

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680037194.6

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008年12月17日

[11] 公开号 CN 101326181A

[22] 申请日 2006.10.5

[21] 申请号 200680037194.6

[30] 优先权

[32] 2005.10.6 [33] ES [31] P200502433

[86] 国际申请 PCT/EP2006/009620 2006.10.5

[87] 国际公布 WO2007/039297 英 2007.4.12

[85] 进入国家阶段日期 2008.4.7

[71] 申请人 奥米罗实验室有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

[72] 发明人 伯奈特·米多·琼

席微亚·芳奎那·波

保罗·罗伯特·伊斯特伍德

荷西·艾瓜德·博世

阿瑞札祖·卡都斯·费格拉斯

艾尼斯·卡润可·莫鲁诺

约克伯·恭扎利兹·罗德瑞贵之

瑟吉欧·派瑞德斯·阿帕瑞奇欧

[74] 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

代理人 李维英 钟守期

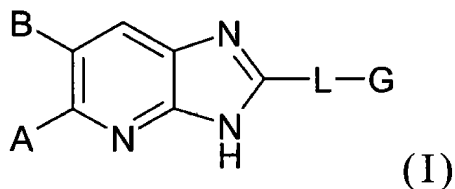
权利要求书6页 说明书82页

[54] 发明名称

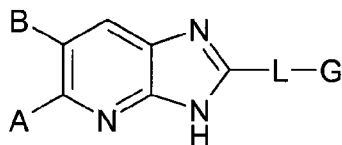
作为 A_{2B} 腺苷受体的拮抗体的咪唑吡啶衍生物

[57] 摘要

本发明披露了如式(I)的作为腺苷 A_{2B} 受体的拮抗体的新的咪唑吡啶衍生物。



1.一种式(I)的化合物:



其中:

A 表示单环含氮杂芳基,其视情况经一或多个独立选自包含下列基团的群的取代基取代: 卤素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、单或二- C_{1-4} 烷基胺基、三氟甲基、羟基及氰基;

B 表示单环含氮杂芳基,其视情况经一或多个独立选自包含下列基团的群的取代基取代: 卤素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、单或二- C_{1-4} 烷基胺基、三氟甲基、羟基及氰基;

L 表示选自包含直接键、 $-(CRR')_n-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 及 $-CO-$ 的群的连接基团; 其中 n 为 0 至 2 的整数;

G 表示选自包含-H、-OH、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基及含氮饱和杂环的群的基团,其中芳基、杂芳基及含氮饱和杂环基未经取代或经一或多个选自下列基团的基团取代: 卤素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷氧基、单-或二- C_{1-4} 烷基胺基、氰基、三氟甲基、 $-COOH$ 及 $-CO-O-C_{1-4}$ 烷基;

R 及 R'系独立选自氢原子及 C_{1-4} 烷基;

及它在医药学上可接受的盐和它的 N 氧化物。

2.如权利要求 1 所述的化合物,其中 A 表示视情况经取代的吡啶或视情况经取代的恶唑基。

3.如前述权利要求所述的化合物,其中基团 A 表示未经取代或经一个卤

素原子取代的吡啶环。

4.如前述权利要求所述的化合物,其中B表示视情况经取代的吡啶或嘧啶基。

5.如权利要求4的化合物,其中B表示未经取代或经一或多个卤素原子取代的吡啶基。

6.如前述权利要求的化合物,其中-L-G表示选自包含下列基团的群的部分:氢原子、羟基、视情况经取代的苯基、视情况经取代的吡啶基、视情况经取代的苯甲基、视情况经取代的苯甲酰基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₆烷基、视情况经取代的吗啉基、视情况经取代的哌啶基及视情况经取代的哌嗪基,其中视情况经取代的基团可携带0至2个选自由下列基团组成的群的取代基:卤素原子、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄烷氧基、单或二-C₁₋₄烷基胺基、氰基、-(CO)OH、-(CO)O-C₁₋₄烷基、三氟甲基、哌啶基甲基、吡啶基甲基、苯基胺基及哌啶基胺基。

7.如权利要求1所述的化合物,其为下列化合物之一:

6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

2-环丙基-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

2-环己基-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

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

2-(4-氟苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(4-甲氧基苯基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

N-{4-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯基}-N,N-二甲胺

6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(4-第三丁基苯基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

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

酸甲酯

4-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯甲酸

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

2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

6-(3-氟吡啶-4-基)-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

2-(2,4-二氯-5-氟苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

2-(4-氟苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

2-[1-(4-氯苯基)-1-甲基乙基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

(3,5-二氟苯基)[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲酮

N-(4-氯苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺

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

6-(3-氯吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

5,6-二吡啶-4-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

5-(3-氟吡啶-4-基)-6-吡啶-4-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

5-(3-氯吡啶-4-基)-6-吡啶-4-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

5-(3-氯吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)-6-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

6-(3-氯吡啶-4-基)-5-吡啶-4-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

6-(3-氯吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)-5-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

5-(3-氯吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

5,6-双(3-氯吡啶-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

- 5-(1,3-恶唑-2-基)-6-吡啶-4-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮
- 5-(1,3-恶唑-2-基)-6-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 6-(3-氟吡啶-4-基)-5-(1,3-恶唑-2-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮
- 6-(3-氟吡啶-4-基)-5-(1,3-恶唑-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 5-(1,3-恶唑-5-基)-6-吡啶-4-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮
- 5-(1,3-恶唑-5-基)-6-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 6-(3-氟吡啶-4-基)-5-(1,3-恶唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 2-(3-氟-4-甲基苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 2-(3-氟苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 6-(3-氟吡啶-4-基)-2,5-二吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 6-(3-氟吡啶-4-基)-2-哌嗪-2-基-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 3-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯甲腈
- 3-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯甲酸
- 6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-2-噻啶-5-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 6-(3-氟吡啶-4-基)-2-吡啶-2-基-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 2-(3-氟吡啶-4-基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(甲基硫基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 1-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡啶-4-羧酸
- 6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 6-(3-氟吡啶-4-基)-2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基]-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并
[4,5-b]吡啶

6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]
吡啶

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

6-(3-氟吡啶-4-基)-2-哌啶-1-基-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡
啶

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

6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]
吡啶

6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(2-苯基乙基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-2-(2-吡啶-3-基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡
啶

2-[1-(4-氯苯基)乙基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]
吡啶

4-{2-[6-(3-氟-吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-乙
基}-苯甲酸

6-(3-氟吡啶-4-基)-N,5-二吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺

N-(4-氟苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-
胺

4-{[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]胺基}苯
甲酸

6-(3,5-二氟吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

4-[6-(3,5-二氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯甲
酸

6-(3,5-二氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-

酮。

8. 如权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物, 其用于治疗可容易地藉由腺苷 A_{2B} 受体的拮抗作用而改善的病理状况或疾病。

9. 一种医药组合物, 其包含与医药学上可接受的稀释剂或载剂结合的如权利要求 1 至 7 中任一项的化合物。

10. 一种如权利要求 1 至 7 中任一项的化合物的用途, 其用于制造供治疗可容易地藉由 A_{2B} 腺苷受体的拮抗作用而获得改善的病理状况或疾病的药物。

11. 如权利要求 10 所述的用途, 其中该病理状况或疾病为哮喘、支气管狭窄、过敏性疾病、高血压、动脉粥样硬化、再灌注损伤、心肌局部缺血、视网膜膜病、炎症、胃肠道病症、细胞增殖病症、糖尿病及/或自体免疫疾病。

12. 一种用于治疗可容易地通过 A_{2B} 腺苷受体的拮抗作用而获得改善的病理状况或疾病的方法, 其包含给予上述课题一种有效数量的如权利要求 1 至 7 中任一项的化合物。

13. 一种如权利要求 12 的方法, 其中该病理状况或疾病为哮喘、支气管狭窄、过敏性疾病、高血压、动脉粥样硬化、再灌注损伤、心肌局部缺血、视网膜膜病、炎症、胃肠道病症、细胞增殖病症、糖尿病及/或自体免疫疾病。

14. 一种组合产品, 其包含:

(i) 如权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物; 及

(ii) 选自下列物质的另一化合物: (1)M3 蕈毒碱受体拮抗剂, (2) β 2-促效剂, (3)PDE4 抑制剂, (4)皮质类固醇, (5)白三烯 D4 拮抗剂, (6)egfr-激酶抑制剂, (7)p38 激酶抑制剂, (8)NK1 受体促效剂, (9)CRTh2 拮抗剂, (10)syk 激酶抑制剂, (11)CCR3 拮抗剂及(12)VLA-4 拮抗剂,

以同时、单独或相继用在人类或动物体治疗中。

作为 A_{2B} 腺苷受体的拮抗体的咪唑吡啶衍生物

技术领域

本发明涉及 A_{2B} 腺苷受体的新颖拮抗剂。此等化合物可用于治疗、预防或抑制已知对经 A_{2B} 腺苷受体的拮抗作用而引起的改良敏感的疾病及病症，诸如哮喘、慢性阻塞性肺病、肺纤维化、肺气肿、过敏性疾病、炎症、再灌注损伤、心肌局部缺血、动脉粥样硬化、高血压、视网膜病、糖尿病、炎性胃肠道病症及/或自体免疫疾病。

背景技术

腺苷经由为 G 蛋白偶合受体家族成员的特定细胞膜受体调节若干生理功能。已鉴定且分类四种不同腺苷受体：A₁、A_{2A}、A_{2B} 及 A₃。

A_{2B} 腺苷受体亚型(参见 Feoktistov, I., Biaggioni, I. Pharmacol. Rev. 1997, 49, 381-402)已在各种人类及鼠科动物组织中经鉴定且涉及血管紧张性调节、平滑肌生长、血管生成、肝脏葡萄糖生成、肠运动、肠分泌及肥大细胞脱粒。

鉴于由腺苷受体活化调节的生理作用，近来已揭示若干 A_{2B} 受体拮抗剂用于治疗或预防下列疾病：哮喘、支气管狭窄、过敏性疾病、高血压、动脉粥样硬化、再灌注损伤、心肌局部缺血、视网膜病、炎症、胃肠道病症、细胞增殖疾病及/或糖尿病。参见(例如)WO 2005070926、WO 2005042534、WO 2005021548、WO 2004106337、US 2004176399、US 2003229106、WO 03002566、WO 03/063800、WO 03/042214、WO 03/035639、WO 02/42298、EP 1283056、WO 01/16134、WO 01/02400、WO 01/60350、WO 00/73307 或 Br. J. Pharmacol. 2005, 145, 1009-1015。

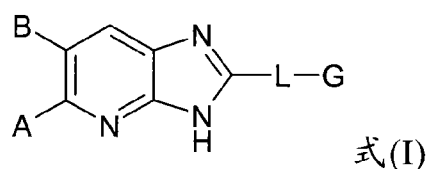
现已发现某些咪唑吡啶衍生物为 A_{2B} 腺苷受体的新颖有效拮抗剂且可

因此用于治疗或预防此等疾病。

此外,本发明的目标为提供一种制备该等化合物的方法、包含有效量的该等化合物的医药组合物、该等化合物在制造用于治疗对经 A_{2B} 腺苷受体的拮抗作用而引起的改良敏感的病理状况或疾病的药物中的用途及治疗对经 A_{2B} 腺苷受体的拮抗作用而引起的改善敏感的病理状况或疾病的方法,其包含对需要治疗的受检者投与本发明的化合物。

发明内容

因此,本发明是针对式(I)的新的咪唑吡啶衍生物



其中:

A 表示单环含氮杂芳基,其视情况经一或多个独立选自包含下列基团的群的取代基取代: 卤素原子、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烷基-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、芳基-C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、单或二-C₁₋₄ 烷基胺基、三氟甲基、羟基及氰基;

B 表示单环含氮杂芳基,其视情况经一或多个独立选自包含下列基团的群的取代基取代: 卤素原子、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烷基-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、芳基-C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、单或二-C₁₋₄ 烷基胺基、三氟甲基、羟基及氰基;

L 表示选自包含直接键、-(CRR')_n-、-NR-、-S-、-O-及-CO-的群的连接基团;其中 n 为 0 至 2 的整数;

G 表示选自包含-H、-OH、C₃₋₇ 环烷基、C₁₋₆ 烷基、芳基、杂芳基及含氮饱和杂环的群的基团,其中芳基、杂芳基及含氮饱和杂环基未经取代或经一或多个选自下列基团的基团取代: 卤素原子、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷氧基、单-或二-C₁₋₄ 烷基胺基、氰基、三氟甲基、-COOH 及-CO-O-C₁₋₄ 烷

基;

R 及 R'独立选自氢原子及 C₁₋₄烷基;

及它在医药学上可接受的盐及它的 N 氧化物。

具体实施方式

如本文所用的术语烷基或低碳数烷基包含视情况经取代、直链或分支链烃基,其具有 1 至 8 个、较佳 1 至 6 个且更佳 1 至 4 个碳原子。烷基上的较佳取代基为卤素原子及羟基。

实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、第二丁基及第三丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、异戊基、1-乙基丙基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、正己基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基及异-己基。

如本文所用的术语环烷基包含饱和碳环基,且除非另作说明否则环烷基一般具有 3 至 7 个碳原子。

实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基及环庚基。当环烷基具有 2 个或 2 个以上取代基时,取代基可相同或不同。环烷基上的较佳取代基为卤素原子及羟基。

除非另外规定,否则如本文所用的术语芳基一般包含 C₅-C₁₄单环或多环芳基,诸如苯基或萘基、蒽基或菲基。视情况经取代的苯基为较佳的。当芳基具有 2 个或 2 个以上取代基时,取代基可相同或不同。芳基上的较佳取代基为卤素原子及 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄烷氧基、单-或二-C₁₋₄烷基胺基、氰基、三氟甲基、-COOH 及 -CO-O-C₁₋₄烷基。卤素原子尤其较佳。

除非另外规定,否则如本文所用的术语杂芳基一般包含一包含至少一个杂芳环且含有至少一个选自 O、S 及 N 的杂原子的 5 至 14 员环系统。术语含氮杂芳基用于命名包含至少一个形成环系统的部分的氮原子的杂芳基。杂

芳基可为单环或两个或两个以上的稠环，其中至少一个环含有杂原子。

单环杂芳基的实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、恶二唑基、恶唑基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、三唑基、咪唑啉基及吡唑基。吡啶基、噻吩基、呋喃基、哒嗪基及嘧啶基为较佳的。吡啶基及嘧啶基为最佳。

当杂芳基携带 2 个或 2 个以上取代基时，取代基可相同或不同。杂芳基上的较佳取代基为卤素原子及 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烷基-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、芳基-C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、单或二-C₁₋₄ 烷基胺基、三氟甲基、羧基-COOH、-CO-O-C₁₋₄ 烷基及氰基。

如本文所用的术语杂环基一般包含非芳族、饱和或不饱和 C₃-C₁₀ 碳环，诸如 5、6 或 7 员基团，其中碳原子的一或多个(例如 1、2、3 或 4 个)、较佳为碳原子的 1 或 2 个经选自 N、O 及 S 的杂原子置换。术语含氮饱和杂环用于命名包含至少一个形成环系统的部分的氮原子的饱和杂环基。杂环基可为单环或两个或两个以上的稠环，其中至少一个环含有杂原子。当杂环基携带 2 个或 2 个以上取代基时，取代基可相同或不同。杂环基上的较佳取代基为卤素原子及 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷氧基、单-或二-C₁₋₄ 烷基胺基、氰基、三氟甲基、-COOH 及 -CO-O-C₁₋₄ 烷基。

单环、含氮杂环基的实例包括哌啶基、吡咯啉基、吡咯啉基、哌嗪基、吗啉基、硫基吗啉基、吡咯基、吡唑啉基、吡唑啉基、吡啶基、吡唑基。哌啶基、哌嗪基及吗啉基为较佳基团。

如本文所用，一些存在于本发明的一般结构中的原子、基团、部分、链或环为"视情况经取代的"。此意谓此等原子、基团、部分、链或环可为未经取代的或在任何位置经一或多个(例如 1、2、3 或 4 个)取代基取代，藉此与未经取代的原子、基团、部分、链或环结合的氢原子经化学上可接受的原子、基团、部分、链或环置换。当存在两个或两个以上取代基时，各取代基可为相同的或不同的。

如本文所用的术语卤素原子包含氟、氯、溴或碘原子，一般为氟、氯或

溴原子，最佳为氯或氟。术语卤基在用作前缀时具有相同含义。

如本文所用的术语医药学上可接受的盐包含医药学上可接受的酸或碱的盐。医药学上可接受的酸包括无机酸(例如盐酸、硫酸、磷酸、二磷酸、氢溴酸、氢碘酸及硝酸)及有机酸(柠檬酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、苹果酸、扁桃酸、抗坏血酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸)。医药学上可接受的碱包括碱金属(例如钠或钾)及碱土金属(例如钙或镁)氢氧化物及有机碱(例如烷基胺、芳烷基胺及杂环胺)。

本发明的其它较佳盐为第四铵化合物，其中阴离子(X⁻)的当量与N原子的负电荷有关。X⁻可为各种无机酸的阴离子(诸如氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、磷酸根)或有机酸的阴离子(诸如乙酸根、顺丁烯二酸根、反丁烯二酸根、柠檬酸根、草酸根、琥珀酸根、酒石酸根、苹果酸根、扁桃酸根、三氟乙酸根、甲磺酸根及对甲苯磺酸根)。X⁻较佳为选自氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、乙酸根、反丁烯二酸根、草酸根、琥珀酸根或三氟乙酸根的阴离子。X⁻更佳为氯离子、溴离子、三氟乙酸根或甲烷磺酸根。

如本文所用，使用习知的氧化剂自存在于分子中的第三碱性胺或亚胺形成N氧化物。

本发明的较佳化合物为其中A表示视情况经取代的吡啶或视情况经取代的恶唑基的彼等化合物。更佳为A表示未经取代或经一个卤素原子取代的吡啶环。

在本发明的另一实施例中，基团B表示视情况经取代的吡啶或嘧啶基。更佳为B表示未经取代或经一或多个卤素原子取代的吡啶基。

在本发明的一替代实施例中，-L-G表示选由下列基团组成的群的部分：氢原子、羟基、视情况经取代的苯基、视情况经取代的吡啶基、视情况经取代的苯甲基、视情况经取代的苯甲酰基、C3-7环烷基、C1-6烷基、视情况经取代的吗啉基、视情况经取代的哌啶基及视情况经取代的哌嗪基，其中视

情况经取代的基团可具有 0 至 2 个选自由下列基团组成的群的取代基：卤素原子、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷氧基、单或二-C₁₋₄ 烷基氨基、氰基、-(CO)OH、-(CO)O-C₁₋₄ 烷基、三氟甲基、哌啶基甲基、吡啶基甲基、苯基胺基及哌啶基胺基。

用于制造供治疗对经 A_{2B} 腺苷受体的拮抗作用而引起的改良敏感的病理性状况或疾病的药物的本发明的特定个别化合物包括：

- 6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮
- 2-环丙基-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 2-环己基-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 6-(3-氟吡啶-4-基)-2-甲基-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 2-(4-氟苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(4-甲氧基苯基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- N-{4-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯基}-N,N-二甲胺
- 6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(4-第三丁基苯基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 4-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯甲酸甲酯
- 4-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯甲酸
- 6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 6-(3-氟吡啶-4-基)-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- 2-(2,4-二氯-5-氟苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]

吡啶

2-(4-氟苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

2-[1-(4-氟苯基)-1-甲基乙基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并
[4,5-b]吡啶

(3,5-二氟苯基)[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-
基]甲酮

N-(4-氟苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-
胺

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

6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

5,6-二吡啶-4-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

5-(3-氟吡啶-4-基)-6-吡啶-4-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

5-(3-氟吡啶-4-基)-6-吡啶-4-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

5-(3-氟吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)-6-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-4-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)-5-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

