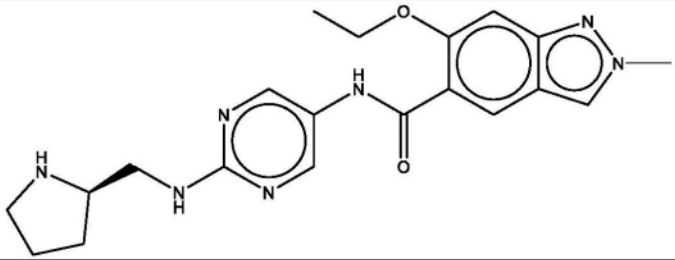
[0400]

456	
457	
458	
459	
460	
461	
462	

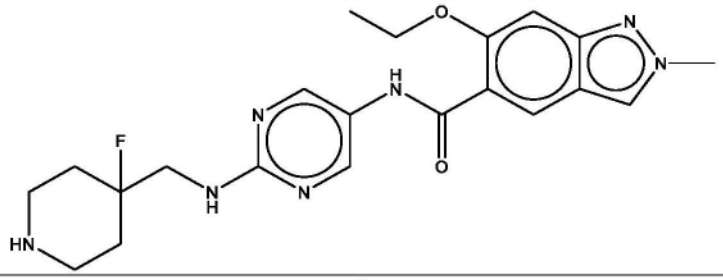
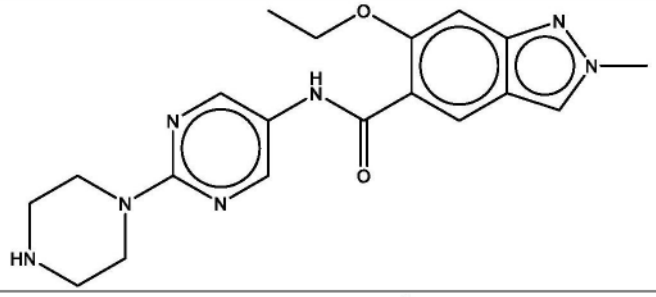
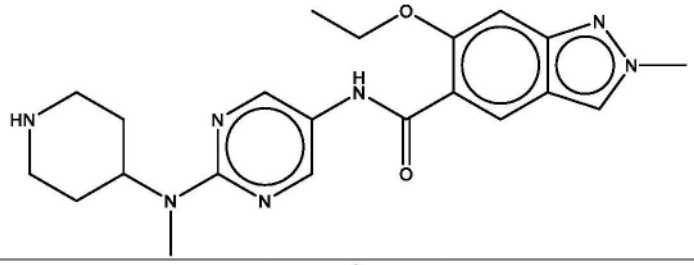
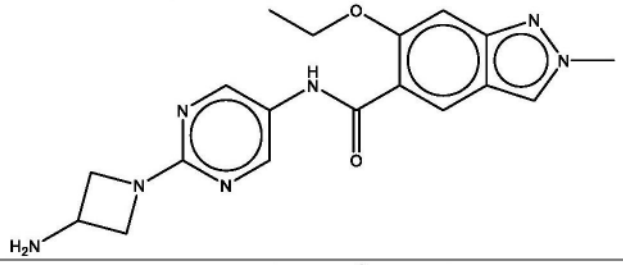
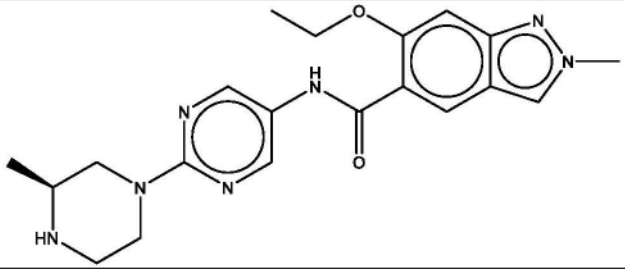
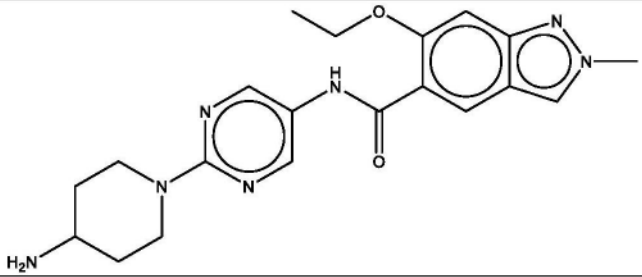
[0401]

463	
464	
465	
466	
467	
468	

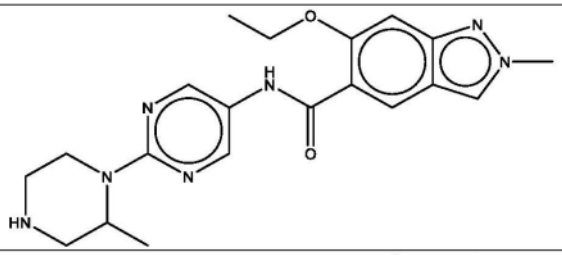
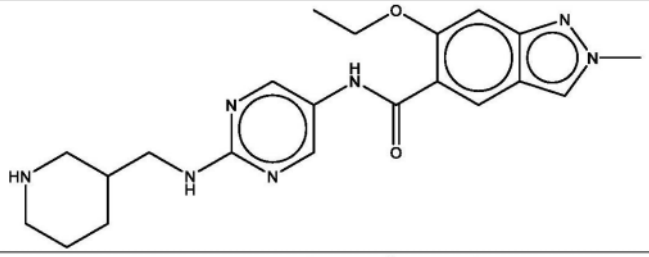
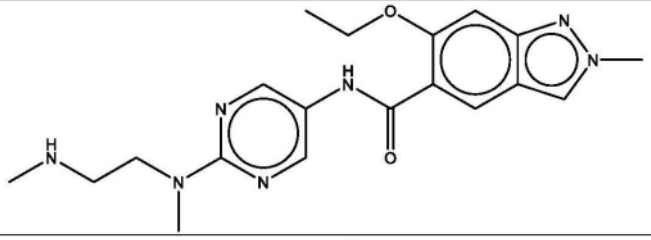
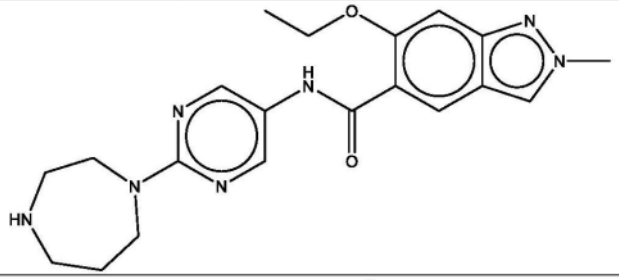
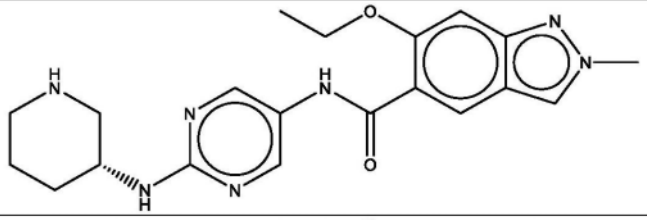
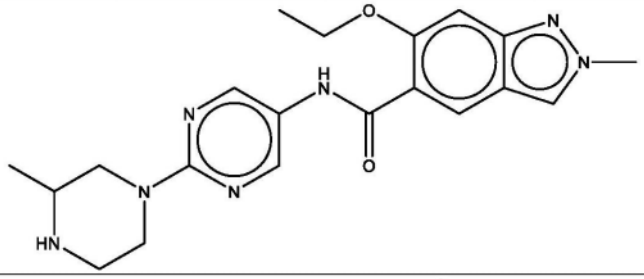
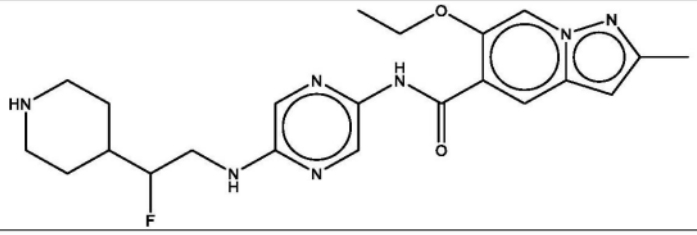
[0402]

469	
470	
471	
472	
473	
474	
475	

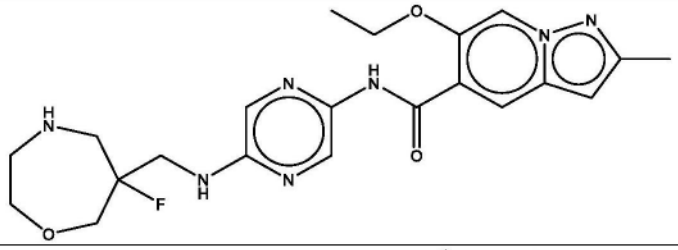
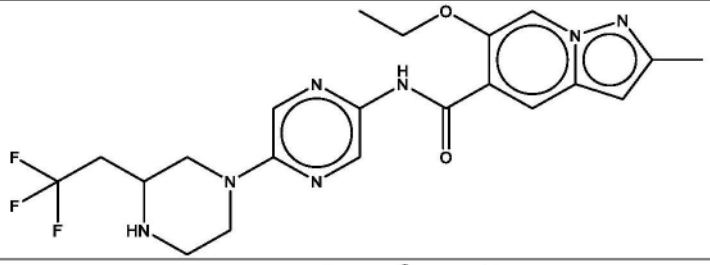
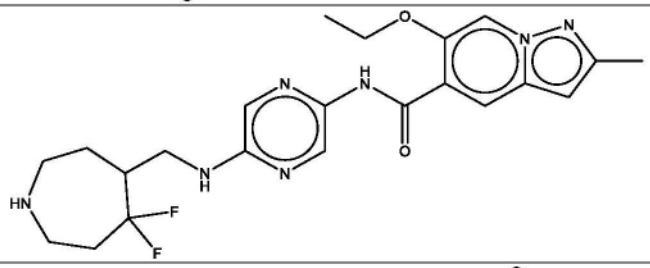
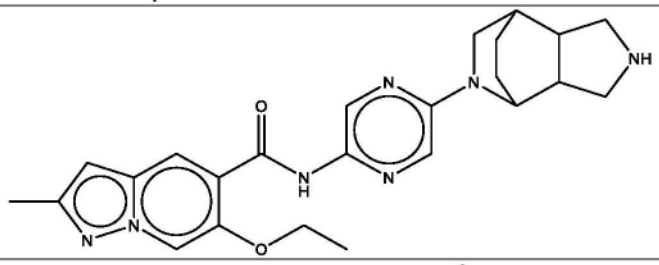
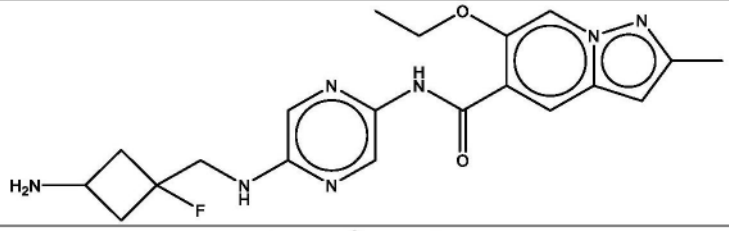
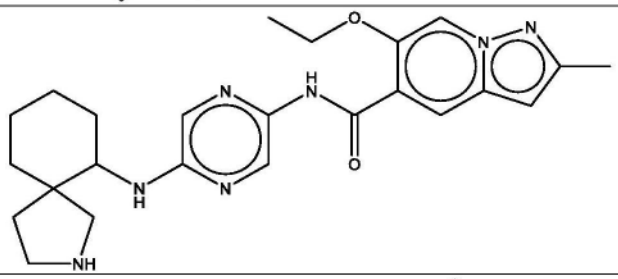
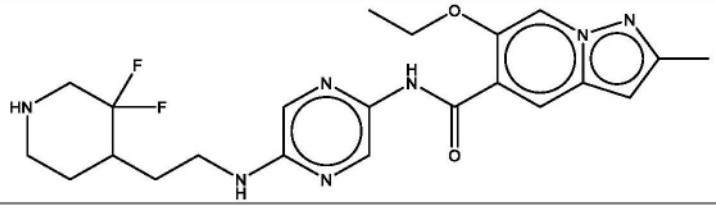
[0403]

476	
477	
478	
479	
480	
481	

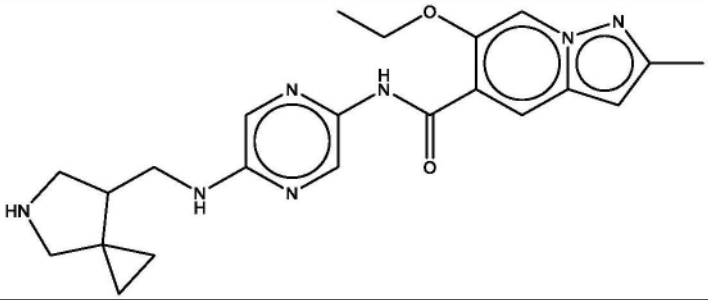
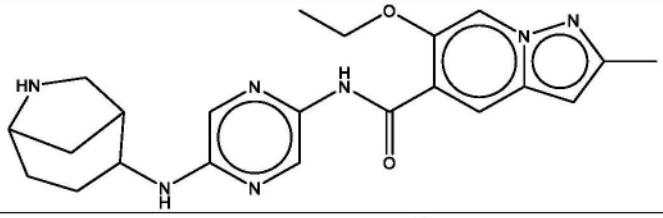
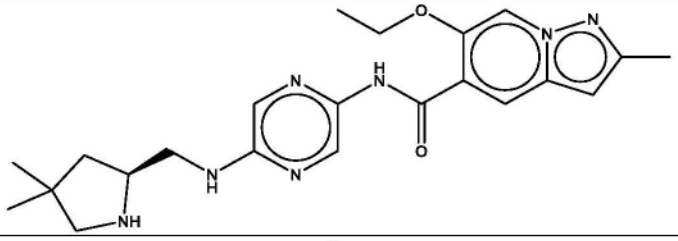
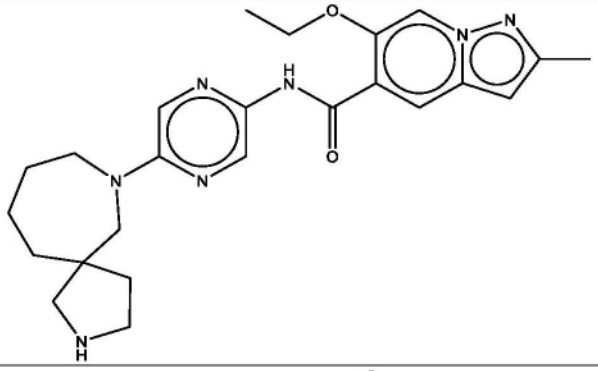
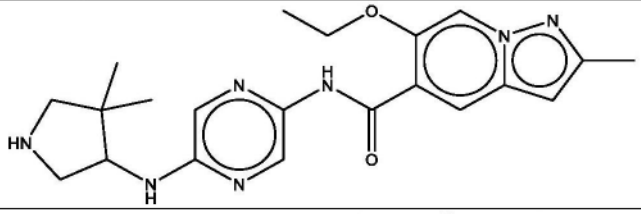
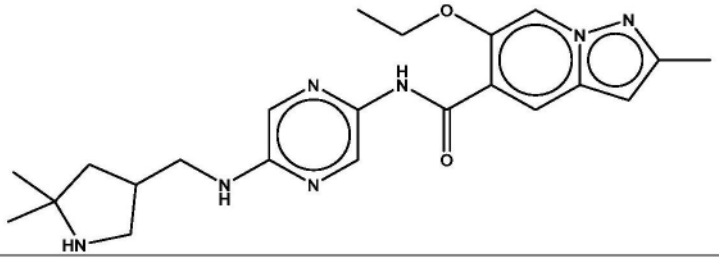
[0404]

482	
483	
484	
485	
486	
487	
488	

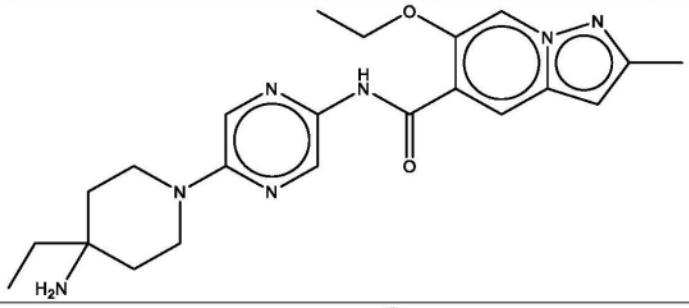
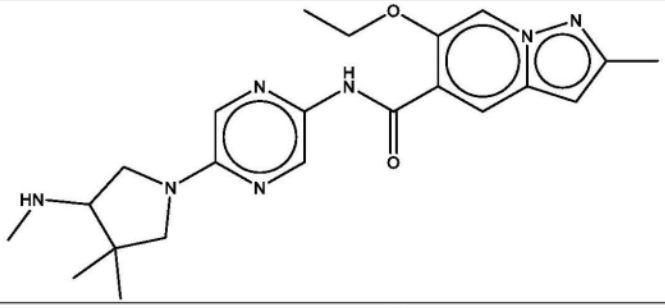
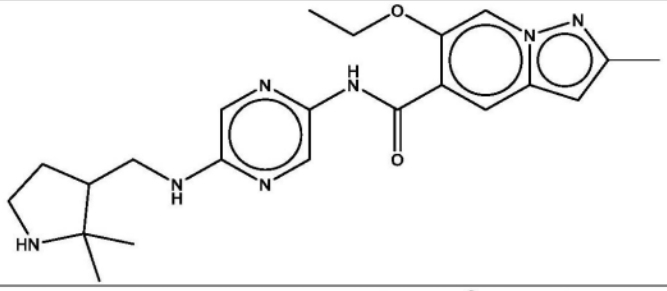
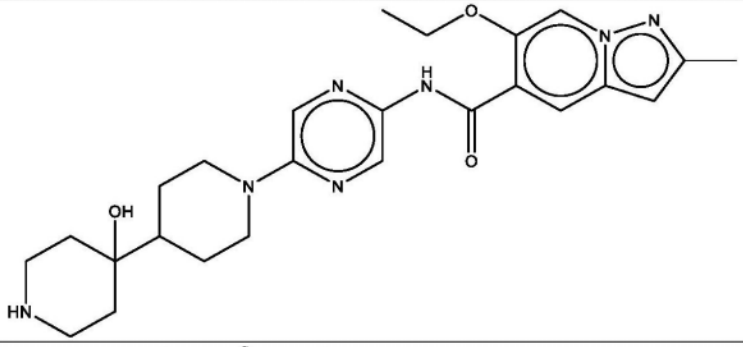
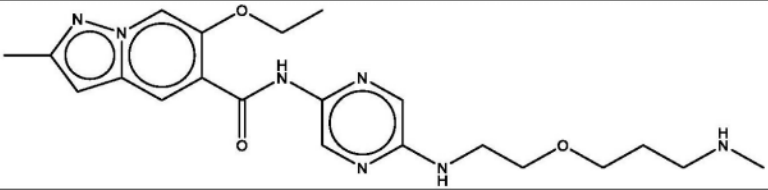
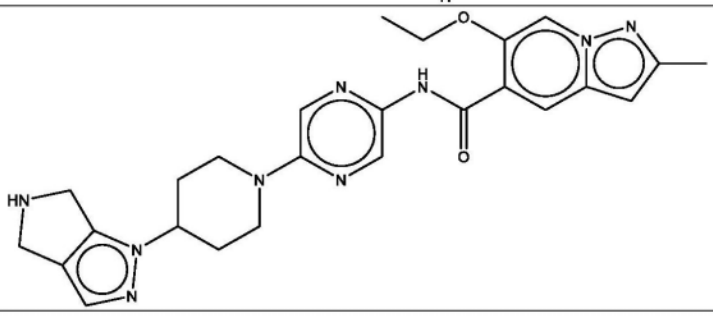
[0405]

489	
490	
491	
492	
493	
494	
495	

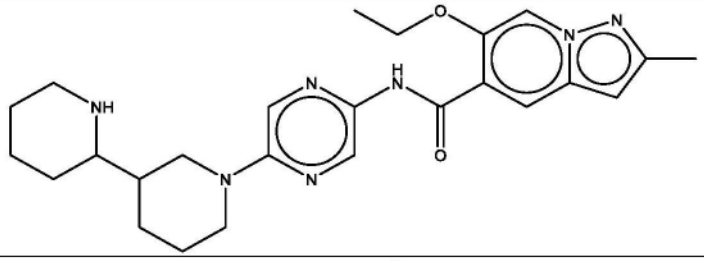
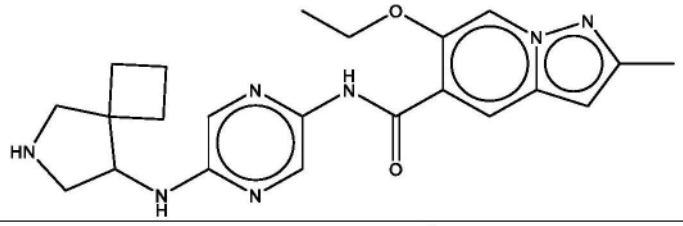
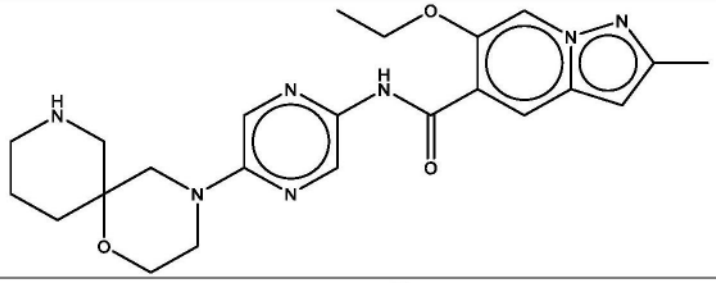
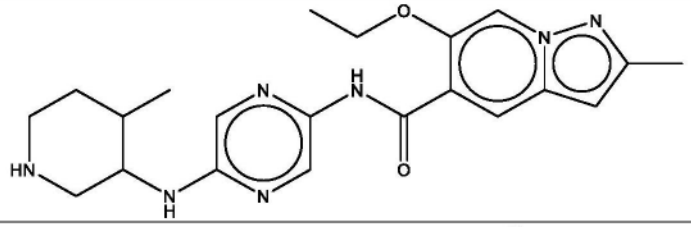
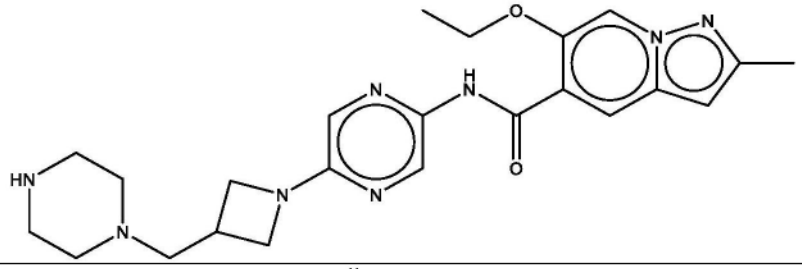
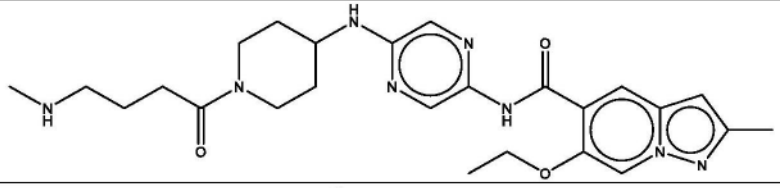
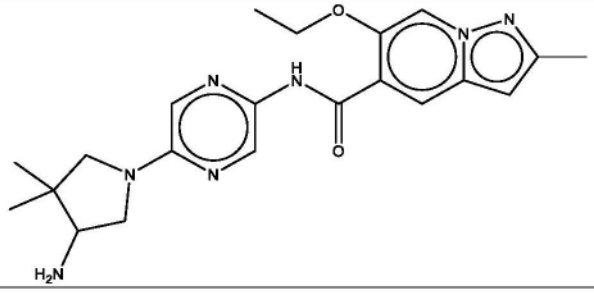
[0406]

496	
497	
498	
499	
500	
501	

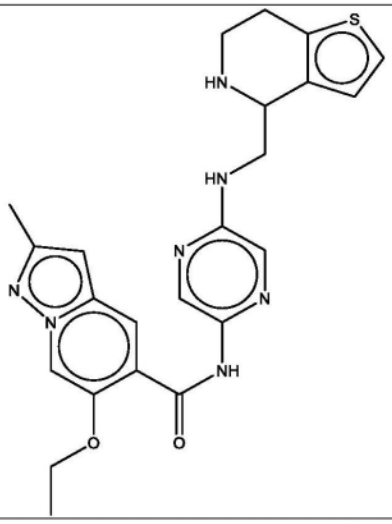
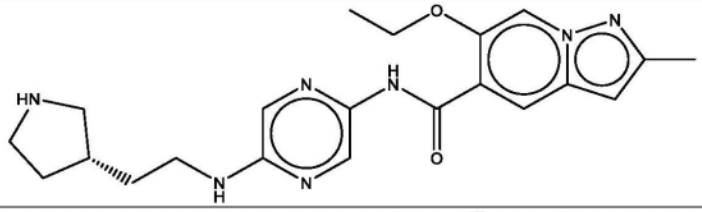
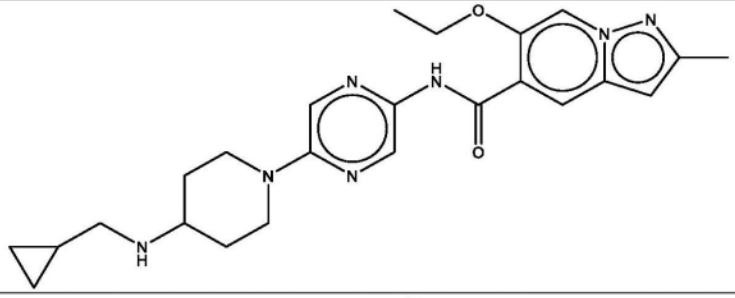
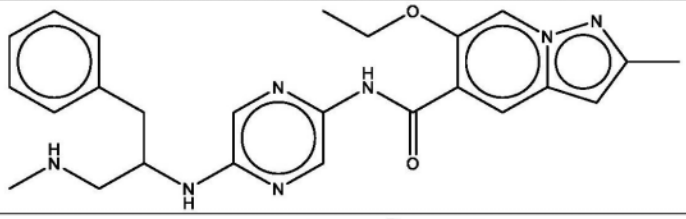
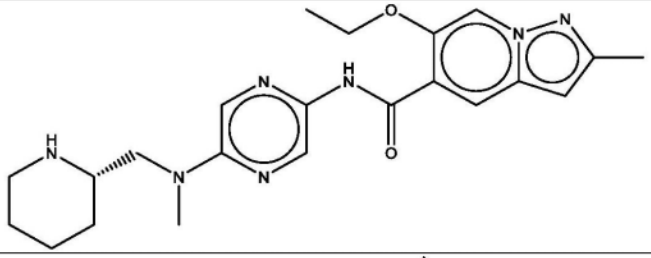
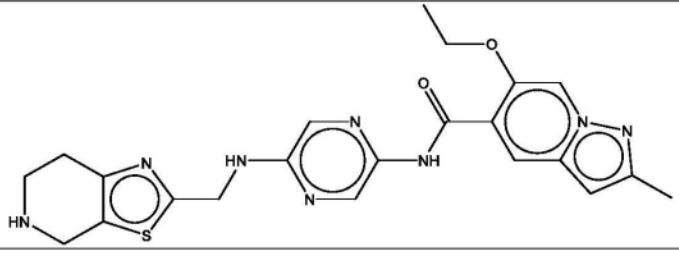
[0407]

502	
503	
504	
505	
506	
507	

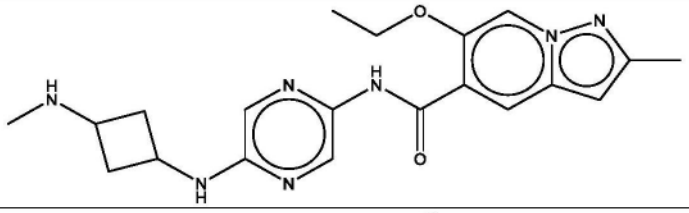
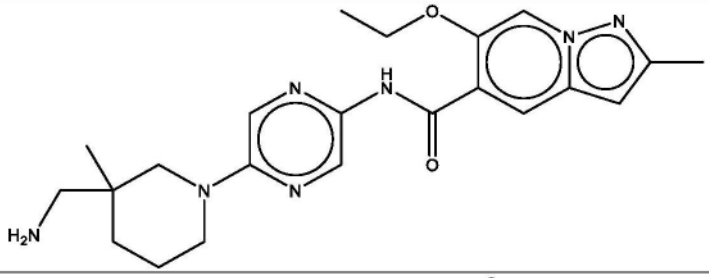
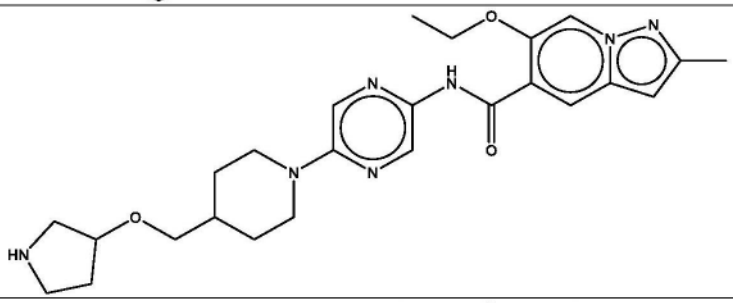
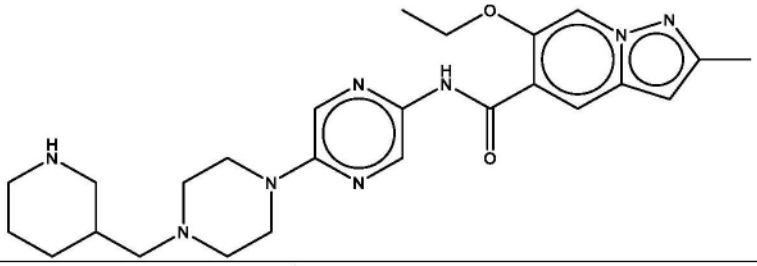
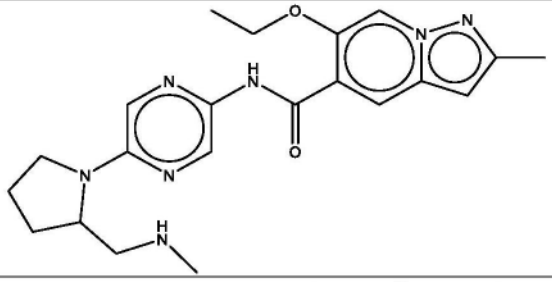
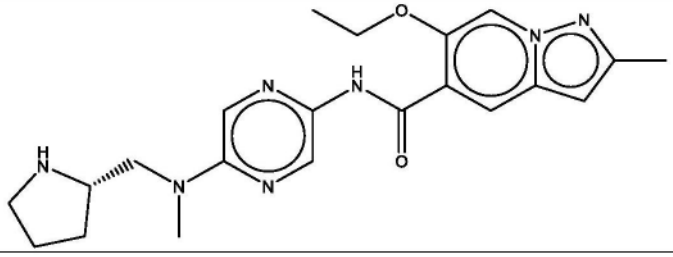
[0408]

508	
509	
510	
511	
512	
513	
514	

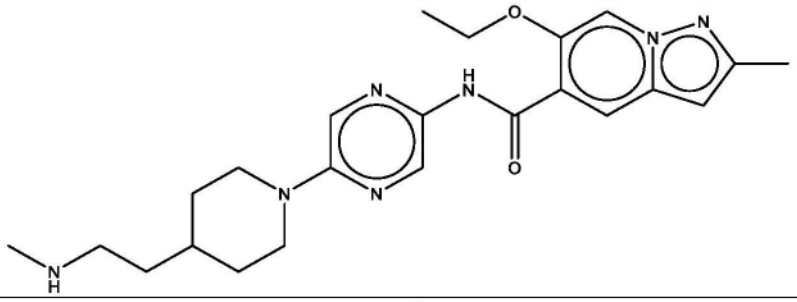
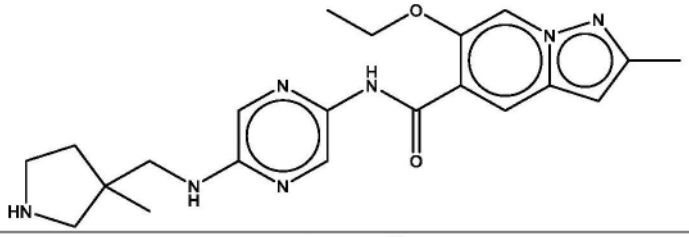
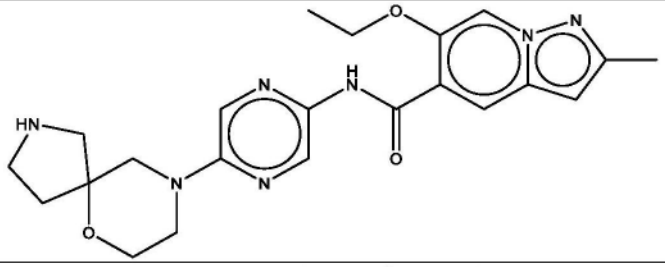
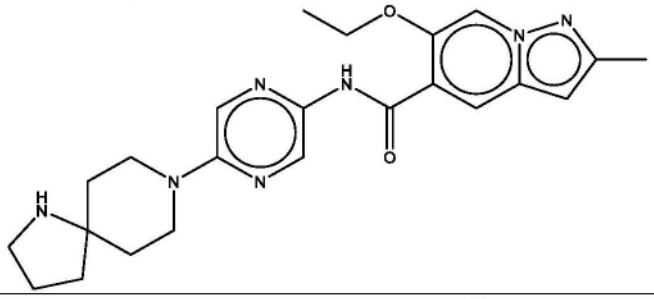
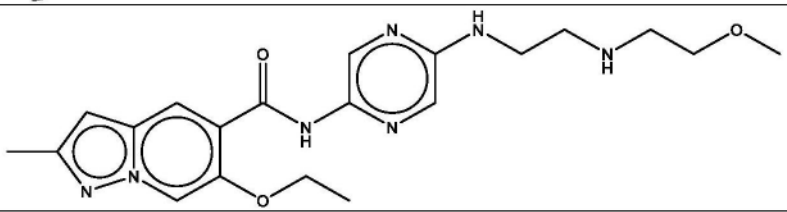
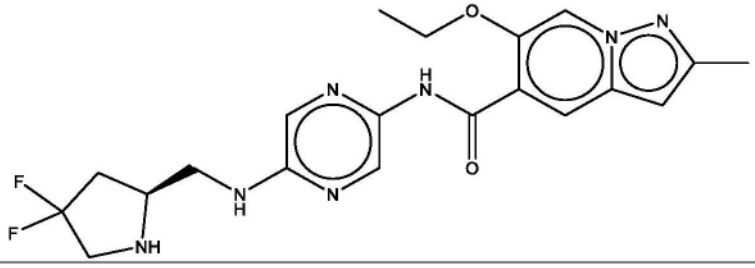
[0409]

515	
516	
517	
518	
519	
520	

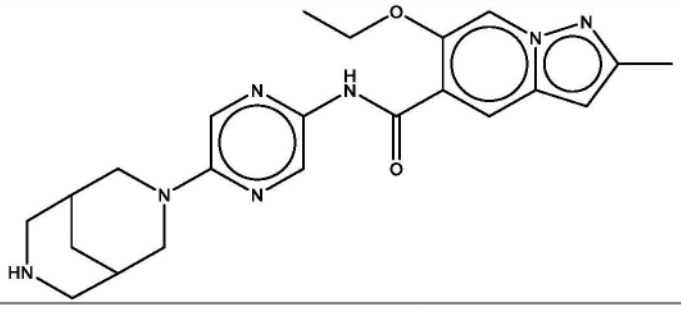
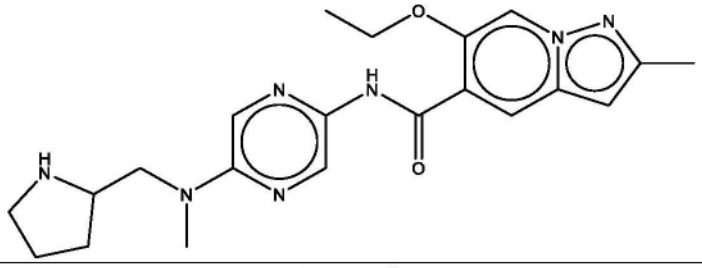
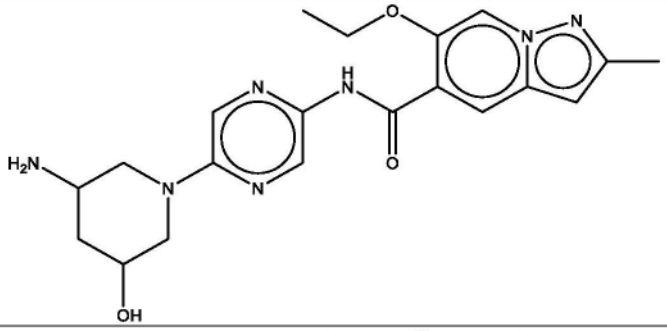
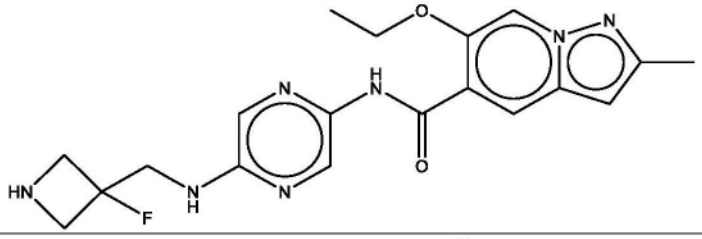
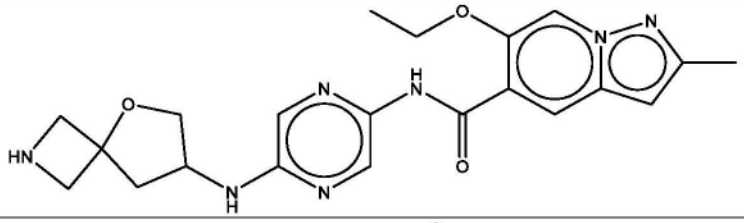
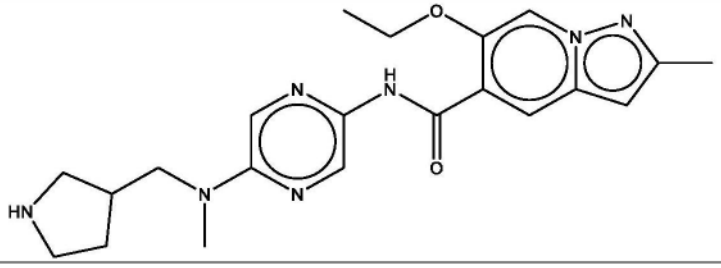
[0410]

521	
522	
523	
524	
525	
526	

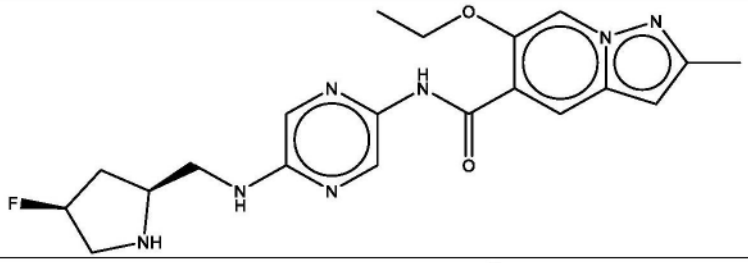
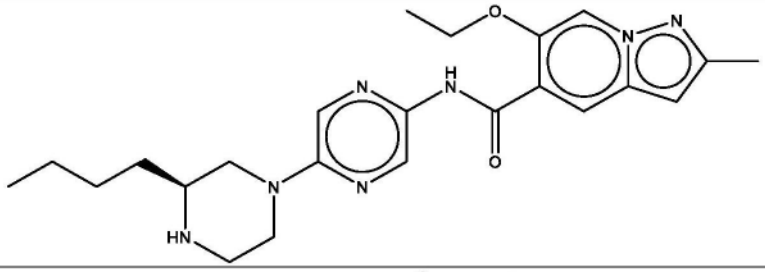
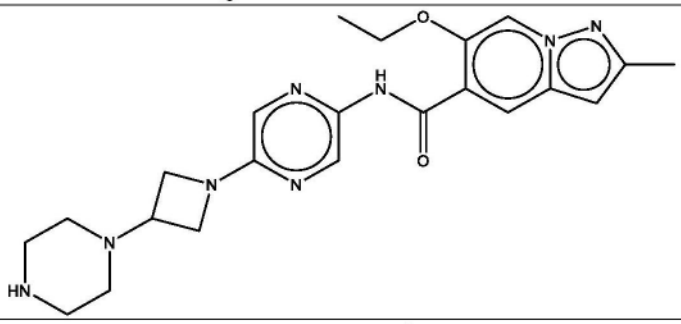
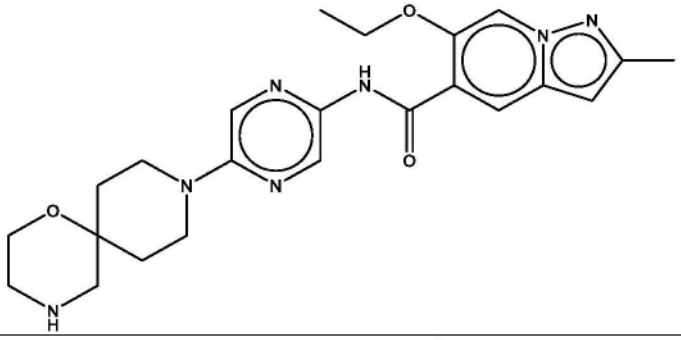
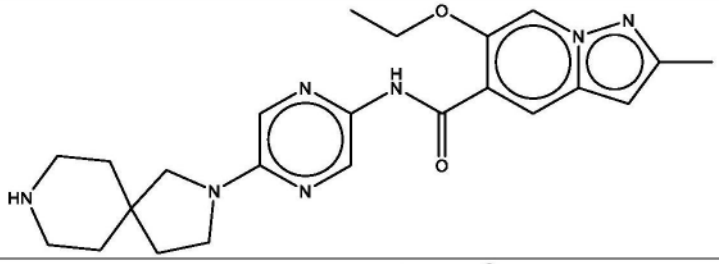
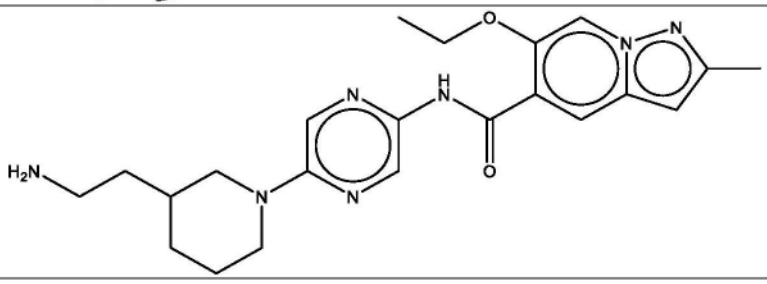
[0411]

527	
528	
529	
530	
531	
532	

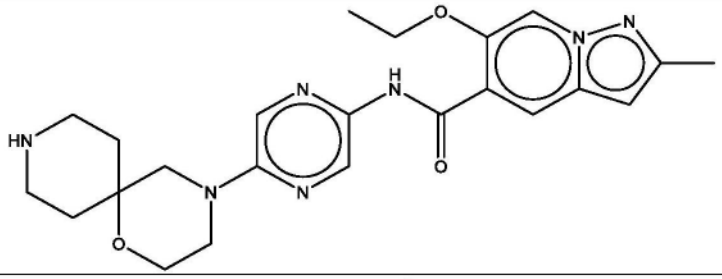
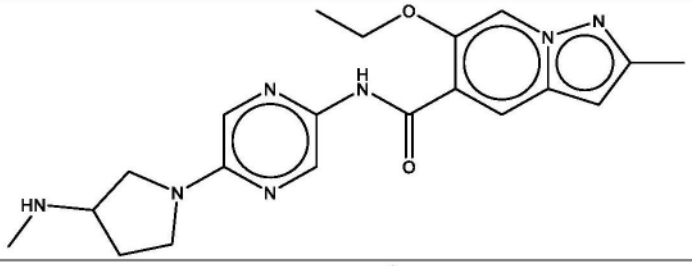
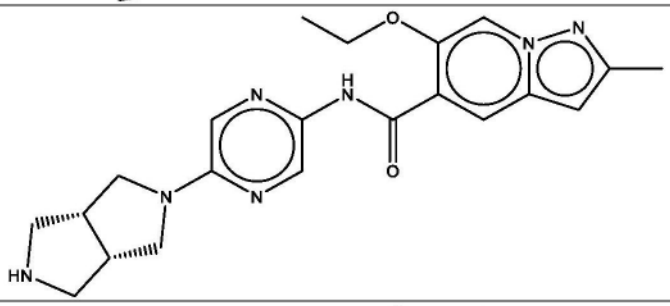
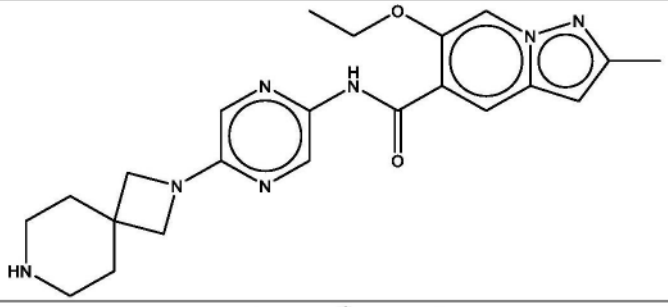
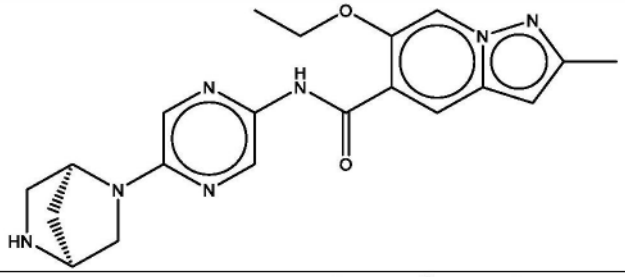
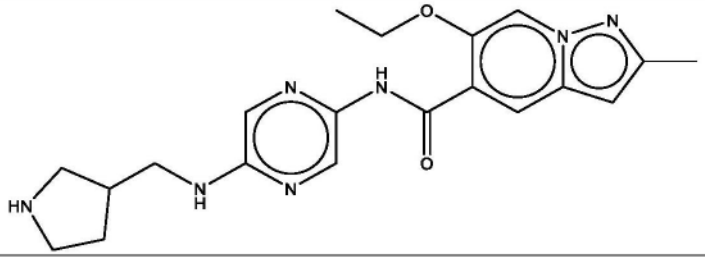
[0412]

533	
534	
535	
536	
537	
538	

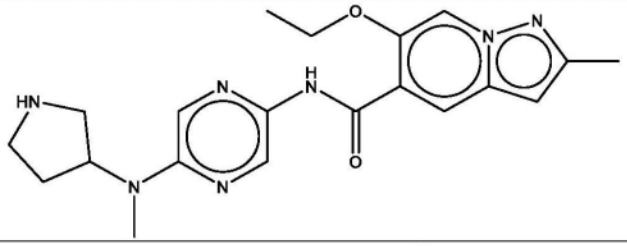
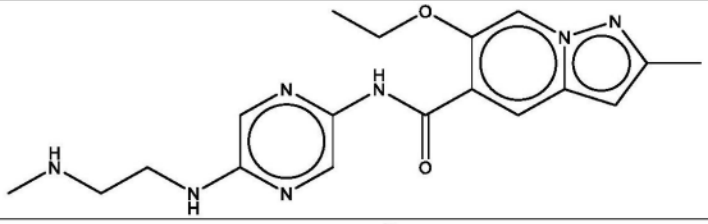
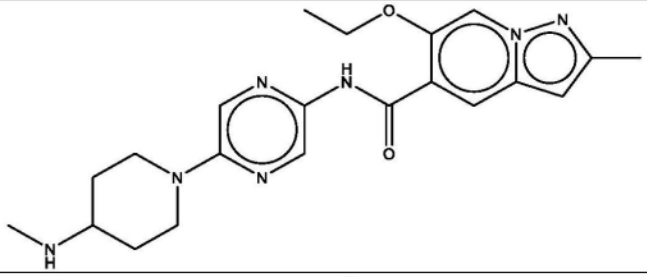
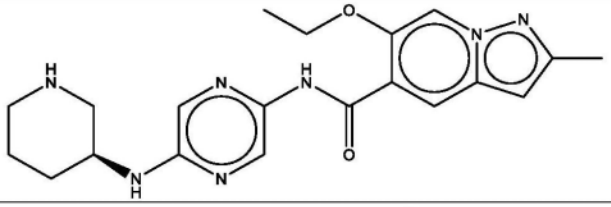
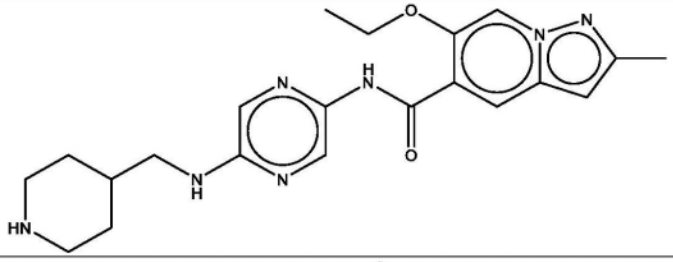
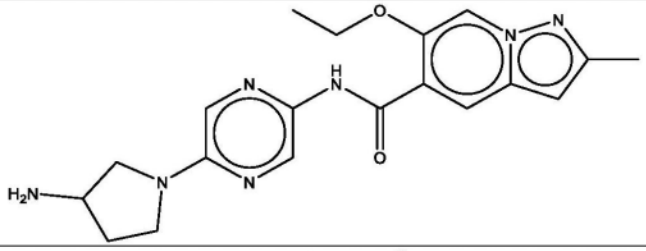
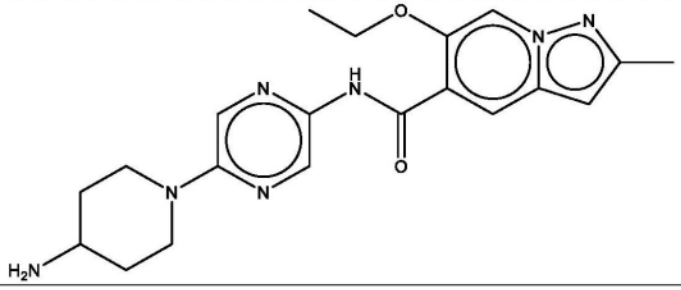
[0413]

539	
540	
541	
542	
543	
544	

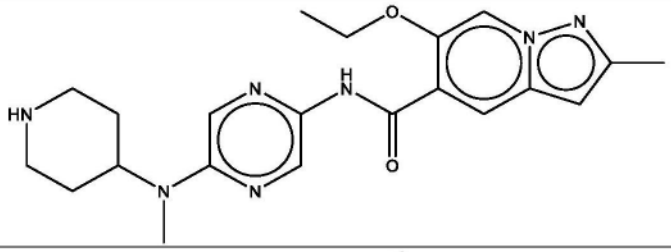
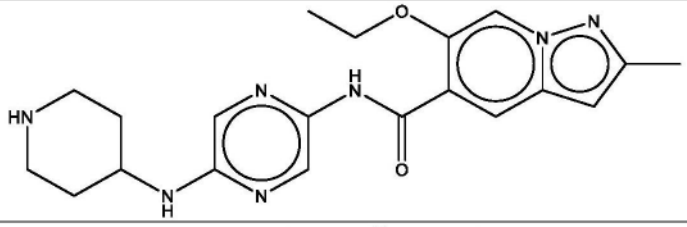
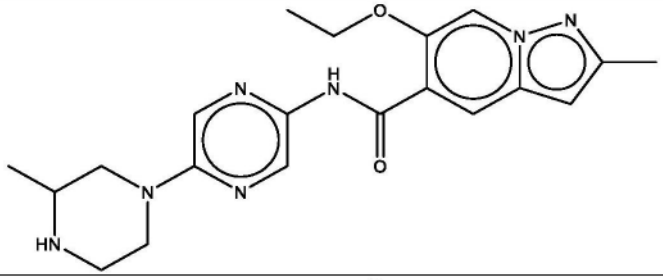
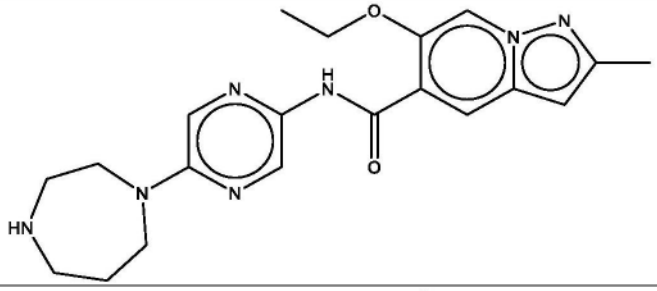
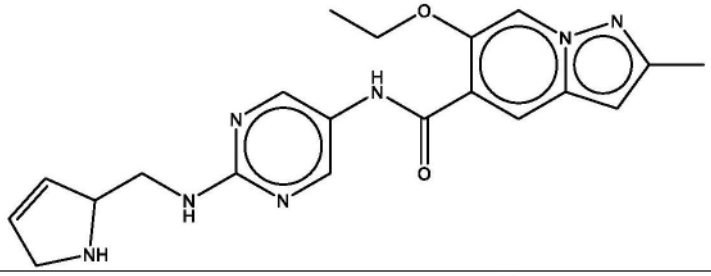
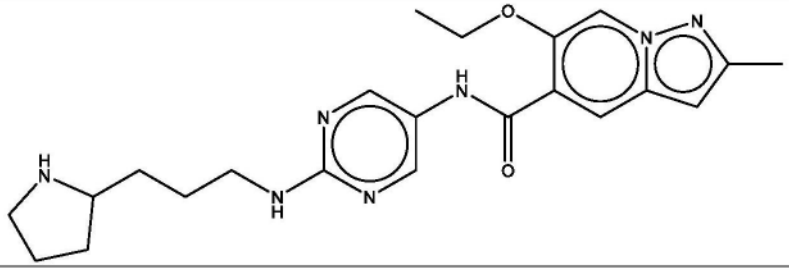
[0414]

545	
546	
547	
548	
549	
550	

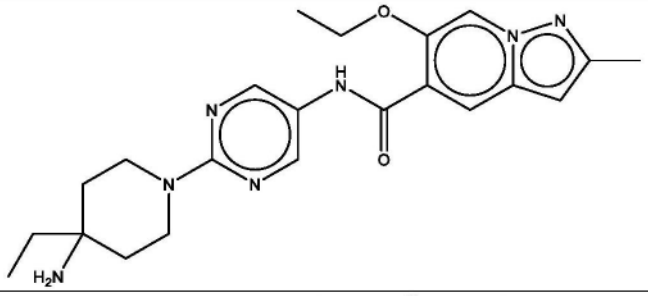
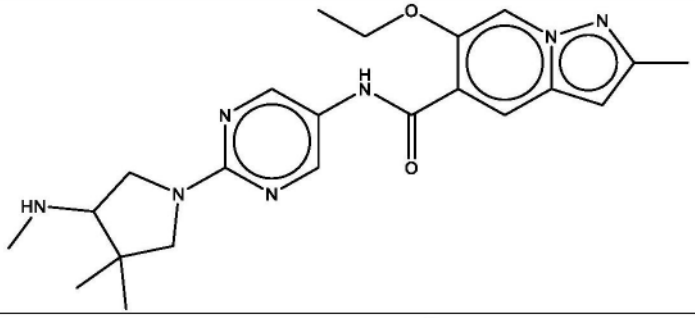
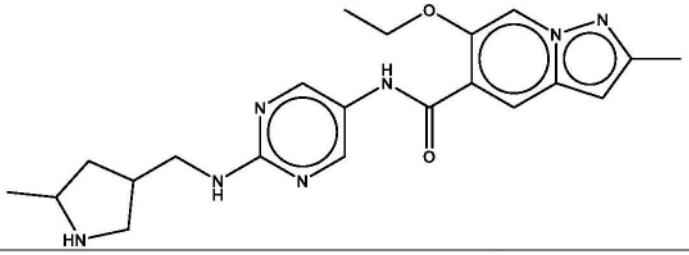
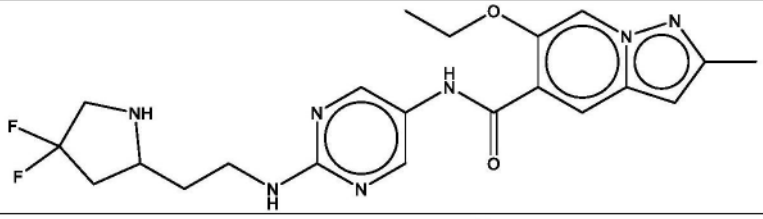
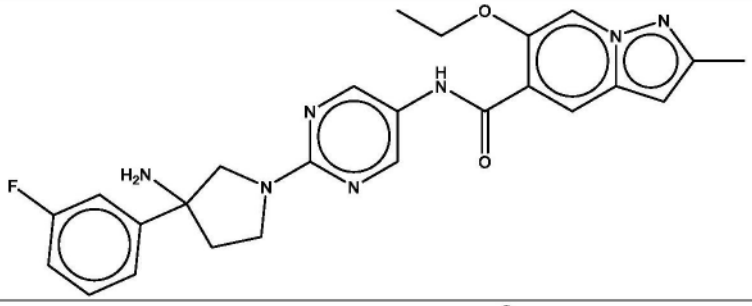
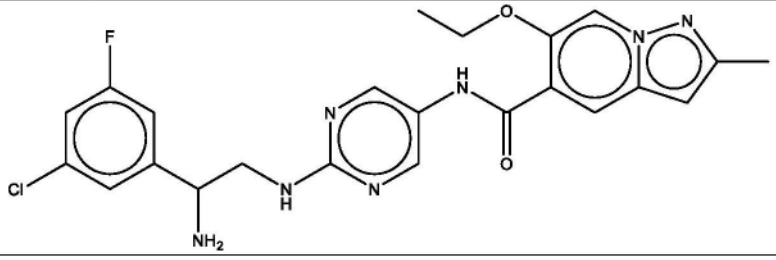
[0415]

551	
552	
553	
554	
555	
556	
557	

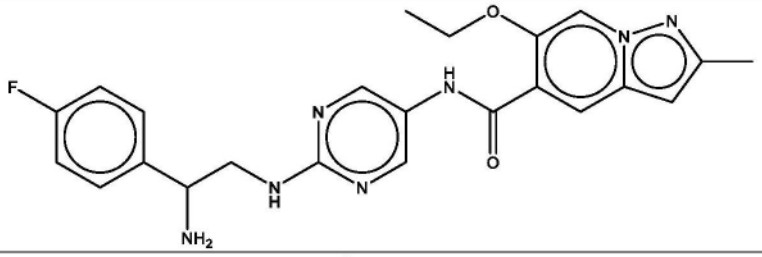
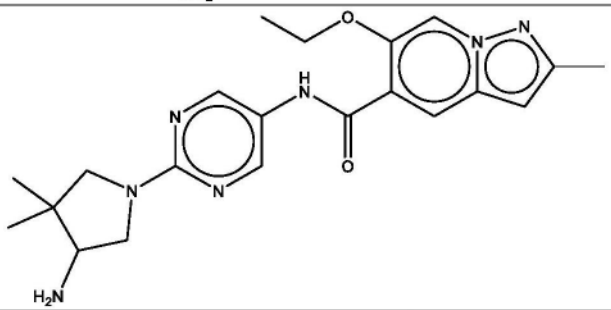
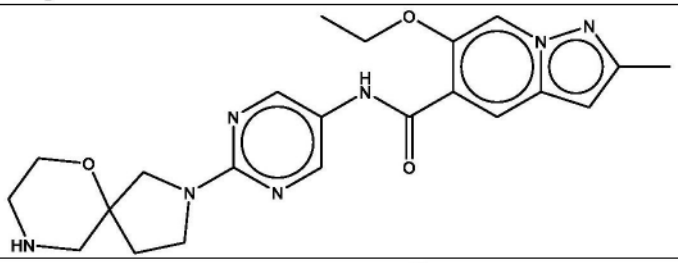
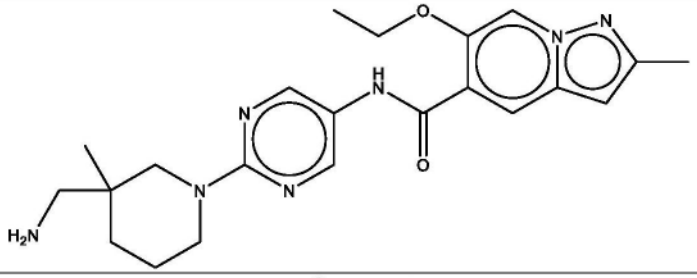
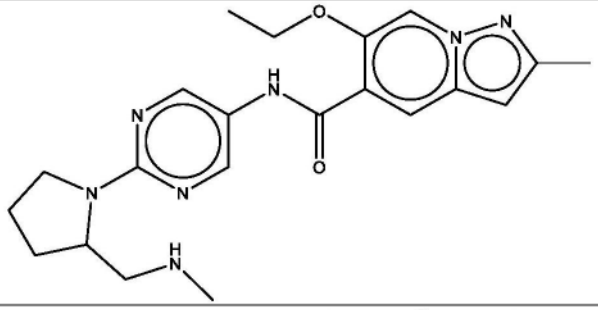
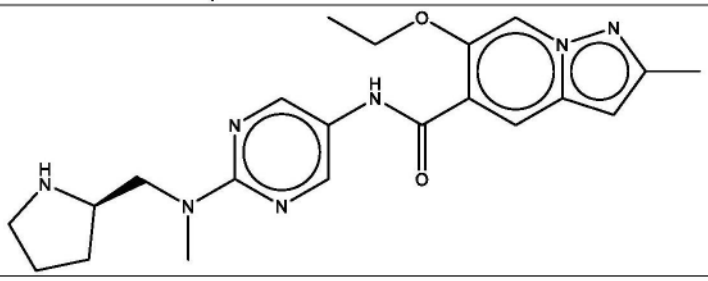
[0416]

558	
559	
560	
561	
562	
563	

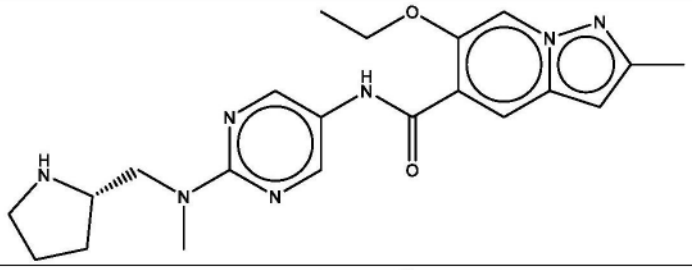
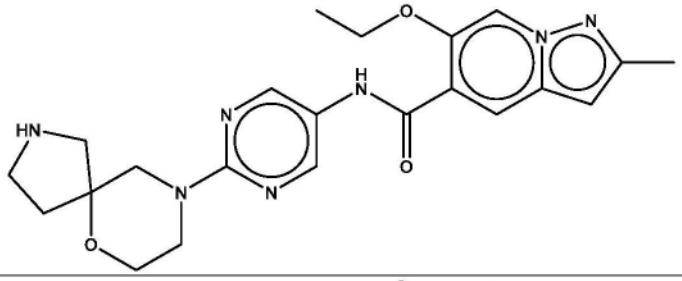
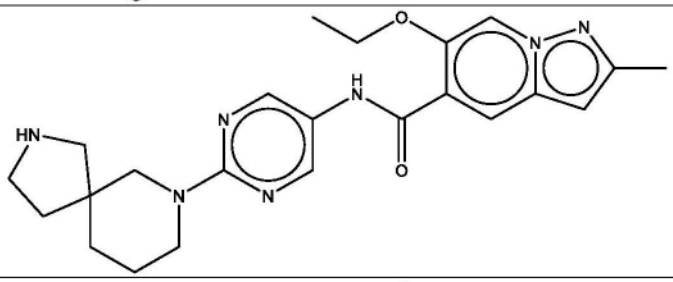
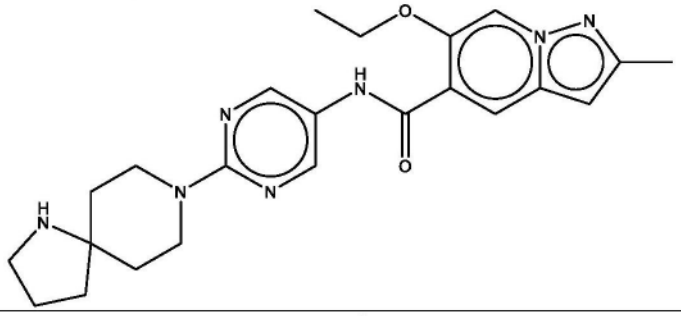
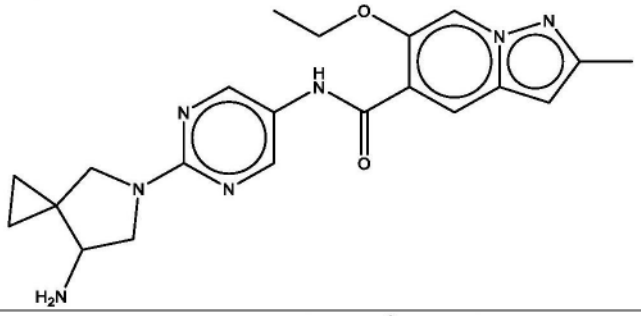
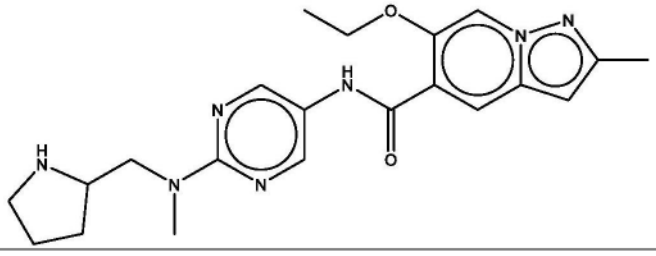
[0417]

564	
565	
566	
567	
568	
569	

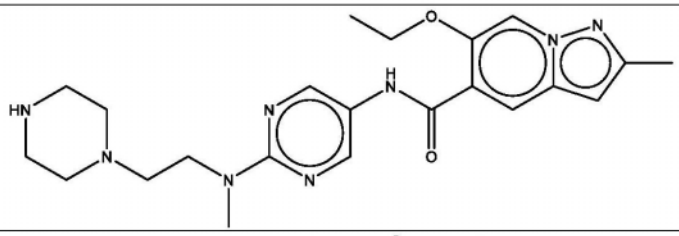
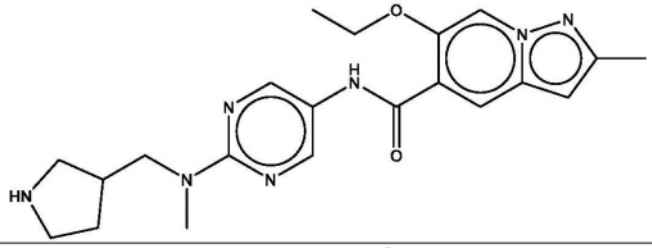
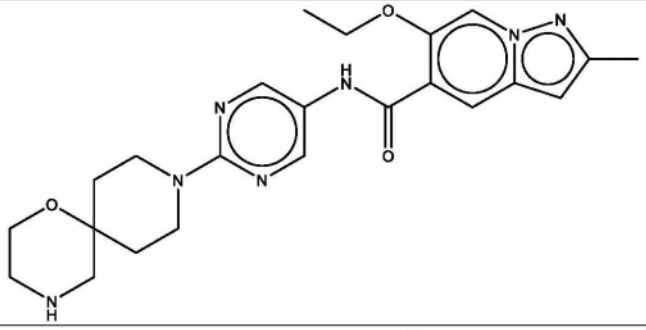
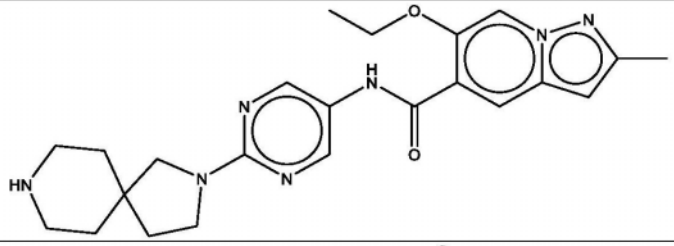
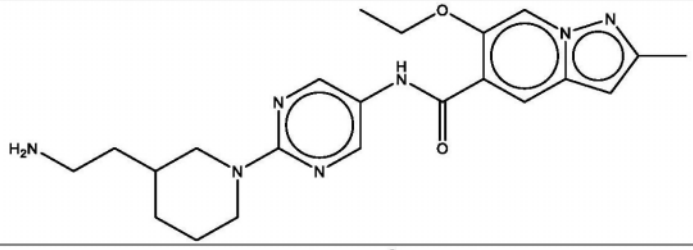
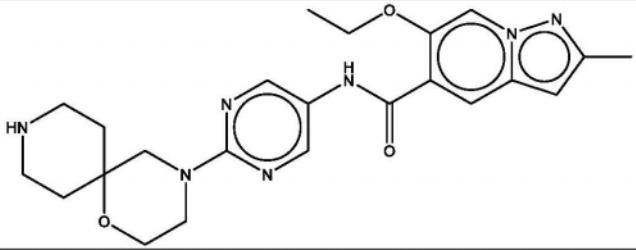
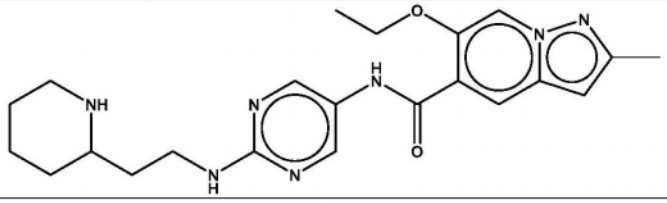
[0418]

570	
571	
572	
573	
574	
575	

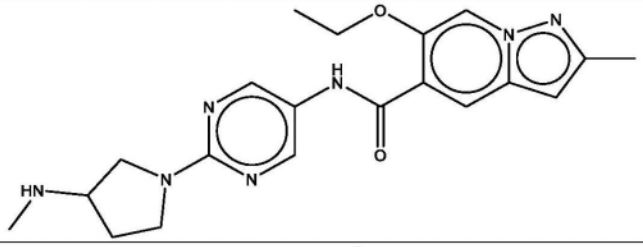
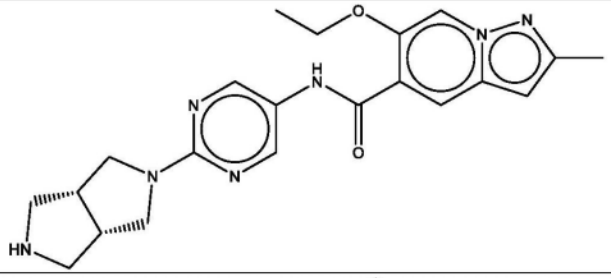
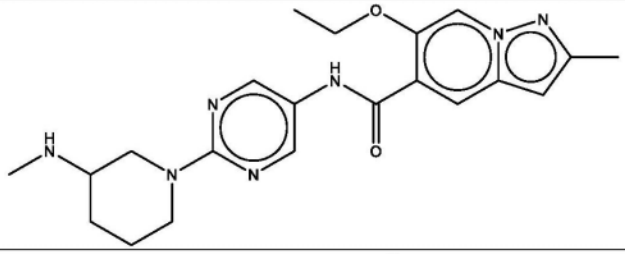
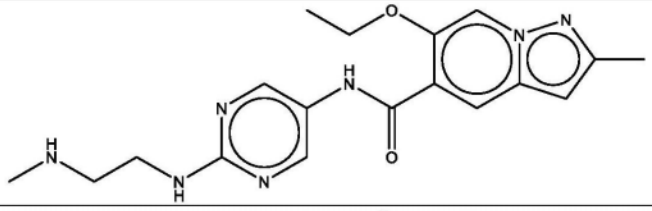
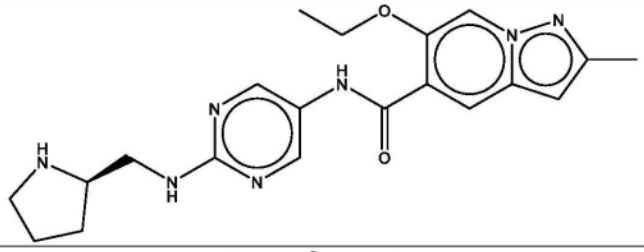
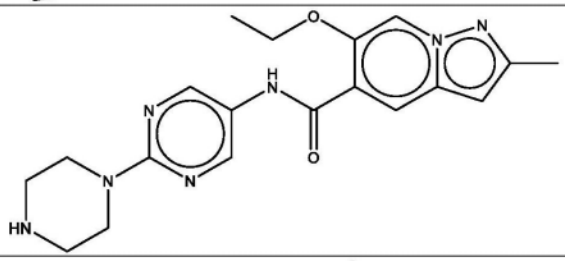
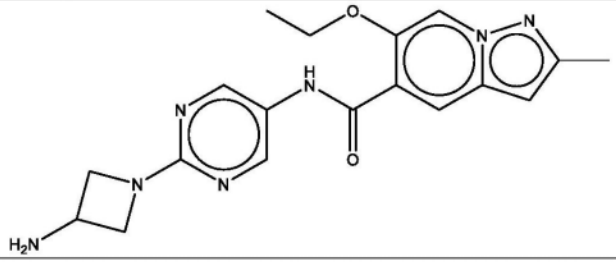
[0419]

576	
577	
578	
579	
580	
581	

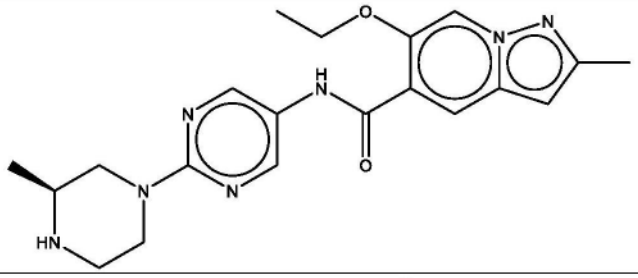
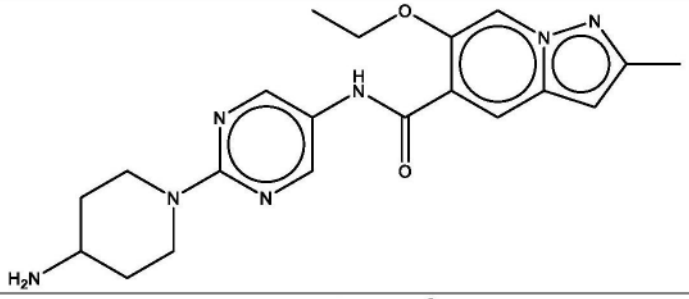
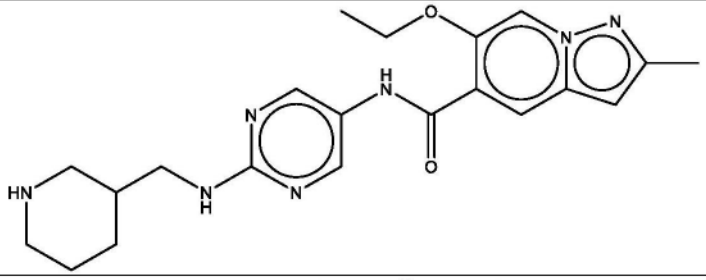
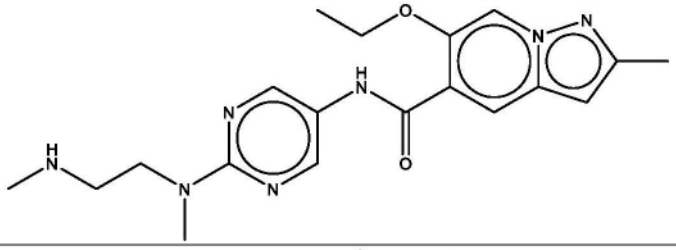
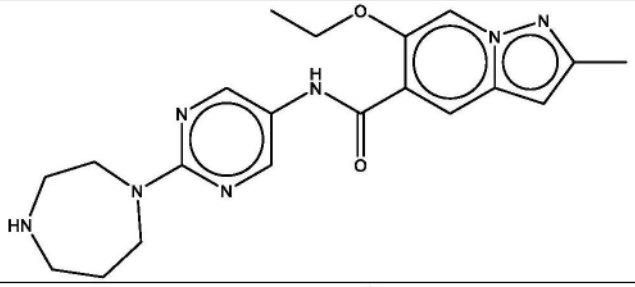
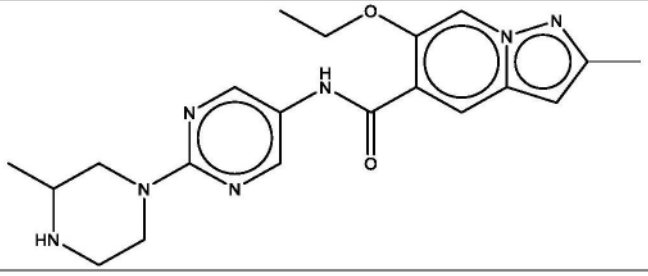
[0420]

582	
583	
584	
585	
586	
587	
588	

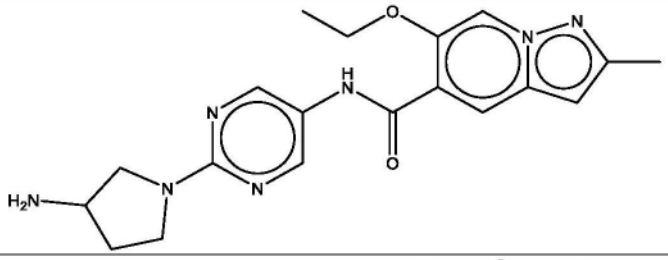
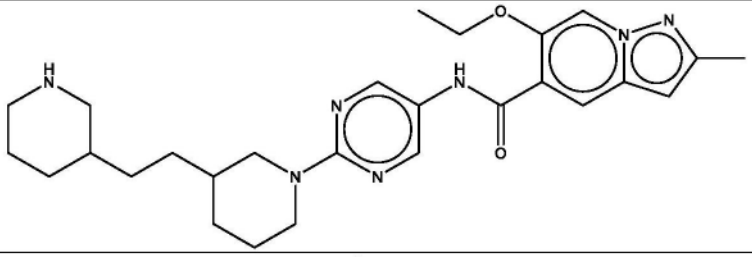
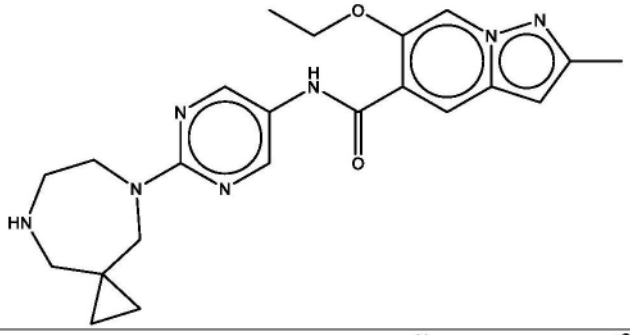
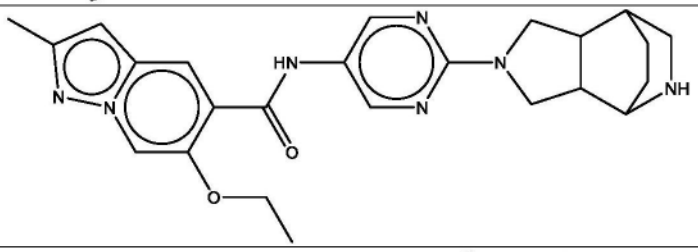
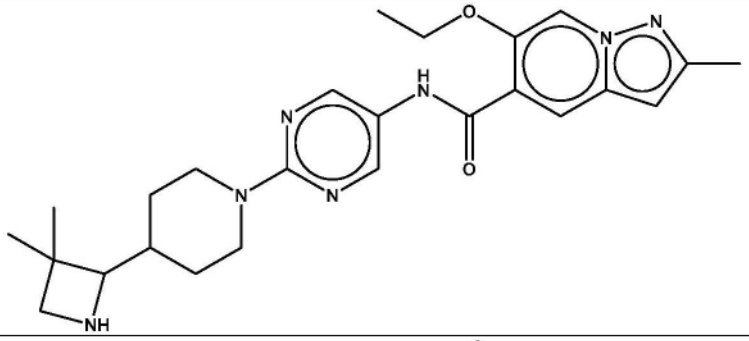
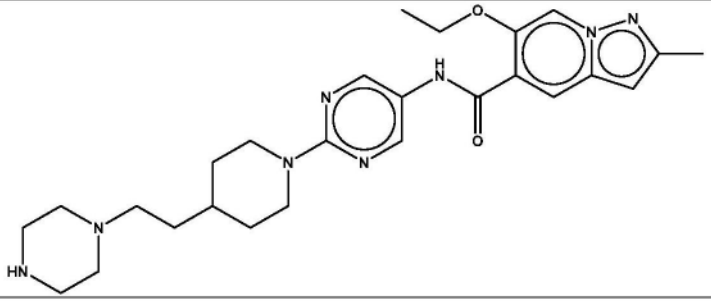
[0421]

589	
590	
591	
592	
593	
594	
595	

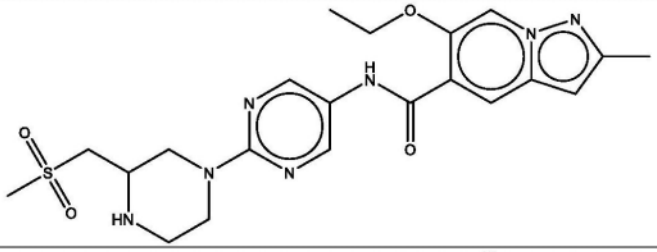
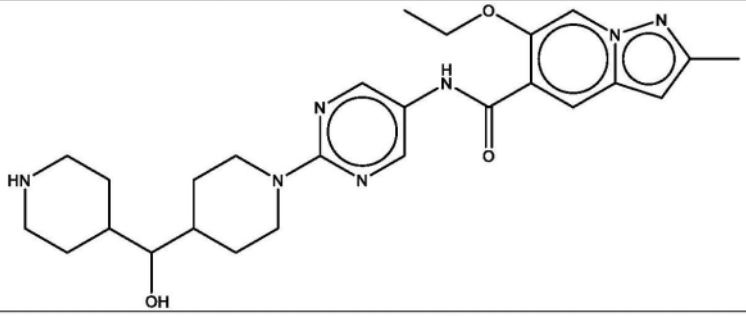
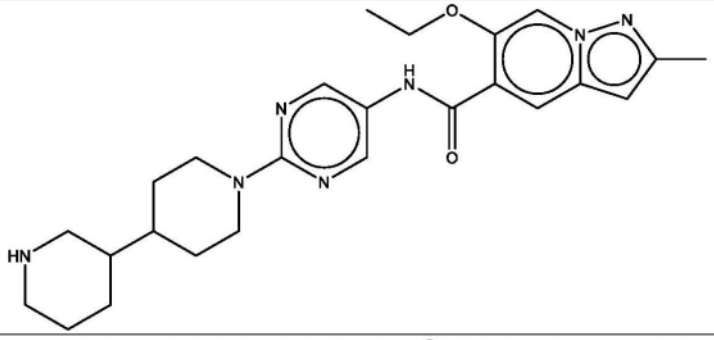
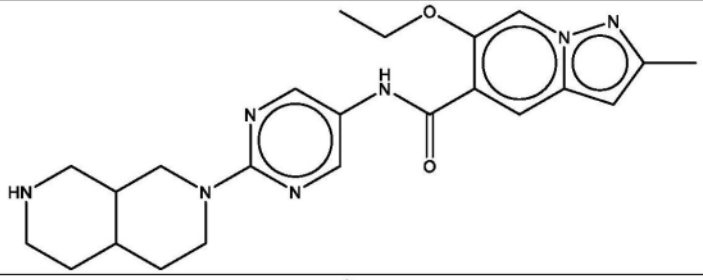
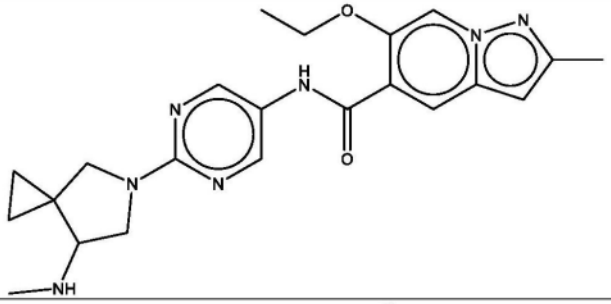
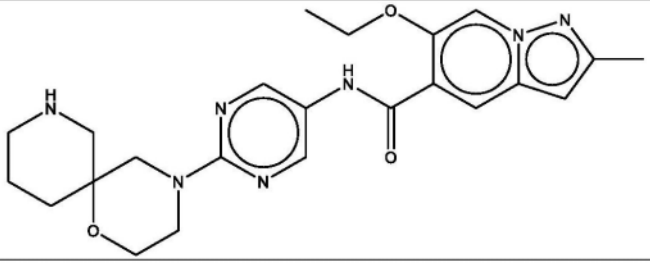
[0422]

596	
597	
598	
599	
600	
601	

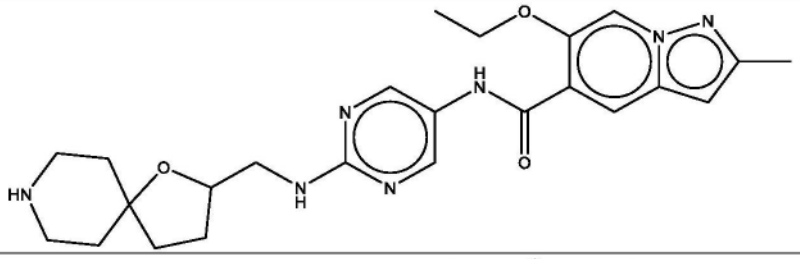
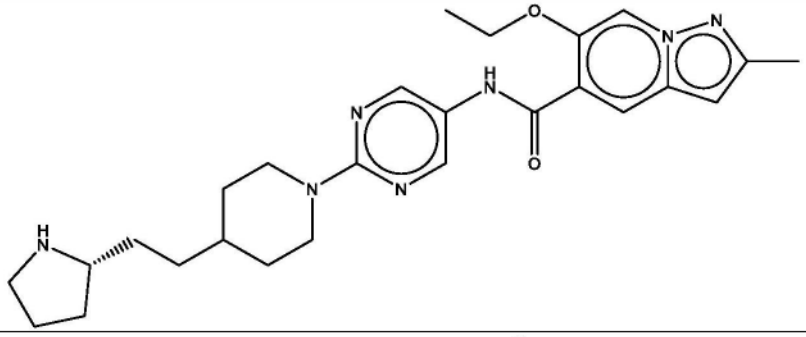
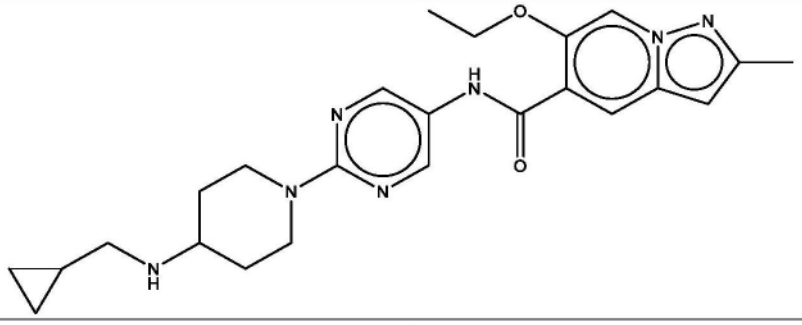
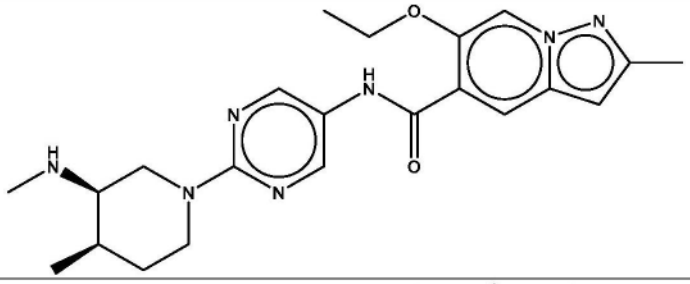
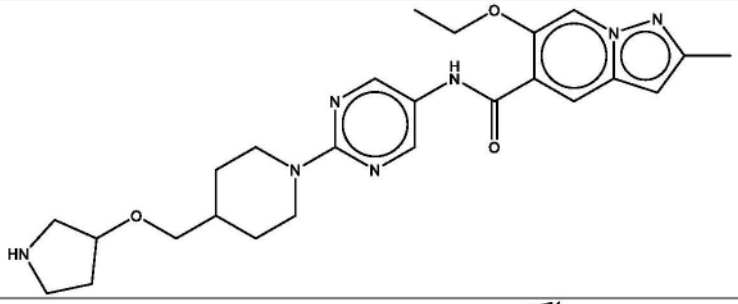
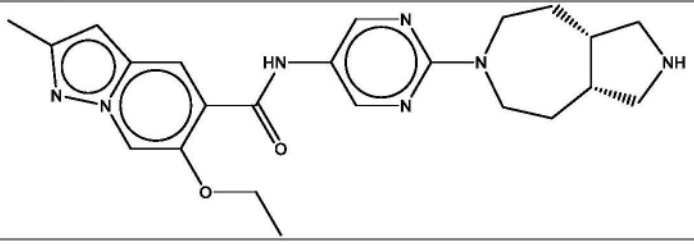
[0423]

602	
603	
604	
605	
606	
607	

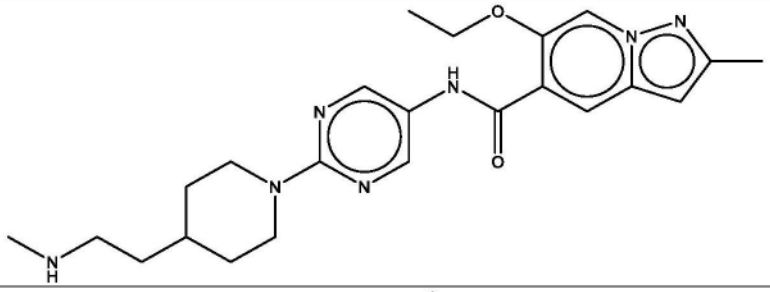
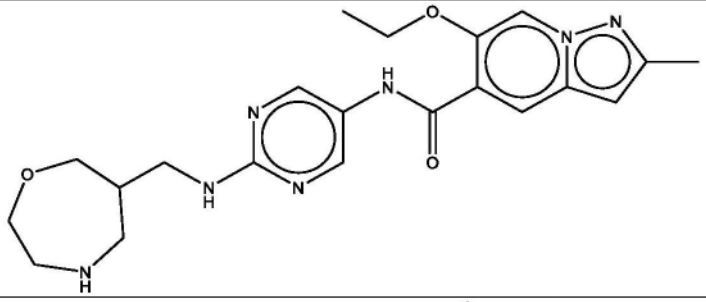
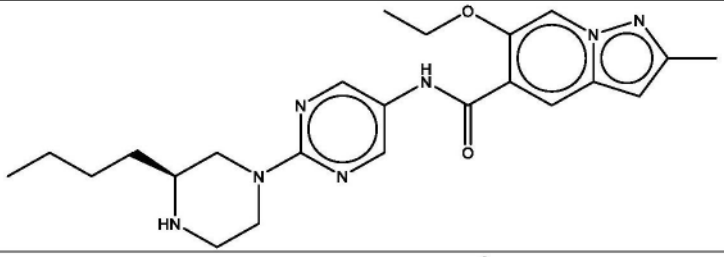
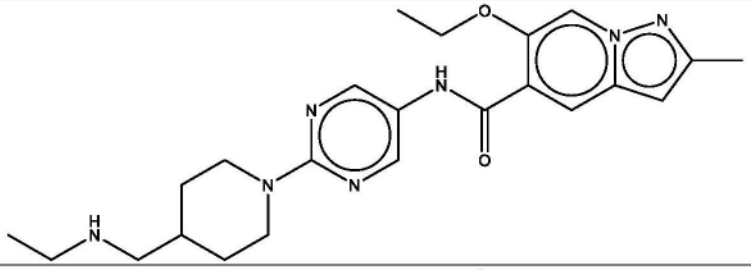
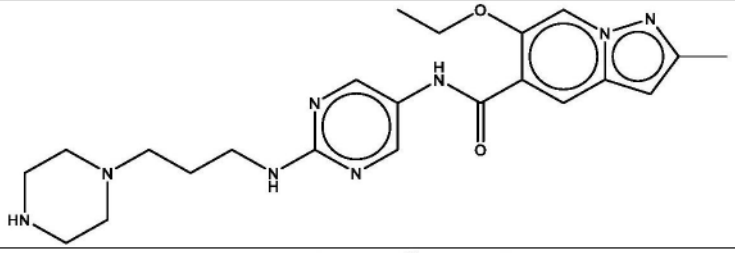
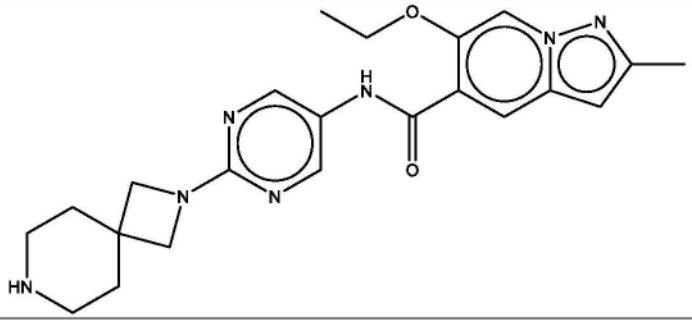
[0424]

608	
609	
610	
611	
612	
613	

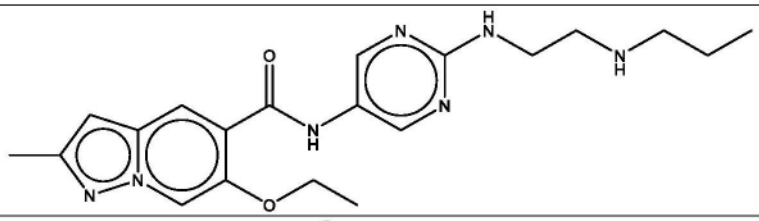
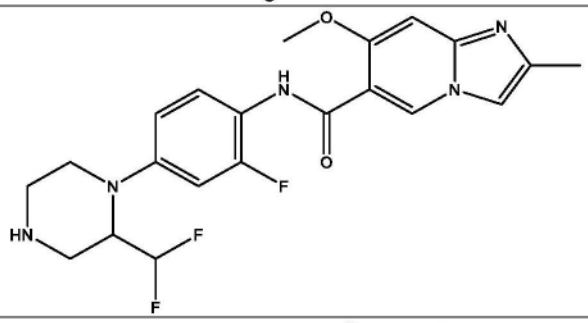
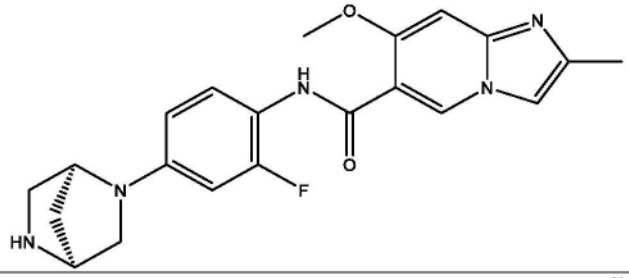
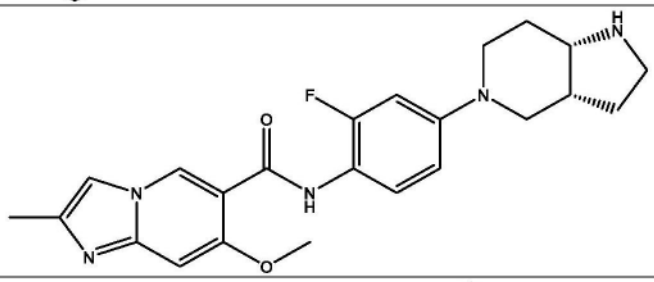
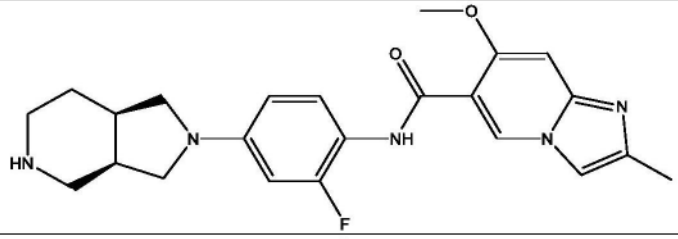
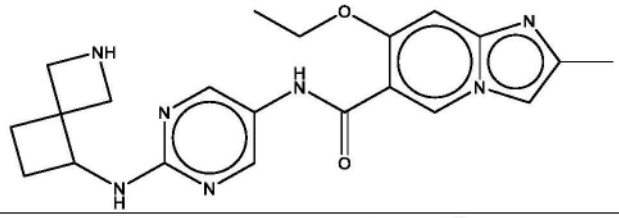
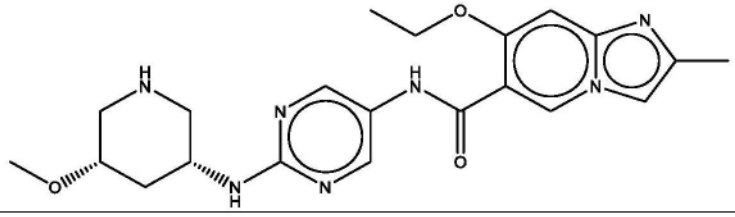
[0425]

614	
615	
616	
617	
618	
619	

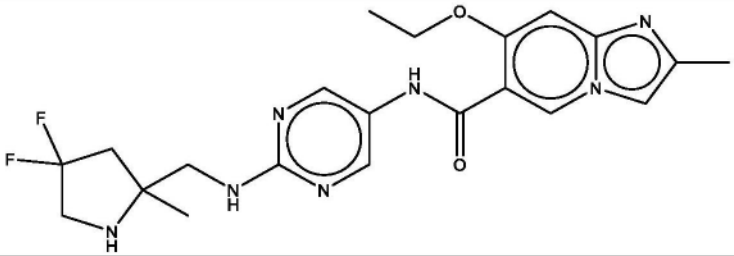
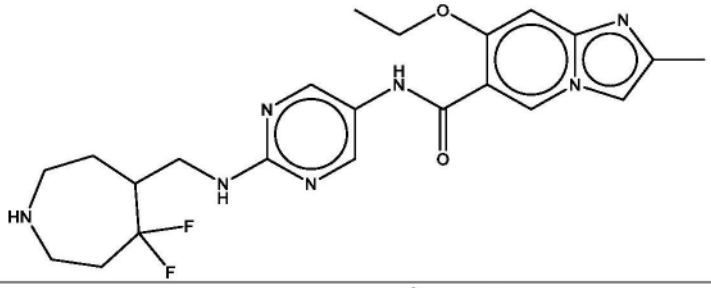
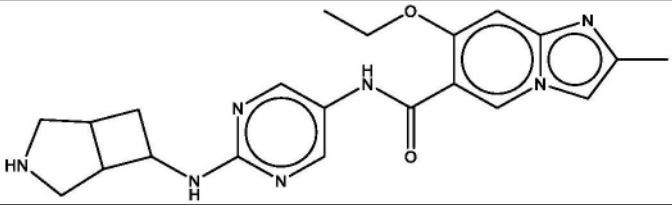
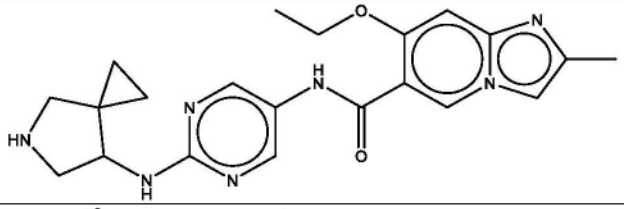
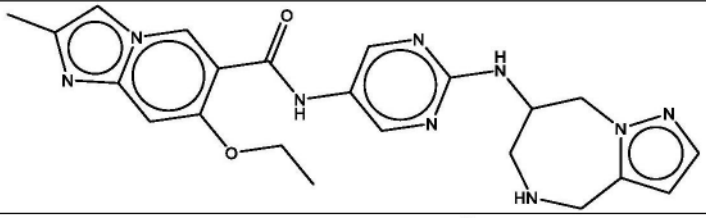
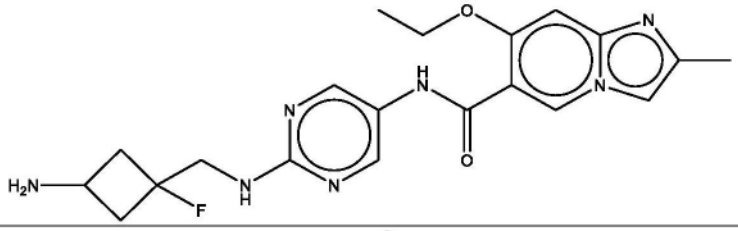
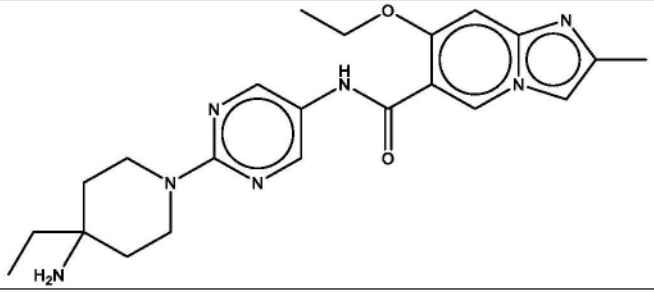
[0426]

620	
621	
622	
623	
624	
625	

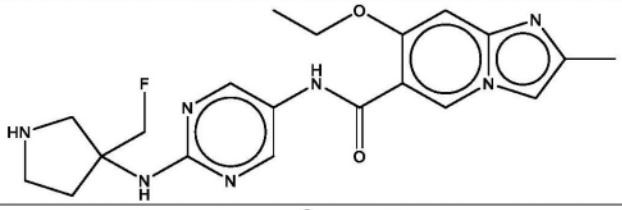
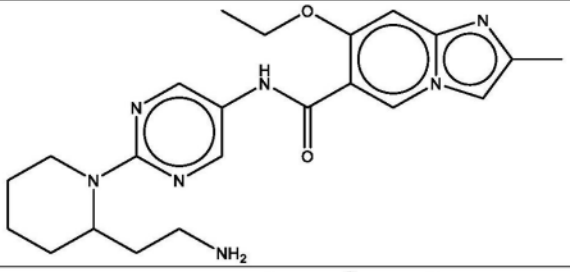
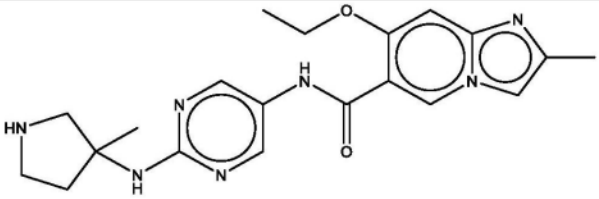
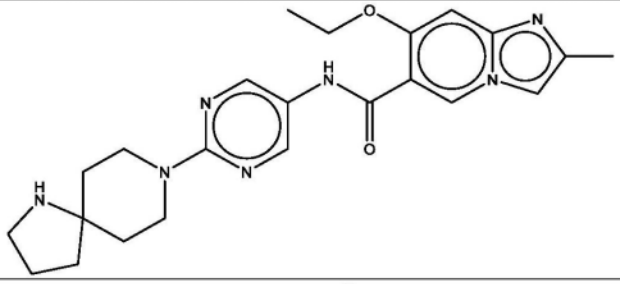
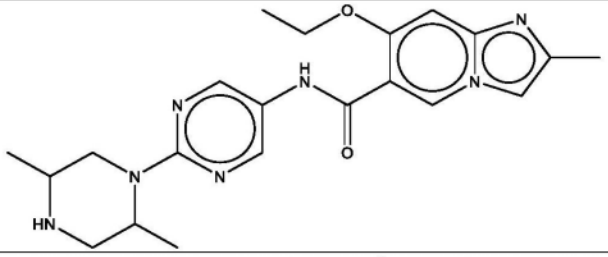
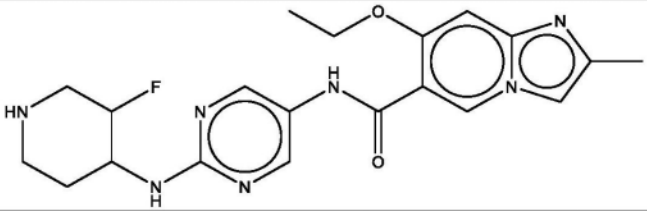
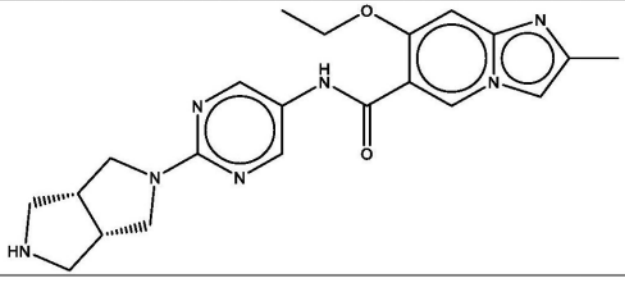
[0427]

626	
627	
628	
629	
630	
631	
632	

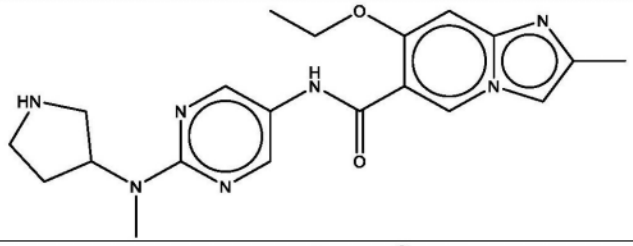
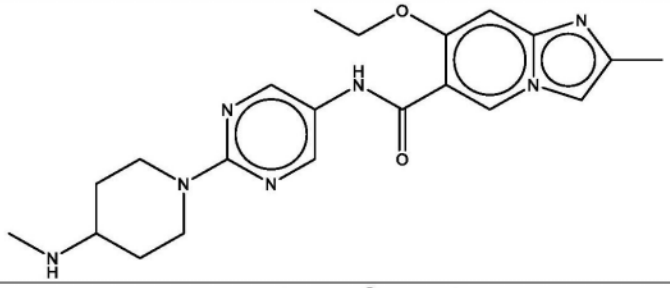
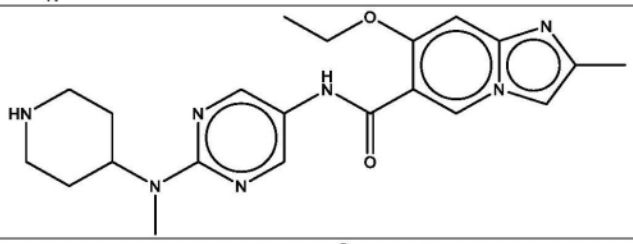
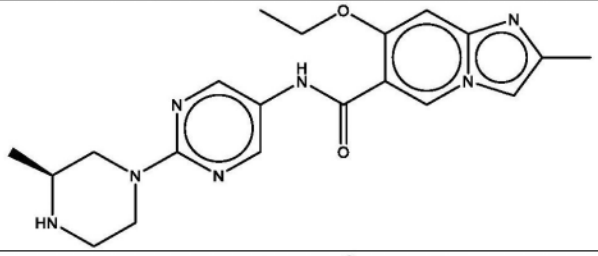
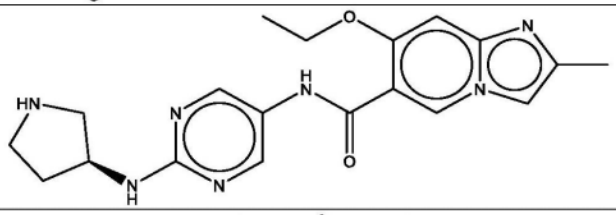
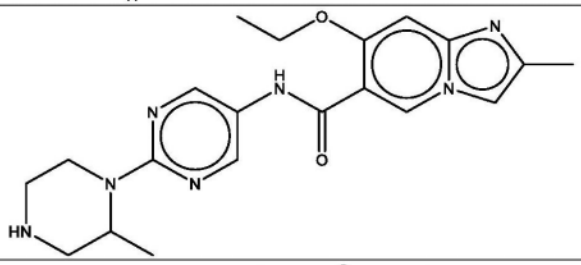
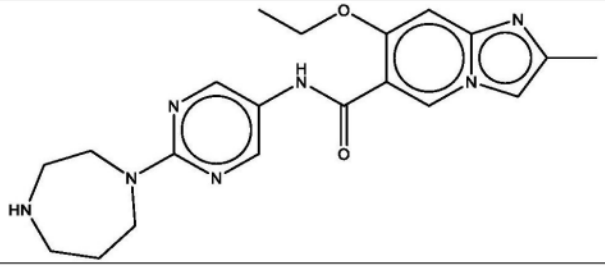
[0428]

633	
634	
635	
636	
637	
638	
639	

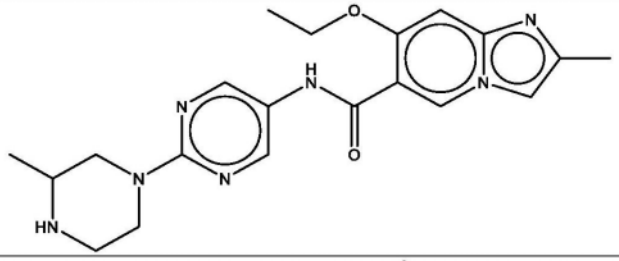
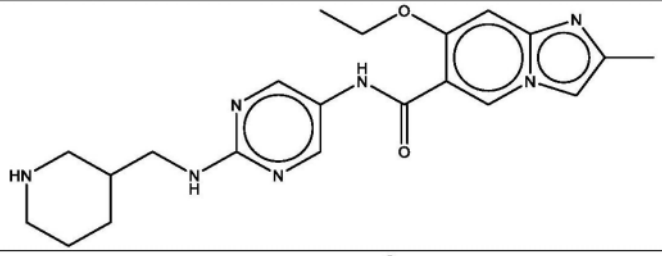
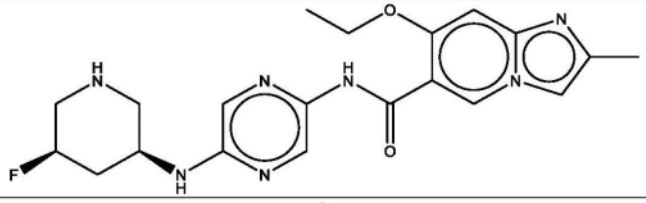
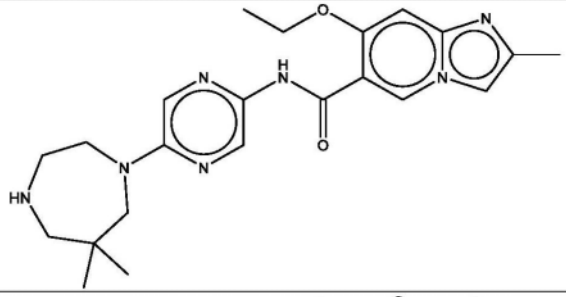
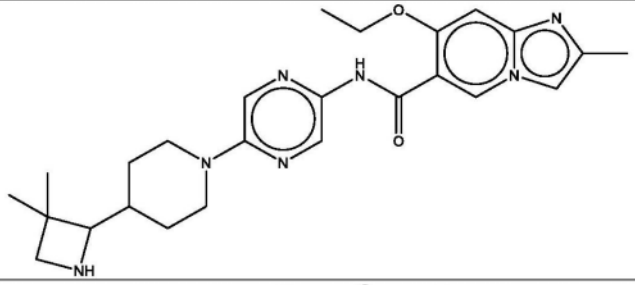
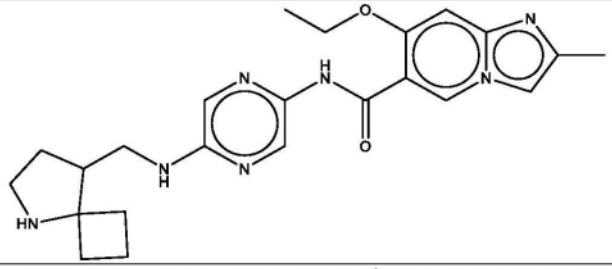
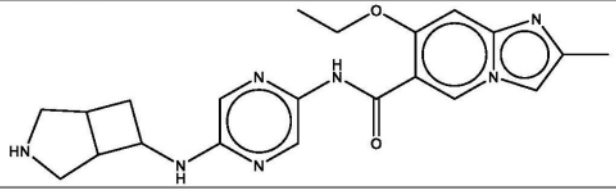
[0429]

640	
641	
642	
643	
644	
645	
646	

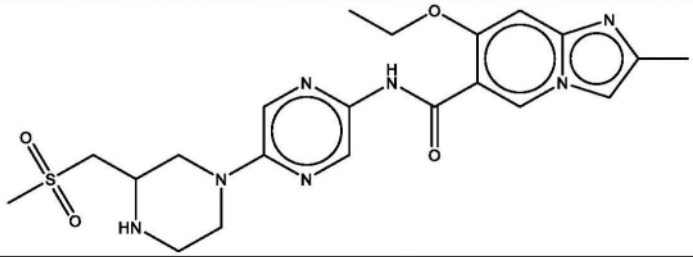
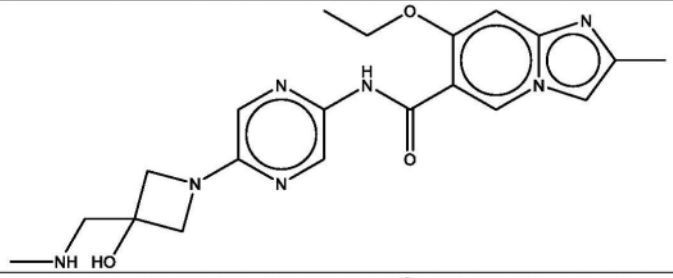
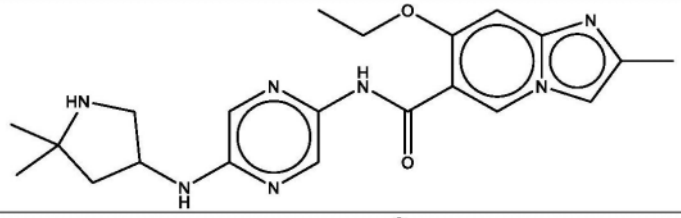
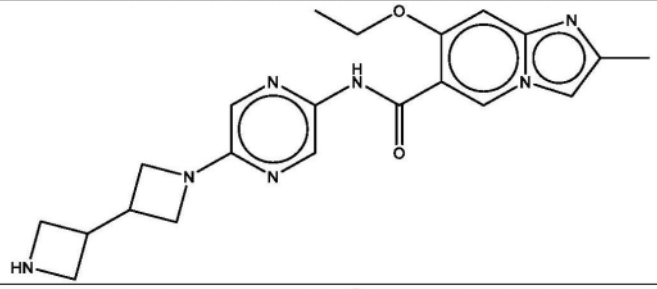
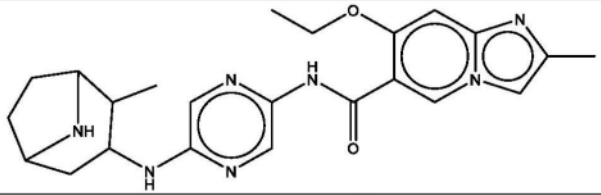
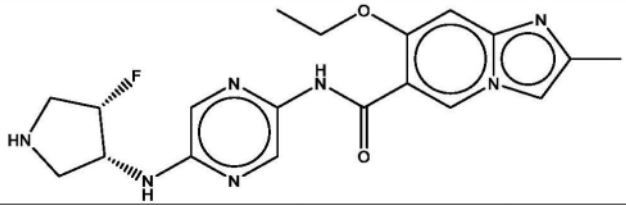
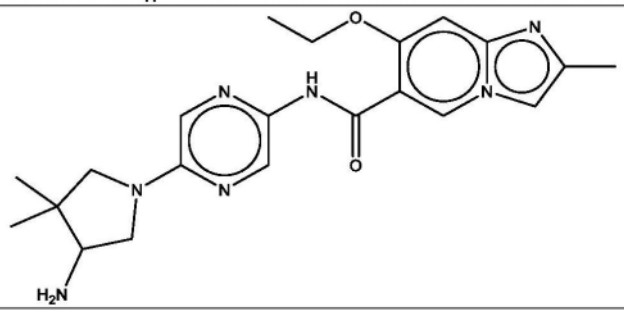
[0430]

647	
648	
649	
650	
651	
652	
653	

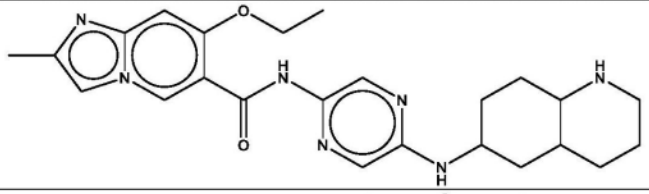
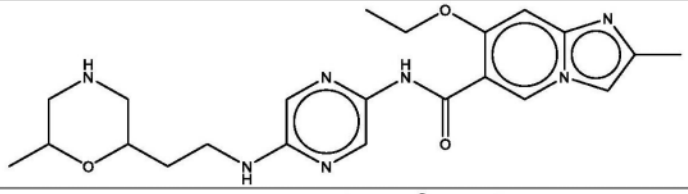
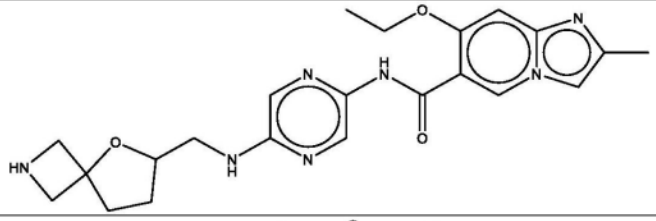
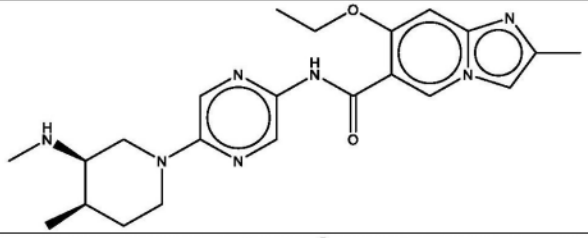
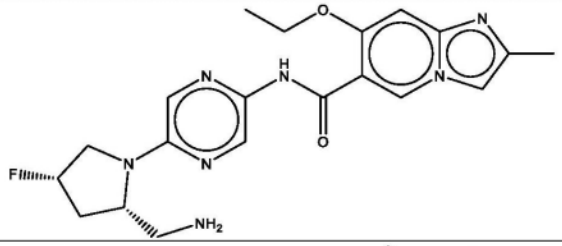
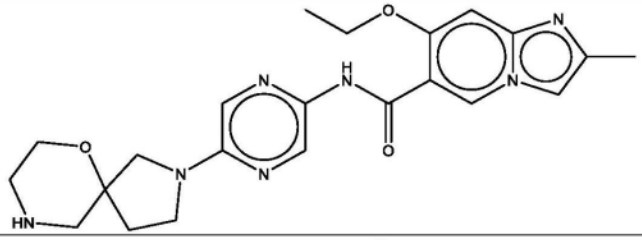
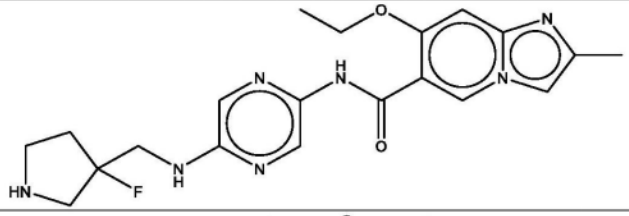
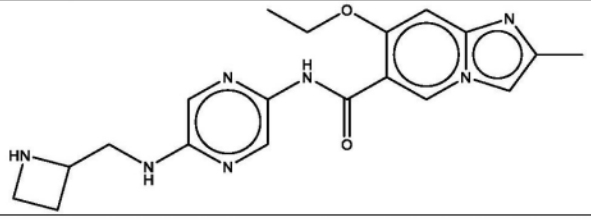
[0431]

