



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101374838 B

(45) 授权公告日 2013.04.03

(21) 申请号 200780003159.7

(22) 申请日 2007.01.15

(30) 优先权数据

06100357.0 2006.01.16 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008.07.15

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2007/050356 2007.01.15

(87) PCT申请的公布数据

W02007/080191 EN 2007.07.19

(73) 专利权人 MSD 欧斯股份有限公司

地址 荷兰奥斯

(72) 发明人 蔡家强 Z·兰科维奇 P·S·琼斯

D·J·贝奈特 I·卡明

J·吉尔斯派

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 王健

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

C07F 7/10 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1324358 A, 2001.11.28, 说明书第 1 页第 5 行至第 8 页第 15 行.

WO 2004/000843 A1, 2003.12.31, 说明书第 1 页第 13 行至第 10 页第 8 行.

WO 2005/085210 A1, 2005.09.15, 说明书第 1 页第 10 行至第 18 页第 19 行.

审查员 宫方斌

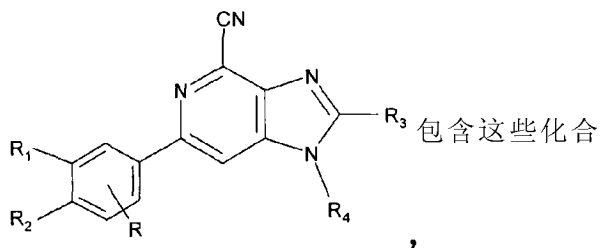
权利要求书 3 页 说明书 34 页

(54) 发明名称

作为组织蛋白酶 K 和 S 抑制剂的 6- 苯基 -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈衍生物

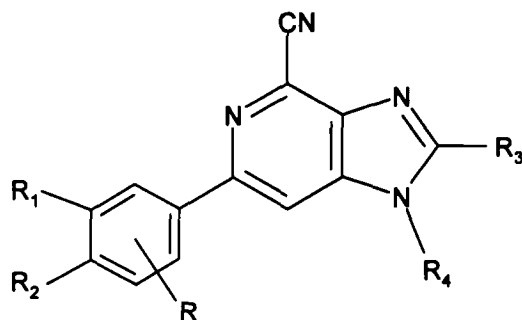
(57) 摘要

本发明涉及具有通式 I 的 6- 苯基 -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈衍生物



物的药物组合物以及这些衍生物在制备治疗组织蛋白酶 S 和 / 或组织蛋白酶 K 相关疾病例如骨质疏松症、动脉粥样硬化、炎症和免疫疾病例如类风湿性关节炎, 和慢性痛例如神经性疼痛的药物中的应用。

1. 6- 苯基 -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈衍生物, 具有通式 I



式 I

其中

R 是任选的邻位或间位的取代基, 其选自卤素和 C₁₋₄ 烷氧基;

R¹ 是卤素或 CF₃;

R₂ 是 H、C₁₋₄ 烷氧基或卤素;

R₃ 是 H 或 (CH₂)_n-NR₅R₆;

R₄ 是 H 或 C₁₋₆ 烷基, 任选被 COOR₇ 或 NR₈R₉ 取代;

R₅ 和 R₆ 独立地是 H 或任选被 OH 取代的 C₁₋₆ 烷基; 或

R₅ 和 R₆ 与相连它们的氮一起形成 4-8 元饱和杂环, 该环选自哌嗪、四氢噻唑和咪唑烷, 其中该环被氧代或 C₁₋₄ 烷基取代;

R₇ 是 H 或 C₁₋₄ 烷基;

R₈ 和 R₉ 独立地是 H、任选被二 (C₁₋₄) 烷基氨基取代的 C₁₋₄ 烷基; 或

R₈ 和 R₉ 与相连它们的氮一起形成 4-8 元饱和杂环, 任选还包含一个杂原子 O;

和

n 是 0 或 1;

或其药学可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 的式 I 的 6- 苯基 -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈衍生物, 其中 R 不存在;

R₁ 是 CF₃;

R₂ 是 H 或 C₁₋₄ 烷氧基;

R₃ 是 H 或 (CH₂)_n-NR₅R₆;

R₄ 是 H 或 C₁₋₆ 烷基, 任选被 COOR₇ 或 NR₈R₉ 取代;

R₅ 和 R₆ 独立地是 H 或任选被 OH 取代的 C₁₋₆ 烷基; 或

R₅ 和 R₆ 与相连它们的氮一起形成 4-8 元饱和杂环, 该环选自哌嗪、四氢噻唑和咪唑烷, 其中该环被氧代或 C₁₋₄ 烷基取代;

R₇ 是 H 或 C₁₋₄ 烷基;

R₈ 和 R₉ 独立地是 H 或 C₁₋₄ 烷基; 或

R₈ 和 R₉ 与相连它们的氮一起形成 4-8 元饱和杂环, 任选还包含一个杂原子 O;

n 是 0 或 1;

条件是 R₃ 和 R₄ 中的一个为 H;

或其药学可接受的盐。

3. 权利要求 1 或 2 的 6- 苯基 -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈衍生物, 其中 R_1 是 CF_3 。

4. 权利要求 3 的 6- 苯基 -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈衍生物, 其中 R_2 是 C_{1-4} 烷氧基。

5. 权利要求 4 的 6- 苯基 -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈衍生物, 其中 R_2 是乙氧基。

6. 6- 苯基 -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈衍生物, 选自:

6-(4- 乙氧基 -3- 三氟甲基 - 苯基) -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈;

[4- 氰基 -6-(4- 乙氧基 -3- 三氟甲基 - 苯基) - 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -1- 基] - 乙酸;

[4- 氰基 -6-(4- 乙氧基 -3- 三氟甲基 - 苯基) - 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -1- 基] - 丁酸;

6-(4- 乙氧基 -3- 三氟甲基 - 苯基) -2-(3- 氧代 - 哌嗪 -1- 基甲基) -1H- 咪唑并 [4,5,c] 吡啶 -4- 甲腈;

2-[(1,1- 二氧化 - 噻唑烷 -3- 基甲基) - 甲基] -6-(4- 乙氧基 -3- 三氟甲基 - 苯基) -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈;

6-(4- 乙氧基 -3- 三氟甲基 - 苯基) -1-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基) -1H- 咪唑并 -[4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈;

6-(4- 乙氧基 -3- 三氟甲基 - 苯基) -1-(2- 哌啶 -1- 基 - 乙基) -1H- 咪唑并 -[4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈;

1-(2- 二甲基氨基 - 乙基) -6-(4- 乙氧基 -3- 三氟甲基 - 苯基) -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈;

6-(4- 乙氧基 -3- 三氟甲基 - 苯基) -1-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙基) -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈;

1-(3- 二甲基氨基 - 丙基) -6-(4- 乙氧基 -3- 三氟甲基 - 苯基) -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈;

6-(4- 乙氧基 -3- 三氟甲基 - 苯基) -2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基甲基) -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈;

6-(4- 乙氧基 -3- 三氟甲基 - 苯基) -2-[(2- 羟基 - 乙基氨基) - 甲基] -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈;

1- 乙基 -2-(吡啶 -4- 基氨基甲基) -6-(3- 三氟甲基 - 苯基) -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈;

6-(4- 乙氧基 -3- 三氟甲基 - 苯基) -2-[4-(2- 羟基 - 乙基) -3- 氧代 - 哌嗪 -1- 基甲基] -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈; 和

6-(4- 乙氧基 -3- 三氟甲基 - 苯基) -2-(4- 氧代 - 咪唑烷 -1- 基甲基) -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈;

或其药学可接受的盐。

7. 权利要求 1-6 任一项的 6- 苯基 -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈衍生物在制备治疗组织蛋白酶 K 和组织蛋白酶 S 相关疾病: 骨质疏松症、动脉粥样硬化、炎症和免疫疾病、和慢性痛的药物中的应用。

8. 权利要求 7 的应用, 其中所述的疾病是类风湿性关节炎或神经性疼痛。

9. 一种药物组合物, 包含与药学可接受的助剂混合的权利要求 1-6 任一项的 6- 苯基 -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈衍生物或其药学可接受的盐。

作为组织蛋白酶 K 和 S 抑制剂的 6- 苯基 -1H- 咪唑并 [4, 5-c] 吡啶 -4- 甲腈衍生物

[0001] 本发明涉及 6- 苯基 -1H- 咪唑并 [4, 5-c] 吡啶 -4- 甲腈衍生物, 包含该类化合物的药物组合物, 以及这些衍生物在制备治疗组织蛋白酶 S 和 / 或组织蛋白酶 K 相关疾病例如骨质疏松症、动脉粥样硬化、炎症和免疫疾病例如类风湿性关节炎, 和慢性痛例如神经性疼痛的药物中的应用。

[0002] 半胱氨酸蛋白酶代表一类特征在于酶的催化位点存在半胱氨酸残基的肽酶, 这些蛋白酶与蛋白质的正常降解和加工有关。许多病理学障碍或疾病都是半胱氨酸蛋白酶的异常活动例如过度表达或激活增强而导致的。半胱氨酸组织蛋白酶例如组织蛋白酶 B、K、L、S、V、F 是一类溶酶体酶类, 它们涉及很多的疾病例如炎症、类风湿性关节炎、骨关节炎、骨质疏松症、肿瘤、冠心病、动脉粥样硬化、自身免疫性疾病和感染性疾病。

[0003] 组织蛋白酶 S 主要在抗原呈递细胞中表达, 通过与主要组织相容性 II 类复合物有关的不变链的降解在抗原呈递中发挥主要作用。缺乏组织蛋白酶 S 的小鼠对胶原 - 诱导的关节炎和自身免疫性重症肌无力发生显示了显著的抵抗力 (Nakagawa 等人, *Immunity*, 10, 207, 1999 ; Yang 等人, 174, 1729, 2005)。组织蛋白酶 S 已经显示出可以降解细胞外基质的所有主要组分, 与导致动脉粥样硬化、肺气肿和慢性阻塞性肺疾患的病理学应答有关 (Shi 等人, *Immunity*, 10, 197, 1999 ; Zheng 等人, *J Clin. Invest.*, 106, 1081, 2000)。组织蛋白酶 S 也会指示疼痛 (WO 2003020278)。

[0004] 组织蛋白酶 K 具有很强的溶胶原、弹性蛋白酶和明胶酶活性 (Bromme 等人, *J. Biol. Chem.*, 271, 2126-2132, 1996), 主要在破骨细胞中表达 (Bromme 和 Okamoto, *Biol. Chem. Hopp-Seyler*, 376, 379-384, 1995)。它分裂关键骨基质蛋白, 包括胶原 I 和 II 型 (Kaffienah 等人, *Biochem. J.* 331, 727-732, 1998)、明胶、骨桥蛋白和骨连接素, 并涉及正常骨生长和改造必需的细胞外基质代谢 (Bossard 等人, *J. Biol. Chem.* 271, 12517-12524, 1996)。抑制组织蛋白酶 K 应当会导致破骨细胞介导的骨吸收减弱。因此组织蛋白酶 K 抑制剂可以代表治疗人的疾病状态如骨质疏松症的新型治疗剂。

[0005] Sukhova 等人 (*J. Clin. Invest.* 102, 576-583, 1998) 已经证明移动并蓄积在发展中的人粥样硬化斑块中的细胞 (巨噬细胞) 也会合成有效的弹性酶 - 组织蛋白酶 K 和 S。基质降解, 特别是在这些斑块中的纤维帽中的基质降解是粥样硬化病变去稳定化的一个决定性过程。因此, 使病变的纤维帽具有结构完整性的细胞外基质组分胶原和弹力蛋白的代谢会决定性地影响动脉粥样硬化的临床表现, 例如人粥样硬化斑块破裂导致冠状动脉血栓形成。因此, 在易于破裂的斑块位点抑制组织蛋白酶 K 和 / 或 S 代表了预防这些事件的有效途径。

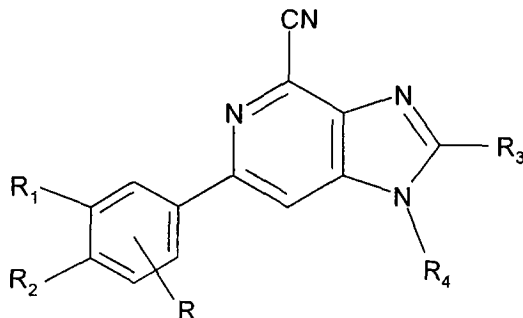
[0006] 在国际专利申请 WO 03/020278 (Novartis Pharma GMBH) 中公开了作为组织蛋白酶 K 和 / 或 S 抑制剂的 4- 氨基 - 嘧啶 -2- 甲腈衍生物, 而近来在 WO04/000819 (ASTRAZENECA AB) 中公开了作为组织蛋白酶 S 抑制剂的结构相关的 4- 氨基 - 嘧啶 -2 腈衍生。此外, 在 WO03/020721 (Novartis Pharma GMBH) 和 WO 04/000843 (ASTRAZENECA AB) 中公开了作为组织蛋白酶 K 和 / 或 S 抑制剂的吡咯并 - 嘧啶。近来, 在国际专利申请 WO 05/085210 (Ono

Pharmaceutical Co.) 中公开了用于治疗骨质疏松症的作为半胱氨酸蛋白酶抑制剂的脒取代的双环含氮芳香系统。

[0007] 仍然需要其他的组织蛋白酶抑制剂,特别是与组织蛋白酶 K 相比,对组织蛋白酶 S 具有优先抑制活性的化合物。

[0008] 为此,本发明提供具有通式 I 的 6- 苯基 -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲脒衍生物

[0009]



[0010] 式 I

[0011] 其中

[0012] R 是选自卤素和 (C₁₋₄) 烷氧基的任选的邻位或间位取代基 ;

[0013] R₁ 是 (C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、卤素或 CF₃ ;

[0014] R₂ 是 H、(C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基或卤素 ;

[0015] R₃ 是 H 或 (CH₂)_n-NR₅R₆ ;

[0016] R₄ 是 H 或 (C₁₋₆) 烷基,任选被 COOR₇ 或 NR₈R₉ 取代 ;

[0017] R₅ 和 R₆ 独立地是 H、(C₃₋₈) 环烷基、奎宁环 -3- 基、(C₂₋₆) 烯基或 (C₁₋₆) 烷基,任选被卤素、CF₃、(C₃₋₈) 环烷基、(C₆₋₁₀) 芳基、5- 或 6- 元杂芳基、OH、(C₁₋₆) 烷氧基、(C₆₋₁₀) 芳氧基、COOR₁₀、CONR₁₁R₁₂、NR₁₃R₁₄ 或 NR₁₃SO₂(C₁₋₄) 烷基取代 ;或

[0018] R₅ 和 R₆ 与和它们相连的氮一起形成 4-8 元饱和杂环,任选还包含一个或多个选自 O、S、SO₂ 和 NR₁₅ 的杂原子,该环任选被氧代、(C₁₋₄) 烷基、(C₃₋₈) 环烷基、NR₁₆R₁₇ 或 CONR₁₈R₁₉ 取代 ;

[0019] R₇ 是 H 或 (C₁₋₄) 烷基 ;

[0020] R₈ 和 R₉ 独立地是 H、(C₁₋₄) 烷基 (任选被二 (C₁₋₄) 烷基氨基取代) 或 (C₃₋₈) 环烷基 ;或

[0021] R₈ 和 R₉ 与和它们相连的氮一起形成 4-8 元饱和杂环,任选还包含一个选自 O 和 S 的杂原子 ;

[0022] R₁₀ 是 H 或 (C₁₋₄) 烷基 ;

[0023] R₁₁ 和 R₁₂ 独立地是 H 或 (C₁₋₄) 烷基 ;或

[0024] R₁₁ 和 R₁₂ 与和它们相连的氮一起形成 4-8 元饱和杂环,任选还包含一个选自 O 和 S 的杂原子 ;

[0025] R₁₃ 和 R₁₄ 独立地是 H 或 (C₁₋₄) 烷基 ;或

[0026] R₁₃ 和 R₁₄ 与和它们相连的氮一起形成 4-8 元饱和杂环,任选还包含一个选自 O 和 S 的杂原子 ;

[0027] R_{15} 是 H、 (C_{1-4}) 烷基（任选被 OH、 (C_{1-4}) 烷氧基、二 (C_{1-4}) 烷基氨基或 $CONR_{21}R_{22}$ 取代）、苯基、吡啶基、 COR_{20} 或 $CONR_{21}R_{22}$ ；

[0028] R_{16} 和 R_{17} 独立地是 H 或 (C_{1-4}) 烷基；或

[0029] R_{16} 和 R_{17} 与和它们相连的氮一起形成 4-8 元饱和杂环，任选还包含一个选自 O 和 S 的杂原子；

[0030] R_{18} 和 R_{19} 独立地是 H 或 (C_{1-4}) 烷基；

[0031] R_{20} 是 H、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-8}) 环烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基或呋喃基；

[0032] R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H 或 (C_{1-4}) 烷基；或

[0033] R_{21} 和 R_{22} 与和它们相连的氮一起形成 4-8 元饱和杂环，任选还包含一个选自 O 和 S 的杂原子；

[0034] n 是 0 或 1；或其药学可接受的盐。

[0035] 该化合物是组织蛋白酶 S 和组织蛋白酶 K 的抑制剂，因此可以用于制备治疗骨质疏松症、动脉粥样硬化、炎症和免疫疾病例如类风湿性关节炎，和慢性痛例如神经性疼痛的药物。