5-(3-氟吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡

啶

5,6-双(3-氟吡啶-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

5-(1,3-恶唑-2-基)-6-吡啶-4-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

5-(1,3-恶唑-2-基)-6-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

6-(3-氟吡啶-4-基)-5-(1,3-恶唑-2-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-

酮

6-(3-氟吡啶-4-基)-5-(1,3-恶唑-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

5-(1,3-恶唑-5-基)-6-吡啶-4-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

5-(1,3-恶唑-5-基)-6-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

6-(3-氟吡啶-4-基)-5-(1,3-恶唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

2-(3-氟-4-甲基苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

2-(3-氟苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

6-(3-氟吡啶-4-基)-2,5-二吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

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

3-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯甲腈

3-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯甲酸

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

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

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

6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

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

1-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡唑-4-甲酸

6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

6-(3-氟吡啶-4-基)-2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

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

6-(3-氟吡啶-4-基)-2-哌啶-1-基-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

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

6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(2-苯基乙基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-2-(2-吡啶-3-基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

2-[1-(4-氯苯基)乙基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

4-{2-[6-(3-氟-吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-乙基}-苯甲酸

6-(3-氟吡啶-4-基)-N,5-二吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺

N-(4-氟苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺

4-{[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]胺基}苯甲酸

6-(3,5-二氟吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

4-[6-(3,5-二氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯甲酸

6-(3,5-二氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮。

尤其关注的为:

5-(3-氟吡啶-4-基)-6-吡啶-4-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

6-(3-氟吡啶-4-基)-5-(1,3-恶唑-2-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

4-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯甲酸

6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(4-甲氧基苯基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

N-{4-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯

基}-N,N-二甲基胺

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

2-(4-氟苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

2-(3-氟-4-甲基苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶。

2-(3-氟苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

6-(3-氟吡啶-4-基)-2,5-二吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

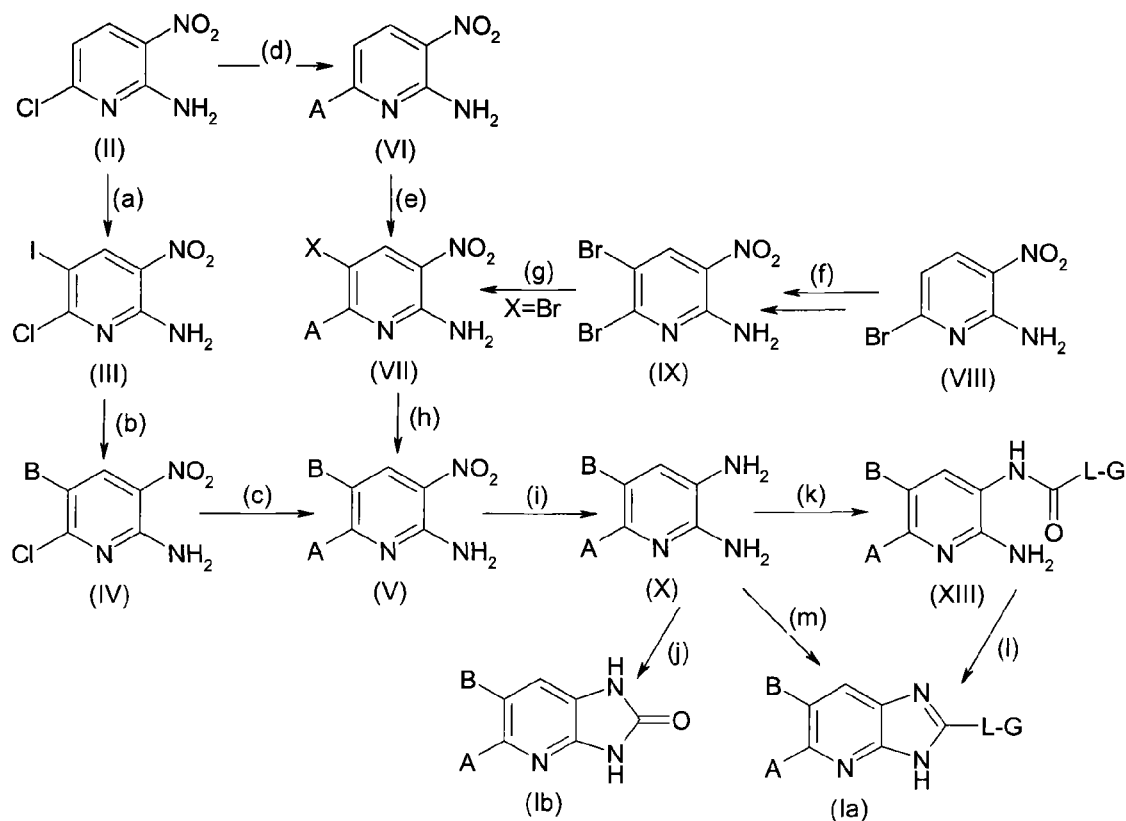
6-(3,5-二氟吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

4-[6-(3,5-二氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯甲酸

6-(3,5-二氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮。

依照式 1 中所描述的合成流程可制备通式(1)的化合物及尤其为其中 A、B 如权利要求 1 中所定义且 L 表示选自包含直接键、-(CRR')_n-或-CO-的群的连接基团且 G 表示选自包含-H、-OH(通式(XI))、C₃₋₇ 环烷基、C₁₋₄ 烷基、芳基、杂芳基及含氮饱和杂环(通式(XII))的群的基团的彼等化合物。

式 1



步骤 a

在诸如 DMF 或溶剂混合物 DMSO:H₂O 的极性非质子溶剂中于 0℃ 至 100℃ 范围内的温度下使用诸如 I₂ 或 N-卤基琥珀酰亚胺的试剂卤化 6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(II)产生二卤基硝基吡啶-2-胺(III)。

步骤 b

在诸如碳酸钠或碳酸铯的碱的水溶液存在下在诸如甲苯、二恶烷的溶剂中及在 25℃ 至 110℃ 的间的温度下使用诸如肆(三苯基膦)钯(0)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷错合物(1:1)或双(三苯基膦)二氯化钯(II)的钯催化剂或在诸如 DMF 的溶剂中在 25℃ 至 150℃ 的间的温度下使用铜催化剂的 B 的酸或酸盐衍生物或三烷基锡(较佳为三丁基锡)衍生物的区域选择性 Suzuki 或 Stille 型偶合产生通式(IV)的化合物。

步骤 c

依照上文所述的 Pd 催化反应的标准程序使用 A 的相应 酸或 酸盐衍生物、芳基锌衍生物或三烷基锡(较佳为三丁基锡)衍生物的另一 Suzuki、

Negishi 或 Stille 型偶合产生 2-氨基-3-硝基吡啶(V)。

步骤 d 及 e

或者, 使用上文所述的 Pd 催化反应的标准程序, A 的相应衍生物与 6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(II)的区域选择性 Suzuki、Negishi 或 Stille 型偶合产生通式(VI)的化合物, 在卤化步骤时其使用上文所述的相同实验方案产生通式(VII)的化合物。

步骤 f 及 g

在诸如 DMF 的极性非质子溶剂中及在范围为 0°C 至 100°C 的温度下藉由使用诸如 Br₂ 或 N-卤基琥珀酰亚胺的试剂卤化 6-卤基吡啶衍生物(VIII)制备二卤基吡啶衍生物(IX), 以产生二卤基吡啶(未图示)。接着在包含在 -10°C 至 0°C 的间的温度范围中在硫酸及硝酸的混合物中硝化氨基接着硫酸促进硝基重排的两步骤方法中硝化此等产物以制造式(IX)的化合物。A 的相应衍生物及使用上文所述的 Pd 催化反应的标准程序的另一区域选择性 Suzuki、Negishi 或 Stille 型偶合产生通式(VII)的化合物。

步骤 h 及 i

上文所述的 B 的相应衍生物的另一 Suzuki 或 Stille 型偶合产生通式(V)的化合物。在氢存在下使用标准氢化条件及使用披钨碳作为催化剂还原硝基产生二氨基衍生物(X)。或者, 亦可在诸如乙醇的溶剂中在盐酸存在下藉由用铁处理实现硝基的还原。

步骤 j

在存在或不存在诸如氢氧化钠或三乙胺的碱及在 50°C 与 200°C 的间的温度下加热的情况下在诸如 DMF 或 THF 的极性非质子溶剂中用诸如羰基二咪唑的羰基化剂处理(X)产生咪唑酮化合物(Ib)。

步骤 k 及 l

在适宜有机碱(诸如三乙胺)或无机碱存在下在诸如 THF 的非极性有机溶剂中用诸如酸酐、酸氯化物或碳酸酐基酯的酰化剂处理式(X)的化合物及使用诸如二乙基碳化二酰亚胺的偶合剂用羧酸最后酰化产生式(XIII)的化合

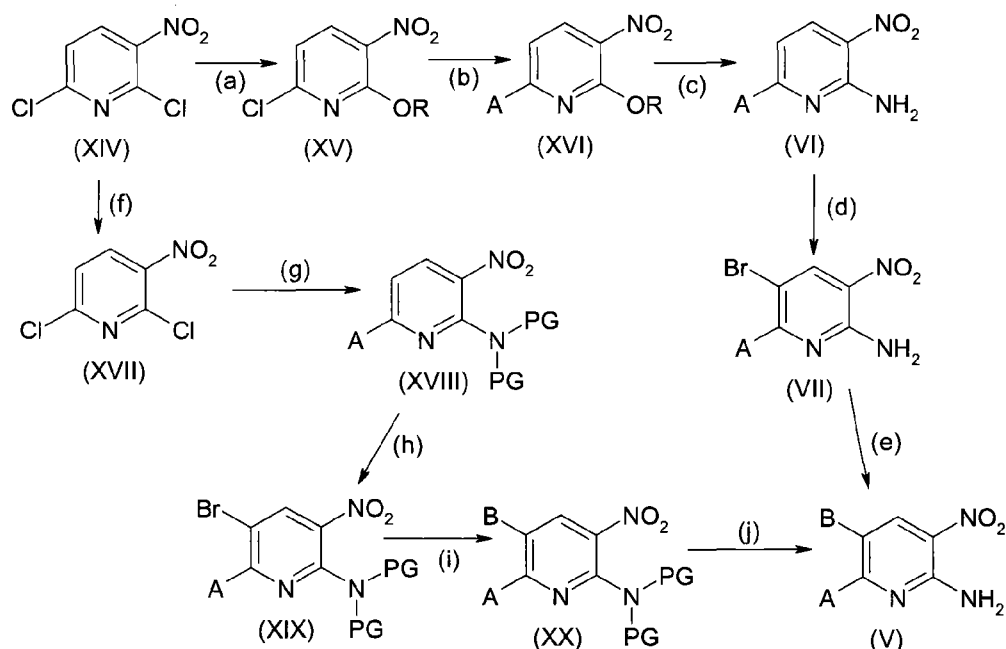
物,其可在 70℃ 与 200℃ 的间的温度下藉由酸(例如乙酸)或碱(例如氢氧化钠)催化的环化转化成式(Ia)的化合物。

步骤 m

或者,藉由在纯三烷基原酸或在原酸衍生物的乙酸溶液中加热或藉由使用酰基氯(CI-CO-L-G)及诸如吡啶的溶剂及在 70℃ 与 200℃ 的间的温度下可将二胺基衍生物(X)环化成咪唑吡啶(Ia)。

藉由依照另一合成路径(式 2),自 2,6-二氯-3-硝基吡啶(XIV)开始亦可获得中间物(V)。

式 2



步骤 a 至 e

在碱(较佳为氢氧化钠)存在下在诸如二甲苯的有机溶剂中用醇(较佳为甲基醇)置换(XIV)的 2-氯官能基得到式(XV)的化合物。在典型交联偶合条件下在诸如肆(三苯膦)钯(0)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷错合物(1:1)的钯催化剂存在下在诸如甲苯或二恶烷的溶剂中在范围为 80℃ -120℃ 的温度下使(XV)与(例如)芳基 酸或芳基锡烷(较佳为三丁基锡烷)反应生成(XVI)型中间物。藉由在范围为 80℃ -120℃ 的温度下在一密封容器中与浓氨水一起加热置换(XVI)的烷氧基官能基产生(VI)型中间物,其可藉由使

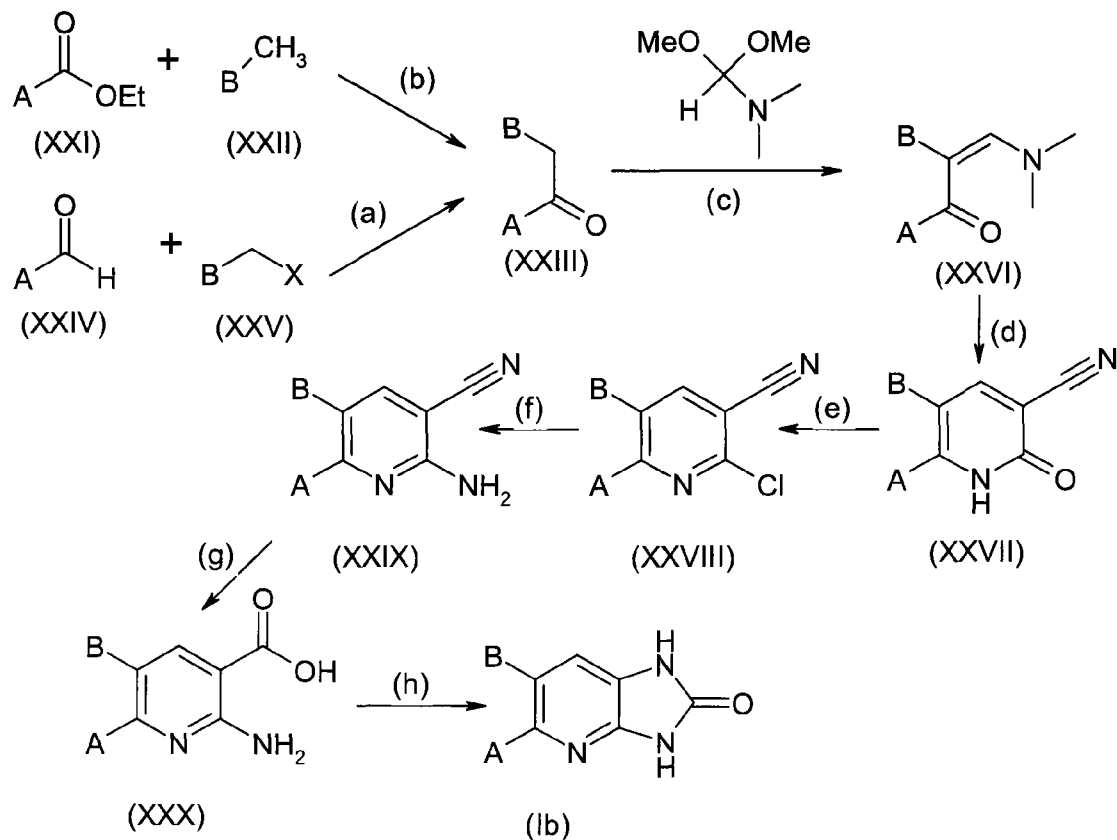
用式 1 中所述的实验方案加工成中间物(V)。

步骤 f 至 j

(V)型中间物亦可经由替代途径(式 2)自 2,6-二氯-3-硝基吡啶(XIV)开始获得。在诸如氯仿的合适溶剂中在诸如三乙胺的有机碱存在下在范围为 0℃至 25℃的温度下用合适第二脂族胺(诸如 N,N-二(4-甲氧基)苯甲基胺)置换 2-氯官能基亦可产生(XVII)型中间物,可认为其为化合物(II)的氮保护型。在典型交联-偶合条件下在诸如肆(三苯膦)钯(0)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷错合物(1:1)的钯催化剂存在下在诸如甲苯或二恶烷的溶剂中在范围为 80℃-120℃的温度下使(XVII)与(例如)芳基 酸或芳基锡烷反应生成(XVIII)型中间物,其可使用诸如 Br₂ 或 N-卤基琥珀酰亚胺的试剂在诸如 DMF 的极性非质子溶剂中及在范围为 0℃至 100℃的温度下经卤化以产生化合物(XIX)。第二个钯催化的交联偶合反应产生中间物(XX),其可在二氯甲烷中用(例如)三氟乙酸保护以产生所要中间物(V)。

依照式 3 中所述的合成流程可制备对应于式(I)化合物的通式(Ib)的化合物,其中 L 为直接键, G 为羟基且 A 及 B 如权利要求 1 中所定义。

式 3



步骤 a

经由氰醇中间物或在包含添加(XXV)的有机金属衍生物(较佳为镁或锌衍生物)接着使用诸如氧化锰(IV)的氧化剂再氧化所得醇的两步骤方法中使式(XXIV)的醛与式(XXV)的卤基甲基衍生物反应以产生式(XXIII)的酮。

步骤 b

或者,藉由使式(XXI)的乙基酯与式(XXII)的化合物缩合可获得式(XXIII)的酮。在诸如双(三甲基硅烷基)酰胺锂的有机碱存在下在约 -10°C 至约 50°C 的温度范围中及在有机非质子溶剂(较佳为四氢呋喃或乙醚)中便利地进行此反应。

步骤 c 至 e

接着在纯 N,N-二甲基甲酰胺二烷基缩醛(诸如二甲基缩醛)中在范围为室温与 150°C 的间的温度下使式(XXIII)的酮反应以产生式(XXVI)的二甲基胺基 α,β 不饱和酮,其可在诸如二甲基甲酰胺的极性非质子溶剂中及在 50°C 至 150°C 的间的温度下在氰基乙酰胺存在下使用诸如甲醇钠的醇盐藉由环化

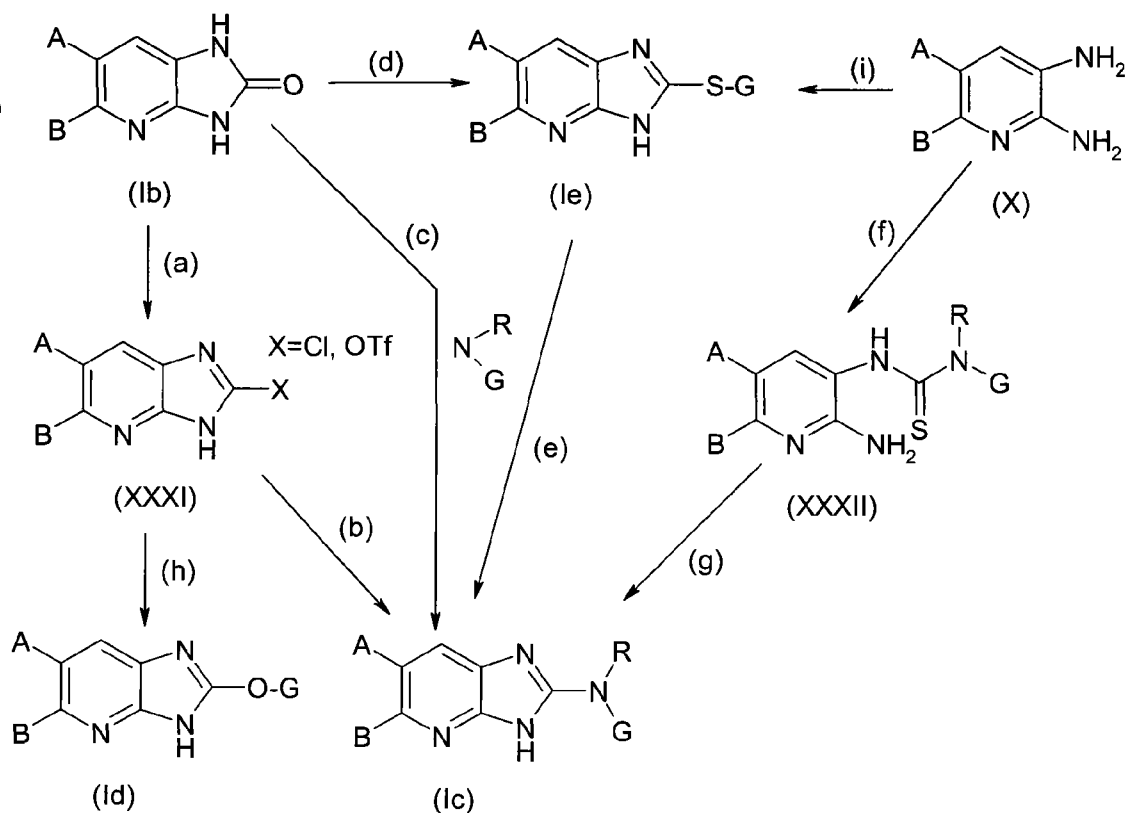
转化成式(XXVII)的 2-侧氧基-1,2-二氢吡啶-3-腈。藉由用诸如 POCl_3 、 PCl_5 及 PhPOCl_2 的氯化剂或藉由使用该等试剂的组合处理所得吡啶酮(XXVII)可将此等化合物转化成式(XXVIII)的 2-氯烟碱腈。