654	
655	
656	
657	
658	
659	
660	

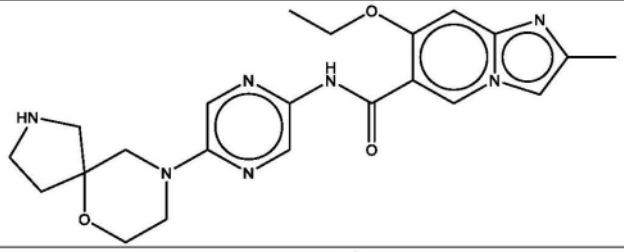
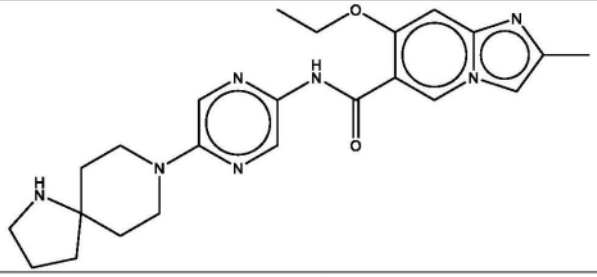
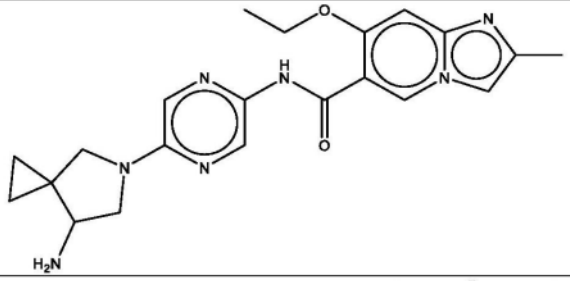
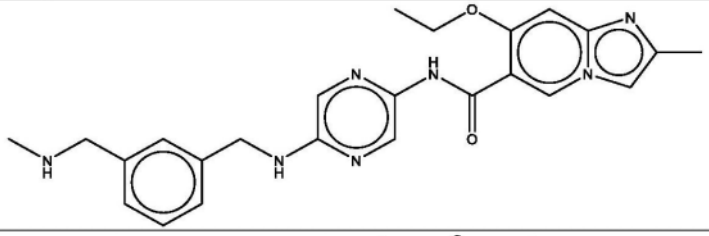
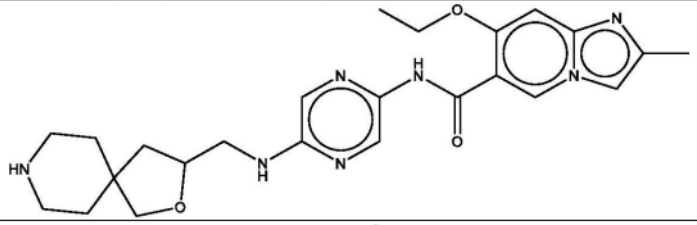
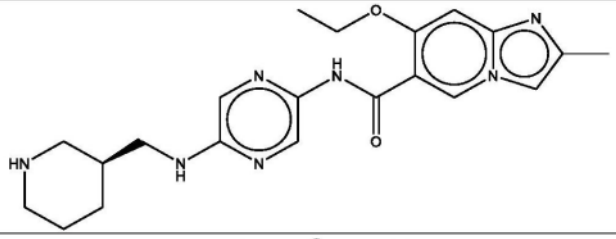
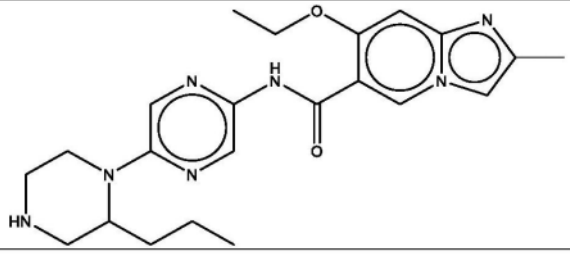
[0432]

661	
662	
663	
664	
665	
666	
667	

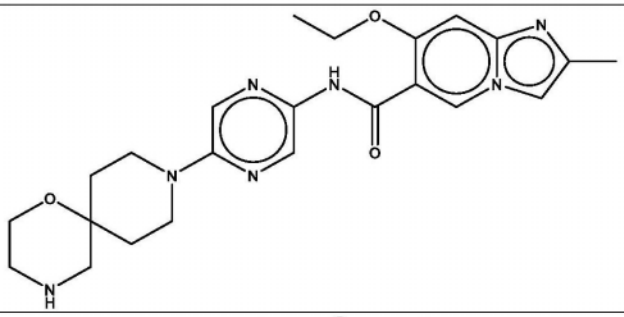
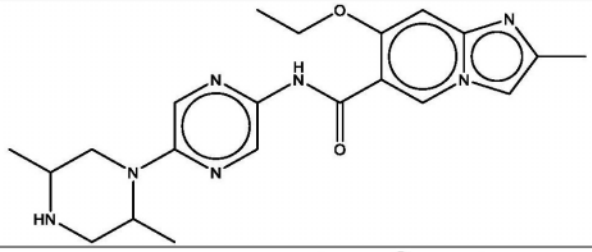
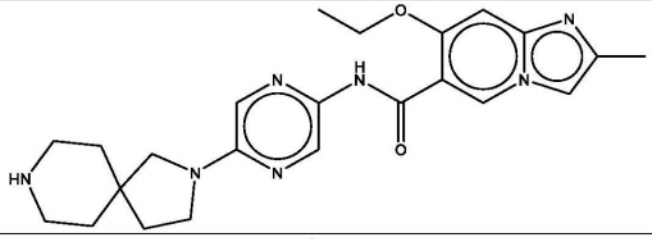
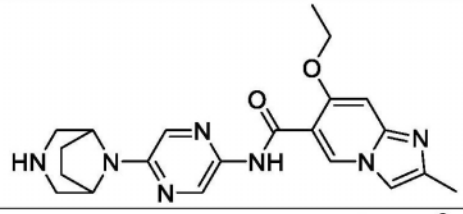
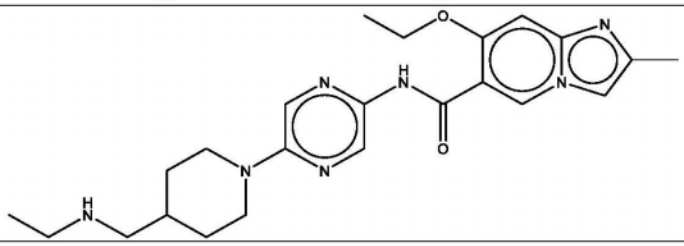
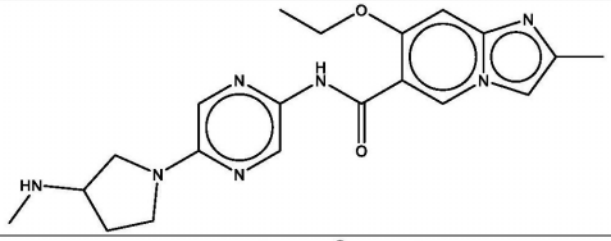
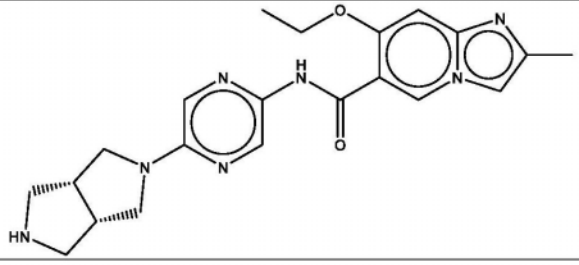
[0433]

668	
669	
670	
671	
672	
673	
674	
675	

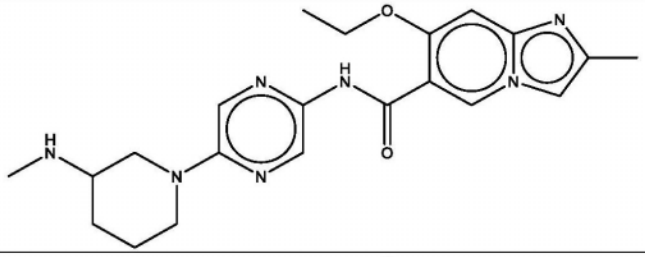
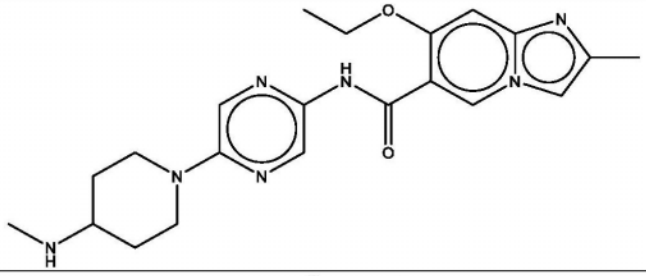
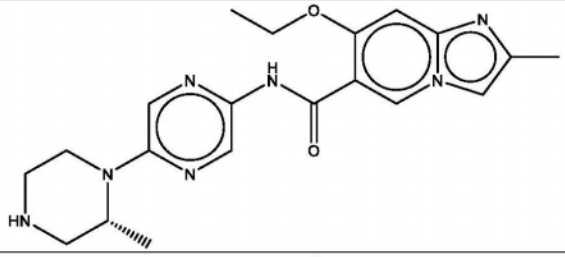
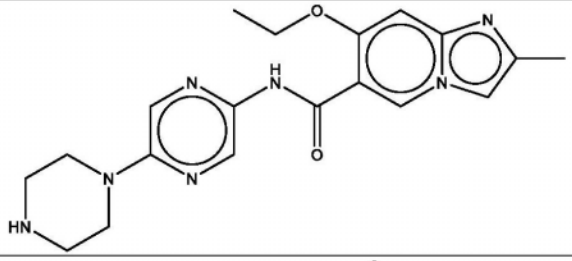
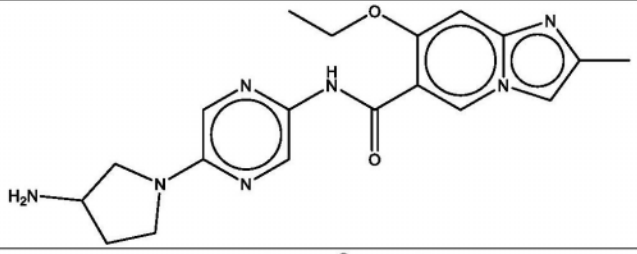
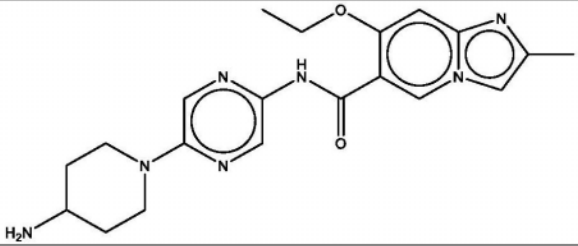
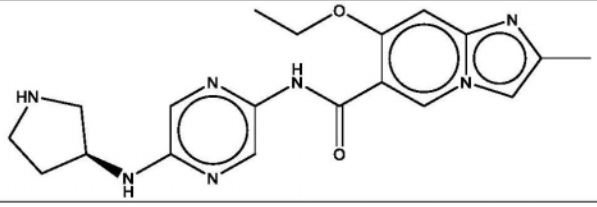
[0434]

676	
677	
678	
679	
680	
681	
682	

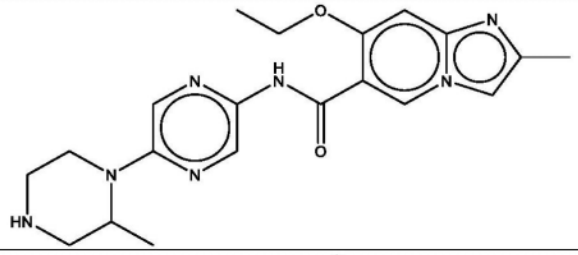
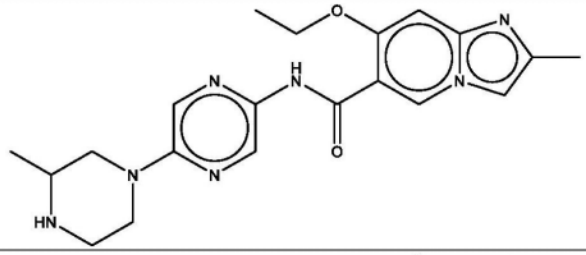
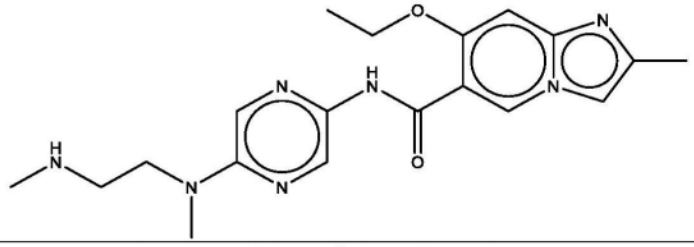
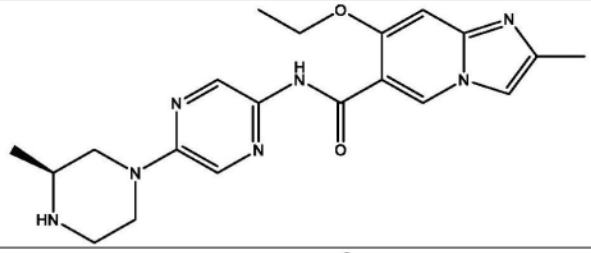
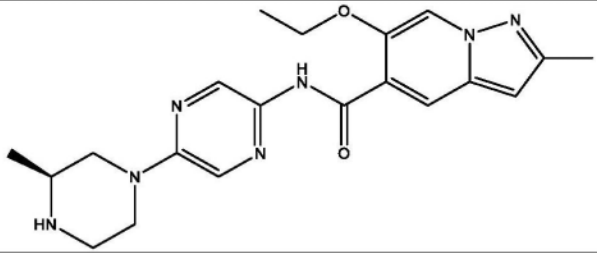
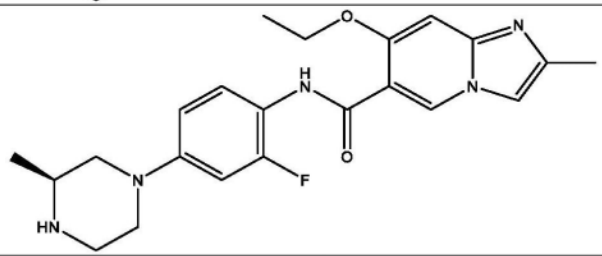
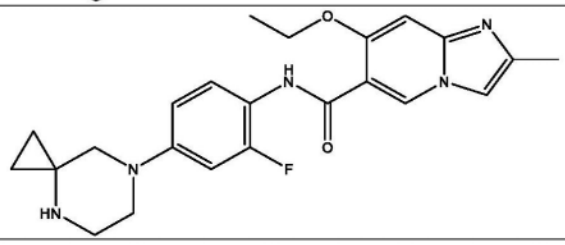
[0435]

683	
684	
685	
686	
687	
688	
689	

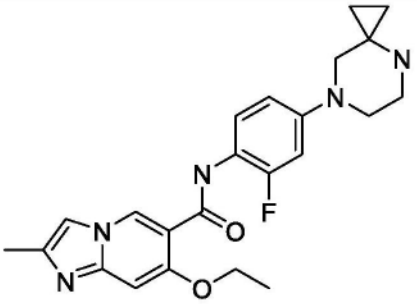
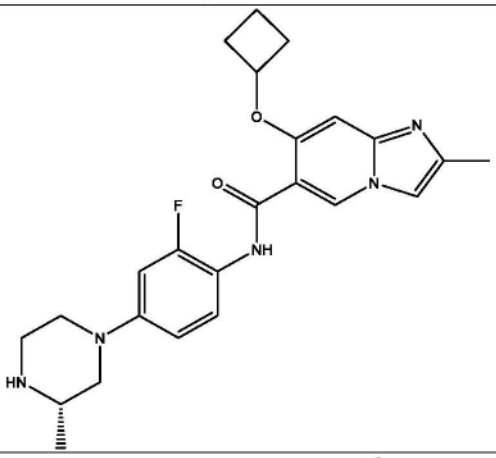
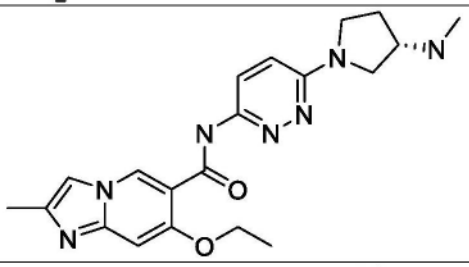
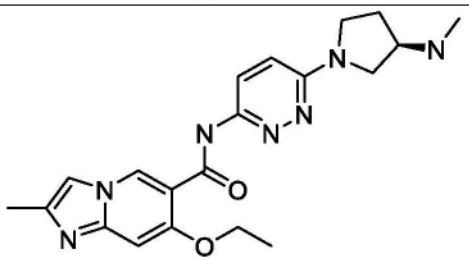
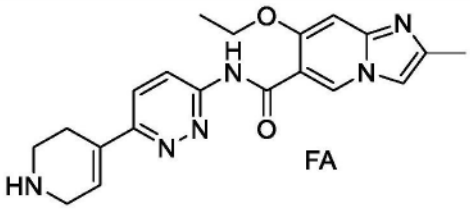
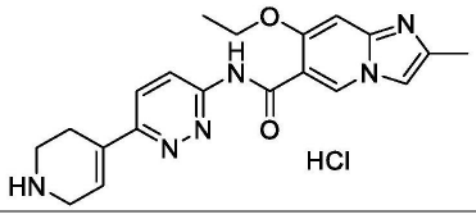
[0436]

690	
691	
692	
693	
694	
695	
696	

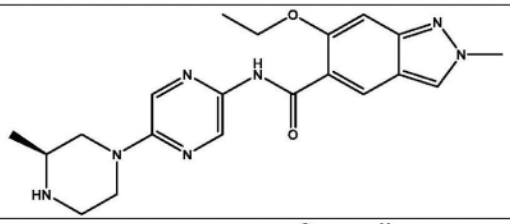
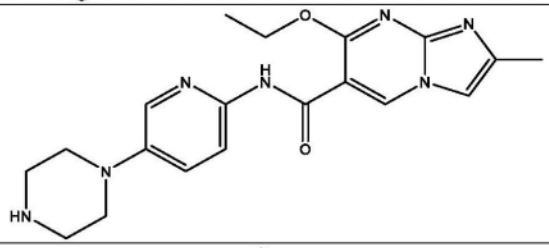
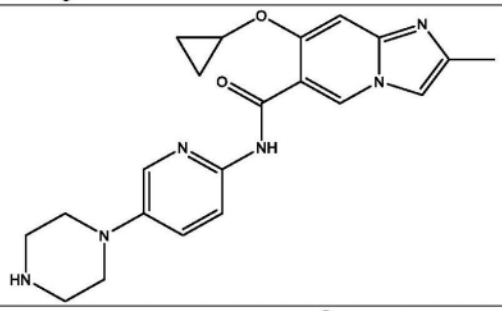
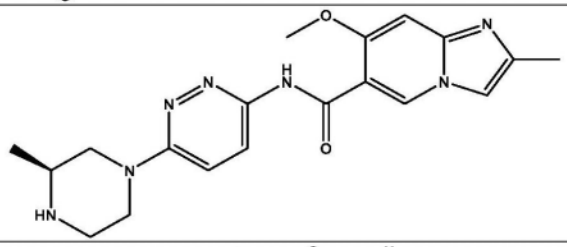
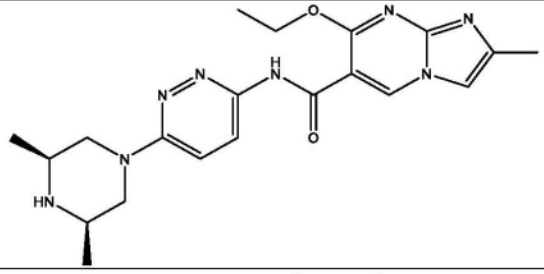
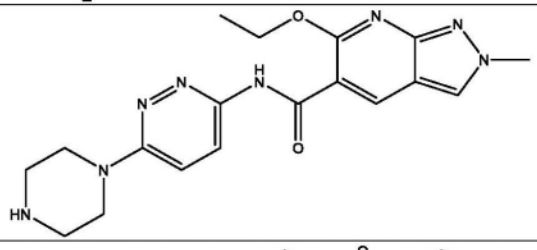
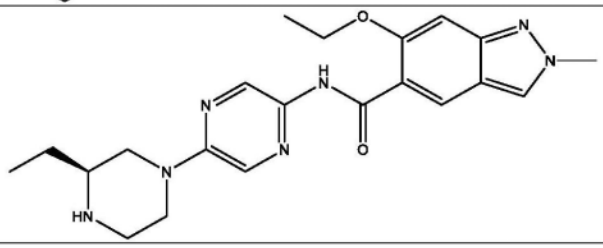
[0437]

697	
698	
699	
700	
701	
702	
703	

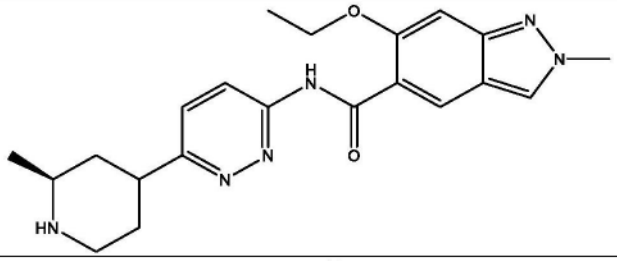
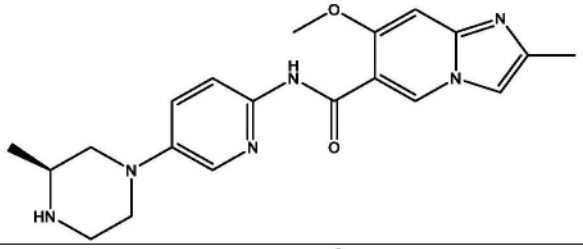
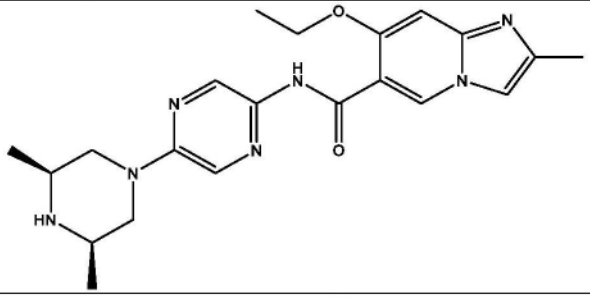
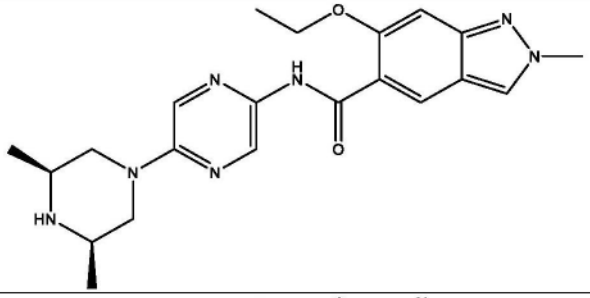
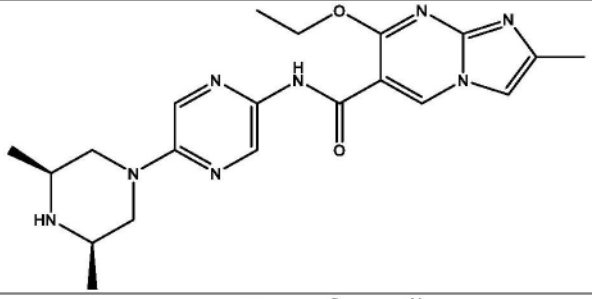
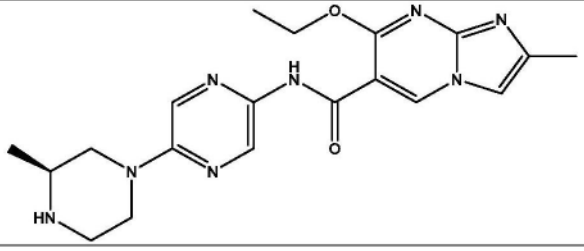
[0438]

704	
705	
706	
707	
708	
709	

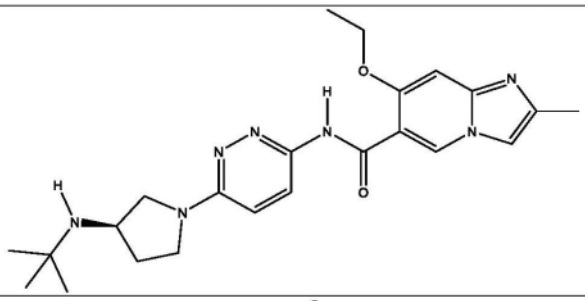
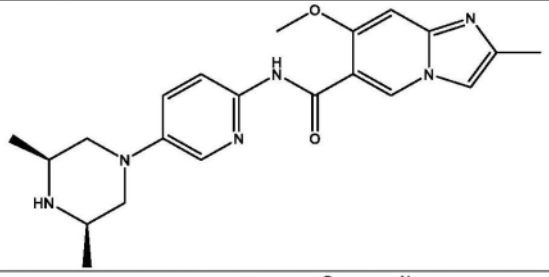
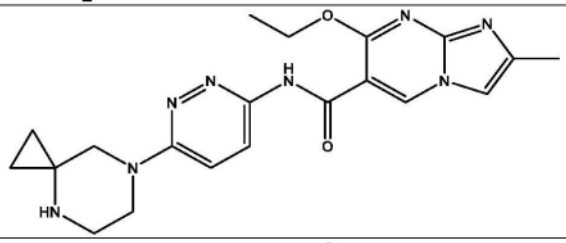
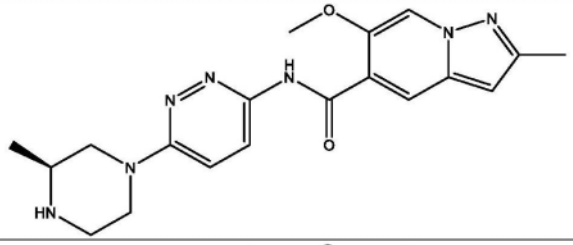
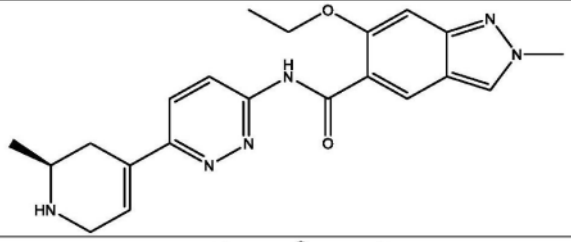
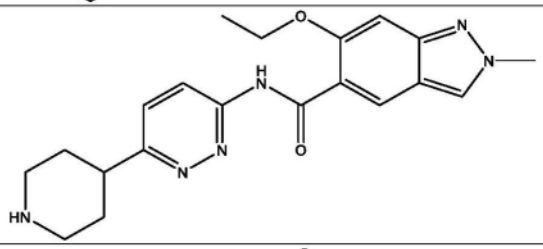
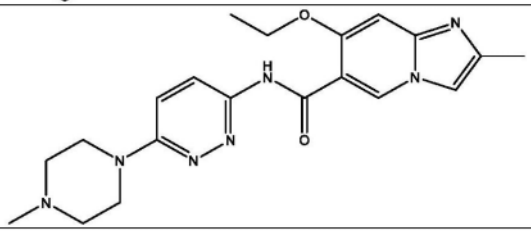
[0439]

710	
711	
712	
713	
714	
715	
716	

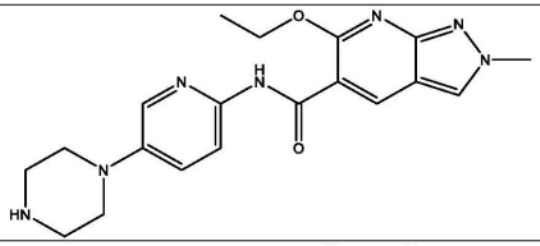
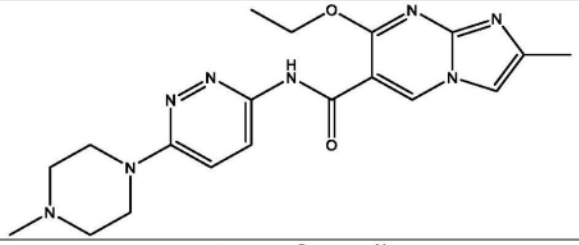
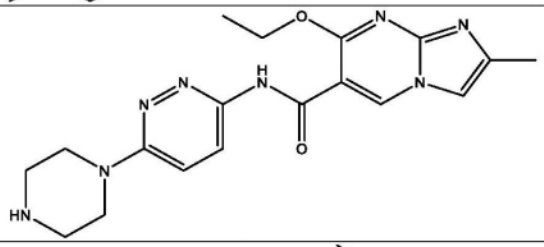
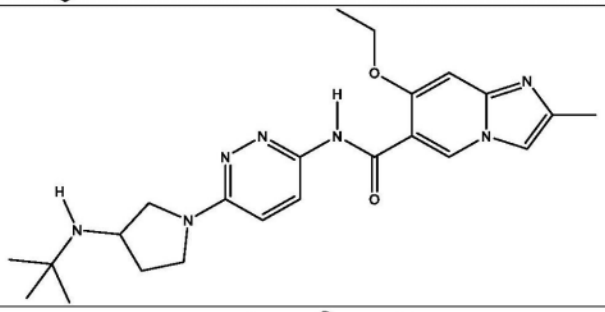
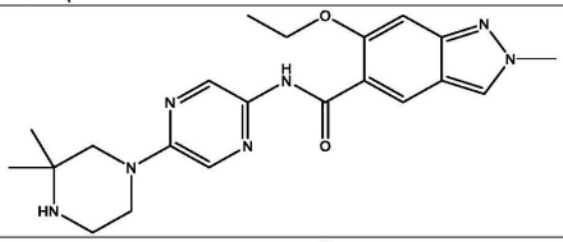
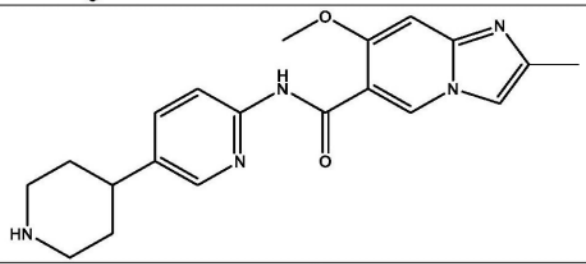
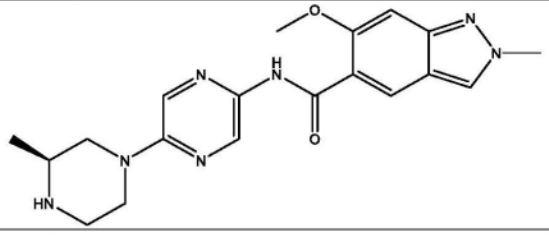
[0440]

717	
718	
719	
720	
721	
722	

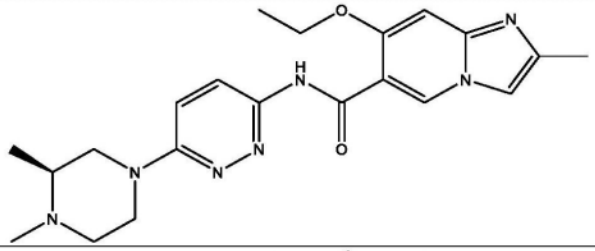
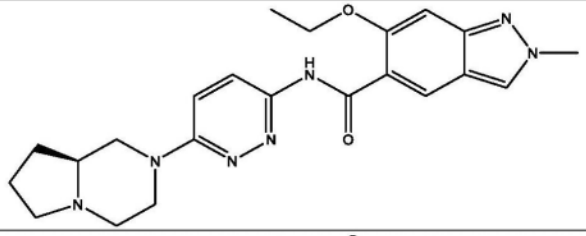
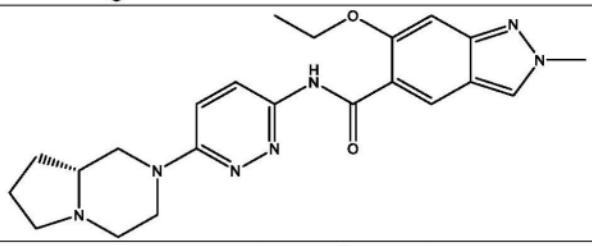
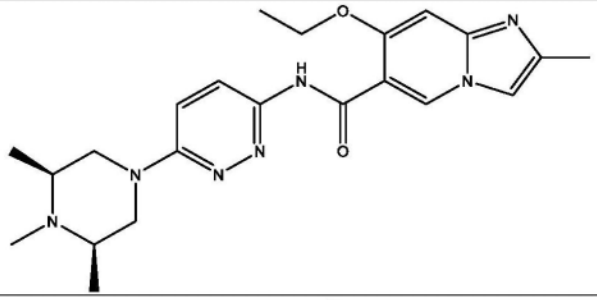
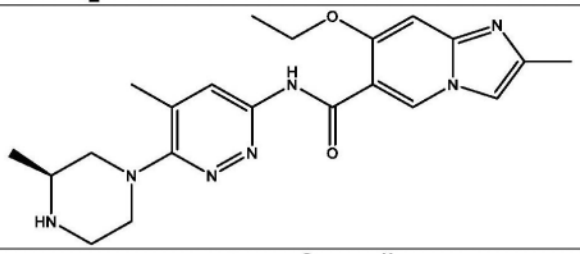
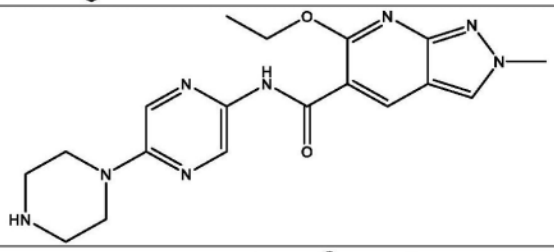
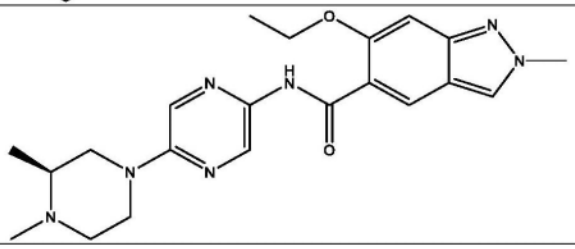
[0441]

723	
724	
725	
726	
727	
728	
729	

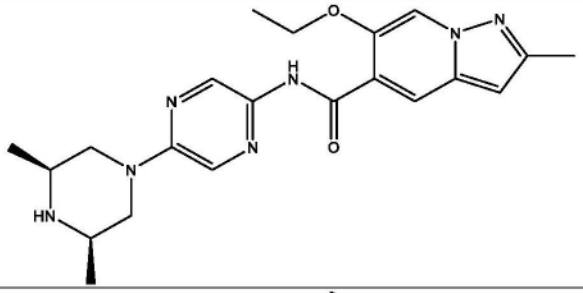
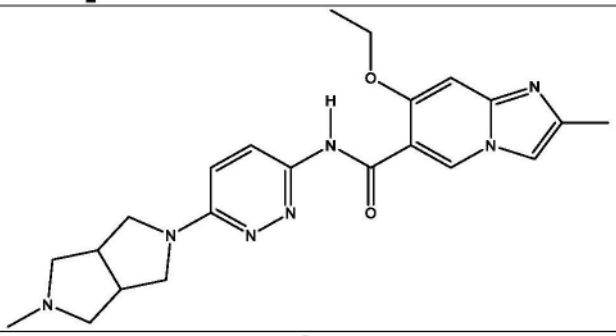
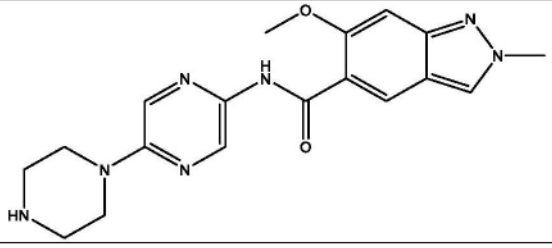
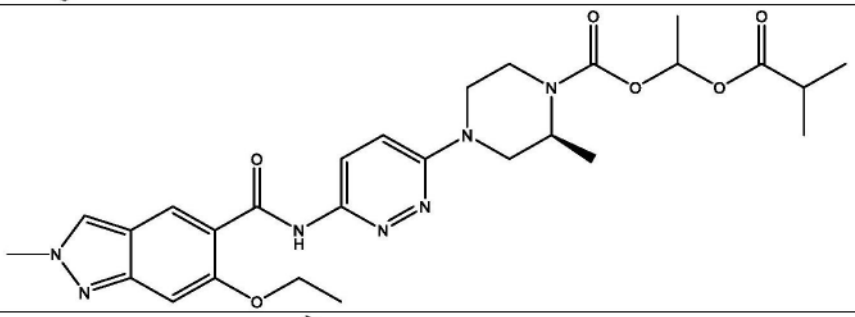
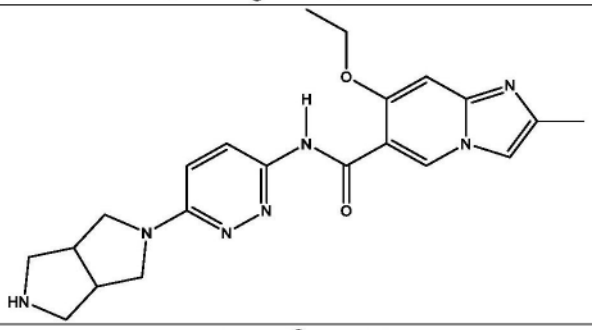
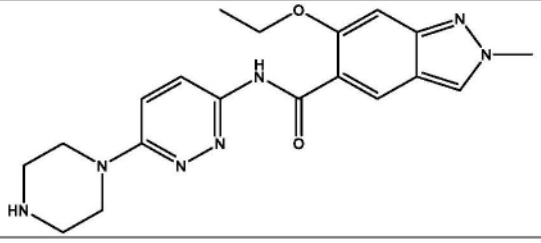
[0442]

730	
731	
732	
733	
734	
735	
736	

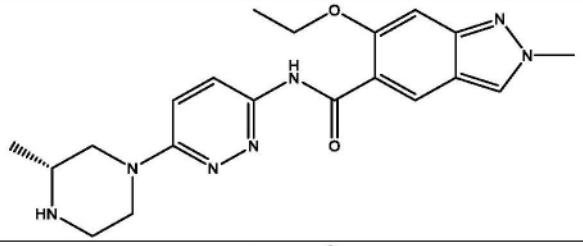
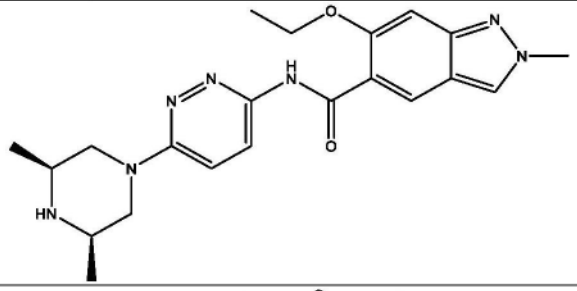
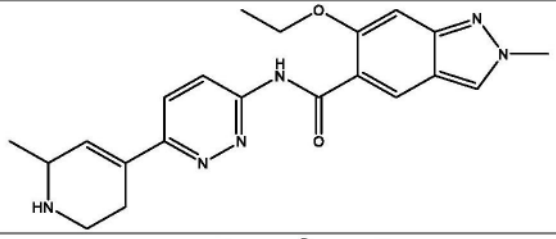
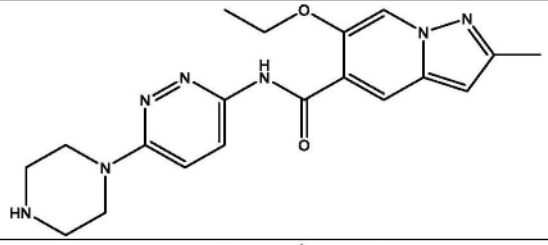
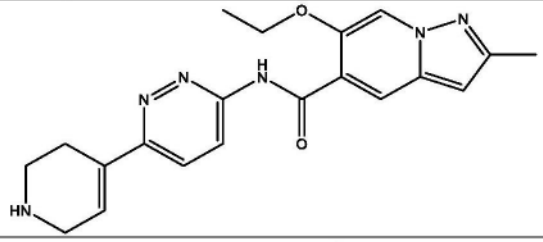
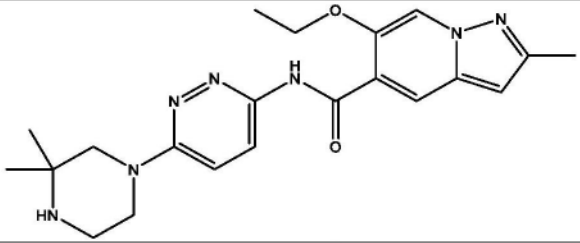
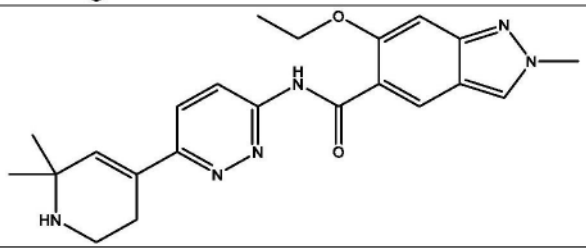
[0443]

737	
738	
739	
740	
741	
742	
743	

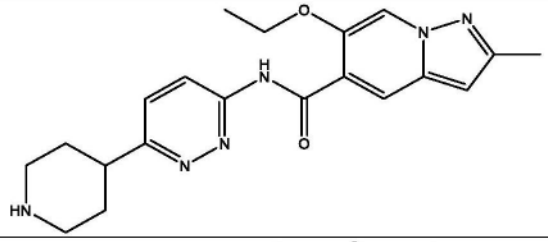
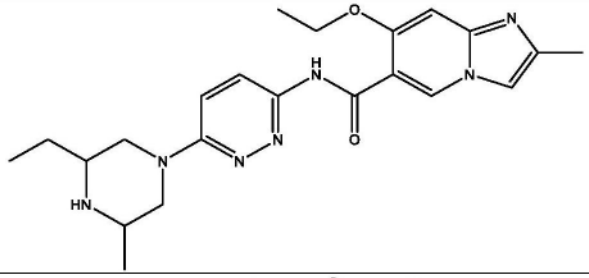
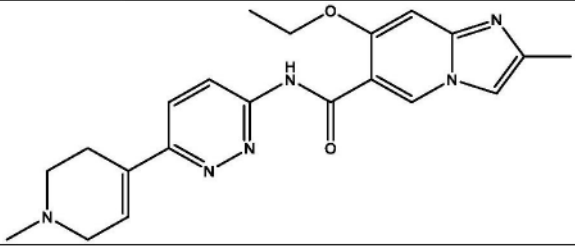
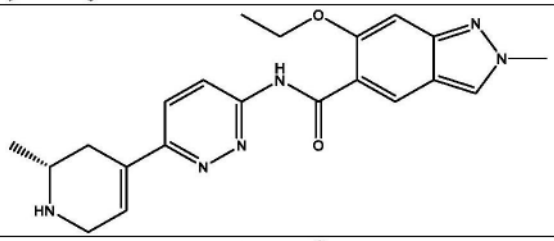
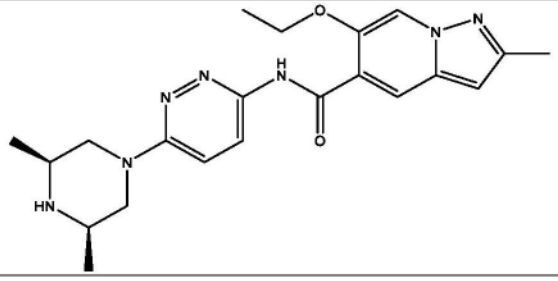
[0444]

744	
745	
746	
747	
748	
749	

[0445]

750	
751	
752	
753	
754	
755	
756	

[0446]

757	
758	
759	
760	
761	

[0447] 或其药学上可接受的盐。

[0448] 为避免疑义,应理解,在本说明书中,当基团由“本文所描述的”限定时,所述基团涵盖最先出现的且最广泛的定义以及所述基团的每一者和所有特定定义。

[0449] 通常选择构成式(I)的化合物的各种官能基和取代基使得化合物的分子量不超过1000道尔顿。更通常地,化合物的分子量将小于900,例如小于800、或小于750、或小于700、或小于650道尔顿。更方便地,分子量小于600,并且例如为550道尔顿或更小。

[0450] 应理解,具有本文所公开的式中的任一者的化合物及其任何药学上可接受的盐包括所述化合物的立体异构体和立体异构体的混合物。

[0451] 应理解,具有本文所描述的任何式的化合物包括化合物自身,以及其盐及其溶剂合物(如果适用)。

[0452] 具有本文所公开的式中的任一者的化合物的体内作用可部分地通过在施用具有本文所公开的式中的任一者的化合物后在人体或动物体内形成的一种或多种代谢物发挥。

如上文所述,具有本文所公开的式中的任一者的化合物的体内作用也可借助于前体化合物(前药)的代谢来发挥。

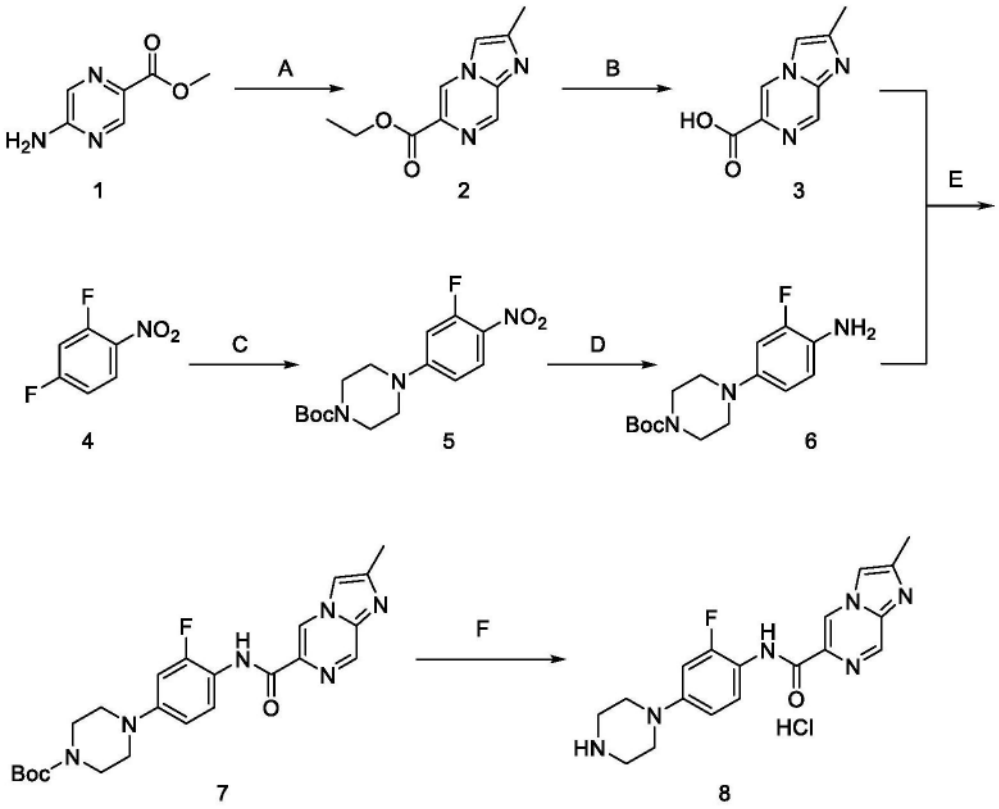
[0453] 适当地,本公开排除不具有本文所定义的生物活性的任何个别化合物。

[0454] 合成方法

[0455] 仅作为实例,提供了用于制备本文所描述的小分子剪接调节剂(SMSM)的方案。

[0456] 在一些实施方案中,用于制备SMSM的方案在本文中描述于方案1中:

[0457]



[0458] 在一些方面,本公开提供了一种制备本公开的化合物的方法。

[0459] 在一些方面,本公开提供了一种制备化合物的方法,其包括如本文所描述的一个或多个步骤。

[0460] 在一些方面,本公开提供了一种化合物,其可通过以下获得、或通过以下获得、或直接通过以下获得:用于制备如本文所描述的化合物的方法。

[0461] 在一些方面,本公开提供了一种如本文所描述的中间体,其适用于制备如本文所描述的化合物的方法中。

[0462] 本公开的化合物可通过本领域中已知的任何适合的技术来制备。用于制备这些化合物的具体方法在所附实施例中进一步描述。

[0463] 在本文所描述的合成方法的描述中以及在用于制备起始材料至任何参考的合成方法中,应理解所有提出的反应条件,包括溶剂的选择、反应氛围、反应温度、实验持续时间和后处理程序,均可由本领域技术人员选择。

[0464] 有机合成领域的技术人员应理解,分子的不同部分上存在的官能性必须与所用的试剂和反应条件相容。

[0465] 应理解,在本文所定义的过程中合成本公开的化合物期间,或在某些起始材料的合成期间,可能需要保护某些取代基以防止其发生非所需的反应。熟练的化学家将理解何

时需要此类保护,以及如何将此类保护基置于适当位置并稍后移除。关于保护基的实例参见有关所述主题的许多通用文本中的一者,例如Theodora Green的'Protective Groups in Organic Synthesis'(出版商:John Wiley&Sons)。保护基可通过文献中所描述的或熟练的化学家已知的适于移除所讨论的保护基的任何适宜方法移除,选择此类方法以便在分子中其他位置的基团受到的干扰最小的情况下实现保护基的移除。因此,如果反应物包括例如,诸如氨基、羧基或羟基的基团,则可能需要在本文所提及的一些反应中保护所述基团。

[0466] 借助于实例,氨基或烷氨基的适合的保护基为例如酰基,例如烷酰基(诸如乙酰基);烷氧基羰基,例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基;芳基甲氧基羰基,例如苯甲基氧基羰基;或芳酰基,例如苯甲酰基。上述保护基的去保护条件必然随着保护基的选择而变化。因此,例如,可通过例如用适合的碱,诸如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂或氢氧化钠)水解来移除酰基,诸如烷酰基或烷氧基羰基或芳酰基。替代地,可例如通过用适合的酸(如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸)处理来移除酰基,诸如叔丁氧基羰基,并且可例如通过在催化剂(诸如钯/碳)上氢化或通过用路易斯酸(例如三(三氟乙酸)硼)处理来移除芳基甲氧基羰基,诸如苯甲基氧基羰基。伯氨基的适合的替代保护基为例如酞酰基,其可通过用烷基胺,例如二甲基氨基丙胺,或用肼处理来移除。

[0467] 羟基的适合的保护基为例如酰基,例如烷酰基(诸如乙酰基)、芳酰基(例如苯甲酰基)或芳甲基(例如苯甲基)。上述保护基的去保护条件必然随着保护基的选择而变化。因此,例如,可例如通过用适合的碱,诸如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钠)或氨水解来移除酰基,诸如烷酰基或芳酰基。替代地,可例如通过在催化剂(诸如钯/碳)上氢化来移除芳甲基,诸如苯甲基。

[0468] 羧基的适合的保护基为例如酯化基团,例如甲基或乙基(其可例如通过用碱,诸如氢氧化钠水解而移除)、或例如叔丁基(其可例如通过用酸,例如有机酸,诸如三氟乙酸处理而移除)、或例如苯甲基(其可例如通过在催化剂(诸如钯/碳)上氢化而移除)。

[0469] 一旦已通过本文所定义的方法中的任一者合成了式(I)的化合物,则所述方法可还包括以下额外步骤:(i)移除存在的任何保护基;(ii)将式(I)的化合物转化成式(I)的另一化合物;和/或(iii)形成其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[0470] 可使用本领域中熟知的技术分离和纯化所得的式(I)的化合物。

[0471] 方便地,化合物的反应是在适合的溶剂存在下进行,所述溶剂在相应反应条件下优选为惰性的。适合溶剂的实例包括但不限于烃,诸如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯;氯化烃,诸如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、氯仿或二氯甲烷;醇,诸如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚,诸如二乙醚、二异丙醚、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃、环戊基甲醚(CPME)、甲基叔丁基醚(MTBE)或二噁烷;二醇醚,诸如乙二醇单甲醚或乙二醇单乙醚或乙二醇二甲醚(二甘二甲醚);酮,诸如丙酮、甲基异丁基酮(MIBK)或丁酮;酰胺,诸如乙酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺(DMF)或N-甲基吡咯烷酮(NMP);腈,诸如乙腈;亚砜,诸如二甲亚砜(DMSO);硝基化合物,诸如硝基甲烷或硝基苯;酯,诸如乙酸乙酯或乙酸甲酯,或所述溶剂的混合物或与水的混合物。

[0472] 根据反应步骤和使用条件,反应温度适合地在约-100℃与300℃之间。

[0473] 根据相应化合物的反应性和相应反应条件,反应时间一般在不到一分钟与几天之

间的范围内。适合的反应时间可通过本领域中已知的方法,例如反应监测容易地测定。基于上文给出的反应温度,适合的反应时间一般在10分钟与48小时之间的范围内。

[0474] 此外,通过利用本文所描述的程序,结合本领域中的普通技术,可容易地制备本公开的额外化合物。本领域技术人员将容易理解,以下制备程序的条件和方法的已知变化可用于制备这些化合物。如有机合成领域的技术人员将理解的,本公开的化合物可通过各种合成路径容易地获得,所述合成路径中的一些在所附实施例中举例说明。本领域技术人员将容易地认识到将使用哪种试剂和反应条件以及在任何特定情况下如何应用和调整所述试剂和反应条件(在必要或适用的情况下),以便获得本公开的化合物。此外,本公开的化合物中的一些可通过在适合的条件下使本公开的其他化合物反应,例如,通过将存在于本公开的化合物或其适合的前体分子中的一个特定官能基通过应用标准合成方法,如还原、氧化、加成或取代反应转化为另一官能基来容易地合成;那些方法为本领域技术人员熟知的。同样,本领域技术人员将在必要或适用的情况下应用合成保护(或保护性)基团;适合的保护基以及引入和移除所述保护基的方法为化学合成领域的技术人员熟知的,并且更详细地描述于例如P.G.M.Wuts,T.W.Greene,“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis”,第4版(2006)(John Wiley&Sons)中。

[0475] 本文描述了制备本申请的化合物的一般路径。

[0476] 生物测定

[0477] 通过上文所描述的方法设计、选择和/或优化的化合物一旦产生,则可使用本领域技术人员已知的各种测定来表征,以测定化合物是否具有生物活性。举例而言,分子可通过常规测定来表征,所述常规测定包括但不限于下文所描述的那些测定,以测定所述分子是否具有预测的活性、结合活性和/或结合特异性。

[0478] 药物组合物

[0479] 在一些方面,本公开提供了一种药物组合物,其包含本公开的化合物作为活性成分。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含至少一种具有本文所描述的式中的每一者的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,以及一种或多种药学上可接受的载剂或赋形剂。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含至少一种选自表1的化合物。

[0480] 如本文所用,术语“组合物”意图涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及直接或间接由指定量的指定成分的组合产生的任何产品。

[0481] 本公开的化合物可配制成以诸如片剂、胶囊(其中的每一者包括持续释放或定时释放制剂)、丸剂、散剂、颗粒、酏剂、酊剂、悬浮液、糖浆和乳剂的形式用于口服施用。本公开的化合物也可配制用于静脉内(推注或输注)、腹膜内、局部、皮下、肌肉内或经皮(例如贴片)施用,所述施用方式均使用医药领域普通技术人员熟知的形式。

[0482] 本公开的制剂可呈包含水性媒介物的水溶液形式。水性媒介物组分可包含水和至少一种药学上可接受的赋形剂。适合的可接受的赋形剂包括选自由以下组成的组的那些赋形剂:增溶剂、螯合剂、防腐剂、张力剂、粘性/悬浮剂、缓冲剂和pH调节剂,以及其混合物。

[0483] 可使用任何适合的增溶剂。增溶剂的实例包括环糊精,诸如选自由以下组成的组的那些环糊精:羟丙基-β-环糊精、甲基-β-环糊精、无规甲基化-β-环糊精、乙基化-β-环糊精、三乙酰基-β-环糊精、过乙酰化-β-环糊精、羧甲基-β-环糊精、羟乙基-β-环糊精、2-羟

基-3-(三甲基氨基)丙基-β-环糊精、葡苷基-β-环糊精、硫酸化β-环糊精(S-β-CD)、麦芽糖基-β-环糊精、β-环糊精磺丁基醚、支链-β-环糊精、羟丙基-γ-环糊精、无规甲基化-γ-环糊精和三甲基-γ-环糊精,及其混合物。

[0484] 可使用任何适合的螯合剂。适合的螯合剂的实例包括选自由以下组成的组的那些螯合剂:乙二胺四乙酸及其金属盐、依地酸二钠、依地酸三钠和依地酸四钠,及其混合物。

[0485] 可使用任何适合的防腐剂。防腐剂的实例包括选自由以下组成的组的那些防腐剂:季铵盐(诸如卤化苯甲烃铵(优选为氯化苯甲烃铵))、葡萄糖酸氯己定、苄索氯铵、西吡氯铵、苄基溴、硝酸苯汞、乙酸苯汞、新癸酸苯汞、硫柳汞、对羟苯甲酸甲酯、对羟苯甲酸丙酯、山梨酸、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠、对羟苯甲酸乙酯、聚胺丙基双胍(propylaminopropyl biguanide)和对羟苯甲酸丁酯和山梨酸,及其混合物。

[0486] 水性媒介物也可包括张力剂以调节张力(渗透压)。张力剂可选自由以下组成的组:二醇(诸如丙二醇、二甘醇、三甘醇)、丙三醇、右旋糖、甘油、甘露醇、氯化钾和氯化钠,及其混合物。

[0487] 水性媒介物也可含有粘度/悬浮剂。适合的粘度/悬浮剂包括选自由以下组成的组的那些剂:纤维素衍生物(诸如甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素)、聚乙二醇(诸如聚乙二醇300、聚乙二醇400)、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和交联的丙烯酸聚合物(卡波姆(carbomer))(诸如丙烯酸与聚烯基醚或二乙烯基二醇交联的聚合物(Carbopol,诸如Carbopol 934、Carbopol 934P、Carbopol 971、Carbopol 974和Carbopol 974P)),及其混合物。

[0488] 为了将制剂调节至可接受的pH值(通常为约5.0至约9.0、更优选地约5.5至约8.5、尤其约6.0至约8.5、约7.0至约8.5、约7.2至约7.7、约7.1至约7.9或约7.5至约8.0范围内的pH值),制剂可含有pH调节剂。pH调节剂通常为选自氢氧化钾、氢氧化钠和盐酸,以及其混合物,并且优选为氢氧化钠和/或盐酸的矿物酸或金属氢氧化物碱。添加这些酸性和/或碱性pH调节剂以将制剂调节至可接受的目标pH范围。因此,可能不必同时使用酸和碱,根据制剂,添加酸或碱中的一者可能足以使混合物达至所需的pH范围。

[0489] 水性媒介物也可含有缓冲剂以稳定pH。当使用时,缓冲液选自由以下组成的组:磷酸盐缓冲液(诸如磷酸二氢钠和磷酸氢二钠)、硼酸盐缓冲液(诸如硼酸或其盐,包括四硼酸二钠)、柠檬酸盐缓冲液(诸如柠檬酸或其盐,包括柠檬酸钠)和ε-氨基羊油酸,及其混合物。

[0490] 制剂可还包含润湿剂。适合类别的润湿剂包括选自由以下组成的组的那些润湿剂:聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物(泊洛沙姆(poloxamer))、蓖麻油的聚乙氧基化醚、聚氧乙烯化山梨糖醇酯(聚山梨糖醇酯)、氧乙基化辛基苯酚聚合物(泰洛沙泊(Tyloxapol))、聚乙二醇40硬脂酸酯、脂肪酸乙二醇酯、脂肪酸甘油酯、蔗糖脂肪酯和聚氧乙烯脂肪酯,及其混合物。

[0491] 根据本公开的另一方面,提供了一种药物组合物,其包含如上文所定义的本公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,以及药学上可接受的稀释剂或载剂。

[0492] 本公开的组合物可呈适合用于口服使用(例如片剂、糖锭、硬胶囊或软胶囊、水性或油性悬浮液、乳剂、可分散散剂或颗粒、糖浆或酏剂)、用于局部使用(例如作为乳膏、软膏、凝胶,或水性或油性溶液或悬浮液)、用于通过吸入施用(例如作为细粉或液体气雾剂)、用于通过吹入施用(例如作为细粉)或用于肠胃外施用(例如作为用于静脉内、皮下、肌肉

内、腹膜内或肌肉内给药的无菌水溶液或油性溶液,或作为用于直肠给药的栓剂)的形式。

[0493] 本公开的组合物可通过使用本领域中熟知的常规药物赋形剂的常规程序获得。因此,意图用于口服的组合物可含有例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0494] 用于疗法中的本公开的化合物的有效量为足以治疗或预防本文所提及的疾病或病症、减缓其进展和/或减少与疾患相关的症状的量。

[0495] 用于疗法中的本公开的化合物的有效量为足以治疗本文所提及的疾病或病症、减缓其进展和/或减少与疾患相关的症状的量。

[0496] 根据熟知的医学原理,式(I)的化合物用于治疗或预防目的的剂量大小自然地根据疾患的性质和严重程度、动物或受试者的年龄和性别以及施用路径而变化。

[0497] 使用方法

[0498] 本文提供了一种治疗有需要的受试者的疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物或药物组合物,其中所述疾病选自由以下组成的组:齿状核红核苍白球路易体萎缩症、亨廷顿病、脊髓和延髓性肌萎缩症、1型脊髓小脑性共济失调(SCA1)、2型脊髓小脑性共济失调(SCA2)、3型脊髓小脑性共济失调(SCA3)(或马查多·约瑟夫病)、6型脊髓小脑性共济失调(SCA6)、7型脊髓小脑性共济失调(SCA7)、12型脊髓小脑性共济失调(SCA12)、17型脊髓小脑性共济失调(SCA17)、FRAXA(脆性X染色体综合征)、FXTAS(脆性X染色体相关震颤/共济失调综合征)、FRAXE(脆性XE精神发育迟滞)、Baratela-Scott综合征、FRDA(弗里德赖希共济失调)、DM1(1型强直性肌营养不良)、DM2(2型强直性肌营养不良)SCA8(8型脊髓小脑性共济失调)、Fuchs氏角膜内皮营养不良、Desbuquois发育不良、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、额颞型痴呆。

[0499] 在一些实施方案中,疾病为亨廷顿病。

[0500] 本文提供了一种治疗有需要的受试者的疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或药物组合物,其中所述疾病为亨廷顿病。

[0501] 在一些实施方案中,疾病为1型强直性肌营养不良。

[0502] 本文提供了一种治疗有需要的受试者的疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或药物组合物,其中所述疾病为1型强直性肌营养不良。

[0503] 在一些实施方案中,疾病选自由以下组成的组:FRAXA(脆性X染色体综合征)、FXTAS(脆性X染色体相关震颤/共济失调综合征)、FRAXE(脆性XE精神发育迟滞)。

[0504] 本文提供了一种治疗有需要的受试者的疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或药物组合物,其中所述疾病选自由以下组成的组:FRAXA(脆性X染色体综合征)、FXTAS(脆性X染色体相关震颤/共济失调综合征)、FRAXE(脆性XE精神发育迟滞)。

[0505] 施用路径

[0506] 本公开的化合物或包含这些化合物的药物组合物可通过任何方便的施用路径向受试者施用,无论是全身/周边或局部(即在所需作用位点处)施用。

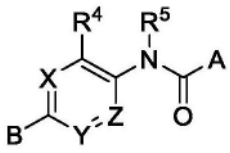
[0507] 施用路径包括但不限于口服(例如通过摄入);经颊;舌下;经皮(包括例如通过贴片、膏药等);经粘膜(包括例如通过贴片、膏药等);鼻内(例如通过鼻喷雾);经眼(例如通过眼滴剂);肺部(例如通过使用例如经由气雾剂,例如通过嘴或鼻子的吸入或吹入疗法);经

直肠(例如通过栓剂或灌肠剂);阴道(例如通过子宫托);肠胃外的,例如通过注射,包括皮下、皮内、肌肉内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊椎内、囊内、囊下、眶内、腹膜内、气管内、表皮下、关节内、蛛膜下和胸骨内;通过例如皮下或肌肉内植入贮库或储库。

[0508] 列举实施方案

[0509] 本公开包括以下列举的实施方案,

[0510] 1.一种式(I)的化合物:

[0511]  (I),

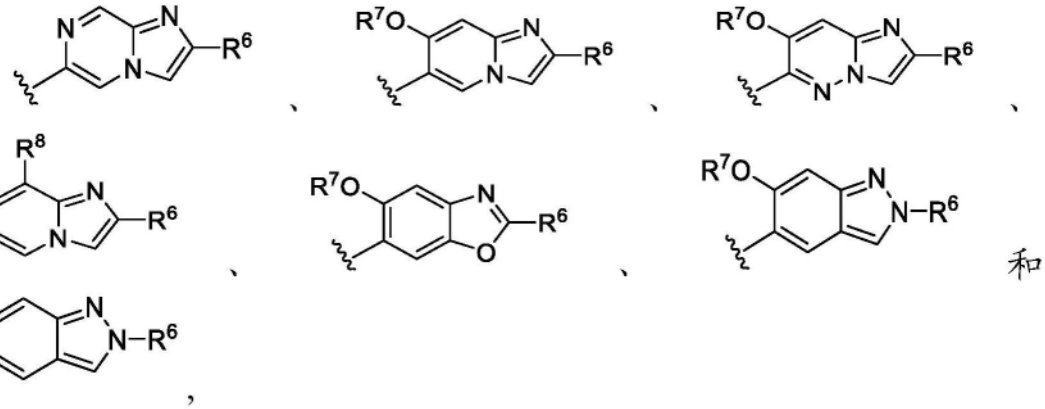
[0512] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0513] X=N或CR^1;Y=N或CR^2;Z=N或CR^3;

[0514] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地选自由以下组成的组:H、卤素、羟基、氰基、-COOH、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6环烷氧基、C_3-C_8环烷基、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)-C_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)-N(C_1-C_6烷基)$_2$,其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基、C_3-C_8环烷基或NH_2取代;

[0515] R^5为H、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基;

[0516] A选自由以下组成的组:

[0517] 

[0518] 其中A任选地被1-4个R^9取代;

[0519] R^6为C_1-C_3烷基或C_1-C_3卤烷基;

[0520] R^7为H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤烷基、C_1-C_6环烷基或杂环烷基,其中杂环烷基任选地被1-3个独立地选自卤素和C_1-C_6烷基的取代基取代;

[0521] R^8为卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤烷基或C_1-C_6环烷基;

[0522] 各R^9独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基、氰基、-COOH、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8环烷氧基、C_3-C_8环烷基、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)-C_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)-N(C_1-C_6烷基)$_2$,其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基、C_3-C_8环烷基或NH_2取代;

[0523] B为$NR^{10}R^{11}$,其中

[0524] R^{10}为包含1个氮环原子的-$(CH_2)_{0-1}$杂环烷基,任选地被1至6个R^{12}取代;并且

[0525] R^{11}为氢、C_{1-7}烷基、C_{1-7}卤烷基或C_{3-8}环烷基;或

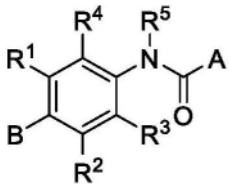
[0526] R^{10}和R^{11}与其所附接的氮原子一起形成包含1、2或3个总氮环原子和0或1个选自O和S的额外环杂原子的杂环烷基,并且所述杂环烷基任选地被1至6个R^{12}取代;

[0527] 各R^{12}独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基、氰基、-COOH、-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、-$(CH_2)_{0-2}$-C_3-C_8环烷基、C_1-C_6杂亚烷基-C_3-C_8环烷基、-O-C_3-C_8环烷基、-4-7元单环杂环烷基、C_1-C_6杂亚烷基-(4-7元单环杂环烷基)、-O-(4-7元单环杂环烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$-(4-7元单环杂环烷基)、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)-C_1-C_6烷基、-N(C_1-C_6烷基)-C(O)-C_1-C_6烷基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)-N(C_1-C_6烷基)$_2$,其中所述烷基、烯基、炔基和烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基或NH_2取代,并且其中所述环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6烷氧基或NH_2取代;或

[0528] 同一碳上的两个R^{12}可一起作为酮基(=O)。

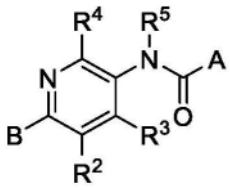
[0529] 2.如实施方案1所述的化合物,其中X、Y和Z中的0、1或2个为N。

[0530] 3.如实施方案1或2所述的化合物,其中所述化合物为式(Ia)化合物,

[0531] 
(Ia),

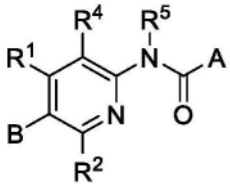
[0532] 或其药学上可接受的盐。

[0533] 4.如实施方案1或2所述的化合物,其中所述化合物为式(Ib)化合物,

[0534] 
(Ib),

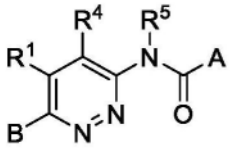
[0535] 或其药学上可接受的盐。

[0536] 5.如实施方案1或2所述的化合物,其中所述化合物为式(Ic)化合物,

[0537] 
(Ic),

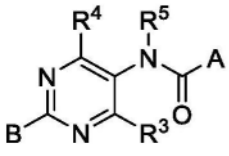
[0538] 或其药学上可接受的盐。

[0539] 6.如实施方案1或2所述的化合物,其中所述化合物为式(Id)化合物,

[0540] 
(Id),

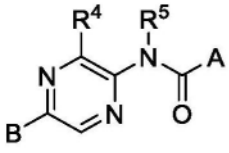
[0541] 或其药学上可接受的盐。

[0542] 7.如实施方案1或2所述的化合物,其中所述化合物为式(Ie)化合物,

[0543]  (Ie),

[0544] 或其药学上可接受的盐。

[0545] 8.如实施方案1或2所述的化合物,其中所述化合物为式(If)化合物,

[0546]  (If),

[0547] 或其药学上可接受的盐。

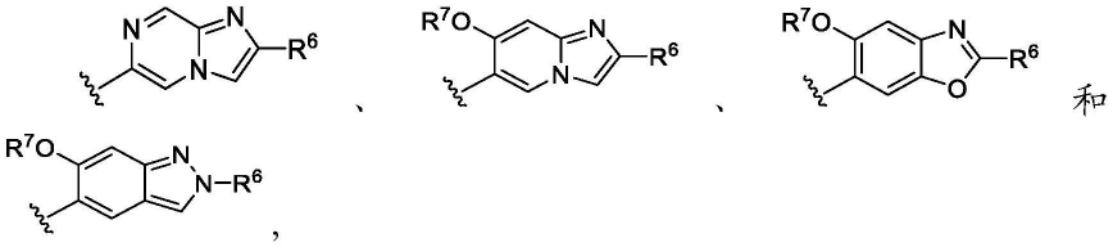
[0548] 9.如实施方案1至8中任一项所述的化合物,其中R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地选自由以下组成的组:H、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤烷基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6环烷氧基。

[0549] 10.如实施方案1至8中任一项所述的化合物,其中R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地选自由以下组成的组:H、卤素、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基。

[0550] 11.如实施方案1至8中任一项所述的化合物,其中R^1、R^2、R^3和R^4各自为H。

[0551] 12.如实施方案1至11中任一项所述的化合物,其中R^5为H。

[0552] 13.如实施方案1至12中任一项所述的化合物,其中A选自由以下组成的组:

[0553] 

[0554] 其中A任选地被1-3个R^9取代。

[0555] 14.如实施方案1至13中任一项所述的化合物,其中A被选自由卤素和C_1-C_6烷基组成的组的一个R^9取代。

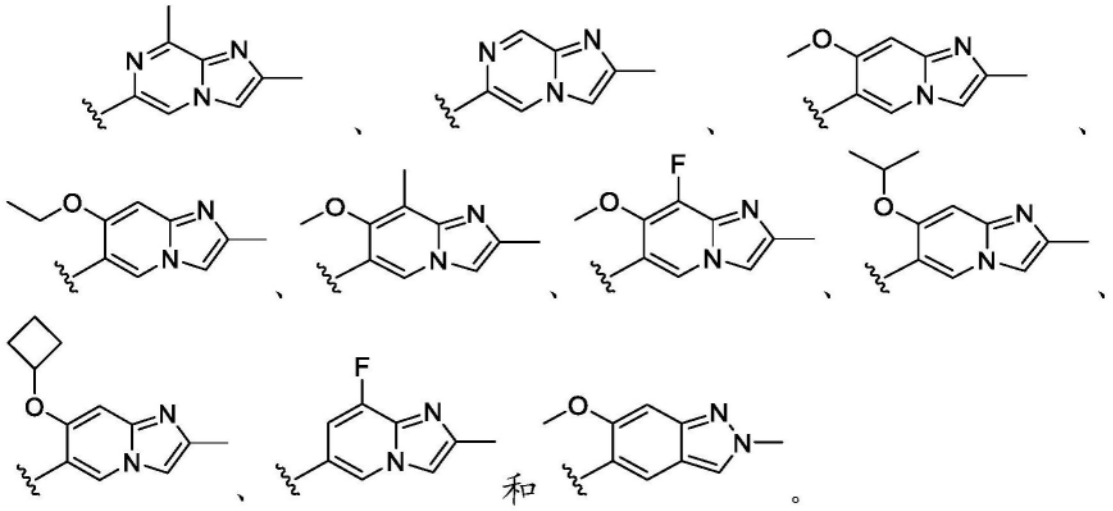
[0556] 15.如实施方案1至13中任一项所述的化合物,其中A不被R^9取代。

[0557] 16.如实施方案1至15中任一项所述的化合物,其中R^6为Me。

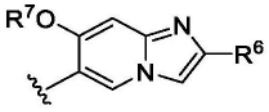
[0558] 17.如实施方案1至16中任一项所述的化合物,其中R^7为C_1-C_6烷基、C_1-C_6环烷基或杂环烷基。

[0559] 18.如实施方案1至17中任一项所述的化合物,其中R^7为Me、Et、异丙基或环丁基。

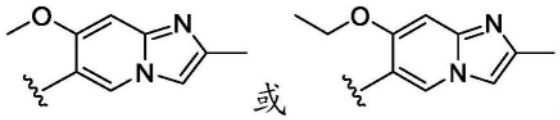
[0560] 19.如实施方案1至18中任一项所述的化合物,其中A选自由以下组成的组:

[0561] 

[0562] 20.如实施方案1至19中任一项所述的化合物,其中A为

[0563] 

[0564] 21.如实施方案1至20中任一项所述的化合物,其中A为

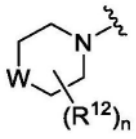
[0565] 

[0566] 22.如实施方案1至21中任一项所述的化合物,其中B为$NR^{10}R^{11}$,其中

[0567] R^{10}和R^{11}与其所附接的氮原子一起形成包含1、2或3个总氮环原子和0或1个选自O和S的额外环杂原子的单环或双环杂环烷基,并且所述杂环烷基任选地被1、2、3或4个R^{12}取代。

[0568] 23.如实施方案22所述的化合物,其中R^{10}和R^{11}与其所附接的氮原子一起形成具有1或2个总氮环原子和0或1个选自O和S的额外环杂原子的4-7个环原子的单环杂环烷基,并且所述杂环烷基任选地被1、2、3或4个R^{12}取代。

[0569] 24.如实施方案1至23中任一项所述的化合物,其中B为

[0570] 

[0571] W为NR^{13}或$CR^{14}R^{14}$;

[0572] R^{13}选自由以下组成的组:氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基和-$(CH_2)_{0-2}$-C_3-C_8环烷基,其中烷基、烯基、炔基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基或NH_2取代,并且其中所述环烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或NH_2取代;

[0573] 各R^{14}独立地为H或R^{12};并且

[0574] n=0、1、2、3或4。

[0575] 25.如实施方案24所述的化合物,其中

[0576] 各R^{12}独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基、4-7元单环杂环烷基、C_1-C_6杂烷基和C_1-C_6烷基,其中烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基、C_3-C_8环烷基或NH_2取代,并

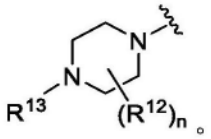
且杂环烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、甲氧基或C_1-C_6烷基取代;并且

[0577] R^{13}为H或未取代的C_1-C_6烷基。

[0578] 26.如实施方案24或25所述的化合物,其中

[0579] 各R^{12}独立地为C_1-C_6烷基。

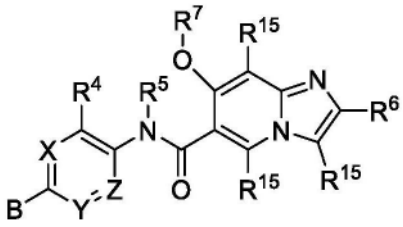
[0580] 27.如实施方案23或24所述的化合物,其中B为

[0581] 。

[0582] 28.如实施方案27所述的化合物,其中R^{13}为H或未取代的C_1-C_6烷基。

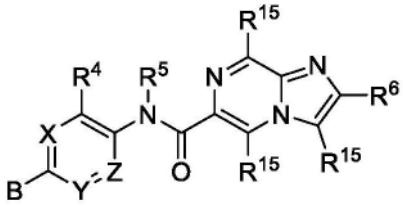
[0583] 29.如实施方案27或28中任一项所述的化合物,其中各R^{12}独立地为C_1-C_6烷基。

[0584] 30.如实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为式(Ig)化合物

[0585] (Ig),

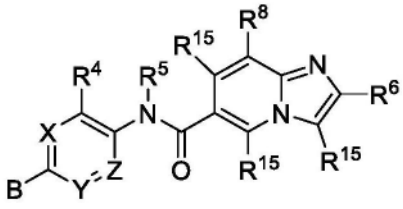
[0586] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0587] 31.如实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为式(Ih)化合物

[0588] (Ih),

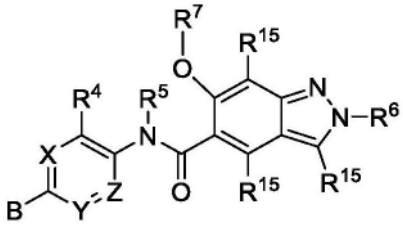
[0589] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0590] 32.如实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为式(Ii)化合物

[0591] (Ii),

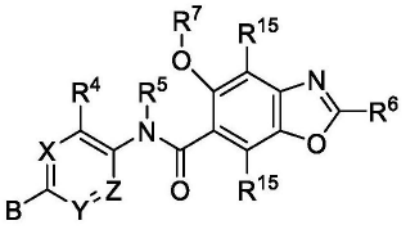
[0592] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0593] 33.如实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为式(Ij)化合物

[0594] (Ij),

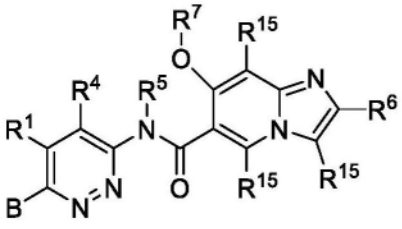
[0595] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0596] 34.如实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为式(Ik)化合物

[0597]  (Ik),

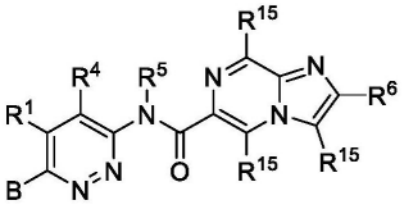
[0598] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0599] 35.如实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为式(Im)化合物

[0600]  (Im),

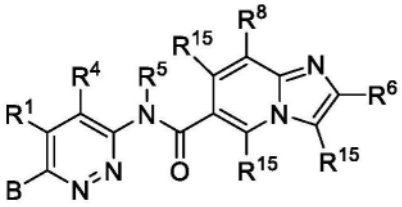
[0601] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0602] 36.如实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为式(In)化合物

[0603]  (In),

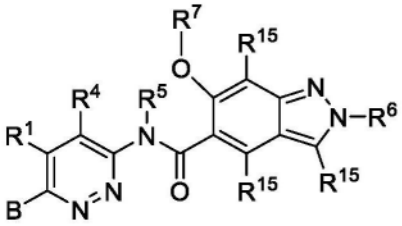
[0604] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0605] 37.如实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为式(Io)化合物

[0606]  (Io),

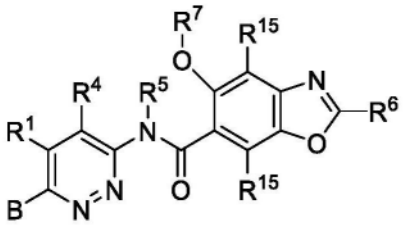
[0607] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0608] 38.如实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为式(Ip)化合物

[0609]  (Ip),

[0610] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0611] 39.如实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为式(Iq)化合物

[0612] 
(Iq)，

[0613] 其中各R^{15}独立地为H、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基。

[0614] 40.如前述实施方案中任一项所述的化合物，其选自表1的化合物。

[0615] 41.一种药物组合物，其包含如前述实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0616] 42.如前述实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，用作小分子剪接调节剂。

[0617] 43.一种药物组合物，其包含如前述实施方案中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0618] 44.一种治疗有需要的受试者的疾病的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如实施方案1至42中任一项所述的化合物或如实施方案43所述的药物组合物，其中所述疾病选自由以下组成的组：齿状核红核苍白球路易体萎缩症、亨廷顿病、脊髓和延髓性肌萎缩症、1型脊髓小脑性共济失调(SCA1)、2型脊髓小脑性共济失调(SCA2)、3型脊髓小脑性共济失调(SCA3)(或马查多·约瑟夫病)、6型脊髓小脑性共济失调(SCA6)、7型脊髓小脑性共济失调(SCA7)、12型脊髓小脑性共济失调(SCA12)、17型脊髓小脑性共济失调(SCA17)、FRAXA(脆性X染色体综合征)、FXTAS(脆性X染色体相关震颤/共济失调综合征)、FRAXE(脆性XE精神发育迟滞)、Baratela-Scott综合征、FRDA(弗里德赖希共济失调)、DM1(1型强直性肌营养不良)、DM2(2型强直性肌营养不良)SCA8(8型脊髓小脑性共济失调)、Fuchs氏角膜内皮营养不良、Desbuquois发育不良、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、额颞型痴呆。

[0619] 45.一种治疗有需要的受试者的疾病的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如实施方案1至42中任一项所述的化合物或如实施方案43所述的药物组合物，其中所述疾病为亨廷顿病。

[0620] 46.一种治疗有需要的受试者的疾病的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如实施方案1至42中任一项所述的化合物或如实施方案43所述的药物组合物，其中所述疾病为1型强直性肌营养不良。

[0621] 47.一种治疗有需要的受试者的疾病的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如实施方案1至42中任一项所述的化合物或如实施方案43所述的药物组合物，其中所述疾病选自由以下组成的组：FRAXA(脆性X染色体综合征)、FXTAS(脆性X染色体相关震颤/共济失调综合征)、FRAXE(脆性XE精神发育迟滞)。

[0622] 实施例

[0623] 出于示例性目的，在实施例中合成且测试了式(I)的中性化合物。应理解，可使用本领域中的常规技术(例如通过将酯皂化成羧酸盐，或通过水解酰胺以形成对应的羧酸并随后将羧酸转化为羧酸盐)将式(I)的中性化合物转化为所述化合物的对应的药学上可接受的盐。

[0624] 如所述，在400MHz或300MHz处记录核磁共振(NMR)光谱；化学位移(δ)以百万分率

(ppm)为单位报告。使用Bruker或Varian仪器记录8、16或32次扫描的光谱。

[0625] 除非另外说明,否则使用Agilent 1200或Shimadzu LC-20AD&MS 2020仪器,使用C-18柱,诸如C18 2.1×30mm,记录LC-MS色谱图和光谱。注入体积为0.7-8.0μl,并且流速通常为0.8ml/min或1.2ml/min。检测方法为二极管阵列(DAD)或蒸发光散射(ELSD)以及正离子电喷雾电离。MS范围为100-1000Da。溶剂为水和乙腈的梯度,两者均含有改性剂(通常为0.01%-0.04%),诸如三氟乙酸或碳酸铵。

[0626] 缩写:

[0627] ACN 乙腈

[0628] AcOH 乙酸

[0629] Boc 叔丁氧羰基

[0630] BINAP (2,2′-双(二苯基膦基)-1,1′-联萘)

[0631] $CDCl_3$ 氯仿-d

[0632] DAD 二极管阵列检测

[0633] DCM 二氯甲烷

[0634] DIPEA N,N-二异丙基乙胺

[0635] DIEA N,N-二异丙基乙胺

[0636] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0637] DMSO 二甲亚砜

[0638] $DMSO-d_6$ 六氘二甲亚砜

[0639] DMT 二巯基三嗪

[0640] ESI 电喷雾电离

[0641] EA 乙酸乙酯

[0642] EtOAc 乙酸乙酯

[0643] EtOH 乙醇

[0644] FA 甲酸

[0645] h 小时

[0646] HATU 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐

[0647] HMPA 六甲基磷酰胺

[0648] ^1H NMR 质子核磁共振光谱

[0649] HPLC 高效液相色谱

[0650] i-PrOH 异丙醇

[0651] LCMS 液相色谱-质谱

[0652] MeOD 甲醇-d_4

[0653] MeOH 甲醇

[0654] MeCN 乙腈

[0655] MS 质谱法

[0656] MTBE 甲基叔丁基醚

[0657] min 分钟

[0658] n-BuLi 正丁基锂

[0659] NMI 1-甲基咪唑

[0660] NMP N-甲基-2-吡咯烷酮

[0661] NBS N-溴琥珀酰亚胺

[0662] Pd(dppf)Cl [1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)$_2$

[0663] PE 石油醚

[0664] PPTS 对甲苯磺酸吡啶鎓

[0665] RuPhos 2-二环已基膦基-2′,6′-二异丙氧基联苯

[0666] rt或r.t. 室温

[0667] TCFH N,N,N',N'-六氟磷酸四甲基氯甲脒鎓

[0668] TEA 三乙胺

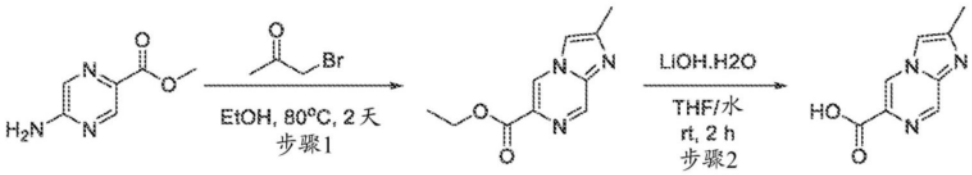
[0669] TFA 三氟乙酸

[0670] THF 四氢呋喃

[0671] TLC 薄层色谱

[0672] Y 产率

[0673] 实施例1.2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸。

[0674] 

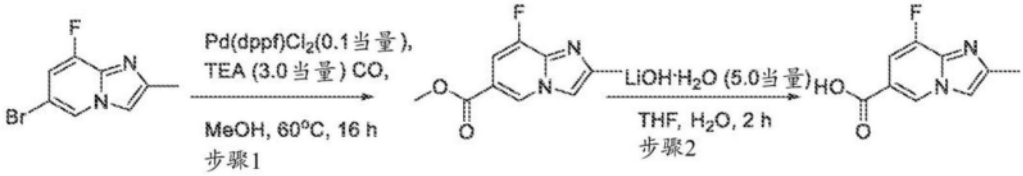
[0675] 步骤1:2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸乙酯的制备。

[0676] 向5-氨基吡嗪-2-甲酸甲酯(5g,32.7mmol)于EtOH(50mL)中的混合物中添加1-溴丙-2-酮(9g,63.4mmol)。将混合物在80℃下搅拌2天。冷却至rt后,浓缩反应混合物。通过硅胶柱(DCM/MeOH=10:1)纯化粗材料,以得到呈灰色固体的标题产物(3.5g,Y:52%)。ESI-MS $(M+H)^+$:206.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.58(d,J=0.9Hz,1H),9.26(s,1H),8.28(s,1H),4.41(q,J=7.1Hz,2H),2.55(s,3H),1.37(t,J=7.1Hz,4H)。

[0677] 步骤2:2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸的制备。

[0678] 向2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸乙酯(400mg,1.94mmol)于THF/水(12mL,5:1)中的混合物中添加LiOH.H_2O(388mg,9.71mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。浓缩后,将残余物用1M HCl调整至pH=5。通过反相柱纯化粗材料,以得到呈灰色固体的标题产物(200mg,Y:58%)。ESI-MS $(M+H)^+$:178.1。

[0679] 实施例2. 8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸。

[0680] 

[0681] 步骤1:8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯的制备。

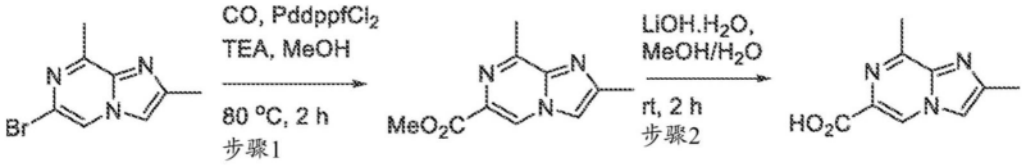
[0682] 向6-溴-8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(1g,4.37mmol)于MeOH(20mL)中的混合物中添加TEA(1.3g,13.11mmol)和Pd(dppf)Cl_2(322mg,0.44mmol)。将所得混合物在60℃和

CO(气球)下搅拌过夜。使混合物冷却至室温并浓缩。通过硅胶柱色谱(PE:EA＝5:1)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(800mg,88%)。ESI-MS(M+H)$^+$:209.0 ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.15(d,J＝1.0Hz,1H),7.97(d,J＝3.0Hz,1H),7.38(dd,J＝11.5,1.0Hz,1H),3.89(s,3H),2.38(s,3H)。

[0683] 步骤2:8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸的制备。

[0684] 向8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(800mg,3.85mmol)于THF(20mL)中的混合物中添加H_2O(4mL)和LiOH.H_2O(809mg,19.23mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。浓缩后,将残余物用水稀释并用HCl(2M)将混合物的pH值调整至5。形成固体并通过过滤收集,并用水洗涤滤饼。将固体在55℃下和在真空下干燥,以得到呈白色固体的标题产物(670mg,90%)。ESI-MS(M+H)$^+$:195.0 ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.32(d,J＝1.1Hz,1H),8.18(d,J＝1.4Hz,1H),7.84(dd,J＝10.8Hz,1H),2.48(d,J＝0.6Hz,3H)。

[0685] 实施例3. 2.8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸

[0686] 

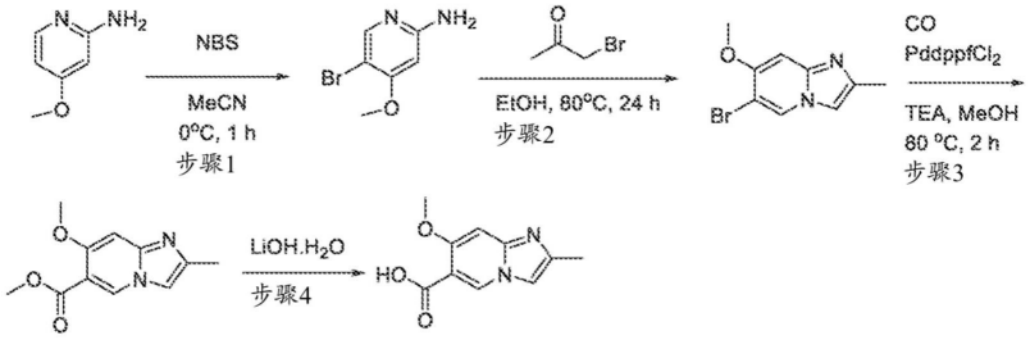
[0687] 步骤1:2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸甲酯的制备。

[0688] 向6-溴-2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪(500mg,2.21mmol)于MeOH(20mL)中的混合物中添加TEA(670mg,6.64mmol)和Pd(dppf)Cl_2(162mg,0.22mmol)。将所得混合物在80℃下和CO下搅拌过夜。使混合物冷却至室温并浓缩。通过硅胶柱色谱(PE:EA＝5:1)纯化残余物,以得到呈黄色固体的2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸甲酯(420mg,92.6%)。ESI-MS(M+H)$^+$:206。

[0689] 步骤2:2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸的制备。

[0690] 向2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸甲酯(420mg,2.04mmol)于MeOH(10mL)和H_2O(1mL)中的混合物中添加LiOH.H_2O(150mg,6.12mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将混合物的pH值用HCl(2M)调整至5。浓缩反应,以得到呈黄色固体的2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸(450mg,粗材料,含有一些无机盐),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS(M+H)$^+$:192.1。

[0691] 实施例4. 7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸。

[0692] 

[0693] 步骤1:5-溴-4-甲氧基吡啶-2-胺的制备。

[0694] 在0℃下,向4-甲氧基吡啶-2-胺(1.00g,8.07mmol)于MeCN(10mL)中的溶液中逐份添加NBS(1.45g,8.07mmol),并且在0℃下搅拌1h。将反应混合物用乙酸乙酯(80mL)稀释并

用水(80mL)和盐水(80mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,以得到呈灰白色固体的5-溴-4-甲氧基吡啶-2-胺(1.5g,粗材料),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS(M+H)$^+$:203.0。

[0695] 步骤2:6-溴-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶的制备。

[0696] 向5-溴-4-甲氧基吡啶-2-胺(1.50g,7.40mmol)于EtOH(30mL)中的溶液中添加1-溴丙-2-酮(2.00g,14.90mmol)。将混合物在80℃下搅拌24h。冷却至rt后,浓缩反应混合物。将残余物用EA溶解并将有机相与饱和碳酸钠水溶液一起搅拌30min。分离两相。浓缩有机相。通过硅胶柱(DCM/MeOH=10:1)纯化粗材料,以得到呈灰色固体的标题产物(0.8g,Y:47%)。ESI-MS(M+H)$^+$:241.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.78(s,1H),7.45(s,1H),6.95(s,1H),3.89(s,3H),2.26(s,3H)。

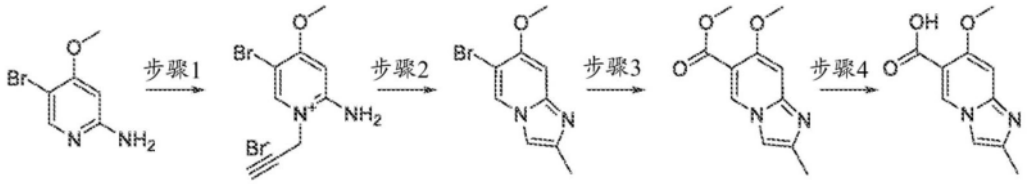
[0697] 步骤3:7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯的制备。

[0698] 向6-溴-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(0.80g,3.32mmol)于MeOH(20mL)中的混合物中添加TEA(1.00g,9.96mmol)和Pd(dppf)Cl_2(243mg,0.33mmol)。向混合物中充入CO三次并在80℃下搅拌16h。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释并用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,以得到呈灰色固体的7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(0.5g,粗材料)。ESI-MS(M+H)$^+$:221.2。

[0699] 步骤4:7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸的制备。

[0700] 向7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(250mg,1.14mmol)于THF/水(6mL,5:1)中的混合物中添加LiOH.H_2O(100mg,3.41mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。浓缩后,将残余物用1M HCl调整至pH=5。通过反相柱纯化粗材料,以得到呈灰色固体的7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(200mg,Y:85%)。ESI-MS(M+H)$^+$:207.1。

[0701] 实施例5. 7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸。

[0702] 

[0703] 步骤1:2-氨基-5-溴-4-甲氧基-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-1-鎓溴化物的制备。

[0704] 将5-溴-4-甲氧基吡啶-2-胺(30.2g,148.74mmol)、3-溴丙-1-炔(21.23g,178.49mmol)和2-丙醇(350mL)添加至小舒伦克瓶(Schlenk flask)中并在80℃下剧烈搅拌过夜。之后,使混合物冷却至室温并在高真空下移除过量的溶剂和溴丙炔。2-氨基-5-溴-4-甲氧基-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-1-鎓溴化物的所得粗残余物(47.0g,90.0%纯度,131.37mmol,88.3%产率)不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.6(br s,2H),8.57(s,1H),6.75(s,1H),5.06(s,2H),3.97(s,3H)。

[0705] 步骤2:6-溴-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶的制备。

[0706] 在30分钟的时段内,经由粉末添加漏斗向氢氧化钠(5.89g,147.36mmol,5.89mL,1.01当量)于去离子H_2O(300mL)中的搅拌溶液中添加2-氨基-5-溴-4-甲氧基-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-1-鎓溴化物(46.98g,145.9mmol)。一旦添加,溶液相立即变黄并且黄色油状物分散为明显的分离相。将油状产物用EtOAc(2×150mL)萃取,经无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈淡黄色固体的6-溴-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(22.5g,

90.0%纯度,84.0mmol,57.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.76(s,1H),7.43(s,1H),6.94(s,1H),3.87(s,3H),2.55(s,3H)。

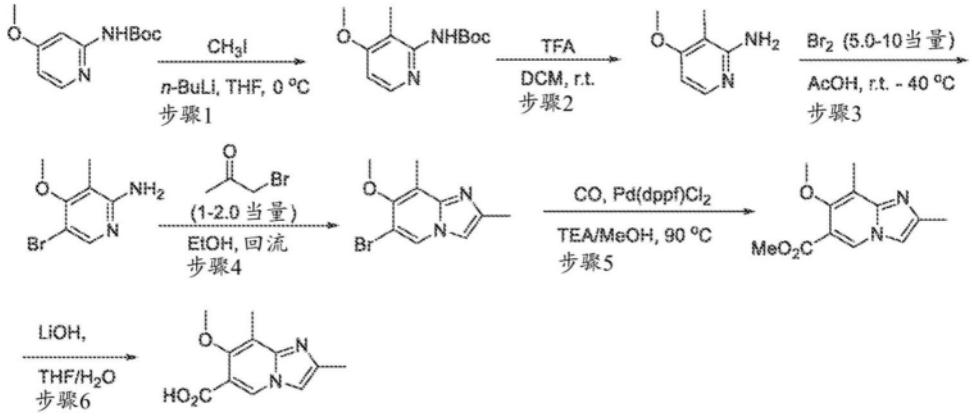
[0707] 步骤3:7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯的制备。

[0708] 将6-溴-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(30.68g,127.26mmol)溶解于MeOH(250mL)中,并且添加与二氯甲烷复合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(2.08g,2.55mmol),接着添加三乙胺(28.33g,279.98mmol)。将所得混合物转移至高压釜中,并且在130℃、40巴压力的CO下搅拌过夜。随后蒸发MeOH并将残余物分配于水(150mL)与EtOAc(300mL)之间。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥并在减压下蒸发,以得到粗7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(19.15g,86.96mmol,68.3%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS(M+H)$^+$:221.2。

[0709] 步骤4:7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸的制备。

[0710] 将7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(19.15g,86.96mmol)和氢氧化钾(7.32g,130.43mmol)的混合物在甲醇(150mL)和H_2O(50mL)中搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,以移除甲醇,并将所得水溶液用1N HCl中和至pH=5,以沉淀羧酸。通过过滤分离固体7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(14.0g,95.0%纯度,64.5mmol,74.2%产率),将其用H_2O(20mL)和MeCN(20mL)洗涤,干燥并不经进一步纯化直接用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.23(s,1H),7.88(s,1H),7.21(s,1H),3.97(s,3H),2.39(s,3H)。

[0711] 实施例6. 7-甲氧基-2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸。

[0712] 

[0713] 步骤1:(4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备。

[0714] 在N_2氛围下,在冰水浴下,向(4-甲氧基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(4.47g,19.93mmol)于无水THF(100mL)中的搅拌混合物中添加n-BuLi(2.5M,19.9mL),将反应在0℃下搅拌1h,随后在30min内逐滴添加CH_3I,将混合物在室温下搅拌2h。将混合物用H_2O(50mL)淬灭并用EtOAc(50mL×3)萃取。将有机相用饱和NaCl(20mL)洗涤并经Na_2SO_4干燥。将混合物在真空下浓缩以得到粗产物,通过硅胶柱(PE/EA=1:1)纯化粗产物,以得到呈浅黄色固体的标题产物(4.3g,Y:86.1%)。ESI-MS(M+H)$^+$:239.1。

[0715] 步骤2:4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-胺的制备。

[0716] 在N_2下和在室温下向(4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(4.0g,16.78mmol)于DCM(50mL)中的搅拌混合物中逐滴添加TFA(10mL)。将反应在室温下搅拌4h。将混合物在真空下浓缩,以得到呈浅黄色固体的标题产物TFA盐(4.1g,Y:99%),粗混合物

不经进一步纯化直接用于下一步骤。ESI-MS(M+H)$^+$:139.1。

[0717] 步骤3:5-溴-4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-胺的制备。

[0718] 在40℃下在30min内,向4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-胺(2.70g,19.55mmol)于AcOH(20mL)中的搅拌混合物中逐滴添加Br_2(15.62g,97.75mmol)。将混合物在40℃下搅拌1h。将混合物用H_2O(10mL)淬灭并用NH_4HCO_3中和,用i-PrOH/$CHCl_3$(1:3,v/v,50mL×3)萃取。将有机相用饱和NaCl(20mL)洗涤并经Na_2SO_4干燥。将混合物在真空下浓缩,以得到粗产物,通过硅胶柱(DCM/MeOH=10:1)纯化粗产物,以得到呈白色固体的标题产物(2.9g,Y:68.3%)。ESI-MS(M+H)$^+$:217.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.98(s,1H),5.97(s,2H),3.71(s,3H),1.99(s,3H)。

[0719] 步骤4:6-溴-7-甲氧基-2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶的制备。

[0720] 在室温下向5-溴-4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-胺(2.0g,9.21mmol)于EtOH(10mL)中的搅拌混合物中逐份添加1-溴丙-2-酮(2.52g,18.42mmol),将混合物在80℃下在密封管中搅拌8h。将混合物用H_2O(10mL)淬灭并用Na_2CO_3中和,用EtOAc(50mL×3)萃取。将有机相用饱和NaCl(20mL)洗涤并经Na_2SO_4干燥。浓缩后,通过硅胶柱(DCM/MeOH=10:1)纯化粗产物,以得到呈白色固体的标题产物(1.3g,Y:55.3%)。ESI-MS(M+H)$^+$:255.0。

[0721] 步骤5:7-甲氧基-2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯的制备。

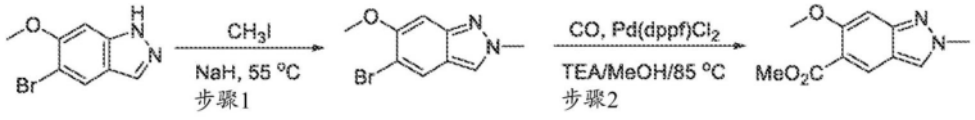
[0722] 在室温下和在CO氛围(气球)下,向6-溴-7-甲氧基-2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(500mg,1.96mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中添加TEA(595mg,5.88mmol)和Pd(dppf)Cl_2(143.28mg,0.196mmol)。将混合物在90℃下搅拌4h。浓缩后,通过硅胶柱(DCM/MeOH=10:1)纯化残余物,以得到呈浅黄色固体的标题产物(245mg,Y:53.3%)。ESI-MS(M+H)$^+$:235.1。

[0723] 步骤6:7-甲氧基-2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸的制备。

[0724] 向化合物7-甲氧基-2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(200mg,0.85mmol)于THF(4.0mL)中的溶液中添加H_2O(1mL)和LiOH.H2O(59mg,2.46mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将有机溶剂在减压下浓缩并用CH_2Cl_2(50mL×3)萃取。随后将水溶液用1M HCl酸化至pH=2。随后将水溶液用EA(50mL×3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(100mg,产率:53.4%)。ESI-MS(M+H)$^+$:221.0。

[0725] 实施例7. 6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸

[0726]



[0727] 步骤1:5-溴-6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑的制备。

[0728] 向5-溴-6-甲氧基-1H-吲唑(3.2g,14.1mmol)于无水THF(30mL)中的溶液中添加氢化钠(1.13g,28.2mmol),并且将混合物在氮气下搅拌0.5h。随后添加碘甲烷(4g,28.2mmol)并将所得混合物在55℃下搅拌3h。将混合物用水仔细稀释并用EA萃取。将有机相用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过柱色谱(EA:PE=2:1,v/v)纯化粗材料,以得到

呈黄色固体的标题产物(780mg,Y:23%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.86(s,1H),7.77(s,1H),7.02(s,1H),4.17(s,3H),3.95(s,3H)。ESI-MS(M+H)$^+$:240.8,MS(M+2+H)$^+$:242.8。

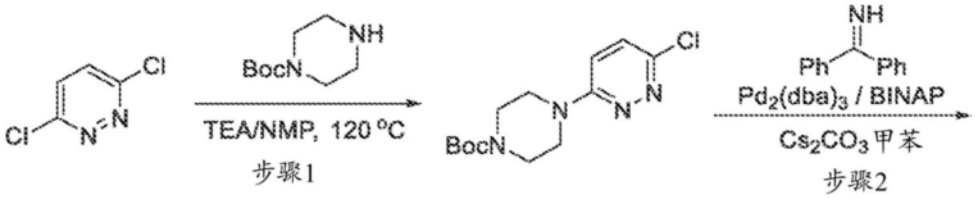
[0729] 步骤2:6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸甲酯的制备。

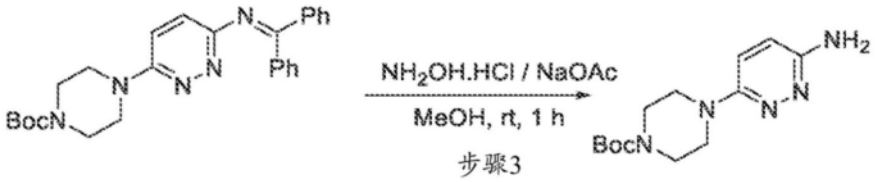
[0730] 在rt下,将5-溴-6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑(1.10g,4.60mmol)、TEA(1.39g,13.8mmol)和Pd(dppf)Cl_2(341mg,0.46mmol)于MeOH(30mL)中的混合物用一氧化碳吹扫三次。将混合物在85℃下和一氧化碳下搅拌过夜。过滤出催化剂并浓缩滤液,以得到粗产物,通过柱色谱(EA:PE=4:1,v/v)纯化粗产物,以得到呈橙色固体的6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸甲酯(770mg,Y:76%)。ESI-MS(M+H)$^+$:221。

[0731] 步骤3:6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸的制备。

[0732] 向6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸甲酯(770mg,3.21mmol)于MeOH(10mL)和H_2O(5mL)中的混合物中添加LiOH.H_2O(1.28g,32.10mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。浓缩后,将残余物用水稀释并用1M HCl调整至pH=6。通过过滤收集沉淀并在真空下干燥,以得到呈黄色固体的6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(450mg,粗材料),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS(M+H)$^+$:207.1。

[0733] 实施例8. 4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[0734] 



[0735] 步骤1:4-(6-氯哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0736] 向3,6-二氯哒嗪(1.0g,6.75mmol)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.3g,6.75mmol)于NMP(20mL)中的悬浮液中添加TEA(2.0g,20.2mmol),并且将反应混合物在120℃下搅拌2h。冷却至rt后,将混合物用水150mL和150mL的EA稀释。将EA层分离,用盐水和水洗涤,经Na2SO4干燥并浓缩至干。通过硅胶柱(10%-50% PE/EA)纯化粗材料。获得呈灰白色固体的产物(1.2g,Y:60%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.96(d,J=9.6Hz,1H),6.77(d,J=9.6Hz,1H),3.55(dd,J=6.3,4.0Hz,4H),3.42(d,J=5.2Hz,4H),1.48(s,9H)。

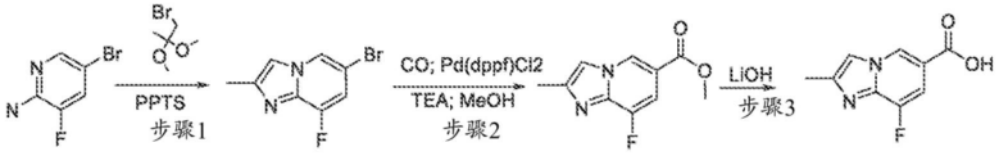
[0737] 步骤2:4-(6-((二苯亚甲基)氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0738] 在室温下,将4-(6-氯哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.5g,5.01mmol)、二苯甲酮亚胺(1.4g,7.55mmol)、$Pd_2(dba)_3$(289mg,0.25mmol)、BINAP(144mg,0.25mmol)和Cs_2CO_3(489mg,15.0mmol)于甲苯(15mL)中的混合物用N_2吹扫三次。随后将反应混合物在100℃下搅拌16h。冷却至rt后,将混合物用水(150mL)和EA(150mL)稀释。将EA层分离,用盐水和水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。通过硅胶柱(10%-50% PE/EA)纯化粗材料。获得呈灰白色固体的产物(1.25g,产率:56%)。ESI-MS:[M+H]$^+$480.1

[0739] 步骤3:4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备将4-(6-((二苯亚甲基)

氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.2g,2.71mmol)、$NH_2OH.HCl$(378mg,5.42mmol)和NaOAc(1.1g,13.5mmol)于MeOH(15mL)中的混合物在rt下搅拌1h。用水稀释后,将混合物用EA(30mL×2)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥。浓缩后,粗材料不经进一步纯化即用于下一步骤。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.23(d,J=9.5Hz,1H),6.90(d,J=9.5Hz,1H),3.62(br s,4H),3.59-3.55(m,4H),1.49(s,9H)。

[0740] 实施例9. 8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸。

[0741] 

[0742] 步骤1:6-溴-8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶HBr的制备。

[0743] 将5-溴-3-氟吡啶-2-胺(50g;262mmol)、1-溴-2,2-二甲氧基丙烷(57.5g;315mmol)和PPTS(6.6g;26.2mmol)于i-PrOH(300mL)中的混合物在70℃下搅拌16h。接下来,过滤反应混合物并将所获得固体用冷i-PrOH(2×100mL)冲洗,真空干燥,以得到呈HBr盐的6-溴-8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(35g;113mmol;43%产率)。ESI-MS:230.1$(M+H)^+$。

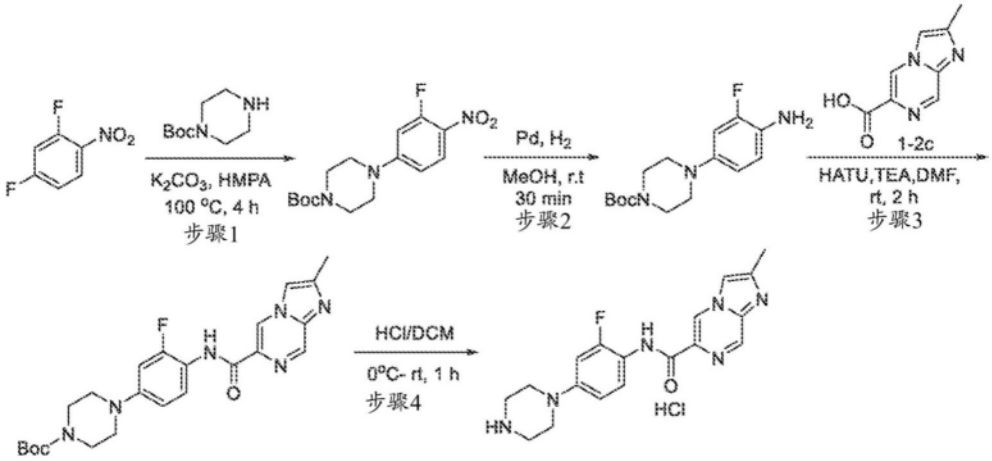
[0744] 步骤2:8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯的制备。

[0745] 将6-溴-8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶HBr(35g;113mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(9.2g;11.3mmol)和TEA(63mL;452mmol)于MeOH(300mL)中的混合物在高压釜(在CO氛围下,10atm.)中在50℃下搅拌14h。接下来,真空浓缩反应混合物并通过柱色谱纯化,以得到标题化合物(9g;43mmol;38%产率)。ESI-MS:209.2$(M+H)^+$。

[0746] 步骤3:8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸的制备。

[0747] 将氢氧化锂单一水合物(2.4g,100mmol)添加至8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(9g;43mmol)于THF/水(100mL/50mL)中的搅拌溶液中,并且将所获得的溶液在r.t.下搅拌14h。接下来,真空浓缩反应混合物,酸化至pH=6并用EtOAc萃取。将有机物用水洗涤,经Na_2SO_4干燥并蒸发,以得到8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(7.2g;37mmol;86%产率)。ESI-MS:195.2$(M+H)^+$。

[0748] 实施例10.N-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺HCl盐(化合物101)。

[0749] 

[0750] 步骤1:4-(3-氟-4-硝苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0751] 将2,4-二氟-1-硝基苯(100mg,0.63mmol)、K_2CO_3(217mg,1.57mmol)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(98mg,0.52mmol)于HMPA(1mL)中的混合物加热至100℃持续4h。冷却至rt后,将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释并用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。通过制备型TLC(EA:PE=1:5,v/v)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(140mg,Y:82.8%)。ESI-MS(M+H)$^+$:326.1。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.07-8.02(m,1H),6.61-6.50(m,2H),3.62-3.48(m,4H),3.47-3.36(m,4H),1.49(s,9H)。

[0752] 步骤2:4-(4-氨基-3-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0753] 在rt下,将4-(3-氟-4-硝苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(140mg,0.43mmol)和Pd/C(14mg,10%wt/wt)于MeOH(10mL)中的混合物用氢气吹扫三次。将混合物在rt下和氢气下搅拌30min。过滤出催化剂并浓缩滤液,以得到标题产物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS(M+H)$^+$:296.1。

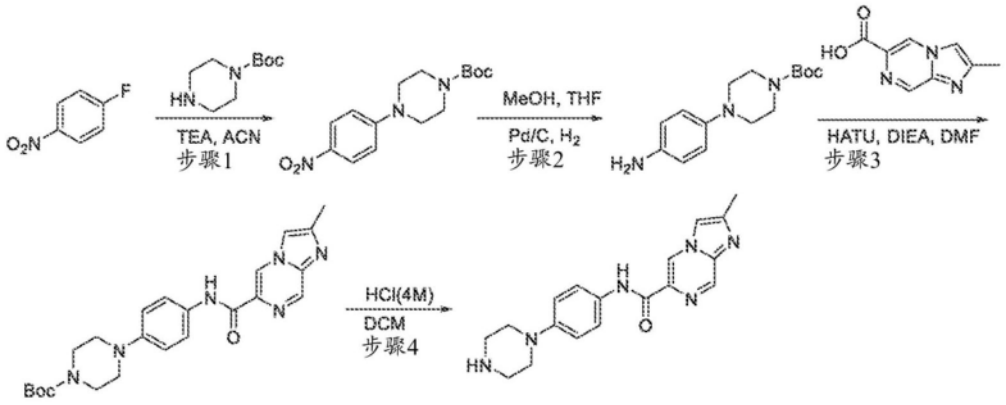
[0754] 步骤3:4-(3-氟-4-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0755] 在rt下,向2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸(100mg,0.56mmol)、4-(4-氨基-3-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(110mg,0.373mmol)和DIPEA(240mg,1.865mmol)于DMF(6mL)中的搅拌溶液中添加HATU(284mg,0.746mmol)。完成添加后,将混合物搅拌2h。将反应混合物用EA/水(100mL,1:1)处理。分离有机相并将水相用EA(50mL×1)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在减压下浓缩后,将粗材料在rt下用EA/PE(1:10,v/v,5mL)制浆30min。随后通过过滤收集固体并用EA/PE(1:10,v/v,3mL×3)洗涤。获得呈浅棕色固体的产物(64mg,Y:37.9%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS(M+H)$^+$:455.1。

[0756] 步骤4:N-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺HCl盐的制备。

[0757] 在0℃下,向4-(3-氟-4-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(64mg,0.141mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加HCl-二噁烷(4M,0.36mL,1.41mmol),并且使混合物升温至rt并搅拌1h。浓缩后,将残余物用DCM(10mL)和EA(10mL)处理。通过过滤收集固体并用EA(3mL×3)洗涤三次。将固体在55℃下和在真空下干燥,以得到呈浅灰色固体的标题产物(35.3mg,产率:60%)。ESI-MS(M+H)$^+$:355.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.20(s,1H),9.47(s,3H),9.19(s,1H),8.24(s,1H),7.80-7.74(m,1H),7.01(dd,J=13.9,2.3Hz,1H),6.87(d,J=8.7Hz,1H),3.48-3.42(m,4H),3.20(s,4H),2.53(s,3H)。

[0758] 实施例11. 2-甲基-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺(化合物102)。

[0759] 

[0760] 步骤1:4-(4-硝苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0761] 将1-氟-4-硝基苯(500mg,3.55mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(989mg,5.32mmol)和三乙胺(1.1g,10.65mmol)于MeCN(10mL)中的混合物在80℃下搅拌4h。冷却至rt后,浓缩混合物。通过硅胶柱(PE:EA=10:1)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(490mg,Y:45%)。ESI-MS(M+H)$^+$:308.2。

[0762] 步骤2:4-(4-胺苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0763] 在rt下,将4-(4-硝苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(490mg,1.6mmol)和Pd/C(50mg,10%wt/wt)于MeOH(10mL)/THF(2mL)中的混合物用氢气吹扫三次。将混合物在rt下和氢气下搅拌1h。过滤出催化剂并浓缩滤液,以得到标题产物(400mg,Y:90%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS(M+H)$^+$:278.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.70(d,J=8.8Hz,2H),6.49(d,J=8.8Hz,2H),4.60(s,2H),3.46-3.38(m,4H),2.87-2.78(m,4H),1.41(s,9H)。

[0764] 步骤3:4-(4-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

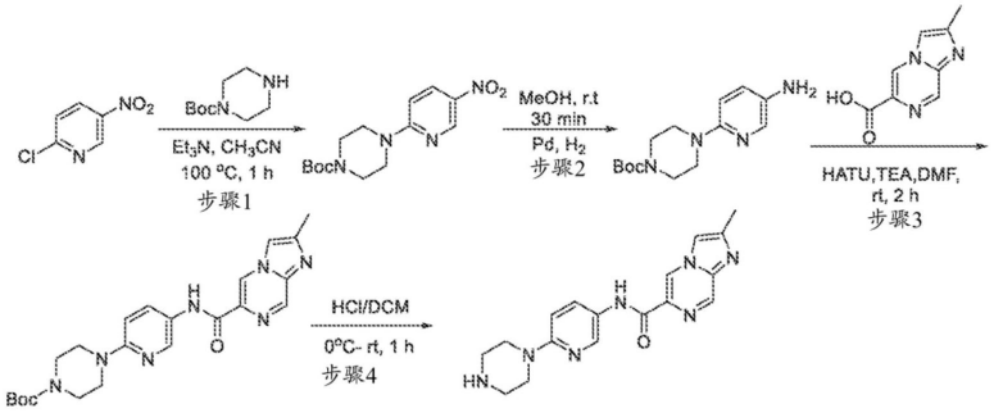
[0765] 在rt下,向2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸(150mg,0.85mmol)、4-(4-胺苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(196mg,0.71mmol)和DIPEA(275mg,2.13mmol)于DMF(3mL)中的搅拌溶液中添加HATU(405mg,1.07mmol)。完成添加后,将混合物搅拌1h。用水稀释后,通过过滤收集沉淀。将固体用MeCN洗涤并干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(160mg,Y:52%)。ESI-MS(M+H)$^+$:437.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.35(s,1H),9.29(s,1H),8.99(s,1H),8.09(s,1H),7.76(d,J=7.7Hz,2H),6.96(d,J=7.8Hz,2H),3.46(br s,4H),3.07(br s,4H),2.46(s,3H),1.42(s,9H)。

[0766] 步骤4:2-甲基-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺盐酸盐的制备。

[0767] 在0℃下,向4-(4-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(80mg,0.18mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加HCl-二噁烷(4M,0.5mL,2mmol),并且使混合物升温至rt并搅拌2h。浓缩后,将残余物用EA(5mL)处理。通过过滤收集固体并用EA(5mL)洗涤三次。将固体在真空下干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(60mg,产率:90%)。ESI-MS(M+H)$^+$:337.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.55(s,1H),9.47(s,1H),9.37(br s,2H),9.19(s,1H),8.26(s,1H),7.81(d,J=9.1Hz,2H),7.05(d,J=9.1Hz,2H),3.45-3.33(m,4H),3.24-3.21(m,4H),2.54(s,3H)。

[0768] 实施例12. 2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺

(化合物103)。

[0769] 

[0770] 步骤1:4-(5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0771] 将2-氯-5-硝基吡啶(1.0g,6.3mmol)、Et_3N(1.92g,18.9mmol)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.35g,12.6mmol)于CH_3CN(10mL)中的混合物在100℃下搅拌1h。冷却至rt后,将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释并用水(30mL)洗涤一次,用盐水(30mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。通过硅胶柱(EA:PE=1:5,v/v)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(1.8g,Y:92%)。ESI-MS(M+H)$^+$:309.4。

[0772] 步骤2:4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0773] 在rt下,将4-(5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.0g,3.2mmol)和Pd/C(100mg,10%wt/wt)于MeOH(10mL)中的混合物用氮气吹扫三次并随后用氢气吹扫三次。将混合物在rt下和氢气下搅拌30min。过滤出催化剂并浓缩滤液,以得到粗标题产物,其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS(M+H)$^+$:279.0。