[0036] 在式 I 的定义中使用的术语 (C_{1-6}) 烷基是指具有 1-6 个碳原子的有支链或无支链的烷基，例如己基、戊基、3-甲基-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、丙基、异丙基、乙基和甲基。

[0037] 术语 (C_{1-4}) 烷基是指具有 1-4 个碳原子的有支链或无支链的烷基，例如丁基、异丁基、叔丁基、丙基、异丙基、乙基和甲基。

[0038] 在术语 (C_{1-6}) 烷氧基中， (C_{1-6}) 烷基具有上述给出的含义。

[0039] 在式 I 的定义中使用的术语 (C_{2-6}) 烯基是指具有 1-6 个碳原子的有支链或无支链的烯基，例如 2-己烯基、2-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、2-丙烯基（烯丙基）、1-甲基乙烯基（ β -烯丙基）或乙烯基。

[0040] 术语 (C_{3-8}) 环烷基是指具有 3-8 个碳原子的环烷基，例如环辛基、环庚基、环己基、环戊基、环丁基和环丙基。

[0041] 术语奎宁环-3-基是指 1-氮杂二环 [2,2,2] 辛-3-基。

[0042] 术语 (C_{6-10}) 芳基是指具有 6-10 个碳原子的由芳基产生的基团，例如苯基和萘基。

[0043] 在 R_5 和 R_6 的定义中使用的术语 5- 或 6- 元杂芳基是指具有 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 或 6 元芳环。这些杂芳基的例子是吡啶基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噁二唑基等等。优选的杂芳基是 2-吡啶基、3-吡啶基、1,3-噻唑-2-基、1,2-噁唑-3-基和 5-甲基-异噁唑-3-基。

[0044] 在式 I 的定义中， R_5 和 R_6 可以与和它们连接的氮一起形成 4-8 元饱和杂环，例如吡啶、吡咯烷、哌啶或 1H-氮杂卓环。这些环可以包含一个或多个选自 O、S、 SO_2 或 NR_{15} 的其他杂原子，以形成环例如吗啉、硫代吗啉、4-二氧化-4-硫代吗啉、六氢-1,4-氧氮杂革、哌嗪、高哌嗪、咪唑烷或四氢噻唑环。

[0045] 在式 I 的定义中， R_8 和 R_9 可以与和它们相连的氮一起形成 4-8 元饱和杂环，例如吡啶、吡咯烷、哌啶或 1H-氮杂卓环。这些环还可以包含一个选自 O 和 S 的杂原子以形成环例如吗啉、硫代吗啉、六氢-1,4-氧氮杂革或四氢噻唑环。

[0046] 在式 I 的定义中， R_{11} 和 R_{12} 可以与和它们相连的氮一起形成 4-8 元饱和杂环，例如吡啶、吡咯烷、哌啶或 1H-氮杂卓环。这些环还可以包含一个选自 O 和 S 的杂原子以形成

环例如吗啉、硫代吗啉、六氢 -1,4- 氧氮杂 **革** 或四氢噻唑环。

[0047] 在式 I 的定义中, R_{13} 和 R_{14} 可以与和它们相连的氮一起形成 4-8 元饱和杂环, 例如吡啶、吡咯烷、哌啶或 1H- 氮杂卓环。这些环还可以包含一个选自 O 和 S 的杂原子以形成环例如吗啉、硫代吗啉、六氢 -1,4- 氧氮杂 **革** 或四氢噻唑环。

[0048] 在式 I 的定义中, R_{16} 和 R_{17} 可以与和它们相连的氮一起形成 4-8 元饱和杂环, 例如吡啶、吡咯烷、哌啶或 1H- 氮杂卓环。这些环还可以包含一个选自 O 和 S 的杂原子以形成环例如吗啉、硫代吗啉、六氢 -1,4- 氧氮杂 **革** 或四氢噻唑环。

[0049] 在式 I 的定义中, R_{21} 和 R_{22} 可以与和它们相连的氮一起形成 4-8 元饱和杂环, 例如吡啶、吡咯烷、哌啶或 1H- 氮杂卓环。这些环还可以包含一个选自 O 和 S 的杂原子以形成环例如吗啉、硫代吗啉、六氢 -1,4- 氧氮杂 **革** 或四氢噻唑环。

[0050] 术语卤素是指 F、Cl、Br 或 I。当卤素是烷基的取代基时, 优选是 F。优选的卤代烷基是三氟甲基。

[0051] 在一个实施方案中, 本发明提供一种根据式 I 的化合物, 其中 R 不存在;

[0052] R_1 是 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基或 CF_3 ;

[0053] R_2 是 H、 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-4}) 烷氧基;

[0054] R_3 是 H 或 $(CH_2)_n-NR_5R_6$;

[0055] R_4 是 H 或 (C_{1-6}) 烷基, 任选被 $COOR_7$ 或 NR_8R_9 取代;

[0056] R_5 和 R_6 独立地是 H、 (C_{3-8}) 环烷基、 (C_{2-6}) 烯基或 (C_{1-6}) 烷基, 任选被卤素、 CF_3 、 (C_{3-8}) 环烷基、 (C_{6-10}) 芳基、5- 或 6- 元杂芳基、OH、 (C_{1-6}) - 烷氧基、 (C_{6-10}) 芳氧基、 $COOR_{10}$ 、 $CONR_{11}R_{12}$ 或 $NR_{13}R_{14}$ 取代; 或

[0057] R_5 和 R_6 与和它们相连的氮一起形成 4-8 元饱和杂环, 任选还包含一个或多个选自 O、S、 SO_2 和 NR_{15} 的杂原子, 该环任选被氧代、 (C_{1-4}) 烷基、 $NR_{16}R_{17}$ 或 $CONR_{18}R_{19}$ 取代;

[0058] R_7 是 H 或 (C_{1-4}) 烷基;

[0059] R_8 和 R_9 独立地是 H、 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{3-8}) 环烷基; 或

[0060] R_8 和 R_9 与和它们相连的氮一起形成 4-8 元饱和杂环, 任选还包含一个选自 O 和 S 的杂原子;

[0061] R_{10} 是 H 或 (C_{1-4}) 烷基;

[0062] R_{11} 和 R_{12} 独立地是 H 或 (C_{1-4}) 烷基; 或

[0063] R_{11} 和 R_{12} 与和它们相连的氮一起形成 4-8 元饱和杂环, 任选还包含一个选自 O 和 S 的杂原子;

[0064] R_{13} 和 R_{14} 独立地是 H 或 (C_{1-4}) 烷基; 或

[0065] R_{13} 和 R_{14} 与和它们相连的氮一起形成 4-8 元饱和杂环, 任选还包含一个选自 O 和 S 的杂原子;

[0066] R_{15} 是 H、苯基、吡啶基、 COR_{20} 或 $CONR_{21}R_{22}$;

[0067] R_{16} 和 R_{17} 独立地是 H 或 (C_{1-4}) 烷基; 或

[0068] R_{16} 和 R_{17} 与和它们相连的氮一起形成 4-8 元饱和杂环, 任选还包含一个选自 O 和 S 的杂原子;

- [0069] R_{18} 和 R_{19} 独立地是 H 或 (C_{1-4}) 烷基；
- [0070] R_{20} 是 H、 (C_{1-4}) 烷基或呋喃基；
- [0071] R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H 或 (C_{1-4}) 烷基；或
- [0072] R_{21} 和 R_{22} 与和它们相连的氮一起形成 4-8 元饱和杂环，任选还包含一个选自 O 和 S 的杂原子；和
- [0073] n 是 0 或 1；
- [0074] 条件是 R_3 和 R_4 中的一个为 H；
- [0075] 或其药学可接受的盐。
- [0076] 在本发明中优选的是根据式 I 的其中 R_1 是 CF_3 的那些化合物。特别优选的是其中 R_2 是 (C_{1-4}) 烷氧基的式 I 的化合物。
- [0077] 特别优选的是其中 R_1 是 CF_3 和 R_2 是乙氧基的本发明的化合物。
- [0078] 特别优选的本发明的 6-苯基-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈衍生物是：
- [0079] -6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈；
- [0080] -[4-氰基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-1-基]-乙酸；
- [0081] -[4-氰基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-1-基]-丁酸；
- [0082] -6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(3-氧代-哌嗪-1-基甲基)-1H-咪唑并 [4,5,c] 吡啶-4-甲腈；
- [0083] -2-(1,1-二氧化-噻唑烷-3-基甲基)-甲基]-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈；
- [0084] -6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈；
- [0085] -6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈；
- [0086] -1-(2-二甲基氨基-乙基)-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈；
- [0087] -6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈；
- [0088] -1-(3-二甲基氨基-丙基)-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈；
- [0089] -6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈；和
- [0090] -6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[(2-羟基-乙基氨基)-甲基]-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈；
- [0091] -1-乙基-2-(吡啶-4-基氨基甲基)-6-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈；
- [0092] -6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-羟基-乙基)-3-氧代-哌嗪-1-基甲基]-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈；

[0093] -6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(4-氧代-咪唑烷-1-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0094] 或其药学可接受的盐。

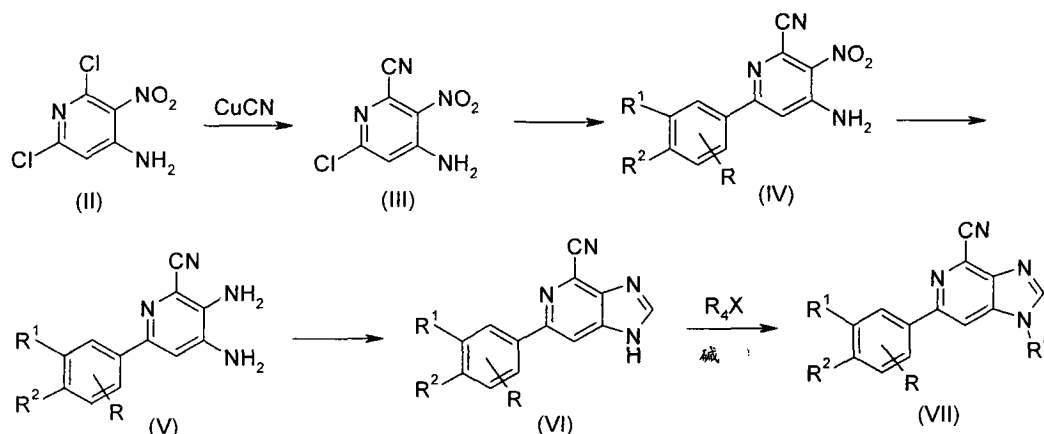
[0095] 本发明在一个进一步的方面提供了药物组合物,包含具有通式 I 的 6-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈衍生物或其药学可接受的盐,与药学可接受的助剂混合。

[0096] 通式 I 的 6-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈衍生物可以通过方案 1 所示来制备,包括用氰化亚铜选择性氰化 4-氨基-2,6-二氯-3-硝基吡啶 (II),以产生 4-氨基-6-氯-2-氰基-3-硝基吡啶 (III)。钯催化中间体 (III) 与芳基硼酸或芳基锡化合物的交叉偶合,其中芳基被 R 、 R_1 和 R_2 取代,其中每个都具有上述定义的含义,得到产物式 (IV) 的 4-氨基-2-氰基-3-硝基-6-苯基吡啶衍生物。在酸性条件下通过 Fe 粉末或 SnCl_2 , 或者钯催化的氢化作用还原中间体 (IV) 的硝基提供了产物式 (V) 的 2-氰基-3,4-二氨基-6-苯基吡啶衍生物。在路易斯酸催化剂例如三氟甲磺酸铯存在下用原甲酸三乙酯处理化合物 (V),提供了式 (VI) 的 6-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈衍生物。

[0097] 实现在式 (VI) 化合物的 N^1 -位的进一步衍生化,包括在碱性条件下用式 R_4X 的化合物的直接烷基化,其中 R_4 具有上述定义的含义,其中 X 是离去基团,例如 Br、Cl、OMs 或 OTf,或在 Mitsunobu 条件下用式 R_4X 的化合物烷基化,其中 X 相当于 OH。

[0098] 方案 1

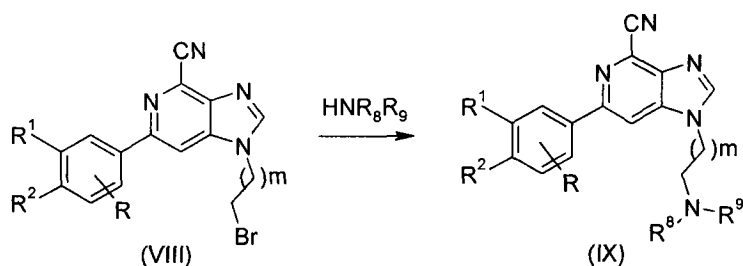
[0099]



[0100] 可以从式 VIII 的相应溴衍生物 (方案 2) 开始有利地制备通式 I 的 6-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈衍生物,其中 R_4 代表被 NR_8R_9 取代的 (C_{1-6}) 烷基,其中 R 、 R_1 和 R_2 具有上述定义的含义,其中 m 是 1-5。适当温度下,在适当的溶剂例如二甲亚砜、二甲基甲酰胺、甲醇或四氢呋喃中用伯或仲胺可以直接置换化合物 (VIII) 中的溴,得到产物通式 (IX) 的化合物。

[0101] 方案 2

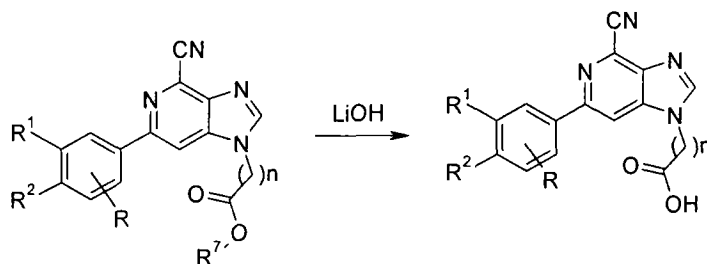
[0102]



[0103] 可以从相应的酯衍生物开始有利地制备其中 R_4 代表被羧酸官能团取代的 (C_{1-6}) 烷基的通式 I 的 6-苯基-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈衍生物, 包括如方案 3 所示用氢氧化锂或氢氧化钠水解。

[0104] 方案 3

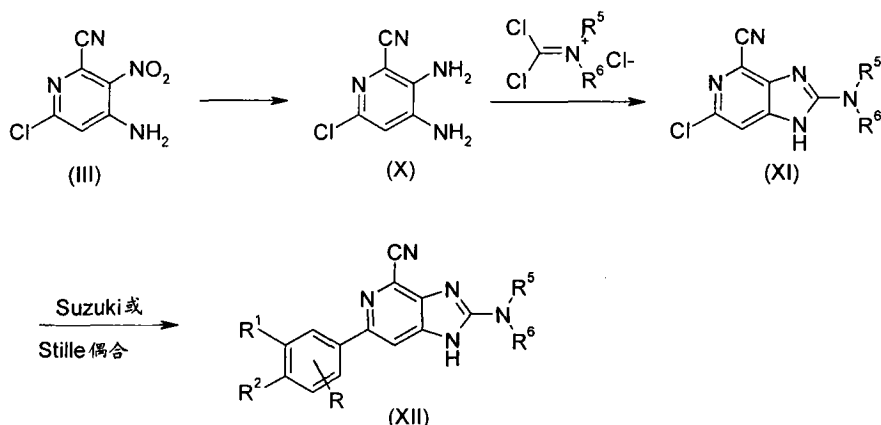
[0105]



[0106] 在向 1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶部分的 2-位引入氨基的可替代的方法中, 可以通过方案 4 所示的途径来合成具有式 (XII) 的化合物。通过在酸性条件下 Fe 或 $SnCl_2$ 或钯催化氢化还原 4-氨基-6-氯-2-氰基-3-硝基吡啶 (III) 的硝基, 提供了产物 6-氯-2-氰基-3,4-二氨基吡啶 (X)。在回流温度下在氯仿 / 乙腈中用其中 R_5 和 R_6 具有上述定义的含义的二氯亚甲基-N,N'- R_5R_6 -取代的氯化铵处理化合物 (X), 得到式 (XI) 的 2-氨基-6-氯-4-氰基-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶衍生物。钯或其他过渡金属催化具有芳基硼酸或芳基锡的式 (XI) 的化合物的交叉偶合, 其中芳基被具有上述定义的含义的 R、 R_1 和 R_2 取代, 得到所需的产物式 (XII) 的 2-氨基-6-苯基-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈衍生物。

[0107] 方案 4

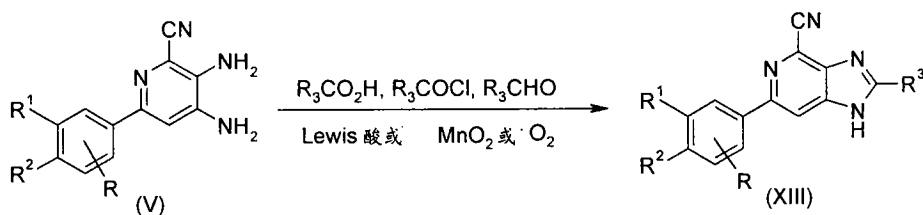
[0108]