步骤 f 至 h

式(XXVIII)的 2-氯烟碱腈可在有机溶剂(较佳为乙醇)中在 25°C 至 150°C 的间的温度下与氨的饱和溶液反应以产生式(XXIX)的化合物。在水性或有机(诸如乙二醇)溶剂中及在 50°C 至 200°C 的间的温度下用诸如氢氧化钾的碱实现将化合物(XXIX)水解成式(XXX)的羧酸。或者可在诸如 6 M 硫酸的水性酸性介质下实现此转化。藉由形成及重排酰基迭氮衍生物可使此等化合物经历 Curtius 重排, 酰基迭氮衍生物可在与此等反应条件相适应的有机溶剂(例如二恶烷)中及在 0°C 至 30°C 的温度范围下使(XXX)与二苯基磷酰基迭氮化物(或迭氮化钠与经活化的酸)反应接着在范围为 50°C 至 200°C 的间的温度下加热形成, 其中原位形成目标吡啶并咪唑酮环产生式(Ib)的化合物。

依照式 4 中所描述的合成流程可制备通式(I)的化合物及尤其为其中 A、B 如权利要求 1 中所定义且 L 表示选自包含-NR-、-S-或-O-的群的连接基团且 G 表示选自包含 C3-7 环烷基、C1-4 烷基、芳基、杂芳基及含氮饱和杂环的群的基团的彼等化合物。

式 4



步骤 a 至 c

可使用诸如乙二酰氯、磷酰氯、五氯化磷或其组合在范围为 20℃ 至 150℃ 的温度下在如二氯甲烷或乙腈的溶剂中自咪唑酮(Ib)制备通式(XXXI)的化合物。或者，藉由在二甲基甲酰胺中在 20℃ 与 150℃ 的间的温度范围下用氢氧化钠且接着用三氟甲烷磺酰氯、三氟甲烷磺酰基酐或 N-苯基-双(三氟乙烷磺酰亚胺)处理咪唑酮(Ib)可制备化合物(XXXI)。可在 40℃ 与 170℃ 的间的温度范围下用一级或二级胺处理通式(XXXI)的化合物以产生通式(Ic)的化合物。或者，可藉由在一级或二级胺及如硫酸镁或分子筛的脱水剂存在下加热咪唑酮(Ib)可获得通式(Ic)的化合物。

步骤 d、e 及 i

另一方面，在范围为 20℃ 至 150℃ 的温度下使用诸如乙二酰氯或磷酰氯且接着在 60℃ 至 150℃ 的间的温度下用酰基或烷基硫醇自咪唑酮(Ib)可制备通式(Ie)的化合物。此外，藉由使二胺(X)与 1,1'-硫基羰基二咪唑反应接着使用相应卤代烷可制备其中 G 为烷基或环烷基的通式(Ie)的化合物。接着可在一级或二级胺存在下在 60℃ 与 150℃ 的间的温度下加热化合物(Ie)以产生通

式(Ic)的化合物。在一些状况下,可需要氧化成相应砷或使用诸如氯化锌的起催化作用的刘易斯酸。

步骤 f 及 g

可用烷基或芳基异硫氰酸酯处理二胺(X)以产生通式(XXXII)的硫脲。可在室温下或在微波帮助下用烷基碳化二酰亚胺处理式(XXXII)的硫脲以产生通式(Ic)的化合物。或者,可在诸如氧化汞或硫磺的还原条件下处理通式(XXXII)的硫脲以产生通式(Ic)的化合物。

步骤 h

可藉由用诸如甲醇钠或苯基锂的芳氧基或烷氧基亲核试剂处理式(XXXI)的化合物来制备通式(Id)的化合物。或者,可在-78°C至100°C的间的温度范围中在诸如二甲基甲酰胺或四氢呋喃的溶剂中使用氢化钠或氢化钾及烷基卤化物或芳烷基卤化物或三氟乙酸酯自咪唑酮(Ib)制备通式(Id)的化合物。

实验方法

药理学活性

腺苷 2B 受体亚型竞争放射性配位基结合检定

自购自 Euroscreen(ES-013-C)的稳定表现人类 A2B 受体的 HEK293 细胞中制备 A2B 膜。在总体积 200 μ l 缓冲液 A+2 UI/ml 腺苷脱氨酶中含有 2 μ l 1% DMSO 溶液、测试化合物或 100 μ M 用于非特异性结合的 5'NECA(SIGMA E-2387)、100 μ g A2B-膜(在 Tris-HCl 50 mM pH 值 6.5、MgCl₂ 10 mM、EDTA 1 mM、苯甲脒 0.1 mM(缓冲液 A)中制备)及 35 nM [³H]-DPCPX(TRK1064, 128 Ci/mmol, Amersham)的聚丙烯 96 孔板(n° 267245, NUNC)中在室温下培养 60 分钟情况下进行竞争检定。培养结束时,将样品转移至用 250 μ l Tris-HCl 50 mM pH 值 6.5(缓冲液 B)预处理 15 min 的 GF/C 过滤板(Milipore MAFCN0B50)中。接着用 250 μ l 缓冲液 B 过滤样品 4 次。使用 30 μ l Hisafe II(Perkin Elmer)在一 Trilux 计数器中对样品计数。

表 1 展示使用上文所述的腺苷 2B 受体亚型竞争放射性配位基结合检定

所测定的一些本发明的化合物的结合活性

表 1

实例	Ki
6	0.8
7	1.7
11	8
12	1.8
16	24
23	7
32	24
37	2.2
38	2.8
39	3.8
46	9.5
65	2.8
66	23
67	26

已根据上文所述的检定测试式(I)的化合物且已证实其为 A_{2B} 腺苷受体亚型的有效抑制剂。本发明的较佳咪唑吡啶衍生物具有小于 50 nM、较佳为小于 10 nM 及更佳为小于 5 nM 的 A_{2B} 拮抗作用 Ki 值(如上文定义所测定)。

本发明的咪唑吡啶衍生物可用于治疗或预防已知对经用 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂治疗而引起的改良敏感的疾病。该等疾病包括(但不限于)哮喘、慢性阻塞性肺病、肺纤维化、肺气肿、过敏性疾病、炎症、再灌注损伤、心肌局部缺血、动脉粥样硬化、高血压、视网膜病、糖尿病、炎性胃肠道病症及/或自体免疫疾病。可使用本发明的化合物治疗或预防的自体免疫疾病的实例为阿狄森氏病(Addison's disease)、自体免疫溶血性贫血、克罗恩氏病(Crohn's disease)、古德帕斯丘综合症(Goodpasture's syndrome)、格雷氏病(Graves disease)、桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、原发性血小板减少性紫癜、

胰岛素依赖性糖尿病、多发性硬化、重症肌无力、寻常天疱疮、恶性贫血、链球菌感染后肾丝球肾炎、牛皮癣、类风湿性关节炎、硬皮病、干燥综合症(Sjogren's syndrome)、自发性不孕症(spontaneous infertility)及全身性红斑性狼疮症。

因此，本发明的咪唑吡啶衍生物及包含该等化合物及/或其盐的医药组合物可用于治疗人类或动物身体的病症的方法中，其包含对需要该治疗的受检者投与有效量的本发明的咪唑吡啶衍生物或其医药学上可接受的盐。

当本发明的咪唑吡啶衍生物用于治疗诸如哮喘、慢性阻塞性肺病、肺纤维化或肺气肿的呼吸疾病时，可有利的使用其与已知可用于治疗呼吸疾病的其它活性化合物的组合，诸如(1)M3 蕈毒碱受体拮抗剂，(2) β 2-促效剂，(3)PDE4 抑制剂，(4)皮质类固醇，(5)白三烯 D4 拮抗剂，(6)egfr-激酶抑制剂，(7)p38 激酶抑制剂，(8)NK1 受体促效剂，(9)CRTh2 拮抗剂，(10)syk 激酶抑制剂，(11)CCR3 拮抗剂及(12)VLA-4 拮抗剂。

因此，本发明亦提供医药组合物，其包含本发明的咪唑吡啶衍生物及选自下列物质组成的群的另一活性化合物：(1)M3 蕈毒碱受体拮抗剂，(2) β 2-促效剂，(3)PDE4 抑制剂，(4)皮质类固醇，(5)白三烯 D4 拮抗剂，(6)egfr-激酶抑制剂，(7)p38 激酶抑制剂，(8)NK1 受体促效剂，(9)CRTh2 拮抗剂，(10)syk 激酶抑制剂，(11)CCR3 拮抗剂及(12)VLA-4 拮抗剂。

本发明亦提供医药组合物，其包含至少式一种(I)的咪唑吡啶衍生物作为活性成份与诸如载剂或稀释剂的医药学上可接受的赋形剂。视调配物的性质及应用前是否将进行进一步稀释而定，活性成份可占组合物的 0.001 重量%至 99 重量%、较佳为 0.01 重量%至 90 重量%。较佳地，将组合物制成适合口服、局部、鼻部、直肠、经皮、可注射投药或吸入的形式。

与活性化合物或该化合物的盐混杂以形成本发明的组合物的医药学上可接受的赋形剂为本身熟知的且其中所用的实际赋形剂取决于投与组合物的预期方法。

本发明的组合物较佳适于吸入、可注射或口服投药。用于口服投药的组

合物可采用锭剂、延迟锭剂、舌下锭剂、胶囊或液体制剂(诸如混合液、酞剂、糖浆或悬浮液)形式。用于吸入的组合物可采用吸入喷雾剂、吸入溶液或用于吸入的干粉形式,其均含有本发明的化合物;该等制剂可藉由此项技术中熟知的方法制备。

可用于制备组合物的稀释剂包括彼等液体及固体稀释剂,其可与活性成份以及着色或芳香剂(若需要)兼容。锭剂或胶囊可便利地含有介于2与500 mg之间的活性成份或其等量的盐。

适合口服使用的液体组合物可为溶液或悬浮液形式。溶液可为活性化合物的可溶盐或其它衍生物与(例如)蔗糖组合的水溶液以形成糖浆。悬浮液可包含本发明的不溶性活性化合物或其医药学上可接受的盐与水以及悬浮剂或芳香剂的组合。

可自可溶性盐制备适合非经肠注射的组合物,其可或可不经冻干且可溶解于无热原质水性介质或其它合适的非经肠注射流体中。

当组合物欲用于吸入时,其可为用于藉由吸入局部传递至肺的喷雾组合物形式或用于藉由吸入局部传递至肺的干粉组合物形式。

用于吸入的喷雾组合物可(例如)藉由合适液化推进剂的使用调配成自加压包装中传递的水溶液或悬浮液或喷雾剂。

用于藉由吸入局部传递至肺的干粉组合物可(例如)存在于用于吸入器或吹入器的不同初始包装系统(诸如,例如明胶胶囊及滤筒或例如薄片状铝箔的发泡药)中。调配物的包装可适于单位剂量或多剂量传递。在多剂量传递的状况下,可在使用时预先计量或计量送入调配物。因此将干粉吸入器分成三组:(a)单一剂量,(b)多单位剂量及(c)多剂量装置。

干粉调配物一般含有用于吸入本发明的化合物的粉末混合物及诸如乳糖或淀粉的合适粉末基础物(载剂物质)。较佳使用乳糖。各胶囊或滤筒一般可含有介于2 μg 与400 μg 之间的各治疗活性成份。或者,该(等)活性成份可在无赋形剂情况下存在。

有效剂量通常在每天2-2000 mg活性成份的范围中。日剂量可以每天一

或多次治疗、较佳为 1 至 4 次治疗投药。

藉由不以任何方式限制本发明范畴的包括制备实例(中间物 1 至 13)的下列实例(1 至 36)来说明合成本发明的化合物及适合其中使用的中间物。

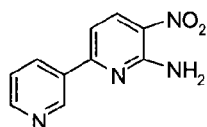
在 200 MHz 下操作的 Varian Mercury 分光光度计上记录 ^1H 核磁共振光谱。使用 Büchi B-540 设备记录熔点。使用配备 Symmetry C18(2.1×100 mm, 3.5 mm)管柱的 Waters 2795 系统获得层析分离。可用使用 ES 离子化及 Waters 996 二极管数组侦测器的 Micromass ZMD 质谱仪。流动相为甲酸(0.46 ml)、氨(0.115 ml)及水(1000 ml)(A)及甲酸(0.4 ml)、氨(0.1 ml)、甲醇(500 ml)及乙腈(500 ml)(B): 起初在 20 min 内自 0% B 至 95% B, 且接着 4 min 为 95% B。两次注射之间的再平衡时间为 5 min。流率为 0.4 ml/min。注射体积为 5 μl 。二极管数组层析在 210 nm 下进行。

制备实例

中间物 1:

3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺

步骤 a:



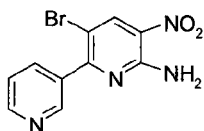
5-硝基-2,3'-联吡啶-6-胺

将烘箱干燥的可再封口 Schlenk 管装上 6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(5 g, 28.81 mmol)、3-吡啶酸(5.31 g, 43.2 mmol)、二恶烷(250 mL)及 2 M 碳酸铯水溶液(43 mL, 86.4 mmol)。使 Schlenk 管经历三个排空-回填氩的循环且添加 1,1'-双(二苯基磷基)二茂铁-二氯化钨(II)二氯甲烷错合物(2.3 g, 2.81 mmol)。在三个新的排空-回填氩循环后, 盖上 Schlenk 管且将其置于 100°C 油浴中。3 h 后, 使混合物冷却, 使其在水与乙酸乙酯之间分溶, 用乙酸乙酯萃取水相两次, 用盐水洗涤有机层, 使其干燥(MgSO_4)且蒸发。将残余物藉由硅胶急骤层析(95:5 二氯甲烷/甲醇)纯化以产生呈固体的标题化合物(4.8 g, 77%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.64 (s, 2H), 7.20-7.25 (d, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 8.32-8.36 (d, 1H), 8.52-8.56 (d, 1H), 8.70-8.74 (m, 1H), 9.22-9.26 (m, 1H).

ESI/MS m/e: 217 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$).

步骤 b:



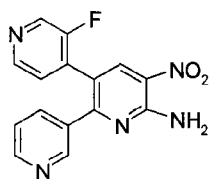
3-溴-5-硝基-2,3'-联吡啶-6-胺

向 5-硝基-2,3'-联吡啶-6-胺(4.8 g, 22.2 mmol)于 DMF(50 mL)中的 0°C 冷却经搅拌溶液中逐份添加 N-溴代琥珀酰亚胺(4.75 g, 26.7 mmol)。在室温下搅拌 16 h 后, 在减压下移除溶剂。用乙酸乙酯溶解粗残余物且将其用饱和碳酸钾水溶液洗涤。用盐水洗涤有机层, 使其干燥(MgSO_4)且蒸发。藉由硅胶急骤层析(95:5 二氯甲烷/甲醇)纯化残余物以产生呈固体的标题化合物(6.6 g, 100%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.60 (s, 2H), 7.40-7.46 (dd, 1H), 8.03-8.09 (m, 1H), 8.67-8.77 (m, 2H), 8.93-9.02 (m, 1H)。

ESI/MS m/e: 295, 297 ($[\text{M}]^+$, $[\text{M}+2]^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_4\text{O}_2$).

步骤 c:



3''-氟-5'-硝基-3,2':3',4''-三联吡啶-6'-胺

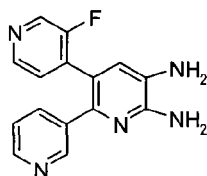
将烘箱干燥的可再封口 Schlenk 管装上 3-溴-5-硝基-2,3'-联吡啶-6-胺(4.51 g, 15.3 mmol)、3-氟-4-(三丁基锡烷基)吡啶(11.8 g, 30.6 mmol)及二甲基甲酰胺(150 mL)。使 Schlenk 管经历三个排空-回填氩的循环, 且添加双(三苯基磷基)-氯化钨(II)(1.1 g, 1.53 mmol)及碘化铜(I)(291 mg, 1.53 mmol)。在三个新的排空-回填氩循环后, 盖上 Schlenk 管且将其置于 160°C 油浴中。3 h

后，蒸发溶剂且用 2 N 盐酸(130 mL)水溶液处理粗残余物 45 分钟。用乙酸乙酯洗涤水溶液且接着用 6 N 氢氧化钠水溶液将其中和。用乙酸乙酯萃取溶液，使其干燥(MgSO₄)且蒸发。藉由硅胶急骤层析(95:5 二氯甲烷/甲醇)纯化残余物以产生呈固体的标题化合物(2.39 g, 51%)。

δ ¹H-NMR (CDCl₃): 7.32-7.39 (m, 1H), 7.47-7.53 (dd, 1H), 7.66-7.72 (m, 1H), 8.43-8.45 (m, 2H), 8.48-8.50 (dd, 1H), 8.52-8.57 (m, 2H)。

ESI/MS m/e: 312 ([M+H]⁺, C₁₅H₁₀FN₅O₂)。

步骤 d:



3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺

在氢气氛下搅拌 3''-氟-5'-硝基-3,2':3',4''-三联吡啶-6'-胺(2.25 g, 7.23 mmol)及 10%披钨碳(0.4 g)于 THF/乙醇 40:60 混合物(100 mL)中的悬浮液。3 h 后，经 Celite[®]过滤混合物且用乙醇洗涤滤饼。蒸发经合并的滤液及洗涤液以产生呈固体的标题化合物(2.01 g, 99%)。

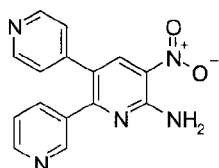
δ ¹H-NMR (CDCl₃): 5.10 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.18-7.30 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 1H), 8.29-8.31 (m, 1H), 8.32-8.34 (m, 1H), 8.35-8.38 (m, 1H), 8.40 (m, 1H)。

ESI/MS m/e: 281 ([M+H]⁺, C₁₅H₁₂FN₅)。

中间物 2:

3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺

步骤 a:



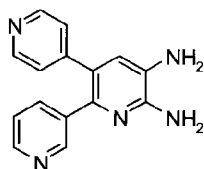
5'-硝基-3,2':3',4''-三联吡啶-6'-胺

依照中间物 1, 步骤 a 中所述的相同程序自 3-溴-5-硝基-2,3'-联吡啶-6-胺(中间物 1-步骤 b, 1.0 g, 3.4 mmol)及 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊-2-基)吡啶(764 mg, 3.73 mmol)获得(220 mg, 22%)。

δ ^1H NMR (DMSO- d_6): 7.17 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.68-7.40 (m, 3H), 7.82 (d, 1H), 8.22 (宽峰 s, 1H), 8.50-8.40 (m, 2H), 8.53 (宽峰 d, 1H), 8.69 (宽峰 s, 1H)。

ESI/MS m/e: 294 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}^{15}\text{H}^{11}\text{N}_5\text{O}_2$)。

步骤 b:



3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺

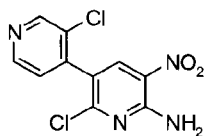
依照中间物 1, 步骤 d 中所述的相同实验方案自 5'-硝基-3,2':3',4''-三联吡啶-6'-胺(220 mg, 0.75 mmol)获得(148 mg, 75%)。

ESI/MS m/e: 264 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5$)。

中间物 3:

3''-氯-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺

步骤 a:



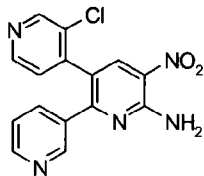
2,3'-二氯-5-硝基-3,4'-联吡啶-6-胺

依照与中间物 1, 步骤 a 中相同的程序, 但使用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊-2-基)-3-氯吡啶将 6-氯-5-碘-3-硝基吡啶-2-胺(中间物 5-步骤 a)转化为呈白色固体的标题化合物(205 mg, 22%)。

δ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.28 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.75 (s, 1H).

ESI/MS m/e: 286 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$).