[0774] 步骤3:4-(5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

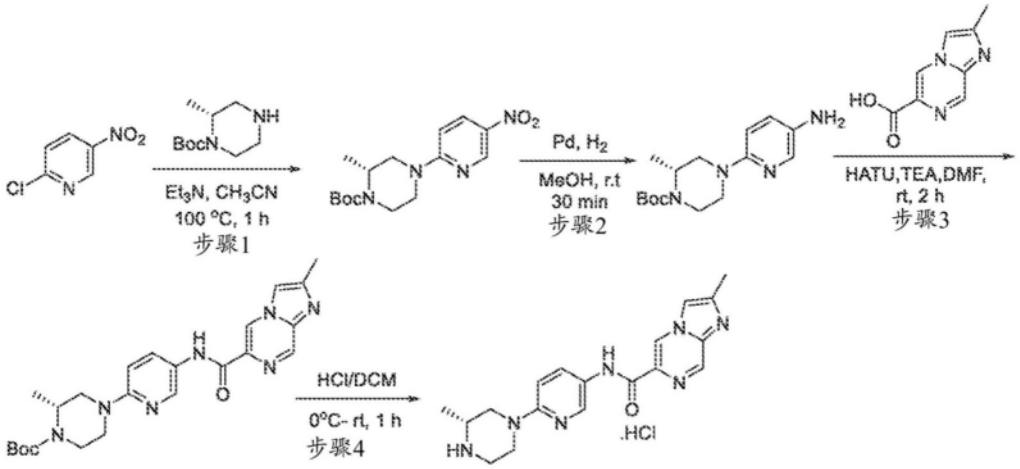
[0775] 在rt下,向2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸(76mg,0.43mmol)、4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.36mmol)和DIPEA(138mg,1.07mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加HATU(204mg,0.54mmol)。将混合物在rt下搅拌2小时。将反应混合物用EA/水(50mL,1:1)处理。分离有机相并将水相用EA(50mL×1)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥。浓缩后,通过硅胶柱(DCM/MeOH=10:1)纯化粗材料,以得到呈黑色固体的标题产物(46mg,Y:24%)。ESI-MS(M+H)$^+$:438.2.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.51(s,1H),9.30(s,1H),8.99(s,1H),8.60(s,1H),8.04-8.09(m,2H),6.89(d,J=8.0Hz,1H),3.44(s,8H),2.46(s,3H),1.43(s,9H)。

[0776] 步骤4:2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺氯化氢的制备。

[0777] 在0℃下,向4-(5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(26mg,0.059mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加HCl-二噁烷(4M,0.50mL,2mmol),并且升温至rt持续1h。浓缩后,将残余物用DCM(5mL×1)和EA(5mL×1)处理。通过过滤收集固体并用EA(3mL×3)洗涤三次。将固体在55℃下和在真空下干燥,以得到呈浅灰色固体的标题产物(8.6mg,产率:39%)。ESI-MS(M+H)$^+$:338.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.70(s,1H),9.38-9.36(m,3H),9.03(s,1H),8.69(s,1H),8.22-8.13(m,2H),7.08-7.10

(d,J＝8.0Hz,1H),3.69-3.64(m,4H),3.19(s,4H),2.47(s,3H)。

[0778] 实施例13.(R)-N-(2-氟-4-(3-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺盐酸盐(化合物104)。

[0779] 

[0780] 步骤1:(R)-2-甲基-4-(5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0781] 将2-氯-5-硝基吡啶(0.30g,1.90mmol)、Et_3N(0.60g,5.93mmol)和(R)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.46g,2.30mmol)于CH_3CN(10mL)中的混合物在100℃下搅拌1h。冷却至rt后,将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释并用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。通过硅胶柱(EA:PE＝1:5,v/v)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题化合物(500mg,Y:81%)。ESI-MS(M-56+H)$^+$:267.0。

[0782] 步骤2:(R)-4-(5-氨基吡啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0783] 在rt下,将(R)-2-甲基-4-(5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.2g,0.62mmol)和Pd/C(20mg,10%wt/wt)于MeOH(10mL)中的混合物用氮气吹扫三次并随后用氢气吹扫三次。将混合物在rt下和氢气下搅拌30min。过滤出固体。在真空下浓缩母液,以得到呈紫色固体的标题产物(180mg,Y:99%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS(M+H)$^+$:293.4。

[0784] 步骤3:(R)-2-甲基-4-(5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

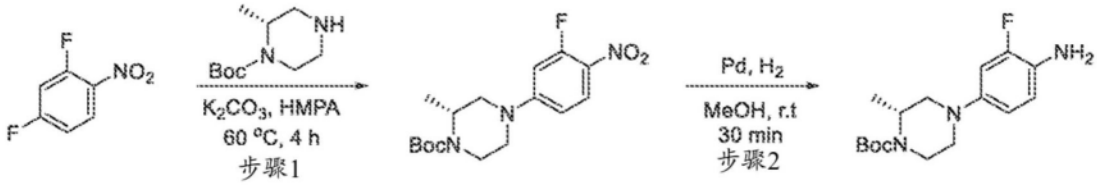
[0785] 在rt下,向2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸(73mg,0.41mmol)、(R)-4-(5-氨基吡啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.34mmol)和DIPEA(133mg,1.03mmol)于DMF(6mL)中的搅拌溶液中添加HATU(195mg,0.51mmol)。将混合物在rt下搅拌2小时。将反应混合物用EA/水(80mL,1:1)处理。分离有机相并将水相用EA(50mL×1)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥。在减压下浓缩后,将粗材料在rt下用EA/PE(1:10,v/v,5mL)制浆30min。随后通过过滤收集固体并用EA/PE(1:10,v/v,3mL×3)洗涤。获得呈浅棕色固体的产物(30mg,Y:19.5%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS(M+H)$^+$:452.4。

[0786] 步骤4:(R)-N-(2-氟-4-(3-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺盐酸盐的制备。

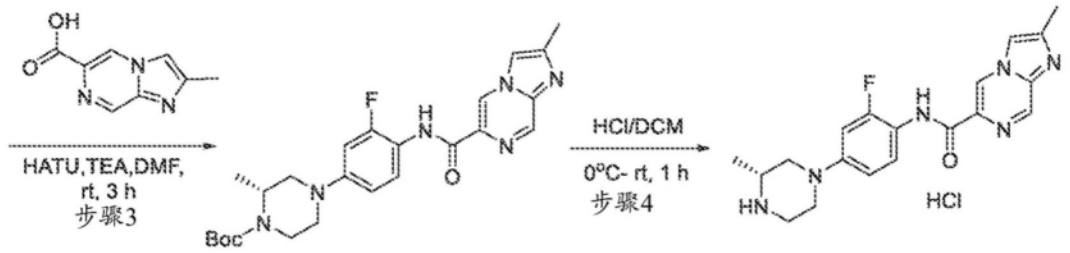
[0787] 在0℃下,向(R)-2-甲基-4-(5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(30mg,0.067mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加HCl-二噁烷(4M,0.50mL,2mmol),并且使混合物升温至rt并搅拌1h。浓缩后,将残余物用DCM(5mL×1)和EA

(5mL×1)处理。通过过滤收集固体并用EA(3mL×3)洗涤三次。将固体在55℃下和在真空下干燥,以得到呈浅灰色固体的标题产物(8.2mg,产率:32%)。ESI-MS(M+H)$^+$:352.2。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.49(s,1H),9.32(s,1H),8.85(s,1H),8.41(d,J=8.0Hz,1H),8.28(s,1H),7.46(d,J=8.0Hz,1H),4.35-4.32(m,2H),3.49-3.63(m,4H),3.33-3.39(m,1H),2.66(s,3H),1.45(d,J=8.0Hz,3H)。

[0788] 实施例14.(R)-N-(2-氟-4-(3-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺盐酸盐(化合物105)。



[0789]



[0790] 步骤1:(R)-4-(3-氟-4-硝苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0791] 将2,4-二氟-1-硝基苯(318mg,2.0mmol)、(R)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(400mg,2.0mmol)和碳酸钾(276mg,2.0mmol)于HMPA(5mL)中的混合物在60℃下搅拌4h。冷却至rt后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。通过制备型TLC(EA:PE=1:10,v/v)纯化粗材料,以得到呈棕色油状物的标题产物(200mg,Y:29%)。ESI-MS(M-56+H)$^+$:284.0。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.04(t,J=9.1Hz,1H),6.60-6.42(m,2H),4.34(br s,1H),3.98-3.89(m,1H),3.75-3.67(m,1H),3.61-3.54(m,1H),3.44-3.32(m,2H),3.22-3.12(m,1H),1.49(s,9H),1.22(d,J=6.7Hz,3H)。

[0792] 步骤2:(R)-4-(4-氨基-3-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0793] 在rt下,将(R)-4-(3-氟-4-硝苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(220mg,0.65mmol)和Pd/C(25mg)于MeOH(3mL)中的混合物用氮气吹扫三次并随后用氢气吹扫三次。将混合物在rt下和氢气下搅拌30min。LCMS显示起始材料完全消耗,并且所有起始材料均转化为所需产物。终止反应并过滤出固体。在真空下移除母液。残余标题化合物不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS(M+H)$^+$:310.4。

[0794] 步骤3:(R)-4-(3-氟-4-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰氨基)苯基)2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

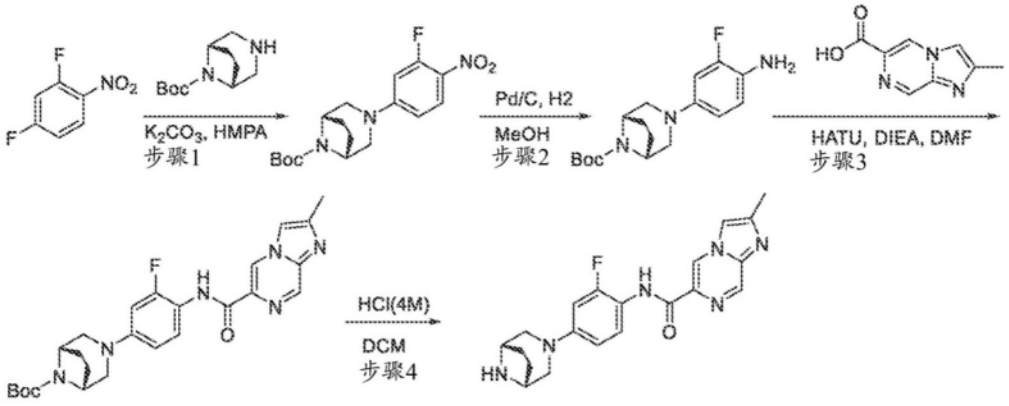
[0795] 向(R)-4-(4-氨基-3-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.32mmol)于DMF(3mL)中的搅拌溶液中添加2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸(63mg,0.36mmol)、DIEA(120mg,0.97mmol)和HATU(185mg,0.49mmol)。将混合物在rt下搅拌3h。添加水并通过过滤收集沉淀。将滤饼用水(5mL×3)洗涤并在真空下干燥,以得到呈黄色固体的标题化合物(96mg,Y:62%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS(M+H)$^+$:469.2。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.88(s,1H),9.01-8.89(m,2H),8.30(t,J=8.9Hz,1H),7.62(s,1H),6.76-6.62(m,

2H),4.35(br s,1H),3.95(d,J＝13.2Hz,1H),3.53-3.45(m,1H),3.41-3.21(m,2H),3.01-2.94(m,1H),2.82-2.73(m,1H),2.57(s,3H),1.49(s,9H),1.30(d,J＝6.7Hz,3H)。

[0796] 步骤4:(R)-N-(2-氟-4-(3-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺盐酸盐的制备。

[0797] 在0℃下,向(R)-4-(3-氟-4-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰氨基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.213mmol)于DCM(3mL)中的溶液中添加于1.4-二噁烷中的HCl溶液(0.55mL,4mmoL,4M)。将混合物在rt下搅拌1.5h。过滤混合物并将滤液在减压下浓缩,残余物通过EA(5mL)和PE(5mL)洗涤以得到呈黄色固体的标题产物(68mg,Y:87%)。ESI-MS(M+H)$^+$:369.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.13(s,1H),9.42(br s,1H),9.37(d,J＝1.2Hz,1H),9.16(br s,1H),9.08(s,1H),8.15(s,1H),7.81(t,J＝9.0Hz,1H),7.03(dd,J＝14.0,2.5Hz,1H),6.88(dd,J＝8.9,2.3Hz,1H),3.90-3.76(m,2H),3.40-3.29(m,2H),3.11-3.00(m,2H),2.84-2.80(m,1H),2.49(s,3H),1.31(d,J＝6.5Hz,3H)。

[0798] 实施例15.N-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-氟苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺(化合物106)。

[0799] 

[0800] 步骤1:(1R,5S)-3-(3-氟-4-硝苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备。

[0801] 将2,4-二氟-1-硝基苯(100mg,0.63mmol)、(1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(133mg,0.63mmol)和碳酸钾(260mg,1.89mmol)于HMPA(1mL)中的混合物在60℃下搅拌2h。冷却至rt后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。通过制备型TLC(EA:PE＝1:10,v/v)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(70mg,Y:32%)。ESI-MS(M+H)$^+$:352.1。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.04(t,J＝9.2Hz,1H),6.58-6.45(m,2H),4.42(s,2H),3.57-3.38(m,2H),3.20(d,J＝9.0Hz,2H),2.08-1.98(m,2H),1.81-1.75(m,2H),1.48(s,9H)。

[0802] 步骤2:(1R,5S)-3-(4-氨基-3-氟苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备。

[0803] 在rt下,将(1R,5S)-3-(3-氟-4-硝苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(70mg,0.19mmol)和Pd/C(10mg)于MeOH(10mL)中的混合物用氢气吹扫三次。将混合物在rt下和氢气下搅拌1h。过滤出催化剂并浓缩滤液,以得到呈粉色固体的标题产物(60mg,Y:94%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS(M+H)$^+$:322.0。

[0804] 步骤3:(1R,5S)-3-(3-氟-4-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰氨基)苯基)-3,

8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备。

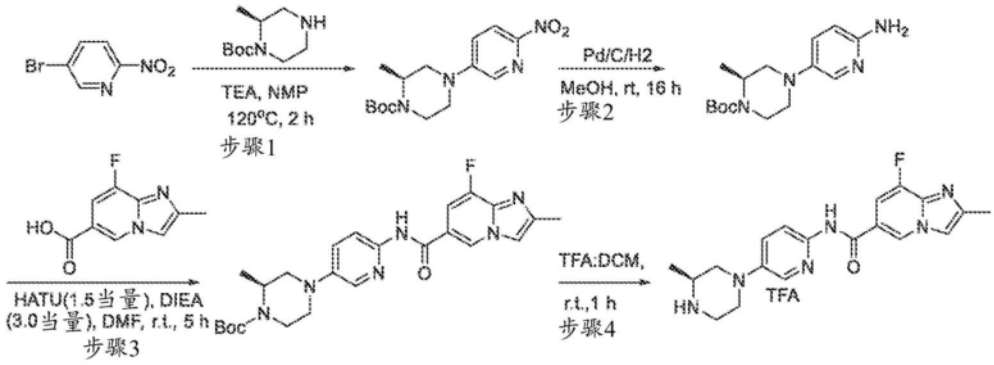
[0805] 在rt下,向2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸(41mg,0.23mmol)、(1R,5S)-3-(4-氨基-3-氟苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(50mg,0.16mmol)和DIPEA(60mg,0.46mmol)于DMF(2mL)中的搅拌溶液中添加HATU(89mg,0.23mmol)。完成添加后,将混合物搅拌1h。用水稀释后,通过过滤收集沉淀。将固体用PE/EA(10:1)洗涤并干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(66mg,Y:74%)。ESI-MS(M+H)$^+$:481.2。

[0806] 步骤4:N-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-氟苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺盐酸盐的制备。

[0807] 在0℃下,向(1R,5S)-3-(3-氟-4-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰氨基)苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(66mg,0.14mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加HCl-二噁烷(4M,0.5mL,2mmol),并且使混合物升温至rt并搅拌2h。浓缩后,将残余物用EA处理。通过过滤收集固体并用EA洗涤。将固体在真空下干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(16mg,产率:27%)。ESI-MS(M+H)$^+$:381.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.11(s,1H),9.42-9.27(m,3H),9.06(s,1H),8.13(s,1H),7.84-7.72(m,1H),6.99-6.86(m,1H),6.82-6.73(m,1H),4.14(s,2H),3.71-3.59(m,2H),3.17-3.08(m,2H),2.48(s,3H),2.03-1.90(m,4H)。

[0808] 实施例16.(S)-8-氟-2-甲基-N-(5-(3甲基哌嗪-1-

[0809] 基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺TFA盐(化合物107)。

[0810] 

[0811] 步骤1:(S)-2-甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0812] 向5-溴-2-硝基吡啶(1g,4.93mmol)和(S)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.1g,5.42mmol)于NMP(15mL)中的悬浮液中添加TEA(1.5g,14.8mmol),并且将反应混合物在120℃下搅拌6h。在冷却至rt并用水稀释后,将混合物用EA萃取。用盐水和水洗涤合并的有机物,经Na2SO4干燥并浓缩至干。通过硅胶柱(PE/EA=3:1)纯化粗材料。获得呈黄色固体的产物(1g,Y:63%)。ESI-MS(M+H)$^+$:323.0。

[0813] 步骤2:(S)-4-(6-氨基吡啶-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0814] 向(S)-2-甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1g,3.11mmol)于MeOH(10mL)中的混合物中添加Pd/C(100mg)。将反应混合物在rt和氢气氛围(气球压力)下搅拌1h。过滤溶剂并将滤饼用MeOH(50mL)洗涤。将滤液浓缩,以得到呈紫色半固体的所需产物(750mg,产率:83%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS(M+H)$^+$:293.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.60(d,J=2.8Hz,1H),7.18-7.10(m,1H),6.41(d,J=8.8Hz,1H),5.45(s,2H),4.18(br s,1H),3.81-3.72(m,1H),3.27-3.20(m,1H),3.15-3.07(m,2H),2.66-

2.60(m,1H),2.49-2.40(m,1H),1.42(s,9H),1.22(d,J＝6.7Hz,3H)。

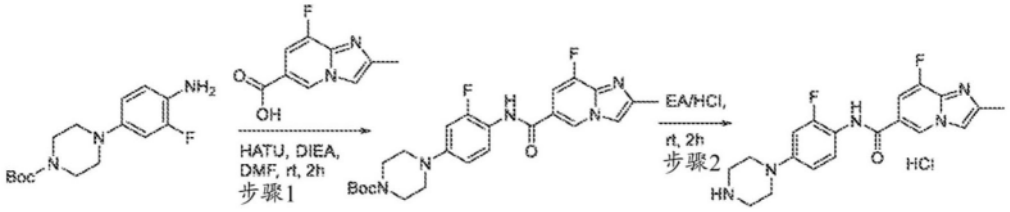
[0815] 步骤3:(S)-4-(6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0816] 向8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(300mg,1.95mmol)于DMF(8mL)中的混合物中添加(S)-4-(6-氨基吡啶-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(299mg,1.54mmol)、DIEA(399mg,3.09mmol)和HATU(585mg,1.54mmol)。将混合物在rt下搅拌5h。用水稀释后,过滤混合物并通过硅胶柱色谱(DCM:MeOH＝20:1)纯化滤饼,以得到呈黄色固体的标题产物(280mg,33%)。ESI-MS(M+H)$^+$:469.0。

[0817] 步骤4:(S)-8-氟-2-甲基-N-(5-(3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺TFA盐的制备。

[0818] 在0℃下,向(S)-4-(6-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.21mmol)于DCM(10ml)中的溶液中添加TFA(1mL)。将混合物在rt下搅拌1h。浓缩后,将残余物用DCM(5m)稀释并再次浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,以得到呈红色固体的标题产物(31.72mg,产率:41%)。ESI-MS(M+H)$^+$:369.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.91(s,1H),9.25-9.24(m,2H),8.85(d,J＝9.4Hz,1H),8.19(d,J＝2.9Hz,1H),8.07-8.02(m,2H),7.89-7.83(m,1H),7.57(dd,J＝9.2,3.0Hz,1H),3.87-3.78(m,2H),3.45-3.42m,2H),3.19-3.17(m,1H),3.01-2.98(m,1H),2.80-2.76(m,1H),2.43(s,3H),1.30(d,J＝6.5Hz,3H)。

[0819] 实施例17. 8-氟-N-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐(化合物108)。

[0820] 

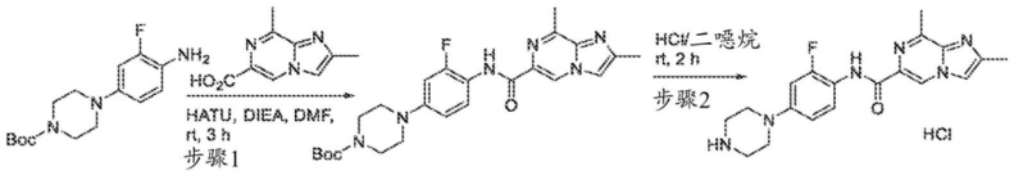
[0821] 步骤1:4-(3-氟-4-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0822] 在rt下,向8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(100mg,0.52mmol)、4-(4-氨基-3-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(168mg,0.57mmol)和DIEA(335mg,2.60mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加HATU(396mg,1.04mmol)。完成添加后,将混合物搅拌2h。浓缩后,通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/CH_3CN)纯化粗材料,以得到呈棕色固体的标题产物(123mg,产率:51.2%)。ESI-MS(M+H)$^+$:472.4。

[0823] 步骤2:8-氟-N-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐的制备。

[0824] 向4-(3-氟-4-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.11mmol)于EtOAc(1mL)中的溶液中添加HCl-EA(3M,1mL),将混合物在rt下搅拌1h.过滤沉淀并冻干,以得到标题产物(35mg,产率:70%)。ESI-MS(M+H)$^+$:372.2。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.26(s,1H),8.30-8.17(m,2H),7.61(t,J＝8.6Hz,1H),6.93(dd,J＝17.9,11.5Hz,2H),3.48(d,J＝4.8Hz,4H),3.39(d,J＝4.6Hz,4H),2.62(s,3H)。

[0825] 实施例18.N-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺盐酸盐(化合物109)。

[0826] 

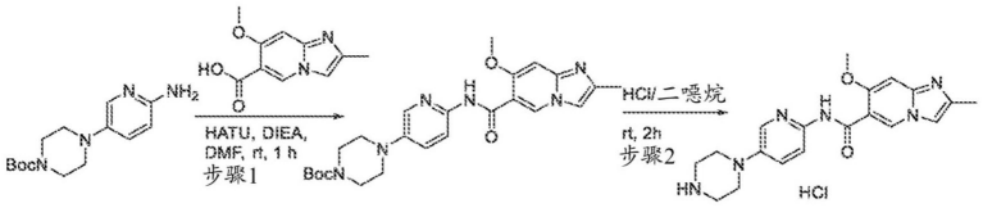
[0827] 步骤1:4-(4-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰氨基)-3-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0828] 向2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸(50mg,0.26mmol)于DMF(8mL)中的混合物中添加4-(4-氨基-3-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(115mg,0.39mmol)、DIEA(101mg,0.78mmol)和HATU(149mg,0.39mmol)。将混合物在rt下搅拌5h并用水(10mL)淬灭。过滤混合物并通过硅胶柱色谱(DCM:MeOH=20:1)纯化滤饼,以得到呈黄色固体的4-(4-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰氨基)-3-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg,41%)。ESI-MS(M+H)$^+$:469.3。

[0829] 步骤2:N-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺盐酸盐的制备。

[0830] 在rt下,向4-(4-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰氨基)-3-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.11mmol)的溶液中添加于二噁烷中的HCl(5mL)。将混合物在rt下搅拌1h。过滤沉淀并冻干,以得到呈黄色固体的N-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺盐酸盐(3mg,产率:7.6%)。ESI-MS(M+H)$^+$:369.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.05(s,1H),9.20(s,1H),8.94(s,2H),8.07(s,1H),7.88-7.83(m,1H),7.02(d,J=14.2Hz,1H),6.87(d,J=9.2Hz,1H),3.40(d,J=4.8Hz,4H),3.23(s,4H),2.82(s,3H),2.46(s,3H)。

[0831] 实施例19. 7-甲氧基-2-甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺HCl盐(化合物110)。

[0832] 

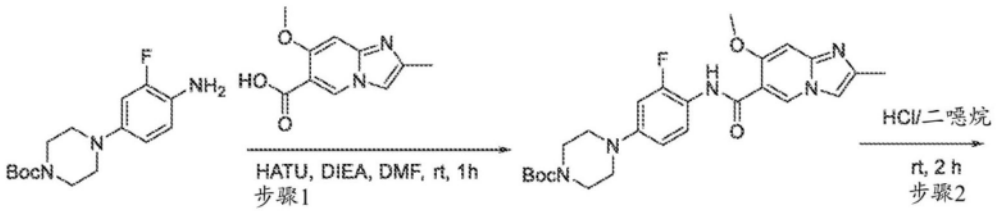
[0833] 步骤1:4-(6-(7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

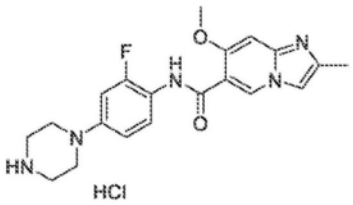
[0834] 在rt下,向7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(100mg,0.48mmol)、4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(140mg,0.49mmol)和DIEA(190mg,1.46mmol)于DMF(4mL)中的搅拌溶液中添加HATU(289mg,0.76mmol)。完成添加后,将混合物搅拌1h。用水稀释后,通过过滤收集固体并用MeCN洗涤,以得到呈浅棕色固体的产物(100mg,Y:44.8%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS(M+H)$^+$:467.3。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.30(s,1H),9.00(s,1H),8.10-8.08(m,2H),7.67(s,1H),7.50(d,J=8.9Hz,1H),7.03(s,1H),4.00(s,3H),3.47(br.s,4H),2.34(s,3H),1.43(s,9H)。

[0835] 步骤2:7-甲氧基-2-甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺HCl盐的制备。

[0836] 在rt下,向4-(6-(7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.214mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的溶液中添加HCl-二噁烷(4M,0.5mL),并搅拌1h。过滤沉淀并冻干,以得到呈黄色固体的7-甲氧基-2-甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺HCl盐(17mg,产率:21.8%)。ESI-MS(M+H)$^+$:367.2。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.91(s,1H),9.82(s,2H),9.23(s,1H),8.17-8.05(m,2H),8.00(s,1H),7.64(d,J=7.2Hz,1H),7.36(s,1H),4.07(s,3H),3.48(s,4H),3.20(s,4H),2.45(s,3H)。

[0837] 实施例20.N-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺氯化氢(化合物111)。

[0838] 



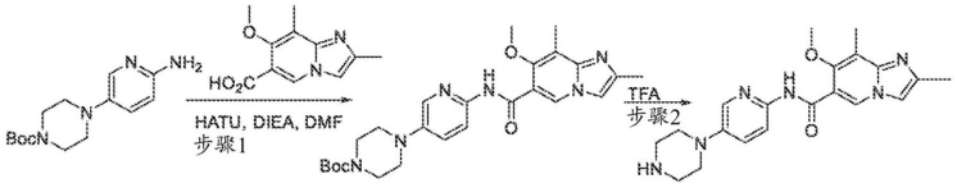
[0839] 步骤1:4-(3-氟-4-(7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0840] 在rt下,向7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(100mg,0.48mmol)、4-(4-氨基-3-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(130mg,0.49mmol)和DIEA(190mg,1.46mmol)于DMF(4mL)中的搅拌溶液中添加HATU(289mg,0.76mmol)。完成添加后,将混合物搅拌1h。用水稀释后,通过过滤收集固体并用MeCN洗涤,以得到呈浅棕色固体的标题产物(30mg,Y:12.8%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS(M+H)$^+$:484.3。

[0841] 步骤2:N-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺氯化氢的制备。

[0842] 在rt下,向4-(3-氟-4-(7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(30mg,0.06mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的溶液中添加HCl-二噁烷(4M,0.5mL),并搅拌1h。过滤沉淀并冻干,以得到呈黄色固体的N-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(12mg,产率:52.2%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.11(s,1H),9.68(s,2H),9.24(s,1H),7.98(s,1H),7.68(t,J=8.9Hz,1H),7.34(s,1H),6.99(d,J=13.8Hz,1H),6.86(d,J=7.8Hz,1H),4.09(s,3H),3.45(s,4H),3.18(s,4H),2.46(s,3H)。ESI-MS(M+H)$^+$:384.2。

[0843] 实施例21. 7-甲氧基-2,8-二甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物112)。

[0844] 

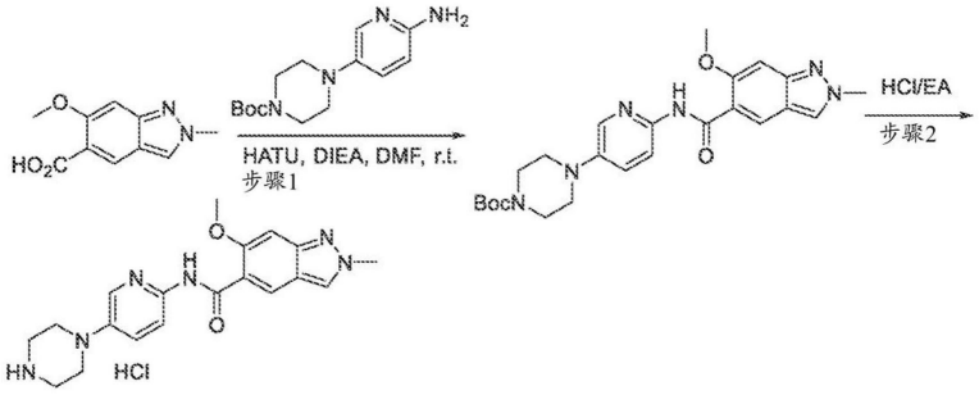
[0845] 步骤1:4-(6-(7-甲氧基-2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0846] 在rt下,向7-甲氧基-2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(100mg,0.45mmol)、4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(152mg,0.55mmol)和DIEA(176mg,1.36mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加HATU(259mg,0.681mmol)。完成添加后,将混合物搅拌2h。将反应混合物用EA/水(100mL,1:1)处理。分离有机相并将水相用EA(50mL×1)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/MeCN)纯化混合物,以得到呈白色固体的4-(6-(7-甲氧基-2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(60mg,产率:27.6%)。ESI-MS(M+H)$^+$:481.1。

[0847] 步骤2:7-甲氧基-2,8-二甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺HCl盐的制备。

[0848] 在0℃下,向4-(6-(7-甲氧基-2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(60mg,0.124mmol)于EA(3mL)中的溶液中添加HCl-EA(3M,2mL),并且使混合物升温至rt并搅拌1h。浓缩后,通过制备型HPLC(于水中的0.05%HCl/MeCN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题化合物(5.0mg,产率:10.6%)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.16(s,1H),8.30(dd,J=9.5,2.6Hz,1H),8.07(s,1H),8.00(s,1H),7.80(d,J=9.4Hz,1H),4.07(s,3H),3.69-3.61(m,4H),3.48-3.40(m,4H),2.59(s,3H),2.57(s,3H)。ESI-MS(M+H)$^+$:381.1。

[0849] 实施例22. 6-甲氧基-2-甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺HCl盐(化合物113)。

[0850] 

[0851] 步骤1:4-(6-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

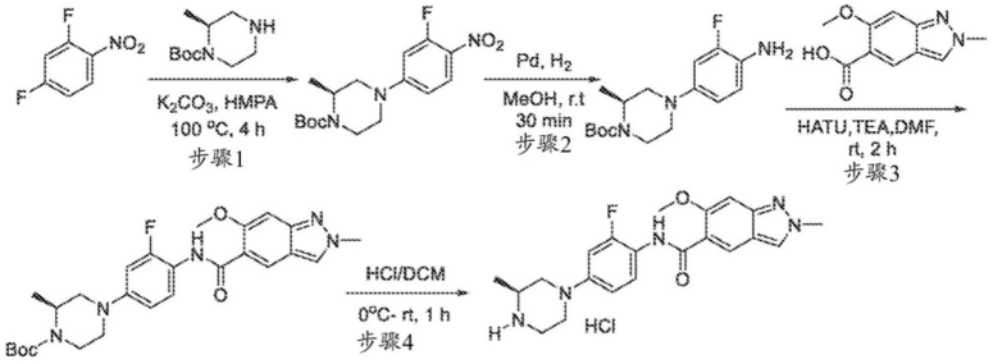
[0852] 在rt下,向6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(80mg,0.38mmol)、4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(128mg,0.46mmol)和DIEA(152mg,1.16mmol)于DMF(6mL)中的搅拌溶液中添加HATU(220mg,0.58mmol)。完成添加后,将混合物搅拌2h。将反应混合物用EA/水(40mL,1:1)处理。分离有机相并将水相用EA(25mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并

经硫酸钠干燥。在减压下浓缩后,通过C18闪蒸(于水中的0.1% FA/CH_3CN)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的4-(6-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(60mg,Y:33.2%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.31(s,1H),8.70(s,1H),8.35(d,J=9.1Hz,1H),8.03-7.97(m,2H),7.33(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),7.10(s,1H),4.20(s,3H),4.11(s,3H),3.64-3.57(m,4H),3.15-3.09(m,4H),1.62(s,9H)。ESI-MS(M+H)$^+$:467.3。

[0853] 步骤2:6-甲氧基-2-甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺HCl盐的制备。

[0854] 在0℃下,向4-(6-(6-甲氧基-2-二甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(60mg,0.129mmol)于EA(2mL)中的溶液中添加HCl-EA(3M,2mL),并且使混合物升温至rt并搅拌1h。浓缩后,通过过滤收集固体并用EA(3mL×3)洗涤三次。将固体在55℃下和在真空下干燥,以得到呈浅黄色固体的标题产物(10mg,产率:21.2%)。^1H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.66(s,1H),8.52(s,1H),8.33(dd,J=9.5,2.3Hz,1H),8.00(d,J=2.0Hz,1H),7.77(d,J=9.5Hz,1H),7.24(s,1H),4.29(s,3H),4.11(s,3H),3.68-3.60(m,4H),3.49-3.41(m,4H)。ESI-MS(M+H)$^+$:367.2。

[0855] 实施例23.(S)-N-(2-氟-4-(3-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺HCl盐(化合物114)。

[0856] 

[0857] 步骤1:(S)-4-(3-氟-4-硝苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0858] 将2,4-二氟-1-硝基苯(5g,21mmol)、K_2CO_3(6.9g,50mmol)和(S)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.2g,21mmol)于HMPA(50ml)中的混合物加热至100℃持续4h。冷却至rt后,将反应混合物用乙酸乙酯(300mL)稀释并用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。通过硅胶柱(EA:PE=1:5,v/v)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(4g,Y:80%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.98(t,J=9.1Hz,1H),6.47(dd,J=9.5,2.5Hz,1H),6.40(dd,J=14.8,2.6Hz,1H),4.27(s,1H),3.93-3.82(m,1H),3.65-3.62(m,1H),3.51(d,J=11.2Hz,1H),3.34-3.24(m,2H),3.14-3.05(m,1H),1.46(s,9H),1.15(d,J=6.7Hz,3H)。

[0859] 步骤2:(S)-4-(4-氨基-3-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0860] 在rt下,将(S)-4-(3-氟-4-硝苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2g,5.9mmol)和Pd/C(320mg,10%wt/wt)于MeOH(50mL)中的混合物用氢气吹扫三次。将混合物在rt下和氢气下搅拌30min。过滤出催化剂并浓缩滤液,以得到标题产物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.77-6.69(m,1H),6.62(dd,J=13.4,2.5Hz,1H),6.55(dd,J=8.5,2.1Hz,1H),4.32(s,1H),3.95-3.92(m,1H),3.45(s,2H),3.32-3.12(m,3H),2.79-2.76(m,1H),2.61-2.59(m,1H),1.48(s,9H),1.30(d,J=6.7Hz,3H)。ESI-MS(M+H)$^+$:

310.2。

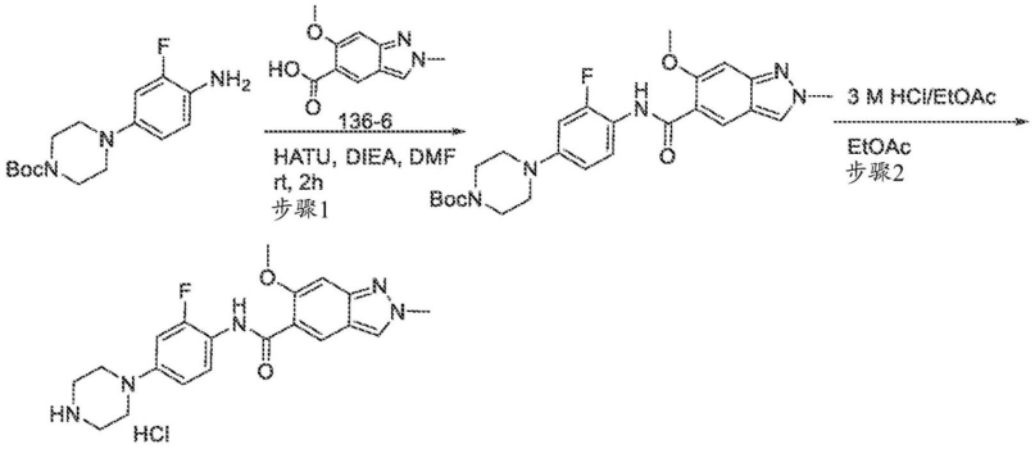
[0861] 步骤3:(S)-4-(3-氟-4-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)苯基)2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0862] 在rt下,向6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(80mg,0.38mmol)、(S)-4-(4-氨基-3-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(181mg,0.58mmol)和DIEA(253mg,0.76mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加HATU(297mg,0.78mmol)。完成添加后,将混合物搅拌2h。将反应混合物用EA/水(100mL,1:1)处理。分离有机相并将水相用EA(50mL×1)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在减压下浓缩后,将粗材料在rt下用EA/PE(1:10,v/v,5mL)制浆30min。随后通过过滤收集固体并用EA/PE(1:10,v/v,3mL×3)洗涤。获得呈浅棕色固体的产物(90mg,Y:49%)。ESI-MS(M+H)$^+$:498.3。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.21(d,J=2.3Hz,1H),8.73(d,J=3.8Hz,1H),8.41(dd,J=11.7,6.7Hz,1H),7.98(d,J=5.2Hz,1H),7.09(d,J=6.7Hz,1H),6.72-6.56(m,2H),4.35(s,1H),4.20(s,3H),4.09(s,3H),3.95-3.91(m,1H),3.46-3.42(m,1H),3.33-3.30(m,1H),3.29-3.21(m,1H),2.94-2.90(m,1H),2.79-2.71(m,1H),1.49(s,9H),1.30(d,J=6.7Hz,3H)。

[0863] 步骤4:(S)-N-(2-氟-4-(3-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺HCl盐的制备。

[0864] 向(S)-4-(3-氟-4-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(64mg,0.141mmol)于EtOAc(1mL)中的溶液中添加HCl-EA(3M,1mL),将混合物在rt下搅拌1h。过滤沉淀并冻干,以得到(S)-N-(2-氟-4-(3-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐(35.3mg,产率:60%)。ESI-MS(M+H)+:398。1H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.71(s,1H),8.55(s,1H),8.05(t,J=8.9Hz,1H),7.24(s,1H),7.00-6.85(m,2H),4.30(s,3H),4.14(s,3H),3.85-3.81(m,2H),3.55-3.45(m,2H),3.36-3.32(m,1H),3.09-2.95(m,1H),2.85-2.82(m,1H),1.41(d,J=6.6Hz,3H)。

[0865] 实施例24.N-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺HCl盐(化合物115)。

[0866] 

[0867] 步骤1:4-(3-氟-4-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

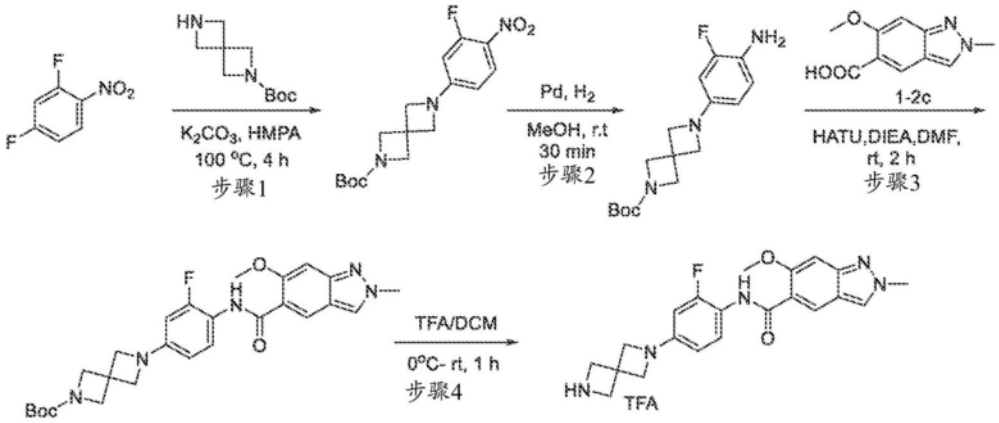
[0868] 在rt下,向6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(60mg,0.29mmol)、4-(4-氨基-3-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(96mg,0.32mmol)和DIEA(114mg,0.87mmol)于DMF(3mL)中的搅拌

溶液中添加HATU(150mg,0.39mmol)。完成添加后,将混合物搅拌2h。通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/CH_3CN)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(80mg,产率:57.1%)。ESI-MS(M+H)$^+$:484.1。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.24(s,1H),8.73(s,1H),8.42(dd,J=11.6,6.8Hz,1H),7.99(s,1H),7.10(s,1H),6.75-6.68(m,2H),4.20(s,3H),4.09(s,3H),3.60-3.57(m,4H),3.14-3.09(m,4H),1.49(s,9H)。

[0869] 步骤2:N-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺HCl盐的制备。

[0870] 向4-(3-氟-4-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(80mg,0.16mmol)于EA(0.5mL)中的溶液中添加HCl-EA(3M,0.5mL),并且将混合物搅拌1h.过滤沉淀并冻干,以得到呈黄色固体的标题产物(35mg,产率:55.5%)。ESI-MS(M+H)$^+$:383.9。^1H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.70(s,1H),8.55(s,1H),8.05(t,J=8.8Hz,1H),7.24(s,1H),6.96(dd,J=13.6,2.6Hz,1H),6.88(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),4.31(s,3H),4.13(s,3H),3.46-3.43(m,4H),3.39-3.36(m,4H)。

[0871] 实施例25.N-(2-氟-4-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)苯基)-6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺TFA盐(化合物116)。

[0872] 

[0873] 步骤1:6-(3-氟-4-硝苯基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备。

[0874] 将2,4-二氟-1-硝基苯(722mg,4.54mmol)、K_2CO_3(732mg,5.30mmol)和2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(300mg,1.51mmol)于HMPA(10mL)中的混合物加热至100℃持续4h。冷却至rt后,将反应混合物用乙酸乙酯(60mL)稀释并用水(60mL)和盐水(60mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。通过制备型TLC(EA:PE=1:5,v/v)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(260mg,Y:50.9%)。ESI-MS(M+H)$^+$:338.1。

[0875] 步骤2:4-(4-氨基-3-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0876] 在rt下,将6-(3-氟-4-硝苯基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(460mg,1.36mmol)和Pd/C(92mg,20%wt/wt)于MeOH(30mL)中的混合物用氢气吹扫三次。将混合物在rt下和氢气下搅拌30min。过滤出催化剂并浓缩滤液,以得到标题产物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.70(t,J=9.0Hz,1H),6.19(dd,J=12.5,2.3Hz,1H),6.11(dd,J=8.4,1.7Hz,1H),4.07(br.s,4H),3.87(br.s,4H),1.44(s,9H)。

[0877] 步骤3:6-(3-氟-4-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)苯基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备。

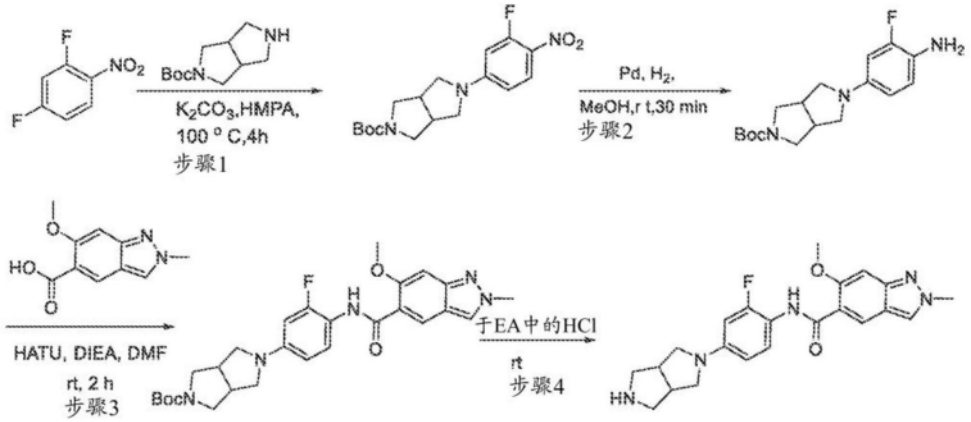
[0878] 在rt下,向6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(60mg,0.29mmol)、6-(4-氨基-3-氟

苯基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(80mg,0.26mmol)和DIEA(114mg,0.87mmol)于DMF(3mL)中的搅拌溶液中添加HATU(150mg,0.38mmol)。完成添加后,将混合物搅拌2h。通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/CH_3CN)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(50mg,产率:39.0%)。ESI-MS(M+H)$^+$:496.1。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.15(d,J=2.2Hz,1H),8.72(s,1H),8.34(t,J=8.8Hz,1H),7.99(s,1H),7.09(s,1H),6.24(dd,J=9.5,4.9Hz,2H),4.20(s,3H),4.10(s,4H),4.08(s,3H),3.96(s,4H),1.45(s,9H)。

[0879] 步骤4:N-(2-氟-4-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)苯基)-6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺TFA盐的制备。

[0880] 向6-(3-氟-4-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)苯基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(50mg,0.10mmol)于DCM(4mL)中的溶液中添加TFA(1mL),并且将混合物搅拌1h。真空浓缩混合物,通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/CH_3CN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(10mg,产率:25%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.89(s,1H),8.78(s,1H),8.43(s,1H),8.33(s,1H),7.82(t,J=8.8Hz,1H),7.13(s,1H),6.43-6.27(m,2H),4.18(s,4H),4.14(s,3H),3.98(d,J=3.5Hz,7H)。ESI-MS(M+H)$^+$:396.1。

[0881] 实施例26.N-(2-氟-4-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯基)-6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺(化合物117)。

[0882] 

[0883] 步骤1:5-(3-氟-4-硝苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯的制备。

[0884] 将2,4-二氟-1-硝基苯(450mg,2.83mmol)、K_2CO_3(391mg,2.83mmol)和六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(300mg,1.41mmol)于HMPA(8.00mL)中的混合物在100℃下加热持续4h。冷却至rt后,将反应混合物用乙酸乙酯(100.0mL)稀释并用水(60.0mL)和盐水(30.0mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥。浓缩后,通过硅胶色谱(PE:EA=10:1-5:1)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(270mg,Y:64.5%)。ESI-MS(M+H-56)$^+$:296.1。

[0885] 步骤2:5-(4-氨基-3-氟苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯的制备。

[0886] 在rt下,将5-(3-氟-4-硝苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(270mg,0.912mmol)和Pd/C(50.0mg)于EA(5.00mL)中的混合物用氢气吹扫三次。将混合物在rt下和氢气下搅拌过夜。过滤出催化剂并浓缩滤液,以得到标题产物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS(M+H)$^+$:322.1。

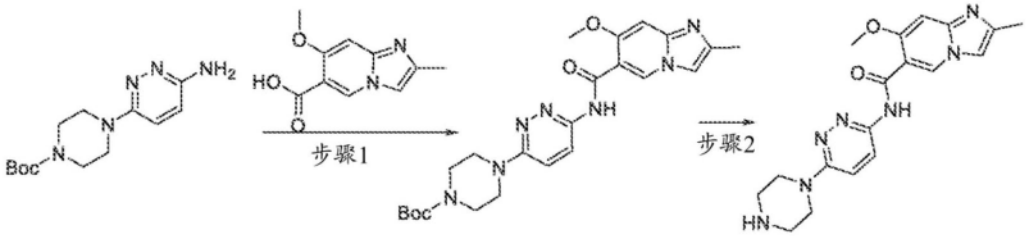
[0887] 步骤3:5-(3-氟-4-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯的制备。

[0888] 向5-(4-氨基-3-氟苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(100mg,0.31mmol)于DMF(8mL)中的混合物中添加6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(128mg,0.62mmol)、DIEA(121mg,0.93mmol)和HATU(178mg,0.47mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。用水稀释后,过滤混合物并通过C18(于水中的0.1% FA/CH_3CN)纯化滤饼,以得到呈白色固体的标题产物(40mg,25%)。ESI-MS(M+H)$^+$:510.1。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.51(s,1H),8.31(s,1H),7.75(dd,J=8.8,6.2Hz,1H),7.12(s,1H),6.83(dd,J=11.1,2.8Hz,1H),6.74-6.69(m,1H),4.19(s,3H),4.04(s,3H),3.63(dd,J=11.3,7.9Hz,2H),3.34(s,2H),3.24(dd,J=11.3,4.0Hz,2H),3.09(d,J=9.0Hz,2H),3.00(dd,J=8.6,5.1Hz,2H),1.43(s,9H)。

[0889] 步骤4:N-(2-氟-4-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯基)-6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐的制备。

[0890] 在RT下,向5-(3-氟-4-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(40mg,0.078mmol)的溶液中添加HCl-EA(3M,5mL),并且将混合物在rt下搅拌1h.。过滤沉淀并冻干,以得到呈白色固体的标题产物(24mg,产率:75%)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.70(s,1H),8.51(s,1H),7.63(dd,J=8.8,6.1Hz,1H),7.27(s,1H),6.93(dd,J=10.8,2.7Hz,1H),6.83(dd,J=8.3,2.7Hz,1H),4.32(s,3H),4.13(s,3H),3.53-3.46(m,2H),3.32(s,2H),3.19-3.15(m,6H)。ESI-MS(M+H)$^+$:410.2。

[0891] 实施例27. 7-甲氧基-2-甲基-N-[6-(哌嗪-1-基)吡嗪-3-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物118)。

[0892] 

[0893] 步骤1:4-(6-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸酯的制备。

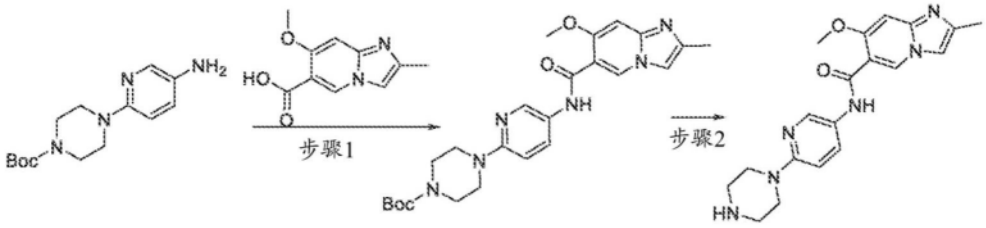
[0894] 将7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(0.229g,1.11mmol)悬浮于DMF(4mL)中,并且添加乙基双(丙-2-基)胺(0.215g,1.66mmol,290.0μL,1.5当量),接着添加[(二甲氨基)(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]二甲基铵-六氟-λ5-磷酸盐(0.506g,1.33mmol)。将反应混合物在r.t.下搅拌30min。之后,一次性添加4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.223g,798.34μmol),并且将反应混合物在r.t.下搅拌过夜。过滤形成的沉淀,用MeCN(2mL)、MTBE(2mL)洗涤,真空干燥,以得到纯4-(6-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.120g,256.67μmol,23.1%产率)。ESI-MS(M+H)$^+$:468.4。

[0895] 步骤2:7-甲氧基-2-甲基-N-[6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺TFA盐的制备。

[0896] 向4-(6-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.050g,106.97μmol)于二氯甲烷(15mL)中的搅拌溶液中一次性添加2,2,2-三氟乙酸(0.122g,1.07mmol),并且将所得混合物在r.t.下搅拌过夜。蒸发溶剂并残余物用MTBE/

MeCN(5/2mL)湿磨。过滤沉淀并在真空下干燥,以得到呈白色固体的7-甲氧基-2-甲基-N-[6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺TFA盐(0.042g,101.78μmol,定量)。1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.09(s,1H),9.14(s,1H),9.07-8.82(br s,2H),8.19(d,J=9.9Hz,1H),7.90(s,1H),7.51(d,J=9.8Hz,1H),7.34(s,1H),4.05(s,3H),3.77(s,4H),3.23(s,4H)。ESI-MS(M+H)$^+$:368.2。

[0897] 实施例28. 7-甲氧基-2-甲基-N-[6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物119)。

[0898] 

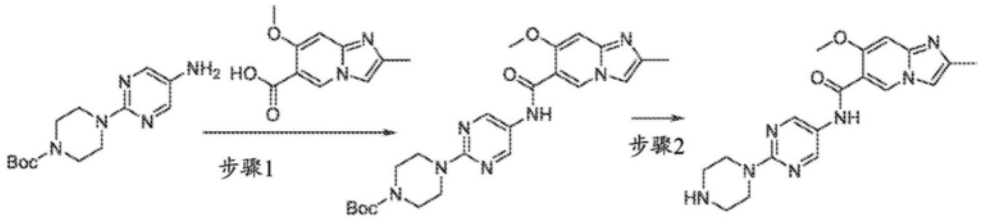
[0899] 步骤1:4-(5-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0900] 将7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(0.200g,969.94μmol)悬浮于DMF(4mL)中,并且添加乙基双(丙-2-基)胺(0.314g,2.43mmol),接着添加[(二甲氨基)(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]二甲基铵-六氟-λ5-磷酸盐(0.443g,1.17mmol)。将反应混合物在r.t.下搅拌30min。之后,一次性添加4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.270g,970.99μmol),并且将反应混合物在r.t.下搅拌过夜。过滤形成的沉淀,用MeCN(2mL)、MTBE(2mL)洗涤,真空干燥,以得到纯4-(5-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.250g,535.87μmol,55.2%产率)。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.96(s,1H),8.81(s,1H),8.39(s,1H),7.86(d,J=9.2Hz,1H),7.55(s,1H),6.91(s,1H),6.84(d,J=8.9Hz,1H),3.89(s,3H),3.39(s,8H),2.24(s,3H),1.39(s,9H)。ESI-MS(M+H)$^+$:467.2。

[0901] 步骤2:7-甲氧基-2-甲基-N-[6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺TFA盐的制备。

[0902] 将4-(5-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.050g,107.25μmol)溶解于二氯甲烷(10mL)中,并且添加2,2,2-三氟乙酸(0.122g,1.07mmol)。将所得混合物在r.t.下搅拌过夜,蒸发并用MTBE/MeCN的混合物(5/2mL)湿磨。过滤形成的沉淀并真空干燥,以得到呈灰色固体的所需7-甲氧基-2-甲基-N-[6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺TFA盐(0.109g,226.88μmol,定量)。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.31(s,1H),9.11(s,1H),8.80(s,2H),8.42(s,1H),7.88(m,2H),7.30(s,1H),6.95(s,1H),4.02(s,3H),3.64(s,4H),3.17(s,4H),2.40(s,3H)。ESI-MS(M+H)$^+$:367.2。

[0903] 实施例29. 7-甲氧基-2-甲基-N-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物120)。

[0904] 

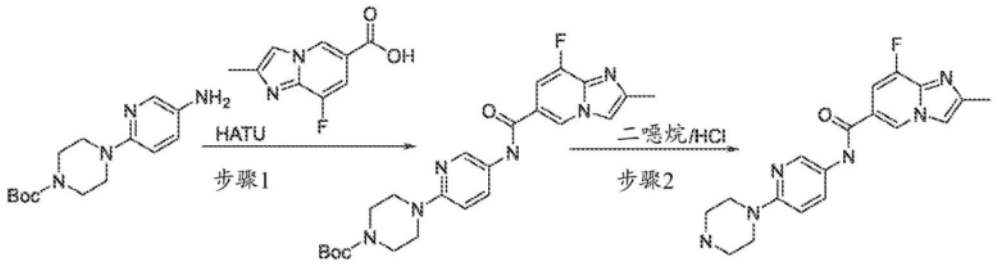
[0905] 步骤1:4-(5-(7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0906] 将7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(0.200g,969.94μmol)悬浮于DMF(4mL)中,并且添加乙基双(丙-2-基)胺(0.313g,2.42mmol),接着添加[(二甲氨基)(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]二甲基铵-六氟-λ5-磷酸盐(0.442g,1.16mmol)。将反应混合物在r.t.下搅拌30min。之后,一次性添加4-(5-氨基嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.270g,969μmol),并且将反应混合物在r.t.下搅拌过夜。过滤形成的沉淀,用MeCN(2mL)、MTBE(2mL)洗涤,真空干燥,以得到纯4-(5-(7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.234g,500μmol,51.7%产率)。ESI-MS(M+H)$^+$:468.2。

[0907] 步骤2:7-甲氧基-2-甲基-N-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺TFA盐的制备。

[0908] 将4-(5-(7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.234g,500μmol)溶解于二氯甲烷(10mL)中,并且添加2,2,2-三氟乙酸(0.571g,5.01mmol)。将所得混合物在r.t.下搅拌过夜,蒸发并用MTBE/MeCN的混合物(5/2mL)湿磨。过滤形成的沉淀并真空干燥,以得到呈米色固体的所需7-甲氧基-2-甲基-N-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺TFA盐(0.215g,447μmol,定量)。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.38(s,1H),9.14(s,1H),8.94(s,2H),8.68(d,J=1.7Hz,2H),7.88(s,1H),7.32(s,1H),4.02(s,3H),3.89(s,4H),3.15(s,4H),2.40(s,3H)。ESI-MS(M+H)$^+$:368.2。

[0909] 实施例30. 8-氟-2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物121)。

[0910] 

[0911] 步骤1:4-(5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

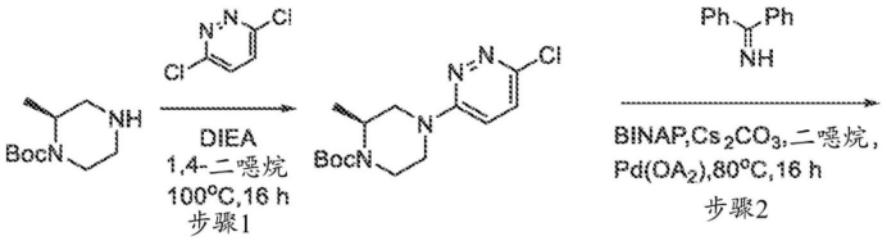
[0912] 将8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(0.5g;2.6mmol)、HATU(1.18g;3.12mmol)、4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.7g;2.5mmol)和TEA(0.72mL;5.2mmol)于DMF(20mL)中的混合物在r.t.下搅拌14h。接下来,将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机物用水洗涤,经Na_2SO_4干燥并蒸发,以得到粗标题化合物(0.9g;2mmol;

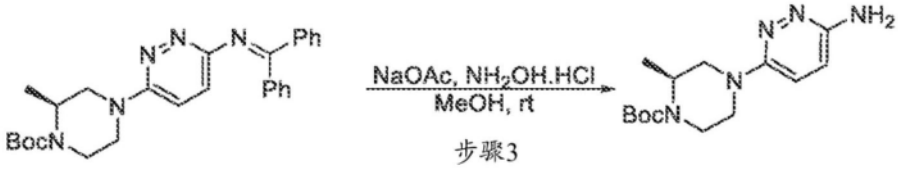
79%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS:455.2(M+H)$^+$。

[0913] 步骤2:8-氟-2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺HCl的制备。

[0914] 将4-(5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.9g;2mmol)溶解于MeOH(20mL)中。接下来,添加10%二噁烷/HCl溶液并将所获得溶液在r.t.下搅拌10h。真空蒸发反应混合物并通过HPLC纯化残余物,以得到呈盐酸盐形式的标题化合物(73mg;19%产率)。ESI-MS:355.2(M+H)$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.18(s,1H),9.05(s,1H),8.41(d,J=2.8Hz,1H),7.96(d,J=2.4Hz,1H),7.86(dd,J=9.2,2.8Hz,1H),7.61(d,J=12Hz,1H),6.83(d,J=9.6Hz,1H),3.33-3.39(m,4H),2.74-2.82(m,4H),2.38(s,3H)。

[0915] 实施例31.(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0916] 



[0917] 步骤1:(S)-4-(6-氯哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0918] 向3,6-二氯哒嗪(3.0g,15mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的溶液中添加DIEA(3.87g,30mmol)、(S)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.4g,12mmol)。将混合物在100℃下搅拌过夜。将反应混合物用饱和碳酸氢钠稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取,将有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱(PE/EA=5:1)纯化残余物,以得到呈浅黄色固体的标题产物(1.4g,Y:36.8%)。ESI-MS(M+H)$^+$:313.1。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.22(d,J=9.5Hz,1H),6.86(d,J=9.5Hz,1H),4.36(br s,1H),4.15(d,J=11.6Hz,1H),4.06-3.92(m,2H),3.37(dd,J=13.2,4.0Hz,1H),3.29-3.26(m,1H),3.11-3.08(m,1H),1.49(s,9H),1.19(d,J=6.7Hz,3H)。

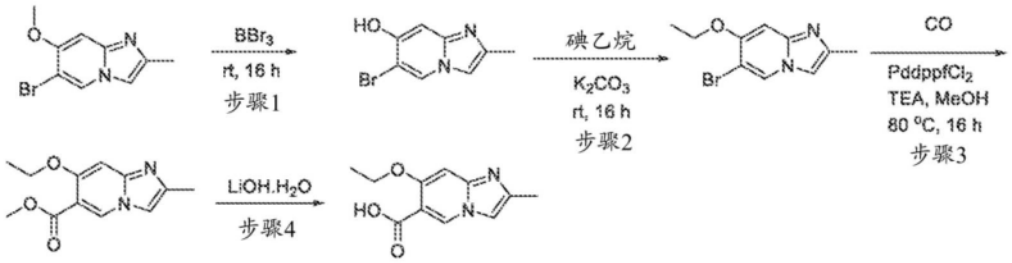
[0919] 步骤2:(S)-4-(6-((二苯亚甲基)氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0920] 向(S)-4-(6-氯哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.4g,4.5mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的溶液中添加$Pd(OAc)_2$(412mg,0.45mmol)、Cs_2CO_3(3.0g,9.0mmol)、BINAP(518mg,0.9mmol)和二苯甲酮亚胺(851mg,6.6mmol),并且将混合物在80℃下和在氮气下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱(PE/EA=5:1)纯化残余物,以得到呈浅黄色固体的标题产物(590mg,Y:29.5%)。ESI-MS(M+H)$^+$:458.2

[0921] 步骤3:(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0922] 向(S)-4-(6-((二苯亚甲基)氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(590mg,1.3mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中添加NaOAc(320mg,3.9mmol)、$NH_2OH.HCl$(449mg,6.5mmol),并且将混合物在rt下搅拌过夜。将所得反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(25mL)中和,并用乙酸乙酯萃取。将有机相合并,经无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。用叔丁基甲基醚(10mL)洗涤粗产物,以得到呈黄色固体的标题产物(330mg,粗材料)。ESI-MS $(M+H)^+$:294.2。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.89(d,J=9.6Hz,1H),6.74(d,J=9.5Hz,1H),4.47-4.30(m,3H),3.96-3.94(m,2H),3.81-3.78(m,1H),3.25-3.22(m,1H),3.13-3.07(m,1H),2.92-2.87(m,1H),1.48(s,9H),1.23(d,J=6.7Hz,3H)。

[0923] 实施例32. 7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸酯。

[0924] 

[0925] 步骤1:6-溴-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-醇的制备将6-溴-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(5g,21mmol)于BBr_3(210mL,于DCM中1M)中的溶液在rt下搅拌过夜。将反应混合物用饱和碳酸氢钠稀释并浓缩,通过柱色谱(DCM/MeOH=20:1)纯化残余物,以得到呈浅黄色固体的标题产物(2.8g,Y:58%)。ESI-MS $(M+H)^+$:226.9。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.56(s,1H),7.28(s,1H),6.47(s,1H),2.33(s,3H)。

[0926] 步骤2:6-溴-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶的制备。

[0927] 向6-溴-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-醇(0.8g,3.5mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加碘乙烷(0.6ml,7.1mmol)和K_2CO_3(0.966mg,7mmol)。将混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶柱(EA/PE=1:1)纯化残余物,以得到呈灰色固体的标题产物(255mg,Y:28.2%)。ESI-MS $(M+H)^+$:254.8/256.8。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.07(s,1H),7.06(s,1H),6.73(s,1H),4.18-3.92(m,2H),2.32(d,J=0.7Hz,3H),1.44(t,J=7.0Hz,3H)。

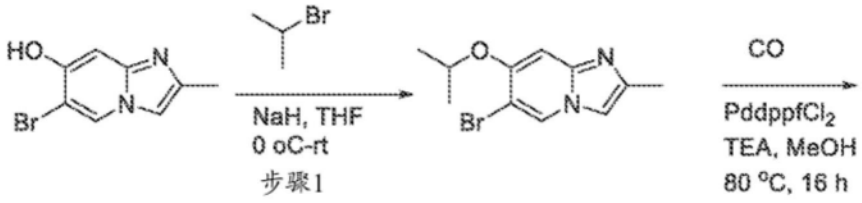
[0928] 步骤3:7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯的制备。

[0929] 向6-溴-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(255mg,1.00mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中添加TEA(303mg,3.00mmol)和$Pd(dppf)Cl_2$(73.2mg,0.1mmol)。向混合物中充入CO三次并在80℃下搅拌16h。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释并用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,以得到呈灰色固体的标题产物(220mg,粗材料)。ESI-MS $(M+H)^+$:235.0。

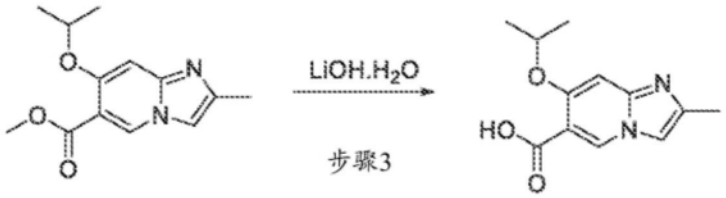
[0930] 步骤4:7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸的制备。

[0931] 向7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(210mg,0.9mmol)于MeOH/水(12mL,5:1)中的混合物中添加$LiOH.H_2O$(43mg,1.8mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。浓缩后,将残余物用1M HCl调整至pH=5。通过反相柱纯化残余物,以得到呈灰色固体的标题产物(100mg)。ESI-MS $(M+H)^+$:221.0。

[0932] 实施例33. 7-异丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸



[0933]



[0934] 步骤1:6-溴-7-异丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶的制备。

[0935] 在0℃下,向6-溴-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-醇(800mg,3.51mmol)于DMF(10mL)中的混合物中添加NaH(280mg,7.02mmol),将混合物在0℃下搅拌0.5h。随后添加2-溴丙烷(1.8g,10.53mmol)并将反应混合物在rt下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA)纯化残余物,以得到标题化合物(900mg,95%产率),ESI-MS(M+H)$^+$:269.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.77(s,1H),7.44(s,1H),6.97(s,1H),4.77-4.73(m,1H),2.26(s,3H),1.31(d7.2 Hz,6H)。

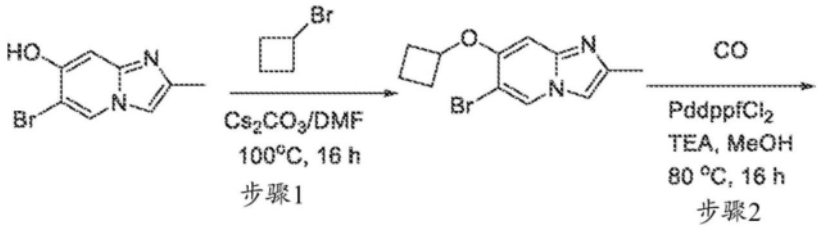
[0936] 步骤2:7-异丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯的制备。

[0937] 向6-溴-7-异丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(400mg,1.48mmol)于MeOH(20mL)中的混合物中添加TEA(449mg,4.44mmol)和Pd(dppf)Cl_2(108mg,0.15mmol)。向所得混合物中充入CO三次并在80℃下和CO下搅拌过夜。使混合物冷却至室温并浓缩。残余物不经纯化即直接使用。ESI-MS(M+H)$^+$:249.0。

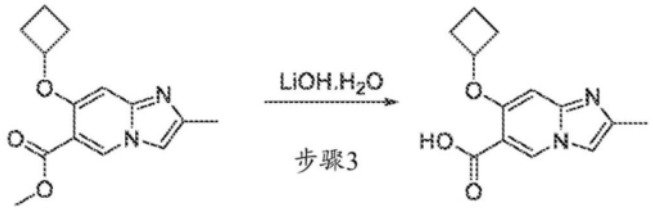
[0938] 步骤3:7-异丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸的制备。

[0939] 向7-异丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(400mg,1.61mmol)于THF(5mL)和H_2O(1mL)中的混合物中添加LiOH.H_2O(145mg,6.04mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将混合物用DCM(15mL)萃取。将水相的pH值用HCl(1M)调整至5。浓缩水相,以得到黑色固体且固体用DCM洗涤。浓缩有机相,以得到标题产物(420mg,粗材料)。ESI-MS(M+H)$^+$:235.1

[0940] 实施例34. 7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸



[0941]



[0942] 步骤1:6-溴-7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶的制备。

[0943] 将6-溴-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-醇(800mg,3.51mmol)、溴环丁烷(2.37g,17.54mmol)、KI(291mg,1.75mmol)和Cs_2CO_3(3.43g,10.52mmol)于DMF(15mL)中的混合物在100℃下搅拌16h。将反应混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(60mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱(PE/EA=2:1)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题化合物(630mg,64%产率)。ESI-MS$(M+H)^+$:281.0。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.14(s,1H),7.12(s,1H),6.68(s,1H),4.71(p,J=7.1Hz,1H),2.60-2.49(m,2H),2.38(s,3H),2.32-2.20(m,2H),1.97-1.88(m,1H),1.78-1.75(m,1H)。

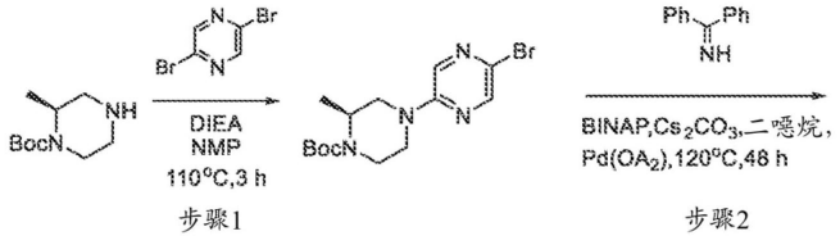
[0944] 步骤2:7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯的制备。

[0945] 向6-溴-7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(630mg,2.24mmol)于MeOH(20mL)中的混合物中添加TEA(679mg,6.72mmol)和Pd(dppf)Cl_2(183mg,0.22mmol)。将所得混合物在80℃下和CO下搅拌过夜。使混合物冷却至室温并浓缩。残余物不经纯化即直接使用。ESI-MS$(M+H)^+$:260.9

[0946] 步骤3:7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸的制备。

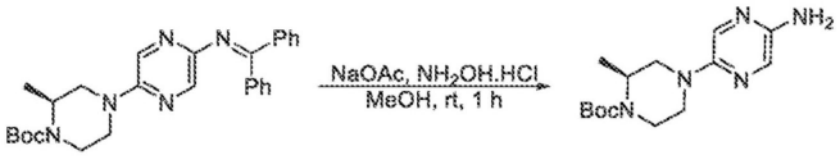
[0947] 向7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(300mg,1.14mmol)于THF(5mL)和H_2O(1mL)中的混合物中添加$LiOH.H_2O$(138mg,5.74mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将混合物用DCM(15mL)萃取。将水相的pH值用HCl(1M)调整至5。浓缩水相,以得到黑色固体并将固体用DCM洗涤。浓缩有机相,以得到标题产物(450mg,粗材料)。ESI-MS$(M+H)^+$:247.2。

[0948] 实施例35.(S)-4-(5-氨基吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯



步骤1 步骤2

[0949]



步骤3

[0950] 步骤1:(S)-4-(5-溴吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0951] 向2,5-二溴吡嗪(2.95g,12.50mmol)和(S)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.00g,15.00mmol)于NMP(60mL)中的悬浮液中添加DIEA(3.23g,25.00mmol),将反应混合物在110℃下搅拌3h。冷却至rt后,将混合物用水150mL和150mL的EA稀释。将EA层分离,用盐水和水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过硅胶柱(10%-50%PE/EA)纯化粗材料。获得呈黄色固体的产物(3.30g,Y:62%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.12(d,J=1.2Hz,1H),7.84(d,J=1.2Hz,1H),4.35-4.34(m,1H),4.07-4.02(m,1H),3.97-3.93(m,2H),3.30-3.21(m,2H),3.08-3.01(m,1H),1.48(s,9H),1.18(d,J=6.4Hz,3H)。

[0952] 步骤2:(S)-4-(5-((二苯亚甲基)氨基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

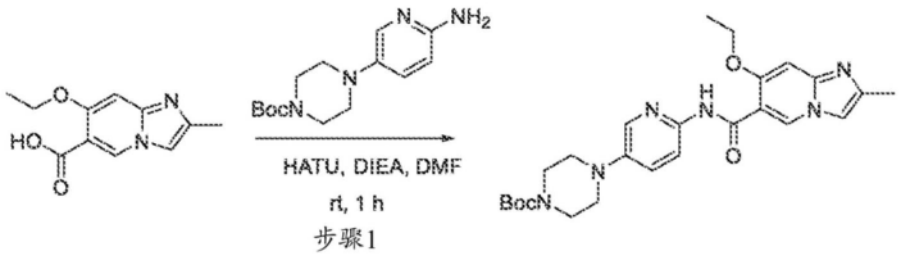
[0953] 在室温下,将(S)-4-(5-溴吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.30g,9.27mmol)、二苯甲酮亚胺(2.01g,11.12mmol)、$Pd(OAc)_2$(104mg,0.46mmol)、BINAP(577mg,0.93mmol)和Cs_2CO_3(6.04g,18.54mmol)于1,4-二噁烷(80mL)中的混合物用N_2吹扫三次。随后将反应混合物在120℃下搅拌48h。冷却至rt后,将混合物用水(150mL)和EA(150mL)稀释。将EA层分离,用盐水和水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。通过硅胶柱(10%-50% PE/EA)纯化粗材料。获得呈黄色固体的产物(1.50g,产率:36%)。ESI-MS:$[M+H]^+$458.2

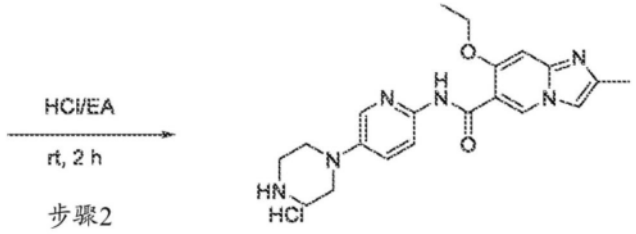
[0954] 步骤3:(S)-4-(5-氨基吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0955] 将(S)-4-(5-((二苯亚甲基)氨基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.5g,3.28mmol)、$NH_2OH.HCl$(1.13g,16.4mmol)和NaOAc(807mg,9.84mmol)于MeOH(30mL)中的混合物在rt下搅拌1h。用水稀释后,将混合物用EA(30mL×2)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥。浓缩后,粗材料不经进一步纯化即用于下一步骤。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.68(d,J=1.6Hz,1H),7.64(d,J=1.6Hz,1H),4.39-4.32(m,1H),4.05(br s,2H),3.97-3.93(m,1H),3.89-3.84(m,1H),3.75-3.71(m,1H),3.27-3.20(m,1H),3.00-2.97(m,1H),2.82-2.76(m,1H),1.48(s,9H),1.25(d,J=6.8Hz,3H)。

[0956] 实施例36. 7-乙氧基-2-甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐(化合物130)。

[0957]





[0958] 步骤1:4-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0959] 向7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(100mg,0.45mmol)于DMF(4mL)中的混合物中添加HATU(343mg,0.9mmol)、DIEA(291mg,0.9mmol)、4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(63mg,0.23mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。通过反相柱纯化粗材料,以得到呈灰色固体的标题产物(20mg,Y:9.2%)。ESI-MS$(M+H)^+$:481.57。

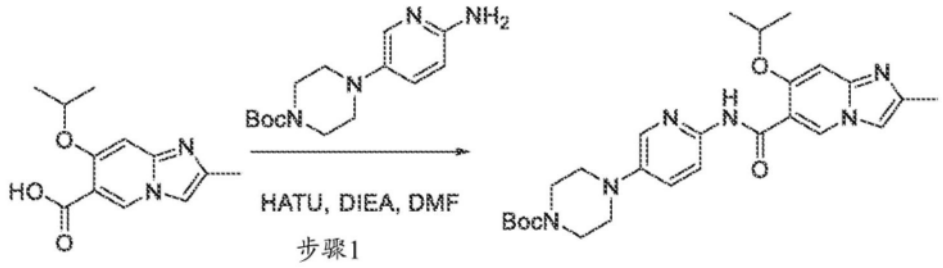
[0960] 步骤2:7-乙氧基-2-甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐的制备。

[0961] 将4-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(70mg,0.145mmol)于3M HCl/EA(2mL)中的混合物在rt下搅拌2h。浓缩后,将残

余物溶解于水(5mL)中并冻干,以得到呈黄色固体的标题产物(8mg,Y:47.1%)。ESI-MS(M+H)$^+$:382。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.20(s,1H),8.07-8.04(m,2H),7.89-7.87(m,2H),7.36(s,1H),4.47(q,J=6.8Hz,2H),3.55-3.53(m,4H),3.44-3.42(m,4H),2.51(s,3H),1.60(t,J=6.8Hz,3H)。

[0962] 实施例37. 7-异丙氧基-2-甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐(化合物129)

[0963]



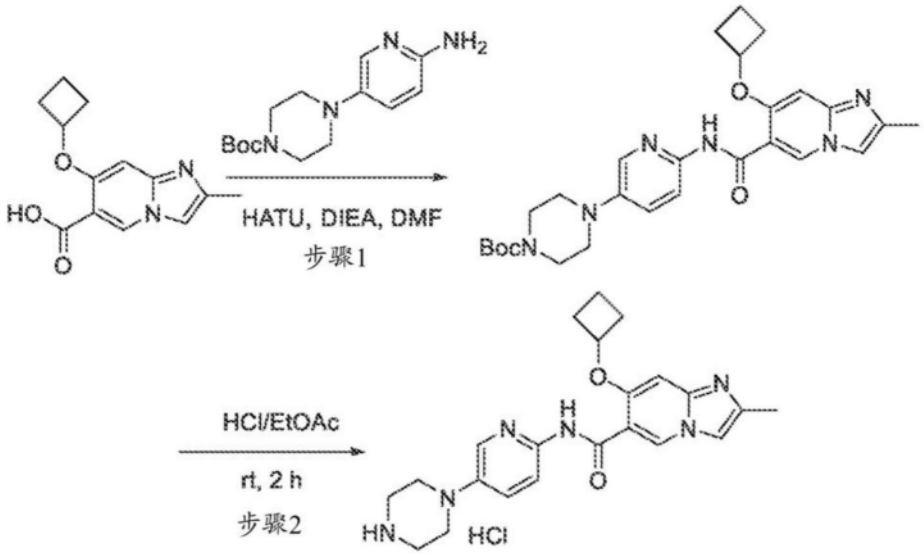
[0964] 步骤1:4-(6-(7-异丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0965] 向4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.36mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加7-异丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(100mg,0.43mmol)、DIEA(140mg,1.08mmol)和HATU(202mg,0.54mmol)。将混合物在rt下搅拌5h并用水(10mL)淬灭。过滤沉淀并通过反相柱(于水中的0.1% FA/CH_3CN)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(30mg,34%)。ESI-MS(M+H)$^+$:495.1

[0966] 步骤2:7-异丙氧基-2-甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐的制备

[0967] 在rt下,将4-(6-(7-异丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(30mg,0.11mmol)溶解于3M HCl/EA(5mL)中。将混合物在rt下搅拌1h。过滤沉淀并干燥固体,以得到呈黄色固体的标题产物(3.0mg,产率:13%)。ESI-MS(M+H)$^+$:395.0 ^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.18(s,1H),8.20-8.07(m 2H),7.87-7.75(m,2H),7.38(d,J=5.5Hz,1H),5.09-5.03(m,1H),3.66-3.57(m,4H),3.47-3.40(m,4H),2.52(s,3H),1.53(dd,J=5.9,3.0Hz,6H)。

[0968] 实施例38. 7-环丁氧基-2-甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐(化合物128)

[0969] 

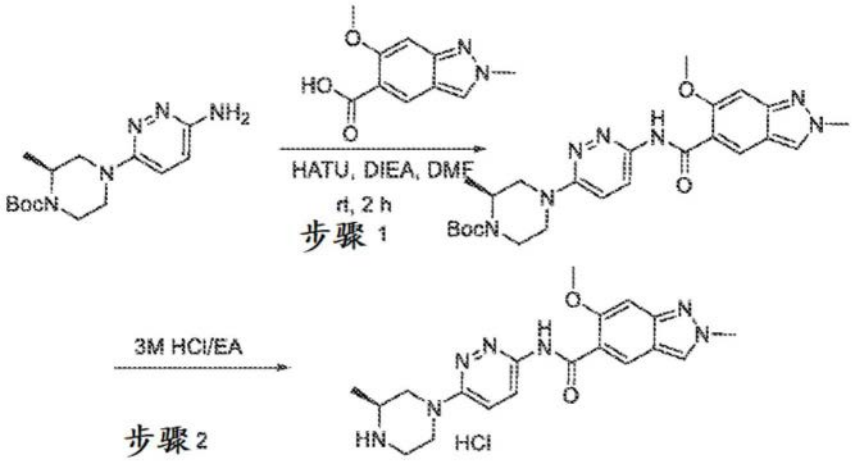
[0970] 步骤1:4-(6-(7-异丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0971] 向4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.358mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(133mg,0.54mmol)、DIEA(140mg,1.07mmol)和HATU(205mg,0.54mmol)。将混合物在rt下搅拌5h并用水(10mL)稀释。过滤沉淀并通过反相柱(于水中的0.1% FA/CH_3CN)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(20mg,11%)。ESI-MS(M+H)$^+$:507.2。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.06(s,1H),8.25-8.14(m,2H),8.06(d,J=2.8Hz,1H),7.60(s,1H),7.48(dd,J=9.1,3.0Hz,1H),6.83(s,1H),5.03(p,J=6.9Hz,1H),3.60-3.58(m,4H),3.18-3.15(m,4H),2.66-2.64(m,2H),2.41-2.39(m,5H),2.01-1.83(m,2H),1.48(s,9H)。

[0972] 步骤2:7-环丁氧基-2-甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐的制备

[0973] 在rt下,向4-(6-(7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(20mg,0.04mmol)于EA(1mL)中的溶液中添加3M HCl/EA(5mL)。将混合物在rt下搅拌2h。过滤沉淀并在真空下干燥固体,以得到呈黄色固体的标题产物(4mg,产率:25%)。ESI-MS(M+H)$^+$:407.0。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ9.20(s,1H),8.29-8.17(m,1H),8.07(d,J=2.4Hz,1H),7.87(s,1H),7.84-7.75(m,1H),7.17(d,J=3.6Hz,1H),5.11(p,J=7.1Hz,1H),3.73-3.60(m,4H),3.50-3.41(m,4H),2.71-2.58(m,2H),2.52(d,J=0.9Hz,3H),2.43-2.30(m,2H),2.04-1.76(m,2H)。

[0974] 实施例39.(S)-6-甲氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐(化合物125)。

[0975] 

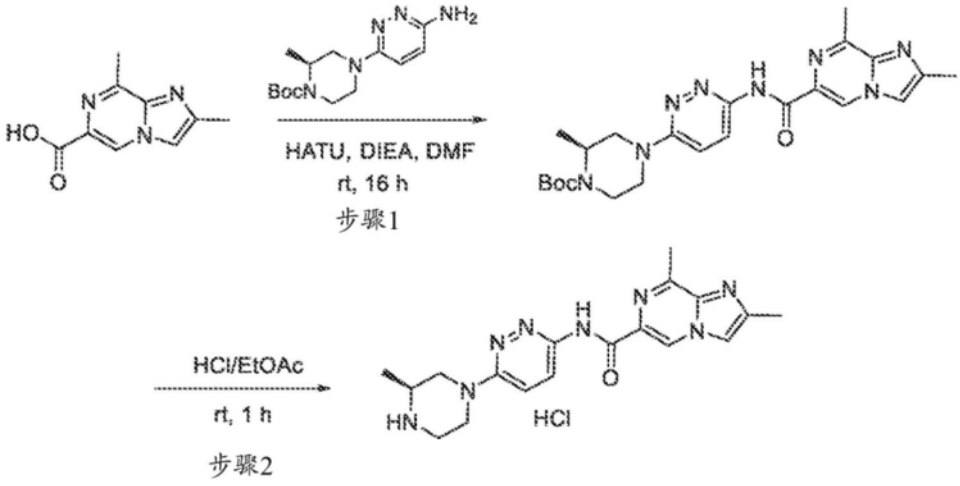
[0976] 步骤1:(S)-4-(6-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0977] 向6-甲氧基-2H-吲唑-5-甲酸(72mg,0.35mmol)和(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.35mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加HATU(267mg,0.7mmol)、DIEA(226mg,1.75mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。浓缩后,通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/CH_3CN)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(50mg,Y:30.5%)。ESI-MS(M+H)$^+$:482.1。

[0978] 步骤2:(S)-6-甲氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐的制备。

[0979] 将(S)-4-(6-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.145mmol)于3M HCl/EA(4mL)中的混合物在rt下搅拌2h。过滤沉淀并真空干燥固体,以得到呈黄色固体的标题产物(19mg,Y:44.2%)。ESI-MS(M+H)$^+$:382.0。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.52(s,1H),8.47(s,1H),8.25-8.18(m,2H),7.19(s,1H),4.49(d,J=14.0Hz,2H),4.23(s,3H),4.10(s,3H),3.61-3.46(m,3H),3.33-3.31(m,2H),1.44(d,J=7.2Hz,3H)。

[0980] 实施例40.(S)-2,8-二甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺盐酸盐(化合物124)。

[0981] 

[0982] 步骤1:(S)-4-(6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-

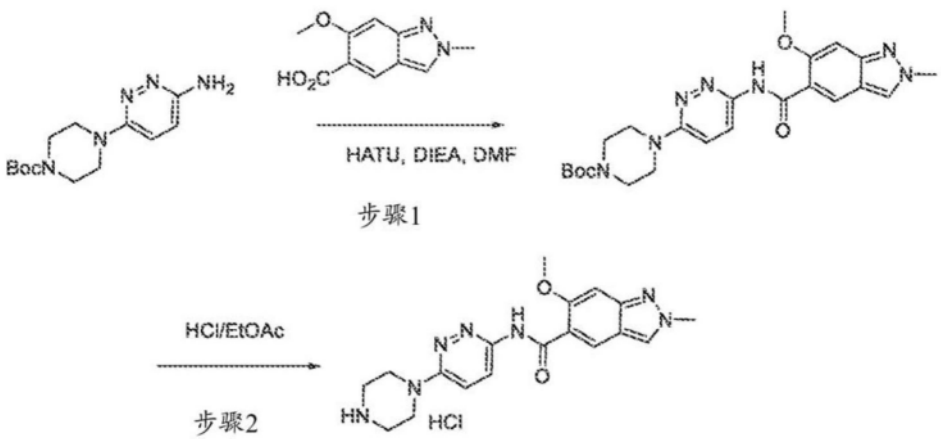
甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[0983] 在rt下,向2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸(50mg,0.26mmol)、(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(84mg,0.28mmol)和DIEA(100mg,0.78mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加HATU(128mg,0.33mmol)。将混合物在rt下搅拌16小时。将反应混合物用EA/水(50mL,1:1)处理。分离有机相并将水相用EA(50mL×1)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥。浓缩后,通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/CH_3CN)纯化粗材料,以得到呈灰白色固体的标题产物(15mg,Y:12%)。ESI-MS(M+H)$^+$:467.2。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.78(s,1H),8.40(d,J=9.8Hz,1H),7.51(s,1H),7.07(d,J=9.8Hz,1H),4.35-4.07(m,2H),3.95-3.92(m,2H),3.30 -3.25(m,2H),3.09-3.07(m,1H),2.83(s,3H),2.47(s,3H),1.42(s,9H),1.16(d,J=6.8Hz,3H)。

[0984] 步骤2:(S)-2,8-二甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺盐酸盐的制备。

[0985] 在0℃下,向(S)-4-(6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(15mg,0.03nmol)于EA(1mL)中的溶液中添加HCl-EA(3M,1.0mL),并且使混合物升温至rt并搅拌1h。通过过滤收集固体并用EA(2mL×3)洗涤。将固体在55℃下和在真空下干燥,以得到呈浅灰色固体的标题产物(5mg,产率:45%)。ESI-MS(M+H)$^+$:367.0。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.48(d,J=4.4Hz,1H),8.56(d,J=9.9Hz,1H),8.29(d,J=3.9Hz,1H),8.14-8.07(m,1H),4.50(d,J=13.8Hz,2H),3.57-3.51(m,3H),3.37-3.35(m,2H),3.03(s,3H),2.68(s,3H),1.45(d,J=6.5Hz,3H)。

[0986] 实施例41. 6-甲氧基-2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐(化合物123)。

[0987] 

[0988] 步骤1:4-(6-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[0989] 在rt下,向6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(120mg,0.58mmol)、4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(180mg,0.64mmol)和DIEA(224mg,1.74mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加HATU(286mg,0.75mmol)。将混合物在rt下搅拌2小时。将反应混合物用EA/水(50mL,1:1)处理。分离有机相并将水相用EA(50mL×1)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥。浓缩后,通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/CH_3CN)纯化粗材料,以得到呈灰白色固体的标题产物(60mg,Y:22%)。ESI-MS(M+H)$^+$:468.2。

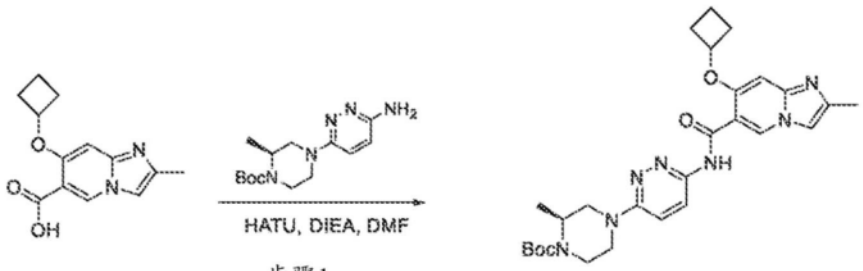
[0990] 步骤2:6-甲氧基-2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸

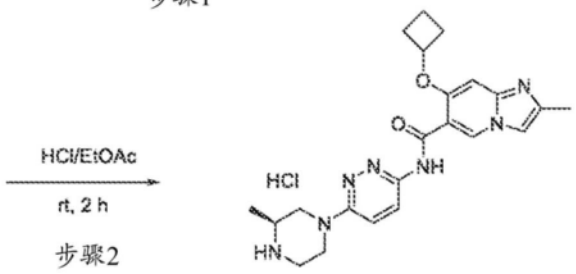
盐的制备。

[0991] 在0℃下,向4-(6-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.107nmol)于EA(1mL)中的溶液中添加HCl/EA(3M,1.0mL),并且升温至rt持续1h。通过过滤收集固体并用EA(2mL×3)洗涤。真空浓缩固体,以得到呈黄色固体的标题产物(15mg,产率:37%)。ESI-MS(M+H)$^+$:368.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.98(s,1H),9.53(s,2H),8.47(s,1H),8.38(d,J=9.8Hz,1H),8.30(s,1H),7.76(d,J=9.7Hz,1H),7.15(s,1H),4.15(s,3H),3.98(br s,3H),3.88(br s,4H),3.24(s,4H)。

[0992] 实施例42.(S)-7-环丁氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐(化合物122)。

[0993]





[0994] 步骤1:(S)-4-(6-(7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0995] 向7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(95mg,0.38mmol)和(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(85mg,0.29mmol)于DMF(3mL)中的混合物中添加HATU(165mg,0.44mmol)和DIPEA(112mg,0.87mmol)。将混合物在RT下搅拌过夜。将水(10mL)添加至混合物中并过滤,通过制备型HPLC(于水中的0.05% NH_3H_2O/CH_3CN)纯化粗产物,以得到呈黄色固体的标题产物(15mg,Y:9.9%)。ESI-MS(M+H)$^+$:522.3。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.68(s,1H),8.98(s,1H),8.42(d,J=9.8Hz,1H),7.30(s,1H),7.00(d,J=9.9Hz,1H),6.83(s,1H),4.97-4.87(m,1H),4.38(s,1H),4.17(d,J=12.2Hz,1H),4.05-3.94(m,2H),3.36-3.25(m,2H),3.11-3.03(m,1H),2.69-2.62(m,2H),2.50-2.44(m,2H),2.44(s,3H),2.00-1.96(m,1H),1.86-1.84(m,1H),1.49(s,9H),1.23(d,J=6.7Hz,3H)。

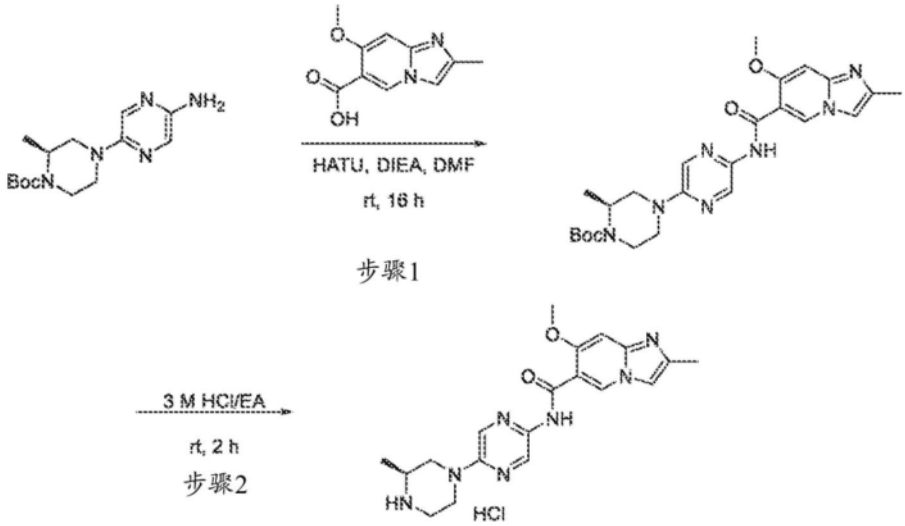
[0996] 步骤2:(S)-7-环丁氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐的制备。

[0997] 将(S)-4-(6-(7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(15mg,0.029mmol)于3M EtOAc/HCl(2mL)中的混合物在rt下搅拌2h。浓缩后,将残余物溶解于水(5mL)中并冻干,以得到呈黄色固体的标题产物(11.2mg,Y:85.1%)。ESI-MS(M+H)$^+$:422.2。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.19(s,1H),8.51(d,J=10.0Hz,1H),8.01(d,J=10.1Hz,1H),7.85(s,1H),7.15(s,1H),5.15-5.09(m,1H),4.51-4.39(m,

2H),3.64-3.52(m,3H),3.41-3.33(m,2H),2.70-2.59(m,2H),2.51(s,3H),2.43-2.31(m,2H),2.02 -1.95(mz,1H),1.89-1.82(m,1H),1.45(d,J＝6.6Hz,3H)。

[0998] 实施例43.(S)-7-甲氧基-2-甲基-N-(5-(3-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐(化合物198)。

[0999]



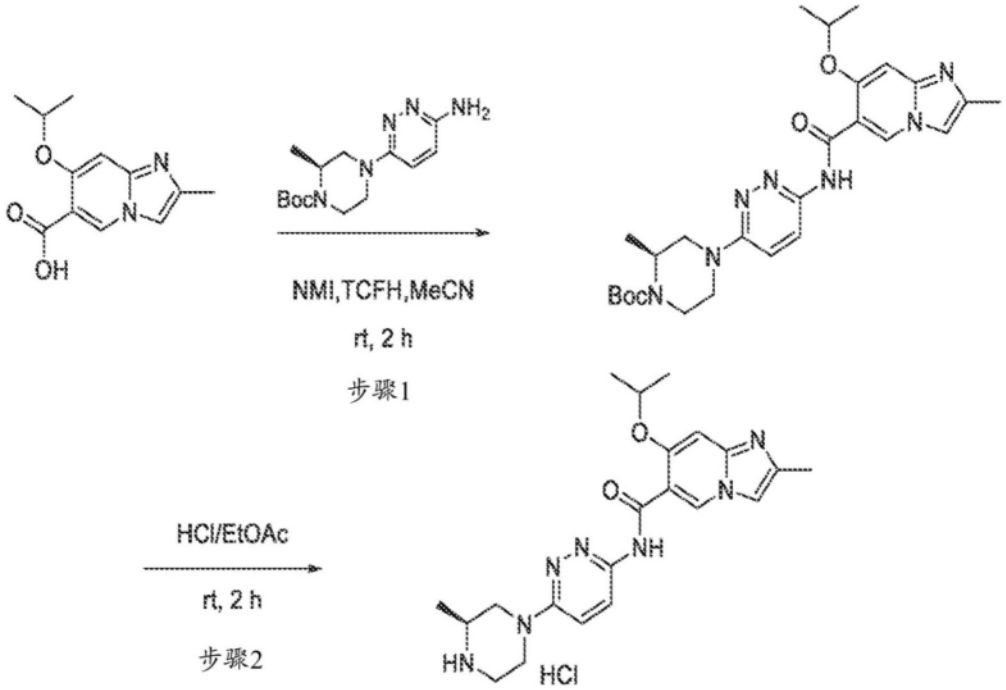
[1000] 步骤1:(S)-4-(5-(7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1001] 将(S)-4-(5-氨基吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.34mmol)、HATU(181mg,0.48mmol)、7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(84mg,0.41mmol)和DIEA(132mg,1.02mmol)于DMF(5mL)中的混合物在r.t.下搅拌16h。将反应混合物用水(20mL)稀释,过滤沉淀并真空浓缩。通过反相柱(于水中的0.1%FA/CH_3CN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题化合物(40mg,24%产率)。ESI-MS(M+H)$^+$:482.2。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.95(s,1H),9.16(s,1H),8.99(s,1H),7.83(s,1H),7.30(s,1H),6.92(s,1H),4.40-4.34(m,1H),4.10(s,3H),4.09-4.07(m,1H),3.99-3.95(m,2H),3.31-3.23(m,2H),3.05-2.98(m,1H),2.43(s,3H),1.49(s,9H),1.22(d,J＝6.8Hz,3H)。

[1002] 步骤2:(S)-7-甲氧基-2-甲基-N-(5-(3-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1003] 将(S)-4-(5-(7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(40mg,0.044mmol)溶解于3M HCl/EA(4mL)中,并且将混合物在r.t下搅拌2h。通过过滤收集固体并用EA(3mL×3)洗涤三次,以得到呈盐酸盐形式的标题化合物(20mg,59%产率)。ESI-MS(M+H)$^+$:382.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.82(s,1H),9.59(br s,1H),9.48(br s,1H),9.19(s,1H),8.93(s,1H),8.27(s,1H),7.95(s,1H),7.33(s,1H),4.35-4.31(m,2H),4.07(s,3H),3.38-3.25(m,3H),3.09-3.03(m,2H),2.46(s,3H),1.33(d,J＝6.4Hz,3H)。

[1004] 实施例44.(S)-7-异丙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物199)。

[1005] 

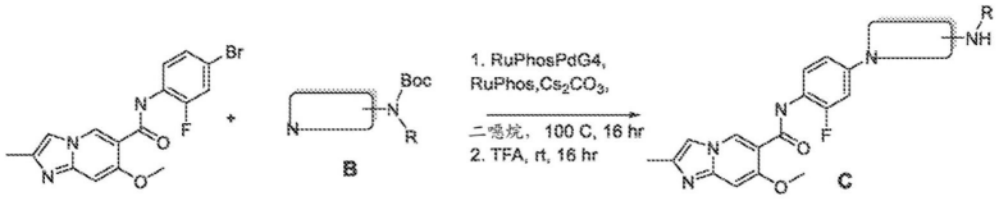
[1006] 步骤1:(S)-4-(6-(7-异丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1007] 在rt下,向7-异丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸(100mg,0.427mmol)、(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(125mg,0.427mmol)和NMI(105mg,1.281mmol)于MeCN(5mL)中的搅拌溶液中添加TCFH(180mg,0.641mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。将反应混合物用EA/水(50mL,1:1)处理。分离有机相并将水相用EA(50mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥。浓缩后,通过制备型HPLC(于水中的0.05% $NH_3.H_2O/CH_3CN$)纯化粗材料,以得到呈灰白色固体的标题产物(60mg,Y:27%)。ESI-MS(M+H)$^+$:510.3。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.71(s,1H),9.01(s,1H),8.41(d,J=9.8Hz,1H),7.30(s,1H),7.13(s,1H),7.02-6.98(m,1H),4.94-4.86(m,1H),4.17(d,J=12.8Hz,1H),4.04-3.95(m,2H),3.36-3.27(m,2H),3.11-3.03(m,1H),2.48(s,3H),2.01(s,1H),1.62(s,3H),1.61(s,3H),1.49(s,9H),1.22(d,J=6.7Hz,3H)。

[1008] 步骤2:(S)-7-异丙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备。

[1009] 向(S)-4-(6-(7-异丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(60mg,0.177mmol)于EA(1mL)中的溶液中添加3M HCl/EA(1mL),将混合物在r.t下搅拌2h。通过过滤收集固体并用EA(3mL×3)洗涤三次,以得到呈盐酸盐形式的标题化合物(25mg,产率:52%)。ESI-MS(M+H)$^+$:410.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.23(s,1H),9.97-9.75(m,2H),9.26(s,1H),8.29(d,J=9.3Hz,1H),7.98(s,1H),7.75(d,J=10.0Hz,1H),7.37(s,1H),5.06-4.97(m,1H),4.45-4.33(m,2H),3.51-3.42(m,1H),3.37-3.35(m,2H),3.27-3.17(m,1H),3.14-3.03(m,1H),2.46(s,3H),1.41(d,J=6.0Hz,6H),1。

[1010] 实施例45.表2中强调的化合物C的制备。

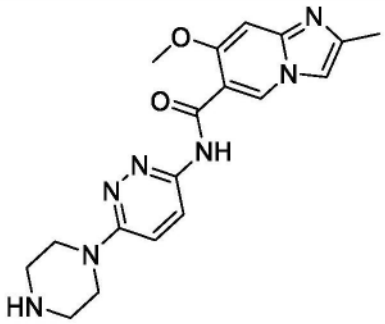
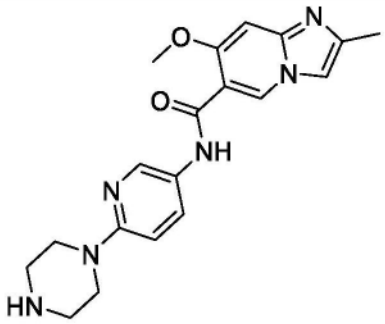
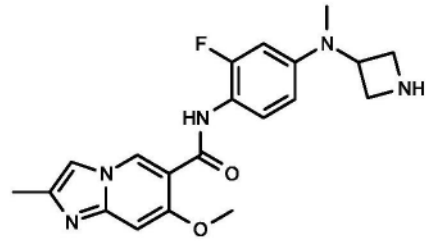
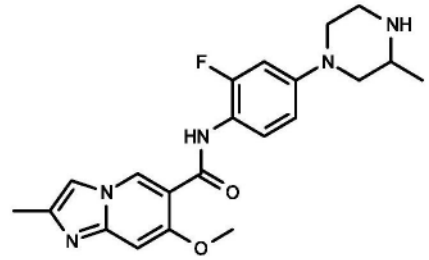
[1011] 

[1012] 在惰性氛围下,向1当量N-(4-溴-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺和1.5当量胺(B)于1ml二噁烷中的混合物中添加0.1当量RuPhosPdG4、0.1当量RuPhos和2当量Cs_2CO_3。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。冷却至室温后,蒸发溶剂并添加1ml TFA,并且在室温下搅拌4h。蒸发混合物。将残余物溶解于DMSO(大约1ml)中,用清除剂Si l iaMetSDMT处理并过滤。通过HPLC(去离子水(A相)纯化所得溶液并将HPLC级乙腈(B相)用作洗脱剂,以获得最终化合物(C)。在大多数情况下,TFA用作添加剂。

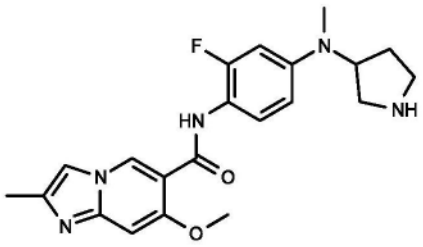
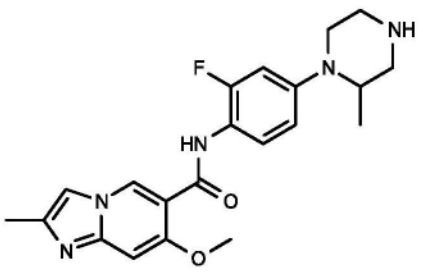
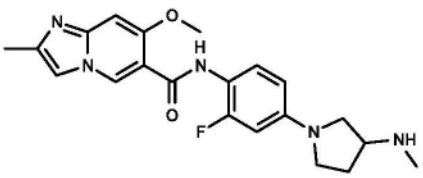
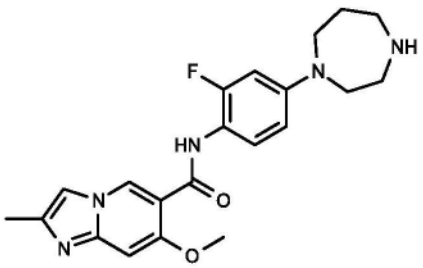
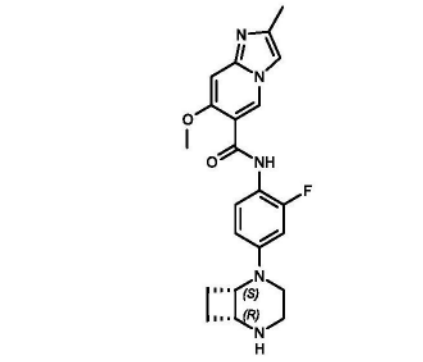
[1013] 仪器:装备有DAD和质量检测器的Agi lent 1260Infini ty系统柱:Waters Sunfire C18 OBD制备型柱,100A、5μm、19mm×100mm联合SunFire C18制备型Guard Cartridge,100A、10μm、19mm×10mm

[1014] 表2.使用与实施例45中所描述的方法类似的方法制备以下化合物。

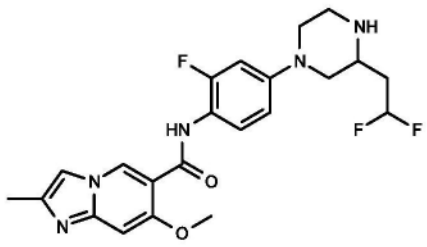
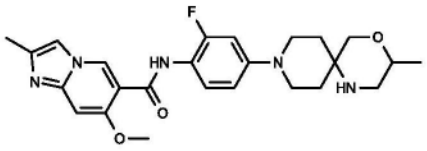
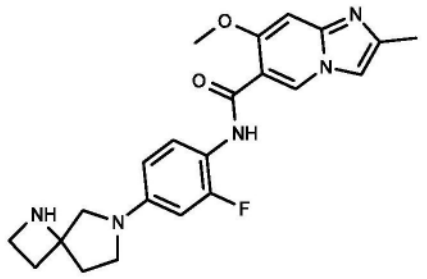
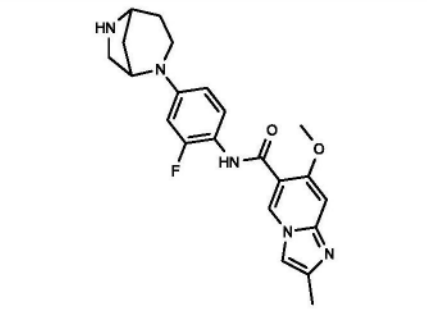
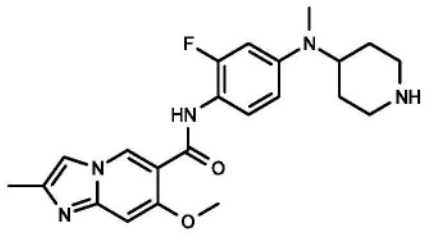
[1015]

	7-甲氧基-2-甲基-N-[6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 118)
	7-甲氧基-2-甲基-N-[6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 119)
	N-(4-(氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 180)
	N-(2-氟-4-(3-甲基哌嗪-1-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 179)

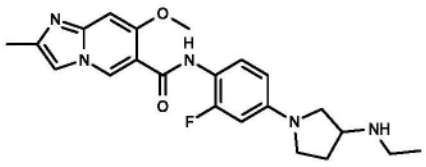
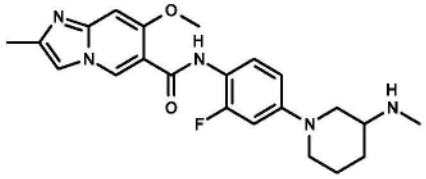
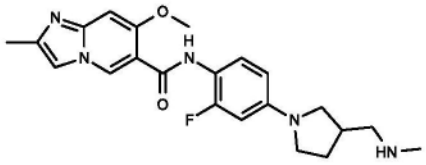
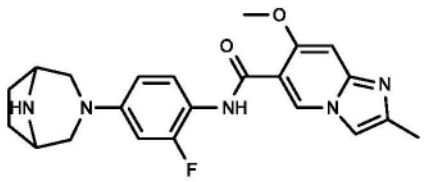
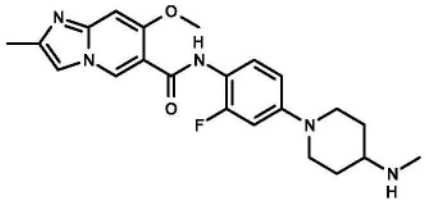
[1016]

	N-(2-氟-4-(甲基(吡咯烷-3-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 178)
	N-(2-氟-4-(2-甲基哌嗪-1-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 177)
	N-(2-氟-4-(3-(甲氨基)吡咯烷-1-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 176)
	N-(4-(1,4-二氮杂环庚-1-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 175)
	rac-N-(4-((1R,6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛-2-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 174)

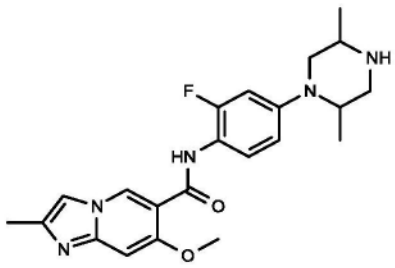
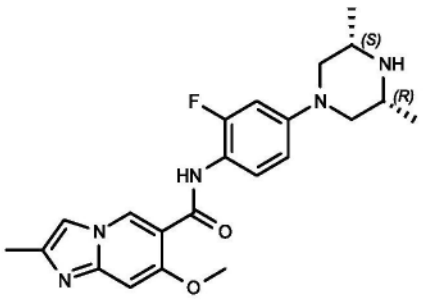
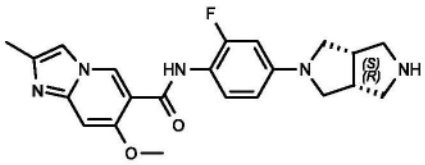
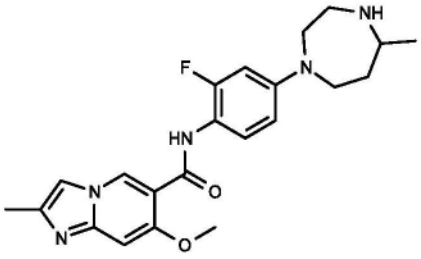
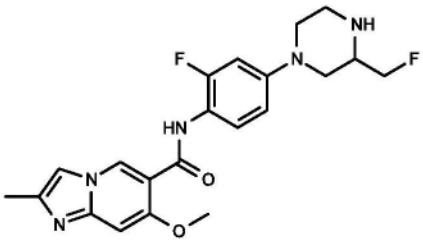
[1017]

	N-(4-(3-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物173)
	N-(2-氟-4-(3-甲基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物172)
	N-(2-氟-4-(1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物171)
	N-(4-(2,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-2-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物170)
	N-(2-氟-4-(甲基(哌啶-4-基)氨基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物169)

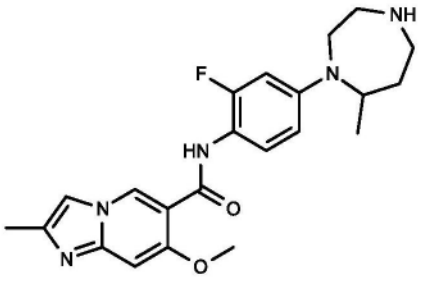
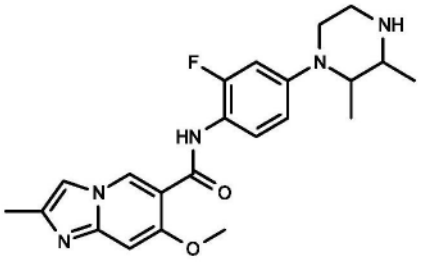
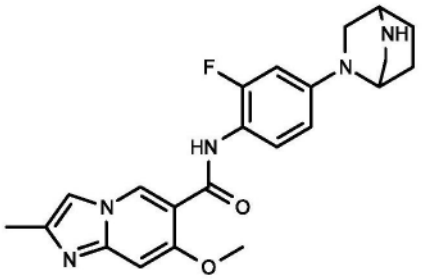
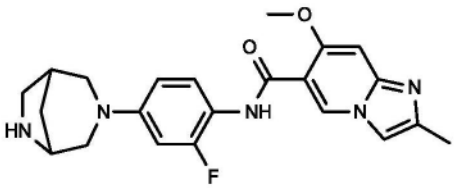
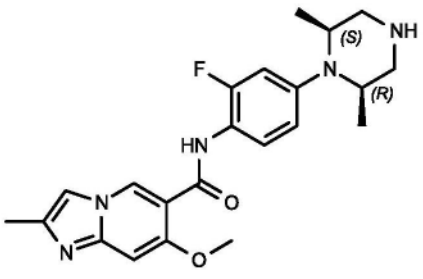
[1018]

	N-(4-(3-(乙氨基)吡咯烷-1-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 168)
	N-(2-氟-4-(3-(甲氨基)哌啶-1-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 167)
	N-(2-氟-4-(3-((甲氨基)甲基)吡咯烷-1-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 166)
	N-(4-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 165)
	N-(2-氟-4-(4-(甲氨基)哌啶-1-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 164)

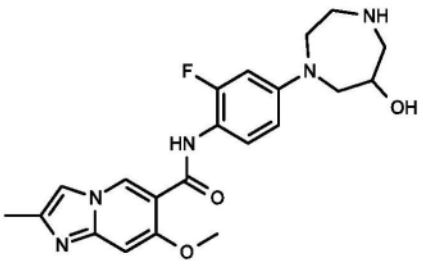
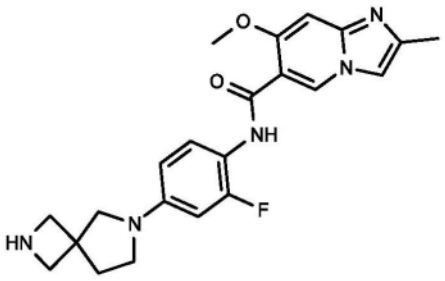
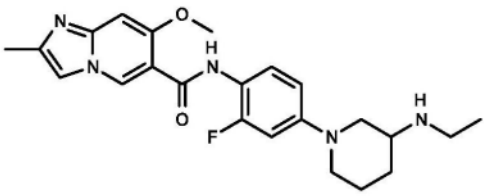
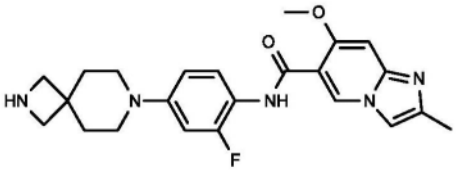
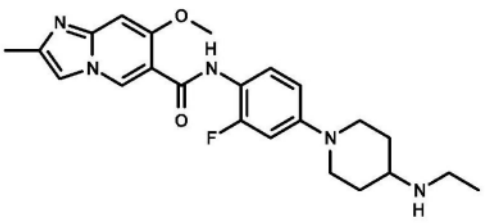
[1019]

	N-(4-(2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 163)
	N-(4-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 162)
	N-(2-氟-4-((3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 161)
	N-(2-氟-4-(5-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 160)
	N-(2-氟-4-(3-(氟甲基)哌嗪-1-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 159)

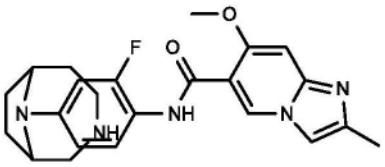
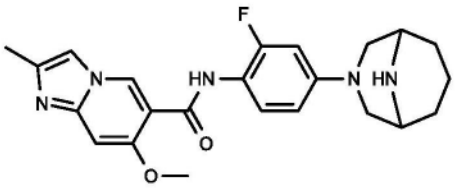
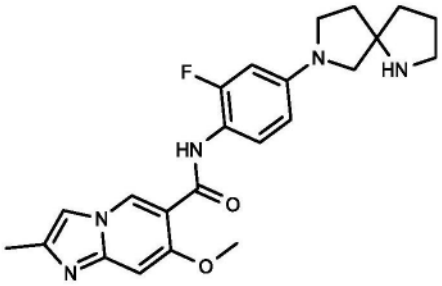
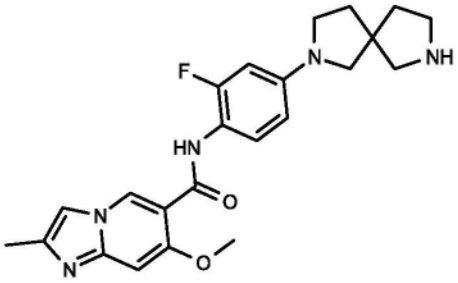
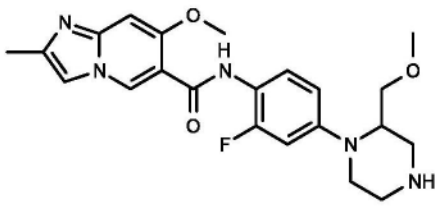
[1020]

	N-(2-氟-4-(7-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 158)
	N-(4-(2,3-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 157)
	N-(4-(2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 156)
	N-(4-(3,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 155)
	N-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 154)

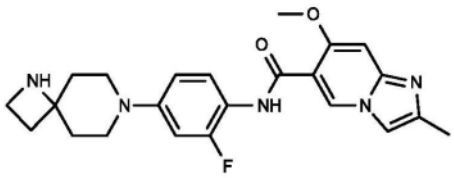
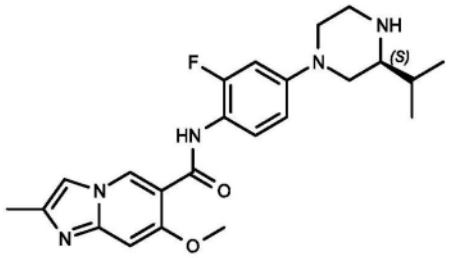
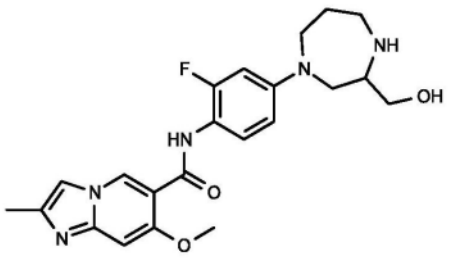
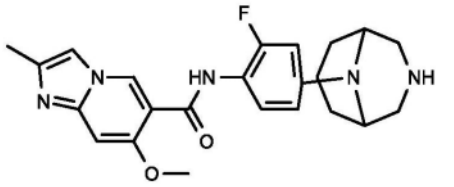
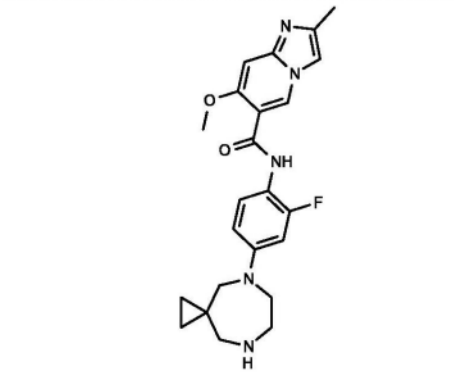
[1021]

	N-(2-氟-4-(6-羟基-1,4-二氮杂环庚-1-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 153)
	N-(2-氟-4-(2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 152)
	N-(4-(3-(乙氨基)哌啶-1-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 151)
	N-(2-氟-4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 150)
	N-(4-(4-(乙氨基)哌啶-1-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 149)

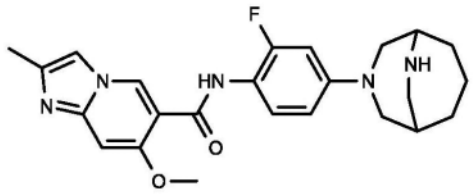
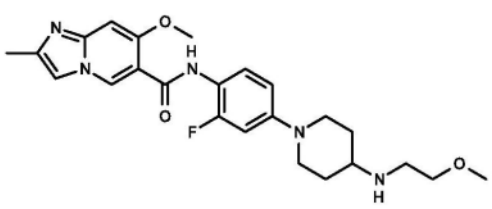
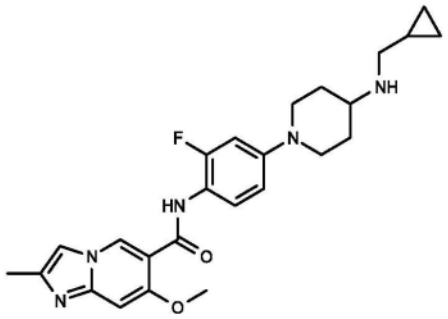
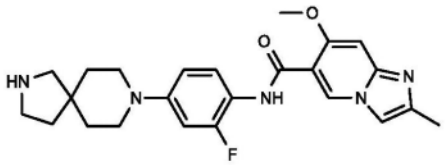
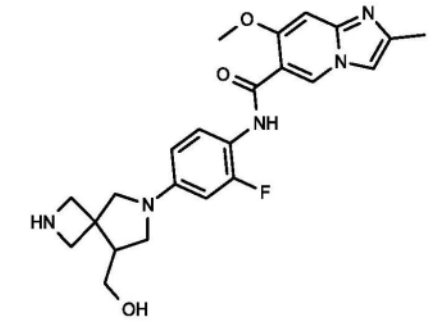
[1022]