[0109] 在另一个方法中, 为了在 1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶部分的 2-位中引入 R_3 基, 可以合成具有式 (XIII) 的化合物, 包括如方案 5 所示, 在不同条件下用适当的酸、酰基氯、原甲酸酯或醛缩合式 (V) 的 2-氰基-3,4-二氨基-6-苯基吡啶衍生物, 其中 R、 R_1 和 R_2 具有上述定义的含义。

[0110] 方案 5

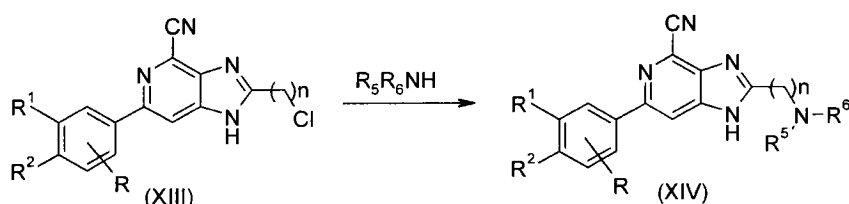
[0111]



[0112] 可以如方案 6 所示, 可以从式 XIII 相应的氯取代的烷基衍生物开始有利地制备通式 I 的 6-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈衍生物, 其中 R_3 代表被 NR_5R_6 取代的 (C_{1-6}) 烷基。用各种伯或仲胺置换化合物 (XIII) 的氯提供了需要的产物 (XIV)。

[0113] 方案 6

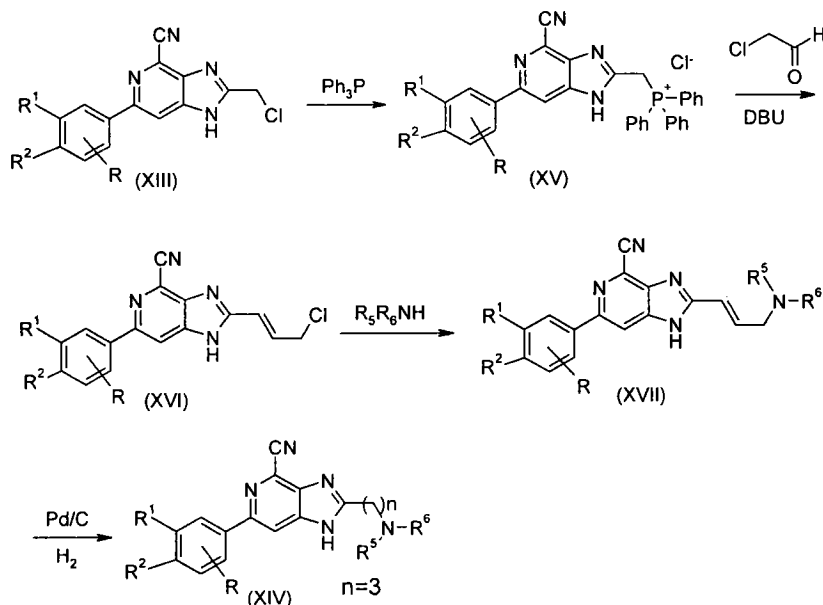
[0114]



[0115] 在另一种方法中, 可以通过方案 7 所示的方法, 从其中 $n = 1$ 的化合物 XIII 有利地制备其中 $n = 3$ 的通式结构 XIV 的化合物。在适当的溶剂例如乙腈中用三苯基膦与 XIII 反应, 提供了 Wittig 试剂 XV。在作为碱的 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯 (DBU) 存在下用氯乙醛与 XV 进行 Wittig 反应, 得到产物取代的烯丙基氯 XVI。置换氯得到了化合物 XVII, 用在炭载钯作为催化剂氢化 XVII 得到其中 $n = 3$ 的化合物 XIV。

[0116] 方案 7

[0117]

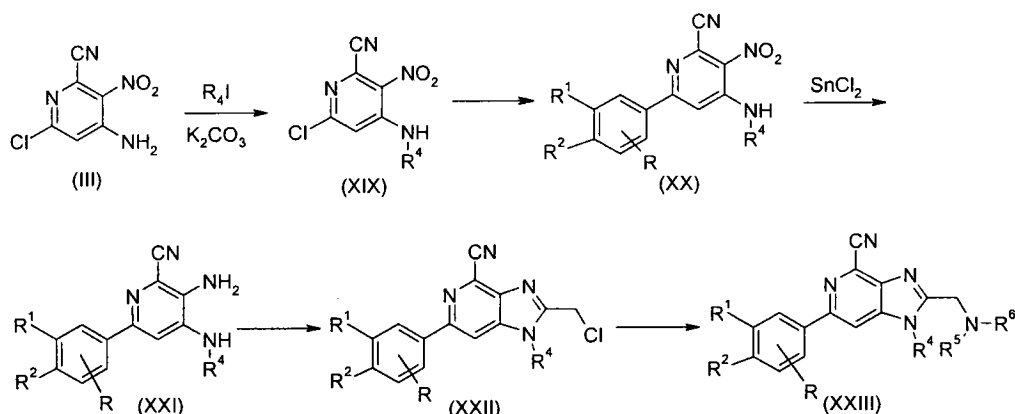


[0118] 可以根据方案 8 制备通式 I 的 6-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈衍生物, 其中 R_3 和 R_4 都不是氢。在适当的溶剂, 例如乙腈或 DMF 中用烷基碘或溴和作为碱的碳酸钾将化合物 III 烷基化, 得到产物化合物 XIX。使用钯衍生物作为催化剂, 用芳基硼酸进行 XIX 的 Suzuki 偶合, 得到产物化合物 XX。使用如方案 1 中所述的方法将化合物 XX 的硝

基还原成 NH_2 ，得到化合物 XXI。使用如方案 5 所述的方法环化得到产物 XXII，通过如方案 6 所示的方法，用胺置换氯，提供了所需的化合物 XXIII。

方案 8

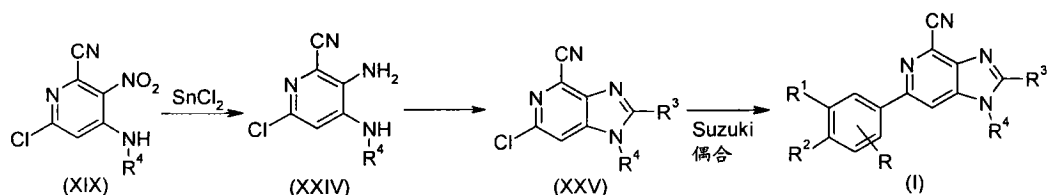
[0119]



[0120] 在另一个方法中，可以通过方案 9 所示的合成途径制备通式 I 的具有不同 R 、 R_1 和 R_2 的化合物。用如方案 1 所述的方法还原化合物 XIX，得到化合物 XXIV。通过方案 5 的方法形成咪唑环，提供了化合物 XXV。用不同的芳基硼酸进行 XXV 的 Suzuki 偶合得到如通式 I 所述的所需的产物。

[0121] 方案 9

[0122]



[0123] 在其中 R_3 或 R_4 包含碱性氨基氮原子（为 NR_5R_6 或 NR_7R_8 的形式）的通式 I 的 6-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈衍生物的制备中，该氮原子暂时受到保护，例如通过酸敏感的叔丁氧基羰基 (Boc) 保护基。在合成期间暂时保护官能团的其他适当的保护基是本领域已知的，例如参见 Wuts, P. G. M. 和 Greene, T. W.: Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1999。

[0124] 可以是游离碱形式的本发明的 6-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈衍生物可以以药学可接受的盐的形式从反应混合物中分离出来。可以通过用有机或无机酸处理式 I 的游离碱来进一步获得药学可接受的盐，例如酸加成盐，其中有机或无机酸例如但不限于盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、羟乙酸、马来酸、丙二酸、甲磺酸、延胡索酸、琥珀酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸和抗坏血酸。

[0125] 其中存在羧基的式 I 的 6-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈衍生物的适当的盐可以是碱金属盐，例如钠、钾或锂盐，或者可以是与有机碱例如三甲胺、三乙胺等等的组合中分离的盐。

[0126] 本发明的化合物可以以溶剂化以及非溶剂化的形式存在，包括水合的形式。一般地，溶剂化形式相当于非溶剂化形式，这些都意欲包括在本发明的范围内。

[0127] 本发明的化合物可以以无定型的形式存在，但是也可能是多晶形的形式。一般地，所有的物理形式对于本发明所关注的应用都是等同的，都意欲包括在本发明的范围内。

[0128] 本发明的 6- 苯基 -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈衍生物和它们的盐可以在一个或多个侧链 R_1 、 R_2 、 R_4 - R_{14} 、 R_{20} - R_{22} 中包含一个手性中心,因此,可以以纯对映体或对映体的混合物,或包含非对映体的混合物的形式获得。如何获得纯净的立体异构体的不对称合成的方法是本领域公知的,例如用手性诱导或从手性中间体开始合成,对映选择性酶转换,在手性介质上用色谱分离立体异构体或对映体。这些方法例如在 Chirality in Industry (edited by A. N. Collins, G. N. Shel Drake 和 J. Crosby, 1992 ; John Wiley) 中进行了描述。

[0129] 发现本发明的化合物是人组织蛋白酶 S 和组织蛋白酶 K 的抑制剂,因此在本发明的一个进一步的方面可以在治疗中使用,特别是用于制备治疗自身免疫性疾病、慢性阻塞性肺疾患、疼痛、骨质疏松症、动脉粥样硬化和相关的组织蛋白酶 S 和 K 依赖性障碍例如哮喘和 IBD 的药物。

[0130] 本发明的化合物可以肠内或胃肠外施用,对于人每日剂量是 0.001-100mg/kg 体重,优选 0.01-10mg/kg 体重。如标准参考 Gennaro 等人, Remington' s Pharmaceutical Sciences, (20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 特别地参见 Part 5: Pharmaceutical Manufacturing) 所述,当与药学上适当的辅料混合时,该化合物可以压制成固体剂量单元,例如丸剂、片剂,或制造成胶囊或栓剂。通过药学上适当的液体的方式,该化合物也可以以溶液、混悬液、乳剂的形式使用,例如用作注射制剂或作为喷雾剂,例如用作鼻喷雾剂。

[0131] 对于制备剂量单元例如片剂,关注的是使用常规的添加剂例如填充剂、着色剂、聚合性粘合剂等等。一般地,可以使用不会干扰活性化合物功能的任何药学可接受的添加剂。

[0132] 可以与组合物一起施用的适当的载体包括以适当量使用的乳糖、淀粉、纤维素衍生物等等或其混合物。

[0133] 通过下面的实施例进一步解释本发明。

[0134] 方法

[0135] 一般化学方法

[0136] 所有试剂都是从常规商业来源购得的,或者使用商业来源的物质根据文献的方法合成。在 Bruker DPX 400 光谱仪上获得质子 NMR (^1H NMR), 并参考内标 TMS。在 Shimadzu LC-8A (HPLC) PE Sciex API 150EXLCMS 上记录质谱。在流速为 4ml/ 分钟的梯度条件 (90% 水 /0.1% 甲酸到 90% 乙腈 /0.1% 甲酸) 下,在 LUNA C18 柱 (5 μm ; 30 \times 4.6mm) 上进行分析反相 LCMS 分析。

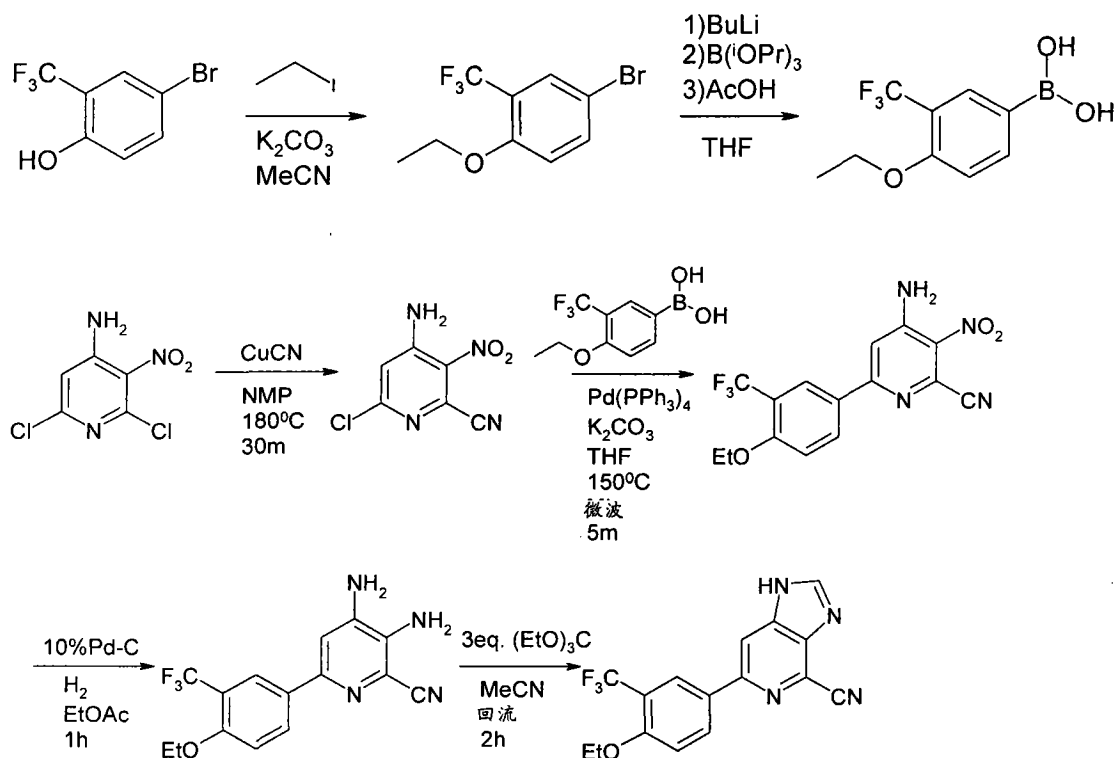
[0137] 缩写

[0138] 二甲基甲酰胺 (DMF), N- 甲基吡咯烷酮 (NMP), 二氯甲烷 (DCM), 二甲亚砜 (DMSO), 四氢呋喃 (THF), 1,2- 二甲氧基乙烷 (DME), 高压液相色谱 (HPLC), 二异丙基乙胺 (DIPEA), 三乙胺 (TEA), 宽峰 (br), 单峰 (s), 双峰 (d), 三峰 (t), 三氟乙酸 (TFA), 叔丁氧基羰基 (Boc), 甲磺酸盐 (MsO), 三氟甲磺酸盐 (TfO)。

[0139] 实施例 1.

