(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112055709 A
(43)申请公布日 2020.12.08

(21)申请号 201980006428.8
(22)申请日 2019.08.16
(66)本国优先权数据
PCT/CN2018/101006 2018.08.17 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.06.12
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2019/100996 2019.08.16
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/035052 EN 2020.02.20
(71)申请人 迪哲(江苏)医药股份有限公司
地址 201203 上海市浦东新区张江高科技园区亮景路199号
(72)发明人 齐长河 徐汉忠 曾庆北 杨振帆 张小林
(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所 11517
代理人 赵昊 孙倩
(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 409/14(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
A61K 31/4965(2006.01)

权利要求书23页 说明书244页

(54)发明名称

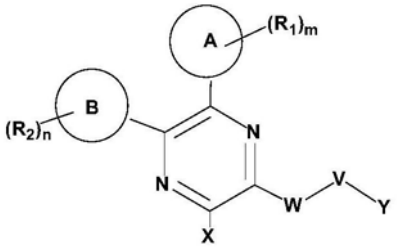
吡嗪化合物和其用途

(57)摘要

本公开涉及靶向腺苷受体(尤其A1和A2,特别地,A2a)的新颖吡嗪化合物。本公开还涉及包含所述化合物中的一种或多种作为活性成分的药物组合物,和所述化合物在治疗腺苷受体(AR)相关疾病,例如如NSCLC、RCC、前列腺癌和乳腺癌的癌症中的用途。

CN 112055709 A

1.一种式(I)所示的化合物，



式（I）

或其药学上可接受的盐，

其中，

X选自氨基、卤素、羟基、氰基、C_{1-12}烷氧基、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、C_{1-12}烷酰氨基；

环A为3-12元饱和或不饱和单环或多环杂环基；

环B选自3-12元饱和或不饱和碳环基或3-12元饱和或不饱和杂环基；

W为-C_{1-12}亚烷基-或-C(O)-，其可被羟基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}烷基-OH单取代或独立地被其多取代；

V为-NH-、-NH-C_{1-12}亚烷基-、-NH-C(O)-或N-连接的吡咯烷基，其可被羟基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基或C_{1-12}烷基-OH单取代或独立地被其多取代；

Y为氢、卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、羰基、氨基甲酸酯基、磺酰基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}烷酰基、C_{1-12}烷基-OH、C_{1-12}烷基-氰基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}卤代烷氧基、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷基磺酰基、C_{1-12}烷酰氨基、3-12元饱和或不饱和碳环基或3-12元饱和或不饱和杂环基，其可任选地被R_3单取代或独立地被其多取代；

每个R_1独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤代烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷酰氨基、3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基，其中每个R_1可任选地进一步被R_4单取代或独立地被其多取代；

每个R_2独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤代烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷酰氨基、3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基，其中每个R_2可任选地进一步被R_5单取代或独立地被其多取代；

每个R_3独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、磺酰基、磷酸酯基、磷酰基、氧膦基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤代烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{3-12}环烷基)氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、(C_{1-12}烷基)磺酰基、(C_{1-12}烷基)氧膦基、(C_{1-12}烷基)$_2$氧膦基、(C_{1-12}烷基)磷酰基、(C_{1-12}烷基)$_2$磷酰基、C_{1-12}烷酰氨基、N-(C_{1-12}烷基-OH)氨基、3-10元饱和或不

饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基，其中每个R_3可任选地进一步被R_6单取代或独立地被其多取代；

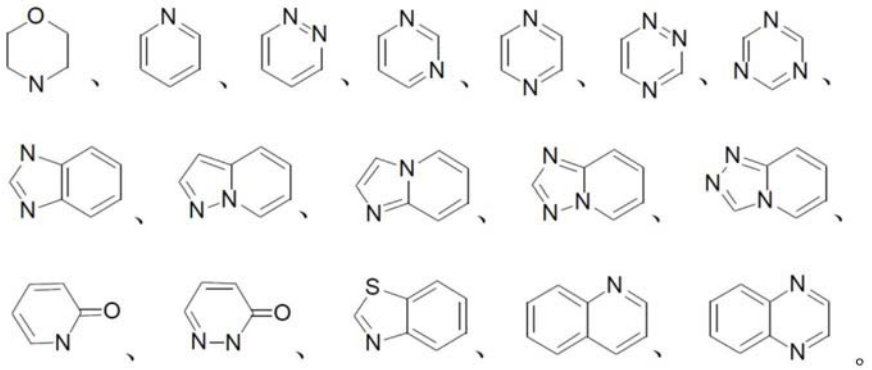
其中每个R_4、R_5或R_6独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、磺酰基、氧膦基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤代烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、(C_{1-12}烷基)磺酰基、(C_{1-12}烷基)氧膦基、(C_{1-12}烷基)$_2$氧膦基、C_{1-12}烷酰氨基、C_{1-12}烷基磺酰基、C_{1-12}卤代烷氧基；

m为0、1、2、3或4；

n为0、1、2、3或4。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中X为氨基。

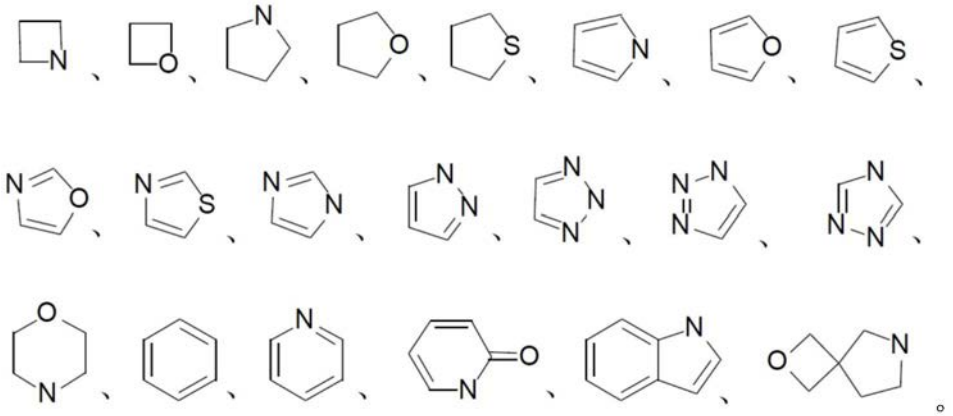
3.根据权利要求1所述的化合物，其中环A选自：



4.根据权利要求1所述的化合物，其中每个R_1独立地选自羟基、氟基、氯基、溴基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、甲氨基、二甲氨基或乙氨基、羟甲基、羟乙基、环丙基、氧杂环戊烷基、氧杂环丁烷基或1,1-二氧代硫杂环丁烷基，其可任选地进一步经R_4单取代或独立地经其多取代，其中每个R_4独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}卤代烷氧基。

5.根据权利要求1所述的化合物，其中m为0、1或2。

6.根据权利要求1所述的化合物，其中环B选自：



7.根据权利要求1所述的化合物，其中每个R_2独立地选自卤素、羟基、氨基、C_{1-12}烷基或C_{1-12}卤代烷基，其中每个R_2可任选地进一步经R_5单取代或独立地经其多取代，所述R_5选自卤素、羟基、氰基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}卤代烷氧基。

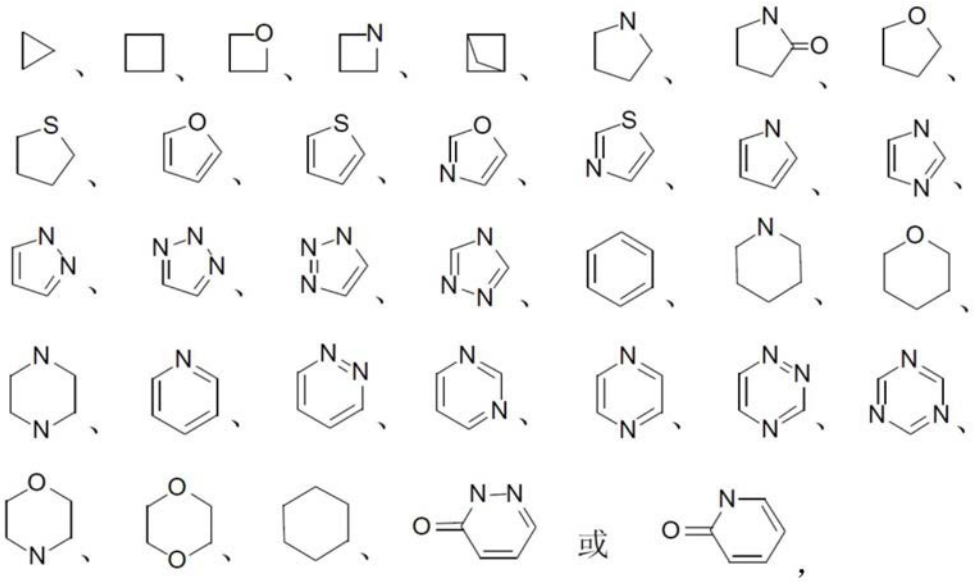
8.根据权利要求7所述的化合物，其中每个R_2独立地选自氰基、氟基、氯基、溴基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、乙氧基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、异丙烷基氨基、羟甲基或羟乙基。

9.根据权利要求1所述的化合物，其中n为0、1或2。

10.根据权利要求1所述的化合物，其中W为亚甲基或-C(O)-。

11.根据权利要求10所述的化合物，其中当W为亚甲基时，V为-NH-C(O)-；或当W为-C(O)-时，V为-NH-、-NH-C_{1-12}亚烷基-或N-连接的吡咯烷基，其可经羟基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}烷基-OH单取代或独立地经其多取代。

12.根据权利要求1所述的化合物，其中Y为3-12元饱和或不饱和碳环基或3-12元饱和或不饱和杂环基，其选自：



其可任选地经R_3单取代或独立地经其多取代。

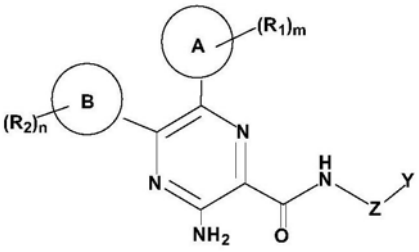
13.根据权利要求1所述的化合物，其中Y为氢、羟基、氨基、氰基、羰基、氨甲酰基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷基-OH、C_{1-12}烷氧基、磺酰基、(C_{1-12}烷基)磺酰基、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、3-12元饱和或不饱和碳环基或3-12元饱和或不饱和杂环基，其可任选地经R_3单取代或独立地经其多取代。

14.根据权利要求1所述的化合物，其中每个R_3独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、磺酰基、磷酸酯基、磷酰基、氧膦基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤代烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{3-12}环烷基)氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、(C_{1-12}烷基)磺酰基、(C_{1-12}烷基)氧膦基、(C_{1-12}烷基)$_2$氧膦基、(C_{1-12}烷基)磷酰基、(C_{1-12}烷基)$_2$磷酰基、C_{1-12}烷酰氨基、N-(C_{1-12}烷基-OH)氨基、C_{1-12}卤代烷氧基、3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基，其中每个R_3可任选地进一步经R_6单取代或独立地经其多取代。

15.根据权利要求1所述的化合物，其中每个R_6独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、磺酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤代烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}

烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷酰氨基、C_{1-12}烷基磺酰基、C_{1-12}卤代烷氧基或C_{1-12}烷基取代的环烷基。

16.根据权利要求1所述的化合物,其具有式(Ia)所示的结构:



式（Ia）

或其药学上可接受的盐,

其中,

环A为6-10元饱和或不饱和单环或多环杂环基,其具有选自N、O或S的1、2或3个杂原子;

环B为5-6元饱和或不饱和碳环基或5-6元饱和或不饱和杂环基;

Z为-C_{1-12}亚烷基-或键;

Y为氢、氨基、氨甲酰基、羰基、磺酰基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、C_{1-12}烷基-氰基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}卤代烷氧基、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷基磺酰基、C_{1-12}烷酰氨基或3-6元饱和或不饱和杂环基,其可任选地经R_3单取代或独立地经其多取代;

每个R_1独立地选自羟基、氟基、氯基、溴基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、甲氨基、二甲氨基或乙氨基、羟甲基、羟乙基、环丙基、氧杂环戊烷基、氧杂环丁烷基或1,1-二氧代硫杂环丁烷基,其可任选地进一步经R_4单取代或独立地经其多取代;

每个R_2独立地为卤素、羟基、氨基、C_{1-12}烷基或C_{1-12}卤代烷基,其中每个R_2可任选地进一步经R_5单取代或独立地经其多取代;

每个R_3独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、磺酰基、磷酸酯基、磷酰基、氧膦基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤代烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{3-12}环烷基)氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、(C_{1-12}烷基)磺酰基、(C_{1-12}烷基)氧膦基、(C_{1-12}烷基)$_2$氧膦基、(C_{1-12}烷基)磷酰基、(C_{1-12}烷基)$_2$磷酰基、C_{1-12}烷酰氨基、N-(C_{1-12}烷基-OH)氨基、3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基,其中每个R_3可任选地进一步经R_6单取代或独立地经其多取代;

每个R_4独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}卤代烷氧基;

每个R_5独立地选自卤素、羟基、氰基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}卤代烷氧基;

每个R_6独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、磺酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤代烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-

(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷酰氨基、C_{1-12}烷基磺酰基、C_{1-12}卤代烷氧基或C_{1-12}烷基取代的环烷基；

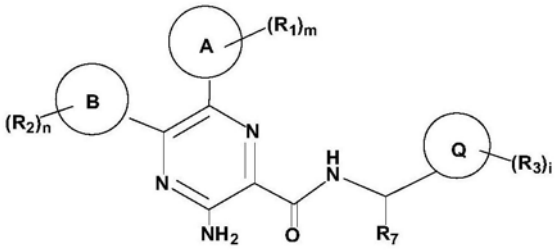
m为0、1、2、3或4；并且

n为0、1、2、3或4。

17.根据权利要求16所述的化合物，其中Z为键，Y为经C_{1-12}烷氧基，任选地经甲氧基单取代的环丁基。

18.根据权利要求16所述的化合物，其中Z为亚乙基，Y为甲氧基。

19.根据权利要求1所述的化合物，其具有式(Ia-i)所示的结构：



式（Ia-i）

或其药学上可接受的盐，

其中，

环A为6-10元饱和或不饱和单环或多环杂环基，其具有选自N、O或S的1、2或3个杂原子；

环B为5-6元饱和或不饱和碳环基或5-6元饱和或不饱和杂环基；

环Q为3-6元饱和或不饱和碳环基或3-6元饱和或不饱和杂环基；

R_7为氢、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}烷基-OH；

每个R_1独立地选自羟基、氟基、氯基、溴基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、甲氨基、二甲氨基或乙氨基、羟甲基、羟乙基、环丙基、氧杂环戊烷基、氧杂环丁烷基或1,1-二氧代硫杂环丁烷基，其可任选地进一步经R_4单取代或独立地经其多取代；

每个R_2独立地为卤素、羟基、氨基、C_{1-12}烷基或C_{1-12}卤代烷基，其中每个R_2可任选地进一步经R_5单取代或独立地经其多取代；

每个R_3独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、磺酰基、磷酸酯基、磷酰基、氧膦基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤代烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{3-12}环烷基)氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、(C_{1-12}烷基)磺酰基、(C_{1-12}烷基)氧膦基、(C_{1-12}烷基)$_2$氧膦基、(C_{1-12}烷基)磷酰基、(C_{1-12}烷基)$_2$磷酰基、C_{1-12}烷酰氨基、N-(C_{1-12}烷基-OH)氨基、3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基，其中每个R_3可任选地进一步经R_6单取代或独立地经其多取代；

每个R_4独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}卤代烷氧基；

每个R_5独立地选自卤素、羟基、氰基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}卤代烷氧基；

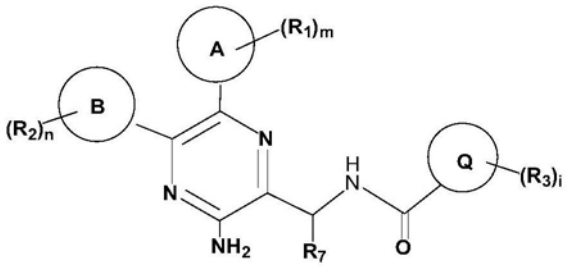
每个R_6独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、磺酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤代烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷酰氨基、C_{1-12}烷基磺酰基、C_{1-12}卤代烷氧基或C_{1-12}烷基取代的环烷基；

m为0、1、2、3或4；

n为0、1、2、3或4；并且

i为0、1、2、3或4。

20.根据权利要求1所述的化合物，其具有式(Ib)所示的结构：



式（Ib）

或其药学上可接受的盐，

其中，

环A为6-10元饱和或不饱和单环或多环杂环基，其具有选自N、O或S的1、2或3个杂原子；

环B为5-6元饱和或不饱和碳环基或5-6元饱和或不饱和杂环基；

环Q为3-6元饱和或不饱和碳环基或3-6元饱和或不饱和杂环基；

R_7为氢、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}烷基-OH；

每个R_1独立地选自羟基、氟基、氯基、溴基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、甲氨基、二甲氨基或乙氨基、羟甲基、羟乙基、环丙基、氧杂环戊烷基、氧杂环丁烷基或1,1-二氧代硫杂环丁烷基，其可任选地进一步被R_4单取代或独立地被其多取代；

每个R_2独立地为卤素、羟基、氨基、C_{1-12}烷基或C_{1-12}卤代烷基，其中每个R_2可任选地进一步被R_5单取代或独立地被其多取代；

每个R_3独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、磺酰基、磷酸酯基、磷酰基、氧膦基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤代烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{3-12}环烷基)氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、(C_{1-12}烷基)磺酰基、(C_{1-12}烷基)氧膦基、(C_{1-12}烷基)$_2$氧膦基、(C_{1-12}烷基)磷酰基、(C_{1-12}烷基)$_2$磷酰基、C_{1-12}烷酰氨基、N-(C_{1-12}烷基-OH)氨基、3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基，其中每个R_3可任选地进一步被R_6单取代或独立地被其多取代；

每个R_4独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}卤代烷氧基；

每个R_5独立地选自卤素、羟基、氰基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}卤代烷氧基；

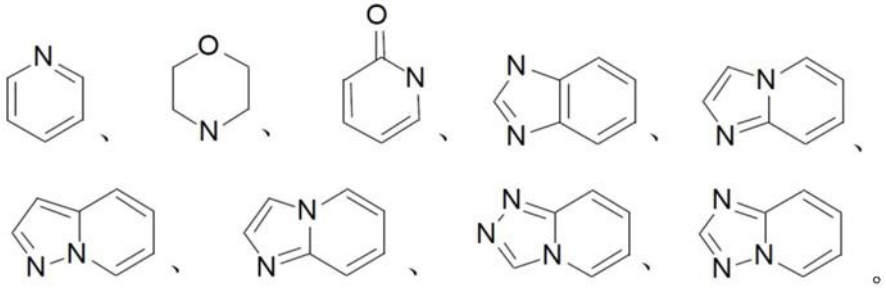
每个R_6独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、磺酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤代烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷酰氨基、C_{1-12}烷基磺酰基、C_{1-12}卤代烷氧基或C_{1-12}烷基取代的环烷基；

m为0、1、2、3或4；

n为0、1、2、3或4；并且

i为0、1、2、3或4。

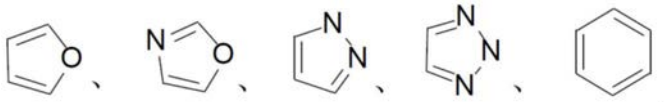
21.根据权利要求16、19或20所述的化合物，其中环A选自



22.根据权利要求16、19或20所述的化合物，其中每个R_1独立地选自氟基、氯基、氨基、甲基、乙基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟乙基、羟丙基、甲氧基乙基、2-羟丙基、环丙基或氧杂环丁烷基。

23.根据权利要求16、19或20所述的化合物，其中m为0、1或2。

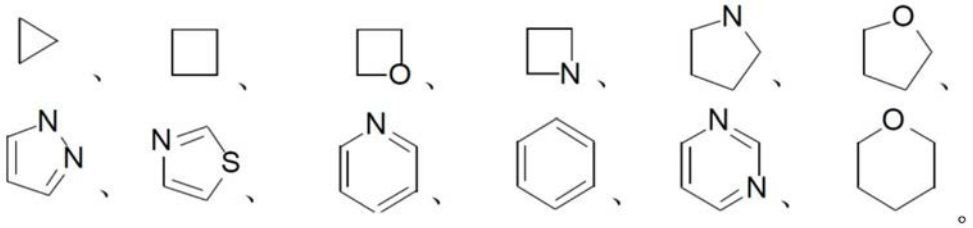
24.根据权利要求16、19或20所述的化合物，其中环B选自：



25.根据权利要求16、19或20所述的化合物，其中R_2为甲基或氟基。

26.根据权利要求16、19或20所述的化合物，其中n为0或1。

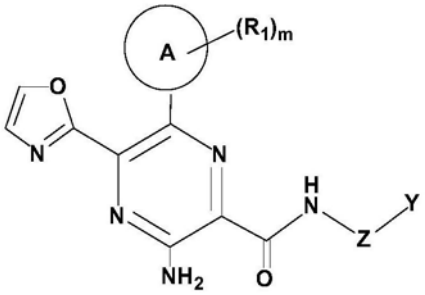
27.根据权利要求19或20所述的化合物，其中环Q选自：



28.根据权利要求16、19或20所述的化合物，其中每个R_3独立地选自氟基、氯基、溴基、氰基、甲基、乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、羟甲基、羟乙基、羟乙基氧基、甲氧基乙基氧基、氨基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、异丙基氨基、羟乙基氨基、甲氨基乙基氧基、二甲氨基乙基氧基、二甲基氧膦基-甲基、氨甲酰基、氨甲酰基甲氧基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、吡嗪基、二甲氨基氮杂环丁烷基、1-甲基-吡嗪-4-基、3-甲基-3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛烷-8-基、3-甲基-3,6-二氮杂-双环[3.1.1]庚烷基、8-甲基-3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛烷-3-基、6-甲基-2,6-二氮杂-螺环[3.4]辛烷-2-基或5-甲基-2,5-二氮杂-螺环[3.3]-庚烷-2-基。

29.根据权利要求19或20所述的化合物，其中i＝0、1、2或3。

30.根据权利要求1所述的化合物,其具有式(Ia-ii)所示的结构:



式（Ia-ii）

或其药学上可接受的盐,

其中,

环A为6-10元饱和或不饱和单环或多环杂环基,其具有选自N、O或S的1、2或3个杂原子;

Z为-C_{1-12}亚烷基-或键;

Y为氢、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、3-6元饱和或不饱和碳环基或3-6元饱和或不饱和杂环基,其可任选地被R_3单取代或独立地被其多取代;

每个R_1独立地选自羟基、氟基、氯基、溴基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、甲氨基、二甲氨基或乙氨基、羟甲基、羟乙基、环丙基、氧杂环戊烷基、氧杂环丁烷基或1,1-二氧代硫杂环丁烷基,其可任选地进一步被R_4单取代或独立地被其多取代;

每个R_3独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、磺酰基、磷酸酯基、磷酰基、氧膦基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤代烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{3-12}环烷基)氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、(C_{1-12}烷基)磺酰基、(C_{1-12}烷基)氧膦基、(C_{1-12}烷基)$_2$氧膦基、(C_{1-12}烷基)磷酰基、(C_{1-12}烷基)$_2$磷酰基、C_{1-12}烷酰氨基、N-(C_{1-12}烷基-OH)氨基、3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基,其中每个R_3可任选地进一步被R_6单取代或独立地被其多取代;

每个R_4独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}卤代烷氧基;

每个R_6独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、磺酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤代烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤代烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷酰氨基、C_{1-12}烷基磺酰基、C_{1-12}卤代烷氧基或C_{1-12}烷基取代的环烷基;

m为0、1、2、3或4;并且

n为0、1、2、3或4。

31.根据权利要求30所述的化合物,其中环A为吡啶酮基(pyridonyl)或氮杂吲哚嗪基(azaindolizinyl)。

32.根据权利要求30所述的化合物,其中m为1,并且R_1为C_{1-12}烷基,优选C_{1-3}烷基,更优选甲基。

33.根据权利要求30所述的化合物，其中Z为键，Y为被甲氧基单取代的环丁基。

34.根据权利要求30所述的化合物，其中Z为亚乙基，Y为甲氧基。

35.根据权利要求30所述的化合物，其中Z为亚甲基，Y为苯基、吡咯烷基或四氢呋喃基，其可任选地被R_3单取代或独立地被其多取代。

36.根据权利要求35所述的化合物，其中R_3为卤素或C_{1-12}烷基。

37.根据权利要求35所述的化合物，其中R_3为氟基或甲基。

38.根据权利要求1-37中任一项所述的化合物，其中所述化合物选自由以下组成的组：

3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

N-((3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-基)甲基)-2,6-二氟苯甲酰胺；

3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(2,6-二甲基吗啉基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺；

N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-基)甲基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-((3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)甲基)吡啶酰胺；

3-氨基-N-((6-(二甲基氨基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-(二甲基氨基)吡啶-2-基)甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(2-甲基吡啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-(二甲基氨基)吡啶-2-基)甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-(二甲基氨基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-(二甲基氨基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-5-(

噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)吡啶酰胺；

3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-((5-甲基噻唑-4-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-((6-(甲氨基)吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((4-(二甲基氨基)嘧啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(5-(二甲基氨基)-2-氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((6-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(1-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(3-(二甲基氨基)-2-氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

6-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((3-(羟甲基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(1-环丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2-氟-6-吗啉基苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体)；

3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-(2-羟乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(噁唑-2-基)-6-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(噻唑-4-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-((3-(甲氨基)吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-氨基-3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((3-氟-6-(甲氨基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(4-氟-2-甲氧基苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-(三氟甲基)苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺

3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(3-氟-2-甲氧基苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2-(二氟甲基)苯甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟

苯基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2-(二氟甲氧基)苯基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)-N-(2-(二氟甲氧基)苯基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-(三氟甲氧基)苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-((2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(1-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-((3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2-(二氟甲氧基)苯甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2-(二氟甲氧基)-6-氟苯甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(1-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-氟苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2-氯苯甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2-溴苯甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-乙基苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2-(二氟甲氧基)-6-氟苯甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺；

N-((3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)甲基)-2-甲氧基苯甲酰胺；

3-氨基-6-(1-环丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺；

N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-基)甲基)-2,6-二氟苯甲酰胺；

3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-氟-6-甲氧基苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2-(二氟甲氧基)苯甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(5-氟-2-甲氧基苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-苯基吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((5-甲基噻唑-4-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((4-氨基嘧啶-2-基)甲基)-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2-(二甲基磷酰基)-6-氟苯甲基)-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2-(二甲基磷酰基)-6-氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(1-(2,6-二氟苯基)-2-羟乙基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-

5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((6-(甲氨基)吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

6-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-氨基-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-(3-羟丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-(2-甲氧基乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(噁唑-2-基)-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-(2-羟丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体)；

3-氨基-N-(2-氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2-氯-6-氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-((3-(2-羟基乙氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-((3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-((3-(2-(甲氨基)乙氧基)吡啶-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-((3-(2-羟乙基氨基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((3-(2-氨基-2-氧代乙氧基)吡啶-2-基)甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体)；

(R)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(吡咯烷-2-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(吡咯烷-2-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体)；

(R)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

(R)-3-氨基-6-(3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-3-氨基-6-(3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-3-氨基-6-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(R)-3-氨基-6-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-乙基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-异丙基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(氧杂环丁烷-2-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体)；

(R)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

(R)-3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2-氰乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(3-(二甲基氨基)-3-氧代丙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(R)-3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(R)-3-氨基-N-(2-羟丙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-3-氨基-N-(2-羟丙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2-甲氧基乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(2-(三氟甲氧基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(3-甲氧基丙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((1r,3r)-3-甲氧基环丁基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((1s,3s)-3-甲氧基环丁基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((1-(二甲基氨基)环丙基)甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(环丙基甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺；

(R)-N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺；

N-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(R)-3-氨基-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-3-氨基-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-3-氨基-N-((4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(R)-3-氨基-N-((4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体)；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-

基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体)；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体)；

(R)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-(1-甲基-1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-((1R,5S)-3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-(3-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((6-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-(2-羟丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(吡咯烷-2-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(氧杂环丁烷-2-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2-羟丙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((1r,3r)-3-甲氧基环丁基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-(氨甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-((3-(2-(甲氨基)乙氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸酯；

(R)-3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-3-氨基-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

(R)-3-氨基-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体)；

(R)-(3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮；

(S)-(3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)(3-(二

甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮；

(R)-(3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)甲酮；

(S)-(3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)甲酮；

3-氨基-N-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

外消旋-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺；

(R)-3-氨基-6-(3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-3-氨基-6-(3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体)；

外消旋-N-((1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

外消旋-3-氨基-N-((1-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体)；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(3-氧代-3-(吡咯烷-1-基)丙基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-环丁基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(R)-3-氨基-N-((1-(环丙烷羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-3-氨基-N-((1-(环丙烷羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-吗啉基吡嗪-2-甲酰胺；

顺-3-氨基-N-((6-(3-(二甲基氨基)环丁基氨基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

反-3-氨基-N-((6-(3-(二甲基氨基)环丁基氨基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(3-(甲氨基)-3-氧代丙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(R)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

外消旋-3-氨基-N-(2-甲氧基丙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2-甲氧基丙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体)；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((1,4,4-三甲基吡咯烷-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体)；

(R)-3-氨基-5-(3-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体)；

外消旋-3-氨基-N-(2-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-3-氨基-N-(4-(二甲基氨基)-4-氧代丁烷-2-基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(R)-3-氨基-N-(4-(二甲基氨基)-4-氧代丁烷-2-基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(2-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-吗啉基吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2-(甲基(吡啶-2-基)氨基)乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(R)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2-甲氧基乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(2-(甲基(苯基)氨基)乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-环丙基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰

胺；

3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体)；

3-氨基-N-((1,2-二甲基吡咯烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体)；

3-氨基-N-(4-甲氧基环己基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体)；

3-氨基-N-(2-环丙基-2-(二甲基氨基)乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体)；

3-氨基-N-((1-甲基-2-氧代哌啶-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(R)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(四氢呋喃-3-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(四氢呋喃-3-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-((1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(R)-N-((3-氨基-5-(3,4-二氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(1-(四氢呋喃-2-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺；

(R)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-苯基吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((4,4-二甲基氧杂环丁烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-(3-((二甲基氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)四氢呋喃-3-甲酰胺；

(R)-N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)四氢呋喃-3-甲酰胺；

(S)-N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺；

(R)-N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺；

顺-3-氨基-N-(3-(二甲基氨基)环丁基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

反-3-氨基-N-(3-(二甲基氨基)环丁基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(R)-3-氨基-5-(3,4-二氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-3-氨基-N-((1-(二甲基氨甲酰基)吡咯烷-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((6-吗啉基吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(R)-N-((3-氨基-5-(3-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基-3-氧代丙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(R)-3-氨基-N-((6-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-3-氨基-N-((6-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-3-氨基-N-((6-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((3,3-二甲基氧杂环丁烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(R)-N-((3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺；

(R)-N-((3-氨基-5-(3,5-二氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(3-甲氧基环己基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-N-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙烷-2-基)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(S)-N-(1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙烷-2-基)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

(R)-N-(1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙烷-2-基)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡

啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-(3-甲氧基丙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((3-(2-羟基乙氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((3-(2-(甲氨基)乙氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-((6-(3-(甲氨基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(吡啶-2-基)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

外消旋-N-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烷-2-基)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺。

39.一种药物组合物,其包含一种或多种根据权利要求1到38中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

40.一种或多种根据权利要求1到38中任一项所述的化合物在制备用于治疗腺苷受体相关疾病的药物中的用途。

41.根据权利要求40所述的用途,其中所述腺苷受体相关疾病为癌症、帕金森病、癫痫、脑缺血和中风、抑郁症、认知障碍、HIV、腺苷脱氨酶-重症联合免疫缺陷(ADA-SCID)、急性心力衰竭和慢性心力衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)或哮喘。

42.根据权利要求41所述的用途,其中所述癌症为NSCLC、RCC、前列腺癌或乳腺癌。

43.根据权利要求40所述的用途,其中所述药物与放射疗法、化学疗法或免疫疗法组合使用。

44.一种治疗腺苷受体相关疾病的方法,其包括向受试者施用有效量的一种或多种根据权利要求1到38中任一项所述的化合物或根据权利要求34所述的药物组合物。

45.根据权利要求44所述的方法,其进一步包括向所述受试者施用一种或多种免疫治疗剂或化学治疗剂。

46.根据权利要求44所述的方法,其进一步包括向所述受试者应用放射疗法。

47.根据权利要求1-38中任一项所述的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐,其与免疫治疗剂或化学治疗剂组合。

48.根据权利要求47所述的化合物,其中所述免疫治疗剂选自由以下组成的组:抗PD-1/PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体、抗CD73抗体、抗CD39抗体、抗CCR2抗体和其任何组合。

49.根据权利要求48所述的化合物,其中所述化学治疗剂选自由以下组成的组:基于铂的化学治疗剂(顺铂(CISPLATIN)、奥沙利铂(OXALIPLATION))、多西他赛(Docetaxel)、太平洋紫杉醇(Paclitaxel)、多柔比星(Doxorubicin)、依托泊苷(Etoposide)、米托蒽醌(Mitoxantrone)和其任何组合。

吡嗪化合物和其用途

技术领域

[0001] 本公开涉及标靶腺苷受体(尤其A1和A2,确切地说,A2a)的新颖吡嗪化合物。本公开还涉及包含所述化合物中的一种或多种作为活性成分的医药组合物,和所述化合物在治疗腺苷受体(AR)相关疾病,例如如非小细胞肺癌(NSCLC)、肾细胞癌(RCC)、前列腺癌和乳癌的癌症中的用途。

背景技术

[0002] 腺苷为天然存在的核苷,其通过与一类腺苷受体相互作用来引起多种生理反应。基于其生物化学和药理学特性,如配体结合特征、糖基化和功能,在人类中已分为四种腺苷受体亚型(A1、A2a、A2b和A3)。

[0003] 炎症反应帮助从身体消除有害药剂,但炎症也为可伤害健康组织的非特异性反应。存在多种多样的病原性损害,其可引发炎症反应,包括感染、过敏原、自身免疫性刺激、对移植组织的免疫反应、有毒化学物质和毒素、局部缺血/再灌注、缺氧、机械和热外伤以及肿瘤生长。

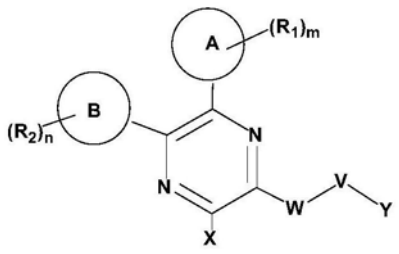
[0004] 据报道,腺苷受体通过充当可限制免疫反应并且因此在不同疾病的发病过程中保护正常组织避免过度免疫损伤的生理“终止物(STOP)”(终止机制)而在下调体内炎症方面起非冗余作用。显示如A2a、A2b和A3的腺苷受体在炎症过程中下调免疫反应,并保护组织避免免疫损伤。经由腺苷受体抑制信号传递可用于加强并延长免疫反应。腺苷抑制经由A2a腺苷受体起作用的长期炎症(Ohta等人,自然2001;414:916-920)。A2b腺苷受体与调节细胞生长有关(参见作为治疗剂的腺苷A2b受体(Adenosine A2b Receptors as Therapeutic Targets),药物开发研究(Drug Dev Res)45:198;Feoktistov等人,药理科学趋势(Trends Pharmacol Sci)19:148-153)。

[0005] 因此,需要标靶腺苷受体的化合物作为药理学工具,并且作为用于治疗腺苷受体相关疾病,如癌症(例如,NSCLC、RCC、前列腺癌或乳癌)、帕金森病、癫痫、脑缺血和中风、抑郁症、认知障碍、HIV、ADA-SCID、AHF和慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)或哮喘的药物受到高度关注。

发明内容

[0006] 在一个方面,本公开提供一种由式(I)表示的化合物:

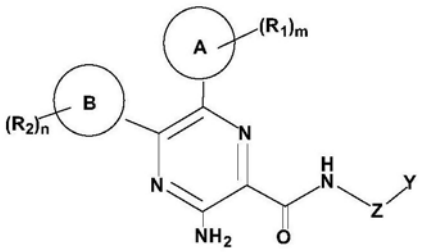
[0007]



式(I)

[0008] 或其药学上可接受的盐，其中X、环A、环B、W、V、Y、R_1、R_2、m和n如本文中所定义。

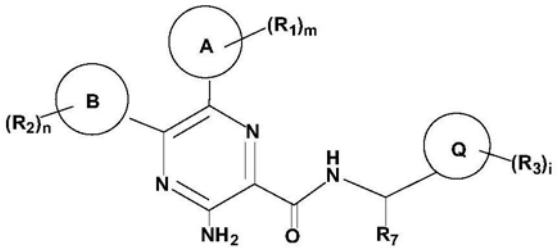
[0009] 在一个方面，本公开提供一种由式(Ia)表示的化合物：

[0010] 

式（Ia）

[0011] 或其药学上可接受的盐，其中环A、环B、Z、Y、R_1、R_2、m和n如本文中所定义。

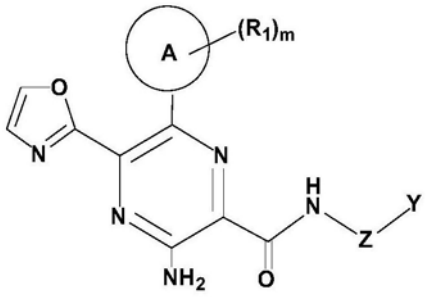
[0012] 在一个方面，本公开提供一种由式(Ia-i)表示的化合物：

[0013] 

式（Ia-i）

[0014] 或其药学上可接受的盐，其中环A、环B、环Q、R_1、R_2、R_3、R_7、m、n和i如本文中所定义。

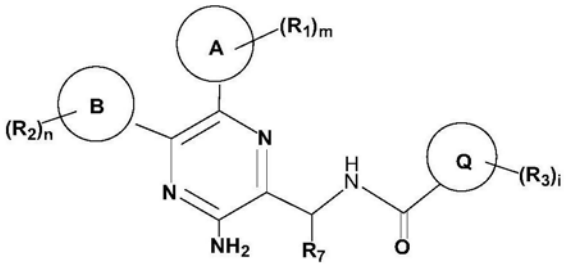
[0015] 在一个方面，本公开提供一种由式(Ia-ii)表示的化合物：

[0016] 

式（Ia-ii）

[0017] 或其药学上可接受的盐，其中环A、Z、Y、R_1和m如本文中所定义。

[0018] 在一个方面，本公开提供一种由式(Ib)表示的化合物：

[0019] 

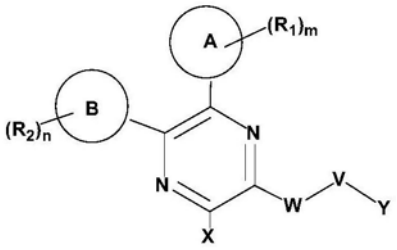
式（Ib）

[0020] 或其药学上可接受的盐，其中环A、环B、环Q、R_1、R_2、R_3、R_7、m、n和i如本文中所定义。

[0021] 在另一方面，本公开还涉及包含所述化合物中的一种或多种或其药学上可接受的盐作为活性成分的医药组合物，和所述化合物或其药学上可接受的盐在治疗腺苷受体(AR)相关疾病，例如如NSCLC、RCC、前列腺癌或乳癌的癌症中的用途。

具体实施方式

[0022] 在一个方面，本公开提供式(I)化合物：

[0023] 

式（I）

[0024] 或其药学上可接受的盐，

[0025] 其中，

[0026] X选自氨基、卤素、羟基、氰基、C_{1-12}烷氧基、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、C_{1-12}烷酰氨基；

[0027] 环A为3-12元饱和或不饱和单环或聚环杂环基；

[0028] 环B选自3-12元饱和或不饱和碳环基或3-12元饱和或不饱和单环或多环杂环基；

[0029] W为-C_{1-12}亚烷基-或-C(O)-，其可经羟基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}烷基-OH单取代或独立地经其多取代；

[0030] V为-NH-、-NH-C_{1-12}亚烷基-、-NH-C(O)-或N-连接吡咯烷基，其可经羟基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基或C_{1-12}烷基-OH单取代或独立地经其多取代；

[0031] Y为氢、卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、羰基、氨基甲酸酯基、磺酰基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}烷酰基、C_{1-12}烷基-OH、C_{1-12}烷基-氰基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}卤烷氧基、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷基磺酰基、C_{1-12}烷酰氨基、3-12元饱和或不饱和碳环基或3-12元饱和或不饱和杂环基，其可任选地经R_3单取代或独立地经其多取代；

[0032] 每个R_1独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷酰氨基、3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基，其中每个R_1可任选地进一步经R_4单取代或独立地经其多取代；

[0033] 每个R_2独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷酰氨基、3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基，其中每个R_2可任选地进一步经R_5单取代或独立地经其多取代；

[0034] 每个R_3独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、磺酰基、磷酸酯基、磷酰基、氧膦基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{3-12}环烷基)氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、(C_{1-12}烷基)磺酰基、(C_{1-12}烷基)氧膦基、(C_{1-12}烷基)$_2$氧膦基、(C_{1-12}烷基)磷酰基、(C_{1-12}烷基)$_2$磷酰基、C_{1-12}烷酰氨基、N-(C_{1-12}烷基-OH)氨基、3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基，其中每个R_3可任选地进一步经R_6单取代或独立地经其多取代；

[0035] 其中每个R_4、R_5或R_6独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、磺酰基、氧膦基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、(C_{1-12}烷基)磺酰基、(C_{1-12}烷基)氧膦基、(C_{1-12}烷基)$_2$氧膦基、C_{1-12}烷酰氨基、C_{1-12}烷基磺酰基和C_{1-12}卤烷氧基；

[0036] m为0、1、2、3或4；并且

[0037] n为0、1、2、3或4。

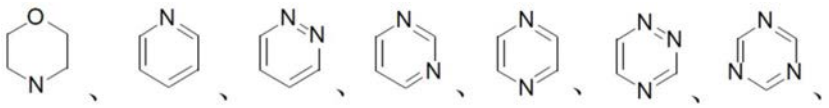
[0038] 在一些实施例中，X选自氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基或C_{1-12}烷酰氨基。

[0039] 在一些实施例中，X为氨基。

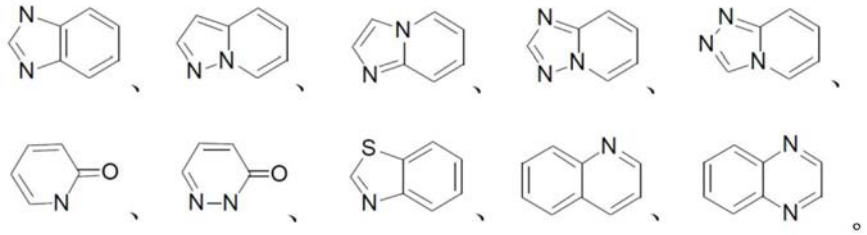
[0040] 在一些实施例中，环A为3-12元饱和或不饱和单环或聚环杂环基，其具有选自N、O或S的1、2或3个杂原子。

[0041] 在一些实施例中，环A为6-10元不饱和单环或聚环杂环基。

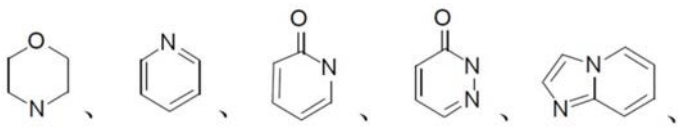
[0042] 在一些实施例中，环A选自



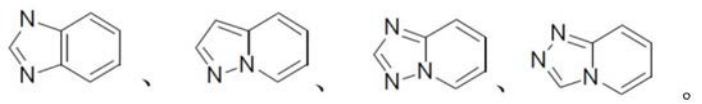
[0043]



[0044] 在一些实施例中，环A选自



[0045]



[0046] 在一些实施例中，每个R_1独立地选自羟基、氟基、氯基、溴基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、甲氨基、二甲氨基或乙氨

基、羟甲基、羟乙基、环丙基、氧杂环戊烷基、氧杂环丁烷基或1,1-二氧代硫杂环丁烷基，其可任选地进一步经R_4单取代或独立地经其多取代，其中每个R_4独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}卤烷氧基。

[0047] 在一些实施例中，每个R_1独立地选自氨基、氯基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、氨甲基、乙基、羟乙基、异丙基、羟丙基、甲氧基乙基、2-羟基-正丙基、环丙基和氧杂环丁烷基。在一些实施例中，m为0。

[0048] 在一些实施例中，m为1。

[0049] 在一些实施例中，m为2。

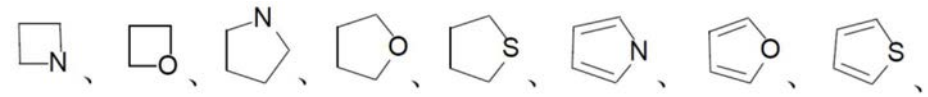
[0050] 在一些实施例中，m为3。

[0051] 在一些实施例中，m为4。

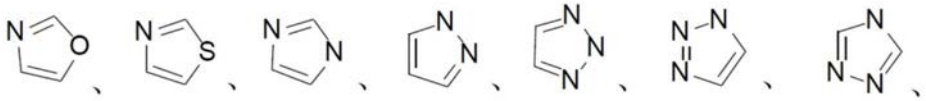
[0052] 在一些实施例中，m为0、1或2。

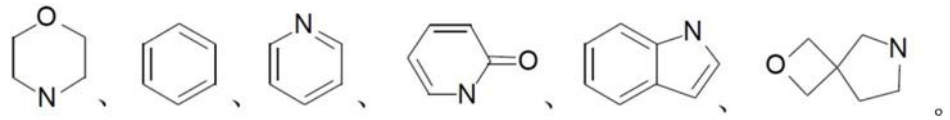
[0053] 在一些实施例中，环B为3-12元饱和或不饱和单环或聚环杂环基，其具有选自N、O或S的1、2或3个杂原子。

[0054] 在一些实施例中，环B选自：



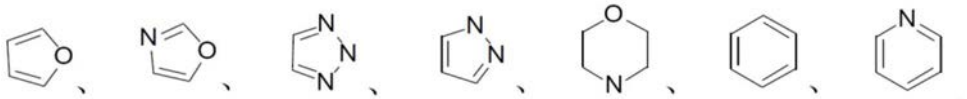
[0055]





[0056] 在一些实施例中，环B选自：

[0057]



[0058] 在一些实施例中，每个R_2独立地选自卤素、羟基、氨基、C_{1-12}烷基或C_{1-12}卤烷基，其中每个R_2可任选地进一步经R_5单取代或独立地经其多取代，所述R_5选自卤素、羟基、氰基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}卤烷氧基。

[0059] 在一些实施例中，每个R_2独立地选自氰基、氟基、氯基、溴基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、乙氧基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、异丙烷基氨基、羟甲基或羟乙基。

[0060] 在一些实施例中，每个R_2独立地为氟或甲基。

[0061] 在一些实施例中，n为0。

[0062] 在一些实施例中，n为1。

[0063] 在一些实施例中，n为2。

[0064] 在一些实施例中，n为3。

[0065] 在一些实施例中，n为4。

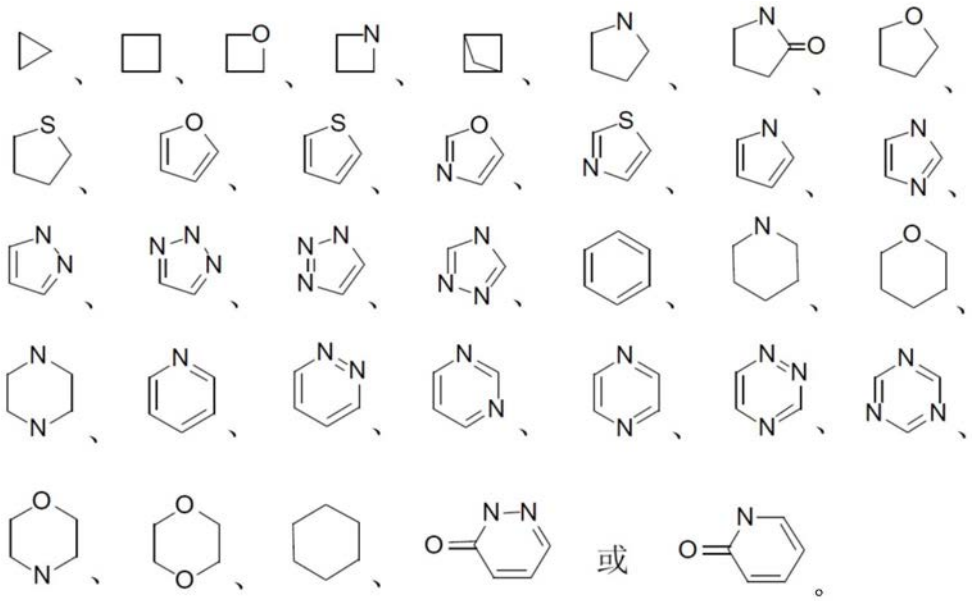
[0066] 在一些实施例中，n为0、1或2。

[0067] 在一些实施例中，W为亚甲基或-C(O)-。

[0068] 在一些实施例中，当W为亚甲基时，V为-NH-C(O)-；当W为-C(O)-时，V为-NH-、-NH-C_{1-12}亚烷基-或N-连接吡咯烷基，其可经羟基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}烷基-OH单取代或独立地经其多取代。

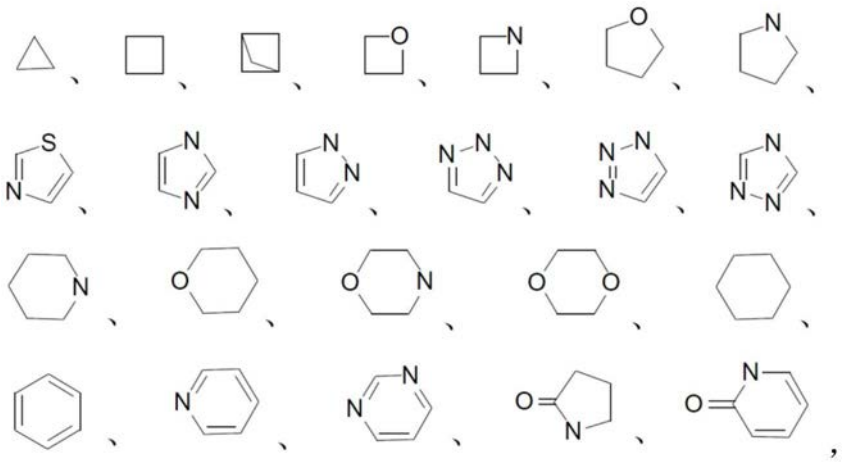
[0069] 在一些实施例中，Y为氢、羟基、氨基、氰基、羰基、氨甲酰基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷基-OH、C_{1-12}烷氧基、磺酰基、(C_{1-12}烷基)磺酰基、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、3-12元饱和或不饱和碳环基或3-12元饱和或不饱和杂环基，其可任选地经R_3单取代或独立地经其多取代。

[0070] 在一些实施例中，Y为3-12元饱和或不饱和碳环基或3-12元饱和或不饱和杂环基，其选自：

[0071] 

[0072] 其可任选地经R_3单取代或独立地经其多取代。

[0073] 在一些实施例中，Y选自：

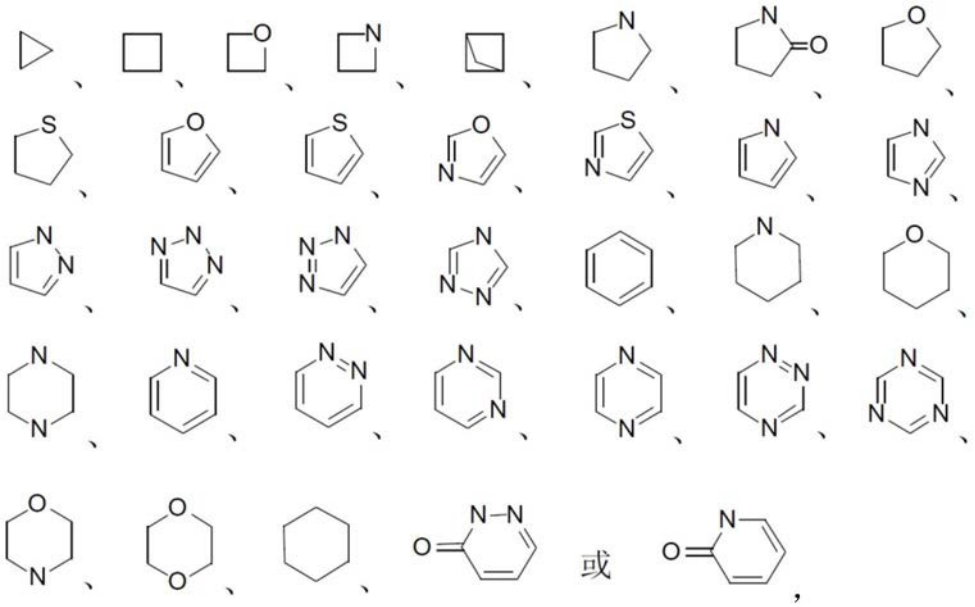
[0074] 

[0075] 其可任选地经R_3单取代或独立地经其多取代。

[0076] 在一些实施例中，Y为氢、卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、磺酰基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}烷酰基、C_{1-12}烷基-OH、C_{1-12}烷基-氰基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}

卤烷氧基、N-(C1-12烷基)氨基、N,N-(C1-12烷基)2氨基、N-(C1-12烷基)氨甲酰基、N,N-(C1-12烷基)2氨甲酰基、C1-12烷基磺酰基，其可任选地经R3单取代或独立地经其多取代。

[0077] 在一些实施例中，每个R3独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、磺酰基、磷酸酯基、磷酰基、氧膦基、C1-12烷基、C1-12卤烷基、C1-12烷氧基、C1-12卤烷氧基、C1-12烷基-OH、N-(C1-12烷基)氨基、N,N-(C1-12烷基)2氨基、N-(C3-12环烷基)氨基、N-(C1-12烷基)氨甲酰基、N,N-(C1-12烷基)2氨甲酰基、(C1-12烷基)磺酰基、(C1-12烷基)氧膦基、(C1-12烷基)2氧膦基、(C1-12烷基)磷酰基、(C1-12烷基)2磷酰基、C1-12烷酰氨基、N-(C1-12烷基-OH)氨基、3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基，其中每个R3可任选地进一步经R6单取代或独立地经其多取代。在一些实施例中，每个R3独立地选自

[0078] 

[0079] 其可任选地进一步经R6单取代或独立地经其多取代。

[0080] 在一些实施例中，每个R6独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、磺酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C1-12烷基、C1-12卤烷基、C1-12烷氧基、C1-12卤烷氧基、C1-12烷基-OH、N-(C1-12烷基)氨基、N,N-(C1-12烷基)2氨基、N-(C1-12烷基)氨甲酰基、N,N-(C1-12烷基)2氨甲酰基、C1-12烷酰氨基、C1-12烷基磺酰基、C1-12卤烷氧基或C1-12烷基取代的环烷基。

[0081] 在一些实施例中，每个R3独立地选自：羟基、氨基、氰基、氨甲酰基、磺酰基、磷酰基、氧膦基、氟基、氯基、溴基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、乙氨基、羟乙基、羟甲基、羟基乙氧基、磺酰基甲基、氨甲基、环丙基、环丙基羰基、环丁基氨基、环丙基、环丁烷基、环己基、哌喃基、呋喃基、苯基、吡啶基、吡嗪基、哌嗪基、吗啉基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、1,4-氧杂环己烷基、双环[1.1.1]戊烷基、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、和3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷基、其可任选地进一步经氟基、羟基、甲氧基、乙氧基、氨基、甲氨基、二甲氨基、磺酰基、甲基磺酰基、氨甲酰基、N-甲基氨甲酰基、N,N-二甲基氨甲酰基、羟甲基、羟乙基、环丙基、环丙羰基单取代或独立地经其多取代。

[0082] 在一些实施例中，每个R3独立地选自：羟基、氰基、氟基、氯基、溴基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氨基、甲氨基、二甲氨基、羟基乙氧基、甲氨基乙氧基、二甲氨基乙氧基、羟乙基氨基、氨基羰基甲氧基、2-羟基-乙基、甲氧基甲

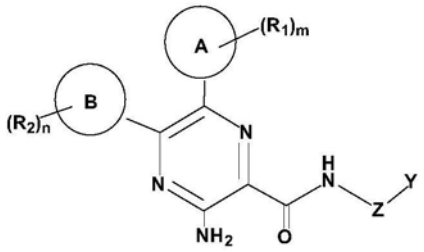
基、甲基磺酰基、甲基磺酰基甲基、N-甲基氨甲酰基、N,N-二甲基氨甲酰基、二甲氨基甲基、羟甲基、二甲基磷酰基、甲氨基羰基、甲氨基羰基甲基、二甲氨基羰基、二甲氨基羰基甲基、2-甲氧基-乙基、羟基乙氧基、甲氨基乙氧基、环丙基、环丙基羰基、3-(二甲氨基)环丁基氨基、苯基、吡啶-2-基、氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、N-吗啉基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基、3-甲基-1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基、8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基、8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基、3-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基、6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基、哌啶基、哌嗪-1-基、1-甲基哌啶-4-基、3-(二甲氨基)吡咯烷、3-(二甲氨基甲基)氮杂环丁烷-1-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基、5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基或3,4-二甲基哌嗪-1-基。

[0083] 在一些实施例中,Y为氢、羟基、氨基、氰基、羰基、氨甲酰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、甲氧基、乙氧基、磺酰基、甲氨基、二甲氨基、甲基氨甲酰基、二甲基氨甲酰基、3-12元饱和或不饱和碳环基或3-12元饱和或不饱和杂环基,其可任选地经R_3单取代或独立地经其多取代,其中每个R_3独立地选自羟基、甲基、氟基、氰基、二甲氨基、二甲基氨甲酰基、羟乙基、羟甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基磺酰基、二甲氨基、甲氧基甲基、甲基氨甲酰基、苯基、吡啶基、环丙基。

[0084] 在一些实施例中,Y为氢、羟基、氰基、氨甲酰基、甲基、甲氧基、甲氧基甲基、1-甲氧基-乙基、2-甲氧基-乙基、三氟甲氧基、三氟甲氧基甲基、三氟甲氧基乙基、1-羟基-乙基、2-羟基-乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氨基、二甲氨基、甲基磺酰基、甲基磺酰基甲基、甲基磺酰基乙基、甲基氨甲酰基、二甲基氨甲酰基、二甲氨基甲基或哌啶-1-基-羰基。

[0085] 在另一方面,本公开提供式(Ia)化合物:

[0086]



式(Ia)

[0087] 或其药学上可接受的盐,

[0088] 其中,

[0089] 环A为6-10元饱和或不饱和单环或聚环杂环基,其具有选自N、O或S的1、2或3个杂原子;

[0090] 环B为5-6元饱和或不饱和碳环基或5-6元饱和或不饱和杂环基;

[0091] Z为-C_{1-12}亚烷基-或键;

[0092] Y为氢、氨基、氨甲酰基、羰基、磺酰基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、C_{1-12}烷基-氰基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}卤烷氧基、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷基磺酰基、C_{1-12}烷酰氨基、3-6元饱和或不

饱和碳环基或3-6元饱和或不饱和杂环基，其可任选地经R_3单取代或独立地经其多取代；

[0093] 每个R_1独立地选自羟基、氟基、氯基、溴基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、甲氨基、二甲氨基或乙氨基、羟甲基、羟乙基、环丙基、氧杂环戊烷基、氧杂环丁烷基或1,1-二氧代硫杂环丁烷基，其可任选地进一步经R_4单取代或独立地经其多取代；

[0094] 每个R_2独立地为卤素、羟基、氨基、C_{1-12}烷基或C_{1-12}卤烷基，其中每个R_2可任选地进一步经R_5单取代或独立地经其多取代；

[0095] 每个R_3独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、磺酰基、磷酸酯基、磷酰基、氧膦基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{3-12}环烷基)氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、(C_{1-12}烷基)磺酰基、(C_{1-12}烷基)氧膦基、(C_{1-12}烷基)$_2$氧膦基、(C_{1-12}烷基)磷酰基、(C_{1-12}烷基)$_2$磷酰基、C_{1-12}烷酰氨基、N-(C_{1-12}烷基-OH)氨基、3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基，其中每个R_3可任选地进一步经R_6单取代或独立地经其多取代；

[0096] 每个R_4独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}卤烷氧基；

[0097] 每个R_5独立地选自卤素、羟基、氰基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}卤烷氧基；

[0098] 每个R_6独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、磺酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷酰氨基、C_{1-12}烷基磺酰基、C_{1-12}卤烷氧基或C_{1-12}烷基取代的环烷基；

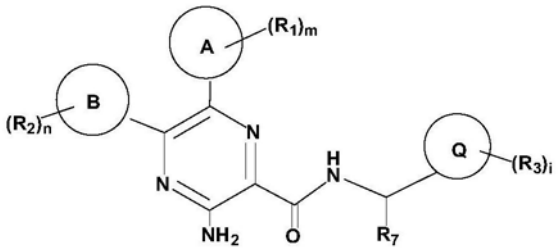
[0099] m为0、1、2、3或4；并且

[0100] n为0、1、2、3或4。

[0101] 在一些实施例中，Z为键，Y为经C_{1-12}烷氧基，任选地经甲氧基单取代的环丁基。

[0102] 在一些实施例中，Z为亚乙基，Y为甲氧基。

[0103] 在另一方面，本公开提供式(Ia-i)化合物：

[0104] 

式（Ia-i）

[0105] 或其药学上可接受的盐，

[0106] 其中，

[0107] 环A为6-10元饱和或不饱和单环或聚环杂环基，其具有选自N、O或S的1、2或3个杂原子；

[0108] 环B为5-6元饱和或不饱和碳环基或5-6元饱和或不饱和杂环基；

[0109] 环Q为3-6元饱和或不饱和碳环基或3-6元饱和或不饱和杂环基；

[0110] 每个R_1独立地选自羟基、氟基、氯基、溴基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、甲氨基、二甲氨基或乙氨基、羟甲基、羟乙基、环丙基、氧杂环戊烷基、氧杂环丁烷基或1,1-二氧代硫杂环丁烷基，其可任选地进一步经R_4单取代或独立地经其多取代；

[0111] 每个R_2独立地为卤素、羟基、氨基、C_{1-12}烷基或C_{1-12}卤烷基，其中每个R_2可任选地进一步经R_5单取代或独立地经其多取代；

[0112] 每个R_3独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、磺酰基、磷酸酯基、磷酰基、氧膦基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{3-12}环烷基)氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、(C_{1-12}烷基)磺酰基、(C_{1-12}烷基)氧膦基、(C_{1-12}烷基)$_2$氧膦基、(C_{1-12}烷基)磷酰基、(C_{1-12}烷基)$_2$磷酰基、C_{1-12}烷酰氨基、N-(C_{1-12}烷基-OH)氨基、3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基，其中每个R_3可任选地进一步经R_6单取代或独立地经其多取代；

[0113] 每个R_4独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}卤烷氧基；

[0114] 每个R_5独立地选自卤素、羟基、氰基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}卤烷氧基；

[0115] 每个R_6独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、磺酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷酰氨基、C_{1-12}烷基磺酰基、C_{1-12}卤烷氧基或C_{1-12}烷基取代的环烷基；

[0116] R_7为氢、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}烷基-OH；

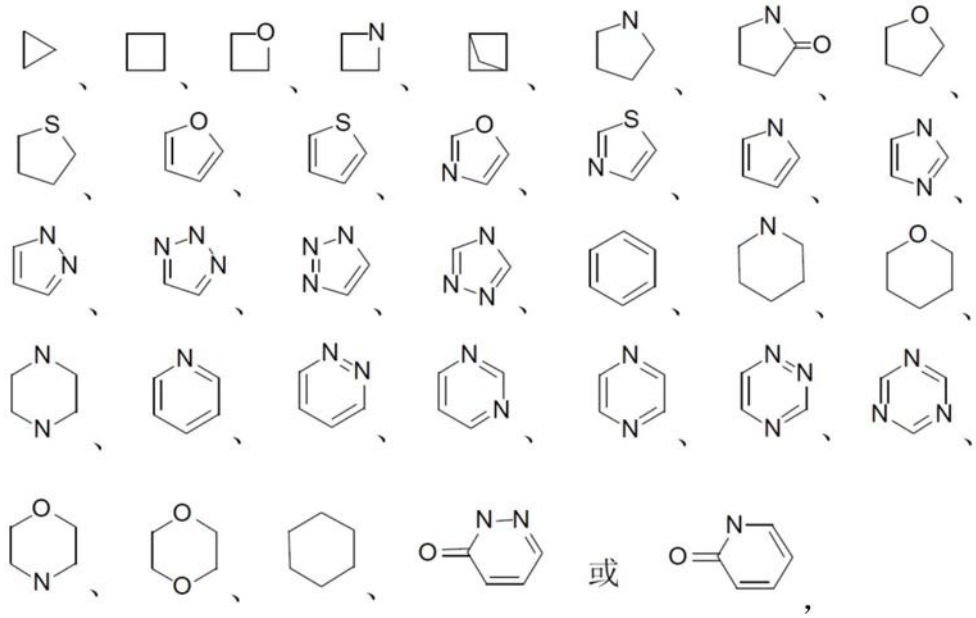
[0117] m为0、1、2、3或4；

[0118] n为0、1、2、3或4；并且

[0119] i为0、1、2、3或4。

[0120] 在一些实施例中，R_7为氢、甲基或乙基。

[0121] 在一些实施例中，环Q选自：

[0122] 

[0123] 在一些实施例中，i为0。

[0124] 在一些实施例中，i为1。

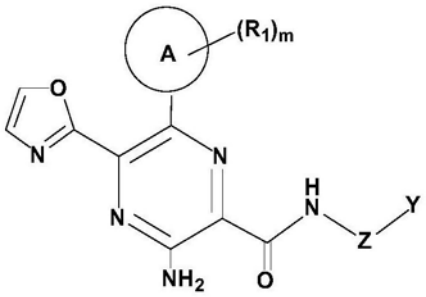
[0125] 在一些实施例中，i为2。

[0126] 在一些实施例中，i为3。

[0127] 在一些实施例中，i为4。

[0128] 在一些实施例中，i为0、1、2或3。

[0129] 在又一方面，本公开提供式(Ia-ii)化合物：

[0130] 

式（Ia-ii）

[0131] 或其药学上可接受的盐，

[0132] 其中，

[0133] 环A为6-10元饱和或不饱和单环或聚环杂环基，其具有选自N、O或S的1、2或3个杂原子；

[0134] Z为-C_{1-12}亚烷基-或键；

[0135] Y为氢、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、3-6元饱和或不饱和碳环基或3-6元饱和或不饱和杂环基，其可任选地经R_3单取代或独立地经其多取代；

[0136] 每个R_1独立地选自羟基、氟基、氯基、溴基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、甲氨基、二甲氨基或乙氨基、羟甲基、羟乙基、环丙基、氧杂环戊烷基、氧杂环丁烷基或1,1-二氧代硫杂环丁烷基，其可任选地进一步经R_4

单取代或独立地经其多取代；

[0137] 每个R_3独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、磺酰基、磷酸酯基、磷酰基、氧膦基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{3-12}环烷基)氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、(C_{1-12}烷基)磺酰基、(C_{1-12}烷基)氧膦基、(C_{1-12}烷基)$_2$氧膦基、(C_{1-12}烷基)磷酰基、(C_{1-12}烷基)$_2$磷酰基、C_{1-12}烷酰氨基、N-(C_{1-12}烷基-OH)氨基、3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基，其中每个R_3可任选地进一步经R_6单取代或独立地经其多取代；

[0138] 每个R_4独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}卤烷氧基；

[0139] 每个R_6独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、磺酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷酰氨基、C_{1-12}烷基磺酰基、C_{1-12}卤烷氧基或C_{1-12}烷基取代的环烷基；并且

[0140] m为0、1、2、3或4。

[0141] 在一些实施例中，环A为吡啶酮基(pyridonyl)或氮杂吲哚嗪基(azaindolizinyl)。

[0142] 在一些实施例中，m为1并且R_1为C_{1-12}烷基，任选地C_{1-3}烷基，任选地甲基。

[0143] 在一些实施例中，Z为键，Y为经甲氧基单取代的环丁基。

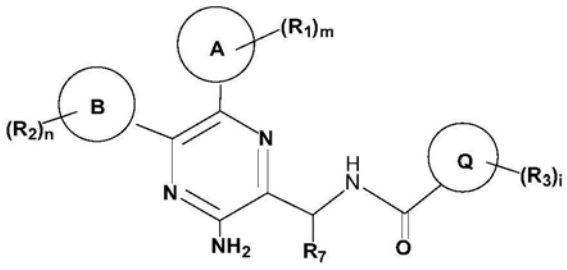
[0144] 在一些实施例中，Z为亚乙基，Y为甲氧基。

[0145] 在一些实施例中，Z为亚甲基，Y为苯基、吡咯烷基或四氢呋喃基，其可任选地经R_3单取代或独立地经其多取代。

[0146] 在一些实施例中，R_3为卤素或C_{1-12}烷基。

[0147] 在一些实施例中，R_3为氟或甲基。

[0148] 在另一方面，本公开提供式(Ib)化合物：

[0149] 

式（Ib）

[0150] 或其药学上可接受的盐，

[0151] 其中，

[0152] 环A为6-10元饱和或不饱和单环或聚环杂环基，其具有选自N、O或S的1、2或3个杂原子；

[0153] 环B为5-6元饱和或不饱和碳环基或5-6元饱和或不饱和杂环基；

[0154] 环Q为3-6元饱和或不饱和碳环基或3-6元饱和或不饱和杂环基；

[0155] R_7为氢、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}烷基-OH；

[0156] 每个R_1独立地选自羟基、氟基、氯基、溴基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、甲氨基、二甲氨基或乙氨基、羟甲基、羟乙基、环丙基、氧杂环戊烷基、氧杂环丁烷基或1,1-二氧代硫杂环丁烷基，其可任选地进一步经R_4单取代或独立地经其多取代；

[0157] 每个R_2独立地为卤素、羟基、氨基、C_{1-12}烷基或C_{1-12}卤烷基，其中每个R_2可任选地进一步经R_5单取代或独立地经其多取代；

[0158] 每个R_3独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、脲基、氨基甲酸酯基、磺酰基、磷酸酯基、磷酰基、氧膦基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{3-12}环烷基)氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、(C_{1-12}烷基)磺酰基、(C_{1-12}烷基)氧膦基、(C_{1-12}烷基)$_2$氧膦基、(C_{1-12}烷基)磷酰基、(C_{1-12}烷基)$_2$磷酰基、C_{1-12}烷酰氨基、N-(C_{1-12}烷基-OH)氨基、3-10元饱和或不饱和碳环基或3-10元饱和或不饱和杂环基，其中每个R_3可任选地进一步经R_6单取代或独立地经其多取代；

[0159] 每个R_4独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}卤烷氧基；

[0160] 每个R_5独立地选自卤素、羟基、氰基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基或C_{1-12}卤烷氧基；

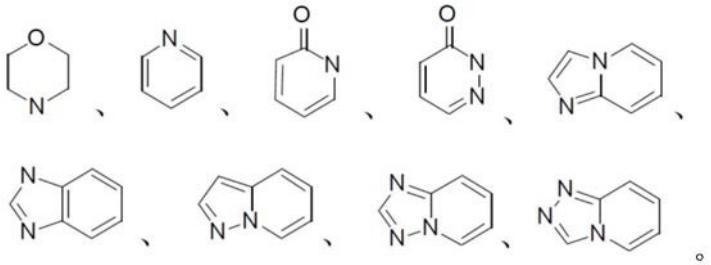
[0161] 每个R_6独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氨甲酰基、磺酰基、脲基、氨基甲酸酯基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}卤烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}卤烷氧基、C_{1-12}烷基-OH、N-(C_{1-12}烷基)氨基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基、N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基、N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基、C_{1-12}烷酰氨基、C_{1-12}烷基磺酰基、C_{1-12}卤烷氧基或C_{1-12}烷基取代的环烷基；

[0162] m为0、1、2、3或4；

[0163] n为0、1、2、3或4；并且

[0164] i为0、1、2、3或4。

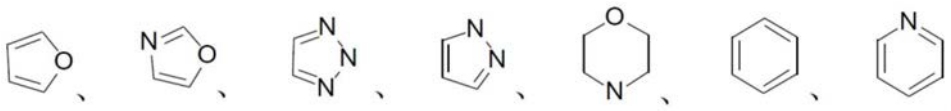
[0165] 在一些实施例中，环A选自

[0166] 

[0167] 在一些实施例中，每个R_1独立地选自氟基、氯基、氨基、甲基、乙基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟乙基、羟丙基、甲氧基乙基、2-羟丙基、环丙基或氧杂环丁烷基。

[0168] 在一些实施例中，m＝0、1或2。

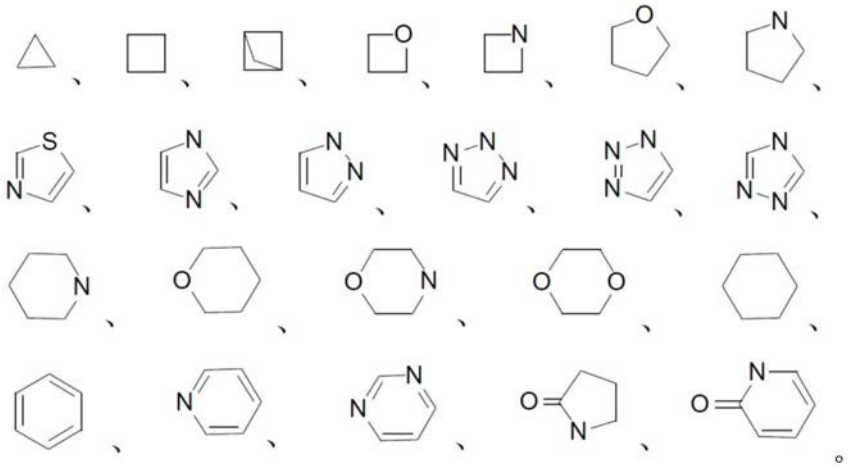
[0169] 在一些实施例中，环B选自：

[0170] 

[0171] 在一些实施例中，R_2为甲基或氟基。

[0172] 在一些实施例中，n＝0或1。

[0173] 在一些实施例中，环Q选自：

[0174] 

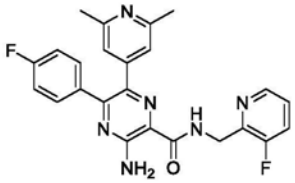
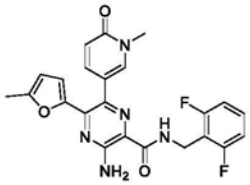
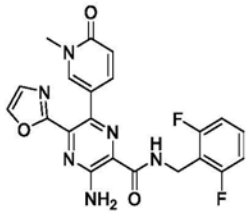
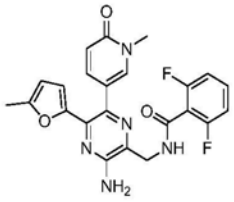
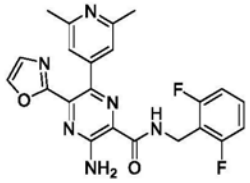
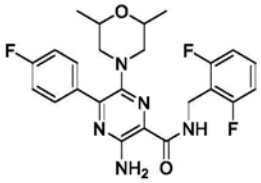
[0175] 在一些实施例中，每个R_3独立地选自氟基、氯基、溴基、氰基、甲基、乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、羟甲基、羟乙基、羟乙基氧基、甲氧基乙基氧基、氨基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、异丙基氨基、羟乙基氨基、甲氨基乙基氧基、二甲氨基乙基氧基、二甲基氧膦基-甲基、氨甲酰基、氨甲酰基甲氧基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、吡嗪基、二甲氨基氮杂环丁烷基、1-甲基-吡嗪-4-基、3-甲基-3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛烷-8-基、3-甲基-3,6-二氮杂-双环[3.1.1]庚烷基、8-甲基-3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛烷-3-基、6-甲基-2,6-二氮杂-螺环[3.4]辛烷-2-基或5-甲基-2,5-二氮杂-螺环[3.3]-庚烷-2-基。

[0176] 在一些实施例中，i＝0、1、2或3。

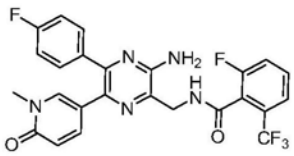
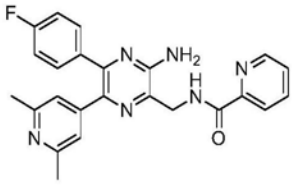
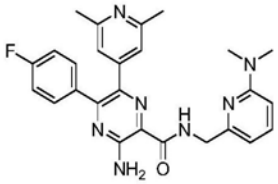
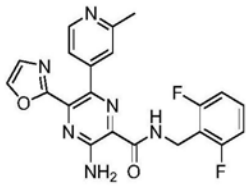
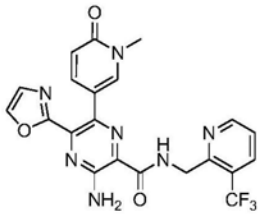
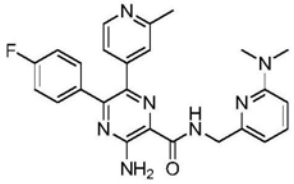
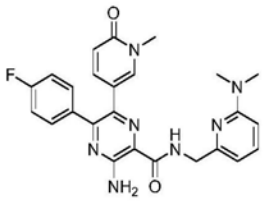
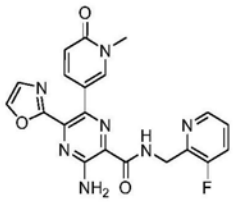
[0177] 在一个方面，本公开提供选自下表1中的示范性化合物1-306的式(I)化合物。

[0178] 表1.示范性化合物1-306

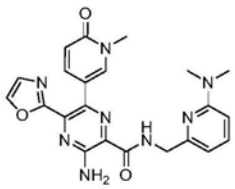
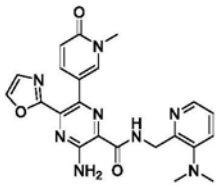
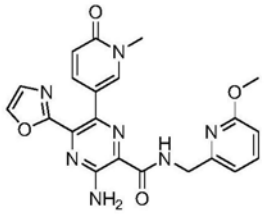
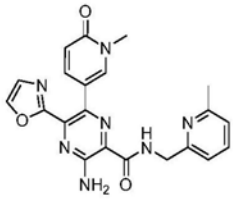
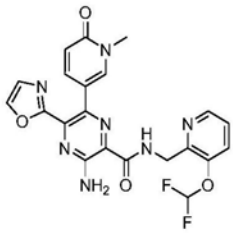
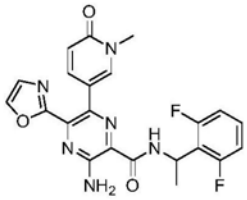
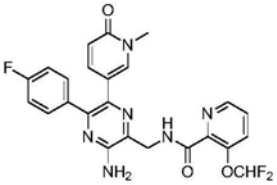
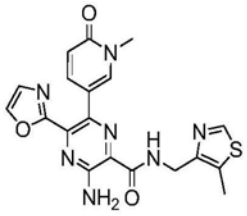
[0179]

化合物编号	化合物结构	化合物名称
1		3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
2		3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
3		3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
4		N-((3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-基)甲基)-2,6-二氟苯甲酰胺
5		3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
6		3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(2,6-二甲基(N-吗啉基))-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺

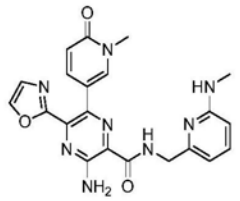
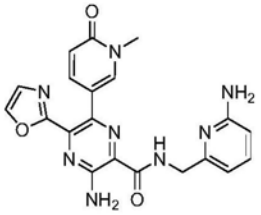
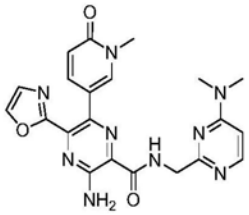
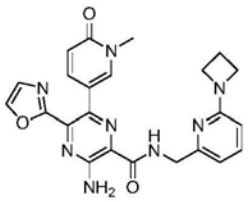
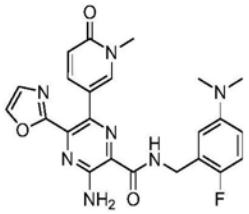
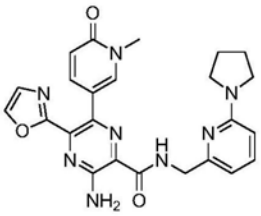
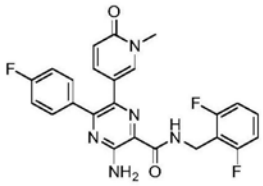
[0180]

7		N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-基)甲基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰胺
8		N-((3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)甲基)吡啶酰胺
9		3-氨基-N-((6-(二甲基氨基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺
10		3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
11		3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
12		3-氨基-N-((6-(二甲基氨基)吡啶-2-基)甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(2-甲基吡啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺
13		3-氨基-N-((6-(二甲基氨基)吡啶-2-基)甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺
14		3-氨基-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

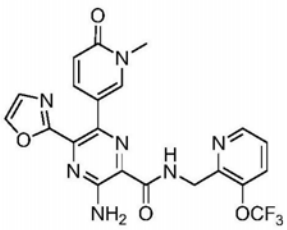
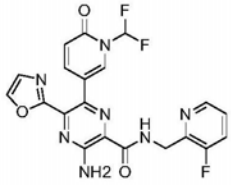
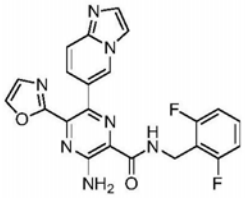
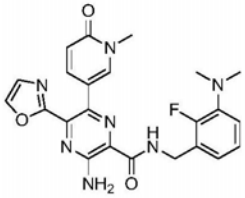
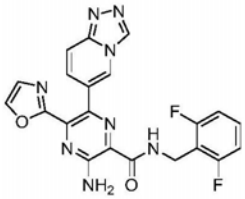
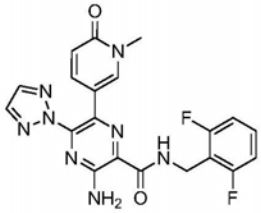
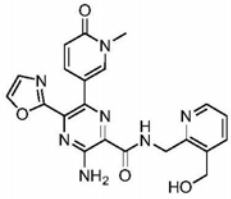
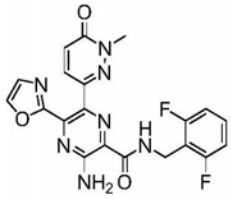
[0181]

15		3-氨基-N-((6-(二甲基氨基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
16		3-氨基-N-((6-(二甲基氨基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
17		3-氨基-N-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
18		3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
19		3-氨基-N-((3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
20		3-氨基-N-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
21		N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-基)甲基)-3-(二氟甲氧基)吡啶酰胺
22		3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-((5-甲基噻唑-4-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

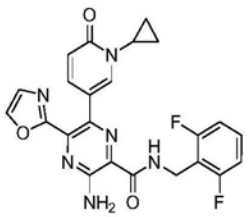
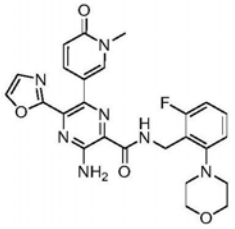
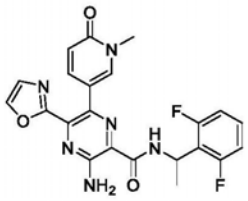
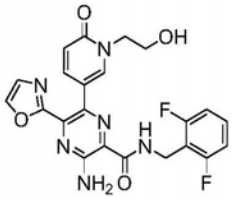
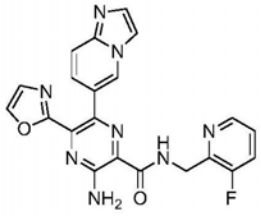
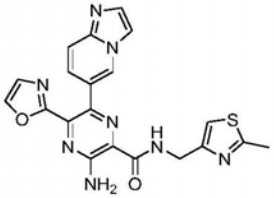
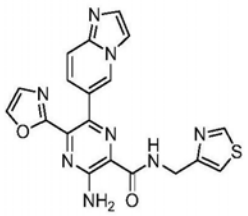
[0182]

23		3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-((6-(甲氨基)吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
24		3-氨基-N-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
25		3-氨基-N-((4-(二甲基氨基)嘧啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
26		3-氨基-N-((6-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
27		3-氨基-N-(5-(二甲基氨基)-2-氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
28		3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((6-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
29		3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺

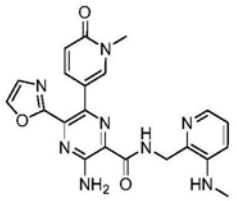
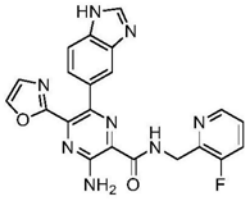
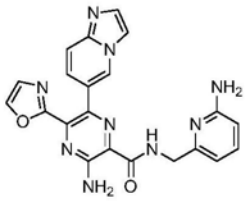
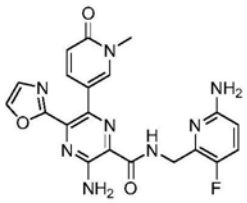
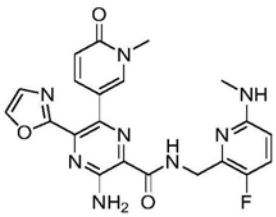
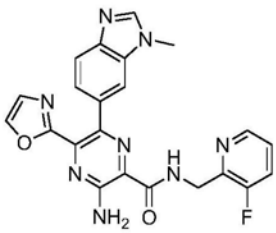
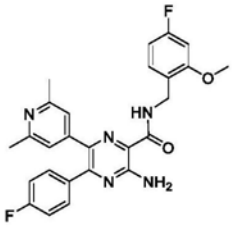
[0183]

30		3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
31		3-氨基-6-(1-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
32		3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
33		3-氨基-N-(3-(二甲基氨基)-2-氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
34		6-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
35		3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
36		3-氨基-N-((3-(羟甲基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
37		3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

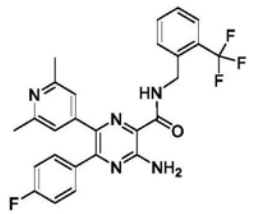
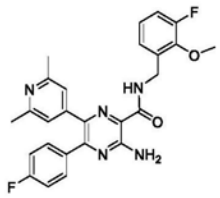
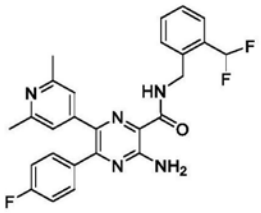
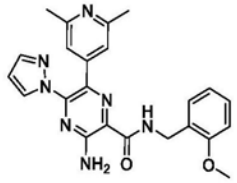
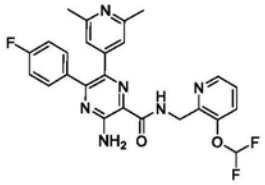
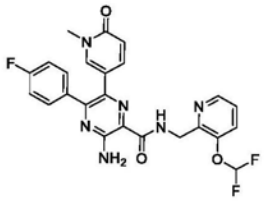
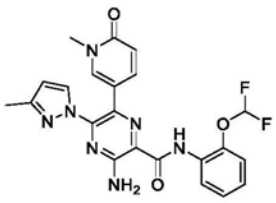
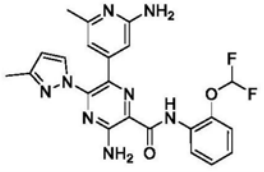
[0184]