	N-(4-(3,9-二氮杂双环[4.2.1]壬-9-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物148)
	N-(4-(3,9-二氮杂双环[3.3.1]壬-3-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物147)
	N-(2-氟-4-(1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物146)
	N-(2-氟-4-(2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物145)
	N-(2-氟-4-(2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物144)

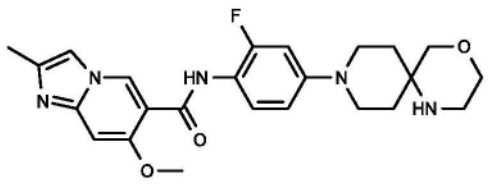
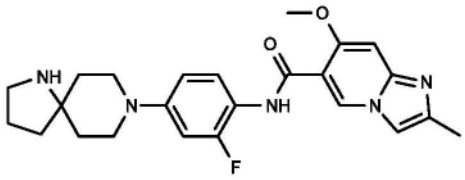
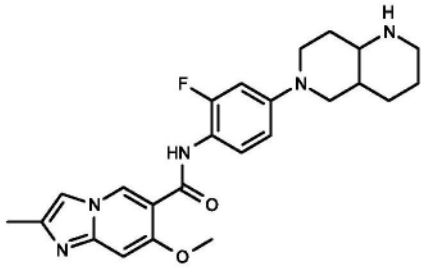
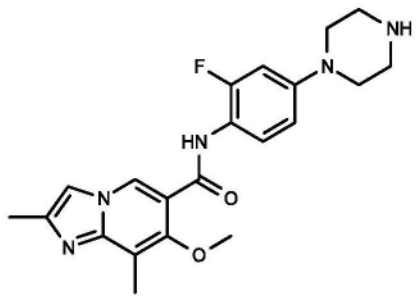
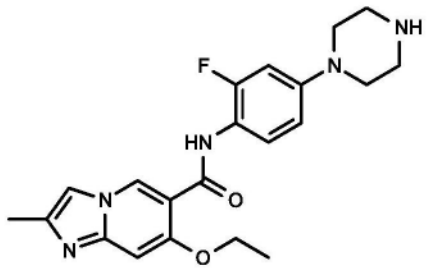
[1023]

	N-(2-氟-4-(1,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 143)
	(S)-N-(2-氟-4-(3-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 142)
	N-(2-氟-4-(3-(羟甲基)-1,4-二氮杂环庚-1-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 141)
	N-(4-(3,9-二氮杂双环[3.3.1]壬-9-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 140)
	N-(2-氟-4-(5,8-二氮杂螺[2.6]壬-5-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 139)

[1024]

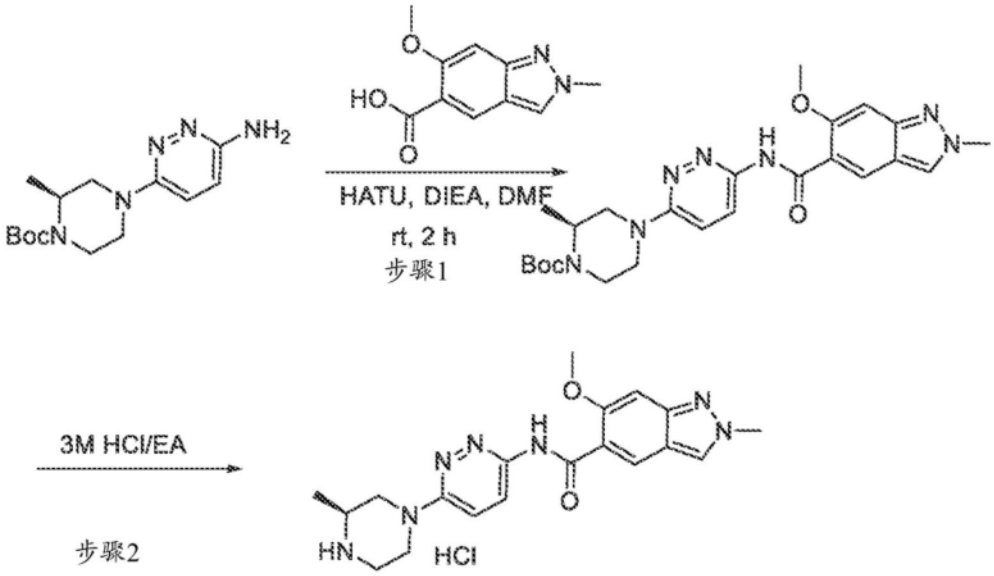
	N-(4-(3,9-二氮杂双环[3.3.2]癸-3-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 138)
	N-(2-氟-4-(4-((2-甲氧基乙基)氨基)哌啶-1-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 137)
	N-(4-(4-((环丙基甲基)氨基)哌啶-1-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 136)
	N-(2-氟-4-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 135)
	N-(2-氟-4-(8-(羟甲基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物 134)

[1025]

	N-(2-氟-4-(4-氧杂-1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物133)
	N-(2-氟-4-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物132)
	N-(2-氟-4-(八氢-1,6-萘啶-6(2H)-基)苯基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物131)
	N-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-7-甲氧基-2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物127)
	7-乙氧基-N-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物126)

[1026] 实施例46.(S)-6-甲氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐(化合物200)的合成

[1027]



[1028] 步骤1:(S)-4-(6-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

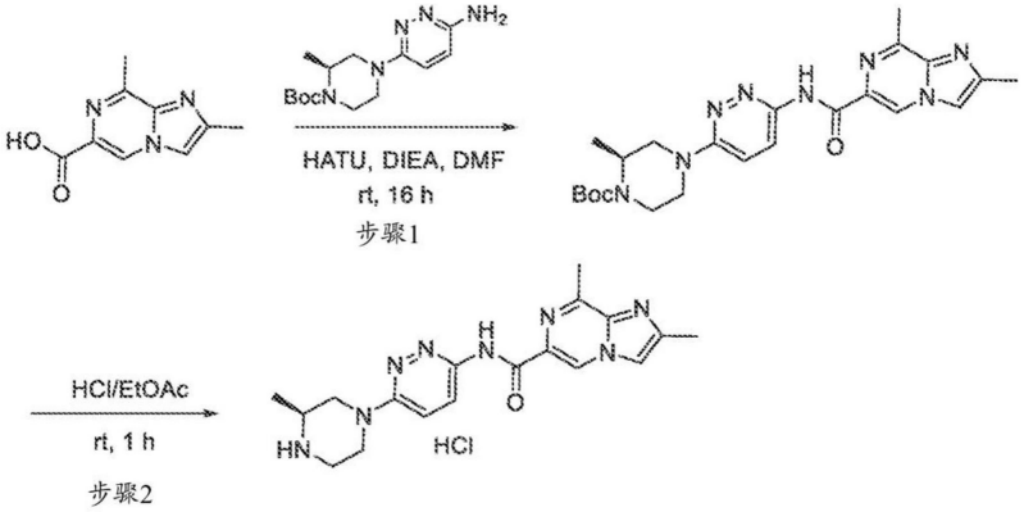
[1029] 向6-甲氧基-2H-吲唑-5-甲酸(72mg,0.35mmol)和(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.35mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加HATU(267mg,0.7mmol)、DIEA(226mg,1.75mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。浓缩后,通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/CH_3CN)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(50mg,Y:30.5%)。ESI-MS(M+H)+:482.1。

[1030] 步骤2:(S)-6-甲氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐的制备

[1031] 将(S)-4-(6-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.145mmol)于3M HCl/EA(4mL)中的混合物在rt下搅拌2h。过滤沉淀并真空干燥固体,以得到呈黄色固体的标题产物(19mg,Y:44.2%)。ESI-MS(M+H)+:382.0。^1H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.52(s,1H),8.47(s,1H),8.25-8.18(m,2H),7.19(s,1H),4.49(d,J=14.0Hz,2H),4.23(s,3H),4.10(s,3H),3.61-3.46(m,3H),3.33-3.31(m,2H),1.44(d,J=7.2Hz,3H)。

[1032] 实施例47.(S)-2,8-二甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺盐酸盐(化合物201)的合成

[1033]



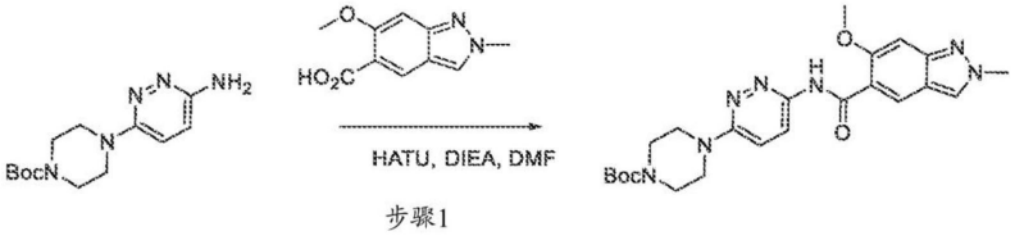
[1034] 步骤1:(S)-4-(6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1035] 在rt下,向2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸(50mg,0.26mmol)、(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(84mg,0.28mmol)和DIEA(100mg,0.78mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加HATU(128mg,0.33mmol)。将混合物在rt下搅拌16小时。将反应混合物用EA/水(50mL,1:1)处理。分离有机相并将水相用EA(50mL×1)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥。浓缩后,通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/CH_3CN)纯化粗材料,以得到呈灰白色固体的标题产物(15mg,Y:12%)。ESI-MS(M+H)+:467.2。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.78(s,1H),8.40(d,J=9.8Hz,1H),7.51(s,1H),7.07(d,J=9.8Hz,1H),4.35-4.07(m,2H),3.95-3.92(m,2H),3.30 -3.25(m,2H),3.09-3.07(m,1H),2.83(s,3H),2.47(s,3H),1.42(s,9H),1.16(d,J=6.8Hz,3H)。

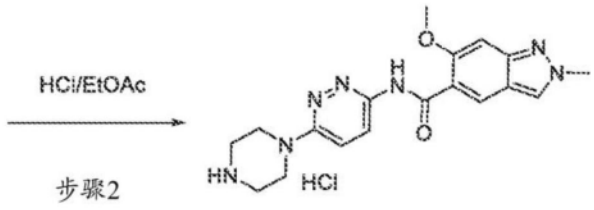
[1036] 步骤2:(S)-2,8-二甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺盐酸盐的制备

[1037] 在0℃下,向(S)-4-(6-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(15mg,0.03nmol)于EA(1mL)中的溶液中添加HCl-EA(3M,1.0mL),并且使混合物升温至rt并搅拌1h。通过过滤收集固体并用EA(2mL×3)洗涤。将固体在55℃下和在真空下干燥,以得到呈浅灰色固体的标题产物(5mg,产率:45%)。ESI-MS(M+H)+:367.0。^1H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.48(d,J=4.4Hz,1H),8.56(d,J=9.9Hz,1H),8.29(d,J=3.9Hz,1H),8.14-8.07(m,1H),4.50(d,J=13.8Hz,2H),3.57-3.51(m,3H),3.37-3.35(m,2H),3.03(s,3H),2.68(s,3H),1.45(d,J=6.5Hz,3H)。

[1038] 实施例48. 6-甲氧基-2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐(化合物202)的合成



[1039]



[1040] 步骤1:4-(6-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

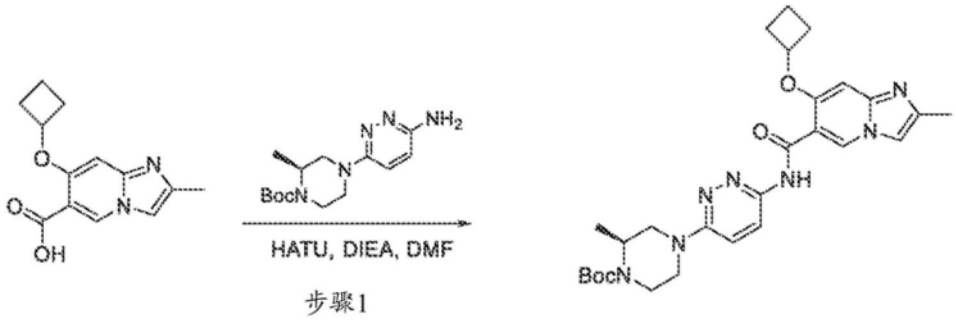
[1041] 在rt下,向6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(120mg,0.58mmol)、4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(180mg,0.64mmol)和DIEA(224mg,1.74mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加HATU(286mg,0.75mmol)。将混合物在rt下搅拌2小时。将反应混合物用EA/水(50mL,1:1)处理。分离有机相并将水相用EA(50mL×1)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥。浓缩后,通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/CH_3CN)纯化粗材料,以得到呈灰白色固体的标题产物(60mg,Y:22%)。ESI-MS(M+H)+:468.2。

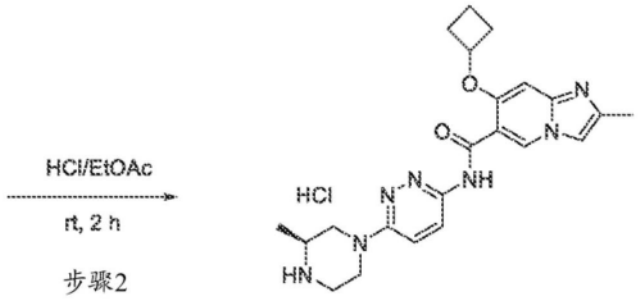
[1042] 步骤2:6-甲氧基-2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐的制备

[1043] 在0℃下,向4-(6-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.107nmol)于EA(1mL)中的溶液中添加HCl/EA(3M,1.0mL),并且升温至rt持续1h。通过过滤收集固体并用EA(2mL×3)洗涤。真空浓缩固体,以得到呈黄色固体的标题产物(15mg,产率:37%)。ESI-MS(M+H)+:368.1。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.98(s,1H),9.53(s,2H),8.47(s,1H),8.38(d,J=9.8Hz,1H),8.30(s,1H),7.76(d,J=9.7Hz,1H),7.15(s,1H),4.15(s,3H),3.98(br s,3H),3.88(br s,4H),3.24(s,4H)。

[1044] 实施例49.(S)-7-环丁氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐(化合物203)的合成

[1045]





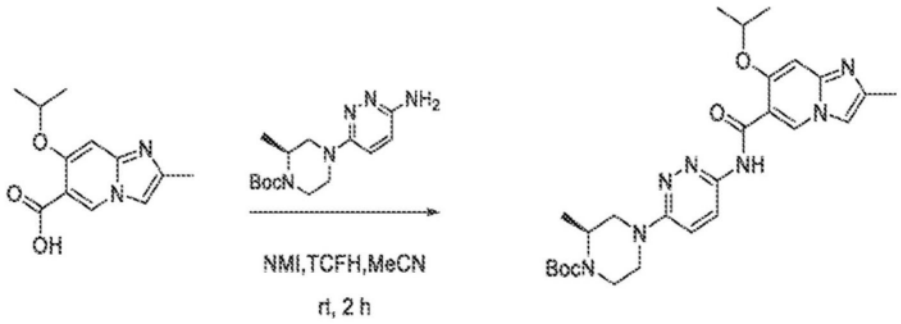
[1046] 步骤1:(S)-4-(6-(7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1047] 向7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(95mg,0.38mmol)和(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(85mg,0.29mmol)于DMF(3mL)中的混合物中添加HATU(165mg,0.44mmol)和DIPEA(112mg,0.87mmol)。将混合物在RT下搅拌过夜。将水(10mL)添加至混合物中并过滤,通过制备型HPLC(于水中的0.05% NH_3H_2O/CH_3CN)纯化粗产物,以得到呈黄色固体的标题产物(15mg,Y:9.9%)。ESI-MS(M+H)+:522.3。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.68(s,1H),8.98(s,1H),8.42(d,J=9.8Hz,1H),7.30(s,1H),7.00(d,J=9.9Hz,1H),6.83(s,1H),4.97-4.87(m,1H),4.38(s,1H),4.17(d,J=12.2Hz,1H),4.05-3.94(m,2H),3.36-3.25(m,2H),3.11-3.03(m,1H),2.69-2.62(m,2H),2.50-2.44(m,2H),2.44(s,3H),2.00-1.96(m,1H),1.86-1.84(m,1H),1.49(s,9H),1.23(d,J=6.7Hz,3H)。

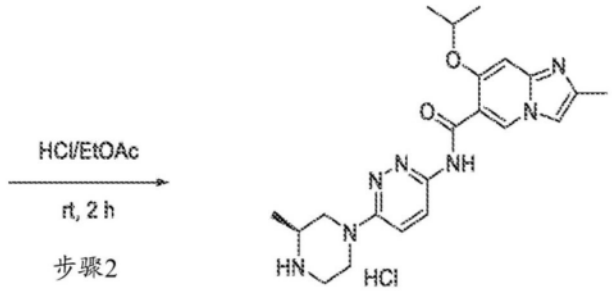
[1048] 步骤2:(S)-7-环丁氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐的制备

[1049] 将(S)-4-(6-(7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(15mg,0.029mmol)于3M EtOAc/HCl(2mL)中的混合物在rt下搅拌2h。浓缩后,将残余物溶解于水(5mL)中并冻干,以得到呈黄色固体的标题产物(11.2mg,Y:85.1%)。ESI-MS(M+H)+:422.2。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.19(s,1H),8.51(d,J=10.0Hz,1H),8.01(d,J=10.1Hz,1H),7.85(s,1H),7.15(s,1H),5.15-5.09(m,1H),4.51-4.39(m,2H),3.64-3.52(m,3H),3.41-3.33(m,2H),2.70-2.59(m,2H),2.51(s,3H),2.43-2.31(m,2H),2.02 -1.95(mz,1H),1.89-1.82(m,1H),1.45(d,J=6.6Hz,3H)。

[1050] 实施例50.(S)-7-异丙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物204)的合成



[1051] 步骤1



步骤2

[1052] 步骤1:(S)-4-(6-(7-异丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

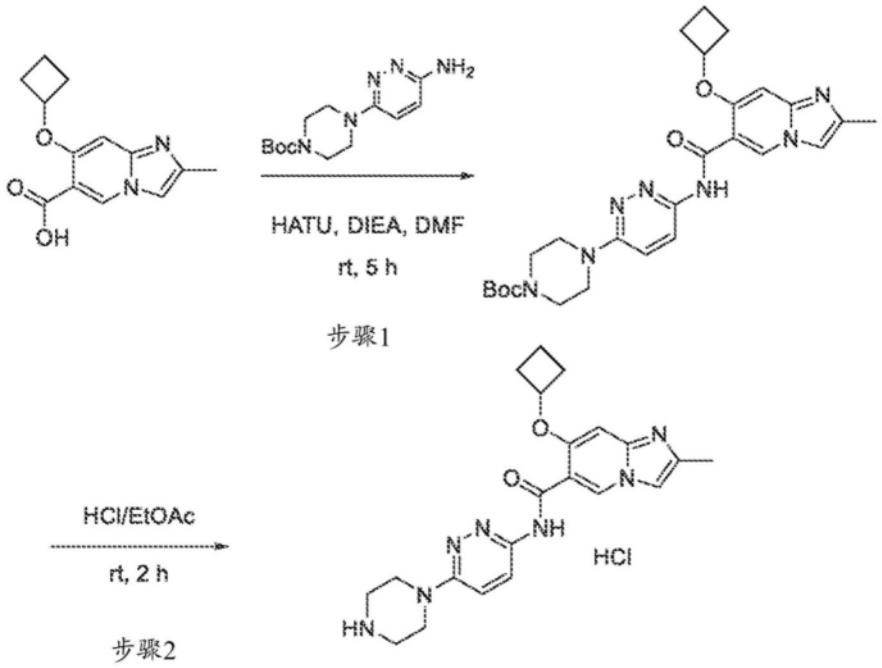
[1053] 在rt下,向7-异丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸(100mg,0.427mmol)、(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(125mg,0.427mmol)和NMI(105mg,1.281mmol)于MeCN(5mL)中的搅拌溶液中添加TCFH(180mg,0.641mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。将反应混合物用EA/水(50mL,1:1)处理。分离有机相并将水相用EA(50mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥。浓缩后,通过制备型HPLC(于水中的0.05% $NH_3.H_2O/CH_3CN$)纯化粗材料,以得到呈灰白色固体的标题产物(60mg,Y:27%)。ESI-MS(M+H)+:510.3。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.71(s,1H),9.01(s,1H),8.41(d,J=9.8Hz,1H),7.30(s,1H),7.13(s,1H),7.02-6.98(m,1H),4.94-4.86(m,1H),4.17(d,J=12.8Hz,1H),4.04-3.95(m,2H),3.36-3.27(m,2H),3.11-3.03(m,1H),2.48(s,3H),2.01(s,1H),1.62(s,3H),1.61(s,3H),1.49(s,9H),1.22(d,J=6.7Hz,3H)。

[1054] 步骤2:(S)-7-异丙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备

[1055] 向(S)-4-(6-(7-异丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(60mg,0.177mmol)于EA(1mL)中的溶液中添加3M HCl/EA(1mL),将混合物在r.t下搅拌2h。通过过滤收集固体并用EA(3mL×3)洗涤三次,以得到呈盐酸盐形式的标题化合物(25mg,产率:52%)。ESI-MS(M+H)+:410.1。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.23(s,1H),9.97-9.75(m,2H),9.26(s,1H),8.29(d,J=9.3Hz,1H),7.98(s,1H),7.75(d,J=10.0Hz,1H),7.37(s,1H),5.06-4.97(m,1H),4.45-4.33(m,2H),3.51-3.42(m,1H),3.36(d,J=12.3Hz,2H),3.27-3.17(m,1H),3.14-3.03(m,1H),2.46(s,3H),1.41(d,J=6.0Hz,6H),1.35(d,J=6.4Hz,3H)。

[1056] 实施例51. 7-环丁氧基-2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐(化合物205)的合成

[1057]



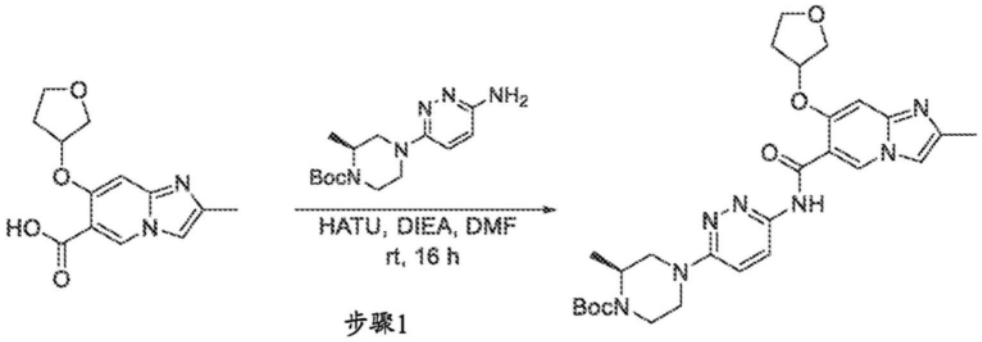
[1058] 步骤1:4-(6-(7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1059] 向4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.358mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(133mg,0.54mmol)、DIEA(140mg,1.07mmol)和HATU(205mg,0.54mmol)。将混合物在rt下搅拌5h并用水(10mL)淬灭。过滤沉淀并通过C18闪蒸(于水中的0.1% FA/CH3CN)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(11mg,6%)。ESI-MS(M+H)+:508.2。

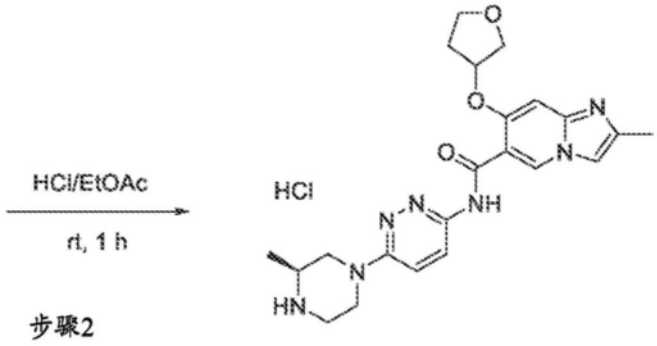
[1060] 步骤2:7-环丁氧基-2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐的制备

[1061] 在rt下,向4-(6-(7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(11mg,0.02mmol)的溶液中添加3M HCl/EA(5mL)。将混合物在rt下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩,并且将固体用EA洗涤并干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(2mg,产率:22.7%)。ESI-MS(M+H)+:408.0。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.20(s,1H),8.50(d,J=9.9Hz,1H),7.98-7.91(m,1H),7.85(s,1H),7.15(s,1H),5.18-5.07(m,1H),4.00(br.s,4H),3.48-3.41(m,4H),2.71-2.60(m,2H),2.50(s,3H),2.44-2.31(m,2H),2.01-1.96(m,1H),1.92-1.81(m,1H)。

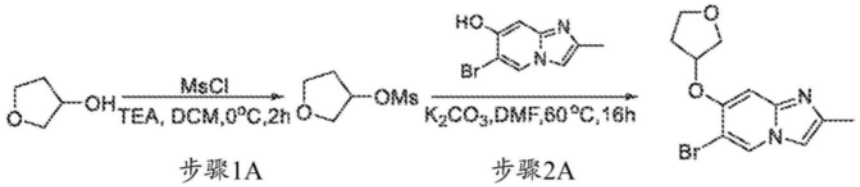
[1062] 实施例52. 2-甲基-N-(6-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐(化合物206)



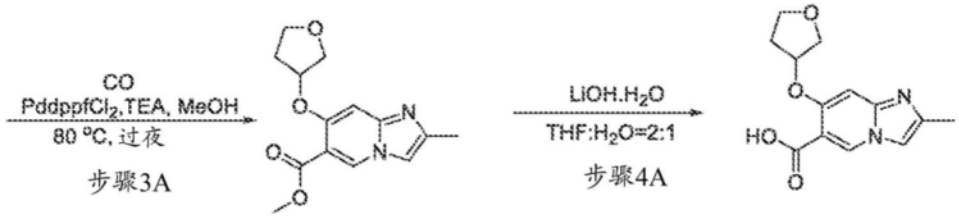
[1063]



[1064] 2-甲基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸的制备



[1065]



[1066] 步骤1A:甲磺酸四氢呋喃-3-基酯的制备

[1067] 在0℃下,向四氢呋喃-3-醇(4.0g,45.4mmol)于DCM(50mL)中的溶液中添加TEA(13.6g,136mmol)和MsCl(6.2g,54.5mmol),将混合物在RT下搅拌2h。TLC(MeOH:DCM=1:4,R_f=0.3)显示反应完成。将混合物用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,以得到粗材料并通过用PE:EtOAc=1:2洗脱的硅胶柱色谱纯化,以得到呈无色油状物的标题化合物(6.5g,粗材料)。

[1068] 步骤2A:6-溴-2-甲基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶的制备

[1069] 向6-溴-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-醇(650mg,粗材料)于DMF(10mL)中的溶液中添加K_2CO_3(3.15g,23.2mmol)和甲磺酸四氢呋喃-3-基酯(2.86g,17.2mmol),将混合物在60℃下搅拌16h。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液。通过用MeCN:H_2O=20%至60%洗脱的C18柱色谱纯化粗材料,以得到呈灰色固体的标题化合物(500mg,对于两个步骤为37.4%)。ESI-MS(M+H)$^+$:296.8。

[1070] 1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.16(s,1H),7.15(s,1H),6.78(s,1H),5.01-4.91(m,1H),4.11-4.05(m,2H),4.05-3.99(m,1H),3.97-3.90(m,1H),2.39(s,3H),2.30-2.21(m,2H)。

[1071] 步骤3A:2-甲基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯的制备

[1072] 向6-溴-2-甲基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶(480mg,1.62mmol)于MeOH(50mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(237mg,0.32mmol)和TEA(1.64g,16.2mmol),向混合物中充入CO三次并在80℃下和CO气球下搅拌过夜。过滤混合物并浓缩滤液,以得到呈灰色固体的标题化合物(粗材料400mg,89.4%产率)。ESI-MS(M+H)$^+$:277.2。

[1073] 步骤4A:2-甲基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸的制备

[1074] 向2-甲基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(粗材料400mg,1.45mmol)于THF(8mL)和H_2O(4mL)中的溶液中添加LiOH(174mg,7.2.mmol),将混合物在RT下搅拌1h。将混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。将水相用1M HCl调整至pH=2并通过用MeCN:H_2O(0.1% FA)=0%至15%洗脱的C18柱色谱纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(270mg,70.8%),ESI-MS(M+H)$^+$:263.0

[1075] 步骤1:(2S)-2-甲基-4-(6-(2-甲基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

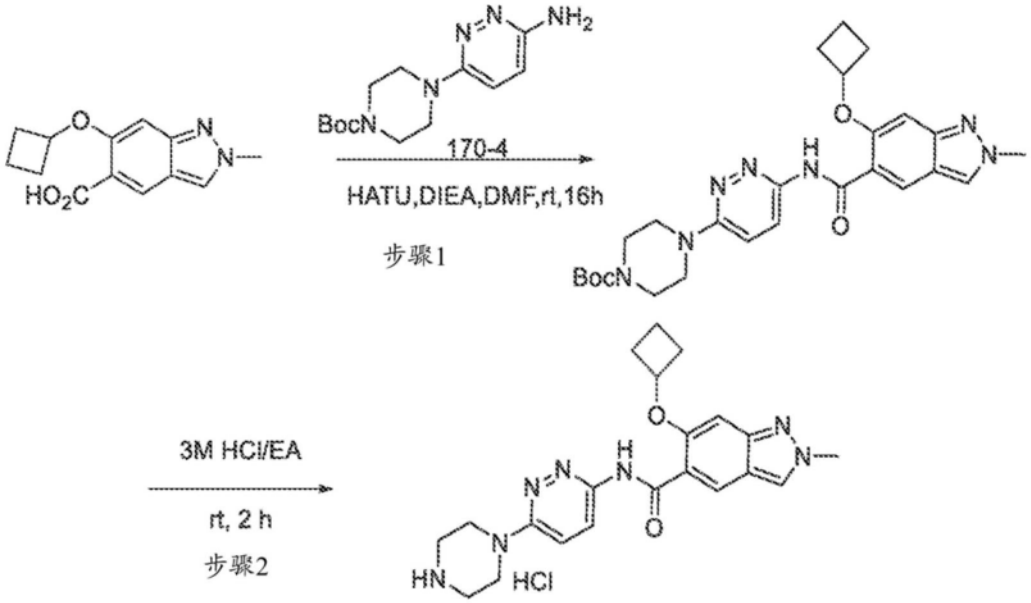
[1076] 向2-甲基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(100mg,0.38mmol)和(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(111mg,0.38mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加DIPEA(147mg,1.14mmol)和HATU(216mg,0.57mmol),将混合物在RT下搅拌16h。通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/CH_3CN)纯化混合物,以得到呈灰色固体的标题化合物(70mg,34.1%)。ESI-MS(M+H)+:538.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.61(s,1H),9.06(s,1H),8.21(d,J=9.8Hz,1H),7.67(s,1H),7.42(d,J=9.9Hz,1H),7.02(s,1H),5.34(br s,1H),4.27-4.16(m,2H),4.09-4.06(m,1H),3.98-3.95(m,3H),3.87-3.77(m,2H),3.23-3.15(m,2H),2.99-2.88(m,1H),2.42-2.34(m,1H),2.30(s,3H),2.22-2.13(m,1H),1.44(s,9H),1.13(d,J=6.7Hz,3H)。

[1077] 步骤2:2-甲基-N-(6-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐的制备

[1078] 将(2S)-2-甲基-4-(6-(2-甲基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(70mg,0.13mmol)于3M HCl/EtOAc(3mL)中的溶液在RT下搅拌1h。过滤沉淀,用EtOAc(1mL)洗涤并干燥,以得到呈黄色固体的标题化合物(50mg,82.2%)。ESI-MS(M+H)+:438.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.18(s,1H),9.77-9.68(m,2H),9.25(s,1H),8.26(d,J=8.8Hz,1H),7.98(s,1H),7.68(d,J=9.8Hz,1H),7.34(s,1H),4.38(t,J=12.6Hz,2H),3.96(br s,2H),3.88-3.75(m,2H),3.45-3.30(m,3H),3.22-2.87(m,3H),2.46(s,3H),2.39-2.30(m,1H),2.19-2.07(m,1H),1.34(d,J=6.4Hz,3H)。

[1079] 实施例53. 6-环丁氧基-2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺HCl盐(化合物207)的合成

[1080]



[1081] 步骤1:4-(6-(6-环丁氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

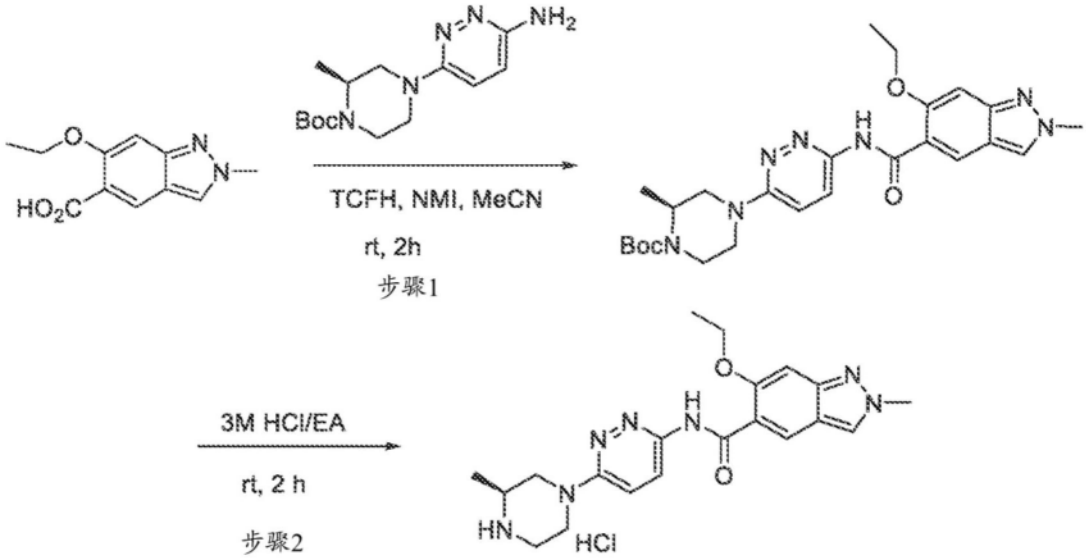
[1082] 在rt下,向6-环丁氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(40mg,0.14mmol)、4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(40mg,0.14mmol)和DIEA(55mg,0.429mmol)于DMF(1mL)中的搅拌溶液中添加HATU(70mg,0.18mmol)。将混合物搅拌16h。将反应混合物用水(10mL)稀释,用EA(25mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在减压下浓缩后,通过制备型HPLC(于水中的0.1%$NH_3.H_2O$/CH3CN)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(34mg,Y:47.2%)。ESI-MS(M+H)+:508.3

[1083] 步骤2:6-环丁氧基-2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺HCl盐的制备

[1084] 在RT下,向4-(6-(6-环丁氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(20mg,0.04mmol)于EA(2mL)中的溶液中添加HCl/EA(3M,2mL),并且使混合物升温至rt并搅拌2h。浓缩后,将固体用EA(3mL×3)洗涤三次,并且在真空下干燥,以得到呈浅黄色固体的标题产物(9mg,产率:60%)。^1H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.52(d,J=8.8Hz,2H),8.25-8.15(m,2H),7.00(s,1H),5.02-4.98(m,1H),4.25(s,3H),4.05-4.00(m,4H),3.48-3.43(m,4H),2.68-2.59(m,2H),2.36-2.25(m,2H),1.99-1.81(m,2H)。ESI-MS(M+H)+:408.1。

[1085] 实施例54.(S)-6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺HCl盐(化合物208)的合成

[1086]



[1087] 步骤1:(S)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1088] 向6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(1g,4.545mmol)和(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.3g,4.545mmol)于MeCN(10mL)中的溶液中添加NMI(1.1g,13.635mmol)和TCFH(1.9g,6.815mmol),将混合物在RT下搅拌2h。过滤沉淀,以得到呈灰色固体的标题化合物(1g,45.4%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.94(s,1H),8.72(s,1H),8.53-8.50(m,1H),8.00(s,1H),7.09(s,1H),7.03-6.98(m,1H),4.49-4.22(m,2H),4.20(s,3H),4.03-3.94(m,2H),3.48(br.s,2H),3.32-3.25(m,2H),3.09-3.01(m,1H),1.70(t,J=7.0Hz,3H),1.49(s,9H),1.23(d,J=6.7Hz,3H)。ESI-MS(M+H)+:496.0。

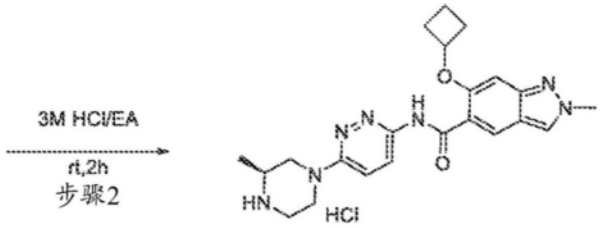
[1089] 步骤2:(S)-6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺HCl盐的制备

[1090] 将(S)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1g,2.02mmol)于3M HCl/EtOAc(10mL)中的溶液在RT下搅拌2h。过滤沉淀,用EtOAc(1mL)洗涤,以得到呈黄色固体的标题化合物(740mg,85.4%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.12(s,1H),9.79(d,J=31.1Hz,2H),8.53-8.41(m,2H),8.36(s,1H),7.88(d,J=9.9Hz,1H),7.14(s,1H),4.39(t,J=14.0Hz,2H),4.30-4.23(m,2H),4.15(s,3H),3.53-3.10(m,5H),1.48(t,J=6.9Hz,3H),1.34(d,J=6.4Hz,3H)。ESI-MS(M+H)+:396.1。

[1091] 实施例55.(S)-6-环丁氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺HCl盐(化合物209)的合成



[1092]



[1093] 步骤1:(S)-4-(6-(6-环丁氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

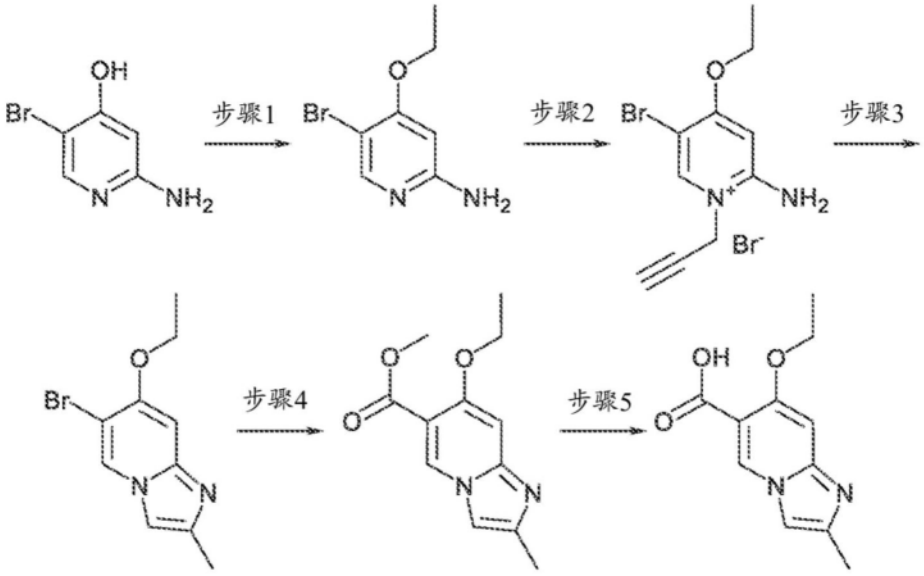
[1094] 向6-环丁氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(100mg,0.406mmol)和(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(120mg,0.406mmol)于DMF(6mL)中的溶液中添加DIEA(157mg,1.218mmol)和HATU(200mg,0.528mmol),将混合物在RT下搅拌16h。通过制备型HPLC(于水中的0.1% $NH_3.H_2O/CH_3CN$)纯化混合物,以得到呈灰色固体的标题化合物(110mg,52.3%产率)。ESI-MS(M+H)+:522.2

[1095] 步骤2:(S)-6-环丁氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺HCl盐的制备

[1096] 将(S)-4-(6-(6-环丁氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.19mmol)于3MHCl/EtOAc(4mL)中的溶液在RT下搅拌2h。过滤沉淀,用EtOAc(1mL)洗涤并干燥,以得到呈黄色固体的标题化合物(66mg,82.5%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.14(s,1H),10.00-9.84(m,2H),8.51-8.43(m,2H),8.36(s,1H),7.94(d,J=10.0Hz,1H),6.94(s,1H),4.99-4.90(m,1H),4.46-4.35(m,2H),4.15(s,3H),3.59-3.48(m,1H),3.42-3.28(m,3H),3.19-3.08(m,1H),2.60-2.54(m,2H),2.26-2.15(m,2H),1.90-1.81(m,1H),1.73(d,J=9.6Hz,1H),1.35(d,J=6.2Hz,3H)。ESI-MS(M+H)+:422.1。

[1097] 实施例56.N-(6-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基哒嗪-3-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物210)

[1098] 起始材料:7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸的制备

[1099] 

[1100] 步骤1:5-溴-4-乙氧基吡啶-2-胺的制备

[1101] 向2-氨基-5-溴吡啶-4-醇(20.8g,110.05mmol)和碳酸钾(30.42g,220.09mmol)于DMF(100mL)中的混合物中添加碘乙烷(20.6g,132.06mmol),并且将反应混合物在r.t.下搅拌两天。将所得混合物倒入水(200mL)中并用EtOAc(2×100mL)萃取。将有机层用H_2O(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并蒸发,以得到粗5-溴-4-乙氧基吡啶-2-胺(11.4g,Y:43%),其不经纯化即用于下一步骤中。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.80(s,1H),6.01(s,1H),6.00(br s,2H)4.02(q,J=7.1Hz,2H),1.33(t,J=6.9Hz,3H)。

[1102] 步骤2:2-氨基-5-溴-4-乙氧基-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-1-鎓溴化物的制备

[1103] 将5-溴-4-乙氧基吡啶-2-胺(11.4g,52.52mmol)、3-溴丙-1-炔(7.5g,63.02mmol)和2-丙醇(200mL)添加至具有橡胶隔片的圆底烧瓶中并在80℃下剧烈搅拌6小时。之后,使混合物冷却至室温并在高真空下移除过量的溶剂/3-溴丙炔。2-氨基-5-溴-4-乙氧基-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-1-鎓溴化物的所得粗残余物(18.0g,Y:86.7%)不经纯化即用于下一步骤中。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.53(br s,3H),6.66(s,1H),5.00(d,J=2.6Hz,2H),4.22(q,J=7.1Hz,2H),3.82-3.67(m,1H),1.38(t,J=6.9Hz,3H)。

[1104] 步骤3:6-溴-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶的制备

[1105] 在5分钟的时段内,向氢氧化钠(2.57g,64.28mmol)于去离子H_2O(100mL)中的搅拌溶液中添加2-氨基-5-溴-4-乙氧基-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-1-鎓溴化物(18.0g,53.57mmol),并且将反应混合物在r.t.下搅拌30min。添加后,溶液相立即变黄并且黄色油状物开始分散为明显的分离相。随后将油状产物用EtOAc(2×60mL)萃取,经无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈淡黄色固体的6-溴-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(15.1g,Y:93.9%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.73(d,J=2.6Hz,1H),7.40(d,J=2.6Hz,1H),6.88(d,J=2.6Hz,1H),4.09(q,J=7.1Hz,2H),2.23(s,3H),1.36(t,J=6.9Hz,3H)。

[1106] 步骤4:7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸酯的制备

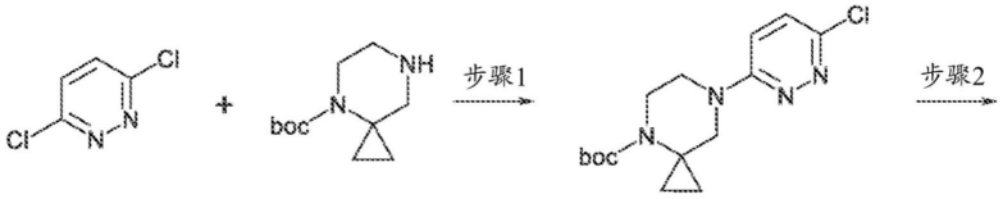
[1107] 将6-溴-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(15.1g,59.19mmol)溶解于MeOH(100mL)中,并且添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)-二氯甲烷加成物(966.71mg,1.18mmol),接着添加三乙胺(11.98g,118.38mmol)。将反应混合物转移至高压釜中,并且在130℃下和CO压力(40巴)下搅拌过夜。随后蒸发MeOH并将残余物分配于水

(100mL)与EtOAc(200mL)之间。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥并在减压下蒸发,以得到粗7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(12.5g,Y:72.1%),其不经纯化即用于下一步骤中。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.92(s,1H),7.55(s,1H),6.85(s,1H),4.07(q,J=7.1Hz,2H),3.78(s,3H),2.24(s,3H),1.33(t,J=6.9Hz,3H)。

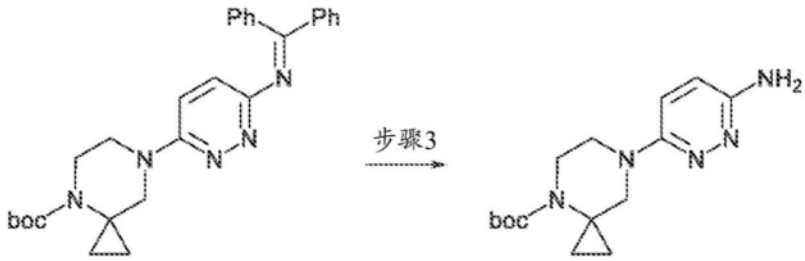
[1108] 步骤5:7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸的制备

[1109] 将7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(12.5g,53.36mmol)和氢氧化钾(4.49g,80.05mmol)的混合物在甲醇(80mL)和H_2O(60mL)的混合物中搅拌过夜。将所得混合物在减压下浓缩,以移除甲醇,并且将所得水溶液用1N HCl中和至pH=5以沉淀羧酸。通过过滤分离7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(6.0g,Y:48.5%),干燥并不经进一步纯化直接用于下一步骤中。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.85(s,1H),7.52(s,1H),6.81(s,1H),4.06(q,J=7.1Hz,2H),2.24(s,3H),1.33(t,J=6.9Hz,3H)。

[1110] 起始材料:7-(6-氨基哒嗪-3-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯的制备



[1111]



[1112] 步骤1:7-(6-氯哒嗪-3-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯的制备

[1113] 将于无水甲苯(10mL)中的3,6-二氯哒嗪(842.11mg,5.65mmol)用4-Boc-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷(1.2g,5.65mmol)和三乙胺(1.72g,16.96mmol)处理。将反应混合物在回流下加热16小时,在减压下浓缩并在SiO_2(5%MeOH/CH_2Cl_2/1%NH_4OH)上纯化残余物,以得到呈白色固体的标题7-(6-氯哒嗪-3-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]-辛烷-4-甲酸叔丁酯(1.05g,Y:57.2%)。ESI-MS(M+H)+:325.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.48(d,J=9.5,1H),7.33(d,J=9.5,1.6Hz,1H),3.55(m,2H),3.4(s,2H),2.93(m,2H),1.37(s,9H),0.87(m,2H),0.77(m,2H)。

[1114] 步骤2:7-6-[(二苯亚甲基)-氨基]哒嗪-3-基-4,7-二氮杂螺[2.5]-辛烷-4-甲酸叔丁酯的制备

[1115] 将7-(6-氯哒嗪-3-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(949.7mg,2.92mmol)、二苯甲酮亚胺(582.9mg,3.22mmol)、$Pd_2(dba)_3$(133.87mg,146.2μmol)、1-[2-(二苯基磷烷基)萘-1-基]萘-2-基二苯基磷烷(182.06mg,292.39μmol)和碳酸铯(1.91g,5.85mmol)悬浮于二噁烷(20.0mL)中,并且将悬浮液在100℃下搅拌过夜。将所得反应混合物冷却至室温并随后通过硅藻土过滤,并且将沉淀用乙酸乙酯(30mL)洗涤。将滤液用饱和盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。通过柱色谱(Hex/EtOAc 2/1作为洗脱剂)纯化残余物,以得到纯7-6-[(二苯亚甲基)-氨基]哒嗪-3-基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛

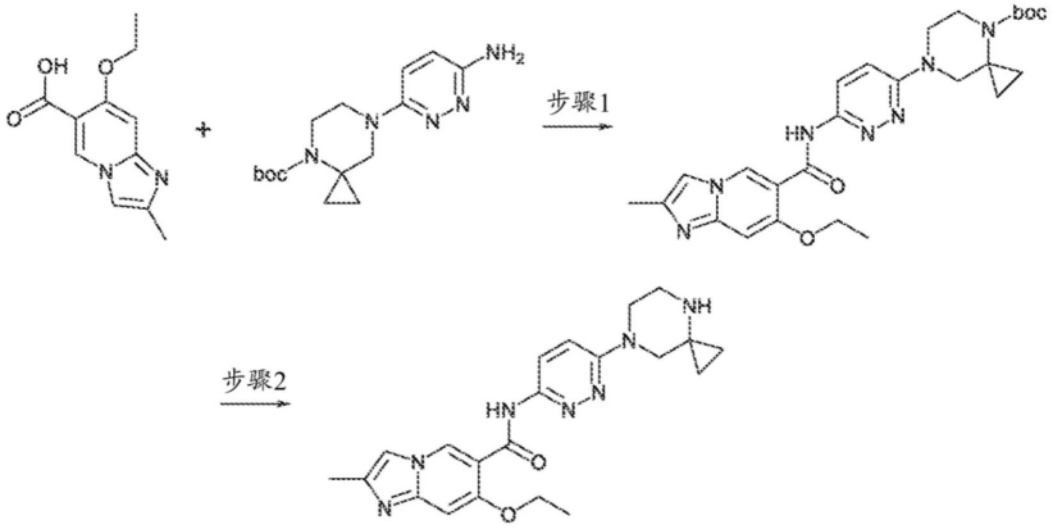
烷-4-甲酸叔丁酯(1.0g,Y:72.8%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.71-7.65(m,2H),7.60-7.55(m,1H),7.53-7.47(m,2H),7.34(s,3H),7.18-7.09(m,3H),6.90-6.85(m,1H),3.55-3.47(m,,2H),3.46-3.39(m,,2H),2.55-2.53(m,2H)1.40(s,9H),0.90-0.85(m,2H),0.78-0.72(m,2H)。

[1116] 步骤3:7-(6-氨基哒嗪-3-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯的制备

[1117] 将7-6-[(二苯亚甲基)氨基]哒嗪-3-基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(999.51mg,2.13mmol)溶解于THF(10mL)中。向溶液中添加2-羟基-1,2,3-丙三羧酸单一水合物(2M;2.24g,10.64mmol)水溶液,并且将混合物在室温下搅拌过夜。将所得反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(25mL)中和,并且将混合物用乙酸乙酯(2×15mL)萃取两次。将有机相合并,经无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将粗残余物用MTBE(10mL)湿磨,并且将沉淀过滤,用MTBE(5mL)洗涤并真空干燥,以得到呈白色固体的7-(6-氨基哒嗪-3-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(260.0mg,Y:38%产率)。ESI-MS(M+H)+:306.2。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ6.90(d,J=9.6Hz,1H),6.81(d,J=9.6Hz,1H),4.69(br s,2H),3.71-3.66(m,2H),3.45-3.37(m,2H),3.29(s,2H),1.46(s,9H),1.05-0.99(m,2H),0.85-0.80(m,2H)。

[1118] N-(6-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基哒嗪-3-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺

[1119]



[1120] 步骤1:7-(6-氨基-哒嗪-3-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯的制备

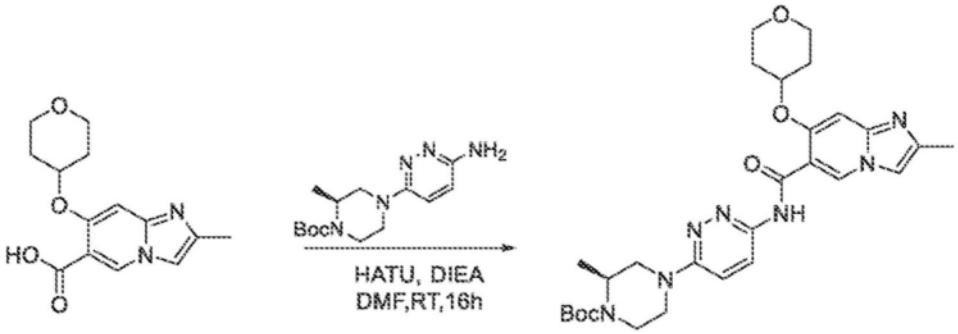
[1121] 将7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(100.0mg,454.08μmol)悬浮于DMF(4mL)中,并且添加乙基双(丙-2-基)胺(146.41mg,1.13mmol),接着添加[(二甲氨基)(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]二甲基铵-六氟-λ5-磷酸盐(HATU)(206.75mg,543.75μmol)。将反应混合物在r.t.下搅拌30min。之后,一次性添加7-(6-氨基-哒嗪-3-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(138.37mg,453.13μmol),并且将反应混合物在r.t.下搅拌过夜。过滤形成的沉淀,用MeCN(2mL)、MTBE(2mL)洗涤,真空干燥,以得到纯7-(6-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基哒嗪-3-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(88.0mg,173.37μmol,38.3%产率)。ESI-MS(M+H)+:508.4。

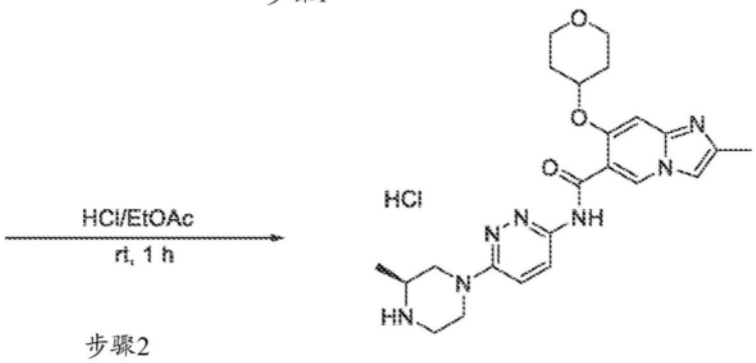
[1122] 步骤2:N-(6-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基哒嗪-3-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备

[1123] 向7-(6-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基哒嗪-3-基)-4,7-二氮杂螺-[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(87.99mg,173.35μmol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加2,2,2-三氟乙酸(197.66mg,1.73mmol),并且将所得混合物在r.t.下搅拌过夜。随后在减压下蒸发溶剂至干。将粗残余物从MTBE/MeCN(4/1,5mL)中结晶,以获得呈TFA盐形式的N-(6-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基哒嗪-3-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(64.5mg,Y:67.8%)。ESI-MS(M+H)+:408.2。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ11.01(s,1H),9.51(br s,1H),9.2(s,1H),8.22(s,1H),7.92(s,1H),7.53(s,1H),7.34(s,1H),4.35(q,J=7.1Hz,2H),3.87(s,2H),3.55(s,2H),2.43(s,3H),1.45(t,J=6.9Hz,3H),1.15-1.05(m,2H),0.98-90(m,2H)。

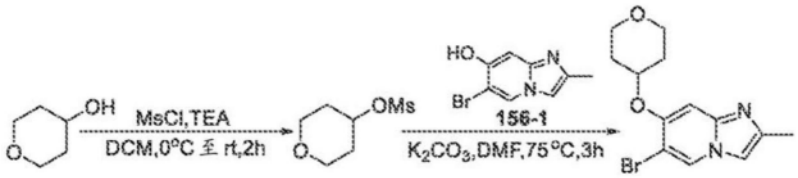
[1124] 实施例57.(S)-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐(化合物211)的合成

[1125]



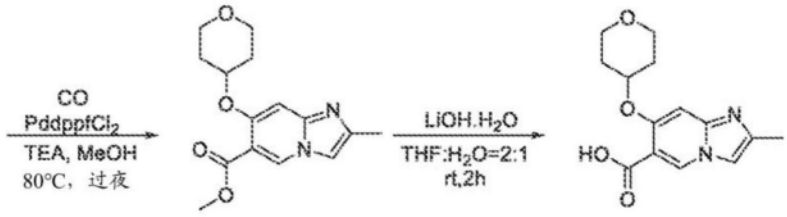


[1126] 2-甲基-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸的制备



步骤1A 步骤2A

[1127]



步骤3A 步骤4A

[1128] 步骤1A:甲磺酸四氢-2H-吡喃-4-基酯的制备

[1129] 在0℃下,向四氢-2H-吡喃-4-醇(5.0g,49mmol)于DCM(50mL)中的溶液中添加TEA(15g,147mmol)和MsCl(6.8g,58.8mmol),将混合物在RT下搅拌2h。将混合物用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。通过用PE:EtOAc＝1:2洗脱的硅胶柱色谱纯化粗材料,以得到呈无色油状物的标题化合物(8.3g,86.1％产率)。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.91-4.90(m,1H),3.99-3.89(m,2H),3.61-3.50(m,2H),3.04(s,3H),2.10-2.00(m,2H),1.93-1.83(m,2H)。

[1130] 步骤2A:6-溴-2-甲基-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶的制备

[1131] 向6-溴-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-醇(500mg,2.19mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加K_2CO_3(0.92g,6.6mmol)和甲磺酸四氢-2H-吡喃-4-基酯(800mg,4.8mmol),将混合物在75℃下搅拌3h。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。将有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液并通过用MeCN:H_2O＝20％至60％洗脱的C18柱色谱纯化粗材料,以得到呈灰色固体的标题化合物(400mg,58.8％产率)。ESI-MS(M+H)$^+$:310.8。

[1132] 步骤3A:2-甲基-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯的制备

[1133] 向6-溴-2-甲基-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶(400mg,1.29mmol)于MeOH(50mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(141mg,0.2mmol)和TEA(1.0g,10mmol),向混合物中充入CO三次并在80℃下和CO气球下搅拌过夜。过滤混合物并浓缩滤液,以得到呈灰色固体的标题化合物(600mg,粗材料)。ESI-MS(M+H)$^+$:290.9

[1134] 步骤4A:2-甲基-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸的制备

[1135] 向2-甲基-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(600mg,粗材料)于THF(8mL)和H_2O(4mL)中的溶液中添加LiOH(200mg,8mmol),将混合物在RT下搅拌2h。将混合物用水(10mL)稀释,用EtOAc(20mL×3)萃取。将水相用1M HCl调整至pH＝2并通过用MeCN:H_2O(FA)＝0％至15％洗脱的C18柱色谱纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(70mg,对于两个步骤产率为19.7％)。ESI-MS(M+H)$^+$:277.0。

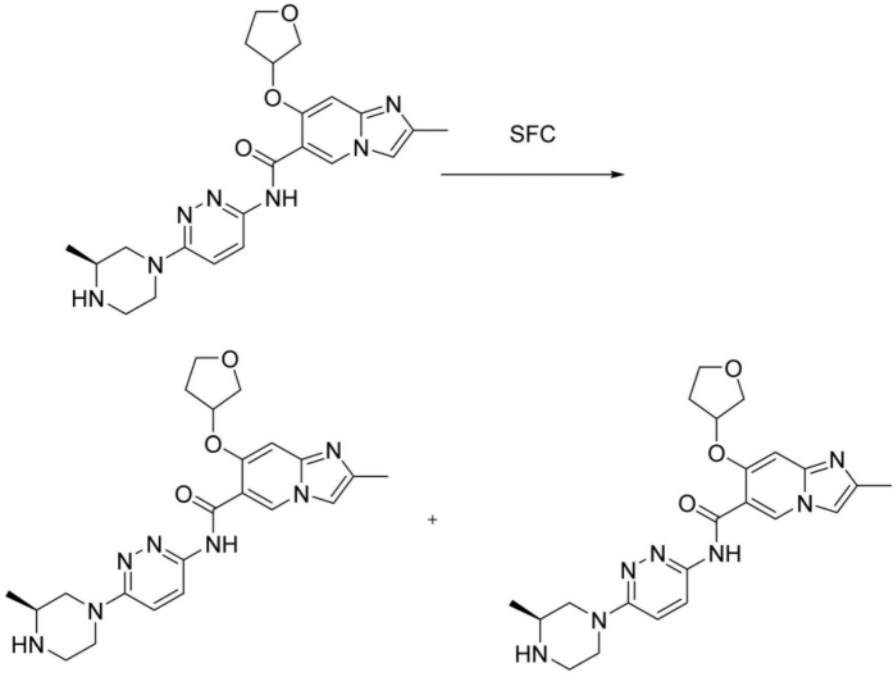
[1136] 步骤1:(S)-2-甲基-4-(6-(2-甲基-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1137] 向2-甲基-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(60mg,0.22mmol)和(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(60mg,0.20mmol)于DMF(1.5mL)中的溶液中添加DIPEA(100mg,0.775mmol)和HATU(120mg,0.31mmol),将混合物在RT下搅拌16h。通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/CH_3CN)纯化混合物,以得到呈灰色固体的标题化合物(10mg,8.8%产率),ESI-MS(M+H)+:552.2。

[1138] 步骤2:(S)-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐的制备

[1139] 将(S)-2-甲基-4-(6-(2-甲基-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10mg,0.022mmol)于3M HCl/EtOAc(2mL)中的溶液在RT下搅拌1h。过滤沉淀,用EtOAc(1mL)洗涤并干燥,以得到呈黄色固体的标题化合物(5.5mg,63.0%产率),ESI-MS(M+H)+:452.2。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.16(s,1H),8.57(d,J=9.2Hz,1H),8.14(d,J=9.4Hz,1H),7.87(s,1H),7.52(s,1H),5.12(br s,1H),4.51-4.42(m,2H),3.94(br s,2H),3.73-3.57(m,5H),3.48-3.37(m,2H),2.52(s,3H),2.21(br s,2H),1.92(br s,2H),1.29(br s,3H)。

[1140] 实施例58. 2-甲基-N-(6-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物212和213)的合成

[1141] 

[1142] 步骤1:2-甲基-N-(6-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备

[1143] 通过SFC获得2-甲基-N-(6-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-7-((四氢呋喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(20mg),以得到呈白色固体的标题化合物212(7mg,35%)和呈灰色固体的标题化合物213(7.64mg,38.2%)。ESI-MS(M+H)+:438.1。

[1144] 化合物212

[1145] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.89(s,1H),8.19(d,J=9.8Hz,1H),7.43(s,1H),7.23(d,J=9.9Hz,1H),6.79(s,1H),5.28-5.21(m,1H),4.11-3.96(m,5H),3.89-3.79(m,1H),

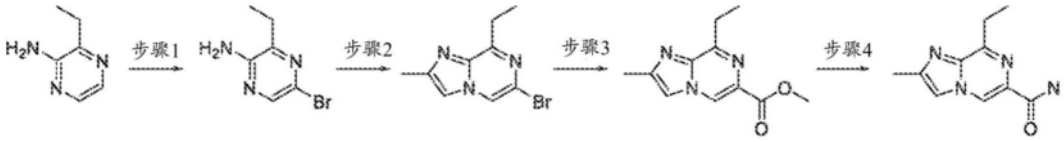
2.98(d,J＝10.0Hz,1H),2.87-2.73(m,3H),2.51-2.44(m,1H),2.41-2.23(m,5H),1.06(d,J＝6.3Hz,3H)。

[1146] 化合物213

[1147] ^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.98(s,1H),8.29(d,J＝9.6Hz,1H),7.53(s,1H),7.32(d,J＝9.9Hz,1H),6.88(s,1H),5.38-5.26(m,1H),4.19-4.02(m,5H),3.99-3.86(m,1H),3.09-3.02(m,1H),2.97-2.81(m,3H),2.55(dd,J＝24.4,13.2Hz,1H),2.48-2.29(m,5H),1.16(d,J＝6.1Hz,3H)。

[1148] 实施例59. 8-乙基-2-甲基-N-{6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺(化合物214)的合成

[1149] 起始材料:8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺的制备

[1150] 

[1151] 步骤1:5-溴-3-乙基吡嗪-2-胺的制备

[1152] 将3-乙基吡嗪-2-胺(10.73g,87.13mmol)和吡啶(7.58g,95.84mmol,7.75mL)在$CHCl_3$(200mL)中混合,并且逐滴添加溴(14.62g,91.48mmol,4.69mL),使混合物在r.t.下搅拌过夜。之后,将所得混合物用水和盐水洗涤,并且在减压下蒸发,以得到纯5-溴-3-乙基吡嗪-2-胺(15.8g,Y:80.8%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.93(s,1H),4.61(br s,2H),2.62(q,J＝7.4Hz,2H),1.29(t,J＝7.6Hz,3H)。

[1153] 步骤2:6-溴-8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪的制备

[1154] 向4-甲苯-1-磺酸水合物(1.49g,7.82mmol)和吡啶(618.53mg,7.82mmol,630.0μL)于i-PrOH(100mL)中的混合物中添加5-溴-3-乙基吡嗪-2-胺(15.8g,78.2mmol)和1-溴-2,2-二甲氧基丙烷(16.46g,89.93mmol,12.16mL),并且将反应混合物加热至90℃持续4h。将所得混合物用DCM稀释、用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩,以得到纯6-溴-8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪(16.0g,Y:85.2%)。ESI-MS(M+H)+:240.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.09(s,1H),8.13(s,1H),3.11(q,J＝7.4Hz,2H),2.50(s,3H),1.28(t,J＝7.6Hz,3H)。

[1155] 步骤3:8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸甲酯的制备

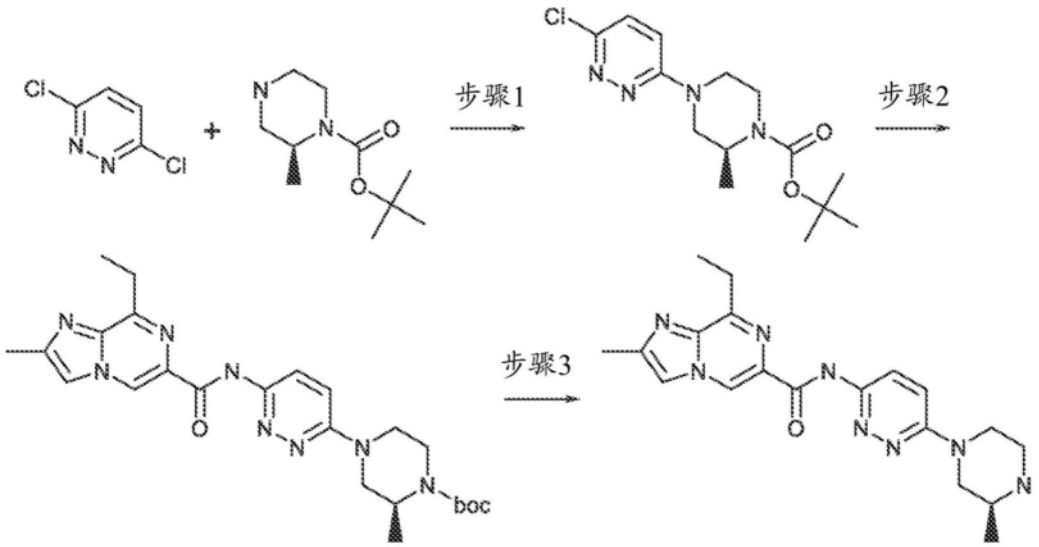
[1156] 将6-溴-8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪(5.0g,20.82mmol)、三乙胺(2.53g,24.98mmol)和与二氯甲烷复合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(1.7g,2.08mmol)溶解于无水MeOH(200mL)中。将反应混合物在CO压力(20atm)下和125℃下,在高压容器中加热48h。蒸发溶剂,并且将混合物倒入水(250mL)中。将所得混合物用EtOAc(2×100mL)萃取,并且将有机物经Na_2SO_4干燥并蒸发至干,以得到纯8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸甲酯(4.0g,Y:87.6%)。ESI-MS(M+H)+:220.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.21(s,1H),7.97(s,1H),3.88(s,3H),3.12(q,J＝7.5Hz,2H),2.42(s,3H),1.33(t,J＝7.6Hz,3H)。

[1157] 步骤4:8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺的制备

[1158] 将8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸甲酯(400.0mg,1.82mmol)溶解于NH_3/MeOH(10mL)中,并且将反应混合物密封并加热至90℃过夜。用EtOAc处理后,获得纯8-

乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺(300.0mg,Y:80.4%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.97(s,1H),7.93(s,1H),7.89(s,1H),7.65(s,1H),3.09(q,J=7.5Hz,2H),2.37(s,3H),1.33(t,J=7.6Hz,3H)。

[1159] 8-乙基-2-甲基-N-{6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺;

[1160] 

[1161] 步骤1:(2S)-4-(6-氯哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1162] 向3,6-二氯哒嗪(5.0g,33.56mmol)于DMF(100mL)中的溶液中添加乙基双(丙-2-基)-胺(4.54g,35.16mmol,6.12mL)和(2S)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(6.4g,31.96mmol)。将反应混合物加热至90℃持续17h并冷却至室温后,分配于乙酸乙酯(200mL)与H_2O(100mL)之间。将水层用乙酸乙酯(2×80mL)萃取并将合并的有机层用H_2O(200mL)、盐水(200mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下移除溶剂,以得到粗产物。通过闪蒸二氧化硅色谱纯化,得到所需(2S)-4-(6-氯哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.88g,Y:56%)。ESI-MS(M+H)+:313.2

[1163] 步骤2:(2S)-4-(6-{8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-酰氨基}哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1164] 将8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺(118.57mg,580.57μmol)、(2S)-4-(6-氯-哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸酯(199.76mg,638.63μmol)、三((1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮)二钯(53.16mg,58.06μmol)、[5-(二苯基磷烷基)-9,9-二甲基-9H-夹氧杂蒽-4-基]-二苯基磷烷(67.19mg,116.11μmol)和碳酸铯(567.48mg,1.74mmol)在氩气氛围下在二噁烷中混合,并且将反应混合物加热至100℃持续17h。蒸发和HPLC后,获得(2S)-4-(6-8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-酰氨基哒嗪-3-基)-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200.0mg,Y:61.6%)。ESI-MS(M+H)+:481.4。

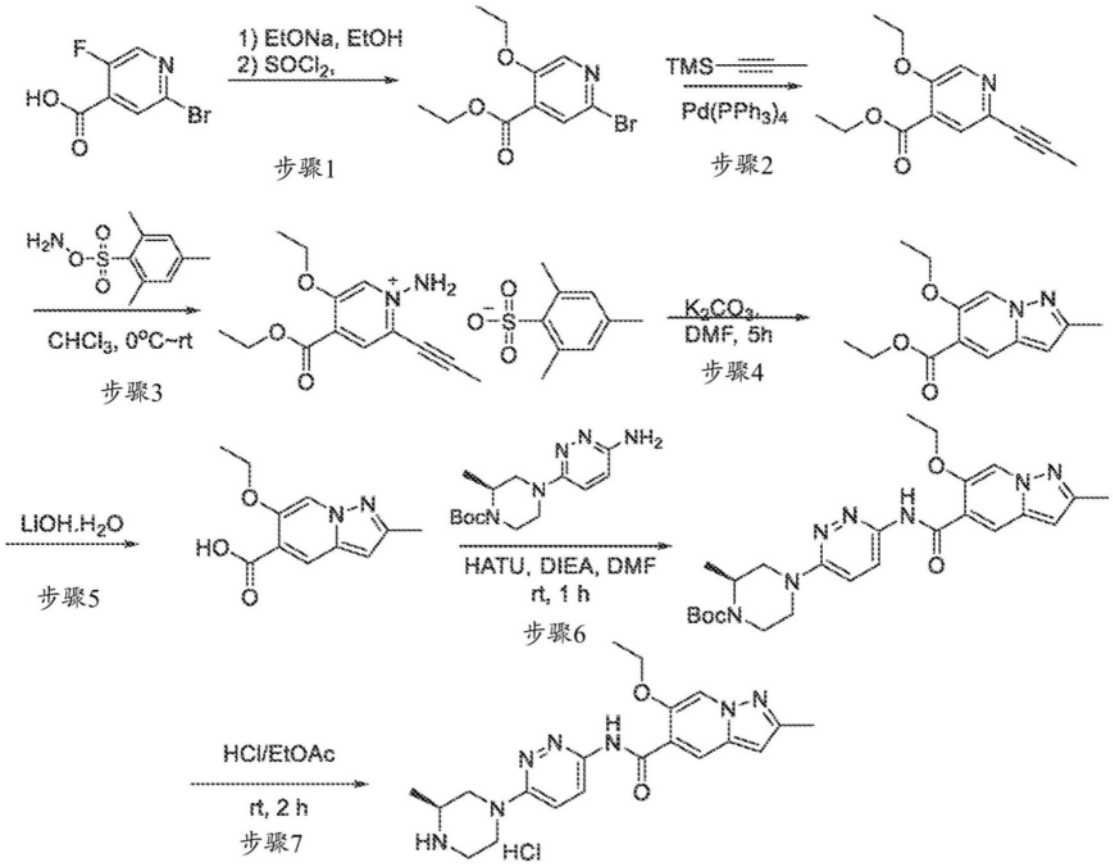
[1165] 步骤3:8-乙基-2-甲基-N-{6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺-三氟乙酸的制备

[1166] 将(2S)-4-(6-8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-酰氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.2g,0.42mmol)溶解于DCM(1mL)和TFA(1mL)的混合物中,并且将反应混合物在r.t.下搅拌过夜。完全蒸发和HPLC后,获得呈三氟乙酸盐形式的纯8-乙基-2-甲

基-N-6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酰胺(117.9mg,Y:58%产率)。ESI-MS(M+H)+:381.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.55(s,1H),9.25(s,1H),9.05(s,1H),8.75(s,1H),8.32(d,J=9.8Hz,1H),8.07(s,1H),7.58(d,J=9.8Hz,1H),4.36(d,J=13.2Hz,2H),3.46-3.35(m,2H),3.29-3.07(m,4H),3.00(q,J=7.6Hz,1H),2.45(s,3H),1.43(t,J=7.6Hz,3H),1.28(d,J=6.1Hz,3H)。

[1167] 实施例60.(S)-6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺HCl盐(化合物215)的合成

[1168]



[1169] 步骤1:2-溴-5-乙氧基异菸碱酸乙酯的制备

[1170] 向2-溴-5-氟异菸碱酸(3.0g,13.6mmol)于EtOH(30mL)中的混合物中添加EtONa(2.8g,54.6mmol)。将混合物在65℃下搅拌16h。冷却至rt后,向反应混合物中添加$SOCl_2$(3.0mL,4.9g,41.3mmol)。搅拌反应混合物2天。浓缩后,将残余物用EA(100mL)稀释、用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥。浓缩后,通过硅胶柱(PE/EA=5:1)纯化粗产物,以得到呈白色固体的标题产物(3.0g,Y:80.5%)。ESI-MS(M+H)+:273.9。

[1171] 步骤2:5-乙氧基-2-(丙-1-炔-1-基)异菸碱酸乙酯的制备。

[1172] 将2-溴-5-乙氧基异菸碱酸乙酯(0.36g,1.3mmol)、三甲基(丙-1-炔-1-基)硅烷(0.16g,1.4mmol)、CuI(76mg,0.4mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(150mg,0.13mmol)、TEA(0.56mL,3.9mmol)和TBAF(1.0M,1.3mL,1.3mmol)于甲苯(10mL)中的混合物在r.t.下搅拌5h。将反应混合物用EA(200mL)稀释、用盐水和水洗涤,经Na_2SO_4干燥。浓缩后,通过硅胶柱(PE/EA=3:1)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(100mg,Y:33%)。ESI-MS(M+H)+:234.1。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.32(s,1H),7.64(s,1H),4.37(q,J=7.1Hz,2H),4.23(q,J=7.0Hz,

2H),2.06(s,3H),1.47(t,J＝7.1Hz,3H),1.38(t,J＝7.1Hz,3H)。

[1173] 步骤3和步骤4:6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸乙酯的制备。

[1174] 将5-乙氧基-2-(丙-1-炔-1-基)异莰碱酸乙酯(160mg,0.67mmol)和O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺(740mg,3.4mmol)于三氯甲烷(5mL)中的混合物在r.t.下搅拌16h。浓缩反应混合物,将残余物用DMF(5mL)稀释,添加K_2CO_3(180mg,1.3mmol)并在r.t.下搅拌5h。将反应混合物用EA(120mL)稀释、用盐水和水洗涤,经Na_2SO_4干燥。浓缩后,通过硅胶柱(PE/EA＝3:1)纯化粗产物,以得到呈无色油状物的标题产物(100mg,Y:60％)。ESI-MS(M+H)+:249.0。

[1175] 步骤5:6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸的制备。

[1176] 向6-甲氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸乙酯(100mg,0.4mmol)于THF/水(10mL,2:1)中的混合物中添加LiOH.H_2O(50mg,1.2mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。浓缩后,将残余物用1M HCl调整至pH＝5。通过制备型HPLC纯化粗材料,以得到呈无色油状物的标题产物(80mg,Y:90％)。ESI-MS(M+H)+:221.0。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.38-8.24(m,2H),6.48(s,1H),4.26(q,J＝6.9Hz,2H),2.49(s,3H),1.59(t,J＝6.9Hz,3H)。

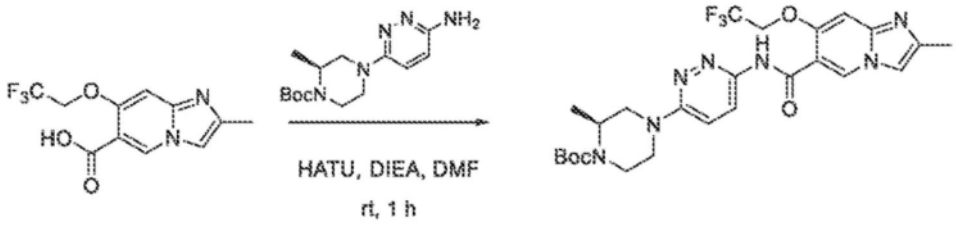
[1177] 步骤6:(S)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1178] 向6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸(100mg,0.45mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(146mg,0.5mmol)、DIEA(116mg,0.9mmol)和HATU(190mg,0.5mmol)。将混合物在rt下搅拌5h并用水(20mL)淬灭,用EA(60mL×2)萃取。将有机层合并,经Na_2SO_4干燥。浓缩后,通过硅胶柱(PE/EA＝2:1)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(100mg,45％)。ESI-MS(M+H)+:496.1。

[1179] 步骤7:(S)-6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺HCl盐的制备。

[1180] 在0℃下,向(S)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.1mmol)于EA(2mL)中的溶液中添加HCl-EA(3M,2mL),并且使混合物升温至rt并搅拌2h。浓缩后,通过制备型HPLC(于水中的0.05％HCl/MeCN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题化合物(20.0mg,产率:50％)。ESI-MS(M+H)+:396.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.98(s,1H),9.50(s,1H),9.36(s,1H),8.51(s,1H),8.32(d,J＝9.7Hz,1H),8.10(s,1H),7.64(d,J＝9.9Hz,1H),6.56(s,1H),4.36(t,J＝12.0Hz,2H),4.25-4.19(m,2H),3.39-3.33(m,3H),3.15-3.08(m,2H),2.39(s,3H),1.45(t,J＝6.9Hz,3H),1.32(d,J＝6.5Hz,3H)。

[1181] 实施例61.(S)-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-7-(2,2,2-三氟乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物216)



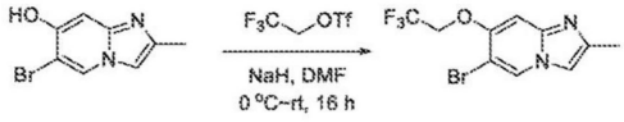
步骤1

[1182]



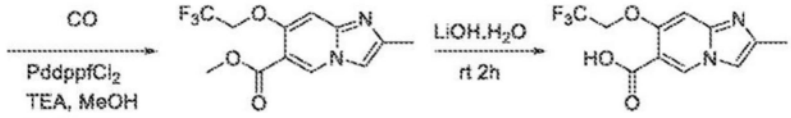
步骤2

[1183] (S)-2-甲基-4-(6-(2-甲基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备



步骤1A

[1184]



步骤2A 步骤3A

[1185] 步骤1A:6-溴-2-甲基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶的制备

[1186] 在0℃下,向6-溴-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-醇(1.5g,6.6mmol)于DMF(20mL)中的混合物中添加NaH(0.48g,13.2mmol),并且将混合物在0℃下搅拌2h。将2,2,2-三氟甲磺酸三氟乙酯(2.23g,9.9mmol)添加至混合物中并在rt下再搅拌16h。将混合物用水(20mL)稀释并用EA(3×30mL)萃取。将有机层用盐水(3×40mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。真空浓缩滤液。通过柱色谱(MeOH/DCM=1:10)纯化残余物,以得到呈白色固体的标题产物(1.1g,53.8%)。ESI-MS(M+H)$^+$:310.9。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.85(s,1H),7.50(s,1H),7.19(s,1H),4.94-4.90(m,2H),2.28(s,3H)。

[1187] 步骤2A:2-甲基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯的制备

[1188] 向6-溴-2-甲基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶(300mg,1mmol)于MeOH(30mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(143mg,0.2mmol)和TEA(2.7mL,0.2mmol)。将混合物在60℃下和CO氛围下搅拌20h。过滤混合物并真空浓缩滤液,以得到呈灰色固体的标题产物(粗材料240mg,84.6%)。ESI-MS(M+H)$^+$:289.1。

[1189] 步骤3A:2-甲基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸的制备

[1190] 向2-甲基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(300mg,1mmol)于THF/H_2O(8mL/4mL)中的溶液中添加LiOH(100mg,4.1mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。将混合物用1M HCl调整至pH=5。将水层用EA(3×50mL)萃取。真空浓缩有机层,通过C18

闪蒸(于水中的0.1% FA/CH_3CN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(174mg,57.8%)。ESI-MS(M+H)$^+$:275.1。

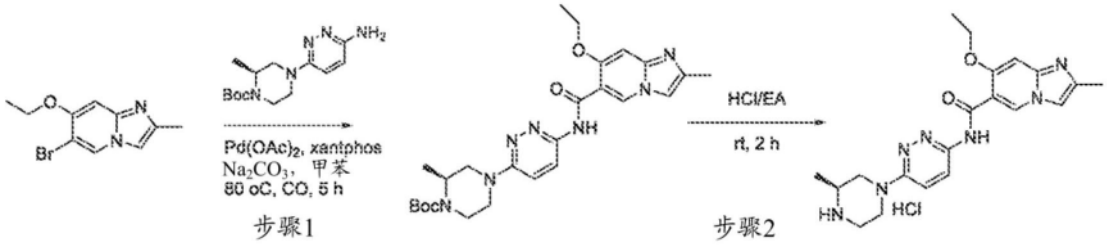
[1191] 步骤1:(S)-2-甲基-4-(6-(2-甲基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1192] 向2-甲基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(120mg,0.44mmol)和(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(107mg,0.36mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加HATU(208mg,0.54mmol)和DIEA(0.25mL,1.44mmol)。将混合物在rt下搅拌1h。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EA(3×50mL)萃取。将有机层用盐水(3×50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩滤液。通过制备型HPLC(于水中的0.1% FA/CH_3CN)纯化残余物,以得到呈灰色固体的标题产物(90mg,37.3%)。ESI-MS(M+H)+:550.3。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.60(s,1H),8.95(s,1H),8.14(s,1H),7.67(s,1H),7.41(d,J=9.9Hz,1H),7.17(s,1H),4.97(dd,J=17.4,8.7Hz,2H),4.19(d,J=12.4Hz,2H),4.08(d,J=13.1Hz,1H),3.82(d,J=13.3Hz,1H),3.17(dd,J=13.0,3.8Hz,2H),2.97-2.90(m,1H),2.31(s,3H),1.43(s,9H),1.12(d,J=6.7Hz,3H)。

[1193] 步骤2:(S)-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-7-(2,2,2-三氟乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备

[1194] 向(S)-2-甲基-4-(6-(2-甲基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(70mg,0.13mmol)于EA(5mL)中的混合物中添加EA/HCl(5mL)。将混合物在rt下搅拌2h。真空浓缩反应混合物。通过制备型HPLC(于水中的0.1% $NH_3.H_2O$/CH_3CN)纯化残余物,以得到呈白色固体的标题产物(20mg,34.9%)。ESI-MS(M+H)+:450.2。^1H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.95(s,1H),8.29(d,J=9.9Hz,1H),7.59(s,1H),7.37(d,J=9.9Hz,1H),7.07(s,1H),4.90(d,J=8.2Hz,2H),4.17(dd,J=15.1,6.6Hz,2H),3.10(d,J=11.2Hz,1H),2.92(dd,J=13.2,2.9Hz,3H),2.62(dd,J=12.8,10.6Hz,1H),2.38(s,3H),1.17(d,J=6.4Hz,3H)。

[1195] 实施例62.(S)-7-乙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺HCl盐(化合物217)的合成

[1196] 

[1197] 步骤1:(S)-4-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1198] 向6-溴-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(2g,7.87mmoL)于甲苯(40mL)中的溶液中添加(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.31g,7.87mmoL)、Pd(OAc)$_2$(176mg,0.787mmoL)、xantphos(455mg,0.787mmoL)和Na_2CO_3(1.31g,15.78mmoL)。将所得溶液在80℃下和CO氛围下搅拌5h。在真空下浓缩所得溶液。通过C18柱(于水中的0.1% $_{NH3}.H_2O$/CH_3CN)纯化残余物,以得到呈灰白色固体的标题产物(2.1g,Y:53.8%)。ESI-MS(M+H)+:496.2。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.48(s,1H),9.11(s,1H),8.36(d,J=9.8Hz,1H),7.66

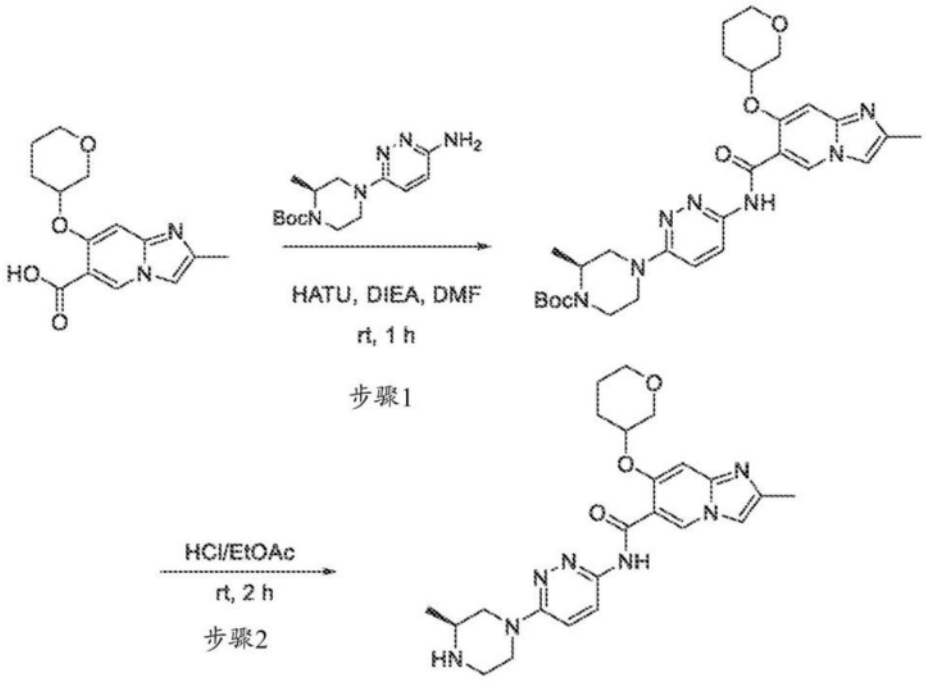
(s,1H),7.38(s,1H),7.01(d,J＝9.9Hz,1H),4.50(q,J＝7.0Hz,2H),4.38-4.37(m,1H),4.17-4.16(m,1H),4.07-3.89(m,2H),3.44-3.21(m,2H),3.09-3.08(m,1H),2.59(s,3H),1.74(t,J＝7.0Hz,3H),1.49(s,9H),1.22(d,J＝6.7Hz,3H)。

[1199] 步骤2:(S)-7-乙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺HCl盐的制备

[1200] 向(S)-4-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.1g,4.24mmoL)于EA(10mL)中的溶液中添加3M HCl/EA(10mL),将所得溶液在RT下搅拌2h。过滤沉淀并干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(650mg,Y:35.7%)。ESI-MS(M+H)+:396.1。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.18(s,1H),8.53(d,J＝10.1Hz,1H),8.16(d,J＝10.2Hz,1H),7.86(s,1H),7.38(s,1H),4.62-4.30(m,4H),3.76-3.55(m,3H),3.47-3.32(m,2H),2.52(s,3H),1.57(t,J＝7.0Hz,3H),1.46(d,J＝6.5Hz,3H)。

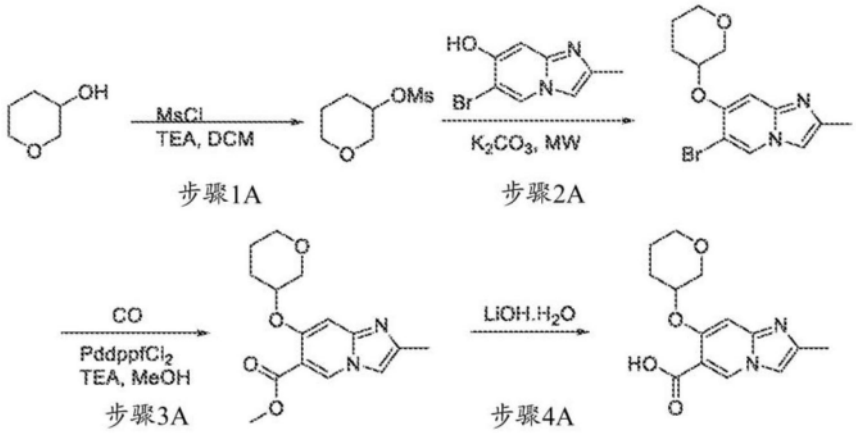
[1201] 实施例63. 2-甲基-N-(6-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-7-((四氢-2H-吡喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物218)的合成

[1202]



[1203] 2-甲基-7-((四氢-2H-吡喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸的制备

[1204]



[1205] 步骤1A:甲磺酸四氢-2H-吡喃-3-基酯的制备

[1206] 向四氢-2H-吡喃-3-醇(150mg,1.46mmol)和TEA(445mg,4.4mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加MsCl(200mg,1.2mmol),将反应混合物在0℃下搅拌2h。冷却至rt并用水稀释后,将混合物用EA萃取。将合并的有机物用盐水和水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到呈无色油状物的所需产物(250mg,粗材料),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.77-4.68(m,1H),3.89-3.80(m,1H),3.73-3.59(m,3H),3.04(s,3H),2.13-2.02(m,1H),1.99-1.86(m,2H),1.65-1.55(m,1H)。

[1207] 步骤2A:6-溴-2-甲基-7-((四氢-2H-吡喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶的制备

[1208] 将甲磺酸四氢-2H-吡喃-3-基酯(1.3g,7.2mmol)、6-溴-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-醇(1.1g,5.0mmol)和K_2CO_3(2.6g,20.0mmol)于DMF(5mL)中的溶液在75℃下和在微波下,在密封管中搅拌1h。冷却至rt并用水(80mL)稀释后,将混合物用EA(100mL×2)萃取。将合并的有机物用盐水和水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩。通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/CH_3CN)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(200mg,产率:15%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.16(s,1H),7.14(s,1H),6.85(s,1H),4.44-4.32(m,1H),4.00-3.92(m,1H),3.79-3.61(m,3H),2.38(s,3H),2.19-2.07(m,1H),2.01-1.85(m,2H),1.73-1.56(m,1H)。

[1209] 步骤3A:2-甲基-7-((四氢-2H-吡喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯的制备

[1210] 向6-溴-2-甲基-7-((四氢-2H-吡喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶(155mg,0.5mmol)于MeOH(5mL)中的混合物中添加TEA(510mg,5.0mmol)和Pd(dppf)Cl_2(65mg,0.1mmol)。将所得混合物在60℃和CO(气球)下搅拌过夜。使混合物冷却至室温并浓缩。通过硅胶柱色谱(PE:EA=3:1)纯化残余物,以得到呈棕色固体的标题产物(100mg,69%)。ESI-MS$(M+H)^+$:291.0。

[1211] 步骤4A:2-甲基-7-((四氢-2H-吡喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸的制备

[1212] 向2-甲基-7-((四氢-2H-吡喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(150mg,0.5mmol)于THF/水(5mL,2:1)中的混合物中添加LiOH(48mg,2.0mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。浓缩后,将残余物用1M HCl调整至pH=5。通过制备型HPLC纯化粗材料,以得到呈无色油状物的标题产物(32mg,Y:23.1%)。ESI-MS$(M+H)^+$:277.0。

[1213] 步骤1:(2S)-2-甲基-4-(6-(2-甲基-7-((四氢-2H-吡喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

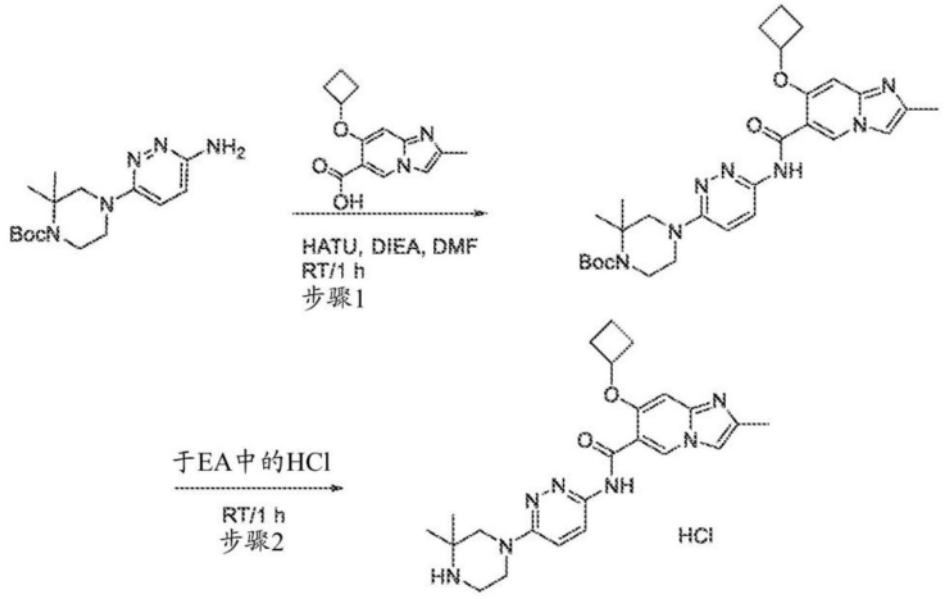
[1214] 向2-甲基-7-((四氢-2H-吡喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(30mg,0.11mmol)于DMF(2mL)中的混合物中添加(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(40mg,0.13mmol)、DIEA(30mg,0.29mmol)和HATU(50mg,0.13mmol)。将混合物在rt下搅拌1h。用水稀释后,过滤混合物并通过硅胶柱色谱(DCM:MeOH=20:1)纯化滤饼,以得到呈白色固体的标题产物(30mg,50%)。ESI-MS(M+H)+:552.4。

[1215] 步骤2:2-甲基-N-(6-((S)-3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-7-((四氢-2H-吡喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备

[1216] 将(2S)-2-甲基-4-(6-(2-甲基-7-((四氢-2H-吡喃-3-基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(30mg,0.05mmol)于HCl/EA(1.0M,3mL)中的溶液在rt下搅拌2h。浓缩混合物并通过制备型HPLC(于水中的0.05% NH3.H2O/MeCN)纯

化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(24mg,Y:98%)。ESI-MS(M+H)+:452.1。1H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.31(s,1H),8.45(br s,1H),8.11(br s,1H),7.90(s,1H),7.51(s,1H),5.07-4.99(m,1H),4.54-4.42(m,2H),4.13-4.02(m,1H),3.98-3.87(m,2H),3.76-3.55(m,4H),3.44-3.34(m,2H),2.53(s,3H),2.23-2.09(m,2H),2.06-1.97(m,1H),1.66-1.57(m,1H),1.46(s,3H)。

[1217] 实施例64. 7-环丁氧基-N-(6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物219)的合成

[1218] 

[1219] 步骤1:4-(6-(7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

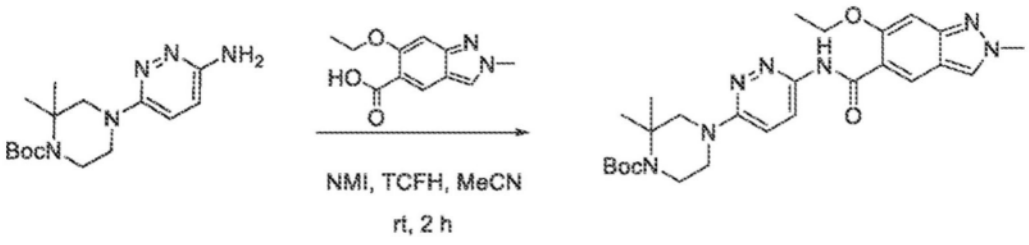
[1220] 向4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(35mg,0.114mmol)和7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(42mg,0.171mmol)于DMF(3mL)中的混合物中添加HATU(65mg,0.171mmol)和DIEA(44mg,0.342mmol)。将混合物在rt下搅拌1小时。用水稀释后,过滤沉淀并干燥,以得到呈白色固体的标题产物(30mg,49.2%)。ESI-MS(M+H)+:536.2。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.67(s,1H),8.97(s,1H),8.43(d,J=9.8Hz,1H),7.29(s,1H),6.85(d,J=9.8Hz,1H),6.76(s,1H),4.93-4.86(m,1H),3.94-3.86(m,4H),3.61-3.54(m,2H),2.69-2.59(m,2H),2.46-2.41(m,4H),2.06-1.78(m,3H),1.50(s,9H),1.43(s,6H)。

[1221] 步骤2:7-环丁氧基-N-(6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备

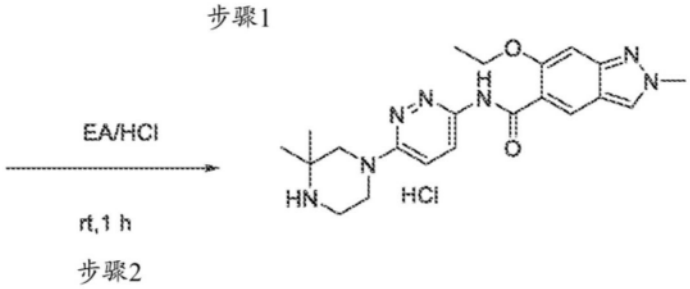
[1222] 向4-(6-(7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(25mg,0.047mmol)于EA(2mL)中的混合物中添加EA/HCl(2mL,3M)。将混合物在rt下搅拌1h。浓缩后,将残余物冻干,以得到呈白色固体的标题产物(18.18mg,82.6%)。ESI-MS(M+H)+:436.1。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.21(d,J=13.7Hz,1H),8.47(d,J=10.0Hz,1H),8.01(d,J=10.1Hz,1H),7.85(s,1H),7.16(s,1H),5.20-5.06(m,1H),4.05-3.97(m,2H),3.87(s,2H),3.53-3.45(m,2H),2.64-2.61(m,2H),2.51(d,J=1.0Hz,3H),2.43-2.31(m,2H),2.03-1.84(m,2H),1.51(s,6H)。

[1223] 实施例65.N-(6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲

唑-5-甲酰胺盐酸盐(化合物220)的合成



[1224]



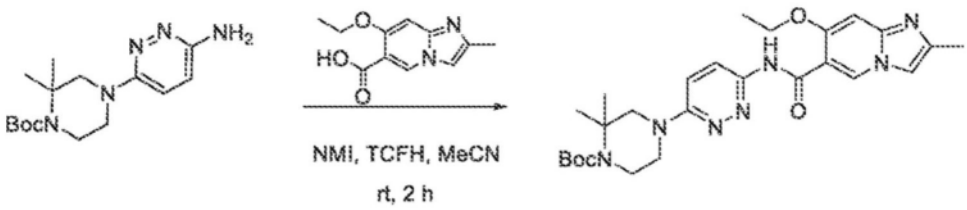
[1225] 步骤1:4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1226] 向4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(42mg,0.136mmol)和6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(30mg,0.136mmol)于MeCN(5mL)中的混合物中添加NMI(33.7mg,0.411mmol)和TCFH(59mg,0.20mmol)。将混合物在rt下搅拌2小时。过滤沉淀并干燥,以得到呈白色固体的标题产物(50mg,72%)。ESI-MS(M+H)+:510.3。

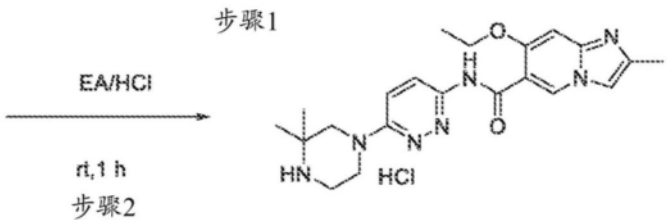
[1227] 步骤2:N-(6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐的制备

[1228] 向4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸酯(50mg,0.1mmol)于EA(5mL)中的混合物中添加EA/HCl(5mL,3mol)。将混合物在rt下搅拌1h。浓缩后,将残余物冻干,以得到呈白色固体的标题产物(24mg,58%)。ESI-MS(M+H)+:410.1。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.49(s,1H),8.44(s,1H),8.18-8.16(m,2H),7.15(s,1H),4.32(q,J=7.0Hz,2H),4.22(s,3H),4.02-3.98(m,2H),3.86(s,2H),3.50-3.46(m,2H),1.57(t,J=7.0Hz,3H),1.50(s,6H)。

[1229] 实施例66.N-(6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐(化合物221)的合成



[1230]



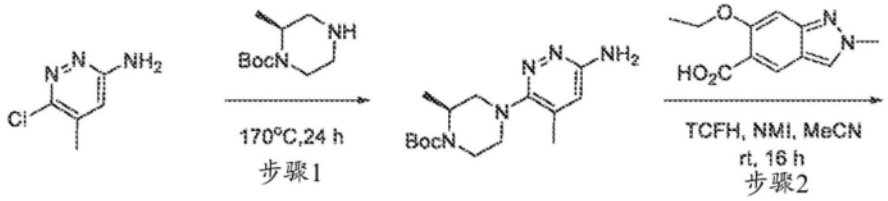
[1231] 步骤1:4-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1232] 向4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(42mg,0.136mmol)和7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(30mg,0.136mmol)于MeCN(5mL)中的混合物中添加NMI(33.7mg,0.411mmol)和TCFH(59mg,0.20mmol)。将混合物在rt下搅拌2小时。过滤沉淀,以得到呈白色固体的标题产物(50mg,72%)。ESI-MS(M+H)+:510.3。

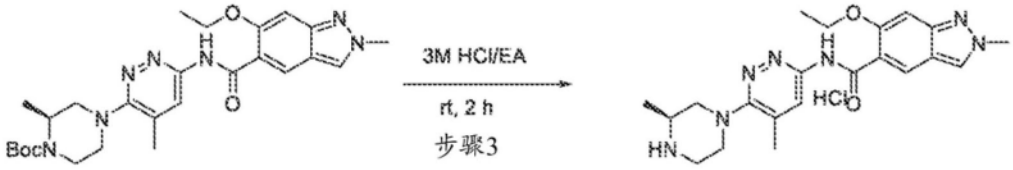
[1233] 步骤2:N-(6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐的制备

[1234] 向4-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.1mmol)于EA(5mL)中的混合物中添加EA/HCl(5mL,3mol)。将混合物在rt下搅拌1h。浓缩后,通过制备型HPLC纯化残余物,以得到呈白色固体的标题产物(20mg,55%)。ESI-MS(M+H)+:410.1。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.19(s,1H),8.48(br s,1H),8.10(br s,1H),7.87(s,1H),7.38(s,1H),4.46(br s,2H),4.04(br.s,2H),3.90(br.s,2H),3.51(br.s,2H),2.52(s,3H),1.59(br.s,3H),1.52(s,6H)。

[1235] 实施例67.(S)-6-乙氧基-2-甲基-N-(5-甲基-6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐(化合物222)的合成



[1236]



[1237] 步骤1:(S)-4-(6-氨基-4-甲基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1238] 将6-氯-5-甲基哒嗪-3-胺(1.2g,8.4mmol)于(S)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(13.44g,67.2mmol)中的溶液在170℃下搅拌24h。冷却至rt后,浓缩混合物并通过用(EA/PE=1:5)洗脱的硅胶柱色谱纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1g,38%)。ESI-MS(M+H)+:308.3。

[1239] 步骤2:(S)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)-4-甲基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

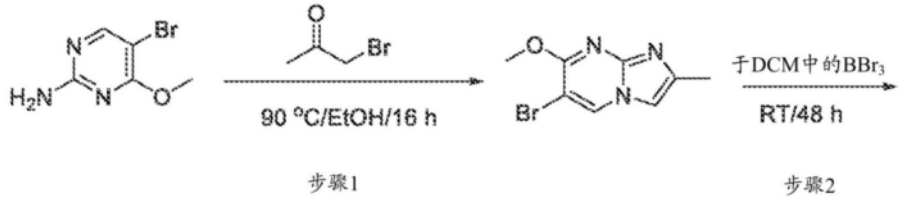
[1240] 向(S)-4-(6-氨基-4-甲基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.163mmol)、6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(36mg,0.163mmol)于MeCN(3mL)中的溶液中添加NMI(40.1mg,0.489mmol)和TCFH(68.5mg,0.2445mmol),将混合物在RT下搅拌16h。过滤沉淀,以得到呈白色固体的粗标题化合物(20mg,24.3%)。ESI-MS(M+H)+:510.2。

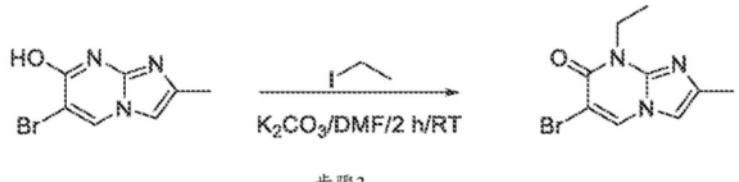
[1241] 步骤3:(S)-6-乙氧基-2-甲基-N-(5-甲基-6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-

吲唑-5-甲酰胺盐酸盐的制备。

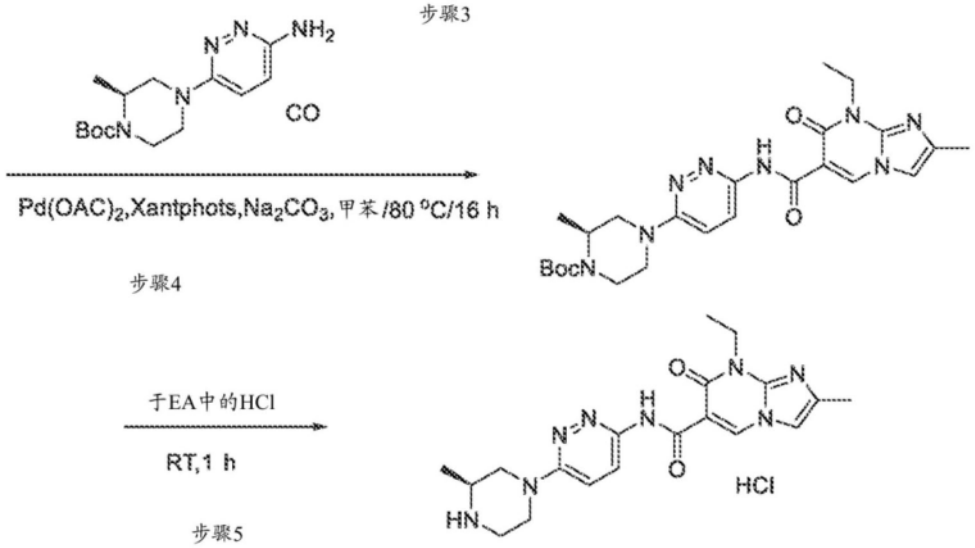
[1242] 在室温下,向(S)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)-4-甲基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(20mg,0.04mmol)于EtOAc(1mL)中的溶液中添加3M HCl/EtOAc(1mL)。将反应混合物搅拌2h。过滤沉淀并干燥,以得到呈白色固体的标题化合物(5mg,31%)。ESI-MS(M+H)+:410.3。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.53(s,1H),8.49(s,1H),7.92(s,1H),7.18(s,1H),4.35(q,J=6.9Hz,2H),4.25(s,3H),3.90-3.88(m,2H),3.66-3.65(m,1H),3.54-3.53(m,1H),3.44-3.43(m,2H),3.26-3.09(m,1H),2.63(s,3H),1.56(t,J=6.9Hz,3H),1.43(d,J=6.3Hz,3H)。

[1243] 实施例68. 8-乙基-2-甲基-N-{6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-7-氧代-7H,8H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰胺(化合物223)的合成





[1244]



[1245] 步骤1:6-溴-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的制备。

[1246] 向5-溴-4-甲氧基嘧啶-2-胺(4.5g,22.057mmol)于EtOH(100mL)中的溶液中添加1-溴丙-2-酮(6g,44.113mmol)。将混合物在90℃下搅拌16h。冷却至RT后,将混合物在减压下浓缩,随后将残余物通过EA洗涤并过滤。将残余物溶解于NaOH(2mol/L,100mL)中并在RT下搅拌2h。随后通过过滤收集固体,以得到呈白色固体的标题化合物(1.1g,20%)。ESI-MS(M+H)$^+$:242.0/243.9。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.32(s,1H),7.04(s,1H),4.10(s,3H),2.39(s,3H)。

[1247] 步骤2:6-溴-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-醇的制备。

[1248] 在冰浴温度下,向6-溴-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶(1g,4.15mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加BBr_3(于DCM中1mol/L,50mL)。将混合物在RT下搅拌48h。用MeOH(30mL)淬灭后,将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液碱化并用DCM(50mL×3)萃取。真空浓缩水相,并且通过硅胶柱色谱(DCM:MeOH=10:1)纯化残余物,以得到呈棕色固体的标题产物(307mg,32%)。ESI-MS$(M+H)^+$:227.9。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.68(s,1H),6.99(d,J=1.2Hz,1H),2.15(d,J=1.1Hz,3H)。

[1249] 步骤3:6-溴-8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7(8H)-酮的制备。

[1250] 向6-溴-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-醇(150mg,0.658mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加碘乙烷(205mg,1.316mmol)和K_2CO_3(272mg,1.974mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。在用水(30mL)稀释后,将混合物用EA(50mL×3)萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,以得到呈白色固体的标题产物(145mg,86%)。ESI-MS$(M+H)^+$:257.9。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.96(s,1H),7.18(d,J=1.1Hz,1H),4.21(q,J=7.1Hz,2H),2.24(d,J=1.0Hz,3H),1.29(t,J=7.1Hz,3H)。

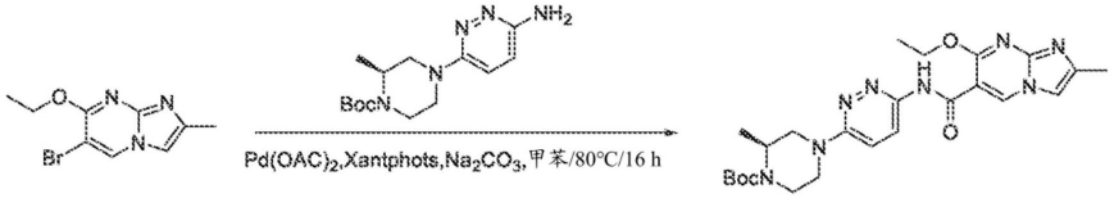
[1251] 步骤4:(S)-4-(6-(8-乙基-2-甲基-7-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1252] 向6-溴-8-乙基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7(8H)-酮(105mg,0.412mmol)、(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(121mg,0.412mmol)和Na_2CO_3(66mg,0.618mmol)于甲苯(15mL)中的溶液中添加Xantphots(9mg,0.016mmol)和$Pd(OAc)_2$(4mg,0.016mmol)。向混合物中充入CO三次并在80℃下和在CO下搅拌16h。在减压下浓缩混合物,以得到呈深色固体的标题产物(100mg,粗材料),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS$(M+H)^+$:497.2。

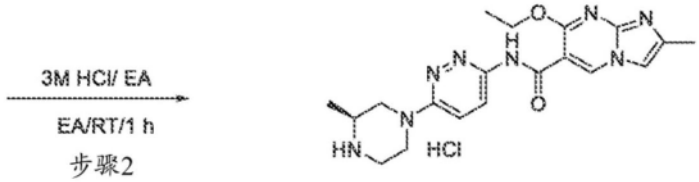
[1253] 步骤5:(S)-8-乙基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-7-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1254] 向(S)-4-(6-(8-乙基-2-甲基-7-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(粗材料100mg,0.202mmol)于EA(4mL)中的溶液中添加EA/HCl(4mL,3mol/L)。将混合物在rt下搅拌1h。真空浓缩混合物,并且通过制备型HPLC(于水中的0.05%HCl/CH_3CN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题化合物(33mg,对于两个步骤产率:38%)。ESI-MS$(M+H)^+$:397.1。^1H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.29(s,1H),8.51(d,J=10.0Hz,1H),7.89(d,J=10.0Hz,1H),7.36(d,J=1.1Hz,1H),4.45(d,J=14.4Hz,2H),4.39-4.34(m,2H),3.60-3.53(m,2H),3.52-3.40(m,2H),3.25-3.21(m,1H),2.34(s,3H),1.44-1.40(m,6H)。

[1255] 实施例69.(S)-7-乙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰胺盐酸盐(化合物224)的合成

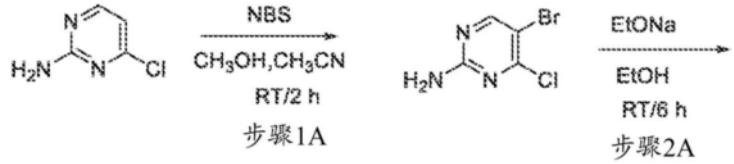


[1256] 步骤1



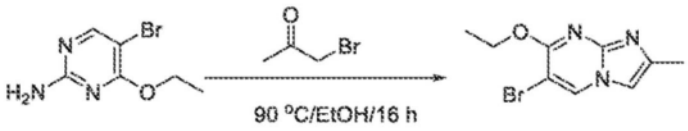
步骤2

[1257] 6-溴-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的制备



步骤1A 步骤2A

[1258]



步骤3A

[1259] 步骤1A:5-溴-4-氯嘧啶-2-胺的制备

[1260] 向4-氯嘧啶-2-胺(15g,115.385mmol)于甲醇(210mL)和乙腈(150mL)中的溶液中添加N-溴琥珀酰亚胺(20.4g,115.385mmol)。将混合物在rt下搅拌2h,随后添加二乙醚(300mL)并在5℃下搅拌1h。随后通过过滤收集固体,以得到呈白色固体的标题化合物(18.4g,Y:77%)。ESI-MS(M+H)$^+$:209.9。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.41(s,1H),7.34(s,2H)。

[1261] 步骤2A:5-溴-4-乙氧基嘧啶-2-胺的制备

[1262] 将5-溴-4-氯嘧啶-2-胺(10g,48.309mmol)和乙氧化钠(于乙醇中20%,6.57g,96.61mmol)于乙醇(200mL)中的溶液在RT下搅拌6h。随后真空浓缩混合物,将残余物用水(100mL)稀释并用DCM(200mL×3)萃取。真空浓缩有机层,以得到标题化合物(11.4g,产率:95%)。ESI-MS(M+H)$^+$:218.0。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.10(s,1H),4.98(s,2H),4.40(q,J=7.1Hz,2H),1.41(t,J=7.1Hz,3H)。

[1263] 步骤3A:6-溴-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的制备

[1264] 向5-溴-4-乙氧基嘧啶-2-胺(2g,9.217mmol)于EtOH(40mL)中的溶液中添加1-溴丙-2-酮(2.5g,18.433mmol)。将混合物在90℃下搅拌16h。冷却至RT后,将混合物在减压下浓缩,随后残余物通过EA洗涤并过滤。将残余物溶解于NaOH(2mol/L,20mL)中并在RT下搅拌2h。随后将溶液用EA(40mL×3)萃取并将有机层用饱和NaCl溶液洗涤,并且真空浓缩,以得到粗化合物。通过硅胶柱(PE:EA=4:1-1:1)纯化粗材料,以得到呈白色固体的标题化合物(500mg,Y:17%)。ESI-MS(M+H)$^+$:257.9。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(s,1H),7.02(d,J=0.9Hz,1H),4.55(q,J=7.1Hz,2H),2.38(d,J=0.8Hz,3H),1.46(t,J=7.1Hz,3H)。

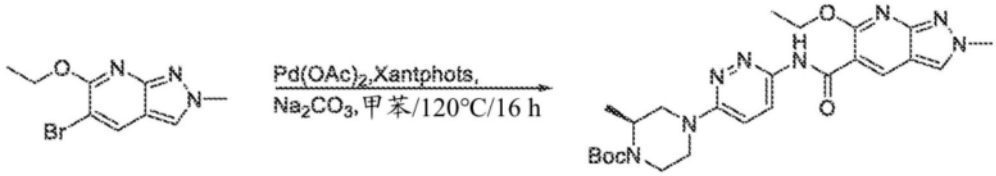
[1265] 步骤1:(S)-4-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1266] 向6-溴-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶(100mg,0.389mmol)、(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(114mg,0.389mmol)和Na_2CO_3(62mg,0.584mmol)于甲苯(6mL)中的溶液中添加Xantphots(10mg,0.016mmol)和$Pd(OAc)_2$(4mg,0.016mmol)。向混合物中充入CO三次并在80℃下和在CO下搅拌16h。在减压下浓缩混合物,以得到呈深色固体的标题产物(300mg,粗材料),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS(M+H)+:497.2。

[1267] 步骤2:(S)-7-乙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰胺盐酸盐的制备

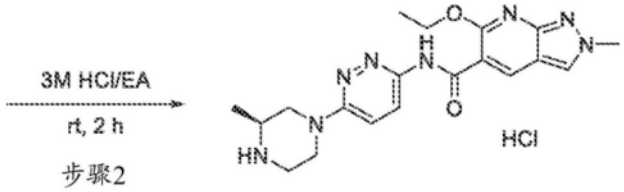
[1268] 向(S)-4-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(250mg,粗材料)于EA(4mL)中的溶液中添加EA/HCl(4mL,3mol/L)。将混合物在rt下搅拌1h。真空浓缩混合物,并且通过制备型HPLC(于水中的0.05%HCl/CH_3CN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题化合物(40mg,产率:26%)。ESI-MS(M+H)+:397.1。^1H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.49(s,1H),8.59(d,J=10.1Hz,1H),8.20(d,J=10.1Hz,1H),7.79(d,J=1.0Hz,1H),4.77(d,J=7.1Hz,2H),4.51-4.45(m,2H),3.70-3.66(m,1H),3.64-3.60(m,2H),3.47-3.40(m,2H),2.51(s,3H),1.55(t,J=7.1Hz,3H),1.47(d,J=6.5Hz,3H)。

[1269] 实施例70.(S)-6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐(化合物225)的合成



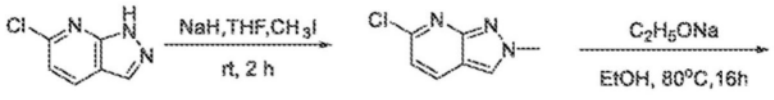
步骤1

[1270]



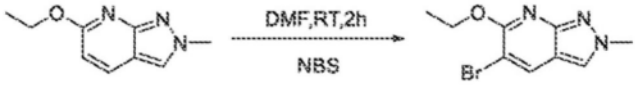
步骤2

[1271] 5-溴-6-乙氧基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶的制备



步骤1A 步骤2A

[1272]



步骤3A

[1273] 步骤1A:6-乙氧基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶的制备

[1274] 在0℃下,向6-氯-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(10.3g,67.3mmol)于THF(250mL)中的混合物中添加NaH(5.38g,224mmol),并且将混合物在此温度下搅拌30min,添加CH_3I(36.3g,256mmoL)并将所得物在RT下搅拌2h。LCMS显示起始材料完全消耗。将混合物用水(100mL)稀释,用EA(150mL)萃取,用盐水(100mL*3)洗涤。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过柱色谱(EA)纯化残余物,以得到呈白色固体的标题产物(9.5g,Y:85%)。ESI-MS(M+H$^+$):168.0。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.96(d,J=8.6Hz,1H),7.94(s,1H),7.03(d,J=8.6Hz,1H),4.23(s,3H)。

[1275] 步骤2A:6-乙氧基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶的制备

[1276] 向6-乙氧基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(1.1g,6.6mmol)于EtOH(20mL)中的混合物中添加NaOEt(4.47g,24mmol)。将混合物在80℃下搅拌16h。LCMS显示起始材料完全消耗。将混合物用水(40mL)稀释,用EA(50mL)萃取,用盐水(40mL*3)洗涤。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过柱色谱(EA)纯化残余物,以得到呈白色固体的标题产物(1g,Y:94%)。ESI-MS(M+H$^+$):178.1。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.80(d,J=8.9Hz,1H),7.72(s,1H),6.55(d,J=8.9Hz,1H),4.50(q,J=7.2Hz 2H),4.12(s,3H),1.42(t,J=7.2Hz,3H)。