步骤 b:

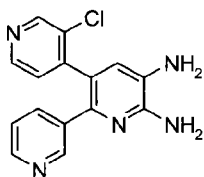


3''-氯-5'-硝基-3,2':3',4''-三联吡啶-6'-胺

依照与中间物 1, 步骤 a 中相同的程序 2,3'-二氯-5-硝基-3,4'-联吡啶-6-胺产生呈浅褐色固体的标题化合物(127 mg, 54%).

ESI/MS m/e: 328 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_5\text{O}_2$).

步骤 c:



3''-氯-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺

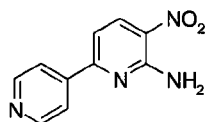
将 3''-氯-5'-硝基-3,2':3',4''-三联吡啶-6'-胺(127 mg, 0.39 mmol)溶解于 EtOH(4.0 mL)及浓 HCl(245 μL)中。将铁金属(109 mg, 1.09 mmol)添加至悬浮液中且将混合物加热至 70 $^\circ\text{C}$ 历时 1 h。接着经 Celite[®] 过滤悬浮液且在真空中移除溶剂。将 NaHCO_3 (20 mL 4% w/w 水溶液)添加至残余物中且用 AcOEt(3 \times 20 mL)萃取水相。有机层经干燥, 过滤且浓缩至干燥以产生标题化合物(52 mg, 45%), 其无需进一步纯化而使用。

ESI/MS m/e: 298 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_5$).

中间物 4:

4,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺

步骤 a:



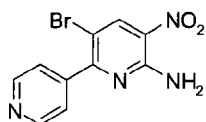
5-硝基-2,4'-联吡啶-6-胺

依照中间物 1, 步骤 a 中所述的程序自 6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(0.2 g, 1.15 mmol)及 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊-2-基)-吡啶(0.308 g, 1.50 mmol)获得(0.240g, 产率 96%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.23-7.27 (d, 1H), 7.87-7.90 (m, 2H), 8.54-8.58 (d, 1H), 8.76-8.79 (m, 2H)。

ESI/MS m/e: 217 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$)。

步骤 b:

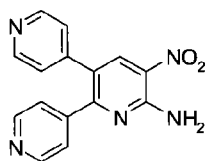


3-溴-5-硝基-2,4'-联吡啶-6-胺

依照中间物 1, 步骤 b 中所述的程序自 5-硝基-2,4'-联吡啶-6-胺(0.240 g, 1.11 mmol)获得(0.246 g, 产率 76%)。

ESI/MS m/e: 295, 297 ($[\text{M}]^+$, $[\text{M}+2]^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_4\text{O}_2$)。

步骤 c:

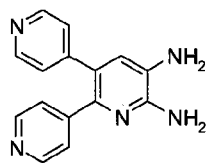


5'-硝基-4,2':3',4''-三联吡啶-6'-胺

依照中间物 1, 步骤 c 中所述的程序自 3-溴-5-硝基-2,4'-联吡啶-6-胺(0.240 g, 0.813 mmol)及 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊-2-基)-吡啶(0.250 g, 1.220 mmol)获得(0.144 g, 产率 60%)。

ESI/MS m/e: 294 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$)。

步骤 d:



4,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺

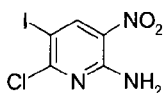
向 5'-硝基-4,2':3',4''-三联吡啶-6'-胺(0.144 g, 0.490 mmol)于乙醇(5 mL)中的溶液中添加 0.300 mL 盐酸及 0.140 g(2.45 mmol)铁。在 90℃下加热混合物 2 h 且蒸发溶剂。在乙酸乙酯与水之间萃取粗混合物。使有机层干燥(MgSO₄)且使溶剂蒸发以产生标题化合物(0.120 g, 产率 93%)。

ESI/MS m/e: 264 ([M+H]⁺, C₁₅H₁₃N₅)。

中间物 5:

3-氯-4,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺

步骤 a:



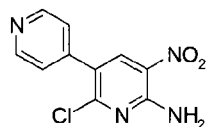
6-氯-5-碘-3-硝基吡啶-2-胺

向 6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(6.3 g, 36.3 mmol)于乙醇(110 mL)中的悬浮液中添加 9.2 g(36.3 mmol)碘及 11.32 g(36.3 mmol)硫酸银。在室温下搅拌粗混合物隔夜且滤出形成的沉淀。藉由急骤层析(1:1 己烷/乙酸乙酯)纯化经分离的固体以产生标题化合物((9.74 g, 产率 88%)。

δ ¹H-NMR (CDCl₃): 1.56 (s, 2H), 8.76 (s, 1H)。

ESI/MS m/e: 300 ([M+H]⁺, C₅H₃ClIN₃O₂)。

步骤 b:



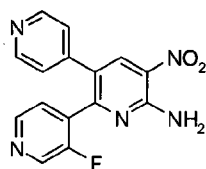
2-氯-5-硝基-3,4'-联吡啶-6-胺

依照中间物 1, 步骤 a 中所述的程序自 6-氯-5-碘-3-硝基吡啶-2-胺(1 g, 3.34 mmol)及 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊-2-基)-吡啶(0.754 g, 3.67

mmol)获得(0.666 g, 产率 80%)。

ESI/MS m/e: 251 ($[M+H]^+$, $C_{10}H_7ClN_4O_2$)。

步骤 c:



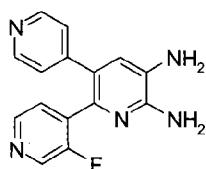
3-氟-5'-硝基-4,2':3',4''-三联吡啶-6'-胺

依照中间物 1, 步骤 a 中所述的程序自 2-氯-5-硝基-3,4'-联吡啶-6-胺 (0.250 g, 1 mmol) 及 3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊-2-基)-吡啶 (0.445 g, 2 mmol) 获得 (0.214 g, 产率 69%)。

δ 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.24 (s, 2H), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.51-8.57 (m, 3H)。

ESI/MS m/e: 312 ($[M+H]^+$, $C_{15}H_{10}FN_5O_2$)。

步骤 d:



3-氟-4,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺

依照中间物 1, 步骤 d 中所述的程序自 3-氟-5'-硝基-4,2':3',4''-三联吡啶-6'-胺 (0.215 g, 0.69 mmol) 获得 (0.183 g, 产率 94%)。

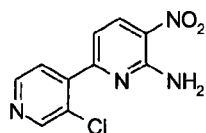
δ 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.26 (s, 4H), 7.00-7.05 (m, 3H), 7.37-7.43 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.40-8.48 (m, 3H)。

ESI/MS m/e: 282 ($[M+H]^+$, $C_{15}H_{12}FN_5$)。

中间物 6:

3-氟-4,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺

步骤 a:



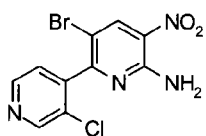
3'-氯-5-硝基-2,4'-联吡啶-6-胺

依照与中间物 1，步骤 a 中相同的程序，但使用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊-2-基)-3-氯吡啶，将 6-氯-3-硝基吡啶-2-胺转化为呈白色固体的标题化合物(2.14 g, 99%)。

δ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.15 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.73 (s, 1H)。

ESI/MS m/e: 251 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O}_2$)。

步骤 b:



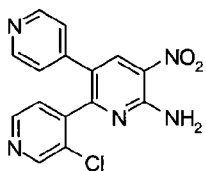
3-溴-3'-氯-5-硝基-2,4'-联吡啶-6-胺

依照与中间物 1，步骤 b 中相同的程序，3'-氯-5-硝基-2,4'-联吡啶-6-胺产生呈浅褐色固体的标题化合物(2.04 g, 93%)。

δ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.25 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.74 (d, 1H)。

ESI/MS m/e: 328, 330 ($[\text{M}]^+$, $[\text{M}+2]^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrClN}_4\text{O}_2$)。

步骤 c:



3-氯-5'-硝基-4,2':3',4''-三联吡啶-6'-胺

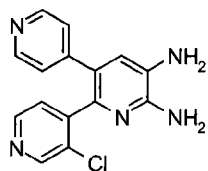
依照与中间物 1，步骤 a 中相同的程序，但使用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊-2-基)吡啶将 3-溴-3'-氯-5-硝基-2,4'-联吡啶-6-胺转化为呈浅黄色固体的标题化合物(0.84 g, 85%)。

δ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.03 (宽 d, 2H), 7.25 (d, 1H), 8.51 (宽 d, 2H), 8.55 (d,

1H), 8.57 (s, 1H), 8.59 (s, 1H)。

ESI/MS m/e: 328 ([M+H]⁺, C₁₅H₁₀ClN₅O₂)。

步骤 d:



3-氯-4,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺

依照与中间物 1，步骤 d 中相同的程序，3-氯-5'-硝基-4,2':3',4''-三联吡啶-6'-胺产生呈白色固体的标题化合物(0.78 g, >99%)。

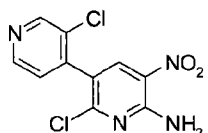
δ ¹H NMR (DMSO): 5.14 (宽 s, 2H), 5.94 (宽 s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.95 (宽 d, 2H), 7.32 (d, 1H), 8.33 (宽 d, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.46 (s, 1H)。

ESI/MS m/e: 298 ([M+H]⁺, C₁₅H₁₂ClN₅)。

中间物 7:

3''-氯-4,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺

步骤 a:

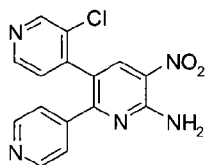


2,3'-二氯-5-硝基-3,4'-联吡啶-6-胺

依照中间物 3，步骤 a 中所述的程序自 6-氯-5-碘-3-硝基吡啶-2-胺(0.3 g, 1 mmol)及 3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊-2-基)-吡啶(0.311 g, 1.3 mmol)获得(0.118 g, 产率 41%)。

ESI/MS m/e: 285 ([M+H]⁺, C₁₀H₆Cl₂N₄O₂)。

步骤 b:



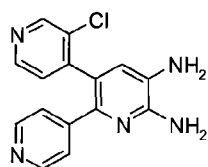
3''-氯-5'-硝基-4,2':3',4''-三联吡啶-6'-胺

依照中间物 1，步骤 a 中所述的程序自 2,3'-二氯-5'-硝基-3,4'-联吡啶-6-胺(0.120 g, 0.42 mmol)4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊-2-基)-吡啶(0.130 g, 0.63 mmol)获得(0.130 g, 产率 99%)。

$\delta^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.24 (s, 2H), 7.12-7.23 (m, 3H), 7.40-7.64 (m, 1H), 8.48-8.57 (m, 2H), 8.61 (s, 1H)。

ESI/MS m/e: 328 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_5\text{O}_2$)。

步骤 c:

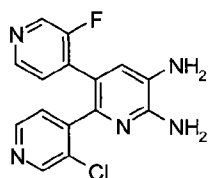


3''-氯-4,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺

依照中间物 4，步骤 d 中所述的程序自 3''-氯-5'-硝基-4,2':3',4''-三联吡啶-6'-胺(0.145 g, 0.443 mmol)获得(0.082 g, 产率 62%)。

ESI/MS m/e: 298 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_5$)。

中间物 8:



3-氯-3''-氟-4,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺

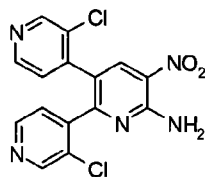
依照与中间物 1，步骤 c 中相同的程序自 3-溴-3'-氯-5-硝基-2,4'-联吡啶-6-胺(中间物 6-步骤 b)及 3-氟-4-(三丁基锡烷基)吡啶获得白色固体(24%)。

ESI/MS m/e: 316 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClFN}_5$)。

中间物 9:

3,3''-二氯-4,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺

步骤 a:

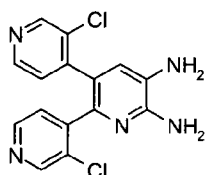


3,3''-二氯-5'-硝基-4,2':3',4''-三联吡啶-6'-胺

依照中间物 1, 步骤 a 中所述的程序自 6-氯-5-碘-3-硝基吡啶-2-胺(0.3 g, 1 mmol)及 3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊-2-基)-吡啶(0.311 g, 1.3 mmol)获得(0.034 g, 产率 10%)。

ESI/MS m/e: 362 ($[M+H]^+$, $C_{15}H_9Cl_2N_5O_2$).

步骤 b:



3,3''-二氯-4,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺

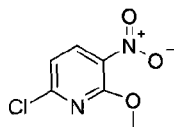
依照中间物 4, 步骤 d 中所述的程序自 3,3''-二氯-5'-硝基-4,2':3',4''-三联吡啶-6'-胺(0.045 g, 0.123 mmol)获得(0.029 g, 产率 72%)。

ESI/MS m/e: 332 ($[M+H]^+$, $C_{15}H_{11}Cl_2N_5$).

中间物 10:

2-(1,3-恶唑-2-基)-3,4'-联吡啶-5,6-二胺

步骤 a:



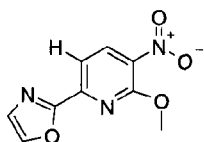
6-氯-2-甲氧基-3-硝基吡啶

于 0℃ 下在氩气氛下将二甲苯(100 mL)中的甲醇(3.3 g, 103 mmol)逐滴添加至氢氧化钠(于矿物油中 60%, 2.72 g, 113 mmol)于二甲苯(300 mL)中的经搅拌悬浮液中。20 分钟后, 逐滴添加二甲苯(300 mL)中的 2,6-二氯-3-硝基吡啶(20.0 g, 103 mmol)接着将反应温至周围温度且搅拌隔夜。接着添加水(200

mL)且分离两相。用水及盐水洗涤有机层,使其干燥(MgSO_4)且蒸发。藉由急骤层析(10:1 己烷/乙酸乙酯)纯化残余物以产生呈白色固体的标题化合物(15.3 g, 产率 78%)。

$\delta^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4.10 (s, 3H), 7.05 (d, 1H), 8.28 (d, 1H)。

步骤 b:



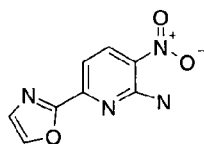
2-甲氧基-3-硝基-6-(1,3-恶唑-2-基)吡啶

将烘箱干燥的可再封口 Schlenk 管装上 6-氯-2-甲氧基-3-硝基吡啶(0.50 g, 2.6 mmol)、2-三丁基锡烷基恶唑(1.20 g, 3.4 mmol)及 1,4-二恶烷(10 mL)且接着使其经历若干排空-回填氩的循环。接着添加肆(三苯基膦)钼(0.18 g, 0.16 mmol)且在三个新的排空-回填氩的循环后,密封 Schlenk 管且搅拌混合物且在油浴中将其加热至 110°C 。搅拌隔夜后,添加水及乙酸乙酯且用水洗涤有机层,使其干燥(MgSO_4)且蒸发。藉由急骤层析(2:1 己烷/乙酸乙酯)纯化残余物以产生呈黄色固体的标题化合物(0.38 g, 产率 67%)。

$\delta^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4.24 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.40 (d, 1H)。

ESI/MS m/e: 222 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4$)。

步骤 c:



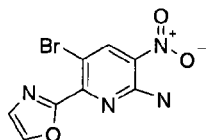
3-硝基-6-(1,3-恶唑-2-基)吡啶-2-胺

在密封管中伴随搅拌将 2-甲氧基-3-硝基-6-(1,3-恶唑-2-基)吡啶(0.187 g, 0.85 mmol)于氨水(32%, 5 mL)中的悬浮液加热至 100°C 。2.5 小时后,使混合物冷却且过滤沉淀且用水洗涤的且接着使其在真空中干燥以产生呈黄色固体的标题化合物(0.134 g, 77%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 7.41 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.53 (d, 1H).

ESI/MS m/e : 207 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3$).

步骤 d:



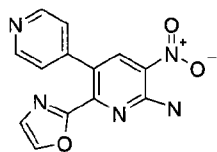
5-溴-3-硝基-6-(1,3-恶唑-2-基)吡啶-2-胺

在 0°C 下向 3-硝基-6-(1,3-恶唑-2-基)吡啶-2-胺(0.127 g, 0.62 mmol)于二甲基甲酰胺(3 mL)中的经搅拌溶液中添加 N-溴代琥珀酰亚胺(0.115 g, 0.65 mmol)且将混合物温至室温。3 天后, 添加另外的 N-溴代琥珀酰亚胺(0.058 g, 0.33 mmol)且继续搅拌 3 小时。将溶液倒至水中且过滤沉淀, 将其用水洗涤且干燥以产成呈黄色固体的标题化合物(0.18 g, 70%)。

δ $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 7.56 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.68 (s, 1H)。

ESI/MS m/e : 285/287 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrN}_4\text{O}_3$).

步骤 e:



5-硝基-2-(1,3-恶唑-2-基)-3,4'-联吡啶-6-胺

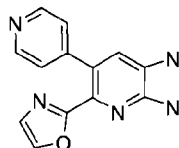
将烘箱干燥的 Schlenk 管装上 5-溴-3-硝基-6-(1,3-恶唑-2-基)吡啶-2-胺(0.141 g, 0.49 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊-2-基)吡啶(0.203 g, 0.99 mmol)、二恶烷(5 mL)及 2 M 碳酸铯水溶液(0.74 mL, 1.48 mmol)。使 Schlenk 管经历三个排空-回填氩的循环且添加 1,1'-双(二苯基磷基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷错合物 $[\text{PdCl}_2\text{dppf}.\text{DCM}]$ (0.024 g, 0.03 mmol)。三个新的排空-回填氩循环后, 密封 Schlenk 管且搅拌混合物且在油浴中将其加热至

95°C。20 小时后，使混合物冷却且在 2 M 盐酸水溶液与乙酸乙酯之间分溶。经由 Celite[®] 过滤水相且用固体氢氧化钠将 pH 值调节至 5-6。使悬浮液在冰浴中冷却且过滤沉淀，将其用水洗涤且干燥以产成呈黄色固体的标题化合物 (0.090 g, 65%)。

δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 7.24 (d, 2H), 7.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.52 (d, 2H)。

ESI/MS m/e: 284 ([M+H]⁺, C₁₃H₉N₅O₃)。

步骤 f:



2-(1,3-恶唑-2-基)-3,4'-联吡啶-5,6-二胺

将 5-硝基-2-(1,3-恶唑-2-基)-3,4'-联吡啶-6-胺 (0.089 g, 0.31 mmol) 及披钨碳 (10%, 20 mg) 于乙醇 (15 mL) 中的悬浮液置于氢气气氛下且在室温下搅拌。3 小时后，经 Celite[®] 过滤混合物且蒸发滤液。用乙醚湿磨产生呈浅橙色固体的标题化合物 (0.077 g, 97%)。

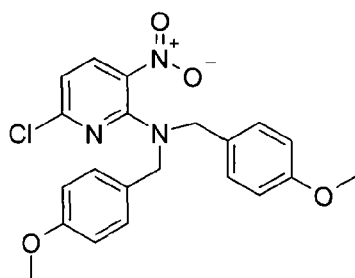
δ ¹H-NMR (CDCl₃): 6.87 (s, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 8.56 (d, 2H)。

ESI/MS m/e: 254 ([M+H]⁺, C₁₃H₁₁N₅O)。

中间物 11:

3'-氟-2-(1,3-恶唑-2-基)-3,4'-联吡啶-5,6-二胺

步骤 a:



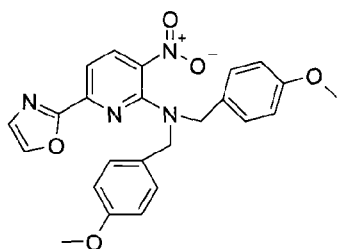
6-氯-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)-3-硝基吡啶-2-胺

经 20 分钟将 N,N-双(4-甲氧基苯甲基)胺(7.79 g, 30.3 mmol)及三乙胺(2.89 g, 28.6 mmol)于氯仿(20 mL)中的溶液添加至 2,6-二氯-3-硝基吡啶(5.0 g, 26.0 mmol)于氯仿(25 mL)中的冷的(冰浴)、经搅拌溶液中。将混合物温至室温且搅拌隔夜。蒸发溶剂且使混合物在乙酸乙酯与水之间分溶。用盐水洗涤有机层, 使其干燥(MgSO₄)且蒸发以产生油。将混合物吸收于二氯甲烷(120 mL)中且添加聚合物负载型异氰酸酯树脂(1.6 mmol/g, 8.0 g)且在室温下振荡混合物 2 天。过滤混合物且使滤液蒸发以产生呈浅黄色油的标题化合物(10.7 g, 100%)。