[0140] 6-(4- 乙氧基 -3- 三氟甲基 - 苯基) -1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -4- 甲腈

[0141]



[0142] A: 4-溴-1-乙氧基-3-三氟甲基-苯

[0143] 将 4-溴-3-三氟甲基-苯酚 (117.6g, 0.49mol)、碘乙烷 (77.6g, 0.49mol) 和碳酸钾 (101.2g, 0.73mol) 的乙腈 (600ml) 搅拌混悬液在回流下加热 2.5 小时。减压浓缩混合物, 然后在二氯甲烷 (1 升) 和水 (1 升) 之间分配。收集有机相, 在硫酸镁上干燥, 然后减压浓缩, 得到 4-溴-1-乙氧基-3-三氟甲基-苯 (126.97g)。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.66(s, 1H) 7.56(d, 1H) 6.86(s, 1H) 4.09(q, 2H) 1.44(t, 3H)。

[0144] B: 4-乙氧基-3-三氟甲基苯基硼酸

[0145] 用氮气清洗 4-溴-1-乙氧基-3-三氟甲基-苯 (21.25g, 90.8mmol) 的干燥四氢呋喃 (120ml) 溶液, 冷却至 -78°C, 并将温度维持在 -70°C 下滴加 BuLi (2.5M 的己烷溶液, 39.96ml, 99.9mmol)。将混合物搅拌 5 分钟, 然后加入一份的硼酸三异丙酯 (17.9g, 95.36mmol)。在 -78°C 下继续搅拌 30 分钟, 然后恢复至室温。加入溶解于 150ml 水中的 10ml 乙酸来停止反应, 减压浓缩除去四氢呋喃。过滤收集沉淀, 溶解于乙酸乙酯, 并在硫酸镁上干燥。通过在乙酸乙酯/己烷混合物中重结晶来实现纯化, 得到 4-乙氧基-3-三氟甲基苯基硼酸 (10g)。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.08(s, 1H) 8.01(d, 1H) 7.2(d, 1H) 4.18(q, 2H) 1.34(t, 3H)。

[0146] C: 4-氨基-6-氯-3-硝基-吡啶-2-甲腈

[0147] 将 4-氨基-1,6-二氯-3-硝基-吡啶 (17.5g, 84.1mmol) 和氰化亚铜 (i) (15.1g, 168.3mmol) 的 170ml 1-甲基-2-吡咯烷酮的搅拌溶液置入预热至 180°C 的油浴中并继续搅拌 30 分钟。将混合物冷却, 并用乙酸乙酯 (700ml) 和水 (700ml) 稀释, 过滤所得到的混悬液。分离有机层, 再用水 (500ml) 和 0.1N HCl (500ml) 洗涤。然后在硫酸镁上干燥有机层, 过滤, 减压浓缩, 得到棕色固体, 用二乙醚和二氯甲烷洗涤, 得到 4-氨基-6-氯-3-硝基-吡啶-2-甲腈 (8g)。

[0148] ¹H NMR(DMSO): δ 8.8-7.7(bs, 2H), 7.18(s, 1H)。

[0149] D: 4-氨基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-硝基-吡啶-2-甲腈

[0150] 在氮气流下将 4-氨基-6-氯-3-硝基-吡啶-2-甲腈 (1g, 5.04mmol), 4-乙氧基-3-三氟甲基苯基硼酸 (1.33g, 6.04mmol), 四(三苯基膦)钯(0) (~500mg, 10mol%), 碳酸钾 (2.09g, 15.12mmol) 和 THF(10ml) 的搅拌混合物除气, 然后在“Smith”微波中在 150°C 下加热 10 分钟。减压浓缩粗混合物以除去 THF, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层, 在硫酸钠上干燥, 减压浓缩, 得到暗棕色的油。用二乙醚研碎, 得到淡棕色的固体, 将其过滤, 在气流下干燥, 得到 4-氨基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-硝基-吡啶-2-甲腈 (900mg)。¹H NMR(DMSO): δ 8.25-8.1(m, 3H), 7.63(s, 1H), 7.44(d, 2H), 4.27(q, 2H), 1.38(t, 3H)。

[0151] E: 3,4-二氨基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-甲腈

[0152] 在氮气下向包含 4-氨基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-硝基-吡啶-2-甲腈 (5g, 14.2mmol) 和 10% Pd-C(wet) (5g) 的烧瓶中加入乙酸乙酯 (500ml)。反应容器用氢气吹扫和在室温下搅拌 1.5 小时, 然后通过硅藻土过滤, 减压浓缩, 得到 3,4-二氨基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-甲腈 (2.5g)。¹H NMR(DMSO): δ 8.02(m, 2H), 7.31(d, 1H), 7.14(s, 1H), 6.1(bs, 2H), 5.69(bs, 2H), 4.25(q, 2H), 1.35(t, 3H)。

[0153] MS m/z 323.3(M+1)。

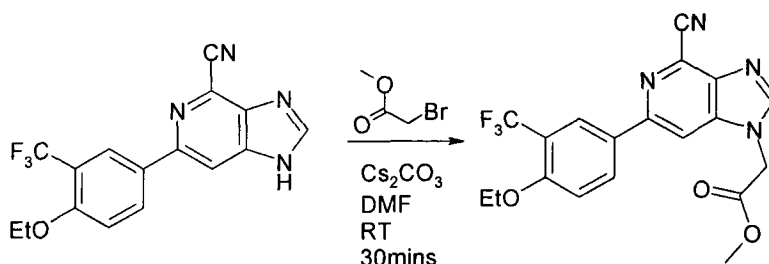
[0154] F: 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0155] 将 3,4-二氨基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-甲腈 (4.4g, 13.7mmol), 三氟甲磺酸铯 (173mg, 2mol%), 原甲酸三乙酯 (6.08g, 41.1mmol) 和乙腈 (50ml) 的搅拌混悬液在回流下加热 30 分钟。过滤收集固体沉淀物, 用乙腈简单洗涤, 得到 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈 (2.6g)。¹H NMR(DMSO): δ 8.67(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.36(m, 2H), 7.49(d, 1H), 4.26(q, 2H), 1.38(t, 3H)。MS m/z 333.3(M+1)。

[0156] 实施例 2

[0157] [4-氰基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]-乙酸甲基酯

[0158]



[0159] 向 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈 (实施例 1; 200mg, 0.6mmol) 和溴乙酸甲酯 (276.2mg, 1.81mmol) 的二甲基甲酰胺 (4ml) 溶液中加入碳酸铯 (325.5mg, 1.81mmol), 将混合物在室温下搅拌 30 分钟。减压浓缩混合物除去二甲基甲酰胺, 然后在乙酸乙酯 (200ml) 和水 (200ml) 之间分配。收集有机层, 在硫酸钠上干燥, 然后在 10g 的二氧化硅柱上纯化, 用二乙醚洗脱。然后用二乙醚简单洗涤产物, 在气流下干燥, 得到 [4-氰基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]-乙酸甲基酯 (110mg)。

[0160] ^1H NMR(DMSO) : δ 8.76 (s, 1H) 8.64 (s, 1H) 8.39 (d, 1H) 8.36 (s, 1H) 7.44 (s, 1H) 5.44 (s, 2H) 4.27 (q, 2H) 3.75 (s, 3H) 1.38 (t, 3H)。MS m/z 405.7 (M+1)。

[0161] 实施例 3

[0162] [4-氰基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]-乙酸

[0163] 向 [4-氰基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]-乙酸甲基酯 (110mg, 0.27mmol) 的二甲基甲酰胺 (2ml) 和水 (2ml) 1 : 1 混合物的溶液中加入溶解于 200 μL 水中的氢氧化锂 (19mg, 0.81mmol)。再加入 2ml 的二甲基甲酰胺以帮助溶解。将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后用 2N HCl 溶液酸化至 pH 1, 并过滤。用乙醚洗涤所得到的固体, 然后溶解于丙酮, 减压浓缩除去残留的有机溶剂, 得到 [4-氰基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]-乙酸 (100mg)。 ^1H NMR(DMSO) : δ 8.76 (s, 1H) 8.64 (s, 1H) 8.37 (m, 3H) 7.43 (d, 1H) 5.31 (s, 2H) 4.27 (q, 2H) 1.38 (t, 3H); MS m/z 391.7 (M+1)。

[0164] 实施例 4

[0165] [4-氰基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]-丁酸

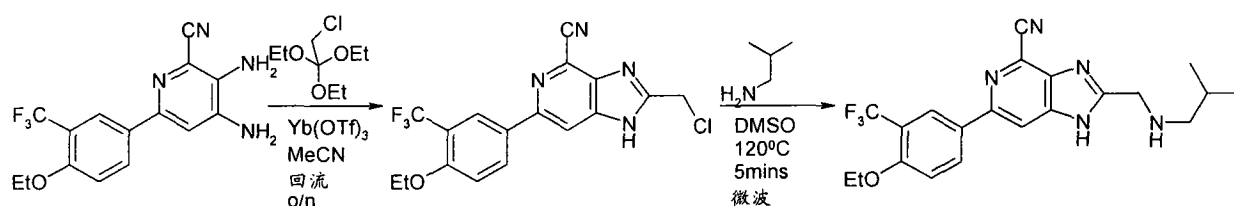
[0166] 该化合物是从 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈 (实施例 1) 开始, 用 4-溴丁酸甲酯替代溴乙酸甲酯, 使用实施例 2 和 3 所述的方法来制备。

[0167] ^1H NMR(DMSO) : δ 8.69 (m, 2H) 8.43-8.38 (m, 2H) 7.42 (d, 1H) 4.44 (t, 2H) 4.27 (q, 2H) 2.29 (t, 2H) 2.11 (m, 2H) 1.38 (t, 3H)。MS m/z 419.5 (M+1)。

[0168] 实施例 5a

[0169] 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(异丁基氨基-甲基)-1H-咪唑并[4,5,c]吡啶-4-甲腈

[0170]



[0171] A : 2-氯甲基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5,c]吡啶-4-甲腈

[0172] 向 3,4-二氨基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-甲腈 (1.86g, 5.78mmol) 和 2-氯-1,1,1-三乙氧基乙烷 (3.41g, 17.3mmol) 的乙腈 (40ml) 溶液中加入三氟甲磺酸镱 (180mg, 5mol%), 将混合物在回流下加热过夜。减压浓缩混合物, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层在硫酸钠上干燥, 浓缩, 然后加入二乙醚。过滤沉淀物, 在气流下干燥, 得到 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(氯甲基)-1H-咪唑并[4,5,c]吡啶-4-甲腈 (1.2g)。 ^1H NMR(DMSO) : δ 8.42 (s, 1H) 8.38 (d, 1H) 8.34 (s, 1H) 7.40 (d, 1H) 5.05 (s, 2H) 4.26 (q, 2H) 1.38 (t, 3H)。MS m/z 381.1 (M+1)

[0173] B : 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(异丁基氨基-甲基)-1H-咪唑并[4,

5, c] 吡啶-4-甲腈

[0174] 将2-氯甲基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5,c]吡啶-4-甲腈(20mg,0.06mmol)和异丁胺(21mg,0.3mmol)的二甲亚砷(500 μ L)溶液在Creator微波下在120 $^{\circ}$ C下加热5分钟。过滤混合物,通过制备型HPLC纯化,得到6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(异丁基氨基-甲基)-1H-咪唑并[4,5,c]吡啶-4-甲腈(11.6mg)。 $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$ δ 8.31(s,1H)8.28-8.26(m,2H)7.28(d,1H)4.45(s,2H)4.23(q,2H)3.13(d,2H)2.16(m,1H)1.45(t,3H)1.11(d,6H)。MS m/z 418.6(M+1)。

[0175] 使用适当的胺衍生物,进一步使用实施例5B所述的方法,来制备下列化合物:

[0176] 5b:6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[(2-苯氧基-乙基氨基-甲基)-1H-咪唑并[4,5,c]吡啶-4-甲腈

[0177] $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$ δ 8.3-8.25(m,3H)7.32-7.26(m,3H)7.03-6.96(m,3H)4.78(s,2H)4.39(t,2H)4.23(q,2H)3.76(t,2H)1.45(t,3H)。MS m/z 482.4(M+1)。

[0178] 5c:2-(3-乙酰胺基-吡咯烷-1-基甲基)-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5,c]吡啶-4-甲腈

[0179] $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$ δ 8.29-8.24(m,3H)7.27(d,2H)4.92(s,2H)4.51(m,1H)4.23(q,2H)3.96-3.85(m,2H)3.75-3.61(m,2H)2.54(m,1H)2.19(m,1H)1.99(s,3H),1.46(t,3H)。MS m/z 473.3(M+1)。

[0180] 5d:6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(3-氧代-哌嗪-1-基甲基)-1H-咪唑并[4,5,c]吡啶-4-甲腈

[0181] $^1\text{H NMR}(\text{DMSO})$ δ 8.36-8.31(m,3H)7.81(s, NH)7.39(d,1H)4.26(q,2H)3.98(s,2H)3.21-3.15(m,4H)2.73(m,2H)1.38(t,3H)。MS m/z 445.5(M+1)。

[0182] 5e:6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[(2-(2-氧代-咪唑烷-1基)乙基氨基)-甲基]-1H-咪唑并[4,5,c]吡啶-4-甲腈

[0183] $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$ δ 8.29-8.24(m,3H)7.27(d,1H)4.73(s,2H)4.22(q,2H)3.64-3.47(m,8H)1.45(t,3H)。MS m/z 474.3(M+1)。

[0184] 5f:6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[(N,N-二甲基氧甲酰基甲基氨基)甲基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0185] $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$ δ 8.31-8.26(m,3H)7.28(d,1H)4.72(s,2H)4.35(s,2H)4.26(q,2H)3.05(s,3H)3.03(s,3H)1.46(t,3H)。MS m/z 447.3(M+1)。

[0186] 5g:2-(1,1-二氧代-噻唑烷-3-基甲基)-甲基]-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0187] $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$ δ 8.30-8.22(m,3H)7.28(d,1H)4.54(s,2H)4.23(q,2H)4.22(m,1H)4.13(m,1H)3.56(m,1H)3.40(m,1H)3.24(m,2H)2.17(m,1H)2.33(m,1H)1.45(t,3H)。MS m/z 480.0(M+1)。

[0188] 5h:6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[(4-N,N-二甲基氨基甲酰基-哌嗪-1-基)甲基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0189] $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$ δ 8.29-8.26(m,3H)7.26(d,1H)4.72(s,2H)4.23(q,2H)3.56-3.48(m,8H)2.90(s,6H)1.46(t,3H)。MS m/z 502.3。

[0190] 5i:2-(3-二甲基氨基-吡啶-1-基甲基)-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0191] ^1H NMR (MeOD) δ 8.38-8.34(m, 3H) 7.331(d, 1H) 5.16(m, 1H) 5.08(s, 1H) 4.81(s, 2H), 4.77(m, 1H) 4.49(m, 1H) 4.25(q, 2H), 3.47(s, 3H) 3.42(s, 1H) 3.31(s, 3H) 1.46(q, 3H)。MS m/z 445.5(M+1)。

5j:6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[(5-甲基-异噁唑-3-基甲基)-氨基]-甲基}-1H-咪唑并[4,5,c]吡啶-4-甲腈

[0193] ^1H NMR (MeOD) δ 8.30-8.24(m, 3H), 7.25(d, 1H) 6.33(s, 1H) 4.74(s, 2H) 4.56(s, 2H) 4.22(q, 2H) 2.46(s, 3H), 1.45(t, 3H)。MS m/z 457.8(M+1)。

5k:2-氨基甲基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5,c]吡啶-4-甲腈

[0195] ^1H NMR (MeOD) δ 8.31-8.26(m, 3H) 7.29(d, 1H) 4.54(s, 2H) 4.23(q, 2H) 1.45(t, 3H)。MS m/z 362.6(M+1)。

5l:6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基氨基甲基-1H-咪唑并[4,5,c]吡啶-4-甲腈

[0197] ^1H NMR (MeOD) δ 8.31-8.26(m, 3H) 7.26(d, 1H), 4.64(s, 2H) 4.23(q, 2H) 2.95(s, 3H) 1.45(t, 3H)。MS m/z 376.6(M+1)。

5m:2-二甲氨基甲基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5,c]吡啶-4-甲腈

[0199] ^1H NMR (MeOD) δ 8.31-8.25(m, 3H) 7.28(d, 2H) 4.23(q, 2H) 3.14(s, 6H) 1.46(t, 3H)。MS m/z 390.6(M+1)。

5n:(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[(4-氨甲酰基哌啶-1-基)甲基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0201] ^1H NMR (MeOD) δ 8.29-8.24(m, 3H) 7.25(d, 1H) 4.76(s, 2H) 4.22(q, 2H) 3.84-3.81(m, 2H) 3.35-3.30(m, 2H) 2.64(m, 1H) 2.16-2.07(m, 4H) 1.45(t, 3H)。MS m/z 473.3(M+1)。

5o:2-[(N-烯丙基-N-甲基-氨基)-甲基]-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0203] ^1H NMR (MeOD) δ 8.30-8.25(m, 3H) 7.27(d, 2H) 6.08(m, 1H) 5.69(m, 2H) 4.79(s, 2H) 4.23(q, 2H) 4.05(d, 2H) 3.09(s, 3H) 1.46(q, 3H)。MS m/z 416.8(M+1)。

5p:2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基甲基)-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0205] ^1H NMR (MeOD) δ 8.28-8.23(m, 3H) 7.26(s, 1H) 4.65(s, 2H) 4.23(q, 2H) 3.88(m, 4H) 3.44-3.30(m, 4H) 2.16(s, 3H) 1.46(t, 3H)。MS m/z 473.3(M+1)。

5q:6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[(4-乙氧基羰基哌嗪-1-基)甲基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0207] ^1H NMR (MeOD) δ 8.26-8.20(m, 3H) 7.25(d, 1H) 4.52(s, 2H) 4.24-4.13(m, 4H) 3.75(m, 4H) 3.23(m, 4H) 1.45(t, 3H) 1.26(t, 3H)。MS m/z 503.0(M+1)。

5r:6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[[3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-丙基氨基]-甲基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0209] ^1H NMR (MeOD) δ 8.31-8.25 (m, 3H) 7.27 (d, 1H) 4.67 (s, 2H) 4.23 (q, 2H) 3.53 (t, 2H) 3.46 (t, 2H) 3.29 (m, 2H) 2.42 (t, 2H) 2.13-2.03 (m, 4H) 1.45 (t, 3H)。MS m/z 487.5 (M+1)。

[0210] 5s:6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(4-吡咯烷-1-基-哌啶-1-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0211] ^1H NMR (MeOD) δ 8.31-8.23 (m, 3H) 7.29 (d, 1H) 4.35 (s, 2H) 4.24 (q, 2H) 3.68-3.45 (m, 6H) 3.21-3.10 (m, 2H) 2.86-2.81 (m, 2H) 2.39-1.90 (m, 7H) 1.45 (t, 3H)。MS m/z 499.4 (M+1)。

[0212] 5t:6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[4-(呋喃-2-基羰基)-哌嗪-1-基甲基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0213] ^1H NMR (MeOD) δ 8.26 (s, 1H) 8.23 (d, 1H), 8.18 (s, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.24 (d, 1H) 7.09 (m, 1H) 6.59 (m, 1H) 4.4 (s, 2H) 4.21 (q, 2H) 4.04 (m, 4H) 3.18 (m, 4H) 1.45 (t, 3H)。MS m/z 525.7 (M+1)。