[1277] 步骤3A:5-溴-6-乙氧基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶的制备

[1278] 向6-乙氧基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(800mg,4.52mmol)于DMF(20mL)中的混合物中添加NBS(950g,5.37mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。将混合物用水(30mL)稀释,用EA(40mL)萃取,用盐水(30mL*3)洗涤。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过柱色谱(EA)纯化残余物,以得到呈白色固体的标题产物(800mg,Y:69%)。ESI-MS(M+H$^+$):257.9。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.10(s,1H),7.71(s,1H),4.56(q,J=6.8Hz,2H),4.13(s,3H),1.47(t,J=6.8Hz,3H)。

[1279] 步骤1:(S)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

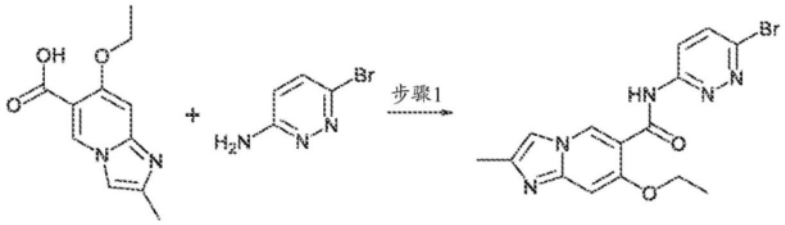
[1280] 向5-溴-6-乙氧基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(100mg,0.4mmol)和(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(115mg,0.4mmol)于甲苯(10mL)中的混合物中添加$Pd(OAc)_2$(3.5mg,0.02mmol)、Xantphots(10mg,0.02mmol)和Na_2CO_3(62mg,0.6mmoL)。向混合物中充入CO三次并在120℃下搅拌16h。冷却至rt后,过滤混合物并浓缩滤液,以得到呈黑色固体的标题产物(100mg,粗材料),其直接用于下一步骤中。ESI-MS(M+H+):497.4。

[1281] 步骤2:(S)-6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐的制备

[1282] 将(S)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(粗材料,100mg,0.2mmol)于HCl/EA(8.00mL)中的混合物在rt下搅拌2h。真空浓缩混合物,并且通过制备型HPLC(于水中的0.05%HCl/CH_3CN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(13.00mg,对于两个步骤Y:16.25%)。ESI-MS(M+H+):397.3。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.87(s,1H),8.43(s,1H),8.36-8.29(m,1H),8.27-8.18(m,1H),4.69(q,J=6.6Hz,2H),4.53-4.44(m,2H),4.20(s,3H),3.64-3.55(m,3H),3.32-3.30(m,2H),1.56-1.52(m,3H),1.49-1.45(m,3H)。

[1283] 起始材料:N-(6-氯哒嗪-3-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺

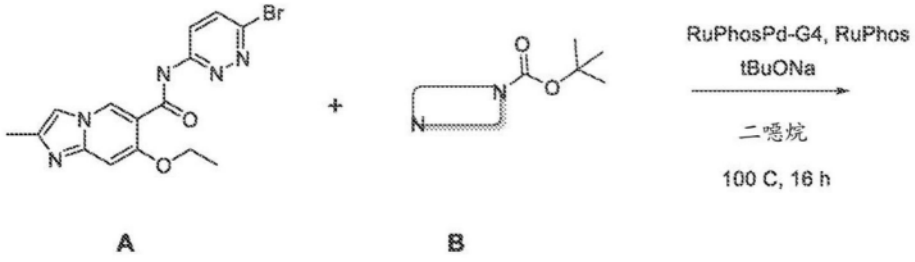
的制备

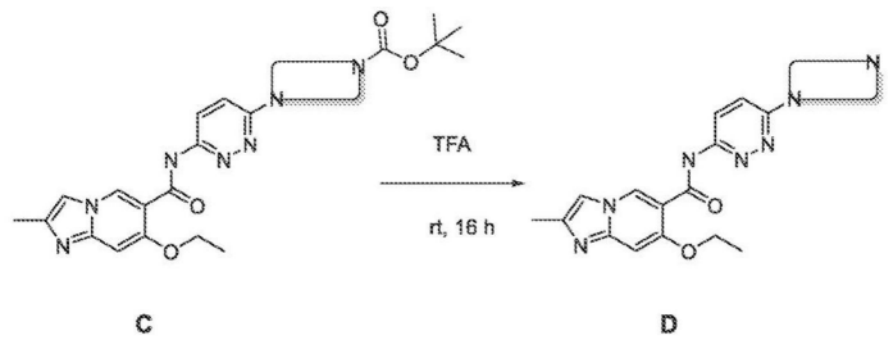
[1284] 

[1285] 步骤1:N-(6-氯哒嗪-3-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备

[1286] 将7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(6.1g,27.7mmol)悬浮于DMF(50mL)中,并且添加6-溴哒嗪-3-胺(4.82g,27.7mmol),接着添加N,N-二甲基吡啶-4-胺(4.06g,33.24mmol)。向所得混合物中一次性添加N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐(6.37g,33.24mmol),并且将反应混合物在r.t.下搅拌过夜。过滤形成的沉淀,用MeCN(30mL)、MTBE(30mL)洗涤,真空干燥,以得到纯N-(6-氯哒嗪-3-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(9.06g,Y:87%)。ESI-MS(M+H)+:377.0 ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),9.01(s,1H),8.4(d,J=9Hz,1H),8.01(d,J=9Hz),7.64(s,1H),6.97(s,1H),4.29(q,J=7.1Hz,2H),2.29(s,3H),1.49(t,J=6.9Hz,3H)。

[1287] 实施例71.表3的化合物的合成。



[1288] 

[1289] 在惰性氛围下,向1当量ArBr(A)和1.5当量胺(B)于1mL二噁烷中的混合物中添加0.1当量RuPhosPdG4、0.1当量RuPhos和3当量tBuONa*。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。冷却至室温后,蒸发溶剂并添加1ml裂解液**。使混合物反应4h并蒸发至干。将残余物溶解于DMSO中并经受HPLC纯化***。

[1290] *在使用试剂1和/或试剂2作为盐的情况下,向反应混合物中添加额外量的t-BuONa(每当量酸1.1当量)以将试剂转化为游离形式。

[1291] **通过混合TFA(92.5%v/v)、水(5%v/v)和TIPS(2.5%v/v)来制备裂解液。

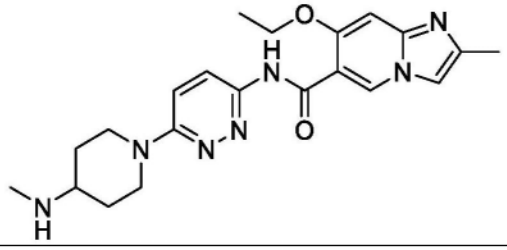
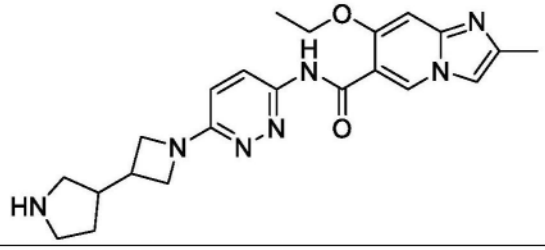
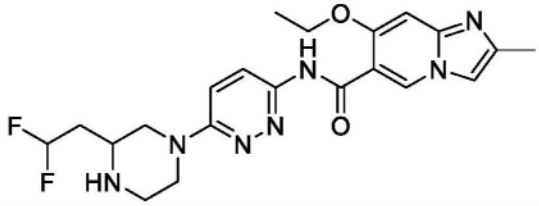
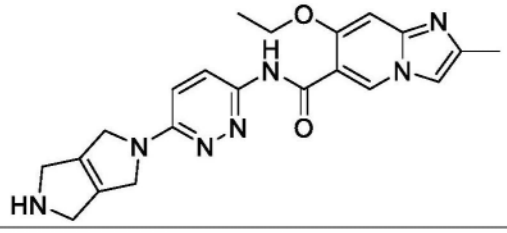
[1292] ***通过HPLC纯化所得溶液。(去离子水(A相)和HPLC级乙腈(B相)用作洗脱剂以获

得最终化合物(D)。在大多数情况下,TFA用作添加剂。

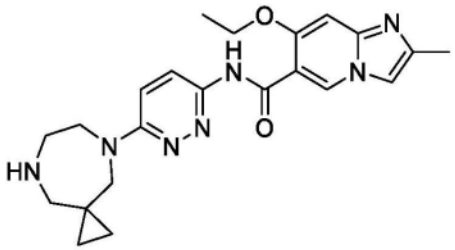
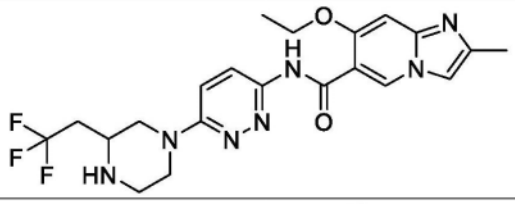
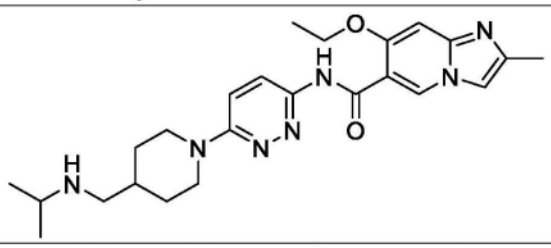
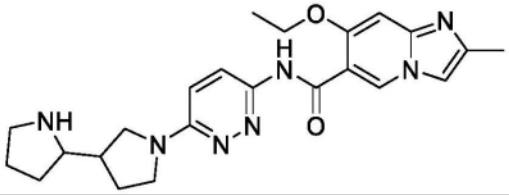
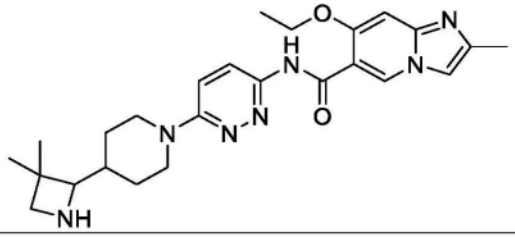
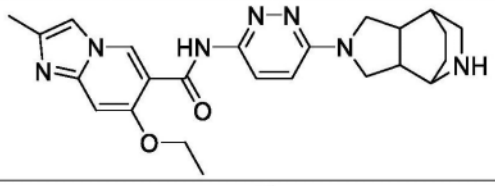
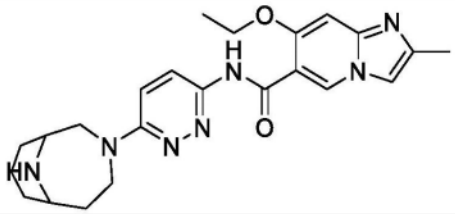
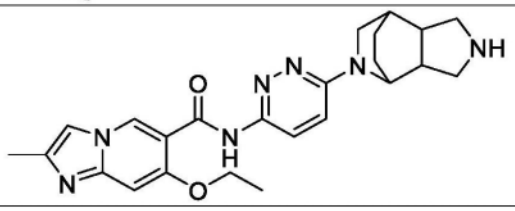
[1293] 仪器:装备有DAD和质量检测器的Agi lent 1260Infini ty系统柱:Waters Sunfire C18 OBD制备型柱,100A、5μm、19mm×100mm联合SunFire C18制备型Guard Cartridge,100A、10μm、19mm×10mm。

[1294] 表3.使用实施例71的程序合成的化合物

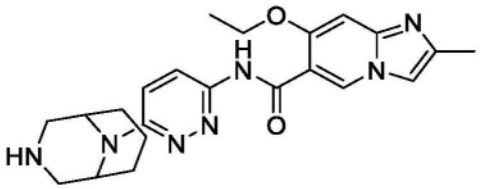
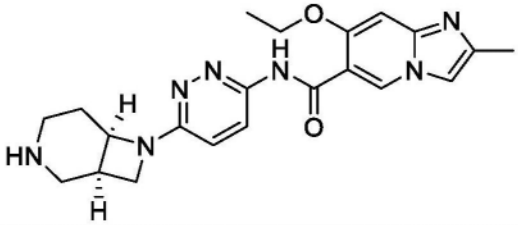
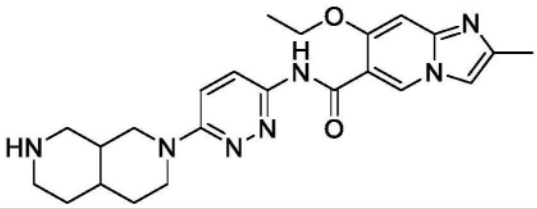
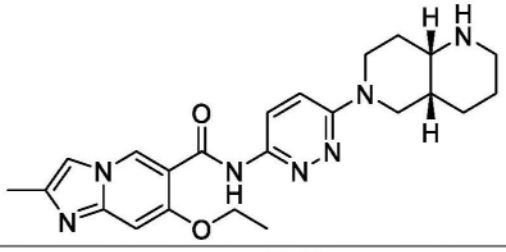
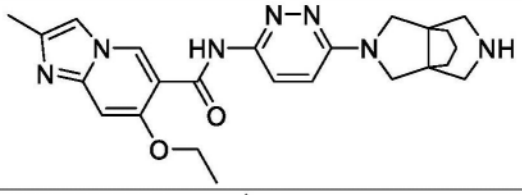
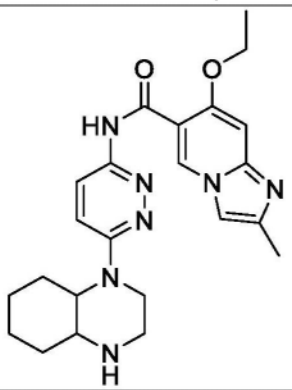
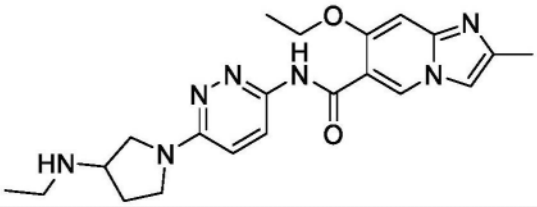
[1295]

化合物编号	化合物	ESI-MS (M+H)+
226		411.0
227		423.1
228		446.2
229		406.0

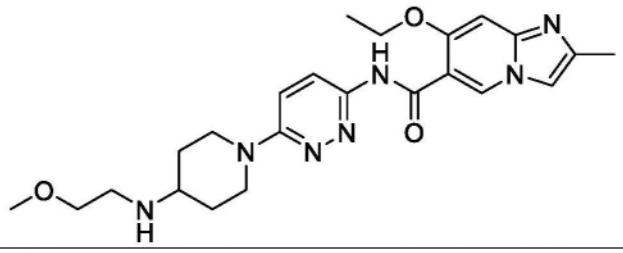
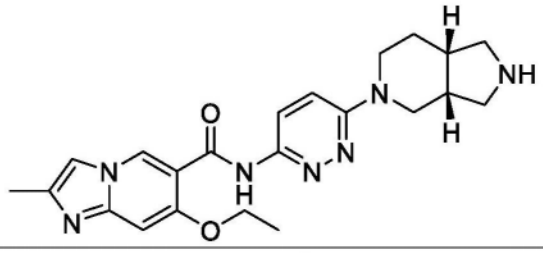
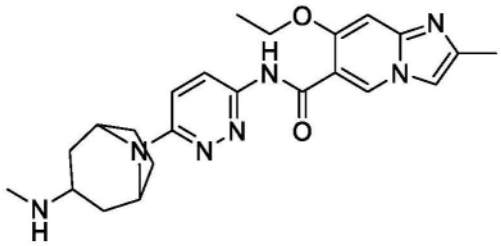
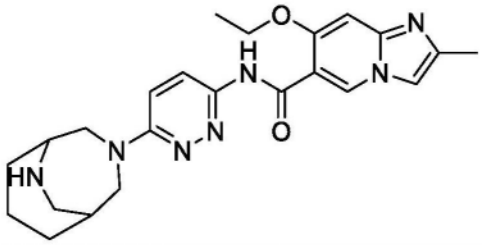
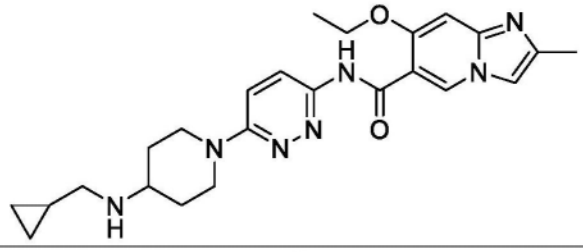
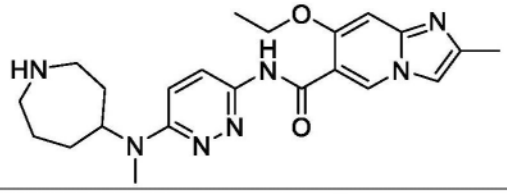
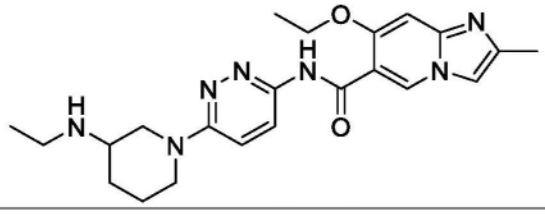
[1296]

230		422.2
231		464.2
232		452.2
233		437.2
234		464.4
235		448.4
236		436.3
237		448.4

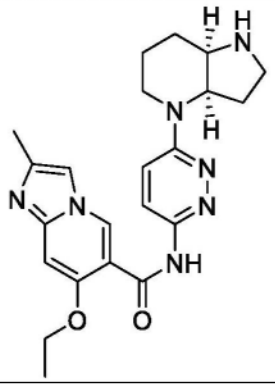
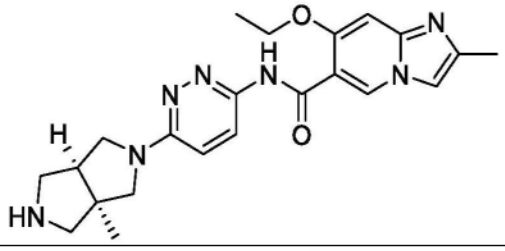
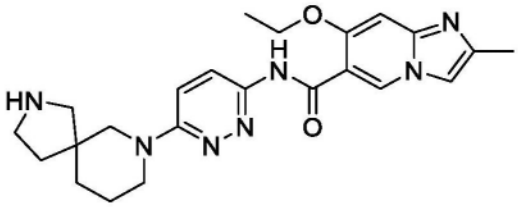
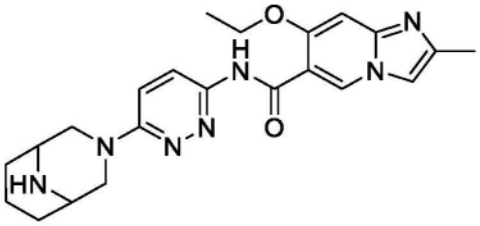
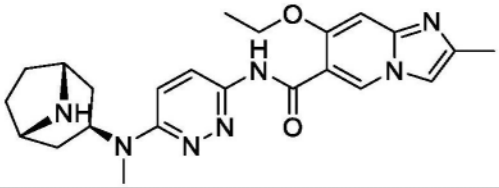
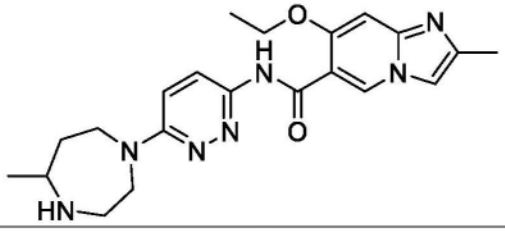
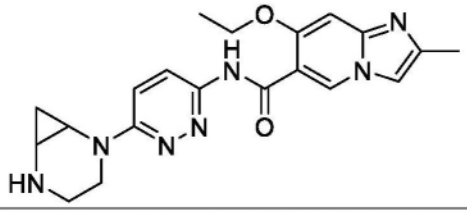
[1297]

238		422.1
239		408.2 外消旋物
240		436.2
241		436.2 外消旋物
242		448.2
243		436.2
244		410.2

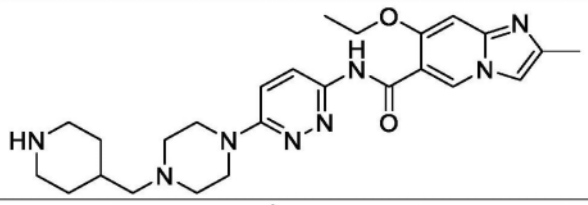
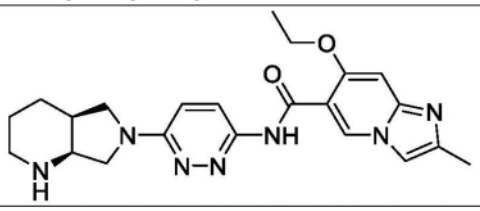
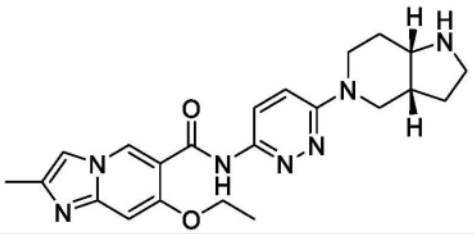
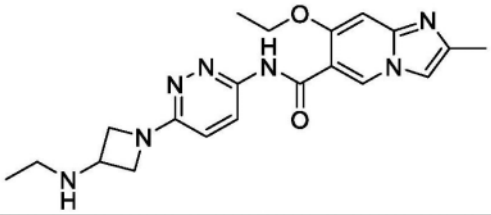
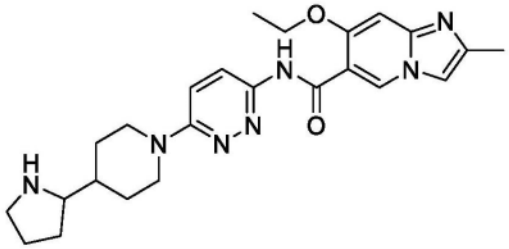
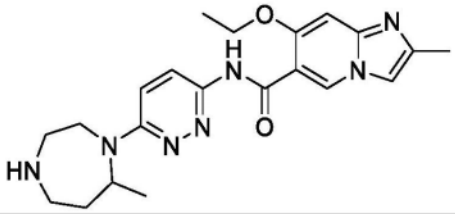
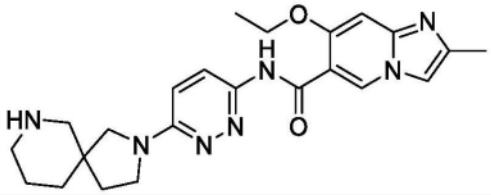
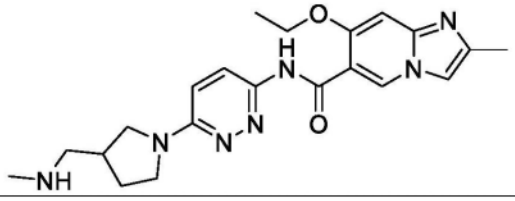
[1298]

245		454.2
246		422.2 外消旋物
247		436.2
248		437.1
249		450.2
250		424.2
251		424.2

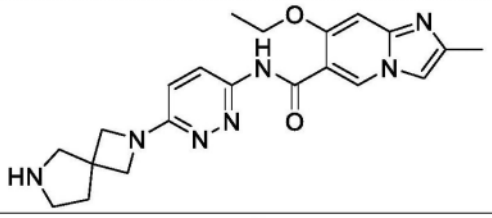
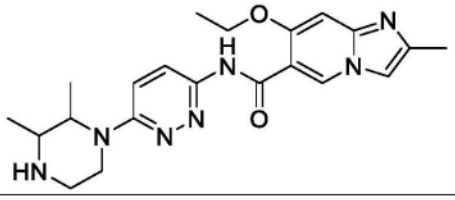
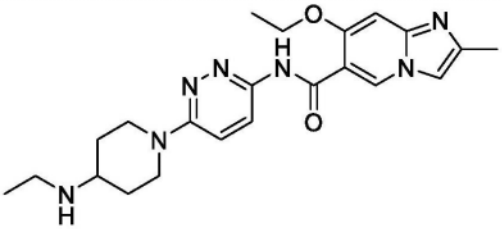
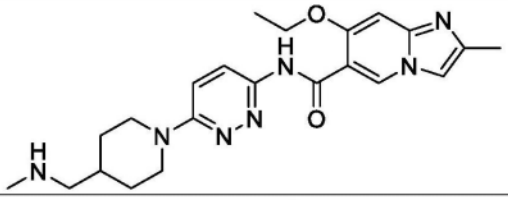
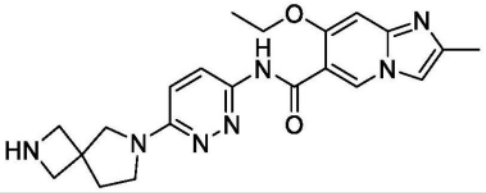
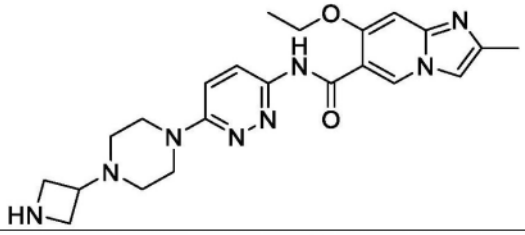
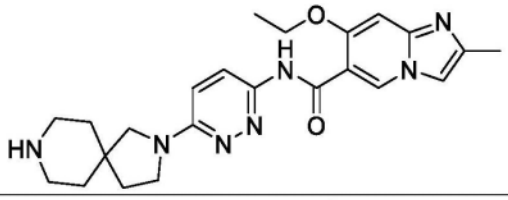
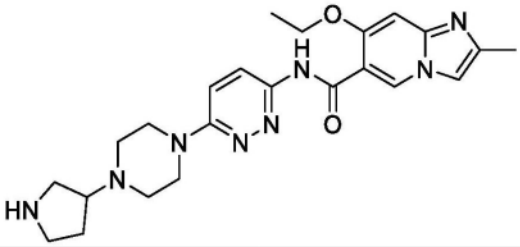
[1299]

252		422.2 外消旋物
253		422.2 外消旋物
254		436.1
255		422.2
256		436.2
257		410.2
258		394.4

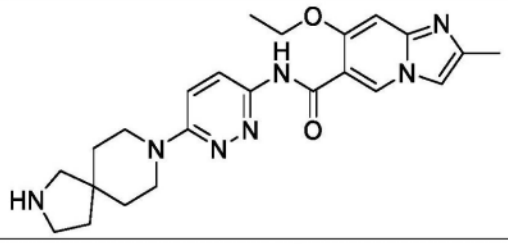
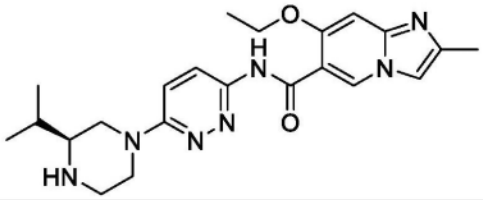
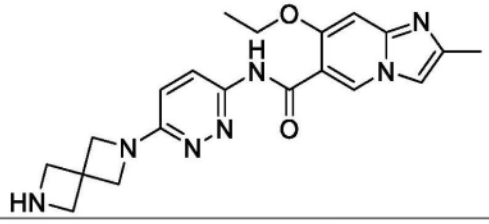
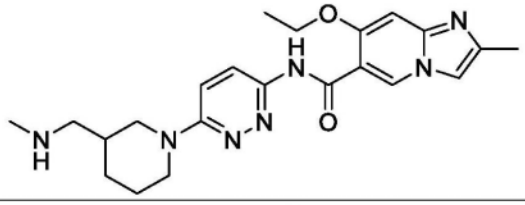
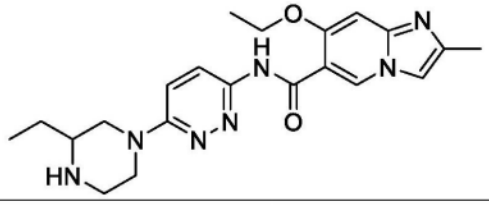
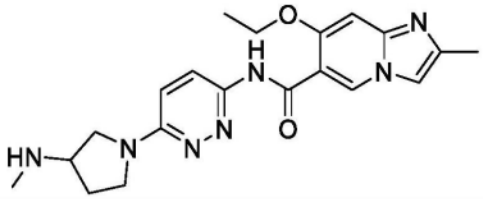
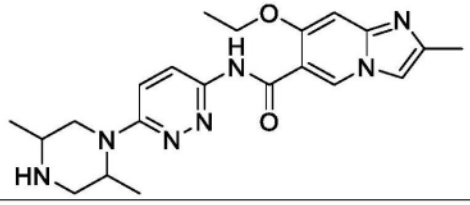
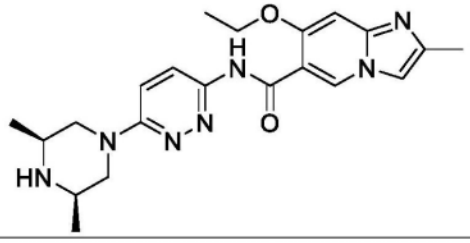
[1300]

259		479.2
260		422.2
261		422.1 外消旋物
262		396.2
263		450.2
264		410.2
265		436.2
266		410.4

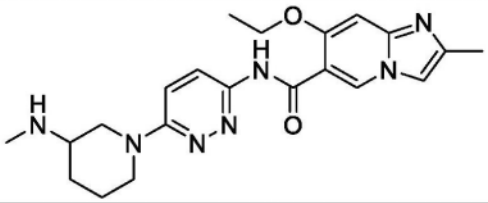
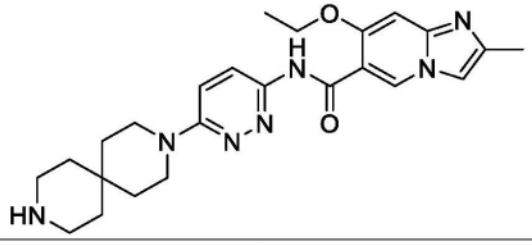
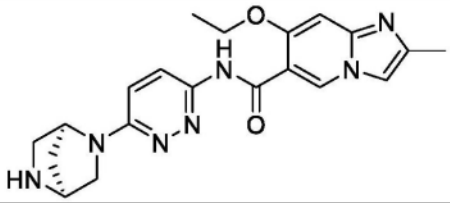
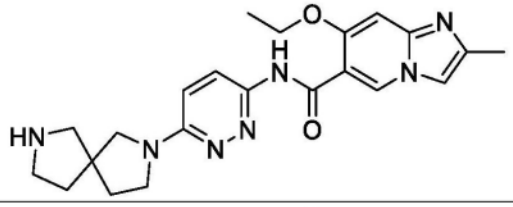
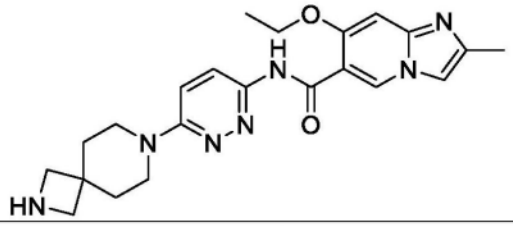
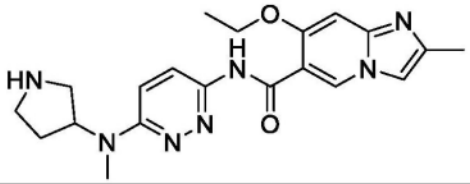
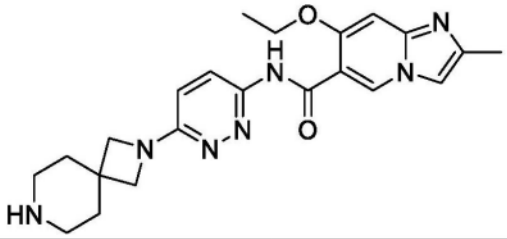
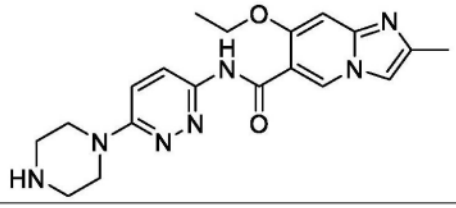
[1301]

267		408.2
268		410.2
269		424.4
270		424.4
271		408.2
272		437.3
273		436.2
274		451.4

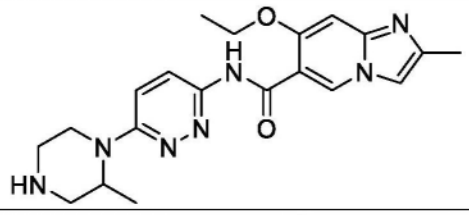
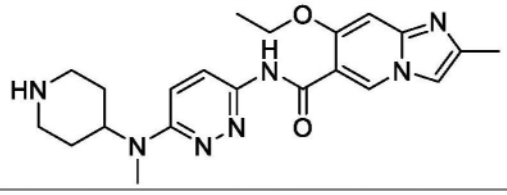
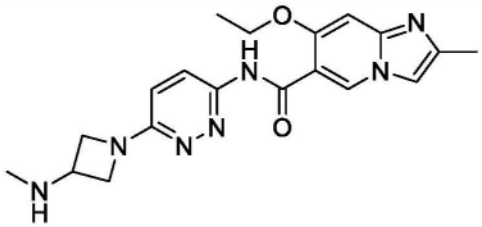
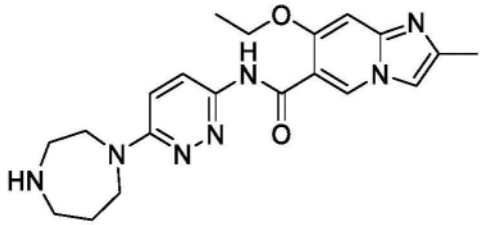
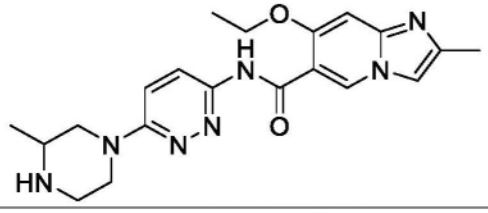
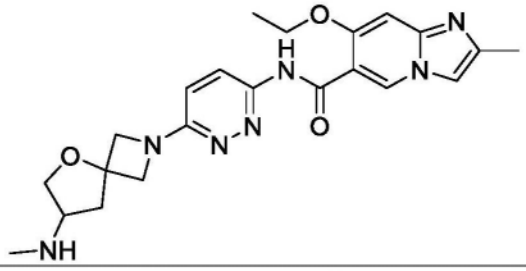
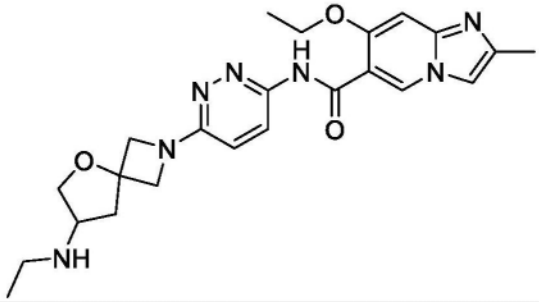
[1302]

275		436.2
276		424.4
277		394.2
278		424.2
279		410.2
280		396.4
281		410.1
282		410.2

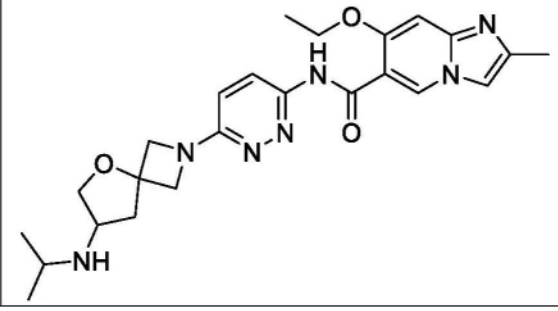
[1303]

283		410.2
284		450.4
285		394.2
286		422.4
287		422.4
288		396.2
289		422.4
290		382.4

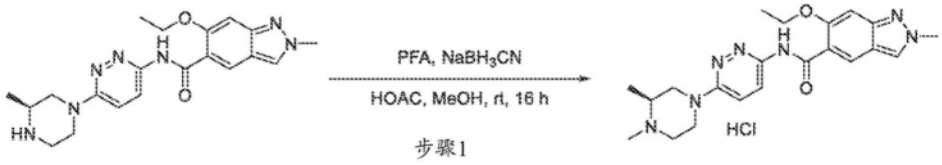
[1304]

291		396.4
292		410.4
293		382.2
294		396.2
295		396.2
296		438.1
297		452.2

[1305]

298		466.2

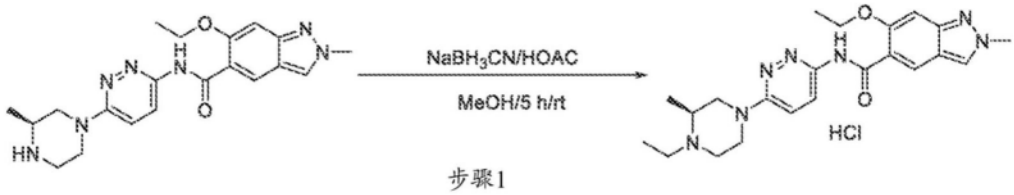
[1306] 实施例72.(S)-N-(6-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐(化合物299)的合成

[1307] 

[1308] 步骤1:(S)-N-(6-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐的制备

[1309] 向(S)-6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺(50mg,0.13mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加PFA(19mg,0.63mmol)和乙酸(50mg,0.83mmol)。将混合物在RT下搅拌1h,随后在冰浴下添加氰基硼氢化钠(24mg,0.38mmol)并将混合物在rt下搅拌16h,随后添加水(10mL)并真空浓缩溶液。通过制备型HPLC(于水中的0.05% HCl/CH_3CN)纯化粗材料,以得到呈白色固体的标题化合物(17mg,产率:32.8%)。ESI-MS(M+H)+:410.3。^1H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.50(s,1H),8.41(s,1H),8.15(s,1H),8.12(s,1H),7.14(s,1H),4.54(d,J=14.7Hz,2H),4.36-4.31(m,2H),4.21(s,3H),3.77-3.69(m,1H),3.58-3.46(m,2H),3.42-3.34(m,2H),3.01(s,3H),1.60-1.56(m,3H),1.54-1.47(m,3H)。

[1310] 实施例73.(S)-6-乙氧基-N-(6-(4-乙基-3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐(化合物300)的合成

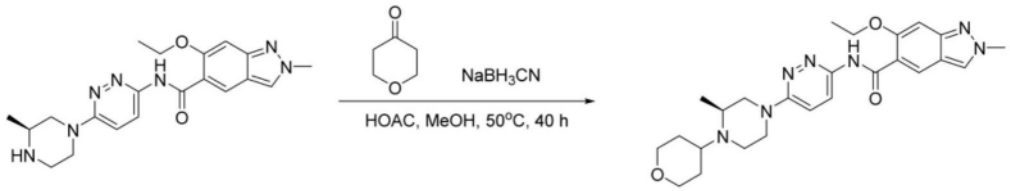
[1311] 

[1312] 步骤1:(S)-6-乙氧基-N-(6-(4-乙基-3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1313] 向(S)-6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺(100mg,0.25mmol)和CH_3CHO(56.3mg,1.28mmol)于MeOH(8mL)和HOAc(45.6mg,0.76mmol)中的混合物中添加$NaBH_3CN$(50mg,0.8mmol)。将混合物在RT下搅拌5h。将混合物用H_2O(3mL)稀释并真空浓缩。通过制备型HPLC(于水中的0.05%HCl/ACN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(33mg,Y:28%)。ESI-MS(M+H+):424.2。^1H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.72(s,1H),8.49(s,1H),8.27(br.s,2H),7.20(s,1H),4.56(d,J=8.1Hz,2H),4.39-4.33(m,2H),4.31(s,3H),3.77(br s,2H),3.69-3.45(m,3H),3.44-3.32(m,1H),3.30-3.12(m,1H),1.56

(br.s,6H),1.43(br.s,3H)。

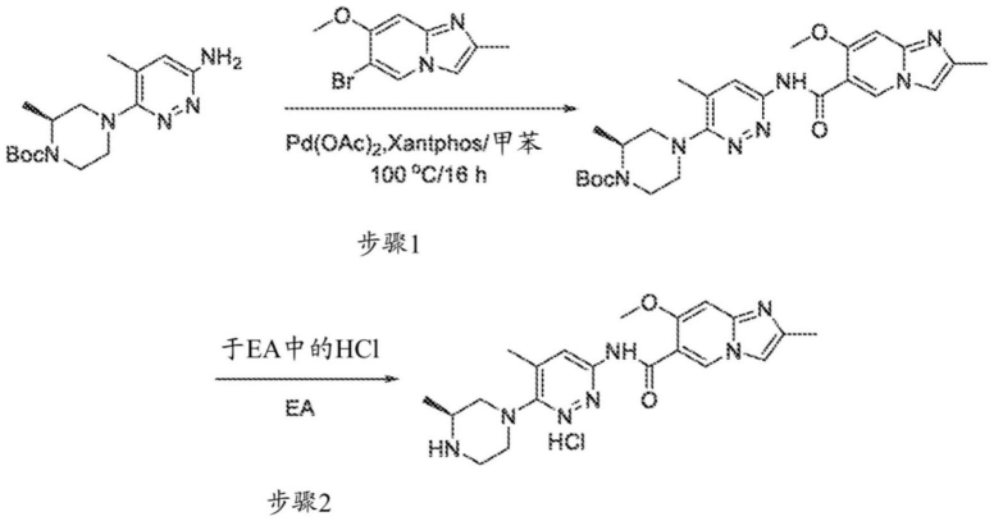
[1314] 实施例74. 6-乙氧基-2-甲基-N-{6-[(3S)-3-甲基-4-(噁烷-4-基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-2H-吲唑-5-甲酰胺(化合物301)的合成

[1315] 

[1316] 步骤1:(S)-6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺的制备

[1317] 向(S)-6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺(100mg,0.25mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加四氢-4H-吡喃-4-酮(253mg,2.5mmol)和乙酸(100mg,1.66mmol)。将混合物在RT下搅拌1h,随后在冰浴下添加氰基硼氢化钠(47mg,0.76mmol)并将混合物在50℃下搅拌40h。浓缩后,通过制备型HPLC(于水中的0.05% $NH_3.H_2O/CH_3CN$)纯化粗材料,以得到呈白色固体的标题化合物(7mg,产率:5.8%)。ESI-MS(M+H)$^+$:480.4。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.86(s,1H),8.46(d,J=4.9Hz,2H),8.25(d,J=9.9Hz,1H),7.41(d,J=9.8Hz,1H),7.15(s,1H),4.31-4.26(m,2H),4.14(s,3H),3.92-3.82(m,4H),3.31-3.24(m,4H),3.21-3.15(m,1H),2.97-2.90(m,2H),2.87-2.80(m,2H),1.67-1.59(m,2H),1.54-1.51(m,3H),1.43-1.34(m,1H),1.10-1.05(m,3H)。

[1318] 实施例76. 7-甲氧基-2-甲基-N-{5-甲基-6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物302)的合成

[1319] 

[1320] 步骤1:(S)-4-(6-(7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)-4-甲基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

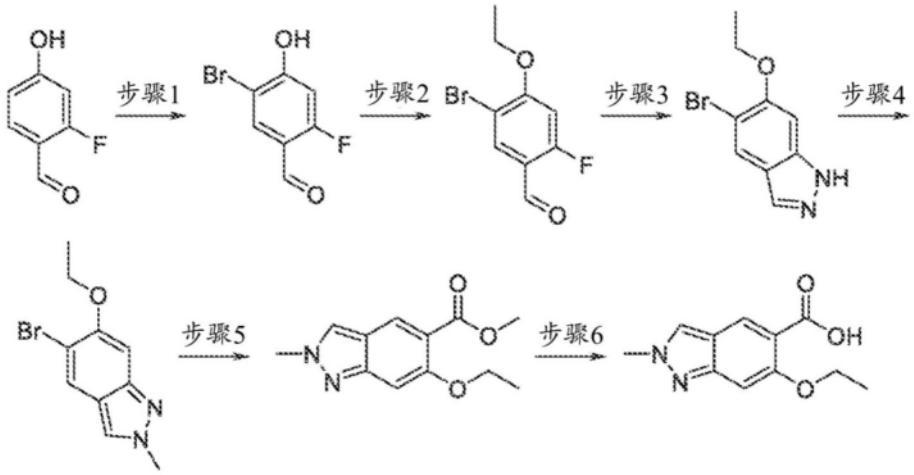
[1321] 向(S)-4-(6-氨基-4-甲基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.417mmol)于甲苯(15mL)中的混合物中添加6-溴-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(86mg,0.417mmol)、$Pd(OAc)_2$(9mg,0.042mmol)、Xantphos(48mg,0083mmol)和Na_2CO_3(88.4mg,0.834mmol)。将所得混合物在100℃下和CO下搅拌过夜。使混合物冷却至室温并浓缩。随后用水(15mL)稀释并用EA(30mL*2)萃取。浓缩合并的有机层,以得到粗产物(150mg,

粗材料),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS(M+H)$^+$:496.2。

[1322] 步骤2:(S)-7-甲氧基-2-甲基-N-(5-甲基-6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐的制备

[1323] 在rt下,向(S)-4-(6-(7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)-4-甲基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(150mg,粗材料)于EA(5mL)中的溶液中添加于EA中的3M HCl(5mL)。将混合物在rt下搅拌2h。浓缩反应物,并且通过制备型HPLC(于水中的0.05%HCl/CH_3CN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(7mg,对于两个步骤产率:5%)。ESI-MS(M+H)$^+$:396.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.09(s,1H),8.20(s,1H),7.91(s,1H),7.38(s,1H),4.07(s,3H),3.60(d,J=11.3Hz,2H),3.53-3.47(m,1H),3.43-3.37(m,1H),3.29-3.19(m,2H),3.06-2.97(m,1H),2.46(s,3H),2.38(s,3H),1.32(d,J=6.5Hz,3H)。

[1324] 实施例77. 6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸的制备

[1325] 

[1326] 步骤1:5-溴-2-氟-4-羟基苯甲醛的制备

[1327] 向2-氟-4-羟基苯甲醛(30.0g,214.11mmol)于乙酸(250mL)中的溶液中添加溴(35.93g,224.82mmol,11.52mL)于乙酸(20mL)中的溶液,并且将混合物在45℃下搅拌26h。在减压下浓缩反应混合物,将盐水添加至残余物中,并且将所得混合物用乙酸乙酯萃取。将萃取物经无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩,以得到呈无色晶体的5-溴-2-氟-4-羟基苯甲醛(45.4g,85.0%纯度,176.2mmol,Y:82.3%)。1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.95(s,1H),9.92(s,1H),7.88(d,J=8.1,1H),6.82(d,J=12.2Hz,1H)。

[1328] 步骤2:5-溴-4-乙氧基-2-氟苯甲醛的制备

[1329] 向5-溴-2-氟-4-羟基苯甲醛(45.4g,207.3mmol)于DMF(300mL)中的溶液中添加碳酸钾(57.3g,414.59mmol),并且将溶液在25℃下搅拌30min。添加碘乙烷(38.8g,248.76mmol)并将反应混合物在50℃下搅拌16h。添加水(300mL)和乙酸乙酯(300mL)的混合物,并且分离有机层,用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经Na2SO4干燥并在真空下蒸发,以得到呈白色固体的5-溴-4-乙氧基-2-氟苯甲醛(41.3g,85.0%纯度,142.09mmol,Y:68.5%)。1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.99(s,1H),7.93(d,J=7.5Hz,1H),7.19(d,J=12.7Hz,1H),4.21(q,J=7.2Hz,2H),1.37(t,J=6.8Hz,3H)。

[1330] 步骤3:5-溴-6-乙氧基-2H-吲唑的制备

[1331] 向5-溴-4-乙氧基-2-氟苯甲醛(41.3g,167.17mmol)于DMSO(350mL)中的溶液中添

加碳酸钾(27.72g,200.6mmol)和水合肼(20.92g,417.91mmol),并且将反应混合物在100℃下加热16h。冷却的所得混合物用水(500mL)稀释并用EtOAc(3×250mL)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并真空浓缩,以得到呈黄色固体的5-溴-6-乙氧基-2H-吲唑(26.0g,85.0%纯度,91.67mmol,Y:54.8%)。ESI-MS(M+H)+:241.0。1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ10.30(s,1H),7.94(s,1H),6.89(s,1H),4.16(q,J=7.2Hz,2H),1.49(t,J=6.9Hz,3H)。

[1332] 步骤4:5-溴-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑的制备

[1333] 在rt下,向5-溴-6-乙氧基-2H-吲唑(26.6g,110.33mmol)于EtOAc(400mL)中的搅拌溶液中添加三甲基氧鎓四氟硼酸(48.96g,331.01mmol)。将溶液在rt下搅拌2天。将所得混合物倒入饱和NaHCO3中并分离有机层,经Na2SO4干燥并蒸发至干。通过FCC纯化残余物,以得到5-溴-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑(9.6g,95.0%纯度,35.75mmol,Y:32.4%)。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.20(s,1H),7.96(s,1H),7.04(s,1H),4.09(d,J=7.5Hz,2H),3.32(s,3H),1.38(t,J=6.9Hz,3H)。

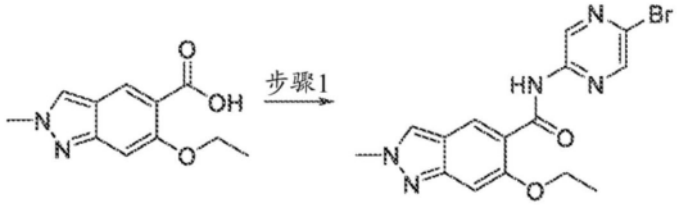
[1334] 步骤5:6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸甲酯的制备

[1335] 将5-溴-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑(9.6g,37.63mmol)溶解于MeOH(150mL)中,并且添加Pd(dppf)Cl2(614.61mg,752.61μmol),接着添加三乙胺(7.62g,75.26mmol)。将所得混合物转移至高压釜中,并且在130℃和40巴压力的CO下搅拌过夜。随后蒸发MeOH并将残余物分配于水(100mL)与EtOAc(150mL)之间。将有机层分离,经Na2SO4干燥并在减压下蒸发,以得到粗6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸甲酯(8.2g,90.0%纯度,31.5mmol,Y:83.7%),其不经纯化即用于下一步骤中。ESI-MS(M+H)+:235.2。1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.35(s,1H),8.04(s,1H),6.98(s,1H),4.09(s,3H),4.04(q,J=8.6,2H),3.30(s,3H),1.32(t,J=7.1,3H)。

[1336] 步骤6:6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸的制备

[1337] 将6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸甲酯(8.2g,35.01mmol)和氢氧化钾(2.36g,42.01mmol)的混合物在甲醇(150mL)和H2O(30mL)中搅拌过夜。随后将反应混合物在减压下浓缩,以移除甲醇,并且将所得水溶液用1N HCl中和至pH=5以沉淀羧酸。通过过滤分离固体6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(6.5g,95.0%纯度,28.04mmol,Y:80.1%),干燥并不经进一步纯化直接用于下一步骤中。ESI-MS(M+H)+:221.0。1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.31(s,1H),8.01(s,1H),6.95(s,1H),4.15-3.90(m,5H),1.32(d,J=7.2Hz,3H)。

[1338] 实施例78.N-(5-溴吡嗪-2-基)-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺的制备

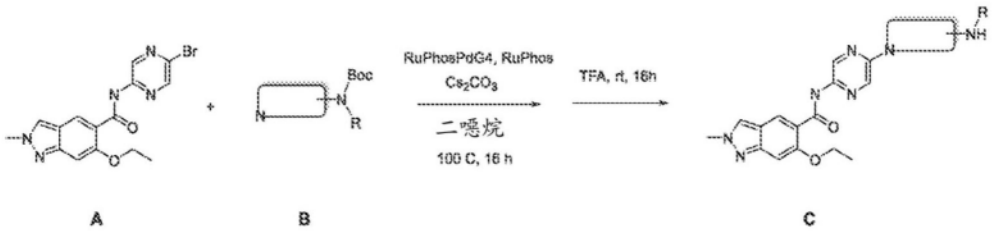
[1339] 

[1340] 步骤1:N-(5-溴吡嗪-2-基)-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺的制备

[1341] 将6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(3.2g,14.53mmol)、5-溴吡嗪-2-胺(2.53g,14.53mmol)和吡啶(3.45g,43.6mmol)的混合物溶解于无水乙腈(4mL)中,并且在室温下搅拌5分钟,接着在10分钟内添加T3P(18.5g,58.13mmol)(于EtOAc中50重量%)。搅拌反应混

合物12小时,随后过滤并在真空下干燥,以得到N-(5-溴吡嗪-2-基)-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺(4.68g,95.0%纯度,11.82mmol,Y:81.3%)。ESI-MS(M+H)$^+$:376.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.80(s,1H),9.30(s,1H),8.58(s,1H),8.45(s,1H),8.37(s,1H),7.14(s,1H),4.30(q,J=7.2Hz,2H),4.13(s,3H),1.50(t,J=6.8Hz,3H)。

[1342] 实施例79.用于平行合成的一般程序:

[1343] 

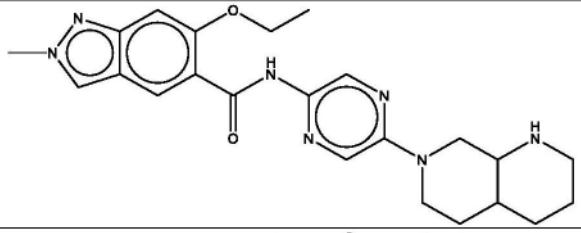
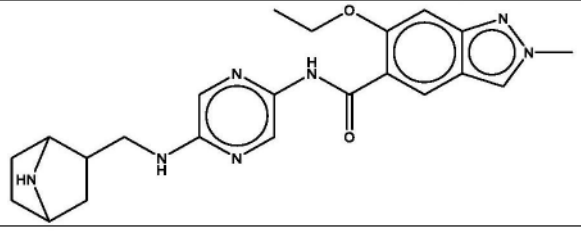
A B C

[1344] 在惰性氛围下,向1当量ArBr(A)和1.5当量胺(B)于1ml无水二噁烷中的混合物中添加0.05当量RuPhosPdG4、0.05当量RuPhos和2.5当量Cs_2CO_3。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。冷却至室温后,蒸发溶剂并添加1ml TFA,并且在室温下搅拌4h。蒸发混合物。将残余物溶解于DMSO(大约1ml)中,用清除剂Si l iaMetSDMT处理并过滤。通过HPLC纯化所得溶液。(去离子水(A相)和HPLC级乙腈(B相)用作洗脱剂,以获得最终化合物(C)。在大多数情况下,TFA用作添加剂。

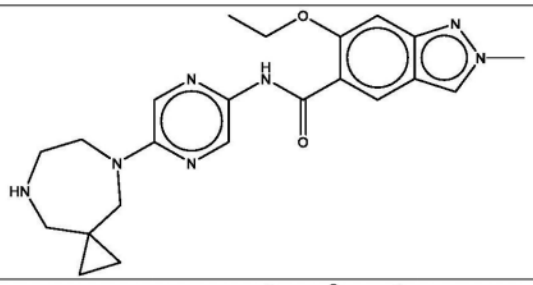
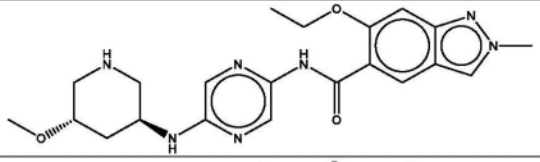
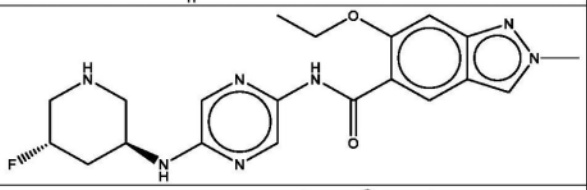
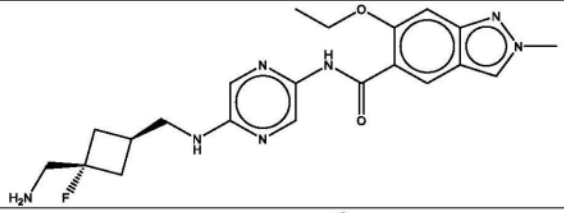
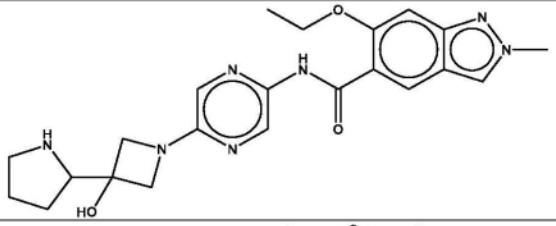
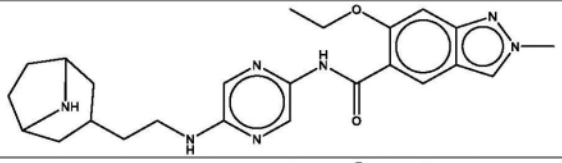
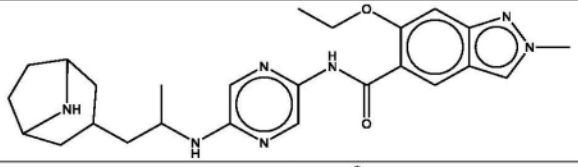
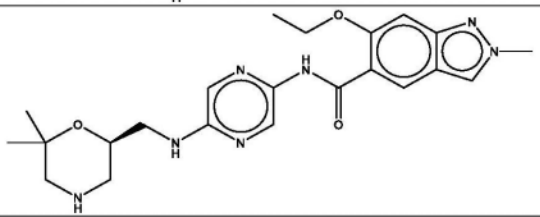
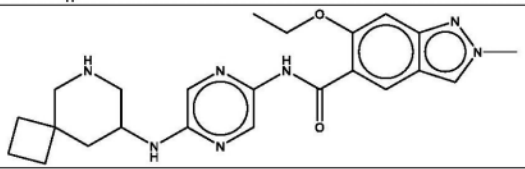
[1345] 仪器:装备有DAD和质量检测器的Agi lent 1260Infini ty系统柱:Waters Sunfire C18 OBD制备型柱,100A、5μm、19mm×100mm联合SunFire C18制备型Guard Cartridge,100A、10μm、19mm×10mm。

[1346] 表4.使用实施例79的程序合成的化合物

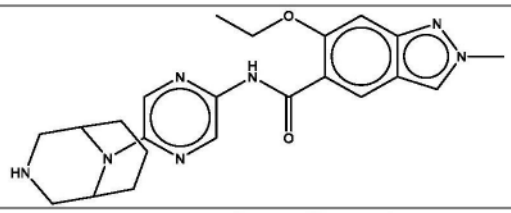
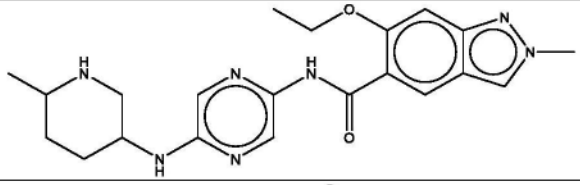
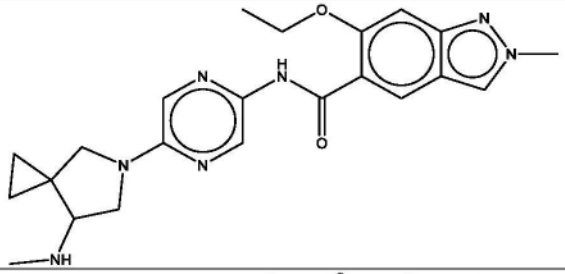
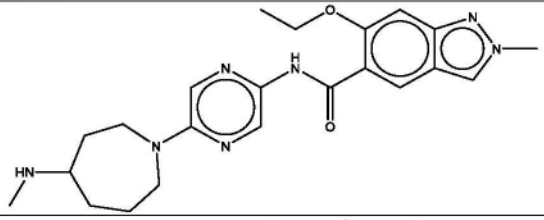
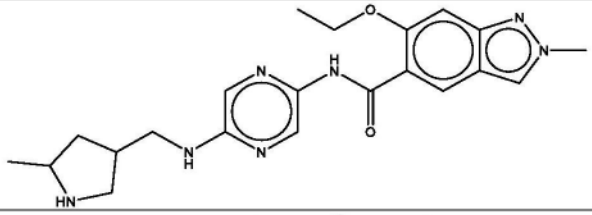
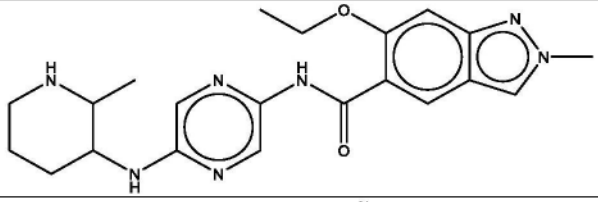
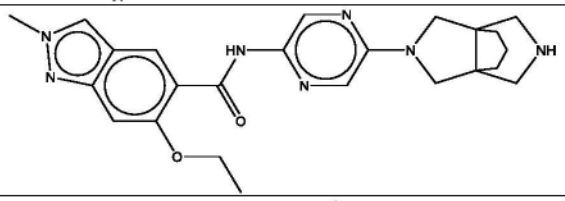
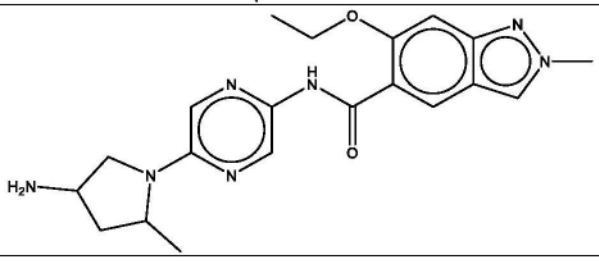
[1347]

化合物编号	化合物	ESI-MS (M+H)$^+$
303		436.2
304		422.2

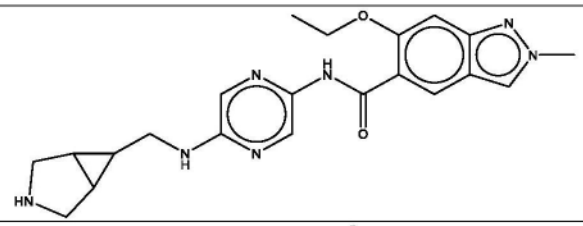
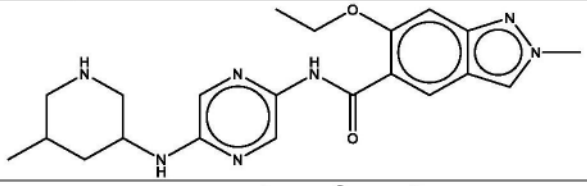
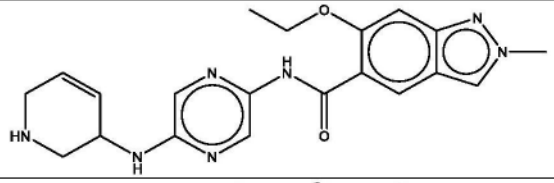
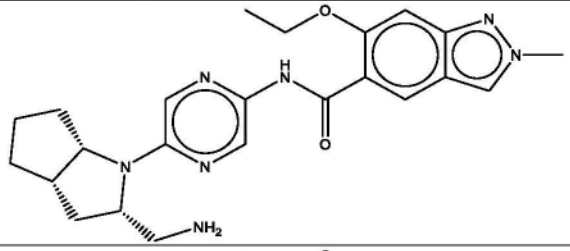
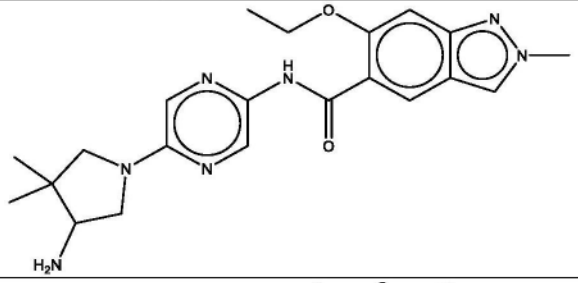
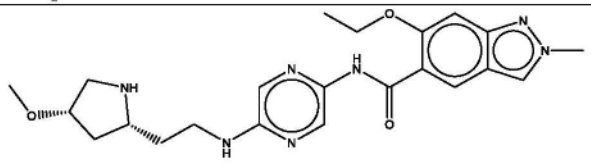
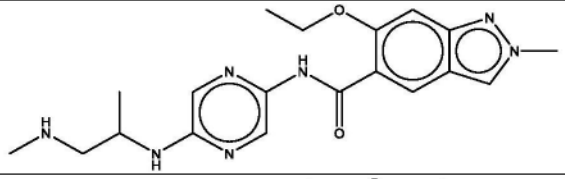
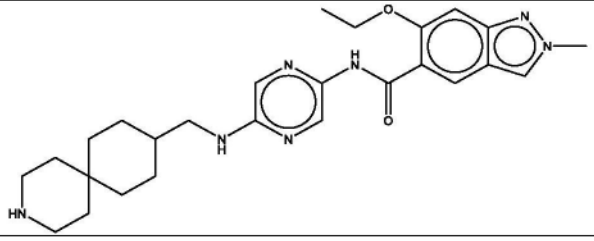
[1348]

305		422.2
306		426.2
307		414
308		428.4
309		438
310		450.2
311		464.2
312		440.4
313		436.4

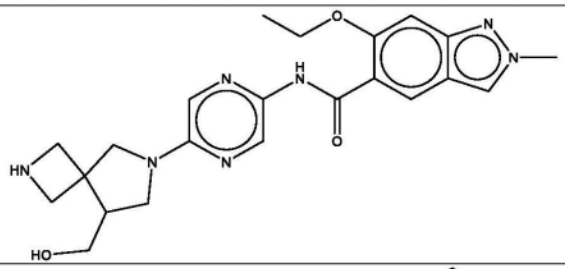
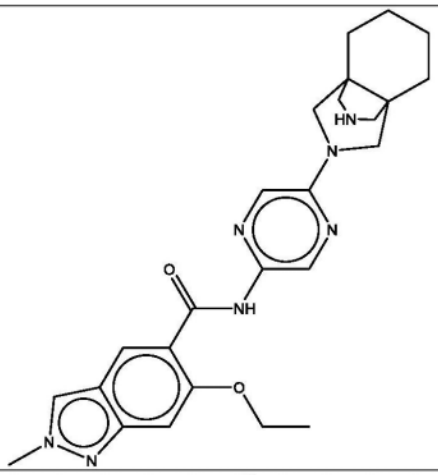
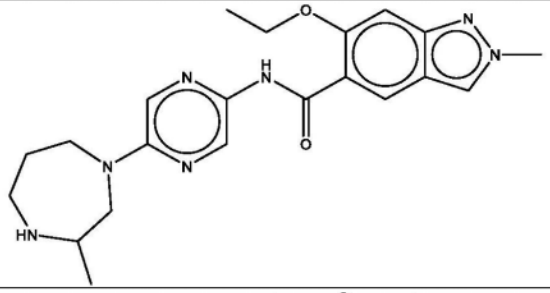
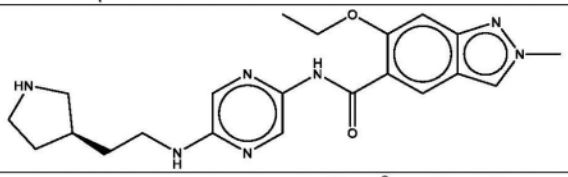
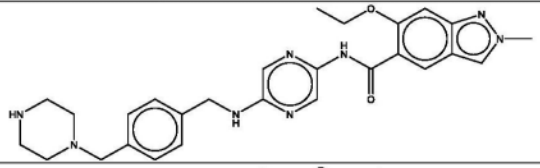
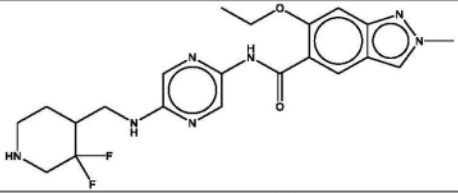
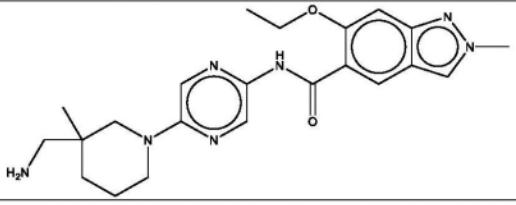
[1349]

314		422.2
315		410.2
316		422.4
317		424.2
318		410.1
319		410.2
320		448.2
321		396.1

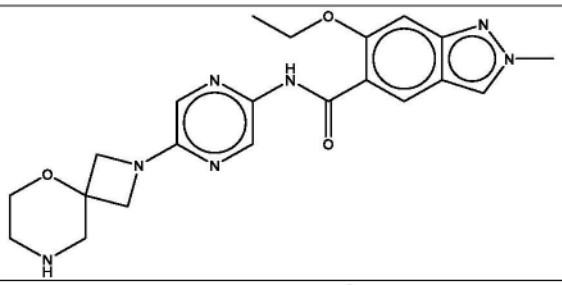
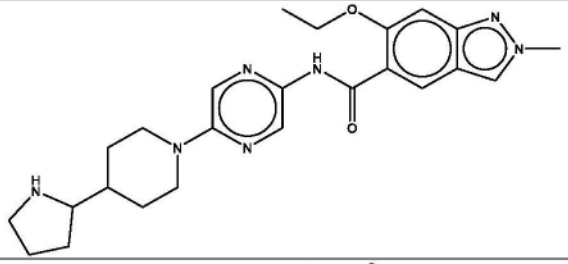
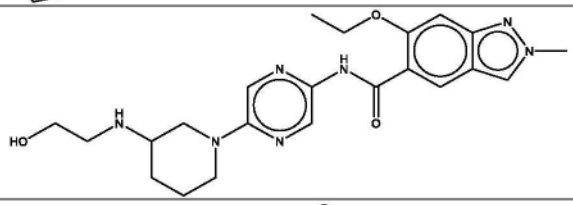
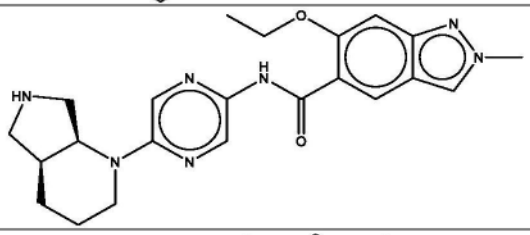
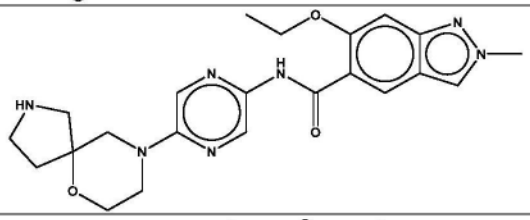
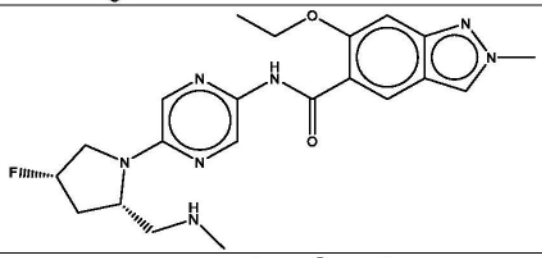
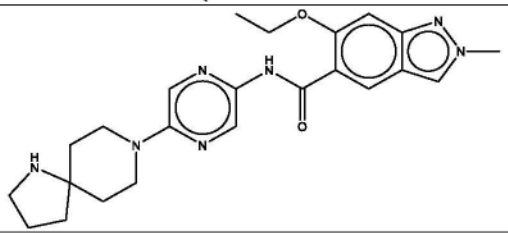
[1350]

322		408.2
323		410.2
324		394.2
325		436.2
326		410.2
327		440.2
328		384.2
329		478.4

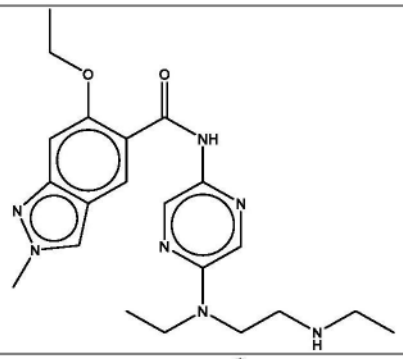
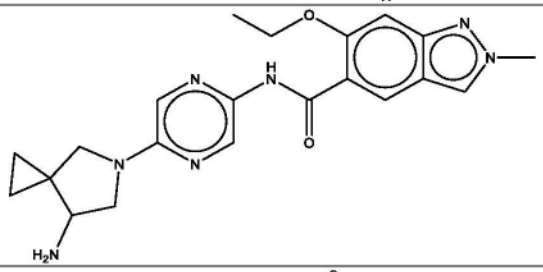
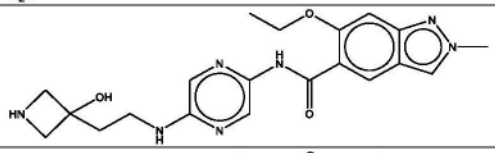
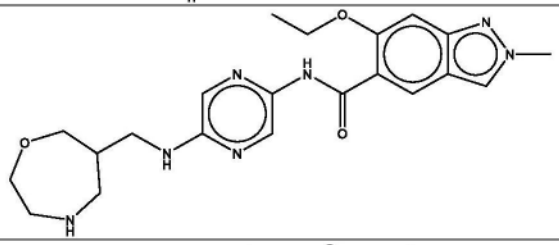
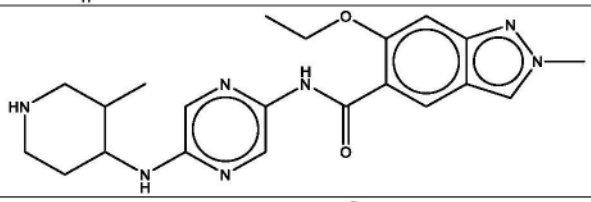
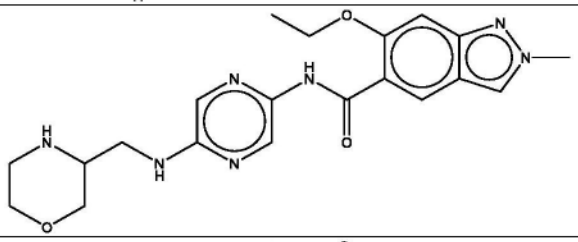
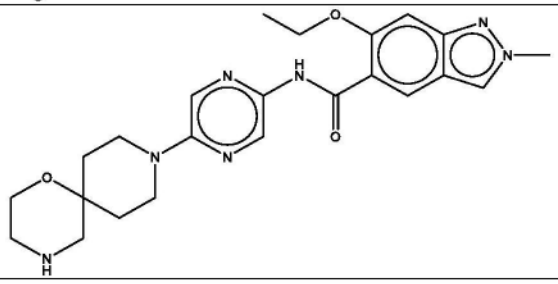
[1351]

330		438.1
331		462.1
332		410.2
333		410.2
334		501.2
335		446.2
336		424.2

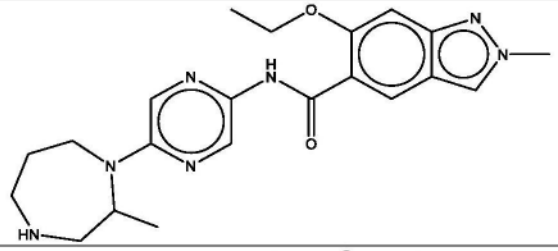
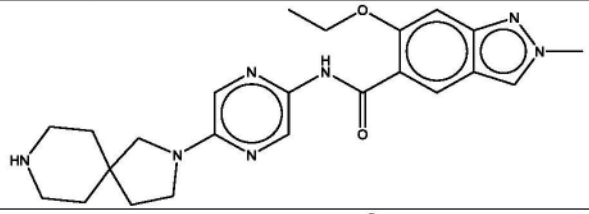
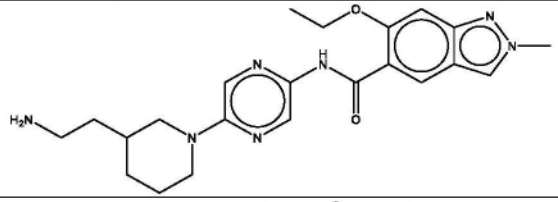
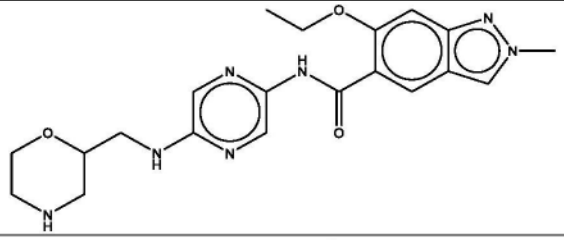
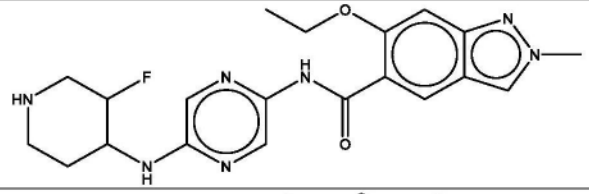
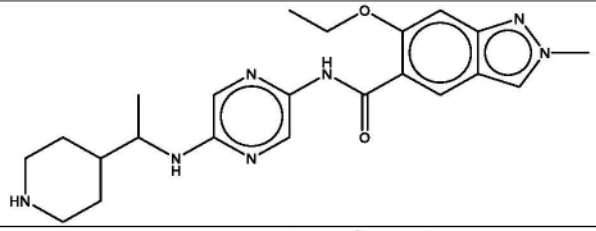
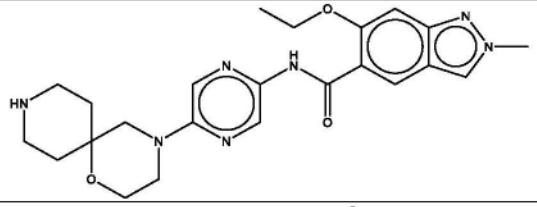
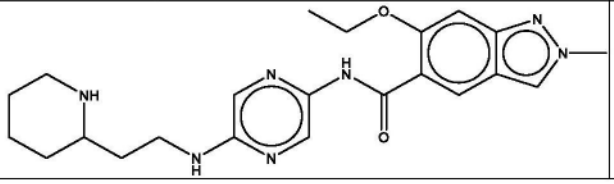
[1352]

337		424.2
338		450.2
339		440.2
340		422.2
341		438.2
342		428.2
343		436.2

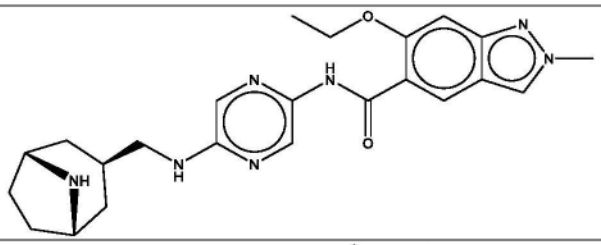
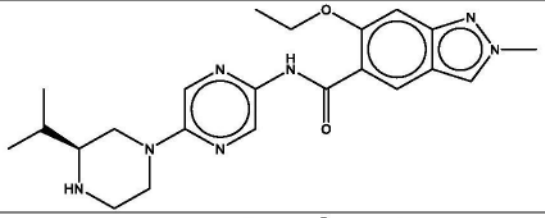
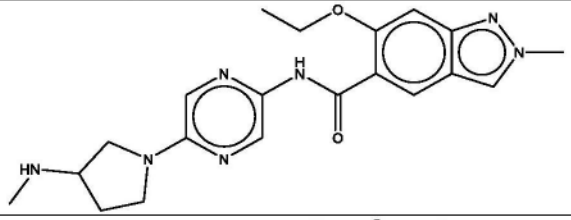
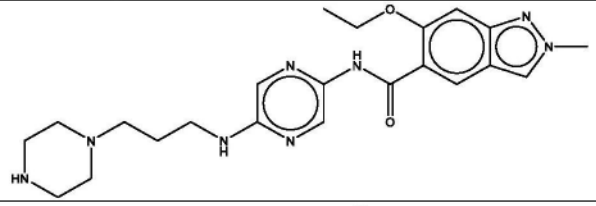
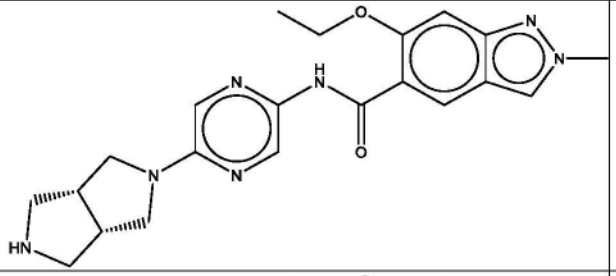
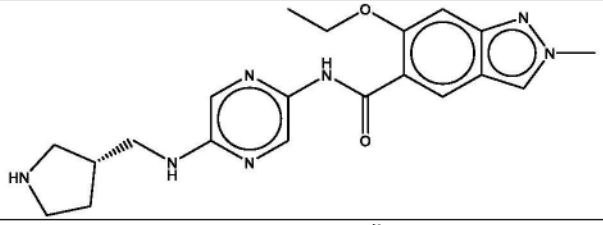
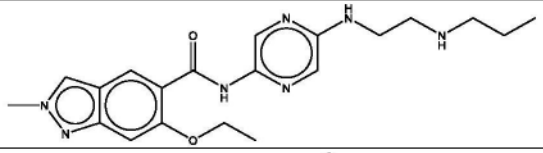
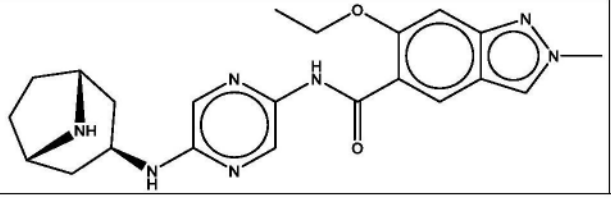
[1353]

344		412.2
345		408.2
346		412.2
347		426.2
348		410.1
349		412.2
350		452.2

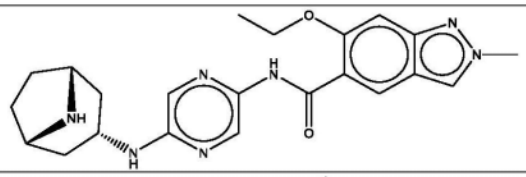
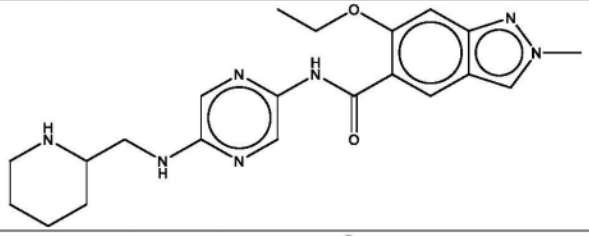
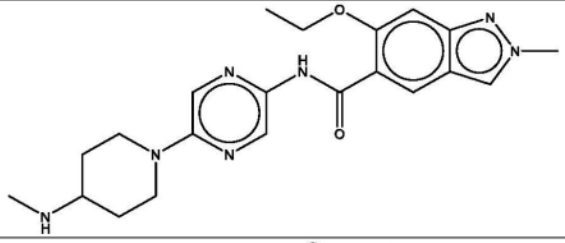
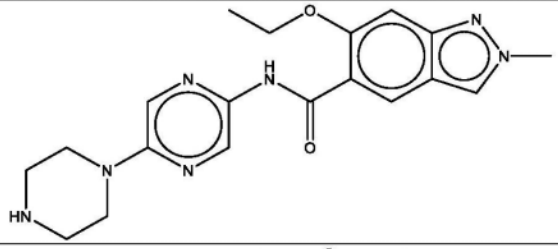
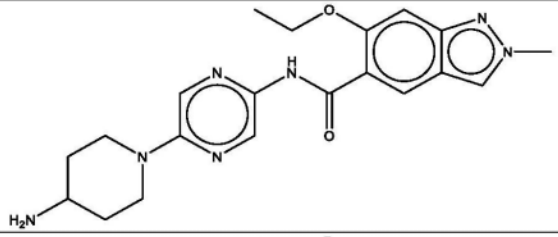
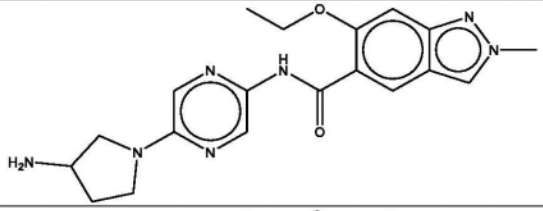
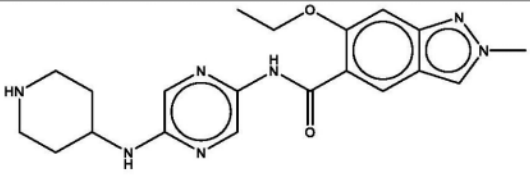
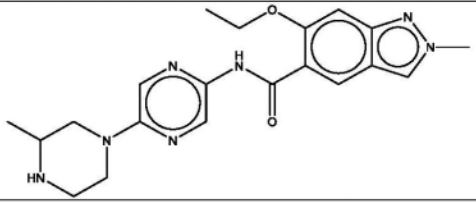
[1354]

351		410.2
352		436.2
353		424.2
354		412.2
355		414.2
356		424.2
357		452.2
358		424.2

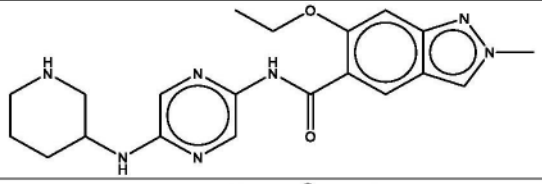
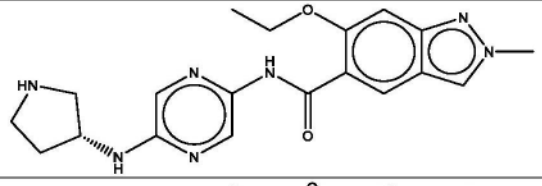
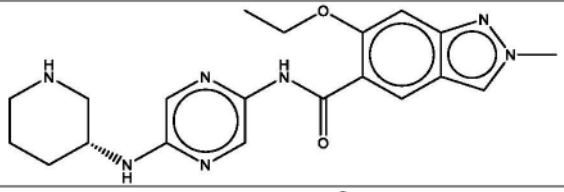
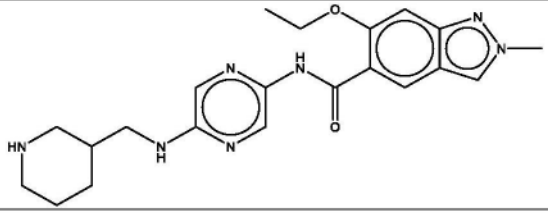
[1355]

359		436.2
360		424.2
361		396.2
362		439.2
363		408.2
364		396.2
365		398.2
366		422.2

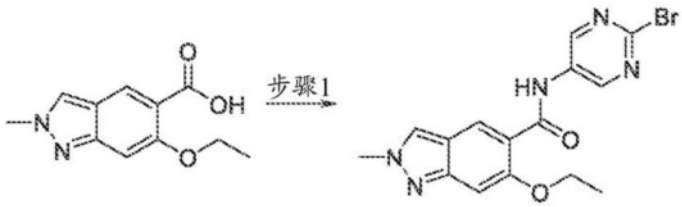
[1356]

367		422.2
368		410.2
369		410.2
370		382.2
371		396.2
372		382.2
373		396.2
374		396.2

[1357]

375		396
376		382.2
377		396.2
378		410.2

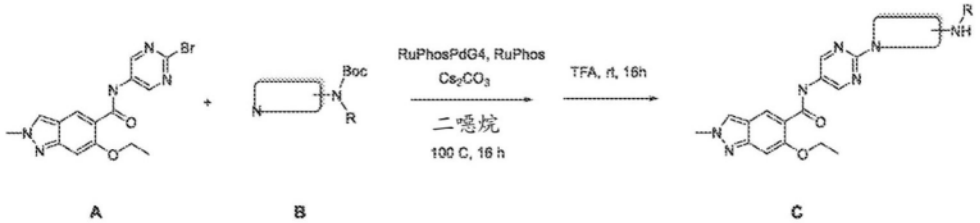
[1358] 实施例80.N-(2-溴嘧啶-5-基)-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺的制备

[1359] 

[1360] 步骤1:N-(2-溴嘧啶-5-基)-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺的制备

[1361] 将6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(3.38g,15.35mmol)悬浮于DMF(30mL)中,并且添加DIPEA(3.97g,30.7mmol),接着添加DIPEA(7.0g,18.42mmol)。搅拌所得混合物30min,并且一次性添加2-溴嘧啶-5-胺(2.67g,15.35mmol),并且将反应混合物在rt下搅拌过夜。过滤形成的沉淀,用MeCN(60mL)、MTBE(60mL)洗涤,真空干燥,以得到纯N-(2-溴嘧啶-5-基)-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺(1.57g,95.0%纯度,3.96mmol,Y:25.8%)。ESI-MS(M+H)$^+$:376.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.37(s,1H),9.02(s,2H),8.36(s,1H),8.16(s,1H),7.08(s,1H),4.22(q,J=6.7Hz,2H),4.13(s,3H),1.43(t,J=6.7Hz,3H)。

[1362] 实施例81.用于平行合成的一般程序:

[1363] 

[1364] 在惰性氛围下,向1当量ArBr(A)和1.5当量胺(B)于1ml无水二噁烷中的混合物中添加0.05当量RuPhosPdG4、0.05当量RuPhos和2.5当量Cs_2CO_3。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。冷却至室温后,蒸发溶剂并添加1ml TFA,并且在室温下搅拌4h。蒸发混合物。将残

余物溶解于DMSO(大约1ml)中,用清除剂Si l iaMetSDMT处理并过滤。

[1365] 通过HPLC纯化所得溶液。(去离子水(A相)和HPLC级乙腈(B相)用作洗脱剂,以获得最终化合物(C)。在大多数情况下,TFA用作添加剂。

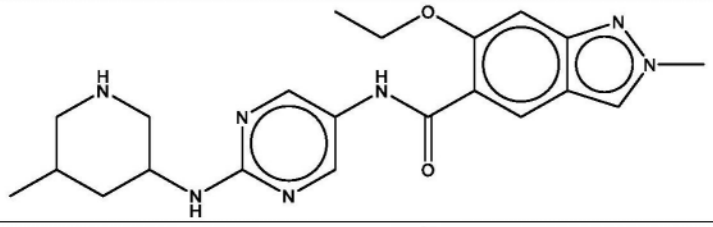
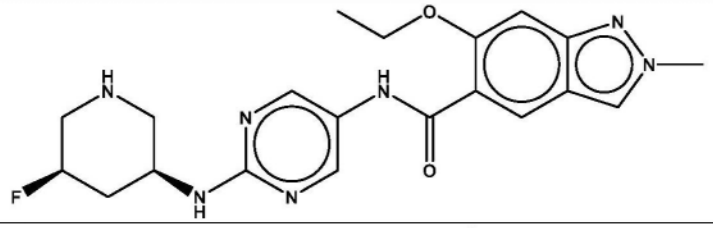
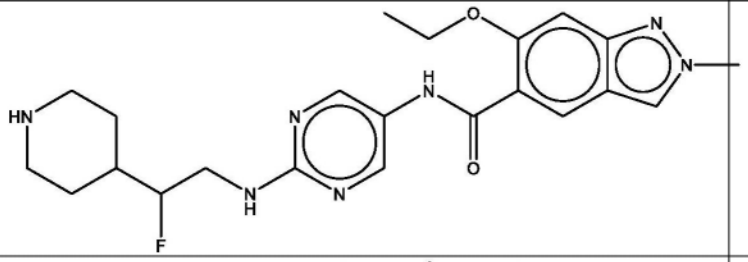
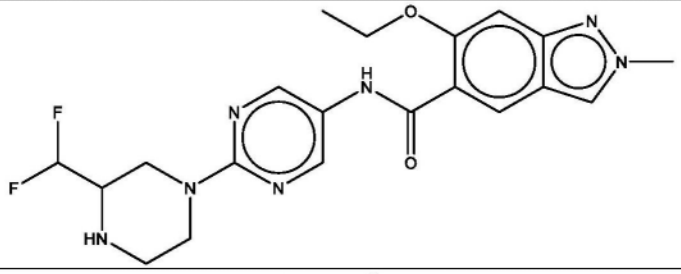
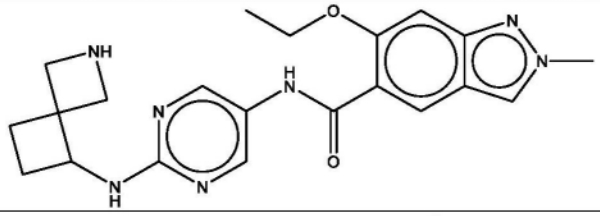
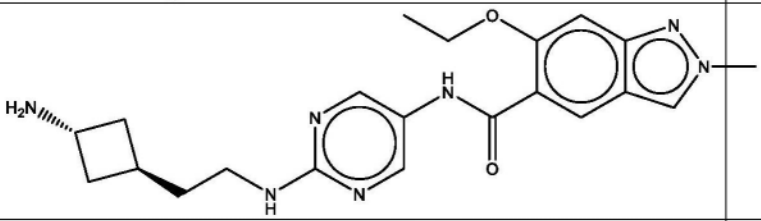
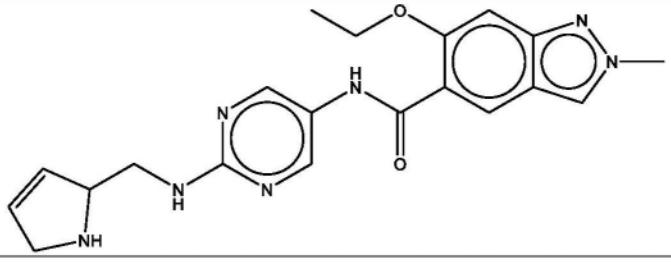
[1366] 仪器:装备有DAD和质量检测器的Agi lent 1260Infinity系统柱:Waters Sunfire C18 OBD制备型柱,100A、5μm、19mm×100mm联合SunFire C18制备型Guard Cartridge,100A、10μm、19mm×10mm。

[1367] 表5.使用实施例81的程序合成的化合物

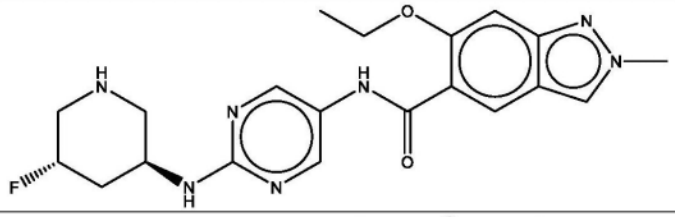
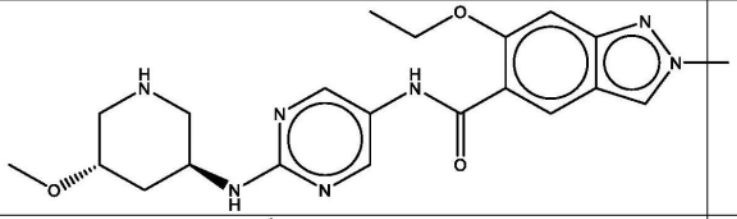
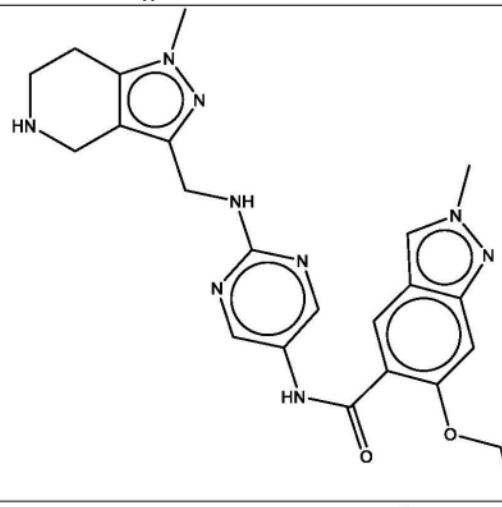
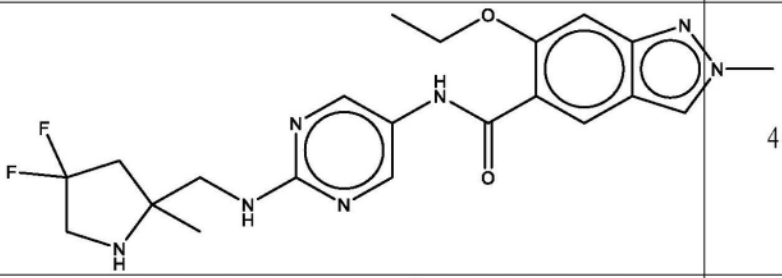
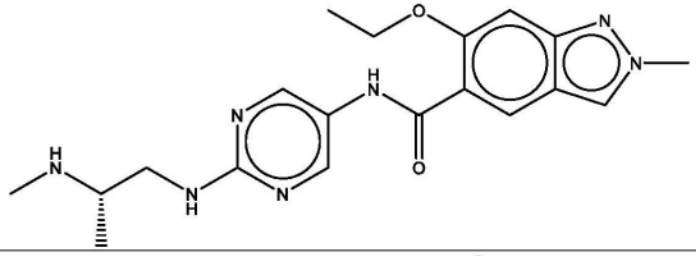
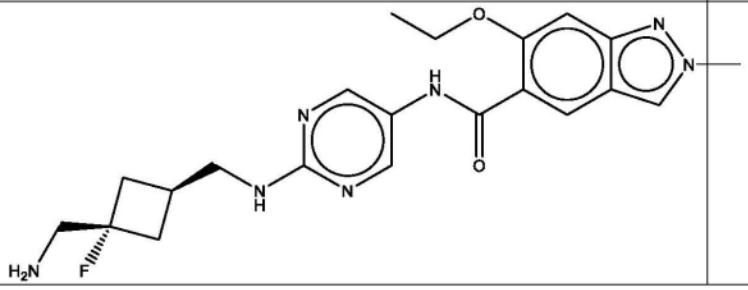
[1368]

化合物编号	化合物	ESI-MS (M+H)+

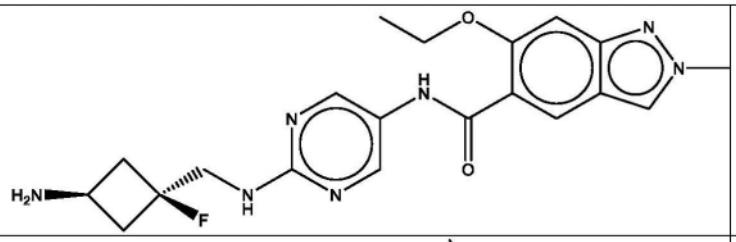
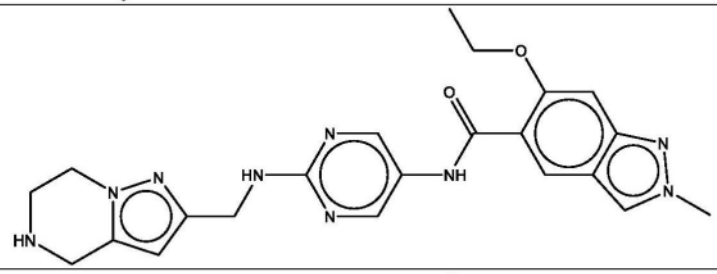
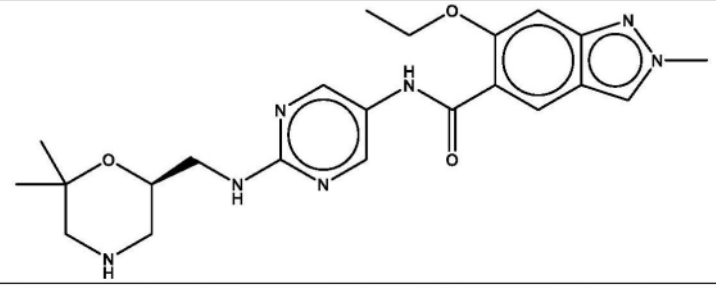
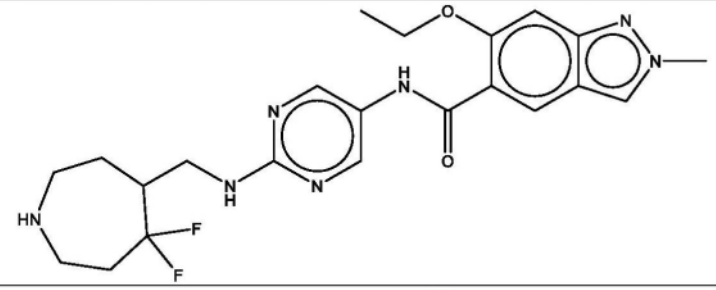
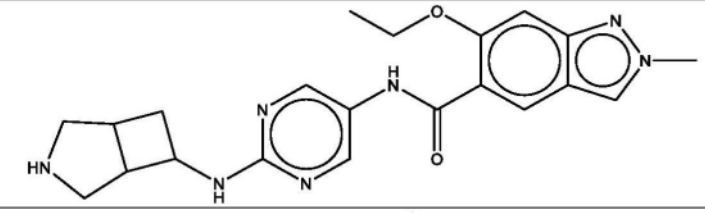
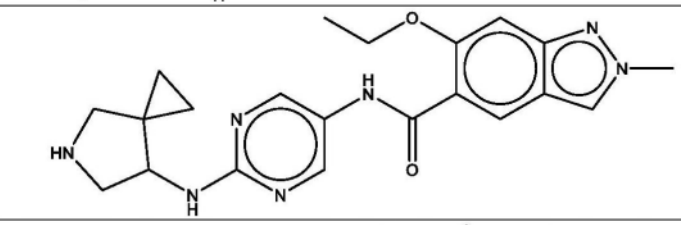
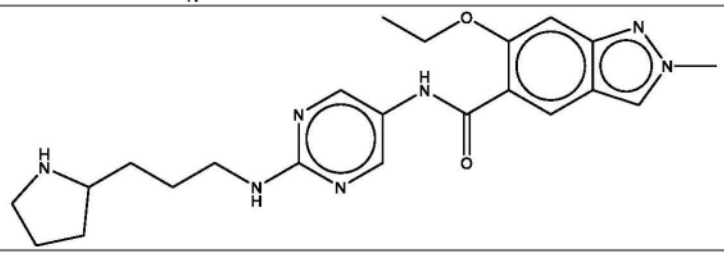
[1369]

379		410.2
380		414.0
381		442.0
382		432.0
383		408.2
384		410.2
385		394.2

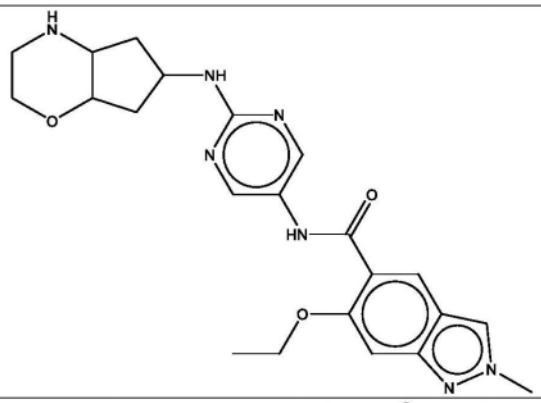
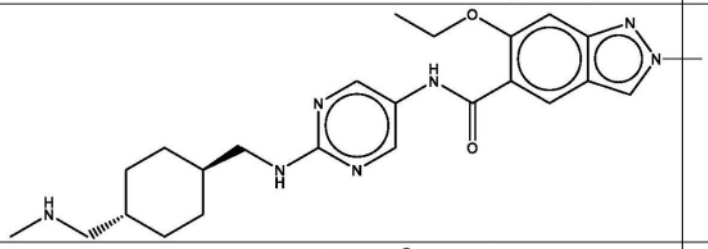
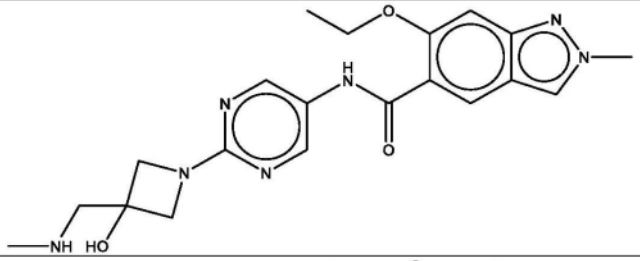
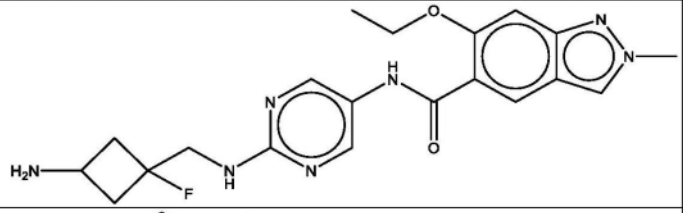
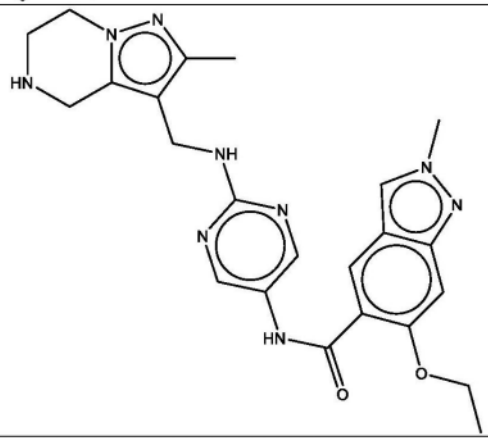
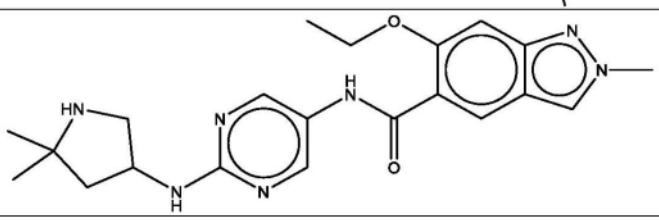
[1370]

386		414.2
387		426.2
388		462.2
389		446.2
390		384.2
391		428.2

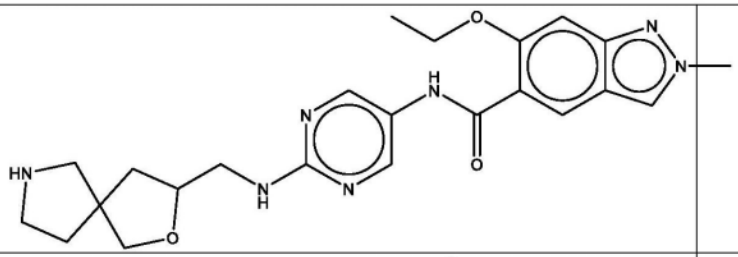
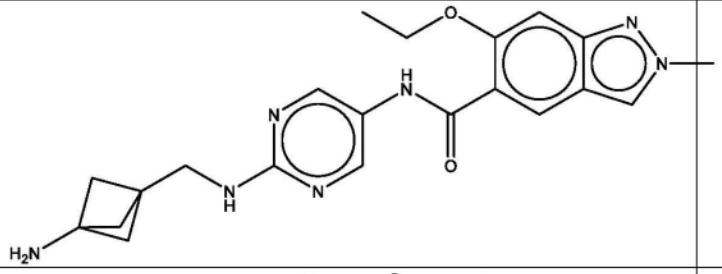
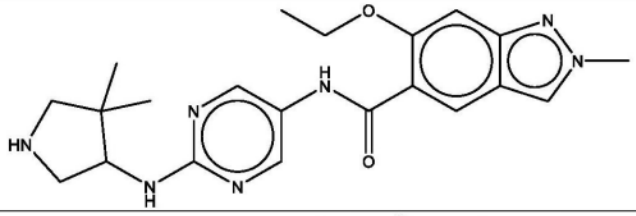
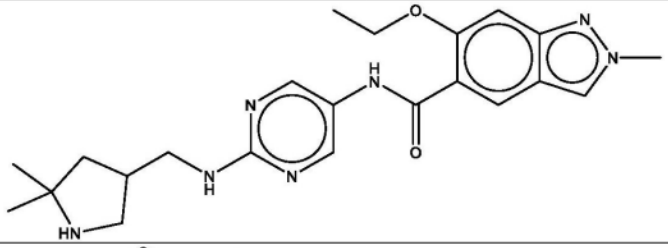
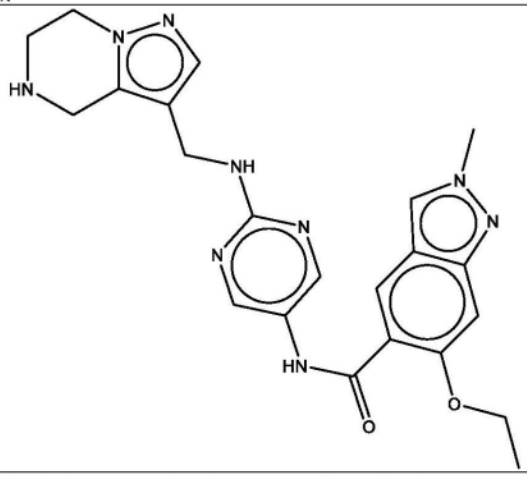
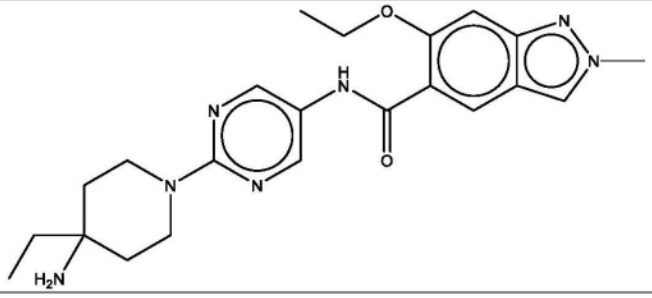
[1371]

392		414.0
393		448.2
394		440.2
395		460.2
396		408.2
397		408.2
398		424.2

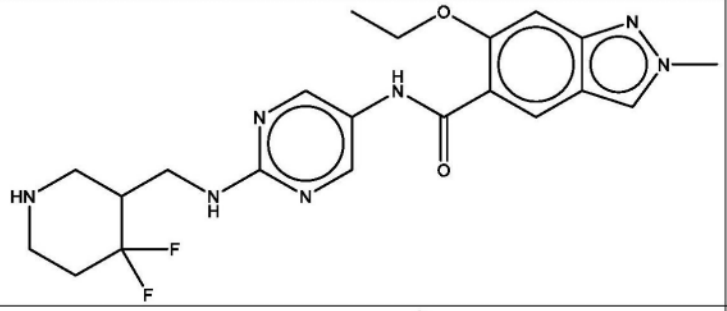
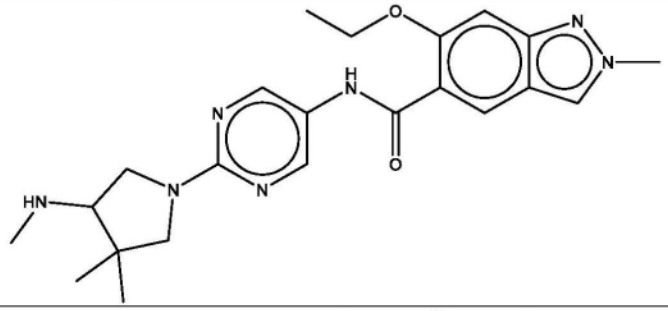
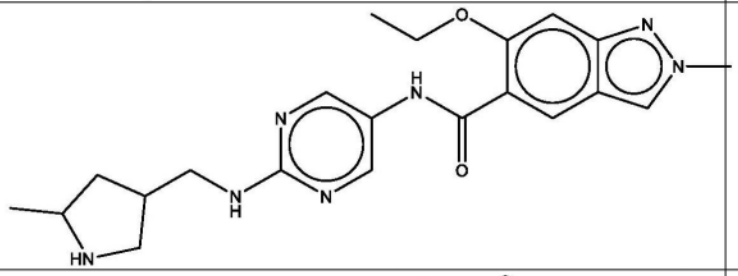
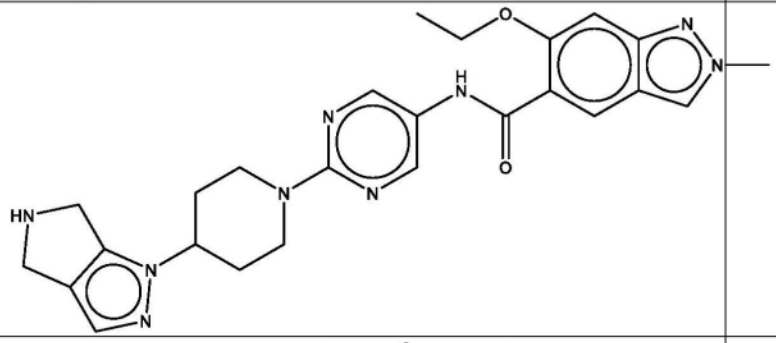
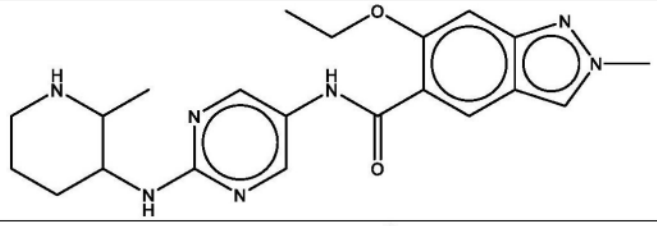
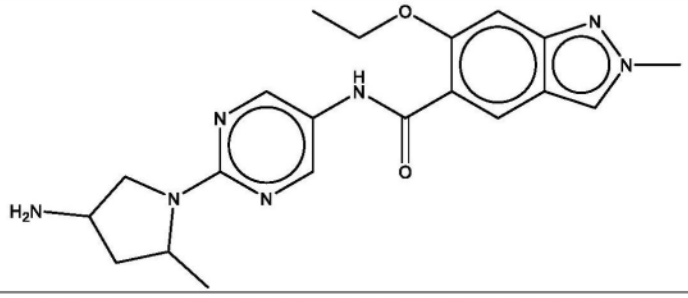
[1372]

399		438.0
400		452.2
401		412.2
402		414.0
403		462.4
404		410.2

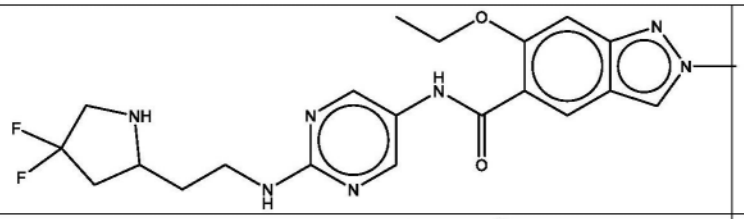
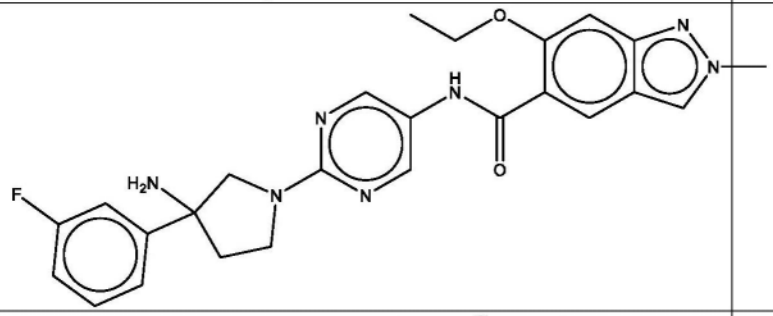
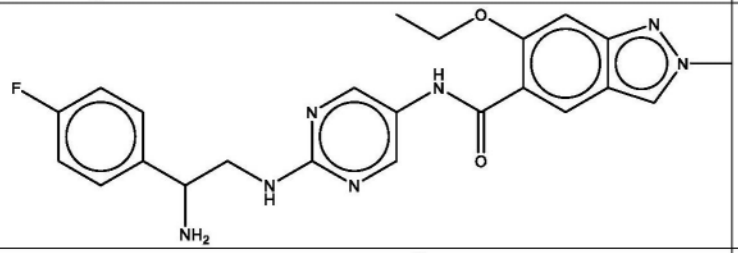
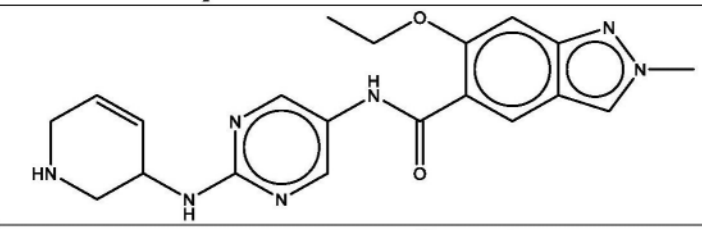
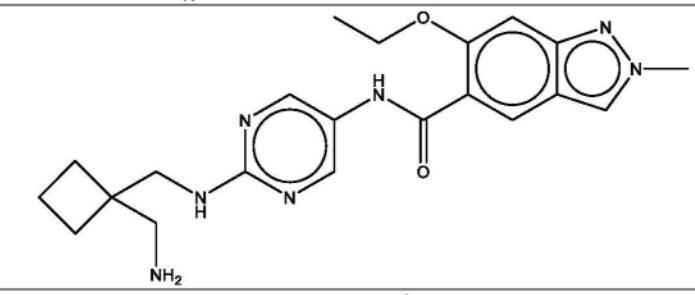
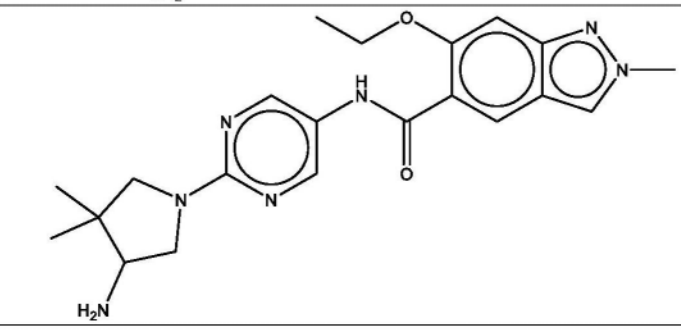
[1373]

405		452.2
406		408.2
407		410.4
408		424.2
409		448.2
410		424.2

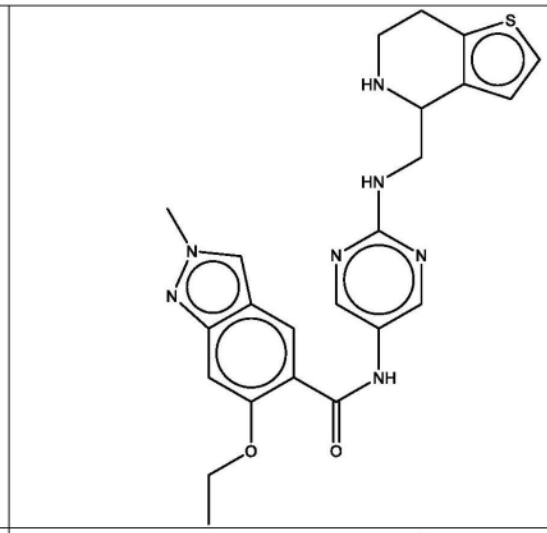
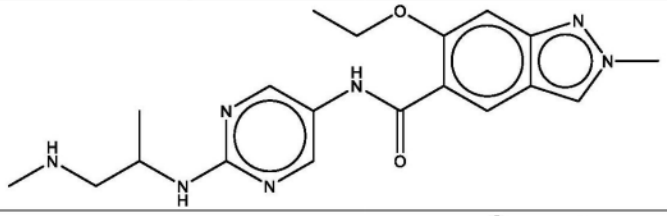
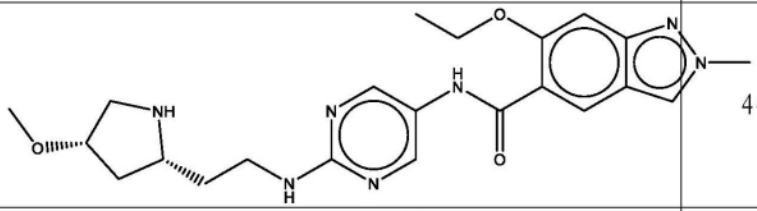
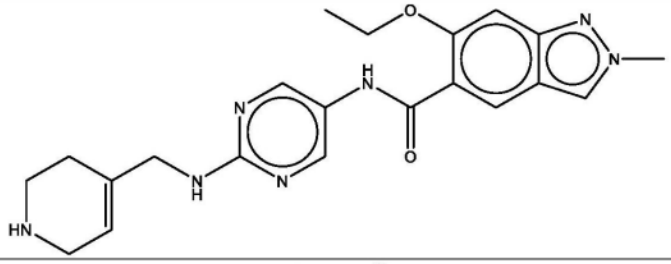
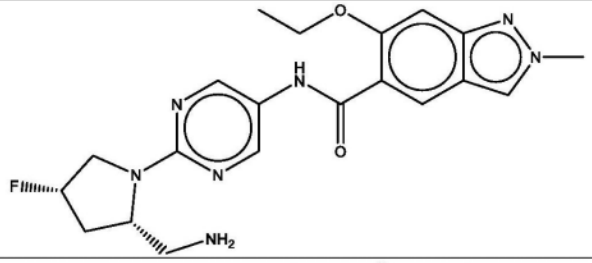
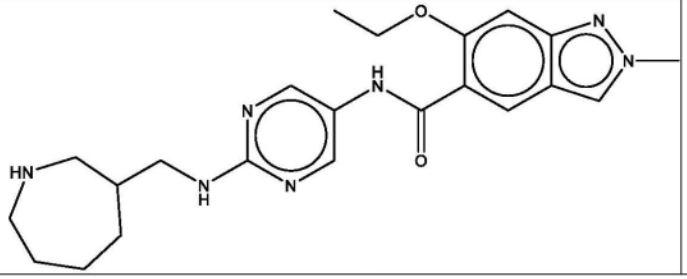
[1374]