δ ¹H-NMR (CDCl₃): 3.78 (s, 6H), 4.51 (s, 4H), 6.68 (d, 2H), 6.80 (d, 4H), 8.23 (d, 4H), 8.02 (d, 1H)。

ESI/MS m/e: 414 ([M+H]⁺, C₂₁H₂₀ClN₃O₄)。

步骤 b:



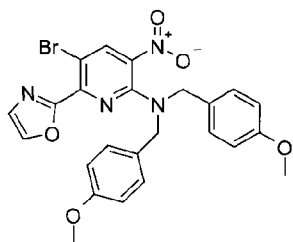
2-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)-3-硝基-6-(1,3-恶唑-2-基)吡啶

依照制备 10, 步骤 b 中所述的程序自 6-氯-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)-3-硝基吡啶-2-胺及 2-三丁基锡烷基恶唑获得(79%)。

δ ¹H-NMR (CDCl₃): 3.79 (s, 6H), 4.60 (s, 4H), 6.80 (d, 4H), 7.10 (d, 4H), 7.34 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.20 (d, 1H)。

ESI/MS m/e: 447 ([M+H]⁺, C₂₄H₂₂N₄O₅)。

步骤 c:



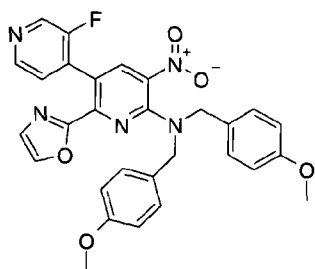
4-溴-2-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)-3-硝基-6-(1,3-恶唑-2-基)吡啶

依照制备 10, 步骤 d 中所述的程序自 2-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)-3-硝基-6-(1,3-恶唑-2-基)吡啶及 N-溴代琥珀酰亚胺获得(52%)。

δ 1H-NMR (DMSO-d₆): 3.69 (s, 6H), 4.59 (s, 4H), 6.83 (d, 4H), 7.12 (d, 4H), 7.58 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.51 (s, 1H)。

ESI/MS m/e: 525/527 ([M+H]⁺, C₂₄H₂₁BrN₄O₅)。

步骤 d:

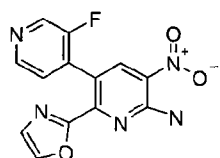


2-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)-4-(3-氟吡啶-4-基)-3-硝基-6-(1,3-恶唑-2-基)吡啶

将烘箱干燥的 Schlenk 管装上 4-溴-2-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)-3-硝基-6-(1,3-恶唑-2-基)吡啶(5.47 g, 10.4 mmol)、3-氟-4-(三丁基锡烷基)吡啶(5.22 g, 13.5 mmol)及二甲基甲酰胺(82 mL)。使 Schlenk 管经历三个排空-回填氩的循环, 且添加双(三苯基磷基)-氯化钨(II)(0.365 g, 0.52 mmol)及碘化铜(I)(0.198 g, 1.04 mmol)。三个新的排空-回填氩循环后, 密封 Schlenk 管且搅拌混合物且在油浴中将其加热至 160℃。20 小时后, 使混合物冷却且使溶剂蒸发。将残余物溶解于甲醇及乙酸乙酯的混合物中, 经 Celite[®] 塞过滤且蒸发。藉由急骤层析(6:1 己烷/乙酸乙酯至己烷/乙酸乙酯)纯化产生呈固体的标题化合物(4.07 g, 72%)。

ESI/MS m/e: 542 ([M+H]⁺, C₂₉H₂₄FN₅O)。

步骤 e:



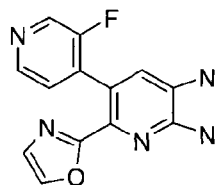
3'-氟-5-硝基-2-(1,3-恶唑-2-基)-3,4'-联吡啶-6-胺

在周围温度下搅拌 2-N,N-双(4-甲氧基苯甲基)-4-(3-氟吡啶-4-基)-3-硝基-6-(1,3-恶唑-2-基)吡啶(0.15 g, 0.37 mmol)于二氯甲烷(2 mL)及三氟乙酸(2 mL)中的溶液隔夜。使溶剂蒸发且接着用 4%碳酸氢钠水溶液中中和混合物。用乙酸乙酯萃取形成的固体且用水、盐水洗涤有机层，使其干燥(MgSO₄)且蒸发以产生呈黄色固体的标题化合物(0.11 g, 67%)。

δ ¹H-NMR (CDCl₃): 7.21 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.51 (m, 3H)。

ESI/MS m/e: 302 ([M+H]⁺, C₁₃H₈FN₅O₃)。

步骤 f:



3'-氟-2-(1,3-恶唑-2-基)-3,4'-联吡啶-5,6-二胺

依照制备 10，步骤 f 中所述的程序藉由经披钨碳氢化自 3'-氟-5-硝基-2-(1,3-恶唑-2-基)-3,4'-联吡啶-6-胺获得(93%)。

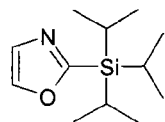
δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 5.42 (s, 2H), 6.07 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.39 (m, 2H)。

ESI/MS m/e: 272 ([M+H]⁺, C₁₃H₁₀FN₅O)。

中间物 12:

2-(1,3-恶唑-5-基)-3,4'-联吡啶-5,6-二胺

步骤 a:



2-三异丙基硅烷基恶唑

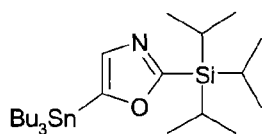
于-78℃下在氩下经 30 分钟将正丁基锂(己烷中 1.6 M, 76 mL, 190 mmol)逐滴添加至恶唑(12.0 g, 174 mmol)于乙醚(400 mL)中的经搅拌溶液中。将溶

液在-78℃下搅拌 60 分钟且接着经 30 分钟逐滴添加三氟甲磺酸三异丙基硅烷基酯(46.3 mL, 172 mmol)。将反应混合物缓慢温至室温且搅拌隔夜。使混合物在真空中浓缩且将残余物溶解于己烷中且使其在用 8:1 己烷/乙酸乙酯溶离情况下经硅胶垫过滤。浓缩产生呈无色油状的标题化合物(36.0 g, 93%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.12 (d, 18H), 1.37 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.81 (d, 1H)。

步骤 b:

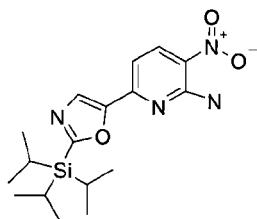
5-三丁基锡烷基-2-三异丙基硅烷基-恶唑



于-78℃下在氩下经(约)30分钟将第三丁基锂(正戊烷中 1.7 M, 8.4 mL, 14.3 mmol)添加至 2-三异丙基硅烷基恶唑(3 g, 13 mmol)于四氢呋喃(75 mL)中的经搅拌溶液中。使溶液在-78℃下搅拌 20 分钟且接着经 20 分钟添加三丁基氯化锡(5.2 mL, 19.5 mmol)。将反应混合物温至室温且再搅拌 16 小时。用乙酸乙酯稀释反应, 将其用水洗涤且使有机层经干燥(MgSO_4)且在减压下浓缩。将粗产物溶解于正戊烷中, 经 Celite[®]过滤且使溶剂蒸发从而以定量产率产生呈浅黄色油状残余物的标题化合物, 其可无需进一步纯化用于下一步骤中。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.12 (d, 18H), 1.38 (m, 3H), 1.42 (d, 9H), 1.52-1.95 (m, 18H) 7.22 (s, 1H)。

步骤 c:



3-硝基-6-(2-三异丙基硅烷基-1,3-恶唑-5-基)吡啶-2-胺

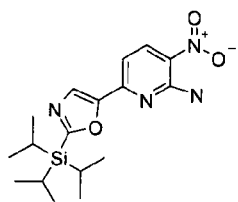
依照制备 10, 步骤 b 中所述的程序自 6-溴-3-硝基吡啶-2-胺及 5-三丁基

锡烷基-2-三异丙基硅烷基恶唑获得(80%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.17 (d, 18H), 1.43 (m, 3H), 7.11 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.48 (d, 1H)。

ESI/MS m/e: 363 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si}$)。

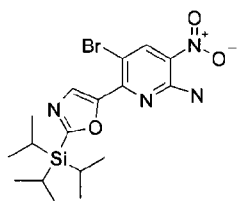
步骤 c: (替代方法)



3-硝基-6-(2-三异丙基硅烷基-1,3-恶唑-5-基)吡啶-2-胺

依照制备 10, 步骤 b 中所述的程序自 6-氯-3-硝基吡啶-2-胺及 5-三丁基锡烷基-2-三异丙基硅烷基恶唑获得(67%)。

步骤 d:



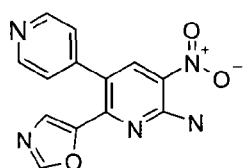
5-溴-3-硝基-6-(2-三异丙基硅烷基-1,3-恶唑-5-基)吡啶-2-胺

依照制备 10, 步骤 d 中所述的程序自 3-硝基-6-(2-三异丙基硅烷基-1,3-恶唑-5-基)吡啶-2-胺及 N-溴代琥珀酰亚胺获得(88%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.17 (d, 18H), 1.45 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 8.68 (s, 1H)。

ESI/MS m/e: 441/443 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{Si}$)。

步骤 e:



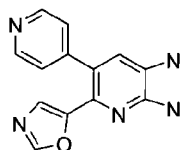
5-硝基-2-(1,3-恶唑-5-基)-3,4'-联吡啶-6-胺

依照制备 10, 步骤 e 中所述的程序自 5-溴-3-硝基-6-(2-三异丙基硅烷基-1,3-恶唑-5-基)吡啶-2-胺及 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊-2-基)吡啶获得 (74%)。

$\delta^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.15 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.62 (d, 2H)。

ESI/MS m/e: 284 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_3$)。

步骤 f:



2-(1,3-恶唑-5-基)-3,4'-联吡啶-5,6-二胺

依照制备 10, 步骤 f 中所述的程序藉由经披钨碳氢化自 5-硝基-2-(1,3-恶唑-5-基)-3,4'-联吡啶-6-胺获得(82%)。

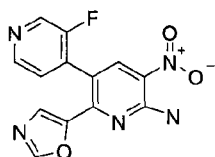
$\delta^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 5.26 (s, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.16 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.52 (m, 2H)。

ESI/MS m/e: 254 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$)。

中间物 13

3'-氟-2-(1,3-恶唑-5-基)-3,4'-联吡啶-5,6-二胺

步骤 a:



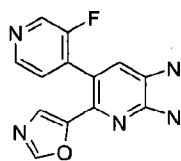
3'-氟-5-硝基-2-(1,3-恶唑-5-基)-3,4'-联吡啶-6-胺

依照制备 11, 步骤 d 中所述的程序自 5-溴-3-硝基-6-(2-三异丙基硅烷基-1,3-恶唑-5-基)吡啶-2-胺及 3-氟-4-(三丁基锡烷基)吡啶获得(18%)。

$\delta^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.30 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.52 (m, 2H)。

ESI/MS m/e: 302 ([M+H]⁺, C₁₃H₈FN₅O₃).

步骤 b:



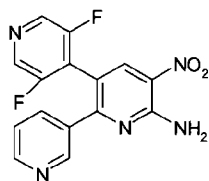
3'-氟-2-(1,3-恶唑-5-基)-3,4'-联吡啶-5,6-二胺

依照制备 10, 步骤 f 中所述的程序藉由披钨碳氢化自 3'-氟-5-硝基-2-(1,3-恶唑-5-基)-3,4'-联吡啶-6-胺获得(89%)。

ESI/MS m/e: 272 ([M+H]⁺, C₁₃H₁₀FN₅O).

中间物 14

步骤 a:



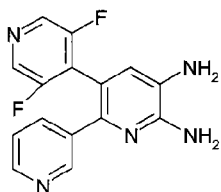
3'',5''-二氟-5'-硝基-3,2':3',4''-三联吡啶-6'-胺

于 150°C 下在 Biotage 引发剂微波合成仪(Initiator Microwave Synthesizer)中加热 3-溴-5-硝基-2,3'-联吡啶-6-胺(中间物 1, 步骤 b, 1 g, 3.39 mmol)、3,5-二氟-4-三丁基锡烷基吡啶(1.5 g, 3.71 mmol)、双(三苯基膦基)氯化钨(II)(0.24 g, 0.34 mmol)及碘化铜(I)(0.13 g, 0.68 mmol)于二恶烷(15 mL)中的混合物。

经 Celite[®] 过滤混合物且用二恶烷洗涤滤饼。蒸发溶剂且藉由硅胶急骤层析(95:5 二氯甲烷/甲醇)纯化粗残余物以产生呈黄色固体的标题化合物(1.07 g, 95%)。

ESI/MS m/e: 330 ([M+H]⁺, C₁₅H₉F₂N₅O₂).

步骤 b:



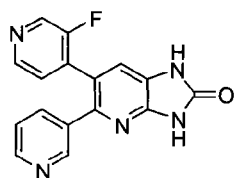
3'',5''-二氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺

在 2.76 巴的氢气氛下搅拌 3'',5''-二氟-5'-硝基-3,2':3',4''-三联吡啶-6'-胺 (0.2 g, 0.608 mmol) 及 10% 披钨碳 (0.04 g) 于 THF/乙醇 40:60 混合物 (8 mL) 中的悬浮液。12 h 后, 经 Celite® 过滤混合物且用乙醇及 THF 洗涤滤饼。蒸发经合并的滤液及洗涤液以产生呈固体的标题化合物 (0.180 g, 99%)。

ESI/MS m/e: 300 ($[M+H]^+$, $C_{15}H_{11}F_2N_5$)。

实例

实例 1



6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

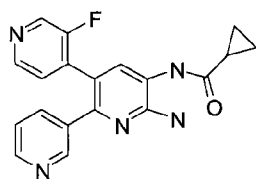
向 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺 (中间物 1, 158 mg, 0.56 mmol) 于 THF (5 mL) 中的溶液中相继添加 Et_3N (156 μ L, 1.12 mmol) 及 羰基二咪唑 (182 mg, 1.12 mmol)。将反应混合物加热至回流历时 4 h 且接着在减压下移除溶剂。所得粗油状物经急骤层析 ($CH_2Cl_2/EtOH/$ 含水 NH_3 60:8:1 至 40:8:1) 接着逆相层析 (H_2O 中 0% CH_3CN 至 H_2O 中 25% CH_3CN) 产生呈白色固体的标题化合物 (29 mg, 17%)。

δ^1H-NMR ($DMSO-d_6$): 7.27 (dd, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.59 (dt, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.42 (m, 3H), 11.18 (s, 1H), 11.70 (s, 1H)。

ESI/MS m/e: 308 ($[M+H]^+$, $C_{16}H_{10}FN_5O$)。

实例 2

步骤 a:

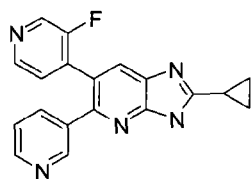


N-(6'-氨基-3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)环丙烷甲酰胺

向 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.2 g, 0.71 mmol)于吡啶(2 mL)中的溶液中添加 0.071 mL(0.78 mmol)环丙酰基羰基氯。在 80℃下加热混合物 4 h 且蒸发溶剂。在乙酸乙酯与水之间萃取粗混合物,使有机层干燥(MgSO₄)且蒸发。藉由硅胶急骤层析(90:10 二氯甲烷/甲醇)纯化残余物以产生标题化合物(0.202 g, 产率 82%)。

ESI/MS m/e: 350 ([M+H]⁺, C₁₉H₁₆FN₅O)。

步骤 b:

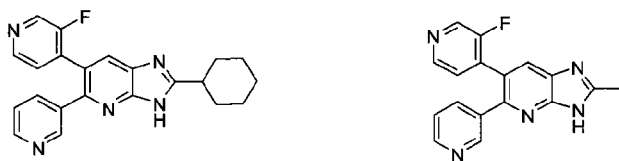


2-环丙基-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

于 130℃下在密封管中加热 N-(6'-胺基-3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)环丙烷甲酰胺(0.2 g, 0.58 mmol)于乙酸(2.5 mL)中的溶液 16 h。使溶剂蒸发且添加水(1 mL)且用 4%碳酸氢钠水溶液中中和溶液且用乙酸乙酯将其萃取。用盐水洗涤有机层,使其干燥(MgSO₄)且蒸发。藉由硅胶急骤层析(100:8:1 二氯甲烷/甲醇/NH₃)纯化残余物以产生标题化合物(0.024 g, 产率 12%)。

ESI/MS m/e: 332 ([M+H]⁺, C₁₉H₁₄FN₅)。

实例 3 及实例 4

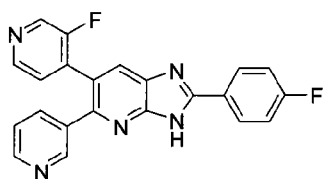


2-环己基-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶及 6-(3-氟吡啶-4-基)-2-甲基-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

依照与实例 2 中相同的程序,但使用环己甲酰氯。藉由急骤层析(CH₂Cl₂/iPrOH 98:2 至 65:35)最后纯化残余物产生呈浅黄色固体的 2-环己基-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(实例 3)(134 mg, 51%): δ¹H-NMR (CDCl₃): 1.28-1.66 (m, 4H), 1.71-1.98 (m, 4H), 2.15 (宽 d,

2H), 7.36 (ddd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.82 (dt, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.51 (宽 d, 1H), ESI/MS m/e: 374 ($[M+H]^+$, $C_{22}H_{20}FN_5$), 及呈白色固体的 6-(3-氟吡啶-4-基)-2-甲基-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(实例4)(90 mg, 42%) δ 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.69 (s, 3H), 7.36 (ddd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.82 (dt, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.50 (宽 d, 1H)。ESI/MS m/e: 306 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}FN_5$)。

实例 5



2-(4-氟苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

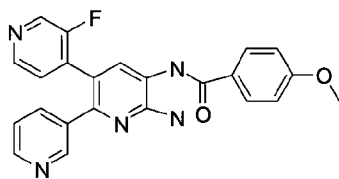
将 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 158 mg, 0.56 mmol)、4-氟苯甲酰氯(73.0 μ L, 0.62 mmol)及吡啶(约 4 mL)置于密封管中。起初在 140 $^{\circ}C$ 下加热溶液 48 h 且随后在 160 $^{\circ}C$ 下再加热 48 h。接着将反应混合物冷却至室温, 在真空中移除吡啶且藉由急骤管柱层析(CH_2Cl_2 /EtOH, 95:5)纯化粗油状物以产生呈白色固体的标题化合物(141 mg, 65%)。

δ 1H -NMR ($DMSO-d_6$): 6.89 (t, 1H), 7.06 (t, 2H), 7.26 (dd, 1H), 7.56 (dt, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.96 (dd, 2H), 8.14 (dd, 1H), 8.18 (宽 d, 1H), 8.25 (宽 s, 1H)。

ESI/MS m/e: 386 ($[M+H]^+$, $C_{22}H_{13}F_2N_5$)。

实例 6

步骤 a:



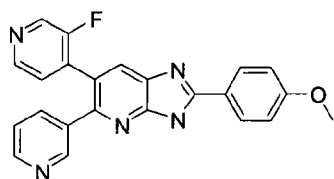
N-(6'-氨基-3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)-4-甲氧基苯甲酰胺

向 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.1 g, 0.36 mmol)于吡

啉(2 mL)中的溶液中添加 4-甲氧基苯甲酰氯(0.066 g, 0.39 mmol)。在室温下搅拌混合物隔夜且使溶剂蒸发。添加二氯甲烷(1.6 mL)及三-(2-氨基乙基)胺基聚苯乙烯(0.180 g, 0.72 mmol)且在室温下搅拌混合物 1 h。过滤树脂且用二氯甲烷将其洗涤两次。合并滤液且蒸发溶剂以产生标题化合物(0.172 g), 其无需进一步纯化而用于下一步骤中。

ESI/MS m/e: 416 ($[M+H]^+$, $C_{23}H_{18}FN_5O_2$)。

步骤 b:

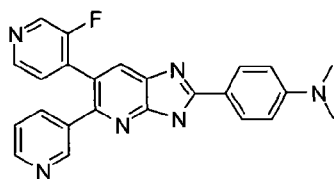


6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(4-甲氧基苯基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
依照实例 2, 步骤 b 中所述的程序自 N-(6'-氨基-3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)-4-甲氧基苯甲酰胺获得(0.039 g, 产率 28%)。

δ 1H -NMR ($CDCl_3$): 3.93 (s, 3H), 7.09-7.14 (d, 2H), 7.08-7.36 (m, 4H), 7.48-7.52 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.21-8.25 (d, 2H), 8.42-8.48 (m, 1H), 8.54-8.62 (m, 1H), 9.42-9.46 (m, 1H)。

ESI/MS m/e: 398 ($[M+H]^+$, $C_{23}H_{16}FN_5O$)。

实例 7



N-{4-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯基}-N,N-二甲基胺

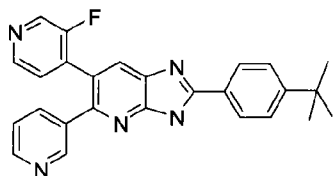
依照实例 6 中所述的程序自 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.1 g, 0.356 mmol)及 4-(二甲基胺基)苯甲酰氯(0.072 g, 0.391 mmol)获得(0.020 g, 产率 14%)。

δ 1H -NMR ($CDCl_3$): 3.10 (s, 6H), 6.81-6.85 (d, 2H), 7.21-7.30 (m, 4H),

7.62-7.66 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.04-8.09 (d, 2H), 8.37-8.42 (m, 1H), 8.53-8.55 (m, 1H), 8.65-8.70 (m, 1H)。

ESI/MS m/e: 411 ($[M+H]^+$, $C_{24}H_{19}FN_6$)。

实例 8



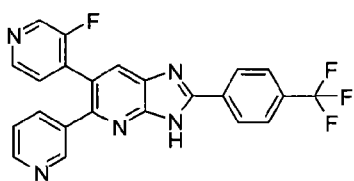
6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(4-第三丁基苯基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

依照实例 6 中所述的程序自 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.1 g, 0.356 mmol)及 4-第三丁基苯甲酰氯(0.072 g, 0.391 mmol)获得(0.050 g, 产率 33%)。

δ 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.41 (s, 9H), 7.16-7.37 (m, 2H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.61-7.65 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.24-8.28 (d, 2H), 8.43-8.49 (m, 2H), 8.66-8.68 (m, 1H), 9.54 (bs, 1H)。

ESI/MS m/e: 424 ($[M+H]^+$, $C_{26}H_{22}FN_5$)。

实例 9



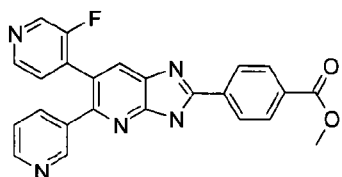
6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

依照与实例 2 中相同的程序, 但使用 4-(三氟甲基)苯甲酰氯获得呈白色固体的标题化合物(172 mg, 57%)。

δ 1H -NMR ($CDCl_3$): 7.21 (dd, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.46 (宽 d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.47 (d, 2H), 8.52 (宽 s, 2H), 8.67 (宽 d, 1H), 8.68 (s, 1H), 9,80 (宽 s, 1H)。

ESI/MS m/e: 436 ($[M+H]^+$, $C_{23}H_{13}F_4N_5$).

实例 10



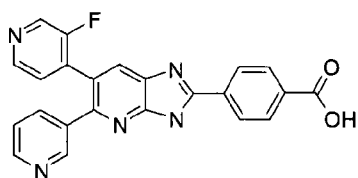
4-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯甲酸甲酯

依照实例 6 中所述的程序自 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.1 g, 0.356 mmol)及 4-(氯羰基)苯甲酸甲酯(0.078 g, 0.391 mmol)获得(0.047 g, 产率 31%)。

δ 1H -NMR (DMSO- d_6): 3.90 (s, 3H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.68-7.74 (m, 2H), 8.14-8.24 (m, 3H), 8.40-8.51 (m, 4H)。

ESI/MS m/e: 426 ($[M+H]^+$, $C_{24}H_{16}FN_5O_2$).

实例 11



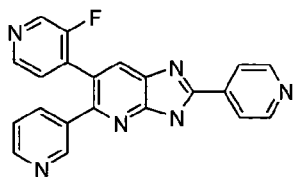
4-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯甲酸

向 4-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯甲酸甲酯(实例 10, 0.041 g, 0.097 mmol)于 THF/乙醇 1:1 混合物(1.2 mL)中的溶液中添加 2 N 氢氧化钠水溶液(0.1 mL)。在 60℃ 下加热混合物 3 h 且接着用 2 N 盐酸水溶液将其中和。使溶剂蒸发且藉由硅胶急骤层析(78:10:10:2 二氯甲烷/乙醇/乙酸乙酯/乙酸)纯化粗混合物以产生标题化合物(0.013 g, 产率 31%)。

δ 1H -NMR (DMSO- d_6): 7.31-7.37 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.68-7.74 (m, 2H), 8.09-8.13 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.30-8.35 (d, 2H), 8.47-8.51 (m, 3H)。

ESI/MS m/e: 412 ($[M+H]^+$, $C_{23}H_{14}FN_5O_2$).

实例 12



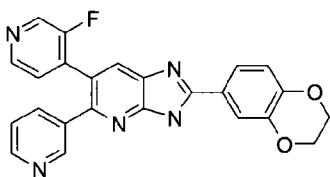
6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

依照实例 6 中所述的程序自 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.1 g, 0.356 mmol)及异烟碱酰氯(0.070 g, 0.391 mmol)获得(0.070 g, 产率 53%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.24-7.34 (m, 3H), 7.65-7.69 (m, 1H), 8.12-8.20 (m, 3H), 8.38-8.44 (m, 2H), 8.53-8.55 (m, 1H), 8.68-8.70 (m, 1H), 8.79-8.82 (m, 2H)。

ESI/MS m/e: 369 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{FN}_6$)。

实例 13



2-(2,3 二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

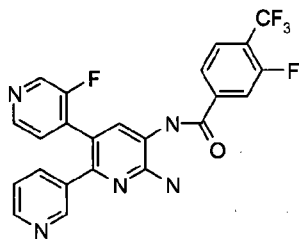
依照实例 6 中所述的程序自 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.1 g, 0.356 mmol)及 2,3 二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-羰基氯(0.078 g, 0.391 mmol)获得(0.027 g, 产率 18%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4.37 (s, 4H), 7.05-7.34 (m, 4H), 7.36-7.43 (d, 1H), 7.82-7.87 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.42-8.49 (m, 2H), 8.66-8.69 (m, 1H), 9.64 (s, 1H)。

ESI/MS m/e: 426 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_2$)。

实例 14

步骤 a:

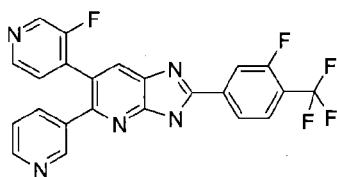


N-(6'-氨基-3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)-3-氟-4-甲基苯甲酰胺

向 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.2 g, 0.71 mmol)于吡啶(2 mL)中的溶液中添加 0.071 mL(0.78 mmol)3-氟-4-甲基苯甲酰氯。在 40℃下加热混合物 4 h 且蒸发溶剂。在乙酸乙酯与水之间萃取粗混合物,使有机层干燥(MgSO₄)且蒸发以产生标题化合物(0.295 g, 产率 88%),其无需进一步纯化而用于下一步骤中。

ESI/MS m/e: 418 ([M+H]⁺, C₂₃H₁₇F₂N₅O)。

步骤 b:



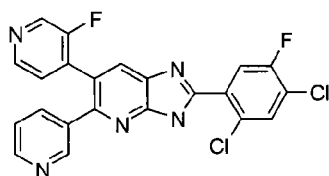
6-(3-氟吡啶-4-基)-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

依照实例 2, 步骤 b 中所述的程序自 N-(6'-氨基-3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)-3-氟-4-甲基苯甲酰胺获得(0.043 g, 产率 15%)。

δ ¹H-NMR (CDCl₃): 7.19-7.24 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.83-7.91 (t, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.22-8.29 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.52-8.55 (d, 1H), 8.69-8.71 (d, 1H), 9.89 (s, 1H)。

ESI/MS m/e: 454 ([M+H]⁺, C₂₃H₁₂F₅N₅)。

实例 15

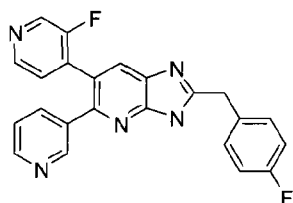


2-(2,4-二氯-5-氟苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

依照实例6中所述的程序自3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物1, 0.1 g, 0.356 mmol)及2,4-二氯-5-氟苯甲酰氯(0.070 g, 0.391 mmol)获得(0.075 g, 产率47%)。

ESI/MS m/e: 454 ($[M+H]^+$, $C_{22}H_{11}Cl_2F_2N_5$)。

实例16



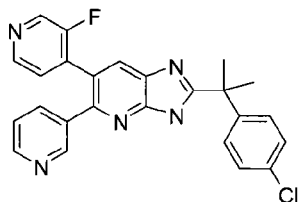
2-(4-氟苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

依照实例6中所述的程序自3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物1, 0.1 g, 0.356 mmol)及(4-氟苯基)乙酰氯(0.054 mL, 0.391 mmol)获得(0.035 g, 产率25%)。

δ 1H -NMR ($CDCl_3$): 4.33 (s, 2H), 7.01-7.09 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 4H), 7.55-7.59 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.36-8.42 (m, 3H), 8.46-8.49 (d, 1H), 8.70 (s, 1H)。

ESI/MS m/e: 400 ($[M+H]^+$, $C_{23}H_{15}F_2N_5$)。

实例17



2-[1-(4-氯苯基)-1-甲基乙基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

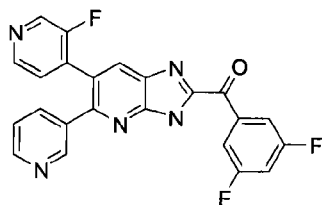
依照实例6中所述的程序自3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物1, 0.1 g, 0.356 mmol)及2-(4-氯苯基)-2-甲基丙酰氯(0.14 g, 0.651 mmol)获得

(0.040 g, 产率 49%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.61 (s, 6H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.26-7.38 (m, 4H), 8.08-8.14 (m, 3H), 8.42-8.44 (m, 1H), 8.46-8.48 (d, 2H), 9.30 (s, 1H)。

ESI/MS m/e : 444 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClFN}_5$)。

实例 18



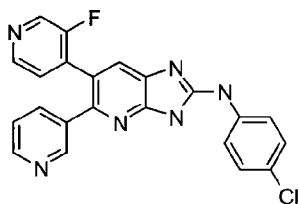
(3,5-二氟苯基)[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲酮

向 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.1 g, 0.79 mmol)于吡啶(2 mL)中的溶液中添加 0.071 mL(0.78 mmol)3,5-二氟苯甲酰氯。在室温下搅拌混合物 16 h 且蒸发溶剂。藉由急骤层析(95:5 二氯甲烷/甲醇)纯化粗混合物以产生标题化合物(0.015g, 产率 10%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6.96-7.08 (m, 1H), 7.22-7.35 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 8.18-8.24 (m, 2H), 8.45-8.47 (m, 2H), 8.56-8.58 (m, 2H)。

ESI/MS m/e : 432 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$)。

实例 19



N-(4-氯苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺

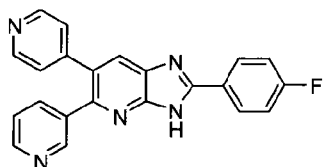
向 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.050 g, 0.179 mmol)及 1-氯-4-异硫氰基苯(0.045 g, 0.267 mmol)于乙醇(1 mL)中的溶液中添加 1,3-二异丙基碳化二酰亚胺(0.042 mL, 0.267 mmol)。在 50°C 下加热混合物 2 h。在

室温下冷却后，滤出沉淀的固体以产生标题化合物(0.035 g, 产率 47%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (MeOD): 7.34-7.38 (m, 3H), 7.44-7.49 (dd, 1H), 7.67-7.70 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H), 8.34-8.48 (m, 5H)。

ESI/MS m/e: 417 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClFN}_6$)。

实例 20



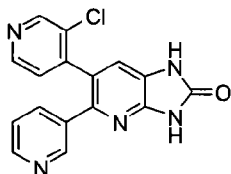
2-(4-氟苯基)-5-吡啶-3-基-6-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

将含有 3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 2, 148 mg, 0.56 mmol)、4-氟苯甲醛(57.0 μL , 0.53 mmol)及二恶烷(3 mL)的密封管填充空气且将其加热至 100 $^\circ\text{C}$ 历时 6 天。接着，移除溶剂且添加 CH_3CN (2 mL)接着添加 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ，且在室温下搅拌反应混合物 4 天。随后，在真空中蒸发溶剂且藉由急骤管柱层析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{含水 NH}_3$ 100:8:1)以产生呈白色固体的标题化合物(27 mg, 13%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.14-7.34 (m, 6H), 7.40-7.48 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.32 (dd, 2H), 8.60 (d, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.58 (宽 s, 1H)。

ESI/MS m/e: 368 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{FN}_5$)。

实例 21



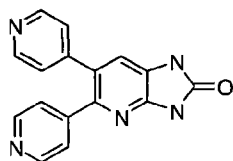
6-(3-氯吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-1,3 二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

依照与实例 1 中相同的实验方案，但使用 3''-氯-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 3)，获得呈白色固体的标题化合物(29 mg, 17%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.10-7.16 (m, 4H), 7.50 (dt, 1H), 7.80 (宽 s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.80 (d, 1H)。

ESI/MS m/e: 324 ($[M+H]^+$, $C_{16}H_{10}ClN_5O$).

实例 22

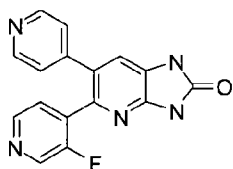


5,6-二吡啶-4-基-1,3 二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

依照实例 1 中所述的程序自 4,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 4, 0.048 g, 0.18 mmol)获得(0.012 g, 产率 23%)。

ESI/MS m/e: 290 ($[M+H]^+$, $C_{16}H_{11}N_5O$).

实例 23

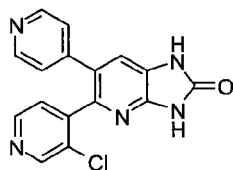


5-(3-氟吡啶-4-基)-6-吡啶-4-基-1,3 二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

依照实例 1 中所述的程序自 3-氟-4,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 5, 0.173 g, 1.06 mmol)获得(0.024 g, 产率 15%)。

ESI/MS m/e: 308 ($[M+H]^+$, $C_{16}H_{10}FN_5O$).

实例 24



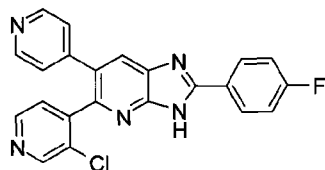
5-(3-氯吡啶-4-基)-6-吡啶-4-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

依照与实例 1 中相同的实验方案, 但使用 3-氯-4,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 6), 获得呈白色固体的标题化合物(74 mg, 65%)。

δ 1H -NMR (DMSO- d_6): 7.11 (宽 d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.41 (宽 d, 2H), 8.47 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 11.24 (宽 s, 1H), 11.69 (宽 s, 1H)。

ESI/MS m/e: 324 ($[M+H]^+$, $C_{16}H_{10}ClN_5O$).

实例 25



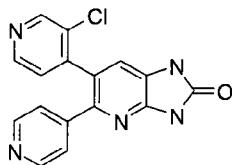
5-(3-氯吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)-6-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

依照与实例 5 中相同的实验方案, 但使用 3-氯-4,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 6), 获得呈白色固体的标题化合物(68 mg, 34%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.15 (d, 2H), 7.23-7.32 (m, 3H), 8.14-8.25 (m, 2H), 8.21 (dd, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.51 (d, 2H), 8.58 (s, 1H)。

ESI/MS m/e: 402 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{ClFN}_5$)。

实例 26



6-(3-氯吡啶-4-基)-5-吡啶-4-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

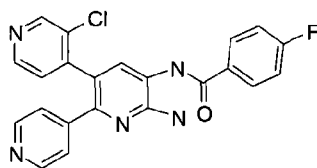
依照实例 1 中所述的程序自 3''-氯-4,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 7, 0.082 g, 0.275 mmol)获得(0.021 g, 产率 23%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 7.13-7.16 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 8.41-8.43 (m, 2H), 8.48-8.51 (m, 1H), 8.62 (s, 1H)。

ESI/MS m/e: 324 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClN}_5\text{O}$)。

实例 27

步骤 a:



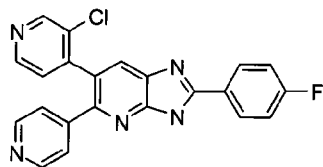
N-(6'-氨基-3''-氯-4,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)-4-氟苯甲酰胺

依照实例 2, 步骤 a 中所述的程序自 3''-氯-4,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺

(中间物 7, 0.250 g, 0.84 mmol)及 4-氟苯甲酰氯(0.120 mL, 1.01 mmol)获得(0.335 g, 产率 95%)。无需进一步纯化将粗混合物用于下一步骤中。

ESI/MS m/e: 420 ($[M+H]^+$, $C_{22}H_{15}ClFN_5O$)。

步骤 b:



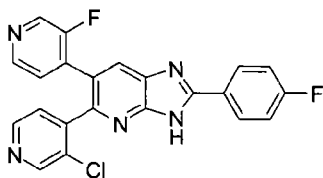
6-(3-氯吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)-5-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

依照实例 2, 步骤 b 中所述的程序自 N-(6'-氨基-3''-氯-4,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)-4-氟苯甲酰胺(0.005 g, 0.8 mmol)获得(0.099 g, 产率 31%)。

δ 1H -NMR (DMSO- d_6): 7.25-7.28 (m, 2H), 7.41-7.54 (m, 3H), 8.08 (s, 1H), 8.30-8.37 (m, 2H), 8.46-8.49 (m, 2H), 8.54-8.56 (d, 1H), 8.64 (s, 1H)。

ESI/MS m/e: 402 ($[M+H]^+$, $C_{22}H_{13}ClFN_5$)。

实例 28

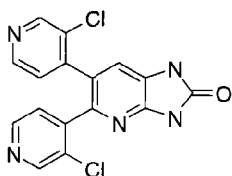


5-(3-氯吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

依照与实例 2 中相同的实验方案, 但使用 4-氟苯甲酰氯及 3-氯-3''-氯-4,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 8)获得呈白色固体的标题化合物(13 mg, 12%)。

ESI/MS m/e: 420 ($[M+H]^+$, $C_{22}H_{12}ClF_2N_5$)。

实例 29

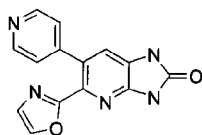


5,6-双(3-氯吡啶-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

依照实例 1 中所述的程序自 3,3''-二氯-4,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 9, 0.029 g, 0.09 mmol)获得(0.026 g, 产率 84%)。

ESI/MS m/e: 358 ($[M+H]^+$, $C_{16}H_9Cl_2N_5O$)。

实例 30



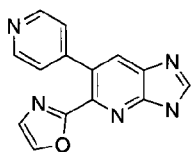
5-(1,3-恶唑-2-基)-6-吡啶-4-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

在密封管中将 2-(1,3-恶唑-2-基)-3,4'-联吡啶-5,6-二胺(中间物 10, 0.077 g, 0.3 mmol)、N,N'-羰基二咪唑(0.146 g, 0.9 mmol)及三乙胺(91 mg, 0.9 mmol)于 N,N-二甲基甲酰胺(1 mL)中的溶液加热至 100℃。4 小时后, 使混合物冷却且在真空中浓缩。将水添加至残余物中且用水洗涤分离的固体且使其干燥以产成呈白色固体的标题化合物(0.038 g, 45%)。

δ 1H -NMR (DMSO- d_6): 7.21 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.51 (d, 2H), 11.39 (s, 1H), 11.78 (s, 1H)。