38		3-氨基-6-(1-环丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
39		3-氨基-N-(2-氟-6-(N-吗啉基)苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
40-1/40-2		3-氨基-N-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 1/（异构体 2）
41		3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-(2-羟乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
42		3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(噁唑-2-基)-6-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺
43		3-氨基-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
44		3-氨基-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
45		3-氨基-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(噻唑-4-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺

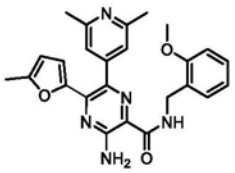
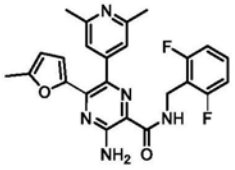
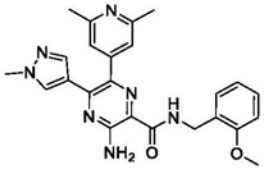
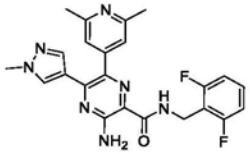
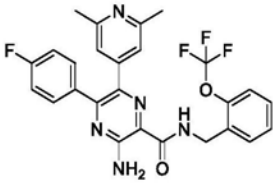
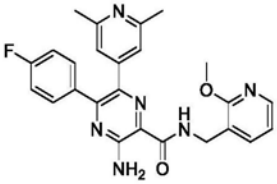
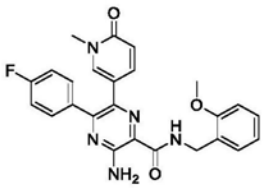
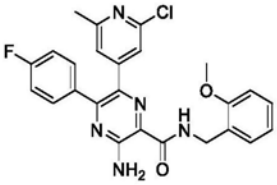
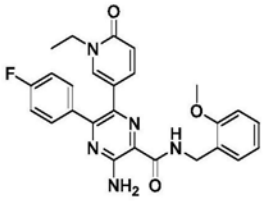
[0185]

46		3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-((3-(甲氨基)吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
47		3-氨基-6-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
48		3-氨基-N-((6-氨基吡啶-2-基)甲基)-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
49		3-氨基-N-((6-氨基-3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
50		3-氨基-N-((3-氟-6-(甲氨基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
51		3-氨基-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
52		3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(4-氟-2-甲氧基苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺

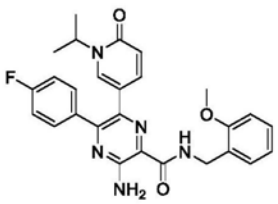
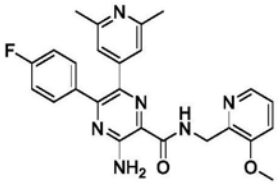
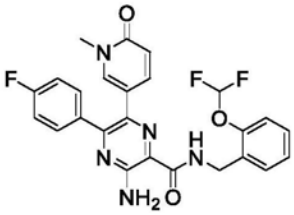
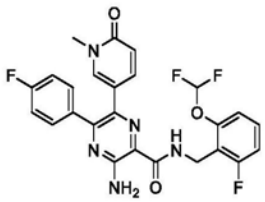
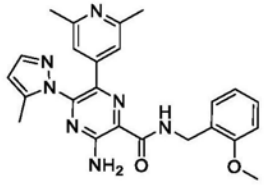
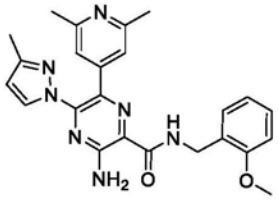
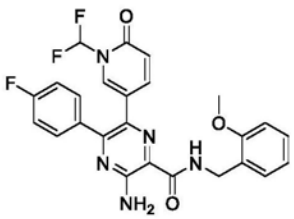
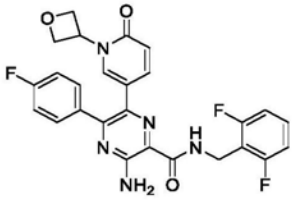
[0186]

53		3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-(三氟甲基)苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺
54		3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(3-氟-2-甲氧基苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺
55		3-氨基-N-(2-(二氟甲基)苯甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺
56		3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺
57		3-氨基-N-((3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺
58		3-氨基-N-((3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺
59		3-氨基-N-(2-(二氟甲氧基)苯基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺
60		3-氨基-6-(2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)-N-(2-(二氟甲氧基)苯基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺

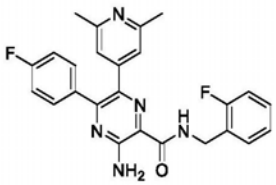
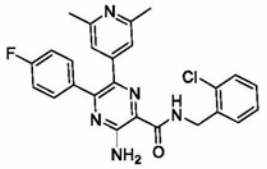
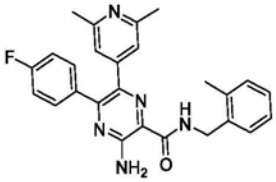
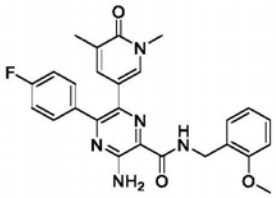
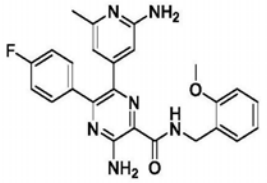
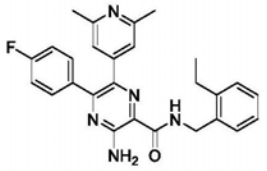
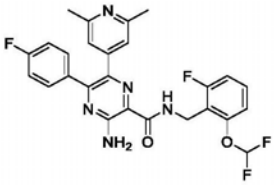
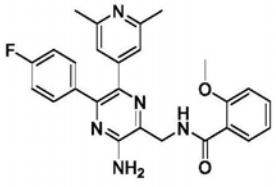
[0187]

61		3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
62		3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
63		3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-甲酰胺
64		3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-甲酰胺
65		3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-(三氟甲氧基)苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺
66		3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-((2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
67		3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺
68		3-氨基-6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺
69		3-氨基-6-(1-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺

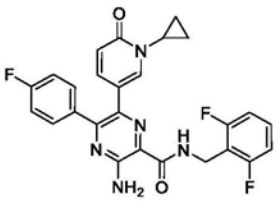
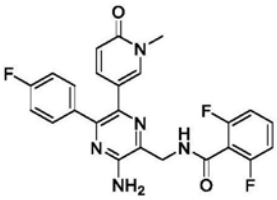
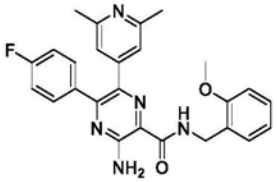
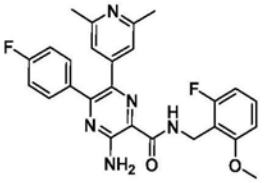
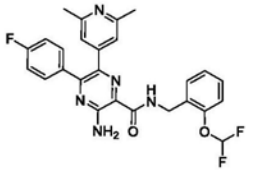
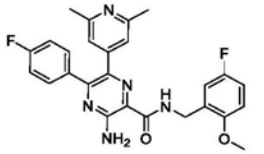
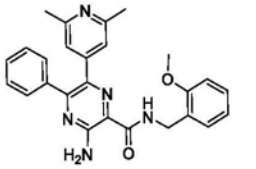
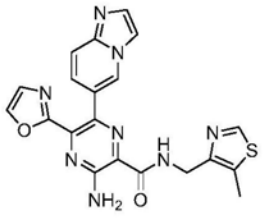
[0188]

70		3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺
71		3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-((3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
72		3-氨基-N-(2-(二氟甲氧基)苯甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺
73		3-氨基-N-(2-(二氟甲氧基)-6-氟苯甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺
74		3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺
75		3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺
76		3-氨基-6-(1-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺
77		3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺

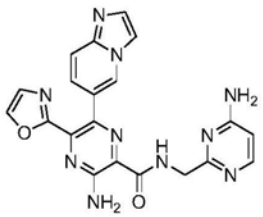
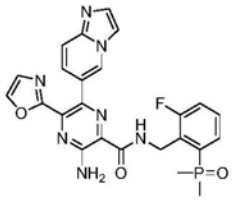
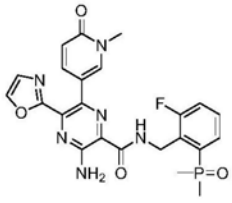
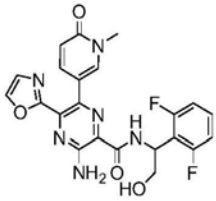
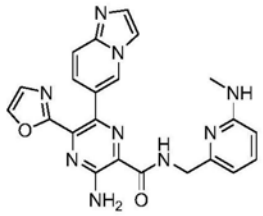
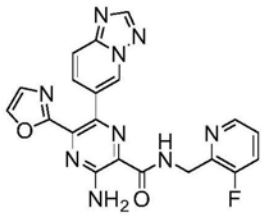
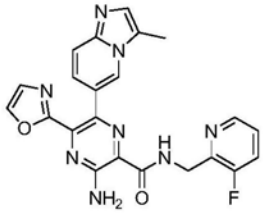
[0189]

78		3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-氟苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺
79		3-氨基-N-(2-氯苯甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺
80		3-氨基-N-(2-溴苯甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺
81		3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺
82		3-氨基-6-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺
83		3-氨基-6-(2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺
84		3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-乙基苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺
85		3-氨基-N-(2-(二氟甲氧基)-6-氟苯甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺
86		N-((3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)甲基)-2-甲氧基苯甲酰胺

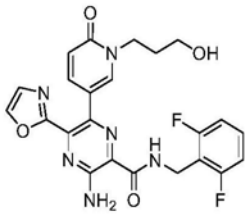
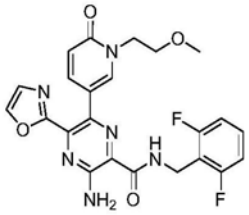
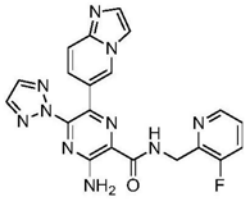
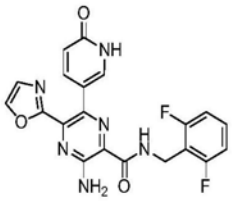
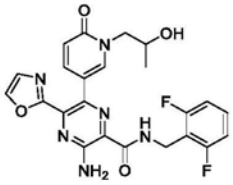
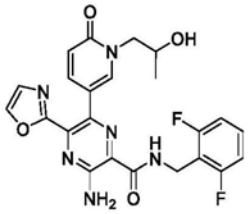
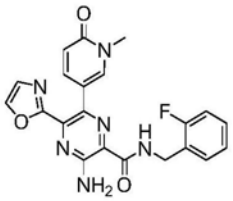
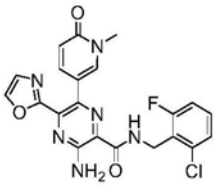
[0190]

87		3-氨基-6-(1-环丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺
88		N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-基)甲基)-2,6-二氟苯甲酰胺
89		3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺
90		3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-氟-6-甲氧基苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺
91		3-氨基-N-(2-(二氟甲氧基)苯甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺
92		3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(5-氟-2-甲氧基苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺
93		3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-苯基吡嗪-2-甲酰胺
94		3-氨基-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((5-甲基噻唑-4-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

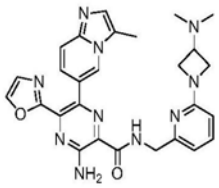
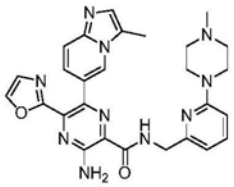
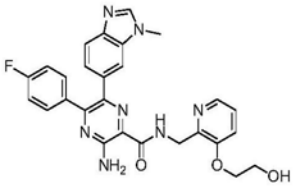
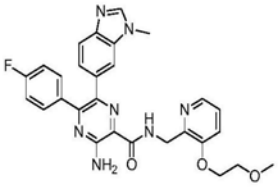
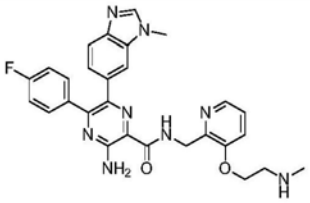
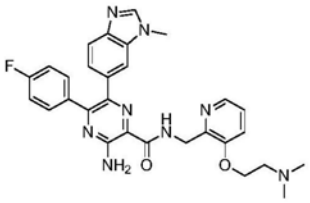
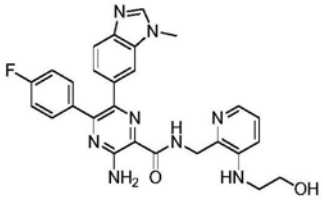
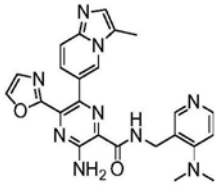
[0191]

95		3-氨基-N-((4-氨基嘧啶-2-基)甲基)-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
96		3-氨基-N-(2-(二甲基磷酰基)-6-氟苯甲基)-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
97		3-氨基-N-(2-(二甲基磷酰基)-6-氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
98		3-氨基-N-(1-(2,6-二氟苯基)-2-羟乙基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
99		3-氨基-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((6-(甲氨基)吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
100		6-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-氨基-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
101		3-氨基-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

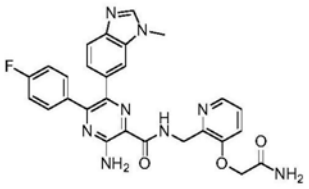
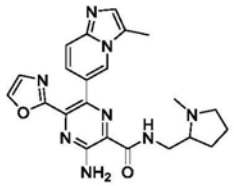
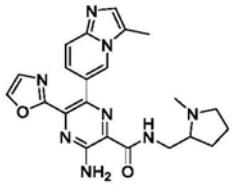
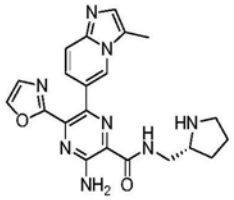
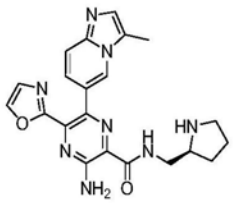
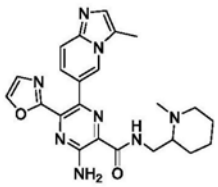
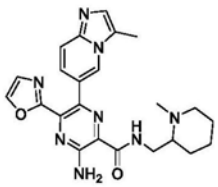
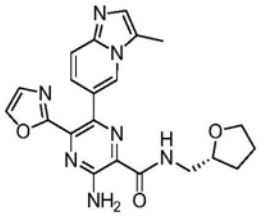
[0192]

102		3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-(3-羟丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
103		3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-(2-甲氧基乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
104		3-氨基-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
105		3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(噁唑-2-基)-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺
107		3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-(2-羟丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 1）
108		3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-(2-羟丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 2）
109		3-氨基-N-(2-氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
110		3-氨基-N-(2-氯-6-氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

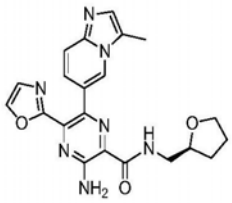
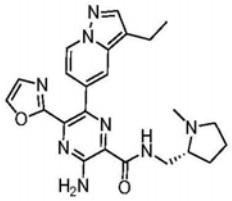
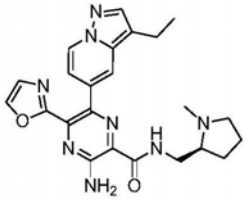
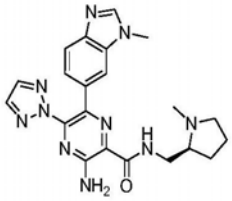
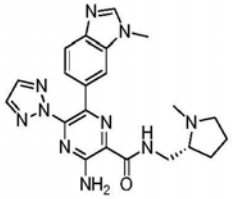
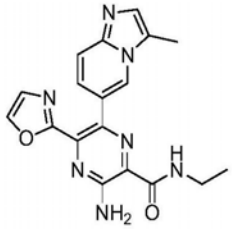
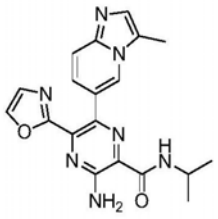
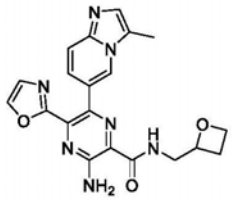
[0193]

111		3-氨基-N-((6-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
112		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
113		3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-((3-(2-羟基乙氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)吡嗪-2-甲酰胺
114		3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-((3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)吡嗪-2-甲酰胺
115		3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-((3-(2-(甲氨基)乙氧基)吡啶-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
116		3-氨基-N-((3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)吡嗪-2-甲酰胺
117		3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-((3-(2-羟乙基氨基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)吡嗪-2-甲酰胺
118		3-氨基-N-((4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

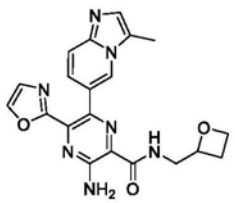
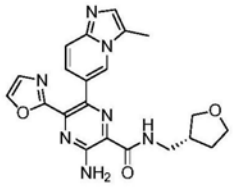
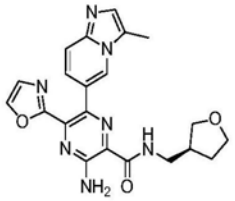
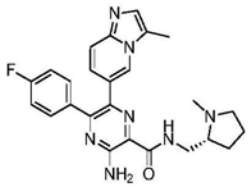
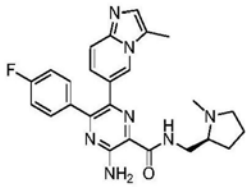
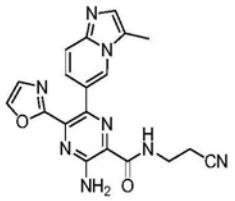
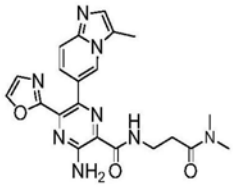
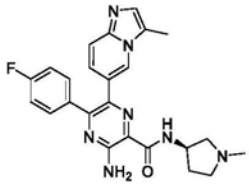
[0194]

119		3-氨基-N-((3-(2-氨基-2-氧代乙氧基)吡啶-2-基)甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)吡嗪-2-甲酰胺
120		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 1）
121		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 2）
122		(R)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(吡咯烷-2-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺
123		(S)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(吡咯烷-2-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺
124		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 1）
125		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 2）
126		(R)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺

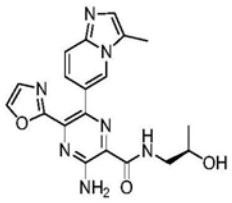
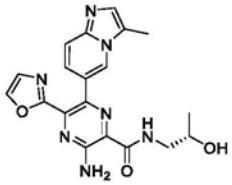
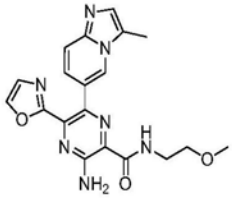
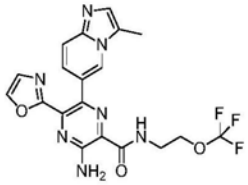
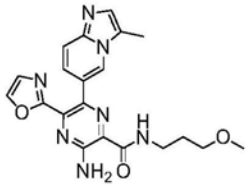
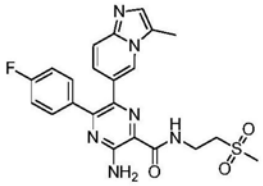
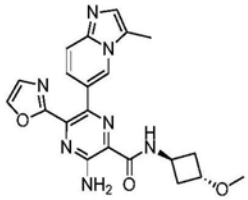
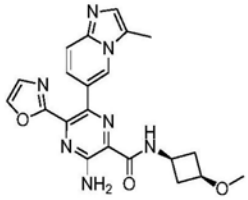
[0195]

127		(S)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
128		(R)-3-氨基-6-(3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
129		(S)-3-氨基-6-(3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
130		(S)-3-氨基-6-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
131		(R)-3-氨基-6-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
132		3-氨基-N-乙基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
133		3-氨基-N-异丙基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
134		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(氧杂环丁烷-2-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 1）

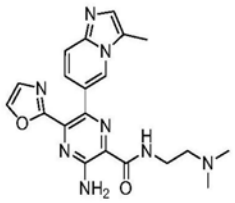
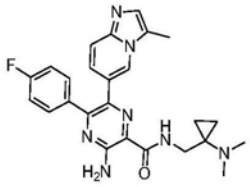
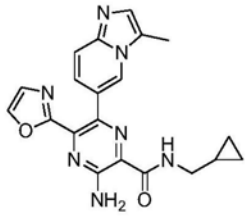
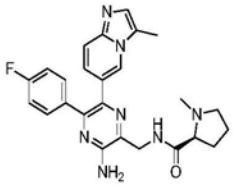
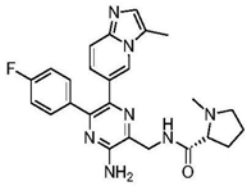
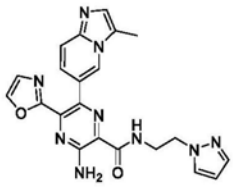
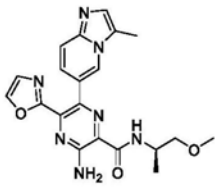
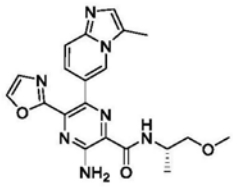
[0196]

135		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(氧杂环丁烷-2-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 2）
136		(R)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
137		(S)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
138		(R)-3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
139		(S)-3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
142		3-氨基-N-(2-氰乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
143		3-氨基-N-(3-(二甲基氨基)-3-氧代丙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
144		(R)-3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)吡嗪-2-甲酰胺

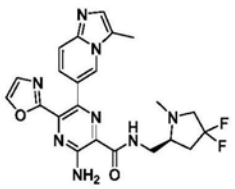
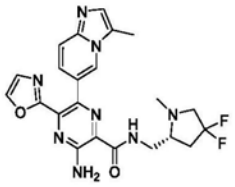
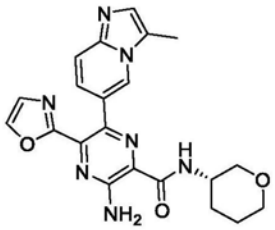
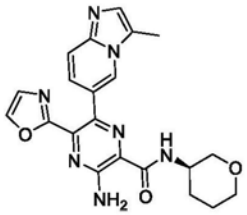
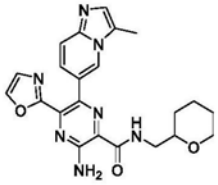
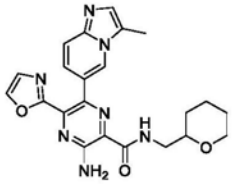
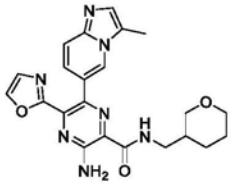
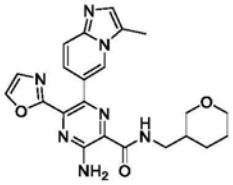
[0197]

145		(R)-3-氨基-N-(2-羟丙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
146		(S)-3-氨基-N-(2-羟丙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
147		3-氨基-N-(2-甲氧基乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
148		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(2-(三氟甲氧基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺
149		3-氨基-N-(3-甲氧基丙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
150		3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺
151		3-氨基-N-((1r,3r)-3-甲氧基环丁基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
152		3-氨基-N-((1s,3s)-3-甲氧基环丁基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

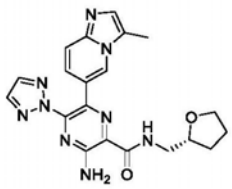
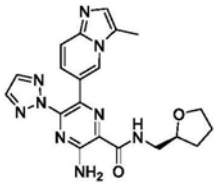
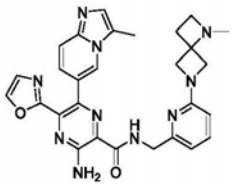
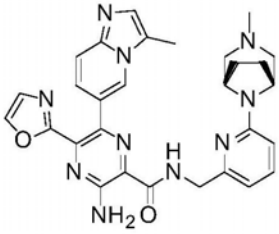
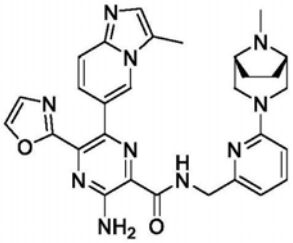
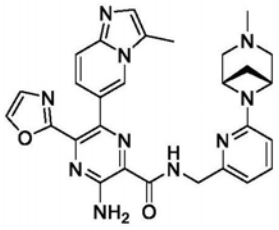
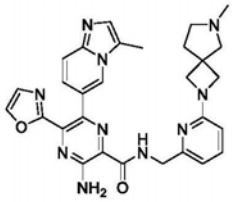
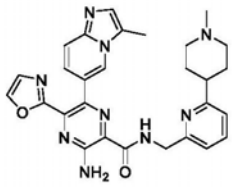
[0198]

153		3-氨基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
154		3-氨基-N-((1-(二甲基氨基)环丙基)甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-甲酰胺
155		3-氨基-N-(环丙基甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
156		(S)-N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺
157		(R)-N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺
158		N-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
159		(R)-3-氨基-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
160		(S)-3-氨基-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

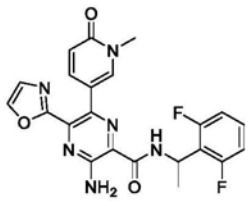
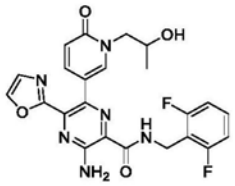
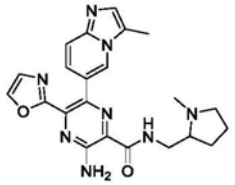
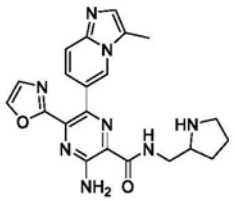
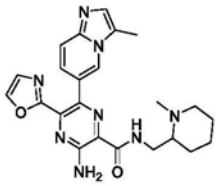
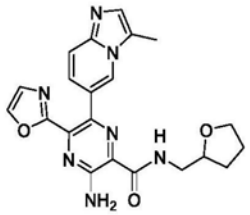
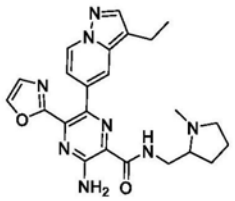
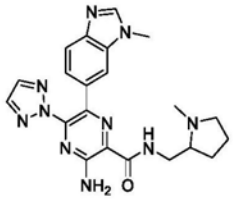
[0199]

161		(S)-3-氨基-N-((4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
162		(R)-3-氨基-N-((4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
163		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡嗪-2-甲酰胺 (异构体 1)
164		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡嗪-2-甲酰胺 (异构体 2)
165		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺 (异构体 1)
166		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺 (异构体 2)
167		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺 (异构体 1)
168		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺 (异构体 2)

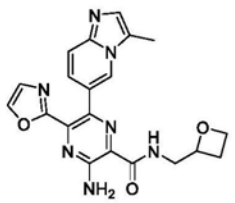
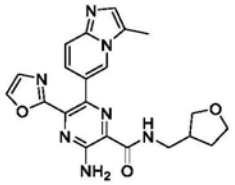
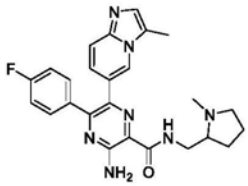
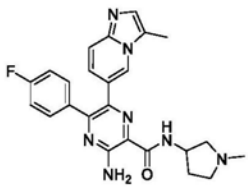
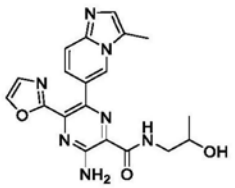
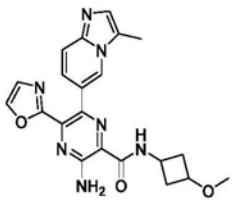
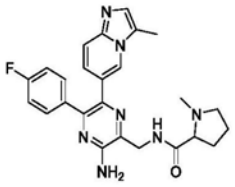
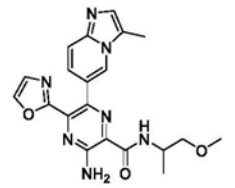
[0200]

169		(R)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
170		(S)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
171		3-氨基-N-((6-(1-甲基-1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
172		3-氨基-N-((6-((1R,5S)-3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
173		3-氨基-N-((6-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
174		3-氨基-N-((6-(3-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
175		3-氨基-N-((6-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
176		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((6-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

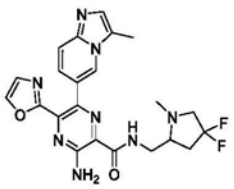
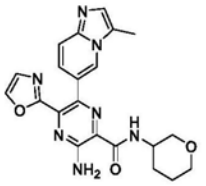
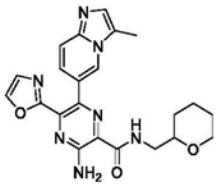
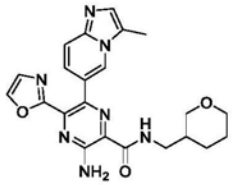
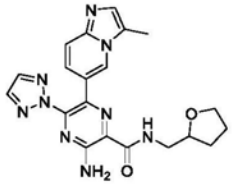
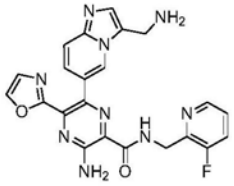
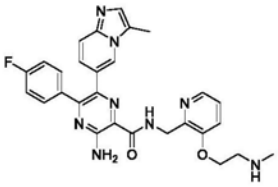
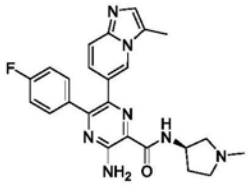
[0201]

177		3-氨基-N-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
178		3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-(2-羟丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
179		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
180		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(吡咯烷-2-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺
181		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
182		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
183		3-氨基-6-(3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
184		3-氨基-6-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

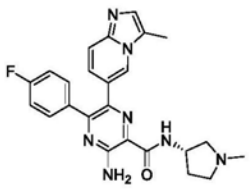
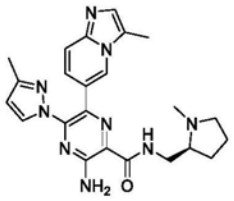
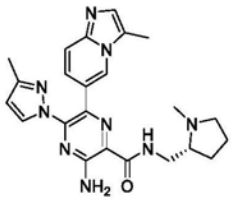
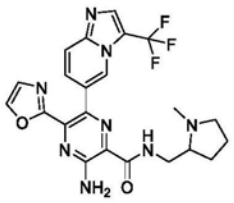
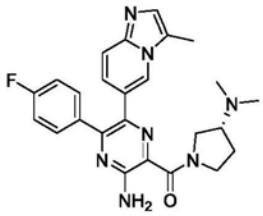
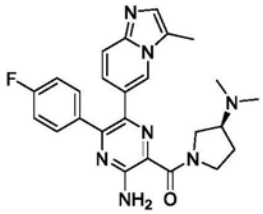
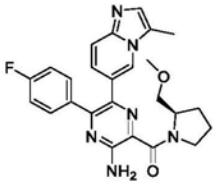
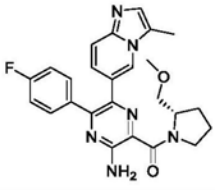
[0202]

185		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(氧杂环丁烷-2-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺
186		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
187		3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
188		3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)吡嗪-2-甲酰胺
189		3-氨基-N-(2-羟丙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
190		3-氨基-N-((1r,3r)-3-甲氧基环丁基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
191		N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺
192		3-氨基-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

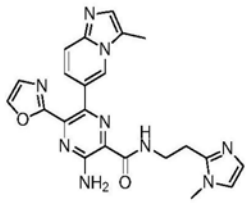
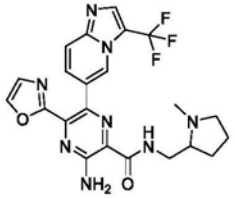
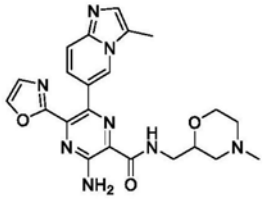
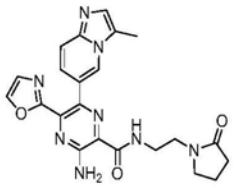
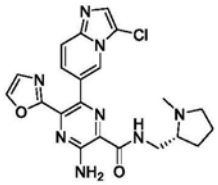
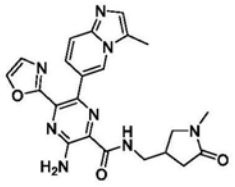
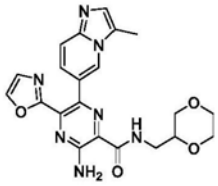
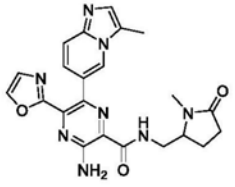
[0203]

193		3-氨基-N-((4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
194		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡嗪-2-甲酰胺
195		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
196		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
197		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
198		3-氨基-6-(3-(氨甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
199		3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-((3-(2-(甲氨基)乙氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-甲酰胺 2,2,2-三氟乙酸酯
200-1		(R)-3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)吡嗪-2-甲酰胺

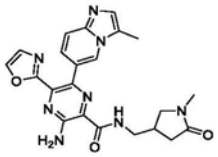
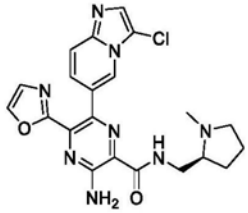
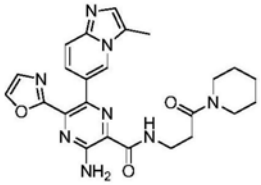
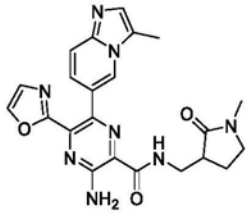
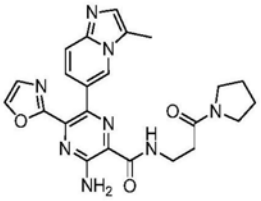
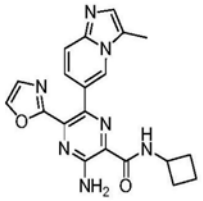
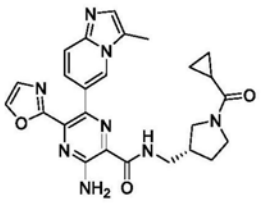
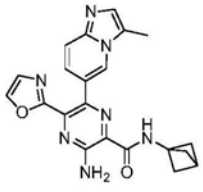
[0204]

200-2		(S)-3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)吡嗪-2-甲酰胺
201-1		(S)-3-氨基-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
201-2		(R)-3-氨基-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
202		3-氨基-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体1）
203-1		(R)-(3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮
203-2		(S)-(3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮
204-1		(R)-(3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)(2-(甲氧基)吡咯烷-1-基)甲酮
204-2		(S)-(3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)(2-(甲氧基)吡咯烷-1-基)甲酮

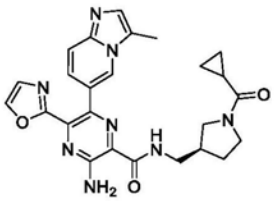
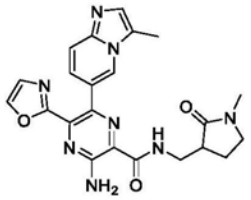
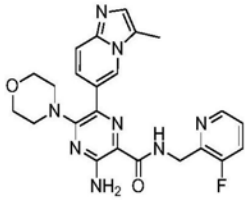
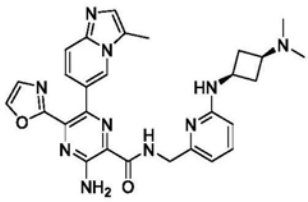
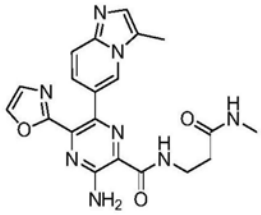
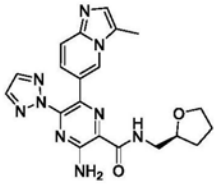
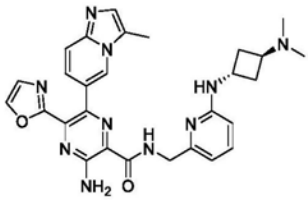
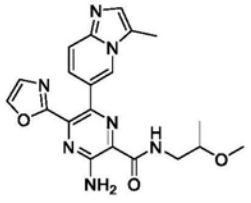
[0205]

205		3-氨基-N-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
206		3-氨基-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)-6-(3-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体2）
207		外消旋-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
208		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺
209		(R)-3-氨基-6-(3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
210		3-氨基-N-((1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体2）
211		外消旋-N-((1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
212		外消旋-3-氨基-N-((1-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

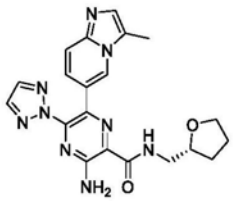
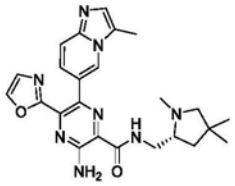
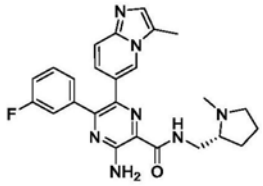
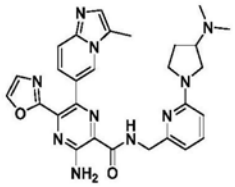
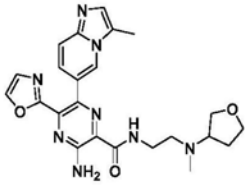
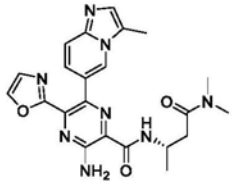
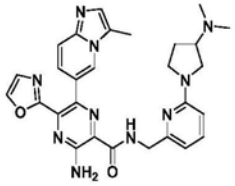
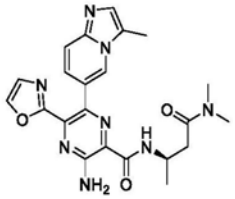
[0206]

213		3-氨基-N-((1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体1）
214		(S)-3-氨基-6-(3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
215		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)吡嗪-2-甲酰胺
216		3-氨基-N-((1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体1）
217		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(3-氧代-3-(吡咯烷-1-基)丙基)吡嗪-2-甲酰胺
218		3-氨基-N-环丁基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
219		(R)-3-氨基-N-((1-(环丙烷羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
220		3-氨基-N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

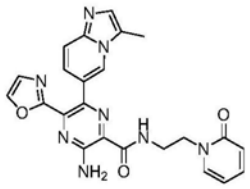
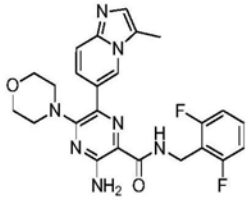
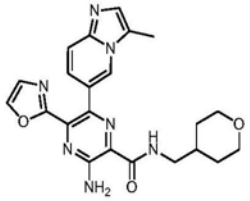
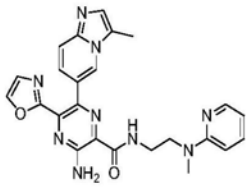
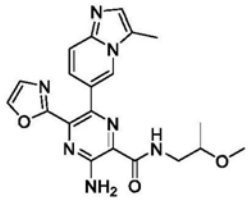
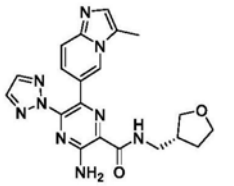
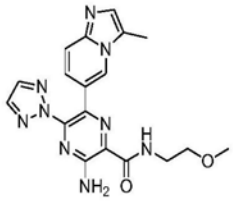
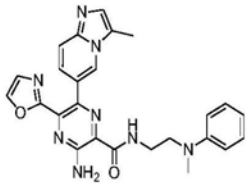
[0207]

221		(S)-3-氨基-N-((1-(环丙烷羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
222		3-氨基-N-((1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体2）
223		3-氨基-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(N-吗啉基)吡嗪-2-甲酰胺
224		顺-3-氨基-N-((6-(3-(二甲基氨基)环丁基氨基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
225		3-氨基-N-(3-(甲氨基)-3-氧代丙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
226		(S)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
227		反-3-氨基-N-((6-(3-(二甲基氨基)环丁基氨基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
228		外消旋-3-氨基-N-(2-甲氧基丙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

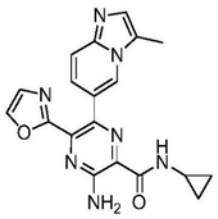
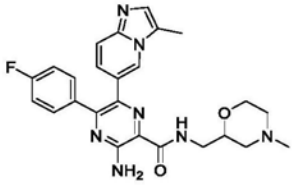
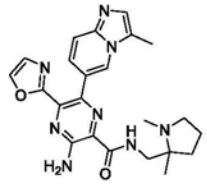
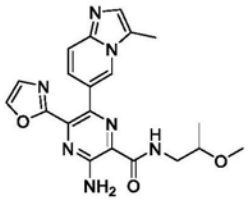
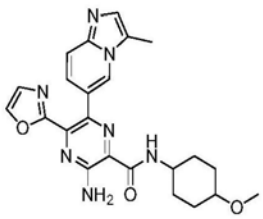
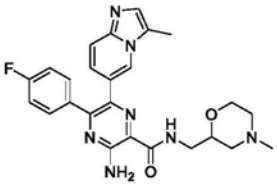
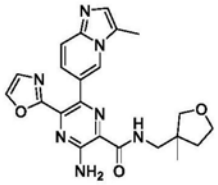
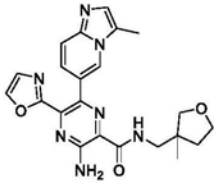
[0208]

229		(R)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
230		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((1,4，4-三甲基吡咯烷-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 2）
231		(R)-3-氨基-5-(3-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
232		3-氨基-N-((6-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 2）
233		外消旋-3-氨基-N-(2-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
234		(S)-3-氨基-N-(4-(二甲氨基)-4-氧代丁烷-2-基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
235		3-氨基-N-((6-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 1）
236		(R)-3-氨基-N-(4-(二甲氨基)-4-氧代丁烷-2-基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

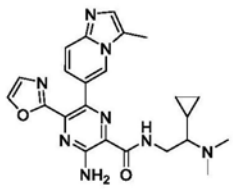
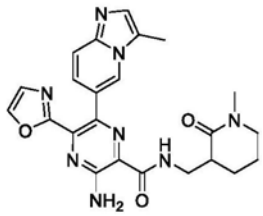
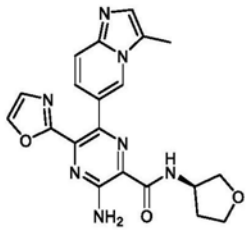
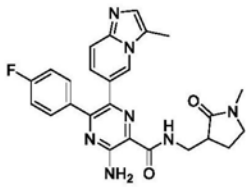
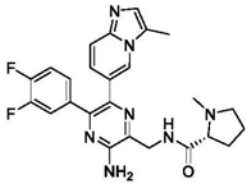
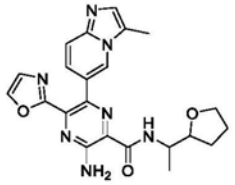
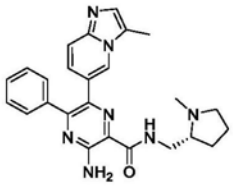
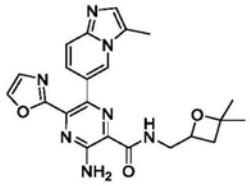
[0209]

237		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(2-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺
238		3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(N-吗啉基)吡嗪-2-甲酰胺
239		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
240		3-氨基-N-(2-(甲基(吡啶-2-基)氨基)乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
241		3-氨基-N-(2-甲氧基丙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 2）
242		(R)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
243		3-氨基-N-(2-甲氧基乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
244		3-氨基-N-(2-(甲基(苯基)氨基)乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

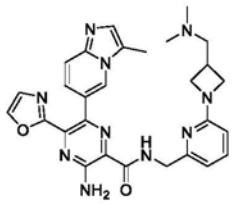
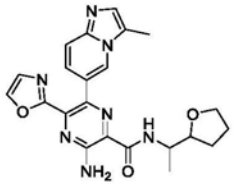
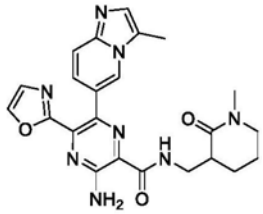
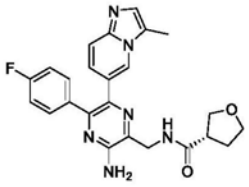
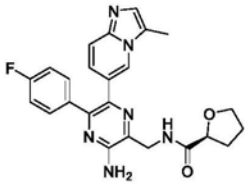
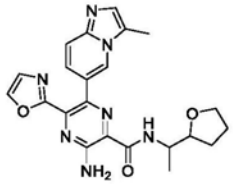
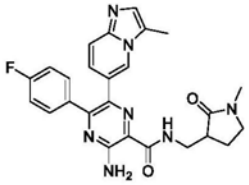
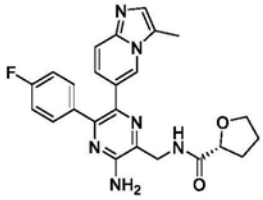
[0210]

245		3-氨基-N-环丙基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
246		3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺 （异构体 1）
247		3-氨基-N-((1,2-二甲基吡咯烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 2）
248		3-氨基-N-(2-甲氧基丙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 1）
249		3-氨基-N-(4-甲氧基环己基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
250		3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 2）
251		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 1）
252		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 2）

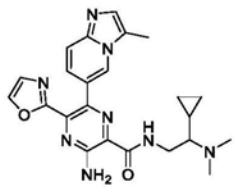
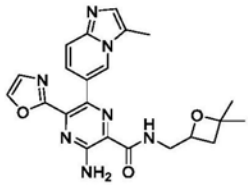
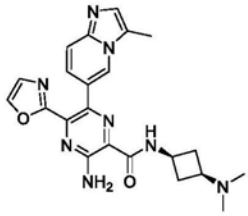
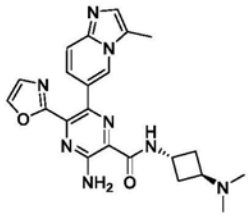
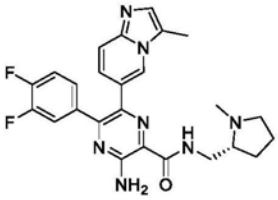
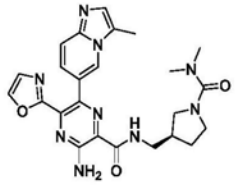
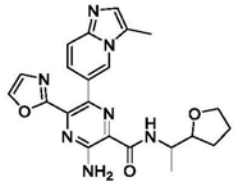
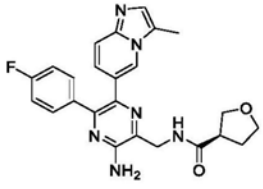
[0211]

253		3-氨基-N-(2-环丙基-2-(二甲氨基)乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺 （异构体 1）
254		3-氨基-N-((1-甲基-2-氧代哌啶-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 2）
255		(R)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(四氢呋喃-3-基)吡嗪-2-甲酰胺
256		3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-((1-甲基-2-氧代吡咯啶-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 2）
257		(R)-N-((3-氨基-5-(3,4-二氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺
258		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(1-(四氢呋喃-2-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 4）
259		(R)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-苯基吡嗪-2-甲酰胺
260		3-氨基-N-((4,4-二甲基氧杂环丁烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 1）

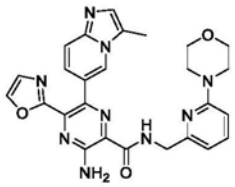
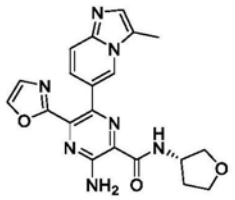
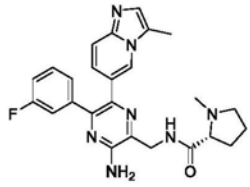
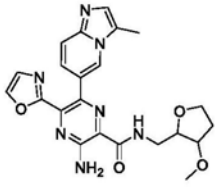
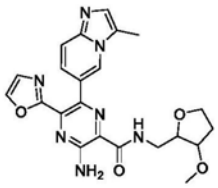
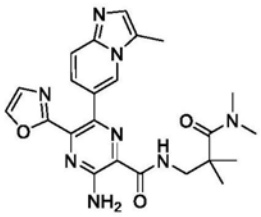
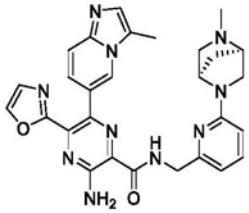
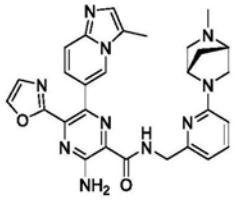
[0212]

261		3-氨基-N-((6-(3-((二甲氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
262		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(1-(四氢呋喃-2-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 2）
263		3-氨基-N-((1-甲基-2-氧代哌啶-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 1）
264		(S)-N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)四氢呋喃-3-甲酰胺
265		(S)-N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
266		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(1-(四氢呋喃-2-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 1）
267		3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-((1-甲基-2-氧代吡咯啶-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 1）
268		(R)-N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺

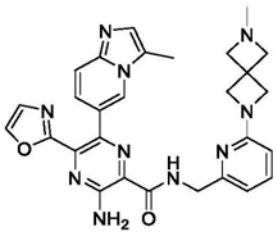
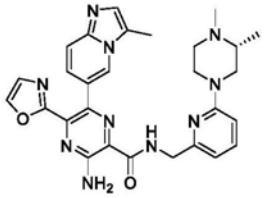
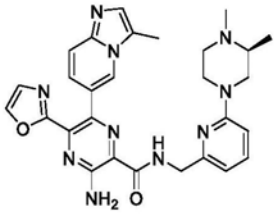
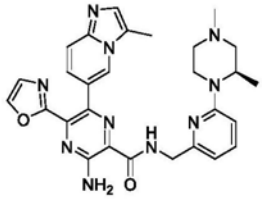
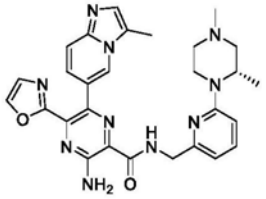
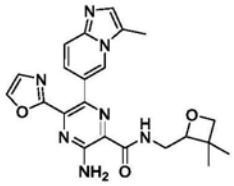
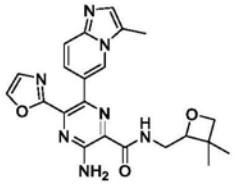
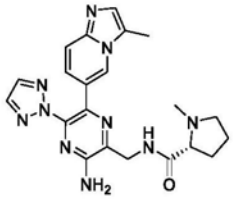
[0213]

269		3-氨基-N-(2-环丙基-2-(二甲氨基)乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体2）
270		3-氨基-N-((4,4-二甲基氧杂环丁烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体2）
271-1		顺-3-氨基-N-(3-(二甲氨基)环丁基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
271-2		反-3-氨基-N-(3-(二甲氨基)环丁基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
272		(R)-3-氨基-5-(3,4-二氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
273		(S)-3-氨基-N-((1-(二甲基氨甲酰基)吡咯烷-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
274		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(1-(四氢呋喃-2-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体3）
275		(R)-N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)四氢呋喃-3-甲酰胺

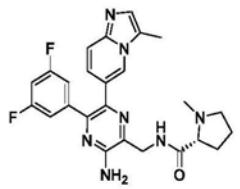
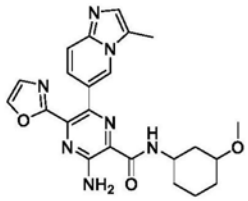
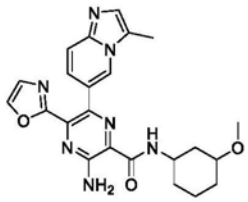
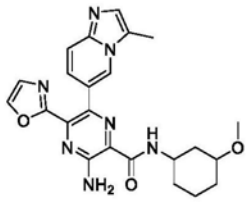
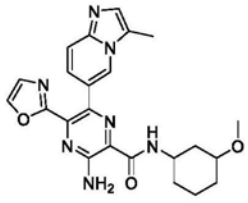
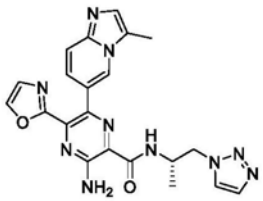
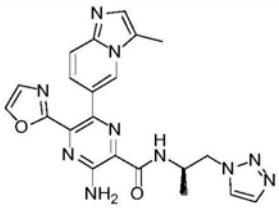
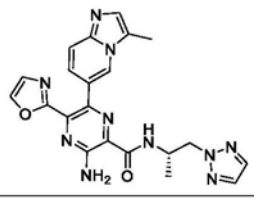
[0214]

276		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((6-(N-吗啉基)吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
277		(S)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(四氢呋喃-3-基)吡嗪-2-甲酰胺
278		(R)-N-((3-氨基-5-(3-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺
279		3-氨基-N-((-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体1）
280		3-氨基-N-((-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体2）
281		3-氨基-N-(3-(二甲氨基)-2,2-二甲基-3-氧代丙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
282		3-氨基-N-((6-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
283		3-氨基-N-((6-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

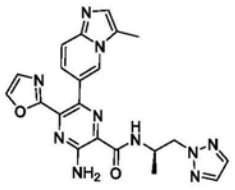
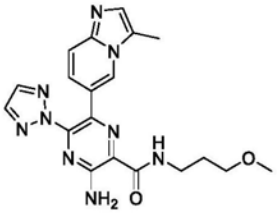
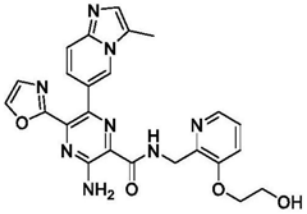
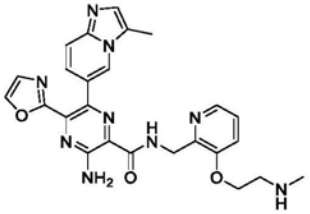
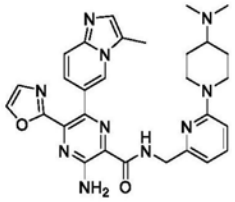
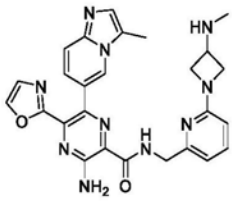
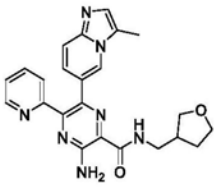
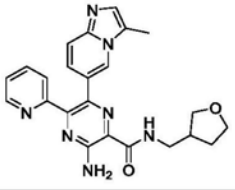
[0215]

284		3-氨基-N-((6-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
285		(R)-3-氨基-N-((6-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
286		(S)-3-氨基-N-((6-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
287-1		(R)-3-氨基-N-((6-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
287-2		(S)-3-氨基-N-((6-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
288		3-氨基-N-((3,3-二甲基氧杂环丁烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体1）
289		3-氨基-N-((3,3-二甲基氧杂环丁烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体2）
290		(R)-N-((3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺

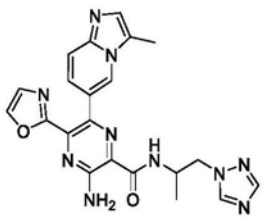
[0216]

291		(R)-N-((3-氨基-5-(3,5-二氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺
292		3-氨基-N-(3-甲氧基环己基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 1）
293		3-氨基-N-(3-甲氧基环己基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 2）
294		3-氨基-N-(3-甲氧基环己基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 3）
295		3-氨基-N-(3-甲氧基环己基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 4）
296		(S)-N-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙烷-2-基)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
296-2		3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(2R)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-2-基]吡嗪-2-甲酰胺
297		(S)-N-(1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙烷-2-基)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0217]

298		(R)-N-(1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙烷-2-基)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
299		3-氨基-N-(3-甲氧基丙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
300		3-氨基-N-((3-(2-羟基乙氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
301		3-氨基-N-((3-(2-(甲氨基)乙氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
302		3-氨基-N-((6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
303		3-氨基-N-((6-(3-(甲氨基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
304		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(吡啶-2-基)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 1）
305		3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(吡啶-2-基)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺（异构体 2）

[0218]

306		外消旋-N-(1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烷-2-基)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0219] 应了解,为清楚起见而在单独实施例的情形中描述的本公开的某些特征也可以组合形式提供于单一实施例中。相反地,为简洁起见而在单一实施例的情形中描述的本公开的各种特征还可以分开地或以任何合适的子组合形式提供。

[0220] 在本公开多处,描述了键联取代基。在结构明确需要键联基团的情况下,关于所述基团所列的马库什变量(markush variable)应理解为键联基团。例如,如果结构需要键联基团并且所述变量的马库什群组定义列举“烷基”,那么应理解,所述“烷基”表示键联亚烷基。

[0221] 如本文所用,当提及化学基团时,术语“经取代”意指所述化学基团有一个或多个氢原子被去除并经取代基置换。如本文所用,术语“取代基”具有所属领域中已知的普通含义并且是指共价连接至,或在适当时稠合至母基团的化学部分。如本文所用,术语“任选地经取代”或“任选地……经取代”意指化学基团可不具有取代基(即未经取代)或可具有一个或多个取代基(即经取代)。应理解,在给定原子处的取代受价数限制。

[0222] 如本文所用,术语“C_{i-j}”指示碳原子数目的范围,其中i和j为整数并且碳原子数目的范围包括端点(即i和j)以及之间的每个整数点,且其中j大于i。例如,C_{1-6}指示一到六个碳原子的范围,包括一个碳原子、两个碳原子、三个碳原子、四个碳原子、五个碳原子和六个碳原子。在一些实施例中,术语“C_{1-12}”指示1到12个,包括1到10、1到8、1到6、1到5、1到4、1至3或1到2个碳原子。

[0223] 如本文所用,术语“烷基”无论作为另一术语的一部分或独立地使用,均指饱和或不饱和烃链,而后者可以进一步细分成具有至少一个双键或三键的烃链(烯基或炔基)。在一些实施例中,烷基是指饱和烃链。以上提到的烃链可以为直链或分支链的。术语“C_{i-j}烷基”是指具有i至j个碳原子的烷基。饱和烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基;高级同系物,如2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丁基等。不饱和烷基的实例包括但不限于乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基、乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基等。“C_{1-12}烷基”的实例为甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基。“C_{1-3}烷基”的实例为甲基、乙基、丙基和异丙基。

[0224] 如本文所用,术语“亚烷基”无论作为另一术语的一部分或独立地使用,均指二价烷基。亚烷基的实例包括但不限于亚甲基、1,1-亚乙基、1,2-亚乙基、1,1-亚丙基、1,2-亚丙基、1,3-亚丙基、2,2-亚丙基等。

[0225] 如本文所用,术语“卤基”和“卤素”是指选自氟、氯、溴和碘的原子。

[0226] 如本文所用,术语“烷氧基”无论是作为另一术语的一部分或独立地使用,均指式-O-烷基的基团。术语“C_{i-j}烷氧基”意指烷氧基的烷基部分具有i至j个碳原子。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基等。“C_{1-12}烷氧基”的实例为甲氧基、乙氧基和丙氧基。

[0227] 如本文所用,术语“C_{i-j}烷基-OH”是指式“-C_{i-j}烷基-OH”的基团,其中所述基团的烷

基部分具有i至j个碳原子，并且一个或多个羟基可键联到烷基部分中的任何碳原子。在一些实施例中，“C_{i-j}烷基-OH”具有一个羟基。“C_{1-12}烷基-OH”的实例为羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基和1-羟异丙基。

[0228] 如本文所用，术语“C_{i-j}卤烷基”是指卤素取代的(单取代或多取代的)C_{i-j}烷基。“C_{1-12}卤烷基”的实例为氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、氯乙基和溴异丙基。“二氟乙基”的实例为1,1-二氟乙基。“三氟乙基”的实例为2,2,2-三氟乙基和1,2,2-三氟乙基。

[0229] 如本文所用，术语“C_{i-j}卤烷氧基”是指卤素取代的(单取代或多取代的)C_{i-j}烷氧基。“C_{i-j}卤烷氧基”的实例为氟甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。“三氟乙氧基”的实例为2,2,2-三氟乙氧基和1,2,2-三氟乙氧基。

[0230] “N-(C_{1-12}烷基)氨基”的实例为甲氨基和乙氨基。

[0231] “N-(C_{1-12}卤烷基)氨基”的实例为氟甲氨基、二氟甲氨基、三氟甲氨基、2-氯乙氨基和1-溴异丙氨基。

[0232] “N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨基”的实例为二-(N-甲基)氨基、二-(N-乙基)氨基和N-乙基-N-甲氨基。

[0233] 如本文所用，术语“C_{i-j}烷酰基”是指C_{i-j}烷基羰基。“C_{1-12}烷酰基”的实例为丙酰基和乙酰基。

[0234] “C_{1-12}烷酰氨基”的实例为甲酰氨基、乙酰氨基和丙酰氨基。

[0235] “C_{1-12}烷酰氧基”的实例为乙酰氧基。

[0236] “C_{1-12}烷氧基羰基”的实例为甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丁氧基羰基和叔丁氧基羰基。

[0237] 如本文所用，术语“氨甲酰基”是指氨基羰基。“N-(C_{1-12}烷基)氨甲酰基”的实例为甲氨基羰基和乙氨基羰基。“N,N-(C_{1-12}烷基)$_2$氨甲酰基”的实例为二甲氨基羰基和甲基乙氨基羰基。

[0238] 如本文所用，术语“碳环基”无论作为另一术语的一部分或独立地使用，均指任何环，包括单环或多环环(例如具有2或3个稠环、桥环或螺环)，其中所有环原子为碳且含有至少三个成环碳原子。在一些实施例中，碳环基可含有3到12个成环碳原子(即3-12元碳原子)、3到10个成环碳原子、3到9个成环碳原子或4到8个成环碳原子。碳环基可为饱和、部分不饱和或完全不饱和的。在一些实施例中，碳环基可为饱和环状烷基。在一些实施例中，碳环基可为在其环系统中含有至少一个双键的不饱和环状烷基。在一些实施例中，不饱和碳环基可含有一个或多个芳环。在一些实施例中，饱和或不饱和碳环基的一个或多个成环-CH_2-基团可经-C(O)-基团置换。

[0239] 在一些实施例中，碳环基为单环烷基。在一些实施例中，碳环基为饱和单环烷基。单环饱和或不饱和碳环基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基等。

[0240] 如本文所用，术语“螺环”是指两个环通过一个单一共同原子连接的环系统；术语“稠环”是指两个环共享两个相邻原子的环系统；并且术语“桥环”是指两个环共享三个或更多个原子的环系统。

[0241] 3-12、3-10或5-6“元饱和或不饱和碳环基”为分别具有3到12、3到10或5到6个成环

碳原子的饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或聚环环系统，其中一个或多个成环-CH_2-基团可任选地经-C(O)-基团置换。

[0242] “3-12元饱和或不饱和碳环基”的实例为C_{3-4}环烷基、环己基、环己烯基、环戊基、苯基、萘基和双环[1.1.1]戊烷-1-基。“C_{3-4}环烷基”的实例为环丙基和环丁基。“5-6元饱和或不饱和碳环基”的实例为环戊基和苯基。

[0243] 如本文所用，术语“杂环基”是指碳环基，其中一个或多个(例如1、2或3个)环原子经杂原子置换，所述杂原子包括但不限于O、S、N、P等。在一些实施例中，杂环基为饱和杂环基。在一些实施例中，杂环基为在环系统中具有一个或多个双键的不饱和杂环基。在一些实施例中，杂环基为部分不饱和杂环基。在一些实施例中，杂环基为完全不饱和杂环基。在一些实施例中，不饱和杂环基可含有一个或多个芳环。在一些实施例中，杂环基的一个或多个成环-CH_2-基团可任选地经-C(O)-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-基团置换。在其中杂环基在其环系统中含有硫的一些实施例中，所述成环硫原子可任选地氧化以形成S-氧化物。在一些实施例中，杂环基经由其成环碳键联到化合物的其它部分。在一些实施例中，杂环基经由其成环氮键联到化合物的其它部分。

[0244] 在一些实施例中，3-12元饱和或不饱和单环或聚环杂环基，其具有选自N、O或S的1、2或3个杂原子。

[0245] “3-12、3-10或5-6元饱和或不饱和杂环基”为分别具有3到12、3到10或5到6个成环碳原子的饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或聚环环(例如具有2或3个稠环、桥环或螺环)，其至少一个成环原子选自氮、硫或氧，除非另外规定，否则其可经由其成环碳或氮键联到化合物的其它部分，其中饱和或不饱和杂环基的一个或多个成环-CH_2-基团可经-C(O)-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-基团置换，并且其中当杂环基在其环系统中含有硫时，所述环硫原子可任选地氧化以形成S-氧化物。

[0246] 示范性单环杂环基包括但不限于氧杂环丁烷基、1,1-二氧代硫杂环丁烷基吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、噻唑基、哌啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、吡啶酮基、嘧啶酮基、吡嗪酮基(pyrazinonyl)、嘧啶酮基、哒嗪酮基(pyridazonyl)、三嗪酮基(triazinonyl)等。

[0247] 螺杂环基的实例包括但不限于螺吡喃基、螺噁嗪基等。稠合杂环基的实例包括但不限于苯基稠环或吡啶基稠环，如喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹嗪基、喹唑啉基、氮杂吲哚嗪基、喋啶基、色烯基、异色烯基、吲哚基、异吲哚基、吲哚嗪基、吲唑基、嘌呤基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、呫唑基、吩嗪基、吩噻嗪基、啡啶基、咪唑[1,2-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、[1,2,3]三唑并[4,3-a]吡啶基等。桥接杂环基的实例包括但不限于吗啡烷基(morphanyl)、六亚甲基四胺基、8-氮杂-双环[3.2.1]辛烷、1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)等。

[0248] 除非另外说明，否则本公开的“化合物”意图涵盖所描绘的结构的所有立体异构体、几何异构体和互变异构体。

[0249] 术语“立体异构体”是指不对称化合物(例如具有一个或多个不对称取代的碳原子或“不对称中心”的化合物)的各种立体异构配置(例如对映异构体、非对映异构体和外消旋体)中的任一种。含有不对称中心的本公开化合物可以光学活性(对映异构体或非对映异构

体)或光学非活性(外消旋)形式分离。术语“对映异构体”包括不互为可重叠的镜像的立体异构体对。一对对映异构体的1:1混合物为“外消旋混合物”。术语“非对映异构体(diastereomer)”或“非对映异构体(diastereoisomer)”包括具有至少两个不对称原子但不互为镜像的立体异构体。含有一个或多个不对称中心的某些化合物可产生对映异构体、非对映异构体或其它立体异构形式,其可根据卡恩-英格尔-普雷洛格(Cahn-Ingold-Prelog)R-S系统,在各不对称中心处关于绝对构型定义为(R)-或(S)-。绝对构型未知的拆分的化合物可在不对称中心处使用术语“或”指示。关于如何自外消旋混合物制备光学活性形式的方法是所属领域中已知的,如通过HPLC拆分或立体选择性合成。

[0250] 术语“几何异构体”或“顺式和反式异构体”是指具有相同式但其官能团在三维空间中旋转至不同取向的化合物。

[0251] 术语“互变异构体”包括处于具有相同式和总电荷的化合物的异构质子化状态的质子转移互变异构体。质子转移互变异构体的实例包括但不限于酮-烯醇对、酰胺-亚胺酸对、内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对,以及环状形式,其中质子可占据杂环系统的两个或更多个位置,例如1H-咪唑和3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑和4H-1,2,4-三唑、1H-异吲哚和2H-异吲哚,以及1H-吡唑和2H-吡唑。互变异构体可处于平衡状态或通过适当取代而空间锁定成一种形式。除非另外规定,否则通过名称或结构识别为一种特定互变异构形式的本公开化合物意图包括其它互变异构形式。

[0252] 本公开的“化合物”还意图涵盖化合物中原子的所有同位素。原子的同位素包括具有相同原子数但质量数不同的原子。例如,除非另外规定,否则本公开“化合物”中的氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴或碘意图还包括其同位素,如但不限于^{1}H、^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{12}C、^{13}C、^{14}C、^{14}N、^{15}N、^{16}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{32}S、^{33}S、^{34}S、^{36}S、^{17}F、^{19}F、^{35}Cl、^{37}Cl、^{79}Br、^{81}Br、^{127}I和^{131}I。在一些实施例中,氢包括氕、氘和氚。在一些实施例中,术语“经氘取代”或“氘取代的”用氘置换化学基团中的氢的另一种同工型(例如氘)。在一些实施例中,碳包括^{12}C和^{13}C。在一些实施例中,本公开的“化合物”仅涵盖化合物中氢的同位素。在一些实施例中,本公开的“化合物”仅涵盖呈天然丰度的原子的同位素。

[0253] 还应理解,本公开的“化合物”可以溶剂化形式以及非溶剂化形式,例如水合形式、固体形式存在,并且本公开意图涵盖所有此类溶剂化形式和非溶剂化形式。

[0254] 还应理解,本公开的“化合物”可以药学上可接受的盐形式存在。

[0255] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指在合理医学判断的范围内,适用于与人类和动物的组织接触,而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理的效益/风险比相称的化合物、材料、组合物和/或剂型。在一些实施例中,药学上可接受的化合物、材料、组合物和/或剂型是指被管理机构(如美国食品和药物管理局(U.S.Food and Drug Administration)、中国食品和药物管理局(China Food and Drug Administration)或欧洲药物管理局(European Medicines Agency))批准或公认药典(如美国药典(U.S.Pharmacopoeia)、中国药典(China Pharmacopoeia)或欧洲药典(European Pharmacopoeia))中所列的可用于动物且特别是人类的那些。

[0256] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指本公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过将现有酸性部分(例如羧基等)或碱部分(例如胺、碱金属等)转化为其盐形式而改性。在许多情况下,本公开化合物能够因氨基和/或羧基或其类似基团的存在而形成酸和/或碱

盐。药学上可接受的盐为保留母体化合物的生物有效性和特性，通常不会在生物学上或其它方面不合需要的酸和/或碱盐。合适的本公开化合物的药学上可接受的盐包括例如酸加成盐，其可衍生自例如无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等)或有机酸(例如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、顺丁烯二酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、苯均三酸、柠檬酸、乳酸、苯乙酸、苯甲酸、扁桃酸、甲烷磺酸、萘二磺酸、乙烷磺酸、甲苯磺酸、三氟乙酸、水杨酸、磺基水杨酸等)。在一些实施例中，本公开化合物的药学上可接受的盐为甲酸盐。在一些实施例中，本公开化合物的药学上可接受的盐为TFA盐。

[0257] 合适的本公开化合物的药学上可接受的盐还包括例如碱加成盐，其可衍生自例如无机碱(例如来自周期表的第I至XII栏的金属，如钙、镁、铁、银、锌、铜等的钠、钾、铵盐和氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐)或有机碱(例如伯胺、仲胺和叔胺、取代胺(包括天然存在的取代胺)、环胺、碱性离子交换树脂等)。某些有机胺包括但不限于异丙胺、苯乍生(benzathine)、胆酸盐、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪以及缓血酸胺。所属领域的技术人员应理解，除了实例中所示以外，添加用于形成酸/碱加成盐的酸或碱也是可能的。其它合适盐的列表可见于例如《雷明顿氏药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》，第20版，马克出版公司(Mack Publishing Company)，宾夕法尼亚州伊斯顿(Easton,Pa.)，(1985)；以及Stahl和Wermuth的《药用盐手册:特性、选择和使用(Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use)》(德国魏因海姆的Wiley-VCH(Wiley-VCH,Weinheim,Germany)，2002)中。在一些实施例中，合适的本公开化合物的药学上可接受的盐为无机碱盐。

[0258] 本公开还包括本公开化合物的活性中间物、活性代谢物和前药。如本文所用，“活性中间物”是指合成过程中的中间化合物，其展现与最终合成的化合物相同或基本上相同的生物活性。

[0259] 如本文所用，“活性代谢物”是指通过在动物或人体内代谢或生物转化产生的本公开化合物或其盐或前药的分解或最终产物，其展现与指定化合物相同或基本上相同的生物活性。此类代谢物可由例如所给予的化合物或盐或前药氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺、酯化、脱酯化、酶裂解等产生。

[0260] 如本文所用，“前药”是指当给予动物或人类个体时释放活性母体药物的任何化合物或共轭物。前药可通过以一种方式修饰化合物中存在的官能团制备，所述方式使得修饰在常规操作中或在体内可由母体化合物裂解。前药包括其中羟基、氨基、硫氢基或羧基键结到任何基团，使得当将其给予哺乳动物个体时可分别裂解形成游离羟基、氨基、硫氢基或羧基的化合物。前药的实例包括但不限于本公开化合物中醇和胺官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物。前药的制备和使用论述于T.Higuchi和V.Stella，“作为新颖递送系统的前药(Pro-drugs as Novel Delivery Systems)”，《美国化学会会议论文集(A.C.S.Symposium Series)》第14卷，以及《药物设计中的生物可逆载体(Bioreversible Carriers in Drug Design)》，Edward B.Roche编，美国药剂师协会和培格曼出版社(American Pharmaceutical Association and Pergamon Press)，1987，二者特此以全文引用的方式并入。

[0261] 合成方法

[0262] 本文提供的化合物，包括其药学上可接受的盐的合成说明于实例中的合成方案

中。本文提供的化合物可使用任何已知的有机合成技术制备并且可根据多种可能的合成途径中的任一种合成，且因此，这些方案只是说明性的并且不打算限制可用于制备本文提供的化合物的其它可能的方法。此外，所述方案中的步骤是为了更好地说明且可在适当时改变。出于研究和可能提交给管理机构的目的而合成实例中的化合物实施例。

[0263] 用于制备本公开化合物的反应可在合适的溶剂中进行，所述溶剂可由有机合成领域的技术人员容易地选择。合适的溶剂可在反应进行的温度下，例如可在溶剂的冷冻温度到溶剂的沸腾温度范围内的温度下基本上不与起始物质(反应物)、中间物或产物反应。指定反应可在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。取决于特定反应步骤，用于特定反应步骤的合适溶剂可由熟练技术人员选择。

[0264] 本公开化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和脱保护。对于保护和脱保护的需求，以及适当保护基的选择可以由所属领域的技术人员容易地确定。保护基的化学性质可见于例如T.W.Greene和P.G.M.Wuts，《有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)》，第3版，威利父子公司(Wiley&Sons,Inc.)，纽约(1999)，其以全文引用的方式并入本文中。

[0265] 反应可根据所属领域中已知的任何合适方法监测。例如，可通过光谱手段，如核磁共振光谱(例如^{1}H或^{13}C)、红外光谱(IR)、分光亮度法(例如UV-可见光)、质谱，或通过色谱法，如高效液相色谱(HPLC)、液相色谱-质谱(LCMS)或薄层色谱(TLC)来监测产物形成。所属领域的技术人员可通过多种方法，包括高效液相色谱(HPLC)(“制备型LC-MS纯化:改进的化合物特异性方法优化(Preparative LC-MS Purification:Improved Compound Specific Method Optimization)”,Karl F.Blom,Brian Glass,Richard Sparks,Andrew P.Combs,《组合化学杂志(J.Combi.Chem.)》,2004,6(6),874-883，其以全文引用的方式并入本文中)和正相二氧化硅色谱来纯化化合物。

[0266] 实例中的化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和液相色谱-质谱(LC-MS)来表征。NMR化学位移(δ)是以10^{-6}(ppm)为单位给出。^{1}H-NMR光谱是在Bruker AVANCE NMR(300MHz或400MHz)谱仪上使用ICON-NMR(在TopSpin过程控制下)，使用四甲基硅烷作为内标以二甲亚砜-d_6(DMSO-d_6)或$CDCl_3$或CD_3OD或D_2O或丙酮_d_6或CD_3CN(来自伊诺凯(Innochem)或西格玛-奥德里奇公司(Sigma-Aldrich)或剑桥同位素实验室公司(Cambridge Isotope Lab.,Inc.))记录。

[0267] 使用具有电喷雾源的Shimadzu 2020质谱仪在正离子和负离子模式下进行MS量测。

[0268] 高效液相色谱(HPLC)测量是在Shimadzu LC-20AD系统或Shimadzu LC-20ADXR系统或Shimadzu LC-30AD系统上，使用匀浆填装(Shim-pack)XR-ODS C18柱(3.0*50mm,2.2μm)，或Ascentis Express C18柱(2.1*50mm,2.7μm)，或Agilent Poroshell HPH-C18柱(3.0*50mm,2.7μm)进行。

[0269] 使用国药化学试剂北京有限公司(Sinopharm Chemical Reagent Beijing Co.,Ltd.)和信诺化学(Xinnuo Chemical)硅胶板进行薄层色谱。用于薄层色谱(TLC)的硅胶板呈175-225μm。通过TLC分离和纯化产物所使用的硅胶板呈1.0mm。

[0270] 纯化色谱柱使用硅胶作为载体(100～200、200～300或300～400目，由乳山市上邦新材料有限公司(Rushanshi Shangbang Xincailiao Co.,Ltd.)或乳山太阳干燥剂有限公

司(Rushan Taiyang Desiccant Co.,Ltd.etc.)等制造),或Agela Technologies快速系统中的快速柱(反相C18柱20-45μm,由艾杰尔科技公司(Agela Technologies)制造)。色谱柱的大小根据化合物的量进行调整。

[0271] 本公开的已知起始物质可通过使用或根据所属领域中已知的方法合成,或可购自阿法埃莎(Alfa Aesar)、梯希爱(TCI)、西格玛-奥德里奇公司(Sigma-Aldrich)、书亚医药(Bepharm)、毕得医药科技(Bide pharmatech)、药石(PharmaBlock)、Enamine、伊诺凯和杰达维医药科技(JW&Y PharmLab)等。

[0272] 除非另外规定,否则反应全部在氩气或氮气气氛下进行。氩气或氮气氛是指,反应烧瓶被连接至体积为约1L的氩气或氮气球。氢化通常是在压力下进行。除非另外规定,否则实例中的反应温度为环境温度,其为10℃～30℃。

[0273] 通过TLC或/和LC-MS监测反应进展。用于反应的洗脱剂系统包括二氯甲烷-甲醇系统和石油醚-乙酸乙酯系统。溶剂的体积比根据化合物的不同极性进行调整。

[0274] 用于纯化化合物的柱色谱的洗脱系统以及TLC的洗脱剂系统包括二氯甲烷-甲醇系统和石油醚-乙酸乙酯系统。溶剂的体积比根据化合物的不同极性进行调整。可添加少量碱性或酸性试剂(0.1%～1%),如甲酸、或乙酸、或TFA、或氨以进行调整。

[0275] 在本文提供的化合物的合成中使用的化学物质的缩写列于下:

[0276]

AcOH	乙酸
AcOK	乙酸钾
BnSH	苯甲硫醇
Br_2	溴气
BSA	N,O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺
CH_3CN	乙腈
$ClCH_2CH_2Cl$	1,2-二氯乙烷
Cs_2CO_3	碳酸铯
$Cu(OAc)_2$	乙酸铜
DCM	二氯甲烷

DIEA	N,N-二异丙基乙胺
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
dtbpf	1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HATU	1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐
ICl	一氯化碘
K_2CO_3	碳酸钾
K_3PO_4	磷酸三钾
KF	氟化钾
LiCl	氯化锂
LiOH	氢氧化锂
MeOH	甲醇
MTBE	甲基叔丁基醚
Na_2CO_3	碳酸钠
NaCl	氯化钠
NaOH	氢氧化钠
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
n-BuOH	丁醇
NMP	N-甲基吡咯烷酮
$Pd(amphos)Cl_2$	双(二叔丁基(4-二甲氨基苯基)膦)二氯钯(II)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)
$Pd(PPh_3)_4$	四(三苯基膦)钯
PE	石油醚
$POCl_3$	三氯氧磷
T_3P	1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷,2,4,6-三丙基-, 2,4,6-三氧化物
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
Xphos	2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基联苯
$ZnCl_2$	氯化锌

[0277]

[0278] 医药组合物

[0279] 本公开提供药物组合物,其包含至少一种本公开化合物,或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,医药组合物包含超过一种本公开化合物,或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,医药组合物包含一种或多种本公开化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

[0280] 一般来说,药学上可接受的载体为所属领域中的常规药用载体,其可以药学领域中众所周知的方式制备。在一些实施例中,本公开化合物或其药学上可接受的盐可与药学上可接受的载体掺合以制备医药组合物。

[0281] 医药组合物的形式取决于多种标准,包括但不限于给药途径、疾病程度或待给予

的剂量。所述医药组合物可调配成经口、经鼻、经直肠、经皮、静脉内或肌肉内给予。根据所需的给药途径，所述医药组合物可调配成片剂、胶囊、丸剂、散剂、粒剂、药囊、扁囊剂、口含锭、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(呈固体形式或在液体介质中)、喷雾剂、软膏、糊浆、乳膏、洗剂、凝胶、贴片、吸入剂或栓剂形式。

[0282] 在某些实施例中，医药组合物包含约1mg到约500mg，确切地说，1mg到约50mg本公开化合物，或其药学上可接受的盐。

[0283] 在一些实施例中，医药组合物包含一种或多种本公开化合物或其药学上可接受的盐作为第一活性成分，并且进一步包含第二活性成分。第二活性成分可为所属领域中已知的任何免疫调节剂或抗肿瘤剂，包括但不限于化学治疗剂、免疫治疗剂、细胞信号转导抑制剂、细胞信号转导抑制剂、烷化剂、拓扑异构酶抑制剂、有丝分裂抑制剂、抗激素剂等。此类免疫调节剂或抗肿瘤剂的实例为铂类化学治疗剂(例如，顺铂(DDP)、卡铂(CBP)、硫酸根合-1,2-二氨基环己烷铂(SHP)、奈达铂(Nedaplatin)、奥沙利铂(OXA)、乐铂(Laboplatin))、多西他赛(Docetaxel)、太平洋紫杉醇(Paclitaxel)、多柔比星(Doxorubicin)、依托泊苷(Etoposide)、米托蒽醌(Mitoxantrone)、CTLA-4抑制剂、抗CTLA-4抗体、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、抗PD-1/PD-L1抗体、CD39抑制剂、抗CD39抗体、CD73抑制剂、抗CD73抗体、CCR2抑制剂、抗CCR2抗体、EGFR抑制剂、CDK4/6抑制剂、MELK抑制剂、OX40激动剂、抗雄激素抑制剂、IgG4同型抗体、酪氨酸激酶抑制剂、DNA甲基转移酶抑制剂、Hsp90抑制剂、FGFR抑制剂、mTOR抑制剂、芳香酶抑制剂、VEGF抑制剂、LHRH拮抗剂、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、极光激酶抑制剂、MEK抑制剂、HDAC抑制剂、BET抑制剂、PIK3CA抑制剂、蛋白酶体抑制剂、其它SERD、法呢基转移酶抑制剂、VEGF-A抗体、ErbB3(Her3)抗体、蛋白酶体抑制剂、蛋白激酶Cβ抑制剂、抗IGF-1R抗体、抗HER2抗体、SERM、IGF抑制剂、抗IgG抗体等。用于治疗癌症或肿瘤的抗肿瘤剂的代表性实例可包括但不限于顺铂、卡铂、SHP、奈达铂、奥沙利铂、乐铂、多西他赛、太平洋紫杉醇、多柔比星、依托泊苷、米托蒽醌、长春新碱、长春碱、吉西他滨(gemcitabine)、环磷酰胺、苯丁酸氮芥(chlormabucil)、卡莫司汀(carmustine)、甲胺喋呤、氟尿嘧啶、放线菌素、表柔比星(epirubicin)、蒽环霉素、博莱霉素、丝裂霉素-C、伊立替康(irinotecan)、拓朴替康(topotecan)、替尼泊甙(teniposide)白介素、干扰素、曲美单抗(tremelimumab)、伊匹单抗(ipilimumab)、派立珠单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、度伐单抗(durvalumab)、阿特珠单抗(atezolizumab)、IPH 52、IPH 53、CPI-006、普洛利单抗(plozalizumab)、MLN1202、西妥昔单抗(cetuximab)、拉帕替尼(lapatinib)、埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、来那替尼(neratinib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、阿多-曲妥珠单抗恩他新(ado-trastuzumab emtansine)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、MCLA-128、阿那曲唑(anastrazole)、雷诺昔酚(raloxifene)、G1T38、他莫昔芬(tamoxifen)、戈舍瑞林(goserelin)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、伏立诺他(vorinostat)、恩替诺特(entinostat)、舒尼替尼(sunitinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、贝伐单抗(bevacizumab)、兰比珠单抗(ranibizumab)、哌加他尼(pegaptanib)、西地尼布(cediranib)、达沙替尼(dasatinib)、GDC-0980、吉达昔布(gedatolisib)、阿普昔布(alpelisib)、BKM120、考帕昔布(copanlisib)、AZD8835、GDC-0941、塔瑟昔布(taselisib)、替西罗莫司(temsirolimus)、依维莫司(everolimus)、萨帕塞替(sapanisertib)、AZD5363、MK2206、帕尼单抗(panitumumab)、派立珠单抗(pembrolizumab)、索拉非尼(sorafenib)、帕

博希布(palbociclib)、玻玛西林(abemaciclib)、瑞博西林(ribociclib)、克唑替尼(crizotinib)、多韦替尼(dovitinib)、酪氨酸蛋白激酶抑制剂、阿扎胞苷(azacitidine)、CC-486、HSP90加利特皮(HSP90ganetespib)、Debio 1347、伊达替尼(erdafitinib)、维瑟塞替(vitusertib)、阿立塞替(alisertib)、司美替尼(selumetinib)、G-5829、GSK525762、MLN9708、GDC-0810、AFP464、替吡法尼(tipifarnib)、塞利班单抗(seribantumab)、硼替佐米(bortezomib)、恩扎妥林(enzastaurin)、AVE1642、森吐珠单抗(xentuzumab)、达罗吐珠单抗(dalotuzumab)、AMG479等。

[0284] 下文中所定义的腺苷受体相关疾病的治疗可以单独疗法形式施加,或除了本发明化合物之外,还可涉及常规手术或放射疗法或化学疗法或免疫疗法。此类化学疗法可包括以下化学治疗剂中的一种或多种:顺铂(DDP)、卡铂(CBP)、硫酸根合-1,2-二氨基环己烷铂(SHP)、奈达铂、奥沙利铂(OXA)、乐铂、多西他赛、太平洋紫杉醇、多柔比星、依托泊苷或米托蒽醌。此类免疫治疗剂可包括以下抗肿瘤剂中的一种或多种:(i)抗CTLA-4抗体;(ii)抗PD-1抗体;(iii)抗PD-L1抗体;(iv)抗CD73抗体;(v)抗CD39抗体;或(vi)抗CCR2抗体。