411		446.2
412		424.2
413		410.2
414		488.2
415		410.2
416		396.2

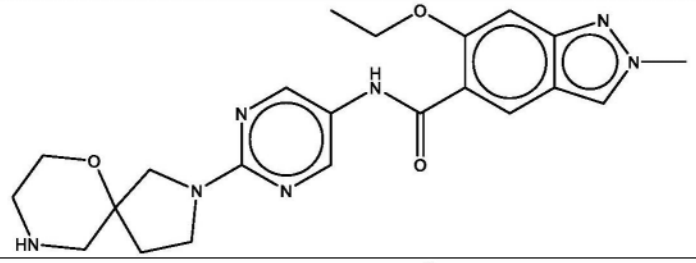
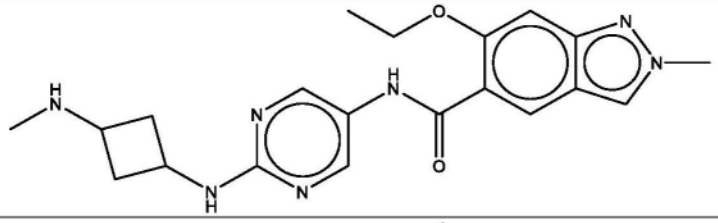
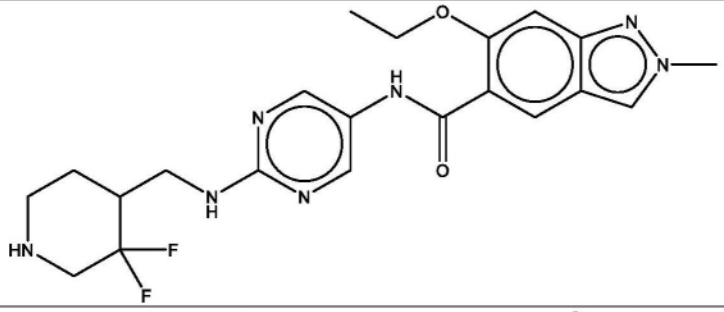
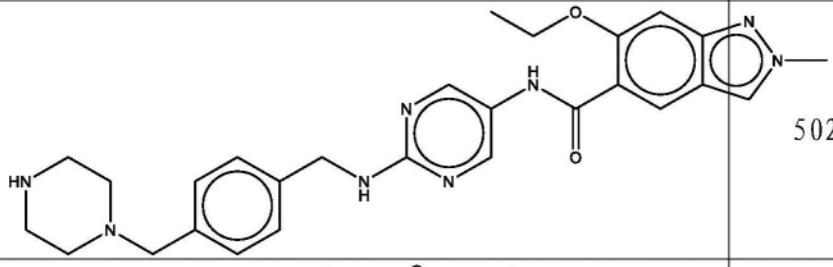
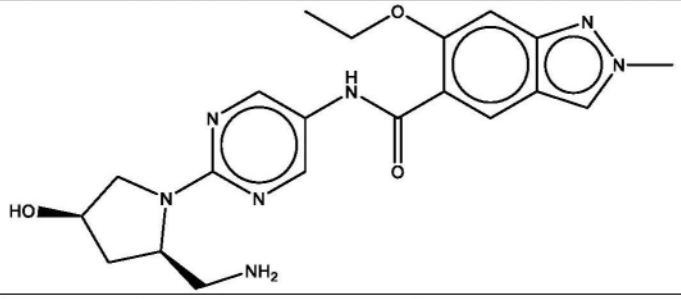
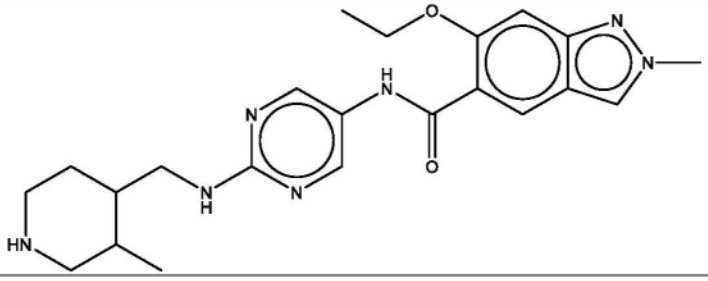
[1375]

417		446.2
418		476.0
419		450.0
420		394.0
421		410.2
422		410.2

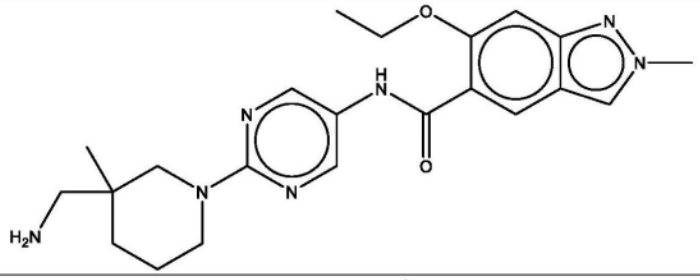
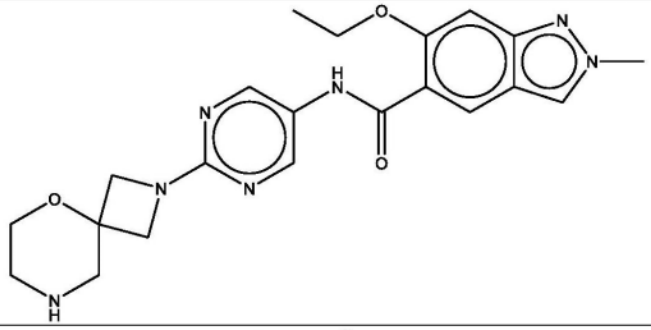
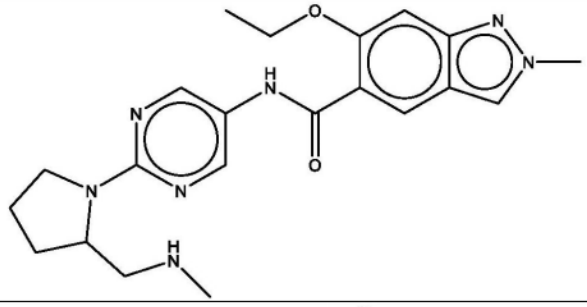
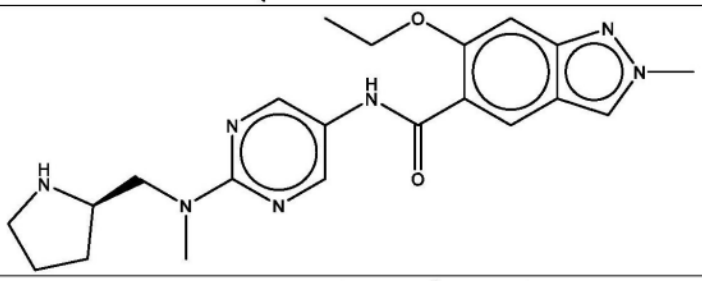
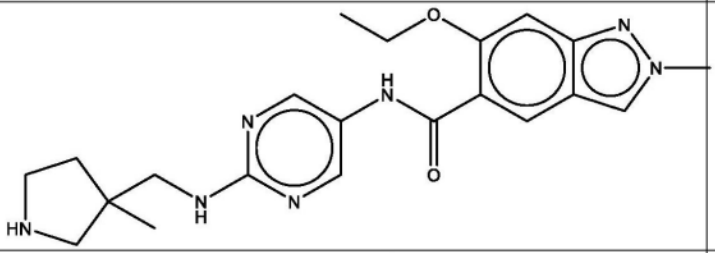
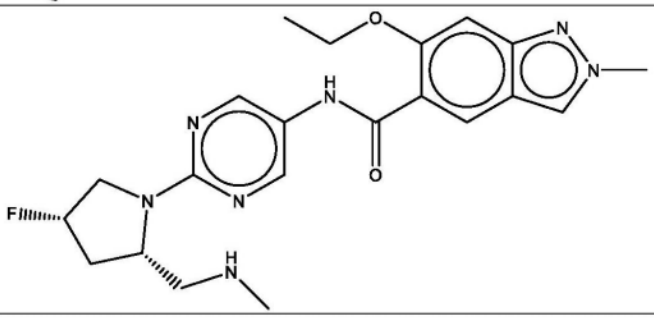
[1376]

423		464.2
424		384.2
425		440.2
426		408.2
427		414.0
428		424.0

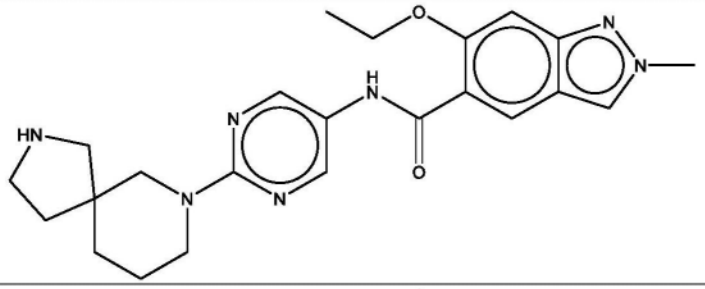
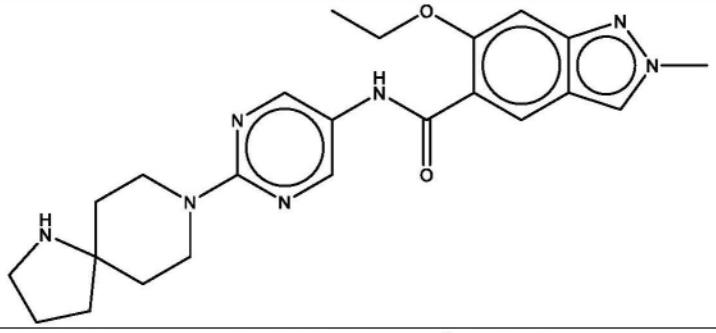
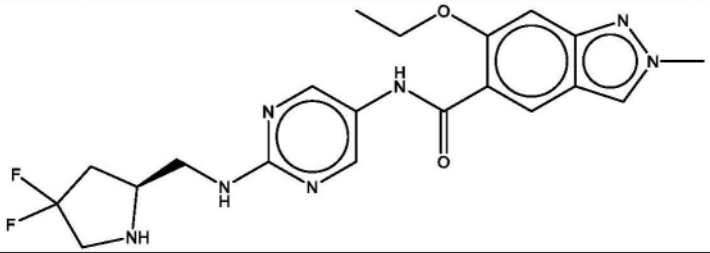
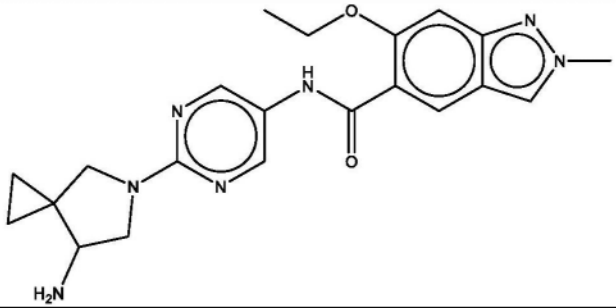
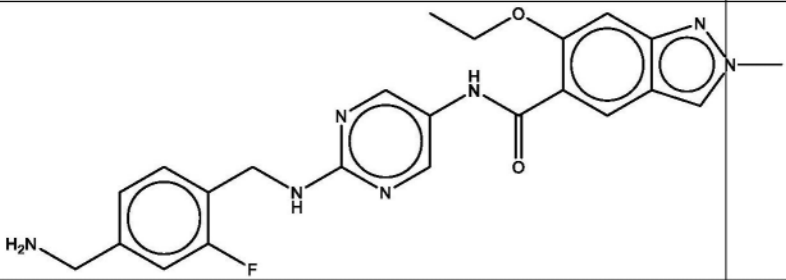
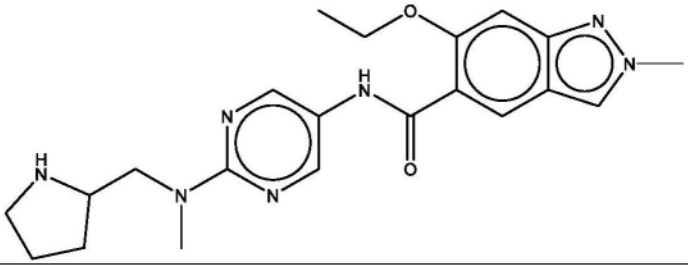
[1377]

429		438.2
430		396.0
431		446.0
432		502.2
433		412.2
434		424.2

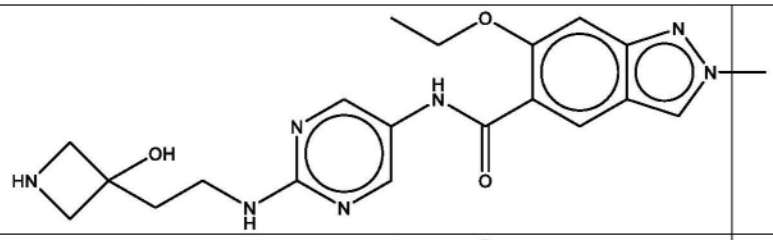
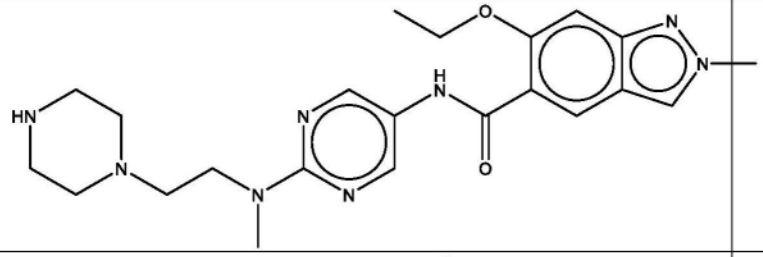
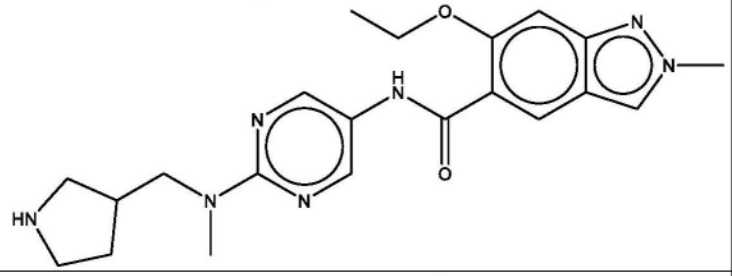
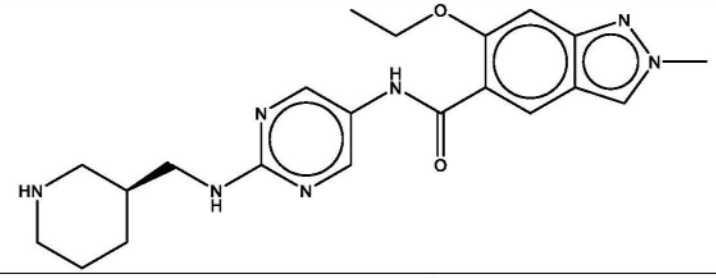
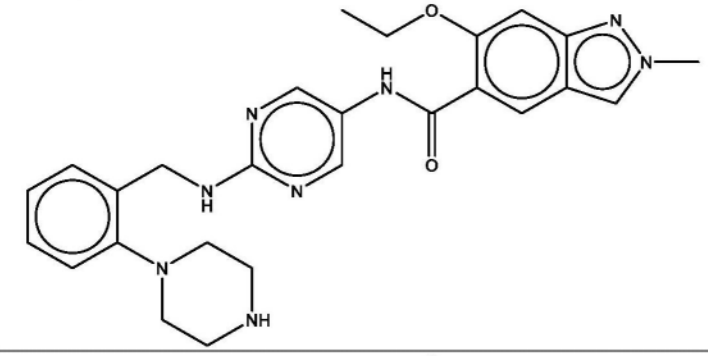
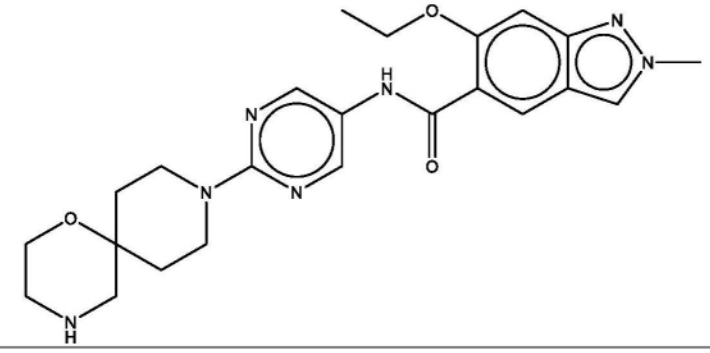
[1378]

435		424.2
436		424.0
437		410.0
438		410.2
439		410.2
440		428.2

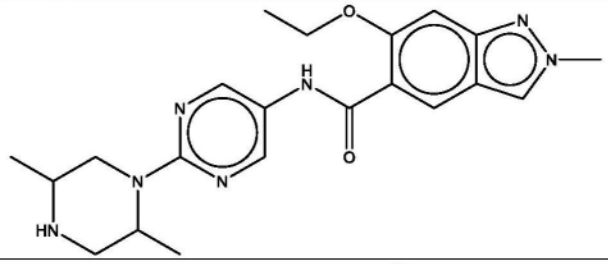
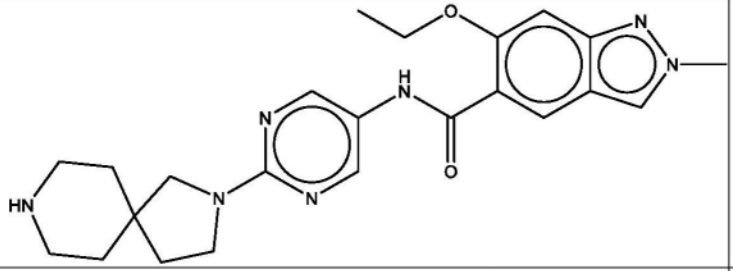
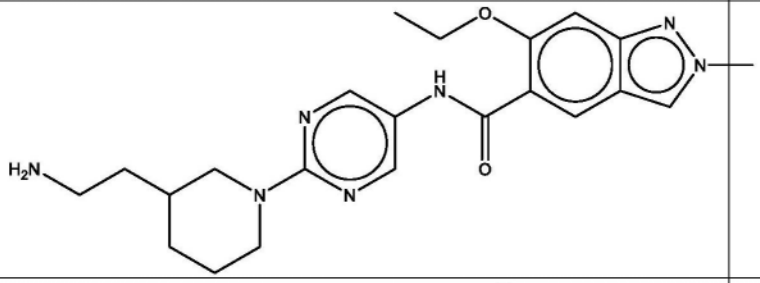
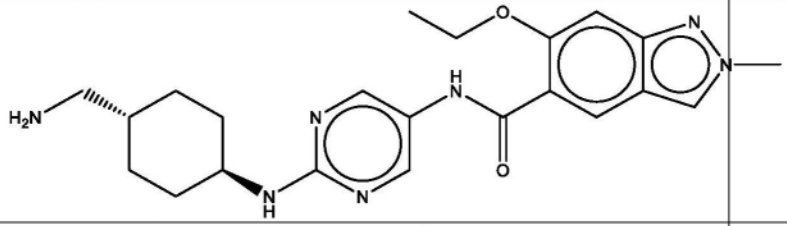
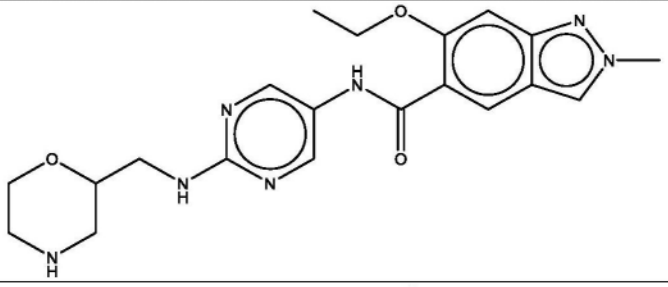
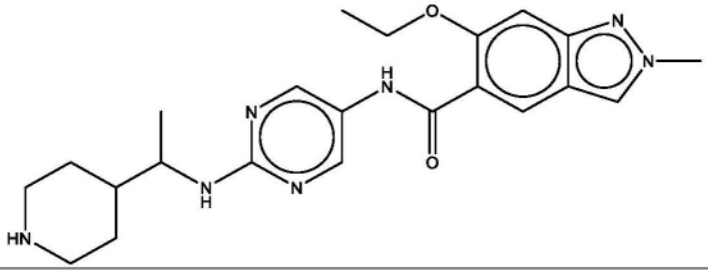
[1379]

441		436.2
442		436.2
443		432.0
444		408.2
445		450.0
446		410.2

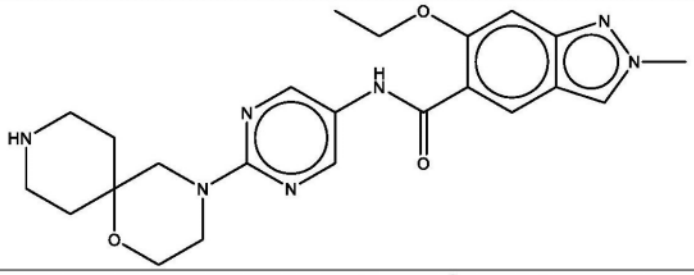
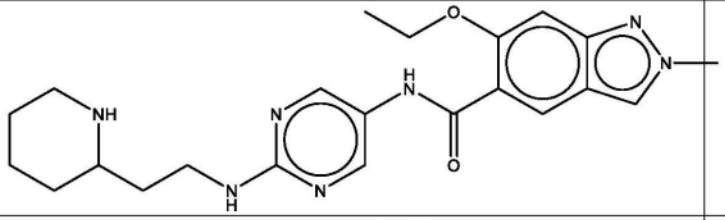
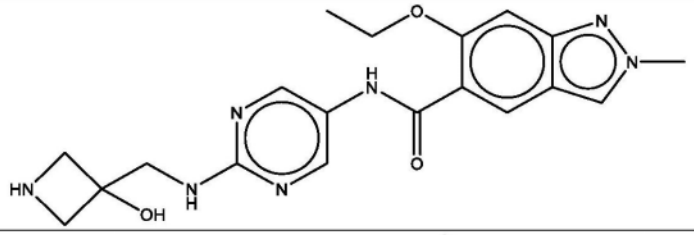
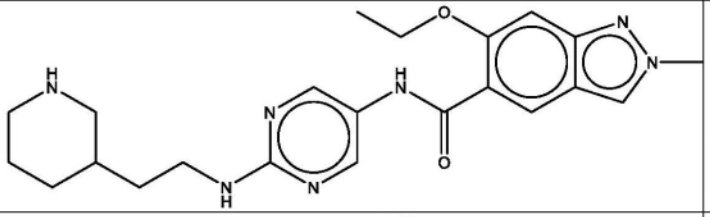
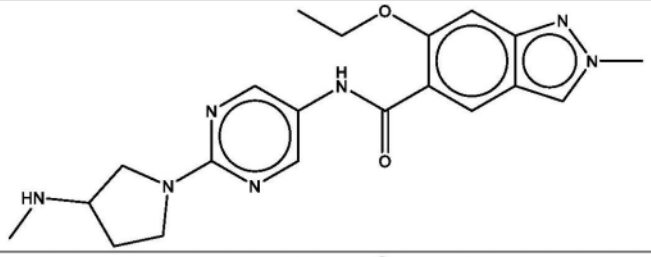
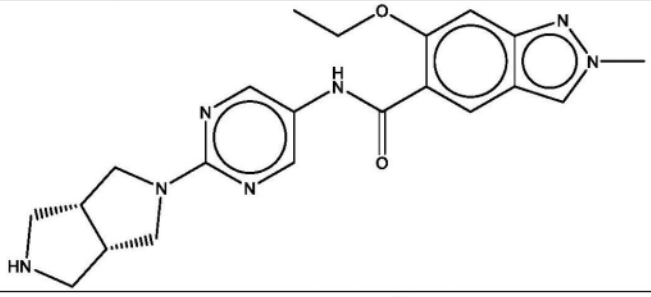
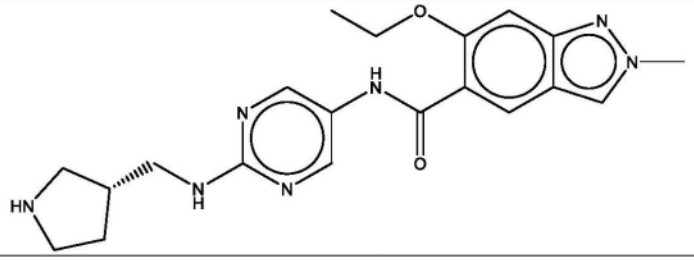
[1380]

447		412.2
448		439.2
449		410.4
450		410.2
451		487.2
452		452.2

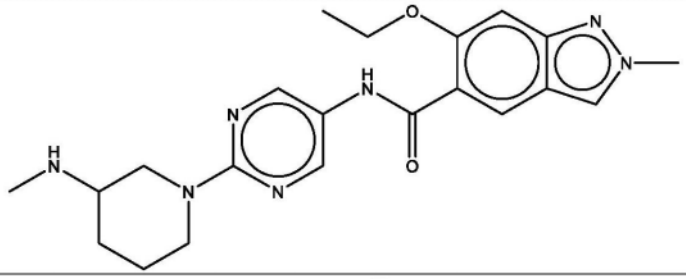
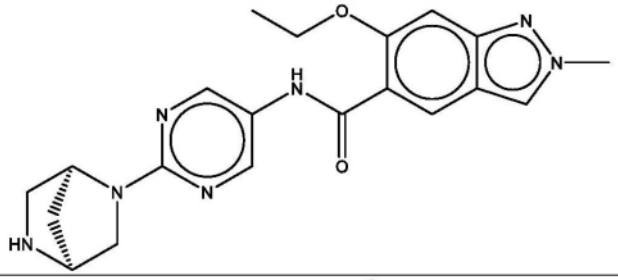
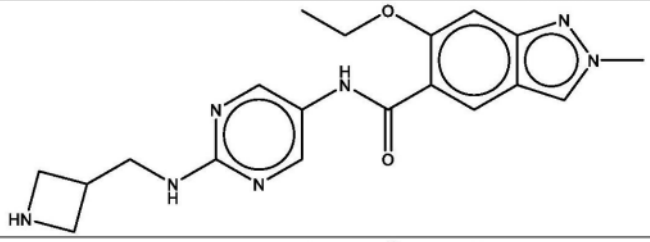
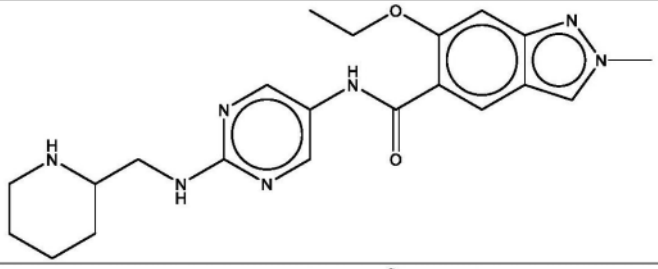
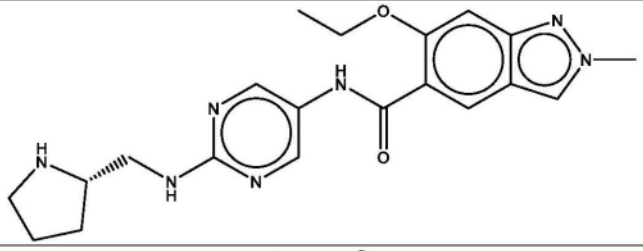
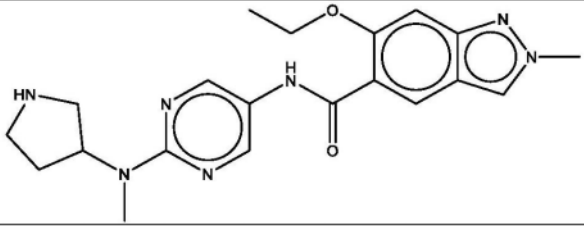
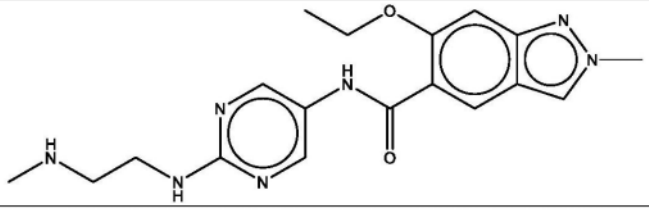
[1381]

453		410.2
454		436.2
455		424.2
456		424.0
457		412.2
458		424.2

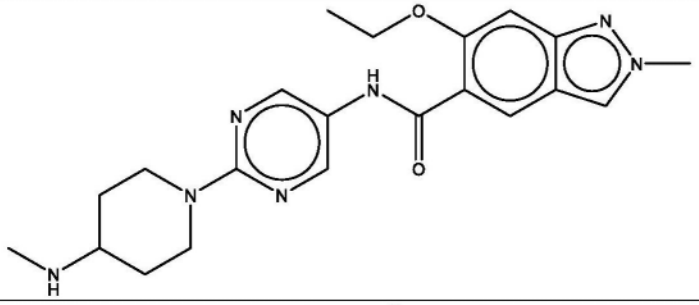
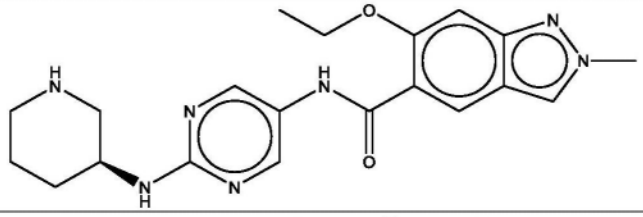
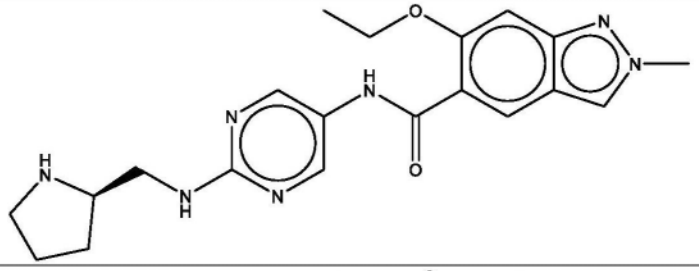
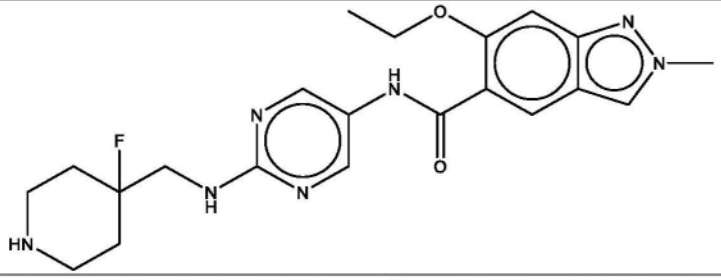
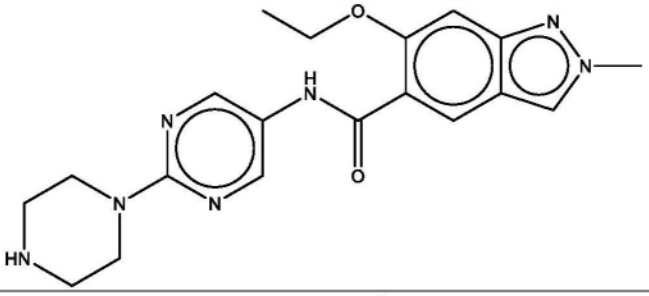
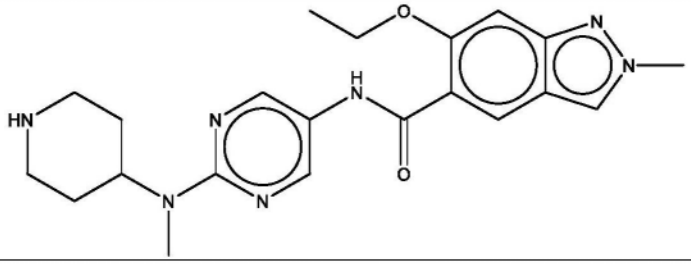
[1382]

459		452.2
460		424.2
461		398.0
462		424.2
463		396.0
464		408.2
465		396.2

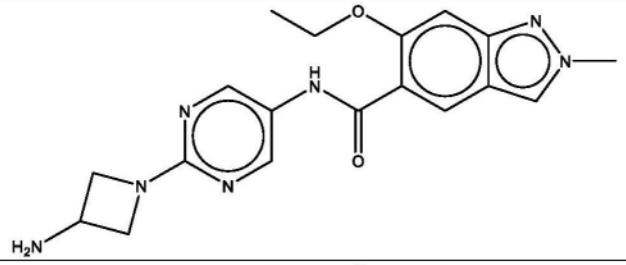
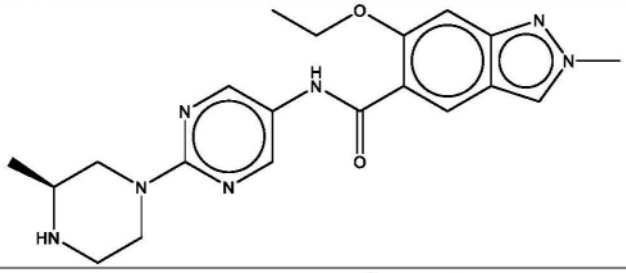
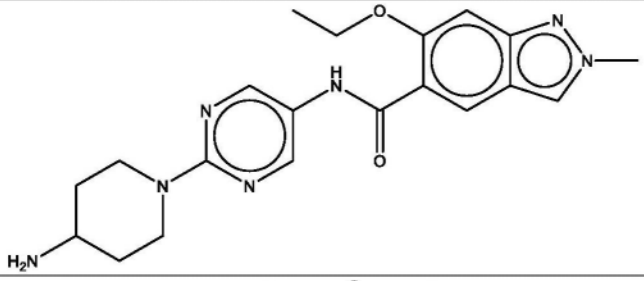
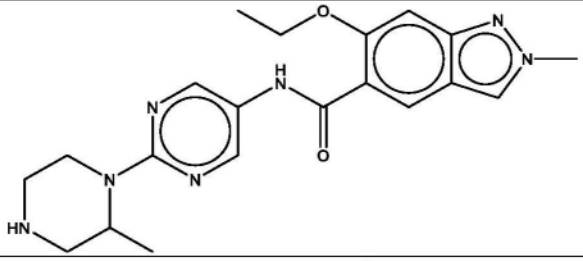
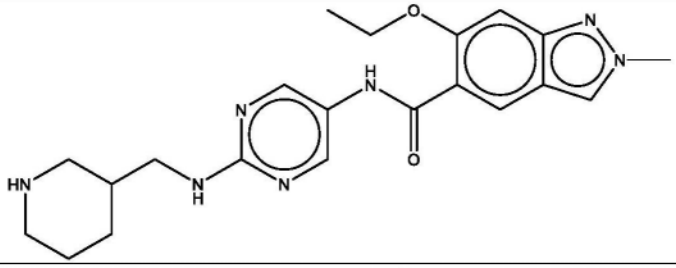
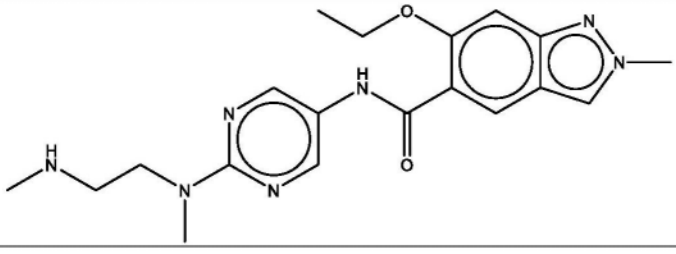
[1383]

466		410.2
467		394.2
468		382.2
469		410.2
470		396.2
471		396.2
472		370.2

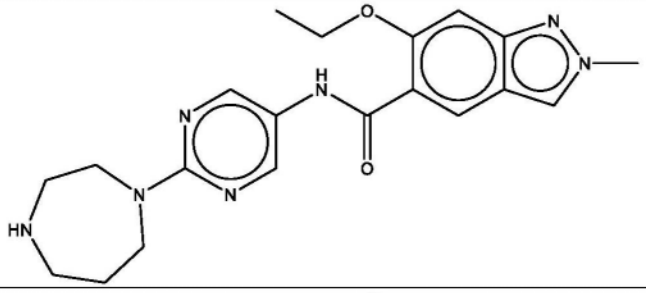
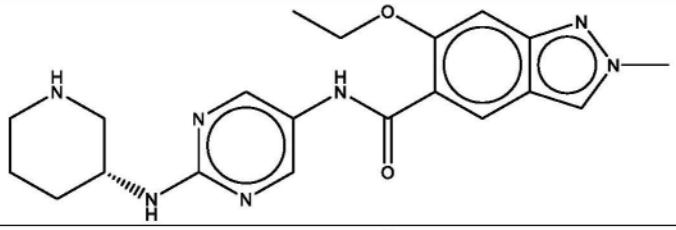
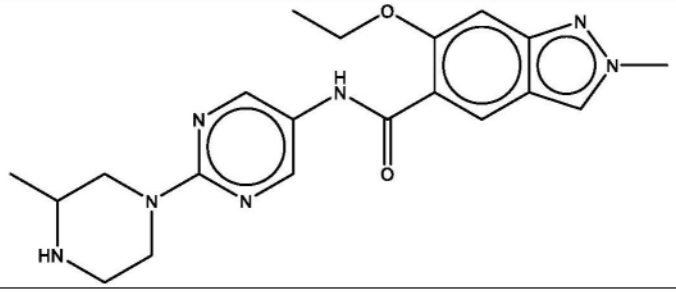
[1384]

473		410.4
474		396.0
475		396.2
476		428.0
477		382.2
478		410.2

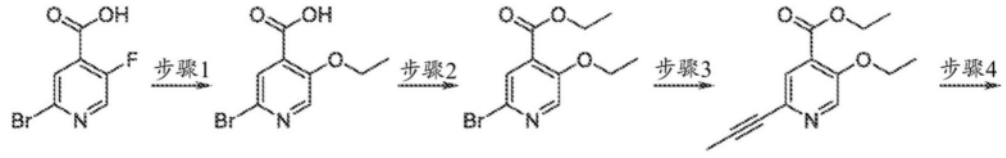
[1385]

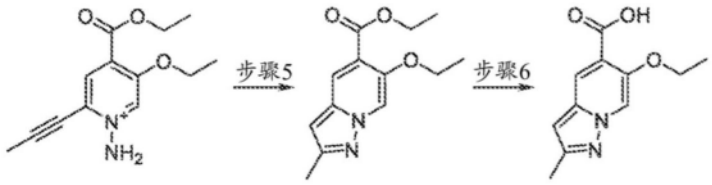
479		368.0
480		396.2
481		396.2
482		396.2
483		410.2
484		384.2

[1386]

485		396.1
486		396.2
487		396.0

[1387] 实施例82.N-(5-溴吡嗪-2-基)-6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺的制备

[1388] 



[1389] 步骤1:2-溴-5-乙氧基吡啶-4-甲酸的制备

[1390] 将2-溴-5-氟吡啶-4-甲酸(30.0g,136.37mmol)于EtOH(100mL)中的溶液添加至由钠(9.41g,409.1mmol)和EtOH(300mL)新制的EtONa中。将反应混合物在60℃下加热24小时,随后冷却至室温并真空移除溶剂,以得到呈钠盐形式的粗2-溴-5-乙氧基吡啶-4-甲酸(32.0g,95.0%纯度,123.55mmol,Y:90.6%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.00(s,1H),7.24(s,1H),4.08(q,J=7.0Hz,2H),1.27(t,J=6.9Hz,3H)。

[1391] 步骤2:2-溴-5-乙氧基吡啶-4-甲酸乙酯的制备

[1392] 向于EtOH(400mL)中的2-溴-5-乙氧基吡啶-4-甲酸(32.0g,130.05mmol)中逐滴添加亚硫酰氯(46.42g,390.15mmol,28.3mL),并且将反应混合物在60℃下搅拌过夜。之后,蒸发溶剂并将残余物分配于DCM(300mL)与水(200mL)之间,并且将水相用DCM(200mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)、盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并

在减压下浓缩,以得到2-溴-5-乙氧基吡啶-4-甲酸乙酯(32.0g,90.0%纯度,105.07mmol,Y:80.8%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.34(s,1H),7.71(s,1H),4.29(q,J=7.0Hz,2H),4.19(q,J=7.0Hz,2H),1.35-1.21(m,6H)。

[1393] 步骤3:5-乙氧基-2-(丙-1-炔-1-基)吡啶-4-甲酸乙酯的制备

[1394] 向500mL四颈烧瓶中装入于THF(150mL)和三乙胺(150mL)中的2-溴-5-乙氧基吡啶-4-甲酸乙酯(32.0g,116.74mmol)、1-(三甲硅)-1-丙炔(15.72g,140.09mmol)、碘化铜(I)(2.22g,11.67mmol)和四丁基氟化铵(61.05g,233.48mmol)。将溶液脱气并氩气吹扫后,将Pd(dppf)Cl_2(4.1g,5.84mmol)添加至反应烧瓶中。将反应混合物在40℃下和氩气氛围下搅拌15h。之后,将溶剂在减压下蒸发并将残余物分配于乙酸乙酯(300mL)与H_2O(150mL)之间。将有机相用水(50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤,浓缩并通过FCC纯化,以得到粗5-乙氧基-2-(丙-1-炔-1-基)-吡啶-4-甲酸乙酯(18.17g,95.0%纯度,74.0mmol,Y:63.4%)。ESI-MS(M+H)$^+$:234.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.47(s,1H),7.54(s,1H),4.35-4.18(m,4H),2.04(s,3H),1.37-1.24(m,6H)。

[1395] 步骤4:1-氨基-5-乙氧基-4-(乙氧羰基)-2-(丙-1-炔-1-基)吡啶-1-鎓的制备

[1396] 将氨基2,4,6-三甲苯-1-磺酸酯(13.37g,62.11mmol)溶解于无水DCM(200mL)中并在氩气氛围下冷却至0℃,随后在1min内逐滴添加5-乙氧基-2-(丙-1-炔-1-基)吡啶-4-甲酸乙酯(13.17g,56.46mmol)。将反应混合物缓慢(不移除冷却浴)升温至RT(约3h)并在氩气氛围下在RT下搅拌过夜(18h)。蒸发溶剂,以得到粗2,4,6-三甲苯-1-磺酸1-氨基-5-乙氧基-4-(甲氧羰基)-2-(丙-1-炔-1-基)吡啶-1-鎓(25g,55.74mmol),其不经纯化即用于下一步骤中。ESI-MS(M)$^+$:249.2。

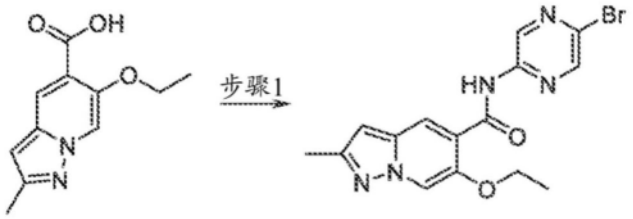
[1397] 步骤5:6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸乙酯的制备

[1398] 将2,4,6-三甲苯-1-磺酸1-氨基-5-乙氧基-4-(甲氧羰基)-2-(丙-1-炔-1-基)吡啶-1-鎓(25.0g,55.74mmol)和碳酸钾(23.11g,167.21mmol)在无水DMF(250mL)中混合。将反应混合物在环境温度下搅拌3天。添加水(300mL)和乙酸乙酯(300mL)的混合物,并且分离有机层,用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空蒸发。通过FCC纯化残余物,以得到6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸乙酯(10.1g,95.0%纯度,38.65mmol,Y:69.3%)。ESI-MS(M+H)$^+$:249.2。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.35(s,1H),7.90(s,1H),6.47(s,1H),4.27(q,J=7.1Hz,3H),4.02(q,J=6.9Hz,2H),2.35(s,3H),1.35-1.25(m,6H)。

[1399] 步骤6:6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸的制备

[1400] 将6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸乙酯(14.0g,56.39mmol)和氢氧化钠(2.48g,62.03mmol)的混合物在甲醇(150mL)和H_2O(50mL)中搅拌过夜。随后将反应混合物在减压下浓缩,以移除甲醇,并且将所得水溶液用1N HCl中和至pH=5以沉淀羧酸。通过过滤分离固体6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸(7.0g,95.0%纯度,30.2mmol,Y:53.6%),干燥并不经进一步纯化直接用于下一步骤中。ESI-MS(M+H)$^+$:221.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.33(s,1H),7.87(s,1H),6.45(s,1H),4.03(q,J=6.9Hz,2H),2.35(s,3H),1.32(t,J=6.9,3H)。

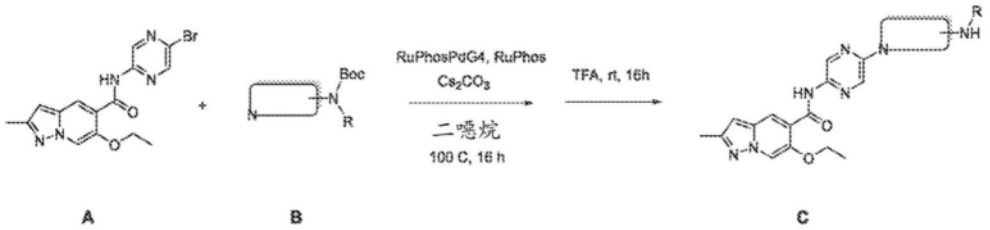
[1401] 实施例83.N-(5-溴吡嗪-2-基)-6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺的制备

[1402] 

[1403] 步骤1:N-(5-溴吡嗪-2-基)-6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺的制备

[1404] 将6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸(2.8g,12.71mmol)、5-溴-吡嗪-2-胺(2.21g,12.71mmol)和吡啶(3.02g,38.14mmol)的混合物溶解于无水乙腈(40mL)中。将混合物在室温下搅拌5分钟,接着在10分钟内添加T3P(16.18g,50.85mmol,于EtOAc中50重量%)。搅拌反应混合物12小时,随后过滤所得混合物并真空干燥,以得到N-(5-溴吡嗪-2-基)-6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺(3.83g,95.0%纯度,9.67mmol,Y:76.1%)。ESI-MS(M+H)$^+$:376.2。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.56(s,1H),9.48(s,1H),8.41(s,1H),8.35(s,1H)8.10(s,1H),6.46(s,1H),4.23(q,J=6.9Hz,2H),2.47(s,3H),1.65(t,J=6.9Hz,3H)。

[1405] 实施例84.用于平行合成的一般程序:

[1406] 

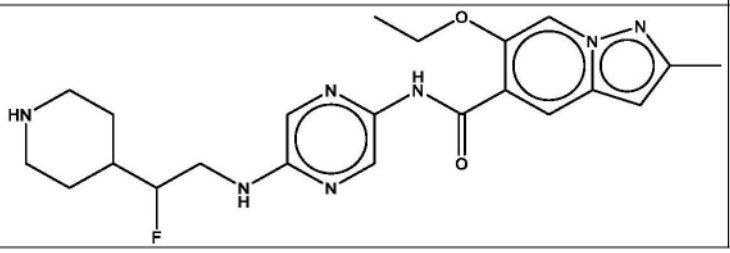
[1407] 在惰性氛围下,向1当量ArBr(A)和1.5当量胺(B)于1ml无水二噁烷中的混合物中添加0.05当量RuPhosPdG4、0.05当量RuPhos和2.5当量Cs_2CO_3。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。冷却至室温后,蒸发溶剂并添加1ml TFA,并且在室温下搅拌4h。蒸发混合物。将残余物溶解于DMSO(大约1ml)中,用清除剂Si l iaMetSDMT处理并过滤。

[1408] 通过HPLC纯化所得溶液。(去离子水(A相)和HPLC级乙腈(B相)用作洗脱剂,以获得最终化合物(C)。在大多数情况下,TFA用作添加剂。

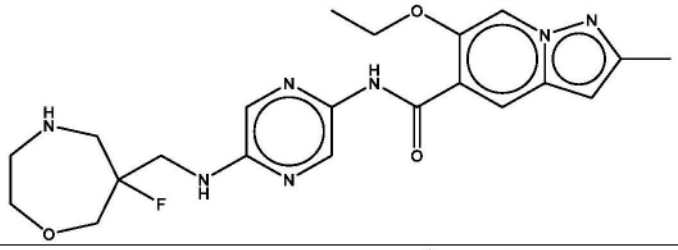
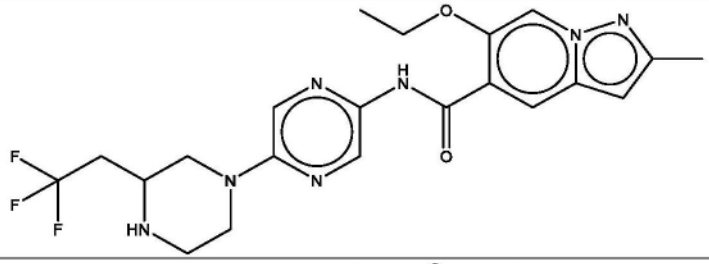
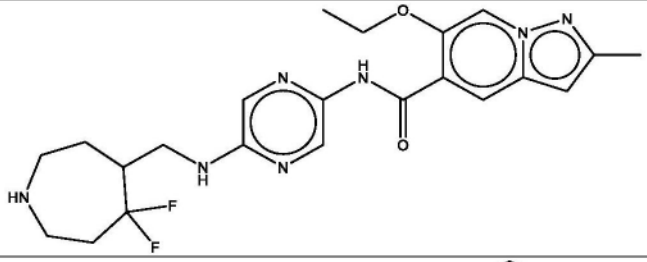
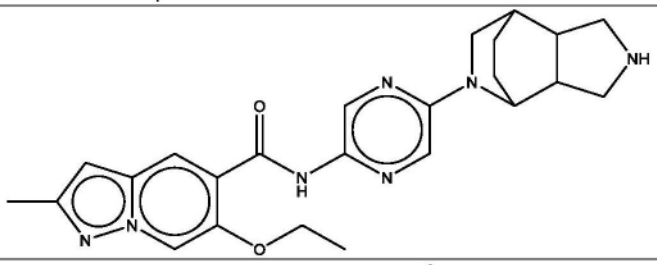
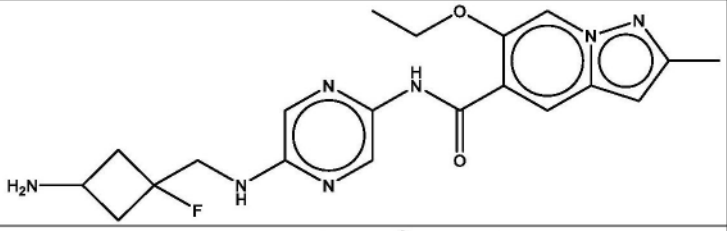
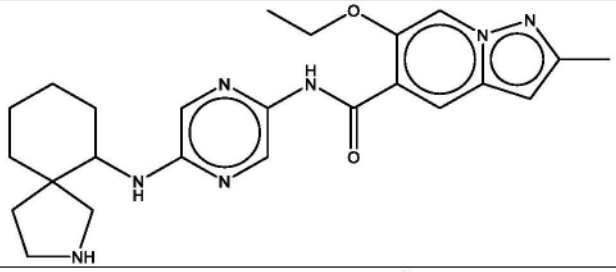
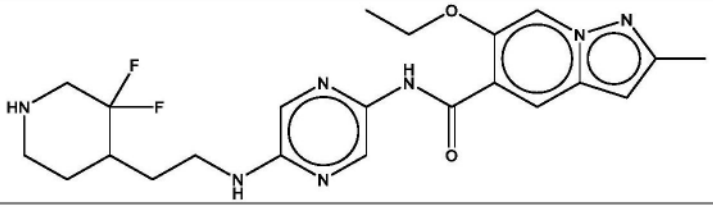
[1409] 仪器:装备有DAD和质量检测器的Agi lent 1260Infinity系统柱:Waters Sunfire C18 OBD制备型柱,100A、5μm、19mm×100mm联合SunFire C18制备型Guard Cartridge,100A、10μm、19mm×10mm。

[1410] 表6.使用实施例84的程序合成的化合物

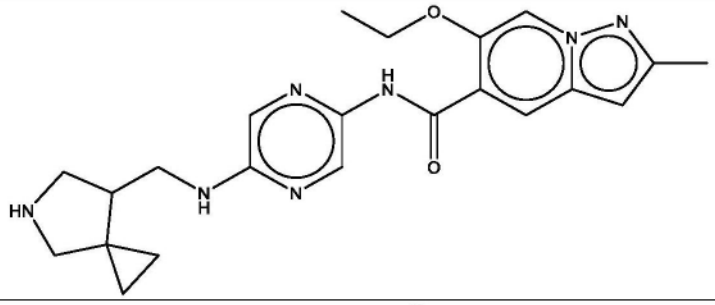
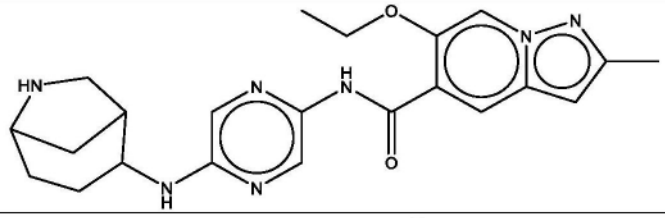
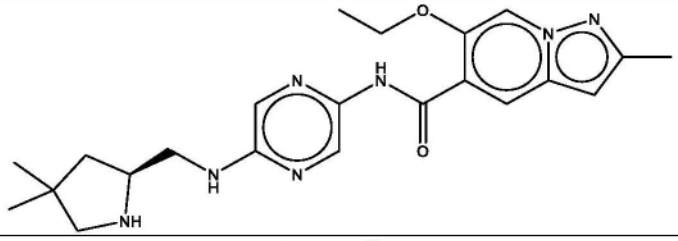
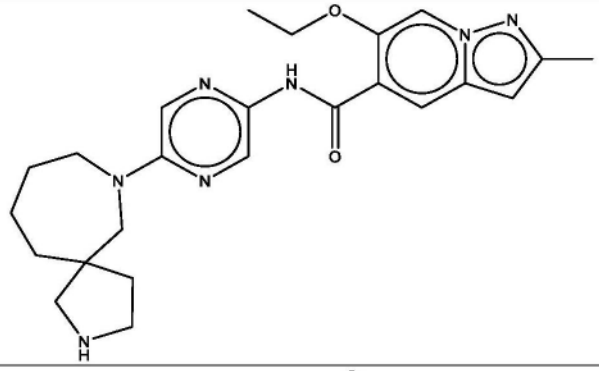
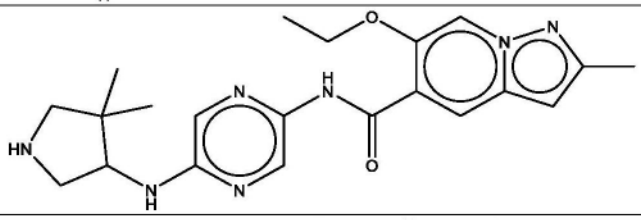
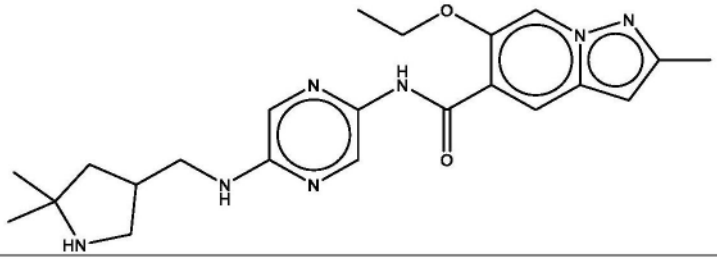
[1411]

化合物编号	化合物	ESI-MS (M+H)$^+$
488		442.0

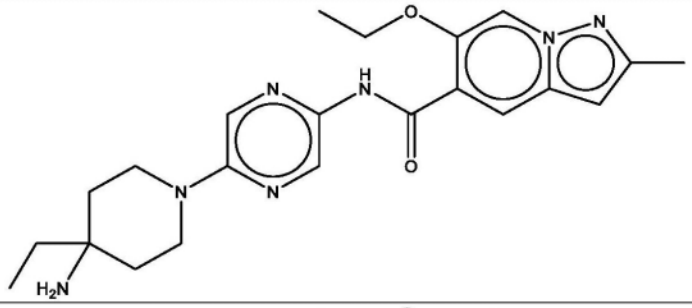
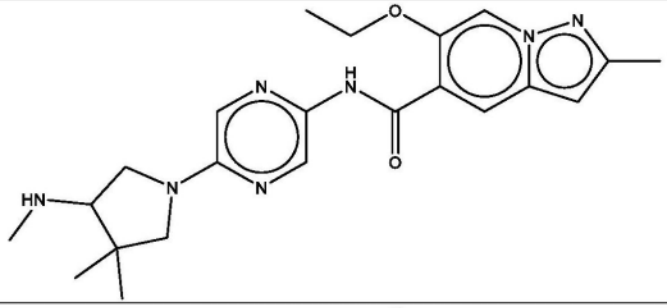
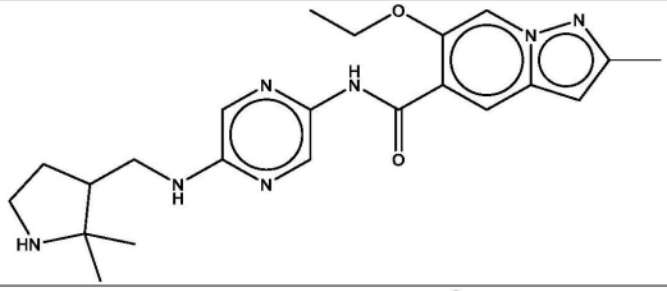
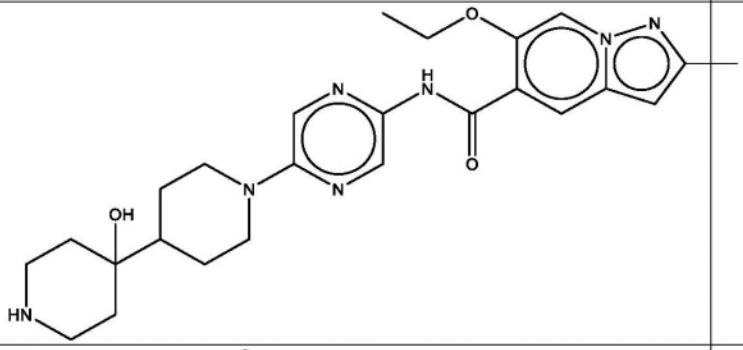
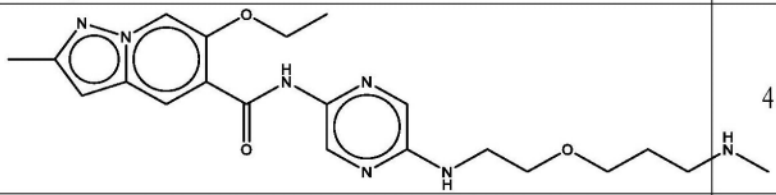
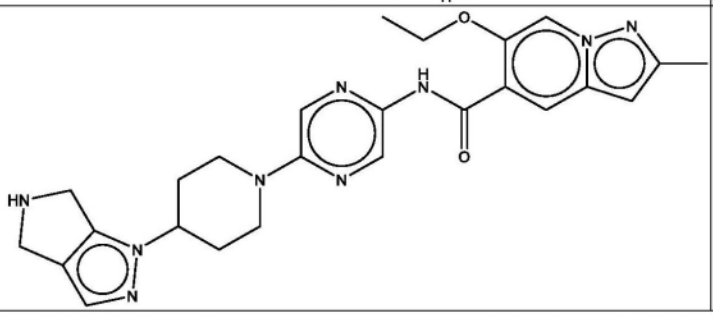
[1412]

489		444.4
490		464.1
491		460.0
492		448.0
493		414.4
494		450.2
495		460.4

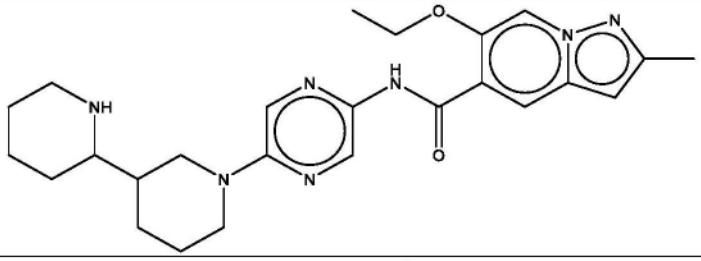
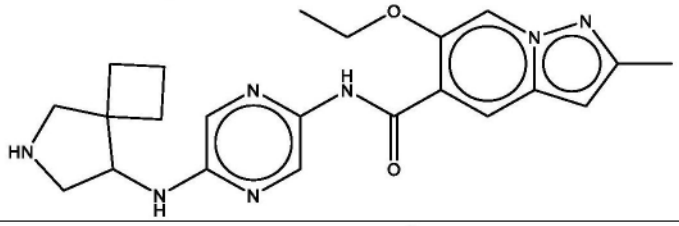
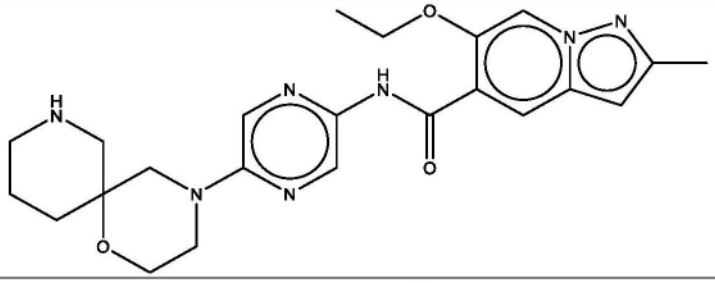
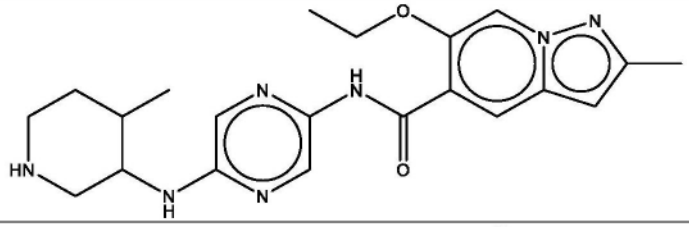
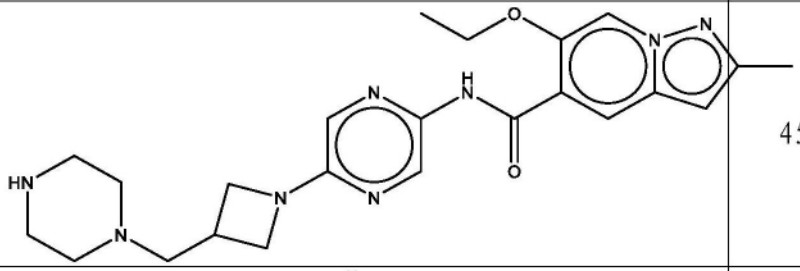
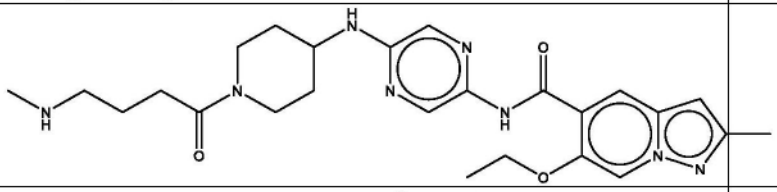
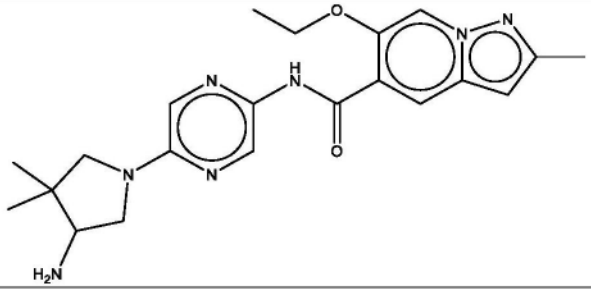
[1413]

496		422.0
497		422.0
498		424.4
499		450.4
500		410.4
501		424.4

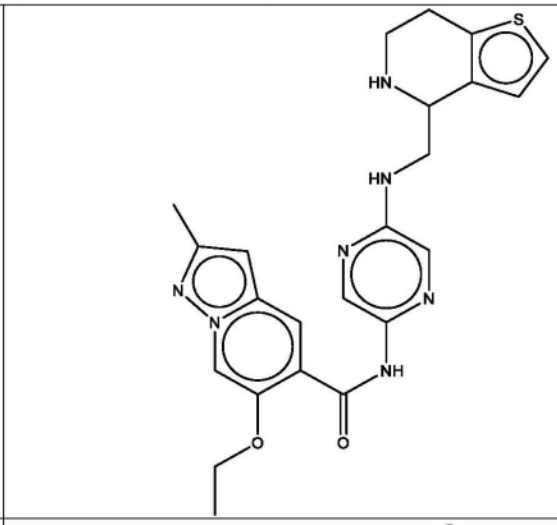
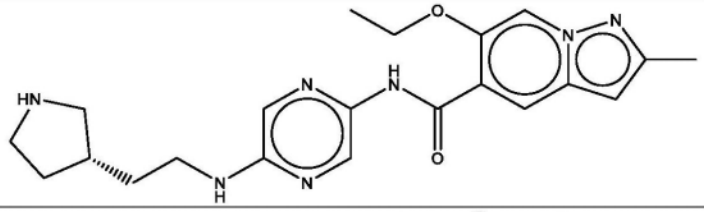
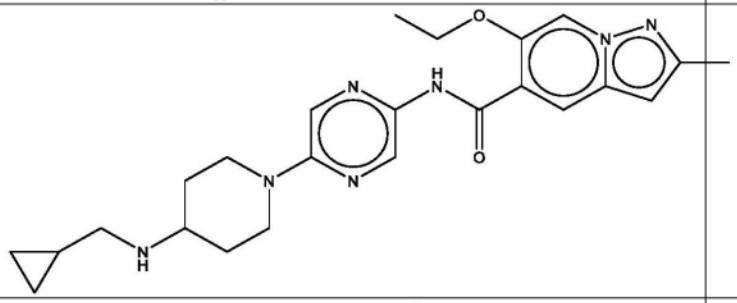
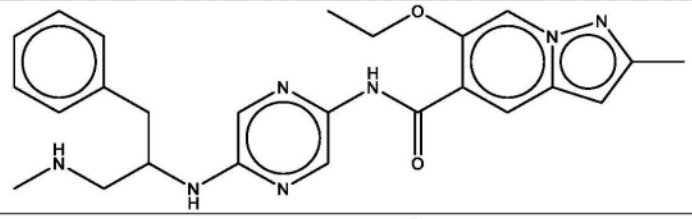
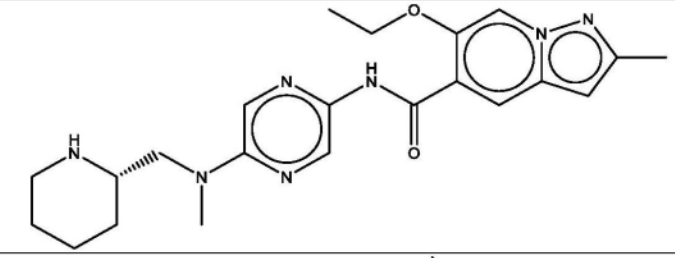
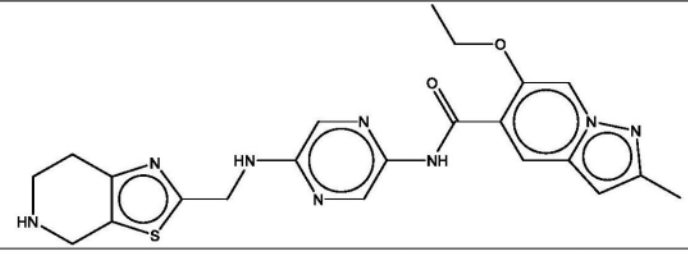
[1414]

502		424.4
503		424.2
504		424.2
505		480.0
506		428.0
507		488.0

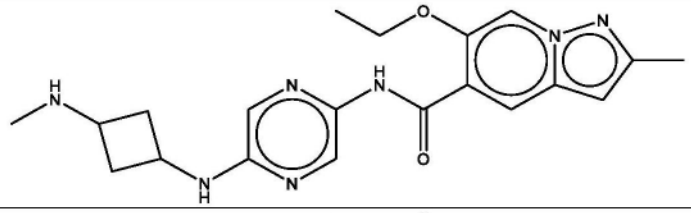
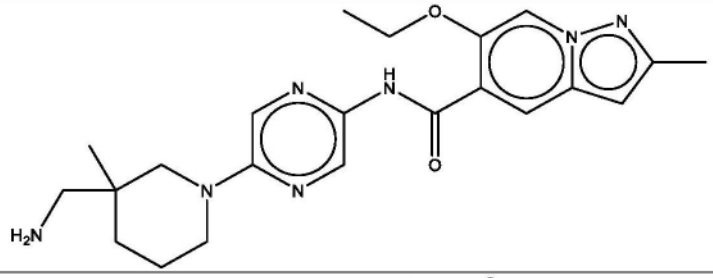
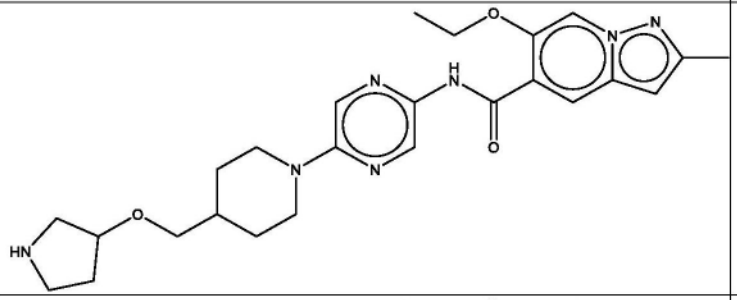
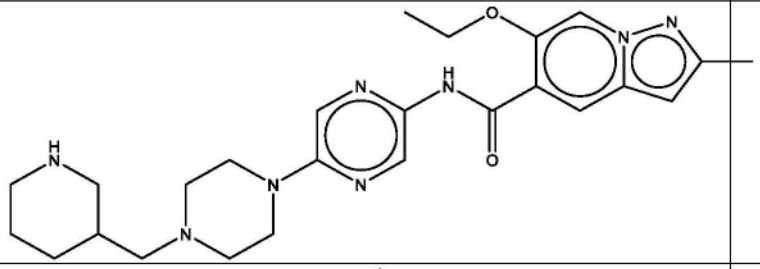
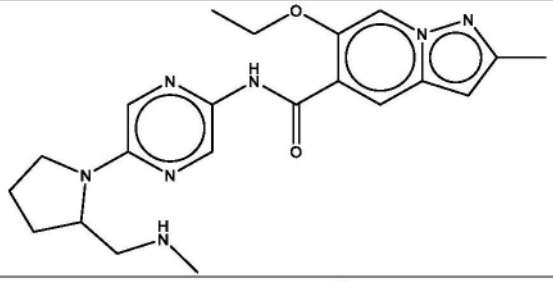
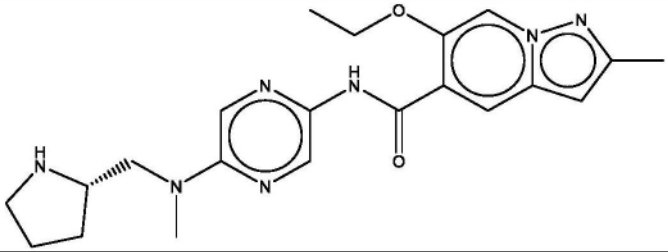
[1415]

508		464.2
509		422.4
510		452.4
511		410.4
512		451.4
513		495.4
514		410.0

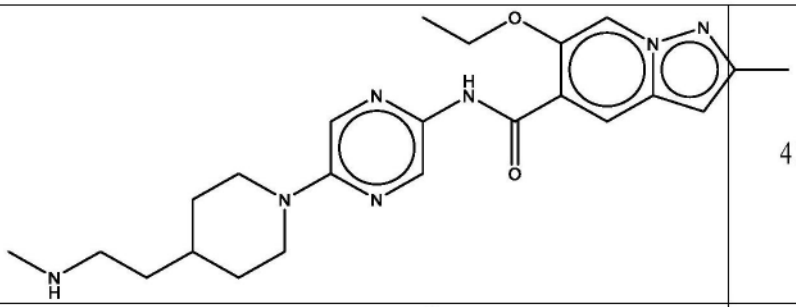
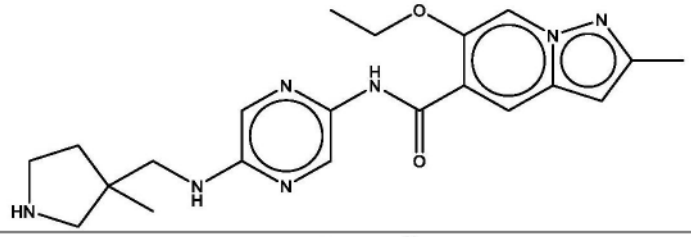
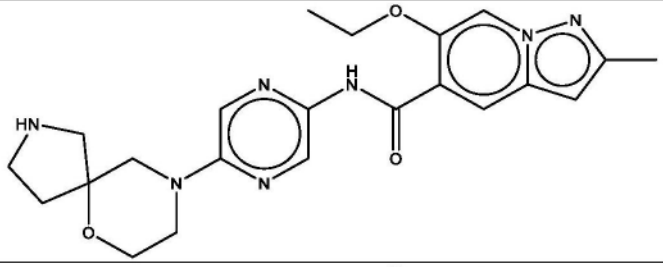
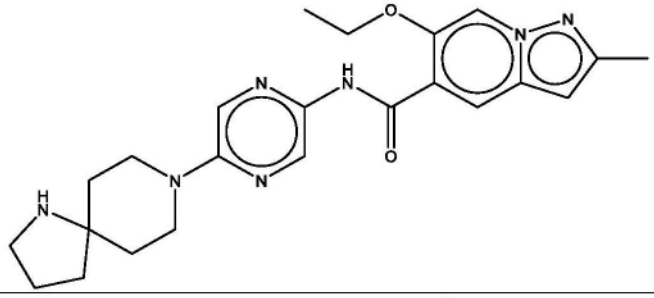
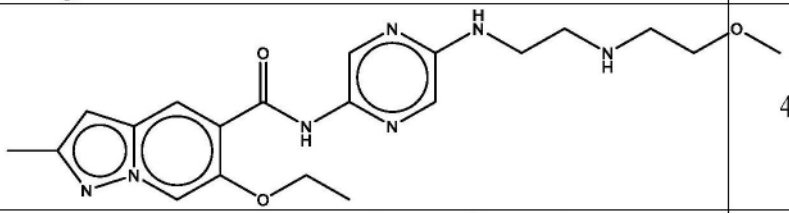
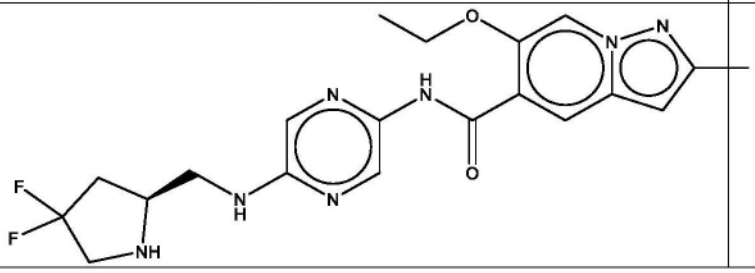
[1416]

515		464.2
516		410.2
517		450.4
518		460.4
519		424.4
520		465.2

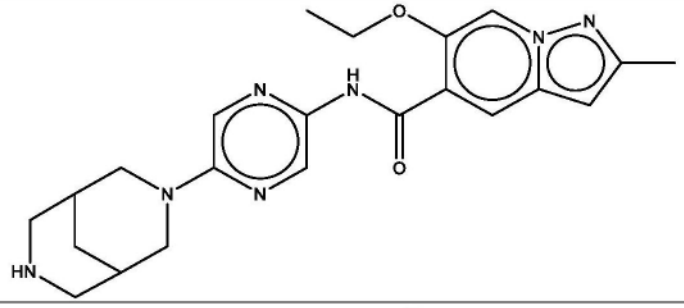
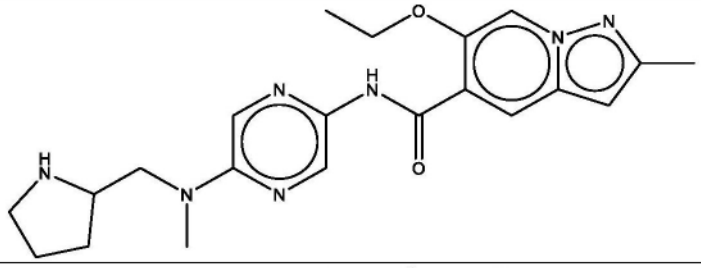
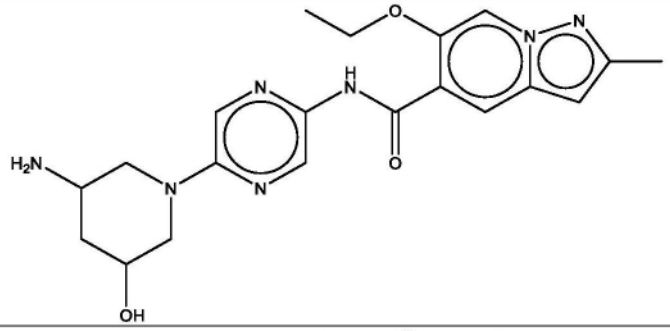
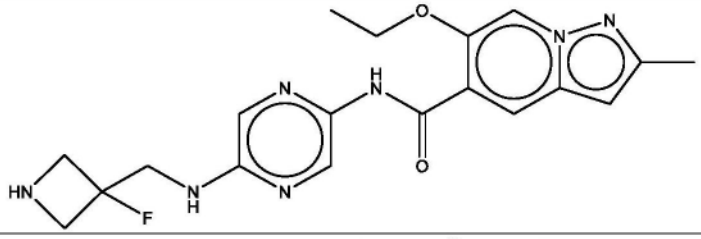
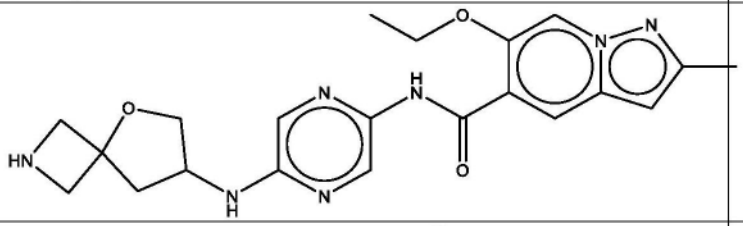
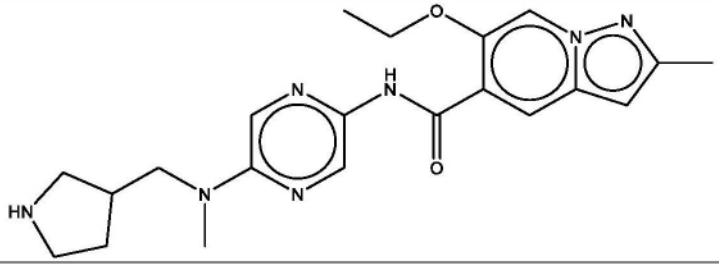
[1417]

521		396.0
522		424.4
523		480.2
524		479.2
525		410.4
526		410.4

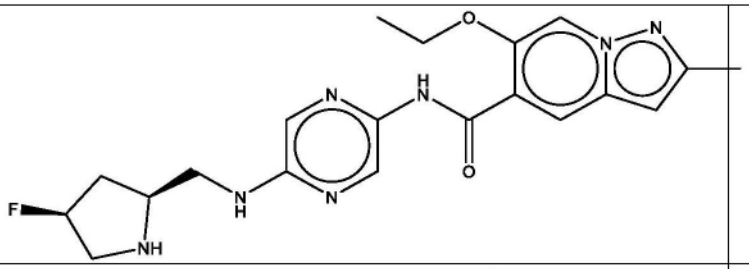
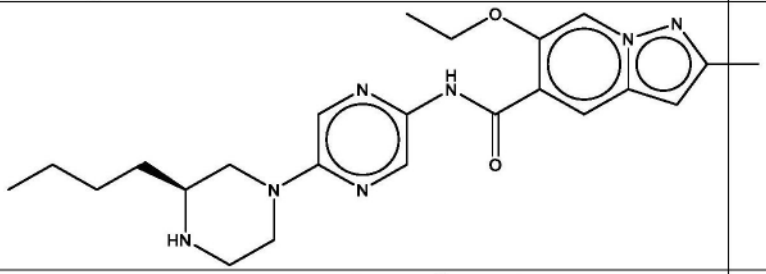
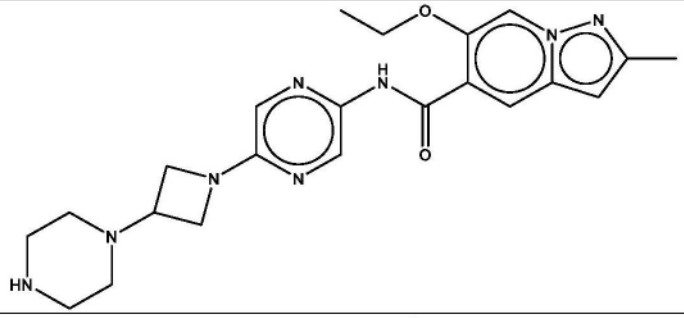
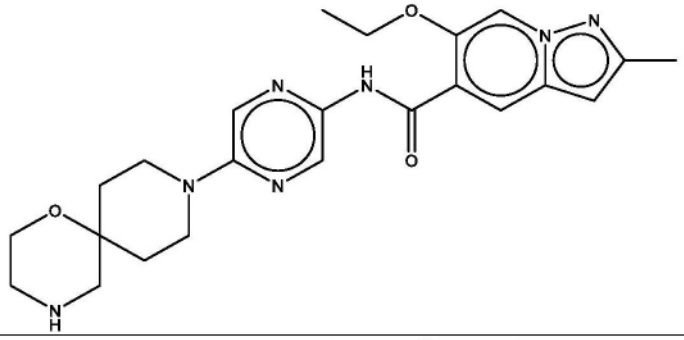
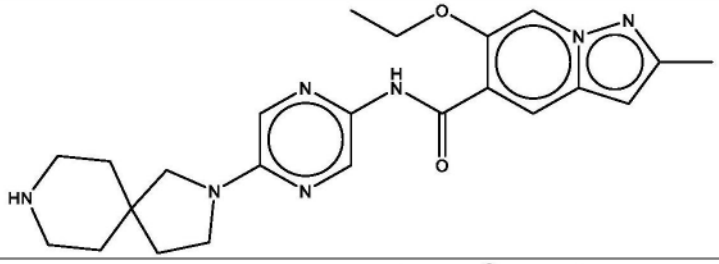
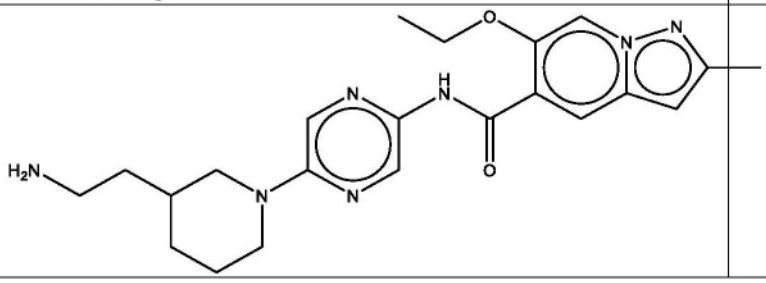
[1418]

527		438.4
528		410.4
529		438.4
530		436.4
531		414.0
532		432.1

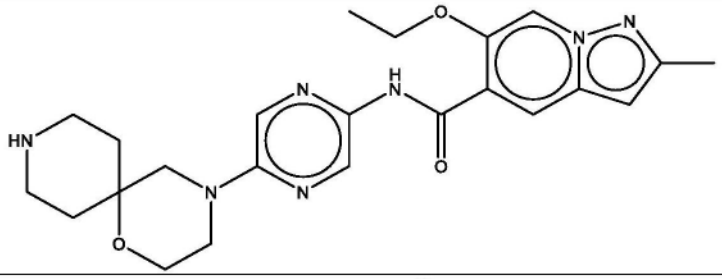
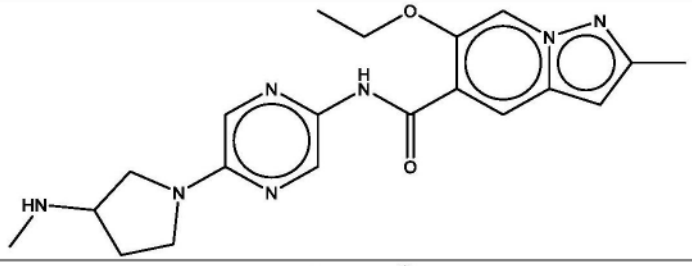
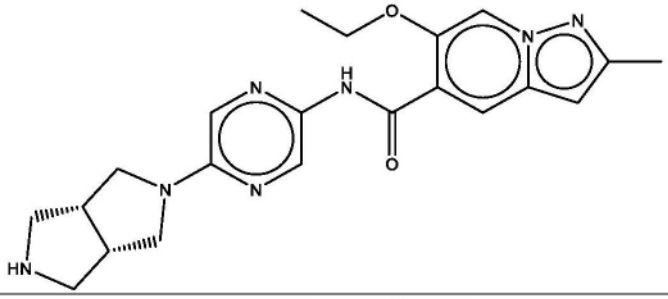
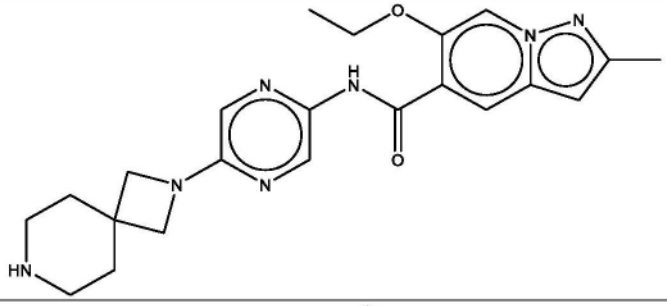
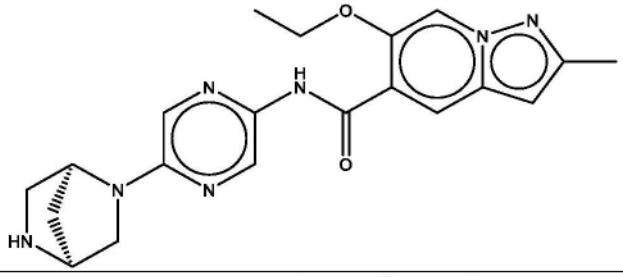
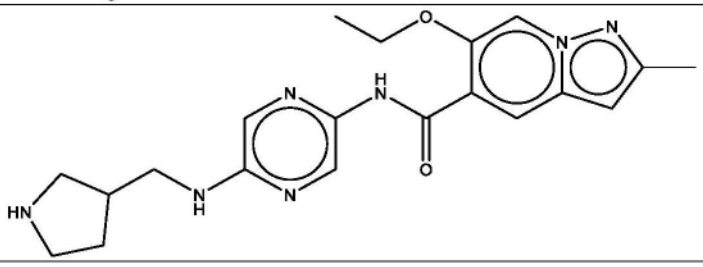
[1419]

533		422.4
534		410.4
535		412.2
536		400.4
537		424.2
538		410.4

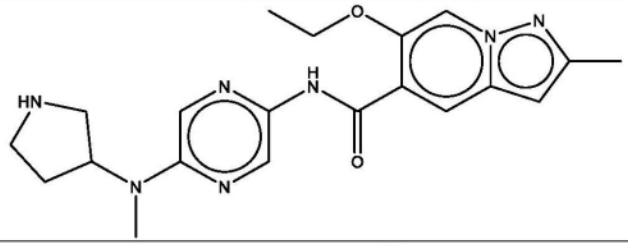
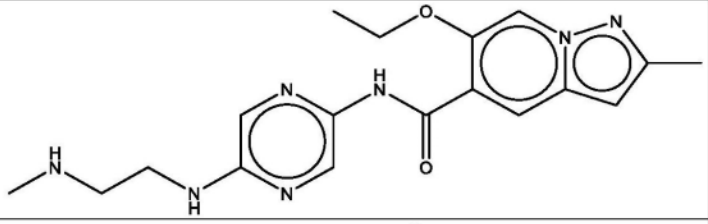
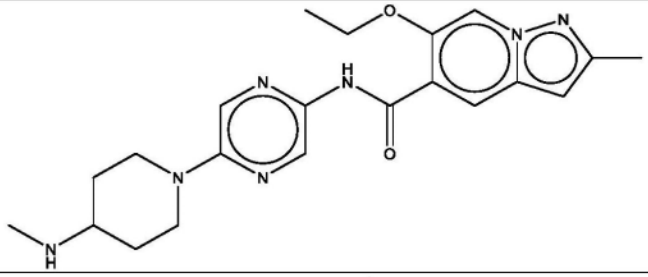
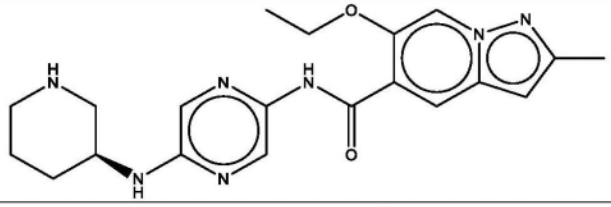
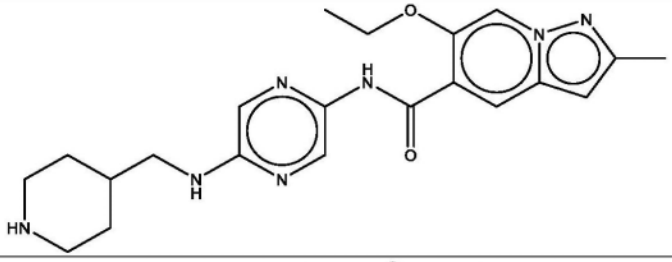
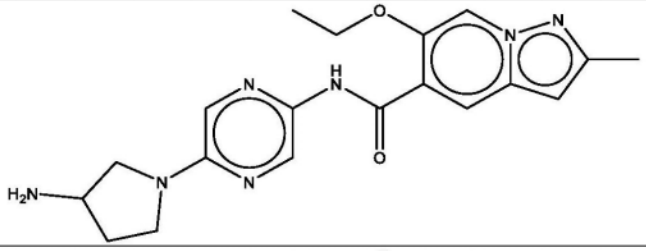
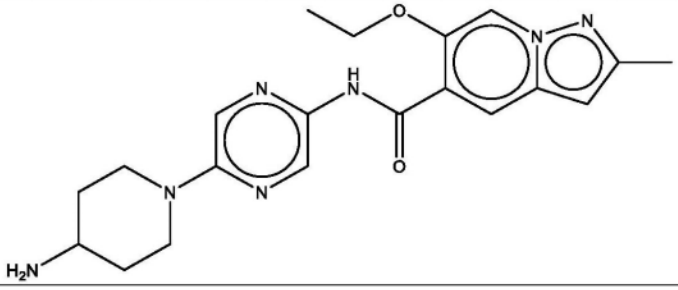
[1420]

539		414.4
540		438.4
541		437.4
542		452.4
543		436.2
544		424.4

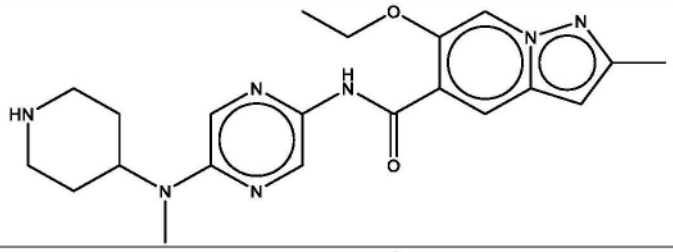
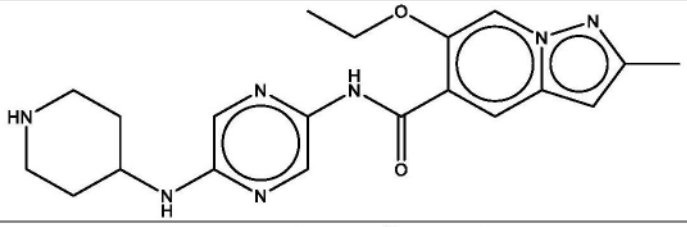
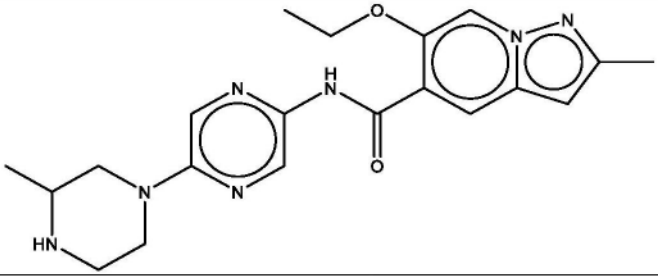
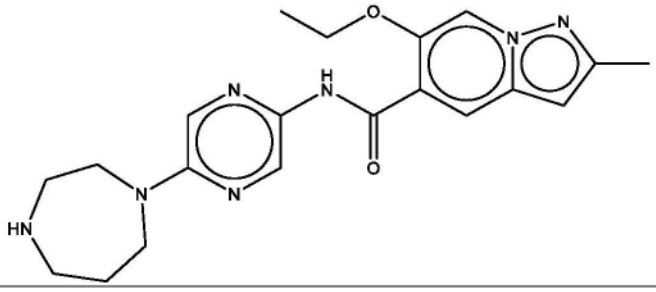
[1421]

545		452.2
546		396.2
547		408.4
548		422.4
549		394.4
550		396.4

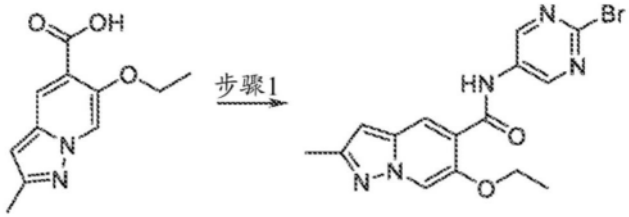
[1422]

551		396.4
552		370.4
553		410.4
554		396.4
555		410.4
556		382.2
557		396.4

[1423]

558		410.4
559		396.2
560		396.2
561		396.2

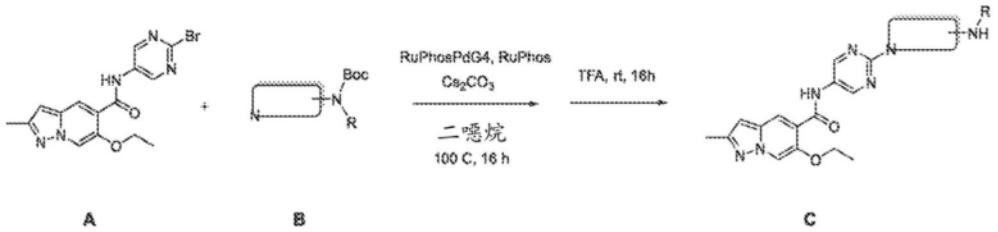
[1424] 实施例85.N-(2-溴嘧啶-5-基)-6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺

[1425] 

[1426] 步骤1:N-(2-溴嘧啶-5-基)-6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺的制备

[1427] 将6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸(3.5g,15.89mmol)悬浮于DMF(30mL)中,并且添加DIPEA(4.11g,31.79mmol),接着添加HATU(7.25g,19.07mmol)。搅拌所得混合物30min,并且一次性添加2-溴嘧啶-5-胺(2.77g,15.89mmol),并且将反应混合物在rt下搅拌过夜。过滤形成的沉淀,用MeCN(60mL)、MTBE(60mL)洗涤,真空干燥,以得到纯N-(2-溴嘧啶-5-基)-6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺(4.45g,95.0%纯度,11.24mmol,Y:70.7%)。ESI-MS(M+H)$^+$:376.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.51(s,1H),9.02(s,2H),8.42(s,1H),7.95(s,1H),6.51(s,1H),4.18(q,J=7.1,2H),2.40(s,3H),1.45-1.39(t,J=7.0,3H)。

[1428] 实施例86.用于平行合成的一般程序:

[1429] 

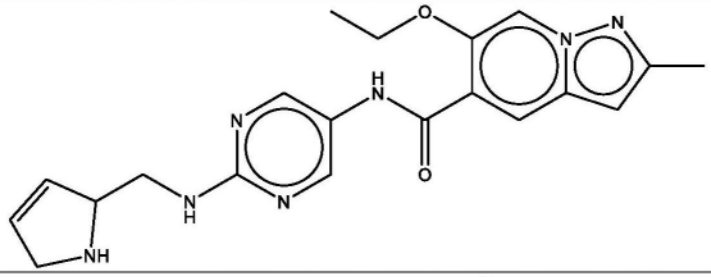
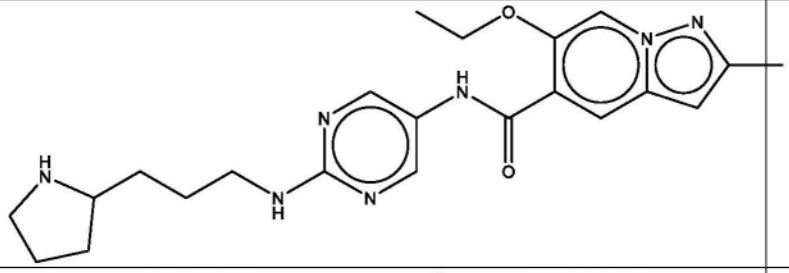
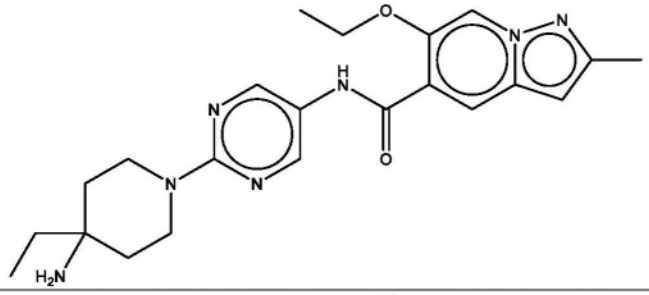
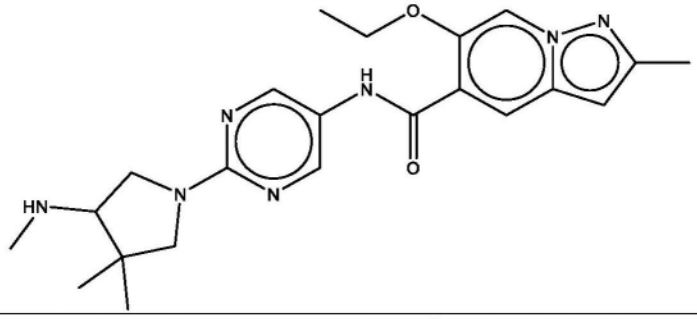
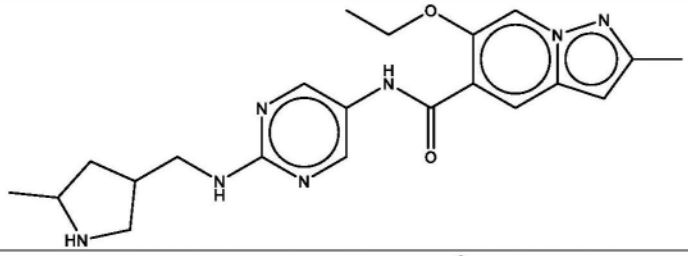
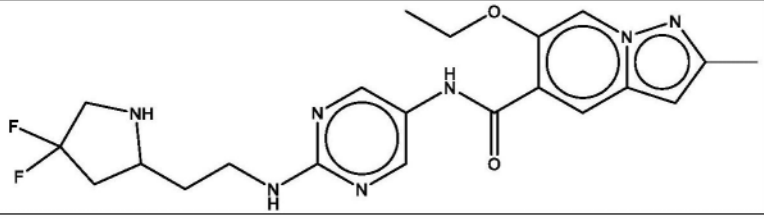
[1430] 在惰性氛围下,向1当量ArBr(A)和1.5当量胺(B)于1ml无水二噁烷中的混合物中添加0.05当量RuPhosPdG4、0.05当量RuPhos和2.5当量Cs_2CO_3。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。冷却至室温后,蒸发溶剂并添加1ml TFA,并且在室温下搅拌4h。蒸发混合物。将残余物溶解于DMSO(大约1ml)中,用清除剂Si l iaMetSDMT处理并过滤。

[1431] 通过HPLC纯化所得溶液。(去离子水(A相)和HPLC级乙腈(B相)用作洗脱剂,以获得最终化合物(C)。在大多数情况下,TFA用作添加剂。

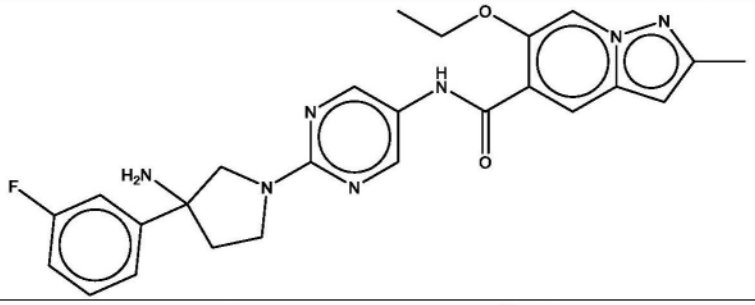
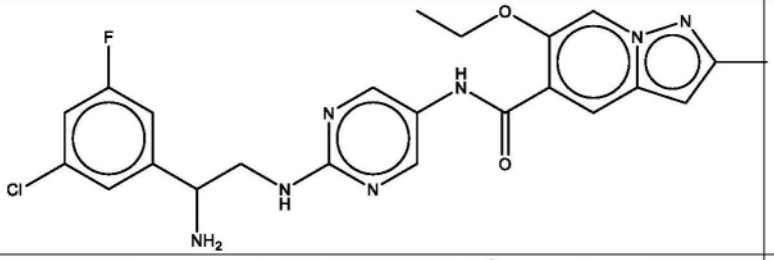
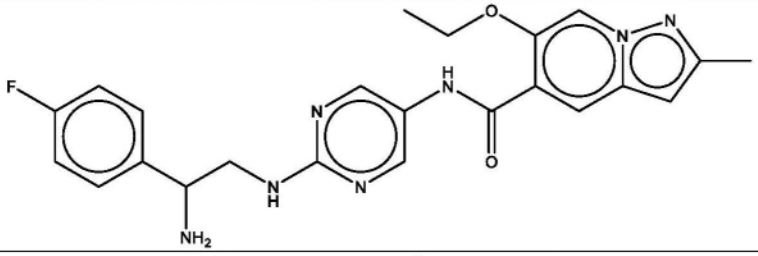
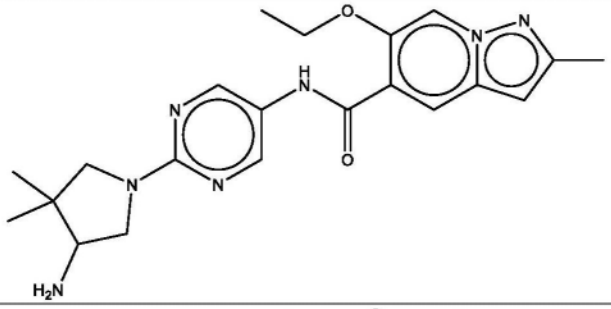
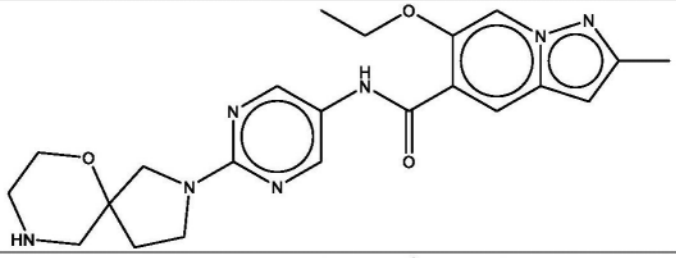
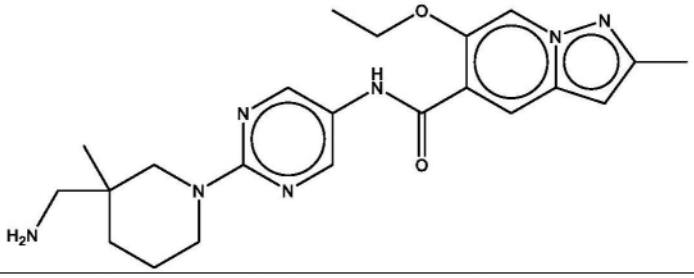
[1432] 仪器:装备有DAD和质量检测器的Agi lent 1260Infini ty系统柱:Waters Sunfire C18 OBD制备型柱,100A、5μm、19mm×100mm联合SunFire C18制备型Guard Cartridge,100A、10μm、19mm×10mm。

[1433] 表6.使用实施例86的程序合成的化合物

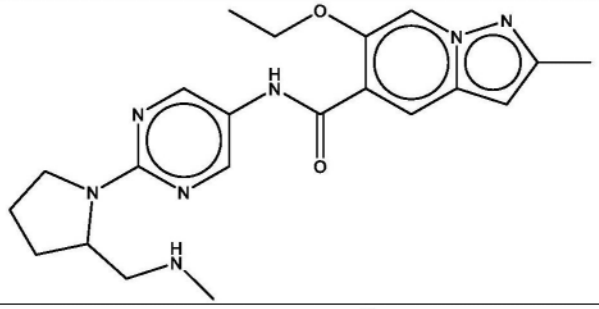
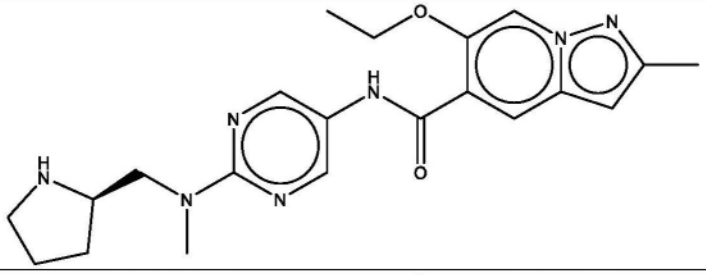
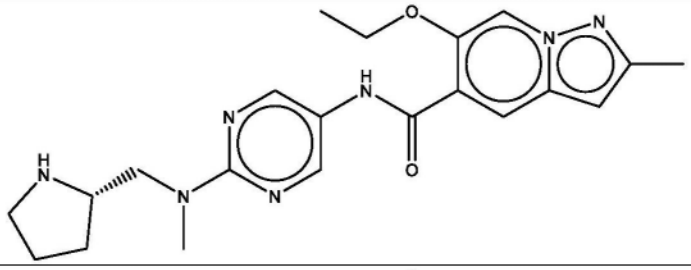
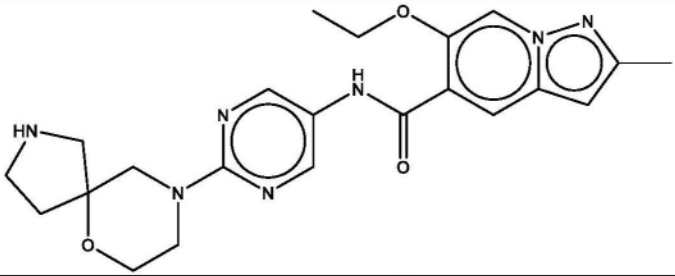
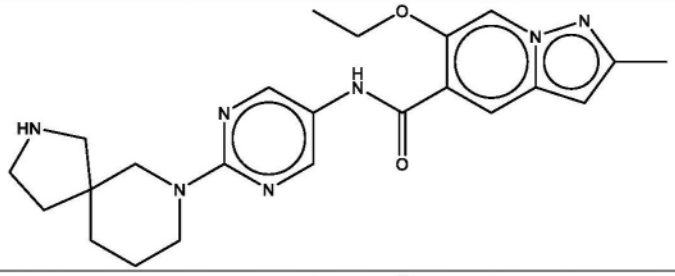
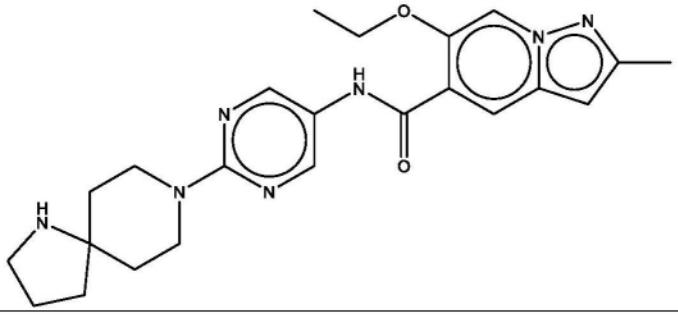
[1434]

化合物编号	化合物	ESI-MS (M+H)+
562		394.2
563		424.0
564		424.2
565		424.2
566		410.2
567		446.0

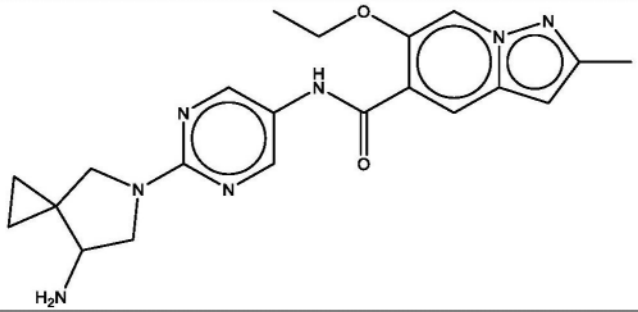
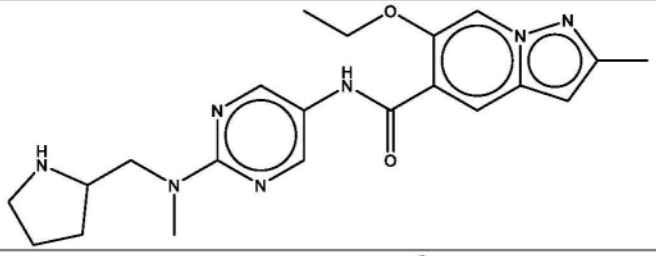
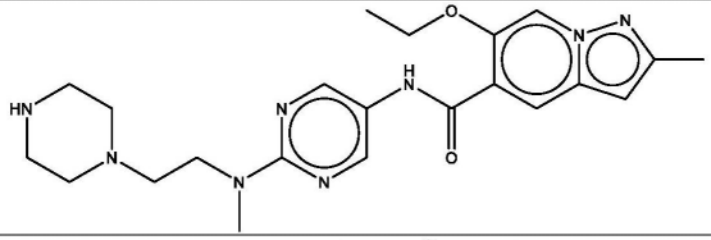
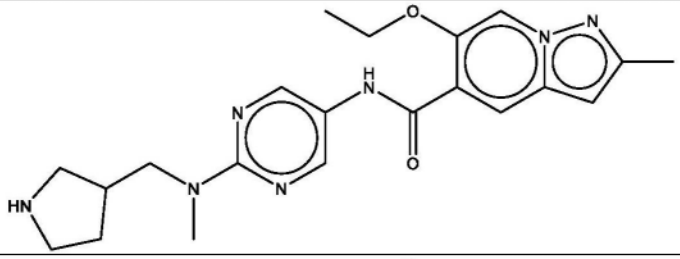
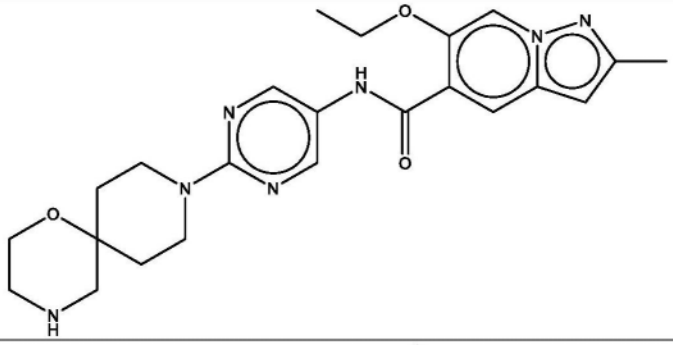
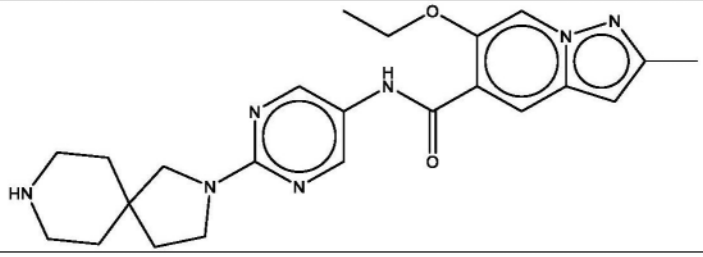
[1435]

568		476.2
569		484.2
570		450.1
571		410.2
572		438.2
573		424.2

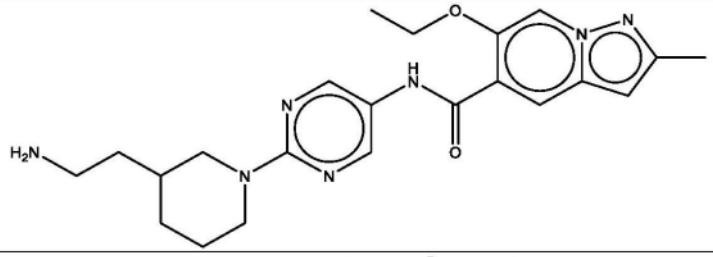
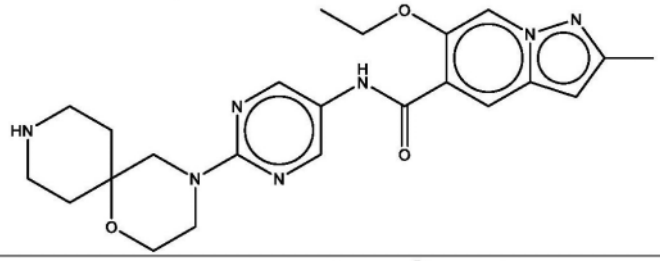
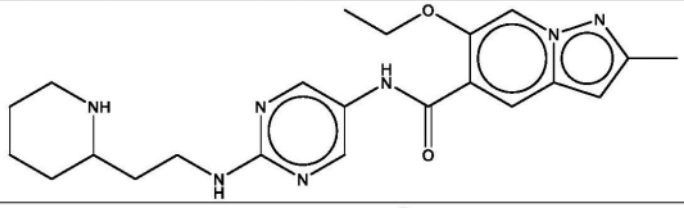
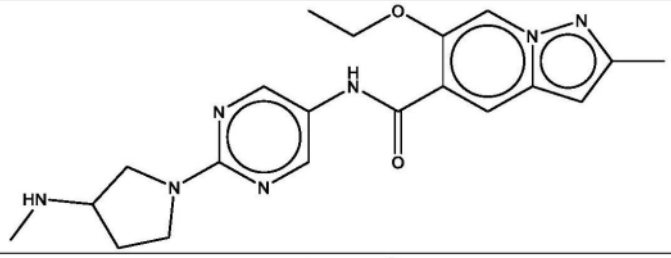
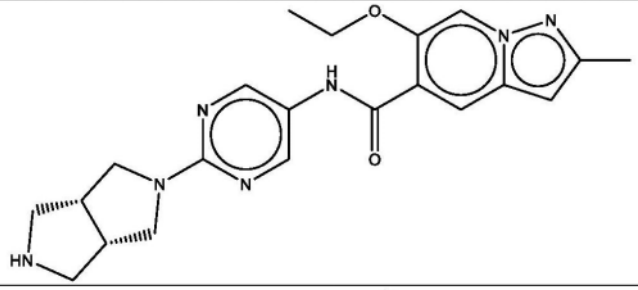
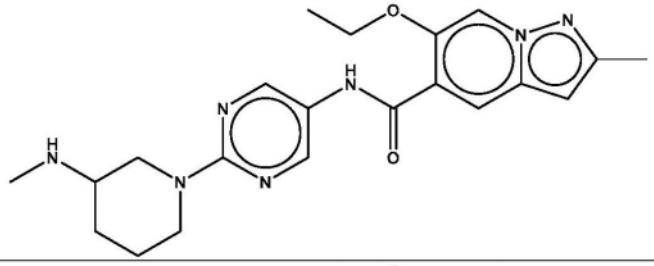
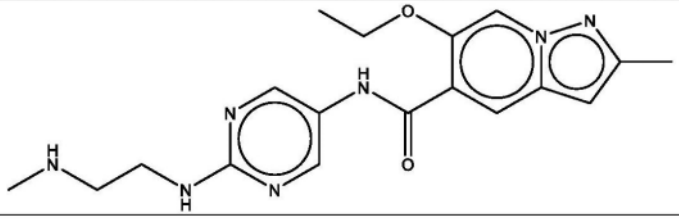
[1436]

574		410.2
575		410.2
576		410.2
577		438.2
578		436.2
579		436.2

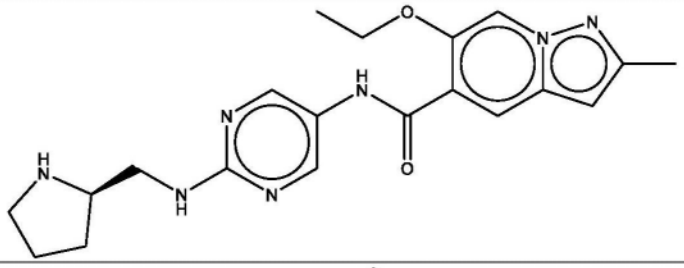
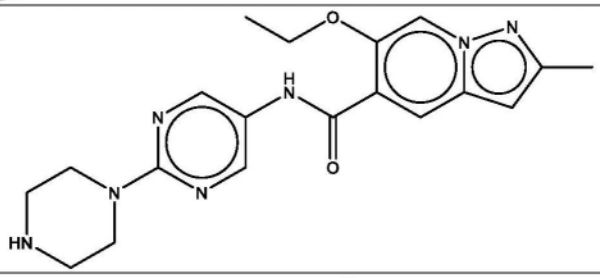
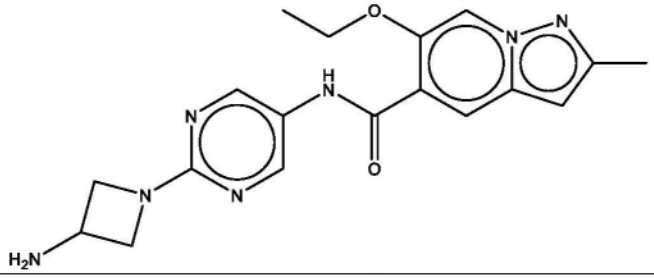
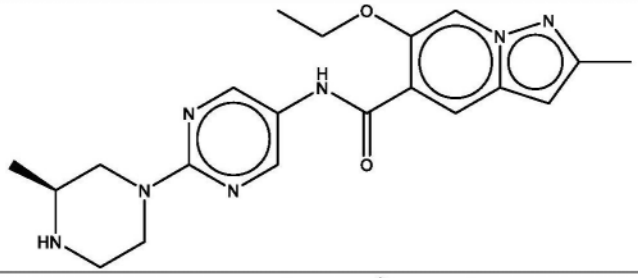
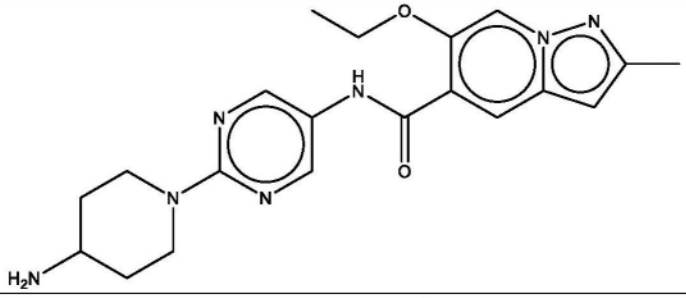
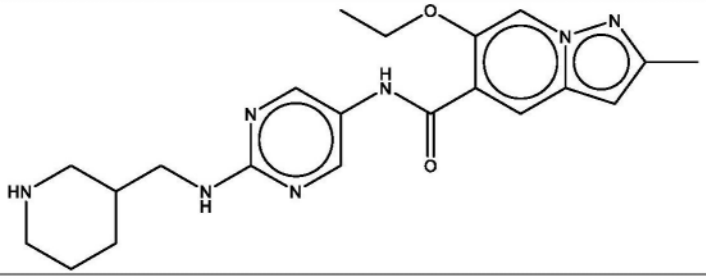
[1437]