ESI/MS m/e: 280 ($[M+H]^+$, $C_{14}H_9N_5O_2$)。

实例 31



5-(1,3-恶唑-2-基)-6-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

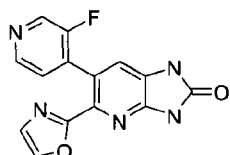
在密封管中将 2-(1,3-恶唑-2-基)-3,4'-联吡啶-5,6-二胺(中间物 10, 0.100 g, 0.39 mmol)及原甲酸三乙酯(0.117 g, 0.79 mmol)于冰乙酸(2 mL)中的混合物加热至 140℃。搅拌 2 小时后, 使混合物冷却且用 6 N 氢氧化钠水溶液使其达到 pH 值 7。将乙酸乙酯添加至混合物中且搅拌 30 分钟后, 过滤分离的固体, 将其用乙醚洗涤且在真空中干燥以产生呈奶白色固体的标题化合物

(0.047 g, 49%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 7.20 (m, 3H), 8.06 (m, 2H), 8.50 (d, 2H), 8.60 (s, 1H)。

ESI/MS m/e : 264 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$)。

实例 32



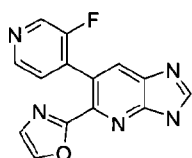
6-(3-氟吡啶-4-基)-5-(1,3-恶唑-2-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

依照制备实例 30 所述的程序自 3'-氟-2-(1,3-恶唑-2-基)-3,4'-联吡啶-5,6-二胺(中间物 11)及 N,N' -羰基二咪唑获得(37%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 7.18 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 11.36 (s, 1H), 11.85 (s, 1H)。

ESI/MS m/e : 298 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{FN}_5\text{O}_2$)。

实例 33



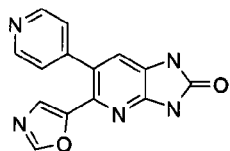
6-(3-氟吡啶-4-基)-5-(1,3-恶唑-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

依照制备实例 31 所述的程序自 3'-氟-2-(1,3-恶唑-2-基)-3,4'-联吡啶-5,6-二胺(中间物 11)及原甲酸三乙酯获得(26%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 7.21 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.50 (m, 2H), 8.71 (s, 1H)。

ESI/MS m/e : 282 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{FN}_5\text{O}$)。

实例 34



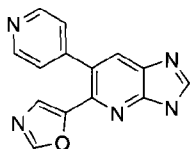
5-(1,3-恶唑-5-基)-6-吡啶-4-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

依照制备实例 30 所述的程序自 2-(1,3-恶唑-5-基)-3,4'-联吡啶-5,6-二胺(中间物 12)及 N,N'-羰基二咪唑获得(58%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 6.92 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.58 (d, 2H), 11.21 (s, 1H), 11.69 (s, 1H)。

ESI/MS m/e: 278 ($[\text{M-H}]^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$)。

实例 35



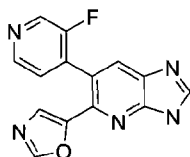
5-(1,3-恶唑-5-基)-6-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

依照制备实例 31 所述的程序自 2-(1,3-恶唑-5-基)-3,4'-联吡啶-5,6-二胺(中间物 12)及原甲酸三乙酯获得(66%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 7.00 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.62 (m, 3H), 13.0 (s, 1H)。

ESI/MS m/e: 264 ($[\text{M+H}]^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$)。

实例 36



6-(3-氟吡啶-4-基)-5-(1,3-恶唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

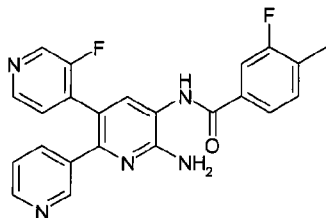
依照制备实例 31 所述的程序自 3'-氟-2-(1,3-恶唑-5-基)-3,4'-联吡啶-5,6-二胺(中间物 13)及原甲酸三乙酯获得(25%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 7.17 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.65 (m, 2H)。

ESI/MS m/e: 282 ($[M+H]^+$, $C_{14}H_8FN_5O$).

实例 37

步骤 a:

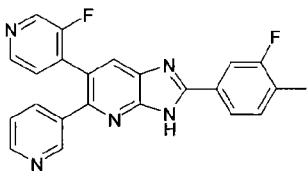


N-(6'-氨基-3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)-3-氟-4-甲基苯甲酰胺

向 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.1 g, 0.356 mmol)于吡啶(2 mL)中的溶液中添加 0.15 g(0.89 mmol)3-氟-4-甲基苯甲酰氯。在室温下搅拌混合物隔夜且使溶剂蒸发。藉由硅胶急骤层析(95:5 二氯甲烷/甲醇)纯化粗混合物(0.33 g)以产生标题化合物(0.12 g, 产率 81%)。

ESI/MS m/e: 418 ($[M+H]^+$, $C_{23}H_{17}F_2N_5O$).

步骤 b:



2-(3-氟-4-甲基苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

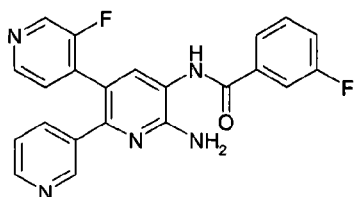
于 118 °C 下在密封管中加热 N-(6'-氨基-3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)-3-氟-4-甲基苯甲酰胺(0.12 g, 0.288 mmol)于乙酸(2 mL)中的溶液 16 h。蒸发溶剂且添加 4%碳酸氢钠水溶液且用乙酸乙酯萃取。有机层经干燥且蒸发。藉由硅胶急骤层析(95:5 二氯甲烷/甲醇)纯化残余物以产生标题化合物(0.03 g, 产率 26%)。

δ 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.41 (s, 3H), 7.17-7.50 (m, 4H), 7.96 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.65 (dd, 1H), 9.57 (m, 1H)。

ESI/MS m/e: 400 ($[M+H]^+$, $C_{23}H_{15}F_2N_5$).

实例 38

步骤 a:

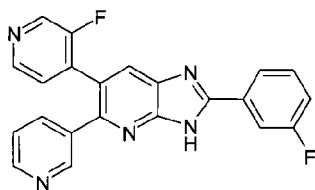


N-(6'-氨基-3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)-3-氟苯甲酰胺

依照实例 6, 步骤 a 中所述的程序自 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺 (中间物 1, 0.1 g, 0.356 mmol) 及 3-氟苯甲酰氯 (0.048 mL, 0.392 mmol) 获得 (0.180 g)。

ESI/MS m/e: 404 ($[M+H]^+$, $C_{22}H_{15}F_2N_5O$)。

步骤 b:



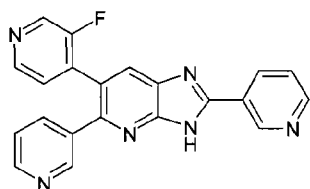
2-(3-氟苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

依照实例 37, 步骤 b 中所述的程序自 N-(6'-氨基-3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)-3-氟苯甲酰胺获得 (0.035 g, 产率 26%)。

δ 1H -NMR ($CDCl_3$): 7.20 (m, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.60 (td, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H), 9.73 (s, 1H)。

ESI/MS m/e: 386 ($[M+H]^+$, $C_{22}H_{13}F_2N_5$)。

实例 39



6-(3-氟吡啶-4-基)-2,5-二吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

依照实例 38 中所述的程序自 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺 (中间物

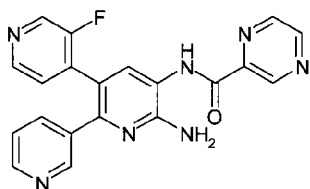
1, 0.1 g, 0.356 mmol)及异烟碱酰氯盐酸盐(0.070 g, 0.392 mmol)获得(0.025 g, 产率 24%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.21 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 9.61 (m, 1H), 9.82 (m, 1H)。

ESI/MS m/e: 369 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{FN}_6$)。

实例 40

步骤 a:

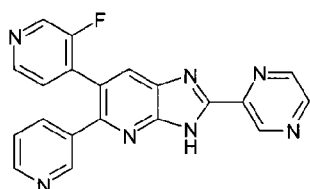


N-(6'-氨基-3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)吡嗪-2-甲酰胺

在 40°C 下加热吡嗪-2-甲酸(0.114 g, 0.924 mmol)、N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-乙基碳化二酰亚胺盐酸盐(0.178 g, 0.924 mmol)及 1H-1,2,3-苯并三唑-1-醇(0.096 g, 0.712 mmol)于 DMF(6 mL)中的溶液 15 分钟。最后,添加 DMF(1 mL)中的 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.1 g, 0.356 mmol)且在室温下隔夜搅拌混合物。在乙酸乙酯与水之间萃取粗混合物。用 4%碳酸氢钠水溶液及水洗滌有机层,使其干燥(MgSO_4)且蒸发的。藉由硅胶急骤层析(90:10 二氯甲烷/甲醇)纯化残余物以产生标题化合物(0.057 g, 产率 41%)。

ESI/MS m/e: 388 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{FN}_7\text{O}$)。

步骤 b:



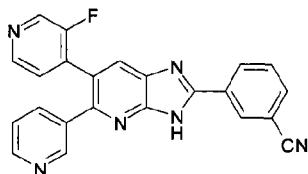
6-(3-氟吡啶-4-基)-2-吡嗪-2-基-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

依照实例 37, 步骤 b 中所述的程序自 N-(6'-氨基-3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)吡嗪-2-甲酰胺获得(0.016 g, 产率 28%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.20-7.35 (m, 3H), 7.57 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.72-8.77 (m, 3H), 9.24 (m, 1H), 9.75 (d, 1H).

ESI/MS m/e : 370 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{FN}_7$).

实例 41



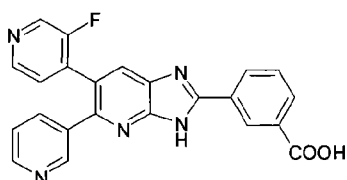
3-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯甲腈

依照实例 38 中所述的程序自 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.15 g, 0.534 mmol)及 3-氰基苯甲酰氯(0.133 g, 0.803 mmol)获得(0.11 g, 产率 53%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.22 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.72-7.88 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.73 (m, 1H), 9.92 (m, 1H).

ESI/MS m/e : 393 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{FN}_6$).

实例 42



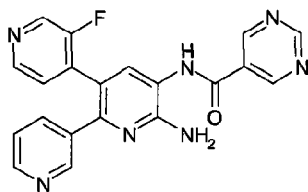
3-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯甲酸

向 3-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯甲腈(实例 41, 0.1 g, 0.255 mmol)于 THF/水 1:2.5 混合物(0.83 mL)中的溶液中添加 37%盐酸水溶液(1.07 mL)。在 70℃ 下加热混合物 4 天。在室温下冷却后, 滤出沉淀的固体以产生标题化合物(0.070 g, 产率 67%)。

ESI/MS m/e : 412 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_2$).

实例 43

步骤 a:

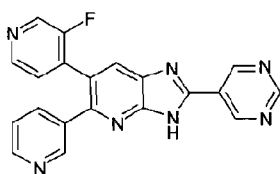


N-(6'-氨基-3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)嘧啶-5-甲酰胺

在 40℃ 下加热嘧啶-5-甲酸(0.088 g, 0.709 mmol)、N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-乙基碳化二酰亚胺盐酸盐(0.136 g, 0.709 mmol)及 1H-1,2,3-苯并三唑-1-醇(0.072 g, 0.534 mmol)于 DMF(4 mL)中的溶液 15 分钟。最后,添加 DMF(4 mL)中的 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.15 g, 0.534 mmol)且在室温下搅拌混合物隔夜。在乙酸乙酯与水之间萃取粗混合物。用 4%碳酸氢钠水溶液及水洗涤有机层,使其干燥(MgSO₄)且蒸发。无需进一步纯化将残余物(0.2 g)用于下一步骤中。

ESI/MS m/e: 388 ([M+H]⁺, C₂₀H₁₄FN₇O)。

步骤 b:

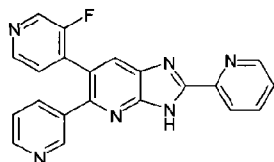


6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-2-嘧啶-5-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

依照实例 37, 步骤 b 中所述的程序自 N-(6'-氨基-3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)嘧啶-5-甲酰胺获得(0.024 g, 产率 12%)。

ESI/MS m/e: 370 ([M+H]⁺, C₂₀H₁₂FN₇)。

实例 44



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

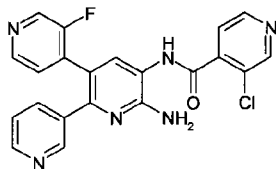
依照实例 37 中所述的程序自 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.1 g, 0.356 mmol)及吡啶-2-羰基氯(0.131 g, 0.926 mmol)获得(0.006 g, 产

率 18%)。

ESI/MS m/e : 369 ($[M+H]^+$, $C_{21}H_{13}FN_6$)。

实例 45

步骤 a:

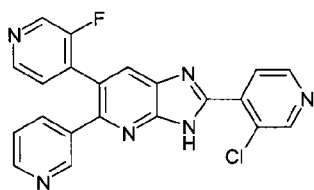


N-(6'-氨基-3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)-3-氯异烟碱酰胺

搅拌 3-氯异烟碱酸(0.075 g, 0.48 mmol)、六氟磷酸 N-[(二甲基胺基)(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-N-甲基甲铵(0.178 g, 0.47 mmol)及 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.15 mL, 0.86 mmol)于 DMF(1 mL)中的溶液 15 分钟。最后, 添加 DMF(2.9 mL)中的 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.11 g, 0.39 mmol)且在室温下搅拌混合物 3.5 小时。在乙酸乙酯与水之间萃取粗混合物。用水及盐水洗涤有机层, 使其干燥($MgSO_4$)且蒸发。无需进一步纯化将残余物(0.195 g)用于下一步骤中。

ESI/MS m/e : 421 ($[M+H]^+$, $C_{21}H_{14}ClFN_6O$)。

步骤 b:



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

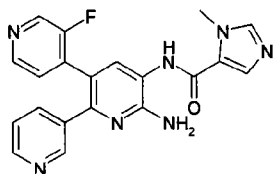
依照实例 37, 步骤 b 中所述的程序自 N-(6'-氨基-3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)-3-氯异烟碱酰胺获得(0.030 g, 产率 16%)。

δ 1H -NMR ($CDCl_3$): 7.19 (dd, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.57 (dt, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.11 (s, 1H)。

ESI/MS m/e : 403 ($[M+H]^+$, $C_{21}H_{12}ClFN_6$)。

实例 46

步骤 a:

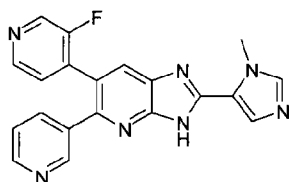


N-(6'-氨基-3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺

依照实例 41, 步骤 a 中所述的程序自 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.15 g, 0.534 mmol)及 1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(0.088 g, 0.694 mmol)获得(0.040 g, 产率 19%)。

ESI/MS m/e: 390 ($[M+H]^+$, $C_{20}H_{16}FN_7O$)。

步骤 b:



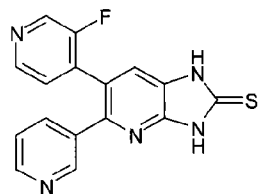
6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

于 118 °C 下在密封管中加热 N-(6'-氨基-3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺(0.040 g, 0.103 mmol)于乙酸(1 mL)中的溶液 16 h。蒸发溶剂且添加 4%碳酸氢钠水溶液且用乙酸乙酯萃取。使有机层干燥且蒸发以产生标题化合物(0.022 g, 产率 58%)。

ESI/MS m/e: 372 ($[M+H]^+$, $C_{20}H_{14}FN_7$)。

实例 47

步骤 a:



6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-硫酮

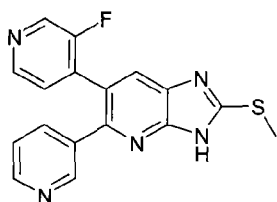
于 80 °C 下在密封管中加热 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1,

2 g, 7.11 mmol)、1,1'-硫基羰基二咪唑(2.54 g, 14.22 mmol)及三乙胺(2 mL, 14.22 mmol)于 THF(30 mL)中的溶液。6 小时后, 使混合物冷却且过滤固体, 将其用 NH_4Cl 水溶液及水洗涤且使其干燥以产生呈白色固体的标题化合物(2.03 g, 88%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 7.31 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (dt, 1H), 8.39-8.48 (m, 4H)。

ESI/MS m/e: 324 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FN}_5\text{S}$)。

步骤 b:



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

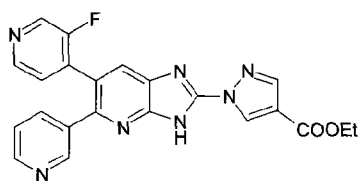
于 0°C 下在氩气下向氢氧化钠(0.098 g, 2.45 mmol)于 DMF(5 mL)中的 60% 悬浮液中逐滴添加 6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-硫酮(0.6 g, 1.86 mmol)于 DMF(15 mL)中的悬浮液。使溶液在 0°C 下搅拌 30 分钟且接着逐滴添加 DMF(1 mL)中的碘甲烷(0.116 mL, 1.86 mmol)。将反应混合物温至室温且搅拌 2.5 小时。使混合物浓缩且藉由硅胶急骤层析(150:40:5 二氯甲烷/甲醇/ NH_3)纯化以产生标题化合物(0.34 g, 产率 54%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2.74 (s, 3H), 7.309 (dd, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.66 (dt, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.43-8.47 (m, 4H)。

ESI/MS m/e: 338 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FN}_5\text{S}$)。

实例 48

步骤 a:

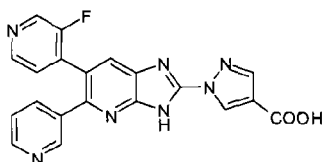


1-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡啶-4-甲酸乙酯

于 120℃ 下在密封管中加热 6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(甲基硫基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(实例 47, 0.1 g, 0.3 mmol)、1H-吡啶-4-甲酸乙酯(0.125 g, 0.88 mmol)及碳酸钾(0.164 mg, 1.18 mmol)于 DMF(2 mL)中的溶液。2 天后, 使溶剂蒸发且藉由硅胶急骤层析(100:8:1 二氯甲烷/甲醇/氨水)纯化粗混合物以产生标题化合物(0.034 g, 产率 27%)。

ESI/MS m/e: 430 ($[M+H]^+$, $C_{22}H_{16}FN_7O_2$)。

步骤 b:

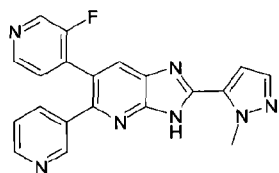


1-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡啶-4-甲酸

向 1-[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(0.022 g, 0.05mmol)于 THF/乙醇 1:1 混合物(1 mL)中的溶液中添加 2 N 氢氧化钠水溶液(0.05 mL)。在 60℃ 下加热混合物 2 小时且接着用 2 N 盐酸水溶液将其中和。使溶剂蒸发且藉由固相萃取(SCX)纯化粗混合物, 将其用水洗涤且用甲醇/氨水(9:1)溶离以产生标题化合物(0.007 g, 产率 29%)。

ESI/MS m/e: 402 ($[M+H]^+$, $C_{20}H_{12}FN_7O_2$)。

实例 49

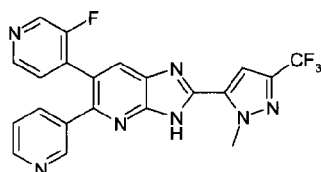


6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

依照实例 41 中所述的程序自 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.2 g, 0.71 mmol)、N,N'-二环己基碳化二酰亚胺(0.19 g, 0.92 mmol)、1H-1,2,3-苯并三唑-1-醇(0.099 g, 0.73 mmol)及 1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(0.116 g, 0.92 mmol)获得(0.012 g, 产率 24%)。

ESI/MS m/e: 372 ($[M+H]^+$, $C_{20}H_{14}FN_7$)。

实例 50



6-(3-氟吡啶-4-基)-2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

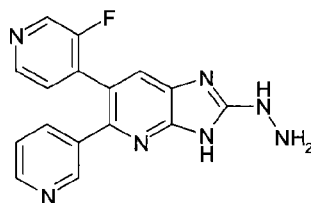
依照实例 41 中所述的程序自 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.085 g, 0.30 mmol)、N,N'-二环己基碳化二酰亚胺(0.074 g, 0.36 mmol)、1H-1,2,3-苯并三唑-1-醇(0.042 g, 0.31 mmol)及 1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸(0.071 g, 0.36 mmol)获得(0.017 g, 产率 24%)。