[0285] 确切地说,抗CTLA-4抗体为曲美单抗(如US 6,682,736中所公开)。在本发明的另一个方面,确切地说,抗CTLA-4抗体为伊匹单抗(由百时美施贵宝(Bristol Myers Squib)以 YERVOY®市售)。

[0286] 确切地说,抗PD-L1抗体为如US 20130034559中所公开的抗体(医学免疫(MedImmune))。在本发明的另一个方面,确切地说,抗PD-L1抗体为如US 2010/0203056所公开的抗体(基因泰克(Genentech)/罗氏(Roche))。在本发明的另一个方面,确切地说,抗PD-L1抗体为如US 20090055944所公开的抗体(Medarex)。在本发明的另一个方面,确切地说,抗PD-L1抗体为如US 20130323249所公开的抗体(索伦托医疗公司(Sorrento Therapeutics))。

[0287] 确切地说,抗PD-1抗体为MRK-3475(默克(Merck))。在本发明的另一个方面,确切地说,抗PD-1抗体为纳武单抗或如WO 2006/121168或US 8,008,449中所公开的抗PD-1抗体(Medarex)。在本发明的另一个方面,确切地说,抗PD-1抗体为如WO2009/101611中所公开的抗体(CureTech)。在本发明的另一个方面,确切地说,抗PD-1抗体为如WO2012/145493中所公开的抗体(Amplimmune)。在本发明的另一个方面,确切地说,抗PD-1抗体为如US 7,488,802中所公开的抗体(惠氏(Wyeth)/医学免疫)。在本发明的另一个方面,确切地说,抗PD-1抗体为如US 20130280275中所公开的抗体(德克萨斯大学(Univ.of Texas)董事会)。在本发明的另一个方面,确切地说,抗PD-1抗体为如WO99/42585(Agonox)、WO 95/12673和WO 95/21915中所公开的抗体。

[0288] 确切地说,抗CD39抗体为IPH52(Innate Pharmaceuticals)。

[0289] 确切地说,抗CD73抗体为CPI-006(Corvus Pharmaceuticals)或IPH53(Innate Pharmaceuticals)。

[0290] 确切地说,抗CCR2抗体为普洛利单抗(武田制药国际公司(Takeda Pharmaceuticals International Co.))或MLN1202(千年制药(Millennium Pharmaceuticals))。

[0291] 根据本发明的这一方面,提供适用于治疗腺苷受体相关疾病,尤其癌症的组合,其包含如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐;以及上文所列的化学治疗剂中

的任何一种或多种和/或上文(i)-(vi)下所列的免疫治疗剂中的任何一种或多种。

[0292] 举例来说,本公开化合物可与抗PD1/PD-L1抗体组合提供。在一些特定实施例中,本公开化合物可与抗PD1/PD-L1抗体组合并且进一步与抗CTLA-4、CD38、CD73或CCR2抗体组合提供。

[0293] 根据本公开的这一方面,提供适用于治疗癌症的组合,其包含如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐;以及上文所列之免疫调节剂或抗肿瘤剂中的任一种。

[0294] 因此,在本公开的另一方面,提供一种与选自上文所列之免疫调节剂或化学治疗剂的免疫调节剂或化学治疗剂组合的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0295] 在本文中,当使用术语“组合”时,应理解,这一术语是指同时、分开或依序给药。在一些实施例中,“组合”是指同时给药。在本公开的另一方面,“组合”是指分开给药。在本公开的另一方面,“组合”是指依序给药。当依续或分开给药时,给予第二组分的延迟不应使得失去所述组合的有益作用。

[0296] 根据本公开的另一方面,提供一种医药组合物,其包含与选自上文所列的免疫调节剂或抗肿瘤剂的免疫调节剂或抗肿瘤剂组合,与药学上可接受的稀释剂或载体结合的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0297] 根据本公开的另一方面,提供一种供用于产生免疫调节或抗癌作用的医药组合物,其包含与选自上文所列的免疫调节剂或抗肿瘤剂的免疫调节剂或抗肿瘤剂组合,与药学上可接受的稀释剂或载体结合的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0298] 根据本公开的另一方面,提供一种供用于治疗NSCLC、RCC、前列腺癌或乳癌(等)的医药组合物,其包含与选自上文所列的免疫调节剂或抗肿瘤剂的免疫调节剂或抗肿瘤剂组合,与药学上可接受的稀释剂或载体结合的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0299] 根据本公开的另一方面,提供一种试剂盒,其包含与选自上文所列的免疫调节剂或抗肿瘤剂的免疫调节剂或抗肿瘤剂组合的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0300] 根据本公开的另一方面,提供一种试剂盒,其包含:

[0301] a)呈第一单位剂型的式(I)化合物或其药学上可接受的盐;

[0302] b)呈第二单位剂型的选自上文所列的免疫调节剂或抗肿瘤剂的免疫调节剂或抗肿瘤剂;和

[0303] c)用于容纳第一和第二剂型的容器。

[0304] 除了用于治疗药物以外,式(I)化合物或其药学上可接受的盐还适用作体外和体内测试系统的开发和标准化中的药理学工具,所述测试系统用于评估腺苷受体在如猫、狗、兔、猴、大鼠和小鼠的实验动物中的活性或表达,作为探求新型治疗剂的一部分。

[0305] 在以上其它医药组合物、过程、方法、用途和药剂制造特征中,本文所述的本公开化合物的替代和优选实施例也适用。

[0306] 治疗方法

[0307] 本公开提供一种通过向受试者给予治疗有效量的一种或多种化合物、其药学上可接受的盐或本公开的医药组合物来治疗与腺苷受体(包括例如A1、A2a和/或A2b,确切地说,A2a)相关的疾病的方法。

[0308] 如本文所用,术语“与腺苷受体相关的疾病”或“AR相关疾病”是指其发作或罹患或这两者均与AR(包括例如A1、A2a和/或A2b,尤其A2a)的基因组变化、表达、过表达、下降或活

性相关(视具体情况而定)的疾病。实例包括不限于发炎性病症、癌症、帕金森病、癫痫、脑缺血和中风、抑郁症、认知障碍、HIV、ADA-SCID、急性心脏衰竭(AHF)和慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘和其它疾病。在某些实施例中,AR相关疾病是指将通过抑制腺苷受体的作用来治疗的疾病。

[0309] 在一些实施例中,AR相关疾病为癌症,优选表达AR的癌症或过表达AR的癌症。“表达AR的癌症”为涉及具有存在于其细胞表面的AR蛋白(如A2a、A1和/或A2b)的癌细胞或肿瘤细胞的癌症。“过表达AR的癌症”为与相同组织类型的非癌性细胞相比,在癌症或肿瘤细胞的细胞表面具有显着更高水平的AR蛋白(如A2a、A1和/或A2b)的癌症。这种过表达可能是由基因扩增或增加的转录或转译引起的。通过评估细胞表面上存在的AR蛋白水平的增加(例如通过免疫组织化学分析;IHC),可在诊断或预后分析中测定腺苷受体表达或过表达。替代地或另外,可测量细胞中编码AR的核酸的水平,例如通过荧光原位杂交(FISH;参见1998年10月公布的WO98/45479)、DNA印迹或聚合酶链反应(PCR)技术,如实时定量PCR(RT-PCR)(方法(Methods)132:73-80(1990))。除了上述分析之外,所属领域的技术人员可使用各种体内分析。例如,可将患者体内的细胞暴露于抗体,所述抗体任选地用可检测标记(例如放射性同位素)标记,并且可评估抗体与患者细胞的结合,例如,通过外部扫描放射性或通过分析从先前暴露于抗体的患者取得的活组织检查。

[0310] 确切地说,癌症包括不限于肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌、肺腺癌、大细胞肺癌、鳞状细胞肺癌)、肾细胞癌(RCC)、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、骨癌、子宫癌、结肠癌、白血病、成胶质细胞瘤、黑素瘤、软骨肉瘤、脑癌、胆管癌、骨肉瘤、淋巴瘤、腺瘤、骨髓瘤、肝细胞癌、肾上腺皮质癌、胰腺癌、膀胱癌、肝癌、胃癌、结肠直肠癌、食道癌、睾丸癌、皮肤癌、肾癌、间皮瘤、成神经细胞瘤、甲状腺癌、头颈癌、食道癌、眼癌、鼻咽癌或口腔癌。在一些实施例中,癌症为NSCLC、RCC、前列腺癌或乳癌。除非另外规定,否则如本文中提到的癌症可处于任何分期。在一些实施例中,癌症为早期癌症。在一些实施例中,癌症为局部晚期癌症。在一些实施例中,癌症为局部晚期和/或转移癌。在一些实施例中,癌症为浸润性癌症。在一些实施例中,癌症为对现有疗法具有抗性的癌症。

[0311] 在一些实施例中,本公开化合物或其药学上可接受的盐具有治疗癌症(例如,NSCLC、RCC、前列腺癌、乳癌)的效能。此外,本公开化合物或其药学上可接受的盐也可适用于治疗其它腺苷受体相关疾病,例如帕金森病、癫痫、脑缺血和中风、抑郁症、认知障碍、HIV、ADA-SCID、AHF和慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)或哮喘。

[0312] 如本文所用,术语“治疗(treatment/treat)”是指逆转、减轻如本文所述的疾病或病症或其一种或多种症状,延迟其发作,或抑制其进展。在一些实施例中,治疗可在已出现一种或多种症状之后进行。在其它实施例中,治疗可在不存在症状的情况下进行。举例来说,治疗可在症状发作之前对易感个体进行(例如根据症状病史和/或根据遗传学或其它易感性因素)。治疗还可在症状已消退之后继续,例如以预防或延迟其复发。

[0313] 如本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量将取决于所属领域中已知的各种因素,如体重、年龄、既往病史、当前药物、个体的健康状态和交叉反应、过敏、敏感和不良副作用的可能性,以及给药途径和疾病发展程度。如由这些和其它情况或要求所指示,所属领域的技术人员(例如医生或兽医)可按比例减少或增加剂量。

[0314] 化合物用途

[0315] 在某些实施例中，本公开提供本公开的化合物其药学上可接受的盐或医药组合物在制造用于治疗AR相关疾病的药剂中的用途。示范性AR相关疾病包括不限于癌症(例如NSCLC、RCC、前列腺癌或乳癌)和其它疾病。

[0316] 在此类情形中，本公开还提供一种筛选适合于用单独或与其它成分(例如第二活性成分，例如抗肿瘤剂)组合的本公开的化合物或药物组合物治疗的患者的方法。所述方法包括对来自患者的肿瘤样品进行测序并检测AR的积聚或活化。

[0317] 根据本公开的另一方面，因此提供如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐用作药剂。

[0318] 根据本公开的另一方面，提供如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制造用于调节如人类的温血动物中的腺苷受体的药剂中的用途。

[0319] 当与腺苷受体结合使用时，术语“调节(modulate/modulating/modulation)”是指改变腺苷受体的表达、减少和/或活性的作用或结果。

[0320] 根据本公开的另一方面，提供如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗如人类的温血动物中的AR相关疾病的药剂中的用途。

[0321] 根据本公开的这一方面，提供如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制造用于在如人类的温血动物中产生抗癌作用的药剂中的用途。

[0322] 根据本公开的另一特征，提供如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制造供用于治疗NSCLC、RCC、前列腺癌或乳癌的药剂中的用途。

[0323] 根据本公开的另一特征，提供如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制造供用于治疗乳癌的药剂中的用途。

[0324] 根据本公开的这一方面的另一特征，提供一种调节需要此类治疗的如人类的温血动物中的腺苷受体的方法，其包含向所述动物给予有效量的如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0325] 根据本公开的这一方面的另一特征，提供一种治疗需要此类治疗的如人类的温血动物中的AR相关疾病的方法，其包含向所述动物给予有效量的如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0326] 根据本公开的这一方面的另一特征，提供一种用于在需要此类治疗的如人类的温血动物中产生抗癌作用的方法，其包含向所述动物给予有效量的如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0327] 根据本公开的这一方面的另一特征，提供一种在需要此类治疗的如人类的温血动物中产生抗癌作用的方法，其包含(1)确定温血动物是否患有表达AR的癌症，和(2)如果患有的话，那么向所述动物给予有效量的如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0328] 根据本公开的这一方面的另外特征，提供一种治疗需要此类治疗的如人类的温血动物中的NSCLC、RCC、前列腺癌或乳癌的方法，其包含向所述动物给予有效量的如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0329] 根据本公开的另一方面，提供一种如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其用于调节如人类的温血动物中的AR。

[0330] 根据本公开的另一方面，提供一种如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接

受的盐,其供用于治疗如人类的温血动物中的AR相关疾病。

[0331] 根据本公开的这一方面,提供一种如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其供用于在如人类的温血动物中产生抗癌作用。

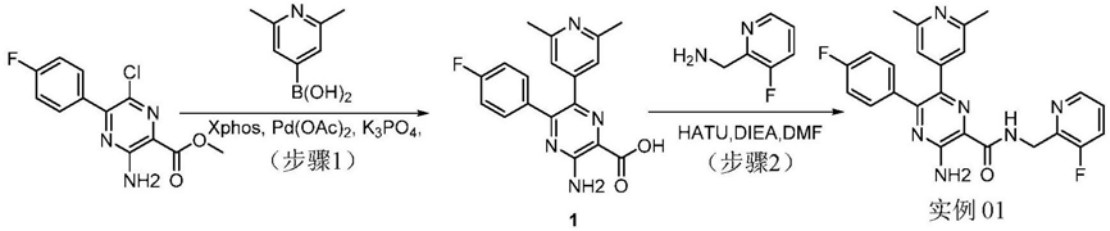
[0332] 根据本公开的另一特征,提供一种如上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其供用于治疗NSCLC、RCC、前列腺癌或乳癌。

[0333] 实例

[0334] 以下进一步阐明本公开的通用方法。本公开化合物可通过所属领域中已知的方法制备。以下说明本公开的优选化合物的具体制备方法。然而,这些决不限制本公开化合物的制备方法。

[0335] 实例01.3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物01)的制备

[0336] 方案01

[0337] 

[0338] 步骤1. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[0339] 向3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯(200mg,0.71mmol,1当量)和(2,6-二甲基吡啶-4-基)硼酸(214.4mg,1.42mmol,2当量)于n-BuOH(25mL)中的溶液中添加xPhos(67.7mg,0.14mmol,0.2当量)和$Pd(OAc)_2$(31.9mg,0.14mmol,0.2当量)、K_3PO_4(301.4mg,1.42mmol,2当量)。在100℃下在氮气气氛下搅拌2小时之后,将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 10:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状之3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯(230mg,36.8%)。LCMS:m/z(ESI),M+=339.2

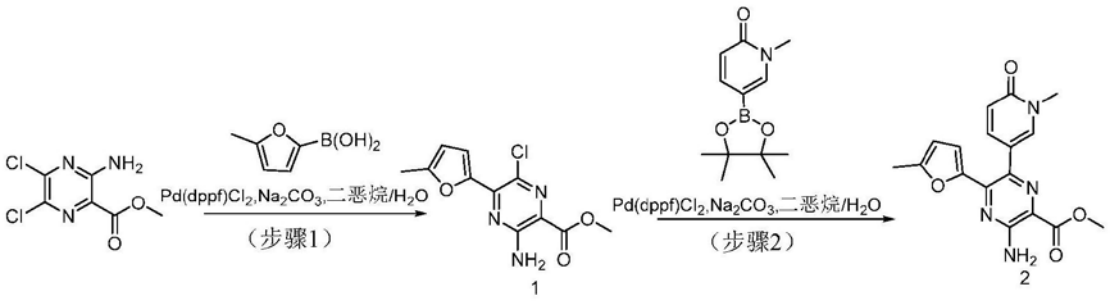
[0340] 步骤2. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物01)

[0341] 将3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸(215mg,0.64mmol,1当量)和1-(3-氟吡啶-2-基)甲胺(96.2mg,0.76mmol,1.20当量)、HATU(483.2mg,1.3mmol,2.0当量)、DIEA(246.4mg,1.9mmol,3.0当量)于DMF(10mL)中的溶液/混合物在20℃下在空气气氛下搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:53%B到62%B于7min内;220/254nm;Rt:6.1min)来纯化粗产物(215mg),得到呈淡黄色固体状的3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物01)(83.3mg,29.3%)。LCMS:m/z(ESI),M^+=447.2。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4):δ2.4(s,6H),4.8(d,J=1.7Hz,2H),7.1-7.2(m,4H),7.4(dt,J=8.6,4.4Hz,1H),7.4-7.5(m,2H),7.6(ddd,J=9.9,8.4,1.3Hz,1H),8.4(dt,J=4.8,1.4Hz,1H)。

[0342] 实例02. 3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-

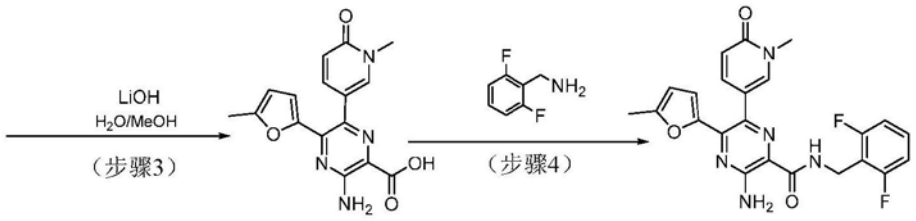
3-基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物02)的制备

[0343] 方案02



1 2

[0344]



3 实例 02

[0345] 步骤1. 6-氯-3-甲基-5-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[0346] 将3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(1g,4.5mmol,1当量)和(5-甲基呋喃-2-基)硼酸(0.6g,4.8mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.3g,0.5mmol)和Na_2CO_3(1.0g,9.0mmol)于二噁烷/H_2O(40mL)中的混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌4小时。过滤所得混合物,用DCM:MeOH(1:1)(3×10mL)洗涤滤饼。用CH_2Cl_2(3×10mL)萃取滤液。随后经Na_2SO_4干燥有机层,并将溶液减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(CH_2Cl_2:EtOAc(1:1))来纯化粗产物,得到呈黄色固体状的6-氯-3-甲基-5-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(125mg,7.1%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=268.2。

[0347] 步骤2. 3-甲基-6-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[0348] 将6-氯-3-甲基-5-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(65mg,0.24mmol,1当量)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(56.4mg,0.24mmol,1.00当量)和Pd(dppf)Cl_2(17.5mg,0.024mmol,0.10当量)和Na_2CO_3(50.88mg,0.48mmol,2当量)于二噁烷/H_2O(6/1,3mL)中的混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌10小时。过滤所得混合物,用CH_2Cl_2:MeOH(1:1)(3×10mL)洗涤滤饼。用20mL H_2O洗涤滤液并用CH_2Cl_2(3×20mL)萃取。用Na_2SO_4干燥水层,并减压浓缩。随后将残余物溶解于乙酸乙酯(10mL)中。通过过滤收集沉淀固体并用乙醚(3×3mL)洗涤,并真空干燥所得固体,得到呈黄色固体状的3-甲基-6-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(55mg,63.2%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=341.2。

[0349] 步骤3. 3-甲基-6-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-甲酸

[0350] 3-甲基-6-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(90mg,0.3mmol,1当量)于MeOH(9mL)中并取用1mL供反应。在0℃下将LiOH(25.2mg,1.1mmol,4.0当量)和H_2O(1.8mL)添加至溶液中并在室温下搅拌6小时。用HCl(水

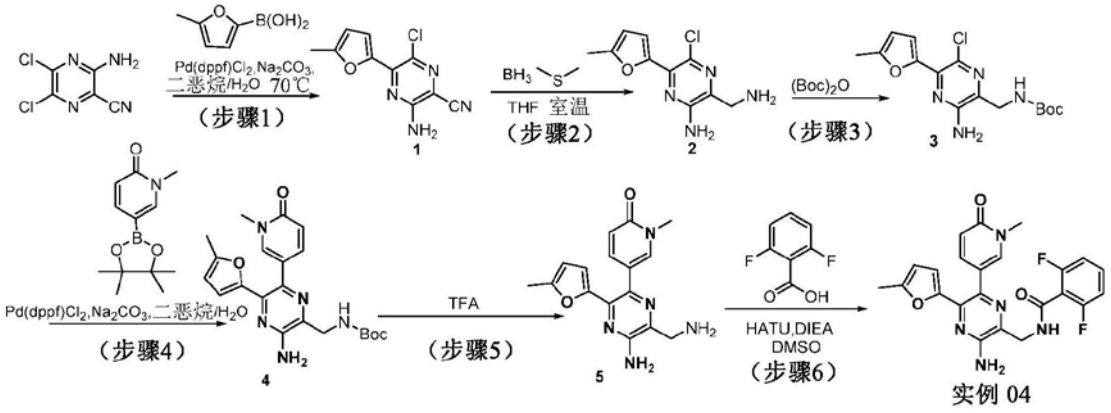
溶液)将混合物碱化到pH 6。将溶液减压浓缩并得到呈黄色固体状的3-甲基-6-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-甲酸(85mg,96.6%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=327.1。

[0351] 步骤4. 3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物02)

[0352] 在室温下向3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-甲酸(80mg,0.3mmol,1当量)和DIEA(116.1mg,0.9mmol,3.00当量)于DMSO(4mL)中的搅拌溶液中逐份添加HAUT(342mg,0.9mmol,3.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌10min。随后逐滴添加1-(2,6-二氟苯基)甲胺(107.3mg,0.75mmol,2.5当量)并在室温下搅拌10小时。通过在室温下添加盐水(30mL)来淬灭反应。通过过滤收集所得固体并通过制备型TLC(CH_2Cl_2/EtOAc 1:1)来纯化,得到30mg粗产物,其通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep C18 OBD柱,5μm,19*150mm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:37%B到37%B于8min内;220,254nm;Rt:7.33min)来纯化,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物02)(7.4mg,6.49%)。LCMS m/z(ESI)$[M+H]^+$=452.3。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ2.25(s,3H),3.64(s,3H),4.70(s,2H),6.18(d,J=3.4Hz,1H),6.55(d,J=9.2Hz,1H),6.81(d,J=3.3Hz,1H),6.98(t,J=7.9Hz,2H),7.39-7.28(m,1H),7.52(dd,J=9.2,2.5Hz,1H),7.92(d,J=2.5Hz,1H)。

[0353] 实例04:N-((3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-基)甲基)-2,6-二氟苯甲酰胺(化合物04)的制备

[0354] 方案3

[0355] 

[0356] 步骤1. 3-氨基-5-氯-6-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-甲腈

[0357] 将3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲腈(250mg,1.3mmol,1当量)和(5-甲基呋喃-2-基)硼酸(166.6mg,1.3mmol,1.00当量)和Pd(dppf)Cl_2(96.8mg,0.1mmol,0.1当量)和Na_2CO_3(280.4mg,2.7mmol,2当量)于二噁烷/H_2O(15mL)中的混合物在70℃下在氮气气氛下搅拌6小时。

[0358] 过滤所得混合物,用CH_2Cl_2:MeOH(1:1)(3×10mL)洗涤滤饼。用20mL H_2O洗涤滤液并用CH_2Cl_2(3×20mL)萃取。经Na_2SO_4干燥有机层,并减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化残余物,用PE:(CH_2Cl_2/EtOAc(1:1))(1:1)洗脱,得到呈黄色固体状的3-氨基-5-氯-6-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-甲腈(130mg,28.9%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=235.1。

[0359] 步骤2. 3-(氨甲基)-6-氯-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-胺

[0360] 搅拌3-氨基-5-氯-6-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-甲腈(240mg,1.0mmol,1当量)于THF(12mL)中的混合物,并在0℃下将DMSB(155.4mg,2.1mmol,2.0当量)缓慢添加至混合溶液中并在室温下搅拌6小时。通过在0℃下添加H_2O(2mL)来淬灭反应,随后添加Na_2CO_3溶液并在室温下搅拌30min,得到呈黄色液体状的3-(氨甲基)-6-氯-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-胺(240mg,96.34%)。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=239.2。

[0361] 步骤3.N-[[3-氨基-5-氯-6-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

[0362] 在室温下向3-(氨甲基)-6-氯-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-胺(238mg,1.0mmol,1.0当量)的DCM(10mL)溶液中添加$(BOC)_2O$(438.9mg,2.0mmol,2.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌10小时。用水(20mL)淬灭所得混合物并用CH_2Cl_2(3×20mL)萃取。用H_2O(3×10mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液并得到呈黄色固体状的N-[[3-氨基-5-氯-6-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(150mg,41.83%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=339.2。

[0363] 步骤4.N-[[3-氨基-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

[0364] 将N-[[3-氨基-5-氯-6-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(120mg,0.34mmol,1当量)添加到二噁烷/H_2O(10mL)中,随后在N_2下添加1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(124.9mg,0.5mmol,1.50当量)和Pd(dppf)Cl_2(25.9mg,0.1mmol)和Na_2CO_3(75.1mg,0.7mmol,2当量),并在90℃下在氮气气氛下搅拌10小时。浓缩反应溶液并通过制备型TLC(CH_2Cl_2/EtOAc 1:1)纯化,得到呈黄色固体状的N-[[3-氨基-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(35mg,23.53%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=412.3。

[0365] 步骤5. 5-[6-氨基-5-(氨甲基)-3-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮

[0366] 将N-[[3-氨基-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(120mg,1当量)添加到DCM(5mL)和TFA(2.5mL)中。将所得溶液在室温下在空气气氛下搅拌10小时。用饱和Na_2CO_3(水溶液)将混合物酸化到pH7。用CH_2Cl_2(3×30mL)萃取所得混合物。用H_2O(2×10mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。这产生呈黄色固体状的5-[6-氨基-5-(氨甲基)-3-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(80mg,84.58%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=312.2。

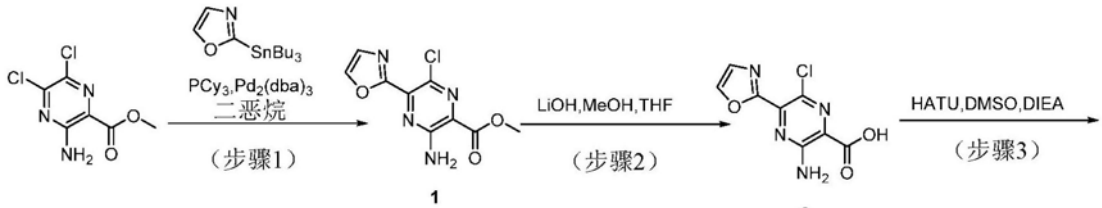
[0367] 步骤6.N-((3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-基)甲基)-2,6-二氟苯甲酰胺(化合物04)

[0368] 在室温下在空气气氛下向5-[6-氨基-5-(氨甲基)-3-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(80mg,0.26mmol,1当量)和2,6-二氟苯甲酸(60.9mg,0.39mmol,1.5当量)于DMSO(1mL)中的搅拌溶液中逐份添加HAUT(197mg,0.52mmol,2.0当量)和DIEA(67mg,0.52mmol,2.0当量)。将所得溶液在室温下搅拌10小时。用盐水(20mL)淬

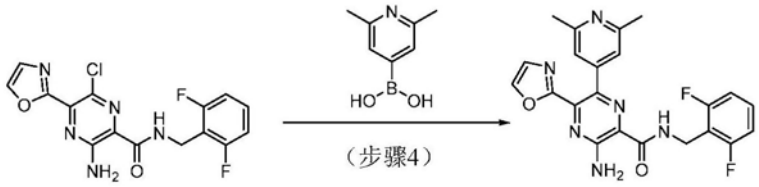
灭所得混合物，用CH_2Cl_2(3×10mL)萃取水溶液。经无水Na_2SO_4干燥有机层，过滤并减压浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH＝20:1)来纯化所得粗产物，得到呈淡黄色固体状的N-[[3-氨基-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-基]甲基]-2,6-二氟苯甲酰胺(化合物04)(112mg，93.7％)。LCMS m/z(ESI)[M+H]$^+$＝452.2。^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ2.22-2.33(m,3H)，3.36(s,14H)，3.63(s,3H)，4.66(s,2H)，6.12-6.20(m,1H)，6.67(d,J＝3.3Hz,1H)，7.09(t,J＝8.2Hz,2H)，7.41-7.58(m,2H)，7.85(d,J＝2.6Hz,1H)。

[0369] 实例05:3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物05)的制备

[0370] 方案4



[0371]



[0372] 步骤1. 3-氨基-6-氯-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[0373] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(500mg，2.25mol，1当量)和2-(三丁基锡烷基)-1,3-噁唑(806.5mg，2.25mol，1.00当量)于1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中逐份添加LiCl(190.9mg，4.50mmol，2当量)、三环己基膦(126.3mg，0.45mmol，0.2当量)和$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$(466.2mg，0.45mmol，0.20当量)。在140℃下在氮气气氛下用微波刺激搅拌所得混合物4小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物，得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(160mg，27.9％)。LCMS:m/z(ESI)，[M+H]$^+$＝255.1。

[0374] 步骤2. 3-氨基-6-氯-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸

[0375] 在室温下向3-氨基-6-氯-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(100mg，0.4mmol，1当量)于MeOH(10mL)和水(1mL)中的搅拌溶液中逐份添加$LiOH.H_2O$(49.4mg，1.2mmol，2.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌4小时。真空浓缩所得混合物。通过反相快速色谱伴随以下条件来纯化残余物:柱，C18硅胶;流动相，MeOH/水，10％到50％梯度于35min内;检测器，UV 254nm，得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(50mg，52.9％)。LCMS:m/z(ESI)，[M+H]$^+$＝241.1，^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ7.50(d,J＝0.8Hz,1H)，8.34(d,J＝0.8Hz,1H)。

[0376] 步骤3. 3-氨基-6-氯-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0377] 在室温气氛下向3-氨基-6-氯-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(150mg，

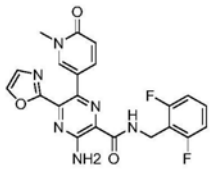
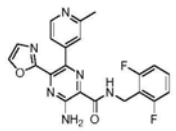
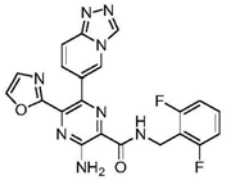
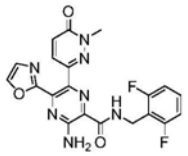
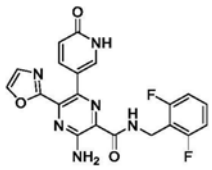
0.62mmol,1当量)和DIEA(241.7mg,1.87mmol,3当量)于DMSO(10mL)中的搅拌混合物中逐份添加1-(2,6-二氟苯基)甲胺(133.9mg,0.94mmol,1.50当量)和HATU(355.6mg,0.94mmol,1.5当量)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物05)(140mg,48.51%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=366.1,^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.10(t,J=5.7Hz,1H),8.42(s,1H),7.88(s,2H),7.58(s,1H),7.49-7.28(m,1H),7.10(t,J=8.0Hz,2H),4.57(d,J=5.8Hz,2H)。

[0378] 步骤4. 3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物05)

[0379] 在室温下在氮气气氛下向(2,6-二甲基吡啶-4-基)硼酸(82.6mg,550mmol,2.00当量)和3-氨基-6-氯-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(100mg,270mmol,1当量)于二噁烷(10mL)中的搅拌混合物中逐份添加Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(44.7mg,0.05mmol,0.2当量)和K_3PO_4(232.2mg,1.09mmol,4当量)。将所得混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌过夜。真空浓缩所得混合物。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物05)(40mg,33.2%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=437.3;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.12(t,J=5.8Hz,1H),8.26(s,1H),7.95(s,2H),7.46-7.31(m,2H),7.09(t,J=8.0Hz,2H),7.00(s,2H),4.62(d,J=5.9Hz,2H),2.40(s,6H)。

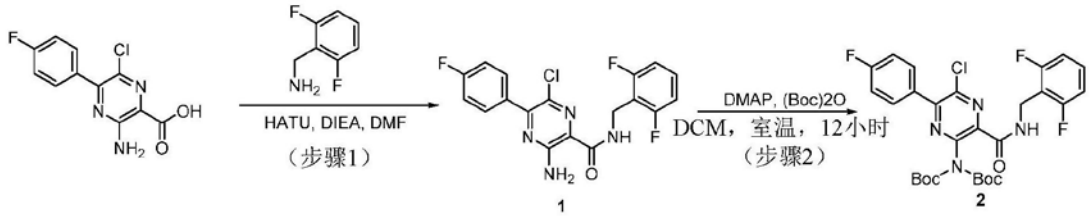
[0380] 使用化合物05中所述的方法制备下表中列出的化合物。

[0381]

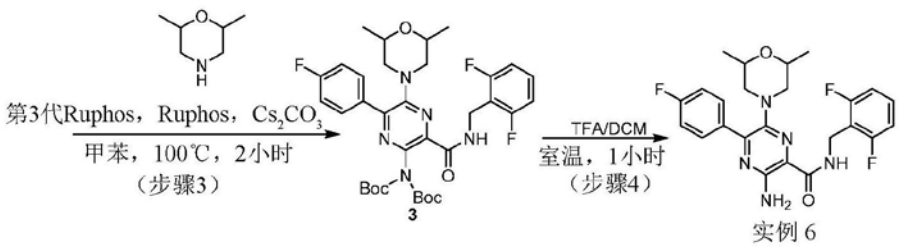
实例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^1H NMR
03		439.2	^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ3.43 (s, 3H), 4.58 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.25 -7.45 (m, 3H), 7.75 (s, 2H), 7.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.11 (t, J = 5.9 Hz, 1H)。
10		423.0	^1H NMR: (300 MHz, MeOD) δ 2.55 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 7.00 (t, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.36 (m, 3H), 8.01 (d, 1H), 8.39 (d, 1H)。
34		449.0	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.60 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.34 ~ 7.43 (m, 3H), 7.73 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.18 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H)。
37		440.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.40 (3H, s), 4.60 (2H, d), 6.98 - 7.16 (3H, m), 7.35 - 7.47 (2H, m), 8.07 (2H, s), 8.25 (2H, d), 9.29 (1H, t)。
105		425.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 ~ 7.48 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 8.30 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.17 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 11.79 (s, 1H)。

[0382] 实例06．3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(2,6-二甲基(N-吗啉基))-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物06)的制备

[0383] 方案5



[0384]



[0385] 步骤1．3-氨基-6-氯-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺

[0386] 将3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸(1.2g,4.48mmol,1当量)和1-(2,6-二氟苯基)甲胺(1.0g,6.99mmol,1.56当量)于DMF(25mL)中的溶液/混合物在15℃下在空气气氛下搅拌2小时。用3×10体积的水洗涤所得混合物。通过过滤收集沉淀固体并用乙醚(3×

10mL)洗涤,得到呈棕黄色固体状的3-氨基-6-氯-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(1.3g,73.82%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=393.2。

[0387] 步骤2.N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(5-氯-3-[[(2,6-二氟苯基)甲基]氨甲酰基]-6-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0388] 在室温下在40mL密封试管中添加N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(3-[[(2,6-二氟苯基)甲基]氨甲酰基]-5-(2,6-二甲基吗啉-4-基)-6-(4-甲基苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.27mmol,1当量)、DMAP(13mg,0.127mmol,0.1当量)和二碳酸二叔丁酯(687mg,3.18mmol,2.5当量)的DCM(30mL)溶液。将所得溶液在室温下搅拌12小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(PE/EtOAc 1:2)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(5-氯-3-[[(2,6-二氟苯基)甲基]氨甲酰基]-6-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯(600mg,79%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=593.3

[0389] 步骤3.N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(3-[[(2,6-二氟苯基)甲基]氨甲酰基]-5-(2,6-二甲基吗啉-4-基)-6-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

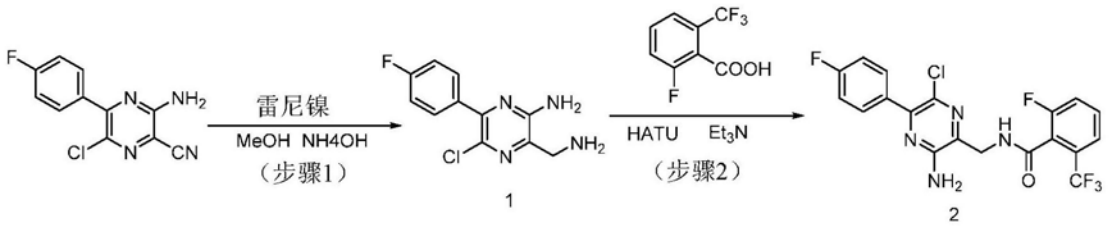
[0390] 在100℃下在10mL密封试管中添加N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(5-氯-3-[[(2,6-二氟苯基)甲基]氨甲酰基]-6-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯(230mg,0.39mmol,1当量)、2,6-二甲基吗啉(134.0mg,1.16mmol,3当量)、Cs_2CO_3(252.7mg,0.78mmol,2当量)、2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(RuPhos)(36.2mg,0.08mmol,0.2当量)、第3代甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(RuPhos-Palladacycle Gen.3)(32.4mg,0.04mmol,0.1当量)和甲苯(15mL)持续12小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(PE/EtOAc 1:2)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(3-[[(2,6-二氟苯基)甲基]氨甲酰基]-5-(2,6-二甲基吗啉-4-基)-6-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg,11.51%)。LCMS:m/z(ESI),$[M-Boc+H]^+$=572.3。

[0391] 步骤4. 3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(2,6-二甲基(N-吗啉基))-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物06)

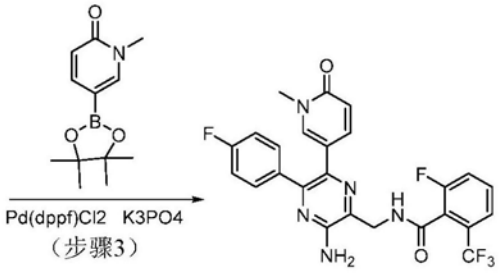
[0392] 在室温下在50mL圆底烧瓶中添加N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(3-[[(2,6-二氟苯基)甲基]氨甲酰基]-5-(2,6-二甲基吗啉-4-基)-6-(4-甲基苯基)吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.07mmol,1当量)和TFA(2mL)的DCM(10mL)溶液。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:78%B到78%B于7min内;220/254nm;Rt:6.68min)来纯化粗产物(30mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-6-(2,6-二甲基吗啉-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物06)(2mg,5.6%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=472.3。^1H(300MHz,DMSO-d_6)δ1.08(6H,s),2.35(2H,t),3.03(2H,d),3.60(2H,d),4.60(2H,d),7.03-7.15(4H,m),7.29(2H,t),7.39(1H,q),8.07(2H,t),8.57(1H,t)。

[0393] 实例07.N-[[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物07)的制备

[0394] 方案6



[0395]



实例 07

[0396] 步骤1. 3-(氨甲基)-5-氯-6-(4-氟苯基)吡嗪-2-胺

[0397] 向3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲腈(500mg,2.0mmol,1当量)于MeOH(100mL)中的混合物中逐份添加NH_4OH(2mL)和雷尼镍(10mg,0.1mmol,0.1当量)。将混合物在室温下在氢气气氛下搅拌10小时。过滤所得混合物并减压浓缩滤液。这产生呈黄色固体状的3-(氨甲基)-5-氯-6-(4-氟苯基)吡嗪-2-胺(560mg,87.1%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=253.1。

[0398] 步骤2.N-[[3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0399] 向3-(氨甲基)-5-氯-6-(4-氟苯基)吡嗪-2-胺(210mg,0.8mmol,1当量)和2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酸(259.4mg,1.3mmol,1.5当量)于DCM(5mL)中的混合物中逐份添加HATU(632.0mg,1.7mmol,2当量)和Et_3N(252.3mg,2.5mmol,3当量)。将混合物在室温下在空气气氛下搅拌4小时并用水(10mL)淬灭。用CH_2Cl_2(3×20mL)萃取所得混合物。用H_2O(3×10mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。随后通过制备型TLC(PE/EtOAc 2:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[[3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰胺(457mg,49.7%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=443.1。

[0400] 步骤3.N-[[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物07)

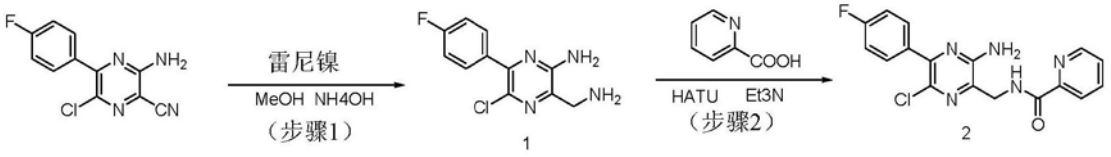
[0401] 在氮气气氛下向N-[[3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰胺(90mg,200mmol,1当量)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(167.3mg,0.7mmol,3.5当量)于二噁烷/H_2O(10mL)中的混合物中逐份添加Pd(dppf)Cl_2(44.6mg,0.06mmol,0.30当量)和K_3PO_4(258.9mg,1.2mmol,6.0当量)。将混合物在110℃下在氮气气氛下搅拌10小时并真空浓缩。通过制备型TLC(PE/EtOAc 5:4)来纯化所得残余物,得到残余物产物,随后通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:34%B到54%B于7min内;220/254nm;Rt:7.08min)来纯化粗产物,得到呈白色固体状的N-[[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-基]甲基]-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物07)(29mg,

27.1%)。LCMS m/z(ESI)[M+H]$^+$=516.1。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ3.53(s,2H),4.71(s,1H),6.37(d,J=9.4Hz,1H),7.13(t,J=8.8Hz,2H),7.31(dd,J=9.4,2.6Hz,1H),7.53(dt,J=8.8,6.0Hz,2H),7.63(d,J=7.6Hz,1H),7.66-7.71(m,1H),7.76(d,J=2.5Hz,1H)。

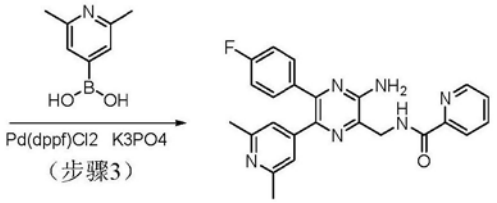
[0402] 实例08.

[0403] N-[[3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基]甲基]吡啶-2-甲酰胺(化合物08)的制备

[0404] 方案7



[0405]



实例 08

[0406] 步骤1. 3-(氨甲基)-5-氯-6-(4-氟苯基)吡嗪-2-胺

[0407] 将3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲腈(500mg,2.0mmol,1当量)添加到MeOH(100mL)中,并添加NH_4OH(2mL),随后将雷尼镍(10mg,0.1mmol,0.1当量)缓慢添加到上述混合物中并在室温下在氢气气氛下搅拌10小时。将所得混合物减压浓缩。这产生呈黄色固体状的3-(氨甲基)-5-氯-6-(4-氟苯基)吡嗪-2-胺(560mg,87.1%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=253.2。

[0408] 步骤2.N-[[3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基]甲基]吡啶-2-甲酰胺

[0409] 将3-(氨甲基)-5-氯-6-(4-氟苯基)吡嗪-2-胺(45mg,0.2mmol,1当量)和吡啶-2-甲酸(32.9mg,0.3mmol,1.5当量)和HAUT(135.4mg,0.4mmol,2.0当量)以及TEA(60.9mg,0.5mmol,3.0当量)于DCM(3mL)中的混合物在室温下在空气气氛下搅拌4小时。

[0410] 用水(10mL)淬灭所得混合物并用CH_2Cl_2(3×20mL)萃取。用H_2O(3×10mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。随后通过制备型TLC(PE/EtOAc 1:2)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[[3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基]甲基]吡啶-2-甲酰胺(53mg,79.02%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=358.2。

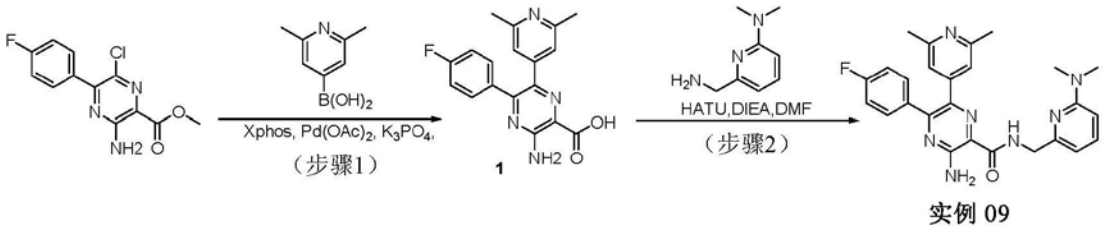
[0411] 步骤3.N-[[3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基]甲基]吡啶-2-甲酰胺(化合物08)的制备

[0412] 在氮气气氛下向N-[[3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基]甲基]吡啶-2-甲酰胺(25mg,0.1mmol,1当量)和(2,6-二甲基吡啶-4-基)硼酸(16.2mg,0.1mmol,1.5当量)于二噁烷/H_2O(2.0mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(5.1mg,0.01mmol,0.1当量)和K_3PO_4(44.5mg,0.21mmol,3当量)。将混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌10小时。通过制备型TLC(PE/EtOAc 1:1)来纯化残余物,得到残余物产物,随后通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;

流动速率:20mL/min;梯度:36%B到64%B于7min内;220/254nm;Rt:6.97min)来纯化粗产物,得到呈白色固体状的N-[[3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基]甲基]吡啶-2-甲酰胺(化合物08)(6.7mg,9.4%)。LCMS m/z(ESI)$[M+H]^+$=429.2。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ2.37(s,4H),4.74(s,1H),7.01-7.20(m,2H),7.43(s,1H),7.60(s,1H),8.02(d,J=7.9Hz,1H),8.18(d,J=7.8Hz,1H),8.69(s,1H)。

[0413] 实例09. 3-氨基-N-[[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]甲基]-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物09)的制备

[0414] 方案8

[0415] 

实例 09

[0416] 步骤1. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸

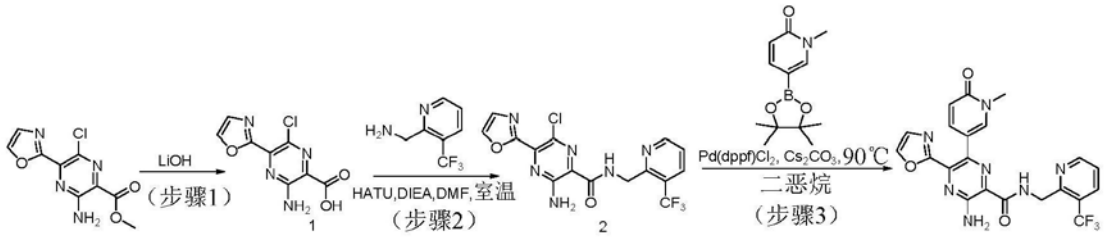
[0417] 在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯(1g,3.55mol,1当量)和(2,6-二甲基吡啶-4-基)硼酸(1.1g,7.3mol,2.1当量)于n-BuOH(25mL)中的溶液中添加x-Phos(0.3g,0.7mmol,0.2当量)和Pd(OAc)$_2$(0.2g,0.7mmol,0.2当量)、K_3PO_4(301.4mg,1.42mmol,2当量)。将混合物在100℃下在氮气气氛下搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 10:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸(400mg,33.30%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=339.0。

[0418] 步骤2. 3-氨基-N-[[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]甲基]-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物09)

[0419] 在1min内在15℃下向3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸(150mg,0.4mmol,1当量)、6-(氨甲基)-N,N-二甲基吡啶-2-胺(134.1mg,0.9mmol,2.0当量)、HATU(337.1mg,0.9mmol,2当量)于DMF(5mL)中的溶液中逐滴添加DIEA(171.9mg,1.3mmol,3当量)。将所得混合物在15℃下再搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05% NH_3 H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:49%B到69%B于7min内;254/220nm;Rt:5.8min)来纯化粗产物(150mg),得到呈淡黄色固体状的3-氨基-N-[[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]甲基]-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物09)(39.0mg,18.6%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=472.3,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.33(s,6H),2.97(s,6H),4.48(d,J=5.6Hz,2H),6.52(dd,J=10.2,7.9Hz,2H),6.99(s,2H),7.16-7.26(m,2H),7.37-7.51(m,3H),9.20(t,J=5.7Hz,1H)。

[0420] 实例11. 3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物11)的制备

[0421] 方案9

[0422] 

实例 11

[0423] 步骤1. 3-氨基-6-氯-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸

[0424] 向3-氨基-6-氯-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(400mg,1.57mmol,1当量)于MeOH(2mL)和THF(8mL)中的溶液中添加LiOH.H_2O(131.8mg,3.14mmol,2当量)。将所得混合物在40℃下在氮气气氛下搅拌2小时。用HCl.H_2O将混合物调整到pH＝8。减压去除溶剂。残余物提供呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(350mg,92.6%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝241.1,^1H NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ7.60(s,1H),7.76(s,2H),8.44(s,1H),13.68(s,1H)。

[0425] 步骤2. 3-氨基-6-氯-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺

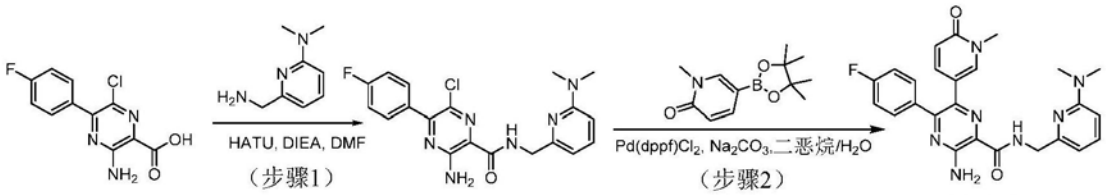
[0426] 在室温下向3-氨基-6-氯-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(150mg,0.62mmol,1当量)于DCM(15mL)中的溶液中逐份添加1-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲胺(219.6mg,1.25mmol,2当量)、HOBT(168.5mg,1.25mmol,2当量)和EDC.HCl(239.0mg,1.25mmol,2当量)持续5min。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌2小时。减压去除溶剂。通过制备型TLC(PE/EtOAc 1:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(20mg,8.1%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝399.1;^1H NMR:(300MHz,MeOD)δ4.93(s,2H),7.53(d,2H),8.19(m,2H),8.83(d,1H)。

[0427] 步骤3. 3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物11)

[0428] 向3-氨基-6-氯-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(20mg,0.05mmol,1当量)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(23.6mg,0.10mmol,2.00当量)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中逐份添加Pd(dppf)Cl_2(7.3mg,0.01mmol,0.20当量)和Cs_2CO_3(32.7mg,0.10mmol,2当量)。将混合物在室温下在氮气气氛下搅拌5min。将所得混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌2小时并真空浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep C18 OBD柱,5μm,19*150mm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:30%B到40%B于7min内;254,220nm;Rt:6.55min)来纯化粗产物(40mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物11)(2mg,8.5%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝472.3,^1H NMR:(300MHz,MeOD)δ3.66(s,3H),4.95(s,2H),6.55(d,1H),7.39(d,1H),7.54(m,2H),8.07(m,2H),8.19(d,1H),8.79(d,1H)。

[0429] 实例13.3-氨基-N-[[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]甲基]-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物13)的制备

[0430] 方案10

[0431] 

实例 13

[0432] 步骤1. 3-氨基-N-[[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]甲基]-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺的制备

[0433] 在15℃下在空气气氛下向3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸(350mg,1.308mmol,1当量)和6-(氨甲基)-N,N-二甲基吡啶-2-胺(296.62mg,1.962mmol,1.5当量)于DMF(20mL)中的搅拌混合物中逐份添加HATU(994.47mg,2.615mmol,2当量)和DIEA(338.03mg,2.615mmol,2当量)。将所得混合物搅拌3小时并用50mL水淬灭。通过过滤收集所得固体并减压干燥,得到呈淡黄色固体状的3-氨基-6-氯-N-[[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]甲基]-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(300mg,57.23%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=401.2。

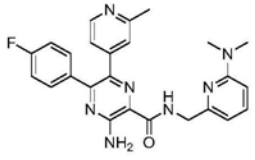
[0434] 步骤2. 3-氨基-N-[[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]甲基]-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物13)的制备

[0435] 在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-N-[[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]甲基]-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(50mg,0.12mmol,1当量)和(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)硼酸(28.6mg,0.19mmol,1.50当量)于水(0.2mL)和二噁烷(1.8mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(81.3mg,0.25mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl_2(9.1mg,0.01mmol,0.1当量),将所得混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌2小时并减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3 H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:40%B到48%B于7min内;254/220nm;Rt:5.37min)来纯化粗产物(50mg),得到呈淡黄色固体状的3-氨基-N-[[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]甲基]-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物13)(12mg,20.3%)。

[0436] LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=474.2,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.0(s,5H),3.4(s,2H),4.5(d,J=5.9Hz,1H),6.2(d,J=9.3Hz,1H),6.4-6.5(m,1H),7.3(t,J=8.8Hz,1H),7.5(t,J=7.9Hz,1H),7.5(t,J=7.1Hz,2H),7.9(d,J=2.5Hz,1H),9.3(s,1H)。

[0437] 使用化合物13中所述的方法制备下表中列出的化合物。

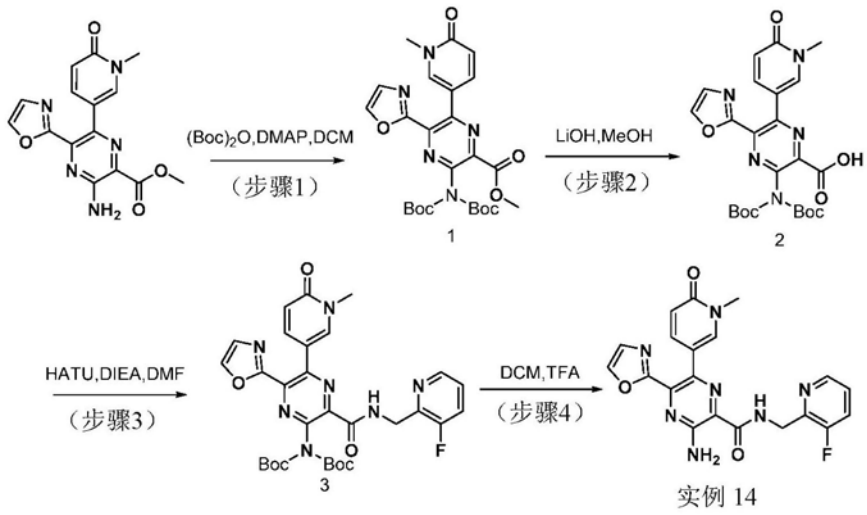
[0438]

实例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^{1}H NMR
12		458.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.4 (s, 3H), 2.9 (s, 5H), 4.5 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.5 (dd, J = 11.1, 7.8 Hz, 2H), 7.0 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.2 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.4 - 7.5 (m, 3H), 8.3 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 9.2 (s, 1H)。

[0439] 实例14. 3-氨基-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物14)的制备

[0440] 方案11

[0441]



实例 14

[0442] 步骤1. 3-((二叔丁氧基羰基)氨基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[0443] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(80mg,0.2mmol,1当量)和(Boc)$_2$O(160.0mg,0.7mmol,3.0当量)于DCM(2mL)中的搅拌混合物中逐份添加DMAP(5.97mg,0.049mmol,0.2当量)。将所得混合物在室温下再搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈淡黄色油状的3-[双[(叔丁氧基)羰基]氨基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(84mg,65.2%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=528。

[0444] 步骤2. 3-((二叔丁氧基羰基)氨基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸

[0445] 在室温下在空气气氛下向3-[双[(叔丁氧基)羰基]氨基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(84mg,0.2mmol,1当量)于MeOH(5mL)中的搅拌混合物中逐份添加LiOH(7.6mg,0.3mmol,2当量)。将所得混合物在50℃下再搅拌1小时。使混合物冷却到室温。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-[双[(叔丁氧基)羰基]氨基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(75mg,91.7%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=514.1。

[0446] 步骤3.(3-(((3-氟吡啶-2-基)甲基)氨基甲酰基)-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-(噁唑-2-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸二叔丁酯

[0447] 在室温下在空气气氛下向3-[双[(叔丁氧基)羰基]氨基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(81mg,0.16mmol,1当量)和1-(3-氟吡啶-2-基)甲胺(39.8mg,0.3mmol,2.0当量)于DMF(2mL)中的搅拌混合物中逐份添加HATU(120.0mg,0.3mmol,2当量)和DIEA(61.2mg,0.47mmol,3当量)。将所得混合物在室温下再搅拌6小时。用水(20mL)淬灭所得混合物并用EtOAc(3×50mL)萃取。用水(3×50mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。这产生呈黄色固体状的N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(3-[[(3-氟吡啶-2-基)甲基]氨甲酰基]-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡

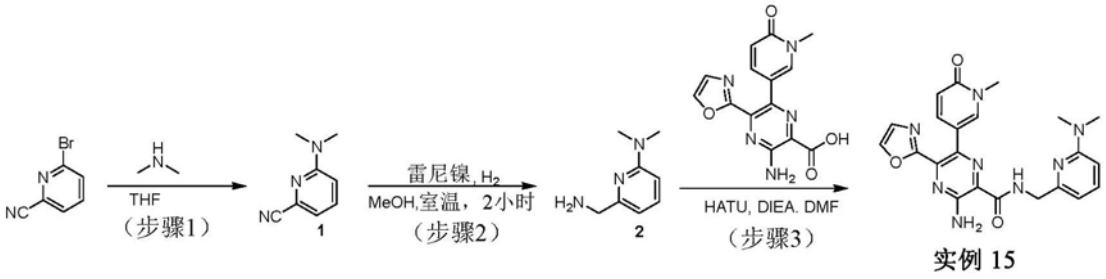
啶-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,81.6%),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),[M-Boc+H]$^+$=522.3。

[0448] 步骤4. 3-氨基-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物14)

[0449] 在室温下在空气气氛下向N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(3-[[(3-氟吡啶-2-基)甲基]氨甲酰基]-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯(70mg,0.11mmol,1当量)和TFA(2mL)于DCM(2mL)中的搅拌溶液/混合物中逐份添加。将所得混合物在室温下再搅拌0.5小时。将所得混合物减压浓缩。The residue was dissolved in MeOH(4mL).在室温下在空气气氛下逐份添加$NH_3.H_2O$(4mL)。将所得混合物减压浓缩。将残余物溶解于MeOH(4mL)中。通过制备型TLC(DCM/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物14)(22mg,45.9%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=422.2。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ3.5(3H,s),4.7(2H,dd),6.3(1H,d),7.3-7.5(3H,m),7.7-7.9(3H,m),8.0(1H,d),8.3(1H,s),8.4(1H,dt),9.3(1H,t)。

[0450] 实例15. 3-氨基-N-[[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物15)的制备

[0451] 方案12

[0452] 

[0453] 步骤1. 6-(二甲氨基)吡啶-2-甲腈

[0454] 向6-溴吡啶-2-甲腈(2g,10.9mmol,1当量)于THF(25mL)中的溶液中添加二甲胺(3.0g,65.6mmol,6当量)。将溶液在80℃下在空气气氛下搅拌12小时。将所得混合物减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化残余物,用PE/EtOAc(5:1)洗脱,得到呈淡黄色固体状的6-(二甲氨基)吡啶-2-甲腈(1.1g,68.4%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=148.2

[0455] 步骤2. 6-(氨甲基)-N,N-二甲基吡啶-2-胺

[0456] 在室温下向6-(二甲氨基)吡啶-2-甲腈(1.1g,7.5mmol,1当量)的MeOH(50mL)溶液、$NH_3.H_2O$(0.3g,7.5mmol,1当量)的混合物中添加雷尼镍(64.03mg,0.747mmol,0.10当量)。在20℃下在氢气气氛下将混合物搅拌30min。过滤所得混合物并减压浓缩滤液,得到呈黄色油状的6-(氨甲基)-N,N-二甲基吡啶-2-胺(1g,88.5%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=152.2。

[0457] 步骤3. 3-氨基-N-[[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物15)

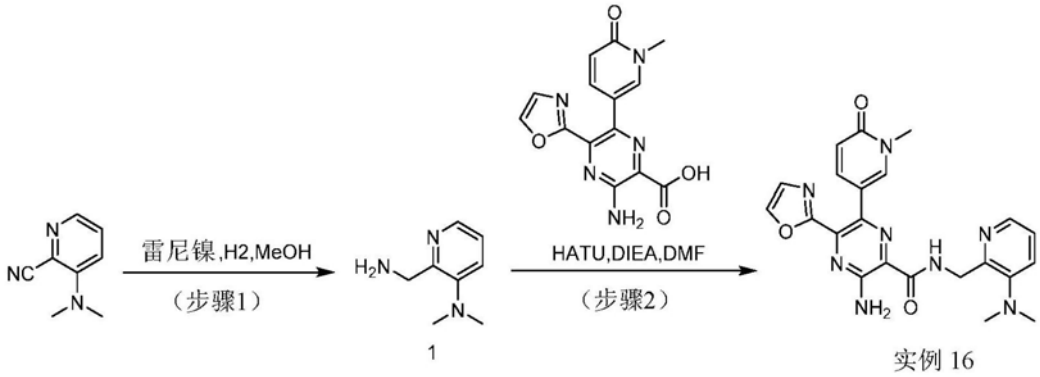
[0458] 在室温下向3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.32mmol,1当量)和6-(氨甲基)-N,N-二甲基吡啶-2-胺(72.4mg,0.48mmol,1.5当量)于DMF(3mL)中的混合物中逐份添加HATU(243mg,0.64mmol,2当量)和

DIEA(118mg,0.96mmol,3当量)。将混合物在15℃下在空气气氛下搅拌10min。通过过滤收集沉淀固体并用水(3×10mL)洗涤。在红外光下干燥所得固体,得到呈淡黄色固体状的3-氨基-N-[[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物15)(66.1mg,46.4%)。

[0459] LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=447.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.9(s,5H),3.3(s,2H),4.4(d,J=5.7Hz,2H),6.3(d,J=9.3Hz,1H),6.5(dd,J=9.2,7.9Hz,2H),7.3-7.4(m,2H),7.46(dd,J=8.5,7.3Hz,1H),7.8(s,1H),8.0(d,J=2.6Hz,1H),8.3(d,J=0.8Hz,1H),9.3(t,J=5.7Hz,1H)。

[0460] 实例16. 3-氨基-N-((3-(二甲氨基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物16)的制备

[0461] 方案13

[0462] 

[0463] 步骤1. 2-(氨甲基)-N,N-二甲基吡啶-4-胺

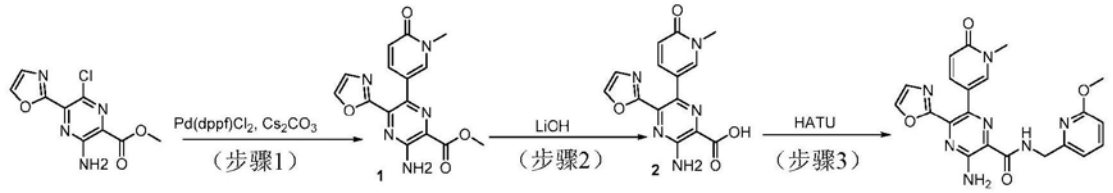
[0464] 向4-(二甲氨基)吡啶-2-甲腈(200mg,1.4mmol,1当量)于MeOH(5mL)中的溶液中添加$NH_3.H_2O$(0.1mL,2.6mmol,1.9当量)。在15℃下在氢气气氛下将所得混合物搅拌30min。过滤所得混合物,减压浓缩滤液,得到呈棕色固体状的2-(氨甲基)-N,N-二甲基吡啶-4-胺(190mg,92.5%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=152.2。

[0465] 步骤2. 3-氨基-N-((3-(二甲氨基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物16)

[0466] 向3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.32mmol,1当量)和2-(氨甲基)-N,N-二甲基吡啶-3-胺(72.4mg,0.48mmol,1.5当量)于DMF(5mL)中的混合物中逐份添加HATU(242.7mg,0.64mmol,2当量)和DIEA(165.12mg,1.28mmol,4当量)。将混合物在15℃下在空气气氛下搅拌60min并用水(15mL)淬灭。通过过滤收集沉淀固体并用水(3×100mL)洗涤。真空浓缩所得混合物,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-((3-(二甲氨基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物16)(50.6mg,35.5%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=447.2,^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ-0.05(s,1H),1.2(s,1H),2.7(s,6H),3.3(s,3H),4.7(d,J=5.5Hz,2H),6.3(d,J=9.4Hz,1H),7.3(dd,J=8.1,4.7Hz,1H),7.3-7.4(m,2H),7.5(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),7.8(s,1H),8.0(d,J=2.6Hz,1H),8.2(dd,J=4.7,1.4Hz,1H),8.3(d,J=0.7Hz,1H),9.3(t,J=5.5Hz,1H)。

[0467] 实例17. 3-氨基-N-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物17)的制备

[0468] 方案14

[0469] 

实例 17

[0470] 步骤1. 3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸酯

[0471] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(1g,3.93mmol,1当量)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(1.8g,7.85mmol,2当量)于1,4-二噁烷(50mL)中的搅拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3(2.6g,7.85mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(0.5g,0.59mmol,0.15当量)。在90℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物3小时。过滤所得混合物,用CH_2Cl_2(1×200mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱纯化残余物,在EA/DCM(0-10%)之后用DCM/PE(0-100%)洗脱,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(1.1g,85.58%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=328.0。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ3.47(s,3H),3.91(s,3H),6.36(d,J=9.4Hz,1H),7.35(dd,J=9.3,2.6Hz,1H),7.43(d,J=0.8Hz,1H),7.63(s,2H),7.85(d,J=2.6Hz,1H),8.32(d,J=0.8Hz,1H)

[0472] 步骤2. 3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸

[0473] 在35℃下在空气气氛下向3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(7g,21.39mmol,1当量)于THF(500mL)和甲醇(100mL)中的搅拌混合物中逐份添加LiOH(1024.4mg,42.77mmol,2当量)于水(20mL)中的溶液。在35℃下在空气气氛下将所得混合物搅拌3小时。用HCl(水溶液)将混合物中和到pH 6。将所得混合物减压浓缩,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(6.3g,94.03%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=314.0。

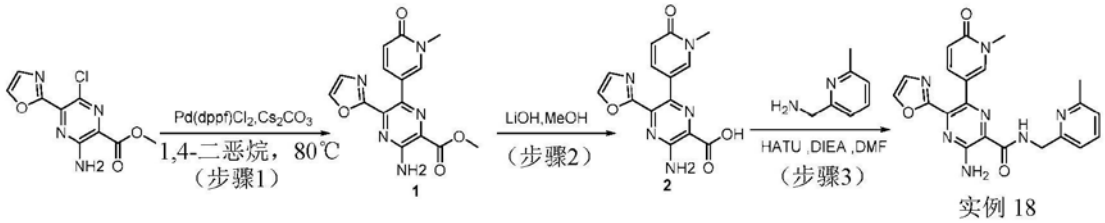
[0474] 步骤3. 3-氨基-N-[(6-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物17)

[0475] 在室温下向HATU(24.3mg,0.06mmol,2当量)和3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(10mg,0.03mmol,1当量)于DMF(5mL)中的搅拌混合物中逐份添加DIEA(10.3mg,0.08mmol,2.5当量)。在室温下将所得混合物搅拌5min。逐份添加1-(6-甲氧基吡啶-2-基)甲胺(6.6mg,0.05mmol,1.5当量)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。在室温下用水淬灭反应。通过过滤收集沉淀固体并通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 3:1)来纯化,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(6-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物17)(30mg,27.10%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=434.0,^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.36(t,J=6.1Hz,1H),8.29(d,J=0.8Hz,1H),8.02(d,J=2.6Hz,1H),7.79(s,2H),7.65(t,J=7.8Hz,1H),7.48-7.32(m,2H),6.90(d,J=7.3Hz,1H),6.68(d,J=8.2Hz,1H),6.31(d,J=9.4Hz,

1H),4.53(d,J＝6.0Hz,2H),3.81(s,3H),3.45(s,3H)。

[0476] 实例18. 3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物18)的制备

[0477] 方案15

[0478] 

[0479] 步骤1. 3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[0480] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(1.1g,4.32mmol,1当量)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(2.0g,8.64mmol,2当量)于1,4-二噁烷(40mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(0.3g,0.43mmol,0.1当量)和Cs_2CO_3(2.8g,8.64mmol,2当量)。将所得混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌2小时并真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化残余物,用CH_2Cl_2/MeOH(4%)洗脱,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(1g,70.72%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝328.0。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ3.46(s,3H),3.90(s,3H),6.35(d,1H),7.34(dd,1H),7.43(d,1H),7.64(s,2H),7.85(d,1H),8.32(d,1H)。

[0481] 步骤2. 3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸

[0482] 在室温下向3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(1g,3.06mmol,1当量)于MeOH(30mL)THF(10mL)中的溶液中添加LiOH(0.1g,6.11mmol,2.00当量)。在40℃下在空气气氛下将所得混合物搅拌2小时。用HCl将混合物调整到pH＝5。减压去除溶剂,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(800mg,83.58%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝314.0。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ3.46(s,3H),6.30(d,1H),7.28(dd,1H),7.39(d,1H),7.83(s,2H),7.97(d,1H),8.30(d,1H)。

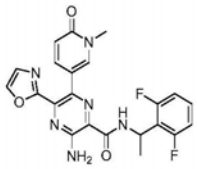
[0483] 步骤3. 3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物18)

[0484] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.32mmol,1当量)和HATU(242.7mg,0.64mmol,2当量)和DIEA(123.8mg,0.96mmol,3当量)于DMF(5mL)中的搅拌混合物中逐份添加1-(6-甲基吡啶-2-基)甲胺(58.5mg,0.48mmol,1.5当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌1小时。将混合物倒入水中,加以过滤,通过过滤收集固体并通过MeOH(10mL)洗涤,真空干燥,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物18)(24mg,18.01%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝418.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.48(s,3H),4.58(d,J＝6.1Hz,2H),6.33

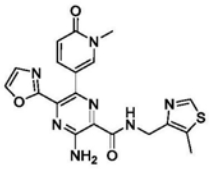
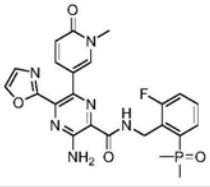
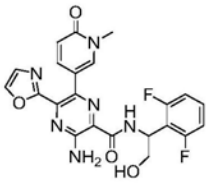
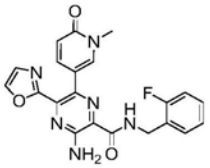
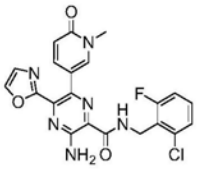
(d,J＝9.4Hz,1H),7.15(d,J＝7.7Hz,2H),7.36～7.47(m,2H),7.65(t,J＝7.7Hz,1H),7.81(s,2H),8.06(d,J＝2.6Hz,1H),31(d,J＝0.8Hz,1H),82.47(s,3H),9.45(t,J＝6.1Hz,1H)。

[0485] 使用化合物18中所述的方法制备下表中列出的化合物。

[0486]

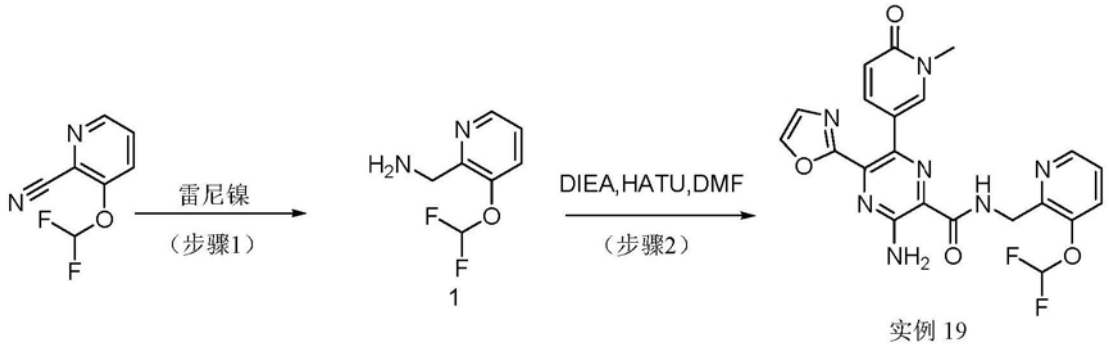
实例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^1H NMR
20		453.3	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.60 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 3.48 (s, 3H), 5.47 ~ 5.56 (m, 1H), 6.37 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 ~ 7.51 (m, 3H), 7.73 (s, 2H), 7.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H)

[0487]

22		424.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.46 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 4.56 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.33-7.43 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.18 (t, J = 6.0 Hz, 1H)。
97		497.2	^1H NMR: (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.88 (d, 6H), 3.53 (s, 3H), 4.87 (d, 2H), 6.28 (m, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.74 (s, 2H), 8.28 (dd, 2H), 10.08 (t, 1H)。
98		469.2	^1H NMR: (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.47 (s, 3H), 3.78 (qt, 2H), 5.30 (t, 1H), 5.48 (q, 1H), 6.39 (d, 1H), 7.11 (t, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.76 (s, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.78 (d, 1H)。
109		421.2	^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.45 (s, 3H), 4.56 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.31 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.06 - 7.23 (m, 2H), 7.26 - 7.45 (m, 3H), 7.77 (s, 2H), 8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.31 (t, J = 6.3 Hz, 1H)。
110		455.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.44 (s, 3H), 4.56 - 4.73 (m, 2H), 6.32 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 9.6, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.45 (m, 4H), 7.76 (s, 2H), 7.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.02 (t, J = 5.8 Hz, 1H)。

[0488] 实例19．3-氨基-N-[[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物19)的制备

[0489] 方案16

[0490] 

[0491] 步骤1. 1-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲胺

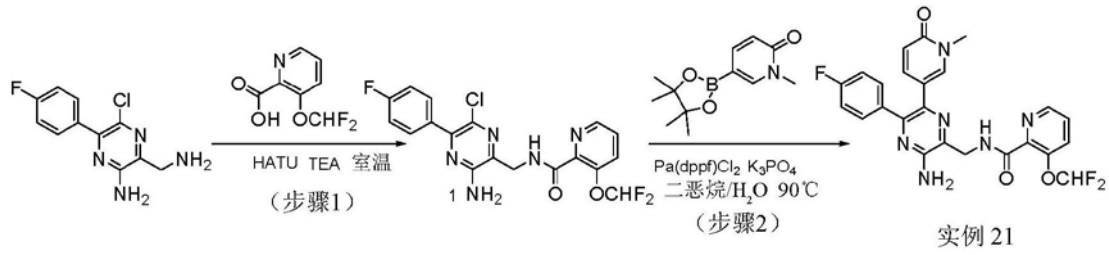
[0492] 在室温下向3-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲腈(70mg,0.41mmol,1当量)和雷尼镍(7.1mg,0.1mmol,0.2当量)于MeOH(5mL)中的搅拌混合物中逐份添加$NH_3.H_2O$(1mL)。在室温下在氢气气氛下将所得混合物再搅拌3小时。过滤所得混合物,用MeOH(3×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。这产生呈紫色油状的1-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲胺(50mg,69.7%)。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=175.2。

[0493] 步骤2. 3-氨基-N-[[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物19)

[0494] 在室温下在空气气氛下向1-[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲胺(41.7mg,0.24mmol,1.5当量)和3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(50mg,0.16mmol,1当量)于DMF(4mL)中的搅拌溶液/混合物中逐滴添加HATU(242.7mg,0.64mmol,4当量)和DIEA(82.5mg,0.64mmol,4当量)。将所得混合物在室温下再搅拌0.5小时。将所得混合物逐滴于水(200mL)中,过滤所得混合物,用MeOH(3×10mL)洗涤滤饼。这产生呈黄色固体状的3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸[3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲酯(化合物19)(18mg,23.7%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=470.2。^1H NMR(DMSO,400MHz)δ3.5(3H,s),4.7(2H,d),6.3(1H,d),7.3-7.5(3H,m),7.7(1H,d),7.8(1H,s),8.0(1H,d),8.3(1H,s),8.4(1H,dd),9.3(1H,t)。

[0495] 实例21:N-[[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-基]甲基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺(化合物21)的制备

[0496] 方案17

[0497] 

[0498] 步骤1.N-[[3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基]甲基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺

[0499] 向3-(氨甲基)-5-氯-6-(4-氟苯基)吡嗪-2-胺(40mg,0.16mmol,1当量)和3-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲酸(59.9mg,0.32mmol,2.0当量)于DCM(2.5mL)中的混合物中添加HATU(120.4mg,0.32mmol,2当量)和TEA(48.1mg,0.5mmol,3当量)并在室温下在空气气氛下搅拌6小时。用水(20mL)淬灭所得混合物并用CH_2Cl_2(3×20mL)萃取。用H_2O(3×310mL)洗涤经合

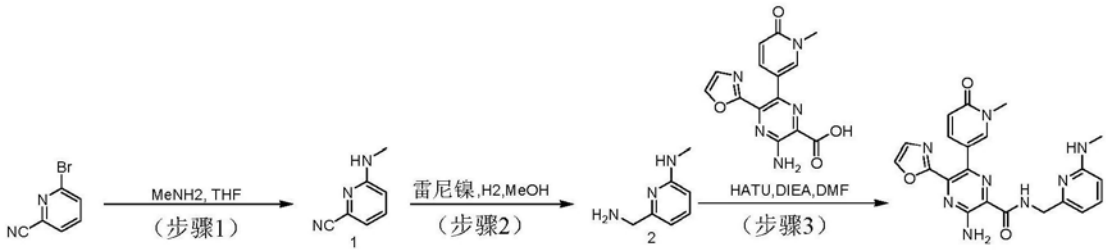
并的有机层，经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后，减压浓缩滤液。通过制备型TLC(PE/EtOAc 1:1)来纯化残余物，得到呈黄色固体状的N-[[3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基]甲基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺(30mg，42.5％)。LCMS:m/z(ESI)，$[M+H]^+$＝424.1。

[0500] 步骤2.N-[[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-基]甲基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺(化合物21)

[0501] 向N-[[3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基]甲基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺(30mg，0.07mmol，1当量)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(33.3mg，0.14mmol，2.0当量)于二噁烷/H_2O(1mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(10.4mg，0.01mmol，0.2当量)和K_3PO_4(45.1mg，0.21mmol，3当量)并在90℃下在氮气气氛下搅拌10小时。通过制备型TLC(PE/EtOAc 1:1)来纯化残余物，随后通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep C18 OBD柱，5μm，19*150mm；流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3+0.1％$NH_3.H_2O$)，流动相B:ACN；流动速率:20mL/min；梯度:25％B到27％B于8min内；254,220nm；Rt:7.32min)来纯化粗产物(25mg)，得到呈白色固体状的N-[[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-基]甲基]-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺(化合物21)(2.7mg，7.61％)。LCMS m/z(ESI)$[M+H]^+$＝497.2。^1H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ3.52(s，2H)，4.70(s，1H)，7.08-7.23(m，1H)，7.33(dd，J＝9.4,2.6Hz，1H)，7.45-7.55(m，1H)，7.65(dd，J＝8.4,4.6Hz，1H)，7.74-7.84(m，1H)，8.56(dd，J＝4.6,1.3Hz，1H)。

[0502] 实例23.3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-[[6-(甲氨基)吡啶-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物23)的制备

[0503] 方案18

[0504] 

实例 23

[0505] 步骤1. 6-(甲氨基)吡啶-2-甲腈

[0506] 在室温下向6-溴吡啶-2-甲腈(500mg，2.7mmol，1当量)于THF(10mL)中的溶液中添加甲胺(424.3mg，13.6mmol，5.0当量)并在80℃下在空气气氛下搅拌6小时。通过制备型TLC(PE/EtOAc 5:1)来纯化残余物，得到呈白色固体状的6-(甲氨基)吡啶-2-甲腈(80mg，21.9％)。LCMS:m/z(ESI)，$[M+H]^+$＝134.3。

[0507] 步骤2. 6-(氨甲基)-N-甲基吡啶-2-胺

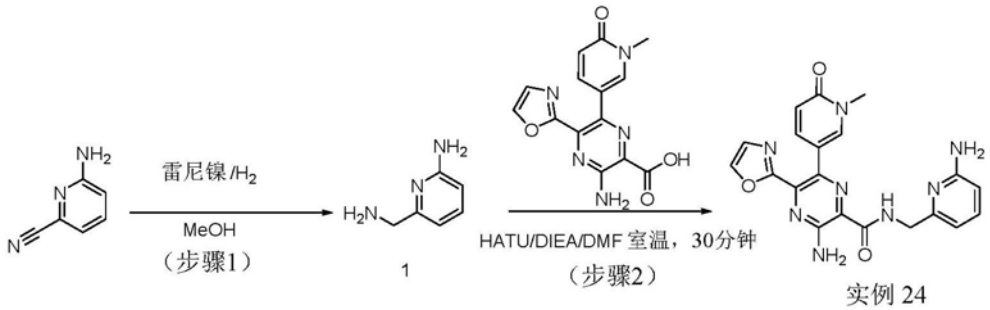
[0508] 在室温下向6-(甲氨基)吡啶-2-甲腈(80mg，0.6mmol，1当量)和雷尼镍(51.5mg，0.6mmol，1.0当量)于MeOH(5mL)中的搅拌混合物中逐份添加$NH_3.H_2O$(21.1mg，0.60mmol，1当量)。将所得混合物在15℃下在氢气气氛下搅拌30min且减压浓缩，得到呈白色固体状的6-(氨甲基)-N-甲基吡啶-2-胺(60mg，72.8％)。LCMS:m/z(ESI)，$[M+H]^+$＝137.1。

[0509] 步骤3. 3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-[[6-(甲氨基)吡啶-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物23)

[0510] 向3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(70mg,0.22mmol,1当量)和6-(氨甲基)-N-甲基吡啶-2-胺(46.0mg,0.3mmol,1.5当量)于DMF(3mL)中的搅拌溶液/混合物中逐滴/逐份添加HATU(169.9mg,0.5mmol,2当量)和DIEA(86.6mg,0.6mmol,3当量),在15℃下在空气气氛下搅拌10min。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30*150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3 H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:20%B到28%B于7min内;254/220nm;Rt:6.5min)来纯化粗产物(60mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-[[6-(甲氨基)吡啶-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物23)(8mg,8.3%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=433.2。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ2.8(s,2H),3.6(s,2H),4.5(s,1H),6.4(d,J=8.2Hz,1H),6.4-6.6(m,1H),7.3-7.4(m,1H),7.5(dd,J=9.3,2.6Hz,1H),8.0(d,J=2.5Hz,1H),8.0(d,J=0.8Hz,1H)。

[0511] 实例24. 3-氨基-N-[(6-氨基吡啶-2-基)甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物24)的制备

[0512] 方案19

[0513] 

[0514] 步骤1. 6-(氨甲基)吡啶-2-胺

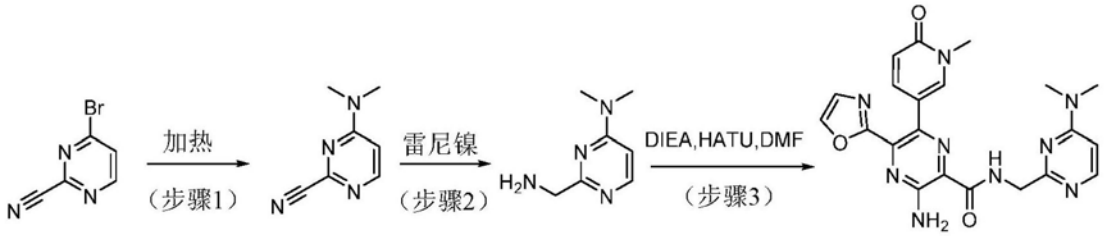
[0515] 在氮气气氛下向50mL圆底烧瓶中的6-氨基吡啶甲腈(100mg,0.84mmol,1当量)于20mL MeOH中的溶液中添加雷尼镍(10mg,0.12mmol,0.14当量)。使用氢气球在氢气气氛下在室温下将混合物氢化1.5小时。过滤所得混合物,减压浓缩滤液,得到呈棕色油状的6-(氨甲基)吡啶-2-胺(100mg,96.73%)。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=124.0。

[0516] 步骤2. 3-氨基-N-[(6-氨基吡啶-2-基)甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物24)

[0517] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(381.5mg,1.22mmol,1.5当量)和HATU(617.5mg,1.62mmol,2当量)于DMF(15.0mL)中的搅拌混合物中逐份添加DIEA(314.8mg,2.44mmol,3当量)和6-(氨甲基)吡啶-2-胺(100mg,0.81mmol,1当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌30min。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC/硅胶柱色谱来纯化残余物,用CH_2Cl_2/MeOH(20:1)洗脱,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(6-氨基吡啶-2-基)甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物24)(57mg,16.43%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=419.0。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.48(s,3H),4.39(d,J=6.2Hz,2H),5.92(s,2H),6.32(dd,J=8.8,3.8Hz,2H),6.42(d,J=7.3Hz,1H),7.28～7.40(m,2H),7.42(s,1H),7.83(s,2H),8.07(d,J=2.6Hz,1H),8.31(s,1H),9.26(t,J=6.2Hz,1H)。

[0518] 实例25. 3-氨基-N-((4-(二甲氨基)嘧啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物25)的制备

[0519] 方案20

[0520] 

[0521] 步骤1. 4-(二甲氨基)嘧啶-2-甲腈

[0522] 在80℃下在40mL密封试管中添加4-溴嘧啶-2-甲腈(980mg,5.3mmol,1当量)和$NHMe_2$(15mL,30.00mmol,5.6当量)的THF(10mg)溶液持续6小时。将所得混合物减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化残余物,用己烷/EtOAc(1:1)洗脱,得到呈白色固体状的4-(二甲氨基)嘧啶-2-甲腈(700mg,88.7%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=149.2。

[0523] 步骤2. 2-(氨甲基)-N,N-二甲基嘧啶-4-胺

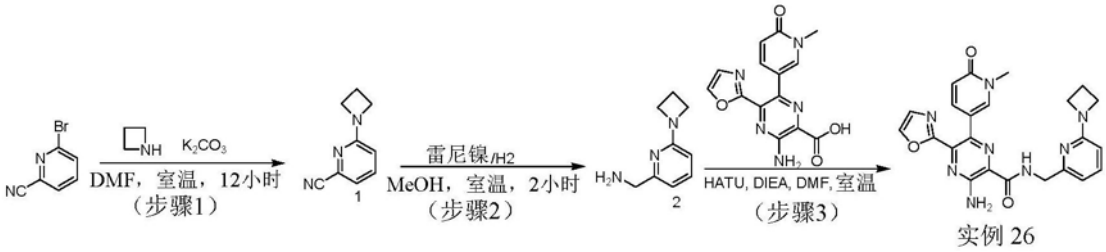
[0524] 在室温下向4-(二甲氨基)嘧啶-2-甲腈(80mg,0.5mmol,1当量)和雷尼镍(9.3mg,0.1mmol,0.2当量)于MeOH(5mL)中的搅拌混合物中逐滴添加NH_4OH(1mL)。将所得混合物在室温下在氢气气氛下再搅拌1小时。过滤所得混合物,用MeOH(3×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到70mg棕色油状物。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=153.2。

[0525] 步骤3. 3-氨基-N-[[4-(二甲氨基)嘧啶-2-基]甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物25)

[0526] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(50mg,0.16mmol,1当量)和2-(氨甲基)-N,N-二甲基嘧啶-4-胺(36.4mg,0.2mmol,1.5当量)于DMF(5mL)中的搅拌混合物中逐份添加DIEA(82.5mg,0.64mmol,4当量)和HATU(242.7mg,0.6mmol,4当量)。将所得混合物在室温下再搅拌30min。将所得混合物添加于水中并加以过滤,用EtOAc(3×5mL)和MeOH(2×5mL)洗涤滤饼。从水/DMF(5:1mL)中再结晶粗产物,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[[4-(二甲氨基)嘧啶-2-基]甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物25)(14mg,19.41%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=448.3。^1H NMR(DMSO,400MHz)δ3.0(6H,s),3.5(3H,s),4.5(2H,d),6.3(1H,d),6.6(1H,d),7.4-7.4(2H,m),7.8(1H,s),8.0(1H,d),8.1(1H,d),8.3(1H,d),9.2(1H,t)。

[0527] 实例26. 3-氨基-N-[[6-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-基]甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物26)的制备

[0528] 方案21

[0529] 

[0530] 步骤1. 6-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-甲腈

[0531] 在室温下在40mL密封试管中添加6-溴吡啶-2-甲腈(500mg,2.732mmol,1当量)、氮杂环丁烷(202.79mg,3.552mmol,1.30当量)和K_2CO_3(755.19mg,5.464mmol,2.00当量)的DMF(20mL)溶液。将混合物在80℃下搅拌2小时并真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化残余物,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到呈白色固体状的6-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-甲腈(400mg,91.97%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=160.2。

[0532] 步骤2. 1-[6-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-基]甲胺

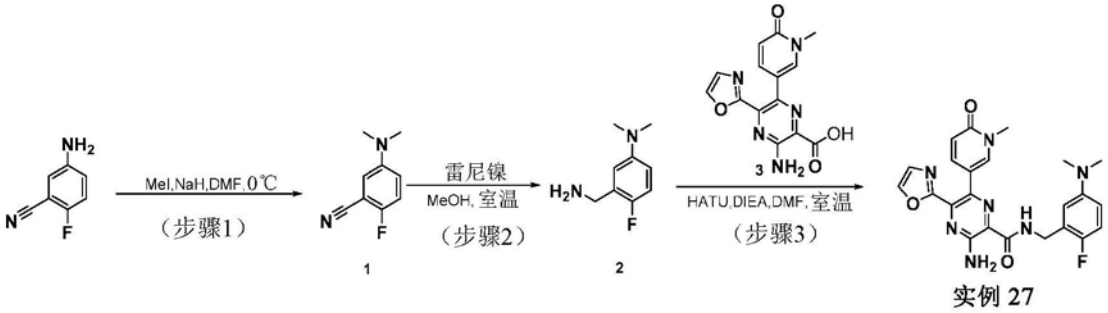
[0533] 在室温下在50mL圆底烧瓶中添加雷尼镍(40mg,0.47mmol,0.32当量)和6-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-甲腈(230mg,1.44mmol,1当量)的MeOH(20mL)溶液。将混合物在H_2气氛下搅拌2小时。通过过滤来去除雷尼镍。减压浓缩滤液,得到呈黄色油状的1-[6-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-基]甲胺(200mg,84.81%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=164.2。

[0534] 步骤3. 3-氨基-N-[[6-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-基]甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物26)

[0535] 在室温下向3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(80mg,0.26mmol,1当量)和1-[6-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-基]甲胺(62.9mg,0.39mmol,1.5当量)于DMF(5mL)中的混合物中添加HATU(195.4mg,0.51mmol,2当量)和DIEA(99.6mg,0.77mmol,3当量)。将所得混合物搅拌60min并真空浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep C18 OBD柱,5μm,19*150mm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:25%B到43%B于7min内;254,220nm;Rt:6.68min)来纯化粗产物(50mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[[6-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-基]甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物26)(11mg,9.40%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=459.3。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.28(2H,p),3.47(3H,s),3.89(4H,t),4.45(2H,d),6.22(1H,d),6.33(1H,d),6.58(1H,d),7.34-7.53(3H,m),7.83(2H,s),8.02(1H,d),8.31(1H,s),9.35(1H,t)。

[0536] 实例27.3-氨基-N-(5-(二甲氨基)-2-氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物27)的制备

[0537] 方案22

[0538] 

[0539] 步骤1. 5-(二甲氨基)-2-氟环己烷-1,3-二烯-1-甲腈的制备

[0540] 在0℃下向5-氨基-2-氟苯甲腈(2g,14.69mmol,1当量)于DMF(40mL)中的溶液中添加NaH(1057.7mg,44.08mmol,3当量)。搅拌5min之后,在0℃下逐滴添加MeI(8341.4mg,58.77mmol,4当量)。将所得溶液在0℃下搅拌2小时并用NH_4Cl饱和水溶液(50mL)淬灭。用3×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物与二氯甲烷/甲醇(40:1)一起施用于硅胶柱上。这产生1.2g(49.75%)的呈淡黄色固体状的5-(二甲氨基)-2-氟环己烷-1,3-二烯-1-甲腈。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=165.2。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.89(6H,s),7.01-7.07(2H,m),7.25-7.32(1H,m)。

[0541] 步骤2. 3-(氨甲基)-4-氟-N,N-二甲基苯胺

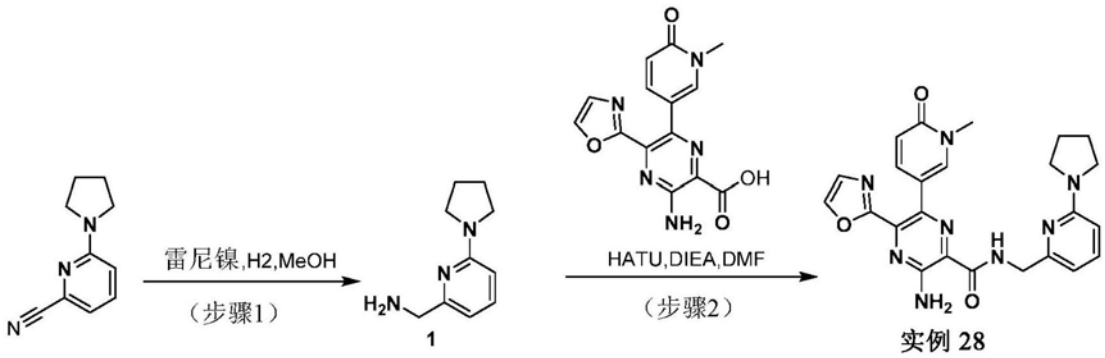
[0542] 向250mL圆底烧瓶中的雷尼镍(52.18mg,0.609mmol,0.20当量)和5-(二甲氨基)-2-氟苯甲腈(500mg,3.045mmol,1当量)于MeOH(50mL)中的混合物中添加NH_4OH(2mL,51.361mmol,16.87当量)。将所得溶液在室温下在氢气气氛下搅拌2小时。滤出雷尼镍。浓缩滤液,产生呈固体状的400mg(78.08%)的3-(氨甲基)-4-氟-N,N-二甲基苯胺。LCMS:m/z(ESI),$[M-NH_2]^+$=152.3。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.83(6H,s),3.70(2H,d),6.52-6.57(1H,m),6.75-6.88(1H,m),7.06-7.13(1H,m)

[0543] 步骤3. 3-氨基-N-(5-(二甲氨基)-2-氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物27)

[0544] 向25mL圆底烧瓶中的3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(50mg,0.16mmol,1当量)和3-(氨甲基)-4-氟-N,N-二甲基苯胺(32.2mg,0.19mmol,1.20当量)于DMF(10mL)中的混合物中添加TEA(48.5mg,0.48mmol,3.0当量)和HATU(66.8mg,0.18mmol,1.1当量)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。随后用50mL水淬灭反应。通过过滤收集所得固体并真空干燥,得到呈黄色固体状的17.2mg(23.25%)的3-氨基-N-[[5-(二甲氨基)-2-氟苯基]甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物27)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=464.2。^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.80(6H,s),3.45(3H,s),4.52(2H,d),6.30-6.33(1H,m),6.59-6.62(1H,m),6.63-6.64(1H,m),6.73-6.76(1H,m),7.00-7.03(1H,m),7.36-7.39(2H,m),7.76-7.78(2H,m),8.02-8.03(1H,m),8.29(1H,s),9.20-9.24(1H,m)。

[0545] 实例28. 3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((6-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物28)的制备

[0546] 方案23

[0547] 

[0548] 步骤1. 1-[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基]甲胺

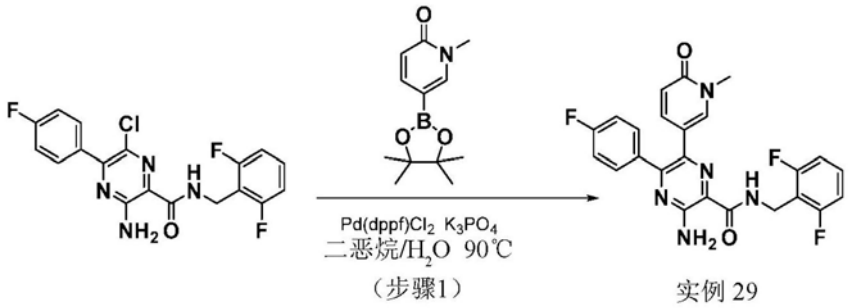
[0549] 向6-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-甲腈(200mg,1.1mmol,1当量)和雷尼镍(98.9mg,1.1mmol,1.0当量)于MeOH(10mL)中的混合物中添加$NH_3.H_2O$(40.5mg,1.1mmol,1当量)并在15℃下在氢气气氛下搅拌30min。过滤所得混合物并减压浓缩滤液,得到呈白色固体状的1-[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基]甲胺(120mg,58.6%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=178.3。

[0550] 步骤2. 3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物28)

[0551] 在室温下向1-[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基]甲胺(100mg,0.56mmol,1当量)和3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(176.7mg,0.56mmol,1.00当量)于DMF(3mL)中的混合物中添加HATU(429.0mg,1.13mmol,2当量)和DIEA(218.7mg,1.69mmol,3当量)。将混合物在15℃下在空气气氛下搅拌60min。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:39%B到40%B于9min内;254,220nm;Rt:8.3min)来纯化粗产物(100mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物28)(36.7mg,13.17%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=473.3,^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.8-1.9(m,4H),3.3(d,J=6.6Hz,4H),4.5(d,J=5.5Hz,2H),6.3(dd,J=13.3,8.9Hz,2H),6.5(d,J=7.3Hz,1H),7.4-7.5(m,3H),7.8(s,1H),7.9(d,J=2.6Hz,1H),8.3(d,J=0.8Hz,1H),9.3(t,J=5.6Hz,1H)。

[0552] 实例29:3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物29)的制备

[0553] 方案24

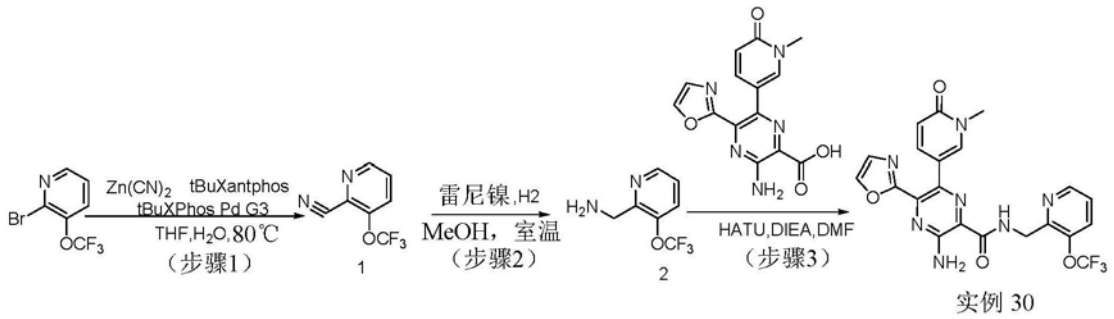
[0554] 

[0555] 步骤1. 3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物29)的制备

[0556] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(100mg,0.25mmol,1当量)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(119.7mg,0.5mmol,2.0当量)于二噁烷/H_2O(2mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(37.3mg,0.1mmol,0.2当量)和K_3PO_4(162.1mg,0.8mmol,3当量)。将混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌10小时。通过制备型TLC(PE/EtOAc 1:2)来纯化残余物,随后通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3 H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:39%B到49%B于7min内;254/220nm;Rt:6.18min)来纯化粗产物,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物29)(7mg,5.85%)。LCMS m/z(ESI)$[M+H]^+$=466.2。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ3.55(s,2H),4.73(s,2H),6.38(d,J=9.2Hz,1H),6.93-7.05(m,2H),7.10-7.19(m,2H),7.30(dd,J=9.4,2.6Hz,1H),7.32-7.42(m,1H),7.50-7.61(m,2H),7.88(d,J=2.5Hz,1H)。

[0557] 实例30. 3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[[3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物30)的制备

[0558] 方案25

[0559] 

实例 30

[0560] 步骤1. 3-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲腈.