[0214] 5u:6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0215] ^1H NMR (MeOD) δ 8.32-8.26 (m, 3H) 7.29 (d, 1H) 4.69 (s, 2H) 4.24 (q, 2H) 3.77 (m, 2H) 3.53 (m, 2H) 3.46 (s, 3H) 1.46 (t, 3H)。MS m/z 420.3 (M+1)。

[0216] 5v:2-(2,6-二甲基-哌啶-1-基甲基)-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0217] ^1H NMR (MeOD) δ 8.31-8.26 (m, 3H) 7.28 (d, 1H) 4.9-4.6 (m, 2H) 4.23 (q, 2H) 3.89-3.71 (m, 2H) 2.07-1.63 (m, 6H) 1.61-1.32 (m, 9H)。MS m/z 459.0 (M+1.5)。

[0218] 5w:6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[(呋喃-2-基甲基)-氨基]-甲基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0219] ^1H NMR (MeOD) δ 8.30-8.25 (m, 3H) 7.66 (s, 1H) 7.27 (d, 1H) 6.7 (m, 1H) 6.52 (m, 1H) 4.62 (s, 2H) 4.56 (s, 2H) 4.23 (q, 2H) 1.45 (t, 3H)。MS m/z 442.5 (M+1)。

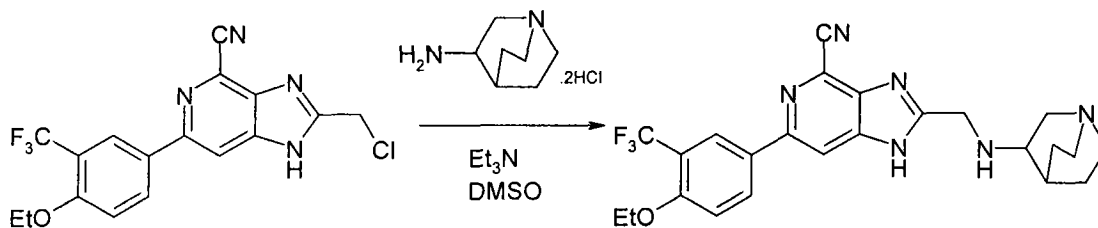
[0220] 5x:2-[(环丙基甲基-氨基)-甲基]-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0221] ^1H NMR (MeOD) δ 8.31-8.26 (m, 3H) 7.28 (d, 1H) 4.68 (s, 2H) 3.17 (d, 2H) 1.45 (t, 3H) 1.21 (m, 1H) 0.77 (m, 2H) 0.48 (m, 2H)。MS m/z 416.5 (M+1)。

[0222] 实施例 6a

[0223] 2-[(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基氨基)-甲基]-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0224]



[0225] 将 2-氯甲基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈 (20mg, 0.06mmol), 二盐酸 3-氨基奎宁环 (22.9mg, 0.12mmol) 和三乙胺 (18.2mg,

0.18mmol) 的二甲亚砷 (500 μ L) 溶液在 Creator 微波中在 120 $^{\circ}$ C 下加热 5 分钟。过滤混合物, 并通过制备型 HPLC 纯化, 得到 2-[(1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛-3-基氨基)-甲基]-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈 (14.8mg)。¹H NMR (MeOD) δ 8.34-8.27 (m, 3H) 7.29 (d, 2H) 4.95 (s, 2H) 4.29-4.21 (m, 3H) 4.00 (m, 1H) 3.86-3.69 (m, 5H) 2.46 (m, 1H) 2.27-2.10 (m, 4H) 1.45 (t, 3H)。MS m/z 471.8 (M+1)。

[0226] 使用适当的胺衍生物, 进一步使用实施例 6 所述的方法, 来制备下列化合物:

[0227] 6b: 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[(噻唑-2-基甲基)-氨基]-甲基]-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈

[0228] ¹H NMR (MeOD) δ 8.31-8.27 (m, 3H) 7.92 (d, 1H) 7.75 (d, 1H) 7.28 (d, 1H) 4.89 (s, 2H) 4.23 (q, 2H) 1.46 (t, 3H)。MS m/z 459.6 (M+1)。

[0229] 6c: 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(氨基酰基甲基氨基甲基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈

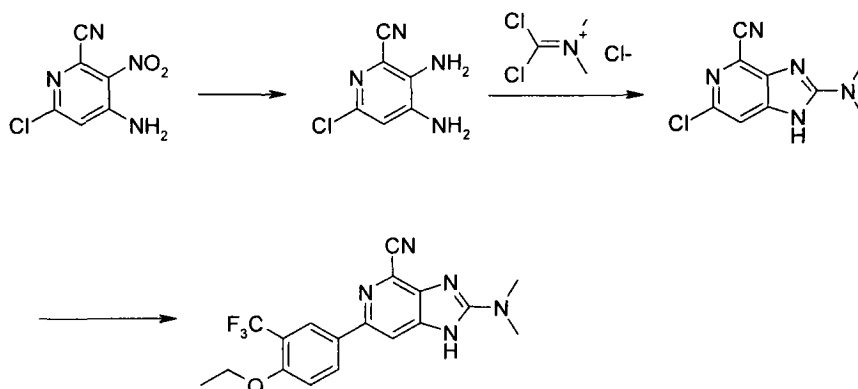
[0230] ¹H NMR (MeOD) δ 8.31-8.25 (m, 3H) 7.28 (d, 1H) 4.18 (bs, 2H) 4.23 (q, 2H) 4.07 (bs, 2H) 1.45 (t, 3H)。MS m/z 419.4 (M+1)。

[0231] 6d: 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(吡啶-4-基氨基甲基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈

[0232] ¹H NMR (MeOD) δ 8.28-8.22 (m, 5H) 7.27 (d, 1H) 6.93 (m, 2H) 5.75 (s, 2H) 4.23 (q, 2H) 1.45 (t, 3H)。MS m/z 439.5 (M+1)。

[0233] 实施例 7

[0234]



[0235] A: 6-氯-2-二甲基氨基-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈

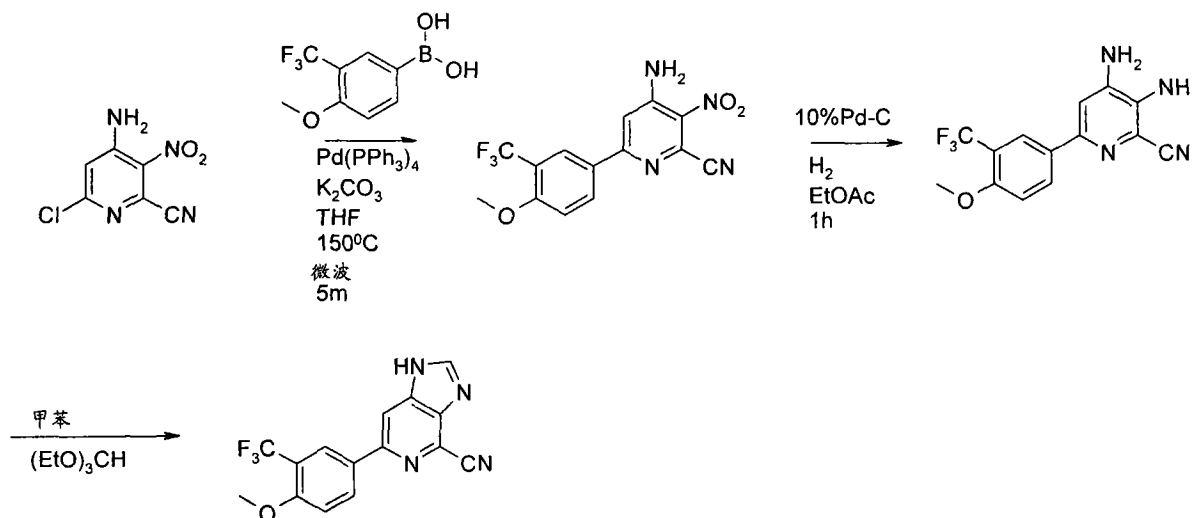
[0236] 在 20 分钟内将铁粉末 (8.5g) 分成小份加入到 4-氨基-6-氯-2-氰基-3-硝基吡啶在 MeOH (90ml) 和浓盐酸 (30ml) 的溶液中。再将混合物回流 30 分钟。在冷却后, 用浓氨水碱化反应混合物至 pH 10。用乙酸乙酯 (200ml \times 5) 萃取混合物, 用盐水洗涤合并的有机层, 在硫酸钠上干燥, 减压除去溶剂, 得到粗产物 (4g), 它可以用于下一步骤而无需进一步纯化。将上述粗产物 (0.33g) 加入到氯仿 (5ml) 和乙腈 (20ml) 中, 然后加入二氯亚甲基二甲基氯化铵 (0.33g)。将混合物回流 4 小时。在冷却后, 过滤收集固体产物 6-氯-2-二甲基氨基-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈。¹H NMR (MeOD) δ 7.61 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.30 (s, 3H)。

[0237] B: 2-二甲基氨基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈

[0238] 将 6-氯-2-二甲基氨基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈 (100mg, 0.45mmol), 4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基硼酸 (198mg, 0.88mmol), 四(三苯基膦)钯(0) (50mg, ~10mol%) 和碳酸钾 (193.0mg, 1.39mmol) 的 THF (3ml) 混悬液在“Smith”微波中在 130°C 下加热 6 分钟。减压浓缩粗混合物以除去 THF, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层, 在硫酸钠上干燥, 减压浓缩。然后将该物质溶解于 DMSO, 并通过制备型 HPLC 等份纯化。收集所需的部分, 浓缩得到白色固体, 用乙醚洗涤该固体, 得到 2-二甲基氨基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈 (5.0mg)。¹H NMR(DMSO) δ 8.24(m, 2H) 7.84(s, 1H) 7.35(d, 1H) 4.24(q, 2H) 3.19(s, 6H), 1.37(t, 3H)。MS m/z 376.7(M+1)。

[0239] 实施例 8

[0240]



[0241] A: 4-氨基-6-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-硝基-吡啶-2-甲腈

[0242] 将 4-氨基-6-氯-3-硝基-吡啶-2-甲腈 (152mg, 0.76mmol), 4-甲氧基-3-三氟甲基苯基硼酸 (332mg, 1.51mmol), 四(三苯基膦)钯(0) (115mg, 10mol%), 碳酸钾 (418mg, 3.03mmol) 和 THF (5ml) 的搅拌混合物在氮气流下除气, 然后在 Smith Creator 微波中在 150°C 下加热 10 分钟。减压浓缩粗混合物以除去 THF, 然后在乙酸乙酯 (20ml) 和水 (20ml) 之间分配。分离有机层, 在硫酸钠上干燥, 减压浓缩, 得到暗棕色的油。混合物在二氧化硅 (10g Combiflash 卫柱 (cartridge), 7 : 3 庚烷 / 乙酸乙酯到 1 : 1 庚烷 / 乙酸乙酯) 上进行快速色谱处理, 得到呈橙色固状的 68mg 4-氨基-6-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-硝基-吡啶-2-甲腈。¹H NMR(DMSO) δ 8.25(d, 1H), 8.18(m, 2H), 7.62(s, 2H), 7.46(d, 1H), 3.99(s, 3H)。MS m/z 339.3(M+1)。

[0243] B: 3,4-二氨基-6-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-甲腈

[0244] 将 4-氨基-6-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-硝基-吡啶-2-甲腈 (65mg, 0.19mmol) 悬浮于甲醇 (1.5ml) 中, 并滴加浓 HCl (0.5ml) (放热)。搅拌该混悬液, 同时份加入铁粉末 (37mg, 0.67mmol) (放热), 混合物在回流下加热 1 小时。将混合物倒入水 (20ml) 中, 用乙酸乙酯 (20ml) 萃取。干燥有机层并蒸发, 然后在二氧化硅 (4g Combiflash 卫柱, 7 : 3 庚烷 / 乙酸乙酯) 上进行快速色谱处理, 得到呈淡棕色固状的 29mg 3,4-二氨基-6-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-甲腈。¹H NMR(DMSO) δ 8.08-8.01(m,

2H) 7.05-7.00 (m, 2H), 3.94 (s, 3H)。MS m/z 309.7 (M+1)。

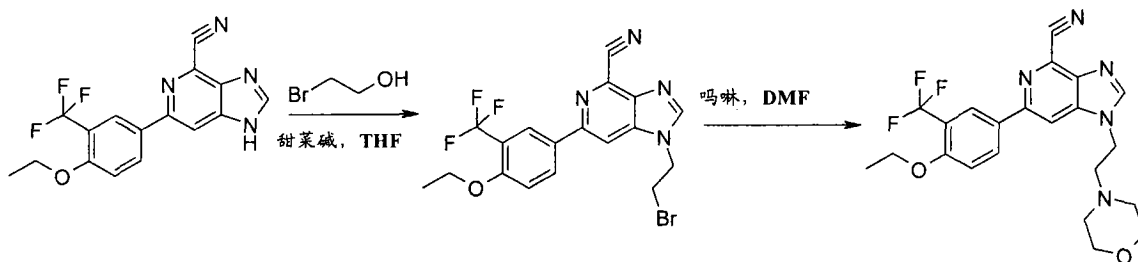
[0245] C: 6-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0246] 将 3,4-二氨基-6-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-甲腈 (20mg, 0.065mmol) 悬浮于甲苯 (1ml) 中, 以一份加入原甲酸三乙酯 (12mg, 0.078mmol), 混合物在回流下加热过夜。将混合物进行 prep-LCMS 纯化, 得到呈白色固状的 7mg 6-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈。 ^1H NMR(DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.45-8.35 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.98 (s, 3H)。MS m/z 319.1 (M+1)。

[0247] 实施例 9a

[0248] 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0249]



[0250] A: 1-(2-溴-乙基)-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0251] 将 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈 (300mg, 0.90mmol) 溶解于 THF (10ml) 中, 加入 2-溴乙醇 (225mg, 1.80mmol), 然后加入甜菜碱 (738mg, 1.80mmol), 将混合物在室温下搅拌 3 小时。再加入 0.5 当量的甜菜碱 (0.45mmol, 162mg), 将混合物在室温下再搅拌 1 小时。将混合物在乙酸乙酯 (20ml) 和水 (20ml) 之间分配。干燥有机层并蒸发, 然后在二氧化硅 (10g Combiflash 卫柱, DCM 到 1% 甲醇的 DCM 溶液) 上进行快速色谱处理, 得到白色固体, 它是 N-1 和 N-3 烷基化产物的混合物。将混合物在二氧化硅 (10g Combiflash 卫柱, 甲苯到 20% 乙酸乙酯的甲苯溶液) 上进行快速色谱处理, 得到呈白色固状的 130mg 的 1-(2-溴-乙基)-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈。 ^1H NMR(DMSO) δ 8.80 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.48-8.39 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 4.88 (t, 2H), 4.29 (q, 2H), 4.05 (t, 2H), 1.40 (t, 3H)。

[0252] B: 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0253] 将 1-(2-溴-乙基)-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈 (92mg, 0.21mmol) 溶解于 DMF (2ml) 中并加入吗啉 (91mg, 1.05mmol)。将混合物在 Smith 微波中, 在 120°C 下加热 5 分钟。用甲醇 (5ml) 稀释混合物, 并使其通过 5g SCX 卫柱, 然后用 2M 氨的甲醇溶液稀释, 得到呈澄清油状的 62mg 的 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈。 ^1H NMR(CDC₃) δ 8.26-8.15 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.20 (q, 2H), 3.69 (m, 4H), 2.82 (t, 2H), 2.52 (m, 4H), 1.48 (t, 3H)。MS m/z 446.4 (M+1)。

[0254] 使用适当的胺衍生物, 进一步使用实施例 9 所述的方法, 来制备下列化合物:

[0255] 9b: 1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0256] ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.23(m, 2H), 8.18(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.11(d, 1H), 4.35(t, 2H), 4.20(q, 2H), 3.14(t, 2H), 2.50(d, 2H), 1.48(t, 3H), 0.88(m, 1H), 0.48(m, 2H), 0.08(m, 2H)。MS m/z 430.5(M+1)。

[0257] 9c:6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-乙基氨基-乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0258] ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.29-8.18(m, 3H), 7.92(s, 1H), 7.12(d, 1H), 4.35(t, 2H), 4.20(q, 2H), 3.12(t, 2H), 2.67(q, 2H), 1.49(t, 3H), 1.08(t, 3H)。MS m/z 404.7(M+1)。

[0259] 9d:6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0260] ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.28-8.22(m, 2H), 8.19(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.12(d, 1H), 4.32(t, 2H), 4.22(q, 2H), 2.74(t, 2H), 2.45(m, 4H), 1.59-1.43(m, 9H)。MS m/z 444.5(M+1)。

[0261] 9e:6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈, 三氟-乙酸盐

[0262] ^1H NMR(MeOH) δ 8.57(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.39(m, 2H), 7.30(d, 1H), 4.88(m, 2H), 4.24(q, 2H), 3.86(t, 2H), 3.79-3.58(m, 2H), 3.24(m, 2H), 2.35-1.95(m, 4H), 1.46(t, 3H)。MS m/z 430.5(M+1)。

[0263] 9f:1-(2-二甲基氨基-乙基)-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0264] ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.26-8.23(m, 2H), 8.18(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.11(d, 1H), 4.31(t, 2H), 4.21(q, 2H), 2.75(t, 2H), 2.31(s, 6H), 1.49(t, 3H)。MS m/z 404.7(M+1)。