δ 1H-NMR (DMSO-d₆): 4.45 (s, 3H), 7.33 (dd, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.71 (dt, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.48-8.50 (m, 4H)。

ESI/MS m/e: 440 ($[M+H]^+$, $C_{21}H_{13}F_4N_7$)。

实例 51

步骤 a:



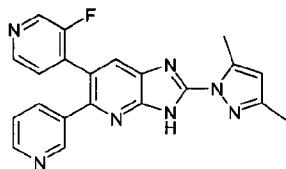
6-(3-氟吡啶-4-基)-2-胼基-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

于 100 °C 下在密封管中将 6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(甲基硫基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(实例 47, 0.05 g, 0.15 mmol)于胼(0.5 ml)中的溶液加热

30 小时。蒸发溶剂且无需进一步纯化将残余物(0.05 g)用于下一步骤中。

ESI/MS m/e: 322 ($[M+H]^+$, $C_{16}H_{12}FN_7$)。

步骤 b:



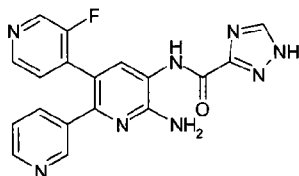
2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

于 80°C 下在密封管中将 6-(3-氟吡啶-4-基)-2-胍基-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.05 g, 0.15 mmol)、戊烷-2,4-二酮(0.016 mL, 0.16 mmol)及盐酸水溶液于乙醇(1 mL)中的溶液加热 16 小时。中和酸性 pH 值且接着藉由逆相层析(水/乙腈)纯化粗混合物以产生标题化合物(0.015 g, 产率 25%)。

ESI/MS m/e: 386 ($[M+H]^+$, $C_{21}H_{16}FN_7$)。

实例 52

步骤 a:

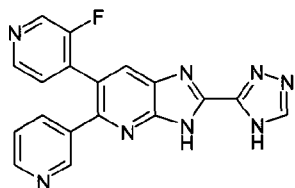


N-(6'-氨基-3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

在氩气下搅拌 1H-1,2,4-三唑-3-甲酸(0.072 g, 0.64 mmol)、六氟磷酸 N-[(二甲基胺基)(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-N-甲基甲铵(0.243 g, 0.64 mmol)及 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.205 mL, 1.17 mmol)于 DMF(1.5 mL)中的溶液 15 分钟。最后, 添加 DMF(3 mL)中的 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.15 g, 0.53 mmol)且在室温下搅拌混合物 20 小时。蒸发溶剂且藉由硅胶急骤层析(90:10 二氯甲烷/甲醇)纯化粗混合物以产生标题化合物(0.070 g, 产率 35%)。

ESI/MS m/e: 377 ($[M+H]^+$, $C_{18}H_{13}FN_8O$)。

步骤 b:



6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

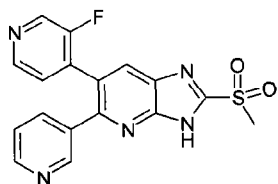
于 120 °C 下在密封管中加热 N-(6'-氨基-3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5'-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(0.070 g, 0.19 mmol)于乙酸(2.5 mL)中的溶液 18 h。蒸发溶剂且将残余物悬浮在乙酸乙酯及 4%碳酸氢钠水溶液中。过滤所形成的固体且使其在真空中干燥以产生标题化合物(0.039g, 产率 59%)。

δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 7.33 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.47 (m, 4H), 8.69 (m, 1H)。

ESI/MS m/e: 359 ([M+H]⁺, C₁₈H₁₁FN₈)。

实例 53

步骤 a:

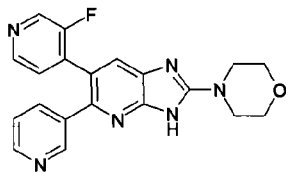


6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(甲基磺酰基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

于 0 °C 下向 6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(甲基磺基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(实例 47, 0.096 g, 0.285 mmol)于 DCM(6 mL)中的溶液中添加 3-氯苯过氧甲酸(0.128 g, 纯度 77%, 0.570 mmol)。将反应混合物温至室温且搅拌 16 h。使混合物浓缩且藉由逆相层析(水/乙腈)纯化以产生标题化合物(0.040 g, 产率 38%)。

ESI/MS m/e: 370 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂FN₅O₂S)。

步骤 b:

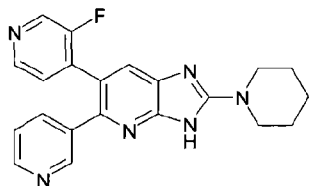


6-(3-氟吡啶-4-基)-2-吗啉-4-基-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

于 120℃ 下在密封管中将 6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(甲基磺酰基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.025 g, 0.068 mmol)、吗啉(0.024 mL, 0.268 mmol)于二恶烷(0.5 mL)中的溶液加热隔夜。蒸发溶剂且藉由硅胶急骤层析(95:5 二氯甲烷/甲醇)纯化残余物以产生标题化合物(0.011 g, 产率 44%)。

ESI/MS m/e: 377 ($[M+H]^+$, $C_{20}H_{17}FN_6O$)。

实例 54

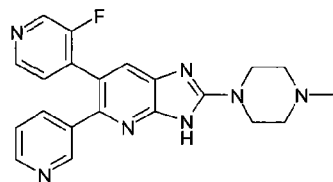


6-(3-氟吡啶-4-基)-2-哌啶-1-基-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

于 120℃ 下在密封管中加热 6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(甲基磺基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(实例 47, 0.05 g, 0.15 mmol)、哌啶(0.052, 0.45 mmol)及乙酸于二甲苯(1 mL)中的溶液。2 天后, 使溶剂蒸发且藉由硅胶急骤层析(95:5 二氯甲烷/甲醇)纯化粗混合物以产生标题化合物(0.03 g, 产率 54%)。

ESI/MS m/e: 430 ($[M+H]^+$, $C_{21}H_{19}FN_6O$)。

实例 55



6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

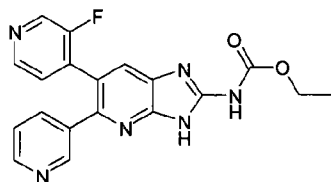
依照实例 57 中所述的程序自 6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(甲基磺基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(实例 47, 0.1 g, 0.3 mmol)及 1-甲基哌嗪(0.117 mL,

1.05 mmol)获得(0.045 g, 产率 55%)。

ESI/MS m/e : 390 ($[M+H]^+$, $C_{21}H_{20}FN_7$)。

实例 56

步骤 a:



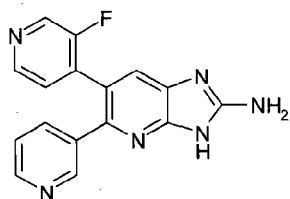
[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]胺基甲酸乙酯

依照实例 19 中所述的程序(反应时间: 20 h)自 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.15 g, 0.53 mmol)及异硫氰基(isothiocyanatido)碳酸乙酯(0.094 mL, 0.8 mmol)获得(0.175 g, 产率 87%)。

$\delta^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.37 (t, 3H), 4.37 (q, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.39 (m, 2H), 8.51 (d, 1H), 8.57 (m, 1H)。

ESI/MS m/e : 379 ($[M+H]^+$, $C_{19}H_{15}FN_6O_2$)。

步骤 b:



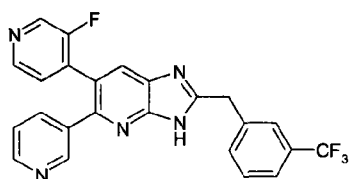
6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺

于 110°C 下加热[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]胺基甲酸乙酯(0.175 g, 0.46 mmol)、氢氧化钾(0.17 g, 3.01 mmol)于丙-2-醇(2 mL)中的溶液 24 h。蒸发溶剂且藉由逆相层析(水/乙腈)纯化粗混合物(0.38 g)以产生标题化合物(0.08 g, 产率 57%)。

$\delta^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 6.98 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.62 (dt, 1H), 8.36-8.41 (m, 3H)。

ESI/MS m/e: 307 ($[M+H]^+$, $C_{16}H_{11}FN_6$).

实例 57



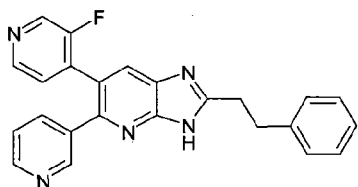
6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

依照实例 37 中所述的程序自 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.1 g, 0.356 mmol)及[3-(三氟甲基)苯基]乙酰氯(0.075 g, 0.337 mmol)获得(0.026 g, 产率 42%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4.47 (s, 2H), 7.04-7.11 (m, 1H), 7.25-7.60 (m, 6H), 7.66 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.31 (s, 1H).

ESI/MS m/e: 450 ($[M+H]^+$, $C_{24}H_{15}F_4N_5$).

实例 58



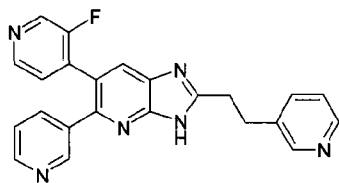
6-(3-氟吡啶-4-基)-2-(2-苯基乙基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

依照实例 37 中所述的程序自 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.1 g, 0.356 mmol)及 3-苯基丙酰氯(0.080 mL, 0.534 mmol)获得(0.060 g, 产率 49%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.24 (m, 4H), 7.11 (dd, 1H), 7.20-7.33 (m, 6H), 7.46 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.49 (dd, 1H), 9.23 (s, 1H), 12.76 (s, 1H).

ESI/MS m/e: 396 ($[M+H]^+$, $C_{24}H_{18}FN_5$).

实例 59



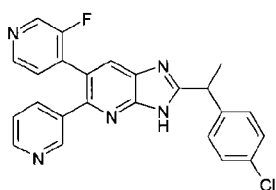
6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-2-(2-吡啶-3-基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

依照实例 41 中所述的程序自 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.1 g, 0.356 mmol)及 3-吡啶-3-基丙酸(0.070 g, 0.463 mmol)获得(0.02 g, 产率 59%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.29 (s, 4H), 7.23 (m, 3H), 7.61 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.65 (d, 1H)。

ESI/MS m/e : 397 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FN}_6$)。

实例 60



2-[1-(4-氯苯基)乙基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

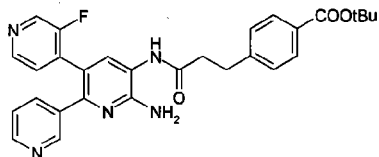
依照实例 41 中所述的程序自 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.15 g, 0.534 mmol)及 2-(4-氯苯基)丙酸(0.128 g, 0.694 mmol)获得(0.035 g, 产率 52%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.91 (d, 3H), 4.51 (q, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.39 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 9.24 (d, 1H), 12.58 (s, 1H)。

ESI/MS m/e : 430 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClFN}_5$)。

实例 61

步骤 a:

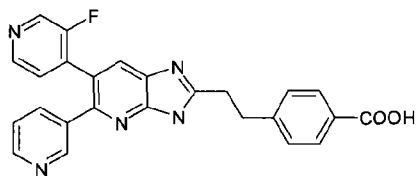


4-[2-(6'-氨基-3''-氟-[3,2':3',4'']三联吡啶-5'-基胺甲酰基)-乙基]-苯甲酸第三丁基酯

依照实例 41, 步骤 a 中所述的程序自 3''-氟-3,2':3',4'']三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.15 g, 0.534 mmol)及 3-[4-(第三丁氧基羰基)苯基]丙酸(0.174 g, 0.694 mmol)获得(0.135 g, 产率 49%)。

ESI/MS m/e: 514 ($[M+H]^+$, $C_{29}H_{28}FN_5O_3$)。

步骤 b:

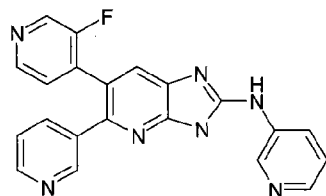


4-{2-[6-(3-氟-吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-乙基}-苯甲酸

于 118°C 下在密封管中加热 4-[2-(6'-氨基-3''-氟-[3,2':3',4'']三联吡啶-5'-基胺甲酰基)-乙基]-苯甲酸第三丁基酯(0.135 g, 0.263 mmol)于乙酸(2 mL)中的溶液 16 h。蒸发溶剂且添加乙酸乙酯。过滤所形成的固体且将其用 4%碳酸氢钠水溶液、水洗涤且干燥以产生标题化合物(0.08 g, 产率 69%)。

ESI/MS m/e: 440 ($[M+H]^+$, $C_{25}H_{18}FN_5O_2$)。

实例 62



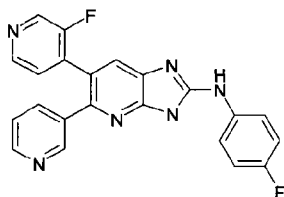
6-(3-氟吡啶-4-基)-N,5-二吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺

向 3''-氟-3,2':3',4'']三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.1 g, 0.356 mmol)及 3-异硫氰基吡啶(0.06 mL, 0.534 mmol)于乙醇(2 mL)中的溶液中添加 1,3-二异

丙基碳化二酰亚胺(0.083 mL, 0.534 mmol)。在 50℃下加热混合物 2 h。在室温下冷却后,使溶剂蒸发。藉由硅胶急骤层析(95:5 二氯甲烷/甲醇)纯化粗混合物以产生标题化合物(0.045 g, 产率 33%)。

ESI/MS m/e: 384 ($[M+H]^+$, $C_{21}H_{14}FN_7$)。

实例 63



N-(4-氟苯基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺

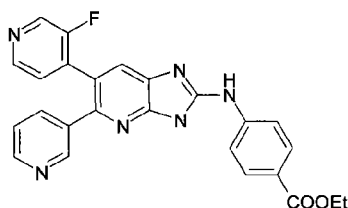
依照实例 62 中所述的程序自 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.15 g, 0.534 mmol)及 1-氟-4-异硫氰基苯(0.082 g, 0.534 mmol)获得(0.048 g, 产率 49%)。

δ 1H -NMR (DMSO- d_6): 7.19 (t, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.80-7.87 (m, 2H), 8.43 (m, 4H)。

ESI/MS m/e: 401 ($[M+H]^+$, $C_{22}H_{14}F_2N_6$)。

实例 64

步骤 a:

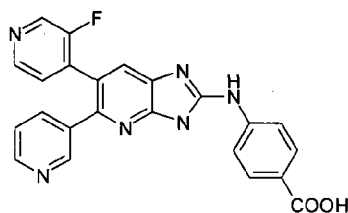


4-[6-(3-氟-吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氨基]-苯甲酸乙酯

依照实例 62 中所述的程序自 3''-氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 1, 0.10 g, 0.356 mmol)及 4-异硫氰基苯甲酸乙酯(0.111 g, 0.534 mmol)获得(0.120 g, 产率 74%)。

ESI/MS m/e: 455 ($[M+H]^+$, $C_{25}H_{19}FN_6O_2$).

步骤 b:

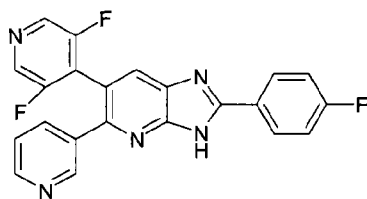


4-{[6-(3-氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氨基}苯甲酸

向 4-[6-(3-氟-吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氨基]-苯甲酸乙酯(0.120 g, 0.264 mmol)于乙醇(3.5 mL)中的溶液中添加 2 N 氢氧化钠水溶液(0.53 mL)。在室温下搅拌混合物隔夜且接着用 2 N 盐酸水溶液将其中和。蒸发溶剂且粗制混合物(0.18 g)藉由逆相层析(水/乙腈)纯化粗混合物以产生标题化合物(0.02 g, 产率 18%)。

ESI/MS m/e: 427 ($[M+H]^+$, $C_{23}H_{15}FN_6O_2$).

实例 65

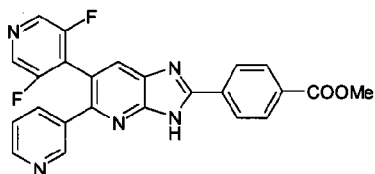


6-(3,5-二氟吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
依照实例 37 中所述的程序自 3'',5''-二氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 14, 0.10 g, 0.33 mmol)及 4-氟苯甲酰基氯(0.059 mL, 0.5 mmol)获得(0.037 g, 产率 20%)。

ESI/MS m/e: 404 ($[M+H]^+$, $C_{22}H_{12}F_3N_5$).

实例 66

步骤 a:

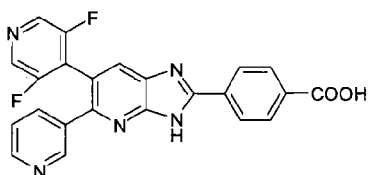


4-[6-(3,5-二氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯甲酸甲酯

依照实例 41 中所述的程序自 3'',5''-二氟-3,2':3',4''-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 14, 0.10 g, 0.33 mmol)及 4-(甲氧基羰基)苯甲酸(0.078 g, 0.43 mmol)获得(0.050 g, 产率 70%)。

ESI/MS m/e: 404 ($[M+H]^+$, $C_{22}H_{12}F_3N_5$).

步骤 b:



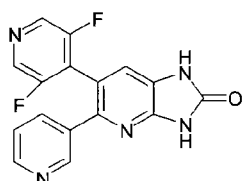
4-[6-(3,5-二氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯甲酸

向 4-[6-(3,5-二氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]苯甲酸甲酯(0.05 g, 0.11 mmol)于乙醇(1.1 mL)中的溶液中添加 2 N 氢氧化钠水溶液(0.11 mL)。在 60°C 下加热混合物 5.5 小时且接着用 2 N 盐酸水溶液将其中和。使溶剂蒸发且将粗混合物悬浮在水中, 过滤所形成的固体且使其干燥以产生标题化合物(0.04 g, 产率 76%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (MeOD): 7.41 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.22-8.33 (m, 5H), 8.42 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.57 (s, 1H)。

ESI/MS m/e: 430 ($[M+H]^+$, $C_{23}H_{13}F_2N_5O_2$).

实例 67



6-(3,5-二氟吡啶-4-基)-5-吡啶-3-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮于80℃下在密封管中加热3",5"-二氟-3,2':3',4"-三联吡啶-5',6'-二胺(中间物 14, 0.045 g, 0.15 mmol)、N,N'-羰基二咪唑(0.1 g, 0.6 mmol)及三乙胺(0.084 mL, 0.6 mmol)于THF(1.5 mL)中的溶液。72小时后,使混合物冷却且分离固体,将其以THF洗涤且干燥以产生标题化合物(0.029 g, 产率 59%)。

δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 7.30 (dd, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.50 (s, 2H)。

ESI/MS m/e: 326 ([M+H]⁺, C₁₆H₉F₂N₅O)。

组合物实例 1

根据以下配方制备 50,000 个胶囊,其各自含有 100 mg 5-(3-氟吡啶-4-基)-6-吡啶-4-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮(活性成份):

活性成份	5 Kg
乳糖单水合物	10 Kg
胶状二氧化硅	0.1 Kg
玉米淀粉	1 Kg
硬脂酸镁	0.2 Kg

程序

经 60 目筛筛分上述成份,且将其装入合适混合器中且填充至 50,000 个明胶胶囊中。

组合物实例 2

自以下配方制备 50,000 个胶囊,其各自含有 50 mg 5-(3-氟吡啶-4-基)-6-吡啶-4-基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮(活性成份):

活性成份	2.5 Kg
微晶纤维素	1.95 Kg
喷雾干燥的乳糖	9.95 Kg
羧甲基淀粉	0.4 Kg

硬脂酰反丁烯二酸钠	0.1 Kg
胶状二氧化硅	0.1 Kg

程序

使所有粉末穿过具有 0.6 mm 孔径的筛网，接着使其在合适混合器中混合 20 分钟且使用 9 mm 盘及平斜角冲头将其压缩成 300 mg 锭剂。锭剂崩解时间为约 3 分钟。