[0561] 在室温下在氮气气氛下向2-溴-3-(三氟甲氧基)吡啶(300mg,1.24mmol,1当量)和Zn(CN)$_2$(291.2mg,2.48mmol,2当量)于THF(15mL)和H_2O(3mL)中的搅拌混合物中t-BuXantPhos-Pd-G3(197.0mg,0.25mmol,0.2当量)和t-BuXantPhos(171.3mg,0.25mmol,0.2当量)。在80℃下在氮气气氛下将所得混合物搅拌2小时。减压去除溶剂。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈白色固体状的3-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲腈(200mg,85.76%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=188.9。

[0562] 步骤2. 1-[3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]甲胺.

[0563] 在氮气气氛下向3-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲腈(100mg,0.53mmol,1当量)和$NH_3.H_2O$(1.0mL,28.54mmol,48.31当量)于MeOH(10mL)中的溶液中添加雷尼镍(22.8mg,0.27mmol,0.5当量)。将所得混合物在室温下在氢气气氛下搅拌2小时。过滤所得混合物,用MeOH(3×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。这产生呈紫色油状的1-[3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]甲胺(80mg,78.32%)。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=193.2。

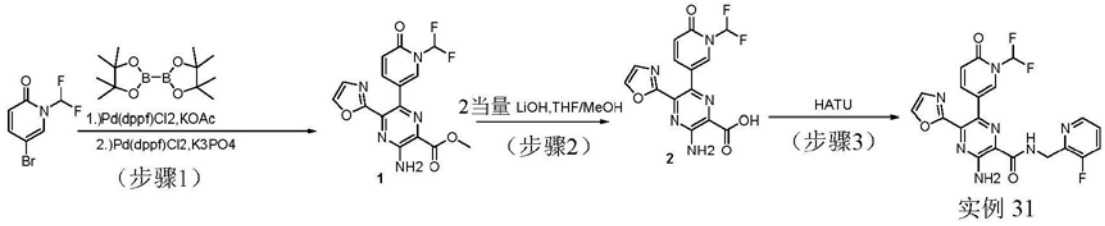
[0564] 步骤3. 3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[[3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物30)

[0565] 在室温下向3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-

基)吡嗪-2-甲酸(80mg,0.26mmol,1当量)和1-[3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]甲胺(98.1mg,0.51mmol,2当量)于DMF(10mL)中的溶液中添加HATU(194.2mg,0.51mmol,2当量)和DIEA(66.0mg,0.51mmol,2当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌30min。减压去除溶剂。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep C18 OBD柱,5μm,19*150mm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:25%B到46%B于7min内;254/220nm;Rt:6.83min)来纯化粗产物(80mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[[3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物30)(10mg,8.03%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=488.2。^1H NMR:(400MHz,MeOD)δ3.65(s,3H),4.85(s,2H),6.53(d,1H),7.38(d,1H),7.51(m,2H),7.84(d,1H),8.07(dd,2H),8.54(d,1H)。

[0566] 实例31. 3-氨基-6-[1-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺.(化合物31)的制备

[0567] 方案26

[0568] 

[0569] 步骤1. 3-氨基-6-[1-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[0570] 在室温下在氮气气氛下向4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(340.1mg,1.34mmol,2当量)和5-溴-1-(二氟甲基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(150mg,0.67mmol,1当量)于THF(20mL)中的搅拌溶液中逐份添加KOAc(197.2mg,2.01mmol,3.00当量)和Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(82.0mg,0.10mmol,0.15当量)。将所得混合物在75℃下在氮气气氛下搅拌3小时。在室温下在氮气气氛下向1-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮于THF(20mL)中的这一所得混合物中逐份添加3-氨基-6-氯-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(84.5mg,0.33mmol,0.50当量)、Cs_2CO_3(432.7mg,1.33mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(70.5mg,0.09mmol,0.13当量)。将所得混合物在75℃下在氮气气氛下搅拌4小时。过滤所得混合物,用CH_2Cl_2(2×20mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH30:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[1-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(100mg,18.65%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=364.1。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ3.87(s,3H),6.51(d,J=9.7Hz,1H),7.41(s,1H),7.59(dd,J=9.6,2.5Hz,1H),7.69(s,1H),7.80(d,J=2.5Hz,1H),7.90(d,J=8.8Hz,1H),8.32(d,J=0.8Hz,1H)。

[0571] 步骤2. 3-氨基-6-[1-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸

[0572] 在室温下向3-氨基-6-[1-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(90mg,0.25mmol,1当量)于THF(15mL)中的搅拌溶液中逐滴添加

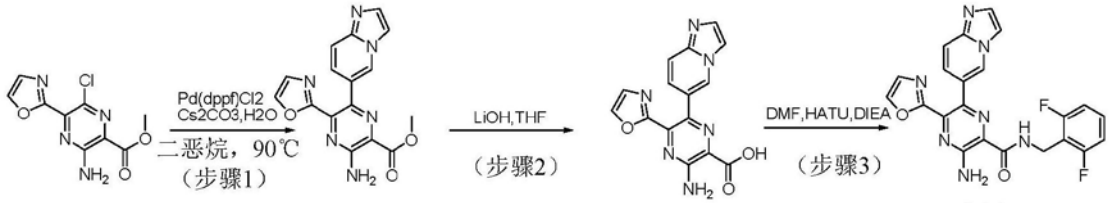
LiOH(11.9mg,0.50mmol,2.01当量)的水(1mL)溶液。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌3小时。用1N HCl水溶液将混合物中和到pH 6并真空浓缩,得到呈黄色固体状的粗物质3-氨基-6-[1-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(85mg,98.24%)其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=350.0。

[0573] 步骤3. 3-氨基-6-[1-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物31)

[0574] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-[1-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(10mg,0.03mmol,1当量)、DIEA(11.1mg,0.09mmol,3.00当量)和HATU(21.8mg,0.06mmol,2.00当量)于DMF(8mL)中的搅拌混合物中逐滴添加1-(3-氟吡啶-2-基)甲胺(5.4mg,0.04mmol,1.50当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌3小时。在室温下用水淬灭反应。通过过滤收集沉淀固体并通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[1-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物31)(30mg,28.64%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=458.2,^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.30(t,J=5.9Hz,1H),8.35(dd,J=4.0,2.3Hz,1H),8.30(d,J=0.8Hz,1H),8.10(s,0H),7.97(d,J=2.5Hz,1H),7.87(d,J=13.8Hz,2H),7.75?7.64(m,2H),7.41(q,J=4.3Hz,2H),6.50(d,J=9.7Hz,1H),4.68(dd,J=5.7,1.5Hz,2H)。

[0575] 实例32. 3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物32)的制备

[0576] 方案27

[0577] 

实例 32

[0578] 步骤1. 3-氨基-6-(咪唑[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[0579] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(300mg,1.18mmol,1当量)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑[1,2-a]吡啶(431.4mg,1.77mmol,1.5当量)于二噁烷(18mL)和H_2O(2mL)中的搅拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3(767.7mg,2.36mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl_2(172.4mg,0.24mmol,0.2当量)。将所得混合物在90℃下搅拌过夜。使混合物冷却到室温。过滤所得混合物,用DCM(3×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。通过制备型TLC(DCM/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(165mg,41.6%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=337.2。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ3.9(3H,s),7.1(1H,dd,J=9.4,1.8Hz),7.4(1H,s),7.5(1H,d,J=9.3Hz),7.6(1H,d,J=1.2Hz),7.7(1H,d,J=19.0Hz),8.0(1H,d,J=1.1Hz),8.3(1H,s),8.7(1H,t,J=1.4Hz)

[0580] 步骤2. 3-氨基-6-(咪唑[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸

[0581] 在室温下向3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-7-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲

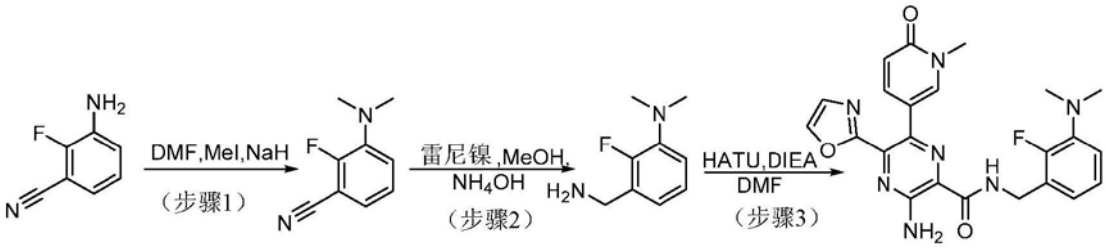
酸甲酯(160mg,0.48mmol,1当量)于THF(20mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中逐份添加LiOH(13.7mg,0.57mmol,1.2当量)。将所得混合物在室温下搅拌4小时并用1N HCl水溶液调整呈PH=5。真空浓缩所得混合物并不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=323.2。

[0582] 步骤3. 3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物32)

[0583] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(80mg,0.25mmol,1当量)和1-(2,6-二氟苯基)甲胺(71.1mg,0.50mmol,2当量)于DMF(5mL)中的搅拌混合物中逐份添加HATU(377.5mg,1mmol,4当量)和DIEA(128.3mg,1mmol,4当量)。将所得混合物在室温下搅拌0.5小时。用水淬灭所得混合物,通过过滤收集所得固体并用MeOH(5mL)制成浆液。通过过滤收集这一所得固体并真空干燥,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物32)(30mg,25.8%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=448.2。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ4.6(2H,d,J=5.8Hz),7.1(2H,t,J=7.9Hz),7.2(1H,dd,J=9.4,1.8Hz),7.3-7.4(2H,m),7.5(1H,d,J=9.3Hz),7.6(1H,d,J=1.3Hz),7.9(3H,d,J=23.3Hz),8.3(1H,s),8.7(1H,t,J=1.3Hz),9.2(1H,t,J=5.9Hz)。

[0584] 实例33. 3-氨基-N-(3-(二甲氨基)-2-氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物33)的制备

[0585] 方案28

[0586] 

实例 33

[0587] 步骤1. 3-(二甲氨基)-2-氟苯甲腈

[0588] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-2-氟苯甲腈(300mg,2.20mmol,1当量)和NaH(158.7mg,6.61mmol,3.00当量)于DMF(10mL)中的搅拌混合物中逐份添加碘甲烷(938.4mg,6.61mmol,3.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌4小时。用水(30mL)淬灭所得混合物并用EtOAc(3×50mL)萃取。用水(3×10mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液和通过制备型TLC(PE/EtOAc 5:1)来纯化,得到呈淡黄色粗固体状的3-(二甲氨基)-2-氟苯甲腈(160mg,44.2%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=165.2。^{1}H NMR(氯仿-d,400MHz)δ2.9(6H,d,J=1.3Hz),7.1-7.1(3H,m)。

[0589] 步骤2. 3-(氨甲基)-2-氟-N,N-二甲基苯胺

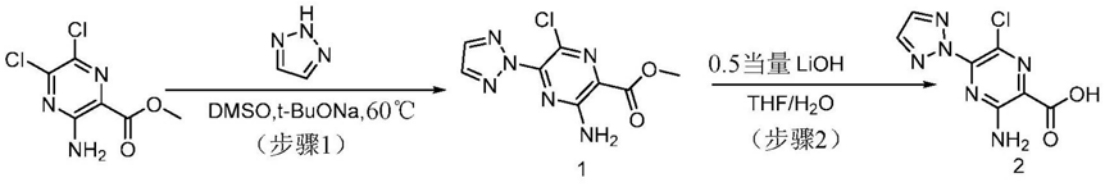
[0590] 在室温下向3-(二甲氨基)-2-氟苯甲腈(160mg,0.97mmol,1当量)和雷尼镍(16.7mg,0.19mmol,0.20当量)于MeOH(20mL)中的搅拌混合物中逐份添加NH_4OH(2mL)。将所得混合物在室温下在氢气气氛下再搅拌1小时。过滤所得混合物,用MeOH(3×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。所得粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=169.0。

[0591] 步骤3. 3-氨基-N-(3-(二甲氨基)-2-氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物33)

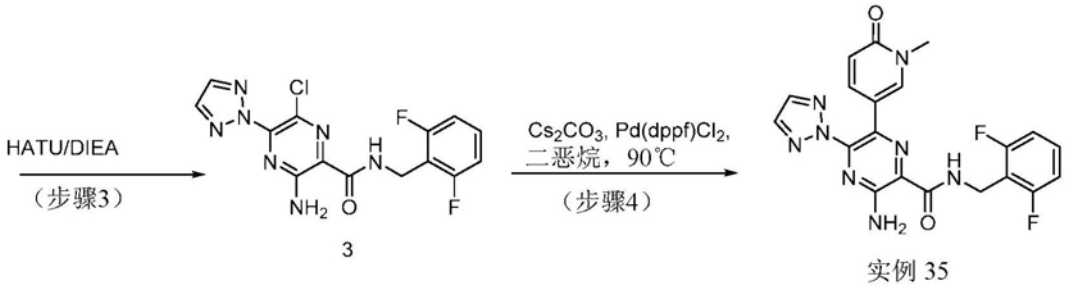
[0592] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(80mg,0.26mmol,1当量)和3-(氨甲基)-2-氟-N,N-二甲基苯胺(85.9mg,0.5mmol,2.0当量)于DMF(5mL)中的搅拌混合物中逐份添加HATU(194.2mg,0.51mmol,2.00当量)和DIEA(132.0mL,1.02mmol,4.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌3小时并减压浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈棕黄色油状的粗产物3-氨基-N-(3-(二甲氨基)-2-氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(100mg)。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:Xselect CSH OBD柱30*150mm 5μm;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:16%B到27%B于7min内;254;220nm;Rt:4.40min)来纯化粗产物(100mg),得到呈棕黄色固体状的3-氨基-N-(3-(二甲氨基)-2-氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物33)(44mg,37.06%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=464.2。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ2.8(5H,s),4.6(2H,d,J=6.3Hz),6.3(1H,d,J=9.4Hz),6.9-7.0(2H,m),7.1(1H,t,J=7.8Hz),7.4-7.4(2H,m),7.8(1H,s),8.0(1H,d,J=2.6Hz),8.3(1H,d,J=0.8Hz),9.3(1H,t,J=6.4Hz)。

[0593] 实例35. 3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物35)的制备

[0594] 方案29



[0595]



[0596] 步骤1. 3-氨基-6-氯-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[0597] 在室温下向3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(2.5g,11.26mmol,1当量)和2H-1,2,3-三(1555.4mg,22.52mmol,2当量)于DMSO(50mL)中的搅拌溶液中逐份添加t-BuONa(1082.1mg,11.26mmol,1当量)。将所得混合物在60℃下在油浴中搅拌3小时,冷却到室温并用水(200mL)淬灭。通过过滤收集所得固体,真空干燥并通过硅胶柱(DCM:EA0-20%)来纯化,得到1.6g粗产物。通过制备型TLC(DCM:EA6:1)来进一步纯化粗产物,得到3-氨基-6-氯-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(800mg,29%)。^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ4.06(s,3H),8.03(s,2H)。

[0598] 步骤2. 3-氨基-6-氯-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸

[0599] 在室温下向3-氨基-6-氯-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(200mg,0.79mmol,1当量)于THF(50mL)中的搅拌混合物中逐滴添加LiOH(38.0mg,1.59mmol,2.02当量)的水(2mL)溶液。将所得混合物在40℃下搅拌3小时。将所得混合物真空浓缩到10mL。用HCl(水溶液)将混合物酸化到pH 6。通过过滤收集沉淀固体并真空干燥,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(120mg,52.91%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=240.9。

[0600] 步骤3. 3-氨基-6-氯-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

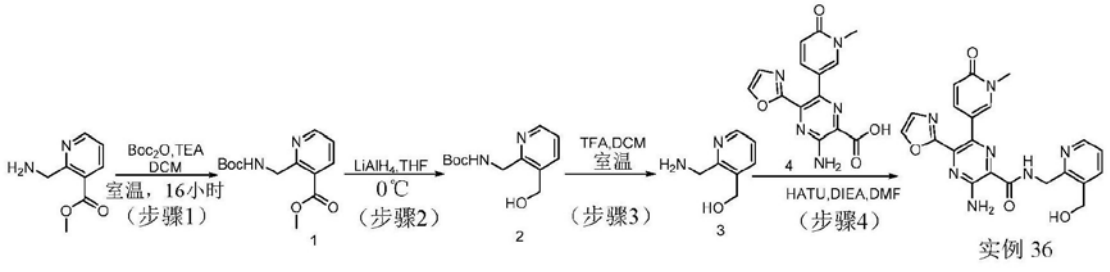
[0601] 在室温下向3-氨基-6-氯-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(130mg,0.54mmol,1当量)、DIEA(209.5mg,1.62mmol,3.00当量)和1-(2,6-二氟苯基)甲胺(116.0mg,0.81mmol,1.50当量)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加50%W T_3P(687mg,1.08mmol,2.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。在室温下用水淬灭反应。通过过滤收集沉淀固体并通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)纯化,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(110mg,55.67%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=366.0。^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.00(s,3H),7.38-7.30(m,1H),6.98(t,J=7.8Hz,2H),4.77(d,J=6.0Hz,2H)。

[0602] 步骤4. 3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物35)

[0603] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(100mg,0.27mmol,1当量)、Cs_2CO_3(267.3mg,0.82mmol,3当量)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(128.6mg,0.55mmol,2.00当量)于1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌混合物中逐份添加Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(44.7mg,0.05mmol,0.2当量)。将所得混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌3小时。过滤所得混合物。减压浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物35)(40mg,33.04%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=439.2,^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.18(t,J=5.9Hz,1H),8.13(s,2H),7.93(s,2H),7.76(d,J=2.6Hz,1H),7.48-7.25(m,1H),7.08(t,J=8.0Hz,2H),6.73(dd,J=9.5,2.7Hz,1H),6.20(d,J=9.5Hz,1H),4.61(d,J=5.9Hz,2H),3.39(s,3H)。

[0604] 实例36. 3-氨基-N-((3-(羟甲基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物36)的制备

[0605] 方案30

[0606] 

[0607] 步骤1. 2-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)烟酸甲酯

[0608] 在室温下向250mL圆底烧瓶中的2-(氨甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(1g,6.02mmol,1当量)和TEA(1826.8mg,18.05mmol,3.0当量)于DCM(30mL)中的混合物中逐份添加Boc_2O(1379.0mg,6.32mmol,1.05当量)。将所得溶液在室温下搅拌16小时。用50mL水稀释所得溶液。用3×50mL二氯甲烷萃取所得溶液,经无水硫酸钠干燥并加以浓缩。这产生1.5g(93.61%)呈固体状的2-([[(叔丁氧基)羰基]氨基]甲基)吡啶-3-甲酸甲酯。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=267.1。

[0609] 步骤2.((3-(羟甲基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0610] 在50-mL圆底烧瓶中放置2-([[(叔丁氧基)羰基]氨基]甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(100mg,0.38mmol,1当量)于THF(5mL)中的溶液。在这之后在0℃下逐份添加$LiAlH_4$(42.8mg,1.13mmol,3当量)。将所得溶液在0℃下在水/冰浴中搅拌1小时。随后通过添加0.043mL水和0.172mL NaOH(15%水溶液)来淬灭反应。滤出所得固体。浓缩滤液并产生85mg(94.9%)呈固体状的N-[[3-(羟甲基)吡啶-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=239.2。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.40(9H,s),4.28(2H,d),4.58(2H,d),5.31-5.33(1H,m)7.00(1H,s),7.29-7.32(1H,m),7.77-7.79(1H,m)。

[0611] 步骤3.(2-(氨甲基)吡啶-3-基)甲醇

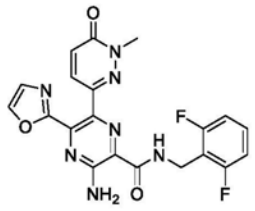
[0612] 在10-mL圆底烧瓶中放置N-[[3-(羟甲基)吡啶-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.21mmol,1当量)、TFA(1mL)于DCM(3mL)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌1小时。浓缩所得混合物并产生28mg(96.6%)呈固体状的[2-(氨甲基)吡啶-3-基]甲醇TFA盐。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=139.3。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ4.25(2H,m)4.58-4.60(2H,m),7.44(1H,m),7.86-7.88(1H,m),8.25(3H,s),8.54-8.56(1H,m)。

[0613] 步骤4. 3-氨基-N-((3-(羟甲基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物36)

[0614] 在室温下向50-mL圆底烧瓶中的[2-(氨甲基)吡啶-3-基]甲醇(52.9mg,0.38mmol,2.0当量)、3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(60mg,0.19mmol,1当量)于DMF(15mL)中的混合物中添加HATU(87.4mg,0.23mmol,1.2当量)和DIEA(74.3mg,0.57mmol,3.0当量)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。随后通过添加20mL水来淬灭反应。用3×25mL乙酸乙酯萃取所得溶液并合并有机层。用1×10mL饱和盐水洗涤所得混合物。浓缩所得混合物。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep C18 OBD柱,5μm,19*150mm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:30%B到30%B于7min内;254,220nm;Rt:6.35min)来纯化粗产物。这产生20mg(24.09%)呈黄色固体状的3-氨基-N-[[3-(羟甲基)吡啶-2-基]甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物36)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=434.2。^1HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ3.47(3H,s),4.65(4H,d),5.42(1H,d),6.32-6.36(1H,m),7.29-7.34(2H,m),7.35-7.41(1H,m),7.75-7.81(3H,m),8.01(1H,s),8.30-8.43(1H,s),8.35-8.38(1H,m),9.36-9.38(1H,m)。

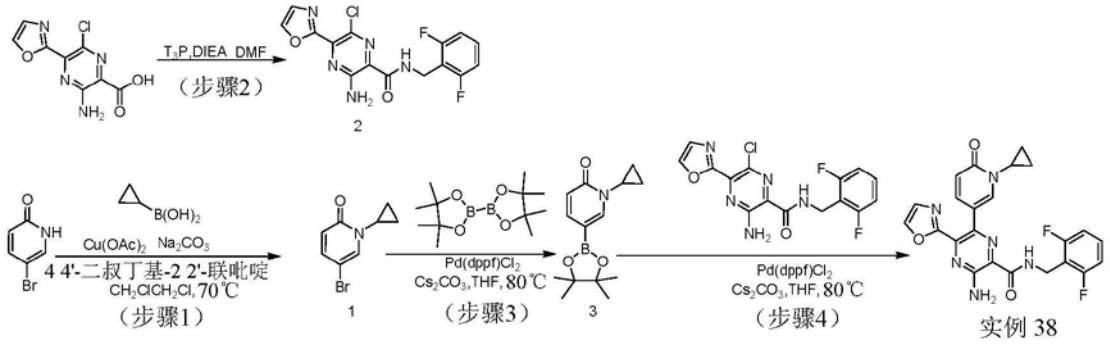
[0615] 使用化合物36中所述的方法制备下表中列出的化合物。

[0616]

实例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^1H NMR
37		440.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.40 (3H, s), 4.60 (2H, d), 6.98 - 7.16 (3H, m), 7.35 - 7.47 (2H, m), 8.07 (2H, s), 8.25 (2H, d), 9.29 (1H, t)。

[0617] 实例38．3-氨基-6-(1-环丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物38)的制备

[0618] 方案31

[0619] 

[0620] 步骤1．5-溴-1-环丙基-1,2-二氢吡啶-2-酮．

[0621] 在室温下在氮气气氛下向5-溴-1,2-二氢吡啶-2-酮(2g,11.49mmol,1当量)、环丙基硼酸(2.0g,23.28mmol,2.03当量)和CU(AcO)$_2$(2.1g,0.01mmol,1当量)于CH_2ClCH_2Cl(50mL)中的混合物中添加Na_2CO_3(2.4g,0.02mmol,2当量)和4 4-二叔丁基-2 2-联吡啶(3.1g,0.01mmol,1当量)。将所得混合物在70℃下在氮气气氛下搅拌12小时。减压去除溶剂。通过硅胶柱色谱纯化残余物,用CH_2Cl_2/MeOH(20:1)洗脱,得到呈白色固体状的5-溴-1-环丙基-1,2-二氢吡啶-2-酮(600mg,24.39％)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=213.9,215.9。^1H NMR:(300MHz,$CDCl_3$)δ0.86(tdd,2H),1.13(m,2H),3.31(tt,1H),6.48(m,1H),7.34(m,2H)。

[0622] 步骤2．3-氨基-6-氯-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺．

[0623] 在室温下向3-氨基-6-氯-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(50mg,0.21mmol,1当量)和1-(2,6-二氟苯基)甲胺(44.6mg,0.31mmol,1.5当量)于DMF(5mL)中的溶液中添加T_3P(132.2mg,0.42mmol,2.00当量)和DIEA(80.6mg,0.62mmol,3当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌2小时并真空浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(120mg,39.47％)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=366.0。^1H NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ4.53(d,2H),7.06(d,2H),7.37(q,1H),7.55(s,1H),7.85(s,2H),8.39(s,1H),9.08(t,1H)。

[0624] 步骤3．1-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮．

[0625] 在室温下在气氛下向5-溴-1-环丙基-1,2-二氢吡啶-2-酮(100mg,0.47mmol,1当量)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧

杂硼杂环戊烷(177.9mg,0.70mmol,1.50当量)于THF(10mL)中的溶液中添加KOAc(137.5mg,1.40mmol,3.00当量)和Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(38.1mg,0.05mmol,0.1当量)。将混合物在80℃下在氮气气氛下搅拌2小时。1-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮于THF(10mL)中的这一所得溶液不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=262.1。

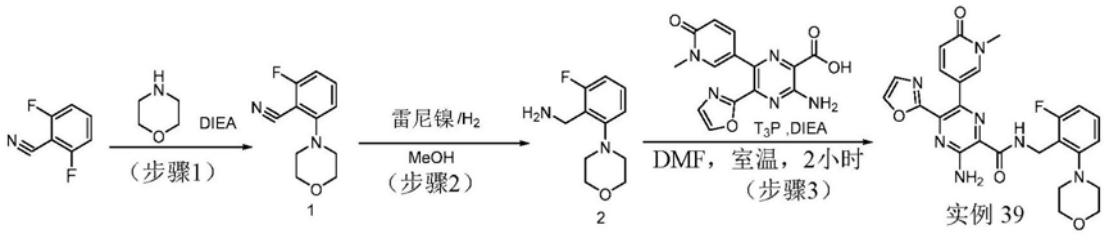
[0626] 步骤4. 3-氨基-6-(1-环丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物38).

[0627] 在氮气气氛下向1-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(100mg,0.38mmol,1当量)于THF(10mL)中的溶液中添加3-氨基-6-氯-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(280.1mg,0.77mmol,2当量)、Cs_2CO_3(249.5mg,0.77mmol,2.00当量)和Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(31.3mg,0.04mmol,0.1当量)。将混合物在80℃下在氮气气氛下搅拌2小时并真空浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-(1-环丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物38)(20mg,11.25%)。

[0628] LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=465.2。^1H NMR:(300MHz,MeOD)δ0.93(dd,2H),1.12(m,2H),2.00(s,1H),4.73(s,2H),6.52(d,1H),7.01(t,2H),7.36(m,1H),7.56(dd,1H),7.84(d,1H),8.08(d,1H)。

[0629] 实例39.3-氨基-N-[[2-氟-6-(吗啉-4-基)苯基]甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物39)的制备

[0630] 方案32

[0631] 

[0632] 步骤1. 2-氟-6-(吗啉-4-基)苯甲腈

[0633] 在室温下向2,6-二氟苯甲腈(1000mg,7.19mmol,1当量)和吗啉(939.5mg,10.78mmol,1.5当量)于DMSO(10mL)中的搅拌混合物中逐份添加DIEA(1858.2mg,14.38mmol,2.00当量)。将所得混合物在80℃下在空气气氛下搅拌2.5小时。用水(200mL)稀释所得混合物。用EtOAc(2×300mL)萃取所得混合物。用水(2×100mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液,得到呈白色固体状的2-氟-6-(吗啉-4-基)苯甲腈(637mg,42.97%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=207.0。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.21-3.28(m,4H),3.85-3.92(m,4H),6.78(dt,J=8.4,4.2Hz,2H),7.47(td,J=8.4,6.6Hz,1H)。

[0634] 步骤2. 1-[2-氟-6-(吗啉-4-基)苯基]甲胺

[0635] 在室温下向2-氟-6-(吗啉-4-基)苯甲腈(200mg,0.97mmol,1当量)于MeOH中的溶液中添加雷尼镍(166.2mg,1.94mmol,2当量)。将所得混合物在室温下在氢气气氛下搅拌1.5小时。过滤所得混合物,用MeOH(2×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到呈白色油状的

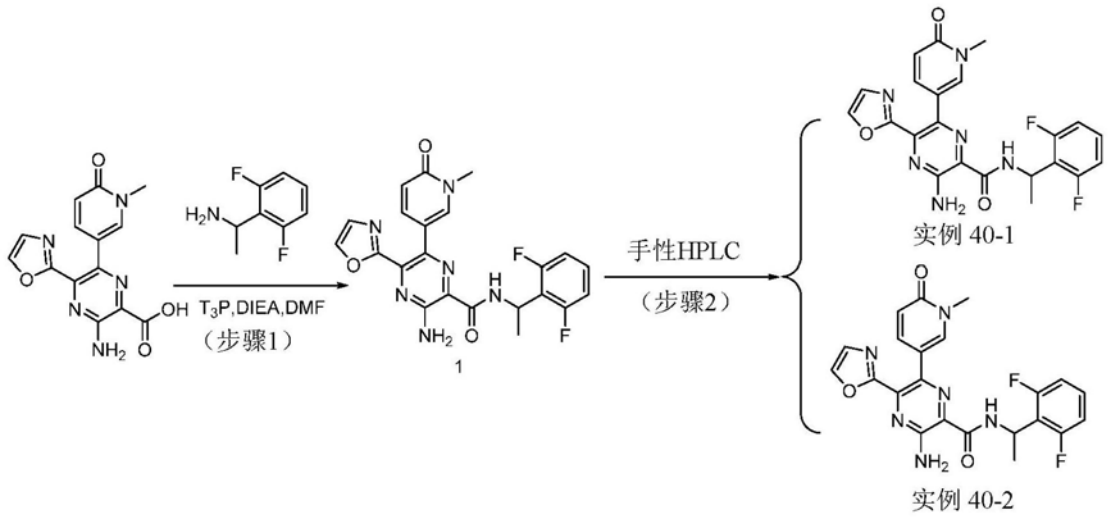
1-[2-氟-6-(吗啉-4-基)苯基]甲胺(150mg,73.56%),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=211.2。

[0636] 步骤3. 3-氨基-N-[[2-氟-6-(吗啉-4-基)苯基]甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物39)

[0637] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(200mg,0.64mmol,1当量)和1-[2-氟-6-(吗啉-4-基)苯基]甲胺(134.2mg,0.64mmol,1当量)于DMF(10mL)中的搅拌混合物中逐份添加T_3P(812.5mg,2.55mmol,4当量)和DIEA(247.5mg,1.92mmol,3当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌2小时。将所得混合物倒入水(30mL)中。通过过滤收集所得固体并用MeOH(10mL)制成浆液。通过过滤收集所得固体并减压干燥,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[[2-氟-6-(吗啉-4-基)苯基]甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物39)(120mg,37.18%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=506.1。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.88(t,J=4.5Hz,4H),3.34(s,3H),3.64(t,J=4.5Hz,4H),4.72(d,J=5.8Hz,2H),6.32(d,J=9.4Hz,1H),7.00(dd,J=9.8,8.4Hz,1H),7.07(d,J=8.1Hz,1H),7.29~7.43(m,3H),7.83(s,2H),7.97(d,J=2.6Hz,1H),8.30(d,J=0.8Hz,1H),9.14(t,J=5.8Hz,1H)。

[0638] 实例40. 3-氨基-N-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物40)的制备

[0639] 方案33

[0640] 

[0641] 步骤1. 3-氨基-N-[1-(2,6-二氟苯基)乙基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺.

[0642] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.32mmol,1当量)、T_3P(242.7mg,0.76mmol,2.39当量)和DIEA(123.8mg,0.96mmol,3当量)于DMF(10mL)中的搅拌混合物中逐份添加1-(2,6-二氟苯基)乙-1-胺(75.3mg,0.48mmol,1.5当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌1小时。将所得混合物倒入水(30mL)中。通过过滤收集所得固体并用MeOH(10mL)制成浆液。通过过滤收集所得固体并真空干燥,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[1-(2,6-二氟苯基)乙

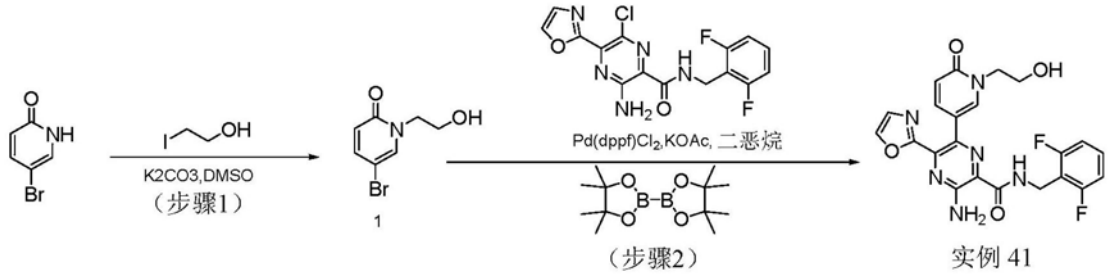
基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(40mg,27.42%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=453.0。

[0643] 步骤2. 3-氨基-N-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物40-1和化合物40-2)

[0644] 通过制备型手性HPLC在为洗脱剂上来纯化外消旋体产物(60mg)。柱:CHIRALPAK IG,20*250mm,5μm;流动相A:Hex:DCM=5:1(10mm NH_3-MEOH)--HPLC,流动相B:EtOH--HPLC;流动速率:16mL/min;梯度:50B到50B于16min内;220/254nm;RT1:10.8;RT2:12.8。这产生呈黄色固体状的3-氨基-N-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体1)(化合物40-1)(15mg)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=453。^{1}H NMR:(400MHz,MeOD)δ1.62(d,3H),3.64(s,3H),5.68(q,1H),6.53(m,1H),7.00(m,2H),7.32(m,2H),7.49(dd,1H),7.93(d,1H),8.03(d,1H)。手性:tR=1.967min。和呈黄色固体状的3-氨基-N-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体2)(化合物40-2)(15mg)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=453.2。^{1}H NMR:(400MHz,MeOD)δ1.62(d,3H),3.64(s,3H),5.68(q,1H),6.53(dd,1H),6.99(m,2H),7.32(m,2H),7.50(dd,1H),7.93(d,1H),8.03(d,1H)。手性:tR=2.500min,混合型手性:tR=1.981min,2.480min。

[0645] 实例41. 3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-(2-羟乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物41)的制备

[0646] 方案34

[0647] 

[0648] 步骤1. 5-溴-1-(2-羟乙基)吡啶-2(1H)-酮

[0649] 在室温下向50-mL圆底中的5-溴-1,2-二氢吡啶-2-酮(2g,11.49mmol,1当量)、2-碘乙-1-醇(4.0g,22.98mmol,1.999当量)于DMSO(30mL)中的混合物中添加K_2CO_3(4.8g,34.47mmol,2.999当量)。将所得混合物在室温下搅拌16小时。随后通过添加50mL水来淬灭反应。用3×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液并合并有机层。用3×50mL饱和NaCl洗涤所得有机层。经无水硫酸钠干燥经合并的有机层,过滤并真空浓缩。将残余物与乙酸乙酯/石油醚(1:2)一起施用于硅胶柱上,,得到330mg(12%)呈白色固体状的5-溴-1-(2-羟乙基)-1,2-二氢吡啶-2-酮。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=218.1。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ3.93(2H,s),4.08(2H,s),4.41-4.53(1H,m),6.49(1H,d),7.66-7.69(2H,m)

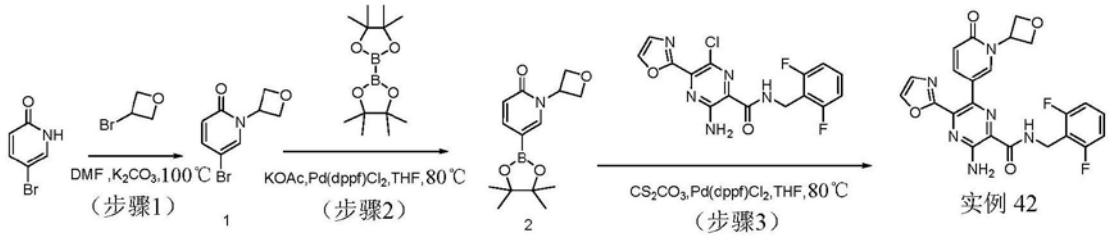
[0650] 步骤2. 3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-(2-羟乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物41)

[0651] 在50-mL圆底烧瓶中放置5-溴-1-(2-羟乙基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(298.1mg,1.37mmol,5当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(416.6mg,1.64mmol,6当量)、Pd(dppf)Cl_2(120.0mg,

0.16mmol,0.60当量)、KOAc(80.5mg,0.82mmol,3当量)、二噁烷(15mL)。将所得溶液在80℃下在油浴中搅拌2小时。所得混合物直接用于下一步骤。向这一混合物中添加3-氨基-6-氯-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(100mg,0.27mmol,1当量)、Pd(dppf)Cl_2(100.0mg,0.14mmol,0.5当量)、K_3PO_4(348.2mg,1.64mmol,6.00当量)、二噁烷(15mL)和水(10mL)。使所得溶液在搅拌下在N_2气氛下在80℃下在油浴中再反应16小时。浓缩所得混合物。用3×30mL乙酸乙酯萃取所得溶液。浓缩有机层。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep C18 OBD柱,5μm,30*150mm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:18%B到42%B于7min内;254,220nm;Rt:6.42min)来纯化粗产物。这产生呈黄色固体状的3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-6-[1-(2-羟乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物41)(20mg,15.3%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=469.2。^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ3.61-3.63(2H,m),3.91-3.94(2H,m),4.60(2H,d),4.86-4.89(2H,m),6.32-6.35(1H,m),7.04-7.12(2H,m),7.34-7.39(3H,m),7.40-7.41(2H,m),7.45-7.48(1H,m),8.28(1H,s),9.09-9.11(1H,m)。

[0652] 实例42. 3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-6-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物42)的制备

[0653] 方案35

[0654] 

[0655] 步骤1. 5-溴-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

[0656] 在室温下在空气气氛下向5-溴-1,2-二氢吡啶-2-酮(200mg,1.15mmol,1当量)和3-溴氧杂环丁烷(629.8mg,4.60mmol,4当量)于DMF(10mL)中的搅拌混合物中逐份添加K_2CO_3(476.6mg,3.45mmol,3当量)。将所得混合物在100℃下在空气气氛下搅拌3小时。将所得混合物倒入水中。用CH_2Cl_2(2×100mL)萃取所得混合物。用水(1×30mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱纯化残余物,用PE/EtOAc(10:1)洗脱,得到呈白色固体状的5-溴-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(120mg,45.38%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=230.0。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.66-4.74(m,2H),4.96(ddd,J=7.3,6.2,1.0Hz,2H),5.55(tt,J=6.3,5.3Hz,1H),6.71(dd,J=8.8,0.7Hz,1H),7.67(dd,J=8.7,2.5Hz,1H),8.11(dd,J=2.6,0.7Hz,1H)。

[0657] 步骤2. 1-(氧杂环丁烷-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮

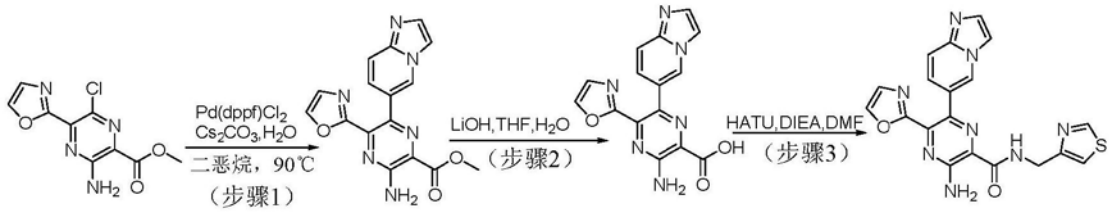
[0658] 在室温下在氮气气氛下向5-溴-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(230mg,1.00mmol,1当量)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(507.7mg,2.00mmol,2当量)于THF(7mL)的搅拌混合物中逐份添加KOAc(294.3mg,3.00mmol,3当量)和Pd(dppf)Cl_2(146.3mg,0.20mmol,0.2当量)。将所得混合物在80℃下在氮气气氛下搅拌3小时。所得混合物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=278.2。

[0659] 步骤3. 3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-6-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物42)

[0660] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(200mg,0.55mmol,1当量)和1-(氧杂环丁烷-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(151.6mg,0.55mmol,1当量)于THF(20mL)中的搅拌溶液/混合物中逐份添加Pd(dppf)Cl_2(80.0mg,0.11mmol,0.20当量)和Cs_2CO_3(534.5mg,1.64mmol,3.00当量)。将所得混合物在80℃下在氮气气氛下搅拌3小时。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30～150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3 H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:25%B到50%B于7min内;254/220nm;Rt:5.20min)来纯化粗产物,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-6-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]吡嗪-2-甲酰胺(5mg,1.90%)(化合物42)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=481.2。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ4.58(d,J=5.8Hz,2H),4.66(t,J=7.0Hz,2H),4.83(t,J=7.4Hz,2H),5.56(p,J=7.3Hz,1H),6.37(d,J=9.4Hz,1H),7.07(t,J=8.0Hz,2H),7.28～7.45(m,2H),7.60(dd,J=9.4,2.5Hz,1H),7.75(s,2H),7.96(d,J=2.5Hz,1H),8.29(d,J=0.8Hz,1H),9.11(t,J=5.9Hz,1H)。

[0661] 实例45. 3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物45)的制备

[0662] 方案36

[0663] 

实例 45

[0664] 步骤1. 3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[0665] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(1200mg,4.71mmol,1当量)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑[1,2-a]吡啶(1725.6mg,7.07mmol,1.50当量)于二噁烷(20mL)和水(2mL)中的搅拌混合物中逐份添加Pd(dppf)Cl_2(689.7mg,0.94mmol,0.2当量)和Cs_2CO_3(3071.0mg,9.43mmol,2当量)。将所得混合物在90℃下搅拌过夜。使混合物冷却到室温。过滤所得混合物,用DCM(3×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱纯化残余物,用CH_2Cl_2/MeOH(50:1)洗脱,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(1200mg,75.71%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=337。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ3.9(3H,s),7.1(1H,dd,J=9.4,1.8Hz),7.4(1H,s),7.5(1H,d,J=9.3Hz),7.6(1H,d,J=1.2Hz),7.7(2H,s),8.0(1H,s),8.3(1H,s),8.7(1H,t,J=1.4Hz)

[0666] 步骤2. 3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸

[0667] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-

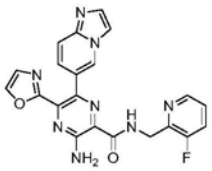
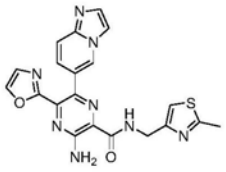
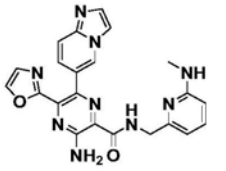
基)吡嗪-2-甲酸甲酯(2.5g,7.4mmol,1当量)于THF(30mL)中的搅拌溶液中逐份添加LiOH(0.2g,8.4mmol,1.12当量)和H_2O(5mL)。将所得混合物在室温下再搅拌4小时并用1N HCl水溶液酸化到PH=6,通过过滤收集所得固体并真空干燥,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(2g,83.5%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=323.2。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ3.9(3H,s),7.1(1H,dd,J=9.4,1.8Hz),7.4(1H,s),7.5(1H,d,J=9.3Hz),7.6(1H,d,J=1.2Hz),7.7(2H,s),8.0(1H,s),8.3(1H,s),8.7(1H,t,J=1.4Hz)。

[0668] 步骤3. 3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物45)

[0669] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.31mmol,1当量)和1-(1,3-噻唑-4-基)甲胺(70.9mg,0.6mmol,2.0当量)于DMF(3mL)中的搅拌混合物中逐份添加HATU(471.9mg,1.2mmol,4.0当量)和DIEA(160.4mg,1.2mmol,4.0当量)。将所得混合物在室温下再搅拌60min。将所得混合物倒入水(30mL)中,通过过滤收集所得固体并用MeOH(16mL)制成浆液,通过过滤收集所得固体并真空干燥,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物45)(43mg,32.8%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=419.2。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ2.6(3H,s),4.6(2H,d,J=6.2Hz),7.2(1H,s),7.3-7.4(2H,m),7.6(1H,d,J=9.3Hz),7.8(1H,s),8.0(1H,s),8.0(1H,s),8.3(1H,s),8.9(1H,s),9.3(1H,t,J=6.1Hz)。

[0670] 使用化合物45中所述的方法制备下表中列出的化合物。

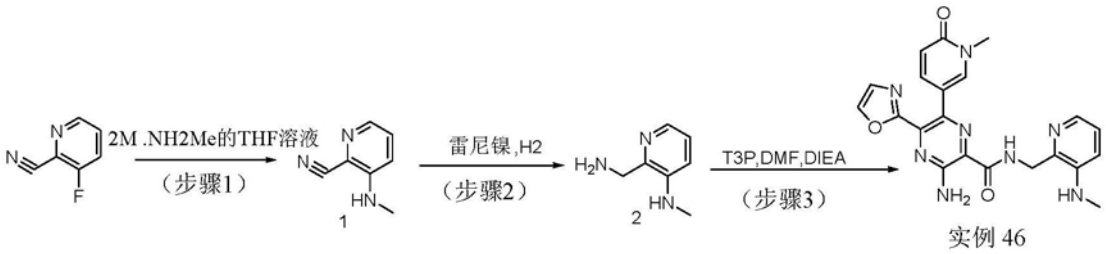
[0671]

实例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^{1}H NMR
43		431.2	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 4.7 - 4.7 (2H, m), 7.2 (1H, dd, J = 9.4, 1.8 Hz), 7.4 - 7.4 (2H, m), 7.5 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.6 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.7 (1H, ddd, J = 10.1, 8.4, 1.3 Hz), 7.8 - 8.0 (2H, m), 8.3 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.4 (1H, dt, J = 4.7, 1.5 Hz), 8.8 (1H, dd, J = 1.8, 1.0 Hz), 9.3 (1H, t, J = 5.9 Hz)
44		433.2	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.6 (3H, s), 4.6 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.2 (1H, s), 7.3 - 7.4 (2H, m), 7.6 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.8 (1H, s), 8.0 (1H, s), 8.0 (1H, s), 8.3 (1H, s), 8.9 (1H, s), 9.3 (1H, t, J = 6.1 Hz)
99		442.3	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.6 (3H, d, J = 4.8 Hz), 4.4 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.3 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.4 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.2 (1H, dd, J = 9.3, 1.8 Hz), 7.3 - 7.4 (2H, m), 7.5 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.6 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.9 (2H, s), 8.3 (1H, s), 8.8 (1H, s), 9.4 (1H, t, J = 5.7 Hz)。

[0672]

[0673] 实例46. 3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-((3-(甲氨基)吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物46)的制备

[0674] 方案37

[0675] 

[0676] 步骤1. 2-氰基-3-(甲氨基)吡啶(3-(methylamino)picolinonitrile)

[0677] 在室温下向3-氟吡啶-2-甲腈(500mg,4.09mmol,1当量)于THF(20mL)中的溶液中添加甲胺(190.8mg,6.14mmol,1.50当量)。将所得混合物在50℃下搅拌3小时。通过在室温下添加水(10mL)来淬灭反应。通过过滤收集沉淀固体并减压干燥,得到呈白色固体状的3-(甲氨基)吡啶-2-甲腈(300mg,55.02%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=134.0。

[0678] 步骤2. 2-(氨甲基)-N-甲基吡啶-3-胺

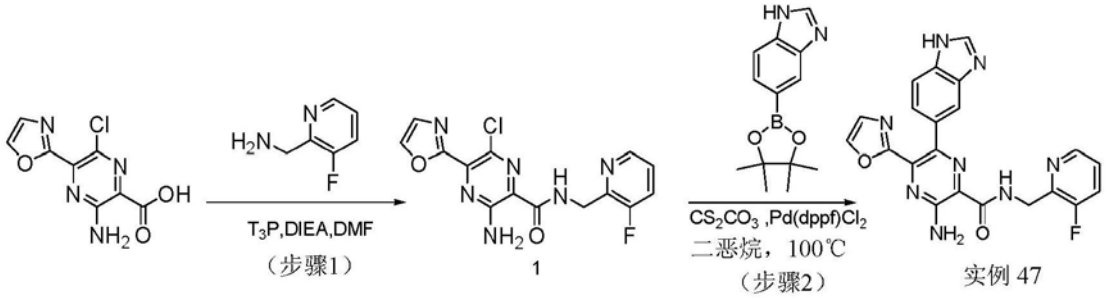
[0679] 在室温下在氮气气氛下向3-(甲氨基)吡啶-2-甲腈(100mg,0.75mmol,1当量)于THF(15mL)中的搅拌溶液中逐份添加雷尼镍(128.7mg,1.50mmol,2.00当量)。将所得混合物在室温下在氢气气氛下搅拌5小时。过滤所得混合物,用MeOH(20mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到呈棕色半固体状的2-(氨甲基)-N-甲基吡啶-3-胺(90mg,87.35%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=138.0。

[0680] 步骤3. 3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-((3-(甲氨基)吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物46)

[0681] 在室温下向3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(70mg,0.22mmol,1当量)和2-(氨甲基)-N-甲基吡啶-3-胺(36.8mg,0.27mmol,1.20当量)于DMF(10mL)中的搅拌混合物中逐份添加DIEA(86.6mg,0.67mmol,3当量)和T_3P(142.2mg,0.45mmol,2当量)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。在室温下用水(40mL)淬灭反应。通过过滤收集沉淀固体并用水(10mL)洗涤。产物溶解度较差并通过用DMF(5mL)湿磨来纯化。通过过滤收集所得黄色固体,用甲醇(10mL)洗涤并在红外光下干燥,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-[[3-(甲氨基)吡啶-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物46)(20mg,19.46%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=433.2,^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.74(d,J=4.5Hz,3H),3.47(s,3H),4.46(d,J=5.3Hz,2H),5.68(d,J=5.0Hz,1H),6.33(d,J=9.4Hz,1H),6.88(d,J=7.9Hz,1H),7.13(dd,J=8.0,4.8Hz,1H),7.30-7.47(m,2H),7.69-7.90(m,3H),8.01(d,J=2.6Hz,1H),8.29(s,1H),9.40(d,J=5.4Hz,1H)。

[0682] 实例47. 3-氨基-6-(1H-1,3-苯并二唑-5-基)-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物47)的制备

[0683] 方案38

[0684] 

[0685] 步骤1. 3-氨基-6-氯-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

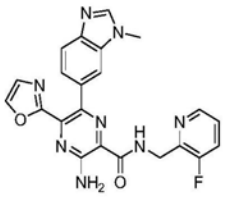
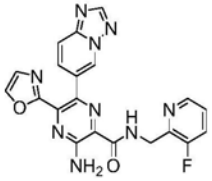
[0686] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-氯-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(2000mg,8.31mmol,1当量)和1-(3-氟吡啶-2-基)甲胺(1572.7mg,12.47mmol,1.5当量)于DMF(20mL)中的搅拌混合物中逐份添加DIEA(4297.4mg,33.25mmol,4当量)和T_3P(10579.6mg,33.25mmol,4当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌1小时。将所得混合物倒入水中。通过过滤收集所得固体并在红外灯下干燥,得到呈黄绿色固体状的3-氨基-6-氯-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(2.2g,75.89%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=349.1。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.68(dd,J=5.7,1.7Hz,2H),7.43(dt,J=8.6,4.4Hz,1H),7.59(s,1H),7.73(ddd,J=10.0,8.4,1.3Hz,1H),7.92(s,2H),8.38～8.46(m,2H),9.17(t,J=5.7Hz,1H)。

[0687] 步骤2. 3-氨基-6-(1H-1,3-苯并二唑-5-基)-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物47).

[0688] 在N_2下向3-氨基-6-氯-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(100mg,0.29mmol,1当量)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-1,3-苯并二唑(140.0mg,0.57mmol,2当量)于1,4-二噁烷(10mL)和H_2O(1mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(186.9mg,0.57mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl_2(21.0mg,0.03mmol,0.1当量)。将所得混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌24小时并真空浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:21%B到31%B于7min内;254/220nm;Rt:6.45min)来纯化粗产物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-(1H-1,3-苯并二唑-5-基)-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物47)(12mg,16.20%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=431.1。^1H NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ4.73(m,2H),7.23(dd,1H),7.34(s,1H),7.41(dt,1H),7.55(d,1H),7.72(m,4H),8.19(s,1H),8.30(s,1H),8.38(dt,1H),9.31(t,1H),13.12(s,1H)。

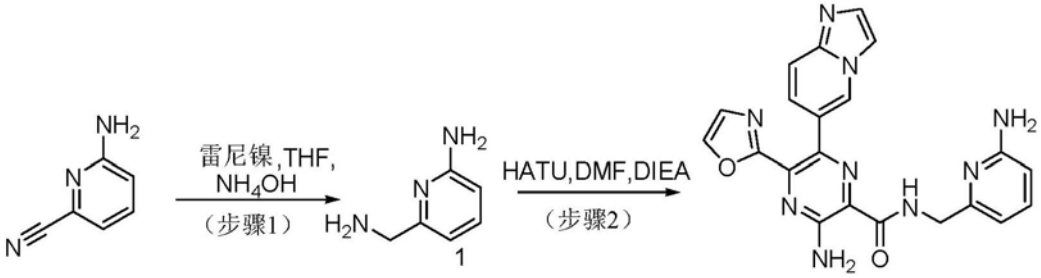
[0689] 使用化合物47中所述的方法制备下表中列出的化合物。

[0690]

实例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^1H NMR
51		445.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.82 (s, 3H), 4.77 ~ 4.71 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.41 (dt, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.55~ 7.65 (m, 2H), 7.73 (ddd, J = 10.1, 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 8.21 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 8.38 (dt, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 9.31 (t, J = 5.8 Hz, 1H)。
100		432.2	^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.69 (dd, J = 6.0, 1.7 Hz, 2H), 7.30 - 7.43 (m, 2H), 7.60 - 7.73 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 9.3, 0.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.35 (dt, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.29 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 9.40 (t, J = 6.0 Hz, 1H)。

[0691] 实例48．5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(4-氟苯基)-N4-(2-((3-氟吡啶-2-基)氨基)乙基)嘧啶-2,4-二胺(化合物48)的制备

[0692] 方案39

[0693] 

[0694] 步骤1．6-(氨甲基)吡啶-2-胺

[0695] 在室温下向6-氨基吡啶-2-甲腈(100mg,0.8mmol,1当量)和雷尼镍(21.6mg,0.3mmol,0.3当量)于THF(10mL)的混合物中逐滴添加NH_4OH(1mL)。在室温下在氢气气氛下将所得混合物再搅拌40min。过滤所得混合物并减压浓缩滤液,得到呈浅棕色油状的6-(氨甲基)吡啶-2-胺(80mg,77.4%),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=124.3。

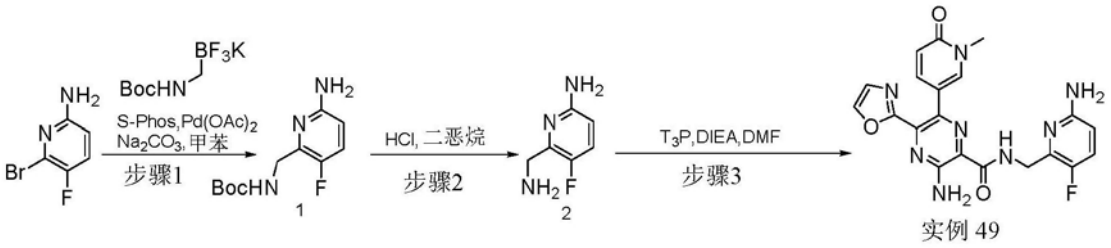
[0696] 步骤2．3-氨基-N-[(6-氨基吡啶-2-基)甲基]-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物48)

[0697] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.3mmol,1当量)和6-(氨甲基)吡啶-2-胺(76.4mg,0.6mmol,2.0当量)于DMF(3mL)中的搅拌溶液/混合物中逐滴/逐份添加HATU(471.9mg,1.2mmol,4.0当量)和DIEA(160.4mg,1.2mmol,4.0当量)。将所得混合物在室温下再搅拌30min。将所得混合物逐滴于水中。过滤所得混合物,用水(3×10mL)洗涤滤饼。从DCM/MeOH(5:1 6mL)中再结晶粗产物,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(6-氨基吡啶-2-基)甲基]-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物48)(89mg,66.1%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=428.1。^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ4.4(2H,d,J=6.1Hz),5.9(2H,d,J=6.0Hz),6.3(1H,d,J=8.1Hz),6.4(1H,d,J=7.2Hz),7.2(1H,dd,J=9.4,1.8Hz),7.3(1H,t,J=7.8Hz),7.4

(1H,s),7.5(1H,d,J＝9.4Hz),7.6(1H,d,J＝1.3Hz),7.9(3H,s),8.3(1H,s),8.8(1H,t,J＝1.4Hz),9.3(1H,t,J＝6.2Hz)

[0698] 实例49. 3-氨基-N-((6-氨基-3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物49)的制备

[0699] 方案40

[0700] 

实例 49

[0701] 步骤1.(6-氨基-3-氟吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯

[0702] 在室温下在氮气气氛下向6-溴-5-氟吡啶-2-胺(19mg,0.10mmol,1当量)、Na_2CO_3(42.2mg,0.40mmol,4当量)和叔丁基N-[(三氟甲硼烷基)甲基]氨基甲酸钾(70.7mg,0.30mmol,3当量)于甲苯(20mL)和水(3mL)中的搅拌混合物中逐份添加2-双环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(S-Phos)(12.3mg,0.03mmol,0.3当量)和$Pd(AcO)_2$(6.7mg,0.03mmol,0.3当量)。将所得混合物在100℃下在氮气气氛下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 30:1)来纯化残余物,得到呈棕色固体状的N-[(6-氨基-3-氟吡啶-2-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(130mg,41.17%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝242.1。

[0703] 步骤2. 6-(氨甲基)-5-氟吡啶-2-胺

[0704] 在室温下向N-[(6-氨基-3-氟吡啶-2-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(120mg,0.50mmol,1当量)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加于1,4-二噁烷(362.7mg,9.95mmol,20当量)中的HCl(气体)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌3小时。浓缩所得混合物,得到呈灰白色固体状的6-(氨甲基)-5-氟吡啶-2-胺(100mg,142.44%),其不经纯化即用于下一步骤。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ3.98(d,J＝5.8Hz,2H),6.64(dd,J＝9.1,3.3Hz,1H),7.53(t,J＝9.1Hz,1H)。

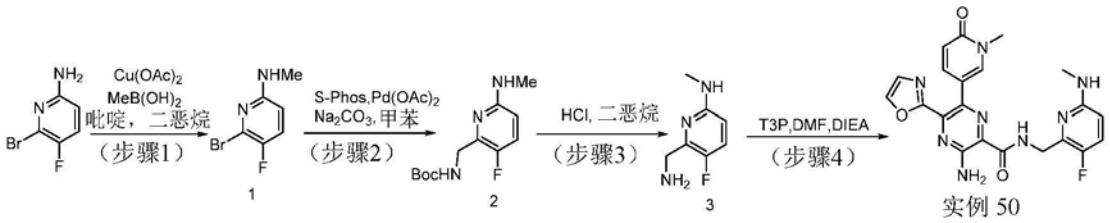
[0705] 步骤3. 3-氨基-N-((6-氨基-3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物49)

[0706] 在室温下向3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(90mg,0.29mmol,1当量)、6-(氨甲基)-5-氟吡啶-2-胺(61.2mg,0.43mmol,1.51当量)和DIEA(149.3mg,1.15mmol,4.02当量)于DMF(10mL)中的搅拌混合物中逐滴添加T_3P(182.8mg,0.57mmol,2.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。通过在室温下添加水(40mL)来淬灭反应。通过过滤收集沉淀固体并用甲醇(20mL)洗涤,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(6-氨基-3-氟吡啶-2-基)甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物49)(30mg,15.95%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝437.2。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ3.48(s,3H),4.50(dd,J＝5.8,2.1Hz,2H),5.85(s,2H),6.20-6.47(m,2H),7.20-7.49(m,3H),7.81(s,2H),8.05(d,J＝2.6Hz,1H),8.31(d,J＝0.8Hz,1H),9.09(t,J＝5.8Hz,1H)。

[0707] 实例50. 3-氨基-N-[[3-氟-6-(甲氨基)吡啶-2-基]甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,

6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物50)的制备

[0708] 方案41

[0709] 

[0710] 步骤1. 6-溴-5-氟-N-甲基吡啶-2-胺

[0711] 在室温下在空气气氛下向(乙酰氧基)乙酸铜(1.64g,9.03mmol,2.5当量)和甲基硼酸(540.6mg,9.03mmol,2.5当量)于二噁烷(30mL)中的搅拌混合物中逐份添加吡啶(1g,12.64mmol,3.5当量)和6-溴-5-氟吡啶-2-胺(690mg,3.61mmol,1当量)。将所得混合物在100℃下在空气气氛下搅拌3小时。过滤所得混合物,用DCM(2×30mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。通过制备型TLC(PE/EtOAc 4:1)来纯化残余物,得到呈棕色固体状的6-溴-5-氟-N-甲基吡啶-2-胺(120mg,16.20%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=205.1,207.1。

[0712] 步骤2.(3-氟-6-(甲氨基)吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯

[0713] 在室温下在氮气气氛下向叔丁基N-[(三氟甲硼烷基)甲基]氨基甲酸钾(346.9mg,1.46mmol,3当量)和6-溴-5-氟-N-甲基吡啶-2-胺(100mg,0.49mmol,1当量)于甲苯(20mL)和水(3mL)中的搅拌混合物中逐份添加S-Phos(60.1mg,0.15mmol,0.3当量)、$Pd(AcO)_2$(32.9mg,0.15mmol,0.3当量)和Na_2CO_3(206.8mg,1.95mmol,4.00当量)。将所得混合物在95℃下在氮气气氛下搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 30:1)来纯化残余物,得到呈棕色固体状的N-[[3-氟-6-(甲氨基)吡啶-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(90mg,72.28%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=256.3。

[0714] 步骤3. 6-(氨甲基)-5-氟-N-甲基吡啶-2-胺

[0715] 在室温下向N-[[3-氟-6-(甲氨基)吡啶-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.31mmol,1当量)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加HCl(6m)(228.9mg,6.28mmol,20.03当量)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩,得到呈灰白色固体状的6-(氨甲基)-5-氟-N-甲基吡啶-2-胺(45mg,98.71%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ,2.82(d,J=2.5Hz,3H),4.02(dd,J=5.9,2.2Hz,2H),6.49(d,J=9.6Hz,1H),7.40(t,J=8.3Hz,1H)。

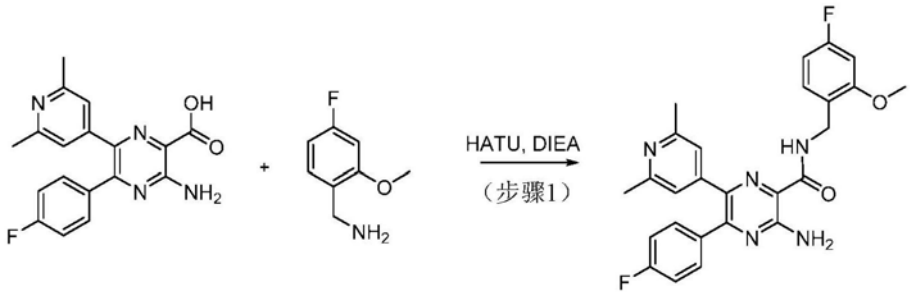
[0716] 步骤4. 3-氨基-N-((3-氟-6-(甲氨基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物50)

[0717] 在室温下向3-氨基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(70mg,0.22mmol,1当量)和6-(氨甲基)-5-氟-N-甲基吡啶-2-胺(38.1mg,0.25mmol,1.10当量)于DMF(10mL)中的搅拌混合物中逐滴添加DIEA(86.6mg,0.67mmol,3当量)和(3H3)膦(17.9mg,0.45mmol,2.00当量)50%的EA溶液。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌3小时。在室温下用水淬灭反应。通过过滤收集沉淀固体并用MeOH(20mL)洗涤,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[[3-氟-6-(甲氨基)吡啶-2-基]甲基]-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物50)(25mg,24.59%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=451.2。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.63(d,J=4.7Hz,3H),3.43(s,3H),4.51(dd,J=5.3,2.1Hz,2H),6.21-6.42(m,2H),6.49(p,J=4.5,4.0Hz,1H),7.22-

7.46(m,3H),7.82(s,2H),7.95(d,J＝2.6Hz,1H),8.28(d,J＝0.8Hz,1H),9.21(t,J＝5.2Hz,1H)。

[0718] 实例52. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(4-氟-2-甲氧基苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物52)的制备

[0719] 方案42

[0720] 

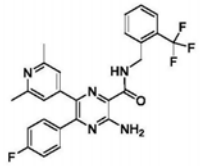
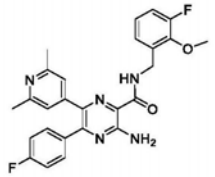
实例 52

[0721] 步骤1. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(4-氟-2-甲氧基苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物52)的制备

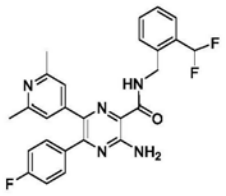
[0722] 在20℃下向3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸(0.05g,0.15mmol)、(4-氟-2-甲氧基苯基)甲胺(0.03g,0.22mmol)于DMF(5mL)中的混合物添加DIEA(0.06g,0.44mmol)和HATU(0.06g,0.15mmol)。随后将混合物在这一温度下搅拌1小时。LCMS显示反应完成。随后浓缩混合物并将残余物倒入水中,并随后用EA(2×25mL)萃取。随后用rp-c18纯化有机溶液,加以浓缩,得到呈白色固体状的产物3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(4-氟-2-甲氧基苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物52)(0.04g,产率:56.9%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝476.1。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 2.3(s,6H),3.9(s,3H),4.5(d,J＝6.3Hz,2H),6.7(td,J＝8.4,2.4Hz,1H),6.9(d,J＝11.2Hz,1H),7.0(s,2H),7.2-7.2(m,3H),7.4(dd,J＝8.8,5.7Hz,2H),9.1(t,J＝6.3Hz,1H)。

[0723] 使用化合物52中所述的方法制备下表中列出的化合物。

[0724]

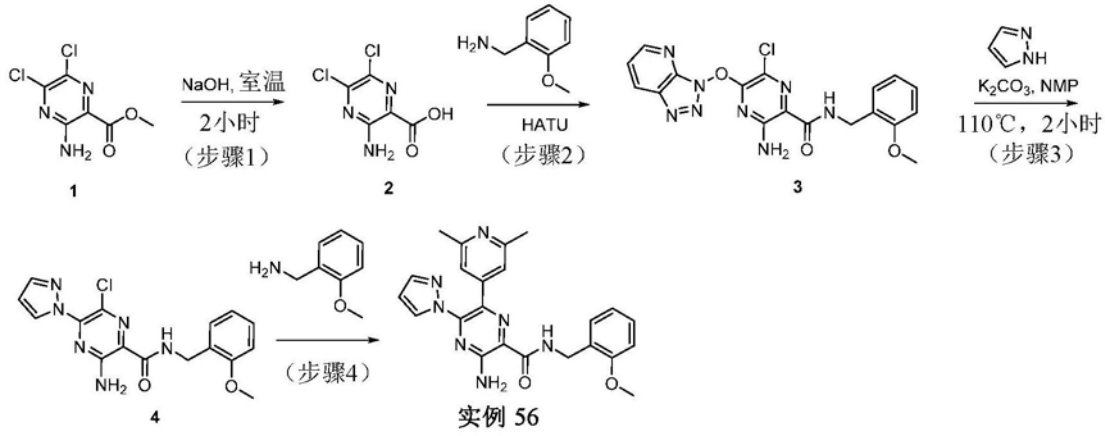
实例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^{1}H NMR
53		496.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.3 (s, 6H), 4.7 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.0 (s, 2H), 7.2 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.4 - 7.5 (m, 4H), 7.7 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 9.3 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H)
54		478.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.3 (s, 6H), 3.9 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 4.6 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.0 (s, 2H), 7.0 - 7.1 (m, 2H), 7.1 - 7.2 (m, 1H), 7.2 (t, *J* = 8.8 Hz, 3H), 7.4 (dd, *J* = 8.8, 5.7 Hz, 3H), 9.2 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H)

[0725]

55		476.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.3 (s, 6H), 4.7 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.0 (s, 2H), 7.1 - 7.3 (m, 2H), 7.4 - 7.5 (m, 5H), 7.5 - 7.5 (m, 1H), 7.6 (d, *J* = 7.6 Hz,1H), 7.7 - 7.9 (m, 1H), 9.3 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H)

[0726] 实例56．3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物56)的制备

[0727] 方案43

[0728] 

[0729] 步骤1．3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲酸的制备

[0730] 在25℃下向3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(3.6g,16.29mmol)于MeOH(20mL)中的搅拌溶液中添加NaOH(1.3g,32.58mmol)。随后将混合物在这一温度下搅拌16小时。LCMS显示反应完成。随后浓缩混合物并将残余物倒入水中,并随后用EA(2×25mL)萃取。随后浓缩有机溶液,得到呈黄色固体状的粗产物3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲酸(2.6g,产率:77.1%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=208.1。

[0731] 步骤2．5-((3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)氧基)-3-氨基-6-氯-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺的制备

[0732] 在20℃下向3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲酸(2.5g,12.08mmol)、(2-甲氧基苯基)甲胺(1.99g,14.5mmol)于DMF(20mL)中的混合物中添加DIEA(4.67g,36.24mmol)和HATU(4.59g,12.08mmol)。随后将混合物在这一温度下搅拌1小时。LCMS显示反应完成。随后浓缩混合物并将残余物倒入水中,并随后用EA(2×25mL)萃取。随后用硅胶色谱纯化有机溶液并浓缩,得到呈白色固体状的产物5-((3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)氧基)-3-氨基-6-氯-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺(5g,产率:97.1%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=427.2。

[0733] 步骤3．3-氨基-6-氯-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的制备

[0734] 在110℃下向5-((3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)氧基)-3-氨基-6-氯-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺(0.2g,0.47mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加1H-吡唑(0.05g,0.7mmol)和K_2CO_3(0.33g,2.35mmol)。随后将混合物在110℃下搅拌3小时。LCMS显示反应完成。随后浓缩混合物并将残余物倒入水中,并随后用EA(2×25mL)萃取。随后用硅

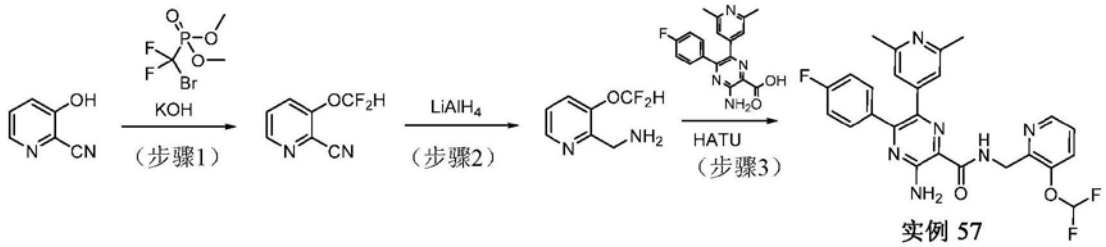
胶色谱纯化有机溶液并浓缩，得到呈白色固体状的产物3-氨基-6-氯-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(0.14g，产率：83.3％)。LCMS:m/z(ESI)，$[M+H]^+$＝359.1。

[0735] 步骤4. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物56)的制备

[0736] 在120℃下向3-氨基-6-氯-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(0.07g，0.2mmol)、(2-甲氧基苯基)甲胺(0.07g，0.29mmol)于二噁烷(10mL)的混合物中添加K_3PO_4(0.12g，0.59mmol)和Pd_2dba_3(0.02g，0.02mmol)。随后将混合物在这一温度下搅拌0.5小时。.LCMS显示反应完成。随后浓缩混合物并将残余物倒入水中，并随后用EA(2×25mL)萃取。随后浓缩有机溶液并用rp-c18纯化，得到呈白色固体状的产物3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物56)(0.017g，产率：20.3％)。LCMS:m/z(ESI)，$[M+H]^+$＝429.5。^1H NMR(500MHz，DMSO-d6)δppm 2.3(s,6H)，2.7-2.8(m,2H)，3.5(br d,J＝6.0Hz,2H)，3.7(s,3H)，5.6-5.7(m,1H)，6.3(br s,2H)，6.6(s,2H)6.7-6.9(m,3H)，7.0(br t,J＝8.7Hz,2H)，7.2(br t,J＝7.1Hz,3H)。

[0737] 实例57. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物57)的制备

[0738] 方案44

[0739] 

[0740] 步骤1. 2-氰基-3-(二氟甲氧基)吡啶的制备

[0741] 在-78℃下向2-氰基-3-羟基吡啶(2.2g，18.33mmol)于ACN(10mL)和水中的搅拌溶液中添加二甲基(溴二氟甲基)膦酸酯(8.72g，36.66mmol)和KOH(3.08g，54.99mmol)。随后将混合物在-78℃下搅拌16小时。LCMS显示反应完成。添加水并用EA萃取，并加以浓缩，得到深色油状物2-氰基-3-(二氟甲氧基)吡啶。LCMS:m/z(ESI)，$[M+H]^+$＝171.4。

[0742] 步骤2.(3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲胺的制备

[0743] 在0℃下向2-氰基-3-(二氟甲氧基)吡啶(1.5g，8.82mmol)于THF(20mL)中的搅拌溶液中添加$LiAlH_4$(0.5g，13.23mmol)。随后将混合物在0℃下搅拌1小时。LCMS显示所需产物。添加水并用EA萃取。浓缩得到黄色油状物。LCMS:m/z(ESI)，$[M+H]^+$＝175.1。

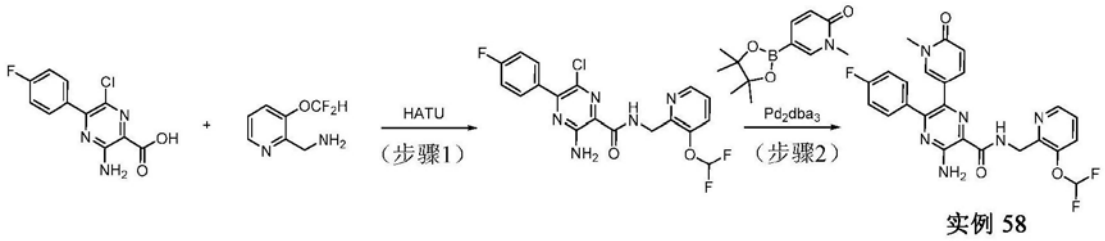
[0744] 步骤3. 3-氨基-N-((3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物57)的制备