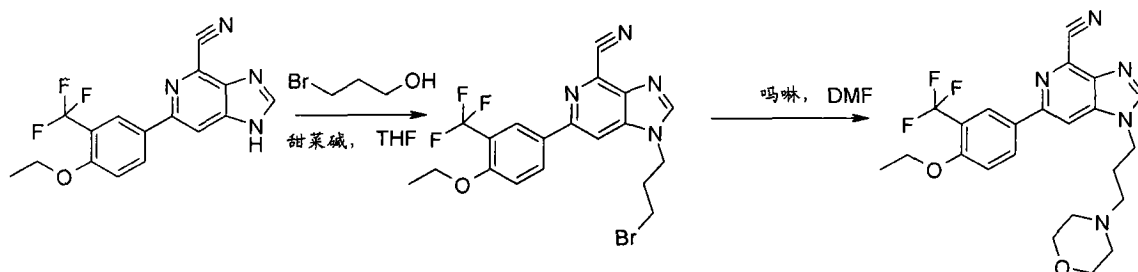
[0265] 9g:1-[2-(2-二甲基氨基-乙基氨基)-乙基]-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0266] ^1H NMR(MeOH) δ 8.97(m, 1H), 8.78(m, 1H), 8.43(m, 2H), 7.29(d, 1H), 4.99(m, 2H), 4.23(q, 2H), 3.79(m, 2H), 3.60(m, 4H), 2.96(s, 6H), 1.45(t, 3H)。MS m/z 447.4(M+1)。

[0267] 实施例 10a

[0268] 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0269]



[0270] A:1-(3-溴-丙基)-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0271] 将 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

(500mg, 1.51mmol) 溶解于 THF (20ml) 中, 加入 3-溴丙醇 (396mg, 3.0mmol), 然后加入甜菜碱 (1.23g, 2.0mmol), 将混合物在室温下搅拌 2 小时。再加入 0.5 当量的甜菜碱 (0.45mmol, 162mg), 将混合物在室温下再搅拌 16 小时。将混合物在乙酸乙酯 (100ml) 和水 (100ml) 之间分配。干燥有机层并蒸发, 然后在二氧化硅 (40g Combiflash 卫柱, 甲苯到 40% 乙酸乙酯的甲苯溶液) 上进行快速色谱处理, 得到 520mg 的白色固体。用乙醚研磨混合物, 然后用乙醚 (20ml) 洗涤所得到的固体, 得到呈白色固状的 310mg 的 1-(3-溴-丙基)-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈。¹H NMR (DMSO) δ 8.30-8.22 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.56 (t, 2H), 4.23 (q, 2H), 3.48 (t, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.50 (t, 3H)。

[0272] B: 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈

[0273] 将 1-(3-溴-丙基)-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈溶解于 DMF (0.5ml) 中并加入吗啉 (19mg, 0.22mmol)。将混合物在 Smith Creator 微波中, 在 120°C 下加热。用甲醇稀释混合物, 并使其通过 SCX 筒, 然后用 2M 甲醇氨溶液稀释, 然后用制备型 HPLC 纯化该混合物, 减压除去乙腈。用碳酸氢钠碱化所得到的水溶液, 萃取得到 DCM (5ml) 中, 干燥有机层并蒸发, 得到呈白色固状的 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈 (8mg)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.25 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.21 (q, 2H), 3.71 (m, 4H), 2.37 (m, 4H), 2.26 (t, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.49 (t, 3H)。MS m/z 460.6 (M+1)。

[0274] 使用适当的胺衍生物, 进一步使用实施例 10 所述的方法, 来制备下列化合物:

[0275] 10b: 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1-(3-乙基氨基-丙基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈

[0276] ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.27 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.45 (t, 2H), 4.21 (q, 2H), 2.61 (m, 4H), 2.06 (m, 2H), 1.50 (t, 3H), 1.10 (t, 3H)。MS m/z 404.7 (M+1)。

[0277] 10c: 1-[3-(环丙基甲基-氨基)-丙基]-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈

[0278] ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.27 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.46 (t, 2H), 4.21 (q, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.42 (d, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.49 (t, 3H), 0.91 (m, 1H), 0.48 (m, 2H), 0.10 (m, 2H)。MS m/z 444.8 (M+1)。

[0279] 10d: 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1-(3-哌啶-1-基-丙基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈

[0280] ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.26 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.21 (q, 2H), 2.37-2.25 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.67-1.40 (m, 9H)。MS m/z 459.0 (M+1)。

[0281] 10e: 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈

[0282] ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.36 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.21 (q, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.38 (t, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.49 (t, 3H)。

MS m/z 444.8 (M+1)。

[0283] 10f: 1-(3-二甲基氨基-丙基)-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0284] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.29 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.32 (q, 2H), 2.26-2.16 (m, 8H), 2.05 (m, 2H), 1.49 (t, 3H)。MS m/z 418.6 (M+1)。

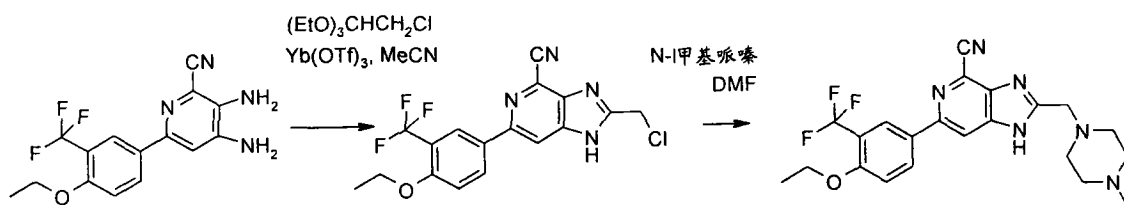
[0285] 10g: 1-(3-叔丁基氨基-丙基)-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈; 化合物为三氟-乙酸盐

[0286] ^1H NMR (MeOH) δ 8.53 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 4.57 (t, 2H), 4.26 (q, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.48 (t, 3H), 1.37 (s, 9H)。MS m/z 446.4 (M+1)。

[0287] 实施例 11a

[0288] 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0289]



[0290] A: 2-氯甲基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0291] 将 3,4-二氨基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-甲腈 (1g, 3.1mmol) 溶解于乙腈 (20ml) 中, 加入三氟甲磺酸铪 (38mg, 0.062mmol) 和 2-氯-1,1,1-三乙氧基乙烷 (1.83g, 9.3mmol)。将混合物在回流下加热过夜。减压蒸发混合物, 并在乙酸乙酯 (100ml) 和水 (100ml) 之间分配, 干燥有机层, 然后减压蒸发, 得到暗棕色油。用 DCM (50ml) 研磨, 得到呈淡棕色固状的 495mg 的 2-氯甲基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈。 ^1H NMR (DMSO) δ 8.47-8.33 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 1.38 (t, 3H)。MS m/z 381.1 (M+1)。

[0292] B: 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0293] 将 2-氯甲基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈 (20mg, 0.053mmol) 溶解于 DMF 中并加入 N-甲基哌嗪 (26mg, 0.26mmol)。将混合物在 Smith Creator 微波中, 在 120°C 下加热 5 分钟。用甲醇 (4ml) 稀释混合物, 并负载到 SCX 筒上。用甲醇 (5ml) 将筒洗涤 3 次, 然后用 2M 甲醇氨溶液稀释。减压蒸发除去甲醇氨溶液, 然后用制备型 HPLC 纯化该混合物, 得到呈白色固状的 8mg 的 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈。 ^1H NMR (MeOH) δ 8.28-8.20 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.22 (q, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.67 (m, 8H), 2.38 (s, 3H), 1.45 (t, 3H)。MS m/z 445.5 (M+1)。

[0294] 使用适当的胺衍生物, 进一步使用实施例 11 所述的方法, 来制备下列化合物:

[0295] 11b: 2-环己基氨基甲基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并-[4,

5-c] 吡啶-4-甲腈

[0296] ^1H NMR (MeOH) δ 8.31-8.26 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.25-2.22 (m, 2H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.53-1.26 (m, 8H)。MS m/z 444.5 (M+1)。

[0297] 11c :6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[(2,2,2-三氟-乙基氨基)-甲基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0298] ^1H NMR (MeOH) δ 8.27-8.22 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 3.47 (q, 2H), 1.45 (t, 3H)。MS m/z 444.4 (M+1)。

[0299] 11d :6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[(3-苯基-丙基氨基)-甲基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0300] ^1H NMR (MeOH) δ 8.31-8.26 (m, 3H), 7.32-7.14 (m, 6H), 4.64 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.45 (t, 3H)。MS m/z 480.3 (M+1)。

[0301] 11e :6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[1,4]氧氮杂环戊烷-4-基甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0302] ^1H NMR (MeOH) δ 8.31-8.24 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.77-3.69 (m, 4H), 2.26 (m, 2H), 1.45 (t, 3H)。MS m/z 446.4 (M+1)。

[0303] 11f :2-(苄基氨基-甲基)-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0304] ^1H NMR (MeOH) δ 8.31-8.25 (m, 3H), 7.59-7.49 (m, 5H), 7.28 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 1.45 (t, 3H)。MS m/z 452.1 (M+1)。

[0305] 11g :6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(苄乙基氨基-甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0306] ^1H NMR (MeOH) δ 8.33-8.25 (m, 3H), 7.40-7.26 (m, 6H), 4.69 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 1.45 (t, 3H)。MS m/z 466.3 (M+1)。

[0307] 11h :6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[(2-羟基-乙基氨基)-甲基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0308] ^1H NMR (MeOH) δ 8.32-8.27 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 1.45 (t, 3H)。MS m/z 406.5 (M+1)。

[0309] 11i :6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(2-氨基-1,1-二甲基-2-氧代-乙基氨基-甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0310] ^1H NMR (MeOH) δ 8.32-8.28 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 1.75 (s, 6H), 1.45 (t, 3H)。MS m/z 447.3 (M+1)。

[0311] 10j :2-环丙基氨基甲基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并-[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0312] ^1H NMR (MeOH) δ 8.30-8.25 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 3.00 (m, 1H), 1.45 (t, 3H), 0.98 (m, 4H)。MS m/z 402.4 (M+1)。

[0313] 11k :2-(叔丁基氨基-甲基)-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并-[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0314] ^1H NMR (MeOH) δ 8.28-8.20 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.22 (m, 4H), 1.45 (t,

3H), 1.30 (s, 9H)。MS m/z 418.4 (M+1)。

[0315] 11l: 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-吗啉-4-基甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0316] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.20 (m, 2H), 8.00 (bs, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.81 (m, 4H), 2.68 (m, 4H), 1.48 (t, 3H)。MS m/z 432.4 (M+1)。

[0317] 11m: 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(4-苯基-哌嗪-1-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0318] ^1H NMR (MeOH) δ 8.31-8.24 (m, 3H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.08 (d, 2H), 6.97 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 3.67 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 1.45 (t, 3H)。MS m/z 507.3 (M+1)。

[0319] 11n: 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[(吡啶-2-基甲基)-氨基]-甲基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0320] ^1H NMR (MeOH) δ 8.68 (d, 1H), 8.31-8.24 (m, 3H), 7.92 (t, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 1.45 (t, 3H)。MS m/z 453.3 (M+1)。

[0321] 11o: 2-[(2-二甲基氨基-乙基氨基)-甲基]-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0322] ^1H NMR (MeOH) δ 8.33-8.25 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.02 (s, 6H), 1.45 (t, 3H)。MS m/z 433.5 (M+1)。

[0323] 11p: 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

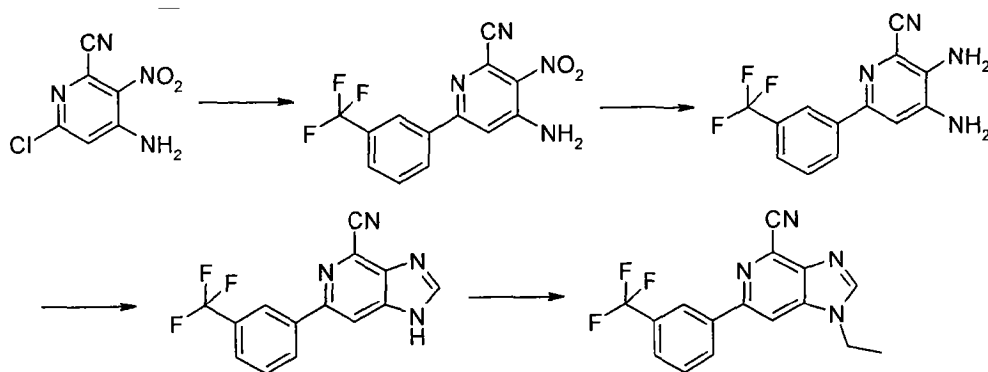
[0324] ^1H NMR (MeOH) δ 8.32-8.24 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 4.27-4.20 (m, 4H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 1.45 (t, 3H)。MS m/z 508.4 (M+1)。

[0325] 11q: 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[(2-吡啶-2-基-乙基氨基)-甲基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0326] ^1H NMR (MeOH) δ 8.84 (m, 2H), 8.31-8.25 (m, 3H), 8.12 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.24 (q, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 1.45 (t, 3H)。MS m/z 467.4 (M+1)。

[0327] 实施例 12

[0328]



[0329] A: 4-氨基-3-硝基-6-(3-(三氟甲基)苯基)-吡啶-2-甲腈

[0330] 用氮气将 4-氨基-6-氯-3-硝基-吡啶-2-甲腈 (1.0g, 5.04mmol), 3-(三氟甲基)苯基硼酸 (1148mg, 6.04mmol) 和碳酸钾 (2.08g, 15.1mmol) 的 THF (16ml) 搅拌混悬液

脱气,然后加入四(三苯基膦)钯(582mg,0.50mmol)。使用‘Creator’微波将所得到的混悬液加热至150℃5分钟。将反应混合物过滤通过硅藻土,真空浓缩。在硅胶上将残留的棕色油过柱,使用二氯甲烷作为洗脱液,得到黄色固状的标题化合物(300mg)。

[0331] $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$: δ 8.32(s, 1H), 8.27(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.72(t, 1H), 7.63(s, 1H)。

[0332] B:3,4-二氨基-6-(3-(三氟甲基)苯基)-吡啶-2-甲腈

[0333] 向4-氨基-3-硝基-6-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-甲腈(300mg,0.97mmol)的乙酸乙酯(80ml)的搅拌混悬液中加入在碳(湿)的10%钯(300mg,2.82mmol)。用氢气(气球)吹扫试管,并在室温下搅拌1.5小时。将反应混合物过滤通过硅藻土,真空蒸发,得到暗橙色固状的标题化合物(240mg,89%)。 $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$: δ 8.15(s, 1H), 8.04(d, 1H), 7.58-7.65(m, 2H), 7.18(s, 1H)。MS m/z 279.3(M+1)。

[0334] C:6-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈;

[0335] 将3,4-二氨基-6-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-甲腈(120mg,0.43mmol)悬浮于乙腈(5ml)中,用氮气吹扫试管。加入三氟甲磺酸铯(5mg,0.009mmol)和原甲酸三乙酯(214 μL , 1.29mmol),将所得到的橙色混悬液在回流下加热1小时。真空蒸发反应混合物,得到黄色固状的标题化合物(116mg)。 $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$: δ 8.55(s, 1H), 8.35-8.41(m, 3H), 7.71-7.76(m, 2H)。MS m/z 288.9(M+1)。

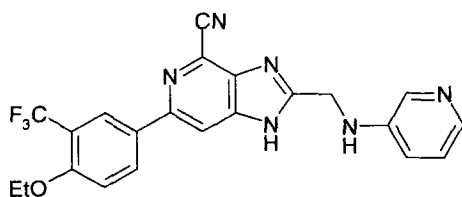
[0336] D:1-乙基-6-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈;

[0337] 向6-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈(50mg,0.17mmol)的乙腈(1ml)的搅拌溶液中加入碳酸铯(62mg,0.19mmol)和碘乙烷(15 μL , 0.19mmol)。向所得到的混悬液在室温下搅拌过夜。用二氯甲烷(5ml)和水(5ml)稀释反应混合物并过滤通过疏水性釉料,真空浓缩。用醚(5ml)研磨残留的橙色油,过滤所得到的沉淀,干燥,得到淡黄色固状的标题化合物(4mg)。 $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$: δ 8.56(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.41(d, 1H), 7.71-7.74(m, 2H), 4.46-4.51(q, 2H), 1.57-1.61(t, 3H)。MS m/z 317.0(M+1)。

[0338] 实施例 13a

[0339] 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(吡啶-3-基氨基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0340]



[0341] 在Creator微波中将2-氯甲基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5,c]吡啶-4-甲腈(20mg,0.052mmol),二异丙基乙胺(28.4 μL , 0.16mmol)和3-氨基吡啶(9.8mg,0.1mmol)的二甲亚砜(500 μL)溶液在120℃下加热5分钟。过滤混合物,并通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物。 $^1\text{H NMR}(\text{MeOH})$ δ 8.3-8.2(m, 5H), 7.76-7.74(m, 2H), 7.27(d, 1H), 6.07(s, 2H) 4.23(q, 2H) 1.45(t, 3H) MS m/z 439.1(m+1)。