580		408.2
581		410.2
582		439.2
583		410.2
584		452.2
585		436.2

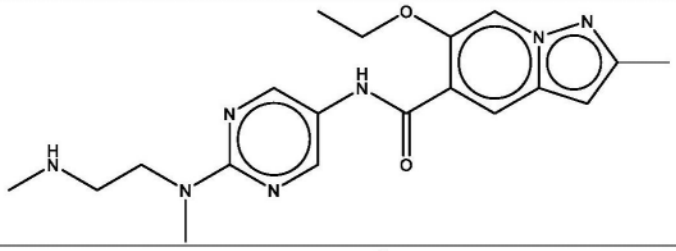
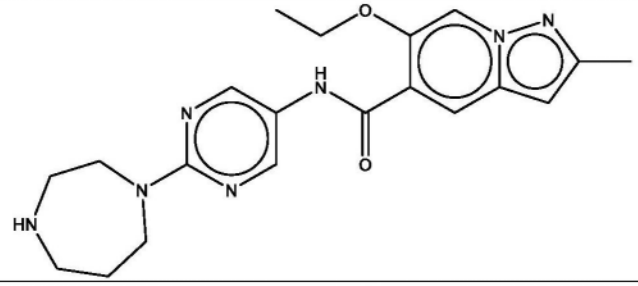
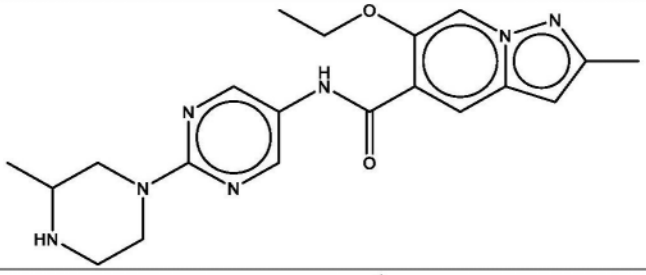
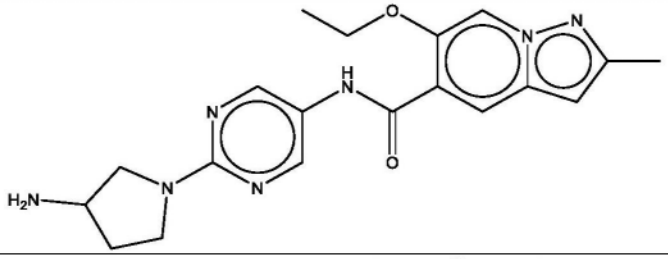
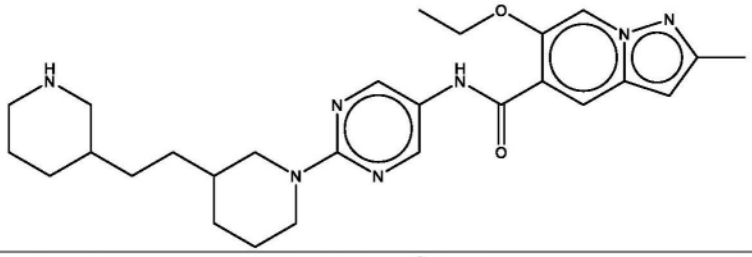
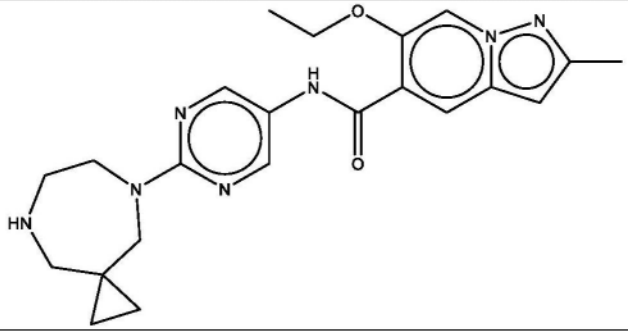
[1438]

586		424.2
587		452.2
588		424.2
589		396.2
590		408.2
591		410.2
592		370.2

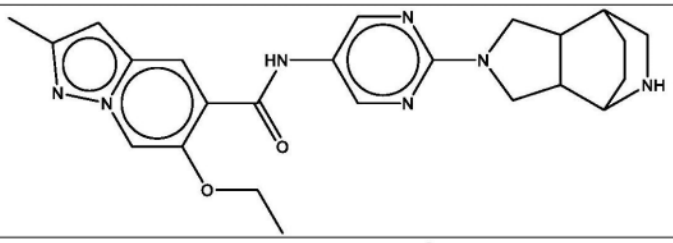
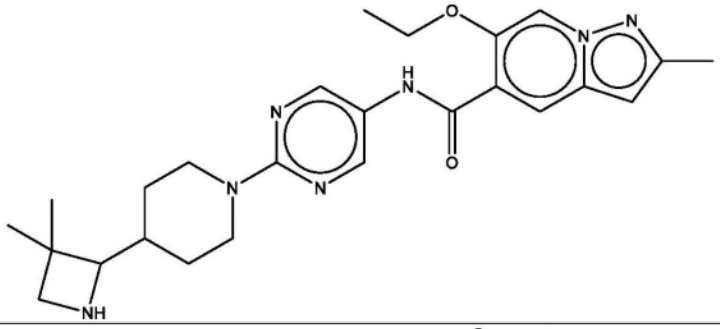
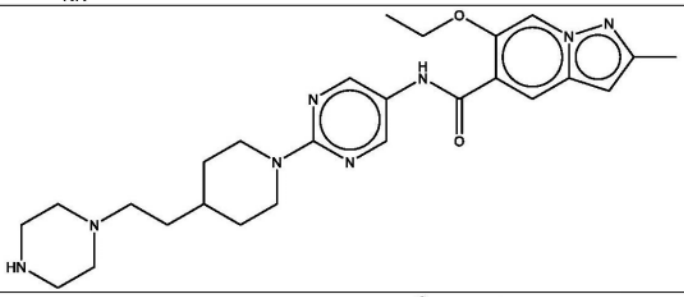
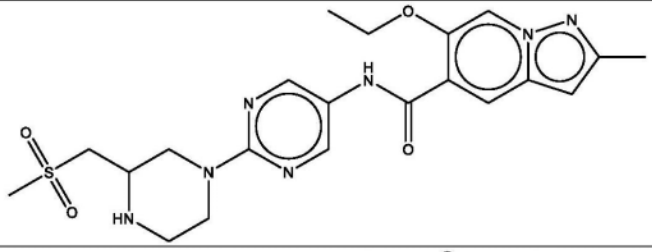
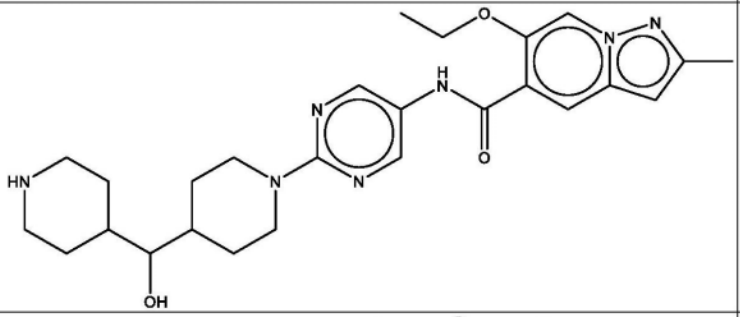
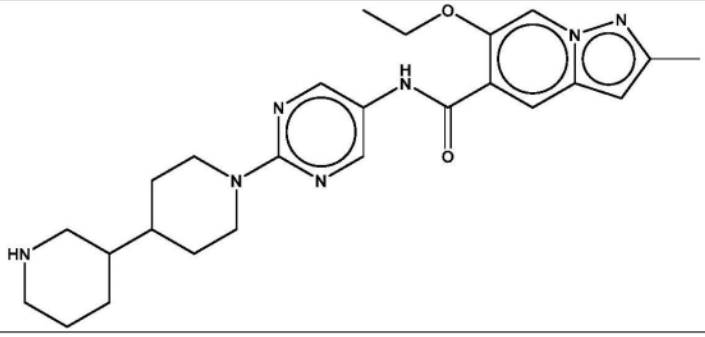
[1439]

593		396.2
594		382.2
595		368.4
596		396.3
597		396.3
598		410.2

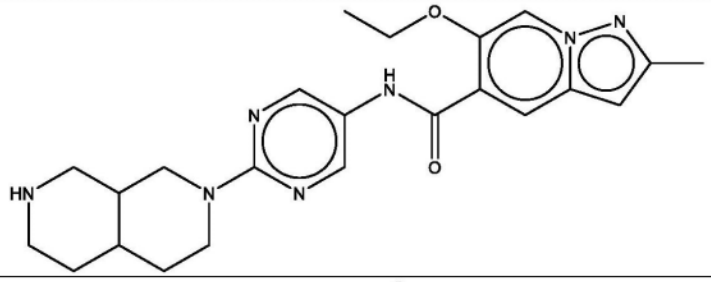
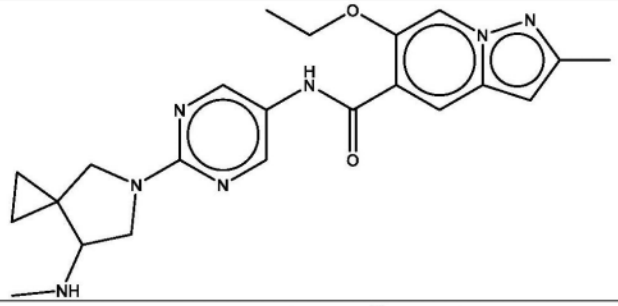
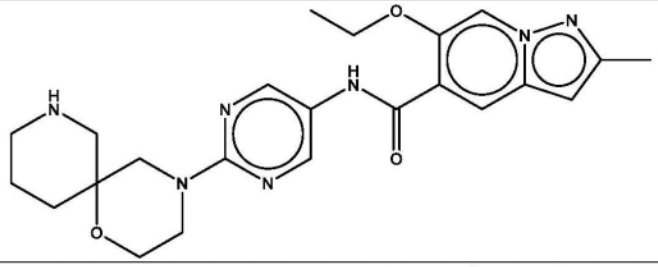
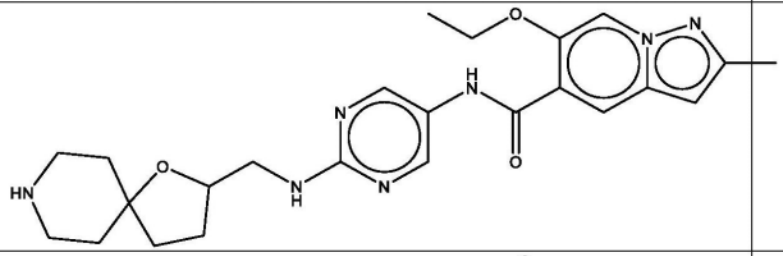
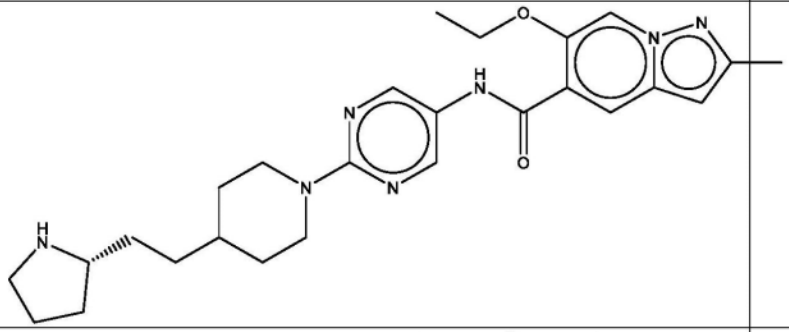
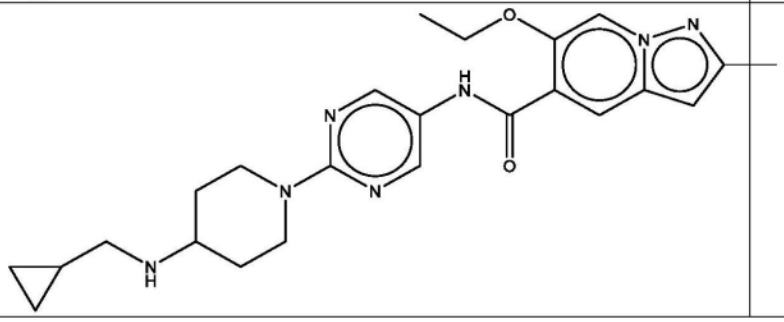
[1440]

599		384.2
600		396.2
601		396.2
602		382.2
603		492.1
604		422.1

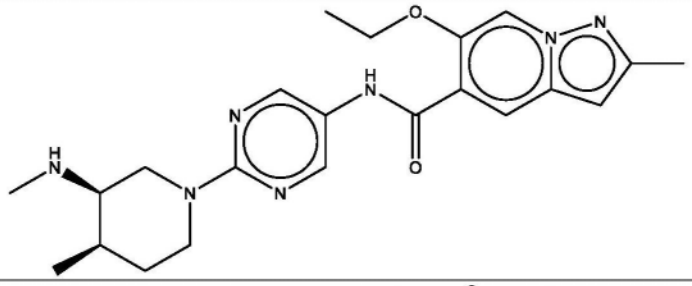
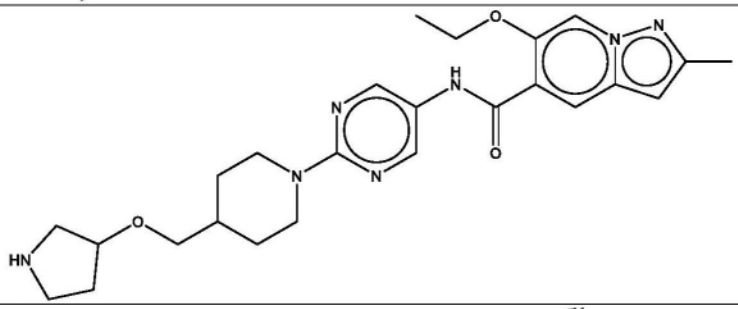
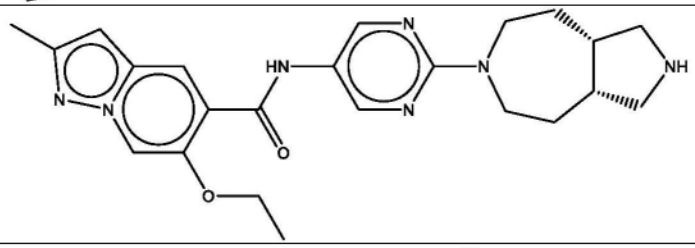
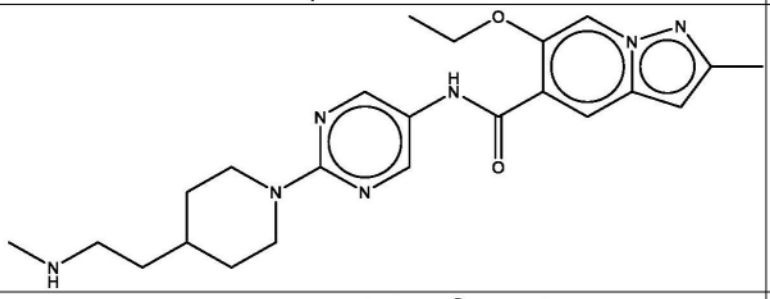
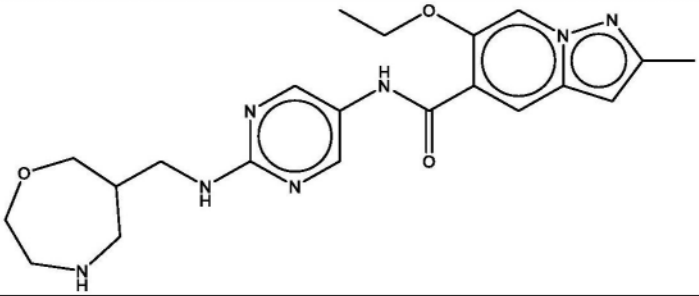
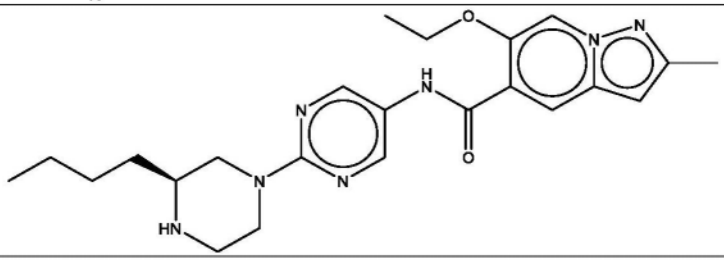
[1441]

605		448.4
606		464.2
607		493.2
608		474.2
609		494.2
610		464.2

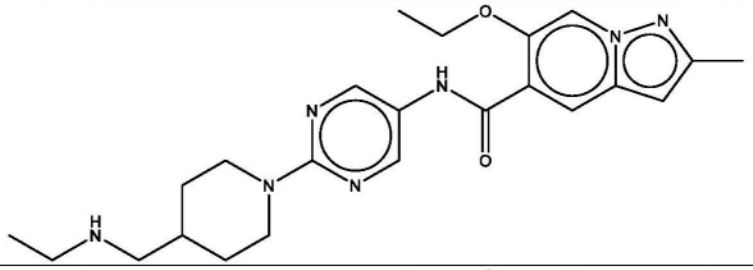
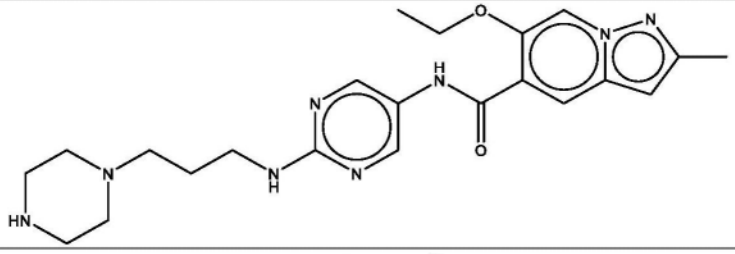
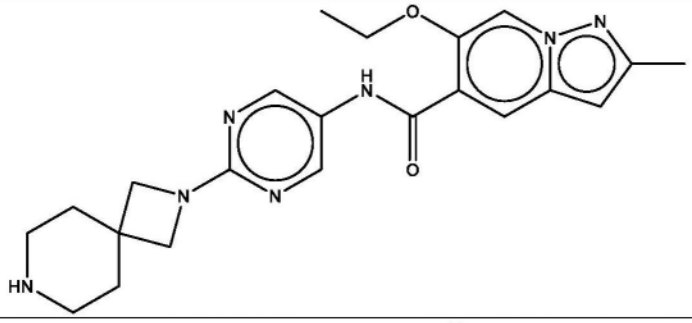
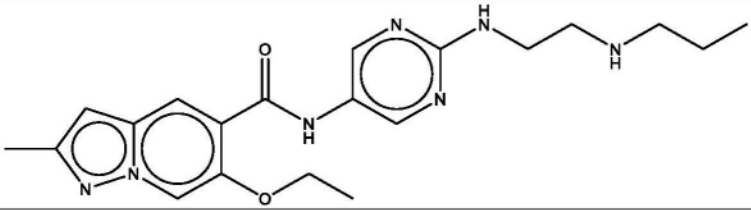
[1442]

611		436.2
612		422.2
613		452.2
614		466.2
615		478.2
616		450.2

[1443]

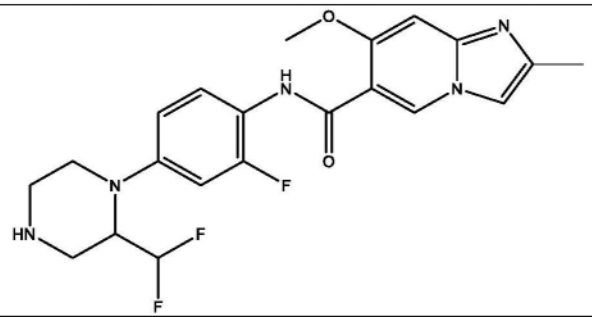
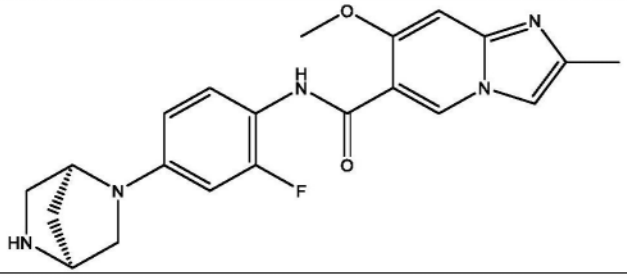
617		424.2
618		480.2
619		436.2
620		438.2
621		426.4
622		438.2

[1444]

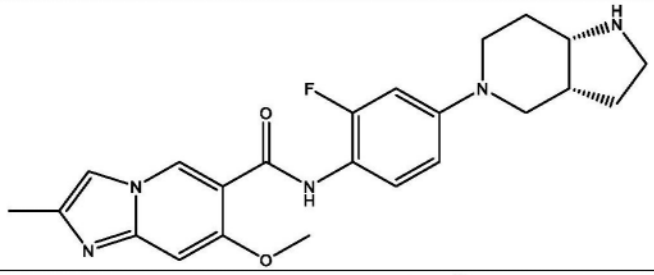
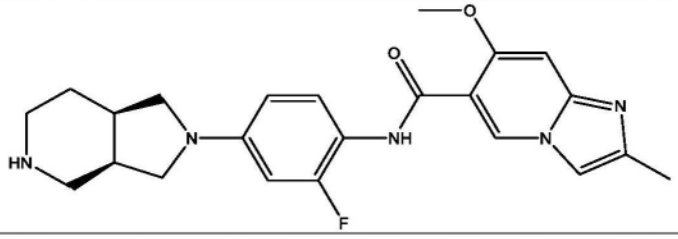
623		438.2
624		439.2
625		422.2
626		398.2

[1445] 实施例87.表2中强调的化合物C的制备。(表已处于临时状态)

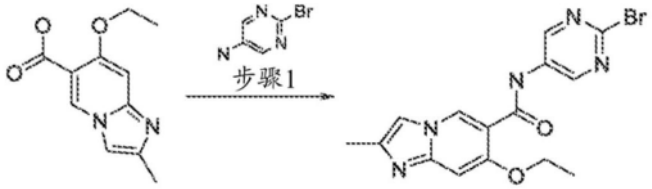
[1446]

化合物编号	化合物	ESI-MS $(M+H)^+$
627		434.1
628		396.2

[1447]

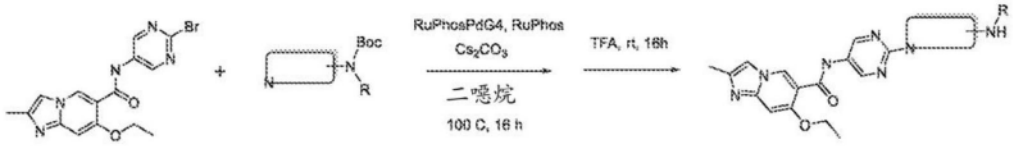
629		424.0
630		424.0

[1448] 起始材料:N-(2-溴嘧啶-5-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备

[1449] 

[1450] 将7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(4.0g,18.16mmol)悬浮于DMF(2mL)中,并且添加DIPEA(4.69g,36.33mmol),接着添加HATU(8.29g,21.8mmol)。搅拌所得混合物30min,并且一次性添加2-溴嘧啶-5-胺(3.16g,18.16mmol),并且将反应混合物在rt下搅拌过夜。过滤形成的沉淀,用MeCN(60ml)、MTBE(60mL)洗涤,在真空下干燥,以得到纯N-(2-溴嘧啶-5-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(4.9g,Y:68.1%)。ESI-MS(M+H)$^+$:376.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.42(s,1H),9.01(s,2H),8.89(s,1H),7.60(s,1H),6.95(s,1H),4.23(d,J=7.8Hz,2H),2.29(s,3H),1.44(t,J=6.7Hz,3H)。

[1451] 实施例88.平行合成:

[1452] 

[1453] 在惰性氛围下,向1当量ArBr(A)和1.5当量胺(B)于1ml无水二噁烷中的混合物中添加0.05当量RuPhosPdG4、0.05当量RuPhos和2.5当量Cs_2CO_3。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。冷却至室温后,蒸发溶剂并添加1ml TFA,并且在室温下搅拌4h。蒸发混合物。将残余物溶解于DMSO(大约1ml)中,用清除剂Si l iaMetSDMT处理并过滤。

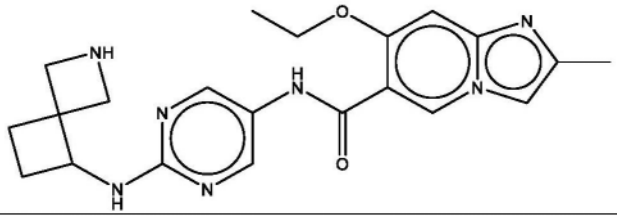
[1454] 通过HPLC纯化所得溶液。(去离子水(A相)和HPLC级乙腈(B相)用作洗脱剂,以获得最终化合物(C)。在大多数情况下,TFA用作添加剂。

[1455] 仪器:装备有DAD和质量检测器的Agi lent 1260Infinity系统柱:Waters Sunfire C18 OBD制备型柱,100A、5μm、19mm×100mm联合SunFire C18制备型Guard

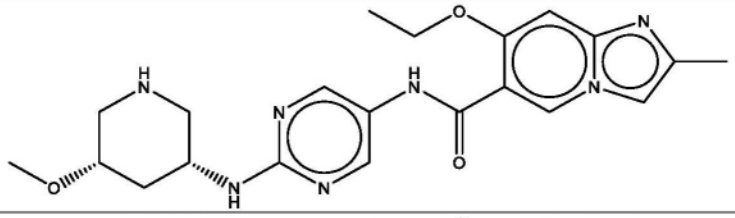
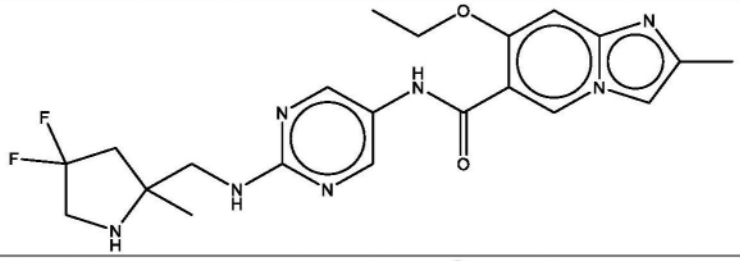
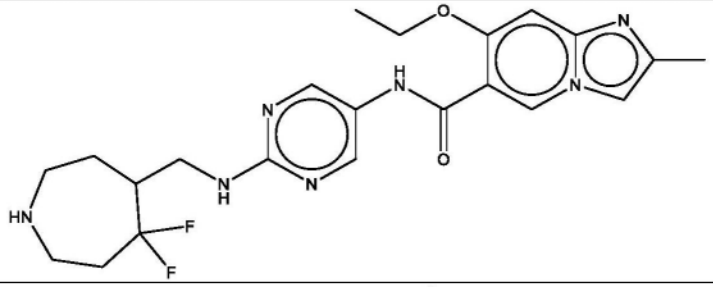
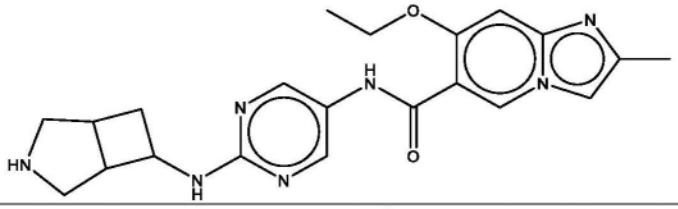
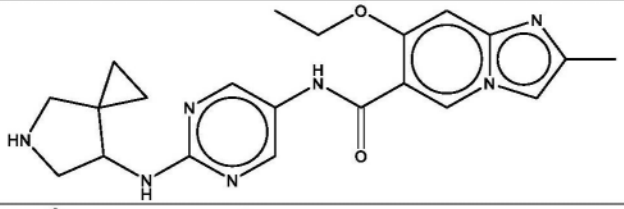
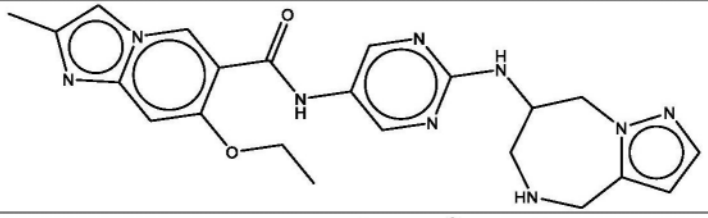
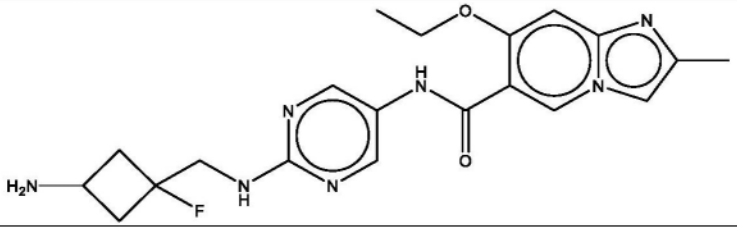
Cartridge,100A、10μm、19mm×10mm

[1456] 表7.使用实施例88的程序合成的化合物。

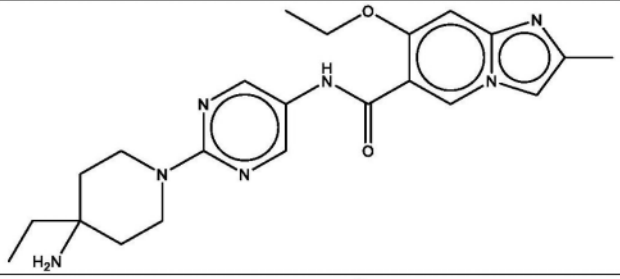
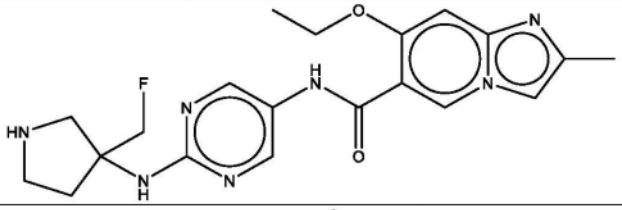
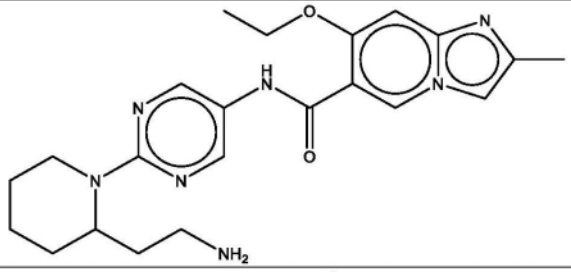
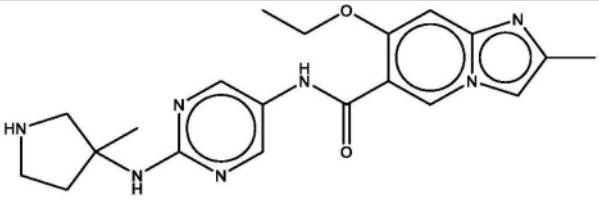
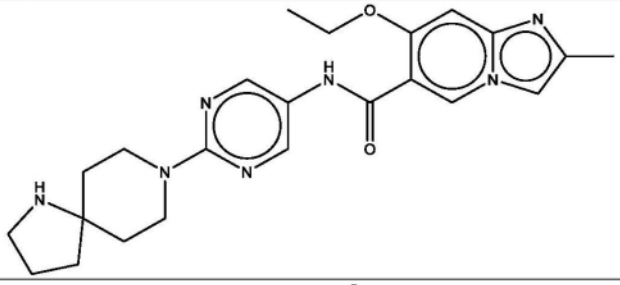
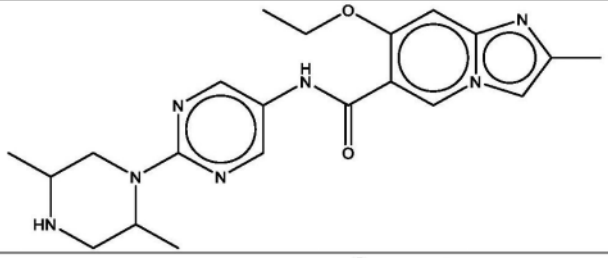
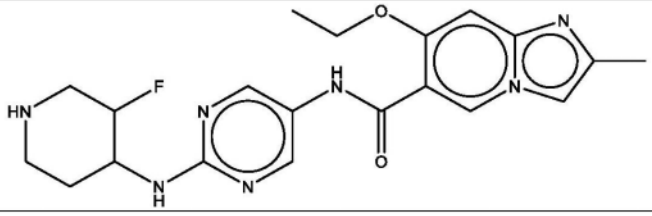
[1457]

化合物编号	化合物	ESI-MS (M+H)+
631		408.2

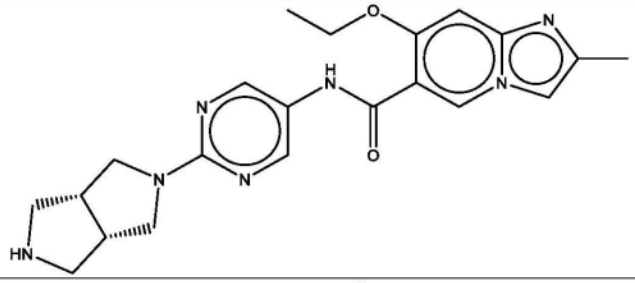
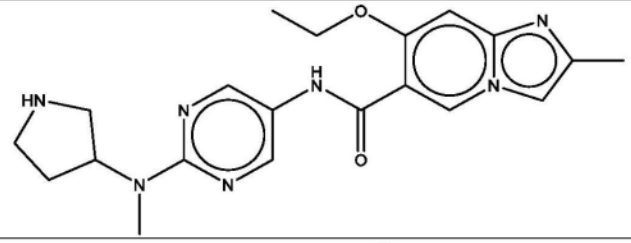
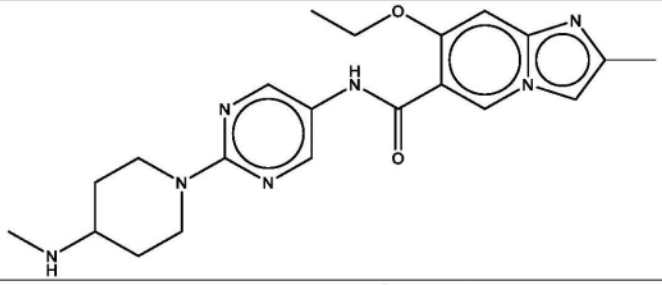
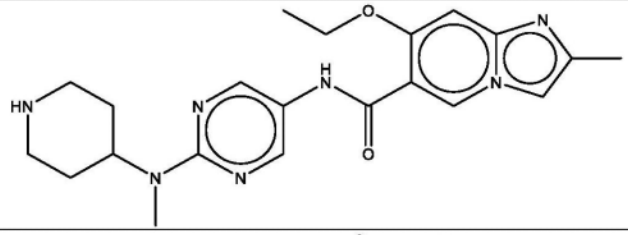
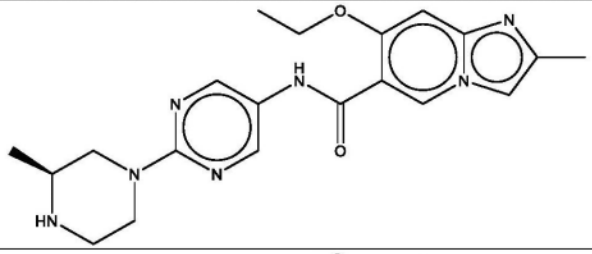
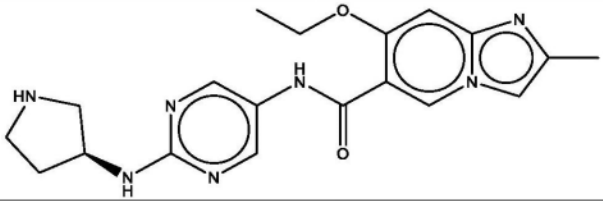
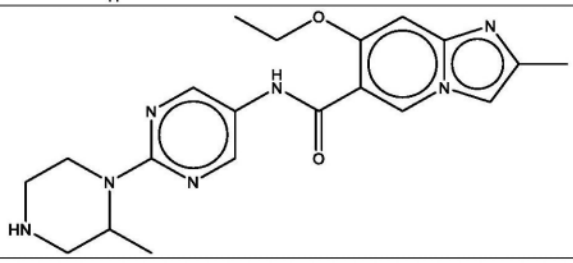
[1458]

632		426.2
633		446
634		460
635		408
636		408.1
637		448.2
638		414.2

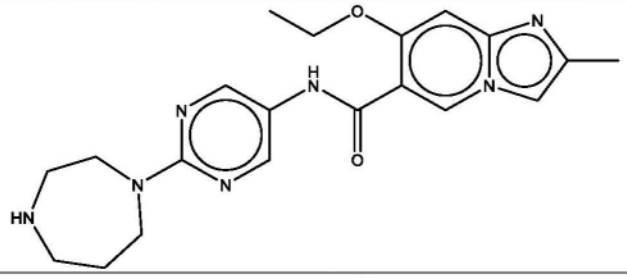
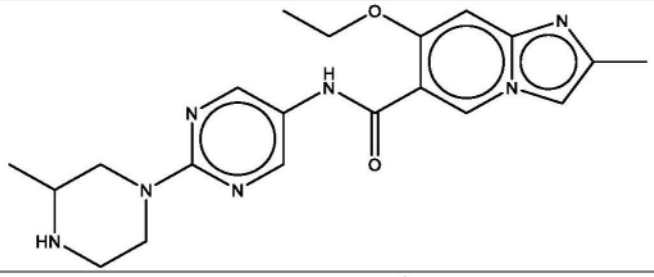
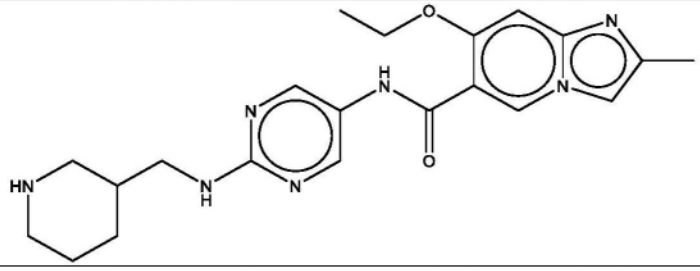
[1459]

639		424.2
640		415.2
641		424.4
642		396.2
643		437.2
644		411.3
645		414

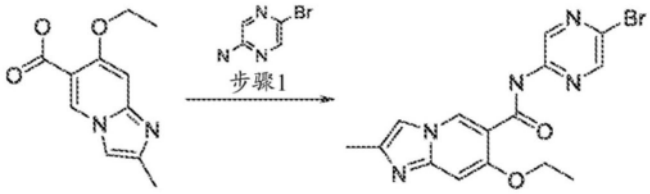
[1460]

646		408.2
647		396.2
648		410.2
649		410
650		397.2
651		382.2
652		397.2

[1461]

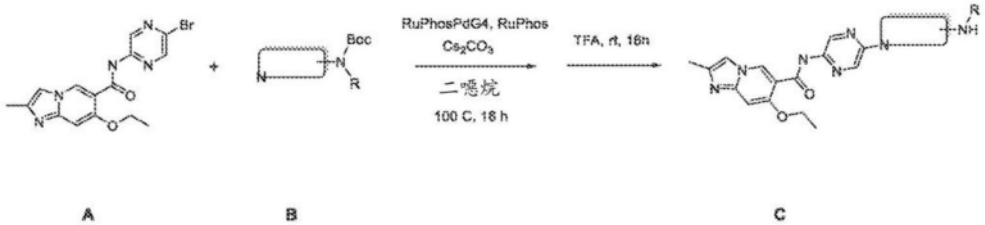
653		396.2
654		397
655		411.2

[1462] 起始材料:N-(5-溴吡嗪-2-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备

[1463] 

[1464] 将7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(3.6g,16.35mmol)、5-溴吡嗪-2-胺(2.84g,16.35mmol)和吡啶(3.88g,49.04mmol)的混合物溶解于无水乙腈(4mL)中。将混合物在室温下搅拌5分钟,接着在10分钟过程内添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷烷-2,4,6-三氧化物(T3P)(20.81g,65.39mmol)(于EtOAc中50重量%)。继续搅拌反应12小时,随后过滤反应混合物并在真空下干燥固体,以得到N-(5-溴吡嗪-2-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(4.65g,Y:71.8%)。ESI-MS(M+H)$^+$:376.0。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ10.53(s,1H),9.45(s,1H),8.96(s,1H),8.37(s,1H),7.29(s,1H),6.92(s,1H),4.31(J=7.8Hz,2H),2.41(s,3H),1.66(J=6.7Hz,3H)。

[1465] 实施例89.平行合成:

[1466] 

[1467] 在惰性氛围下,向1当量ArBr(A)和1.5当量胺(B)于1ml无水二噁烷中的混合物中

添加0.05当量RuPhosPdG4、0.05当量RuPhos和2.5当量Cs_2CO_3。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。冷却至室温后,蒸发溶剂并添加1ml TFA,并且在室温下搅拌4h。蒸发混合物。将残余物溶解于DMSO(大约1ml)中,用清除剂Si l iaMetSDMT处理并过滤。

[1468] 通过HPLC纯化所得溶液。(去离子水(A相)和HPLC级乙腈(B相)用作洗脱剂,以获得最终化合物(C)。在大多数情况下,TFA用作添加剂。

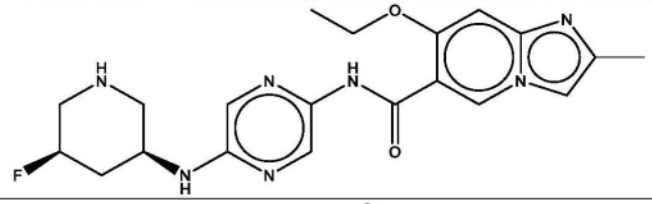
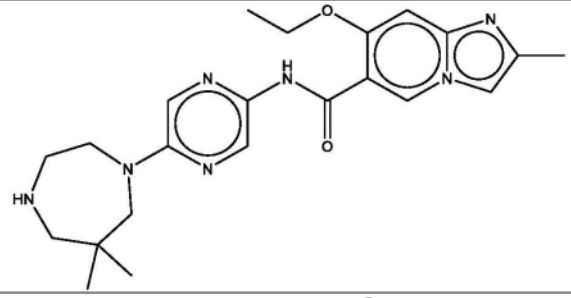
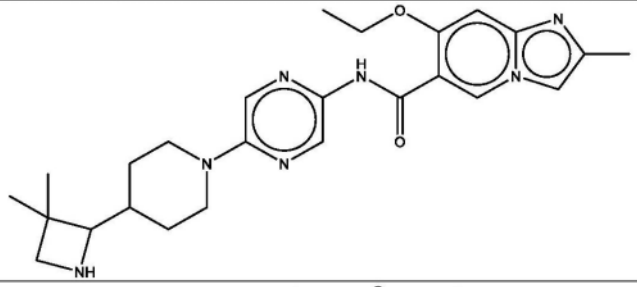
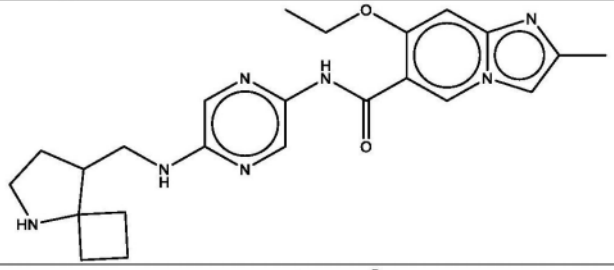
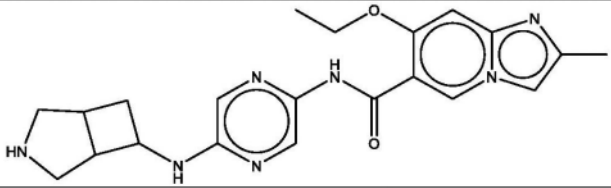
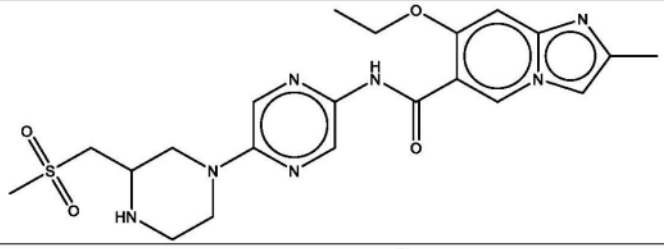
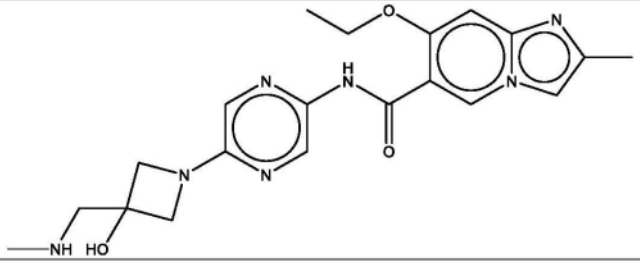
[1469] 仪器:装备有DAD和质量检测器的Agi lent 1260Infini ty系统柱:Waters Sunfire C18 OBD制备型柱,100A、5μm、19mm×100mm联合SunFire C18制备型Guard Cartridge,100A、10μm、19mm×10mm

[1470] 表8.使用实施例89中的程序合成的化合物

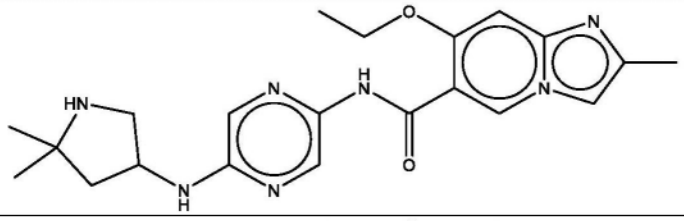
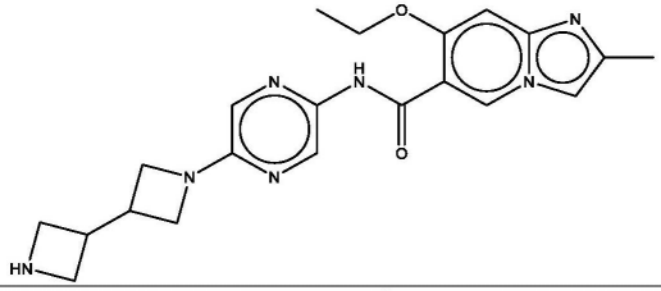
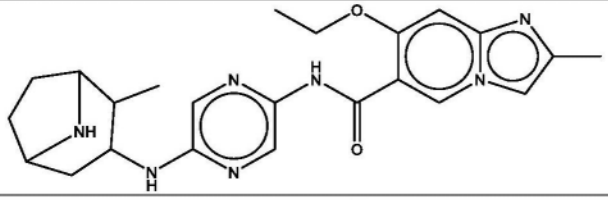
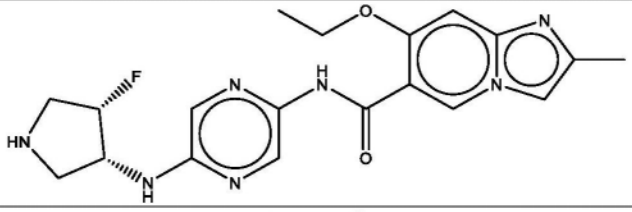
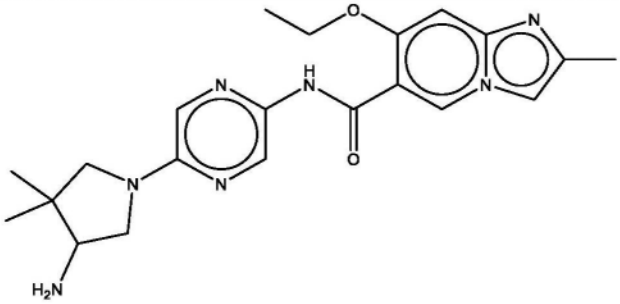
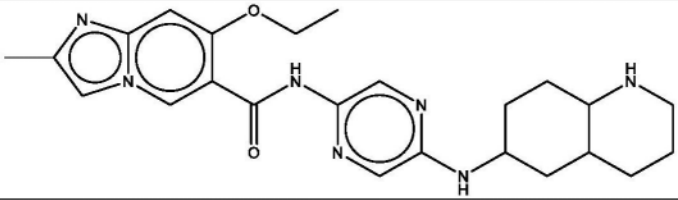
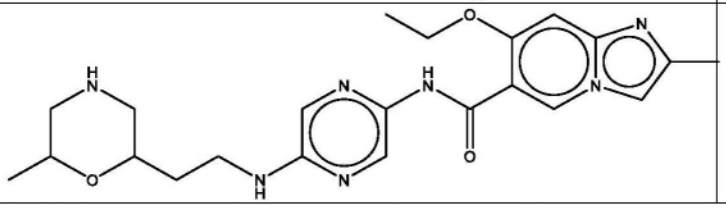
[1471]

化合物编号	化合物	ESI-MS $(M+H)^+$

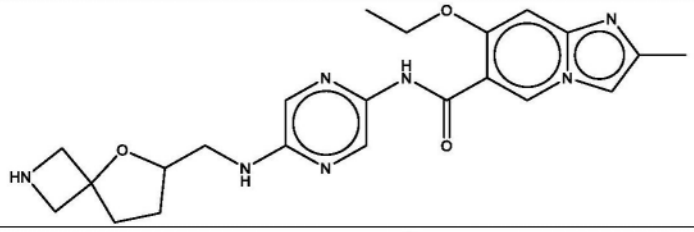
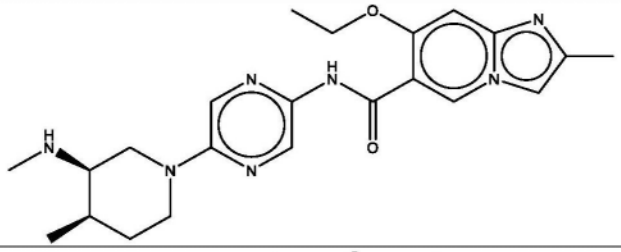
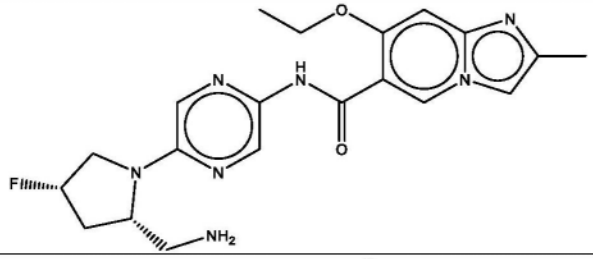
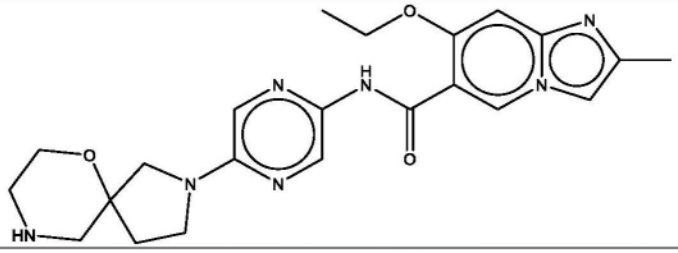
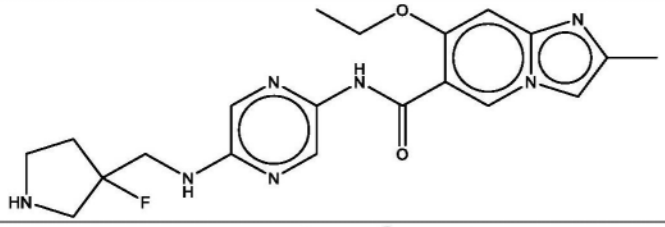
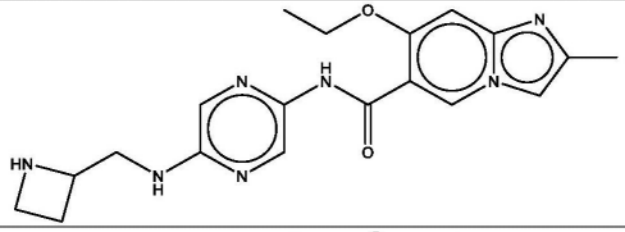
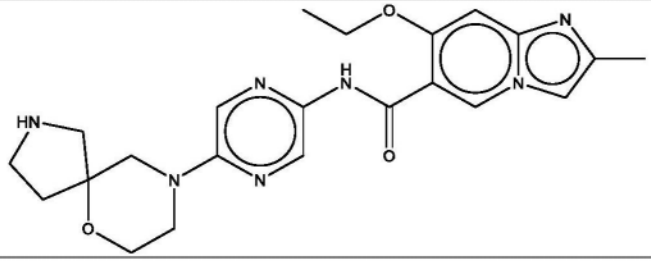
[1472]

656		415.2
657		425.2
658		464.2
659		436.2
660		408.2
661		475.2
662		413.2

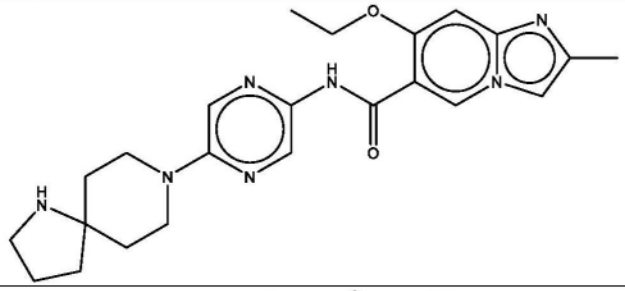
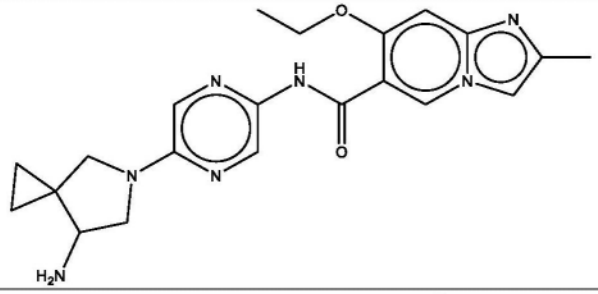
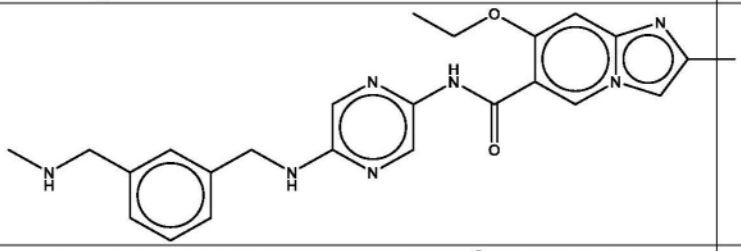
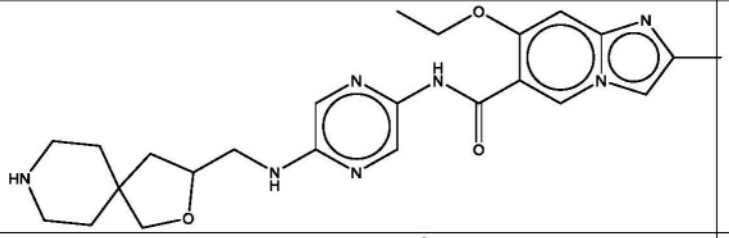
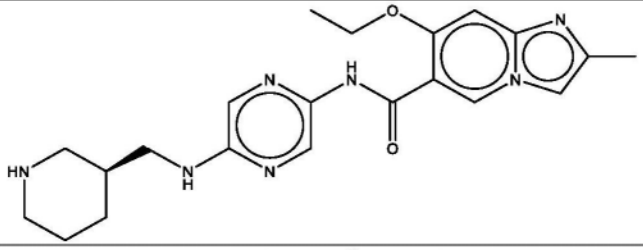
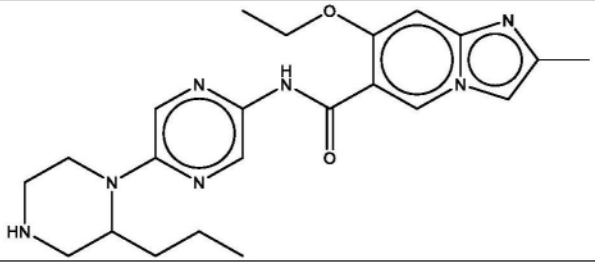
[1473]

663		410.2
664		408.2
665		436.2
666		400.2
667		410.2
668		451.2
669		440.2

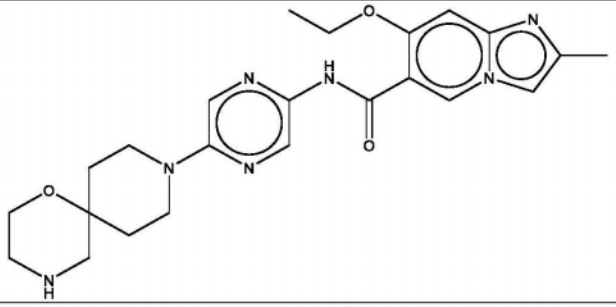
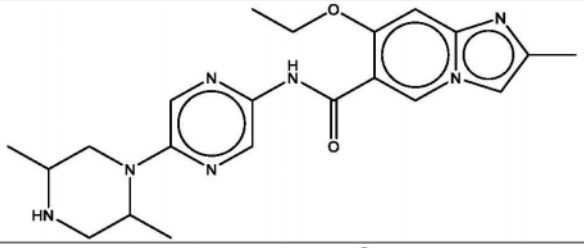
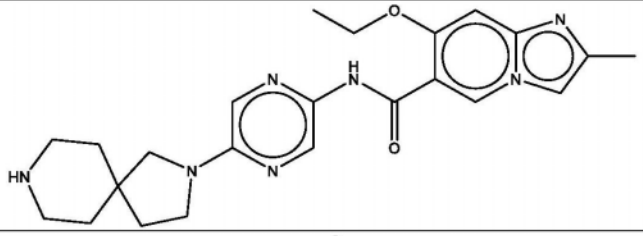
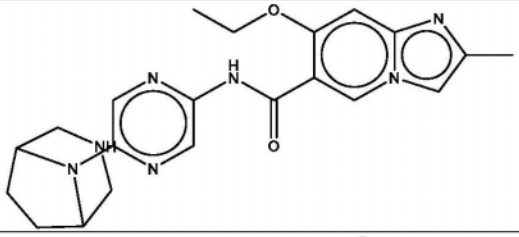
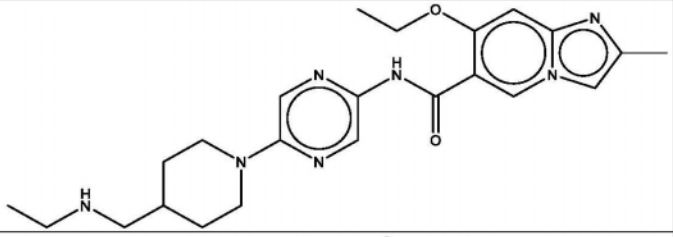
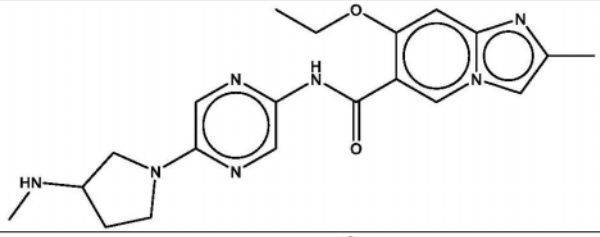
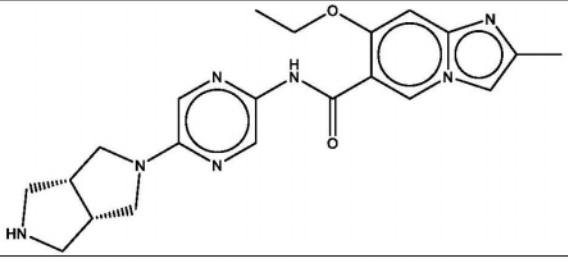
[1474]

670		438.2
671		424.2
672		414.2
673		438
674		414.2
675		482.2
676		438.1

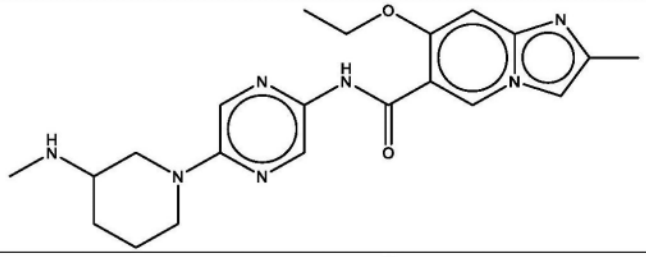
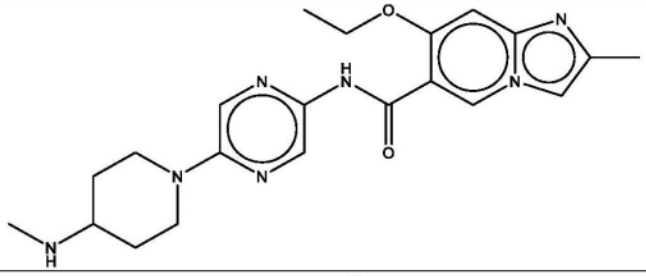
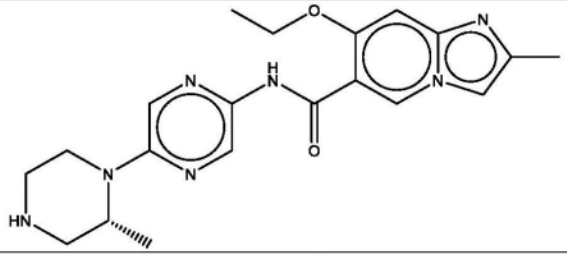
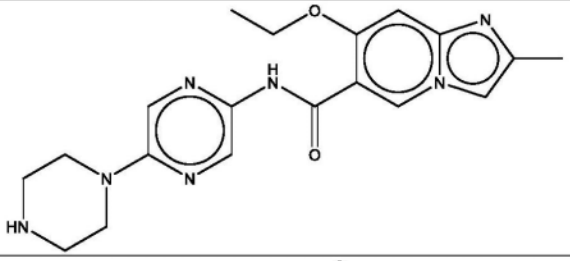
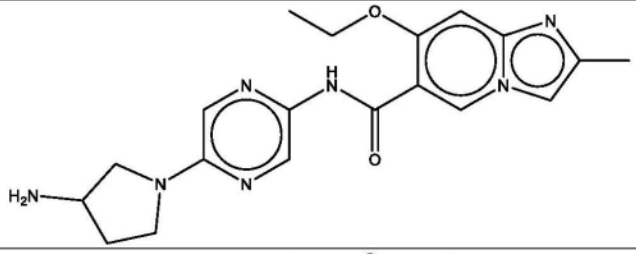
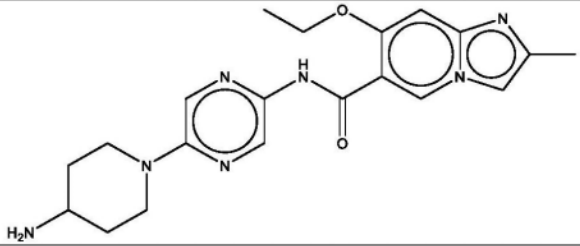
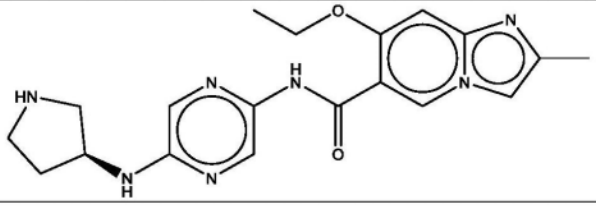
[1475]

677		437.2
678		408.1
679		447
680		466.2
681		411.2
682		424.2

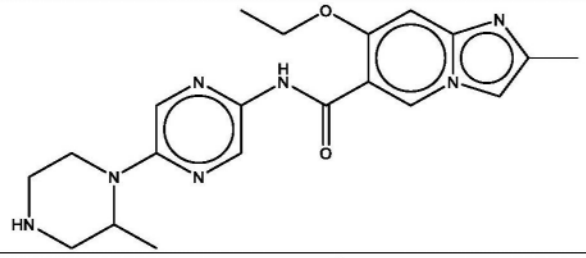
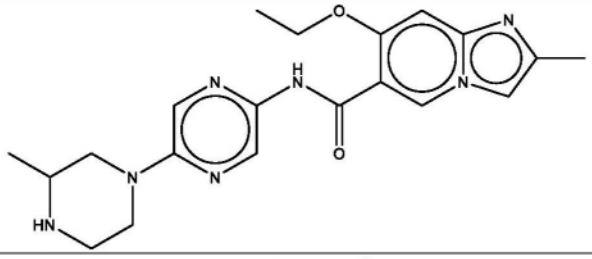
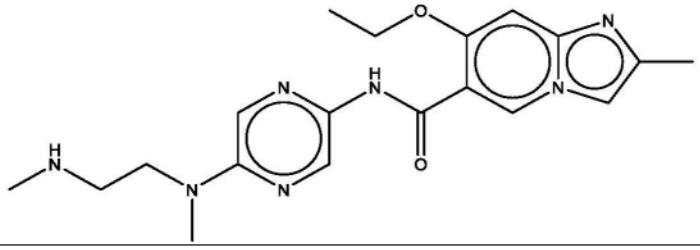
[1476]

683		453.1
684		410.2
685		437.2
686		408.2
687		439.4
688		396.2
689		409.4

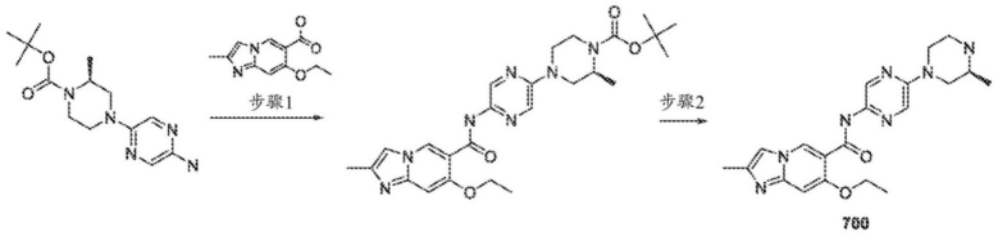
[1477]

690		410.2
691		410.2
692		396.2
693		383.2
694		382.2
695		396.2
696		383

[1478]

697		396.2
698		396.2
699		384.2

[1479] 实施例90.(2S)-4-(5-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸酯(化合物700)

[1480] 

[1481] 步骤1:(2S)-4-(5-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

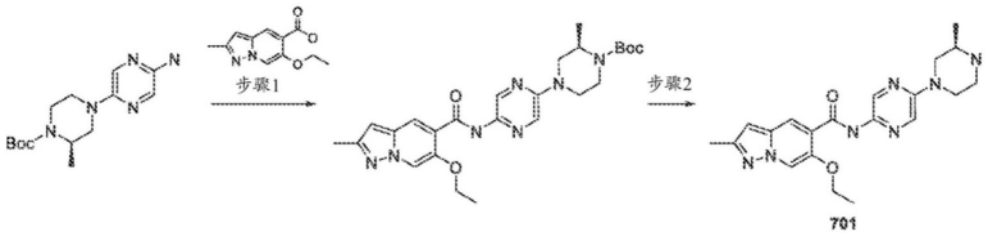
[1482] 将7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(100.0mg,454.08μmol)悬浮于DMF(4mL)中,并且添加DIPEA(146.7mg,1.14mmol),接着添加HATU(207.16mg,544.82μmol)。将所得混合物在rt下搅拌30min。之后,一次性添加(2S)-4-(5-氨基吡嗪-2-基)2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(133.19mg,454.02μmol),并且将反应混合物在rt下搅拌过夜。过滤形成的沉淀,用MeCN(2ml)、MTBE(2mL)洗涤,在真空下干燥,以得到纯(2S)-4-(5-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(40.0mg,Y:17.8%)。ESI-MS(M+H)$^+$:496.4。

[1483] 步骤2:7-乙氧基-2-甲基-N-5-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]吡嗪-2-基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备

[1484] 向(2S)-4-(5-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(40.0mg,80.71μmol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中添加TFA(91.98mg,806.7μmol),并且将混合物搅拌过夜。随后在减压下蒸发混合物至干。使获得的粗残余物从MTBE/MeCN结晶,以得到呈TFA盐形式的7-乙氧基-2-甲基-N-5-[(3S)-3-甲基哌

嗪-1-基]吡嗪-2-基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(18.6mg,Y:45.3%)。ESI-MS(M+H)$^+$:396.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.69(s,1H),9.19(br s,2H),8.96(s,1H),8.90(br s,1H),8.28(s,1H),7.90(s,1H),7.33(s,1H),4.35(q,J=7.1Hz,2H),3.65-3.25(m,4H),3.20-3.07(m,2H),2.99-2.95(m,1H)2.43(s,3H),1.45(t,J=6.9Hz,3H)),1.28(d,J=8.0Hz,3H)。

[1485] 实施例91. 6-乙氧基-2-甲基-N-{5-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]吡嗪-2-基}吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺(化合物701)

[1486] 

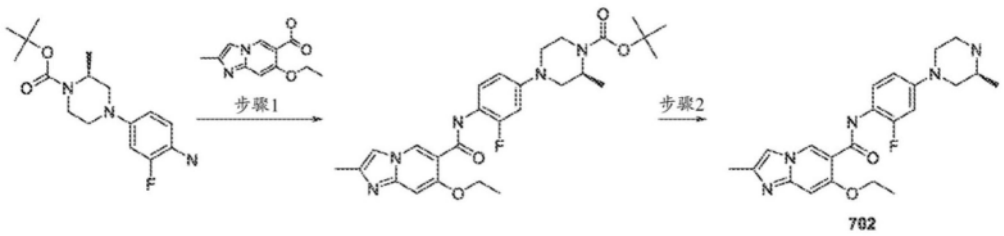
[1487] 步骤1:(2S)-4-(5-6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-酰氨基吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1488] 将6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸(130.0mg,591μmol)悬浮于DMF(4mL)中,并且添加DIPEA(146.7mg,1.14mmol),接着添加HATU(270mg,710μmol)。将所得混合物在rt下搅拌30min。之后,一次性添加(2S)-4-(5-氨基吡嗪-2-基)2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(173mg,590μmol),并且将反应混合物在rt下搅拌过夜。过滤形成的沉淀,用MeCN(2ml)、MTBE(2mL)洗涤,在真空下干燥,以得到纯(2S)-4-(5-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(40.0mg,Y:17.8%)。ESI-MS(M+H)$^+$:496.2。

[1489] 步骤2:6-乙氧基-2-甲基-N-5-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]吡嗪-2-基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺的制备

[1490] 向(2S)-4-(5-6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-酰氨基吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(79.95mg,161.33μmol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中添加TFA(91.98mg,806.66μmol),并且将混合物搅拌过夜。随后在减压下蒸发混合物至干。使获得的粗残余物从MTBE/MeCN结晶,以得到呈TFA盐形式的6-乙氧基-2-甲基-N-5-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]吡嗪-2-基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺(62.0mg,Y:87.2%)。ESI-MS(M+H)$^+$:396.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.55(s,1H),9.09(br m,1H)9.01(s,1H),8.76(br s,1H),8.49(s,1H),8.27(s,1H),8.09(s,1H),6.53(s,1H),4.39-4.29(m,2H),4.21(d,J=6.9Hz,2H),3.21-3.06(m,3H),2.96(t,J=12.4Hz,1H),2.38(s,3H),1.43(t,J=7.1Hz,3H),1.27(d,J=6.3Hz,3H)。

[1491] 实施例92. 7-乙氧基-N-2-氟-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]苯基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物702)

[1492] 

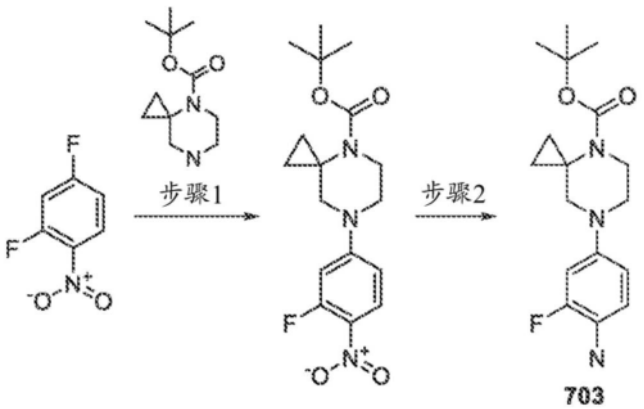
[1493] 步骤1:(2S)-4-(4-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基-3-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1494] 将7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(100.0mg,454.08μmol)悬浮于DMF(40mL)中,并且添加DIPEA(146.53mg,1.13mmol),接着添加HATU(206.92mg,544.19μmol)。将所得混合物在rt下搅拌30min。之后,一次性添加(2S)-4-(4-氨基-3-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(140.3mg,453.49μmol),并且将反应混合物在rt下搅拌过夜。过滤形成的沉淀,用MeCN(20ml)、MTBE(20mL)洗涤,在真空下干燥,以得到纯(2S)-4-(4-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基-3-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(78.0mg,Y:33.6%)。ESI-MS(M+H)$^+$:512.4。

[1495] 步骤2:7-乙氧基-N-2-氟-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]苯基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备

[1496] 将(2S)-4-(4-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基-3-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(78.0mg,152.47μmol)溶解于二氯甲烷(10mL)中并添加TFA(173.8mg,1.52mmol)。将所得混合物在rt下搅拌过夜并随后蒸发至干,以得到粗材料。用MeCN/MTBE(1/4)湿磨残余物,并且过滤所得沉淀并在真空下干燥,以得到呈TFA盐形式的纯7-乙氧基-N-2-氟-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]苯基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(67.0mg,127.5μmol,83.6%产率)。ESI-MS(M+H)$^+$:412.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.98(s,1H),9.22(s,1H),9.11(br s,1H),8.73(br s,1H),7.91(s,1H),7.81(t,J=9.0Hz,1H),7.33(s,1H),7.03(dd,J=14.0,2.5Hz,1H),6.88(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),3.90-3.70(m,2H),3.40-3.30(m,2H),3.13-3.08(m,1H),2.97-2.90(m,1H),2.74-2.70(m,1H),2.41(s,3H),1.46(t,J=7.1Hz,3H),1.27(d,J=6.3Hz,3H)。

[1497] 实施例93. 7-(4-氨基-3-氟苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(化合物703)的制备

[1498] 

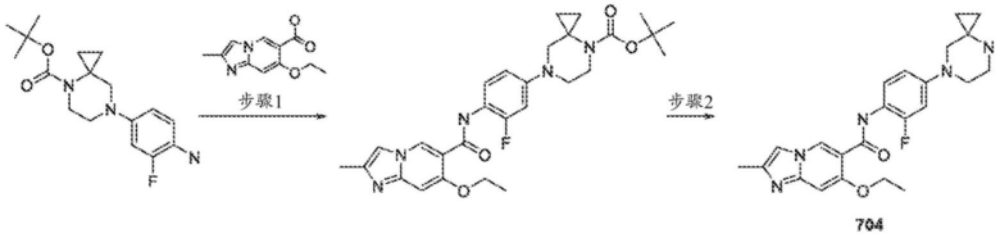
[1499] 步骤1:7-(3-氟-4-硝苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯的制备

[1500] 将2,4-二氟-1-硝基苯(374.89mg,2.36mmol)、4,7-二氮杂双环[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(500.25mg,2.36mmol)和碳酸钾(651.35mg,4.71mmol)溶解于二甲基甲酰胺(5mL)中并在60℃下搅拌过夜。随后将反应混合物倒入冰水中并用EtOAc(20mL)萃取。分离有机层,用H_2O(10mL)、盐水(10mL)洗涤,干燥并蒸发,以得到粗材料,通过快速色谱(EA:PE=1:10,v/v)纯化该粗材料,以得到标题产物7-(3-氟-4-硝苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(260.0mg,Y:31.4%)。ESI-MS(M-56+H)$^+$:296.0。

[1501] 步骤2:7-(4-氨基-3-氟苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯的制备

[1502] 将7-(3-氟-4-硝苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(260.0mg,739.96μmol)溶解于甲醇中并用10% Pd/C(0.17g)处理。在环境氢气压力和室温下剧烈搅拌所得混合物,直至反应完成。过滤出催化剂,蒸发滤液并通过使用已烷/EtOAc(2:1)作为洗脱剂的柱色谱纯化,以得到7-(4-氨基-3-氟苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(200.0mg,Y:84%)。ESI-MS(M+H)$^+$:322.0。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ6.69-6.56(m,2H),6.48(d,J=8.5Hz,1H),4.52(br s,2H),3.50(t,J=4.9Hz,2H),2.88(t,J=4.9Hz,2H),2.74(s,2H),0.91-0.86(m,2H),0.81-0.76(m,2H)。

[1503] 实施例94.N-(4-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基-2-氟苯基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物704)的制备。

[1504] 

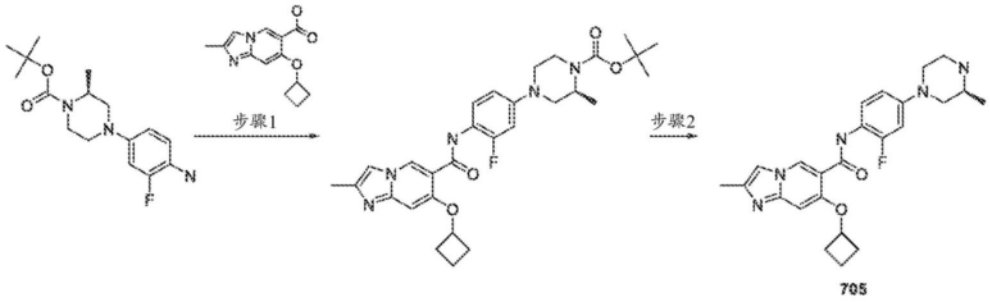
[1505] 步骤1:7-(4-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基-3-氟苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯的制备

[1506] 将7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(100.0mg,454.08μmol)悬浮于DMF(3mL)中,并且添加DIPEA(176.24mg,1.36mmol),接着添加HATU(207.4mg,545.46μmol)。将所得混合物在rt下搅拌30min。之后,一次性添加7-(4-氨基-3-氟苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(146.09mg,454.55μmol),并且将反应混合物在rt下搅拌过夜。过滤形成的沉淀,用MeCN(5ml)、MTBE(2mL)洗涤,在真空下干燥,以得到纯7-(4-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基-3-氟苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(75.0mg,Y:31.5%产率)。ESI-MS(M+H)$^+$:524.0。

[1507] 步骤2:N-(4-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基-2-氟苯基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备

[1508] 将7-(4-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基-3-氟苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(75.01mg,143.25μmol)溶解于DCM(10mL)中并添加TFA(163.34mg,1.43mmol)。将所得混合物在rt下搅拌过夜并随后蒸发至干,以得到粗材料。用MeCN/MTBE(1:4)湿磨残余物,并且过滤所得沉淀并在真空下干燥,以得到呈TFA盐形式的纯N-(4-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基-2-氟苯基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(72.0mg,Y:93.5%)。ESI-MS(M+H)$^+$:424.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.96(s,1H),9.21(br s,3H),7.89(s,1H),7.83(t,J=8.9Hz,1H),7.30(s,1H),6.98(d,J=13.8Hz,1H),6.82(d,J=9.2Hz,1H),4.33(d,J=7.3Hz,2H),3.31-3.21(m,6H),2.40(s,3H),1.44(t,J=7.1Hz,3H),1.01(s,2H),0.89(s,2H)。

[1509] 实施例95. 7-环丁氧基-N-2-氟-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]苯基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物705)

[1510] 

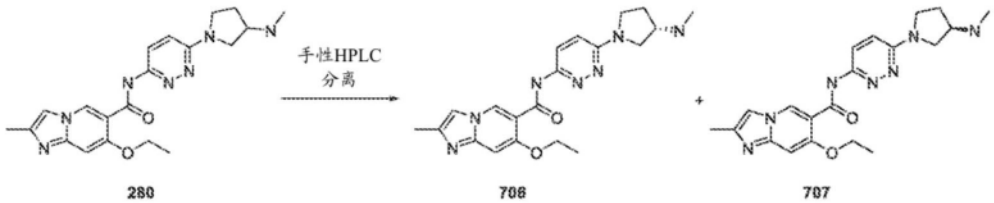
[1511] 步骤1:(2S)-4-(4-7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基-3-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1512] 将7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(260.18mg,1.06mmol)悬浮于DMF(4mL)中,并且添加DIPEA(341.36mg,2.64mmol),接着添加HATU(482.05mg,1.27mmol)。将所得混合物在rt下搅拌30min。之后,一次性添加(2S)-4-(4-氨基-3-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(326.86mg,1.06mmol),并且将反应混合物在rt下搅拌过夜。过滤形成的沉淀,用MeCN(5ml)、MTBE(2mL)洗涤,在真空下干燥,以得到纯(2S)-4-(4-7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基-3-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(130.0mg,Y:17.9%)。ESI-MS(M+H)$^+$:538.4。

[1513] 步骤2:7-环丁氧基-N-2-氟-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]苯基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备

[1514] 将(2S)-4-(4-7-环丁氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基-3-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100.4mg,186.75μmol)溶解于DCM(10mL)中并添加TFA(212.94mg,1.87mmol)。将所得混合物在rt下搅拌过夜并随后蒸发至干,以得到粗材料。用MeCN/MTBE(1/4)湿磨残余物,并且过滤所得沉淀并在真空下干燥,以得到呈TFA盐形式的纯7-环丁氧基-N-2-氟-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]苯基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(13.0mg,Y:12.6%)。ESI-MS(M+H)$^+$:438.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.96(s,1H),9.20(s,1H),9.09(br s,1H),8.71(br s,1H),7.90-7.83(m,2H),7.11(s,1H),7.01(d,J=14.0Hz,1H),6.85(d,J=9.1Hz,1H),5.13-4.96(m,1H),3.78(dd,J=22.4,13.2Hz,2H),3.16-3.02(m,3H),2.93(t,J=12.3Hz,1H),2.71(t,J=11.9Hz,1H),2.38(s,3H),2.28-2.16(m,2H),1.94-1.84(m,1H),1.77-1.68(m,1H),1.23(d,J=6.6Hz,3H)。

[1515] 实施例96.rel-7-乙氧基-2-甲基-N-{6-[(3R)-3-(甲氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺和rel-7-乙氧基-2-甲基-N-{6-[(3S)-3-(甲氨基)吡咯烷-1-基]哒嗪-3-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物706和化合物707)

[1516] 

[1517] 柱:Chiralpak IA(250×4.6mm,5mkm)-1

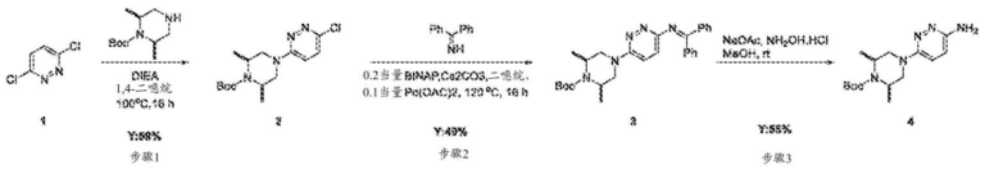
[1518] 流动相:己烷(0.1% EDA):IPA:MeOH,50:25:25

[1519] 流速:0.6ml/min

[1520] ESI-MS(M+H)$^+$:396.4。

[1521] 停留时间(对映异构体A)＝45.24min;停留时间(对映异构体B)＝67.97min。

[1522] 实施例97.起始材料:(2R,6S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2.6-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1523] 

[1524] 步骤1:(2R,6S)-4-(6-氯哒嗪-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1525] 将3,6-二氯哒嗪(100g,0.67mol)、DIEA(174g,1.34mol)和(2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(144g,0.67mol)于1,4-二噁烷(1.5L)中的混合物在100℃下搅拌16h。将混合物冷却至室温并真空浓缩。用MTBE使残余物重结晶,以得到呈白色固体的(2R,6S)-4-(6-氯哒嗪-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(130g,59％产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.21(d,J＝9.5Hz,1H),6.89(d,J＝9.5Hz,1H),4.34-4.27(m,2H),4.15(d,J＝13.2Hz,2H),3.21(dd,J＝13.1,4.4Hz,2H),1.48(s,9H),1.25(d,J＝6.9Hz,6H)。ESI-MS(M+H)$^+$:327.2。

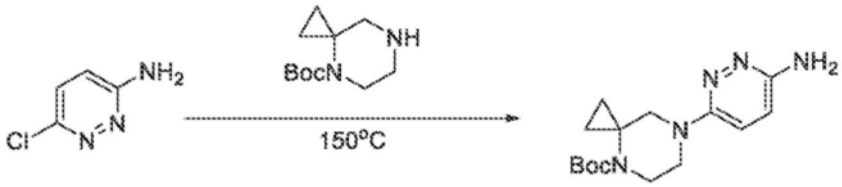
[1526] 步骤2:(2R,6S)-4-(6-((二苯亚甲基)氨基)哒嗪-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1527] 在rt下,向(2R,6S)-4-(6-氯哒嗪-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100g,306mmol)、二苯甲酮亚胺(66.5g,367mmol)、BINAP(38.1g,61.2mmol)和Cs_2CO_3(299g,918mmol)于1,4-二噁烷(2.0L)中的溶液中添加$Pd(OAc)_2$(6.87g,30.6mmol),并且将混合物在120℃下搅拌16h。将反应混合物用乙酸乙酯(3L)稀释并用水(1.5L)和盐水(1.5L)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱(15％ EA/PE)纯化残余物,以得到呈黄色固体的(2R,6S)-4-(6-((二苯亚甲基)氨基)哒嗪-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(70g,49％产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.81(d,J＝7.0Hz,2H),7.51-7.28(m,6H),7.21-7.19(m,2H),6.79(d,J＝9.5Hz,1H),6.71(d,J＝9.5Hz,1H),4.29-4.21(m,2H),4.03(d,J＝13.0Hz,2H),3.10(dd,J＝13.0,4.5Hz,2H),1.48(s,9H),1.24(d,J＝6.8Hz,6H)。

[1528] 步骤3:(2R,6S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1529] 将(2R,6S)-4-(6-((二苯亚甲基)氨基)哒嗪-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(70g,148mmol)、NaOAc(36.5g,445mmol)和$NH_2OH.HCl$(51.6g,742mmol)于MeOH(500mL)中的混合物在25℃下搅拌15min。将混合物用固态柠檬酸调整至pH 4,随后将混合物用盐水(300mL)稀释并用EtOAc(300mL×2)萃取。随后将水相用固态Na_2CO_3调整至pH 10并用EtOAc(300mL×2)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈白色固体的(2R,6S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(25g,55％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.15(d,J＝9.6Hz,1H),6.76(d,J＝9.5Hz,1H),5.69(s,2H),4.14-4.06(m,2H),3.84(d,J＝12.6Hz,2H),2.78(dd,J＝12.6,4.3Hz,2H),1.42(s,9H),1.20(d,J＝6.8Hz,6H)。ESI-MS(M+H)$^+$:308.1

[1530] 实施例98.起始材料:7-(6-氨基哒嗪-3-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯的制备。

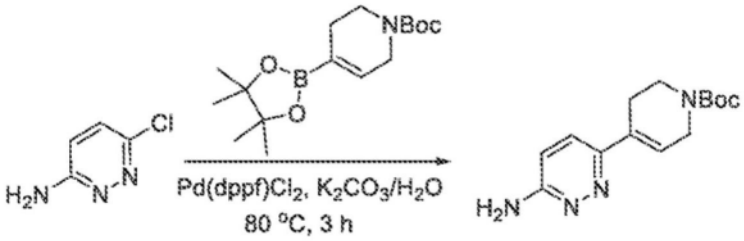
[1531] 

步骤1

[1532] 步骤1:7-(6-氨基哒嗪-3-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯的制备。

[1533] 将6-氯哒嗪-3-胺(306mg,2.36mmol)和4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(500mg,2.36mmol)的混合物在150℃下搅拌5小时。通过硅胶柱色谱(EA)纯化混合物,以得到标题化合物(200mg,产率:27.8%)。ESI-MS(M+H)$^+$:306.1。

[1534] 实施例99.起始材料:4-(6-氨基哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

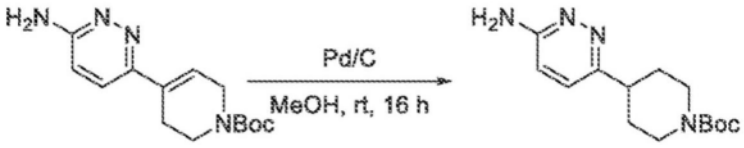
[1535] 

步骤1

[1536] 步骤1:4-(6-氨基哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

[1537] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1.0g,3.24mmol)和6-氯哒嗪-3-胺(626mg,4.85mmol)于1,4-二噁烷(20mL)和水(4mL)中的混合物中添加K_2CO_3(1.34g,9.72mmol)和Pd(dppf)Cl_2(236mg,0.32mmol)。将混合物在80℃下搅拌3h。真空浓缩反应混合物。通过硅胶柱色谱(PE/EA=2:1)纯化残余物,以得到呈棕色固体的标题产物(700mg,产率79.3%)。ESI-MS(M+H)$^+$:277.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.54(d,J=9.3Hz,1H),6.75(d,J=9.3Hz,1H),6.36(br s,3H),4.01(br s,2H),3.52(t,J=5.5Hz,2H),2.65-2.55(m,2H),1.43(s,9H)。

[1538] 实施例100.起始材料:4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备。

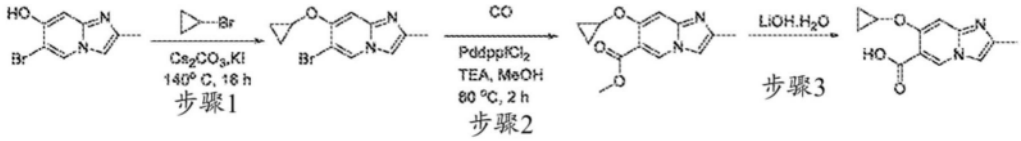
[1539] 

步骤1

[1540] 步骤1:4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1541] 向4-(6-氨基哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1g,3.62mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中添加Pd/C(100mg,10%w.t.)。将混合物在rt和H_2下搅拌16h。过滤混合物并真空浓缩滤液,以得到呈棕色油状物的标题产物(1g,99.28%)。ESI-MS(M+H)$^+$:279.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.19(d,J=9.1Hz,1H),6.73(d,J=9.1Hz,1H),6.13(s,2H),4.22-3.83(m,4H),2.84-2.81(m,1H),1.77(d,J=13.8Hz,2H),1.56-1.49(m,2H),1.41(s,9H)。

[1542] 实施例101.起始材料:7-环丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸的制备。

[1543] 

[1544] 步骤1:6-溴-7-环丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶的制备。

[1545] 向6-溴-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-醇(500mg,2.25mmol)于DMA(15mL)中的溶液中添加溴环丙烷(2.75g,22.50mmol)、K_2CO_3(2.2g,6.75mmol)和KI(187mg,1.6mmol)。将混合物在140℃下搅拌过夜。将反应混合物用水(20mL)稀释,用EtOAc(40mL×2)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。通过C18闪蒸(于水中的0.1%$NH_3.H_2O$/CH_3CN)纯化残余物,以得到呈灰色固体的标题产物(660mg,Y:62%)。ESI-MS(M+H)$^+$:267.0。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.06(s,1H),7.16(s,1H),7.08(s,1H),3.78-3.71(m,1H),2.33(d,J=0.8Hz,3H),0.81-0.78(m,4H)。

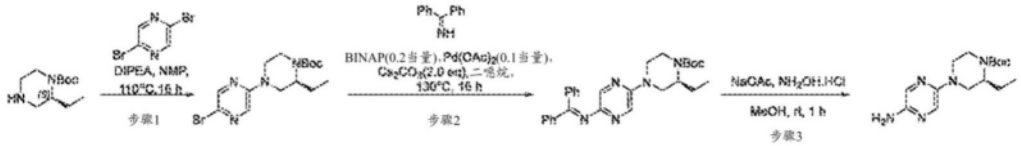
[1546] 步骤2:7-环丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯的制备。

[1547] 向6-溴-7-环丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(640mg,2.40mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中添加TEA(3.6g,36.00mmol)和Pd(dppf)Cl_2(176mg,0.24mmol)。向混合物中充入CO三次并在60℃下搅拌16h。将反应混合物用水(50mL)稀释,用乙酸乙酯(100mL)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,以得到呈灰色固体的标题产物(410mg,粗材料),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS(M+H)$^+$:246.9。

[1548] 步骤3:7-环丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸的制备。

[1549] 向7-环丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(400mg,1.63mmol)于MeOH(8mL)和H_2O(4mL)中的溶液中添加LiOH(77mg,3.26mmol),将混合物在rt下搅拌1h。浓缩后,将残余物用水(10mL)稀释并用1M HCl调整pH至5-6。通过过滤收集沉淀,用水洗涤并在真空下干燥,以得到呈白色固体的标题化合物(240mg,63.6%),ESI-MS(M+H)$^+$:233.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.27(s,1H),7.91(s,1H),7.49(s,1H),4.29-4.08(m,1H),2.44(d,J=1.0Hz,3H),0.97-0.92(m,2H),0.83-0.76(m,2H)。

[1550] 实施例102.起始材料:(S)-4-(5-氨基吡嗪-2-基)-2-乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1551] 

[1552] 步骤1:(S)-4-(5-溴吡嗪-2-基)-2-乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1553] 向(S)-2-乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.8g,22.40mmol)和2,5-二溴吡嗪(5.34g,22.40mmol)于NMP(50mL)中的悬浮液中添加DIEA(8.67g,67.2mmol),并且将反应混合物在110℃下搅拌16h。将混合物用水(100mL)稀释,用EA(80mL×3)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过硅胶柱(PE/EA=3:1)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(6.2g,Y:74.5%)。ESI-MS(M+H)$^+$:371.2。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.11(d,J=4.0Hz,1H),7.84(d,J=4.0Hz,1H),4.16-4.08(m,2H),4.08-3.96(m,2H),3.19-3.08(m,2H),3.05-2.93(m,1H),1.72-1.60(m,1H),1.56-1.51(m,1H),1.48(s,9H),0.90(t,J=8Hz,

3H)。

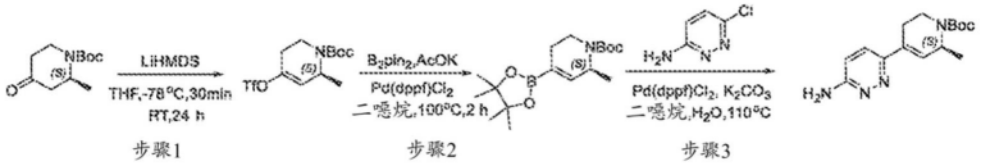
[1554] 步骤2:(S)-4-(5-((二苯亚甲基)氨基)吡嗪-2-基)-2-乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1555] 向(S)-4-(5-((二苯亚甲基)氨基)吡嗪-2-基)-2-乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5g,13.48mmol)于1,4-二噁烷(70mL)中的溶液中添加二苯甲酮亚胺(2.92g,16.17mmol)、$Pd(OAc)_2$(421.5mg,1.88mmol)、BINAP(2.35g,3.77mmol)和Cs_2CO_3(12.68g,37.74mmoL)。将混合物在130℃下搅拌16h。真空浓缩混合物。通过硅胶柱(EtOAc/PE=3:1)纯化粗材料,以得到呈灰色固体的标题产物(6g,Y:94.3%)。ESI-MS(M+H)$^+$:472.3。

[1556] 步骤3:(S)-4-(5-氨基吡嗪-2-基)-2-乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1557] 向(S)-4-(5-((二苯亚甲基)氨基)吡嗪-2-基)-2-乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.8g,13.48mmol)于MeOH(80mL)中的溶液中添加NaOAc(3.02g,36.86mmol)和$NH_2OH·HCl$(4.27g,61.44mmol)。将混合物在r.t.下搅拌1h。真空浓缩混合物。通过硅胶柱(EtOAc/PE=3:1)纯化粗材料,以得到呈灰色固体的标题产物(3.47g,Y:91.8%)。ESI-MS(M+H)$^+$:308.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.66(s,1H),7.57(s,1H),5.55(s,2H),4.00-3.96(m,1H),3.87-3.79(m,3H),3.07-2.97(m,1H),2.72-2.66(m,1H),2.59-2.54(m,1H),1.69-1.56(m,2H),1.41(s,9H),0.83(t,J=7.4Hz,3H)。

[1558] 实施例103.起始材料:(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-6-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

[1559] 

[1560] 步骤1:(S)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

[1561] 在-78℃下,向(S)-2-甲基-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.0g,23.47mmol)于无水THF(50mL)中的溶液中逐滴添加LiHMDS(28.16mL,28.16mmol,1.0M)。将混合物在此温度下搅拌30min。将于无水THF(20mL)中的1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(10.89g,30.51mmol)添加至溶液中。使混合物升温至室温并在rt下搅拌24h。将混合物用水(40mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/PE=1:20)纯化粗材料,以得到呈黄色油状物的标题产物(3g,37.05%)。ESI-MS(M-t-Bu+H)$^+$:290.0。

[1562] 步骤2:(S)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

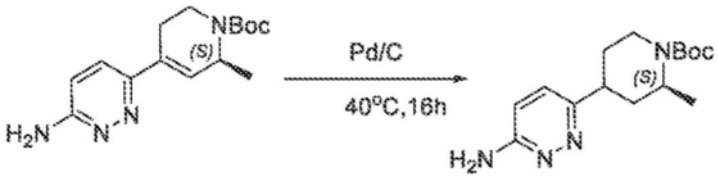
[1563] 向(S)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(3g,8.70mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的溶液中添加B_2Pin_2(5.5g,21.75mmol)和KOAc(3g,30.45mmol)。向混合物中充入N_2三次并在100℃下搅拌2h。将反应混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/PE=1:10)纯化粗材料,以得到呈黄色油状物的标题产物(1.2g,42.86%)。ESI-MS(M-56+H)$^+$:268.2。

[1564] 步骤3:(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-6-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的

制备。

[1565] 向(S)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1.2g,3.72mmol)于1,4-二噁烷(14mL)和H_2O(2mL)中的溶液中添加6-氯哒嗪-3-胺(480mg,3.72mmol)、K_2CO_3(1.5g,11.16mmol)和Pd(dppf)Cl_2(302mg,0.37mmol)。向混合物中充入N_2三次并在110℃下搅拌16h。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EA(30mL×3)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA:PE=1:3)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(400mg,37.14%)。ESI-MS(M+H)$^+$:291.2。

[1566] 实施例104.起始材料:(2S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备。

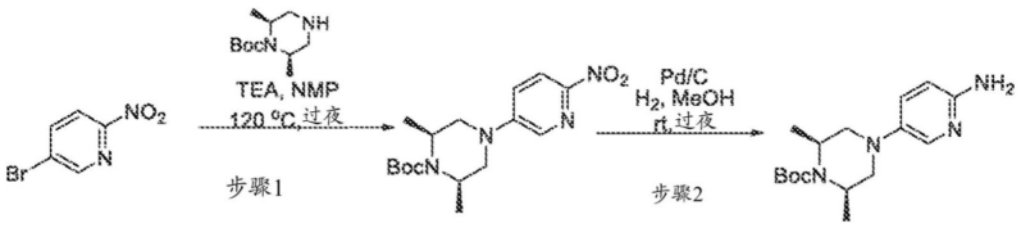
[1567] 

步骤1

[1568] 步骤1:(2S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1569] 向(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-6-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1g,3.45mmol)于MeOH(10mL)中的混合物中添加Pd/C(200mg,10%w.t),向混合物中充入H_2三次并在40℃下搅拌16h。过滤混合物并真空浓缩滤液,以得到呈黄色固体的标题产物(400mg,粗材料)。ESI-MS(M+H$^+$):293.1。

[1570] 实施例105.起始材料:(2R,6S)-4-(6-氨基吡啶-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1571] 

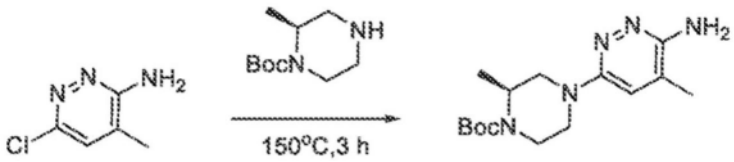
[1572] 步骤1:(2R,6S)-2,6-二甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1573] 向5-溴-2-硝基吡啶(2.50g,12.40mmol)于NMP(15mL)中的混合物中添加(2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.64g,7.66mmol)和TEA(2.49g,24.8mmol),并且将混合物在120℃下搅拌过夜。将混合物用水(50mL)稀释,用EA(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱(PE/EA=100/1至5/1)纯化残余物,以得到呈黄色固体的(2R,6S)-2,6-二甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.3g,55.3%产率)。ESI-MS(M+H$^+$):337.1。

[1574] 步骤2:(2R,6S)-4-(6-氨基吡啶-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1575] 向(2R,6S)-2,6-二甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.30g,6.84mmol)于MeOH(20mL)中的混合物中添加Pd/C(10%)(230mg),将混合物在H_2氛围下搅拌过夜。过滤混合物并在真空下浓缩滤液,以得到呈黄色固体的(2R,6S)-4-(6-氨基吡啶-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.1g,52.5%产率)。ESI-MS(M+H$^+$):307.2。

[1576] 实施例106.起始材料:(S)-4-(6-氨基-5-甲基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

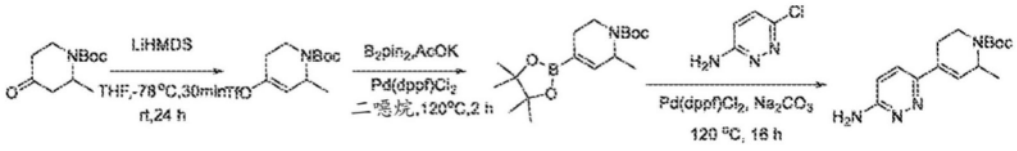
[1577] 

步骤1

[1578] 步骤1:(S)-4-(6-氨基-5-甲基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1579] 将6-氯-4-甲基哒嗪-3-胺(0.80g,5.59mmol)于(S)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.40g,22.37mmol)中的溶液在150℃下搅拌3h。通过C18闪蒸(于水中的0.1% FA/CH_3CN)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(0.90g,53%)。ESI-MS(M+H)$^+$:308.1.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.72(s,1H),4.31-4.29(m,3H),3.96-3.94(m,2H),3.80-3.79(m,1H),3.27-3.17(m,1H),3.15-3.02(m,1H),2.95-2.84(m,1H),2.15(s,3H),1.48(s,9H),1.23(d,J=6.8Hz,3H)。

[1580] 实施例107.起始材料:6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

[1581] 

步骤1 步骤2 步骤3

[1582] 步骤1:6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

[1583] 在-78℃下,向1-(叔丁氧羰基)-2-甲基哌啶-4-酮(10.00g,47mmol)于THF(100mL)中的溶液中添加LiHMDS(56mL,56mmol,于THF中1.0M)。将混合物搅拌10min,随后向混合物中逐滴添加N-苯基双(三氟甲磺酰亚胺)(19g,56mmol)于THF(50mL)中的溶液。将反应混合物逐渐升温至室温并搅拌16小时。将混合物用水(50mL)稀释,用EA(80mL×3)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱(PE/EA=5:1)纯化残余物,以得到呈黄色油状物的标题化合物(16g,粗材料)。

[1584] 步骤2:6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氮杂硼-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

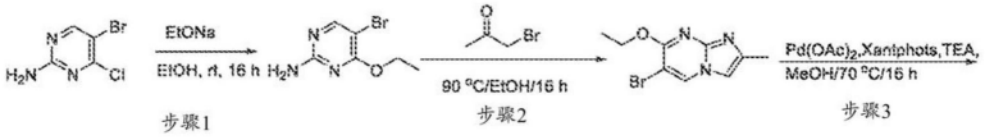
[1585] 将6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(5g,14.50mmol)、B_2Pin_2(7.5g,29.00mmol)、KOAc(4.3g,43.50mmol)和Pd(dppf)Cl_2(1g,1.45mmol)于1,4-二噁烷(50mL)中的溶液在N_2下在120℃下搅拌16h。真空浓缩混合物。通过硅胶柱色谱(PE:EA=5:1)纯化残余物,以得到呈黄色油状物的标题产物(4g,粗材料)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.40(d,J=31.5Hz,1H),4.42-4.41(m,1H),4.28-3.87(m,1H),2.11-2.08(m,3H),1.45(s,9H),1.26-1.24(m,15H)。

[1586] 步骤3:4-(6-氨基哒嗪-3-基)-6-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

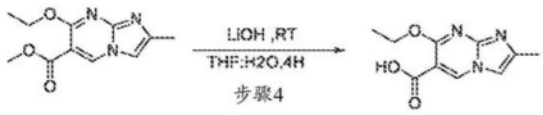
[1587] 将6-氯哒嗪-3-胺(670mg,5.20mmol)、6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂

硼-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(2g,6.24mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(377mg,0.52mmol)和Na_2CO_3(2.15g,15.60mmol)于1,4-二噁烷(20mL)和H_2O(4mL)中的混合物在N_2氛围下和在120℃下搅拌16h。冷却至rt后,将混合物用水(20mL)稀释,用EA(20mL×3)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过柱色谱(SiO_2,乙酸乙酯/石油醚=0%至50%)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(200mg,产率:13.21%)。ESI-MS(M+H)$^+$:291.0 ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.49-7.33(m,1H),6.74(d,J=9.2Hz,1H),6.34-6.16(m,1H),4.89-4.56(m,3H),3.10-2.68(m,2H),1.49(s,9H),1.27(d,J=6.8Hz,3H)。

[1588] 实施例108.起始材料:7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸的制备。



[1589]



[1590] 步骤1:5-溴-4-乙氧基嘧啶-2-胺的制备。

[1591] 向5-溴-4-氯嘧啶-2-胺(6.4g,30.92mmol)于EtOH(130mL)中的混合物中添加EtONa(3.154g,46.38mmol),并且将混合物在rt下搅拌6h。真空浓缩混合物。将残余物用水(100mL)稀释,用DCM(100mL×3)萃取。将有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩,以得到呈白色固体的标题产物(6.5g,Y:97%)。ESI-MS(M+H$^+$):219.9。

[1592] 步骤2:6-溴-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶的制备。

[1593] 将5-溴-4-乙氧基嘧啶-2-胺(14.4g,66.36mmol)和1-溴丙-2-酮(22.73g,165.90mmol)于EtOH(100mL)中的混合物在80℃下搅拌16h。真空浓缩混合物。将残余物用2M NaOH碱化,并且过滤固体并通过快速色谱(硅胶,DCM:MeOH=10:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(6g,Y:28%)。ESI-MS(M+H$^+$):256.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.12(s,1H),7.35(s,1H),4.42(q,J=7.0Hz,2H),2.26(s,3H),1.38(t,J=7.1Hz,3H)。

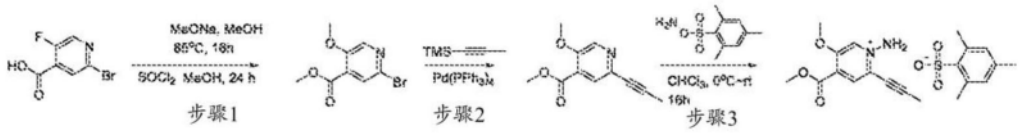
[1594] 步骤3:7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸甲酯的制备。

[1595] 向6-溴-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶(5.5g,21.48mmol)于MeOH(400mL)中的混合物中添加$Pd(OAc)_2$(481mg,2.15mmol)、Xantphos(2.485g,4.30mmol)和TEA(400mL)。将所得混合物在70℃下和CO下搅拌过夜(16h)。使混合物冷却至室温并浓缩。将残余物用水稀释并用DCM(100mL×3)萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗产物(6g,粗产物)。粗材料不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS(M+H)$^+$:236.0。

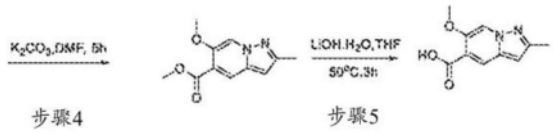
[1596] 步骤4:7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸的制备。

[1597] 向7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸甲酯(5g,21.22mmol)于THF/H_2O(200:50mL)中的混合物中添加LiOH(2.128g,106.383mmol),并且将混合物在rt下搅拌4h。真空浓缩混合物,将残余物用反相柱色谱纯化,以得到呈白色固体的标题产物(800mg,Y:17%)。ESI-MS(M+H$^+$):222.0。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.29(d,J=7.5Hz,1H),7.47(s,1H),4.42(q,J=7.0Hz,2H),2.26(s,3H),1.36(t,J=7.0Hz,3H)。

[1598] 实施例109.起始材料:6-甲氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸的制备。



[1599]



[1600] 步骤1:2-溴-5-甲氧基异菸碱酸的制备。

[1601] 向2-溴-5-氟异菸碱酸(6.0g,0.027mol)于MeOH(30mL)中的混合物中添加MeONa(4.4g,0.082mol)。将混合物在65℃下搅拌16h。真空浓缩混合物。将残余物溶解于MeOH(30mL),将$SOCl_2$(9.8g,0.082mol)逐滴添加至混合物中并在rt下搅拌16h。浓缩后,将残余物用EA(300mL)稀释、用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过硅胶柱(PE/EA=5:1)纯化粗产物,以得到呈白色固体的标题产物(6g,94.8%)。ESI-MS$(M+H)^+$:245.9。

[1602] 步骤2:5-甲氧基-2-(丙-1-炔-1-基)异菸碱酸甲酯的制备。

[1603] 向2-溴-5-甲氧基异菸碱酸甲酯(6.0g,24.39mmol)于甲苯(60mL)中的混合物中添加三甲基(丙-1-炔-1-基)硅烷(2.7g,24.39mmol)、CuI(1.3g,7.31mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(2.8g,2.43mmol)、TEA(7.3g,73.17mmol)和TBAF(6.3g,24.39mmol)。将混合物在50℃下搅拌12h。LCMS显示反应完成。真空浓缩混合物,将残余物用水(50mL)稀释,用EA(60mL×2)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过硅胶柱(PE:EA=4:1)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(1.7g,Y:33%)。ESI-MS$(M+H^+)$:206.0。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.35(s,1H),7.66(s,1H),4.01(s,3H),3.92(s,3H),2.07(s,3H)。

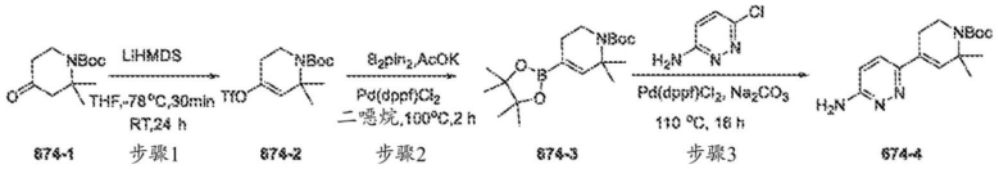
[1604] 步骤3和步骤4:6-甲氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸甲酯的制备。

[1605] 向5-甲氧基-2-(丙-1-炔-1-基)异菸碱酸甲酯(1.7g,8.29mmol)于$CHCl_3$(50mL)中的混合物中添加O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺(5.3g,24.87mmol)。将混合物在25℃下搅拌16h。真空浓缩混合物。将残余物用DMF(30mL)稀释,添加K_2CO_3(2.1g,14.92mmol)并将混合物在25℃下搅拌5h。LCMS显示反应完成。将混合物用水(50mL)稀释,用EA(50mL×2)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过硅胶柱(PE:EA=3:1)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(500mg,Y:27%)。ESI-MS$(M+H^+)$:221.0。

[1606] 步骤5:6-甲氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸的制备。

[1607] 向6-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸甲酯(500mg,2.27mmol)于THF(5mL)和H_2O(5mL)中的混合物中添加LiOH(104mg,4.54mmol)。将混合物在50℃下搅拌3h。LCMS显示反应完成。真空浓缩反应混合物,以移除大多数THF。将混合物用1M HCl调整至pH=5。过滤沉淀并在真空下干燥,以得到呈白色固体的标题产物(180mg,Y:38%)。ESI-MS$(M+H^+)$:207.1。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.32(s,1H),8.21(s,1H),6.48(s,1H),4.05(s,3H),2.49(s,3H)。

[1608] 实施例110.起始材料:4-(6-氨基哒嗪-3-基)-6,6-二甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

[1609] 

[1610] 步骤1:6,6-二甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

[1611] 在-78℃下,向2,2-二甲基-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,4.41mmol)于无水THF(10mL)中的溶液中逐滴添加LiHMDS(5.29mL,5.29mmol,于THF中1.0M)。将混合物在此温度下搅拌30min。添加于无水THF(5mL)中的1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(2.05g,5.73mmol)。使混合物升温至室温并在rt下搅拌24h。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/PE=1:20)纯化粗材料,以得到呈黄色油状物的标题产物(500mg,31.66%)。ESI-MS(M-100+H)$^+$:260.0。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.80-5.73(m,1H),4.09-4.04(m,2H),2.41-2.36(m,2H),1.49(s,6H),1.46(s,9H)。

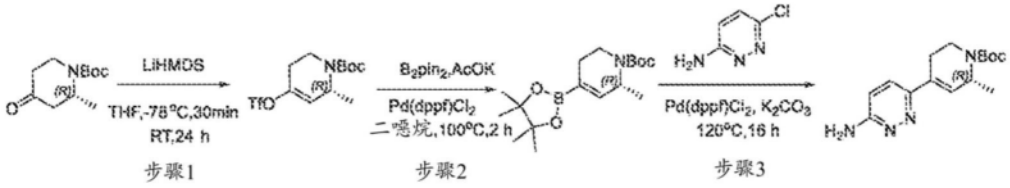
[1612] 步骤2:6,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

[1613] 向6,6-二甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(500mg,1.39mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加B_2Pin_2(884mg,3.48mmol)、Pd(dppf)Cl_2(102mg,0.14mmol)和KOAc(477mg,4.87mmol)。向混合物中充入N_2三次并在100℃下搅拌2h。将反应混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/PE=1:10)纯化粗材料,以得到呈黄色油状物的标题产物(200mg,42.64%)。ESI-MS(M+H)$^+$:338.2。

[1614] 步骤3:4-(6-氨基哒嗪-3-基)-6,6-二甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

[1615] 向6,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(200mg,0.59mmol)于1,4-二噁烷(7mL)和H_2O(1mL)中的溶液中添加6-氯哒嗪-3-胺(76mg,0.59mmol)、K_2CO_3(244mg,1.77mmol)和Pd(dppf)Cl_2(49mg,0.06mmol)。向混合物中充入N_2三次并在110℃下搅拌16h。将反应混合物用水(10mL)稀释并用EA(20mL×3)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/PE=1:3)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(70mg,38.89%)。ESI-MS(M+H)$^+$:305.2。

[1616] 实施例111.起始材料:(R)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-6-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

[1617] 

[1618] 步骤1:(R)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

[1619] 在-78℃下,向(R)-2-甲基-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(3g,14.08mmol)于无水THF

(30mL)中的溶液中逐滴添加LiHMDS(16.90mL,16.90mmol,于THF中1.0M)。将混合物在此温度下搅拌30min。添加于无水THF(30mL)中的1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(6.5g,18.30mmol)。使混合物升温至室温并在rt下搅拌24h。将混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(70mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/PE=1:20)纯化粗材料,以得到呈黄色油状物的标题产物(1.5g,30.86%)。ESI-MS(M-t-Bu+ACN+H)$^+$:331.1。

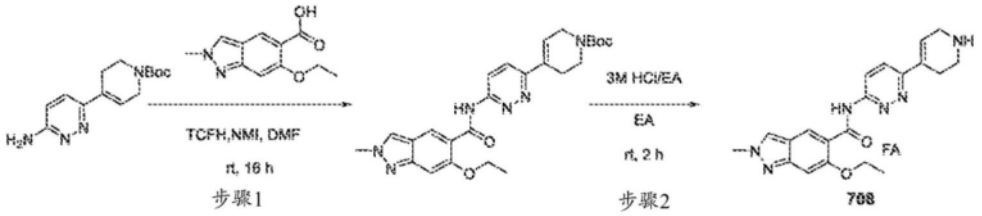
[1620] 步骤2:(R)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

[1621] 向(R)-6-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1.5g,4.18mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的溶液中添加B_2pin_2(2.7g,10.45mmol)、Pd(dppf)Cl_2(300mg,0.41mmol)和KOAc(1.4g,14.63mmol)。向混合物中充入N_2三次并在100℃下搅拌2h。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/PE=1:10)纯化粗材料,以得到呈黄色油状物的标题产物(800mg,59.26%)。ESI-MS(M-Boc+H)$^+$:224.0

[1622] 步骤3:(R)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-6-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

[1623] 向(R)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-6-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(800mg,2.48mmol)于1,4-二噁烷(14mL)和H_2O(2mL)中的溶液中添加6-氯哒嗪-3-胺(320mg,2.48mmol)、K_2CO_3(1g,7.44mmol)和Pd(dppf)Cl_2(204mg,0.25mmol)。向混合物中充入N_2三次并在120℃下搅拌16h。将反应混合物用水(10mL)稀释并用EA(20mL×3)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/PE=1:3)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(400mg,55.71%)。ESI-MS(M+H)$^+$:291.1。

[1624] 实施例112. 6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺甲酸盐(化合物708)。

[1625] 

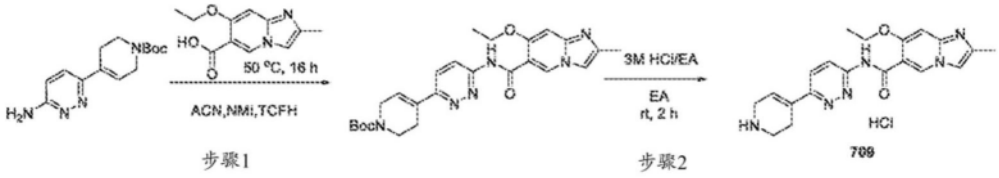
[1626] 步骤1:4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

[1627] 将4-(6-氨基哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(150mg,0.54mmol)、6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(132mg,0.60mmol)、TCFH(234mg,0.82mmol)和NMI(134mg,1.64mmol)于ACN(10mL)中的混合物在rt下搅拌16h。将混合物用H_2O(20mL)稀释并用EA(20mL×3)萃取。将有机相用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(75mg,0.15mmol,29.18%)。ESI-MS(M+H$^+$):479.2。

[1628] 步骤2:6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺甲酸盐的制备。

[1629] 向4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(75mg,0.16mmol)于EA(4mL)中的溶液中添加3M HCl/EA(4mL)。将混合物在rt下搅拌2h。将混合物用水(15mL)稀释并用EA(20mL×3)萃取。真空浓缩水相。通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/ACN)纯化残余物,以得到呈白色固体的标题产物(37mg,54.4%)。ESI-MS(M+H$^+$):379.2。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.67(d,J=9.5Hz,1H),8.61(s,1H),8.52(s,1H),8.35(s,1H),8.01(d,J=9.4Hz,1H),7.15(s,1H),6.70(s,1H),4.38(q,J=7.0Hz,2H),4.20(s,3H),3.90(s,2H),3.46(t,J=6.1Hz,2H),3.00-2.98(m,2H),1.66(t,J=7.0Hz,3H)。

[1630] 实施例113. 7-乙氧基-2-甲基-N-(6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐(化合物709)。

[1631] 

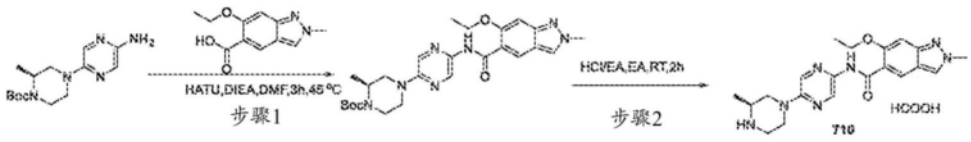
[1632] 步骤1:4-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

[1633] 向4-(6-氨基哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(200mg,0.72mmol)和7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(237.6mg,1.08mmol)于ACN(5mL)中的溶液中添加NMI(358.4mg,4.32mmol)和TCFH(604.8mg,2.16mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌16h。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,以得到呈白色固体的标题产物(150mg,47.9%)。ESI-MS(M+H)$^+$:479.4。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.95(s,1H),8.99(s,1H),8.58(d,J=9.4Hz,1H),7.66(d,J=9.6Hz,1H),7.31(s,1H),6.98(s,1H),6.57(s,1H),4.39-4.34(m,2H),4.18(br s,2H),3.68(br s,2H),2.81(br s,2H),2.44(s,3H),1.74(d,J=7.0Hz,3H),1.50(s,9H)。

[1634] 步骤2:7-乙氧基-2-甲基-N-(6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1635] 将4-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(100mg,0.20mmol)于3M HCl/EA(2mL)中的溶液在rt下搅拌2h。过滤沉淀,用EtOAc(3mL)洗涤并真空干燥,以得到呈黄色固体的标题化合物(51.18mg,64.5%)。ESI-MS(M+H)$^+$:379.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.51(s,1H),9.36(s,2H),9.26(s,1H),8.44(d,J=9.2Hz,1H),8.12(d,J=9.6Hz,1H),7.97(s,1H),7.33(s,1H),6.75(s,1H),4.37(q,J=6.8Hz,2H),3.85(br s,2H),3.35(br s,2H),2.90(br s,2H),2.46(s,3H),1.44(t,J=6.8Hz,3H)。

[1636] 实施例114.(S)-6-乙氧基-2-甲基-N-(5-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-2-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺甲酸盐(化合物710)。

[1637] 

[1638] 步骤1:(S)-4-(5-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-2-基)-2-甲基

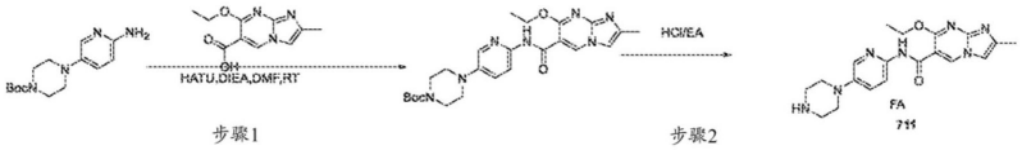
哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1639] 向(S)-4-(5-氨基吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.971mmol)于DMF(6mL)中的混合物中添加HATU(443mg,1.17mmol)、DIEA(501mg,3.88mmol)和6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(320mg,1.46mmol)。将混合物在45℃下搅拌3h。LCMS显示反应完成。将反应用水(10mL)稀释,用EA(30mL)萃取并有机相用盐水洗涤,干燥并浓缩,以得到呈棕色固体的标题产物(400mg,83%)。ESI-MS(M+H)$^+$:496.4。