[0745] 在20℃下向3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸(0.03g，0.09mmol)、(3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲胺(0.02g，0.13mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加DIEA(0.03g，0.27mmol)和HATU(0.03g，0.09mmol)。随后将混合物在这一温度下搅拌1小时。LCMS显示反应完成。随后浓缩混合物并将残余物倒入水中，并随后用EA(2×25mL)萃取。随后用rp-c18纯化有机溶液，加以浓缩得到呈白色固体状的产物3-氨基-N-

((3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物57)(0.03g,产率:68.4%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=495.6。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 2.3(s,6H),4.7(d,J=6.0Hz,2H),7.0(s,2H),7.2-7.3(m,3H),7.3-7.5(m,4H),7.7(d,J=8.5Hz,1H),8.4(d,J=3.5Hz,1H),9.2(t,J=5.7Hz,1H)。

[0746] 实例58. 3-氨基-N-((3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物58)的制备

[0747] 方案45

[0748] 

实例 58

[0749] 步骤1. 3-氨基-6-氯-N-((3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺的制备

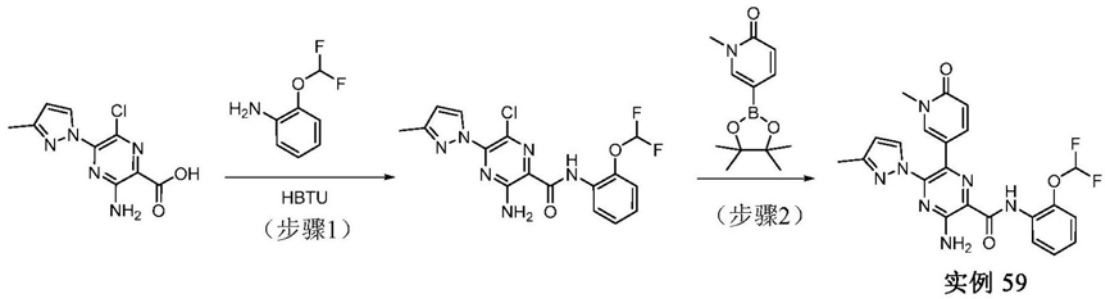
[0750] 在20℃下向3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸(0.12g,0.45mmol)、(3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲胺(0.08g,0.45mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加DIEA(0.17g,1.35mmol)和HATU(0.17g,0.45mmol)。随后将混合物在这一温度下搅拌1小时。LCMS显示反应完成。随后浓缩混合物并将残余物倒入水中,并随后用EA(2×25mL)萃取。随后用rp-c18纯化有机溶液,加以浓缩得到呈白色固体状的产物3-氨基-6-氯-N-((3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(0.07g,产率:36.8%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=424.2。

[0751] 步骤2. 3-氨基-N-((3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物58)的制备

[0752] 在120℃下向3-氨基-6-氯-N-((3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(0.06g,0.14mmol)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(0.05g,0.21mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物中添加K_3PO_4(0.09g,0.43mmol)和Pd_2dba_3(0.01g,0.01mmol)。随后将混合物在这一温度下搅拌0.5小时。LCMS显示反应完成。随后浓缩混合物并将残余物倒入水中,并随后用EA(2×25mL)萃取。随后浓缩有机溶液并用RP-C18纯化,得到呈白色固体状的产物3-氨基-N-((3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物58)(0.025g,产率:35.5%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=497.2。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 3.4(s,3H),4.7(d,J=5.7Hz,2H),6.2(d,J=9.5Hz,1H),7.1(dd,J=9.5,2.5Hz,1H),7.2-7.3(m,3H),7.4(s,1H),7.4(dd,J=8.5,4.7Hz,1H),7.5-7.6(m,3H),7.7(d,J=8.2Hz,1H),8.0(d,J=2.5Hz,1H),8.4(d,J=4.4Hz,1H),9.2(t,J=6.0Hz,1H)。

[0753] 实例59. 3-氨基-N-(2-(二氟甲氧基)苯基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物59)的制备

[0754] 方案46

[0755] 

实例 59

[0756] 步骤1. 3-氨基-6-氯-N-(2-(二氟甲氧基)苯基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的制备

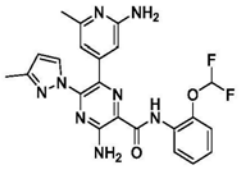
[0757] 在20℃下向3-氨基-6-氯-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酸(0.1g,0.4mmol)、2-(二氟甲氧基)苯胺(0.1g,0.59mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加DIEA(0.15g,1.19mmol)和HATU(0.15g,0.4mmol)。随后将混合物在这一温度下搅拌1小时。LCMS显示反应完成。随后浓缩混合物并将残余物倒入水中,并随后用EA(2×25mL)萃取。随后用rp-c18纯化有机溶液,加以浓缩得到呈白色固体状的产物3-氨基-6-氯-N-(2-(二氟甲氧基)苯基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(0.05g,产率:30.7%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=413.4。

[0758] 步骤2. 3-氨基-N-(2-(二氟甲氧基)苯基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物59)的制备

[0759] 在120℃下向3-氨基-6-氯-N-(2-(二氟甲氧基)苯基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(0.03g,0.07mmol)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(0.03g,0.11mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物中添加K_3PO_4(0.05g,0.22mmol)和Pd_2dba_3(0.01g,0.01mmol)。随后将混合物在这一温度下搅拌0.5小时。LCMS显示反应完成。随后浓缩混合物并将残余物倒入水中,并随后用EA(2×25mL)萃取。随后浓缩有机溶液并用rp-c18纯化,得到呈白色固体状的产物3-氨基-N-(2-(二氟甲氧基)苯基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物59)(0.02g,产率:56.6%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=486.1。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 2.2(s,3H),3.5(s,3H),6.3(d,J=9.5Hz,1H),6.4(d,J=2.5Hz,1H),7.0(dd,J=9.5,2.5Hz,1H),7.1-7.5(m,5H),7.8-7.9(m,2H),8.1(d,J=2.2Hz,1H),8.3-8.3(m,1H),10.3(s,1H)。

[0760] 使用化合物59中所述的方法制备下表中列出的化合物。

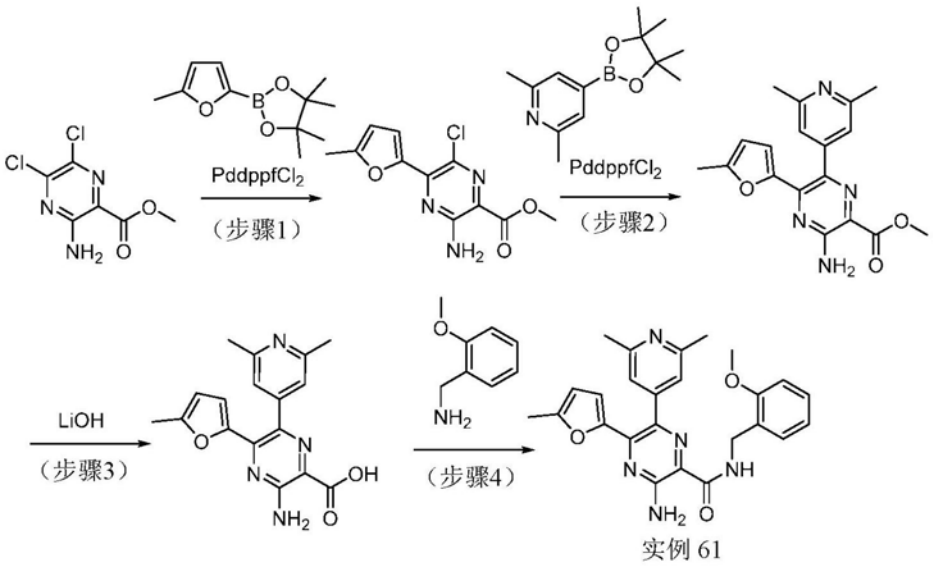
[0761]

实例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^{1}H NMR
60		467.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.1 - 2.2 (m, 3H), 2.2 (s, 3H), 5.7 (s, 2H), 6.0 (s, 1H), 6.3 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.4 (s, 1H), 7.2 - 7.3 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 3H), 7.9 (s, 1H), 8.0 (s, 2H), 8.4 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 10.3 (s, 1H)。

[0762] 实例61. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物61)的制备

[0763] 方案47

[0764]



实例 61

[0765] 步骤1. 3-氨基-6-氯-5-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-甲酸甲酯的制备

[0766] 在100℃下向3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(0.5g,2.26mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.71g,3.39mmol)于二噁烷(20mL)中的混合物中添加Na_2CO_3(0.94g,4.53mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.83g,1.13mmol)。随后将混合物在这一温度下搅拌2小时。LCMS显示反应完成,并用硅胶色谱纯化,得到所需产物3-氨基-6-氯-5-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-甲酸甲酯。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=268.4。

[0767] 步骤2. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯的制备

[0768] 在100℃下向3-氨基-6-氯-5-(5-甲基呋喃-3-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(0.26g,1mmol)、2,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(0.23g,1mmol)于二噁烷(20mL)中的混合物中添加Na_2CO_3(0.94g,4.53mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.073g,0.1mmol)。随后将混合物在这一温度下搅拌2小时。LCMS显示反应完成,并用硅胶色谱纯化,得到所需产物3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=339.5。

[0769] 步骤3. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-甲酸的制备

[0770] 在25℃下向3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(0.4g,1.18mmol)于MeOH(20mL)中的搅拌溶液中添加NaOH(0.09g,2.37mmol)。随后将混合物在这一温度下搅拌16小时。LCMS显示反应完成。随后浓缩混合物并将残余物倒入水中,并随后用EA(2×10mL)萃取。随后浓缩有机溶液,得到呈黄色固体状的粗产物3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-甲酸(0.3g,产率:78.2%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=325.2。

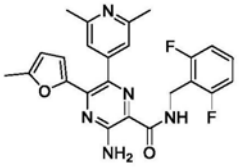
[0771] 步骤4. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物61)的制备

[0772] 在20℃下向3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-甲酸(0.05g,0.15mmol)、(2-甲氧基苯基)甲胺(0.021g,0.15mmol)于DMF(5mL)中的混合物中

添加DIEA(0.058g,0.45mmol)和HATU(0.057g,0.15mmol)。随后将混合物在这一温度下搅拌1小时。LCMS显示反应完成。随后浓缩混合物并将残余物倒入水中,并随后用EA(2×25mL)萃取。随后用rp-c18纯化有机溶液,加以浓缩得到呈白色固体状的产物3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物61)(0.021g,产率:32%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=444.1。^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 2.2(s,3H),2.4(s,6H),3.8(s,3H),4.5(d,J=6.3Hz,2H),6.2(d,J=3.2Hz,1H),6.5(d,J=3.2Hz,1H),6.9(t,J=7.4Hz,1H),7.0(d,J=8.2Hz,1H),7.1-7.2(m,3H),7.2(t,J=7.1Hz,1H),8.9(t,J=6.3Hz,1H)。

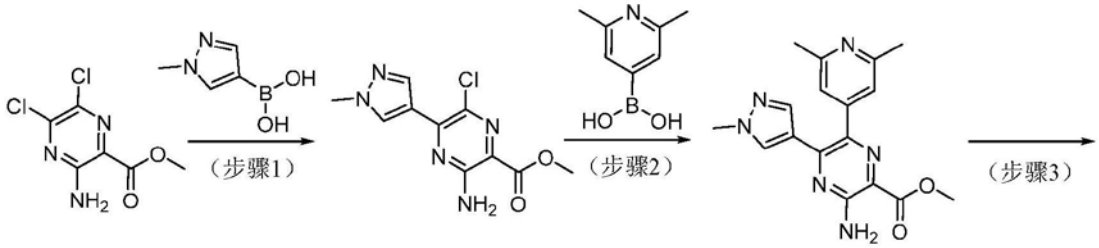
[0773] 使用化合物61中所述的方法制备下表中列出的化合物。

[0774]

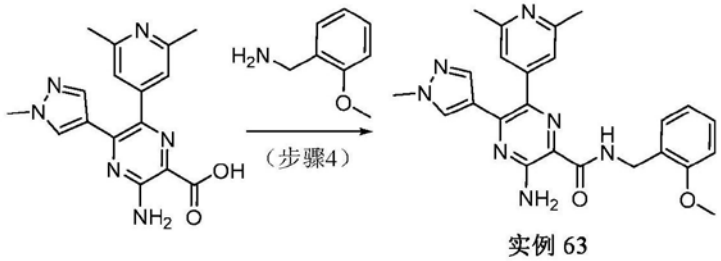
实例/化合物编号	结构	LCMS [M+H]	^1H NMR
62		450.2	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.2 (s, 3H), 2.4 (s, 6H), 4.6 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.2 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.4 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.0 - 7.1 (m, 4H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.7 (brs, 2H), 8.8 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H)

[0775] 实例63. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物63)的制备

[0776] 方案48



[0777]



实例 63

[0778] 步骤1. 3-氨基-6-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-甲酸甲酯的制备

[0779] 在100℃下向3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(0.5g,2.26mmol)、(1-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸(0.43g,3.39mmol)于二噁烷(20mL)中的混合物中添加Na_2CO_3(0.57g,4.53mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.83g,1.13mmol)。随后将混合物在这一温度下搅拌2小时。LCMS显示反应完成,并用硅胶色谱纯化,得到所需产物3-氨基-6-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-甲酸甲酯。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=268.6。

[0780] 步骤2. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-甲酸甲酯的制备

[0781] 在100℃下向3-氨基-6-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(0.4g,1.5mmol)、(2,6-二甲基吡啶-4-基)硼酸(0.34g,2.25mmol)于二噁烷(20mL)中的混合物中添加Na_2CO_3(0.45g,3mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.55g,0.75mmol)。随后将混合物在这一温度下搅拌2小时。LCMS显示反应完成,并用硅胶色谱纯化,得到所需产物3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-甲酸甲酯。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=339.2。

[0782] 步骤3. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-甲酸的制备

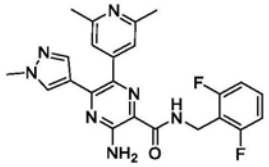
[0783] 在25℃下向3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(0.4g,1.18mmol)于MeOH(20mL)中的搅拌溶液中添加NaOH(0.09g,2.37mmol)。随后将混合物在这一温度下搅拌16小时。LCMS显示反应完成。随后浓缩混合物并将残余物倒入水中,并随后用EA(2×10mL)萃取。随后浓缩有机溶液,得到呈黄色固体状的粗产物3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-甲酸(0.3g,产率:78.2%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=325.5。

[0784] 步骤4. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物63)的制备

[0785] 在20℃下向3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-甲酸(0.05g,0.15mmol)、(2-甲氧基苯基)甲胺(0.021g,0.15mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加DIEA(0.058g,0.45mmol)和HATU(0.057g,0.15mmol)。随后将混合物在这一温度下搅拌1小时。LCMS显示反应完成。随后浓缩混合物并将残余物倒入水中,并随后用EA(2×25mL)萃取。随后用rp-c18纯化有机溶液,加以浓缩得到呈白色固体状的产物3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物63)(0.004g,产率:6%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=444.2。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ ppm 2.2(s,3H),2.4(s,6H),3.8(s,3H),4.5(d,J=6.3Hz,2H),6.2(d,J=3.2Hz,1H),6.5(d,J=3.2Hz,1H),6.9(t,J=7.4Hz,1H),7.0(d,J=8.2Hz,1H),7.1-7.2(m,3H),7.2(t,J=7.1Hz,1H),8.9(t,J=6.3Hz,1H)。

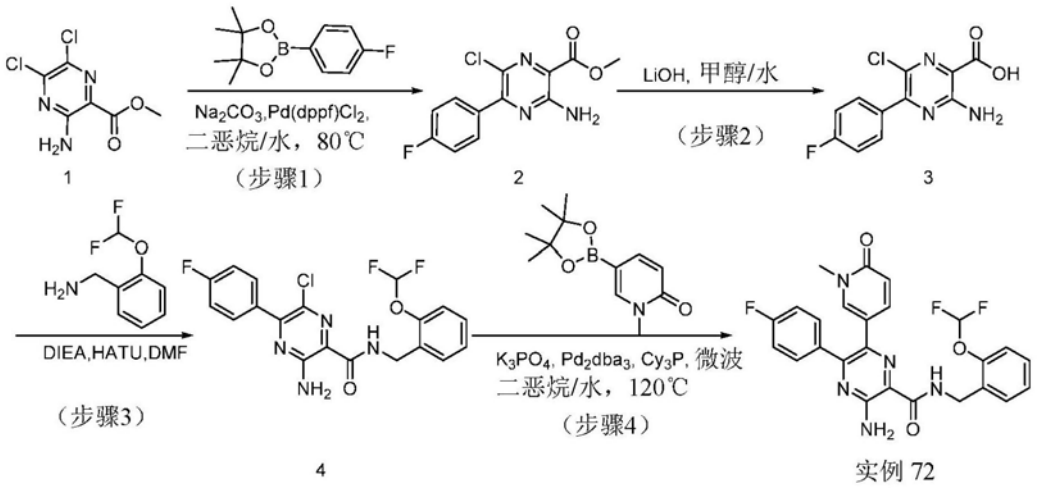
[0786] 使用化合物63中所述的方法制备下表中列出的化合物。

[0787]

实例/化合物编号	结构	LCMS [M+H]	^{1}H NMR
64		450.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.4 (s, 6H), 3.8 (s, 3H), 4.6 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.1 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.1 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.3 - 7.4 (m, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.8 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H)

[0788] 实例72. 3-氨基-N-(2-(二氟甲氧基)苯甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物72)的制备

[0789] 方案49

[0790] 

[0791] 步骤1. 3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯的制备

[0792] 向3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(4.4g,19.91mmol)、2-(4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(3.07g,21.9mmol)于二噁烷(50mL)和水(5mL)中的混合物中添加Na_2CO_3(4.22g,39.82mmol)和$dppfPdCl_2$(2.84g,3.98mmol)。随后将混合物在100℃下在N_2气氛下搅拌1小时。随后浓缩混合物并将残余物倒入水(100mL)中,并随后用EA(100mL×3)萃取。随后浓缩有机溶液,得到呈黄色固体状的粗产物(5.5g,98%产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤。MS m/z(ESI)$[M+H]^+$=282.2。

[0793] 步骤2. 3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸的制备

[0794] 向3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯(1.1g,3.9mmol)于甲醇(5mL)和水(3mL)中的混合物中添加LiOH(0.3g,12mmol)。随后将混合物在20℃下搅拌3小时。随后通过柠檬酸溶液(2N,50mL)来稀释混合物并随后过滤。干燥固体,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸(0.95g,91%产率)。MS m/z(ESI)$[M+H]^+$=268.2。

[0795] 步骤3. 3-氨基-6-氯-N-(2-(二氟甲氧基)苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺的制备

[0796] 在20℃下向3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.37mmol)、(2-(二氟甲氧基)苯基)甲胺(80mg,0.46mmol)和DIEA(100mg,0.78mmol)于DMF(3mL)中的混合物中添加HATU(200mg,0.53mmol)。将所得混合物在20℃下搅拌10min。通过C18-40 g(MeCN/水=5%-80%)来纯化混合物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-N-(2-(二氟甲氧基)苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(120mg,76%产率)。MS m/z(ESI)$[M+H]^+$=423.3。

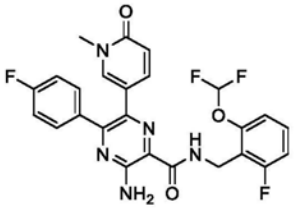
[0797] 步骤4. 3-氨基-N-(2-(二氟甲氧基)苯甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物72)的制备

[0798] 向3-氨基-6-氯-N-(2-(二氟甲氧基)苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(90mg,0.21mmol)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(50mg,0.21mmol)、$Pd_2(dba)_3$(8mg,0.0087mmol)、三环己基膦(11mg,0.039mmol)和K_3PO_4(75mg,0.35mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物中添加水(1mL)。将所得混合物密封并在120℃下在微波中加热15min。过滤混合物并通过C18-40 g(MeCN/水=5%-80%)来纯化滤液,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-(2-(二氟甲氧基)苯甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物72)(82mg,78%产率)。LCMS:m/z

(ESI),[M+H]$^+$=496.3。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 3.42(s,3H),4.57(d,J=6.31Hz,2H),6.20(d,J=9.46Hz,1H),7.10(dd,J=9.30,2.68Hz,1H),7.16-7.30(m,5H),7.30-7.36(m,2H),7.44-7.83(m,3H),7.64(br d,J=16.08Hz,1H),7.99(d,J=2.52Hz,1H),9.23(t,J=6.31Hz,1H)。

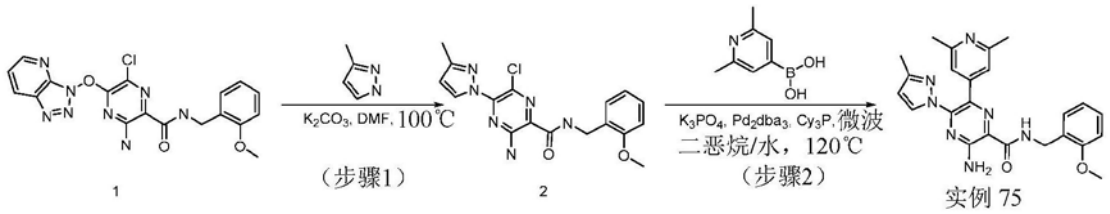
[0799] 使用化合物72中所述的方法制备下表中列出的化合物。

[0800]

实例/化合物编号	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
73		514.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 3.40 (s, 3 H) 4.60 (d, *J*=5.99 Hz, 2 H) 6.19 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H) 7.03 - 7.09 (m, 2 H) 7.11 - 7.15 (m, 1 H) 7.23 (t, *J*=8.98Hz, 2 H) 7.28 - 7.44 (m, 2 H) 7.45 - 7.77 (m, 4 H) 7.90 (d, *J*=2.52 Hz, 1 H) 8.86 (t, *J*=5.83 Hz, 1 H)

[0801] 实例75. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物75)的制备

[0802] 方案50

[0803] 

[0804] 步骤1. 3-氨基-6-氯-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的制备

[0805] 向5-((3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)氧基)-3-氨基-6-氯-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺(500mg,1.2mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加3-甲基-1H-吡唑(120mg,1.5mmol)和K_2CO_3(350mg,2.5mmol)。将所得混合物在120℃下加热1小时。通过C18-40g(MeCN/水=5%-80%)来纯化混合物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(200mg,46%产率)和3-氨基-6-氯-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(40mg,7%产率)。LCMS m/z(ESI)[M+H]$^+$=373.2。

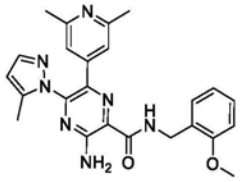
[0806] 步骤2. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物75)的制备

[0807] 向3-氨基-6-氯-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(45mg,0.12mmol)、(2,6-二甲基吡啶-4-基)硼酸(20mg,0.13mmol)、$Pd_2(dba)_3$(7mg,0.0076mmol)、三环己基膦(13mg,0.046mmol)和K_3PO_4(45mg,0.21mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物中添加水(1mL)。将所得混合物密封并在120℃下在微波中加热15min。过滤混合物并通过C18-40 g(MeCN/水=5%-80%)来纯化滤液,得到呈白色固体状的3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物75)(36mg,67%产率)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=444.3。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm2.10(s,3H),2.34(s,6H),3.84(s,3H),4.50(d,J=6.31Hz,2H),6.34(d,J=2.52Hz,1H),6.86

(s,2H),6.89(t,J＝7.41Hz,1H),7.00(d,J＝8.20Hz,1H),7.15(d,J＝7.25Hz,1H),7.23(t,J＝7.90Hz,1H),7.98(d,J＝2.21Hz,3H),9.04(t,J＝6.42Hz,1H)。

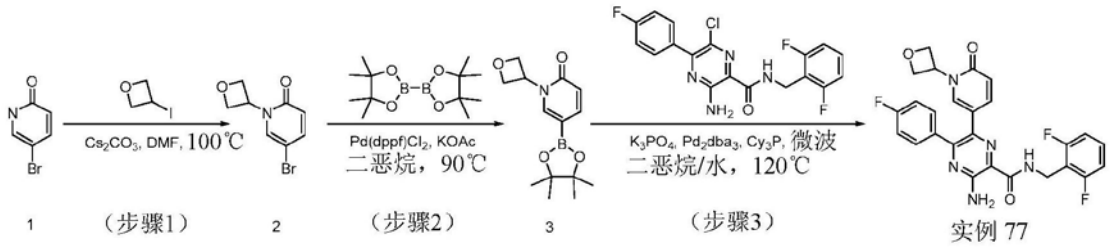
[0808] 使用化合物75中所述的方法制备下表中列出的化合物。

[0809]

实例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^{1}H NMR
74		444.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 2.18 (s, 3 H), 2.31 (s, 6 H), 3.85 (s, 3 H), 4.52 (br d, *J* = 6.31 Hz, 2 H), 6.30 (s, 1 H), 6.72 (s, 2 H), 6.88 - 6.92 (m, 1 H), 7.01 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 7.25 Hz, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 7.54 (d, *J* = 1.26 Hz, 1 H), 7.86 - 8.27 (m, 2 H), 9.16 (t, *J* = 6.46 Hz, 1 H)

[0810] 实例77. 3-氨基-N-(2-(二氟甲氧基)苯甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物77)的制备

[0811] 方案51

[0812] 

[0813] 步骤1. 5-溴-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2(1H)-酮的制备

[0814] 向5-溴吡啶-2(1H)-酮(1.2g,6.9mmol)于DMF(10mL)中的混合物中添加3-碘氧杂环丁烷(1.3g,7.1mmol)和Cs_2CO_3(2.7g,8.3mmol)。将所得混合物在100℃下加热4小时。过滤混合物并通过C18-40 g(MeCN/水＝5%-40%)来纯化滤液,得到呈黄色固体状的5-溴-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2(1H)-酮(310mg,20%产率)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝230.1。

[0815] 步骤2. 1-(氧杂环丁烷-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮的制备

[0816] 向5-溴-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2(1H)-酮(260mg,1.1mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(300mg,1.2mmol)和$PdCl_2$(dppf)(30mg,0.041mmol)于二噁烷(5mL)中的混合物中添加KOAc(250mg,2.6mmol)。随后将混合物在90℃下在微波中加热30min。随后通过水(50mL)来稀释混合物并通过EA(50mL)萃取。通过盐水和无水Na_2SO_4来干燥有机层,随后浓缩,得到呈棕色固体状的粗产物(250mg,80%产率)。MS m/z(ESI)278.3$[M+H]^+$。

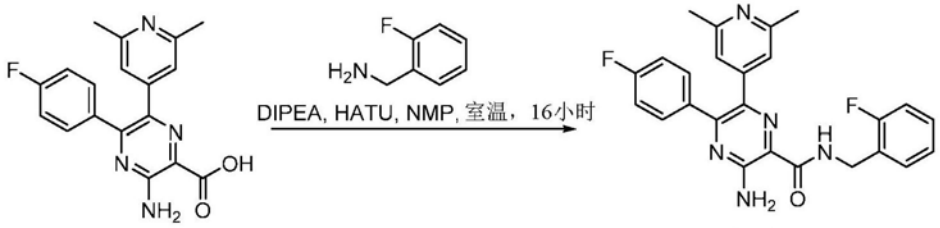
[0817] 步骤3. 3-氨基-N-(2-(二氟甲氧基)苯甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物77)的制备

[0818] 向1-(氧杂环丁烷-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(20mg,0.072mmol)、3-氨基-6-氯-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(35mg,0.89mmol)、$Pd_2(dba)_3$(7mg,0.0076mmol)、三环己基膦(13mg,0.046mmol)和K_3PO_4(45mg,0.21mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物中添加水(1mL)。将所得混合物密封并在120℃下在微波中加热15min。过滤混合物并通过C18-40 g(MeCN/水＝5%-

80％)来纯化滤液,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-(2-(二氟甲氧基)苯甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物77)(21mg,57％产率)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=508.3。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 4.30(s,2H),4.64(t,J=6.94Hz,2H),4.94(t,J=7.41Hz,2H),5.62(quin,J=7.01Hz,1H),6.40(d,J=9.14Hz,1H),6.99(br t,J=7.72Hz,2H),7.10(br t,J=8.67Hz,2H),7.24(dd,J=9.46,2.21Hz,1H),7.30-7.37(m,1H),7.54(br dd,J=8.51,5.36Hz,2H),7.86(d,J=2.21Hz,1H)。

[0819] 实例78. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-氟苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物78)的制备

[0820] 方案52

[0821] 

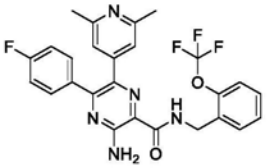
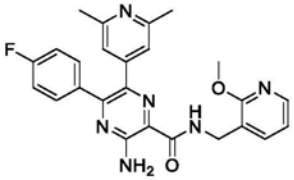
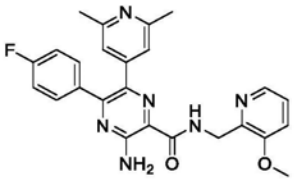
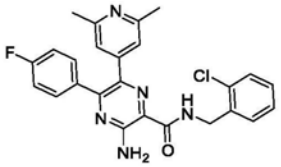
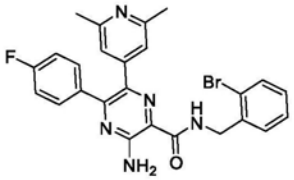
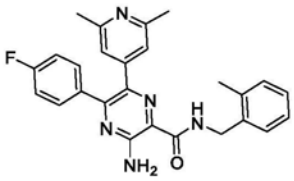
实例 78

[0822] 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-氟苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物78)的制备

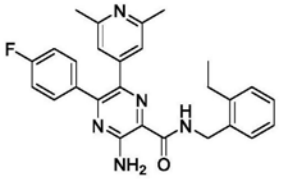
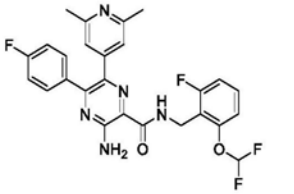
[0823] 在室温下向3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸(20mg,0.059mmol)、(2-氟苯基)甲胺(7.4mg,0.059mmol)和DIPEA(15mg,0.118mmol)的搅拌混合物中一次性添加HATU(25mg,0.065mmol)。将所得混合物在室温下在氮气气氛下搅拌16小时。通过C18-40 g(MeCN/水=0％-80％)来纯化溶液,得到呈灰白色固体状的3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-氟苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物78)(16.3mg,61.94％产率)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=446.4。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 1.9(brs,2H),2.5(s,6H),4.7(d,J=6.3Hz,2H),6.9(s,2H),7.0(t,J=8.7Hz,2H),7.1-7.2(m,2H),7.25-7.30(m,1H),7.3-7.4(m,3H),8.3(brt,J=6.1Hz,1H)。

[0824] 使用化合物78中所述的方法制备下表中列出的化合物。

[0825]

实例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^{1}H NMR
65		512.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 2.31 (s, 6 H), 4.60 (d, *J*=6.31 Hz, 2 H), 7.01 (s, 2 H), 7.21 (t, *J*=8.83 Hz, 2 H), 7.34 - 7.45 (m, 6 H), 7.77 (br s, 2 H), 9.23(t, *J*=6.46 Hz, 1 H)。
66		459.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 2.31 (br s, 6 H), 3.93 (br s, 3 H), 4.39 - 4.53 (m, 2 H), 6.90 - 6.98 (m, 1 H), 7.01 (br s, 2 H), 7.21 (br t, *J*=7.88 Hz, 2 H) ,7.41 (br s, 2 H), 7.51 (br d, *J*=6.31 Hz, 1 H), 7.77 (br s, 2 H), 8.05 (br s, 1 H) 9.15 (br s, 1 H)。
71		459.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 2.28 (s, 6 H), 3.83 (s, 3 H), 4.55 (d, *J*=5.36 Hz, 2 H), 6.47 - 6.75 (m, 1 H), 6.95 (s, 2 H), 7.06 (br s, 1 H), 7.16 (t, *J*=8.67Hz, 2 H), 7.26 (dd, *J*=8.20, 4.73 Hz, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 3 H), 8.03 (d, *J*=4.41 Hz, 1 H), 9.16 (t, *J*=5.52 Hz, 1 H)。
79		462.3	1H NMR (500 MHz,CDCl3) δ ppm 1.9 (brs, 2H), 2.5 (s, 6 H), 4.8 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.9 (s, 2H), 7.0 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.2 - 7.3 (m, 2H), 7.3 - 7.5 (m, 4H), 8.4 (brt, *J* = 6.1 Hz, 1 H)
80		506.2	1H NMR (500 MHz,CDCl3) δ 1.9 (brs, 2H), 2.5 (s, 6H), 4.7 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.9 (s, 2H) 7.0 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.2 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.3 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.4 - 7.5 (m, 3H) 7.6 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.5 (brt, *J* = 6.3 Hz, 1 H)
81		442.6	1H NMR (500 MHz,CDCl3) δ 1.8 (brs, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.4 (s, 6H), 4.7 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H) , 6.9 (s, 2H), 7.0 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.2 - 7.2 (m, 3H), 7.3 - 7.3 (m, 1H), 7.3 - 7.5 (m, 2H) , 8.1 (br t, *J* = 5.8 Hz, 1 H)

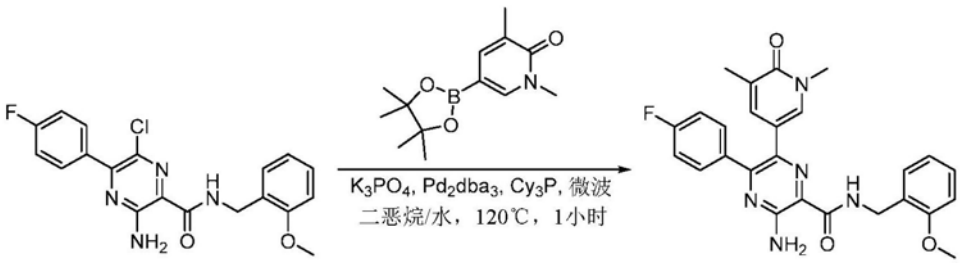
[0826]

84		456.4	1H NMR (500 MHz,CDCl3) δ 1.3 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.6 (brs, 2H), 2.5 (s, 6H), 2.7 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.7 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.9 (s, 2H), 7.0 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.2 - 7.2 (m, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.3 - 7.3 (m, 1H), 7.3 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.4 - 7.4 (m, 2H), 7.9 - 8.2 (m, 1H)
85		512.3	1H NMR (500 MHz,CDCl3) δ 1.8 (brs, 2H), 2.5 (s, 6H), 4.8 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.5 - 6.8 (m, 1H), 6.9 (s, 2H), 6.9 - 7.1, (m, 4 H), 7.3 (td, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.3 - 7.4 (m, 2H), 8.4 (br t, *J* = 6.1 Hz, 1H)

[0827] 实例82．3-氨基-6-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-

N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物82)的制备

[0828] 方案53

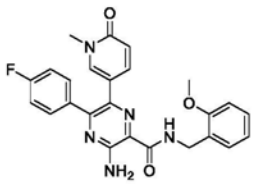
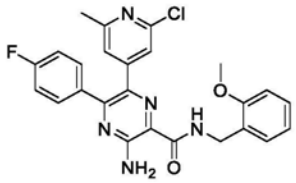
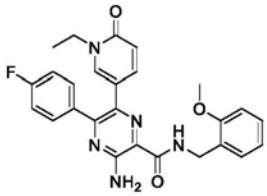
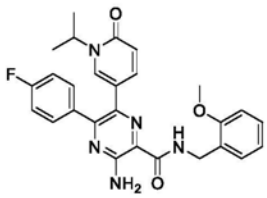
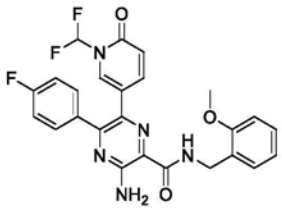
[0829] 

实例 82

[0830] 将3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺(30mg,0.078mmol)、1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(23mg,0.093mmol)和K_3PO_4(28mg,0.132mmol)于二噁烷(1.50mL)/水(0.375mL)中的悬浮液用N_2吹扫并脱气3次,随后添加Pcy_3(6.5mg,0.023mmol)和$Pd_2(dba)_3$(7mg,0.008mmol)。再次将所得混合物用N_2吹扫并脱气3次。密封反应混合物并在120℃下通过微波反应器加热1小时。过滤溶液并减压蒸发。通过C18-40 g快速色谱,洗脱梯度0%到60%MeCN/水(0.05%氢氧化氨)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物82)(25mg,68.08%产率)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=474.4。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 1.7(s,2H),2.1(s,3H),3.5(s,3H),3.9(s,3H),4.7(d,J=6.3Hz,2H),6.9(d,J=8.2Hz,1H),6.9(t,J=7.4Hz,1H),7.1(t,J=8.7Hz,2H),7.1(d,J=2.2Hz,1H),7.2(s,1H),7.3-7.3(m,1H),7.3-7.4(m,1H)7.5(dd,J=8.8,5.4Hz,2H),8.4(brt,J=6.0Hz,1H)。

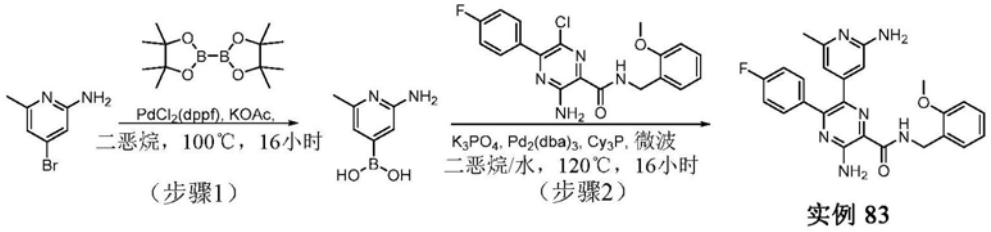
[0831] 使用化合物82中所述的方法制备下表中列出的化合物。.

[0832]

实例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^{1}H NMR
67		460.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 3.43 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 4.52 (d, *J*=6.31 Hz, 2 H) 6.22 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H) 6.91 (t, *J*=7.41 Hz, 1 H) 7.01 (d, *J*=7.88Hz, 1 H) 7.11 (d, *J*=8.98 Hz, 1 H) 7.17 (d, *J*=7.25 Hz, 1 H) 7.21 - 7.31 (m, 3 H) 7.41 - 7.91 (m, 4 H) 8.01 (d, *J*=2.52 Hz, 1 H) 9.13 (t, *J*=6.46 Hz, 1 H)。
68		478.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 2.34 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 4.52 (d, *J*=6.62 Hz, 2 H) 6.91 (t, *J*=7.41 Hz, 1 H) 7.02 (d, *J*=7.88 Hz, 1 H) 7.17 (d, *J*=6.31Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 3 H) 7.30 (s, 1 H) 7.46 (t, *J*=6.61 Hz, 2 H) 7.60 - 8.27 (m, 2 H) 9.18 (t, *J*=6.46 Hz, 1 H)。
69		474.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 1.02 (t, *J*=7.09 Hz, 3 H) 3.73 - 3.78 (m, 2 H) 4.44 (d, *J*=6.31 Hz, 2 H) 6.22 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H) 6.84 (t, *J*=7.57 Hz, 1H) 6.94 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H) 7.10 (d, *J*=7.25 Hz, 1 H) 7.15 - 7.23 (m, 3 H) 7.31 (dd, *J*=9.46, 2.52 Hz, 1 H) 7.37 - 7.78 (m, 5 H) 9.04 (t, *J*=6.31 Hz, 1 H)。
70		488.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 0.98 (d, *J*=6.62 Hz, 6 H) 3.85 (s, 3 H) 4.51 (d, *J*=6.31 Hz, 2 H) 4.90-4.97 (m, *J*=6.83 Hz, 1 H) 6.40 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H) 6.91 (t, *J*=7.41 Hz, 1 H) 7.01 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H) 7.18 (d, *J*=7.25 Hz, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 3 H) 7.33 (d, *J*=2.52 Hz, 1 H) 7.41 - 7.88 (m, 5 H) 9.07 (t, *J*=6.46Hz, 1 H)。
76		496.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 3.84 (s, 3 H) 4.49 (br d, *J*=5.99 Hz, 2 H) 6.45 (br d, *J*=9.77 Hz, 1 H) 6.90 (br t, *J*=7.41 Hz, 1 H) 7.00 (br d, *J*=8.20 Hz,1 H) 7.16 (d, *J*=7.67 Hz, 1 H) 7.20 - 7.31 (m, 3 H) 7.50 - 7.67 (m, 5 H) 7.67 - 7.95 (m, 2 H) 9.12 (br t, *J*=5.99 Hz, 1 H)。

[0833] 实例83．3-氨基-6-(2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物83)的制备

[0834] 方案54

[0835] 

实例 83

[0836] 步骤1.(2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)硼酸的制备

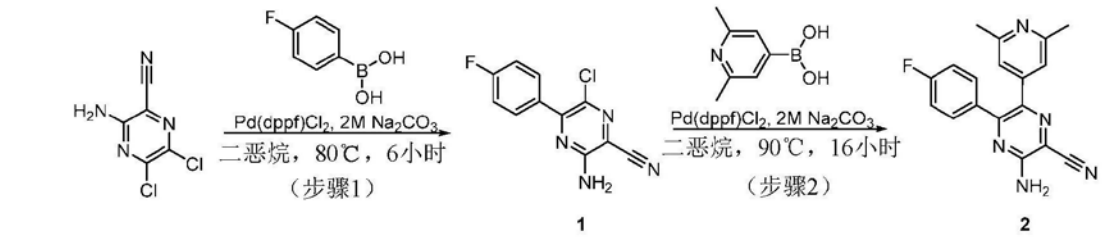
[0837] 将4-溴-6-甲基吡啶-2-胺(80mg,0.428mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(130mg,0.513mmol)和KOAc(50mg,0.51mmol)于二噁烷(4mL)中的悬浮液用N_2吹扫并脱气3次,随后添加$PdCl_2$(dppf)(16mg,0.021mmol)。再次将所得混合物用N_2吹扫并脱气3次。密封反应混合物并在100℃下加热16小时。过滤溶液并减压蒸发,得到(2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)硼酸(96mg,粗物质),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=153.3

[0838] 步骤2. 3-氨基-6-(2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物83)

[0839] 将3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺(30mg,0.078mmol)、(2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)硼酸(48mg,0.093mmol)和K_3PO_4(48mg,0.244mmol)于二噁烷(1.50mL)/水(0.37mL)中的悬浮液用N_2吹扫并脱气3次,随后添加Pcy_3(6.5mg,0.023mmol)和$Pd_2(dba)_3$(7mg,0.008mmol)。再次将所得混合物用N_2吹扫并脱气3次。密封反应混合物并在120℃下通过微波反应器加热1小时。过滤溶液并减压蒸发。通过C18-40 g快速色谱,洗脱梯度0%到100%MeCN/水(0.05%氢氧化氨)来纯化残余物,得到呈灰白色固体状的3-氨基-6-(2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物83)(7.6mg,21.3%产率)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=495.3。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 1.9(brs,2H),2.3(s,3H),3.9(s,3H),4.7(d,J=6.3Hz,2H),4.7(brs,2H),6.3(s,1H),6.5(s,1H),6.9(d,J=8.2Hz,1H),6.9-7.0(m,1H),7.0(t,J=8.5Hz,2H),7.3-7.4(m,2H),7.4-7.5(m,2H),8.4(brt,J=6.1Hz,1H)。

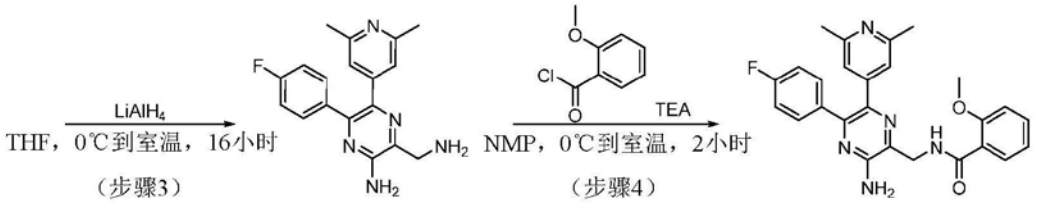
[0840] 实例86.N-((3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)甲基)-2-甲氧基苯甲酰胺(化合物86)的制备

[0841] 方案55



1 2

[0842]



3 实例 86

[0843] 步骤1. 3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲腈的制备

[0844] 向3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲腈(300mg,1.5mmol)和(4-氟苯基)硼酸(233mg,1.6mmol)于二噁烷(14mL)中的溶液中添加2M Na_2CO_3(1.6mL)于反应中。将所得混合物用N_2吹扫并脱气3次,随后添加$PdCl_2$(dppf)(58mg,0.079mmol)。再次将所得混合物用N_2吹扫并脱气3次。将所得混合物在80℃下在氮气球气氛下加热6小时。用水(20mL)稀释反应物并用EtOAc(3×20mL)萃取。经无水硫酸钠干燥合并的有机物,过滤并减压蒸发滤液,得到呈棕色固体状的3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲腈(395mg,粗物质)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=249.2。

[0845] 步骤2. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲腈的制备

[0846] 3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲腈(395mg,1.5mmol)和(2,6-二甲基吡啶-4-基)硼酸(288mg,1.9mmol)于二噁烷(14mL)中的溶液。随后将2M Na_2CO_3(1.6mL)添加于反应中。将所得混合物用N_2吹扫并脱气3次,随后添加$PdCl_2$(dppf)(58mg,0.079mmol)。再次将所得混合物用N_2吹扫并脱气3次。将所得混合物在90℃下在氮气球气氛下加热16小时。用水(20mL)稀释反应物并用EtOAc(3×20mL)萃取。经无水硫酸钠干燥合并的有机物,过滤并减压蒸发滤液并通过硅胶柱色谱(石油醚/EtOAc=10/1-3/1(v/v))纯化,得到呈棕色固体状的3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲腈(311mg,61%产率)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=320.3。

[0847] 步骤3. 3-(氨甲基)-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(4-氟苯基)吡嗪-2-胺的制备

[0848] 在0℃下通过冰/水浴将3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲腈(60mg,0.188mmol)于无水THF(0.5mL)中的溶液逐滴添加于$LiAlH_4$(14mg,0.376mmol)于无水THF(1.5mL)中的搅拌悬浮液中。将反应缓慢升温到室温并在室温下搅拌16小时。用无水THF(10mL)稀释反应物并在0℃下通过冰/水浴冷却和搅拌。随后添加硫酸钠十水合物(500mg,三份),并将所得混合物在这一温度下搅拌30min,随后过滤并真空浓缩滤液,得到呈棕色油状的3-(氨基甲基)-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(4-氟苯基)吡嗪-2-胺(50mg,82%产率)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=324.4

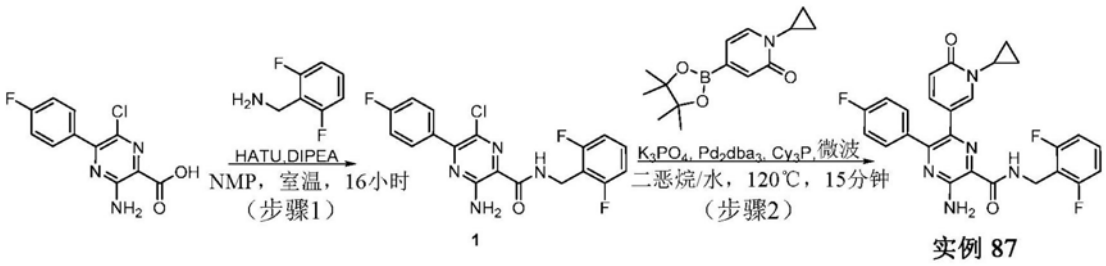
[0849] 步骤4.N-((3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)甲基)-2-甲氧基苯甲酰胺(化合物86)的制备

[0850] 在0℃下通过冰/水浴冷却3-(氨基甲基)-5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(4-氟苯

基)吡嗪-2-胺(50mg,0.15mmol)和TEA(47mg,0.46mmol)于NMP(1mL)中的溶液,随后将2-甲氧苯甲酰基氯(26mg,0.155mmol)于NMP(1.0mL)中的溶液逐滴添加于反应中。将所得混合物搅拌并缓慢升温到室温2小时。通过C18-40 g快速色谱,洗脱梯度0%到50%MeCN/水(0.05%氢氧化氨)来纯化溶液,得到呈灰白色固体状的N-((3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)甲基)-2-甲氧基苯甲酰胺(化合物86)(15mg,46%产率)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=458.3。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 2.5(s,6H),3.9(s,3H),4.8(d,J=6.3Hz,2H),6.0(brs,2H),6.9(s,2H),7.0-7.0(m,3H),7.1-7.1(m,1H),7.3-7.4(m,2H),7.5-7.5(m,1H),8.3(dd,J=7.9,1.6Hz,1H),8.7(brt,J=6.0Hz,1H)

[0851] 实例87. 3-氨基-6-(1-环丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物87)的制备

[0852] 方案56

[0853] 

[0854] 步骤1. 3-氨基-6-氯-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺的制备

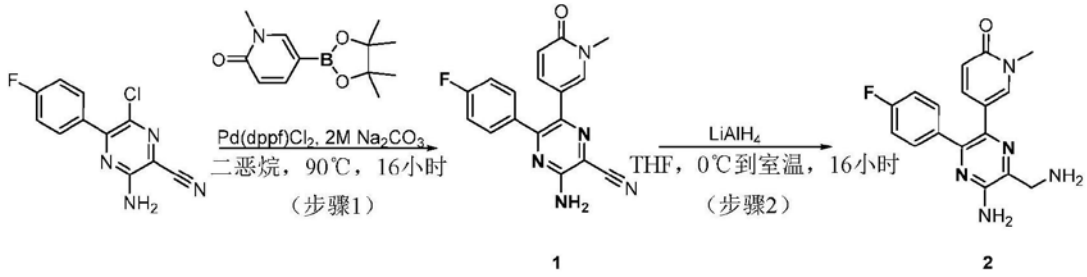
[0855] 在室温下向3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸(200mg,0.74mmol)、(2,6-二氟苯基)甲胺(107mg,0.74mmol)和DIPEA(93mg,1.49mmol)的搅拌混合物中一次性添加HATU(313mg,0.82mmol)。将所得混合物在室温下在氮气气氛下搅拌16小时。通过C18-40 g(MeCN/水=0%-60%)来纯化溶液,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(290mg,99%产率)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=393.2。

[0856] 步骤2. 3-氨基-6-(1-环丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物87)的制备

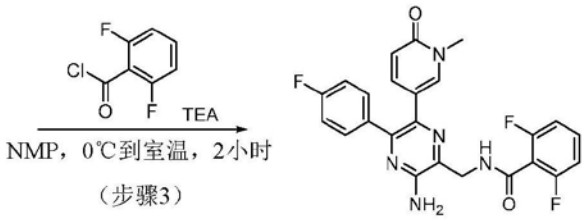
[0857] 将3-氨基-6-氯-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(50mg,0.12mmol)、1-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(40mg,0.15mmol)和K_3PO_4(46mg,0.21mmol)于二噁烷(2.0mL)/水(0.4mL)中的悬浮液用N_2吹扫并脱气3次,随后添加Pcy_3(11mg,0.039mmol)和$Pd_2(dba)_3$(12mg,0.013mmol)。再次将所得混合物用N_2吹扫并脱气3次。密封反应混合物并在120℃下通过微波反应器加热15min。过滤溶液并减压蒸发。通过C18-40 g快速色谱,洗脱梯度0%到70%MeCN/水(0.05%氢氧化氨)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-(1-环丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-(2,6-二氟苯甲基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物87)(40mg,64%产率)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=492.3^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 0.5-0.7(m,2H),0.9-1.2(m,2H)1.6(brs,2H),3.2-3.4(m,1H),4.8(d,J=6.3Hz,2H),6.5(d,J=9.1Hz,1H),6.9(t,J=7.9Hz,2H),7.1(t,J=8.5Hz,2H),7.2-7.3(m,1H),7.3-7.3(m,2H),7.4-7.5(m,2H),8.2(brt,J=6.3Hz,1H)。

[0858] 实例88.N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-基)甲基)-2,6-二氟苯甲酰胺(化合物88)的制备

[0859] 方案57



[0860]



实例 88

[0861] 步骤1. 3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲腈的制备

[0862] 向3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲腈(395mg,1.587mmol)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(448mg,1.905mmol)于二噁烷(14mL)中的溶液添加2M Na_2CO_3(336mg,1.6mL)于反应中。将所得混合物用N_2吹扫并脱气3次,随后添加$PdCl_2$(dppf)(58mg,0.079mmol)。再次将所得混合物用N_2吹扫并脱气3次。将所得混合物在90℃下在氮气球气氛下加热16小时。用水(20mL)稀释反应物并用EtOAc(3×20mL)萃取。经无水硫酸钠干燥合并的有机物,过滤并减压蒸发滤液并通过硅胶柱色谱(石油醚/EtOAc＝10/1-3/1(v/v))纯化,得到呈棕色固体状的3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲腈(235mg,46％产率)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝322.3。

[0863] 步骤2. 5-(5-氨基-6-(氨甲基)-3-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的制备

[0864] 在0℃下通过冰/水浴将3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-甲腈(51mg,0.159mmol)于无水THF(0.5mL)中的溶液逐滴添加于$LiAlH_4$(12mg,0.317mmol)于无水THF(1.5mL)中的搅拌悬浮液中。将反应缓慢升温到室温并在室温下搅拌16小时。用无水THF(10mL)稀释反应物并在0℃下通过冰/水浴冷却和搅拌。随后添加硫酸钠十水合物(500mg,三份),并将所得混合物在这一温度下搅拌30min,随后过滤并真空浓缩滤液,得到呈棕色油状的5-(5-氨基-6-(氨甲基)-3-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(52mg,100％产率)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝326.5

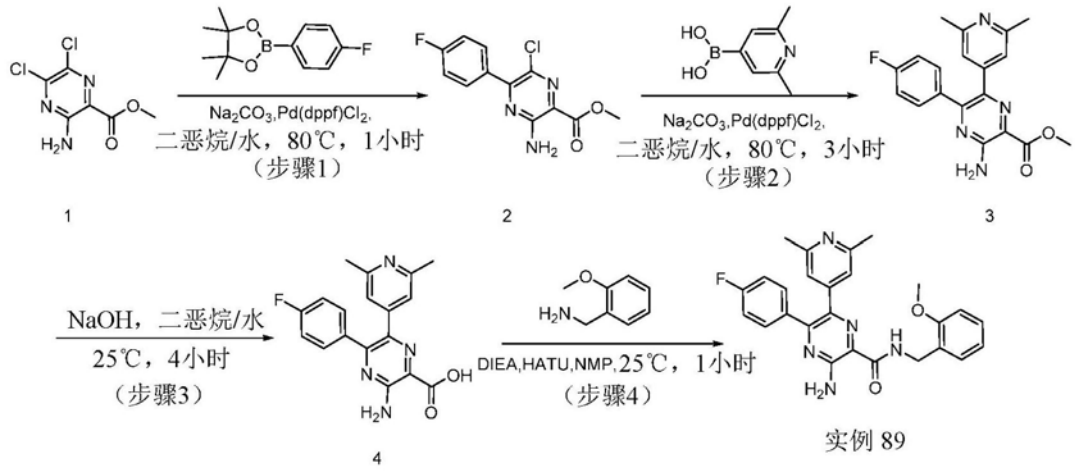
[0865] 步骤3.N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-基)甲基)-2,6-二氟苯甲酰胺(化合物88)的制备

[0866] 在0℃下通过冰/水浴冷却5-(5-氨基-6-(氨甲基)-3-(4-氟苯基)吡嗪-2-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(52mg,0.16mmol)和TEA(49mg,0.48mmol)于NMP(1mL)中的溶液,随后将2,6-二氟苯甲酰基氯(34mg,0.19mmol)于NMP(1.0mL)中的溶液逐滴添加于反应中。将所得混合物搅拌并缓慢升温到室温2小时。通过C18-40 g快速色谱,洗脱梯度0％到60％MeCN/水

(0.05％氢氧化氨)来纯化溶液，得到呈灰白色固体状的N-((3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡嗪-2-基)甲基)-2,6-二氟苯甲酰胺(化合物88)(8mg，11％产率)。LCMS:m/z(ESI)，$[M+H]^+$＝466.3。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm3.5(s,3H)，4.8(d,J＝6.3Hz,2H)，5.5(brs,2H)，6.4(d,J＝9.5Hz,1H)，7.0-7.0(m,3H)，7.1(t,J＝8.7Hz,2H)，7.1(dd,J＝9.5,2.5Hz,1H)，7.4-7.5(m,4H)。

[0867] 实例89. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物89)的制备

[0868] 方案58

[0869] 

[0870] 步骤1. 3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯的制备

[0871] 向3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(4.4g,19.91mmol)、2-(4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(3.07g,21.9mmol)于二噁烷(50mL)和水(5mL)中的混合物中添加Na_2CO_3(4.22g,39.82mmol)和$DppfPdCl_2$(2.84g,3.98mmol)。随后将混合物在100℃下在N_2气氛下搅拌1小时。随后浓缩混合物并将残余物倒入水(100mL)中，并随后用EA(100mL×3)萃取。随后浓缩有机溶液，得到呈黄色固体状的粗产物(5.5g,98％产率)，其未经进一步纯化即用于下一步骤。MS m/z(ESI)$[M+H]^+$＝282.2。

[0872] 步骤2. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯的制备

[0873] 向3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯(2.8g,9.96mmol)、(2,6-二甲基吡啶-4-基)硼酸(1.51g,9.96mmol)于二噁烷(50mL)和水(5mL)中的混合物添加Na_2CO_3(3.01g,19.93mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(1.42g,1.99mmol)。随后将混合物在80℃下在N_2气氛下搅拌8小时。随后浓缩混合物并将残余物倒入水(100mL)中，并随后用EA(100mL×3)萃取。随后浓缩有机溶液得到粗产物，其通过快速柱进一步纯化，得到呈黄色固体状的所需3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯(2.5g,71％产率)。MS m/z(ESI)$[M+H]^+$＝353.4。^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 2.33(s,6H)，3.89(s,3H)，6.89(s,2H)，7.22(t,J＝8.29Hz,2H)，7.43(t,J＝6.58Hz,2H)，7.61(br s,2H)。

[0874] 步骤3. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸的制备

[0875] 向3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯(2.3g，6.53mmol)于甲醇(25mL)和水(5mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化钠(1.3g,32.66mmol)。随后将混合物在45℃下搅拌2小时。随后浓缩溶液并将残余物悬浮于25mL水中。用15mL DCM洗涤

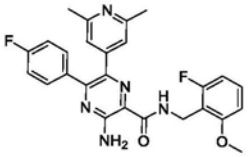
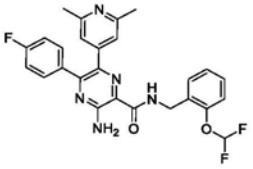
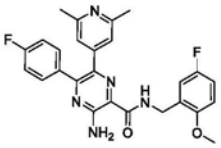
溶液两次。随后用0.5N HCl将无机层酸化到pH 3。收集所形成的固体并加以干燥，得到呈白色固体状的所需产物(1.70g，77％产率)。MS m/z(ESI)[M+H]$^+$＝339.4。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d6)δppm 2.31-2.38(m,6H)，6.94(s,2H)，7.22(t,J＝8.41Hz,2H)，7.43(t,J＝6.73Hz,2H)，7.64(br s,2H)，12.56-13.99(m,1H)。

[0876] 步骤4. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物89)的制备

[0877] 在室温下向3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸(25mg，0.07mmol)、(2-甲氧基苯基)甲胺(20mg，0.15mmol)和DIEA(15mg，0.118mmol)于DMF(2mL)中的搅拌溶液中一次性添加HATU(40mg，0.11mmol)。将所得混合物在室温下在氮气气氛下搅拌1小时。通过C18-40 g(MeCN/水＝5％-60％)来纯化溶液，得到呈灰白色固体状的3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物89)(19.8mg，59.2％产率)。MS m/z(ESI)[M+H]$^+$＝458.4。^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δppm 2.33(s,6H)，3.86(s,3H)，4.46-4.57(m,2H)，6.87-6.95(m,1H)，7.02(s,3H)，7.13-7.30(m,4H)，7.38-7.48(m,2H)，7.51-8.20(m,2H)，9.02-9.13(m,1H)。

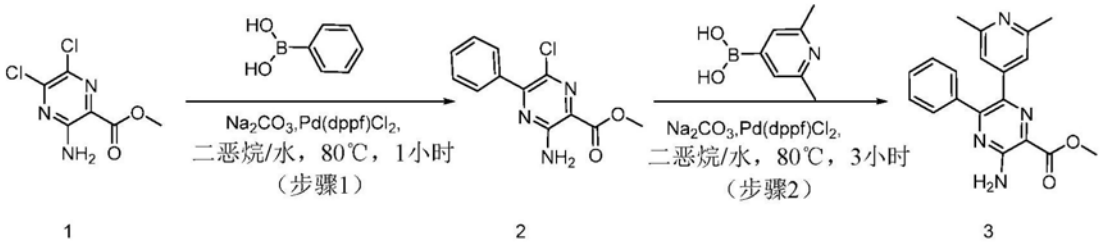
[0878] 使用化合物89中所述的方法制备下表中列出的化合物。

[0879]

实例/化合物编号	结构	LCMS [M+H]$^+$	^{1}H NMR
90		476.4	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.26 (s, 6 H) 3.83 (s, 3 H) 4.53 (d, *J*=5.99 Hz, 2 H) 6.70 - 6.89 (m, 4 H) 7.11 - 7.27 (m, 3 H) 7.33 (dd, *J*=8.67, 5.52 Hz,2 H) 7.73 (br s, 2 H) 8.63 (t, *J*=5.99 Hz, 1 H)
91		494.4	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.08 (s, 1 H) 2.30 - 2.37 (m, 6 H) 4.58 (d, *J*=6.31 Hz, 2 H) 7.02 (s, 2 H) 7.19 - 7.25 (m, 4 H) 7.31 - 7.37 (m, 2 H) 7.41 - 7.46 (m, 2 H) 7.80 (br s, 2 H) 9.16 (t, *J*=6.31 Hz, 1 H)
92		476.4	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.30 - 2.39 (m, 6 H) 3.85 (s, 3 H) 4.49 (d, *J*=6.31 Hz, 2 H) 6.93 - 7.09 (m, 5 H) 7.19 - 7.26 (m, 2 H) 7.43 (t, *J*=6.43 Hz,2 H) 7.78 (br s, 2 H) 9.12 (t, *J*=6.31 Hz, 1 H)

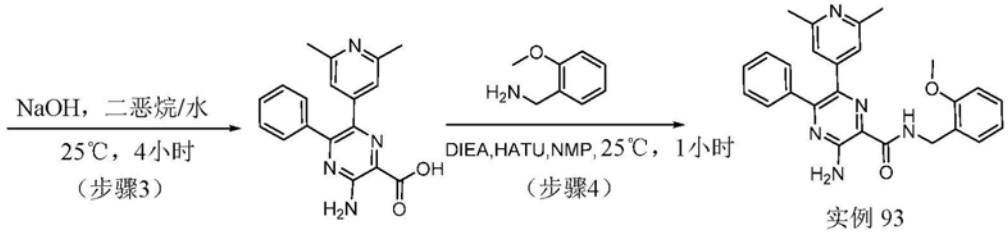
[0880] 实例93. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-苯基吡嗪-2-甲酰胺(化合物93)的制备

[0881] 方案59



1 2 3

[0882]



4 实例 93

[0883] 步骤1. 3-氨基-6-氯-5-苯基吡嗪-2-甲酸甲酯的制备

[0884] 向3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(0.22g,1.0mmol)、苯基硼酸(0.13g,1.05mmol)于二噁烷(3mL)和水(0.3mL)中的混合物添加Na_2CO_3(0.21g,1.99mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.14g,0.20mmol)。随后将混合物在100℃下在N_2气氛下搅拌1小时。随后浓缩混合物并将残余物倒入水(100mL)中,并随后用EA(10mL×3)萃取。随后浓缩有机溶液,得到呈黄色固体状的粗产物(0.24g,91％产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤。MS m/z(ESI)$[M+H]^+$=263.3。

[0885] 步骤2. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-苯基吡嗪-2-甲酸甲酯的制备

[0886] 向3-氨基-6-氯-5-苯基吡嗪-2-甲酸甲酯(0.24g,0.91mmol)、(2,6-二甲基吡啶-4-基)硼酸(0.14g,0.96mmol)于二噁烷(5mL)和水(0.5mL)中的混合物添加Na_2CO_3(0.19g,1.82mmol)和Pd$(PPh_3)_4$(0.14g,0.20mmol)。随后将混合物在80℃下在N_2气氛下搅拌8小时。随后浓缩混合物并将残余物倒入水(10mL)中,并随后用EA(10mL×3)萃取。随后浓缩有机溶液得到粗产物,其通过快速柱进一步纯化,得到呈黄色固体状的所需3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-苯基吡嗪-2-甲酸甲酯(0.30g,98％产率)。MS m/z(ESI)$[M+H]^+$=335.4。

[0887] 步骤3. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-苯基吡嗪-2-甲酸的制备

[0888] 向3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-苯基吡嗪-2-甲酸甲酯(0.30g,0.90mmol)于甲醇(10mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化钠(0.18g,4.49mmol)。随后将混合物在45℃下搅拌2小时。随后浓缩溶液并将残余物悬浮于5mL水中。用DCM(2×5mL)洗涤溶液。随后用0.5N HCl将无机层酸化到pH 3。收集所形成的固体并加以干燥,得到呈白色固体状的所需产物(0.14g,49％产率)。MS m/z(ESI)$[M+H]^+$=321.4。

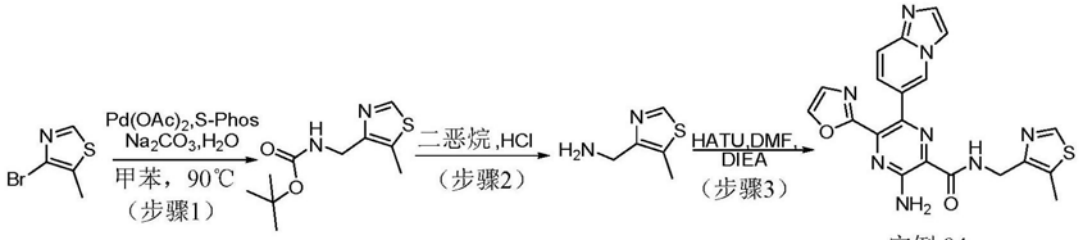
[0889] 步骤4. 3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-苯基吡嗪-2-甲酰胺(化合物93)的制备

[0890] 在室温下向3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-苯基吡嗪-2-甲酸(35mg,0.11mmol)、(2-甲氧基苯基)甲胺(22mg,0.16mmol)和DIEA(28mg,0.22mmol)于DMF(2mL)中的搅拌溶液中一次性添加HATU(50mg,0.13mmol)。将所得混合物在室温下在氮气气氛下搅拌1小时。通过C18-40 g(MeCN/水＝5％-60％)来纯化溶液,得到呈灰白色固体状的3-氨基-6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-苯基吡嗪-2-甲酰胺(化合物93)

(23.0mg,48%产率)。MS m/z(ESI)[M+H]$^+$=440.4。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 2.30(s,6H),3.86(s,3H),4.52(d,J=6.31Hz,2H),6.91(t,J=7.36Hz,1H),6.99-7.04(m,3H),7.18(d,J=7.57Hz,1H),7.25(t,J=7.87Hz,1H),7.35-7.45(m,5H),7.82(br s,2H),9.06(t,J=6.31Hz,1H)。

[0891] 实例94. 3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[(5-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物94)的制备

[0892] 方案60

[0893] 

实例 94

[0894] 步骤1.N-[(5-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯

[0895] 在室温下在氮气气氛下向4-溴-5-甲基-1,3-噻唑(400mg,2.3mmol,1当量)和叔丁基N-[(三氟-λ4-硼烷基)甲基]氨基甲酸钾(639.11mg,2.7mmol,1.2当量)于甲苯(16mL)中的搅拌混合物中逐份添加Na_2CO_3(714.3mg,6.7mmol,3.0当量)、S-Phos(368.9mg,0.9mmol,0.4当量)、水(2mL)和$Pd(AcO)_2$(100.9mg,0.45mmol,0.2当量)。将所得混合物在90℃下搅拌过夜。使混合物冷却到室温。过滤所得混合物,用EtOAc(3×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。通过制备型TLC(PE/EtOAc 5:1)来纯化残余物,得到呈黄色粗固体状的N-[(5-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(280mg,54.6%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=229.2。

[0896] 步骤2. 1-(5-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲胺

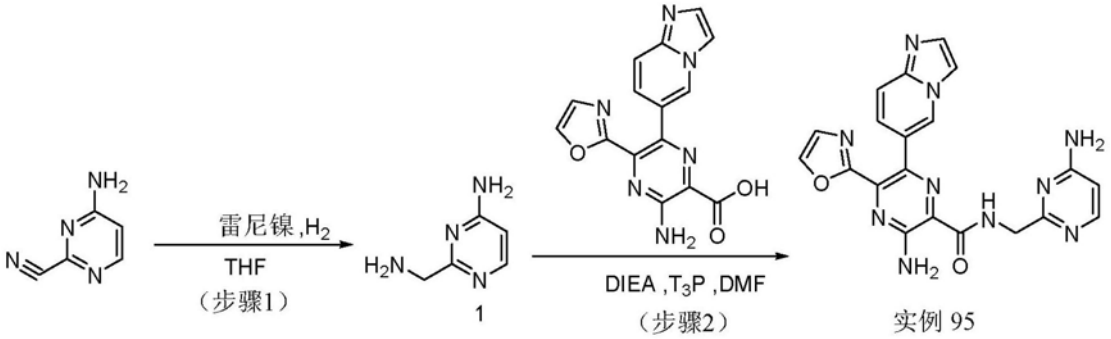
[0897] 在室温下在空气气氛下向N-[(5-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(270mg,1.2mmol,1当量)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加4N HCl的二噁烷(5mL)溶液。将所得混合物在室温下再搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩。这产生呈棕色粗固体状的1-(5-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲胺(150mg,91.0%)其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=129.3。

[0898] 步骤3. 3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[(5-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物94)

[0899] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.3mmol,1当量)和1-(5-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲胺(79.6mg,0.6mmol,2.0当量)于DMF(5mL)中的搅拌混合物中逐份添加HATU(471.9mg,1.24mmol,4.0当量)和DIEA(160.4mg,1.2mmol,4.0当量)。将所得混合物在室温下再搅拌60min。将所得混合物倒入水(20mL)中,通过过滤收集所得固体并用水(10mL)洗涤。用MeOH(5mL)将粗产物制成浆液,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[(5-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物94)(106mg,77.9%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=433.2。^{1}H NMR(甲醇-d_4,400MHz)δ2.6(3H,s),4.7(2H,s),7.2(1H,dd,J=9.3,1.8Hz),7.3(1H,s),7.5(1H,d,J=9.3Hz),7.6(1H,d,J=1.3Hz),7.9(1H,s),8.0(1H,s),8.7(1H,d,J=1.5Hz),8.8(1H,s)。

[0900] 实例95. 3-氨基-N-[(4-氨基嘧啶-2-基)甲基]-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物95)的制备

[0901] 方案61

[0902] 

[0903] 步骤1. 2-(氨甲基)嘧啶-4-胺

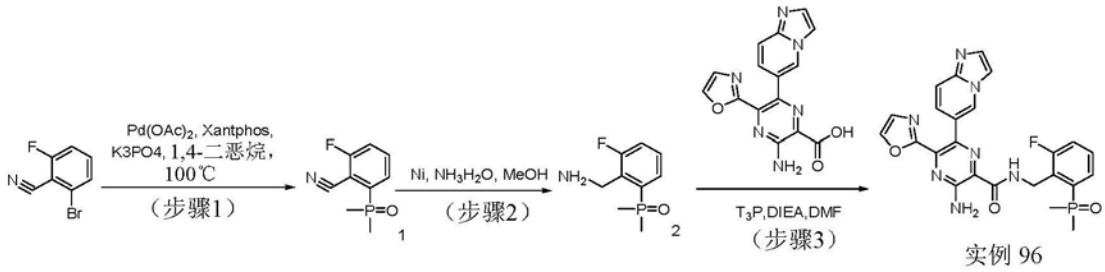
[0904] 在室温下在氮气气氛下向4-氨基嘧啶-2-甲腈(200mg,1.67mmol,1当量)于THF(10mL)中的搅拌混合物中添加雷尼镍(71.3mg,0.83mmol,0.5当量)。将所得混合物在室温下在氢气气氛下搅拌1.5小时。过滤所得混合物,用THF(2×5mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到呈淡黄色固体状的2-(氨甲基)嘧啶-4-胺(200mg,96.75%),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=125.1。

[0905] 步骤2. 3-氨基-N-[(4-氨基嘧啶-2-基)甲基]-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物95)

[0906] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.31mmol,1当量)和2-(氨甲基)嘧啶-4-胺(77.0mg,0.62mmol,2当量)于DMF(10mL)中的搅拌混合物中逐份添加T_3P(394.9mg,1.24mmol,4当量)和DIEA(120.3mg,0.93mmol,3当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3 H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:15%B到25%B于7min内;254/220nm;Rt:5.77min)来纯化粗产物(60mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(4-氨基嘧啶-2-基)甲基]-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物95)(13mg,9.78%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=429.2,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 4.33～4.77(m,2H),6.29(d,J=5.9Hz,1H),7.18(dd,J=9.3,1.8Hz,2H),7.37(d,J=0.8Hz,1H),7.52(d,J=9.3Hz,1H),7.61(d,J=1.2Hz,1H),7.96(d,J=1.1Hz,1H),8.00(d,J=5.9Hz,4H),8.28(d,J=0.8Hz,1H),8.80(t,J=1.4Hz,1H),9.18(t,J=5.8Hz,1H)。

[0907] 实例96. 3-氨基-N-[[2-(二甲基磷酰基)-6-氟苯基]甲基]-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物96)的制备

[0908] 方案62

[0909] 

实例 96

[0910] 步骤1. 2-(二甲基磷酰基)-6-氟苯甲腈

[0911] 在氮气气氛下向2-溴-6-氟苯甲腈(1g,5.00mmol,1当量)和(甲基磷酰基)甲烷(0.4g,1.00当量)于1,4-二噁烷(15mL)中的混合物中添加$Pd(AcO)_2$(0.1g,0.1当量)、XantPhos(0.6g,0.2当量)和K_3PO_4(2.1g,0.01mmol,2.00当量)。将所得混合物在100℃下在氮气气氛下搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈白色固体状的2-(二甲基磷酰基)-6-氟苯甲腈(620mg,62.90%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=198.0。^1H NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ1.83(s,3H),1.87(s,3H),7.80(m,2H),7.95(m,1H)。

[0912] 步骤2. 1-[2-(二甲基磷酰基)-6-氟苯基]甲胺.

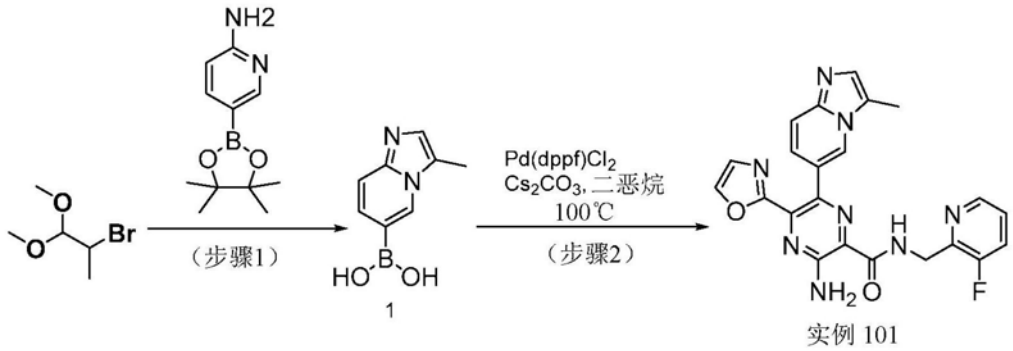
[0913] 在室温下在氮气气氛下向2-(二甲基磷酰基)-6-氟苯甲腈(600mg,3.04mmol,1当量)和$NH_3.H_2O$(0.1mL,3.82mmol,1.13当量)于MeOH(10mL)中的溶液中添加雷尼镍(130.4mg,1.52mmol,0.5当量)。将所得混合物在室温下在氢气气氛下搅拌2小时。过滤所得混合物,用MeOH(3×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到呈紫色油状的1-[2-(二甲基磷酰基)-6-氟苯基]甲胺(550mg,89.83%),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=202.2,^1H NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ1.82(m,6H),3.17(s,3H),4.02(d,2H),7.45(s,3H)。

[0914] 步骤3. 3-氨基-N-[[2-(二甲基磷酰基)-6-氟苯基]甲基]-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物96).

[0915] 在室温下向1-[2-(二甲基磷酰基)-6-氟苯基]甲胺(10mg,0.05mmol,1当量)和3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(16.0mg,0.05mmol,1.00当量)于DMF(5mL)中的溶液中添加T_3P(31.6mg,0.10mmol,2当量)和DIEA(19.3mg,0.15mmol,3当量)。将所得溶液在室温下在空气气氛下搅拌60min。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19*150mm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:25%B到35%B于8min内;254/220nm;Rt:6.27min)来纯化粗产物,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[[2-(二甲基磷酰基)-6-氟苯基]甲基]-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物96)(95mg,37.81%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=506.2。^1H NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ1.85(d,6H),4.90(d,2H),7.12(dd,1H),7.37(d,1H),7.49(m,4H),7.62(m,1H),7.86(s,2H),7.91(s,1H),8.28(d,1H),8.88(d,1H),9.98(t,1H)。

[0916] 实例101.3-氨基-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物101)的制备

[0917] 方案63

[0918] 

[0919] 步骤1. 3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基硼酸

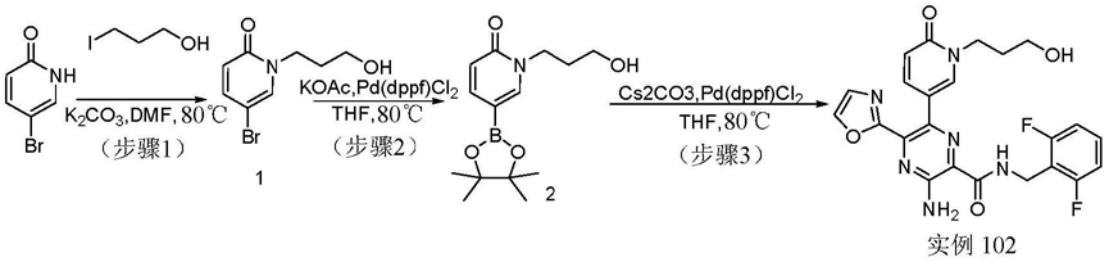
[0920] 将2-溴-1,1-二甲氧基丙烷(500mg,2.73mmol,1当量)于2.5mL1N HCl水溶液中的混合物在80℃下搅拌1小时。将混合物冷却到室温并用$NaHCO_3$(固体)中和到pH 7。用$CHCl_3$(3×5mL)萃取水层。在室温下向所得$CHCl_3$溶液中逐份添加5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺(180.3mg,0.82mmol,0.30当量)。将所得混合物在80℃下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩,得到呈粗油状的粗产物,其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=177.0。

[0921] 步骤2. 3-氨基-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物101)

[0922] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(100mg,0.29mmol,1当量)和[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(100.9mg,0.57mmol,2.00当量)于1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3(467.2mg,1.43mmol,5当量)和Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(70.3mg,0.09mmol,0.3当量)。将所得混合物在105℃下在氮气气氛下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物101)(23mg,18.05%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=445.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.44(d,J=0.9Hz,3H),4.72(dd,J=5.8,1.7Hz,2H),7.25(dd,J=9.4,1.8Hz,1H),7.31-7.47(m,3H),7.50(dd,J=9.4,1.0Hz,1H),7.72(ddd,J=10.0,8.3,1.3Hz,1H),7.90(s,2H),8.29(d,J=0.8Hz,1H),8.33-8.42(m,2H),9.36(t,J=5.9Hz,1H)。

[0923] 实例102.3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-6-[1-(3-羟丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(实例102)的制备

[0924] 方案64

[0925] 

[0926] 步骤1. 5-溴-1-(3-羟丙基)-1,2-二氢吡啶-2-酮.

[0927] 在室温下向5-溴-1,2-二氢吡啶-2-酮(1g,5.75mmol,1当量)和3-碘丙-1-醇

(2.1g,11.49mmol,2当量)于DMF(15mL)中的溶液中添加K_2CO_3(1.6g,11.49mmol,2当量)。将混合物在80℃下在空气气氛下搅拌4小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC($CHCl_3$/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的5-溴-1-(3-羟丙基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(300mg,22.49%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=232.1,234.1。^1H NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ1.12(q,2H),2.79(m,2H),3.27(t,2H),4.03(s,1H),5.69(d,1H),6.78(dd,1H),7.09(d,1H)。

[0928] 步骤2. 1-(3-羟丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮.

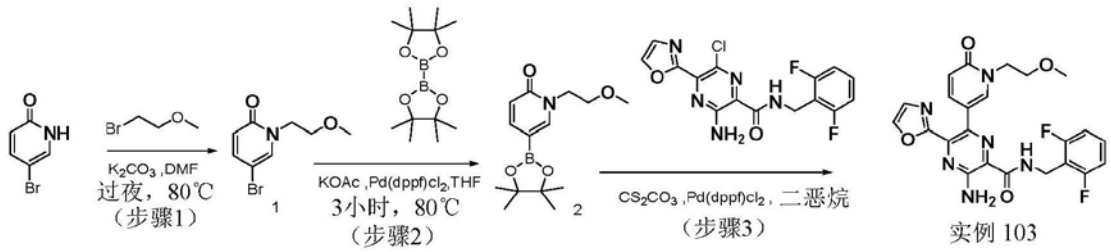
[0929] 在室温下在氮气气氛下向5-溴-1-(3-羟丙基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(200mg,0.86mmol,1当量)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(437.7mg,1.72mmol,2当量)于THF(15mL)中的溶液中添加KOAc(137.5mg,1.40mmol,3.00当量)和Pd(dppf)Cl_2(63.1mg,0.09mmol,0.1当量)。将混合物在80℃下在氮气气氛下搅拌2小时。混合物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=280.3。

[0930] 步骤3. 3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-6-[1-(3-羟丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物102).

[0931] 在氮气气氛下在室温下向1-(3-羟丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(305.3mg,1.09mmol,2.00当量)于THF(15mL)中的溶液中添加3-氨基-6-氯-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(200mg,0.55mmol,1当量)、Cs_2CO_3(356.4mg,1.09mmol,2.00当量)和Pd(dppf)Cl_2(40.0mg,0.05mmol,0.10当量)。将混合物在下80℃在氮气气氛下搅拌2小时,通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-6-[1-(3-羟丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物102)(60mg,22.74%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=483.3。^1H NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ1.76(p,2H),3.40(q,2H),3.91(t,2H),4.58(m,3H),6.36(d,1H),7.08(t,2H),7.38(m,2H),7.51(dd,1H),7.75(s,2H),7.85(d,1H),8.28(s,1H),9.10(t,1H)。

[0932] 实例103. 3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-6-[1-(2-甲氧基乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物103)的制备

[0933] 方案65

[0934] 

[0935] 步骤1. 5-溴-1-(2-甲氧基乙基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

[0936] 在80℃下在空气气氛下向5-溴-1,2-二氢吡啶-2-酮(500mg,2.87mmol,1当量)和1-溴-2-甲氧基乙烷(1597.6mg,11.49mmol,4当量)于DMF(15mL)中的搅拌混合物中逐份添加K_2CO_3(1191.4mg,8.62mmol,3当量)。将所得混合物在80℃下在空气气氛下搅拌5小时。将所得混合物倒入水中。用EtOAc(2×100mL)萃取所得混合物。用水(1×40mL)洗涤经合并的

有机层，经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后，减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱纯化残余物，用PE/EtOAc(5:1)洗脱，得到呈白色固体状的5-溴-1-(2-甲氧基乙基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(200mg,29.99%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=231.9。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.24(s,3H),3.56(t,J=5.3Hz,2H),4.04(t,J=5.3Hz,2H),6.38(d,J=9.6Hz,1H),7.53(dd,J=9.7,2.8Hz,1H),7.91(d,J=2.8Hz,1H)。

[0937] 步骤2. 1-(2-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮

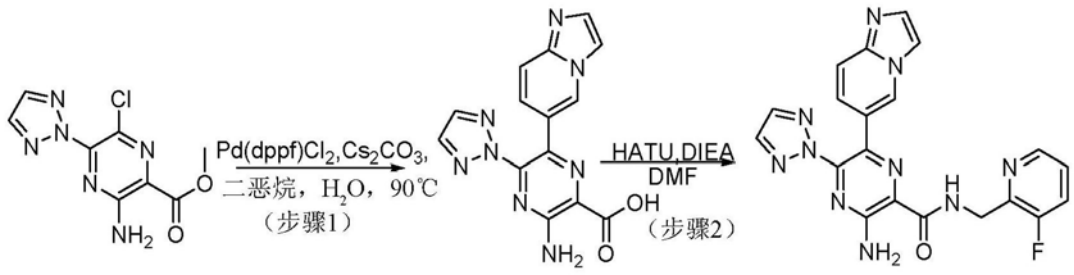
[0938] 在80℃下在氮气气氛下向5-溴-1-(2-甲氧基乙基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(150mg,0.65mmol,1当量)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(328.3mg,1.29mmol,2当量)于THF(5mL)中的搅拌混合物中逐份添加Pd(dppf)Cl_2(94.6mg,0.13mmol,0.2当量)和KOAc(190.3mg,1.94mmol,3当量)。将所得混合物在80℃下在氮气气氛下搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=280.3。

[0939] 步骤3. 3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-6-[1-(2-甲氧基乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物103)

[0940] 在100℃下在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(100mg,0.27mmol,1当量)和1-(2-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(152.7mg,0.55mmol,2.00当量)于THF(8mL)中的搅拌混合物中逐份添加Pd(dppf)Cl_2(40.0mg,0.05mmol,0.2当量)和Cs_2CO_3(356.4mg,1.09mmol,4当量)。将所得混合物在100℃下在氮气气氛下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化残余物，用CH_2Cl_2/MeOH(20:1)洗脱，得到呈黄绿色固体状的3-氨基-N-[(2,6-二氟苯基)甲基]-6-[1-(2-甲氧基乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物103)(33mg,24.77%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=483.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.22(s,3H),3.57(t,J=5.4Hz,2H),4.04(t,J=5.5Hz,2H),4.61(d,J=5.9Hz,2H),6.35(d,J=9.4Hz,1H),7.10(t,J=8.0Hz,2H),7.34～7.46(m,2H),7.47(dd,J=9.4,2.6Hz,1H),7.75～7.80(m,2H),7.88(d,J=2.6Hz,1H),8.30(d,J=0.8Hz,1H),9.07(t,J=5.9Hz,1H)。

[0941] 实例104. 3-氨基-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物104)的制备

[0942] 方案66

[0943] 

实例 104

[0944] 步骤1. 3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸

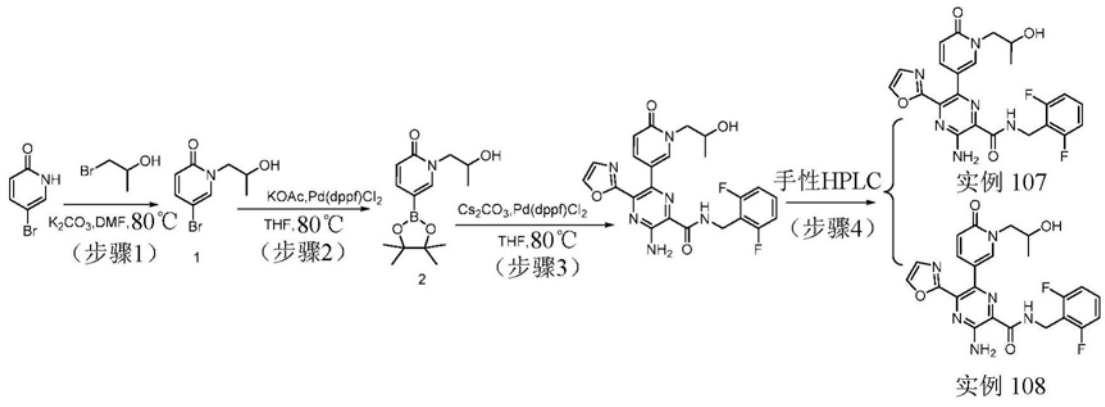
[0945] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(300mg,1.178mmol,1当量)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑[1,2-a]吡啶(431.39mg,1.767mmol,1.5当量)于二噁烷(20mL)中的搅拌混合物中逐份添加Pd(dppf)Cl_2(172.41mg,0.236mmol,0.2当量)、水(2mL)和Cs_2CO_3(1151.62mg,3.535mmol,3当量)。将所得混合物在90℃下搅拌过夜。过滤所得混合物,用DCM(3×10mL)洗涤滤饼。用2N HCl水溶液将滤液酸化到PH=5。通过过滤收集所得固体并真空干燥,得到呈棕色粗固体状的3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(290mg,76.37%),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=323.2。

[0946] 步骤2. 3-氨基-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物104)

[0947] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.31mmol,1当量)和1-(3-氟吡啶-2-基)甲胺(67.1mg,0.62mmol,2当量)于DMF(3mL)中的搅拌混合物中逐份添加HATU(471.9mg,1.24mmol,4当量)和DIEA(160.4mg,1.24mmol,4当量)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。通过水(10mL)淬灭所得混合物,通过过滤收集所得固体并用水(3×10mL)洗涤。用MeOH(6mL)将粗产物制成浆液,通过过滤收集所得固体并真空干燥,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物104)(48mg,35.5%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=431.2。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ4.7(2H,d,J=5.9Hz),6.7(1H,dd,J=9.4,1.8Hz),7.4(2H,dd,J=8.8,4.4Hz),7.6(1H,d,J=1.2Hz),7.7(1H,ddd,J=10.0,8.3,1.3Hz),7.9(1H,s),8.1(3H,s),8.4(1H,dt,J=4.7,1.5Hz),8.6-8.7(1H,m),9.4(1H,t,J=6.0Hz)。

[0948] 实例107. 3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-(2-羟丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺的制备

[0949] 实例108. 3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-(2-羟丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺的制备

[0950] 

[0951] 步骤1. 5-溴-1-(2-羟丙基)-1,2-二氢吡啶-2-酮.