[0342] 使用适当的胺衍生物,进一步使用上述的方法,来制备下列化合物:

[0343] 13b:6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(吡啶-2-基氨基甲基)-1H-咪唑并

[4,5-c] 吡啶-4-甲腈

[0344] ^1H NMR (MeOH) δ 8.33-8.23 (m, 3H) 8.08 (d, 1H), 8.00 (t, 1H) 7.30 (d, 1H), 7.22 (d, 1H) 7.01 (t, 1H) 5.83 (s, 2H), 4.24 (q, 2H) 1.46 (t, 3H) MS m/z 439.1 (m+1)

[0345] 13c :N-(2-[[4-氰基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基甲基]-氨基]-乙基)-甲磺酰胺

[0346] ^1H NMR (MeOH) δ 8.32-8.28 (m, 3H) 7.30 (d, 2H) 4.72 (s, 2H) 4.25 (q, 2H) 3.56-2.96 (m, 4H) 3.04 (s, 3H) 1.46 (q, 3H) MS m/z 483.5 (m+1)

[0347] 13d :6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(4-氧代-咪唑烷-1-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0348] ^1H NMR (DMSO) δ 8.37-8.26 (m, 3H) 8.21 (s, 1H) 7.40 (d, 1H) 4.27 (q, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.15 (s, 2H) 1.38 (t, 3H) MS m/z 431.9 (m+1)

[0349] 13e :2-[4-(2-二甲基氨基-乙基)-3-氧代-哌嗪-1-基甲基]-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0350] ^1H NMR (MeOH) δ 8.31-8.25 (m, 2H) 8.20 (s, 1H) 7.28 (d, 1H) 4.23 (q, 2H), 4.07 (s, 2H) 3.78 (t, 2H) 3.52 (t, 2H) 3.42-3.35 (m, 4H) 2.98 (m, 8H) 1.46 (t, 3H) MS m/z 516.3 (m+1)

[0351] 13f :6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-羟基-乙基)-3-氧代-哌嗪-1-基甲基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0352] ^1H NMR (MeOH) δ 8.31-8.24 (m, 2H) 8.18 (s, 1H) 7.28 (d, 1H) 4.23 (q, 2H) 4.16 (s, 2H) 3.74 (t, 2H) 3.61 (t, 2H) 3.54 (t, 2H) 3.47 (s, 2H) 3.06 (t, 2H) 1.46 (tm 3H) MS m/z 489.4 (m+1)

[0353] 13g :6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(3,3,4-三甲基-哌嗪-1-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0354] ^1H NMR (MeOH) δ 8.27 (s, 1H), 8.25 (d, 1h) 8.16 (s, 1H) 7.24 (d, 1h) 4.23 (q, 2H) 3.99 (s, 2H) 3.41-3.35 (bm, 2H) 3.19-3.10 (bm, 1H) 2.98-2.0 (bm, 1H) 2.82 (s, 3H) 2.69-2.59 (bm, 1H) 2.57-2.48 (bm, 1h) 1.50-1.40 (m, 9H) MS m/z 473.5 (m+1)

[0355] 13h :2-[[5-二甲基氨基甲基-咪唑-2-基甲基]-氨基]-甲基]-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0356] ^1H NMR (MeOH) δ 8.36-8.28 (m, 3H) 7.29 (d, 2H), 7.05 (d, 1H) 6.73 (d, 1H) 5.00 (s, 2H) 4.98 (s, 2H) 4.27-4.22 (m, 4H) 3.34-3.30 (m, 6H) 1.46 (t, 3H) MS m/z 499.6 (m+1)。

[0357] 13i :6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-基-甲基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0358] ^1H NMR (MeOH) δ 8.28 (s, 1H) 8.25 (d, 1H) 8.16 (s, 1H) 7.27 (d, 1H) 4.24 (q, 2H) 4.04 (s, 2H) 3.74 (t, 2H) 3.65-3.2 (bm, 8H) 3.15-2.6 (bm, 4H) 1.46 (t, 3H) MS m/z 489.5 (m+1)

[0359] 13j :6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[4-(3-羟基-丙基)-哌嗪-1-基甲基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0360] ^1H NMR (MeOH) δ 8.28 (s, 1H) 8.25 (d, 1H) 8.16 (s, 1H) 7.27 (d, 1H) 4.24 (q, 2H) 4.05 (s, 2H) 3.7 (t, 2H) 3.7-3.4 (bm, 2H) 3.4-2.55 (bm, 6H) 1.96 (m, 2H) 1.46 (t, 3H) MS m/z 489.5 (m+1)

[0361] 13k :2-[4-[4-氰基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基甲基]-哌嗪-1-基]-N-异丙基-乙酰胺

[0362] ^1H NMR (MeOH) δ 8.28 (s, 1H) 8.27 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.27 (d, 1H) 4.23 (q, 2H) 4.08 (s, 2H) 4.02 (m, 1H) 3.89 (s, 2H) 3.44 (bs, 4H) 3.29 (bs, 4H) 1.46 (t, 3H) 1.18 (d, 6H) MS m/z 530.3 (m+1)

[0363] 13l :6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基-甲基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0364] ^1H NMR (MeOH) δ 8.28 (s, 1H) 8.26 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.24 (d, 1H) 4.23 (q, 2H) 4.05 (s, 2H) 3.90 (t, 2H) 3.65-2.65 (bm, 10H) 1.46 (t, 3H) MS m/z 475.5 (m+1)

[0365] 13m :2-[(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基]-甲基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0366] ^1H NMR (MeOH) δ 8.30 (s, 1H) 8.25 (d, 1H) 8.22 (s, 1H) 7.29 (d, 1H) 4.24 (q, 2H) 4.11 (s, 2H) 3.38 (t, 2H) 3.03 (m, 8H) 2.50 (s, 3H) 1.46 (t, 3H) MS m/z 447.5 (m+1)

[0367] 13n :6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0368] ^1H NMR (MeOH) δ 8.26 (s, 1H) 8.21 (d, 1H) 8.14 (s, 1H) 7.25 (d, 1H) 4.22 (q, 2H) 4.04 (s, 3H) 3.59-3.39 (m, 3H) 3.31-3.12 (bm, 4H) 2.81-2.64 (bm, 2H) 1.46 (t, 3H) 1.39 (d, 6H) MS m/z 473.5 (m+1)

[0369] 13o :6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0370] ^1H NMR (MeOH) δ 8.29 (s, 1H) 8.25 (d, 1H) 8.19 (s, 1H) 7.28 (d, 1H) 4.26-4.21 (m, 4H) 3.53-3.46 (bm, 4H) 3.19 (t, 2H) 3.00 (t, 2H) 2.97 (s, 3H) 2.13 (m, 2H) 1.46 (t, 3H) MS m/z 459.6 (m+1)

[0371] 13p :6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(1-氧代-1 λ 4-硫代吗啉-4-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0372] ^1H NMR (MeOH) δ 8.28-8.24 (m, 2H), 8.17 (s, 1H) 7.28 (d, 2H) 4.23 (q, 3H) 3.48-3.36 (m, 2H) 3.20-3.00 (m, 6H) 1.46 (t, 3H) MS m/z 464.3 (m+1)

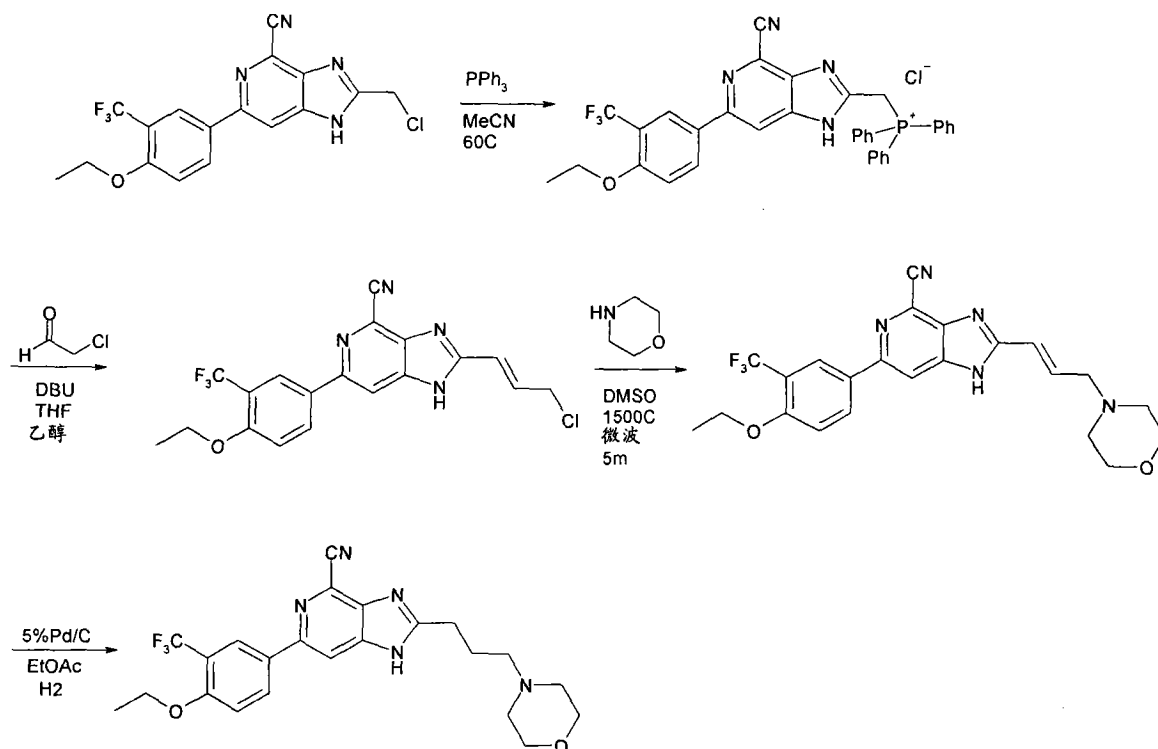
[0373] 13q :2-(1,1-二氧化-1 λ 6-硫代吗啉-4-基甲基)-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0374] ^1H NMR (DMSO) δ 8.39-8.25 (m, 3H) 7.40 (d, 1H) 4.26 (q, 2H) 4.11 (s, 2H) 3.18 (m, 4H) 3.08 (m, 4H) 1.36 (q, 3H) MS m/z 480.3 (m+1)

[0375] 实施例 14

[0376] 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0377]



[0378] A: [4-氰基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基甲基]-三苯基-磷鎓的氯化物

[0379] 将2-氯甲基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5,c]吡啶-4-甲腈(100mg, 0.26mmol)和三苯基磷在乙腈中加热至60°C, 搅拌过夜。浓缩反应混合物, 并用乙醚研磨, 得到淡黄色的固体。MS m/z 607.5(m)。

[0380] B: 2-(3-氯-丙烯基)-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0381] 将[4-氰基-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基甲基]-三苯基-磷鎓的氯化物(167.2mg, 0.26mmol), 乙醛氯(50%的水溶液)(32.6mg, 0.41mmol)和1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯(62.4mg, 0.41mmol)的溶液在室温下溶解于THF:乙醇(4ml)的1:1混合物过夜。浓缩混合物, 并在制备型HPLC上纯化, 得到标题化合物。MS m/z 407.5(m+1)。

[0382] C: 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(3-吗啉-4-基-丙烯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0383] 将2-(3-氯-丙烯基)-6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈(23mg, 0.05mmol), 吗啉(16.1mg, 0.15mmol)的DMSO(500 μL)溶液在120°C下加热5分钟。用离子交换色谱纯化混合物, 得到标题化合物。

[0384] MS m/z 458.9(m+1)

[0385] D: 6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0386] 向包含6-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-(3-吗啉-4-基-丙烯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈(16mg)的乙醇溶液的烧瓶中加入5% Pd/C(5mg), 用氢气吹扫试管。搅拌混合物1小时, 然后过滤并通过制备型HPLC纯化, 得到标题化合物。¹H NMR(MeOH)

δ 8.32-8.25 (m, 2H) 8.17 (s, 1H) 7.30 (d, 1H) 4.24 (q, 2H) 4.20-3.84 (bm, 4H) 3.65-3.60 (bm, 2H) 3.40 (t, 2H) 3.22 (m, 4H) 2.40 (m, 2H) 1.45 (t, 3H) MS m/z 460.7 (m+1)

[0387] 实施例 15a

[0388] 2-((4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈 2,2,2-三氟乙酸

[0389] A: 2-(氯甲基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0390] 向 3,4-二氨基-6-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-甲腈 (1.6g) 和 2-氯-1,1,1-三乙氧基乙烷 (3.41g) 的乙腈 (40ml) 溶液中加入三氟甲磺酸铯 (180mg, 5mol%), 将混合物在回流下加热过夜。减压浓缩混合物, 然后在乙酸乙酯 (100ml) 和水 (100ml) 之间分配。在硫酸钠上干燥有机层, 浓缩, 然后加入二乙醚 (20ml)。过滤沉淀, 在空气流下干燥, 得到标题化合物。¹H NMR (MeOD) δ 8.40 (s, 1H) 8.32-8.38 (m, 2H) 8.13-8.15 (d, 2H) 7.68-7.78 (m, 2H) 4.96 (s, 2H)。MS m/z 337.5, 339.1 (M+1)。

[0391] B: 2-((4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈 2,2,2-三氟乙酸

[0392] 在 Creator 微波中将 2-(氯甲基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈 (15mg, 0.045mmol) 和 1-(4-吡啶基)-哌嗪 (36mg, 0.223mmol) 的二甲亚砜 (500 μ L) 溶液在 120°C 下加热 5 分钟。过滤混合物, 并通过制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物。¹H NMR (MeOD) δ 8.40 (s, 1H) 8.32-8.34 (m, 2H) 8.13-8.15 (d, 2H) 7.68-7.78 (m, 2H) 7.18-7.2 (d, 2H) 4.11 (s, 2H) 3.82-3.88 (m, 4H) 2.85-2.91 (m, 4H)。MS m/z 464.1 (M+1)

[0393] 使用适当的胺衍生物, 进一步使用上述的方法, 来制备下列化合物:

[0394] 15b: 2-((2-羟基乙基氨基)甲基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈 2,2,2-三氟乙酸

[0395] ¹H NMR (MeOD) δ 8.41 (s, 2H) 8.35-8.37 (d, 1H) 7.70-7.77 (m, 2H) 4.73 (s, 2H) 3.92-3.94 (t, 2H) 3.42-3.45 (t, 2H)。MS m/s 362.8 (M+1)

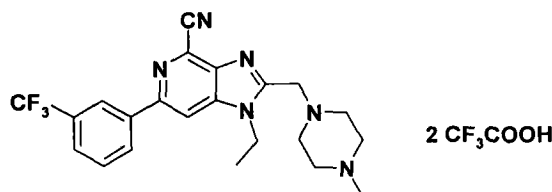
[0396] 15c: 2-((吡啶-4-基氨基)甲基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈 2,2,2-三氟乙酸

[0397] ¹H NMR (MeOD) δ 8.40 (s, 1H) 8.37 (s, 1H) 8.34-8.36 (d, 1H) 8.22-8.24 (m, 2H) 7.71-7.76 (m, 2H) 6.92-6.94 (m, 2H) 5.77 (s, 2H)。MS m/z 395.1 (M+1)

[0398] 实施例 16a

[0399] 1-乙基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-6-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈 二-三氟乙酸

[0400]



[0401] A: 6-氯-4-乙基氨基-3-硝基-吡啶-2-甲腈

[0402] 在室温下, 将碳酸钾 (3.06g) 分份加入到 4-氨基-6-氯-3-硝基-吡啶-2-甲腈 (4.0g) 的 DMF (60mL) 溶液中。向该混合物中滴加乙基碘 (3.46g) 的 DMF (20mL) 溶液, 然后在

室温下搅拌 24 小时,并减压浓缩。将残留物在水 (50ml) 和乙酸乙酯 (100ml) 之间分配。用乙酸乙酯 (2×50ml) 萃取水层,用盐水 (3×50ml) 洗涤合并的有机层,然后减压浓缩。在硅胶 (洗脱液:二氯甲烷) 上将残留物进行色谱处理,得到呈黄色晶体的标题化合物 (2.94g) (mp = 120 °C)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ :8.67(br. s, 1H) ;7.46(s, 1H) ;3.51(q, J = 8Hz, 2H) ;1.21(t, J = 8Hz, 3H)。MS m/z :227/229(M+1)。

[0403] B : 4-乙基氨基-3-硝基-6-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-甲腈

[0404] 在氮气大气下将四(三苯基膦)钼 (2.78g) 加入到在脱气二噁烷 (500ml) 中的 6-氯-4-乙基氨基-3-硝基-吡啶-2-甲腈 (10.9g)、4-三氟甲基-苯基硼酸 (10.0g) 和碳酸钾 (60mL) 的 2M 水溶液中。将混合物回流 4 小时,然后减压浓缩。将残留物在乙酸乙酯 (300mL) 和水 (300mL) 之间分配。用乙酸乙酯 (2×300mL) 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层,在硫酸钠上干燥,过滤并减压浓缩。将残留物在硅胶 (洗脱液:DCM, 然后 DCM/丙酮 95/5) 上进行色谱处理,得到标题化合物 (10.4g, 64%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ :8.59(br. s, 1H) ;8.50-8.40(m, 2H) ;7.91(d, J = 8Hz, 1H) ;7.79(t, J = 7Hz, 1H) ;7.74(s, 1H) ;3.65(q, J = 7Hz, 2H) ;1.24(t, J = 7Hz, 3H)。MS m/z :337(M+1)。