[1640] 步骤2:(S)-6-乙氧基-2-甲基-N-(5-(3-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺甲酸盐的制备。

[1641] 向(S)-4-(5-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.202mmol)于EA(2mL)中的混合物中添加3M HCl/EA(2mL)。将混合物在RT下搅拌2h。真空浓缩混合物,通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/ACN)纯化残余物,以得到呈白色固体的标题产物(51mg,Y:57.3%)。ESI-MS(M+H)$^+$:396.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.50(s,1H),9.01(s,1H),8.45(d,J=6.9Hz,2H),8.19(s,1H),8.14(s,1H),7.13(s,1H),4.27(q,J=6.8Hz,2H),4.16-4.09(m,5H),3.06-3.02(m,1H),2.90-2.76(m,4H),1.50(t,J=6.9Hz,3H),1.08(d,J=6.3Hz,3H)。

[1642] 实施例115. 7-乙氧基-2-甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰胺甲酸盐(化合物711)。

[1643] 

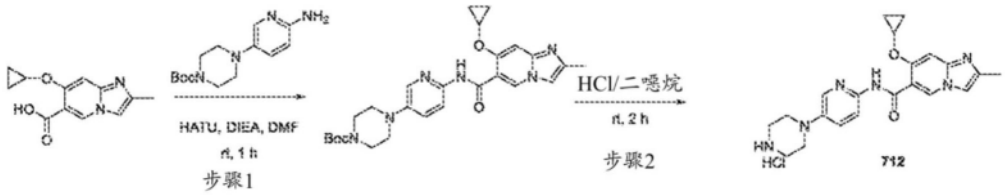
[1644] 步骤1:4-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1645] 向7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸(50mg,0.22mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加HATU(128.9mg,0.34mmol)和DIEA(145.9mg,1.13mmol),将混合物在rt下搅拌0.5h。添加4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(63mg,0.22mmol)。将所得混合物在rt下搅拌2h。将混合物用水(15mL)稀释,过滤沉淀,用水洗涤并真空干燥,以得到呈黄色固体的粗标题产物(90mg,粗材料)。ESI-MS(M+H)$^+$:482.1。

[1646] 步骤2:7-乙氧基-2-甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰胺甲酸盐的制备。

[1647] 在rt下,向4-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(70mg,粗材料)于EA(3mL)中的溶液中添加3M HCl/EA(3mL)。将混合物在rt下搅拌2h。浓缩反应物,并且通过制备型HPLC(于水中的0.1% FA/CH_3CN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(39mg,产率:70%)。ESI-MS(M+H)$^+$:382.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.26(s,1H),9.33(s,1H),8.22(s,1H),8.11-8.08(m,2H),7.58-7.45(m,2H),4.55(q,J=7.0Hz,2H),3.18-3.14(m,4H),2.99-2.92(m,4H),2.29(s,3H),1.46(t,J=7.0Hz,3H)。

[1648] 实施例116. 7-环丙氧基-2-甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐(化合物712)。

[1649] 

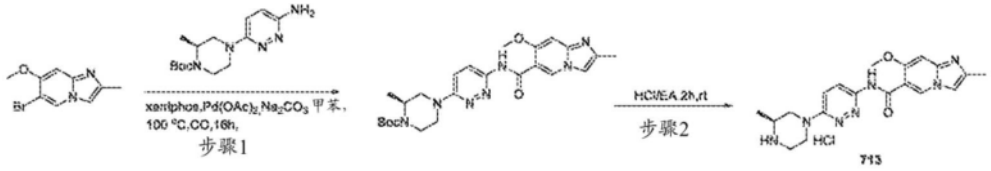
[1650] 步骤1:4-(6-(7-环丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1651] 向7-环丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(60mg,0.26mmol)于DMF(4mL)中的混合物中添加HATU(198mg,0.52mmol)、DIEA(180mg,1.32mmol)和4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(72mg,0.26mmol)。将混合物在rt下搅拌1h。浓缩后,通过反相柱(于水中的0.1% $NH_3.H_2O/CH_3CN$)纯化残余物,以得到呈灰色固体的标题产物(32mg,Y:45%)。ESI-MS(M+H)$^+$:493.1。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.95(s,1H),8.89(s,1H),8.16(d,J=9.0Hz,1H),7.95(d,J=2.8Hz,1H),7.30-7.22(m,3H),3.93-3.92(m,1H),3.56-3.51(m,4H),3.06(d,J=4.8Hz,4H),2.37(s,3H),1.42(s,9H),0.97-0.93(m,4H)。

[1652] 步骤2:7-环丙氧基-2-甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1653] 将4-(6-(7-环丙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(32mg,0.065mmol)于3M HCl/EA(4mL)中的混合物在rt下搅拌2h。浓缩后,将残余物溶解于水(5mL)中并冻干,以得到呈黄色固体的标题产物(15mg,65%)。ESI-MS(M+H)$^+$:393.0。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.13(s,1H),8.13(s,1H),8.04(d,J=9.1Hz,1H),7.88-7.81(m,1H),7.74-7.70(m,2H),4.27-4.26(m,1H),3.60-3.51(m,4H),3.49-3.41(m,4H),2.54(s,3H),1.06(d,J=16.7Hz,4H)。

[1654] 实施例117.(S)-7-甲氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐(化合物713)。

[1655] 

[1656] 步骤1:(S)-4-(6-(7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

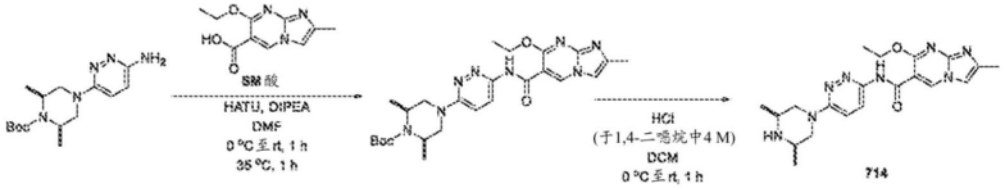
[1657] 向(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(244mg,0.83mmol)和6-溴-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(200mg,0.83mmol)于甲苯(15mL)中的混合物中添加$Pd(OAc)_2$(20mg,0.08mmol)、Xantphos(96mg,0.17mmol)和Na_2CO_3(264mg,2.49mmol),向混合物中充入CO三次并在100℃下搅拌16h。过滤混合物并浓缩滤液以得到呈固体的431-2(200mg,64%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS(M+H$^+$):482.1。

[1658] 步骤2:(S)-7-甲氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1659] 将(S)-4-(6-(7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.414mmol)于EA/HCl(6mL)中的混合物在rt下搅拌2h。真空浓缩混合物。通过制备型HPLC(于水中的0.1% HCl/ACN)纯化残余物,以得到呈红色固体

的标题产物(66mg,38%)。ESI-MS(M+H$^+$):382.1.^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.17(s,1H),8.41(d,J=9.8Hz,1H),7.80(s,1H),7.52(d,J=9.9Hz,1H),7.31(s,1H),4.50-4.38(m,2H),4.22(s,3H),3.56-3.43(m,2H),3.40-3.32(m,1H),3.29-3.23(m,1H),3.13-3.05(m,1H),2.49(s,3H),1.42(d,J=6.6Hz,3H)。

[1660] 实施例118.N-(6-((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰胺盐酸盐(化合物714)。

[1661] 

步骤1 步骤2

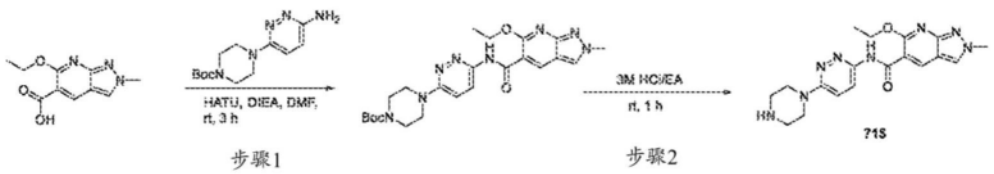
[1662] 步骤1:(2R,6S)-4-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1663] 在氩气下,在冰浴中向7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸(40mg,0.181mmol)于DMF(1.5mL)中的搅拌溶液中添加HATU(104mg,0.274mmol)。将反应在氩气下在冰浴中搅拌10分钟。添加(2R,6S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(72mg,0.234mmol),接着添加DIPEA(0.15mL,0.908mmol)。随后将反应在氩气下和在室温下搅拌1小时并随后在氩气下和在35℃下搅拌1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释,在室温下搅拌30分钟并过滤。将滤饼用水洗涤,溶解于EtOAc(50mL)中,经硫酸钠干燥并浓缩至干,以得到呈黄色固体的粗所需产物(18mg,产率:15%)。ESI-MS(M+H$^+$):511.4。

[1664] 步骤2:N-(6-((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1665] 在氩气下,在冰浴中向(2R,6S)-4-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(18mg,0.035mmol)于DCM(2.0mL)中的搅拌溶液中添加HCl(于1,4-二噁烷中4M)(0.5mL,2.0mmol)。将反应在室温下和氩气下搅拌1小时,沉淀固体。浓缩反应混合物。将残余物悬浮于DCM(2.0mL)中,过滤沉淀,以得到呈淡黄色固体的标题产物(11mg,产率:69%)。ESI-MS(M+H$^+$):411.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.10(s,1H),9.73-9.67(m,1H),9.54(s,1H),9.37-9.26(m,1H),8.22(d,J=9.6Hz,1H),7.87(s,1H),7.61(d,J=9.6Hz,1H),4.62(q,J=6.9Hz,2H),4.46(d,J=12.4Hz,2H),3.40-3.27(m,2H),3.01(t,J=12.6Hz,2H),2.44(s,3H),1.45(t,J=7.0Hz,3H),1.34(d,J=6.4Hz,6H)。

[1666] 实施例119. 6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(化合物715)。

[1667] 

步骤1 步骤2

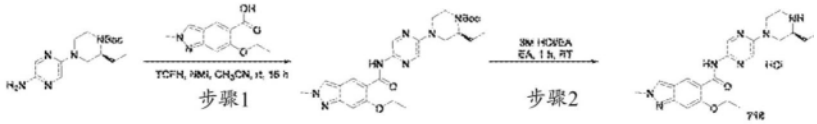
[1668] 步骤1:4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1669] 向6-乙氧基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸(100mg,0.45mmol)于DMF(3mL)中的混合物中添加4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(151mg,0.54mmol)、HATU(258mg,0.68mmol)和DIEA(292mg,2.26mmol)。将混合物在rt下搅拌3h。LCMS显示反应完成。将混合物倒入H_2O(5mL)中并过滤沉淀,用水洗涤并且真空干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(80mg,Y:37%)。ESI-MS(M+H)$^+$:483.2

[1670] 步骤2:6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺的制备。

[1671] 将4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(80mg,0.14mmol)于3M HCl/EA(3mL)中的混合物在rt下搅拌1h。LCMS显示反应完成。真空浓缩混合物,并且通过制备型HPLC(于水中的0.05%NH_3H_2O/ACN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(22.6mg,Y:36.9%)。ESI-MS(M+H$^+$):383.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.76(s,1H),8.75(s,1H),8.46(s,1H),8.22(d,J=9.2Hz,1H),7.38(d,J=9.8Hz,1H),4.54(q,J=7.0Hz,2H),4.13(s,3H),3.49-3.42(m,4H),2.85-2.76(m,4H),1.47(t,J=7.0Hz,3H)。

[1672] 实施例120.(S)-6-乙氧基-N-(5-(3-乙基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺HCl盐(化合物716)。

[1673] 

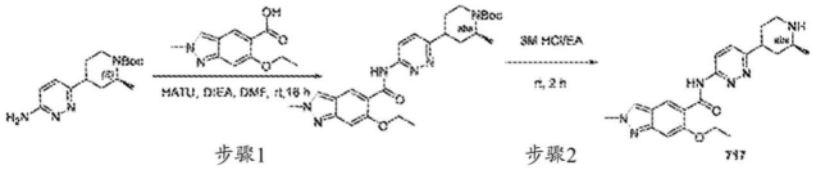
[1674] 步骤1:(S)-4-(5-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-2-基)-2-乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1675] 向(S)-4-(5-氨基吡嗪-2-基)-2-乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.65mmol)、6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(143.3mg,0.65mmol)和NMI(160mg,1.95mmol)于MeCN(3mL)中的搅拌溶液中添加TCFH(273mg,0.98mmol)。将混合物在rt下搅拌16h。过滤沉淀并用ACN(2×15mL)洗涤,真空干燥,以得到呈灰白色固体的标题产物(200mg,Y:60.24%)。ESI-MS(M+H)$^+$:510.3。

[1676] 步骤2:(S)-6-乙氧基-N-(5-(3-乙基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺HCl盐。

[1677] 将(S)-4-(5-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-2-基)-2-乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.20mmol)于3M EtOAc/HCl(3mL)中的混合物在rt下搅拌2h。浓缩后,将残余物溶解于水(5mL)中并冻干,以得到呈黄色固体的标题产物(37.46mg,Y:46.6%)。ESI-MS(M+H)$^+$:410.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.59(s,1H),9.30-9.10(m,2H),9.07(s,1H),8.47(s,1H),8.44(s,1H),8.29(s,1H),7.14(s,1H),4.38-4.24(m,4H),4.14(s,3H),3.36(d,J=12Hz,1H),3.28-3.14(m,2H),3.12-2.97(m,2H),1.74-1.62(m,2H),1.50(t,J=8Hz,3H),1.02(t,J=8Hz,3H)。

[1678] 实施例121. 6-乙氧基-2-甲基-N-(6-((2S)-2-甲基哌啶-4-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺(化合物717)。

[1679] 

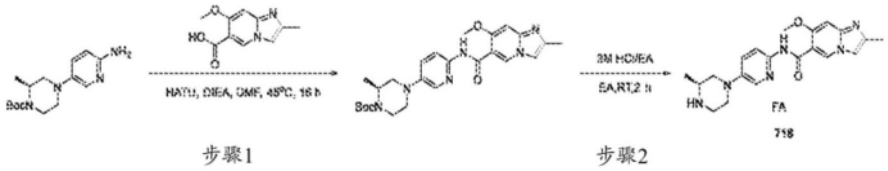
[1680] 步骤1:(2S)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1681] 向6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(53mg,0.24mmol)于DMF(2mL)中的混合物中添加(2S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(70mg,0.24mmol)、HATU(137mg,0.36mmol)和DIEA(154mg,1.20mmol)。将混合物在rt下搅拌16h。将混合物用H_2O(5mL)稀释并过滤沉淀,用水洗涤并且真空干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(50mg,Y:38.6%)。ESI-MS(M+H^+):495.2。

[1682] 步骤2:6-乙氧基-2-甲基-N-(6-((2S)-2-甲基哌啶-4-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺的制备。

[1683] 将(2S)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.10mmol)于3M HCl/EA(2mL)中的混合物在rt下搅拌2h。将混合物用H_2O(5mL)稀释,用EA(10mL×3)萃取。真空浓缩水层,并且通过制备型HPLC(于水中的0.1%$NH_3.H_2O$/ACN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(5.6mg,14.1%)。ESI-MS(M+H^+):395.2。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.60(d,J=7.2Hz,1H),8.58(s,1H),8.33(s,1H),7.68(d,J=7.3Hz,1H),7.12(s,1H),4.35(q,J=7.0Hz,2H),4.19(s,3H),3.22-3.03(m,2H),2.87-2.76(m,2H),1.94(t,J=14.1Hz,2H),1.76-1.68(m,1H),1.65(t,J=7.0Hz,3H),1.41(dd,J=23.9,12.4Hz,1H),1.16(d,J=6.3Hz,3H)。

[1684] 实施例122.(S)-7-甲氧基-2-甲基-N-(5-(3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺甲酸盐(化合物718)。

[1685] 

[1686] 步骤1:(S)-4-(6-(7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

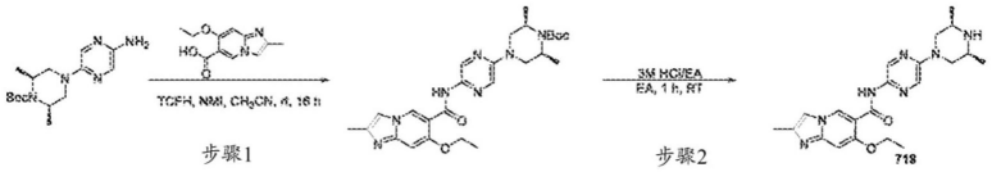
[1687] 向(S)-4-(6-氨基吡啶-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.30mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加HATU(148mg,0.36mmol)、DIEA(168mg,1.20mmol)和7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(80mg,0.36mmol)。将混合物在45℃下搅拌16h。LCMS显示起始材料完全消耗。将混合物用水(10mL)稀释,用EA(20mL×3)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(120mg,69.36%)。ESI-MS(M+H)$^+$:481.3。

[1688] 步骤2:(S)-7-甲氧基-2-甲基-N-(5-(3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺甲酸盐的制备。

[1689] 向(S)-4-(6-(7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.20mmol)于EA(3mL)中的混合物中添加3M HCl/EA(3mL)。

将混合物在rt下搅拌2h。LCMS显示起始材料完全消耗。真空浓缩混合物。通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/CH_3CN)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(38mg,Y:48.10%)。ESI-MS(M+H)$^+$:381.2。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.06(s,1H),8.43(s,1H),8.26(d,J=9.0Hz,1H),8.15-8.07(m,1H),7.62-7.53(m,2H),7.01(s,1H),4.16(s,3H),3.82(t,J=15.3Hz,2H),3.57-3.48(m,2H),3.32-3.27(m,1H),3.08(t,J=10.9Hz,1H),2.89-2.79(m,1H),2.40(s,3H),1.42(d,J=6.5Hz,3H)。

[1690] 实施例123.N-(5-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物719)。

[1691] 

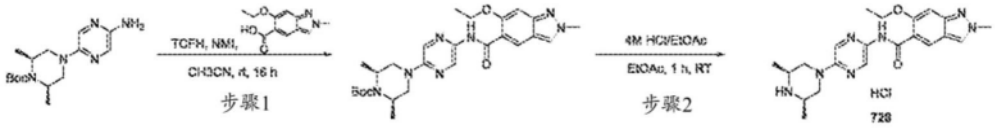
[1692] 步骤1:(2S,6R)-4-(5-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡嗪-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1693] 向7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(72mg,0.33mmol)、(2R,6S)-4-(5-氨基吡嗪-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.33mmol)和NMI(80mg,0.99mmol)于ACN(5mL)中的混合物中添加TCFH(137mg,0.49mmol),并且将混合物在rt下搅拌16h。通过过滤收集沉淀,用水洗涤并干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(130mg,Y:78.3%)。ESI-MS(M+H)$^+$:510.3。

[1694] 步骤2:N-(5-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备。

[1695] 将(2S,6R)-4-(5-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡嗪-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.20mmol)于3M EA/HCl(4mL)中的混合物在rt下搅拌1h。真空浓缩混合物,通过制备型HPLC(于水中的0.1% FA/CH_3CN))纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题化合物(40mg,产率:50%)。ESI-MS(M+H$^+$):410.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.41(s,1H),9.05(s,1H),9.00(s,1H),8.27(s,1H),7.65(s,1H),7.00(s,1H),4.39(d,J=11.7Hz,2H),4.27(q,J=6.8Hz,2H),3.27-3.20(m,2H),2.80(t,J=12.4Hz,2H),2.29(s,3H),1.48(t,J=6.8Hz,3H),1.26(d,J=6.4Hz,6H)。

[1696] 实施例124.N-(5-((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐(化合物720)。

[1697] 

[1698] 步骤1:(2R,6S)-4-(5-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)吡嗪-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

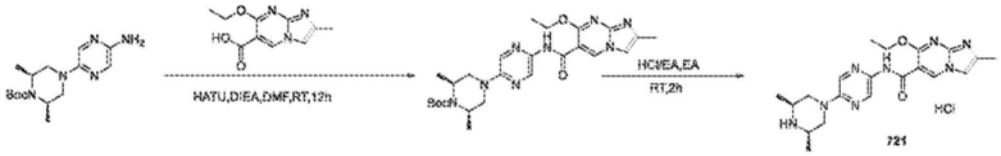
[1699] 向(2R,6S)-4-(5-氨基吡嗪-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.33mmol)于CH_3CN(2mL)中的混合物中添加6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(71.7mg,0.33mmol)、TCFH(136.92mg,0.49mmol)和NMI(80.2mg,0.98mmol)。将混合物在rt下搅拌16h。LCMS显示起始材料完全消耗。过滤反应混合物并将滤饼用CH_3CN(15mL×3)洗涤,真空

干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(85mg,Y:51.3%)。

[1700] 步骤2:N-(5-((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1701] 向(2R,6S)-4-(5-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)吡嗪-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(85mg,0.157mmol)于EtOAc(5mL)中的混合物中添加4M EtOAC·HCl(5mL)。将混合物在R.T.下搅拌1h。LCMS显示起始材料完全消耗。通过过滤收集固体,用DCM洗涤并在真空下干燥,以得到标题化合物。ESI-MS(M+H$^+$):410.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.58(s,1H),9.58(s,1H),9.14(s,1H),9.05(s,1H),8.47(s,1H),8.43(s,1H),8.28(s,1H),7.14(s,1H),4.42(d,J=12.3Hz,2H),4.27(q,J=6.8Hz,2H),4.14(s,3H),3.38-3.26(m,2H),2.99-2.85(m,2H),1.50(t,J=6.9Hz,3H),1.32(d,J=6.5Hz,6H)。

[1702] 实施例125.N-(5-((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰胺盐酸盐(化合物721)。

[1703] 

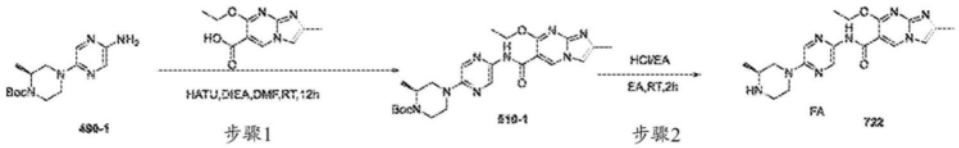
[1704] 步骤1:(2R,6S)-4-(5-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰氨基)吡嗪-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1705] 向(2R,6S)-4-(5-氨基吡嗪-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(556mg,1.81mmol)于DMF(10mL)中的混合物中添加7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸(400mg,1.81mmol)、DIEA(1.17g,9.05mmol)和HATU(2.1g,5.43mmol)。将混合物在rt下搅拌16h。用水稀释后,过滤混合物并将滤饼用MeOH(6mL)洗涤并干燥,以得到呈白色固体的标题产物(380mg,41.2%)。ESI-MS(M+H)$^+$:511.2。

[1706] 步骤2:N-(5-((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1707] 向(2R,6S)-4-(5-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰氨基)吡嗪-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(380mg,0.75mmol)于EA(3mL)中的溶液中添加3M HCl/EA(3mL),在rt下搅拌2h。浓缩后,过滤残余物并在真空下干燥固体,以得到呈白色固体的标题产物(200mg,60.2%)。ESI-MS(M+H)$^+$:411.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.72(s,1H),9.84-9.72(m,1H),9.55(s,1H),9.42(d,J=9.9Hz,1H),8.93(s,1H),8.31(s,1H),7.87(d,J=1.1Hz,1H),4.61(q,J=7.0Hz,2H),4.43(d,J=12.6Hz,2H),3.29(s,2H),3.04-2.95(m,2H),2.44(d,J=0.9Hz,3H),1.45(t,J=7.0Hz,3H),1.35(d,J=6.4Hz,6H)。

[1708] 实施例126.(S)-7-乙氧基-2-甲基-N-(5-(3-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰胺甲酸盐(化合物722)。

[1709] 

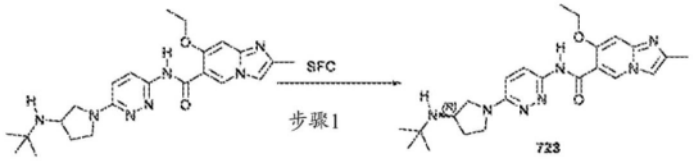
[1710] 步骤1:(S)-4-(5-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰氨基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1711] 向(S)-4-(5-氨基吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.34mmol)于DMF(2mL)中的混合物中添加HATU(155mg,0.41mmol)、DIEA(176mg,1.37mmol)和7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸(113mg,0.51mmol)。将混合物在25℃下搅拌12h。LCMS显示反应完成。将反应用水(10mL)稀释,用EA(30mL)萃取并有机相用盐水洗涤,干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(150mg,89%)。ESI-MS(M+H)$^+$:497.1。

[1712] 步骤2:(S)-7-乙氧基-2-甲基-N-(5-(3-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰胺甲酸盐的制备。

[1713] 将(S)-4-(5-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰氨基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.30mmol)于EA/HCl(4mL)中的混合物在RT下搅拌2h。LCMS显示反应完成,浓缩混合物并通过制备型HPLC(于水中的0.05%FA/ACN)纯化残余物,以得到呈灰白色固体的标题产物(24mg,Y:20%)。ESI-MS(M+H$^+$):397.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.27(s,1H),9.33(s,1H),8.95(s,1H),8.19(s,1H),8.15(s,1H),7.55(s,1H),4.53(q,J=7.0Hz,2H),4.22-4.16(m,2H),3.15-3.12(m,1H),2.99-2.93(m,2H),2.91-2.88(m,1H),2.67-2.64(m,1H),2.29(s,3H),1.46(d,J=6.8Hz,3H),1.14(d,J=6.3Hz,3H)。

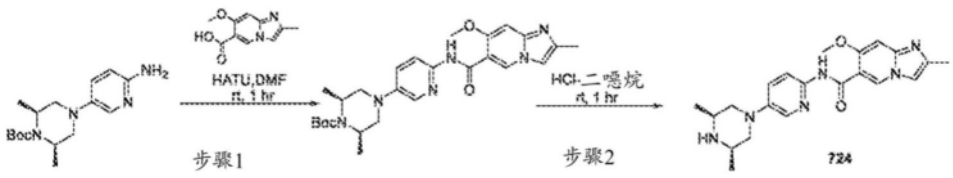
[1714] 实施例127.(R)-N-(6-(3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物723)。

[1715] 

[1716] 步骤1:(R)-N-(6-(3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备

[1717] 通过手性SFC(EtOH/正己烷)分离N-(6-(3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(40mg,0.092mmol),以得到呈白色固体的(R)-N-(6-(3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(14.85mg,Y:37.1%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.62(s,1H),9.06(s,1H),8.18(d,J=9.7Hz,1H),7.66(s,1H),7.00(s,2H),4.28(q,J=6.8Hz,2H),3.75-3.68(m,1H),3.57-3.48(m,2H),3.38-3.36(m,1H),3.26-2.86(m,1H),2.29(s,3H),2.20-2.17(m,1H),1.77-1.75(m,1H),1.50(t,J=6.9Hz,3H),1.11(s,9H)。ESI-MS(M+H)$^+$:438.2。

[1718] 实施例128.N-(5-((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物724)。

[1719] 

[1720] 步骤1:(2R,6S)-4-(6-(7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

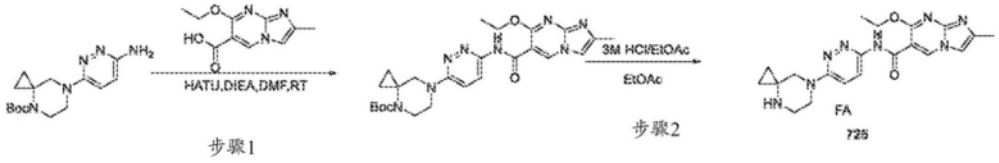
[1721] 向(2R,6S)-4-(6-氨基吡啶-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(48.0mg,0.16mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加DIEA(60.4mg,0.47mmol)、HATU(89.0mg,

0.23mmol)和7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(32.1mg,0.17mmol),并且将混合物在RT下搅拌1h。将混合物用H_2O(20mL)稀释并将所得混合物用EA(50mL×2)萃取。将有机层合并,用盐水(20mL×3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,以得到呈白色固体的(2R,6S)-4-(6-(7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(60mg,69.7%产率)。ESI-MS(M+H$^+$):495.4。

[1722] 步骤2:N-(5-((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备。

[1723] 将(2R,6S)-4-(6-(7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(60.0mg,0.12mmol)于1N HCl-二噁烷(5mL)中的混合物在rt下搅拌1h。浓缩混合物并通过制备型HPLC(于水中的0.05% NH_4HCO_3/CH_3CN)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(12.48mg,26.7%产率)。ESI-MS(M+H$^+$):395.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.22(s,1H),8.97(s,1H),8.07(d,J=8.9Hz,1H),8.03(d,J=3.0Hz,1H),7.64(s,1H),7.44(dd,J=9.1,3.1Hz,1H),7.00(s,1H),3.99(s,3H),3.57-3.51(m,2H),2.90-2.82(m,2H),2.29(d,J=1.0Hz,3H),2.13(t,J=10.8Hz,2H),1.03(d,J=6.3Hz,6H)。

[1724] 实施例129.N-(6-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)哒嗪-3-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰氨基甲酸(化合物725)。

[1725] 

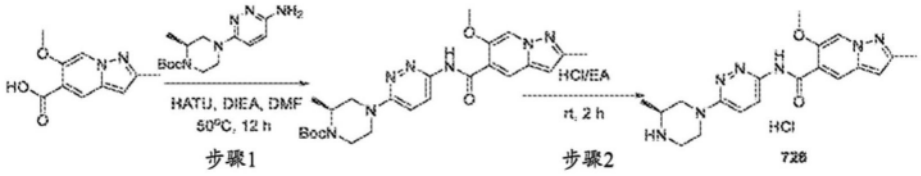
[1726] 步骤1:7-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯的制备。

[1727] 向7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸(54.34mg,0.25mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加HATU(93mg,0.25mmol)和DIEA(105.7mg,0.82mmol),将混合物在rt下搅拌0.5h。添加7-(6-氨基哒嗪-3-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(50mg,0.16mmol)。将所得混合物在rt下搅拌2h。通过反相柱色谱纯化混合物,以得到标题化合物(50mg,产率:60%)。ESI-MS(M+H)$^+$:509.3。

[1728] 实施例130.表2中强调的化合物C的制备。

[1729] 向7-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(50mg,0.098mmol)于EA(3mL)中的溶液中添加于EA中的3M HCl(3mL)。将混合物在rt下搅拌2h。浓缩反应混合物,通过制备型HPLC(于水中的0.05%FA/CH_3CN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(5.6mg,产率:14%)。ESI-MS(M+H)$^+$:409.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.59(s,1H),9.33(s,1H),8.20(s,1H),8.15(d,J=9.9Hz,1H),7.56(s,1H),7.37(d,J=9.9Hz,1H),4.54(q,J=7.1Hz,2H),3.52-3.49(m,2H),3.40(s,2H),2.91-2.84(m,2H),2.29(s,3H),1.46(t,J=7.0Hz,3H),0.56-0.44(m,4H)。

[1730] 实施例131.(S)-6-甲氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐(化合物726)。

[1731] 

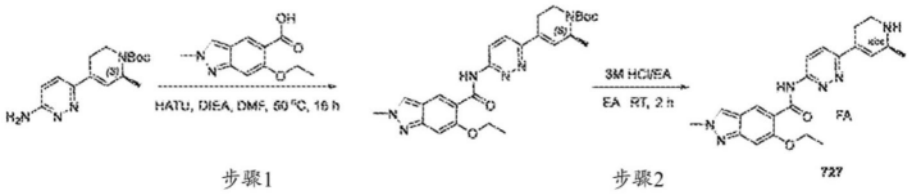
[1732] 步骤1:(S)-4-(6-(6-甲氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1733] 向6-甲氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸(160mg,0.77mmol)于DMF(3mL)中的混合物中添加(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(336mg,1.16mmol)、HATU(354mg,0.92mmol)和DIEA(400mg,3.10mmol)。将混合物用H_2O(10mL)稀释,用EA(20mL×3)萃取,真空浓缩合并的有机层,以得到呈黄色固体的标题产物(250mg,Y:62%)。ESI-MS(M+H$^+$):482.2。

[1734] 步骤2:(S)-6-甲氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1735] 将(S)-4-(6-(6-甲氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.519mmol)于3MHCl/EA(4mL)中的混合物在25℃下搅拌2h。LCMS显示反应完成。过滤沉淀,以得到呈黄色固体的标题产物(70mg,Y:35%)。ESI-MS(M+H$^+$):382.5。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.33-8.30(m,2H),8.22-8.15(m,2H),6.61(s,1H),4.48(d,J=13.1Hz,2H),4.05(s,3H),3.62-3.51(m,3H),3.41-3.32(m,2H),2.47(s,3H),1.45(d,J=6.6Hz,3H)。

[1736] 实施例132.(S)-6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(6-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺甲酸盐(化合物727)。

[1737] 

[1738] 步骤1:(S)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-6-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

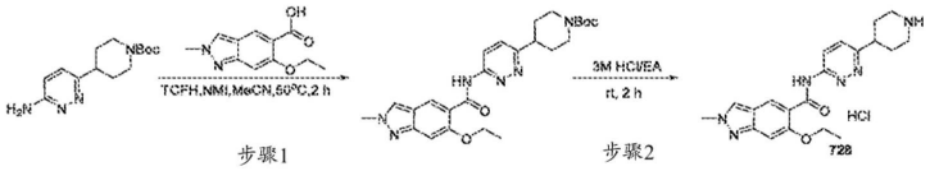
[1739] 向(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(400mg,1.38mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(365mg,1.66mmol)、DIEA(712mg,5.52mmol)和HATU(630mg,1.66mmol)。将混合物在50℃下搅拌16h。将混合物用水(10mL)稀释,过滤沉淀,用水(20mL)洗涤并真空浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(300mg,44.12%)。ESI-MS(M+H)$^+$:493.2。

[1740] 步骤2:(S)-6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(6-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺甲酸盐的制备。

[1741] 向(S)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-6-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(300mg,0.61mmol)于EA(5mL)中的溶液中添加3M HCl/EA(6mL)。将混合物在rt下搅拌2h。真空浓缩混合物。通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/CH_3CN)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(48.75mg,Y:18.26%)。ESI-MS(M+H$^+$):393.3。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.65(d,J=9.5Hz,1H),8.59(s,1H),8.52(s,1H),8.33(s,

1H),8.00(t,J＝9.1Hz,1H),7.11(s,1H),6.70-6.59(m,1H),4.36(q,J＝6.9Hz,2H),4.18(s,3H),3.97(br s,1H),3.67-3.56(m,1H),3.42-3.35(m,1H),3.28-3.05(m,1H),3.04-2.96(m,1H),1.65(t,J＝6.9Hz,3H),1.52(t,J＝7.1Hz,3H)。

[1742] 实施例133. 6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(哌啶-4-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐(化合物728)。

[1743] 

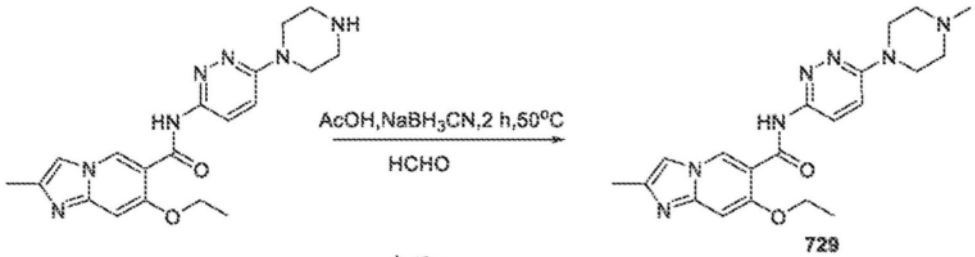
[1744] 步骤1:4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1745] 向4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(240mg,0.86mmol)和6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(241.2mg,1.1mmol)于MeCN(10mL)中的混合物中添加NMI(212.4mg,2.59mmol)和TCFH(363.9mg,1.29mmol)。将混合物在50℃下搅拌2h。过滤沉淀并在真空下干燥,以得到呈白色固体的标题产物(200mg,48.4%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS(M+H)$^+$:481.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.14(s,1H),8.51-8.40(m,3H),7.71(d,J＝9.2Hz,1H),7.16(s,1H),4.29(q,J＝6.9Hz,2H),4.15(s,3H),4.13-4.03(m,2H),3.06(t,J＝12.0Hz,1H),2.98-2.72(m,2H),1.92-1.84(m,2H),1.69-1.58(m,2H),1.53(t,J＝6.9Hz,3H),1.43(s,9H)。

[1746] 步骤2:6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(哌啶-4-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1747] 将4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.42mmol)于EA/HCl(5mL)中的混合物在rt下搅拌2h。过滤沉淀并冻干,以得到呈白色固体的标题产物(132mg,75.6%)。ESI-MS(M+H)$^+$:381.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.23(s,1H),9.26(s,1H),9.03(s,1H),8.58-8.40(m,3H),7.74(d,J＝9.3Hz,1H),7.16(s,1H),4.29(q,J＝6.9Hz,2H),4.15(s,3H),3.38(d,J＝12.6Hz,2H),3.27-3.17(m,1H),3.13-2.97(m,2H),2.16-1.97(m,4H),1.52(t,J＝6.9Hz,3H)。

[1748] 实施例134. 7-乙氧基-2-甲基-N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物729)。

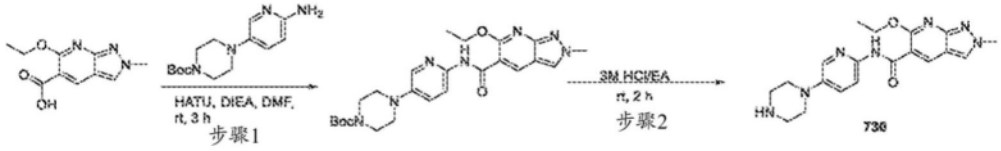
[1749] 

[1750] 步骤1:7-乙氧基-2-甲基-N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备。

[1751] 向7-乙氧基-2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(70mg,0.18mmol)和(HCHO)n(27.6mg,0.92mmol)于MeOH(5mL)中的混合物中添加HOAc

(33mg,0.8mmol)和$NaBH_3CN$(58mg,1.34mmol)。将混合物在50℃下搅拌2h。将混合物倒入水(2mL)中。过滤并真空浓缩。通过制备型HPLC(于水中的0.05%$NH_3.H_2O$/ACN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(26.32mg,Y:32.8%)。ESI-MS($M+H^+$):396.2。^1H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.03(s,1H),8.37(d,J=9.8Hz,1H),7.55(s,1H),7.38(d,J=9.9Hz,1H),6.95(s,1H),4.37(q,J=6.9Hz,2H),3.66-3.59(m,4H),2.62-2.56(m,4H),2.38-2.34(m,6H),1.64(t,J=7.0Hz,3H)。

[1752] 实施例135. 6-乙氧基-2-甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(化合物730)。

[1753] 

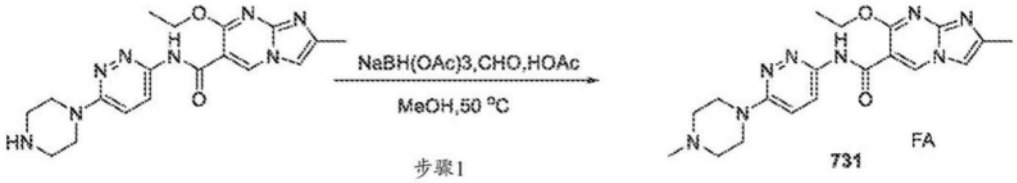
[1754] 步骤1:4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1755] 向6-乙氧基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸(150mg,0.68mmol)于DMF(3mL)中的混合物中添加4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(226mg,0.81mmol)、HATU(773mg,2.04mmol)和DIEA(438mg,3.4mmol)。将混合物在rt下搅拌3h。LCMS显示反应完成。将混合物用水(5mL)稀释并过滤沉淀,用水洗涤并且真空干燥,以得到呈黄色固体的粗产物(150mg,Y:45.9%)。ESI-MS($M+H)^+$:482.3。

[1756] 步骤2:6-乙氧基-2-甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺的制备。

[1757] 将4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.31mmol)于3M HCl/EA(3mL)中的混合物在rt下搅拌2h。LCMS显示反应完成。向混合物中添加H_2O(5mL),用EA(10mL*3)萃取,真空浓缩水层并通过制备型HPLC(于水中的0.05%$NH_3.H_2O$/ACN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(72.6mg,Y:55.8%)。ESI-MS($M+H^+$):382.1。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.77(s,1H),8.46(s,1H),8.13(d,J=8.9Hz,1H),8.07-8.02(m,1H),7.47-7.41(m,1H),4.55(q,J=7.0Hz,2H),4.13(s,3H),3.09-3.04(m,4H),2.87-2.82(m,4H),1.47(t,J=7.0Hz,3H)。

[1758] 实施例136. 7-乙氧基-2-甲基-N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰氨基甲酸(化合物731)。

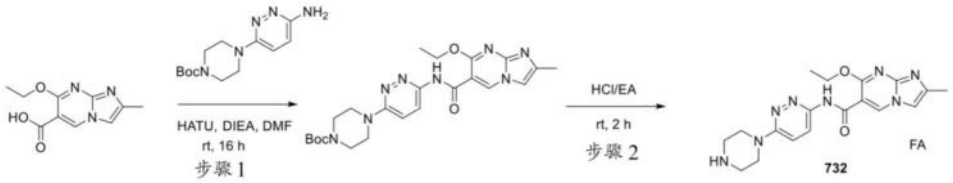
[1759] 

[1760] 步骤1:7-乙氧基-2-甲基-N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰氨基甲酸的制备。

[1761] 向7-乙氧基-2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰胺(110mg,0.288mmol)、AcOH(52mg,0.864mmol)于MeOH(10mL)中的混合物中添加$NaBH(OAc)_3$(305mg,1.440mmol)和(HCHO)n(43mg,1.44mmoL)。将混合物在50℃下搅拌5h。过滤混

合物并真空浓缩滤液。通过制备型HPLC(于水中的0.1%FA/ACN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(11.0mg,Y:10%)。ESI-MS(M+H$^+$):397.1。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.34(s,1H),8.50(s,1H),8.40(d,J=9.9Hz,1H),7.50(s,1H),7.42(d,J=9.9Hz,1H),4.76(q,J=7.1Hz,2H),3.72-3.66(m,4H),2.73-2.68(m,4H),2.45(s,3H),2.39(s,3H),1.62(t,J=7.1Hz,3H)。

[1762] 实施例137. 7-乙氧基-2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰胺甲酸盐(化合物732)。

[1763] 

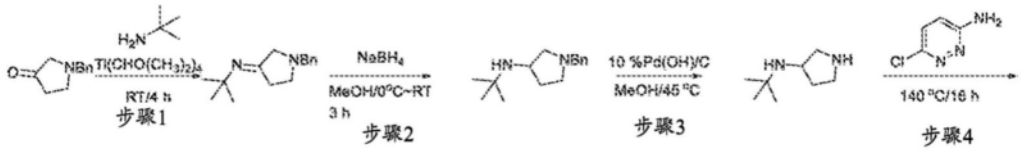
[1764] 步骤1:4-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

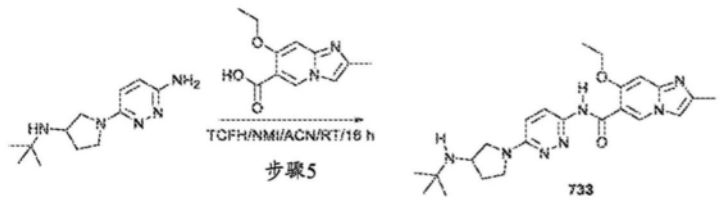
[1765] 向7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酸(159mg,0.72mmol)于DMF(10mL)中的混合物中添加HATU(408mg,1.08mmol)和DIEA(462mg,3.58mmol),并且将混合物在40℃下搅拌0.5h。随后添加4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.72mmol)并将混合物在40℃下搅拌16h。将混合物用H_2O(15mL)稀释并搅拌10min。过滤沉淀,用水洗涤并真空浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(250mg,粗材料)。ESI-MS(M+H)$^+$:483.1。

[1766] 步骤2:7-乙氧基-2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰胺甲酸盐的制备。

[1767] 将4-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(90mg,0.187mmol)于3M HCl/EA(2mL)中的混合物在rt下搅拌1h。真空浓缩混合物,并且通过制备型HPLC(于水中的0.1FA/CH_3CN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(19.96mg,Y:28%)。ESI-MS(M+H$^+$):383.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.64(s,1H),9.34(s,1H),8.28-8.08(m,2H),7.56(d,J=0.9Hz,1H),7.44(d,J=9.9Hz,1H),4.54(q,J=7.0Hz,2H),3.61-3.56(m,4H),3.01-2.94(m,4H),2.29(s,3H),1.46(t,J=7.0Hz,3H)。

[1768] 实施例138.N-(6-(3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物733)。



[1769] 

[1770] 步骤1:(E)-1-苯甲基-N-(叔丁基)吡咯烷-3-亚胺的制备。

[1771] 向干燥小瓶中装入1-苯甲基吡咯烷-3-酮(20g,0.114mol)、2-甲基丙-2-胺

(19.2g,0.263mol)和四异丙醇钛(29.2mL,0.103mol)。将混合物用N_2吹扫15min并随后使其在室温下搅拌2h。所得(E)-1-苯甲基-N-(叔丁基)吡咯烷-3-亚胺(30g,粗材料)不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS(M+H)$^+$:231.2。

[1772] 步骤2:1-苯甲基-N-(叔丁基)吡咯烷-3-胺的制备。

[1773] 向(E)-1-苯甲基-N-(叔丁基)吡咯烷-3-胺(26.3g,0.11mol)的混合物中添加无水甲醇(260mL),并且将反应混合物冷却至0℃。逐份缓慢添加$NaBH_4$(8g,0.22mol)(警告:极剧烈放热反应)。一旦气体释放消退,即将混合物升温至室温并在RT下搅拌2h。一旦完成,即添加0.1M NaOH溶液(100mL)以沉淀钛盐。将两相混合物通过硅藻土过滤并用甲醇洗涤。在真空下移除溶剂,并且通过硅胶柱色谱(DCM/MeOH=10:1)纯化粗油状物,以得到呈黑色固体的标题化合物(10g,37.7%产率)。ESI-MS(M+H)$^+$:233.1。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.33-7.30(m,4H),7.26-7.22(m,1H),3.62-3.53(m,2H),3.47-3.39(m,1H),2.96-2.91(m,1H),2.71-2.63(m,1H),2.51-2.43(m,1H),2.24-2.14(m,1H),2.11(dd,J=8.9,7.3Hz,1H),1.51-1.42(m,1H),1.07(s,9H)。

[1774] 步骤3:N-(叔丁基)吡咯烷-3-胺的制备。

[1775] 向含有氢氧化钯/活性碳(300mg,10%wt)的烘干圆底烧瓶中添加1-苯甲基N-(叔丁基)吡咯烷-3-胺(3g,0.013mol)和MeOH(20mL)。向混合物中充入H_2 5分钟并且将H_2气球置于烧瓶顶部,并且将反应在45℃下搅拌16h。将反应混合物通过硅藻土过滤,用MeOH洗涤并浓缩,以得到呈无色油状物的N-(叔丁基)吡咯烷-3-胺(1.5g,81.7%产率)。ESI-MS(M+H)$^+$:143.2。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.43-3.38(m,1H),3.18-3.08(m,2H),2.98-2.90(m,1H),2.70-2.62(m,1H),2.17-2.05(m,1H),1.57-1.46(m,1H),1.14-1.08(m,9H)。

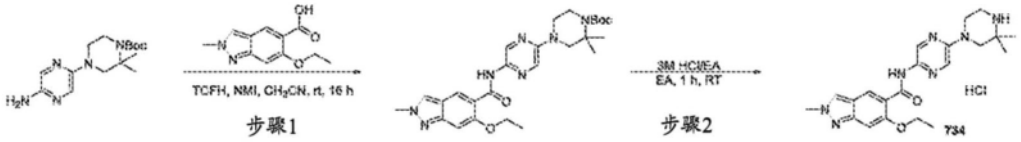
[1776] 步骤4:6-(3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3-胺的制备。

[1777] 将N-(叔丁基)吡咯烷-3-胺(1g,6.99mmol)和6-氯哒嗪-3-胺(757mg,6.99mmol)的混合物在140℃下加热16h。冷却至rt后,将反应混合物用MeOH(10mL)稀释。过滤沉淀,用MeOH(2mL)洗涤并真空干燥,以得到呈棕色固体的6-(3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3-胺(500mg,30.2%产率)。ESI-MS(M+H)$^+$:236.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.22(d,J=9.6Hz,1H),7.09(d,J=9.7Hz,1H),6.69(s,2H),4.08-4.00(m,1H),3.82-3.74(m,1H),3.66-3.61(m,1H),3.61-3.56(m,1H),3.37-3.33(m,1H),2.45-2.24(m,2H),1.37(s,9H)。

[1778] 步骤5:N-(6-(3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备。

[1779] 向6-(3-(叔丁基氨基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3-胺(200mg,0.85mmol)和7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(187mg,0.85mmol)于ACN(10mL)中的混合物中添加TCFH(359mg,1.28mmol)和NMI(209mg,2.55mmol)。将混合物在RT下搅拌过夜。过滤混合物,通过制备型HPLC(于水中的0.05% $NH_3.H_2O$/CH_3CN)纯化粗固体,以得到呈白色固体的标题产物(60mg,Y:16.1%)。ESI-MS(M+H)$^+$:438.1。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.03(s,1H),8.33(d,J=9.7Hz,1H),7.55(s,1H),7.02(d,J=9.8Hz,1H),6.94(s,1H),4.37(q,J=6.9Hz,2H),3.87-3.80(m,1H),3.70-3.61(m,2H),3.50-3.41(m,1H),3.20-3.14(m,1H),2.38(s,3H),2.37-2.30(m,1H),1.94-1.86(m,1H),1.66(t,J=7.0Hz,3H),1.22(s,9H)。

[1780] 实施例139.N-(5-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐(化合物734)。

[1781] 

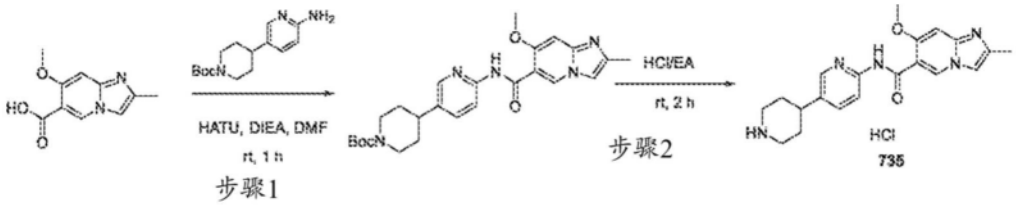
[1782] 步骤1:4-(5-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)吡嗪-2-基)-2,2-二氢哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1783] 向4-(5-氨基吡嗪-2-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(556mg,1.81mmol)和6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(400mg,1.81mmol)于MeCN(15mL)中的混合物中添加DIEA(1.17g,9.050mmol)和HATU(2.1g,5.43mmol)。将混合物在rt下搅拌3h。用水稀释后,过滤混合物并将滤饼用MeOH(6mL)洗涤并干燥,以得到呈白色固体的标题产物(300mg,32.4%)。ESI-MS(M+H)$^+$:510.3。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.45(s,1H),9.22(d,J=1.4Hz,1H),8.74(s,1H),7.98(s,1H),7.69(d,J=1.4Hz,1H),7.08(s,1H),4.31(q,J=7.0Hz,2H),4.20(s,3H),3.89(t,J=5.7Hz,2H),3.81(s,2H),3.56(t,J=5.7Hz,2H),1.69-1.66(m,3H),1.50(s,9H),1.42(s,6H)。

[1784] 步骤2:N-(5-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1785] 向4-(5-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)吡嗪-2-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.59mmol)于EA(5mL)中的混合物中添加EA/HCl(5mL)。将混合物在rt下搅拌1h。浓缩后,通过制备型HPLC纯化残余物,以得到呈白色固体的标题产物(97mg,37%)。ESI-MS(M+H)$^+$:410.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.56(s,1H),9.51(s,2H),9.02(s,1H),8.47(s,1H),8.43(s,1H),8.25(s,1H),7.14(s,1H),4.27(q,J=6.6Hz,2H),4.14(s,3H),3.79(br s,2H),3.65(s,2H),3.22(br s,2H),1.50(t,J=6.8Hz,3H),1.37(s,6H)。

[1786] 实施例140. 7-甲氧基-2-甲基-N-(5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐(化合物735)。

[1787] 

[1788] 步骤1:4-(6-(7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备。

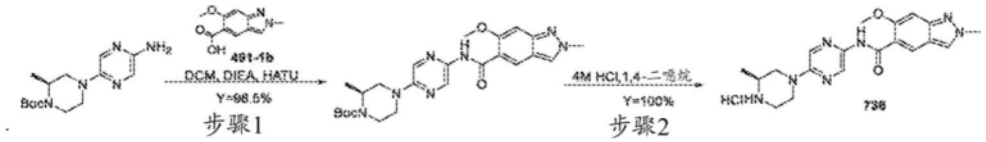
[1789] 将7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(74mg,0.36mmol)、HATU(103mg,0.27mmol)、4-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.18mmol)和DIEA(70mg,0.54mmol)于DMF(5mL)中的混合物在r.t.下搅拌1h。将反应混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(30mL)萃取。用盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥并蒸发,以得到粗标题化合物。通过反相柱(于水中的0.1% FA/CH_3CN)纯化粗材料,以得到标题化合物(40mg,48%产率),ESI-MS(M+H)$^+$:466.3。

[1790] 步骤2:7-甲氧基-2-甲基-N-(5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1791] 将4-(6-(7-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-

甲酸叔丁酯(40mg,0.086mmol)溶解于3M HCl/EA溶液(5mL)中,并且将混合物在r.t.下搅拌2h。通过过滤收集沉淀,用EA(3mL×3)洗涤并在真空下干燥,以得到呈盐酸盐形式的标题化合物(15mg,48%产率)。ESI-MS(M+H)$^+$:366.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.94(s,1H),9.20(br s,3H),8.27(s,1H),8.17(d,J=8.1Hz,1H),7.96(s,1H),7.78(dd,J=8.6,2.1Hz,1H),7.32(s,1H),4.07(s,3H),3.44-3.27(m,2H),3.07-2.86(m,3H),2.46(s,3H),2.02-1.80(m,4H)。

[1792] 实施例141.(S)-6-甲氧基-2-甲基-N-(5-(3-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐(化合物736)。

[1793] 

[1794] 步骤1:(S)-4-(5-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1795] 向6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(214mg,1.04mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加DIEA(0.48mL,3.12mmol)、HATU(488mg,1.56mmol)和(S)-4-(5-氨基吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯化合物(300mg,1.04mmol),并且将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用DCM(50mL)稀释并用盐水洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/PE=100/1至40/1)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题化合物(460mg,0.96mmol)。ESI-MS(M+H$^+$):482.1。

[1796] 步骤2:(S)-6-甲氧基-2-甲基-N-(5-(3-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1797] 将(S)-4-(5-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(460mg,0.96mmol)于4M HCl 1,4-二噁烷(20mL)中的悬浮液在室温下搅拌过夜。过滤混合物并真空干燥固体,以得到呈黄色固体的标题产物(350mg,87.5%)。ESI-MS(M+H$^+$):382.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.40(s,1H),9.45(s,1H),9.27(s,1H),9.02(s,1H),8.45(s,1H),8.31(s,1H),8.23(s,1H),7.14(s,1H),4.31(t,J=11.0Hz,2H),4.14(s,3H),3.98(s,3H),3.40-3.30(m,2H),3.28-3.19(m,1H),3.13-2.97(m,2H),1.31(d,J=6.5Hz,3H)。

[1798] 实施例142.(S)-N-(6-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺甲酸盐(化合物737)。

[1799] 

[1800] 步骤1:(S)-4-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1801] 在rt下,向7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(188mg,0.85mmol)、(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.68mmol)和DIEA(551mg,4.30mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加HATU(486mg,1.28mmol),将混合物搅拌16h。用水稀

释后,通过过滤收集固体,用H_2O洗涤并在真空下干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(200mg,Y:59.2%)。ESI-MS(M+H)$^+$:496.2。

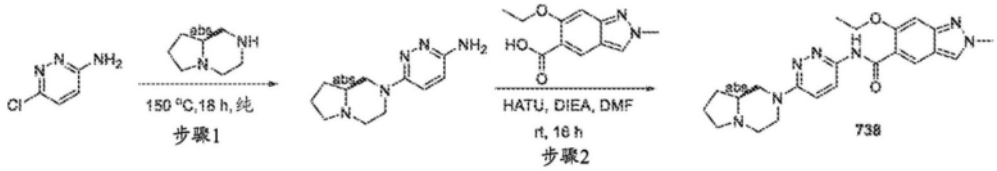
[1802] 步骤2:(S)-7-乙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备。

[1803] 向(S)-4-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.40mmol)于EtOAc(3mL)中的溶液中添加HCl-EA(3M,3mL),将混合物在rt下搅拌1h。浓缩后,获得呈黄色固体的标题产物(160mg,产率:94%)。ESI-MS(M+H)$^+$:396.5。

[1804] 步骤3:(S)-N-(6-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺甲酸盐的制备。

[1805] 向(S)-7-乙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(180mg,0.46mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加(HCHO)n(68mg,2.28mmol)和乙酸(82mg,1.37mmol)。将混合物在50℃下搅拌1h,随后添加氰基硼氢化钠(24mg,0.38mmol)并将混合物在50℃下搅拌16h。添加水(5mL)并真空浓缩溶液。通过制备型HPLC(于水中的0.1% FA/CH_3CN)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题化合物(42mg,产率:22.6%)。ESI-MS(M+H)$^+$:410.2。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.04(s,1H),8.41(s,1H),8.39(s,1H),7.56(s,1H),7.43(d,J=9.9Hz,1H),6.97(s,1H),4.37(q,J=6.9Hz,2H),4.24(d,J=9.3Hz,2H),3.28(br s,2H),3.05-2.95(m,1H),2.89-2.86(m,2H),2.67(s,3H),2.37(s,3H),1.63(t,J=6.9Hz,3H),1.33(d,J=6.3Hz,3H)。

[1806] 实施例143.(S)-6-乙氧基-N-(6-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)哒嗪-3-基)-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺(化合物738)。

[1807] 

[1808] 步骤1:(S)-6-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)哒嗪-3-胺的制备。

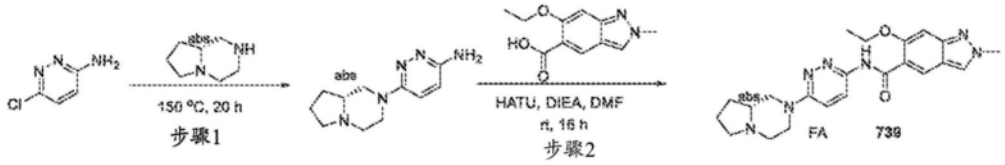
[1809] 将6-氯哒嗪-3-胺(150mg,1.16mmol)和(S)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪(293mg,2.33mmol)的混合物在150℃下和在Ar氛围下搅拌18h。将混合物用水(10mL)稀释,用EA(20mL×3)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,以得到呈黑色固体的标题产物(260mg,粗材料)。ESI-MS(M+H)$^+$:220.2。

[1810] 步骤2:(S)-6-乙氧基-N-(6-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)哒嗪-3-基)-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺的制备。

[1811] 向(S)-6-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)哒嗪-3-胺(200mg,0.91mmol)、6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(201mg,0.91mmol)和HATU(530mg,1.39mmol)于DMF(4mL)中的溶液中添加DIEA(235mg,1.82mmol)。将混合物在rt下和在Ar氛围下搅拌16h。将混合物用水(20mL)稀释,用EA(40mL×2)萃取。将有机层用盐水(8mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。通过制备型HPLC(于H_2O中的0.1% FA/MeCN)纯化残余物,以得到呈白色固体的标题产物(30mg,7.83%产率)。ESI-MS(M+H)$^+$:422.2。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.94(s,1H),8.71(s,1H),8.49(d,J=9.6Hz,1H),7.99(s,1H),7.08(s,1H),7.04(d,J=9.6Hz,1H),

4.44-4.29(m,3H),4.25-4.20(m,4H),3.17-3.09(m,3H),2.76(dd,J＝10.4Hz,1H),2.37-2.31(m,1H),2.20-2.08(m,2H),1.92-1.77(m,3H),1.70(t,J＝7.2Hz,3H),1.53-1.49(m,1H)。

[1812] 实施例144.(R)-6-乙氧基-N-(6-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)哒嗪-3-基)-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺甲酸盐(化合物739)。

[1813] 

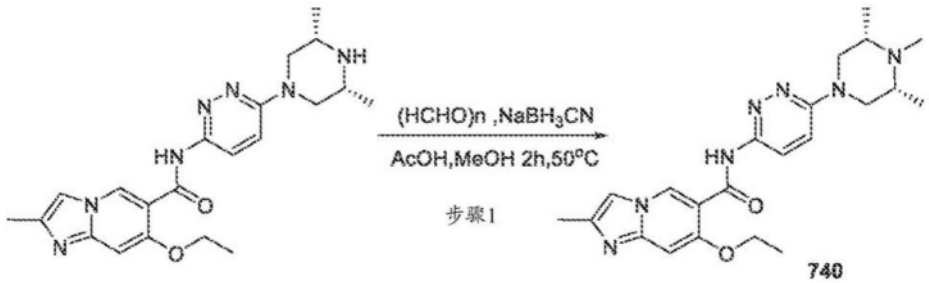
[1814] 步骤1:(R)-6-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)哒嗪-3-胺的制备。

[1815] 将6-氯哒嗪-3-胺(200mg,1.55mmol)和(R)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪(390mg,3.10mmol)的混合物在150℃下和在Ar氛围下搅拌20h。将混合物用水(10mL)稀释,用EA(20mL×3)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,以得到呈黑色固体的标题产物(350mg,粗材料)。ESI-MS(M+H)$^+$:220.2。

[1816] 步骤2:(R)-6-乙氧基-N-(6-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)哒嗪-3-基)-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺甲酸盐的制备。

[1817] 向(R)-6-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)哒嗪-3-胺(200mg,0.91mmol)、6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(201mg,0.91mmol)和HATU(530mg,1.39mmol)于DMF(4mL)中的混合物中添加DIEA(235mg,1.82mmol)。将混合物在rt下和在Ar氛围下搅拌16h。将混合物用水(20mL)稀释,用EA(40mL×2)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。通过制备型HPLC(于H_2O中的0.1% FA/MeCN)纯化残余物,以得到呈白色固体的标题产物(32mg,8.35%产率)。ESI-MS(M+H)$^+$:422.2。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.94(s,1H),8.71(s,1H),8.49(d,J＝10Hz,1H),8.09-8.06(m,1H),7.99(s,1H),7.08(s,1H),7.04(d,J＝9.6Hz,1H),4.44-4.29(m,4H),4.25-4.20(m,4H),3.17-3.09(m,3H),2.75(t,J＝12Hz,1H),2.37-2.31(m,1H),2.20-2.09(m,2H),1.94-1.75(m,3H),1.70(t,J＝7.2Hz,3H),1.54-1.51(m,1H)。

[1818] 实施例145. 7-乙氧基-2-甲基-N-(6-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物740)。

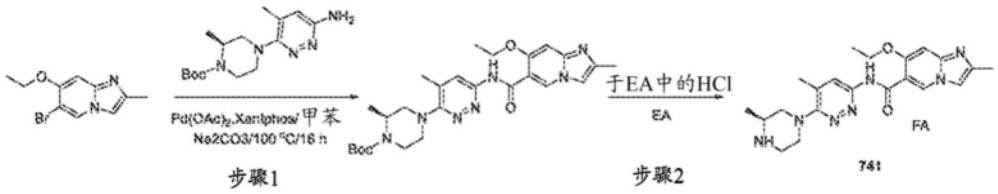
[1819] 

[1820] 步骤1:7-乙氧基-2-甲基-N-(6-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备。

[1821] 向N-(6-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(70mg,0.17mmol)和AcOH(26mg,0.43mmol)于MeOH(7mL)中的混合物中添加$NaBH_3CN$(54mg,0.80mmol)和(HCHO)n(25.3mg,0.80mmol),将混合物在50℃下搅拌2

小时。过滤混合物并真空浓缩滤液。通过制备型HPLC(于水中的0.1% FA/ACN)纯化残余物,以得到呈白色固体的标题产物(12mg,16.7%)。ESI-MS(M+H)$^+$:424.3。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ9.03(s,1H),8.36(d,J=10.0Hz,1H),7.54(s,1H),7.39(d,J=9.9Hz,1H),6.95(s,1H),4.36(q,J=7.0Hz,2H),4.16(d,J=12.6Hz,2H),2.85-2.67(m,2H),2.46-2.19(m,8H),1.63(t,J=6.9Hz,3H),1.22(d,J=6.2Hz,6H)。

[1822] 实施例146.(S)-7-乙氧基-2-甲基-N-(5-甲基-6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺甲酸盐(化合物741)。

[1823] 

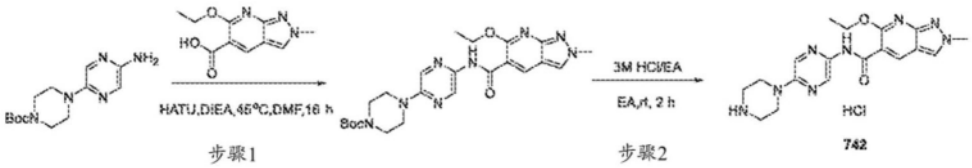
[1824] 步骤1:(S)-4-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)-4-甲基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1825] 向6-溴-7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(200mg,0.79mmol)于甲苯(15mL)中的溶液中添加Pd(OAc)$_2$(18mg,0.079mmol)、Xantphos(91mg,0.16mmol)、Na_2CO_3(251mg,2.37mmol)和(S)-4-(6-氨基-4-甲基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(244mg,1.18mmol),向混合物中充入CO三次并在100℃下在CO气球下搅拌16h。过滤混合物并浓缩滤液,以得到呈灰色固体的标题化合物(250mg,粗材料)。ESI-MS(M+H)$^+$:510.2。

[1826] 步骤2:(S)-7-乙氧基-2-甲基-N-(5-甲基-6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺甲酸盐的制备。

[1827] 将(S)-4-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)-4-甲基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.49mmol)于3M HCl/EtOAc(5mL)中的溶液在RT下搅拌2h。真空浓缩混合物。通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/ACN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(6mg,对于两个步骤为1.7%)。ESI-MS(M+H)$^+$:410.5。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.83(s,1H),9.04(s,1H),8.25(s,1H),8.15(s,1H),7.67(s,1H),7.01(s,1H),4.28(q,J=6.8Hz,2H),3.52(d,J=11.4Hz,2H),3.28-3.25(m,2H),3.16-3.07(m,2H),2.92-2.84(m,1H),2.36(s,3H),2.29(s,3H),1.50(t,J=6.9Hz,3H),1.23(d,J=6.4Hz,3H)。

[1828] 实施例147. 6-乙氧基-2-甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐(化合物742)。

[1829] 

[1830] 步骤1:4-(5-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰氨基)吡嗪-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

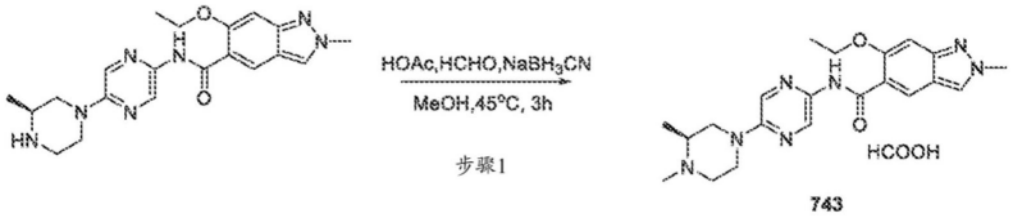
[1831] 向4-(5-氨基吡嗪-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.69mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加HATU(314mg,0.83mmol)、DIEA(356mg,2.76mmol)和6-乙氧基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸(203mg,1.56mmol)。将混合物在25℃下搅拌16h。LCMS显示起始材

料完全消耗。将混合物用水(10mL)稀释,用EA(20mL×3)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(120mg,46.33%)。ESI-MS(M+H)$^+$:483.3。

[1832] 步骤2:6-乙氧基-2-甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1833] 向4-(5-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰氨基)吡嗪-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(120mg,0.25mmol)于EA(3mL)中的混合物中添加3M HCl/EA(3mL)。将混合物在rt下搅拌2h。LCMS显示起始材料完全消耗。真空浓缩混合物。通过制备型HPLC(于水中的0.05% HCl/CH_3CN)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(83mg,Y:87.28%)。ESI-MS(M+H$^+$):383.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.49(s,1H),9.21(brs,2H),9.04(s,1H),8.73(s,1H),8.47(s,1H),8.25(s,1H),4.54(q,J=6.9Hz,2H),4.13(s,3H),3.77-3.74(m,4H),3.21-3.19(m,4H),1.45(t,J=7.0Hz,3H)。

[1834] 实施例148.(S)-N-(5-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺甲酸盐(化合物743)。

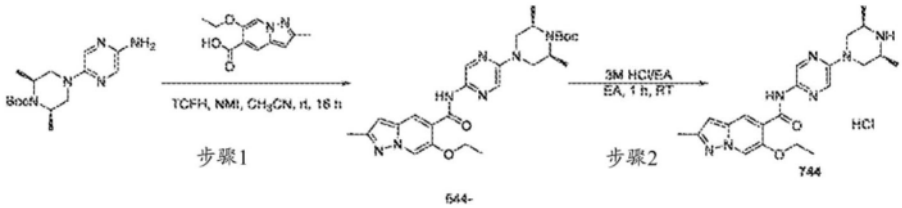
[1835] 

743

[1836] 步骤1:(S)-N-(5-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺甲酸盐的制备。

[1837] 向(S)-6-乙氧基-2-甲基-N-(5-(3-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺(100mg,0.25mmol)于MeOH(10mL)中的混合物中添加HOAc(76mg,,1.27mmol)和(HCHO)n(38mg,1.27mmol)。将混合物在45℃下搅拌1h。随后添加$NaBH_3CN$(49mg,0.76mmol)并将混合物在45℃下搅拌2h。将反应混合物用H_2O(3mL)稀释并浓缩,通过制备型HPLC(于水中的0.05%FA/ACN)纯化残余物,以得到呈白色固体的标题产物(44mg,Y:38.3%)。ESI-MS(M+H)$^+$:410.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.51(s,1H),9.01(s,1H),8.45-8.44(m,2H),8.15(d,J=13.9Hz,1H),7.13(s,1H),6.51(s,1H),4.27(q,J=6.8Hz,2H),4.14(s,3H),4.12-4.03(m,2H),3.13-2.86(m,3H),2.76-2.58(m,2H),2.30(s,3H),1.50(t,J=6.9Hz,3H),1.10(d,J=6.1Hz,3H)。

[1838] 实施例149.N-(5-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐(化合物744)。

[1839] 

544- 744

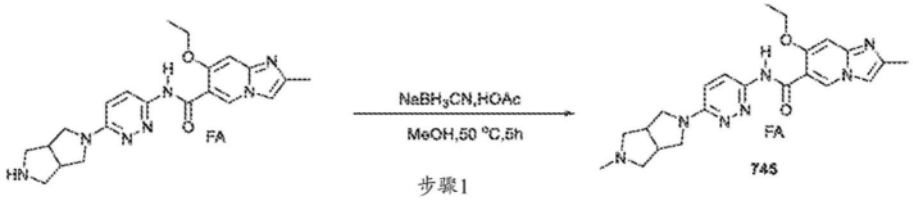
[1840] 步骤1:(2S,6R)-4-(5-(6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰氨基)吡嗪-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1841] 向(2R,6S)-4-(5-氨基吡嗪-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.32mmol)于ACN(10mL)中的溶液中添加6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸(78.82mg,0.36mmol)和TCFH(140mg,0.48mmol)以及NMI(80mg,0.98mmol)。将混合物在r.t.下搅拌16小时。LCMS显示反应完成。将混合物用H_2O(10mL)稀释,用EA(20mL×3)萃取。将有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg,61.7%)。ESI-MS(M+H)$^+$:510.4。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.25(s,1H),9.19(s,1H),8.44(s,1H),8.11(s,1H),7.90(s,1H),6.45(s,1H),4.33-4.27(m,2H),4.23(q,J=7.0Hz,2H),4.15-4.13(m,2H),3.13-3.11(m,2H),2.48(s,3H),2.01(s,3H),1.50(s,9H),1.29(d,J=6.8Hz,6H)。

[1842] 步骤2:N-(5-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1843] 将(2S,6R)-4-(5-(6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰氨基)吡嗪-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.19mmol)于3M HCl/EA(2mL)中的溶液在rt下搅拌1h。将混合物用水(15mL)稀释并用EA(20mL×3)萃取,真空浓缩水相并冻干,以得到呈黄色固体的标题化合物(85.07mg,93.4%)。ESI-MS(M+H)$^+$:410.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.54(s,1H),9.67(s,1H),9.24(s,1H),9.00(s,1H),8.49(s,1H),8.28(s,1H),8.10(s,1H),6.54(s,1H),4.42(d,J=12.7Hz,2H),4.21(d,J=6.5Hz,2H),3.31-3.30(m,2H),2.95(t,J=12.4Hz,2H),2.39(s,3H),1.44(s,3H),1.33(d,J=6.0Hz,6H)。

[1844] 实施例150. 7-乙氧基-2-甲基-N-(6-(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺甲酸盐(化合物745)。

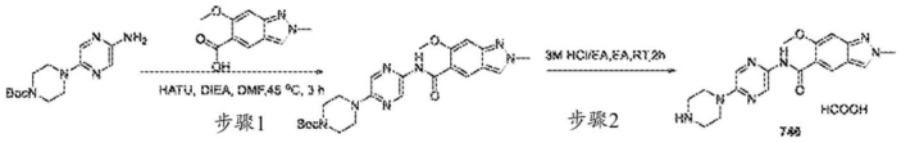
[1845] 

步骤1

[1846] 步骤1:7-乙氧基-2-甲基-N-(6-(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺甲酸盐的制备。

[1847] 向7-乙氧基-N-(6-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)哒嗪-3-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺甲酸盐(130mg,0.32mmol)、AcOH(57mg,0.96mmol)于MeOH(10mL)中的混合物中添加$NaBH_3CN$(100mg,0.64mmol)和(HCHO)n(135mg,1.60mmol)。将混合物在50℃下搅拌5h。过滤混合物并真空浓缩滤液。通过制备型HPLC(于水中的0.1% FA/ACN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(52.0mg,Y:38.7%)。ESI-MS(M+H$^+$):422.2。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.04(s,1H),8.40(s,1H),8.37(d,J=9.8Hz,1H),7.56(s,1H),7.16(d,J=9.8Hz,1H),6.95(s,1H),4.36(q,J=6.9Hz,2H),3.69(dd,J=11.0,1.7Hz,2H),3.58(dd,J=10.6,7.0Hz,4H),3.30-3.19(m,4H),2.87(s,3H),2.38(s,3H),1.64(t,J=6.9Hz,3H)。

[1848] 实施例151. 6-甲氧基-2-甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺甲酸盐(化合物746)。

[1849] 

[1850] 步骤1:4-(5-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)吡嗪-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1851] 向4-(5-氨基吡嗪-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.72mmol)于DMF(6mL)中的混合物中添加HATU(327mg,0.86mmol)、DIEA(370mg,2.87mmol)和6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(222mg,1.08mmol)。将混合物在45℃下搅拌3h。LCMS显示反应完成。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EA(30mL)萃取。将有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈棕色固体的标题产物(200mg,60%)。ESI-MS(M+H)$^+$:468.2。

[1852] 步骤2:6-甲氧基-2-甲基-N-(5-(哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺甲酸盐的制备。

[1853] 向4-(5-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)吡嗪-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.21mmol)于EA(2mL)中的混合物中添加3M HCl/EA(2mL)。将混合物在RT下搅拌2h。LCMS显示反应完成。真空浓缩混合物,通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/ACN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(35mg,Y:40%)。ESI-MS(M+H)$^+$:368.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.32(s,1H),8.98(s,1H),8.44(s,1H),8.32(s,1H),8.20(s,1H),8.11(s,1H),7.14(s,1H),4.14(s,3H),3.98(s,3H),3.49-3.47(m,4H),2.90-2.87(m,4H)。

[1854] 实施例152.(2S)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸1-(异丁酰基氧基)乙酯(化合物747)。

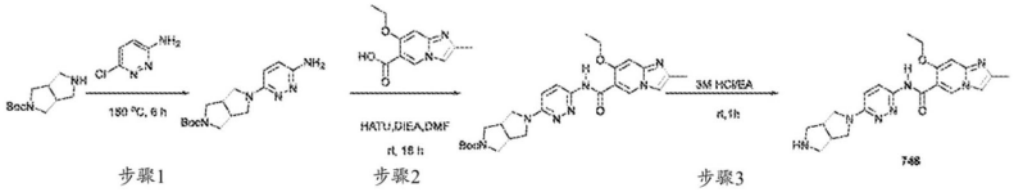
[1855] 

[1856] 步骤1:(2S)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸1-(异丁酰基氧基)乙酯的制备。

[1857] 向(S)-6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺氯化氢(80mg,0.20mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加异丁酸1-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)乙酯(90mg,0.30mmol)和TEA(78mg,0.60mmol)。将混合物在rt下搅拌过夜。随后真空浓缩混合物,并且通过制备型HPLC(于H_2O中的0.05%NH_3·H_2O/CH_3CN)纯化残余物,以得到呈白色固体的标题产物(50mg,Y:44.6%)。ESI-MS(M+H)$^+$:554.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.88(s,1H),8.46(d,J=6.3Hz,2H),8.28(d,J=9.9Hz,1H),7.42(d,J=9.9Hz,1H),7.15(s,1H),6.74-6.66(m,1H),4.32-4.18(m,4H),4.13-4.12(m,4H),3.89-3.82(m,1H),3.29-3.15(m,2H),3.01-2.90(m,1H),2.59-2.52(m,1H),1.52(t,J=6.9Hz,3H),1.46(d,J=5.4Hz,3H),1.15(t,J=6.9Hz,3H),1.09-1.07(m,6H)。

[1858] 实施例153.(7-乙氧基-N-(6-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)哒嗪-3-基)-

2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺甲酸盐(化合物748)。

[1859] 

[1860] 步骤1:5-(6-氨基哒嗪-3-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯的制备。

[1861] 将六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(5g,23.58mmol)和6-氯哒嗪-3-胺(1.533g,11.79mmol)的溶液在150℃下搅拌6h。通过C18闪蒸(于水中的0.1% FA/CH_3CN)纯化混合物,以得到呈黄色固体的标题产物(3.2g,89%)。ESI-MS(M+H)$^+$:306.2。

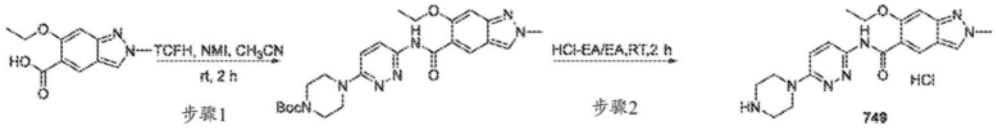
[1862] 步骤2:5-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯的制备。

[1863] 在rt下,向7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(173mg,0.79mmol)、5-(6-氨基哒嗪-3-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(200mg,0.66mmol)和DIEA(423mg,3.28mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加HATU(374mg,0.99mmol),将混合物搅拌2h。用水稀释后,通过过滤收集固体,用H_2O洗涤并干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(300mg,Y:90%)。ESI-MS(M+H)$^+$:508.5。

[1864] 步骤3:(7-乙氧基-N-(6-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)哒嗪-3-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺甲酸盐的制备。

[1865] 向5-(6-(7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰氨基)哒嗪-3-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(300mg,0.59mmol)于EtOAc(3mL)中的溶液中添加HCl-EA(3M,3mL),将混合物在rt下搅拌1h。浓缩后,通过制备型HPLC(于水中的0.1% FA/CH_3CN)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(71mg,产率:29.4%)。ESI-MS(M+H)$^+$:408.2。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.02(s,1H),8.40(s,1H),8.35(d,J=9.7Hz,1H),7.56(s,1H),7.09(d,J=9.8Hz,1H),6.93(s,1H),4.35(q,J=6.9Hz,2H),3.72-3.58(m,6H),3.30-3.25(m,4H),2.37(s,3H),1.63(t,J=6.9Hz,3H)。

[1866] 实施例154. 6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐(化合物749)。

[1867] 

[1868] 步骤1:4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

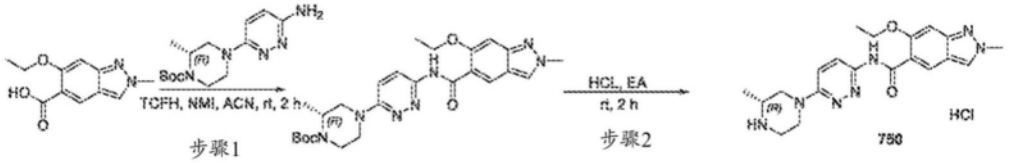
[1869] 向6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(200mg,0.90mmol)于ACN(10mL)中的混合物中添加4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(228mg,0.81mmol)、NMI(298mg,3.63mmol)和TCFH(510mg,1.81mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。过滤沉淀并真空浓缩,以得到呈白色固体的标题产物(280mg,Y:75.2%)。ESI-MS(M+H)$^+$:482.4。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.96(s,1H),8.72(s,1H),8.53(d,J=9.8Hz,1H),8.00(s,1H),7.09(s,1H),7.04(d,J=9.8Hz,1H),4.32(t,J=7.0Hz,2H),4.20(s,3H),3.59(br s,8H),1.70(t,J=7.0Hz,3H),

1.49(s,9H)。

[1870] 步骤2:6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1871] 向4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.51mmol)于EA(5mL)中的溶液中添加4M HCl/EA(10mL)。将混合物在rt下搅拌2h。过滤沉淀,用EA(10mL)洗涤并冻干,以得到呈黄色固体的标题产物(261mg,产率:98.3%)。ESI-MS(M+H)$^+$:382.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),9.59(s,2H),8.48(s,1H),8.41(d,J=9.9Hz,1H),8.38(s,1H),7.79-7.67(m,1H),7.14(s,1H),4.26(q,J=6.8Hz,2H),4.15(s,3H),3.93-3.87(m,4H),3.24-3.22(m,4H),1.49(t,J=6.9Hz,3H)。

[1872] 实施例155.(R)-6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐(化合物750)。

[1873] 

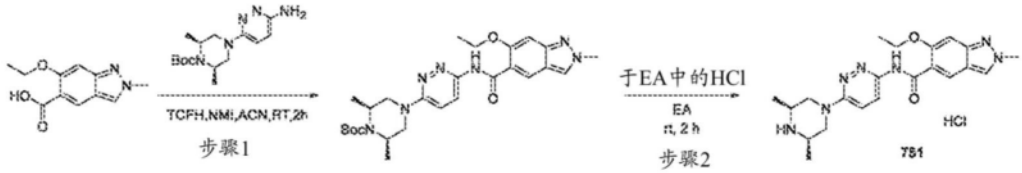
[1874] 步骤1:(R)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1875] 向6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(200mg,0.90mmol)、(R)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(266mg,0.90mmol)和NMI(149mg,1.81mmol)于ACN(5mL)中的溶液中添加TCFH(380mg,1.36mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。过滤沉淀并在真空下干燥,以得到呈灰白色固体的标题产物(117mg,33%)。ESI-MS(M+H)$^+$:496.3。

[1876] 步骤2:(R)-6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(3-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1877] 向(R)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.20mmol)于EA(2mL)中的溶液中添加4M HCl/EA(2mL)。将混合物在rt下搅拌2h。过滤沉淀,用EA(10mL)洗涤并冻干,以得到呈灰白色固体的标题产物(31.33mg,40%)。ESI-MS(M+H)$^+$:396.6。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.09(s,1H),9.85-9.77(m,2H),8.51-8.34(m,3H),7.83(d,J=10.1Hz,1H),7.14(s,1H),4.38(t,J=13.6Hz,2H),4.26(q,J=6.9Hz,2H),4.15(s,3H),3.47-3.46(m,1H),3.38-3.37(m,2H),3.26-3.25(m,1H),3.12-3.11(m,1H),1.48(t,J=6.9Hz,3H),1.34(d,J=6.4Hz,3H)。

[1878] 实施例156.N-(6-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐(化合物751)。

[1879] 

[1880] 步骤1:(2S,6R)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

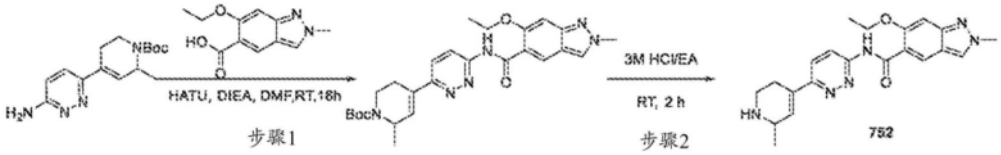
[1881] 在rt下,向6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(350mg,1.59mmol)、(2S,6R)-4-(6-

氨基哒嗪-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(420mg,1.36mmol)和NMI(336mg,4.00mmol)于ACN(15mL)中的混合物中添加TCFH(573mg,2.05mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。过滤沉淀,用MeCN洗涤并在真空下干燥,以得到呈灰白色固体的标题产物(450mg,Y:55.6%)。ESI-MS(M+H)$^+$:510.4。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.86(s,1H),8.46(d,J=3.5Hz,2H),8.27(d,J=9.8Hz,1H),7.47(d,J=9.9Hz,1H),7.15(s,1H),4.26-4.24(m,6H),4.14(s,3H),3.05(dd,J=13.0,4.3Hz,2H),1.53(t,J=6.9Hz,3H),1.44(s,9H),1.19(d,J=6.8Hz,6H)。

[1882] 步骤2:N-(6-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1883] 向(2S,6R)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(450mg,0.88mmol)于EA(10mL)中的混合物中添加3M HCl/EA(10mL)。将混合物在rt下搅拌2h。过滤沉淀,用EA(20mL)洗涤并冻干,以得到呈白色固体的标题产物(321mg,Y:88.9%)。ESI-MS(M+H)$^+$:410.3。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.48(d,J=10.0Hz,2H),8.20-8.19(m,2H),7.16(s,1H),4.56(d,J=12.6Hz,2H),4.34(q,J=6.9Hz,2H),4.23(s,3H),3.56-3.55(m,2H),3.19(dd,J=14.3,11.6Hz,2H),1.57(t,J=6.9Hz,3H),1.46(d,J=6.5Hz,6H)。

[1884] 实施例157. 6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(6-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺(化合物752)。

[1885] 

[1886] 步骤1:4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-6-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

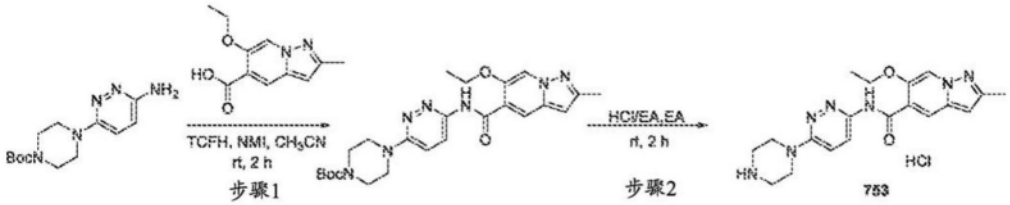
[1887] 向6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(185mg,0.84mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加DIEA(400mg,2.12mmol)、HATU(400mg,1.05mmol)和4-(6-氨基哒嗪-3-基)-6-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(200mg,0.70mmol)。将反应混合物在rt下搅拌16h。将混合物用水(30mL)稀释。过滤沉淀,用水洗涤并真空干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(45mg,10.87%)。ESI-MS(M+H)$^+$:493.3。

[1888] 步骤2:6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(6-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺的制备。

[1889] 将6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(6-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺(45mg,0.091mmol)于3M HCl/EA(3mL)中的混合物在rt下搅拌2h。真空浓缩混合物。通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/CH_3CN)纯化残余物,以得到呈黄色固体的标题产物(10mg,Y:28.03%)。ESI-MS(M+H)$^+$:393.7。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.69-8.54(m,2H),8.35(s,1H),7.96(dd,J=9.4,5.5Hz,1H),7.14(s,1H),6.86-6.39(m,1H),4.38(q,J=7.0Hz,2H),4.21(s,3H),3.69(d,J=18.9Hz,1H),3.19-2.24(m,4H),1.68(t,J=6.9Hz,3H),1.34(t,J=6.7Hz,3H)。

[1890] 实施例158. 6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)吡唑并[1,5-a]吡

啶-5-甲酰胺盐酸盐(化合物753)。

[1891] 

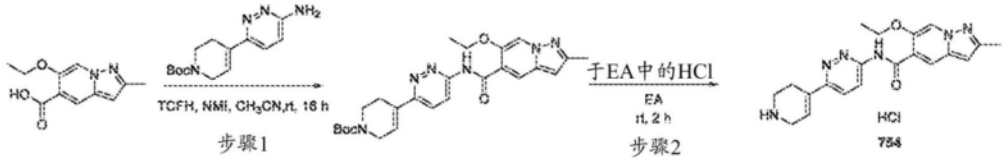
[1892] 步骤1:4-(6-(6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1893] 向6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸(4.2g,19.09mmol)于ACN(80mL)中的混合物中添加4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.8g,20.90mmol)、NMI(4.7g,57.27mmol)、TCFH(8.1g,28.63mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。LCMS显示反应完成。过滤沉淀,用MeCN洗涤并真空浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(8.0g,87%)。ESI-MS(M+H$^+$):482.1。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.73(s,1H),8.49(d,J=9.8Hz,1H),8.42(s,1H),8.13(s,1H),7.04(d,J=9.8Hz,1H),6.46(s,1H),4.25(q,J=6.9Hz,2H),3.64-3.57(m,8H),2.49(s,3H),1.69(t,J=7.0Hz,3H),1.49(s,9H)。

[1894] 步骤2:6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1895] 向4-(6-(6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4g,8.31mmol)于EA(50mL)中的混合物中添加3M HCl/EA(50mL)。将混合物在rt下搅拌2h。LCMS显示反应完成。过滤沉淀并真空干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(3.5g,86.4%)。ESI-MS(M+H$^+$):382.4。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),9.32(s,2H),8.51(s,1H),8.31(d,J=9.7Hz,1H),8.10(s,1H),7.59(s,1H),6.56(s,1H),4.24-4.20(m,2H),3.86-3.79(m,4H),3.27-3.17(m,4H),2.39(s,3H),1.45(t,J=6.9Hz,3H)。

[1896] 实施例159. 6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)哒嗪-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐(化合物754)。

[1897] 

[1898] 步骤1:4-(6-(6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

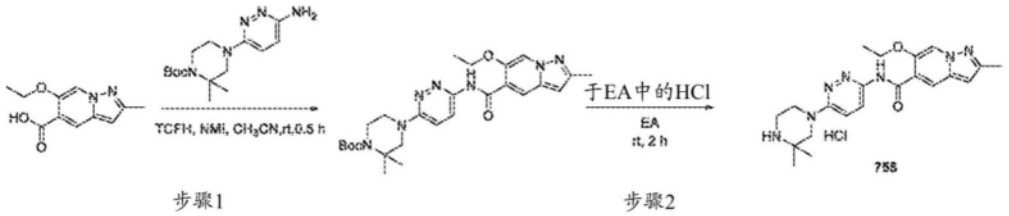
[1899] 向6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸(150mg,0.68mmol)于CH_3CN(20mL)中的溶液中添加4-(6-氨基哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(188.16mg,0.68mmol)、TCFH(285.60mg,1.03mmol)和NMI(279.54mg,3.42mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。过滤沉淀,用CH_3CN洗涤并干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(200mg,产率:61%)。ESI-MS:[M+H]$^+$:479.1。

[1900] 步骤2:6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)哒嗪-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1901] 向4-(6-(6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(200mg,0.42mmol)于EA(5mL)中的溶液中添加3M HCl/EA(5mL)。

将混合物在室温下搅拌2h。过滤沉淀,用EA(50mL)洗涤并冻干,以得到呈黄色固体的标题产物(151.6mg,Y:95%)。ESI-MS:[M+H]$^+$:379.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.27(s,1H),9.25-9.07(m,2H),8.55-8.47(m,2H),8.15-8.07(m,2H),6.74(s,1H),6.57(s,1H),4.27-4.21(m,2H),3.88-3.83(m,2H),3.38-3.34(m,2H),2.93-2.87(m,2H),2.40(s,3H),1.46(t,J=6.9Hz,3H)。

[1902] 实施例160.N-(6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐(化合物755)。

[1903] 

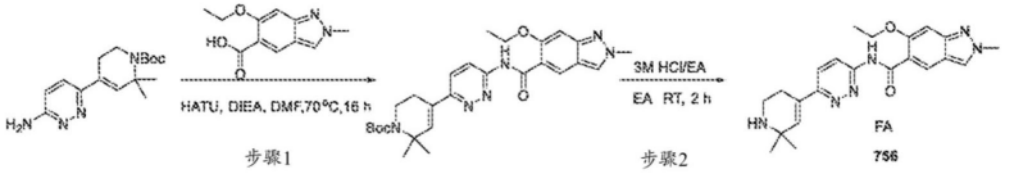
[1904] 步骤1:4-(6-(6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1905] 向6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸(150mg,0.68mmol)、4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(210mg,0.68mmol)和NMI(117mg,1.42mmol)于ACN(3mL)中的混合物中添加TCFH(381mg,1.36mol)。将混合物在rt下搅拌0.5h。过滤沉淀,用CH_3CN洗涤并干燥,以得到呈白色固体的标题产物(300mg,86.4%产率)。ESI-MS(M+H)$^+$:510.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.77(s,1H),8.48(s,1H),8.30-8.02(m,2H),7.22(d,J=9.8Hz,1H),6.54(s,1H),4.22(dd,J=13.6,6.7Hz,2H),3.80-3.76(m,4H),3.65(s,2H),3.51(d,J=5.9Hz,3H),2.37(s,3H),1.45(t,J=7.0Hz,3H),1.42(s,9H),1.34(s,6H)。

[1906] 步骤2:N-(6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1907] 向4-(6-(6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(280mg,0.55mmol)于EA(2mL)中的混合物中添加HCl(2mL,于EA中4M)。将混合物在rt下搅拌2h。过滤沉淀,用EA(20mL)洗涤并冻干,以得到呈白色固体的标题产物(251.78mg,95.91%产率)。ESI-MS(M+H)$^+$:410.3。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.10(s,1H),9.90(s,2H),8.50(s,1H),8.36(d,J=9.8Hz,1H),8.06(s,1H),7.83(d,J=9.9Hz,1H),6.55(s,1H),4.20(d,J=6.9Hz,2H),3.94(br s,2H),3.81(br s,2H),3.26(br s,2H),2.39(s,3H),1.46-1.38(m,9H)。

[1908] 实施例161.N-(6-(6,6-二甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)哒嗪-3-基)-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺甲酸盐(化合物756)。

[1909] 

[1910] 步骤1:(S)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

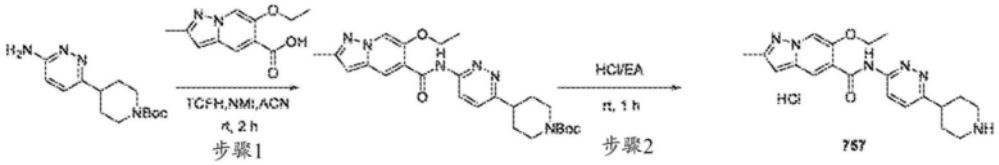
[1911] 向(S)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-2-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(400mg,

1.38mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(365mg,1.66mmol)、DIEA(712mg,5.52mmol)和HATU(630mg,1.66mmol)。将混合物在50℃下搅拌16h。将混合物用H_2O(10mL)稀释并过滤沉淀,用水(20mL)洗涤并真空干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(300mg,44.12%)。ESI-MS(M+H)$^+$:507.4。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.24(s,1H),8.74(s,1H),8.67(d,J=9.3Hz,1H),8.01(s,1H),7.72(d,J=9.7Hz,1H),7.11(s,1H),6.65-6.59(m,1H),4.39-4.32(m,2H),4.21(s,3H),4.18-4.14(m,2H),2.89(s,2H),1.52(s,9H)。

[1912] 步骤2:N-(6-(6,6-二甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)哒嗪-3-基)-6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰胺甲酸盐的制备。

[1913] 向4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-6,6-二甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(70mg,0.14mmol)于EA(2mL)中的溶液中添加3M HCl/EA(1mL)。将混合物在rt下搅拌2h。真空浓缩混合物。通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/CH_3CN)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(6.78mg,Y:10.85%)。ESI-MS(M+H$^+$):407.3。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.69(d,J=9.4Hz,1H),8.63(s,1H),8.55(s,1H),8.37(s,1H),8.03(d,J=9.5Hz,1H),7.17(s,1H),6.71(s,1H),4.40(q,J=7.0Hz,2H),4.22(s,3H),4.03-3.85(m,2H),2.98-2.86(m,2H),1.68(t,J=6.9Hz,3H),1.60-1.47(m,6H)。

[1914] 实施例162. 6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(哌啶-4-基)哒嗪-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐(化合物757)。

[1915] 

[1916] 步骤1:4-(6-(6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备。

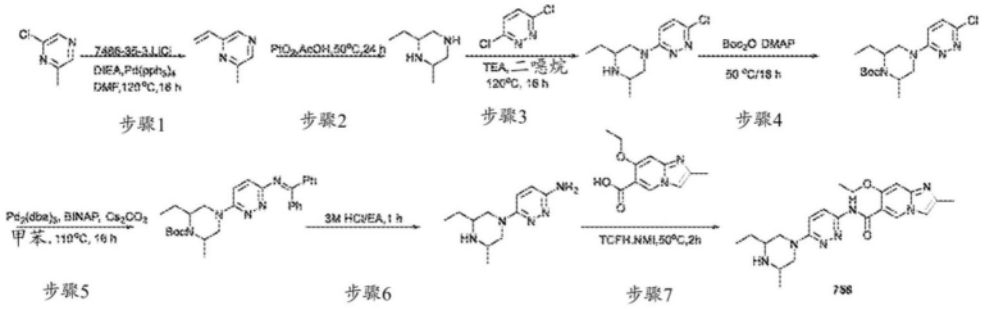
[1917] 向4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.54mmol)、6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸(130.58mg,0.54mmol)于ACN(10mL)中的混合物中添加NMI(132.84mg,1.62mmol)和TCFH(227.61mg,0.81mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。过滤沉淀并真空浓缩,以得到呈白色固体的标题产物(80mg,30.86%)。ESI-MS(M+H$^+$):481.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.14(s,1H),8.52(s,1H),8.40(d,J=9.2Hz,1H),8.11(s,1H),7.73(d,J=9.2Hz,1H),6.56(s,1H),4.23(q,J=6.9Hz,2H),4.09(d,J=12.3Hz,2H),3.09-3.08(m,1H),2.89-2.88(m,2H),2.39(s,3H),1.89-1.87(m,2H),1.68-1.57(m,2H),1.47-1.39(m,12H)。

[1918] 步骤2:6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(哌啶-4-基)哒嗪-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1919] 将4-(6-(6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(80mg,0.17mmol)于EA/HCl(5mL)中的混合物在rt下搅拌1h。过滤沉淀并在真空下干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(31.83mg,49%)。ESI-MS(M+H$^+$):381.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.20(s,1H),9.14(s,1H),8.91(s,1H),8.52(s,1H),8.45(d,J=9.2Hz,1H),8.11(s,1H),7.72(d,J=9.2Hz,1H),6.56(s,1H),4.22(t,J=6.9Hz,2H),3.39

(d,J＝12.6Hz,2H),3.25-3.19(m,1H),3.04(d,J＝11.1Hz,2H),2.40(s,3H),2.12-1.99(m,4H),1.45(t,J＝6.9Hz,3H)。

[1920] 实施例163. 7-乙氧基-N-(6-(3-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物758)。

[1921] 

[1922] 步骤1:2-甲基-6-乙烯基吡嗪的制备。

[1923] 向2-氯-6-甲基吡嗪(4.85g,42.92mmol)和三丁基(乙烯基)锡(13.2g,42.92mmol)于DMF(100mL)中的混合物中添加LiCl(1.75g,42.92mmol)、DIEA(5.37g,42.92mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(2.19g,1.90mmol),向混合物中充入N_2三次并在120℃下搅拌16h。将反应混合物用水(200mL)稀释,用DCM(250mL×3)萃取。将合并的有机物用盐水(200mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空蒸发。通过硅胶柱色谱(PE:EA＝4:1)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(900mg,Y:87.7%)。ESI-MS$(M+H)^+$:121.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.55(s,1H),8.42(s,1H),6.85(dd,J＝17.5,10.9Hz,1H),6.35(dd,J＝17.5,1.4Hz,1H),5.59(d,J＝10.9Hz,1H),2.53-2.49(m,3H)。

[1924] 步骤2:2-甲基-6-甲基哌嗪的制备。

[1925] 向2-甲基-6-乙烯基吡嗪(4g,33.30mmol)于AcOH(50mL)中的混合物中添加PtO_2(1g,4.40mmol),向混合物中充入H_2三次并在50℃下搅拌24h。过滤反应混合物并真空蒸发滤液。通过用(DCM/MeOH＝10:1)洗脱的硅胶柱色谱纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题化合物(2g,47%)。ESI-MS$(M+H)^+$:129.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.88-2.65(m,3H),2.19-2.04(m,2H),1.84-1.82(m,3H),1.33-1.17(m,2H),0.96-0.89(m,3H),0.88-0.82(m,3H)。

[1926] 步骤3:3-氯-6-(3-甲基-5-甲基哌嗪-1-基)哒嗪的制备。

[1927] 向2-乙基-6-甲基哌嗪(2g,15.50mmol)于1,4-二噁烷(50mL)中的混合物中添加3,6-二氯哒嗪(3.47g,23.26mmol)和TEA(4.73g,46.50mmol),将混合物在120℃下搅拌16h。真空蒸发反应混合物。通过用(DCM/MeOH＝10:1)洗脱的硅胶柱色谱纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.5g,40%)。ESI-MS$(M+H)^+$:241.0。

[1928] 步骤4:4-(6-氯哒嗪-3-基)-2乙基-6-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1929] 向3-氯-6-(3-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)哒嗪(1g,4.17mmol)于DCM(10mL)中的混合物中添加二碳酸二(叔丁)酯(7g,41.70mmol)和DMAP(1.52g,12.5mmol)。将混合物在50℃下搅拌16h。将反应用水(15mL)稀释,用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空蒸发。通过硅胶柱色谱(PE:EA＝4:1)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(250mg,Y:17.5%)。ESI-MS$(M+H^+)$:341.3。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.21(d,J＝9.5Hz,1H),6.87(d,J＝9.5Hz,1H),4.37-4.27(m,2H),4.13-4.03(m,2H),3.25(dd,J＝

13.2,4.6Hz,1H),3.11(dd,J=13.3,4.5Hz,1H),1.64-1.62(m,2H),1.49(s,9H),1.27-1.20(m,3H),0.97(t,J=7.4Hz,3H)。

[1930] 步骤5:4-(6-((二苯亚甲基)氨基)哒嗪-3-基)-2-乙基-6-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1931] 向4-(6-氯哒嗪-3-基)-2-乙基-6-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(140mg,0.41mmol)和Cs_2CO_3(401mg,1.23mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加BINAP(51mg,0.24mmol)、$Pd(dba)_3$(38mg,0.04mmol)和二苯甲酮亚胺(82mg,0.45mmol)。将混合物在110℃下搅拌16h。将反应混合物用水(15mL)稀释,用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空蒸发,以得到呈黄色油状物的粗标题产物(100mg,Y:51.5%)。ESI-MS(M+H$^+$):486.3。

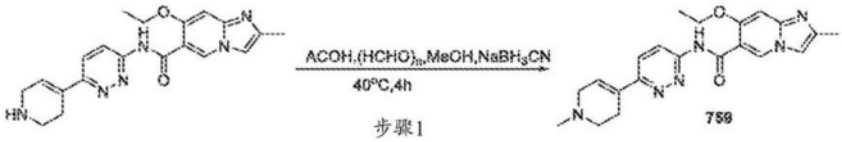
[1932] 步骤6:6-(3-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-胺盐酸盐的制备。

[1933] 向4-(6-((二苯亚甲基)氨基)哒嗪-3-基)-2-乙基-6-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.21mmol)于EtOAc(2mL)中的混合物中添加3M HCl/EtOAc(2mL),将混合物在rt下搅拌1h。过滤沉淀,以得到呈黄色固体的标题化合物(30mg,58.3%)。ESI-MS(M+H)$^+$:222.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.11(d,J=9.6Hz,1H),6.72(d,J=9.5Hz,1H),5.59(s,2H),3.90-3.77(m,2H),2.79-2.73(m,1H),2.61-2.55(m,1H),2.15(t,J=10.6Hz,2H),1.42-1.30(m,2H),1.01(d,J=6.3Hz,3H),0.92(t,J=7.5Hz,3H)。

[1934] 步骤7:7-乙氧基-N-(6-(3-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备。

[1935] 向6-(3-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-胺盐酸盐(30mg,0.11mmol)和7-乙氧基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(35mg,0.16mmol)于MeCN(3mL)中的溶液中添加NMI(34mg,0.44mmol)和TCFH(58mg,0.22mmol),将混合物在50℃下搅拌2h。过滤沉淀并通过制备型HPLC(于水中的0.05%$NH_3.H_2O$/CH_3CN)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.93mg,4.1%产率)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.03(d,J=4.1Hz,1H),8.40-8.33(m,1H),7.55(s,1H),7.44-7.36(m,1H),6.95(d,J=4.5Hz,1H),4.61(br s,2H),4.40-4.33(m,2H),4.19(d,J=12.8Hz,1H),3.02-2.91(m,1H),2.81-2.70(m,1H),2.56-2.50(m,1H),2.38(s,3H),1.66(t,J=6.9Hz,3H),1.61-1.50(m,2H),1.21(d,J=6.4Hz,3H),1.07(t,J=7.5Hz,3H)。ESI-MS(M+H)$^+$:424.3

[1936] 实施例164. 7-乙氧基-2-甲基-N-(6-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(化合物759)。

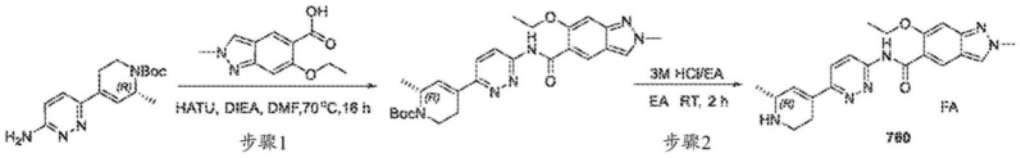
[1937] 

[1938] 步骤1:7-乙氧基-2-甲基-N-(6-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的制备。

[1939] 向7-乙氧基-2-甲基-N-(6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(40mg,0.10mmol)、AcOH(32mg,0.52mmol)和$(HCHO)_n$(16mg,0.52mmol)于MeOH(4mL)中的溶液中添加$NaBH_3CN$(20mg,0.31mmol)。将混合物在40℃下搅拌4h。过滤混合物并真空浓缩滤液,通过制备型HPLC(于水中的0.05%$NH_3.H_2O$/CH_3CN)纯化残余物,以得到

呈黄色固体的标题产物(20.41mg,100%)。ESI-MS(M+H)$^+$:393.2。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ9.16(s,1H),8.65(d,J=9.4Hz,1H),8.06(d,J=9.5Hz,1H),7.70(s,1H),7.14(s,1H),6.71(s,1H),4.44(q,J=6.9Hz,2H),4.06(br s,2H),3.61(t,J=5.8Hz,2H),3.15(br s,2H),3.06(s,3H),2.45(s,3H),1.67(t,J=6.9Hz,3H)。

[1940] 实施例165.(R)-6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(6-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺甲酸盐(化合物760)。

[1941] 

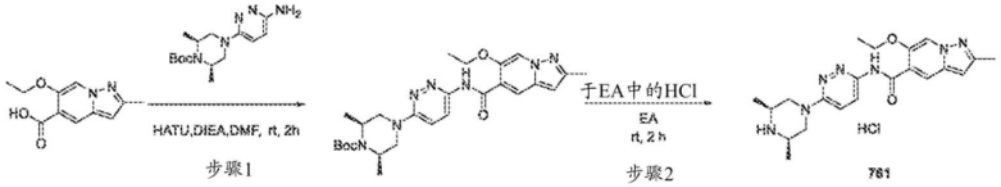
[1942] 步骤1:(R)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-6-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的制备。

[1943] 向(R)-4-(6-氨基哒嗪-3-基)-6-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(400mg,1.38mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酸(365mg,1.66mmol)、DIEA(712mg,5.52mmol)和HATU(630mg,1.66mmol)。将混合物在70℃下搅拌16h。将混合物用H_2O(10mL)稀释并过滤沉淀,用H_2O(20mL)洗涤并真空干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(250mg,36.76%)。ESI-MS(M+H)$^+$:493.3。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.24(s,1H),8.74(s,1H),8.66(d,J=9.1Hz,1H),8.02(s,1H),7.72-7.60(m,1H),7.11(s,1H),6.52(d,J=11.2Hz,1H),4.82-4.65(m,1H),4.35(q,J=13.9,6.9Hz,2H),4.21(s,3H),3.02-2.79(m,2H),1.74-1.71(m,2H),1.50(s,9H),1.31(d,J=6.6Hz,3H),1.17(d,J=6.7Hz,3H)。

[1944] 步骤2:(R)-6-乙氧基-2-甲基-N-(6-(6-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)哒嗪-3-基)-2H-吲唑-5-甲酰胺甲酸盐的制备。

[1945] 向(R)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-6-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(250mg,0.51mmol)于EA(5mL)中的溶液中添加3M HCl/EA(5mL)。将混合物在rt下搅拌2h。真空浓缩混合物。通过制备型HPLC(于水中的0.05% FA/CH_3CN)纯化粗材料,以得到呈黄色固体的标题产物(95.07mg,Y:42.79%)。ESI-MS(M+H$^+$):393.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.23(s,1H),8.52-8.44(m,3H),8.27(s,1H),8.02(d,J=9.5Hz,1H),7.17(s,1H),6.68(d,J=35.3Hz,1H),4.30(q,J=6.8Hz,2H),4.15(s,3H),3.12-2.98(m,2H),2.94-2.85(m,1H),2.75-2.61(m,2H),1.54(t,J=6.9Hz,3H),1.27(t,J=6.5Hz,3H)。

[1946] 实施例166.N-(6-((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐(化合物761)。

[1947] 

[1948] 步骤1:(2R,6S)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1949] 向6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸(500mg,2.27mmol)、(2S,6R)-4-

(6-氨基哒嗪-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(696.89mg,2.27mmol)于DMF(10mL)中的混合物中添加HATU(1293.9mg,3.40mmol)和DIEA(1171.32mg,9.08mmol)。将混合物在rt下搅拌2h。将反应混合物用H2O(30mL)稀释,过滤沉淀,用水洗涤并真空干燥,以得到呈棕色固体的标题产物(520mg,产率:44.93%)。ESI-MS(M+H+):510.2。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.81(s,1H),8.50(s,1H),8.29-8.05(m,2H),7.48(d,J=9.9Hz,1H),6.55(s,1H),4.29-4.22(m,4H),4.20-4.14(m,2H),3.06(dd,J=13.0,4.3Hz,2H),2.39(s,3H),1.50-1.42(m,12H),1.18(d,J=6.8Hz,6H)。

[1950] 步骤2:N-(6-((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐的制备。

[1951] 将(2R,6S)-4-(6-(6-乙氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酰氨基)哒嗪-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(520mg,1.02mmol)于EA/HCl(5mL)中的混合物在rt下搅拌2h。过滤沉淀,用EA洗涤并真空干燥,以得到呈黄色固体的标题产物(350mg,83.69%)。ESI-MS($M+H^+$):410.4。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),9.99(s,1H),9.64(s,1H),8.50(s,1H),8.34(d,J=9.9Hz,1H),8.08(s,1H),7.75(d,J=10.0Hz,1H),6.55(s,1H),4.47(d,J=13.0Hz,2H),4.21(q,J=6.9Hz,2H),3.39-3.29(m,2H),3.22-3.11(m,2H),2.39(s,3H),1.44(t,J=6.9Hz,3H),1.36(d,J=6.4Hz,6H)。

[1952] 本公开化合物的生物活性

[1953] 本公开化合物的生物活性是利用本文所描述的测定法测定。

[1954] 实施例76.微型基因报导子测定-PMS1

[1955] 各靶位点的微型基因报导子构建体可通过首先PCR扩增目标区域来构筑,所述目标区域包括交替跳过的序列、直接上游和下游内含子的序列以及直接上游和下游外显子的序列。随后将扩增序列的3'端接合至荧火虫荧光素酶报导基因,并且克隆至pcDNA3.1载体骨架中。最终报导子构建体可使用Lipofectamine 3000转染试剂瞬时转染至HEK293细胞中。可诱导在报导子构建体中包括跳过外显子的化合物将增加报导子荧火虫荧光素酶活性。

[1956] 测试化合物可一式两份地稀释并分配至测定盘中。将瞬时微型基因报导子细胞系储备液再悬浮并分配至测定盘中。随后离心测定盘并孵育。可将荧光素酶试剂(例如来从Promega®的ONE-Glo荧火虫荧光素酶试剂)添加至测定盘中,并且记录发光(RLU)信号。EC_{50}值可通过Levenberg-Marquardt算法中的曲线拟合来测定。

[1957] 在下表D中,A表示IC_{50}(μM)<1μM,B表示IC_{50}(μM)1μM至<10μM并且C表示IC_{50}(μM)10μM至<50μM。在下表D中,A表示在

[1958] 5μMμM处效应>75%,B表示在5μMμM处效应为50至<75%并且C表示在5μM处效应<50%。

[1959] 表D.-PMS1测定数据

[1960]

化合物编号	PMS1 IC50 (uM)	PMS1 5uM 处的%效应
101		C
102		C
103		C
104		C
105		C
106		C
107		B
108	B	
109		A

[1961]

110	A	
111	A	
112		C
113	B	
114	A	
115	A	
116		C
117		C
118	A	
119	B	
120	B	
121		C
122	A	
123	B	
124	B	
125	A	
126	A	
127	B	
128	A	
129	B	
130	A	
131		B
132	A	
133	A	
134		C
135		C
136		B
137		B
138		A
139		A
140		A
141		B
142		A
143		A
144		B
145		C
146		C
147	A	
148		C
149		A
150		C
151		C
152		C

[1962]

153		C
154	A	
155	A	
156	A	
157	A	
158	A	
159		B
160	A	
161		A
162		
163		A
164		A
165	A	
166		C
167		B
168		A
169		B
170		A
171		A
172		B
173	B	
174	A	
175	A	
176	A	
177	A	
178	A	
179	A	
180	A	
198	A	
199	A	
205	A	
206	A	
207	A	
208	A	A
209	A	
210	A	
211	C	
212	B	
213	A	
214	A	
215	A	
216	A	
217	A	

[1963]

218	B	
219	A	
220	A	
221	A	
222	B	
224	A	
225	A	
226	B	
227	B	
228	A	
229	A	
230	B	
231	B	
232	B	
233	B	
234	B	
235	B	
236	B	
237	B	
238	B	
239	B	
240	B	
241	B	
242	B	
243	B	
244	A	
245	B	
246	B	
247	B	
248	B	
249	B	
250	B	
251	B	
252	B	
253	B	
254	C	
255	A	
256	B	
257	B	
258	B	
259	B	
260	B	
261	B	

[1964]

262	B	
263	B	
264	B	
265	B	
266	A	
267	B	
268	B	
269	B	
270	B	
271	B	
272	B	
273	B	
274	B	
275	B	
276	A	
277	B	
278	B	
279	A	
280	A	
281	B	
282	A	
283	B	
284	B	
285	B	
286	B	
287	B	
288	B	
289	B	
290	A	
291	B	
292	B	
293	B	
294	A	
295	A	
296	B	
297	B	
298	B	
299	B	
300	B	
301	B	
302	A	
303		B
304		A

[1965]

305		A
306		C
307		B
308		C
309		A
310		C
311		C
312		C
313		C
314		C
315		C
316		B
317		C
318		C
319		C
320		C
321		A
322		C
323		C
324		C
325		C
326		A
327		C
328		C
329		C
330		C
331		C
332		A
333		C
334		C
335		C
336		
337		C
338		A
339		A
340		B
341		C
342		C
343		A
344		C
345		
346		
347		C

348		B
349		C
350		B
351		C
352		A
353		C
354		C
355		A
356		C
357		C
358		B
359		C
360		A
361		A
362		C
363		A
364		B
365		A
366		A
367		A
368		
369		
370		A
371		A
372		A
373		A
374		A
375		B
376		A
377		B
378		C
379		
380		C
381		C
382		C
383		C
384		C
385		C
386		C
387		
388		C
389		
390		C

[1966]

[1967]

391		C
392		C
393		C
394		C
395		C
396		
397		C
398		C
399		C
400		C
401		
402		
403		C
404		
405		C
406		C
407		C
408		C
409		C
410		A
411		C
412		C
413		C
414		C
415		C
416		B
417		C
418		C
419		C
420		
421		C
422		C
423		C
424		C
425		C
426		C
427		C
428		C
429		C
430		
431		C
432		C
433		C

[1968]

434		C
435		C
436		C
437		C
438		C
439		C
440		C
441		C
442		A
443		C
444		C
445		C
446		C
447		C
448		C
449		C
450		C
451		C
452		C
453		B
454		C
455		C
456		
457		
458		
459		C
460		C
461		
462		C
463		A
464		B
465		C
466		C
467		C
468		C
469		C
470		C
471		
472		C
473		C
474		
475		C
476		

[1969]

477		B
478		B
479		C
480		A
481		C
482		
483		C
484		C
485		C
486		
487		A
488		
489		C
490		B
491		
492		B
493		C
494		C
495		C
496		A
497		A
498		
499		C
500		C
501		
502		A
503		A
504		
505		B
506		
507		C
508		
509		C
510		C
511		
512		
513		C
514		
515		
516		C
517		A
518		C
519		A

[1970]

520		
521		
522		C
523		C
524		C
525		B
526		A
527		C
528		C
529		B
530		A
531		C
532		C
533		C
534		B
535		A
536		C
537		C
538		B
539		C
540		A
541		C
542		C
543		
544		C
545		C
546		A
547		A
548		A
549		A
550		A
551		A
552		A
553		A
554		A
555		C
556		A
557		A
558		A
559		A
560		
561		A
562		C

[1971]

563		C
564		C
565		
566		C
567		C
568		C
569		C
570		C
571		C
572		C
573		C
574		C
575		C
576		C
577		C
578		C
579		A
580		
581		C
582		C
583		C
584		C
585		
586		
587		C
588		C
589		
590		A
591		C
592		C
593		C
594		B
595		C
596		B
597		C
598		C
599		C
600		C
601		
602		
603		C
604		C
605		C

	606		C
	607		C
	608		C
	609		C
	610		C
	611		C
	612		C
	613		C
	614		
	615		C
	616		
	617		C
	618		C
	619		C
	620		
	621		
	622		
	623		C
	624		
	625		B
	626		
[1972]	627	B	
	628	A	
	629	A	
	630	A	
	631		
	632		
	633		
	634		
	635		
	636		
	637		
	638		
	639		A
	640		
	641		
	642		
	643		A
	644		B
	645		
	646		B
	647		
	648		C

[1973]

649		B
650		A
651		
652		B
653		C
654		A
655		
656		C
657		
658		
659		A
660		
661		C
662		A
663		A
664		A
665		
666		B
667		A
668		
669		C
670		
671		C
672		B
673		C
674		B
675		
676		B
677		A
678		A
679		C
680		
681		
682		
683		C
684		
685		B
686		A
687		A
688		A
689		A
690		B
691		A

[1974]

692		A
693		A
694		A
695		A
696		B
697		A
698		A
699		
700	A	
701		A
702	A	
704	A	
705	A	
706		A
707		A
708	A	
709	A	
710	A	
711	A	
712	A	
713	A	
714	A	
715	A	
716	A	
717	A	
718	A	
719	A	
720	A	
721	B	
722	B	
723	B	
724	B	
725	B	
726	B	
727	B	
728	B	
729	B	
730	B	
731	B	
732	B	
733	B	
734	B	
735	B	

[1975]

736	B	
737	B	
738	B	
739	B	
740	B	
741	B	
742	B	
743	B	
744	B	
745	B	
746	B	
747		A
748		A
749		A
750		A
751		A
752		A
753		A
754		A
755		A
756		A
757		A
758		A
759		A
760		A
761		A

[1976] 等效物

[1977] 本公开的一个或多个实施方案的详情在以上所附的描述中阐述。尽管与本文所描述的方法和材料相似或等效的任何方法和材料可用于本公开的实践或测试,但当前描述了优选方法和材料。本公开的其他特征、目标和优点将从具体实施方式和权利要求书中显而易见。在说明书和所附权利要求书中,除非上下文另外明确规定,否则单数形式包括复数个指示物。除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语皆具有本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的相同含义。本说明书中所引用的所有专利和出版物均以引用的方式并入。

[1978] 前述描述仅出于说明的目的而呈现,并且不意图将本公开限制为所公开的精确形式,而是由所附权利要求书限制。