[0952] 在80℃下在空气气氛下将5-溴-1,2-二氢吡啶-2-酮(1g,5.75mmol,1当量)和1-溴丙-2-醇(1.6g,0.01mmol,2.00当量)、K_2CO_3(1.6g,0.01mmol,2.00当量)于DMF(15mL)中的溶液搅拌4小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH20:1)来纯化残余物,得到呈白色固体状的5-溴-1-(2-羟丙基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(0.9g,67.48%)。LCMS:m/z

(ESI),[M+H]$^+$=232.1,234.1。^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ1.05(dd,3H),3.55(ddd,1H),3.85(dddd,1H),3.96(ddd,1H),4.89(dd,1H),6.35(dd,1H),7.50(m,1H),7.82(t,1H)。

[0953] 步骤2. 1-(2-羟丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮.

[0954] 向5-溴-1-(2-羟丙基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(300mg,1.29mmol,1当量)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(656.5mg,2.59mmol,2当量)于THF(15mL)中的溶液中添加KOAc(137.5mg,1.40mmol,3.00当量)和Pd(dppf)Cl_2(94.6mg,0.13mmol,0.10当量)。将混合物在80℃下在氮气气氛下搅拌2小时。所得混合物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=280.1。

[0955] 步骤3. 3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-(2-羟丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

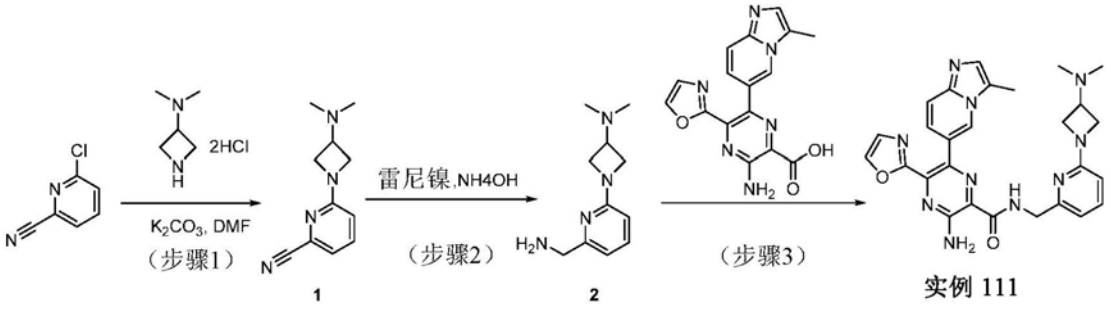
[0956] 向3-氨基-6-溴-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(200mg,0.67mmol,1当量)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(314.4mg,1.34mmol,2.00当量)于THF(15mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(435.8mg,1.34mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl_2(48.9mg,0.07mmol,0.1当量)。在80℃下在氮气气氛下搅拌2小时之后,通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-(2-羟丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(外消旋体,10mg,4.77%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=483.3。^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ1.05(d,3H),3.62(m,1H),3.93(m,2H),4.60(s,2H),4.83(d,1H),6.35(d,1H),7.08(t,2H),7.38(m,2H),7.49(dd,1H),7.74(s,2H),7.80(d,1H),8.27(d,1H),9.05(t,1H)。

[0957] 步骤4. 3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-(2-羟丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(未知绝对,峰1,化合物107)和3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-(2-羟丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(未知绝对,峰2,化合物108).

[0958] 通过制备型手性HPLC在为洗脱剂上来纯化外消旋体产物(100mg)。柱:柱:(R,R)Whelk-O 1,21.1*250mm,5μm;流动相A:Hex(8mmol/L NH_3.MeOH)--HPLC,流动相B:EtOH--HPLC;流动速率:20mL/min;梯度:50B到50B于26min内;254/220nm;RT1:16.649;RT2:19.223。这产生呈黄色固体状的3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-(2-羟丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体1)(化合物107)(30mg,30%)LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=483.3。^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ1.05(d,3H),3.62(m,1H),3.93(m,2H),4.60(s,2H),4.83(d,1H),6.35(d,1H),7.08(t,2H),7.38(m,2H),7.49(dd,1H),7.74(s,2H),7.80(d,1H),8.27(d,1H),9.05(t,1H)。手性:tR=2.59min。和呈黄色固体状的3-氨基-N-(2,6-二氟苯甲基)-6-(1-(2-羟丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体2)(化合物108)(30mg,30%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=483.3。^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ1.05(d,3H),3.62(m,1H),3.93(m,2H),4.60(s,2H),4.83(d,1H),6.35(d,1H),7.08(t,2H),7.38(m,2H),7.49(dd,1H),7.74(s,2H),7.80(d,1H),8.27(d,1H),9.05(t,1H)。手性:tR=3.03min,混合型手性:tR=2.59min,3.03min。

[0959] 实例111. 3-氨基-N-((6-(3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物111)的制备

[0960] 方案67

[0961] 

[0962] 步骤1. 2-氰基-6-(3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶

[0963] 在50-mL圆底烧瓶中放置6-氯吡啶-2-甲腈(1.5g,10.826mmol,1当量)、N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺-二盐酸盐(1.87g,10.826mmol,1当量)、DMF(10mL,129.218mmol,11.94当量)、K_2CO_3(4.49g,32.479mmol,3当量)。在80℃下搅拌所得溶液16小时。用3×20mL二氯甲烷萃取所得溶液。将残余物与二氯甲烷/甲醇(50:1)一起施用于硅胶柱上。这产生呈浅棕色固体状的(475mg,21.69%)的6-[3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-2-甲腈(化合物111)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.96(1H,s),6.20(6H,s),7.22-7.33(6H,m),7.83(2H,dd),8.05-8.14(2H,m),8.81(6H,s),10.62(1H,dd),11.02(1H,dd),11.57(1H,dd)

[0964] 步骤2. 1-(6-(氨甲基)吡啶-2-基)-N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺

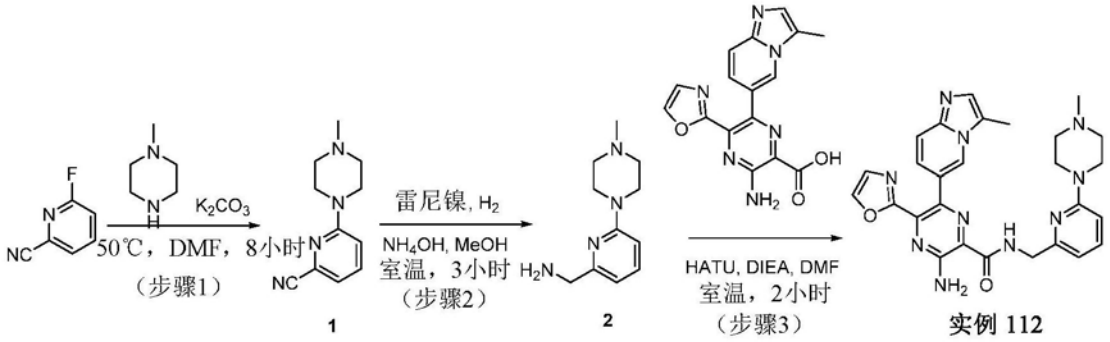
[0965] 在25mL圆底烧瓶中放置2-氰基-6-(3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶。在这之后在室温下添加MeOH(10mL,246.989mmol,111.01当量)、NH_4OH(2mL,51.361mmol,23.09当量)和雷尼镍。将所得混合物在室温下搅拌1小时。滤出固体。浓缩所得混合物。这产生290mg(63.18%)的呈固体状的1-[6-(氨甲基)吡啶-2-基]-N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=207.1 ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4,)δ2.24(6H,s),3.27(1H,d),3.77(2H,s),3.79-3.89(2H,m),4.12(2H,t),6.32(1H,s),6.66(1H,d),7.51(1H,t)

[0966] 步骤3. 3-氨基-N-((6-(3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物111)

[0967] 在25-mL圆底烧瓶中放置3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(130mg)、DMF(5mL)、T_3P(750mg)、DIEA(530mg)、1-[6-(氨甲基)吡啶-2-基]-N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺(130mg)。将所得溶液在室温下搅拌16小时。用3×10mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并合并有机层并浓缩。将残余物与二氯甲烷/甲醇(8:1)一起施用于硅胶柱上。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:31%B到41%B于7min内;254/220nm;Rt:5.10min)来纯化粗产物并获得产物。这产生(51.6mg)的呈黄色固体状的3-氨基-N-([6-[3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-2-基]甲基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物111)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=525.3 ^{1}H-NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ2.03(6H,s),2.49(3H,d),3.03(1H,t),3.66(2H,dd),3.88-3.99(2H,m),4.55(2H,s),6.29(1H,d),6.67(1H,d),7.25-7.35(2H,m),7.39(1H,s),7.43-7.54(2H,m),7.99(1H,d),8.37(1H,s)_

[0968] 实例112. 3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物112)的制备

[0969] 方案68

[0970] 

[0971] 步骤1. 2-氰基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶.

[0972] 将6-氟吡啶-2-甲腈(500mg,4.095mmol,1当量)、1-甲基哌嗪(615.25mg,6.142mmol,1.5当量)、K_2CO_3(1131.89mg,8.190mmol,2当量)溶解于3mL DMF中。将混合物在50℃下搅拌8小时。LCMS显示反应没问题。通过硅胶柱,用DCM:CH_3OH(15:1)来纯化粗产物,通过制备型HPLC来进一步纯化产物,得到呈棕色油状的2-氰基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶(158mg,19.08%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=203.3。

[0973] 步骤2.(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲胺.

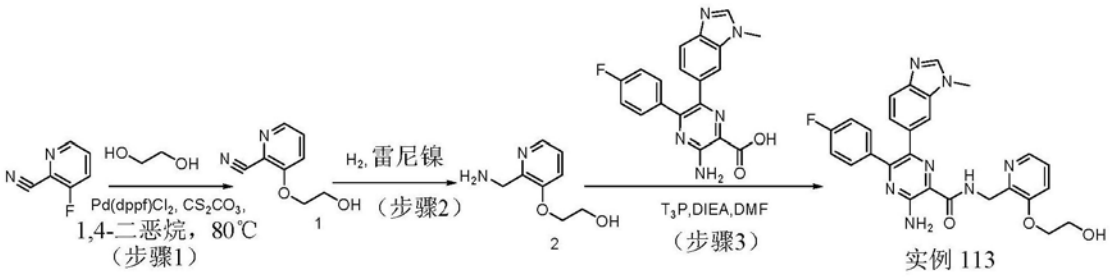
[0974] 将6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-甲腈(140mg,0.692mmol,1当量)、雷尼镍(118.60mg,1.384mmol,2.00当量)溶解于3mL NH_4OH和MeOH中。将混合物在室温下在H_2下搅拌3小时。LCMS显示反应没问题。通过硅胶柱来纯化粗产物,用DCM:CH_3OH(15:1)洗脱,通过制备型HPLC来进一步纯化产物,得到呈灰色油状的(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲胺(40mg,28.01%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=207.3。

[0975] 步骤3. 3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物112)

[0976] 将1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]甲胺(29.44mg,0.143mmol,1.20当量)、3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(40mg,0.119mmol,1当量)、EDCI(45.60mg,0.238mmol,2.00当量)、HOBT(32.14mg,0.238mmol,2.00当量)、DIEA(92.23mg,0.714mmol,6.00当量)溶解于3mL DMF中。将混合物在室温下搅拌2小时。LCMS显示反应没问题。通过硅胶柱,用DCM:CH_3OH(15:1)来纯化粗产物,通过制备型HPLC来进一步纯化产物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(26.5mg,42.47%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=525.3。^{1}H-NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ:1.29(s,6H),2.29(1H,d),2.49(3H,d),3.31-3.48(4H,m),4.58(2H,s),6.67(2H,dd),7.24-7.33(2H,m),7.42(1H,d),7.46-7.58(2H,m),7.99(1H,d),8.39(1H,t)。

[0977] 实例113. 3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-[[3-(2-羟基乙氧基)吡啶-2-基]甲基]-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物113)的制备

[0978] 方案69

[0979] 

[0980] 步骤1. 3-(2-羟基乙氧基)吡啶-2-甲腈

[0981] 向3-氟吡啶-2-甲腈(1.5g,12.3mmol,1当量)和乙烷-1,2-二醇(1.5g,24.5mmol,2当量)于1,4-二噁烷(25mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(8.0g,24.5mmol,2当量)。将混合物在80℃下在空气气氛下搅拌4小时。将所得混合物减压浓缩。通过硅胶柱色谱来纯化残余物，用PE/EtOAc(5:1)洗脱，得到呈黄色油状的3-(2-羟基乙氧基)吡啶-2-甲腈(1g,49.6%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=166.1。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ3.75(2H,q),4.23(2H,m),4.97(1H,t),7.68(1H,dd),7.81(1H,dd),8.28(1H,dd)。

[0982] 步骤2. 2-[[2-(氨甲基)吡啶-3-基]氧基]乙-1-醇

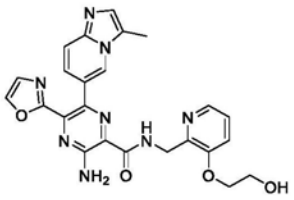
[0983] 向3-(2-羟基乙氧基)吡啶-2-甲腈(200mg,1.2mmol,1当量)于MeOH(5mL)和NH_3H_2O(1mL)中的溶液中添加雷尼镍(469.7mg,5.5mmol,3当量)。将所得混合物在室温下在氢气气氛下搅拌2小时。过滤所得混合物，用MeOH(3×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。这产生呈紫色油状的2-[[2-(氨甲基)吡啶-3-基]氧基]乙-1-醇(200mg)。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=169.3。

[0984] 步骤3. 3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-[[3-(2-羟基乙氧基)吡啶-2-基]甲基]-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物113)

[0985] 向2-[[2-(氨甲基)吡啶-3-基]氧基]乙-1-醇(200mg,1.2mmol,1当量)和3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-甲酸(302.4mg,0.8mmol,0.7当量)于DMF(15mL)中的溶液中逐份添加T_3P(756.7mg,2.4mmol,2当量)、DIEA(307.4mg,2.4mmol,2当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:Xselect CSH OBD柱30*150mm 5um n;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:35%B到45%B于7min内;254;220nm;Rt:7.02min)来纯化粗产物(60mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-[[3-(2-羟基乙氧基)吡啶-2-基]甲基]-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物113)(20mg,6.55%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=514.3。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ3.76(2H,t),3.98(3H,s),4.12(2H,t),4.69(2H,d),7.15(2H,q),7.37(4H,m),7.51(1H,d),7.67(1H,d),7.76(2H,s),8.04(1H,d),8.10(1H,dd),9.22(2H,d)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-74.48,-112.25。

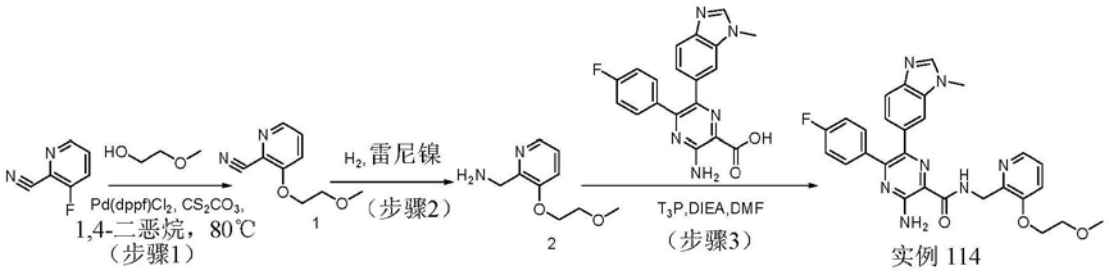
[0986] 使用化合物113中所述的方法制备下表中列出的化合物。

[0987]

实例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^1H NMR
300		487.1	^1H-NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 2.50 (3H, s), 3.87 - 3.93 (2H, m), 4.12 - 4.19 (2H, m), 4.51 - 4.71 (2H, m), 7.24 - 7.34 (3H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 - 7.51 (2H, m), 8.00 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.39 (1H, s)。

[0988] 实例114. 3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-[[3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基]甲基]-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物114)的制备

[0989] 方案70

[0990] 

[0991] 步骤1.N-[2-[(2-氰基吡啶-3-基)氧基]乙基]-N-甲基氨基甲酸酯

[0992] 在室温下向3-氟吡啶-2-甲腈(1.5g,12.2mmol,1当量)和N-(2-羟乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(4.3g,24.5mmol,2当量)于1,4-二噁烷(25mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(8.01g,24.6mmol,2.0当量)。将混合物在80℃下在空气气氛下搅拌4小时。将所得混合物减压浓缩。通过硅胶柱色谱来纯化残余物,用PE/EtOAc(10:1)洗脱,得到呈黄色固体状的N-[2-[(2-氰基吡啶-3-基)氧基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(1.8g,52.8%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=179.0。^1H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.36(9H,s),2.90(3H,d),3.57(2H,t),4.33(2H,q),7.69(1H,dd),7.82(1H,d),8.29(1H,dd)。

[0993] 步骤2. 1-[3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基]甲胺

[0994] 在室温下向3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-甲腈(300mg,1.7mmol,1当量)于MeOH(5mL)和NH_3H_2O(1mL)中的溶液中逐份添加雷尼镍(288.4mg,3.3mmol,2当量)。将所得混合物在室温下在氢气气氛下搅拌2小时。过滤所得混合物,用MeOH(3×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。这产生呈紫色油状的1-[3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基]甲胺(200mg,65.2%)。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=183.1。

[0995] 步骤3. 3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-[[3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基]甲基]-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物114)

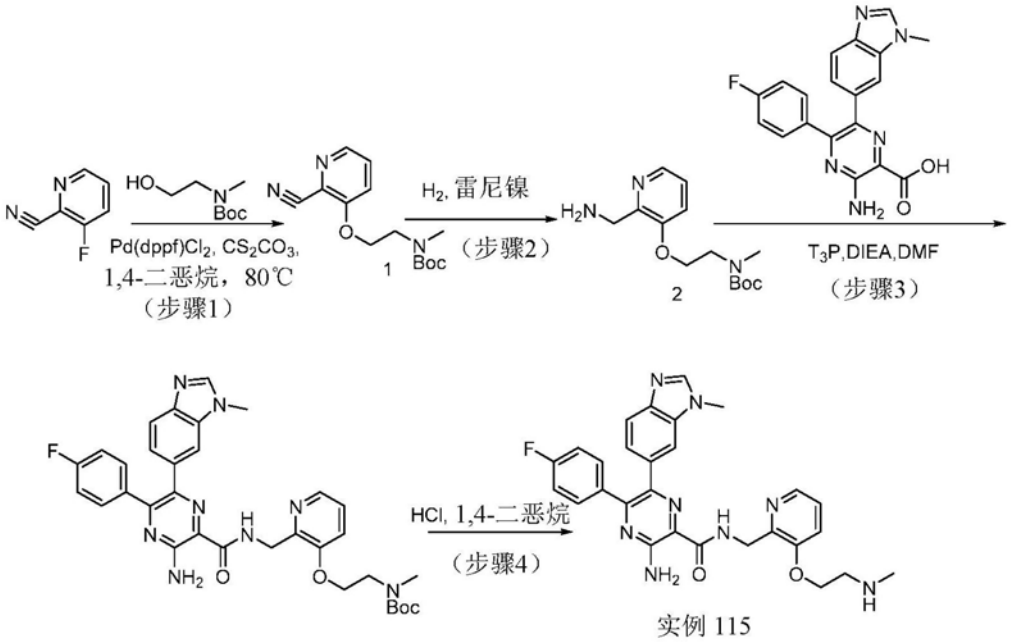
[0996] 在室温下向1-[3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基]甲胺(180mg,1mmol,1当量)和3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-甲酸(251.2mg,0.7mmol,0.7当量)于DMF(15mL)中的溶液中逐份添加T_3P(628.6mg,2mmol,2当量)和DIEA(255.3mg,2mmol,2当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:35%B到45%B于7min内;254/

220nm;Rt:6.83min)来纯化粗产物(60mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-[[3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基]甲基]-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物114)(48.1mg,9.2%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=528.3。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ3.29(3H,s),3.69(2H,dd),3.78(3H,s),4.20(2H,dd),4.62(2H,d),7.10(1H,d),7.15(2H,t),7.28(1H,dd),7.44(4H,m),7.69(2H,m),8.08(1H,dd),8.19(1H,s),9.18(1H,t)。

[0997] 实例115. 3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)-N-([3-[2-(甲氨基)乙氧基]吡啶-2-基]甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物115)的制备

[0998] 方案71

[0999]



[1000] 步骤1.N-[2-[(2-氰基吡啶-3-基)氧基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯

[1001] 在室温下向3-氟吡啶-2-甲腈(1.5g,12.2mmol,1当量)和N-(2-羟乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(4.3g,24.5mmol,2当量)于1,4-二噁烷(25mL)中的混合物中逐份添加Cs_2CO_3(8.01g,24.5mmol,2当量)。将所得混合物在80℃下在空气气氛下搅拌4小时。将所得混合物减压浓缩。通过硅胶柱色谱来纯化残余物,用PE/EtOAc(10:1)洗脱,得到呈黄色固体状的N-[2-[(2-氰基吡啶-3-基)氧基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(1.8g,52.8%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=278.0。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.36(9H,s),2.90(3H,d),3.57(2H,t),4.33(2H,q),7.69(1H,dd),7.82(1H,d),8.29(1H,dd)。

[1002] 步骤2.N-(2-[[2-(氨甲基)吡啶-3-基]氧基]乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯

[1003] 在室温下向N-[2-[(2-氰基吡啶-3-基)氧基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(300mg,1.08mmol,1当量)于MeOH(5mL)和NH_3H_2O(1mL)中的溶液中添加雷尼镍(185.3mg,2.1mmol,2当量)。将所得混合物在室温下在氢气气氛下搅拌2小时。过滤所得混合物,用MeOH(3×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。这产生呈紫色油状的N-(2-[[2-(氨甲基)吡啶-3-基]氧基]乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(200mg,65.7%)。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=282.3。

[1004] 步骤3.N-(2-[[2-([[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-基]甲酰胺基]甲基)吡啶-3-基]氧基]乙基)-N-甲基氨基甲酸酯

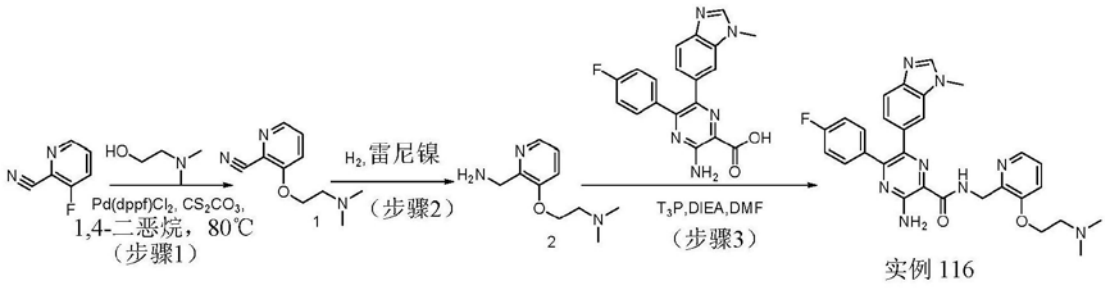
[1005] 在室温下向N-(2-[[2-(氨甲基)吡啶-3-基]氧基]乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.7mmol,1当量)和3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-甲酸(180.8mg,0.5mmol,0.7当量)于DMF(15mL)中的溶液中逐份添加T_3P(452.3mg,1.4mmol,2当量)和DIEA(183.7mg,1.4mmol,2.0当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-(2-[[2-([[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-基]甲酰胺基]甲基)吡啶-3-基]氧基]乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(150mg,33.6%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=627.4。

[1006] 步骤4. 3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)-N-([3-[2-(甲氨基)乙氧基]吡啶-2-基]甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物115)

[1007] 在室温下向4N.HCl(气体)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中逐份添加N-(2-[[2-([[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-基]甲酰胺基]甲基)吡啶-3-基]氧基]乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.2mmol,1当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌1小时。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:33%B到43%B于7min内;254/220nm;Rt:5.8min)来纯化粗产物(100mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)-N-([3-[2-(甲氨基)乙氧基]吡啶-2-基]甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物115)(51mg,40.5%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=527.3。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.31(3H,s),2.85(2H,t),3.79(3H,s),4.11(2H,t),4.66(2H,d),7.09(3H,m),7.28(1H,dd),7.44(5H,m),7.69(2H,d),8.08(1H,dd),8.20(1H,s),9.18(1H,t)。

[1008] 实例116. 3-氨基-N-([3-[2-(二甲氨基)乙氧基]吡啶-2-基]甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物116)的制备

[1009] 方案72

[1010] 

[1011] 步骤1. 3-[2-(二甲氨基)乙氧基]吡啶-2-甲腈

[1012] 在室温下向3-氟吡啶-2-甲腈(1g,8.1mmol,1当量)和2-(二甲氨基)乙-1-醇(1.4g,0.02mmol,2.0当量)于1,4-二噁烷(25mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(5.3g,0.02mmol,2当量)。将所得混合物在80℃下在空气气氛下搅拌4小时。将所得混合物减压浓缩。通过硅胶柱色谱来纯化残余物,用PE/EtOAc(2:3)洗脱,得到呈黄色油状的3-[2-(二甲氨基)乙氧基]吡啶-2-甲腈(1.2g,76.6%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=192.1。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.21(6H,s),2.66(2H,t),4.26(2H,t),7.68(1H,ddd),7.79(1H,dt),8.27(1H,dt)。

[1013] 步骤2. 1-[3-[2-(二甲氨基)乙氧基]吡啶-2-基]甲胺

[1014] 在室温下向3-[2-(二甲氨基)乙氧基]吡啶-2-甲腈(300mg,1.5mmol,1当量)于

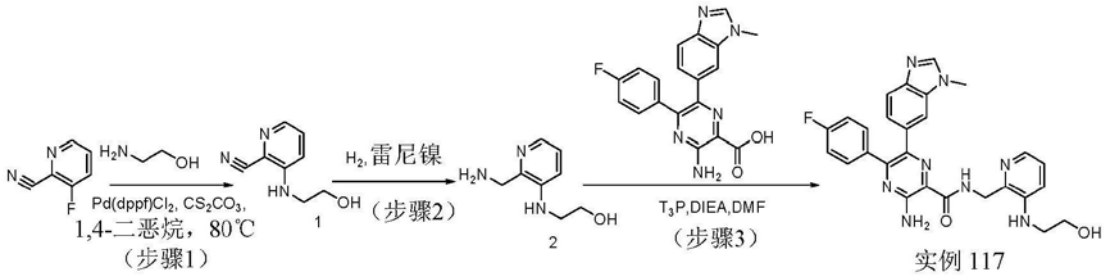
MeOH(5mL)和NH_3H_2O(1mL)中的溶液中添加雷尼镍(403.2mg,4.7mmol,3当量)。将所得混合物在室温下在氢气气氛下搅拌2小时。过滤所得混合物,用MeOH(3×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。这产生呈紫色油状的1-[3-[2-(二甲氨基)乙氧基]吡啶-2-基]甲胺(200mg,65.3%)。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=196.1。

[1015] 步骤3. 3-氨基-N-([3-[2-(二甲氨基)乙氧基]吡啶-2-基]甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物116)

[1016] 在室温下向1-[3-[2-(二甲氨基)乙氧基]吡啶-2-基]甲胺(200mg,1.02mmol,1当量)和3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-甲酸(260.5mg,0.7mmol,0.7当量)于DMF(15mL)中的溶液中逐份添加T_3P(651.8mg,2.04mmol,2当量)和DIEA(264.7mg,2.04mmol,2当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:33%B到43%B于7min内;254/220nm;Rt:7.08min)来纯化粗产物,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-([3-[2-(二甲氨基)乙氧基]吡啶-2-基]甲基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物116)(46.5mg,8.40%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=541.4。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.20(6H,s),2.66(2H,t),3.79(3H,s),4.15(2H,t),4.63(2H,d),7.10(3H,m),7.29(1H,dd),7.46(4H,m),7.58(2H,s),7.69(1H,d),8.08(1H,dd),8.20(1H,s),9.18(1H,t)。

[1017] 实例117. 3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-([3-[(2-羟乙基)氨基]吡啶-2-基]甲基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物117)的制备

[1018] 方案73

[1019] 

[1020] 步骤1. 3-[(2-羟乙基)氨基]吡啶-2-甲腈

[1021] 在室温下向3-氟吡啶-2-甲腈(1.5g,12.3mmol,1当量)和2-氨基乙-1-醇(1.5g,24.5mmol,2当量)于DMSO(25mL)中的混合物中逐份添加Cs_2CO_3(8.01g,24.5mmol,2当量)。将所得混合物在80℃下在空气气氛下搅拌4小时。将所得混合物减压浓缩。通过硅胶柱色谱来纯化残余物,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到呈黄色油状的3-[(2-羟乙基)氨基]吡啶-2-甲腈(1g,49.8%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=164.2。^1H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ3.25(2H,q),3.54(2H,t),4.83(1H,s),6.18(1H,t),7.29(1H,dd),7.39(1H,ddd),7.86(1H,dd)。

[1022] 步骤2. 2-[[2-(氨甲基)吡啶-3-基]氨基]乙-1-醇

[1023] 在室温下向3-[(2-羟乙基)氨基]吡啶-2-甲腈(300mg,1.8mmol,1当量)于MeOH(5mL)和NH_3H_2O(1mL)中的溶液中添加雷尼镍(472.5mg,5.5mmol,3当量)。将所得混合物在室温下在氢气气氛下搅拌2小时。过滤所得混合物,用MeOH(3×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。这产生呈紫色油状的2-[[2-(氨甲基)吡啶-3-基]氨基]乙-1-醇(230mg,74.8%)。粗产

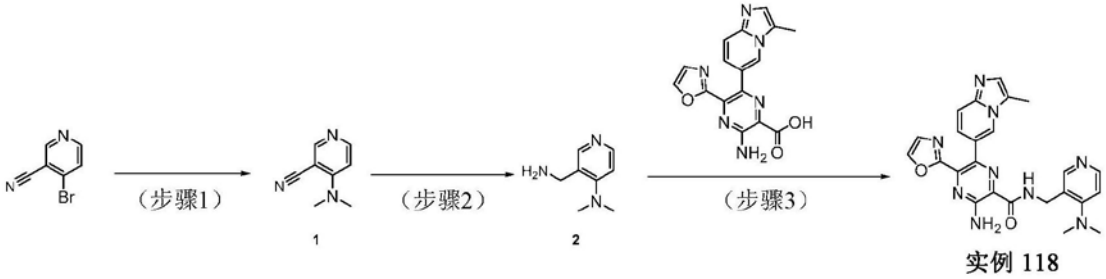
物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=168.1。

[1024] 步骤3. 3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-([3-[(2-羟乙基)氨基]吡啶-2-基]甲基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物117)

[1025] 向2-[[2-(氨甲基)吡啶-3-基]氨基]乙-1-醇(200mg,1.2mmol,1当量)和3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-甲酸(304.2mg,0.8mmol,0.7当量)于DMF(15mL)中的溶液中逐份添加T_3P(761.1mg,2.3mmol,2当量)和DIEA(309.1mg,2.4mmol,2当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:35%B到36%B于7min内;254/220nm;Rt:5.57min)来纯化反应混合物(60mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-([3-[(2-羟乙基)氨基]吡啶-2-基]甲基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物117)(33.3mg,5.4%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=513.4。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ3.17(2H,d),3.60(2H,q),3.78(3H,s),4.50(2H,d),4.78(1H,t),5.47(1H,t),6.98(1H,d),7.09(4H,m),7.44(3H,m),7.74(4H,m),8.19(1H,s),9.40(1H,t)。

[1026] 实例118. 3-氨基-N-((4-(二甲氨基)吡啶-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物118)的制备

[1027] 方案74

[1028] 

[1029] 步骤1. 4-(二甲氨基)烟碱腈

[1030] 在室温下在20mL小瓶中添加二甲胺(295.63mg,6.557mmol,2.00当量)、4-溴吡啶-3-甲腈(600mg,3.279mmol,1当量)和K_2CO_3(1.36g,9.836mmol,3.00当量)。将所得混合物在40℃下搅拌2小时。过滤所得混合物,用DCM(2×20mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。通过制备型TLC(EtOAc)来纯化残余物,得到呈灰白色固体状(粗物质)的4-(二甲氨基)吡啶-3-甲腈(470mg,97.40%)。^1H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.26(6H,s),6.55(1H,d),8.23(1H,d),8.47(1H,s)

[1031] 步骤2. 3-(氨基甲基)-N,N-二甲基吡啶-4-胺

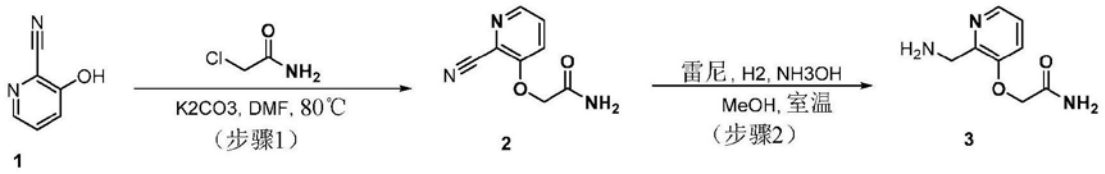
[1032] 在室温下在氢气气氛下将4-(二甲氨基)吡啶-3-甲腈(470mg,3.193mmol,1当量)和雷尼镍(957.56mg,11.177mmol,3.50当量)、NH_3H_2O(1.12g,31.958mmol,10.01当量)于MeOH中的溶液搅拌7小时。过滤所得混合物,用DCM(2×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。这产生呈绿色油状的3-(氨基甲基)-N,N-二甲基吡啶-4-胺(467mg,96.71%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=152.3。^1H-NMR(300MHz,MeOD-d_4)δ2.75-3.05(6H,m),3.93(2H,s),6.95(1H,s),7.90-8.51(2H,m)。

[1033] 步骤3. 3-氨基-N-((4-(二甲氨基)吡啶-3-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物118)

[1034] 在室温下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(70mg,0.208mmol,1当量)和DIEA(80.70mg,0.624mmol,3.00当量)、T_3P(132.45mg,0.416mmol,2.00当量)于DMF中的搅拌溶液中逐滴添加3-(氨基甲基)-N,N-二甲基吡啶-4-胺(62.95mg,0.416mmol,2.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到黄色固体。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:15%B到50%B于7min内;254/220nm;Rt:5.82min)来纯化粗产物(90mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[[4-(二甲氨基)吡啶-3-基]甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物118)(45mg,46.05%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=470.3。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.42(3H,d),2.80(6H,s),4.57(2H,d),6.89(1H,d),7.26(1H,dd),7.38(2H,dd),7.48(1H,dd),7.89(2H,s),8.19-8.30(3H,m),8.34(1H,dd),9.39(1H,t)。

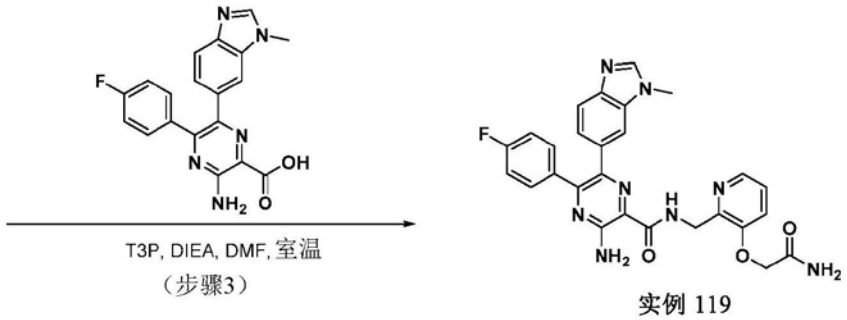
[1035] 实例119. 3-氨基-N-[[3-(氨甲酰基甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物119)的制备

[1036] 方案75



1 2 3

[1037]



实例 119

[1038] 步骤1. 2-[(2-氰基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺

[1039] 在80℃下在空气气氛下将K_2CO_3(448.75mg,3.247mmol,3当量)、2-氯乙酰胺(121.45mg,1.299mmol,1.2当量)和3-羟基吡啶-2-甲腈(130mg,1.082mmol,1当量)于DMF(6mL)中的混合物搅拌16小时。用水(30mL)稀释所得混合物并用EtOAc(3×20mL)萃取。用盐水(3×30mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 12:1)来纯化残余物,得到呈白色固体状的2-[(2-氰基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺(100mg,52.15%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=178.0。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:4.78(2H,s),7.47(1H,d),7.61(2H,d),7.70(1H,d),8.32(1H,d)

[1040] 步骤2. 2-[[2-(氨甲基)吡啶-3-基]氧基]乙酰胺

[1041] 在室温下在氢气气氛下将雷尼镍(26.98mg,0.315mmol,0.62当量)和2-[(2-氰基吡啶-3-基)氧基]乙酰胺(90mg,0.508mmol,1当量)于MeOH(5mL)中的混合物搅拌1小时。通过过滤收集沉淀固体并用MeOH(3×10mL)洗涤。减压浓缩所得混合物,得到呈紫色固体状的

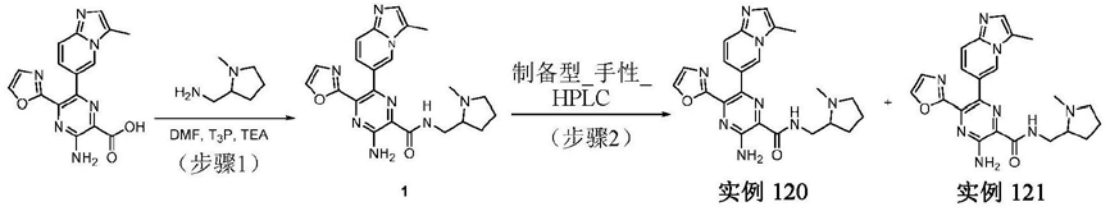
2-[[2-(氨甲基)吡啶-3-基]氧基]乙酰胺(60mg,65.18%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=182.1

[1042] 步骤3. 3-氨基-N-[[3-(氨甲酰基甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物119)

[1043] 在室温下在空气气氛下将T_3P(100mg,1.344mmol,4当量)、DIEA(470.5mg,1.344mmol,4.00当量)、3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-甲酸(120mg,0.336mmol,1.00当量)和2-[[2-(氨甲基)吡啶-3-基]氧基]乙酰胺(59.8mg,0.336mmol,1当量)于DMF(0.2mL)中的混合物搅拌4小时。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:31%B到45%B于8min内;254/220nm;Rt:7.30min)来纯化粗产物(70mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[[3-(氨甲酰基甲氧基)吡啶-2-基]甲基]-5-(4-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物119)(20mg,12.14%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=527.3。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ3.80(3H,s),4.61(2H,s),4.75(2H,d),7.08(1H,d),7.15(2H,t),7.27-7.38(2H,m),7.43(2H,d),7.50(2H,d),7.64(2H,s),7.72(1H,s),8.13(1H,d),8.21(1H,s),9.23(1H,d)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ:-112.591

[1044] 实例120/121.(R/S)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物120/121)的制备

[1045] 方案76

[1046] 

[1047] 步骤1. 3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[1048] 在室温下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(300mg,0.892mmol,1当量)、Et_3N(270.79mg,2.676mmol,3.00当量)和T_3P(851.48mg,2.676mmol,3.00当量)于DMF中的搅拌溶液中逐滴添加1-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲胺(203.73mg,1.784mmol,2.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到黄色固体。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:23%B到38%B于7min内;254/220nm;Rt:6.33min)来纯化粗产物(260mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[(1-甲基吡咯烷-2-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(120mg,31.10%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=433.3。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.55-1.67(3H,m),1.78-1.88(1H,m),2.14(1H,q),2.31(3H,s),2.42(4H,d),2.94(1H,dd),3.20-3.29(1H,m),3.48(1H,ddd),7.19(1H,dd),7.36(1H,d),7.40(1H,d),7.49(1H,dd),7.90(2H,s),8.27(1H,d),8.31-8.36(1H,m),8.66(1H,t)。

[1049] 步骤2.(R/S)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-

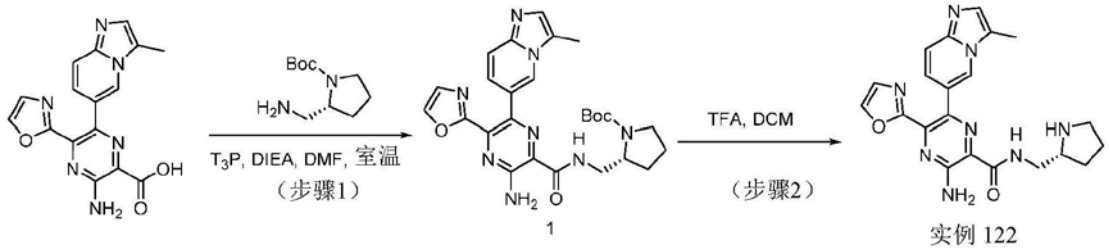
2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物120/121)

[1050] 通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:CHIRALPAK IG,20*250mm,5μm;流动相A:Hex:DCM=3:1(10mM NH_3-MEOH)--HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流动速率:18mL/min;梯度:50B到50B于25min内;220/254nm;RT1:13.303;RT2:19.802)来纯化粗产物,得到3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体1)(化合物120)(42mg,42.00%),LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=433.2。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.60(3H,dp),1.76-1.89(1H,m),2.15(1H,q),2.30(3H,s),2.42(4H,d),2.93(1H,dd),3.24(1H,dd),3.48(1H,dd),7.19(1H,dd),7.35(1H,d),7.40(1H,d),7.48(1H,dd),8.24(1H,d),8.35(1H,dd)。

[1051] 呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(异构体2)(化合物121)(40mg,40%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=433.2。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.59(3H,ddt),1.77-1.90(1H,m),2.14(1H,q),2.29(3H,s),2.42(4H,d),2.89-2.96(1H,m),3.24(1H,dd),3.48(1H,dd),7.19(1H,dd),7.34(1H,d),7.40(1H,d),7.48(1H,dd),8.24(1H,d),8.35(1H,dd)

[1052] 实例122.(R)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(吡咯烷-2-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物122)的制备

[1053] 方案77

[1054] 

[1055] 步骤1.(R)-2-((3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1056] 在室温下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(140mg,0.416mmol,1当量)和(2R)-2-(氨甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(125.06mg,0.624mmol,1.50当量)、DIEA(161.40mg,1.249mmol,3.00当量)于DMF中的搅拌溶液中逐滴添加T_3P(264.91mg,0.833mmol,2.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。用水(100mL)稀释所得混合物。用CH_2Cl_2(4×100mL)萃取所得混合物。经无水Na_2SO_4干燥经合并的有机层。在过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的(2R)-2-[[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(156mg,72.26%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=519.2。

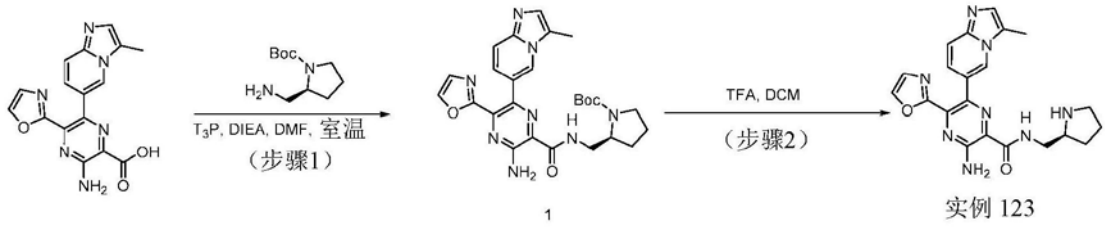
[1057] 步骤2.(R)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(吡咯烷-2-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物122)

[1058] 在室温下在50mL圆底烧瓶中添加(2R)-2-[[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(140mg,0.270mmol,1当量)和TFA(2.00mL,17.541mmol,99.74当量)。将所得混合物在室温下搅拌1

小时。将所得混合物减压浓缩。用DCM(100mL)稀释所得混合物。在室温下用饱和$NaHCO_3$淬灭反应。用CH_2Cl_2(3×100mL)萃取所得混合物。经无水Na_2SO_4干燥经合并的有机层。在过滤后，减压浓缩滤液。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3+0.1%NH_3H_2O)，流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:10%B到30%B于7min内;254/220nm;Rt:6.82min)来纯化粗产物(100mg)，得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[[(2R)-吡咯烷-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物122)(60mg,53.11%)。LCMS:m/z(ESI)，$[M+H]^+$=419.2。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.32-1.44(1H,m)，1.54-1.82(3H,m)，2.43(3H,d)，2.71-2.86(2H,m)，3.23(3H,ddt)，7.21(1H,dd)，7.38(2H,dd)，7.49(1H,dd)，7.91(2H,s)，8.27(1H,d)，8.34(1H,t)，8.75(1H,t)

[1059] 实例123.(S)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(吡咯烷-2-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物123)的制备

[1060] 方案78

[1061] 

[1062] 步骤1.(S)-2-((3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1063] 在室温下在8mL小瓶中添加3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(140mg,0.416mmol,1当量)和(2S)-2-(氨甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(125.06mg,0.624mmol,1.50当量)和DIEA(161.40mg,1.249mmol,3.00当量)、T_3P(264.91mg,0.833mmol,2.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。用水(100mL)稀释所得混合物。用CH_2Cl_2(4×100mL)萃取所得混合物。经无水Na_2SO_4干燥经合并的有机层。在过滤后，减压浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物，得到呈黄色固体状的(2S)-2-[[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(170mg,78.75%)。LCMS:m/z(ESI)，$[M+H]^+$=519.4。

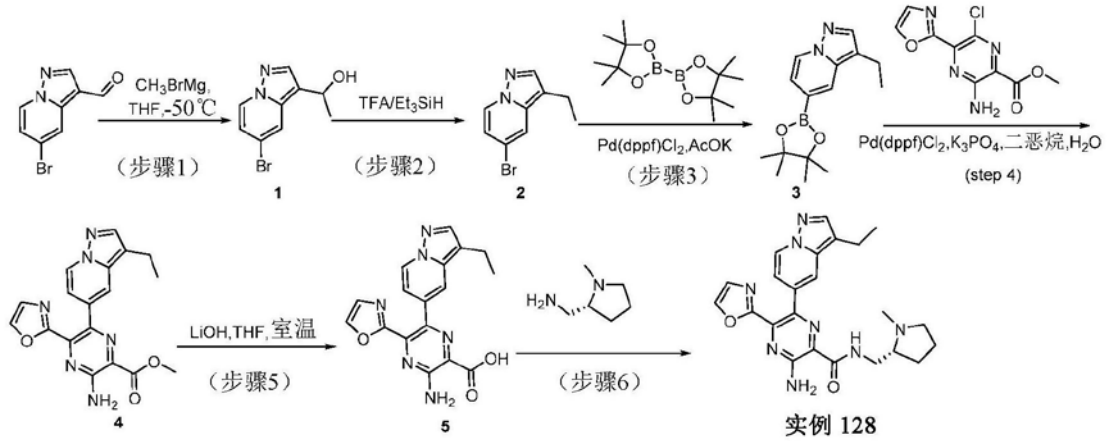
[1064] 步骤2.(S)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-(吡咯烷-2-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物123)

[1065] 在室温下在50mL圆底烧瓶中添加(2S)-2-[[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(170mg,0.328mmol,1当量)和TFA(3mL,40.389mmol,123.21当量)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩。用DCM(100mL)稀释所得混合物。在室温下用饱和$NaHCO_3$淬灭反应并用CH_2Cl_2(3×100mL)萃取。经无水Na_2SO_4干燥经合并的有机层。在过滤后，减压浓缩滤液。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O)，流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:17%B到37%B于7min内;254/220nm;Rt:5.73min)来纯化粗产物(100mg)，得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并

[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[[(2S)-吡咯烷-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物123)(60mg,Y=43.74%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=419.2。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.38(1H,ddt),1.51-1.81(3H,m),2.43(3H,d),2.71-2.84(2H,m),3.22(3H,ddt),7.20(1H,dd),7.38(2H,dd),7.49(1H,dd),7.91(2H,s),8.27(1H,d),8.34(1H,dd),8.74(1H,t)。

[1066] 实例128.(R)-3-氨基-6-(3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物128)的制备

[1067] 方案79

[1068] 

[1069] 步骤1. 1-[5-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]乙-1-醇

[1070] 在-50℃下在氮气气氛下向5-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醛(1g,4.444mmol,1当量)和CH_3MgBr(2.12g,17.8mmol,4.00当量)于THF(20mL)中的搅拌溶液中。在0℃下通过添加饱和NH_4Cl(水溶液)(5mL)来淬灭反应。用CH_2Cl_2(3×30mL)萃取水层。通过硅胶柱色谱来纯化残余物,用PE/EtOAc(5:1)洗脱,得到呈白色固体状的1-[5-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]乙-1-醇(600mg,56.01%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=241.2。

[1071] 步骤2. 5-溴-3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶

[1072] 在室温下在空气气氛下向1-[5-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]乙-1-醇(640mg,2.65mmol,1当量)和三乙基硅烷(1852.03mg,15.93mmol,6.0当量)于TFA(10mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(PE/EtOAc 5:1)来纯化残余物,得到呈白色固体状的5-溴-3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶(490mg,82.0%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=225.1。

[1073] 步骤3. 3-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶

[1074] 向5-溴-3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶(430mg,1.9mmol,1当量)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(970.2mg,3.81mmol,2.0当量)于二噁烷(10mL)中的溶液中添加K_3PO_4(1216.5mg,5.73mmol,3.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(279.6mg,0.38mmol,0.2当量)。在90℃下在氮气气氛下搅拌2小时之后,减压浓缩所得混合物。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 12:1)来纯化残余物,得到呈白色固体状的3-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(420mg,80.78%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=273.2。

[1075] 步骤4. 3-氨基-6-[3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-

2-甲酸甲酯

[1076] 向3-氨基-6-氯-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(400mg,1.571mmol,1当量)和3-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(641.31mg,2.356mmol,1.50当量)于二噁烷(10mL)和水(1mL)中的溶液中添加K_3PO_4(1000.35mg,4.713mmol,3当量)和Pd(dppf)Cl_2(229.89mg,0.314mmol,0.2当量)。在85℃下在氮气气氛下搅拌2小时之后,通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 15:1)来纯化残余物,得到呈棕黄色固体状的3-氨基-6-[3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(300mg,52.4%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=365.3。

[1077] 步骤5. 3-氨基-6-(3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸

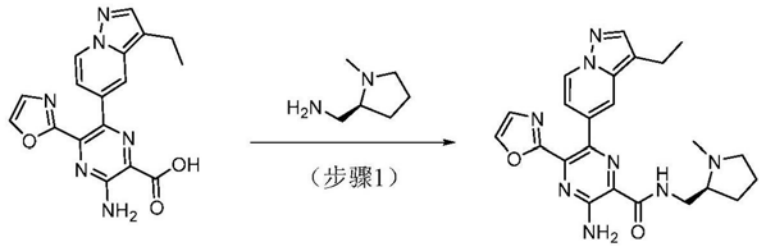
[1078] 在室温下在空气气氛下将3-氨基-6-[3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(280mg,0.77mmol,1当量)和LiOH(36.8mg,1.54mmol,2.0当量)于THF(20mL)中的溶液搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩。用HCl(1水溶液)将混合物/残余物酸化到pH 5。通过过滤收集沉淀固体并真空浓缩,得到呈棕黄色固体状的3-氨基-6-[3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(240mg,89.15%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=351.3。

[1079] 步骤6. 3-氨基-6-[3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-N-[[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物128)

[1080] 在室温下在空气气氛下将3-氨基-6-[3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(70mg,0.2mmol,1当量)、1-[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲胺(34.22mg,0.3mmol,1.5当量)、HATU(151.95mg,0.4mmol,2当量)、DIEA(77.5mg,0.6mmol,3当量)于DMF(2mL)中的溶液搅拌30min。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:40%B到50%B于8min内;254/220nm;Rt:7.25min)来纯化反应混合物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-N-[[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物128)(20.1mg,22.42%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=447.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.2(3H,t),1.6(3H,dt),1.8(1H,q),2.2(1H,q),2.3(3H,s),2.4(1H,s),2.7(2H,q),2.9-3.0(1H,m),3.2-3.3(m,1H),3.4-3.5(m,1H),6.8(1H,dd),7.4(1H,d),7.6(1H,dd),7.9(1H,s),7.9(1H,s),8.3(1H,d),8.6(1H,dd),8.6(1H,t)。

[1081] 实例129.(S)-3-氨基-6-(3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物129)的制备

[1082] 方案80

[1083] 

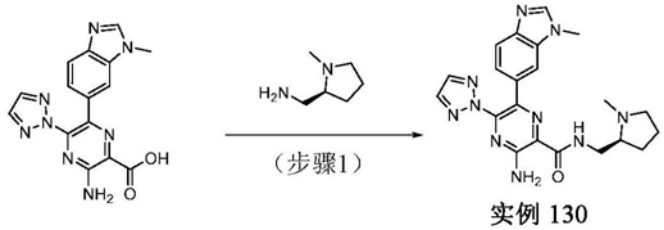
实例 129

[1084] 步骤1. 3-氨基-6-[3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-N-[[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物129)

[1085] 在室温下在空气气氛下将3-氨基-6-[3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(70mg,0.200mmol,1当量)、1-[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲胺(34.22mg,0.300mmol,1.5当量)、HATU(151.95mg,0.400mmol,2.00当量)、DIEA(77.47mg,0.599mmol,3当量)于DMF(2mL)中的溶液搅拌30min。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:39%B到51%B于8min内;254/220nm;Rt:7.67min)来纯化粗产物(70mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-N-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物129)(29.8mg,22.42%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=447.3。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.2(3H,t),1.5-1.7(3H,m),1.8-1.9(1H,m),2.2(1H,q),2.3(3H,s),2.4(1H,s),2.7(2H,q),2.9-3.0(1H,m),3.2-3.3(1H,m),3.5(1H,ddd),6.8(1H,dd),7.4(1H,s),7.5-7.6(1H,m),7.9(1H,s),7.9(1H,s),8.3(1H,s),8.6(1H,d),8.6(1H,t)。

[1086] 实例130. 3-氨基-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)-N-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物130)的制备

[1087] 方案81

[1088] 

实例 130

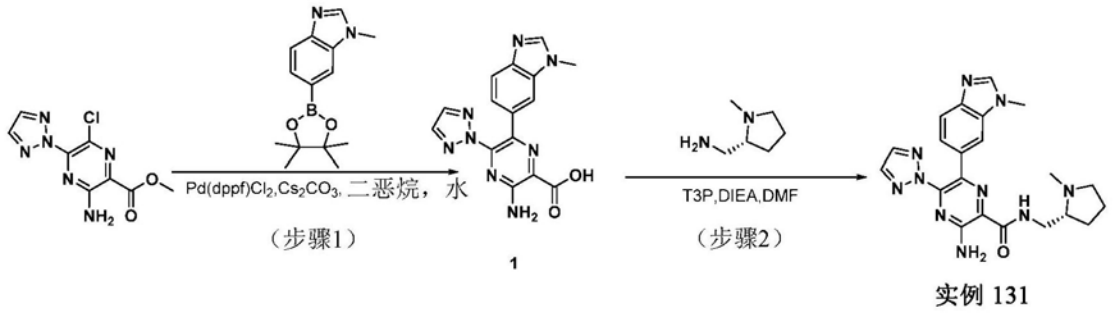
[1089] 步骤1. 3-氨基-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(1,3-噻唑-4-基)甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物130)

[1090] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(300mg,0.892mmol,1当量)和1-[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲胺(101.86mg,0.892mmol,1当量)于DMF中的搅拌溶液中逐滴/逐份添加T_3P(851.47mg,2.676mmol,3当量)和DIEA(576.44mg,4.460mmol,5当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌4小时。用EtOAc(3×20mL)萃取所得混合物。用盐水(3×10mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:18%B到35%B于7min内;254/220nm;Rt:7.08min)来纯化粗产物

(300mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)-N-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物130)(20mg,5.18%)。LCMS m/z(ESI)[M+H]$^+$=433.2;^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ1.68-1.81(2H,m),1.81(1H,s),1.96-2.08(1H,m),2.33(1H,q),2.47(3H,d),2.61(1H,s),3.06-3.13(1H,m),3.42-3.47(1H,m),3.66-3.70(1H,m),3.85(3H,s),7.03-7.06(1H,m),7.40(1H,s),7.53(1H,d),7.91(2H,s),8.14(1H,s)。

[1091] 实例131.(R)-3-氨基-6-(1-甲基-1H-苯并[D]咪唑-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物131)的制备

[1092] 方案82

[1093] 

[1094] 步骤1. 3-氨基-6-(1-甲基-1H-苯并[D]咪唑-6-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸

[1095] 在100℃下在氮气气氛下将3-氨基-6-氯-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(500mg,1.964mmol,1当量)、1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-1,3-苯并二唑(608.25mg,2.356mmol,1.20当量)、Pd(dppf)Cl_2(287.36mg,0.393mmol,0.2当量)和Cs_2CO_3(2559.16mg,7.855mmol,4.0当量)于二噁烷(40mL)、水(5mL)中的溶液搅拌16小时。用EtOAc(3×40mL)萃取所得混合物。用HCl(1M)将水溶液酸化到pH 6。通过过滤收集沉淀固体并用水(2×10mL)洗涤。这提供呈淡黄色固体状的3-氨基-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(240mg,36.34%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=337.1。^{1}H-NMR(300MHz,MeOD-d_4)δ3.93(3H,s),7.33-7.35(2H,m),7.43-7.46(1H,m),7.82-7.84(2H,m),8.12(1H,s)

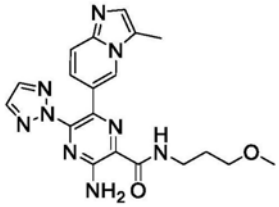
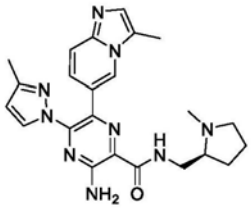
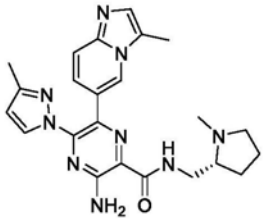
[1096] 步骤2.(R)-3-氨基-6-(1-甲基-1H-苯并[D]咪唑-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物131)

[1097] 在室温下将3-氨基-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.297mmol,1当量)、1-[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲胺(67.91mg,0.595mmol,2.0当量)、T3P(473.04mg,1.487mmol,5当量)和DIEA(384.29mg,2.973mmol,10当量)于DMF(5mL)中的混合物搅拌2小时。用EtOAc(3×20mL)萃取所得混合物。用盐水(20mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:Kinetex EVO C18柱30*150,5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:20%B到35%B于7min内;254/220nm;Rt:5.73min)来纯化粗产物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)-N-[[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物131)(20mg,15.55%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=433.3。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.67-1.69(3H,m),

1.86-1.89(1H,m),2.15-2.17(1H,m),2.33(3H,s),2.45-2.47(1H,m),2.96-2.97(1H,m),3.31-3.34(1H,m),3.74(3H,m),6.84-6.87(1H,m),7.25(1H,s),7.48(1H,s),8.01-8.03(2H,m),8.07-8.09(2H,m),8.20(1H,s),8.66-8.68(1H,m)。

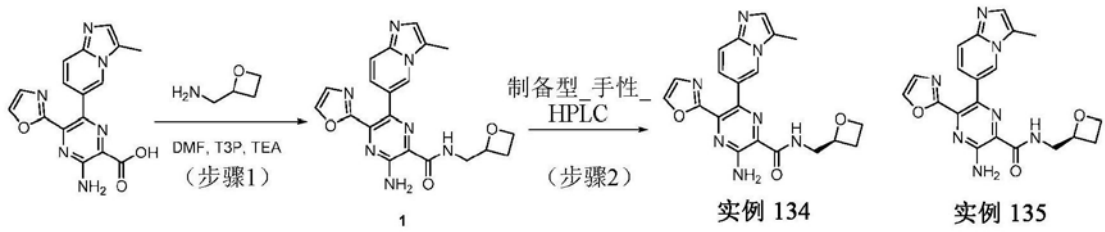
[1098] 使用化合物131中所述的方法制备下表中列出的化合物。

[1099]

实例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^1H NMR
299		408.2	1H NMR: (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.82 (2H, p), 2.38 (3H,s), 3.25 (3H, s), 3.42 (4H, s), 6.91 (1H, dd), 7.41 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.14 (4H, s), 8.97 (1H, t)。
201-1		446.2	1H-NMR (300 MHz, 甲醇-d4) δ 1.61 - 1.85 (3H, m), 2.01 (1H, d), 2.15 (3H, s), 2.33 (1H, q), 2.43 - 2.50 (6H, m), 2.55(1H, s), 3.09 (1H, dd), 3.31 - 3.48 (1H, m), 3.65 (1H, dd), 4.61 (1H, s), 6.34 (1H, d), 7.12 (1H, dd), 7.31 - 7.44 (2H, m), 8.06 (1H, d), 8.13 (1H, t)。
201-2		446.2	1H-NMR (300 MHz, 甲醇-d4) δ 1.74 (3H, s), 1.99 (1H, d), 2.15 (3H, s), 2.31 (1H, q), 2.45 (6H, d), 2.57 (1H, s), 3.08 (1H, s), 3.38 -3.67 (2H, m), 4.88 (1H, m), 6.34 (1H, s), 7.12 (1H, d), 7.31 - 7.43 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.13 (1H, s)。

[1100] 实例134/135. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[[(2R/2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物134/135)的制备

[1101] 方案83

[1102] 

[1103] 步骤1. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(氧杂环丁烷-2-基)甲基]吡嗪-2-甲酰胺

[1104] 在25℃下在氮气气氛下向T_3P(946.09mg,2.973mmol,5.00当量)和1-(氧杂环丁烷-2-基)甲胺(77.72mg,0.892mmol,1.50当量)于DMF(5mL)中的搅拌混合物中逐滴添加3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(200mg,0.595mmol,1当量)和DIEA(307.44mg,2.379mmol,4.00当量)。将所得混合物在25℃下在氮气气氛下搅拌6小时。通过在25℃下添加水(50mL)来淬灭反应。用EtOAc(3×50mL)萃取水层。蒸发水层。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:19%B到29%B于

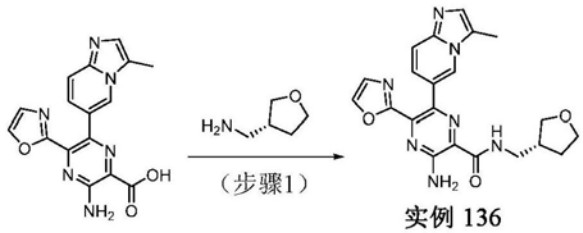
7min内;254/220nm;Rt:6.45min)来纯化粗产物(100mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(氧杂环丁烷-2-基)甲基]吡嗪-2-甲酰胺(90mg,37.33%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=406.2。

[1105] 步骤2. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[[(2R/2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物134/135)的制备

[1106] 通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:CHIRALPAK IE,2*25cm,5μm;流动相A:MTBE(10mM NH3-MEOH)--HPLC--,流动相B:EtOH--HPLC;流动速率:20mL/min;梯度:20B到20B于18min内;220/254nm;RT1:12.678;RT2:14.094)来纯化粗产物(150mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[[(2R)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(异构体1)(化合物134)(60mg,40%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=406.1。^{1}H NMR(300MHz,MeOD-d_4)δ2.50(3H,d),2.52-2.61(1H,m),2.72(1H,t),3.60-3.79(2H,m),4.56(1H,dt),4.63-4.74(1H,m),4.95-5.07(1H,m),7.26(1H,dd),7.32(1H,d),7.38(1H,d),7.48(1H,dd),8.00(1H,d),8.37(1H,d)。和呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[[(2R)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(异构体2)(化合物135)(60mg,40%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=406.1。^{1}H NMR(300MHz,MeOD-d_4)δ2.50(3H,d),2.55(1H,d),2.71(1H,d),3.64(1H,dd),3.74(2H,dd),4.56(1H,dt),4.63-4.74(1H,m),4.95-5.07(1H,m),7.26(1H,dd),7.32(1H,d),7.38(1H,d),7.48(1H,dd),8.00(1H,d),8.37(1H,s)。

[1107] 实例136.(R)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物136)的制备

[1108] 方案84

[1109] 

实例 136

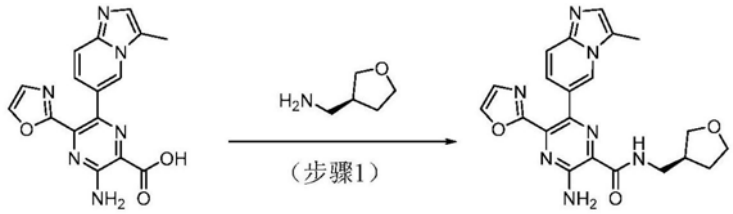
[1110] 步骤1.(R)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物136)

[1111] 在25mL圆底烧瓶中放置3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.297mmol,1当量)、DIEA(384.30mg,2.973mmol,10当量)和(R)-(四氢呋喃-3-基)甲胺(90.23mg,0.892mmol,3当量)的DMF(4mL)溶液。在0℃下将T_3P(378.44mg,1.189mmol,4当量)添加到上述溶液中。将所得溶液在室温下搅拌1小时。通过制备型HPLC伴随以下条件:(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:17%B到37%B于7min内;254/220nm;Rt:5.85min)来纯化反应混合物。这产生67mg(53.72%)呈黄色固体状的(R)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物136)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=420.2。^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ1.75(1H,dt),2.02-2.15(1H,m),2.53(3H,d),2.65(1H,t),3.45(2H,d),3.65

(1H,dd),3.76(1H,q),3.83(1H,dd),3.92(1H,td),7.28(1H,dd),7.34(1H,d),7.41(1H,s),7.46-7.53(1H,m),8.02(1H,d),8.40(1H,s)

[1112] 实例137.(S)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物137)的制备

[1113] 方案85

[1114] 

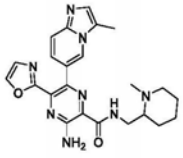
实例 137

[1115] 步骤1.(S)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物137)

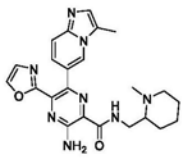
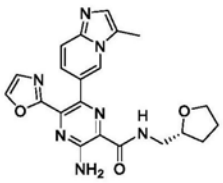
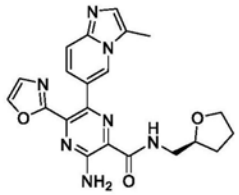
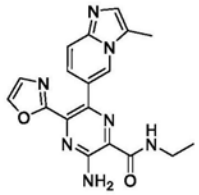
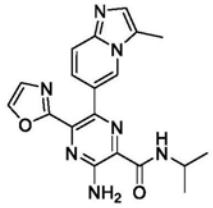
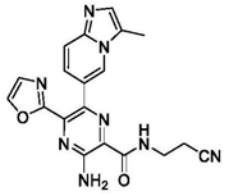
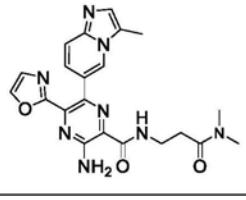
[1116] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.297mmol,1当量)和(S)-(四氢呋喃-3-基)甲胺(130mg,1.285mmol,4.32当量)于DMF中的搅拌混合物中逐滴添加DIEA(1.04mL,5.946mmol,20当量)和T_3P(473.05mg,1.487mmol,5当量)。用水(25mL)稀释反应混合物。用EtOAc(2×25mL)萃取水层。减压浓缩合并的有机层。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:15%B到35%B于7min内;254/220nm;Rt:6.48min)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的(S)-3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物137)(70mg,56.00%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=420.3;^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ1.75(1H,dt),2.02-2.15(1H,m),2.53(3H,d),2.65(1H,t),3.45(2H,d),3.65(1H,dd),3.76(1H,q),3.83(1H,dd),3.92(1H,td),7.28(1H,dd),7.34(1H,d),7.41(1H,s),7.46-7.53(1H,m),8.02(1H,d),8.40(1H,s)。

[1117] 使用化合物137中所述的方法制备下表中列出的化合物。

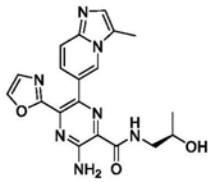
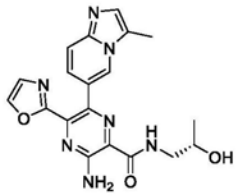
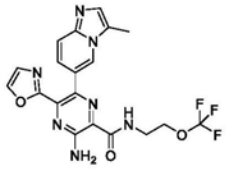
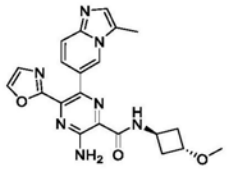
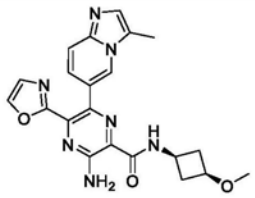
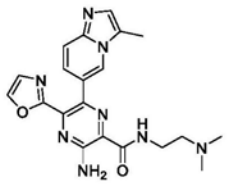
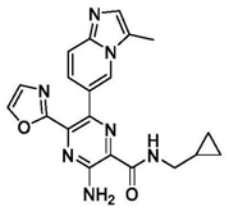
[1118]

实例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^{1}H NMR
124		447.2	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 0.87 -1.33 (2H, m), 1.50 (1H, d), 1.55 - 1.96 (3H, m), 2.48 (3H, d), 2.64 (1H, s), 2.89 (1H, d), 3.09 (1H, d), 3.19 (3H, d), 3.44 - 3.80 (2H, m), 7.27 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.99 (1H, d), 8.27 (1H, d)（异构体 1）

[1119]

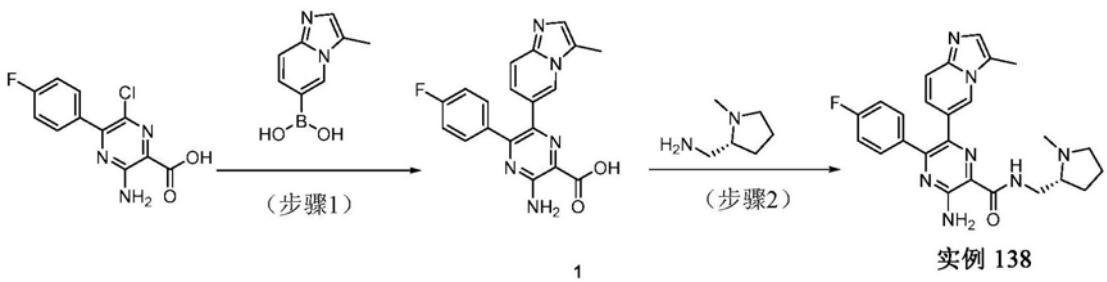
125		447.2	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 0.87 - 1.33 (2H, m), 1.48 (1H, s), 1.55 - 1.93 (3H, m), 2.48 (3H, d), 2.58 (1H, d), 2.89 (1H, d), 3.01 - 3.13 (1H, m), 3.19 (3H, d), 3.42 - 3.80 (2H, m), 7.23 - 7.35 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.99 (1H, d), 8.27 (1H, d)（异构体 2）
126		420.3	^{1}H-NMR (300 MHz, 甲醇-d_4)1.64-1.78 (1H, m), 2.00 (3H, ddd), 2.52 (3H, d), 3.45 (1H, dd), 3.59 (1H, dd), 3.78 (1H, q), 3.91 (1H, q), 4.08 - 4.18 (1H, m), 7.23-7.37 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.50 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.38 (1H, s)
127		420.3	^{1}H-NMR (300MHz , DMSO-d_6) δ 1.67 - 1.69 (1H, m), 1.81 - 1.85 (3H, m), 2.43 (3H, s),3.36-3.39 (2H, m), 3.60-3.65 (1H, m), 3.75- 3.78 (1H, m), 4.02-4.04 (1H, m), 7.20-7.21 (1H, m), 7.23-7.24 (2H, m), 7.35-7.39 (1H, m), 7.90 (2H, m) , 8.26 - 8.27 (1H, m) , 8.33 (1H, s) , 8.75 - 8.79 (1H, m)。
132		364.2	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 1.15 (3H, t), 2.45 (3H, d), 3.35 (2H, s) 7.23 (1H, dd), 7.38 (2H, dd), 7.44 - 7.53 (1H, m), 7.92 (2H, s), 8.27-8.34 (2H, m), 8.89 (1H, t)
133		378.2	^{1}H-NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 1.30 (6H, d), 2.52 (3H, d), 4.24 (1H, p), 7.25 (1H, dd), 7.35 (1H, s), 7.41 (1H, d), 7.51 (1H, dd), 8.01 (1H, d), 8.36 - 8.41 (1H, m)
142		389.3	^{1}H-NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 2.53 (3H, d), 2.82 (2H, t), 3.70 (2H, t), 7.29 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.50 (1H, dd), 8.02 (1H, d), 8.37 - 8.42 (1H, m)
143		435.2	^{1}H-NMR (300 MHz , DMSO-d_6) δ 2.44 (3H, d), 2.57 - 2.62 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.47 - 3.49 (2H, m), 7.14 - 7.17 (1H, m), 7.35 - 7.39 (2H, m), 7.45 - 7.48 (1H, m), 7.91 (2H, s), 8.23 - 8.34 (2H, m), 8.90 (1H, d)。

[1120]

145		394.1	^{1}H-NMR (300 MHz, MeOD-d_4) δ 1.20 (3H, d), 2.49 (3H, d), 3.34 (1H, s), 3.50 (1H, dd), 3.94 - 4.00 (1H, m), 7.25 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.48 (1H, dd), 7.99 (1H, d), 8.35 (1H, d)。
146		394.2	^{1}H-NMR (300 MHz, MeOD-d_4) δ 1.20 (3H, d), 2.49 (3H, d), 3.34 (1H, s), 3.50 (1H, dd), 3.94 - 4.00 (1H, m), 7.25 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.48 (1H, dd), 7.99 (1H, d), 8.35 (1H, d)。
148		448.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.43 (3H, s), 3.64 (2H, q), 4.25 (2H, t), 7.24 (1H, dd), 7.38 (2H, d), 7.49 (1H, d), 7.90 (2H, s), 8.30 (2H, d), 9.02 (1H, t)。
151		420.3	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.27 (2H, d), 2.39 (1H, q), 2.41 (1H, s), 2.45 (3H, d), 3.16 (3H, s), 3.98 (1H, d), 4.50 (1H, p), 7.22 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.49 (1H, d), 7.89 (2H, s), 8.28 (1H, d), 8.39 (1H, t), 8.95 (1H, d)
152		420.3	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.10 (2H, dt), 2.42-2.48 (3H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.64 (1H, p), 4.06 (1H, h), 7.25 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.49 (1H, d), 7.89 (2H, s), 8.28 (1H, d), 8.36 (1H, t), 8.93 (1H, d)
153		407.3	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.19 (6H, s), 2.35 - 2.47 (5H, m), 3.41 (2H, q), 7.21 (1H, dd), 7.38 (2H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.92 (2H, s), 8.27 (1H, d), 8.33 (1H, t), 8.75 (1H, t)
155		390.3	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.23 - 0.31 (2H, m), 0.39 - 0.48 (2H, m), 1.05 - 1.12 (1H, m), 2.41 - 2.46 (3H, m), 3.19 (2H, t), 7.23 (1H, dd), 7.38 (2H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.92 (2H, s), 8.27 (1H, d), 8.32 - 8.37 (1H, m), 8.92 (1H, t)

[1121] 实例138．3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物138)的制备

[1122] 方案86

[1123] 

1 实例 138

[1124] 步骤1. 3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酸

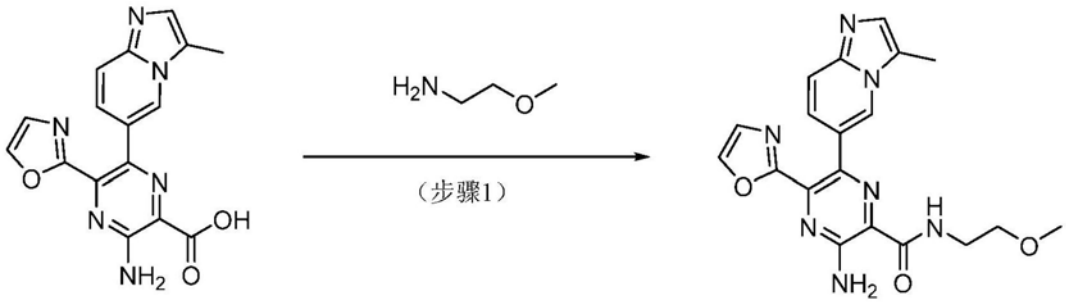
[1125] 在用惰性氮气气氛吹扫和维持的100mL圆底烧瓶中放置3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸(1g,3.736mmol,1当量)、[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(1.12g,6.364mmol,1.70当量)、Cs_2CO_3(3.04g,9.330mmol,2.50当量)、二噁烷(25mL)、Pd(dppf)Cl_2(273.39mg,0.374mmol,0.10当量)。在100℃下将所得溶液搅拌16小时。用20mL H_2O稀释所得溶液。用3×20mL乙酸乙酯萃取所得溶液并合并水层。用HCl(1mol/L)将溶液的pH值调整到4。通过过滤收集固体。这产生500mg(36.83%)呈棕色固体状的3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酸。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=364。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.37(3H,s),6.97(1H,d),7.21(2H,t),7.38(2H,t),7.51(2H,d),7.62(2H,s),8.26(1H,s)

[1126] 步骤2. 3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物138)

[1127] 在20-mL小瓶中放置3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酸(130mg,0.358mmol,1当量)、1-[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲胺(81.71mg,0.716mmol,2.00当量)、DMF(6mL)、DIEA(0.31mL,2.396mmol,3.42当量)、T_3P(569.19mg,1.789mmol,5.00当量)。在20℃下将所得溶液搅拌16小时。真空浓缩所得混合物。通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:34%B到49%B于7min内;254/220nm;Rt:6.52min)来纯化粗产物。这产生54.29mg(33.02%)呈黄色固体状的3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物138)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=460。^1H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.61(3H,d),1.73-1.95(1H,m),2.12(1H,dd),2.32(3H,s),2.37(3H,d),2.42(1H,s),2.89-3.03(1H,m),3.17-3.29(1H,m),3.50(1H,d),6.99(1H,d),7.21(2H,t),7.31-7.43(2H,m),7.45-7.56(2H,m),7.74(2H,s),8.24(1H,d),8.63(1H,t)。19F NMR(400MHz,DMSO-d6,)-112.225(1F)

[1128] 实例147. 3-氨基-N-(2-甲氧基乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物147)的制备

[1129] 方案87

[1130] 

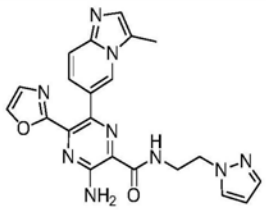
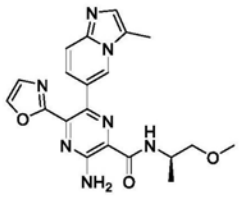
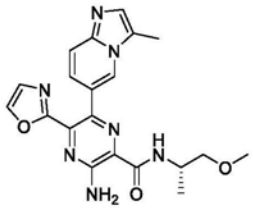
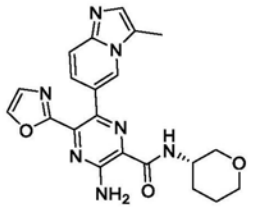
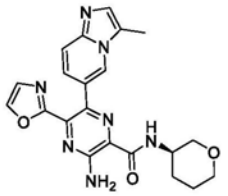
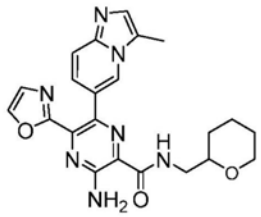
[1131] 步骤1. 3-氨基-N-(2-甲氧基乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物147)

[1132] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-

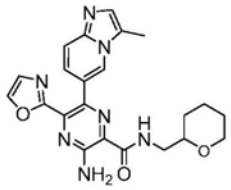
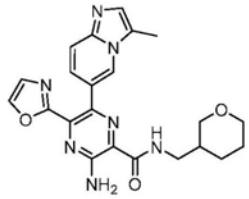
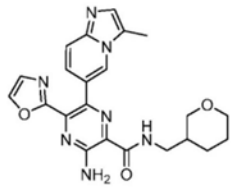
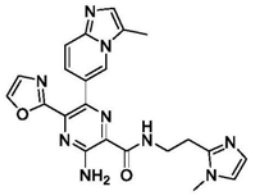
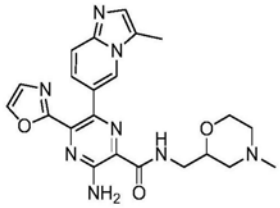
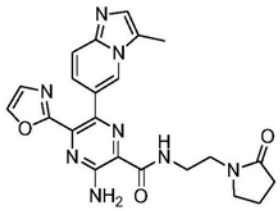
噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(90mg,0.268mmol,1当量)和2-甲氧基乙-1-胺(60.30mg,0.803mmol,3当量)于DMF中的搅拌混合物中逐滴添加DIEA(164.08mg,1.270mmol,5当量)和T_3P(323.16mg,1.016mmol,4当量)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。将水(25mL)添加到反应混合物。用EtOAc(3×25mL)萃取所得混合物。用盐水(1×15mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:18%B到32%B于7min内;254nm;Rt:6.83min)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-(2-甲氧基乙基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物147)(50mg,49.78%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=394.2。^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ2.52(3H,d),3.39(3H,s),3.55-3.65(4H,m),7.26-7.29(1H,m),7.33(1H,d),7.40(1H,d),7.48-7.51(1H,m),8.00(1H,d),8.36-8.38(1H,m)。

[1133] 使用化合物147中所述的方法制备下表中列出的化合物。

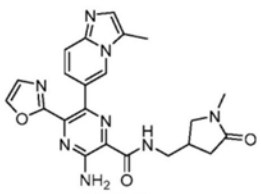
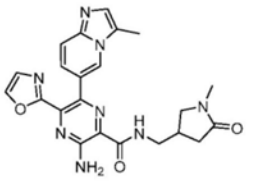
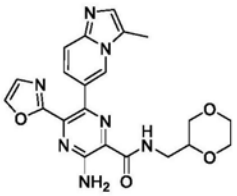
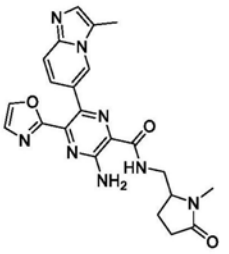
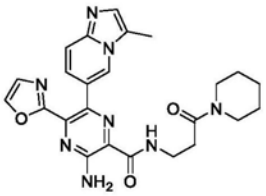
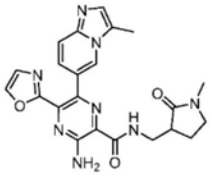
[1134]