[0405] C : 3-氨基-4-乙基氨基-6-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-甲腈

[0406] 在 0 °C 下,向 4-乙基氨基-3-硝基-6-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-甲腈 (5.0g) 的 DMF (100mL) 溶液中 2 小时用滴加氯化锡二水合物 (30.2g) 的浓盐酸 (150mL) 水溶液。将混合物在 5 °C 下再搅拌 1 小时,然后倾倒入冰 (900g) 和氢氧化钾 (440g) 的混合物中,用乙酸乙酯 (2×1.4L) 萃取。用盐水 (700mL) 洗涤合并的有机层,在硫酸钠上干燥,过滤并减压浓缩,得到固状的标题化合物 (4.56g)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ :8.30-8.20(m, 2H) ;7.75-7.60(m, 2H) ;7.08(s, 1H) ;6.11(t, J = 6Hz, 1H) ;5.95(br. s, 2H) ;3.4-3.3(m, 2H) ;1.27(t, J = 7Hz, 3H)。

[0407] D : 2-氯甲基-1-乙基-6-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈

[0408] 将三氟甲磺酸铯 (1.16g, 1.8mmol) 和 2-氯-1,1,1-三甲氧基乙烷 (7.56mL, 56.0mmol) 加入到 3-氨基-4-乙基氨基-6-(3-三氟甲基苯基)-吡啶-2-甲腈 (5.73g, 18.7mmol) 的乙腈 (150mL) 溶液中。将混合物回流 48 小时,然后减压浓缩。将残留物在乙酸乙酯和水之间分配。在硫酸钠上干燥有机层,过滤并减压浓缩。用二乙醚研磨残留物,滤除,得到固状的标题化合物 (5.92g, 87%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ :8.85(s, 1H) ;8.50-8.00(m, 2H) ;7.90-7.70(m, 2H) ;5.26(s, 2H) ;4.55-4.45(m, 2H) ;1.48(t, J = 7Hz, 3H)。MS m/z :365(M+1)。

[0409] E : 1-乙基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-6-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈二-三氟乙酸

[0410] 将 1-甲基哌嗪 (30mg) 加入到三乙胺 (76 μ L) 和 2-氯甲基-1-乙基-6-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-4-甲腈 (0.100g) 的乙腈 (4mL) 溶液中。将混合物在室温下搅拌 16 小时,然后减压浓缩。残留物通过制备型 HPLC (洗脱液:H₂O+0.05% TFA/CH₃CN+0.05% TFA) 进行色谱处理,得到标题化合物 (156mg)。¹H NMR(MeOD₄) δ :8.53(s, 1H) ;8.48(s, 1H) ;8.42(d, J = 8Hz, 1H) ;7.80-7.70(m, 2H) ;4.58(q, J = 7Hz, 2H) ;4.10(s, 2H) ;3.6-3.4(m, 2H) ;3.3-3.1(m, 4H) ;2.94(s, 3H) ;2.8-2.6(m, 2H) ;1.57(t, J = 7Hz, 3H)。

MS m/z : 429 (M+1)。

[0411] 使用相同的试验方法, 制备下列化合物:

[0412] 16b: 1-乙基-2-(4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基甲基)-6-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈二-三氟乙酸

[0413] $^1\text{H NMR}(\text{MeOD}_4)$ δ : 8.58(s, 1H); 8.52(s, 1H); 8.45(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 8.19(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H); 7.80-7.65(m, 2H); 7.23(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H); 4.64(q, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 4.17(s, 2H); 3.75-3.65(m, 4H); 2.80-2.65(m, 4H); 1.61(t, $J = 7\text{Hz}$, 3H)。

[0414] 16c: 2-[(环丙基甲基-氨基)-甲基]-1-乙基-6-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈三氟乙酸

[0415] $^1\text{H NMR}(\text{MeOD}_4)$ δ : 8.63(s, 1H); 8.53(s, 1H); 8.48(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 7.70-7.60(m, 2H); 4.84(s, 2H); 4.52(q, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 3.24(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H); 1.55(t, $J = 7\text{Hz}$, 3H); 1.35-1.20(m, 1H); 0.85-0.75(m, 2H); 0.55-0.50(m, 2H)。MS m/z : 400 (M+1)。

[0416] 16d: 1-乙基-2-(吡啶-4-基氨基甲基)-6-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0417] 将 4-氨基吡啶 (26mg, 0.27mmol) 加入到二异丙基乙胺 (0.24mL, 1.37mmol) 和 2-氯甲基-1-乙基-6-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈 (0.100g, 0.27mmol) 的 DMF (3mL) 溶液中。将混合物在 80°C 下加热 2 小时, 然后过滤。用水洗涤沉淀物, 然后用异丙基醚洗涤, 干燥, 得到呈固状的标题化合物 (55mg, 47%) ($mp = 340^\circ\text{C}$)。 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 8.84(s, 1H); 8.6-8.5(m, 2H); 8.31(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H); 7.9-7.7(m, 2H); 6.97(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H); 5.98(s, 2H); 4.51(q, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 1.45(t, $J = 7\text{Hz}$, 3H)。MS m/z : 423 (M+1)。

[0418] 16e: 2-(2(R,S)-环己基-吡咯烷-1-基甲基)-1-乙基-6-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0419] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.3-8.2(m, 2H); 7.88(s, 1H); 7.69(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 7.64(t, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 4.7-4.4(m, 2H); 4.22(d, $J = 14\text{Hz}$, 1H); 3.82(d, $J = 14\text{Hz}$, 1H); 2.7-2.6(m, 1H); 2.5-2.3(m, 2H); 1.9-1.4(m, 13H); 1.2-0.9(m, 5H)。MS m/z : 482 (M+1)。

[0420] 16f: 2-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-1-乙基-6-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0421] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.3-8.2(m, 2H); 7.89(s, 1H); 7.69(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 7.63(t, $J = 8\text{Hz}$, 1H); 4.55-4.45(m, 2H); 4.1-4.0(m, 2H); 3.8-3.6(m, 4H); 2.95-2.75(m, 4H); 1.95-1.85(m, 2H); 1.75-1.65(m, 1H); 1.54(t, $J = 7\text{Hz}$, 3H); 1.05-0.95(m, 2H); 0.8-0.7(m, 2H)。MS m/z : 497 (M+1)。

[0422] 实施例 17a

[0423] 1-乙基-6-(3,4-二氯苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0424] A: 3-氨基-6-氯-4-乙基氨基-吡啶-2-甲腈

[0425] 在 0°C 下, 在 40 分钟里将氯化锡二水合物 (25.9g) 的浓 HCl (76mL) 水溶液滴加到 6-氯-4-乙基氨基-3-硝基-吡啶-2-甲腈 (2.9g) 的 DMF (70mL) 溶液中。将混合物搅拌 2.5 小时, 然后倾倒入冰 (400g) 和 50% 氢氧化钾 (400mL) 的混合物中, 用乙酸乙酯 (3×100ml) 萃取。用 2N 氢氧化钠 (700mL) 洗涤合并的有机层, 然后用盐水 (3×100mL) 洗涤, 在硫酸钠

上干燥,过滤并减压浓缩。将残留物在硅胶(洗脱液:二氯甲烷/乙酸乙酯 9/1)上进行色谱处理,得到呈白色晶体的标题化合物(2.0g)(mp = 150°C)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ :6.46(s, 1H);6.42(br. s, 1H);6.02(br. s, 2H);3.20(q, J = 8Hz, 2H);1.26(t, J = 8Hz, 3H)。MS m/z :197/199(M+1)。

[0426] B : 6-氯-1-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0427] 将三氟甲磺酸铯(75mg)加入到3-氨基-6-氯-4-乙基氨基-吡啶-2-甲腈(1.41g)的原甲酸三乙酯(50mL)溶液中。搅拌下将混合物在120°C下加热2.5小时,然后减压浓缩。将残留物进行色谱处理(洗脱液:二氯甲烷/乙酸乙酯 9/1),得到固体,用二乙醚研磨该固体,并滤出,得到呈白色晶体的标题化合物(0.973g,66%)(mp = 138°C)。¹H NMR(CDCl₃) δ :8.17(s, 1H);7.62(s, 1H);4.31(q, J = 8Hz, 2H);1.62(t, J = 8Hz, 3H)。¹³C NMR(CDCl₃) δ :147.5,143.8,142.9,141.7,124.0,114.1,109.2,40.9,15.2。

[0428] C : 1-乙基-6-(3,4-二氯苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0429] 在氮气大气下,将四(三苯基膦)钼(15mg)加入到在DME(2mL)和甲醇(1mL)中的6-氯-1-乙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈(42mg),3,4-二氯-苯基硼酸(152mg)和氟化铯(100mg)的混合物中。将该混合物在80°C下加热24小时,然后过滤。加盐浓缩滤液。使用制备型LC/MS(洗脱液:A:NH₄HCO₃ 10mM/B:CH₃CN)纯化残留物,得到呈白色固状的标题化合物(30mg)。¹H NMR(CDCl₃) δ :8.20-8.15(m, 2H);7.94(d, J = 8Hz, 1H);7.91(s, 1H);7.58(d, J = 8Hz, 1H);4.37(q, J = 7Hz, 2H);1.65(t, J = 7Hz, 3H)。MS m/z :317/319(M+1)。

[0430] 使用适当的硼酸衍生物,使用上述方法合成下列衍生物。

[0431] 17b:1-乙基-6-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0432] ¹H NMR(CDCl₃) δ :8.36(s, 1H);8.23(d, J = 8Hz, 1H);8.19(s, 1H);7.95(s, 1H);7.65(d, J = 8Hz, 1H);4.39(q, J = 7Hz, 2H);1.66(t, J = 7Hz, 3H)。MS m/z :351/353(M+1)。

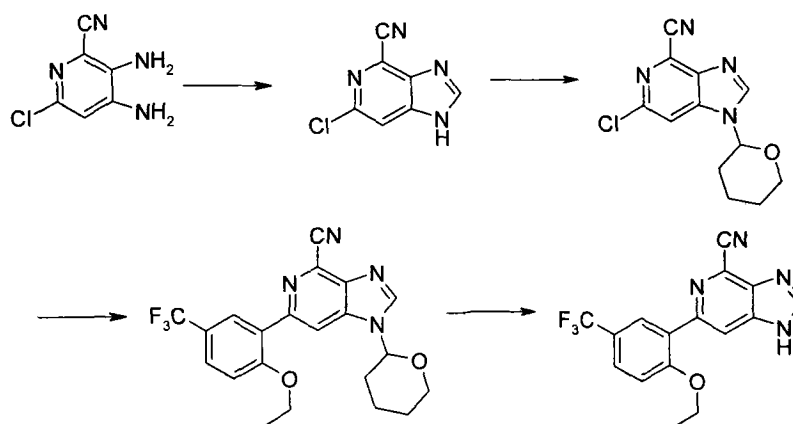
[0433] 17c:1-乙基-6-(3,5-二氯-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0434] ¹H NMR(MeOD₄) δ :8.59(s, 1H);8.55(s, 1H);8.17(s, 2H);7.52(s, 1H);4.47(q, J = 7Hz, 2H);1.58(t, J = 7Hz, 3H)。MS m/z :317/319(M+1)。

[0435] 实施例 18

[0436] 6-(2-乙氧基-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0437]



[0438] A : 6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0439] 用与化合物 17a 的步骤 B 相同的方法,从 6-氯-3,4-二氨基-吡啶-2-甲腈开始

合成该化合物。¹H NMR(DMSO) δ :8.72(s, 1H), 8.06(s, 1H)。

[0440] B:6-氯-2-四氢吡喃基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0441] 将6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈(1g)溶解于乙酸乙酯(20ml)。向上述溶液中加入3,4-二氢-2H-吡喃(1ml)和对甲苯磺酸水合物(50mg)。将混合物在60℃下加热10小时,然后用碳酸氢钠(5%,10mL)洗涤。在硫酸钠上干燥有机层,除去溶剂,得到标题化合物。¹H NMR(DMSO) 8.92(s, 1H), 8.30(s, 1H), 5.81(d, 1H), 4.00(m, 1H), 3.78(m, 1H), 2.18(m, 1H), 2.07(m, 1H), 1.67(m, 4H)。

[0442] C:6-(2-乙氧基-5-三氟甲基-苯基)-1-(四氢吡喃-2-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0443] 密封包含6-氯-1-(四氢吡喃-2-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈(60mg), (2-乙氧基-5-三氟甲基苯基)硼酸(59.2mg), 三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(10.5mg), 三环己基膦(7.7mg)的烧瓶,用氮气吹扫,然后加入二噁烷(615 μ L)。通过在整个混合物中用鼓入氮气气泡来给混合物除气,然后加入磷酸钾(83.0mg)的水(305 μ L)溶液。将该混合物加热到100℃,剧烈搅拌过夜。通过二氧化硅过滤粗混合物,然后加入乙酸乙酯(30ml)和水(50ml)。浓缩乙酸乙酯层,然后在10g硅柱上纯化,用40%乙酸乙酯/庚烷洗脱,得到标题化合物。MS m/z417.5(m+1)

[0444] D:6-(2-乙氧基-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈

[0445] 将6-(2-乙氧基-5-三氟甲基-苯基)-1-(四氢吡喃-2-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈(67mg)和对甲苯磺酸水合物(10mg)加入到甲醇(5ml)和DCM(5ml)中。将混合物在室温下搅拌过夜,然后浓缩并在制备型HPLC上纯化,得到6-(2-乙氧基-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈。¹H NMR(MeOH) δ 8.55(s, 1H)8.48(s, 1H)8.15(s, 1H)7.70(d, 1H)7.29(d, 1H)4.26(q, 2H)1.46(t, 3H)MSm/z 333.1(m+1)

[0446] 实施例 19

[0447] 组织蛋白酶 S 分析方法

[0448] 通过如下测定重组人组织蛋白酶 S 的抑制,体外证明本发明的化合物的抑制活性:

[0449] 向384孔微量滴定板中加入10 μ l含10%二甲亚砜(DMSO)的100 μ M受试化合物的分析缓冲液(100mM乙酸钠pH5.5,5mM EDTA,5mM二硫苏糖醇)溶液,再加入20 μ l 250 μ M底物Z-Val-Val-Arg-AMC(三肽N-苄氧羰基-Val-Val-Arg-OH的7-氨基-香豆素衍生物)的分析缓冲液溶液和45 μ l的分析缓冲液。然后将25 μ l的2mg/l激活的人重组组织蛋白酶 S 的分析缓冲液溶液加入到该孔中,得到最终的抑制剂浓度为10 μ M。

[0450] 通过使用390nM的激发,在20分钟在440nm处测定释放出的氨基甲基香豆素的荧光来确定酶活性。通过与不包含抑制剂的溶液的活性相比来计算酶活性的百分比。随后将化合物进行剂量应答曲线分析,以确定活性化合物的IC₅₀值(其中IC₅₀是导致抑制50%酶活性时的受试化合物的浓度)。本发明的化合物抑制人组织蛋白酶 S 的典型的pIC₅₀(IC₅₀浓度的负对数)值大于6。本发明的大多数化合物的pIC₅₀大于7,例如如实施例1,3,4,5d,5g,9a,9d,9f,10a,10f,11a,11h,13d,13l的化合物所例证。

[0451] 实施例 20

[0452] 组织蛋白酶 K 分析方法

[0453] 通过如下测定重组人组织蛋白酶 K 的抑制, 体外证明本发明的化合物的抑制活性:

[0454] 向 384 孔微量滴定板中加入 5 μ l 含 10% 二甲亚砜 (DMSO) 的 100 μ M 受试化合物的分析缓冲液 (100mM 乙酸钠 pH5.5, 5mM EDTA, 5mM 二硫苏糖醇) 溶液, 再加入 10 μ l 100 μ M 底物 Z-Phe-Arg-AMC (二肽 N-苄氧羰基 -Phe-Arg-OH 的 7-氨基 - 香豆素衍生物) 的分析缓冲液溶液和 25 μ l 的分析缓冲液。然后将 10 μ l 的 1mg/l 激活的人重组组织蛋白酶 K 的分析缓冲液溶液加入到该孔中, 得到最终的抑制剂浓度为 10 μ M。

[0455] 通过使用 390nm 的激光, 在 10 分钟在 440nm 处测定释放出的氨基甲基香豆素的荧光来确定酶活性。通过与不包含抑制剂的溶液的活性相比来计算酶活性的百分比。随后将化合物进行剂量应答曲线分析, 以确定活性化合物的 IC₅₀ 值 (其中 IC₅₀ 是导致抑制 50% 酶活性时的受试化合物的浓度)。本发明的化合物抑制人组织蛋白酶 S 的典型的 pIC₅₀ (IC₅₀ 浓度的负对数) 值在 5 到 7 之间。