实例/化合物编号	结构	LCMS [M+H]	^{1}H NMR
158		430.2	1H-NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 2.50 (3H, d), 3.80 (2H, t), 4.39 (2H, t), 6.26 (1H, t), 7.25 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.43 - 7.52 (2H, m), 7.64 (1H, d), 7.99 (1H, d), 8.31 (1H, t)。
159		408.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.2 (3H ,d), 2.4 (3H, s), 3.3 (3H ,s), 3.4 (1H, dd), 3.5 (1H ,dd), 4.2 (1H ,dt), 7.2 (1H ,dd), 7.4 (1H, s), 7.4 (1H, s), 7.5 (1H, d), 7.9 (2H, s), 8.3 (1H ,s), 8.3 (1H, t), 8.5 (1H, d)
160		408.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.2 (3H ,d), 2.4 (3H, s), 3.3 (3H ,s), 3.4 (1H, dd), 3.5 (1H ,dd), 4.2 (1H ,dt), 7.2 (1H ,dd), 7.4 (1H, s), 7.4 (1H, s), 7.5 (1H, d), 7.9 (2H, s), 8.3 (1H ,s), 8.3 (1H, t), 8.5 (1H, d)
163		420.3	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.5 - 1.8 (3H, m), 1.9 (1H, s), 2.4 (3H, d), 3.3 (1H, s), 3.4 (1H, d), 3.7 - 3.8 (2H, m), 4.0 (1H, dd), 7.2 (1H, dd), 7.4 (2H, dd), 7.5 (1H, dd), 7.9 (2H, s), 8.3 (1H, d), 8.3 - 8.4 (1H, m), 8.5 (1H, d)
164		420.3	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.5-1.8 (3H, m), 1.9 (1H, d), 2.4-2.5 (3H, m), 3.3 (1H, s), 3.4 (1H, s), 3.7 - 3.8 (2H, m), 4.0 (1H, dt), 7.2 (1H, dd), 7.4 (2H, dd), 7.5 (1H, dd), 7.9 (2H, s), 8.3 (1H, d), 8.3-8.4 (1H, m), 8.5 (1H, d)。
165	 异构体 1	434.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.16 - 1.26 (1H, m), 1.44 (3H, s), 1.61 (1H, d), 1.77 (1H, s), 2.44 (3H, d), 3.24 - 3.53 (4H, m), 3.82 - 3.89 (1H, m), 7.22 (1H, dd), 7.39 (2H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.92 (2H, s), 8.28 (1H, d), 8.32- 8.38 (1H, m), 8.77 (1H, t)

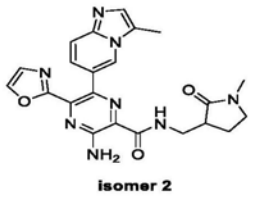
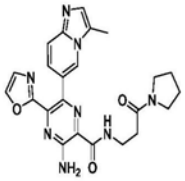
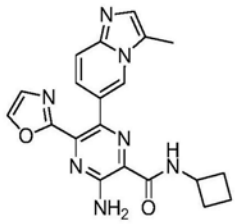
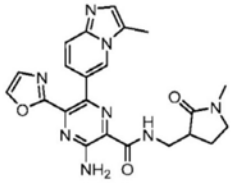
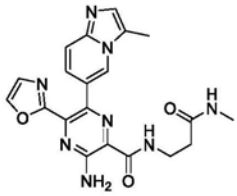
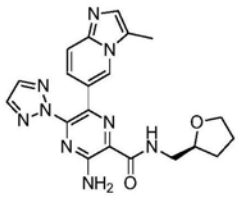
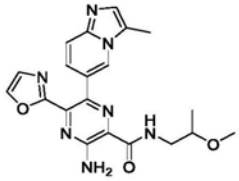
[1135]

166	 异构体 2	434.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.15 - 1.30 (1H, m), 1.45 (3H, s), 1.61 (1H, d), 1.77 (1H, s), 2.40 -2.48 (3H, m), 3.27-3.33 (2H, m), 3.30 (1H, s), 3.47 (1H, t), 3.86 (1H, d), 7.22 (1H, dd), 7.39 (2H, dd), 7.49 (1H, dd,), 7.92 (2H, s), 8.28 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.77 (1H, t)
167	 异构体 1	434.2	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.14 - 1.32 (1H m,), 1.37 - 1.64 (2H m), 1.66 - 1.91 (2H, m), 2.41 (3H, d), 3.05 - 3.22 (3H, m), 3.27 (1H, dd), 3.54 - 3.84 (2H, m), 7.22 (1H,dd), 7.34 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.46 (1H, dd), 7.87 (2H, s), 8.25 (1H, d), 8.32 (1H, dd), 8.86 (1H, t)。
168	 异构体2	434.3	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23 (1H, d), 1.32 - 1.52 (1H, m), 1.52 - 1.64 (1H, m), 1.71 - 1.99 (2H, m), 2.41 (3H, d), 3.05 - 3.19 (3H, m), 3.20 - 3.31 (1H, m), 3.62 - 3.80 (2H, m), 7.22 (1H, dd), 7.36 (2H, dd), 7.46 (1H, dd), 7.87 (2H, s), 8.25 (1H, d), 8.32 (1H, dd), 8.86 (1H, t)。
205		444.3	1H-NMR (300 MHz, 甲醇-d4) δ 2.50 (3H, s), 3.02 (2H, t), 3.68 (3H, s), 3.74 (2H, t), 6.82 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.21 - 7.33 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.99 (1H, s), 8.32 (1H, s)。
207		449.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.7 (1H, t), 1.9 - 2.0 (1H, m), 2.2 (3H, s), 2.4 (3H, s), 2.6 (1H, d), 2.7 (1H, d), 3.4 (2H, d), 3.5 (1H, td), 3.6 (1H, d), 3.8 (1H, d), 7.2 (1H, dd), 7.3 - 7.4 (2H, m), 7.5 (1H, d), 7.9 (2H, s), 8.3 (1H, s), 8.3 (1H, d), 8.8 (1H, t)
208		447.3	1H-NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 2.02 (2H, p), 2.32 (2H, t), 2.53 (3H, d), 3.50 - 3.63 (6H, m), 7.24 - 7.51 (4H, m), 7.99 (1H, d), 8.41 (1H, s)。

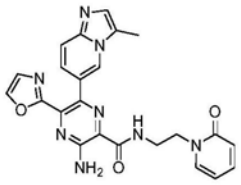
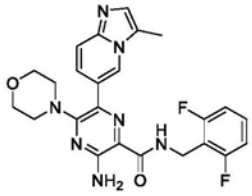
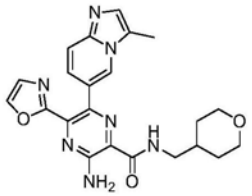
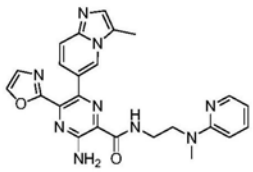
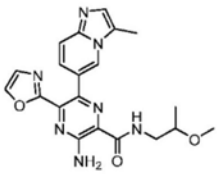
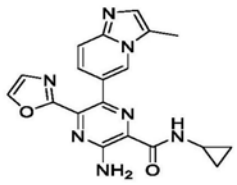
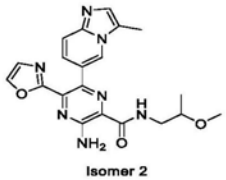
[1136]

210	 异构体2	447.3	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.10 (1H, dd), 2.33 - 2.41 (2H, m), 2.45 (3H, d), 2.63 (1H, s), 2.69 (3H, s), 3.17 (1H, dd), 3.36 - 3.47 (2H, m), 7.24 (1H, dd), 7.39 (2H, dd), 7.46 - 7.53 (1H, m), 7.91 (2H, s), 8.34 (2H, s), 9.03 (1H, d)
213	 异构体1	447.3	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.10 (1H, dd), 2.33 - 2.41 (2H, m), 2.45 (3H, d), 2.63 - 2.69 (4H, m), 3.17 (1H, dd), 3.36 (1H, s), 3.38 - 3.47 (1H, m), 7.24 (1H, dd), 7.39 (2H, dd), 7.46 - 7.53 (1H, m), 7.91 (2H, s), 8.28 (1H, d), 8.34 (1H, s), 9.03 (1H, d)
211		436.3	^{1}H-NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 2.47 - 2.57 (3H, m), 3.30 - 3.48 (3H, m), 3.44 - 3.60 (1H, m), 3.57 - 3.76 (2 H, m), 3.71 - 3.86 (3 H, m), 7.25 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.48 (1H, dd), 7.99 (1H, d), 8.36 (1H, d)。
212		447.3	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.9 - 2.1 (3H, m), 2.3 (1H, q), 2.4 (3H ,s), 2.8 (3H, s), 3.4-3.6 (2H, m), 3.7 (1H ,s), 7.2 (1H, dd), 7.4 (2H, dd), 7.5-7.5 (1H, m), 7.9 (2H, s), 8.3 (1H, d), 8.4 (1H ,d), 8.9 (1H ,t).
215		475.4	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.34 - 1.55 (6H, m), 2.58 (5H, d), 3.53 (6H, d), 7.31 (1H, s), 7.84 - 8.15 (5H, m), 8.30 (1H, s), 8.87 (2H, d)
216	 异构体1	447.3	^{1}H - NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.77 (1H, dq), 2.13 (1H, ddd), 2.48 (3H, s), 2.66 (1H, q), 2.73 (3H, s), 3.27 (2H, td), 3.45 (1H, m), 3.56 (1H, dt), 7.19 (1H, dd), 7.37 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.91 (2H, s), 8.28 (1H, s), 8.41 (1H, s), 9.18 (1H, dd)。

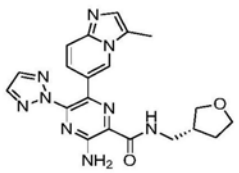
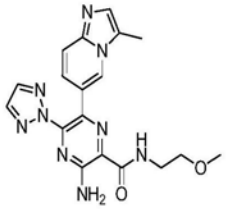
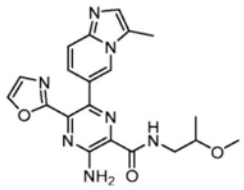
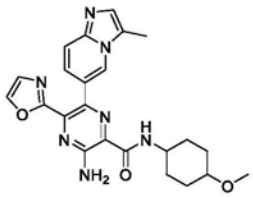
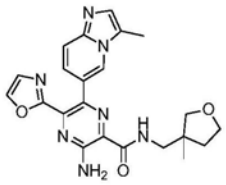
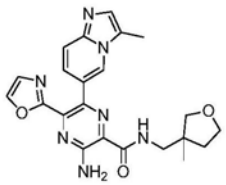
[1137]

217	 isomer 2	461.3	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.65-1.90 (4H, m), 2.45-2.65 (5H, m), 3.20-3.40 (6H, m), 7.31 (1H, s), 7.90 - 8.20 (5H, m), 8.30 (1H, s), 8.88-8.98 (2H, m)
218		390.2	^{1}HNMR (300MHz , DMSO-d_6) δ 1.60 - 1.69 (2H, m), 2.15 - 2.23 (4H, m), 2.47 - 2.56 (3H, m), 4.39 - 4.47 (1H, m), 7.19 - 7.20 (1H, m), 7.22 - 7.23 (2H, m), 7.33 - 7.38 (1H, m), 7.84 - 7.86 (2H, m), 8.23 - 8.25 (1H, m), 8.34 - 8.36 (1H, m), 8.84 - 8.87 (1H, m)。
220		402.1	^{1}H - NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.14 (6H, s), 2.44 (3H, s), 2.47 (1H, s), 7.21 (1H, dd), 7.31 - 7.42 (2H, m), 7.47 (1H, d), 7.87 (2H, s), 8.26 (1H, s), 8.35 (1H, d), 9.22 (1H, s)
222	 异构体2	447.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.77 (1H, dq), 2.13 (1H, ddd), 2.48 (3H, s), 2.66 (1H, q), 2.73 (3H, s), 3.27 (2H, td), 3.45 (1H, m), 3.56 (1H, dt), 7.19 (1H, dd), 7.37 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.91 (2H, s), 8.28 (1H, s), 8.41 (1H, s), 9.18 (1H, dd)。
225		421.2	1H-NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 1.87 - 2.60 (5H, m), 2.70 (3H, s), 3.66 (2H, t), 7.23 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.43 - 7.51 (1H, m), 7.99 (1H, d), 8.37 (1H, s)。
226		420.3	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ1.76 (4H, m), 2.36 (3H, d), 3.40 (2H, d), 3.62 (1H, q), 3.78 (1H, q), 4.04 (1H, t), 6.87 (1H, dd), 7.39 (2H, m), 7.92 (1H, m), 8.12 (4H, s), 8.85 (1H, t)。
228		408.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.1 (3H, d), 2.4 (3H, d), 3.3 (3H, s), 3.3 (1H, s), 3.4 (1H, d), 3.5 - 3.6 (1H, m), 7.2 (1H, dd), 7.4 (1H, d), 7.4 (1H, d), 7.5 (1H, dd), 7.9 (2H, s), 8.3 (1H, d), 8.3 - 8.4 (1H, m), 8.8 (1H, t)

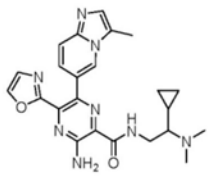
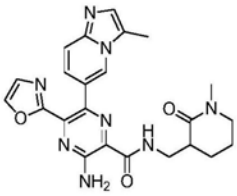
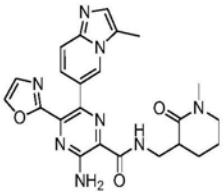
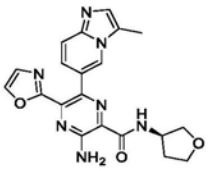
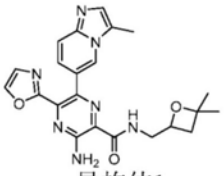
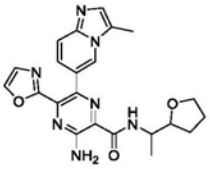
[1138]

237		457.2	^{1}H-NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 2.51 (3H, d), 3.77 (2H, t), 4.25 (2H, t), 6.26 - 6.36 (1H, m), 6.53 (1H, d), 7.23 (1H, dd), 7.35 (2H, dd), 7.42 - 7.53 (2H, m), 7.53 - 7.61 (1H, m), 7.99 (1H, d), 8.38 (1H, s)。
238		480.3	^{1}H-NMR(300 MHz, 氯仿-d) δ 2.54 (3H, s), 3.26 (4H, t), 3.64 - 3.73 (4H, m), 4.73 (2H, d), 6.91 (2H, t), 7.47 (1H, s), 7.59 - 7.74 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.31 (1H, s)
239		434.2	^{1}H- NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.21 (2H, qd), 1.58 (2H, d), 1.76 - 1.91 (1H, m), 2.42 (3H, s), 3.24 (4H, dt), 3.75 - 3.90 (2H, m), 7.23 (1H, dd), 7.37 (2H, d), 7.48 (1H, d), 7.89 (2H, s), 8.26 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.87 (1H, t)
240		470.4	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.42 (3H, d), 3.02 (3H, s), 3.50 (2H, q), 3.72 (2H, t), 6.27 (1H, d), 6.65 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.38 - 7.45 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.78 - 7.99 (3H, m), 8.26 (2H, t), 9.04 (1H, t)
241	 异构体2	408.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.1 (3H, d), 2.4 (3H, s), 3.3 (3H, s), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.5 (1H, q), 7.2 (1H, dd), 7.4 (1H, s), 7.4 (1H, s), 7.5 (1H, d), 7.9 (2H, s), 8.3 (1H, s), 8.3 - 8.4 (1H, m), 8.7 (1H, t)
242		420.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.7 (1H, dq), 1.9 - 2.0 (1H, m), 2.4 (3H, s), 2.6 (1H, q), 3.3 (2H, t), 3.5 (1H, dd), 3.6 - 3.7 (2H, m), 3.7 - 3.8 (1H, m), 6.9 (1H, dd), 7.4 (1H, s), 7.4 (1H, d), 7.9 (1H, s), 8.1 (1H, s), 8.1 (2H, s), 9.0 (1H, t)
243	 Isomer 2	394.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.4 (3H, s), 3.3 (3H, s), 3.5 (4H, d), 6.9 (1H, dd), 7.4 - 7.4 (2H, m), 7.9 (1H, d), 8.1 (4H, s), 8.9 (1H, s)

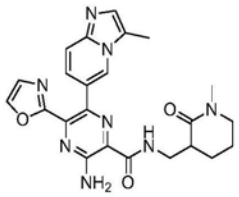
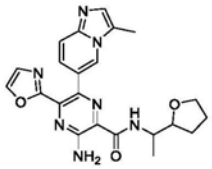
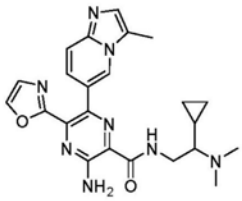
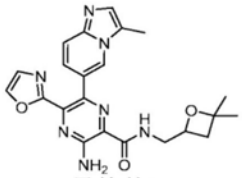
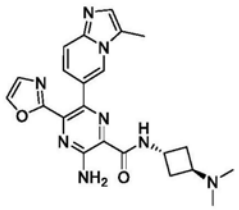
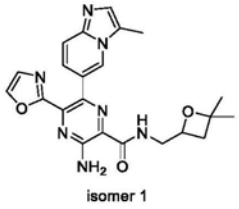
[1139]

244		469.4	^{1}H- NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ2.42 (3H, d), 2.92 (3H, s), 3.48 (4H, s), 6.54 (1H, t), 6.72 - 6.81 (2H, m), 7.11 (2H, dd), 7.20 (1H, dd), 7.36 (2H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.89 (2H, s), 8.22 - 8.31 (2H, m), 8.94 (1H, d)
245		376.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.6-0.8 (4H, m), 2.4 (3H, s), 2.9 (1H, td), 7.2 (1H, dd), 7.4 (3H, m), 7.9 (2H, s), 8.3 (1H, s), 8.4 (1H, t), 8.7 (1H, d,)。
248	 异构体1	408.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.1 (3H, d), 2.4 (3H, s), 3.3 (3H, s), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.5 (1H, q), 7.2 (1H, dd), 7.4 (1H, s), 7.4 (1H, s), 7.5 (1H, d), 7.9 (2H, s), 8.3 (1H, s), 8.3 (1H, s), 8.7 (1H, t)
249		448.3	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (400 MHz, 甲醇-d4) δ 1.29 - 1.43 (2H, m), 1.52 (2H, d), 2.03 (2H, d), 2.14 (2H, d), 2.52 (3H, d), 3.24 - 3.30 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.80 - 3.95 (1H, m), 7.28 (1H, d), 7.32 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.50 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.37 - 8.40 (1H, m)。
251		434.3	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.07 (3H, s), 1.50 - 1.64 (1H, m), 1.90 (1H, t), 2.43 (3H, d), 3.27 (1H, d), 3.35 (2H, d), 3.64 (1H, s), 3.68 - 3.87 (2H, m), 7.19 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.48 (1H, d), 7.87 (2H, s), 8.28 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.86 (1H, t)
252		434.3	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 1.07 (3H, s), 1.49 -1.63 (1H, m), 1.84 - 1.96 (1H, m), 2.43 (3H, d), 3.27 (1H, d), 3.35 (2H, d), 3.66 (1H, d), 3.68 - 3.88 (2H, m), 7.19 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.48 (1H, d), 7.87 (2H, s), 8.28 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.86 (1H, t)

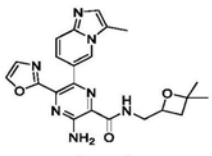
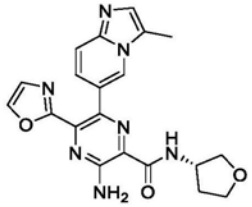
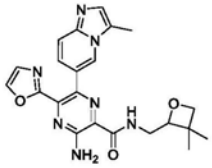
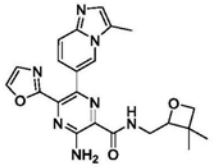
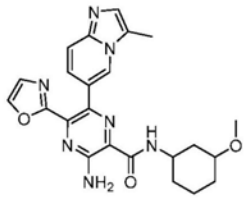
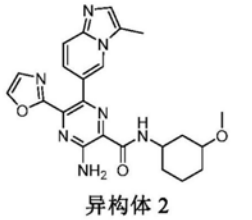
[1140]

253	 异构体1	447.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.1 (1H, dd), 0.3 (1H, dd), 0.3 - 0.4 (1H, m), 0.5 - 0.6 (1H, m), 0.7 - 0.8 (1H, m), 1.9 (1H, d), 2.3 (6H, s), 2.4 (3H, s), 3.4 - 3.5 (2H, m), 7.2 (1H, dd), 7.4 (2H, d), 7.5 (1H, d), 8.3 (1H, s), 8.3 (1H, s), 8.6 (1H, t)。
254		461.4	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.54 (1H, d), 1.71 (1H, s), 1.86 (2H, s), 2.48 (4H, s), 2.82 (3H, s), 3.28 (2H, d), 3.48 - 3.55 (2H, d), 7.17 (1H, d), 7.37 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.90 (2H, s), 8.28 (1H, s), 8.39 (1H, s), 9.16 (1H, s)
255		406.1	^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ1.99 (1H, dq), 2.17 (1H, m), 2.42 (3H ,d), 3.67 (2H ,m), 3.86 (2H, dt), 4.46 (1H ,dd), 7.19 (1H ,dd), 7.40 (3H, m), 7.85 (2H, s), 8.25 (1H, d), 8.37 (1H ,dd), 8.70 (1H, d)。
258		434.3	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.19 (3H, d),1.66 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.92(1H, m), 2.42 (3H, s), 3.70 (1H, m), 3.75 (1H, q), 3.98 (1H, m), 4.04 (1H, ddd), 7.22 (1H, dd), 7.35 (1H, s), 7.42 -7.52 (2H, dd), 7.90 (2H, s), 8.33 (2H, m), 8.36 (1H, s)
260	 异构体1	434.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.29 (3H, s), 1.35 (3H, s), 2.22 (1H, dd), 2.33 (1H, dd), 2.42 (3H, s), 3.62 (2H, m), 4.67 (1H, p), 7.24 (1H, dd), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.90 (2H, s), 8.27 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.83 (1H, t)
262		434.3	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.19 (3H, d),1.66 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.92(1H, m), 2.42 (3H, s), 3.70 (1H, m), 3.75 (1H, q), 3.98 (1H, m), 4.04 (1H, ddd), 7.22 (1H, dd), 7.35 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.90 (2H, s), 8.33 (2H, m), 8.36 (1H, s)

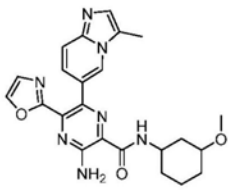
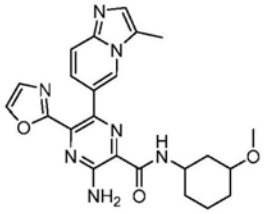
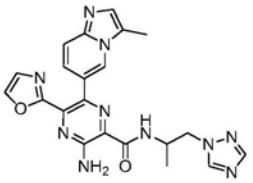
[1141]

263		461.4	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.54 (1H, d), 1.71 (1H, s), 1.86 (2H, s), 2.48 (4H, s), 2.82 (3H, s), 3.29 (2H, d), 3.46 - 3.60 (2H, m), 7.17 (1H, d), 7.37 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.90 (2H, s), 8.28 (1H, s), 8.39 (1H, s), 9.17(1H, s)。
266		434.3	^{1}H- NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) 1.20 (3H, d), 1.76 (1H, m), 1.95 (3H, m), 2.43 (3H, d), 3.65 (1H, q), 3.83 (1H, m), 3.90 (1H, q), 4.03 (1H, dt), 7.22 (1H, dd), 7.36 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.50 (1H, dd), 7.90 (2H, s), 8.28 (1H, d), 8.36 (1H, dd), 8.48 (1H, d)
269	 异构体 2	447.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.1 (1H, dd), 0.3 - 0.3 (1H, m), 0.4 - 0.4 (1H, m), 0.6 (1H, d), 0.7 - 0.8 (1H, m), 1.9 (1H, d), 2.3 (6H, s), 2.4 (3H, s), 3.5 (2H, dt), 7.2 (1H, dd), 7.4 (2H, d), 7.5 (1H, d), 7.9 (2H, s), 8.3 (1H, s), 8.3 (1H, s), 8.6 (1H, d)
270	 异构体2	434.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.29 (3H, s), 1.35 (3H, s), 2.22 (1H, dd), 2.33 (1H, dd), 2.42 (3H, s), 3.62 (2H, m), 4.67 (1H, p), 7.24 (1H, dd), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.90 (2H, s), 8.27 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.83 (1H, t)
271-1		433.2	^{1}H-NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 1.88-1.97 (2H, m), 2.17 (6H, s), 2.45-2.62 (3H, m), 2.52 (3H, s), 4.21-4.29 (1H, m), 7.21-7.24 (1H, d), 7.30 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.45-7.49 (1H, d), 7.98 (1H, s), 8.43 (1H, s)。
271-2	 isomer 1	433.2	^{1}H-NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 2.18 (6H, s), 2.26 - 2.44 (4H, m), 2.50 (3H, s), 2.92-3.01 (1H, m), 4.43-4.52 (1H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.48-7.51 (1H, d), 7.98 (1H, s), 8.36 (1H, s)。

[1142]

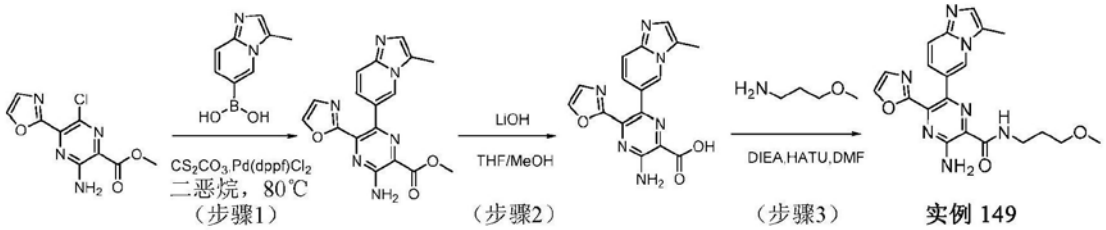
274	 isomer 2	434.2	^{1}H- NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) 1.20 (3H, d), 1.76 (1H, m), 1.95 (3H, m), 2.43 (3H, d), 3.65 (1H, q), 3.83 (1H, m), 3.90 (1H, q), 4.03 (1H, dt), 7.22 (1H, dd), 7.36 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.50 (1H, dd), 7.90 (2H, s), 8.28 (1H, d), 8.36 (1H, dd), 8.48 (1H, d)
277		406.1	^{1}H-NMR: (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.99 (1H ,m), 2.18 (1H, m,), 2.42 (3H, d), 3.67 (2H ,m), 3.86 (2H, dt), 4.47 (1H ,m), 7.18 (1H, dd), 7.36 (2H ,dd), 7.45 (1H ,dd), 7.85 (2H, s), 8.24 (1H, d), 8.37 (1H ,dd), 8.70 (1H, d)。
288		434.3	1H- NMR (300MHz , DMSO-d6) δ 1.20 (6H, s), 2.41 - 2.44 (3H, m), 3.53 - 3.57 (2H, m), 4.05 - 4.07 (1H, m), 4.15 - 4.17 (1H, m), 4.47 - 4.51 (1H, m), 7.17 - 7.20 (1H, m), 7.22 - 7.25 (2H, m) 7.33 - 7.34 (1H, m), 7.85 - 7.89 (2H, m), 8.24 - 8.26 (1H, m), 8.32 - 8.35 (1H, m), 8.74 - 8.76 (1H, m)
289		434.3	1H- NMR (300MHz , DMSO-d6) δ 1.20 (6H, s), 2.41 - 2.44 (3H, m), 3.53 - 3.57 (2H, m), 4.05 - 4.07 (1H, m), 4.15 - 4.17 (1H, m), 4.47 - 4.51 (1H, m), 7.17 - 7.20 (1H, m), 7.22 - 7.25 (2H, m) 7.33 - 7.34 (1H, m), 7.85 - 7.89 (2H, m), 8.24 - 8.26 (1H, m), 8.32 - 8.35 (1H, m), 8.74 - 8.76 (1H, m)
292	 异构体 1	448.2	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.31 (1H, t), 1.44 - 1.65 (4H, m), 1.77 (2H, d), 1.97 (1H, d), 2.43 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.57 (1H, s), 4.10 (1H, q), 7.21 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.37 - 7.41 (1H, m), 7.48 (1H, dd), 7.87 (2H, s), 8.22 - 8.28 (1H, m), 8.32 - 8.38 (1H, m), 8.42 (1H, d)。
293	 异构体 2	448.2	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.31 (1H, t), 1.43 - 1.66 (4H, m), 1.77 (2H, d), 1.97 (1H, d), 2.43 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.57 (1H, s), 4.10 (1H, d), 7.22 (1H, dd), 7.35 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.88 (2H, s), 8.26 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.42 (1H, d)。

[1143]

294  异构体 3	448.2	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.29 (2H, d), 1.51 (2H, d), 1.77 (3H, d), 1.99 - 2.12 (1H, m), 2.43 (3H, d), 3.21 (3H, s), 3.31(1H, s), 3.95 (1H, s), 7.25 (1H, dd), 7.36 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.47 - 7.55 (1H, m), 7.92 (2H, s), 8.27 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.80 (1H, d)。
295  异构体 4	448.2	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.27 (2H, s), 1.38 - 1.55 (2H, m), 1.75 (3H, d), 2.03 (1H, d), 2.40 (3H, d), 3.18 (3H, s), 3.33 (1H, s), 3.92 (1H, s), 7.22 (1H, dd), 7.31 - 7.41 (2H, m), 7.44 - 7.52 (1H, m), 7.89 (2H, s), 8.25 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.77 (1H, d)。
306 	445.1	1H-NMR (300 MHz, 甲醇-d4) δ 1.28 (3H, d), 2.50 (3H, d), 4.45 (2H, d), 4.60 (1H, q), 7.26 - 7.36 (2H, m), 7.39 (1H, d), 7.52 (1H, dd), 7.91 - 8.02 (2H, m), 8.29 - 8.36 (1H, m), 8.45 (1H, s)。

[1144] 实例149:3-氨基-N-(3-甲氧基丙基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物149)的制备

[1145] 方案88

[1146] 

[1147] 步骤1. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[1148] 在80℃下在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(3000mg,11.8mmol,1当量)和[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(4146.7mg,23.6mmol,2当量)于二噁烷(300mL)中的搅拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3(11516.2mg,35.3mmol,3当量)和Pd(dppf)Cl_2(1724.1mg,2.4mmol,0.2当量)。将所得混合物在95℃下在氮气气氛下搅拌1.5小时。将所得混合物减压浓缩。通过硅胶柱色谱来纯化残余物,用CH_2Cl_2/EtOAc(1:4)洗脱,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(1500mg,36.3%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=351.3。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.12(3H,s),2.38(3H,d),7.04(1H,dd),7.36-7.38(2H,m),7.46-7.55(1H,m),7.71(2H,s),8.27(1H,d),8.80(1H,t)。

[1149] 步骤2. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸

[1150] 在45℃下将3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(1500mg,4.3mmol,1当量)和LiOH(205.1mg,8.6mmol,2当量)于THF(100mL)

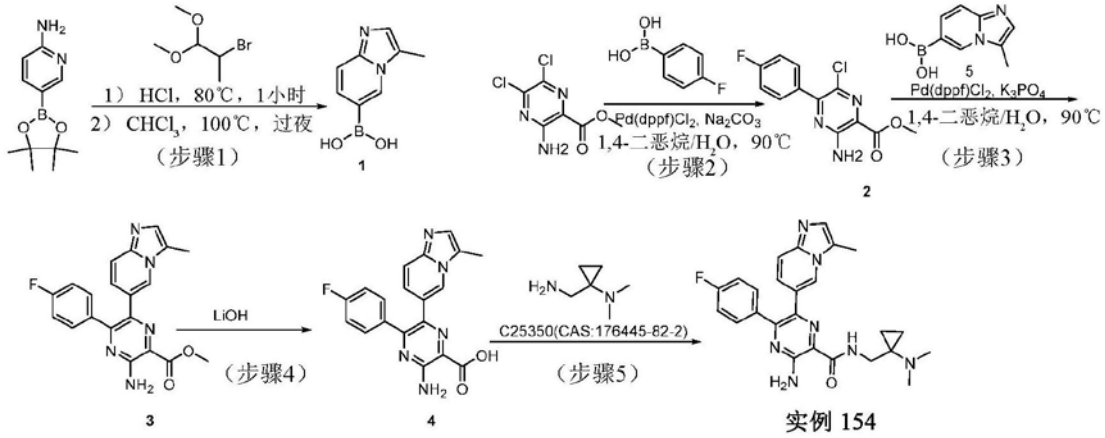
和MeOH(20mL)中的混合物搅拌1.5小时。将所得混合物在45℃下在空气气氛下搅拌2.5小时。用HCl(水溶液)将混合物酸化到pH 5。真空浓缩所得混合物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(1200mg,83.3%)。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=337.3。

[1151] 步骤3. 3-氨基-N-(3-甲氧基丙基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物149)

[1152] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.3mmol,1当量)和3-甲氧基丙-1-胺(53mg,0.6mmol,2当量)于DMF(8mL)中的搅拌混合物中逐份添加HATU(226.1mg,0.6mmol,2当量)和DIEA(115.3mg,0.9mmol,3当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌2.5小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:21%B到34%B于7min内;254/220nm;Rt:6.67min)来纯化粗产物(80mg),得到呈黄绿色固体状的3-氨基-N-(3-甲氧基丙基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物149)(10mg,8.3%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=408.3。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 1.78(2H,p),2.43(3H,s),3.22(3H,s),3.39(4H,q),7.23(1H,dd),7.38(2H,d),7.48(1H,d),7.91(2H,s),8.23-8.35(2H,m),8.89(1H,t)

[1153] 实例154. 3-氨基-N-[[1-(二甲氨基)环丙基]甲基]-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物154)的制备

[1154] 方案89

[1155] 

[1156] 步骤1.[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸

[1157] 将5-(3,3,4,4-四甲基硼烷-1-基)吡啶-2-胺(20.0g,92.5mmol,1.0当量)添加到HCl(1.0mol/L)中,在80℃下在空气气氛下搅拌1小时。用$NaHCO_3$将混合物碱化到pH 7。用$CHCl_3$(5×40mL)萃取所得混合物。并经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,将2-溴-1,1-二甲氧基丙烷(49.9g,272.9mmol,2.9当量)添加到上述混合物中。将所得混合物在100℃下在空气气氛下搅拌10小时。将所得混合物减压浓缩。从EtOAc/MeOH(20:150mL)再结晶粗产物,得到呈白色固体状的[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(14.6g,87.8%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=177.2。

[1158] 步骤2. 3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[1159] 在90℃下在氮气气氛下将3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(20g,90.1mmol,1.0当量)和(4-氟苯基)硼酸(13.9g,99.1mmol,1.1当量)和Pd(dppf)Cl_2(6.6g,9.0mmol,0.1当量)和Na_2CO_3(19.1g,180.2mmol,2.0当量)于1,4-二噁烷/H_2O(300mL)中的混合物搅拌2小时。用EtOAc(3×200mL)萃取所得混合物。用H_2O(3×80mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。从MeOH(100mL)再结晶粗产物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯(19.2g,74.2%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=282.2。

[1160] 步骤3. 3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酸甲酯

[1161] 在90℃下在氮气气氛下将3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯(9.2g,32.6mmol,1.0当量)和[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(11.5g,65.3mmol,2.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(2.4g,3.3mmol,0.1当量)和K_3PO_4(13.9g,65.3mmol,2.0当量)于1,4-二噁烷/H_2O(200mL)中的混合物搅拌2小时。用EtOAc(4×80mL)萃取所得混合物。用H_2O(3×30mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱来纯化残余物,用CH_2Cl_2/EtOAc(2:1)洗脱,得到呈棕黄色固体状的3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(9.5g,76.1%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=378.3。

[1162] 步骤4. 3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-甲酸

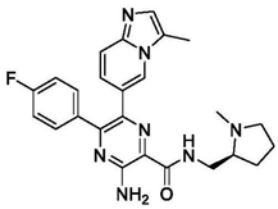
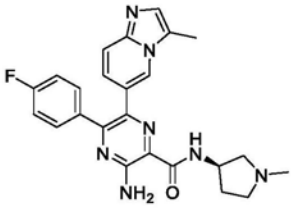
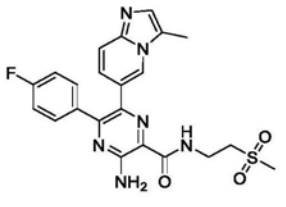
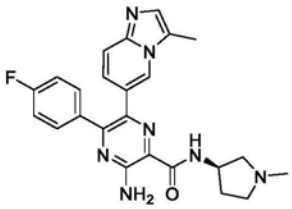
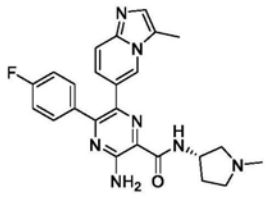
[1163] 向3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(3.0g,7.9mmol,1.0当量)和锂醇(380.8mg,15.9mmol,2.0当量)于THF/H_2O=20:1(82mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌4.0小时。可通过LCMS来检测所需产物。用HCl(于二噁烷中)将混合物酸化到pH 3。通过过滤收集沉淀固体并用水(2×10mL)洗涤,得到呈淡黄色固体状的3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酸(2.1g,72.7%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=364.2。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.35-2.42(3H,m),6.97(1H,dd),7.14-7.28(2H,m),7.34-7.43(2H,m),7.45-7.57(2H,m),7.65(2H,s),8.28(1H,t)。

[1164] 步骤5. 3-氨基-N-[[1-(二甲氨基)环丙基]甲基]-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物154)

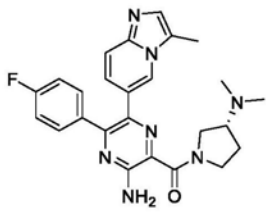
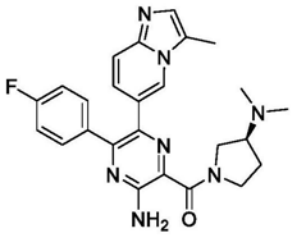
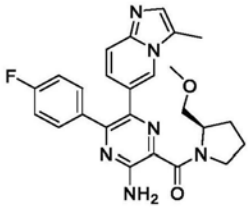
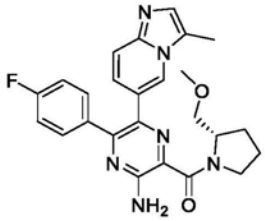
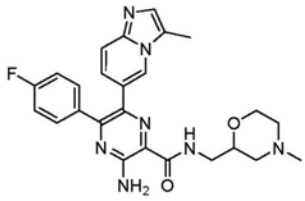
[1165] 在室温下在空气气氛下将3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酸(100.0mg,0.3mmol,1.0当量)和1-(氨甲基)-N,N-二甲基环丙-1-胺(49.0mg,0.4mmol,1.5当量)和HATU(217.6mg,0.6mmol,2.0当量)和DIEA(111.0mg,0.9mmol,3.0当量)于DMF(2.5mL)中的混合物搅拌1小时。在室温下用水淬灭反应。分离出固体,随后从EtOH(4mL)再结晶粗产物,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[[1-(二甲氨基)环丙基]甲基]-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物154)(25mg,18.6%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=460.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.43-0.52(2H,m),0.61-0.70(2H,m),2.39(9H,d),3.49(2H,d),6.97(1H,dd),7.21(2H,t),7.33-7.44(2H,m),7.46-7.54(2H,m),7.72(2H,s),8.32(1H,s),8.67(1H,t)。

[1166] 使用化合物154中所述的方法制备下表中列出的化合物。

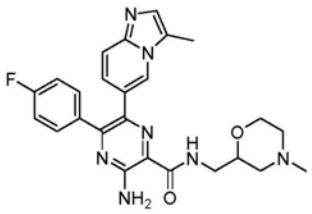
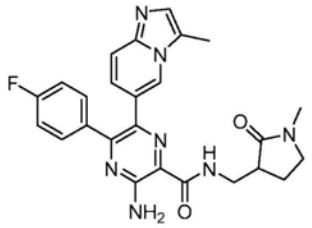
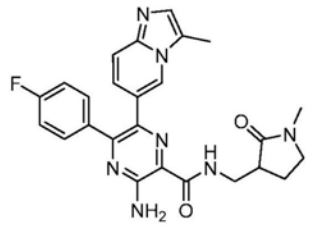
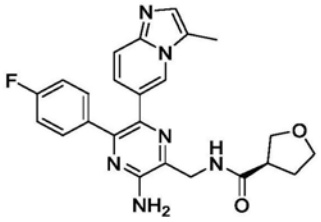
[1167]

实例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^1H NMR
139		460.3	^1H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.62 (3H, s), 1.76 - 1.92 (1H, m), 2.14 (1H, t), 2.32 (3H, s), 2.37 (3H, d), 2.40 - 2.46 (1H, m), 2.87 - 3.01 (1H, m), 3.24 (1H, t), 3.48 (1H, d), 6.99 (1H, d), 7.21 (2H, t), 7.30 - 7.43 (2H, m), 7.51 (2H, d), 7.73 (2H, s), 8.24 (1H, d), 8.63 (1H, t)。
144		446.3	^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.91-2.04 (1H, m), 2.20-2.31(4H, m),2.33-2.51(4H, m), 2.58-2.62 (1H, m), 2.61-2.72 (2H, m), 4.39-4.48 (1H, m), 7.15-7.30 (2H, m),7.31-7.42 (2H, m), 7.42-7.55 (2H, m), 7.60-7.90 (2H, s), 8.30 (1H, s), 8.65(1H, d)。
150		469.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.40 (3H, d), 3.09 (3H, s), 3.45 (2H, t), 3.78 (2H, q), 7.01 (1H, dd), 7.15-7.29 (2H, m), 7.34-7.44 (2H, m), 7.46 - 7.58 (2H, m), 7.74 (2H, s), 8.22-8.29 (1H, m), 9.06 (1H, t)
200-1		446.3	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.83 (1H, d), 2.25 (4H, s), 2.39 (4H, s), 2.53 (1H, d), 2.65 (2H, q), 4.41 (1H, s), 7.00 (1H, dd), 7.20 (2H, t), 7.38 (2H, d), 7.50 (2H, dd), 7.72 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.57 (1H, d)。
200-2		446.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.83 (1H, d), 2.38(1H, s), 2.25 (3H, s), 2.39 (4H, s), 2.53 (1H, d), 2.65 (2H, q), 4.41 (1H, s), 7.00 (1H, dd), 7.20 (2H, t), 7.38 (2H, d), 7.50 (2H, dd), 7.72 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.57 (1H, d)。

[1168]

203-1		460.3	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 1.74 (1H, dt), 2.08 (1H, s), 2.20 (6H, d), 2.32 (3H, d), 2.71 (1H, p), 3.62 - 3.95 (1H, m), 3.85 - 3.95 (2H, m), 4.10 - 4.35 (1H, m), 7.00 (1H, ddd), 7.21 (2H, t), 7.3-7.53 (4H, m), 7.48 - 7.58 (2H, m), 8.10 (1H, dd)
203-2		460.3	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.74 (1H, dt), 2.08 (1H, s), 2.19 (6H, d), 2.31 (3H, d), 2.63 - 2.80 (1H, m), 3.3 (1H, s), 3.61 - 3.92 (2H, m) , 4.01 - 4.40 (1H, m), 7.00 (1H, ddd), 7.20 (2H, t), 7.3 -7.41 (4H, dd), 7.51 (2H, td), 8.09 (1H, d)。
204-1		461.2	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.77 - 2.02 (4H, m), 2.32 (3H , dd), 2.55 (1H, s), 2.99 (2H, s), 3.2-3.3 (2H, m) 3.36 - 3.51 (2H, m), 3.61 (1H, dt), 3.81-3.91 (1H, dt), 4.38-4.92 (1H, dt), 7.02 (1H, ddd), 7.14 - 7.30 (4H, m), 7.36 - 7.52 (4H, m), 8.04 (1H, d)
204-2		461.3	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.71 - 2.06 (4H, m), 2.31 (3H, d), 2.98 (1H, s),3.32 (2H, ddd), 3.61 (1H, dd), 3.74 (1H, d), 3.84 (1H, d), 4.29 - 4.91 (1H, m), 6.93 - 7.09 (1H, m), 7.12 - 7.30 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.42 (1H, t), 7.50 (2H, td), 8.00 - 8.2 (1H, m)
246	 异构体 1	476.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 1.6 (1H, s), 2.1 (1H, s), 2.3 (3H, s), 2.4 (3H, s), 2.7 (1H, s), 2.9 (1H, dd), 3.3 (1H, t), 3.5 (1H, t), 3.7 (1H, s), 3.8 (1H, t), 7.3 (1H, s), 7.7 (1H, dd), 7.8 (1H, d), 7.9 - 8.0 (1H, m), 8.2 (1H, s), 8.3 (1H, s), 8.6 (2H, d)H, dd), 7.8 (1H, d), 7.9 - 8.1 (1H, m), 8.2 (1H, s), 8.3 (1H, s), 8.6 (2H, d)

[1169]

250	 异构体 2	476.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 1.6 (1H, s), 2.1 (1H, s), 2.3 (3H, s), 2.4 (3H, s), 2.7 (1H, s), 2.9 (1H, dd), 3.3 (1H, t), 3.5 (1H, t), 3.7 (1H, s), 3.8 (1H, t), 7.3 (1H, s), 7.7 (1H, dd), 7.8 (1H, d), 7.9 - 8.0 (1H, m), 8.2 (1H, s), 8.3 (1H, s), 8.6 (2H, d)H, dd), 7.8 (1H, d), 7.9 - 8.1 (1H, m), 8.2 (1H, s), 8.3 (1H, s), 8.6 (2H, d)
256	 异构体 2	474.2	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.69 - 1.84 (1H, m), 2.06 - 2.22 (1H, m), 2.41 - 2.48 (3H, m), 2.67 (1H, t), 2.75 (3H, s), 3.29 (2H, d), 3.41 (1H, d), 3.61 (1H, t), 6.94 (1H, d), 7.22 (2H, t), 7.37 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.72 (2H, s), 8.36 (1H, d), 9.21 (1H, d)
267	 异构体 1	474.3	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.77 (1H, d), 2.05 - 2.21 (1H, m), 2.43 - 2.48 (3H, m), 2.67 (1H, t), 2.75 (3H, s), 3.26 (2H, d), 3.41 (1H, d), 3.61 (1H, t), 6.94 (1H, d), 7.16 - 7.26 (2H, m), 7.31 - 7.41 (2H, m), 7.46 - 7.56 (2H, m), 7.72 (2H, s), 8.30 - 8.41 (1H, m), 9.21 (1H, d)
275		447.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.04 (2H, q), 2.33 (3H, s), 3.07 (1H, t), 3.70 (3H, m), 3.87 (1H, t), 4.39 (2H, m), 6.66 (2H, s), 6.95 (1H, dd), 7.17 (2H, t), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 8.08 (1H, d), 8.61 (1H, t)。

[1170] 实例156.(2S)-N-[[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲基]-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(化合物156)的制备

[1171] 方案90

[1172] 

[1173] 步骤1. 3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺

[1174] 在室温下在50mL密封试管中添加3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯

(2.0g,7.10mmol,1当量)和NH_3(g)的MeOH(30mL,7.0mmol/L)溶液,在50℃下加热5小时,加以浓缩,得到呈淡黄色固体状的3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(1.5g,79%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=267.1。

[1175] 步骤2. 3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲腈

[1176] 在室温下在25mL圆底烧瓶中添加3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(1.5g,5.63mmol,1当量)和$POCl_3$(10mL,107.28mmol,19.07当量),在90℃下加热3小时。冷却到室温,倒入$NaHCO_3$(水溶液,200ml),过滤并干燥,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲腈(1.2g,86%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=249.2。

[1177] 步骤3. 3-(氨甲基)-5-氯-6-(4-氟苯基)吡嗪-2-胺

[1178] 在室温下在500mL圆底烧瓶中添加3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲腈(1.4g,5.63mmol,1当量)和雷尼镍(0.3g,3.50mmol,0.62当量)的甲醇(150mL)溶液,在H_2条件(约1.5atm)下搅拌15小时,过滤和浓缩,得到呈浅棕色固体状的3-(氨甲基)-5-氯-6-(4-氟苯基)吡嗪-2-胺(1.1g,粗物质)。LCMS:m/z(ESI),$[M-NH_2]^+$=236.2。

[1179] 步骤4.(2S)-N-[[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲基]-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺

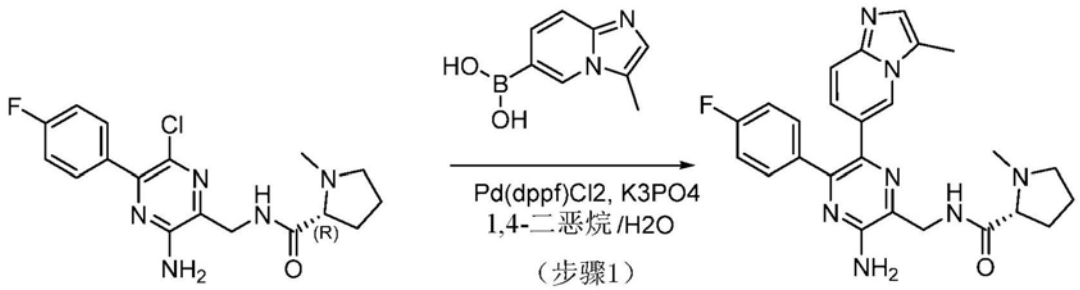
[1180] 在0℃下在氮气气氛下向(2S)-1-甲基吡咯烷-2-甲酸(168.68mg,1.31mmol,1.10当量)、3-(氨甲基)-5-氯-6-(4-氟苯基)吡嗪-2-胺(300mg,1.19mmol,1当量)和HATU(496.58mg,1.31mmol,1.1当量)于DMF(3.0mL)中的搅拌混合物中逐滴添加DIEA(306.89mg,2.38mmol,2.0当量),在室温下搅拌3小时,添加水(15ml),过滤并干燥,得到呈淡黄色固体状的(2S)-N-[[3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基]甲基]-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(250mg,57.88%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=364.2。

[1181] 步骤5.(2S)-N-[[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲基]-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(化合物156)

[1182] 在90℃下在氮气气氛下将(2S)-N-[[3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基]甲基]-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(180.0mg,0.5mmol,1.0当量)和[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(174.1mg,0.9mmol,2.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(36.2mg,0.1mmol,0.1当量)和K_3PO_4(315.1mg,1.5mmol,3.0当量)于1,4-二噁烷/H_2O(4.0mL)中的混合物中搅拌10小时。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 40:1)来纯化残余物,随后通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C^{18}柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:30%B到43%B于7min内;254/220nm;Rt:6.70min)来纯化粗产物(80.0mg),得到呈淡黄色固体状的(2S)-N-[[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲基]-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(化合物157)(20.0mg,8.6%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=460.3。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.73(3H,td),2.10(1H,dd),2.19-2.38(7H,m),2.80(1H,dd),3.04(1H,dd),4.30-4.49(2H,m),6.68(2H,s),6.99(1H,dd),7.17(2H,t),7.34(1H,s),7.37-7.49(3H,m),8.01(1H,s),8.44(1H,t)。

[1183] 实例157.(2R)-N-[[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲基]-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(化合物157)的制备

[1184] 方案91

[1185] 

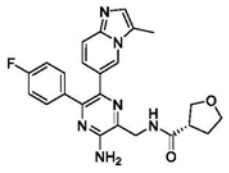
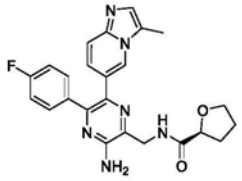
实例 157

[1186] 步骤1.(2R)-N-[[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲基]-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(化合物157)

[1187] 在90℃下在氮气气氛下将(2R)-N-[[3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基]甲基]-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(180.0mg,0.5mmol,1.0当量)和[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(174.1mg,0.9mmol,2.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(36.2mg,0.1mmol,0.2当量)和K_3PO_4(315.1mg,1.5mmol,3.0当量)于1,4-二噁烷/H_2O(4.0mL)中的混合物中搅拌10小时。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 40:1)来纯化残余物,随后通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:30%B到43%B于7min内;254/220nm;Rt:6.70min)来纯化粗产物(80.0mg),得到呈淡黄色固体状的(2R)-N-[[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲基]-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(化合物157)(20.0mg,8.6%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=460.3。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.73(3H,td),2.10(1H,dd),2.19-2.38(7H,m),2.80(1H,dd),3.04(1H,dd),4.30-4.49(2H,m),6.68(2H,s),6.99(1H,dd),7.17(2H,t),7.34-7.49(4H,m),8.01(1H,s),8.44(1H,t)。

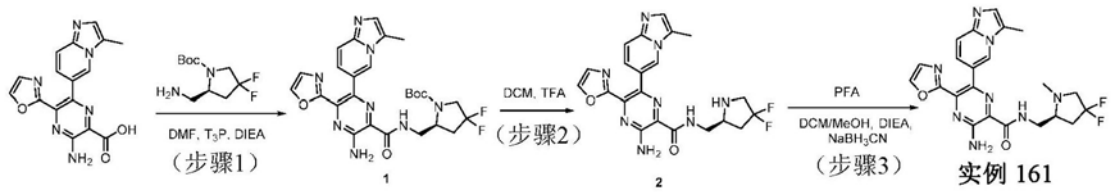
[1188] 使用化合物157中所述的方法制备下表中列出的化合物。

[1189]

实例/化合物编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	^{1}H NMR
264		447.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.03 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.07 (1H, p), 3.69 (3H, m), 3.87 (1H, t), 4.40 (2H, dd), 6.66 (2H, s), 6.95 (1H, dd), 7.17 (2H, t), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.61 (1H, t)。
265		447.3	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.80 (2H, q), 1.91 (1H, m), 2.14 (1H, dq), 2.32 (3H, d), 3.78 (1H, q), 3.94 (1H, q), 4.37 (3H, m), 6.69 (2H, s), 6.96 (1H, dd), 7.17 (2H, t), 7.35 (2H, dd), 7.42 (2H, m), 8.06 (1H, d), 8.40 (1H, t)。

[1190] 实例161.(S)-3-氨基-N-((4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物161)的制备

[1191] 方案92

[1192] 

[1193] 步骤1.(S)-2-((3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺基)甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1194] 在0℃下在空气气氛下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(150mg,0.446mmol,1当量)和(2S)-2-(氨甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(210.75mg,0.892mmol,2.00当量)、DIEA(172.93mg,1.338mmol,3.00当量)于DMF中的搅拌溶液中逐滴添加T_3P(283.83mg,0.892mmol,2.00当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌1小时。用EtOAc(40mL)稀释所得混合物。用2×40mL水洗涤所得混合物。经无水Na_2SO_4干燥有机层,并滤出固体,真空浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 200:15)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的(2S)-2-[[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]甲基]-4,4-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(220mg,88.95%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=555.2。

[1195] 步骤2.(S)-3-氨基-N-((4,4-二氟吡咯烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[1196] 在室温下在50mL圆底烧瓶中添加(2S)-2-[[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]甲基]-4,4-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(220mg,0.397mmol,1当量)和TFA((2mL,26.926mmol,67.87当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌1小时。蒸发掉溶剂和TFA,,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(4,4-二氟吡咯烷-2-基)甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(180mg,99.84%)(粗物质)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=455.2。

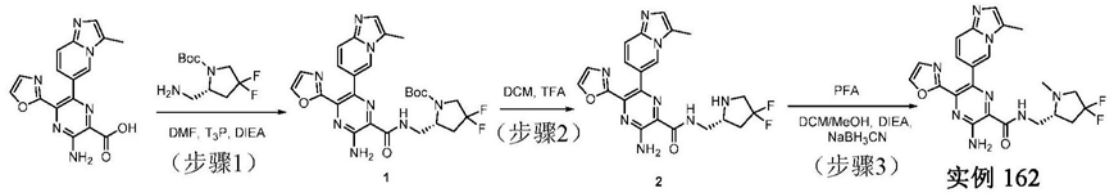
[1197] 步骤3.(S)-3-氨基-N-((4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物161)

[1198] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-N-[[(2S)-4,4-二氟吡咯烷-2-基]甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(180mg,0.396mmol,1当量)和HCHO(118.93mg,3.961mmol,10.00当量)、DIEA(510.9mg,3.961mmol,10.00当量)于CH_2Cl_2(6mL)和MeOH(3mL)中的搅拌混合物中逐份添加$NaBH_3CN$(149.35mg,2.377mmol,6.00当量)。在室温下将反应混合物搅拌2小时。通过水(50mL)淬灭并通过DCM(2×50mL)萃取,合并有机层并经无水Na_2SO_4干燥,滤出固体并蒸发掉溶剂。通过制备型TLC(DCM:MeOH=20:1)来纯化残余物,得到黄色固体。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:Kinetex EVO C18柱30*150,5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:27%B到40%B于7min内;254/220nm;Rt:6.05min)来纯化粗产物(100mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[[(2S)-4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物161)(60mg,32.34%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=469.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.19(1H,dt),2.33(3H,s),2.43(4H,s),2.61(1H,ddd),2.78(1H,s),3.38(1H,d),3.53(1H,s),7.20(1H,dd),7.38(2H,d),7.49(1H,d),7.89

(2H,s),8.29(2H,d),8.77(1H,t)

[1199] 实例162.(R)-3-氨基-N-((4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物162)的制备

[1200] 方案93

[1201] 

[1202] 步骤1.(R)-2-((3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺基)甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1203] 在0℃下在空气气氛下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(150mg,0.446mmol,1当量)和(2R)-2-(氨甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(210.75mg,0.892mmol,2.00当量)、DIEA(172.93mg,1.338mmol,3.00当量)于DMF中的搅拌混合物中逐滴添加T_3P(283.83mg,0.892mmol,2.00当量)。用EtOAc(50mL)稀释所得混合物。用2×50mL水和2×50mL饱和NaCl洗涤所得混合物,经无水Na_2SO_4干燥有机层,将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的(2R)-2-[[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]甲基]-4,4-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(220mg,88.95%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=555.2;^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.28(9H,s),2.43(4H,s),2.63(1H,s),3.48(1H,s),3.64(1H,s),3.80(1H,s),4.02(1H,q),4.29(1H,s),7.20(1H,s),7.42(3H,dd),7.89(2H,s),8.31(2H,d),9.03(1H,d)

[1204] 步骤2.(R)-3-氨基-N-((4,4-二氟吡咯烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[1205] 在室温下在空气气氛下向(2R)-2-[[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]甲基]-4,4-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(220mg,0.397mmol,1当量)于DCM中的搅拌溶液中添加TFA(2mL,26.926mmol,67.87当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌1小时。蒸发掉DCM和TFA,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[[(2R)-4,4-二氟吡咯烷-2-基]甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(99.84%)(粗物质)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=455.2H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.40(1H,t),2.56(3H,s),2.73(1H,dq),3.75(3H,d),3.85(1H,q),4.08(1H,dd),7.34(1H,s),7.92-8.17(5H,m),8.34(1H,s),8.96(1H,s),9.20(1H,t)

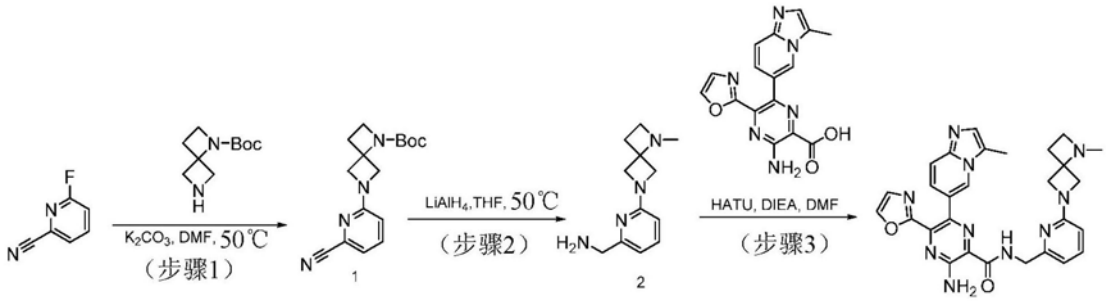
[1206] 步骤3.(R)-3-氨基-N-((4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物162)

[1207] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-N-[[(2R)-4,4-二氟吡咯烷-2-基]甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(180mg,0.396mmol,1当量)和HCHO(118.93mg,3.961mmol,10.00当量)、DIEA(307.15mg,2.377mmol,6.00当量)于CH_2Cl_2(6mL)/MeOH(3mL)中的搅拌混合物中逐滴添加$NaBH_3CN$(149.35mg,2.377mmol,6.00当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌2小时。通过在室温下添加水(50mL)来淬灭

反应。用CH_2Cl_2(2×50mL)萃取水层。合并有机层并经无水Na_2SO_4干燥，并蒸发掉溶剂，得到黄色固体。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm，5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3)，流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:32％B到45％B于8min内;254;220nm;Rt:7.67min)来纯化粗产物(160mg)，得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[[(2R)-4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物162)(40mg，21.56％)。LCMS:m/z(ESI)，$[M+H]^+$=469.21H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ2.19(1H,dt)，2.33(3H,s)，2.42(4H,s)，2.54-2.71(1H,m)，2.79(1H,s)，3.55(1H,d)，7.20(1H,dd)，7.38(2H,d)，7.49(1H,d)，7.90(2H,s)，8.29(2H,d)，8.77(1H,t)。

[1208] 实例171.3-氨基-N-[(6-[1-甲基-1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]吡啶-2-基)甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物171)的制备

[1209] 方案94

[1210] 

[1211] 步骤1. 6-(6-氰基吡啶-2-基)-1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-1-甲酸叔丁酯

[1212] 在50℃下在空气气氛下将6-氟吡啶-2-甲腈(1.5g，12.29mmol，1当量)和1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-1-甲酸叔丁酯(2.92g，14.73mmol，1.20当量)和K_2CO_3(5.09g，36.829mmol，3.00当量)于DMF(20mL)中的混合物搅拌10小时。用EtOAc(4×20mL)萃取所得混合物。用H_2O(2×10mL)洗涤经合并的有机层，经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后，减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱，用PE/EtOAc(6:1)洗脱纯化残余物，得到呈白色固体状的6-(6-氰基吡啶-2-基)-1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-1-甲酸叔丁酯(2.69g，72.17％)。LCMS:m/z(ESI)，$[M+H]^+$=301.3。

[1213] 步骤2. 1-(6-[1-甲基-1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]吡啶-2-基)甲胺

[1214] 在50℃下在空气气氛下将6-(6-氰基吡啶-2-基)-1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-1-甲酸叔丁酯(0.5g，1.665mmol，1当量)和$LiAlH_4$(0.13g，3.425mmol，2.06当量)于THF(10mL)中的混合物搅拌6小时。通过在室温下添加EtOAc(20mL)来淬灭反应。并随后用EtOAc(4×20mL)萃取。用水(3×10mL)洗涤经合并的有机层，经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后，减压浓缩滤液。这产生呈白色固体状的1-(6-[1-甲基-1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]吡啶-2-基)甲胺(200mg，53.93％)。LCMS:m/z(ESI)，$[M+H]^+$=219.2。

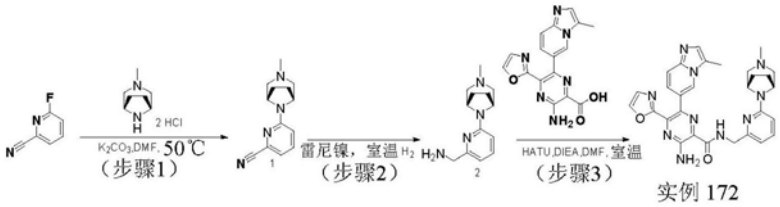
[1215] 步骤3. 3-氨基-N-[(6-[1-甲基-1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]吡啶-2-基)甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物171)

[1216] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-

基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.31mmol,1当量)和1-(6-[1-甲基-1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]吡啶-2-基)甲胺(101.6mg,0.465mmol,1.50当量)于DMF(3mL)中的搅拌溶液/混合物中逐滴添加HATU(235.96mg,0.621mmol,2.00当量)和DIEA(120.31mg,0.931mmol,3.0当量)。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:,流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:28%B到40%B于7min内;254;220nm;Rt:6.37min)来纯化粗产物(100mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(6-[1-甲基-1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]吡啶-2-基)甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物171)(20mg,12.01%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=537.3。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.1(5H,d),2.4(3H,s),2.9(2H,t),3.8(2H,d),4.0(2H,d),4.5(2H,d),6.3(1H,d),6.6(1H,d),7.3(1H,d),7.4(2H,d),7.4-7.5(2H,m),7.9(1H,s),8.3(1H,s),8.3(1H,s),9.4(1H,t)。

[1217] 实例172. 3-氨基-N-((6-((8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物172)的制备

[1218] 方案95

[1219] 

[1220] 步骤1. 2-氰基-6-((1R,5S)-3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶

[1221] 在室温下在空气气氛下向6-氟吡啶-2-甲腈(594mg,4.865mmol,1当量)和3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷(675.35mg,5.351mmol,1.10当量)于DMF(10.5mL)中的搅拌溶液中逐份添加K_2CO_3(2756.59mg,19.946mmol,4.10当量)。将所得混合物在50℃下在空气气氛下搅拌6.0小时。真空浓缩所得混合物。通过制备型TLC(己烷/EtOAc1:1)来纯化残余物,得到呈淡黄色油状的6-[3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-甲腈(613mg,55.19%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=229.3

[1222] 步骤2.(6-((1R,5S)-3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶-2-基)甲胺

[1223] 在室温下在氢气气氛下向6-[8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]吡啶-2-甲腈(613mg,2.685mmol,1当量)和$NH_3.H_2O$(1.2mL,190.218mmol,65.14当量)于MeOH(15mL)中的搅拌溶液中逐滴添加雷尼镍(345.07mg,4.028mmol,1.50当量)。将所得混合物在室温下在氢气气氛下搅拌1.0小时。可通过LCMS来检测所需产物。减压浓缩所得混合物,得到呈黄色油状的1-(6-[8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]吡啶-2-基)甲胺(580mg,94.99%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=233.3。

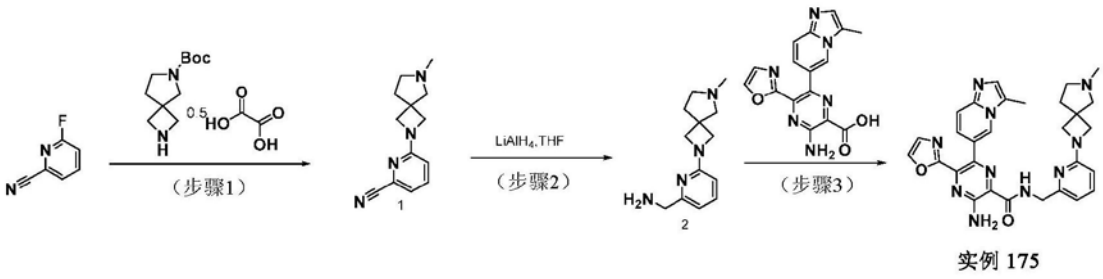
[1224] 步骤3. 3-氨基-N-((6-((1R,5S)-3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[1225] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(200mg,0.596mmol,1当量)和1-(6-[3-甲基-3,8-二氮杂双环

[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-基)甲胺(207.85mg,0.895mmol,1.50当量)于DMF(4.00mL,205.218mmol,324.98当量)中的搅拌溶液中逐份添加HATU(453.56mg,1.193mmol,2.00当量)和DIEA(308.34mg,2.386mmol,4.00当量)。可通过LCMS来检测所需产物。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(6-[3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-基)甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(100mg,30.45%)。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:X Bridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH3H2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:31%B到43%B于7min内;254;220nm;Rt:6.77min)来纯化粗产物(100mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(6-[3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]吡啶-2-基)甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物172)(39mg,23.9%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=551.3。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.57(4H,s),1.92(3H,s),2.04(2H,d),2.17(2H,d),2.43(3H,d),4.36(2H,s),4.48(2H,d),6.57(2H,t),7.23(1H,dd),7.35(1H,d),7.38-7.55(3H,m),7.94(2H,s),8.27(1H,d),8.38(1H,s),9.34(1H,t)

[1226] 实例175. 3-氨基-N-((6-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物175)的制备

[1227] 方案96

[1228] 

实例 175

[1229] 步骤1. 2-氰基-6-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)吡啶

[1230] 在室温下在40mL密封试管中添加6-氟吡啶-2-甲腈(500mg,4.095mmol,1当量)草酸;2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-甲酸叔丁酯(1609.41mg,5.323mmol,1.3当量)、K_2CO_3(1697.83mg,12.285mmol,3当量)和DMF(10mL)。将所得混合物在50℃下搅拌3小时。通过在室温下添加饱和NaCl(水溶液)(250mL)来淬灭反应。用EtOAc(2×125mL)萃取所得混合物。用饱和NaCl(水溶液)(250mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 30:1)来纯化残余物,得到呈白色固体状的6-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]吡啶-2-甲腈(700mg,79.78%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=259.2

[1231] 步骤2.(6-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)吡啶-2-基)甲胺

[1232] 在40mL密封试管中添加2-(6-氰基吡啶-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-甲酸叔丁酯(500mg,1.590mmol,1当量)的THF(10mL)溶液,随后在0℃下添加$LiAlH_4$(301.81mg,7.952mmol,5当量)。将这一溶液在70℃下搅拌2小时。可通过LCMS来检测所需产物。通过在0℃下添加水(0.5mL)来淬灭反应。滤出固体。真空浓缩滤液,得到呈黄色油状的1-(6-[6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]吡啶-2-基)甲胺(250mg,67.66%)。LCMS:m/z(ESI),[M+

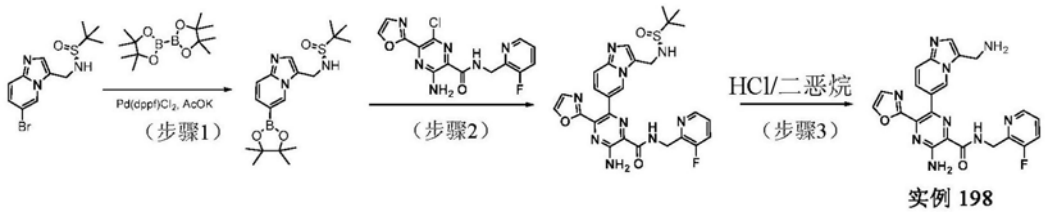
H]$^+$=233.3。

[1233] 步骤3. 3-氨基-N-((6-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[1234] 在室温下在10mL密封试管中添加1-(6-[6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]吡啶-2-基)甲胺(150mg,0.646mmol,1当量)、3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(65.14mg,0.194mmol,1.50当量)、HATU(490.98mg,1.291mmol,2.00当量)和DIEA(333.77mg,2.583mmol,4当量)的DMF(10mL)溶液持续2小时。可通过LCMS来检测所需产物。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:,流动相B:MeOH--HPLC;流动速率:20mL/min;梯度:66%B到70%B于7min内;254;220nm;Rt:6.32min)来纯化粗产物(100mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(6-[6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基]吡啶-2-基)甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物175)(15mg,14.3%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=551.3。^{1}H NMR(400mHz,DMSO-d_6)δ1.87(2H,t),2.22(3H,s),2.36-2.45(5H,m),2.48(2H,s),3.66-3.80(4H,m),4.47(2H,d),6.23(1H,d),6.61(1H,d),7.28(1H,dd),7.36(1H,d),7.38-7.57(3H,m),7.93(2H,s),8.25-8.37(2H,m),9.38(1H,d)

[1235] 实例198. 3-氨基-6-(3-(氨甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物198)的制备

[1236] 方案97

[1237] 

实例 198

[1238] 步骤1.(S)-2-甲基-N-((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)丙烷-2-亚磺酰胺

[1239] 在90℃下在氮气气氛下将N-([6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基)氨基甲酸叔丁酯(700mg,2.146mmol,1当量)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(817.42mg,3.219mmol,1.50当量)和Pd(dppf)Cl_2(157.02mg,0.215mmol,0.1当量)和AcOK(421.22mg,4.292mmol,2当量)于1,4-二噁烷(10mL)中的混合物搅拌2小时。通过制备型TLC(H_2Cl_2/MeOH 30:1)来纯化残余物,得到呈棕黄色固体状的N-[[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑[1,2-a]吡啶-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(500mg,49.94%)。LCMS:m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=432.3

[1240] 步骤2.(S)-3-氨基-6-(3-(((叔丁基亚磺酰基)氨基)甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[1241] 在室温下在氢气气氛下向(S)-2-甲基-N-[[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑[1,2-a]吡啶-3-基]甲基]丙烷-2-亚磺酰胺(649.19mg,1.721mmol,2.00当量)和3-氨基-6-氯-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(300mg,0.860mmol,1当量)于二噁烷/H_2O=7:1(16mL)中的搅拌溶液中逐滴/逐份添加K_3PO_4(547.83mg,2.581mmol,3.0当量)和Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(147.53mg,0.181mmol,0.21当量)。

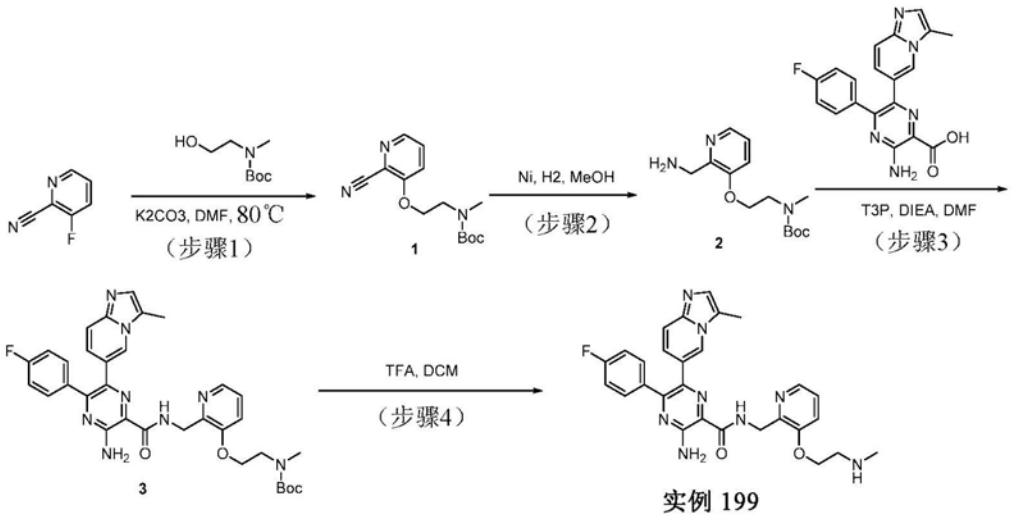
将所得混合物在80℃下在氮气气氛下搅拌2.0小时。可通过LCMS来检测所需产物:m/z(ES+),[M+H]+=564.3

[1242] 步骤3. 3-氨基-6-(3-(氨甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[1243] 在室温下在10.0mL密封试管中添加3-氨基-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-6-[3-([[(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]氨基]甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(150mg)和二噁烷/HCl(6.0mL)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌60min。可通过LCMS来检测所需产物。将所得混合物减压浓缩。用DMF(4mL)稀释所得混合物。并进行制备型HPLC。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:21%B到31%B于8min内;254/220nm;Rt:7.53min)来纯化粗产物(100mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-(氨甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物198)(20mg,6.12%)。LCMS:m/z(ES+),[M+H]+=460.2。^{1}H-NMR(DMSO-d_6,40MHz)δ4.01(2H,s),4.67-4.76(2H,m),7.29(1H,dd),7.33-7.56(4H,m),7.72(1H,ddd),7.90(2H,s),8.28(1H,d),8.38(1H,dt),8.57(1H,t),9.34(1H,t)

[1244] 实例199. 3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-([3-[2-(甲氨基)乙氧基]吡啶-2-基]甲基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物199)

[1245] 方案98

[1246] 

[1247] 步骤1.N-[2-[(2-氰基吡啶-3-基)氧基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯

[1248] 在20-mL小瓶中放置3-氟吡啶-2-甲腈(800mg,6.552mmol,1当量)、N-(2-羟乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(1.38g,7.875mmol,1.20当量)、DMF(4mL)、K_2CO_3(2.26g,16.352mmol,2.50当量)。将所得混合物在80℃下搅拌16小时。用20mL H_2O稀释所得混合物。用3×8mL乙酸乙酯萃取所得溶液并合并有机层。用3×10mL盐水洗涤所得溶液,并合并有机层,并经无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。通过制备型TLC(EtOAc:石油醚=1:1)来纯化残余物。这产生738mg(40.62%)的呈紫色固体状的N-[2-[(2-氰基吡啶-3-基)氧基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯。LCMS:m/z(ESI),[M+H-tBu]+=222.1^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.34(9H,d),2.91(3H,d),3.58(2H,t),4.34(2H,s),7.71(1H,d),7.84(1H,d),8.31(1H,d)

[1249] 步骤2.N-(2-[[2-(氨甲基)吡啶-3-基]氧基]乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯

[1250] 在用惰性氢气气氛吹扫和维持的25-mL圆底烧瓶中放置N-[2-[(2-氰基吡啶-3-基)氧基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(738mg,2.661mmol,1当量)、MeOH(10mL)、$NH_3.H_2O$(1mL,25.681mmol,9.65当量)、雷尼镍(227.99mg,2.661mmol,1.00当量)。将所得溶液在16℃下搅拌2小时。滤出固体。真空浓缩所得混合物。这产生700mg(93.49%)呈紫色固体状的N-(2-[[2-(氨甲基)吡啶-3-基]氧基]乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=282.2

[1251] 步骤3.N-(2-[[2-([[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲酰胺基]甲基)吡啶-3-基]氧基]乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯

[1252] 在6-mL小瓶中放置N-(2-[[2-(氨甲基)吡啶-3-基]氧基]乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(154.87mg,0.550mmol,2.00当量)、3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酸(100mg,0.275mmol,1当量)、DIEA(0.34mL,2.061mmol,7.49当量)、DMF(2.5mL)、T_3P(262.70mg,0.826mmol,3.00当量)。将所得溶液在16℃下搅拌16小时。用20mL H_2O稀释所得溶液。用3×10mL乙酸乙酯萃取所得溶液并合并有机层。用3×10mL盐水萃取所得溶液,并合并有机层并经无水硫酸钠干燥。通过制备型TLC(DCM:MeOH=7:1)来纯化残余物。这产生93mg(53.92%)呈黄色固体状的N-(2-[[2-([[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲酰胺基]甲基)吡啶-3-基]氧基]乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯。LCMS:m/z(ESI),$[M/2+H]^+$=314.3

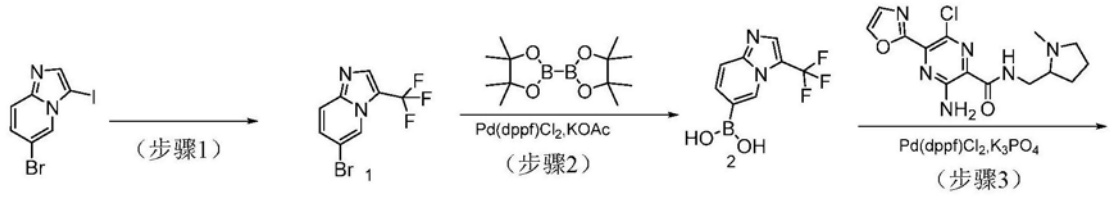
[1253] 步骤4. 3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-((3-(2-(甲氨基)乙氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸酯(化合物199)

[1254] 在6-mL小瓶中放置N-(2-[[2-([[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲酰胺基]甲基)吡啶-3-基]氧基]乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.128mmol,1当量)、DCM(3.00mL)、TFA(1.00mL,13.46mmol,105.2当量)。将所得溶液在20℃下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。用饱和碳酸氢钠溶液将溶液的pH值调节到9。用3×10mL乙酸乙酯萃取所得溶液并合并有机层。真空浓缩所得混合物。通过制备型TLC(DCM:MeOH=3:1)来纯化残余物。通过制备型HPLC(柱:Sunfire Prep C18 OBD柱,10μm,19*250mm;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:10%B到25%B于10min内;254,220nm;Rt:8.7min)来纯化粗产物。这产生20.22mg呈黄色固体状的3-氨基-5-(4-氟苯基)-N-((3-(2-(甲氨基)乙氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸酯(化合物199)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=527.3 ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.52-2.54(3H,m),2.71(3H,t),3.43(2H,s),4.34(2H,t),4.75(2H,d),7.23(2H,t),7.34(1H,d),7.44-7.58(3H,m),7.69(1H,d),7.79-7.90(2H,m),8.03(1H,d),8.13(1H,d),8.76(3H,d),9.34(1H,t)。^{19}F NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ-111.615(1F),-74.101(7.27F)

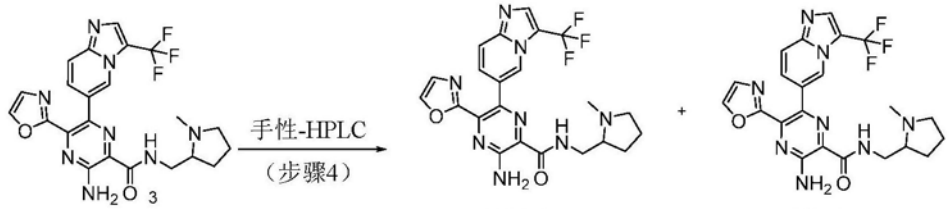
[1255] 实例202/206. 3-氨基-N-[[1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-6-[3-(三氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物202)

[1256] 3-氨基-N-[1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-6-[3-(三氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物206)

[1257] 方案99



[1258]



异构体 1
实例 202

异构体 2
实例 206

[1259] 步骤1. 6-溴-3-(三氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶

[1260] 在50℃下将6-溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶(1.5g,4.645mmol,1当量)、15-(三氟甲基)-1λ4,12λ4-二氮杂-15-铜四环[10.2.1.0^[5,14].0^[8,13]]十五-1,3,5(14),6,8,10,12-庚烷-15-基鎓(1.74g,5.574mmol,1.2当量)于DMF(15mL)中的混合物搅拌过夜。用CH_2Cl_2(100mL)稀释所得混合物。过滤所得混合物,用DCM(2×50mL)洗涤滤饼。用2×150mL水洗涤所得混合物。减压浓缩有机相。通过硅胶柱色谱纯化残余物(通过mAU 220nm检测),用CH_2Cl_2/PE(40:60)洗脱,得到呈白色固体状的6-溴-3-(三氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶(780mg,63.36%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=267.1。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.7(1H,dd),7.7-7.8(1H,m),8.2-8.2(1H,m),8.6-8.8(1H,m)。

[1261] 步骤2.[3-(三氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸

[1262] 向6-溴-3-(三氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶(500mg,1.887mmol,1当量)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(958.14mg,3.773mmol,2.00当量)于二噁烷(20mL)中的溶液中添加AcOK(555.45mg,5.660mmol,3当量)和Pd(dppf)Cl_2(276.08mg,0.377mmol,0.2当量)。在90℃下在氮气气氛下搅拌2小时之后,将所得混合物减压浓缩。通过反相快速色谱伴随以下条件来纯化残余物:柱,C18硅胶;流动相,MeOH/水,10%到50%梯度于10min内;检测器,UV 254nm,得到呈白色固体状的[3-(三氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(370mg,85.29%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=231.1

[1263] 步骤3. 3-氨基-N-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-6-[3-(三氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酰胺

[1264] 向[3-(三氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(350mg,1.522mmol,1当量)和3-氨基-6-氯-N-[(1-甲基吡咯烷-2-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(512.60mg,1.522mmol,1.00当量)于二噁烷(20mL)和H_2O(2mL)中的溶液中添加K_3PO_4(969.25mg,4.566mmol,3当量)和Pd(dppf)Cl_2(222.74mg,0.304mmol,0.2当量)。在90℃下在氮气气氛下搅拌2小时之后,减压浓缩所得混合物。通过制备型TLC/硅胶柱色谱来纯化残余物,用CH_2Cl_2/MeOH(15:1)洗脱,得到呈淡黄色固体状的3-氨基-N-[[1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-6-[3-(三氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酰胺(200mg,27.01%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=487.3

[1265] 步骤4. 3-氨基-N-[[1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-6-[3-(三氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物202)/(化合物206)

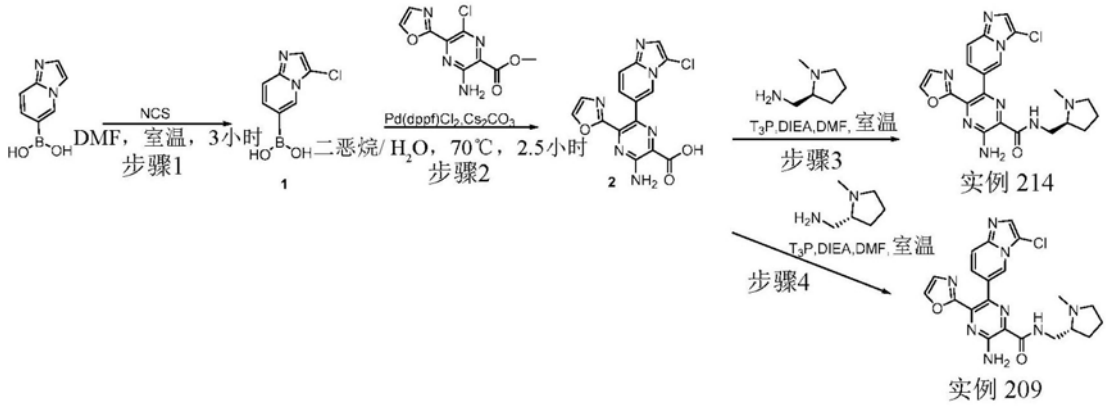
[1266] 通过制备型手性HPLC伴随以下条件(柱:CHIRALPAK IG,2.0cm I.D*25cm L(5μm);流动相A:CO2:75,流动相B:ETOH:ACN=1:25;流动速率:40mL/min;220nm;RT1:10;RT2:12.65)来纯化粗产物(100mg),得到3-氨基-N-[1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-6-[3-(三氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物202)(50mg,27.78%)和呈黄色固体状的3-氨基-N-[1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-6-[3-(三氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物206)。3-氨基-N-[1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-6-[3-(三氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酰胺。

[1267] (化合物202)LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=487.3。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.6(3H,ddd),1.8(1H,dd),2.1(1H,q),2.3(3H,s),2.4(1H,s),2.9(1H,dd),3.2(1H,ddd),3.5(1H,ddd),7.3(1H,s),7.7(1H,dd),7.8(1H,d),7.9-8.1(1H,m),8.2(1H,s),8.3(1H,s),8.6(2H,d)。

[1268] (化合物206)LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=487.3。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.6(3H,ddd),1.8(1H,dd),2.1(1H,q),2.3(3H,s),2.4(1H,s),2.9(1H,dd),3.2(1H,ddd),3.5(1H,ddd),7.3(1H,s),7.7(1H,dd),7.8(1H,d),7.9-8.1(1H,m),8.2(1H,s),8.3(1H,s),8.6(2H,d)。

[1269] 实例214/209. 3-氨基-6-(3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物214/209)的制备

[1270] 方案100

[1271] 

[1272] 步骤1.(3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)硼酸.

[1273] 将[咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(600mg,3.705mmol,1当量)和NCS(1.24g,9.262mmol,2.50当量)溶解于3mL DMF中。在室温下搅拌混合物3小时。LCMS显示反应没问题。通过反相HPLC来纯化粗产物,得到呈白色固体状的[3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(235mg,32.3%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=197.2。

[1274] 步骤2. 3-氨基-6-(3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸.

[1275] [3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(169.69mg,0.864mmol,1.00当量)、3-氨基-6-氯-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(220mg,0.864mmol,1当量)、Pd(dppf)Cl_2

(126.44mg,0.173mmol,0.2当量)和Cs_2CO_3(1126.03mg,3.456mmol,4当量)溶解于2.4mL二噁烷/H_2O(5:1)中。在70℃下将混合物搅拌2小时。LCMS显示反应没问题。浓缩混合物,用乙酸酸化并通过反相HPLC来纯化,得到呈白色固体状的3-氨基-6-[3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(100mg,31.22%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=371.2。

[1276] 步骤3. 3-氨基-6-[3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物214)

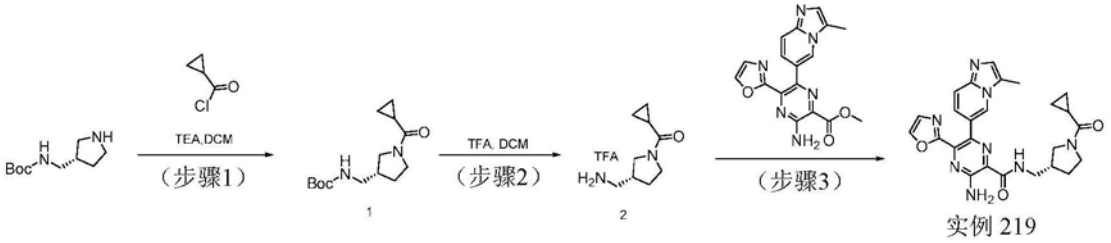
[1277] 将3-氨基-6-[3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.280mmol,1当量)、1-[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲胺(48.02mg,0.420mmol,1.5当量)、DIEA(253.61mg,1.962mmol,7当量)和T_3P(267.58mg,0.841mmol,3当量)添加于DMF(3mL)中。将所得悬浮液在室温下搅拌3小时。用饱和NH_4Cl(15mL)淬灭反应混合物,并用EtOAc(3×50mL)萃取,经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并蒸发,得到黄色胶状物。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:水,流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:29%B到37%B于8min内;254;220nm;Rt:6.57/7.42min)来纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的3-氨基-6-[3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物214)(23.9mg,18.8%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=453.2。^{1}H-NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.66-1.84(3H,m),2.02(1H,dq),2.32(1H,q),2.46(3H,s),2.59(1H,s),3.09(1H,dd),3.42(1H,dd),3.66(1H,dd),7.33(1H,d),7.43(1H,dd),7.59(1H,dd),7.66(1H,s),8.03(1H,d),8.50(1H,dd)。

[1278] 步骤4. 3-氨基-6-[3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物209)

[1279] 将3-氨基-6-[3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.280mmol,1当量)、1-[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲胺(48.02mg,0.420mmol,1.5当量)、DIEA(253.61mg,1.962mmol,7当量)、T_3P(267.58mg,0.841mmol,3当量)添加于DMF(3mL)中。将所得悬浮液在室温下搅拌3小时。用饱和NH_4Cl(15mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(3×50mL)萃取,经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并蒸发,得到黄色胶状物。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:水,流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:29%B到37%B于8min内;254;220nm;Rt:6.57/7.42min)来纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的3-氨基-6-[3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(18.9mg,14.8%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=453.2。^{1}H-NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.72-1.84(3H,m),2.02(1H,dq),2.32(1H,q),2.46(3H,s),2.59(1H,s),3.09(1H,dt),3.42(1H,dd),3.66(1H,dd),7.33(1H,d),7.42(1H,dd),7.59(1H,dd),7.66(1H,s),8.03(1H,d),8.50(1H,dd)。

[1280] 实例219. 3-氨基-N-[[(3R)-1-环丙烷羰基吡咯烷-3-基]甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物219)的制备

[1281] 方案101

[1282] 

[1283] 步骤1.N-[[(3R)-1-环丙烷羰基吡咯烷-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯.

[1284] 在室温下在空气气氛下将TEA(757.86mg,7.489mmol,3当量)、环丙烷碳酰氯(391.44mg,3.745mmol,1.5当量)和N-[[(3S)-吡咯烷-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(500mg,2.496mmol,1当量)于DCM(15mL)中的混合物搅拌16小时。用DCM(90mL)稀释反应,用水(2×100mL)洗涤有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液,得到呈棕色油状的N-[[(3R)-1-环丙烷羰基吡咯烷-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(750mg,111.95%)。^{1}H-NMR(300MHz,氯仿-d)δ0.77(2H,d),1.01(2H,d),1.46(9H,d),1.61(1H,d),1.68-1.85(1H,m),2.07(1H,d),2.33-2.58(1H,m),3.03-3.28(2H,m),3.28-3.49(1H,m),3.58-3.72(1H,m),3.72-3.87(1H,m)

[1285] 步骤2. 1-[(3R)-1-环丙烷羰基吡咯烷-3-基]甲胺.

[1286] 在室温下在空气气氛下将TFA(1mL)和N-[[(3R)-1-环丙烷羰基吡咯烷-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(300mg,1.118mmol,1当量)于DCM(3mL)中的混合物搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩。用饱和$NaHCO_3$(水溶液)将残余物碱化到pH 7。用CH_2Cl_2(2×50mL)萃取所得混合物。用水(2×50mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液,得到呈棕色油状的1-[(3R)-1-环丙烷羰基吡咯烷-3-基]甲胺(180mg,95.71%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=169.1。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,)δ0.64-0.79(4H,m),1.09-1.25(1H,m),1.59-1.81(2H,m),1.91-2.17(1H,m),2.90(2H,q),2.98-3.16(1H,m),3.23-3.50(1H,m),3.52-3.67(1H,m),3.69-3.90(1H,m),7.85(2H,s)

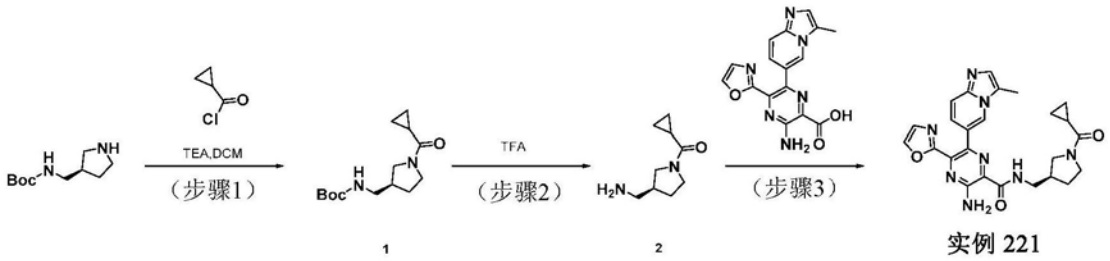
[1287] 步骤3. 3-氨基-N-[[(3R)-1-环丙烷羰基吡咯烷-3-基]甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物219).

[1288] 在室温下在空气气氛下将DIEA(215.21mg,1.665mmol,7当量)、T_3P(378.44mg,1.189mmol,5当量)、1-[(3R)-1-环丙烷羰基吡咯烷-3-基]甲胺(160.08mg,0.952mmol,4当量)和3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(80mg,0.238mmol,1当量)于DMF(3mL)中的混合物搅拌过夜。可通过LCMS来检测所需产物。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:28%B到28%B于7min内;254/220nm;Rt:5.37min)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[[(3R)-1-环丙烷羰基吡咯烷-3-基]甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物219)(60mg,50.81%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=487.3。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.68(4H,d),1.59-1.83(2H,m),1.85-2.17(1H,m),2.44(3H,s),2.61(1H,s),3.05-3.32(1H,m),3.36-3.53(3H,m),3.60(1H,t),3.68-3.84(1H,m),7.24(1H,d),7.33-7.43(2H,m),7.49(1H,d),7.91(2H,s),8.28(1H,s),8.35(1H,d),8.96-9.10(1H,m)

[1289] 实例221. 3-氨基-N-[[(3S)-1-环丙烷羰基吡咯烷-3-基]甲基]-6-[3-甲基咪唑

并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物221)的制备

[1290] 方案102

[1291] 

[1292] 步骤1.N-[[(3S)-1-环丙烷羰基吡咯烷-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

[1293] 在25℃下在氮气气氛下向TEA(1515.71mg,14.979mmol,6.00当量)和环丙烷碳酰氯(521.91mg,4.993mmol,2.00当量)于DCM(10mL)中的搅拌混合物中逐份添加N-[[(3R)-吡咯烷-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(500mg,2.496mmol,1当量)。将所得混合物在25℃下在空气气氛下搅拌2小时。用CH_2Cl_2(3×20mL)萃取所得混合物。并随后经无水Na_2SO_4干燥有机相。在过滤后,减压浓缩滤液,得到呈黄色固体状的N-[[(3S)-1-环丙烷羰基吡咯烷-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(670mg,100.01%)。^{1}H-NMR(300MHz,MeOD-d_4)δ0.85(4H,dt),1.44(9H,s),1.58-1.85(2H,m),2.05(1H,ddq),2.42(1H,dp),3.09(3H,dd),3.37(1H,q),3.48-3.73(2H,m),3.80(1H,dt)。

[1294] 步骤2. 1-[(3S)-1-环丙烷羰基吡咯烷-3-基]甲胺

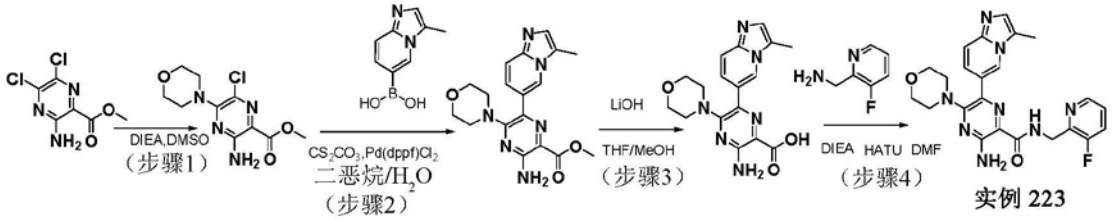
[1295] 在25℃下在氮气气氛下向N-[[(3S)-1-环丙烷羰基吡咯烷-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(300mg,1.118mmol,1当量)于DCM(3mL)中的搅拌混合物中添加TFA(1mL)。将所得混合物在25℃下在氮气气氛下搅拌20min。减压浓缩所得混合物,得到呈黄色油状的1-[(3S)-1-环丙烷羰基吡咯烷-3-基]甲胺(170mg,90.39%)。LCMS:m/z(ESI),$[2M+H]^+$=337.2。

[1296] 步骤3. 3-氨基-N-[[(3S)-1-环丙烷羰基吡咯烷-3-基]甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物221)

[1297] 在25℃下在氮气气氛下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(99.95mg,0.297mmol,0.50当量)和DIEA(153.64mg,1.189mmol,2当量)于DMF(5mL)中的搅拌混合物中逐份添加T_3P(472.81mg,1.486mmol,2.50当量)和1-[(3S)-1-环丙烷羰基吡咯烷-3-基]甲胺(100mg,0.594mmol,1当量)。将所得混合物在25℃下在氮气气氛下搅拌4小时。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:28%B到28%B于7min内;254/220nm;Rt:5.37min)来纯化粗产物(100mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[[(3S)-1-环丙烷羰基吡咯烷-3-基]甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(60mg,20.75%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=487.2。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.69(4H,d),1.70-2.10(3H,m),2.44(3H,s),2.50(1H,t),3.10(1H,dd),3.52(4H,d),3.68-3.80(1H,m),7.24(1H,dd),7.33-7.43(2H,m),7.49(1H,d),7.90(2H,s),8.28(1H,s),8.36(1H,d),9.02(1H,d)

[1298] 实例223. 3-氨基-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(吗啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物223)的制备

[1299] 方案103

[1300] 

[1301] 步骤1. 3-氨基-6-氯-5-(吗啉-4-基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[1302] 在室温下向3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(50mg,0.225mmol,1当量)和DIEA(87.31mg,0.676mmol,3当量)于DMSO中的搅拌混合物中逐份添加吗啉(39.24mg,0.450mmol,2当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜。在室温下用水淬灭反应。通过过滤收集沉淀固体并用水(1×100mL)洗涤,真空干燥,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-5-(吗啉-4-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(1.8g,97.71%)。^{1}H-NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.61-3.72(4H,m),3.75-3.88(4H,m),3.94(3H,s)。

[1303] 步骤2. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(吗啉-4-基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[1304] 在95℃下在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-5-(吗啉-4-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(600mg,2.200mmol,1当量)和[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(580.81mg,3.300mmol,1.5当量)于二噁烷(50mL)中的搅拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3(2150.70mg,6.601mmol,3当量)和Pd(dppf)Cl_2(321.99mg,0.440mmol,0.2当量)。在95℃下在氮气气氛下将所得混合物搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩。通过硅胶柱色谱,用CH_2Cl_2/MeOH(20:1)洗脱纯化残余物,得到呈黄绿色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(吗啉-4-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(400mg,49.35%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=369.3。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.26(4H,d),3.58(4H,d),3.79(3H,s),3.93(3H,s),7.30(2H,s),7.40(1H,s),7.52(1H,d),7.60(1H,d),8.45(1H,s)

[1305] 步骤3. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(吗啉-4-基)吡嗪-2-甲酸

[1306] 在室温下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(吗啉-4-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(400mg,1.086mmol,1当量)于THF(50mL)和甲醇(10mL)中的溶液中逐份添加LiOH(156.01mg,6.515mmol,6当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌2小时。用HCl(水溶液)将混合物酸化到pH 6。真空浓缩所得混合物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(吗啉-4-基)吡嗪-2-甲酸(350mg,90.96%)。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=355.1。

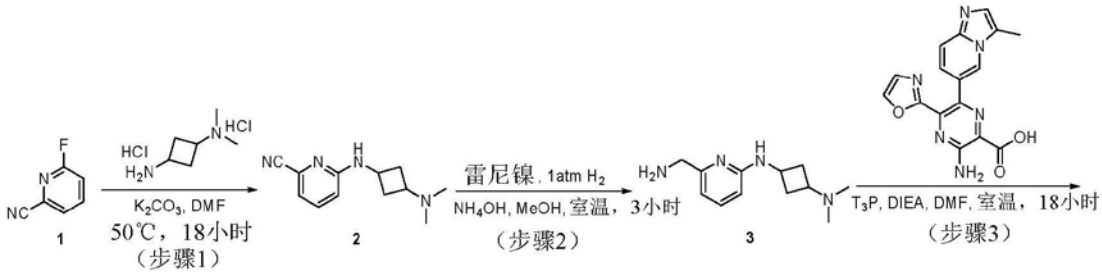
[1307] 步骤4. 3-氨基-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(吗啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物223)

[1308] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(吗啉-4-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.282mmol,1当量)和1-(3-氟吡啶-2-基)甲胺(71.19mg,0.564mmol,2当量)于DMF(10mL)中的搅拌混合物中逐份添加HATU(214.59mg,0.564mmol,2当量)和DIEA(109.41mg,0.847mmol,3当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌2.5小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:5%氨水,流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:33%B到48%

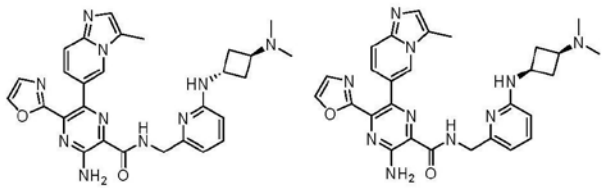
B于8min内;254;220nm;Rt:7.47min)来纯化所得粗产物,得到呈白色固体状的3-氨基-N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(吗啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺(9mg,6.83%)(化合物223)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=463.3。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.54(3H,d),3.63(4H,t),4.61-4.74(4H,m),7.36-7.45(2H,m),7.57-7.64(1H,m),7.66-7.79(2H,m),8.36(1H,dt),8.63(1H,s),8.93(1H,t)

[1309] 实例227/224.反/顺-3-氨基-N-((6-((3-(二甲氨基)环丁基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物227/224)的制备

[1310] 方案104



[1311]



[1312] 步骤1. 2-氰基-6-((3-(二甲氨基)环丁基)氨基)吡啶

[1313] 将6-氟吡啶-2-甲腈(136mg,1.114mmol,1当量)、N1,N1-二甲基环丁烷-1,3-二胺二盐酸盐(250mg,1.336mmol,1.20当量)和碳酸二钾(462mg,3.343mmol,3.00当量)于3mL DMF中的混合物在50℃下搅拌18小时。冷却到室温之后,添加水并用EtOAc(3×100mL)萃取。用盐水洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。过滤和浓缩之后,通过柱(DCM/MeOH 3/1)来纯化残余物,得到呈白色固体状的6-[[3-(二甲氨基)环丁基]氨基]吡啶-2-甲腈(155mg,64.3%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=217.3。

[1314] 步骤2.N1-(6-(氨甲基)吡啶-2-基)-N3,N3-二甲基环丁烷-1,3-二胺

[1315] 将6-[[3-(二甲氨基)环丁基]氨基]吡啶-2-甲腈(155mg,0.717mmol,1当量)、1mL氨溶液和雷尼镍(100mg)于甲醇(10mL)中的混合物在1atm H_2下在室温下氢化3小时。通过硅藻土过滤之后,真空浓缩滤液到干燥并将残余物直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=221.2。

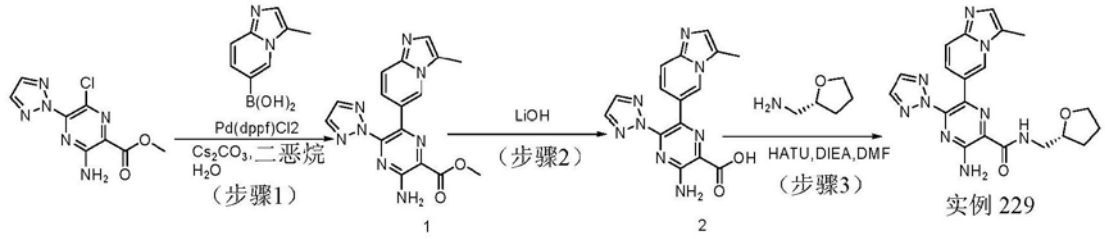
[1316] 步骤3.顺/反3-氨基-N-((6-((3-(二甲氨基)环丁基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物224/227)

[1317] 向3-氨基-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(150mg,0.446mmol,1当量)和N3-[6-(氨甲基)吡啶-2-基]N1,N1-二甲基环丁烷-1,3-二胺(145mg,0.66mmol,1.48当量)于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物中添加DIEA(0.39mL,

2.239mmol,5.02当量)和50wt%T_3P于乙酸乙酯(860mg,1.351mmol,3.03当量)中的溶液。在室温下将混合物搅拌18小时。浓缩至干燥之后,通过制备型HPLC伴随以下条件来纯化残余物:(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:水,流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:29%B到37%B于8min内;254;220nm;Rt:6.57/7.42min),得到反-3-氨基-6-[3-甲基-咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(6-[[3-(二甲氨基)环-丁基]氨基]吡啶-2-基)甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物227)(6.6mg,2.7%)(化合物227)LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=539.4。^{1}H-NMR(300MHz,MeOH-d_4)δ1.87-1.95(2H,m),2.02-2.14(8H,m),2.43(3H,s),2.71-2.81(1H,m),3.97-4.02(1H,m),4.48(2H,s),6.26-6.28(1H,d),6.55-6.57(1H,d),7.22-7.48(5H,m),7.99(1H,s),8.38(1H,s),和呈黄色固体状的顺-3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(6-[[3-(二-甲氨基)环丁基]氨基]吡啶-2-基)甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物224)(6.1mg,2.5%)(化合物224)LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=539.3。^{1}H-NMR(300MHz,MeOH-d_4)δ1.39-1.48(2H,m),1.56-1.66(1H,m),1.89(6H,s),2.16-2.24(2H,m),2.44(3H,s),3.76-3.87(1H,m),4.49(2H,s),6.29-6.32(1H,d),6.50-6.52(1H,d),7.25-7.37(4H,m),7.48-7.52(1H,d),7.97(1H,s),8.43(1H,s)。

[1318] 实例229. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[(2R)-氧杂环戊烷-2-基]甲基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物229)的制备

[1319] 方案105

[1320] 

[1321] 步骤1. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[1322] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(1g,3.927mmol,1当量)和[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(1.38g,7.855mmol,2当量)于1,4-二噁烷(15mL)和H_2O(1.5mL)中的搅拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3(2.56g,7.855mmol,2.00当量)和Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(0.64g,0.785mmol,0.2当量)。将所得混合物在100℃下在氮气气氛下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(1g,72.68%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=351.1。^{1}H-NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ2.31(3H,s),3.91(3H,s),6.91(1H,m),7.42(2H,m),7.73(1H,m),7.91(2H,s),8.12(2H,s)。

[1323] 步骤2. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸

[1324] 在室温下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(950mg,2.712mmol,1当量)于MeOH(15mL)和THF(3mL)中的搅拌溶液中逐份添加LiOH(97.42mg,4.067mmol,1.5当量)。将所得混合物在室温下搅拌4小时。用HCl(水溶液)将残余物酸化到pH=5。通过过滤收集所得固体并真空干燥,得到呈黄色固体状的

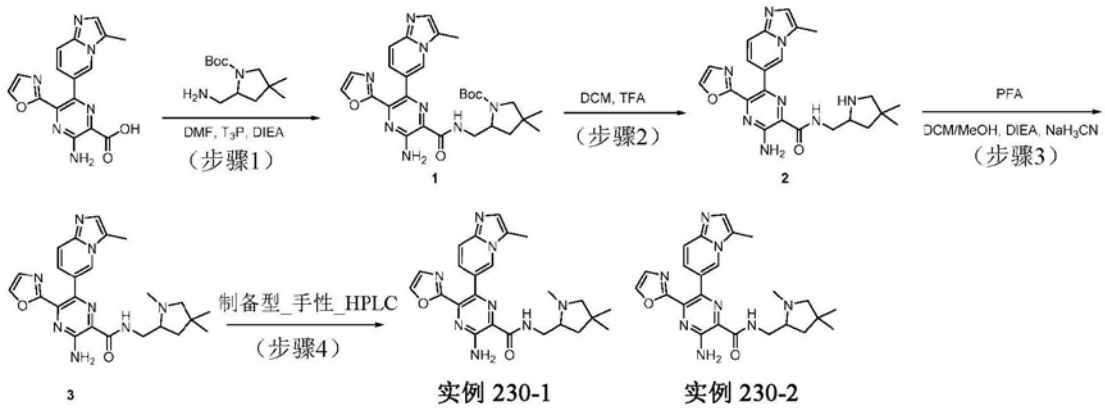
3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(400mg,43.86%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=337.1。

[1325] 步骤3. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[(2R)-氧杂环戊烷-2-基]甲基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物229)

[1326] 在室温下向1-[(2R)-氧杂环戊烷-2-基]甲胺(60.15mg,0.595mmol,2当量)和3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.297mmol,1当量)于DMF(10mL)中的搅拌混合物中逐滴添加DIEA(76.86mg,0.595mmol,2当量)和T_3P(23.80mg,0.595mmol,2当量)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。在室温下用水淬灭反应。真空浓缩所得混合物。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:,流动相B:;流动速率:20mL/min;梯度:30%B到41%B于8min内;254;220nm;Rt:7.17min)来纯化粗产物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[(2R)-氧杂环戊烷-2-基]甲基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物229)(43mg,34.48%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=420.3。^1H NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ1.78(4H,m),2.36(3H,d),3.40(2H,d),3.62(1H,m),3.78(1H,m),4.04(1H,p),6.87(1H,dd),7.39(2H,m),7.92(1H,m),8.12(4H,s),8.85(1H,t)。

[1327] 实例230-1/230-2. 3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((1,4,4-三甲基吡咯烷-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物230-1/230-2)的制备

[1328] 方案106

[1329] 

[1330] 步骤1. 2-((3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺基)甲基)-4,4-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1331] 在0℃下在氮气气氛下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(200mg,0.595mmol,1当量)、DIEA(230.58mg,1.784mmol,3当量)和2-(氨甲基)-4,4-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(271.58mg,1.189mmol,2当量)于DMF(12mL)中的搅拌混合物中逐滴添加T_3P(378.44mg,1.189mmol,2当量)。将所得混合物在室温下在氮气气氛下搅拌1小时。通过在室温下添加水(20mL)来淬灭反应。用CH_2Cl_2(3×20mL)萃取所得混合物。经无水Na_2SO_4干燥经合并的有机层。在过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的2-[[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]甲基]-4,4-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(180mg,55.37%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=547.4。

[1332] 步骤2. 3-氨基-N-((4,4-二甲基吡咯烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]

吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[1333] 在室温下在空气气氛下向2-[[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]甲基]-4,4-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(160mg,0.293mmol,1当量)于DCM(8mL)中的搅拌溶液中逐滴添加TFA(3mL,40.389mmol,137.99当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌30min。减压浓缩所得混合物,得到呈黄色油状的3-氨基-N-[(4,4-二甲基吡咯烷-2-基)甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(135mg,98.12%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=447.4。

[1334] 步骤3. 3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((1,4,4-三甲基吡咯烷-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺

[1335] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-N-[(4,4-二甲基吡咯烷-2-基)甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(155mg,0.347mmol,1当量)、DIEA(89.73mg,0.694mmol,2当量)和多聚甲醛(312.69mg,3.471mmol,10当量)于DCM(12mL)和MeOH(4mL)中的搅拌混合物中逐份添加$NaBH_3CN$(65.44mg,1.041mmol,3当量)。将所得混合物在室温下在氮气气氛下搅拌12小时。通过在室温下添加水(20mL)来淬灭反应。用CH_2Cl_2(3×15mL)萃取所得混合物。经无水Na_2SO_4干燥经合并的有机层。在过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 10:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(1,4,4-三甲基吡咯烷-2-基)甲基]吡嗪-2-甲酰胺(130mg,81.32%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=461.4。

[1336] 步骤4. 3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)-N-((1,4,4-三甲基吡咯烷-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺(230-1/230-2)

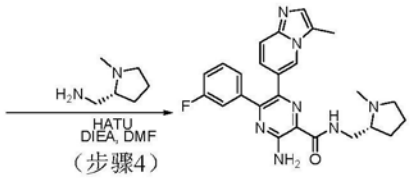
[1337] 通过手性制备型HPLC伴随以下条件(柱:CHIRALPAK ID-03,2.0cm I.D*25cm L(5μm);流动相A:Hex:DCM=5:1(10mM NH_3-MEOH)--HPLC,流动相B:IPA--HPLC;流动速率:20mL/min;梯度:25B到25B于22min内;220/254nm;RT1:15.342;RT2:17.566)来纯化粗产物(100mg),得到3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(1,4,4-三甲基吡咯烷-2-基)甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物230-1)(45mg,43.41%)LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=461.3。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.01(6H,d),1.46(1H,s),1.68(1H,s),2.05(1H,s),2.28(3H,s),2.42(3H,s),2.68(1H,s),3.48(1H,s),7.19(1H,dd),7.40(2H,d),7.49(1H,d),7.90(2H,s),8.31(2H,d),8.65(1H,s)。和3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(1,4,4-三甲基吡咯烷-2-基)甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物230-2)(45mg,45%),LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=461.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.01(6H,d),1.46(1H,s),1.68(1H,s),2.05-2.28(4H,m),2.42(3H,s),2.68(1H,s),3.30(1H,s),3.48(1H,s),7.19(1H,dd),7.36(1H,s),7.40(1H,s),7.49(1H,d),7.90(2H,s),8.27(1H,s),8.31(1H,s),8.65(1H,s)。

[1338] 实例231.(R)-3-氨基-5-(3-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物231)的制备

[1339] 方案107



[1340]



实例 231

[1341] 步骤1. 3-氨基-6-氯-5-(3-氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯的制备

[1342] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(1.5g,6.756mmol,1当量)和(3-氟苯基)硼酸(0.95g,6.790mmol,1.00当量)于1,4-二噁烷(100mL)和H_2O(5mL)中的搅拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3(6.60g,0.020mmol,3当量)和Pd(dppf)Cl_2(0.74g,0.001mmol,0.15当量)。将所得混合物在70℃下在氮气气氛下搅拌3小时。过滤所得混合物,用CH_2Cl_2(1×30mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱来纯化残余物,用CH_2Cl_2/EtOAc(4:1)洗脱,得到呈黄色固体状的甲基3-氨基-6-氯-5-(3-氟苯基)吡嗪-2-甲酸酯(900mg,47.30%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=282.0。^{1}H-NMR(300MHz,氯仿-d)δ4.03(3H,s),7.22(1H,m),7.41-7.59(2H,m),7.65(1H,ddd)。

[1343] 步骤2. 3-氨基-5-(3-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[1344] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-5-(3-氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯(400mg,1.420mmol,1当量)和[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(324.88mg,1.846mmol,1.30当量)于1,4-二噁烷(20mL)和H_2O(2mL)中的搅拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3(1388.09mg,4.260mmol,3当量)和Pd(dppf)Cl_2(155.86mg,0.213mmol,0.15当量)。将所得混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌3小时。过滤所得混合物,用CH_2Cl_2(1×20mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-5-(3-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(300mg,55.98%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=378.1。

[1345] ^{1}H-NMR(300MHz,氯仿-d)δ2.22-2.65(3H,m),4.04(3H,s),6.91-7.05(1H,m),7.05-7.23(2H,m),7.30(2H,d),7.44(2H,d),8.11(1H,t)。

[1346] 步骤3. 3-氨基-5-(3-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-甲酸

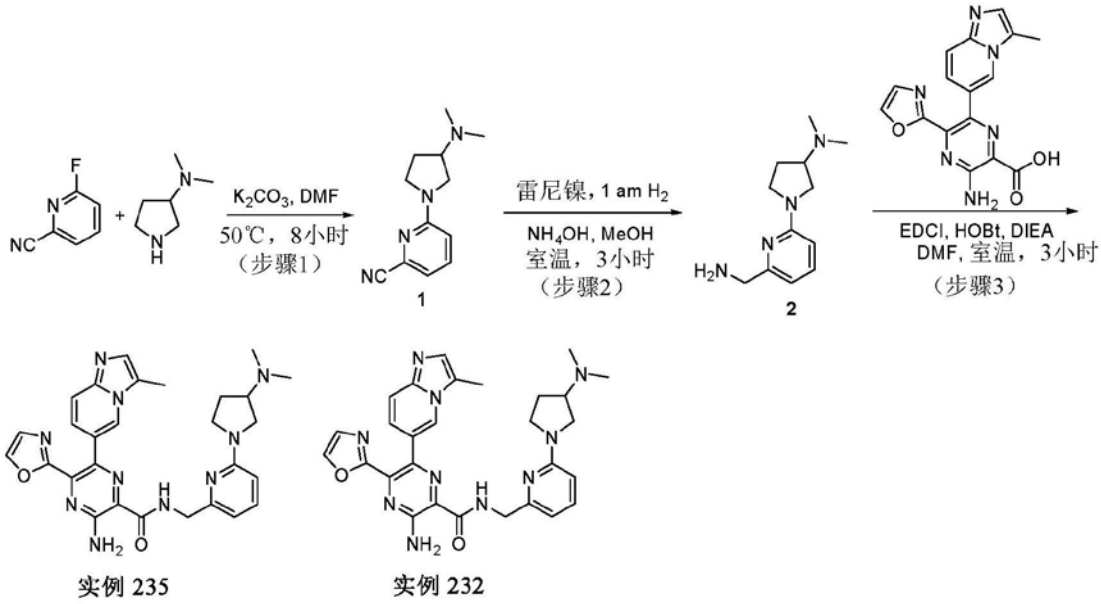
[1347] 在室温下向3-氨基-5-(3-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(300mg,0.795mmol,1当量)于THF(20mL)和H_2O(4mL)中的搅拌溶液中逐份添加LiOH(38.08mg,1.590mmol,2.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。用HCl(水溶液)将混合物酸化到pH 5。减压浓缩所得混合物,得到呈黄色固体状的3-氨基-5-(3-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酸(280mg,96.94%),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=364.2。

[1348] 步骤4.(R)-3-氨基-5-(3-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物231)

[1349] 在室温下向1-[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲胺(62.85mg,0.550mmol,2.00当量)和3-氨基-5-(3-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酸(100mg,0.275mmol,1当量)于DMF(10mL)中的搅拌混合物中逐份添加DIEA(106.71mg,0.826mmol,3.00当量)和T_3P(175.14mg,0.550mmol,2.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A(5%NH_4HCO_3于水中):,流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:37%B到51%B于8min内;254;220nm;Rt:7.27min)来纯化粗产物,得到呈黄色固体状的3-氨基-5-(3-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物231)(20mg,15.81%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=460.3。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.65(3H,s),1.86(1H,s),2.18(1H,s),2.34(3H,s),2.37(3H,d),2.45(1H,s),2.97(1H,s),3.31(1H,s),3.51(1H,s),7.03(1H,dd),7.26(2H,ddd),7.30-7.35(1H,m),7.36-7.43(3H,m),7.77(2H,s),8.13-8.32(1H,m),8.67(1H,s)。

[1350] 实例235/232. 3-氨基-N-((6-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物235/232)的制备

[1351] 方案109

[1352] 

[1353] 步骤1. 16-[3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]吡啶-2-甲腈.

[1354] 向6-氟吡啶-2-甲腈(500mg,4.095mmol,1当量)和N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(701.41mg,6.142mmol,1.5当量)于2mL DMF中的混合物中添加碳酸钾(1.14g,8.190mmol,2.00当量)。将混合物在50℃下搅拌8小时。浓缩至干燥之后,通过硅胶柱色谱来纯化残余物,用DCM/CH_3OH=10/1洗脱,得到呈黄色固体状的6-[3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]吡啶-2-甲腈(810mg,80.0%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=217.1。

[1355] 步骤2. 1-[6-(氨甲基)吡啶-2-基]-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺.

[1356] 在1atm H_2下在室温下将6-[3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]吡啶-2-甲腈(200mg,

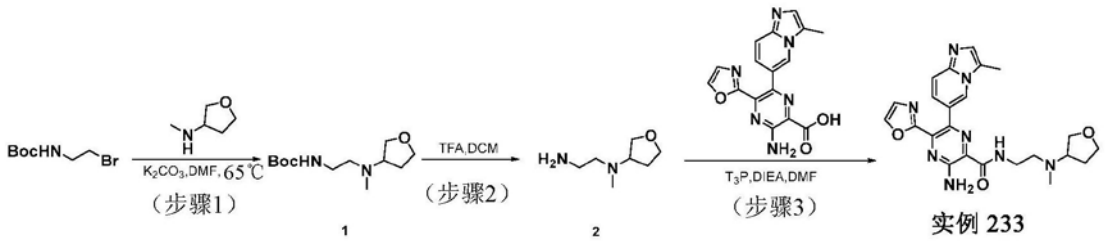
0.925mmol,1当量)、雷尼镍(158.45mg,1.849mmol,2当量)和NH_4OH(50mg)于甲醇(16mL)中的混合物氢化3小时。通过硅藻土过滤之后,真空浓缩滤液到干燥并将残余物直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=221.1。

[1357] 步骤3. 3-氨基-N-([6-[3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]吡啶-2-基]甲基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物235/232)

[1358] 向1-[6-(氨甲基)吡啶-2-基]-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(185mg,0.840mmol,1当量)、3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(423mg,1.260mmol,1.50当量)于N,N-二-甲基甲酰胺(5mL)的混合物中添加DIEA(651.14mg,5.038mmol,6当量)、HOBt(226.92mg,1.679mmol,2当量)和EDCI(321.94mg,1.679mmol,2当量)。在室温下搅拌混合物3小时。浓缩至干燥之后,通过手性制备型HPLC伴随以下条件(柱:CHIRAL ART Cellulose-SB S-5um,2*25cm,5μm;流动相A:Hex(8mmol/L NH_3.MeOH)-HPLC,流动相B:MeOH:EtOH=1:1-HPLC;流动速率:20mL/min;梯度:50B到50B于13min内;220/254nm;R_{T1}:8.028min;R_{T2}:10.436min)来纯化残余物,得到3-氨基-N-([6-[3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]吡啶-2-基]甲基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物235)(77mg,17.0%),LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=539.4。^{1}H-NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ1.28(1H,m),1.48(1H,m),2.16(6H,s),2.48(3H,d),2.55-2.66(1H,m),3.09(2H,dt),3.52(2H,dt),4.54(2H,s),6.31(1H,d),6.57(1H,d),7.22-7.33(2H,m),7.38-7.56(3H,m),7.98(1H,d),8.37(1H,s)和3-氨基-N-([6-[3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]吡啶-2-基]甲基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物232)(30mg,6.63%)LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=539.3。^{1}H-NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ1.39-1.59(2H,m),2.16(6H,s),2.48(3H,d),2.55-2.66(1H,m),3.09(2H,dt),3.52(2H,dt),4.54(2H,s),6.31(1H,d),6.57(1H,d),7.22-7.33(2H,m),7.38-7.56(3H,m),7.98(1H,d),8.37(1H,s)。

[1359] 实例233.外消旋-3-氨基-N-(2-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物233)的制备

[1360] 方案110

[1361] 

[1362] 步骤1.(2-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[1363] 将N-(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.785mmol,1当量)、N-甲氧基氧杂环戊烷-3-胺(180.54mg,1.785mmol,1当量)和K_2CO_3(740.06mg,5.355mmol,3.0当量)于DMF(30mL)中的混合物在65℃下搅拌16小时。用水(30mL)稀释所得混合物。用EtOAc(3×30mL)萃取所得混合物。用饱和盐水(20mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。这产生呈淡黄色油状的N-[2-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(410mg,94.0%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=245.1。^{1}H-NMR(300mHz,DMSO-d_6)δ0.62

(9H,s),1.02-1.05(1H,m),1.35-1.18(1H,m),1.45(2H,s),1.80-1.56(2H,m,2H),2.37-2.39(3H,m),2.50-2.53(1H,m),2.87-2.69(1H,m),2.91-2.94(1H,m),3.01-3.05(1H,m),3.12-3.15(1H,m)

[1364] 步骤2.N1-甲基-N1-(四氢呋喃-3-基)乙烷-1,2-二胺

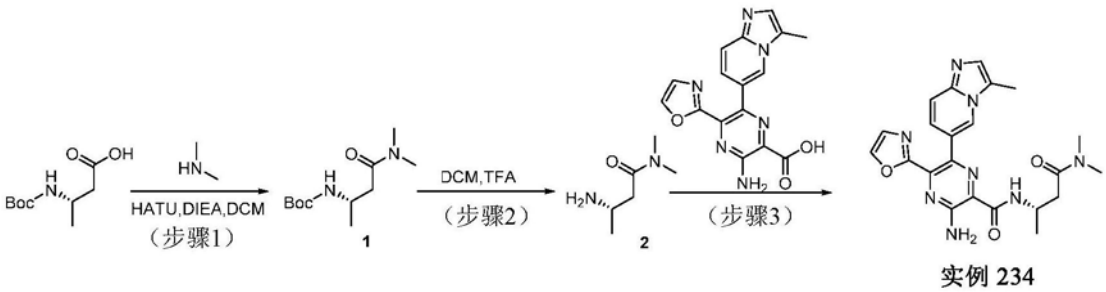
[1365] 将N-[2-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.819mmol,1当量)和TFA(3mL)于DCM(6mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩。用饱和$NaHCO_3$(水溶液)将残余物中和到pH 7。用EtOAc(3×20mL)萃取水层。将所得混合物减压浓缩。这产生呈淡黄色油状的N-(2-氨乙基)-N-甲基氧杂环戊烷-3-胺(105mg,88.95%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=145.1。^{1}H-NMR(300mHz,DMSO-d_6)δ1.41-1.44(1H,m),1.60-1.64(1H,m),2.05-2.08(1H,d),2.16-2.19(1H,s),2.50-2.53(1H,m),2.65-2.67(4H,m),2.89-2.90(1H,m),2.97-2.99(1H,m),3.30-3.32(1H,m),3.37-3.39(2H,m)

[1366] 步骤3.外消旋-3-氨基-N-(2-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)乙基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[1367] 将3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(80mg,0.238mmol,1当量)、N-(2-氨乙基)-N-甲基氧杂环戊烷-3-胺(41.17mg,0.285mmol,1.2当量)、T_3P(227.06mg,0.714mmol,3.0当量)和DIEA(92.23mg,0.714mmol,3.0当量)于DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。用水(30mL)稀释所得混合物并用EtOAc(3×30mL)萃取。用饱和盐水(10mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep C18OBD柱19×150mm 5μm;流动相A:,流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:20%B到37%B于7min内;254/220nm;Rt:6.58min)来纯化粗产物,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[2-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]乙基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物233)(12.2mg,11.09%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=463.4 ^{1}H-NMR(300mHz,MeOD-d_4)δ1.81-1.85(1H,m),2.04-2.05(1H,m),2.32(3H,s),2.49(3H,s),2.59-2.63(2H,m),3.22-3.24(1H,m),3.29-3.34(2H,m),3.51-3.55(2H,m),3.60-3.65(2H,m),7.25-7.30(2H,m),7.31-7.38(1H,s),7.47-7.50(1H,m),8.02(1H,s),8.68(1H,s)。

[1368] 实例234.(3S)-3-[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]-N,N-二甲基丁酰胺(化合物234)的制备

[1369] 方案111

[1370] 

实例 234

[1371] 步骤1.(S)-4-(二甲氨基)-4-氧代丁烷-2-基氨基甲酸叔丁酯

[1372] 在室温下在空气气氛下向(3S)-3-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]丁酸(500mg,2.460mmol,1当量)和二甲胺(221.83mg,4.920mmol,2当量)于DCM中的搅拌混合物中逐份添

加HATU(1870.86mg,4.920mmol,2当量)并逐滴添加DIEA(1.59g,12.301mmol,5当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌过夜。通过反向快速色谱伴随以下条件来纯化残余物:柱,C18硅胶;流动相,ACN/水,5%到20%梯度于10min内;检测器,UV220nm。这产生呈粉色固体状的N-[(2S)-1-(二甲基氨甲酰基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(550mg,64.07%)。LCMS(ESI)m/z[M+H]$^+$=231.1;^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ1.27(3H,d),1.44(9H,s),2.44-2.49(1H,m),2.60-2.65(1H,m),2.95(3H,s),3.04(3H,s),4.00-4.05(1H,m)。

[1373] 步骤2.(S)-3-氨基-N,N-二甲基丁酰胺

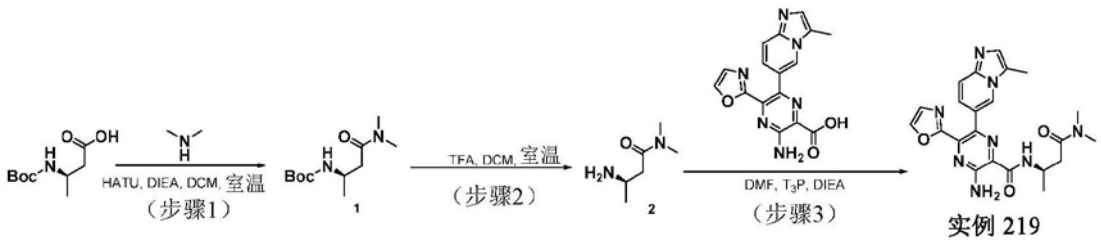
[1374] 在室温下在50mL圆底烧瓶中添加N-[(2S)-1-(二甲基氨甲酰基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.868mmol,1当量)和TFA(0.99g,8.684mmol,10当量)。将所得混合物减压浓缩。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS(ESI)m/z[M+H]$^+$=131.1;^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$-d)δ1.40(3H,d),2.70(2H,d),2.95(3H,s),3.01(3H,s),3.74(1H,s),7.78(3H,s),11.00(2H,s)。

[1375] 步骤3.(S)-3-氨基-N-(4-(二甲氨基)-4-氧代丁烷-2-基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物234)

[1376] 在室温下在空气气氛下向(3S)-3-氨基-N,N-二甲基丁酰胺(77.42mg,0.595mmol,2当量)和3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.297mmol,1当量)于DMF中的搅拌溶液/混合物中逐滴添加DIEA(768.59mg,5.947mmol,20.00当量)和T_3P(946.09mg,2.973mmol,10.00当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌过夜。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:,流动相B:MeOH--HPLC;流动速率:20mL/min;梯度:49%B到59%B于8min内;254;220nm;Rt:6.97min)来纯化粗产物(100mg),得到呈黄色固体状的(3S)-3-[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]-N,N-二甲基丁酰胺(15mg,11.15%)。LCMS(ESI)[M+H]$^+$=449.3;^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.23(3H,d),2.48(3H,d),2.52-2.60(1H,m),2.74-2.79(1H,m),2.83(3H,s),3.00(3H,s),4.38(1H,s),7.14-7.17(1H,m),7.37-7.41(2H,m),7.47-7.49(1H,m),8.28(1H,d),8.37(1H,s),9.01(1H,d)。

[1377] 实例236.(3R)-3-[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]-N,N-二甲基丁酰胺(化合物236)的制备

[1378] 方案112

[1379] 

[1380] 步骤1.N-[(2R)-1-(二甲基氨甲酰基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯.

[1381] 在室温下在空气气氛下将DIEA(1589.80mg,12.301mmol,5当量)、HATU(1870.86mg,4.920mmol,2当量)、二甲胺盐酸盐(401.20mg,4.920mmol,2当量)和(3R)-3-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]丁酸(500mg,2.460mmol,1当量)于DCM(15mL,1当量)中的混合物

搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(0-20％H_2O/ACN)来纯化粗产物(1000mg),得到呈无色油状的N-[(2R)-1-(二甲基氨甲酰基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(550mg,1.35％)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=231.0。^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ1.27(3H,d),1.44(9H,s),2.47(1H,d),2.64(1H,d),2.95(3H,s),3.04(3H,s),4.02(1H,d)

[1382] 步骤2.(3R)-3-氨基-N,N-二甲基丁酰胺.

[1383] 将TFA(1.00mL,13.463mmol,15.50当量)和N-[(2R)-1-(二甲基氨甲酰基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.868mmol,1当量)于DCM(3mL)中的混合物在室温下在空气气氛下搅拌1小时。减压浓缩所得混合物,得到呈粉色油状的(3R)-3-氨基-N,N-二甲基丁酰胺(100mg,88.45％)。^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ1.47(3H,d),2.76(2H,d),3.00(3H,s),3.06(3H,s),3.79(1H,s),7.81(2H,s)

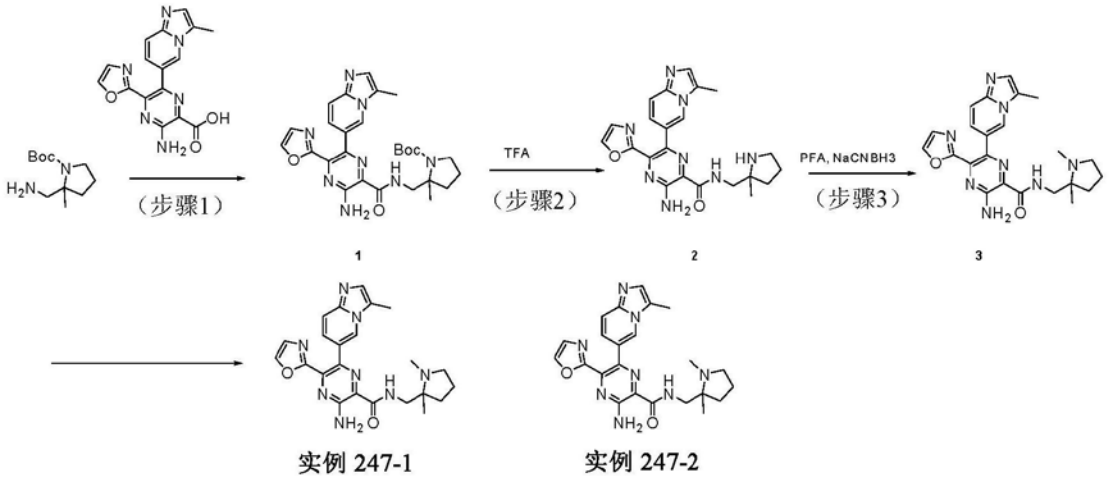
[1384] 步骤3.(3R)-3-[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]-N,N-二甲基丁酰胺(化合物236)

[1385] 在室温下在空气气氛下将DIEA(245.95mg,1.903mmol,8当量)、T_3P(454.12mg,1.427mmol,6当量)、(3R)-3-氨基-N,N-二甲基丁酰胺(123.88mg,0.952mmol,4当量)和3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(80mg,0.238mmol,1当量)于DMF(3mL)中的混合物搅拌过夜。可通过LCMS来检测所需产物。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:,流动相B:MeOH--HPLC;流动速率:20mL/min;梯度:47％B到59％B于8min内;254;220nm;Rt:7.40min)来纯化粗产物(100mg),得到呈黄色固体状的(3R)-3-[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]-N,N-二甲基丁酰胺(化合物236)(60mg,55.12％)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=449.3。^1H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.23(3H,d),2.46-2.49(3H,m),2.58(1H,d),2.76-2.83(4H,m),3.00(3H,s),4.39(1H,s),7.15(1H,d),7.39(2H,d),7.49(1H,d),7.93(2H,s),8.28(1H,d),8.38(1H,d),9.02(1H,d)。

[1386] 实例247-1/247-2. 3-氨基-N-((1,2-二甲基吡咯烷-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物247-1/247-2)的制备

[1387] 方案113

[1388]



[1389] 步骤1. 2-[[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]甲基]-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1390] 在25℃下在氮气气氛下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(200mg,0.595mmol,1当量)和2-(氨甲基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(254.89mg,1.189mmol,2当量)于DMF中的搅拌混合物中逐滴添加T_3P(946.09mg,2.973mmol,5当量)和DIEA(307.44mg,2.379mmol,4当量)。将所得混合物在25℃下在氮气气氛下搅拌2小时。用水(50mL)稀释所得混合物,用CH_2Cl_2(3×50mL)萃取。用盐水(3×50mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的2-[[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]甲基]-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(280mg,88.40%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=533.3。^{1}H-NMR(300MHz,MeOD-d_4)δ1.18(5H,s),1.40(7H,d),1.81(2H,d),2.49(3H,d),3.49(1H,s),3.63(1H,t),3.80(1H,d),7.23-7.41(3H,m),7.49(1H,d),8.00(1H,s),8.30(1H,s)。

[1391] 步骤2. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[(2-甲基吡咯烷-2-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[1392] 在25℃下在氮气气氛下向2-[[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]甲基]-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(280mg)于DCM中的搅拌溶液中添加TFA(1.5mL)。将所得混合物在25℃下在氮气气氛下搅拌30min。减压浓缩所得混合物,得到3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[(2-甲基吡咯烷-2-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(200mg,87.96%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=433.2。

[1393] 步骤3. 2-[[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]甲基]-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1394] 在25℃下在氮气气氛下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[(2-甲基吡咯烷-2-基)甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(200mg,0.462mmol,1当量)和PFA(138.73mg,4.624mmol,10当量)于MeOH(8mL)中的搅拌混合物中逐滴添加$NaBH_3CN$(145.30mg,2.312mmol,5当量)和DIEA(239.07mg,1.850mmol,4当量)。将所得混合物在25℃下在氮气气氛下搅拌2小时。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:Atlantis Prep T3OBD柱19*150mm 5μm;流动相A:水,流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:10%B到20.%B于7min内;254/220nm;Rt:6.08min)来纯化混合物反应,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(1,2-二甲基吡咯烷-2-基)甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(100mg,58.12%)。

[1395] 步骤4. 2-[[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]甲基]-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(化合物247-1/247-2)

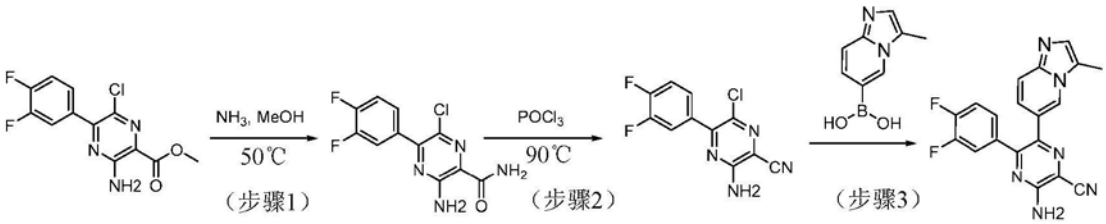
[1396] 通过手性制备型HPLC伴随以下条件(柱:CHIRALPAK IG,5*25cm,5μm;流动相A:Hex:DCM=3:1(10mM NH_3-MEOH)--HPLC,流动相B:EtOH--HPLC;流动速率:20mL/min;梯度:40B到40B于10min内;220/254nm;RT1:6.193,RT2:7.693)来纯化产物(100mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(1,2-二甲基吡咯烷-2-基]甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物247-1)(30mg,30.0%)和3-氨基-N-[(1,2-二甲基吡咯烷-2-基]甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物247-2)(30mg,30.0%)。

[1397] (化合物247-1)LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=447.2。^{1}H-NMR(300MHz,MeOD-d_4)δ1.05(3H,s),1.56-1.68(1H,m),1.77(2H,p),1.85-1.97(1H,m),2.33(3H,s),2.49(3H,d),2.58-2.69(1H,m),2.97(1H,s),3.25(1H,s),3.53(1H,d),7.26(1H,dd),7.32(1H,d),7.39(1H,s),7.49(1H,d),8.00(1H,d),8.35(1H,s)

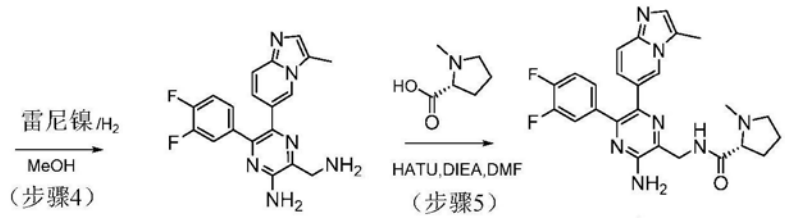
[1398] (化合物247-2)LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=447.4。^{1}H-NMR(300MHz,MeOD-d_4)δ1.05(3H,s),1.56-1.68(1H,m),1.77(2H,p),1.85-1.97(1H,m),2.33(3H,s),2.49(3H,d),2.58-2.69(1H,m),2.97(1H,s),3.25(1H,s),3.53(1H,d),7.26-7.39(3H,m),7.49(1H,d),8.00(1H,d),8.35(1H,s)

[1399] 实例257.(2R)-N-[[3-氨基-5-(3,4-二氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲基]-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(化合物257)的制备

[1400] 方案114



[1401]



实例 257

[1402] 步骤1. 3-氨基-6-氯-5-(3,4-二氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺

[1403] 在室温下向NH_3(g)于MeOH(15mL)中的溶液中逐份添加3-氨基-6-氯-5-(3,4-二氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯(1000mg,3.337mmol,1当量)。将混合物在50℃下在空气气氛下搅拌5小时。真空浓缩所得混合物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-5-(3,4-二氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(930mg,97.90%)。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=285.2。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.55-7.67(3H,m),7.74-7.85(3H,m),8.04(1H,s)

[1404] 步骤2. 3-氨基-6-氯-5-(3,4-二氟苯基)吡嗪-2-甲腈

[1405] 在室温下向磷酰氯(5mL)的溶液中逐份添加3-氨基-6-氯-5-(3,4-二氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(900mg,3.162mmol,1当量)。将所得混合物在90℃下在空气气氛下搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩。用CH_2Cl_2(100mL)溶解残余物并用饱和NaHCO3(水溶液)碱化到pH 8。用CH_2Cl_2(2×100mL)萃取所得混合物。用水(2×30mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱来纯化残余物,用PE/EtOAc(6:1)洗脱,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-5-(3,4-二氟苯基)吡嗪-2-甲腈(550mg,65.24%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=267.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.56-7.68(2H,m),7.73(2H,s),7.75-7.85(1H,m)

[1406] 步骤3. 3-氨基-5-(3,4-二氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-

2-甲腈

[1407] 在90℃下在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-5-(3,4-二氟苯基)吡嗪-2-甲腈(400mg,1.500mmol,1当量)和[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(395.99mg,2.250mmol,1.5当量)于二噁烷(50mL)中的搅拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3(977.56mg,3.000mmol,2当量)和Pd(dppf)cl_2(219.53mg,0.300mmol,0.2当量)。将所得混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-5-(3,4-二氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲腈(400mg,55.19%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=363.3。

[1408] 步骤4. 3-(氨甲基)-6-(3,4-二氟苯基)-5-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-胺

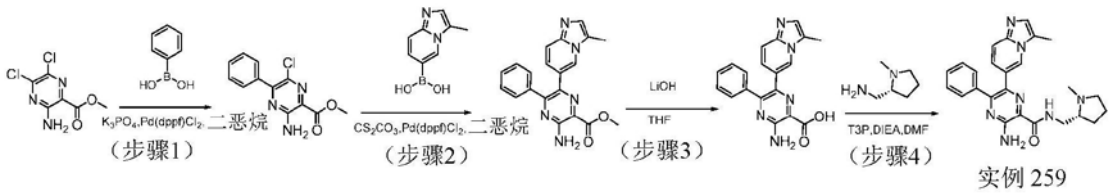
[1409] 在室温下向3-氨基-5-(3,4-二氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲腈(400mg,1.104mmol,1当量)于MeOH(50mL)中的溶液中逐份添加雷尼镍(189.16mg,2.208mmol,2.00当量)。将混合物在室温下在氢气气氛下搅拌2小时。过滤所得混合物,用MeOH(2×50mL)洗涤滤饼。真空浓缩滤液,得到呈米色固体状的3-(氨甲基)-6-(3,4-二氟苯基)-5-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-胺(300mg,74.17%)。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=367.3。

[1410] 步骤5.(2R)-N-[[3-氨基-5-(3,4-二氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲基]-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(化合物257)

[1411] 在室温下在空气气氛下向3-(氨甲基)-5-氯-6-(3,4-二氟苯基)吡嗪-2-胺(100mg,0.369mmol,1当量)和(2R)-1-甲基吡咯烷-2-甲酸(95.44mg,0.739mmol,2当量)于DMF(10mL)中的搅拌混合物中逐份添加HATU(210.72mg,0.554mmol,1.5当量)和DIEA(191.00mg,1.478mmol,4当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:Kinetex EVO C18柱30*150,5μm;流动相A:5%氨于水中,流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:30%B到50%B于7min内;254;220nm;Rt:5.95min)来纯化粗产物,得到呈白色固体状的(2R)-N-[[3-氨基-5-(3,4-二氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲基]-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(41mg,23.17%)(化合物257)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=478.3。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 1.64-1.83(3H,m),2.03-2.19(1H,m),2.21-2.39(7H,m),2.81(1H,dd),3.04(1H,dt),4.32-4.49(2H,m),6.75(2H,s),6.98(1H,dd),7.15-7.24(1H,m),7.33-7.44(3H,m),7.49(1H,ddd),8.07-8.13(1H,m),8.45(1H,t)

[1412] 实例259. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-苯基吡嗪-2-甲酰胺(化合物259)的制备

[1413] 方案115

[1414] 

[1415] 步骤1. 3-氨基-6-氯-5-苯基吡嗪-2-甲酸甲酯

[1416] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(600mg,2.702mmol,

1当量)和苯基硼酸(336.09mg,2.756mmol,1.02当量)于二噁烷(20mL)中的搅拌混合物中逐份添加K_3PO_4(1147.23mg,5.405mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl_2(395.46mg,0.540mmol,0.2当量)。将所得混合物在70℃下在氮气气氛下搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(PE/EtOAc 1:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-5-苯基吡嗪-2-甲酸甲酯(400mg,56.14%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=264.3。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.89(3H,s),7.53(3H,dd),7.61(2H,s),7.71-7.78(2H,m)

[1417] 步骤2. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-苯基吡嗪-2-甲酸酯

[1418] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-5-苯基吡嗪-2-甲酸甲酯(150mg,0.569mmol,1当量)和[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(200.22mg,1.138mmol,2当量)于二噁烷(10mL)中的搅拌混合物中逐份添加CS_2CO_3(556.05mg,1.707mmol,3当量)和Pd(dppf)Cl_2(83.25mg,0.114mmol,0.2当量)。将所得混合物在80℃下在氮气气氛下搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-苯基吡嗪-2-甲酸甲酯(130mg,63.59%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=360.3。^1H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.27(3H,d),3.91(3H,s),7.09(1H,dd),7.34-7.48(7H,m),7.55(2H,d),8.00(1H,dd)

[1419] 步骤3. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-苯基吡嗪-2-甲酸

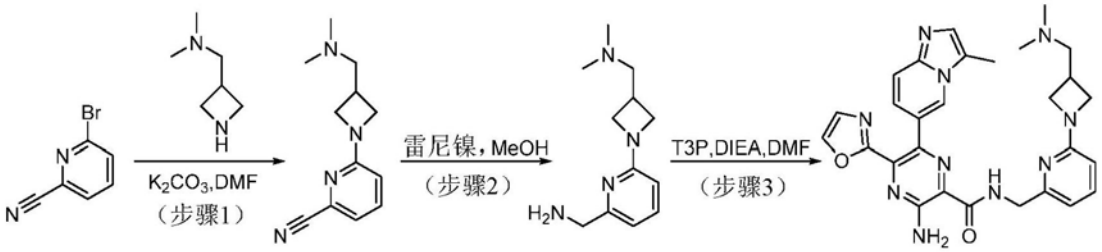
[1420] 在室温下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-苯基吡嗪-2-甲酸甲酯(130mg,0.417mmol,1当量)于THF(15mL)和甲醇(5mL)中的溶液中添加LiOH(19.99mg,0.835mmol,2.00当量)。将混合物在50℃下在空气气氛下搅拌2.5小时。用HCl(水溶液)将混合物酸化到pH 6。通过过滤收集所得固体并真空干燥,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-苯基吡嗪-2-甲酸(100mg,80.05%)。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=346.2。

[1421] 步骤4. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-苯基吡嗪-2-甲酰胺(化合物259)

[1422] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-苯基吡嗪-2-甲酸(100mg,0.290mmol,1当量)和1-[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲胺(66.13mg,0.579mmol,2当量)于DMF(5mL)中的搅拌混合物中逐份添加DIEA(112.27mg,0.869mmol,3当量)和T_3P(368.52mg,1.158mmol,4当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌2.5小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:水,流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:38%B到50%B于8min内;254;220nm;Rt:7.65min)来纯化粗产物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]-5-苯基吡嗪-2-甲酰胺(化合物259)(33mg,25.81%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=442.3。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.54-1.71(3H,m),1.79-1.90(1H,m),2.16(1H,q),2.33(6H,d),2.41-2.48(1H,m),2.96(1H,dd),3.26(1H,dt),3.51(1H,ddd),7.05(1H,dd),7.33-7.46(5H,m),7.43-7.51(2H,m),7.73(2H,s),8.14-8.20(1H,m),8.64(1H,t)

[1423] 实例261. 3-氨基-N-((6-(3-((二甲氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物261)的制备

[1424] 方案116

[1425] 

实例 261

[1426] 步骤1. 2-氰基6-(3-((二甲氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶

[1427] 在50-mL圆底烧瓶中放置6-溴吡啶-2-甲腈(423.10mg,2.312mmol,1.10当量)、DMF(4mL,51.687mmol,24.59当量)、K_2CO_3(871.41mg,6.305mmol,3当量)、[(氮杂环丁烷-3-基)甲基]二甲胺(240mg,2.102mmol,1当量)。将所得溶液在50℃下搅拌16小时。用3×10mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并合并有机层并浓缩。将残余物与二氯甲烷/甲醇(8:1)一起施用于硅胶柱上。这产生190mg(41.80%)呈淡黄色固体状的6-[3-[(二甲氨基)甲基]氮杂环丁烷-1-基]吡啶-2-甲腈。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=217.1。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.13(6H,s),2.47-2.49(2H,m),2.84-2.91(1H,m),3.62(2H,t),4.06(2H,t),6.65(1H,d),7.16(1H,d),7.64(1H,t)。

[1428] 步骤2. 1-(1-(6-(氨甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)-N,N-二甲基甲胺

[1429] 在50-mL圆底烧瓶中放置MeOH(5mL,0.094mmol,2.03当量)、雷尼镍(0.75mg,0.009mmol,0.01当量)、6-[3-[(二甲氨基)甲基]氮杂环丁烷-1-基]吡啶-2-甲腈(190mg,0.878mmol,1当量)、NH_4OH(1mL,25.681mmol,29.23当量)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。这产生40mg(20.67%)呈棕黄色油状的1-(6-[3-[(二甲氨基)甲基]氮杂环丁烷-1-基]吡啶-2-基)甲胺。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=220.95。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.13(6H,s),2.46(2H,d),2.83(1H,dt),3.53(2H,dd),3.59(2H,s),3.98(2H,t),6.17(1H,d),6.64(1H,d),7.43(1H,t)

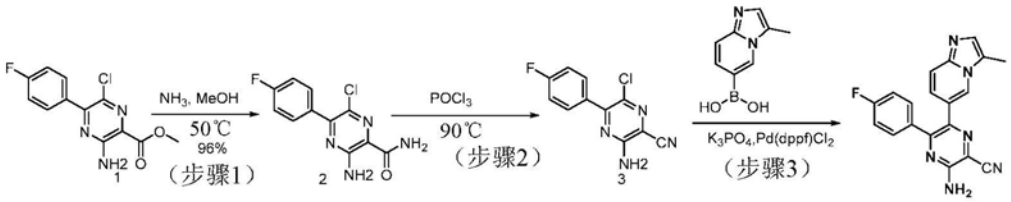
[1430] 步骤3. 3-氨基-N-((6-(3-((二甲氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物261)

[1431] 在25-mL圆底烧瓶中放置3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(80mg,0.238mmol,1当量)、DMF(0.041mmol,0.17当量)、DIEA(307.44mg,2.379mmol,10当量)、T_3P(454.12mg,1.427mmol,6当量)、1-(6-[3-[(二甲氨基)甲基]氮杂环丁烷-1-基]吡啶-2-基)甲胺(104.82mg,0.476mmol,2当量)。将所得溶液在室温下搅拌16小时。用水(15mL)稀释所得溶液,用3×10mL二氯甲烷萃取,并合并和浓缩有机层。通过制备型HPLC伴随以下条件:(柱:Kinetex EVO C18柱30*150,5μm;流动相A:,流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:30%B到40%B于7min内;254;220nm;Rt:5.82min)来纯化粗产物并获得产物。这产生23.6mg(18.42%)呈黄色固体状的3-氨基-N-[(6-[3-[(二甲氨基)甲基]氮杂环丁烷-1-基]吡啶-2-基)甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物261)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=539.5。^{1}H-NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ2.23(6H,s),2.42(2H,d),2.53(3H,d),2.71-2.80(1H,m),3.53(2H,dd),4.00(2H,t),4.56(2H,s),6.27(1H,d),6.67(1H,d),7.27-7.36(2H,m),7.43(1H,d),

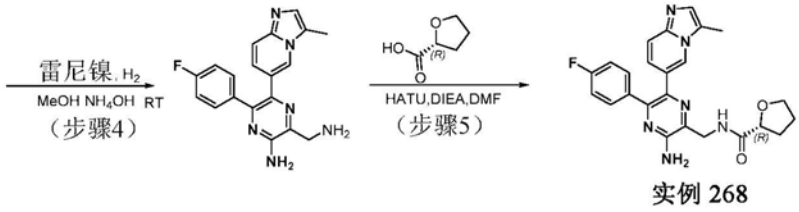
7.46-7.56(2H,m),8.02(1H,d),8.41(1H,s)

[1432] 实例268.(2S)-N-[[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基-咪唑-[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲基]氧杂环戊烷-2-甲酰胺(化合物268)的制备

[1433] 方案117



[1434]



实例 268

[1435] 步骤1. 3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺

[1436] 在室温下在50mL密封试管中添加3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯(2.0g,7.10mmol,1当量)和NH3(g)的MeOH(30mL,7.0mmol/L)溶液,在50℃下加热5小时,加以浓缩,得到呈淡黄色固体状的3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(1.5g,79%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=267.0。

[1437] 步骤2. 3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲腈

[1438] 在0℃下向$POCl_3$(20mL)的搅拌溶液中分批地添加3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(5.0g,18.750mmol,1当量),在90℃下搅拌3小时,加以浓缩。将残余物溶解于DCM(300mL)中,添加$NaHCO_3$(水溶液)到PH=8.0。用DCM(3×50mL)萃取,干燥合并的有机层并浓缩,得到呈浅棕色固体状的3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲腈(3.5g,75%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=249.2。

[1439] 步骤3. 3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基-咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲腈

[1440] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪-2-甲腈(500mg,2.01mmol,1当量)、[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(530.81mg,3.02mmol,1.5当量)和$Pd(dppf)Cl_2$(147mg,0.20mmol,0.1当量)于二噁烷(15mL)中的搅拌混合物中逐份添加K_3PO_4(854mg,4.02mmol,2.0当量)的H_2O(2.5mL)溶液,将所得混合物在90℃下搅拌2小时,浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=40/1)来纯化,得到呈淡黄色固体状的3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲腈(300mg,43%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=345.2。

[1441] 步骤4.(2S)-N-[[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲基]-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺

[1442] 在室温下在氢气气氛下向3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲腈(500mg,1.45mmol,1当量)和雷尼镍(62mg,0.73mmol,0.5当量)于乙醇(10mL)中的搅拌混合物中添加$NH_3.H_2O$(1.0mL),在室温下搅拌2小时。过滤所得混合物,用MeOH(3×30mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到呈浅棕色固体状的3-(氨甲基)-6-(4-氟苯

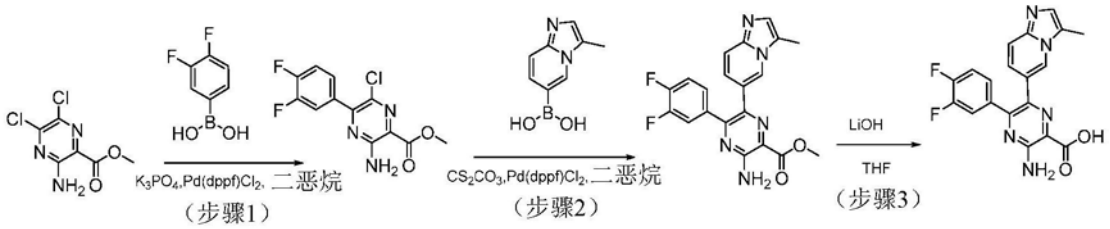
基)-5-[3-甲基-咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-胺(450mg,89%)。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.28(3H,d),4.65(2H,d),5.47(1H,t),6.77(1H,dd),6.96(2H,s),7.34(2H,m),7.63(1H,dd)。

[1443] 步骤5.(2S)-N-[[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲基]氧杂环戊烷-2-甲酰胺(化合物268)

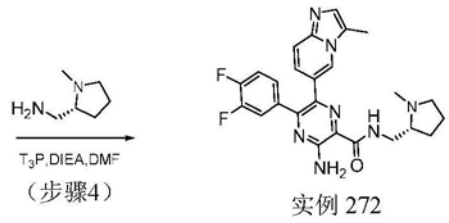
[1444] 在室温下用HATU(218mg,0.57mmol,2.0当量)处理(2S)-氧杂环戊烷-2-甲酸(66.66mg,0.57mmol,2.0当量)于DMF(2.0mL)中的溶液20min,继之以在室温下逐滴添加3-(氨甲基)-6-(4-氟苯基)-5-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-胺(100mg,0.29mmol,1当量)、DIEA(111mg,0.86mmol,3.0当量),搅拌2小时,通过水(20mL)淬灭,用DCM(3×20mL)萃取,干燥和浓缩,随后通过制备型TLC来纯化,得到呈白色固体状的(2S)-N-[[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲基]氧杂环戊烷-2-甲酰胺(化合物268)(45.2mg,35%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=447.3。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.80(2H,q),1.91(1H,m),2.14(1H,dq),2.32(3H,d),3.78(1H,q),3.94(1H,q),4.37(3H,m),6.69(2H,s),6.96(1H,dd),7.17(2H,t),7.35(2H,dd),7.42(2H,m),8.06(1H,d),8.40(1H,t)。

[1445] 实例272. 3-氨基-5-(3,4-二氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物272)的制备

[1446] 方案118



[1447]



[1448] 步骤1. 3-氨基-6-氯-5-(3,4-二氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[1449] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(2000mg,9.008mmol,1当量)和(3,4-二氟苯基)硼酸(1450.87mg,9.188mmol,1.02当量)于二噁烷(100mL)中的搅拌混合物中逐份添加K_3PO_4(3824.10mg,18.016mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl_2(1318.20mg,1.802mmol,0.2当量)。将所得混合物在70℃下在氮气气氛下搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化残余物,用PE/EtOAc(5:1)洗脱,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-5-(3,4-二氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯(1500mg,55.57%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=300.2。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.89(3H,s),7.54-7.72(4H,m),7.78-7.89(1H,m)

[1450] 步骤2. 3-氨基-5-(3,4-二氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-

2-甲酸酯

[1451] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-5-(3,4-二氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯(400mg,1.335mmol,1当量)和[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(469.81mg,2.670mmol,2当量)于二噁烷(40mL)中的搅拌混合物中逐份添加CS_2CO_3(869.84mg,2.670mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl2(195.34mg,0.267mmol,0.2当量)。将所得混合物在80℃下在氮气气氛下搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 20:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-5-(3,4-二氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(300mg,56.84%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]+=396.3。

[1452] 步骤3. 3-氨基-5-(3,4-二氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酸

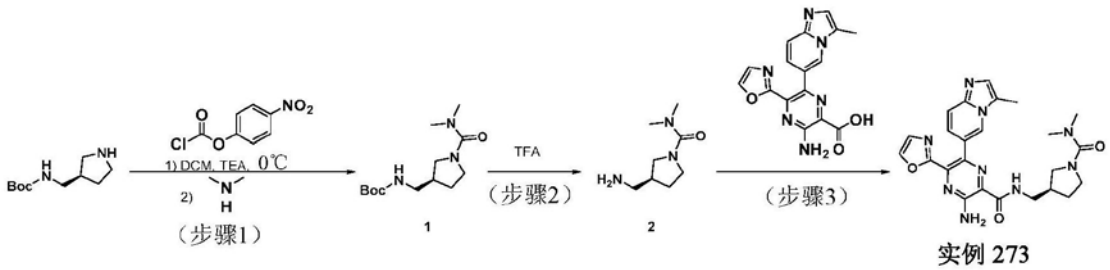
[1453] 在室温下向3-氨基-5-(3,4-二氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(200mg,0.506mmol,1当量)于THF(20mL)和甲醇(5mL)中的溶液中添加LiOH(48.46mg,2.023mmol,4当量)。将混合物在室温下在空气气氛下搅拌3小时并用HCl(水溶液)酸化到pH 6。通过过滤收集所得固体并真空干燥,得到呈黄色固体状的3-氨基-5-(3,4-二氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酸(150mg,77.76%)。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=382.2。

[1454] 步骤4. 3-氨基-5-(3,4-二氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物272)

[1455] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-5-(3,4-二氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲酸(150mg,0.393mmol,1当量)和1-[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲胺(89.83mg,0.787mmol,2当量)于DMF(15mL)中的搅拌混合物中逐份添加DIEA(152.51mg,1.180mmol,3当量)和T_3P(500.62mg,1.573mmol,4当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:5%氨水,流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:36%B到49%B于7min内;254;220nm;Rt:6.83min)来纯化粗产物,得到呈黄色固体状的3-氨基-5-(3,4-二氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物272)(23mg,12.25%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]+=478.3。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.53-1.70(3H,m),1.78-1.89(1H,m),2.15(1H,q),2.32(3H,s),2.41(3H,s),2.41-2.49(1H,m),2.95(1H,dd),3.25(1H,dt),3.50(1H,ddd,),6.99(1H,dd),7.26(1H,t),7.38-7.49(3H,m),7.57(1H,ddd),7.77(2H,s),8.29(1H,d),8.66(1H,t)

[1456] 实例273. 3-氨基-N-[[(3S)-1-(二甲基氨甲酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物273)的制备

[1457] 方案119

[1458] 

[1459] 步骤1.N-[[(3S)-1-(二甲基氨甲酰基)吡咯烷-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯.

[1460] 在70℃下在空气气氛下将TEA(854.86mg,8.448mmol,5当量)、二甲胺盐酸盐(206.66mg,2.534mmol,1.50当量)、氯甲酸4-硝基苯酯(408.67mg,2.028mmol,1.20当量)和N-[[(3R)-吡咯烷-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯盐酸盐(400mg,1.690mmol,1当量)于ACN(20mL)中的混合物搅拌过夜。用水(50mL)稀释所得混合物并用EtOAc(3×50mL)萃取。用盐水(3×50mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型TLC(PE/EtOAc 1:1)来纯化残余物,得到呈黄色油状的N-[[(3S)-1-(二甲基氨甲酰基)吡咯烷-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(370mg,80.70%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=272.1。^{1}H-NMR(300MHz,氯仿-d)δ1.47(9H,s),1.56-1.70(1H,m),1.91-2.04(1H,m),2.27-2.43(1H,m),2.86(6H,s),3.16(3H,d),3.46(3H,q)。

[1461] 步骤2.(3S)-3-(氨甲基)-N,N-二甲基吡咯烷-1-甲酰胺.

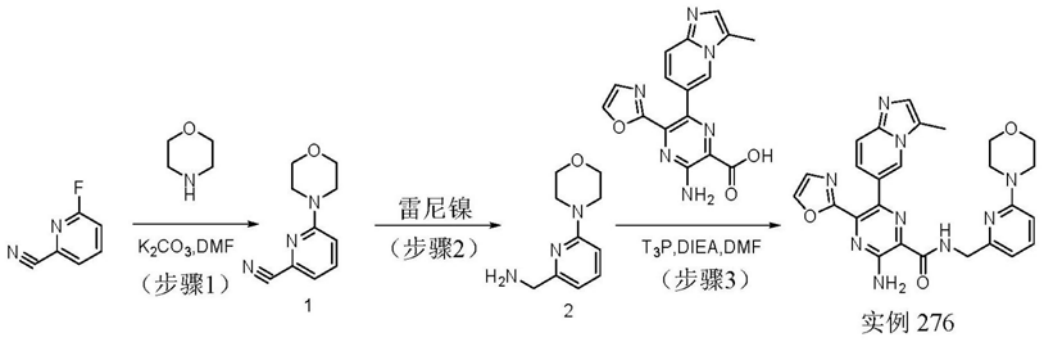
[1462] 在室温下在空气气氛下将TFA(2mL,26.926mmol,42.98当量)和N-[[(3S)-1-(二甲基氨甲酰基)吡咯烷-3-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(170mg,0.626mmol,1当量)于DCM(5mL)中的混合物搅拌1小时。可通过LCMS来检测所需产物。减压浓缩所得混合物,得到呈无色油状的(3S)-3-(氨甲基)-N,N-二甲基吡咯烷-1-甲酰胺(100mg,93.21%)。LCMS:m/z ^{1}H-NMR(300MHz,氯仿-d)δ1.71(1H,s),2.14(1H,s),2.59(1H,s),2.90(6H,s),3.00(1H,s),3.18(1H,s),3.36(1H,s),3.50(3H,q)

[1463] 步骤3. 3-氨基-N-[[(3S)-1-(二甲基氨甲酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物273)

[1464] 在室温下在空气气氛下将DIEA(184.46mg,1.427mmol,6当量)、T_3P(227.06mg,0.714mmol,3当量)、(3S)-3-(氨甲基)-N,N-二甲基吡咯烷-1-甲酰胺(81.47mg,0.476mmol,2当量)和3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(80mg,0.238mmol,1当量)于DMF(3mL)中的混合物搅拌过夜。用水(30mL)和饱和$NaHCO_3$(30mL)稀释所得混合物,用CH_2Cl_2(3×40mL)萃取。经无水Na_2SO_4干燥经合并的有机层。在过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 12:1)来纯化残余物,得到粗产物。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:Kinetex EVO C18柱30*150,5μm;流动相A:,流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:15%B到35%B于7min内;254;220nm;Rt:6.93min)来纯化粗产物(100mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[[(3S)-1-(二甲基氨甲酰基)吡咯烷-3-基]甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物273)(20mg,17.00%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=490.4。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.60(1H,d),1.82-1.92(1H,m),2.44(4H,d),2.70(6H,s),3.11(1H,d),3.23-3.35(4H,m),3.37(1H,s),7.24(1H,d),7.38(2H,d),7.49(1H,d),7.90(1H,s),8.28(1H,d),8.32-8.39(1H,m),8.98(1H,t)

[1465] 实例276. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[6-(吗啉-4-基)吡啶-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物276)的制备

[1466] 方案120

[1467] 

[1468] 步骤1. 6-(吗啉-4-基)吡啶-2-甲腈

[1469] 在室温下在40mL圆底烧瓶中添加6-氟吡啶-2-甲腈(1g,8.190mmol,1当量)、吗啉(1.43g,0.016mmol,2当量)和K_2CO_3(2.26g,0.016mmol,2当量)的DMF(15mL)溶液。将所得混合物在80℃下搅拌6小时。在室温下用水淬灭反应。通过过滤收集沉淀固体并用水(1×100mL)洗涤,真空干燥,得到呈白色固体状的6-(吗啉-4-基)吡啶-2-甲腈(1.5g,96.79%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=190.3。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ3.46(4H,dd),3.66(4H,dd),7.18(2H,m),7.70(1H,dd)。

[1470] 步骤2. 1-[6-(吗啉-4-基)吡啶-2-基]甲胺

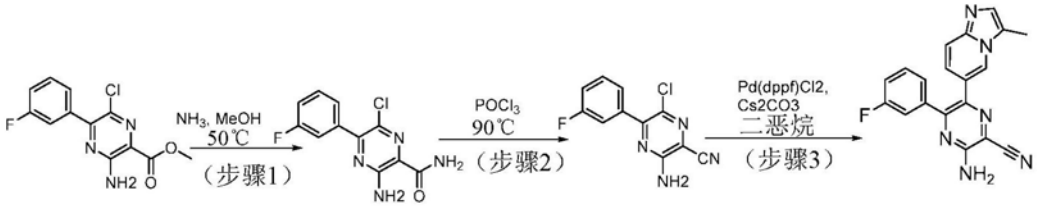
[1471] 在室温下向6-(吗啉-4-基)吡啶-2-甲腈(200mg,1.057mmol,1当量)于MeOH(15mL)和$NH_3.H_2O$(1mL)中的溶液中逐份添加雷尼镍(271.67mg,3.171mmol,3当量)。将所得混合物在室温下在氢气气氛下搅拌2小时。过滤所得混合物,用MeOH(3×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到呈紫色油状的1-[6-(吗啉-4-基)吡啶-2-基]甲胺(150mg,73.44%),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=194.3。

[1472] 步骤3. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[6-(吗啉-4-基)吡啶-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物276)

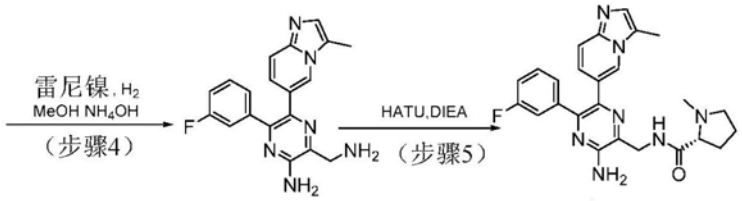
[1473] 在室温下向1-[6-(吗啉-4-基)吡啶-2-基]甲胺(172.39mg,0.892mmol,2当量)和3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(150mg,0.446mmol,1当量)于DMF(15mL)中的溶液中逐滴添加T_3P(283.83mg,0.892mmol,2当量)和DIEA(115.29mg,0.892mmol,2当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌30min。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:水(10mMOL/L NH4HCO3),流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:31%B到50%B于8min内;220/254nm;Rt:8.15min)来纯化粗产物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[6-(吗啉-4-基)吡啶-2-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物276)(60mg,26.30%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=512.4。^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ2.40(3H,d),3.35(4H,s),3.47(4H,dd),4.47(2H,d),6.65(2H,t),7.31(3H,m),7.49(2H,m),7.90(2H,s),8.26(1H,d),8.33(1H,m),9.33(1H,t)。

[1474] 实例278.(R)-N-((3-氨基-5-(3-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(化合物278)的制备

[1475] 方案121



[1476]



实例 278

[1477] 步骤1. 3-氨基-6-氯-5-(3-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺的制备

[1478] 在室温下向30％NH_3(g)于MeOH(20mL)中的搅拌溶液中逐份添加3-氨基-6-氯-5-(3-氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯(900mg)。将所得混合物在50℃下搅拌4小时。真空浓缩所得混合物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-5-(3-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(600mg)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=267.0。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.21(1H,m),7.42-7.58(2H,m),7.62(1H,m)。

[1479] 步骤2. 3-氨基-6-氯-5-(3-氟苯基)吡嗪-2-甲腈

[1480] 在室温下向磷酰氯(2mL)的搅拌溶液中逐份添加3-氨基-6-氯-5-(3-氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(30mg)。将所得混合物在90℃下搅拌3小时。减压浓缩所得混合物并用DCM(20mL)稀释。在室温下用饱和$NaHCO_3$(水溶液)淬灭反应。用CH_2Cl_2(2×30mL)萃取所得混合物。经无水Na_2SO_4干燥经合并的有机层。在过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/EtOAc 5:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-5-(3-氟苯基)吡嗪-2-甲腈(400mg)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=249.0。^{1}H-NMR(300MHz,氯仿-d)δ5.32(2H,d),7.21(1H,m),7.42-7.56(2H,m),7.61(1H,m)。

[1481] 步骤3. 3-氨基-5-(3-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-甲腈

[1482] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-5-(3-氟苯基)吡嗪-2-甲腈(350mg,1.408mmol,1当量)和[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(371.56mg,2.111mmol,1.50当量)于二噁烷(20mL)和H_2O(2mL)中的搅拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3(1375.87mg,4.223mmol,3当量)和Pd(dppf)Cl_2(205.99mg,0.282mmol,0.2当量)。将所得混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌3小时。过滤所得混合物,用CH_2Cl_2(1×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 40:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-5-(3-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲腈(300mg,61.89％)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=345.2。

[1483] 步骤4. 3-(氨甲基)-6-(3-氟苯基)-5-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-胺

[1484] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-5-(3-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲腈(20mg,0.058mmol,1当量)和$NH_3.H_2O$(4.07mg,0.116mmol,2.00当量)于EtOH(2mL)中的搅拌溶液中逐份添加雷尼镍(9.95mg,0.116mmol,2.00当量)。将所得混合物

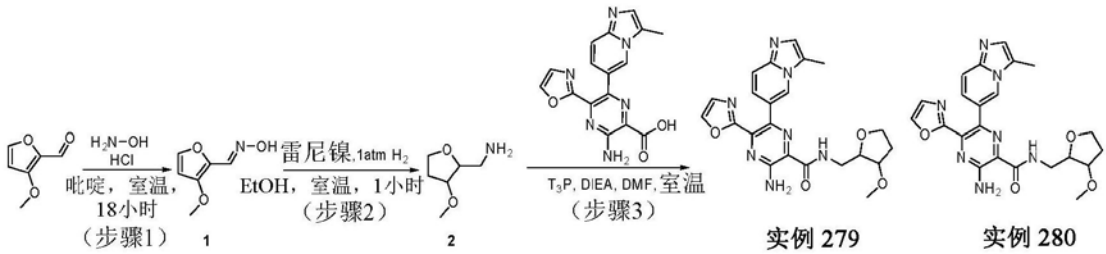
在室温下在氢气气氛下搅拌2小时。过滤所得混合物，用EtOH(1×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液，得到呈棕黄色固体状的3-(氨甲基)-6-(3-氟苯基)-5-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-胺(180mg,71.17%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=349.3。

[1485] 步骤5.(R)-N-((3-氨基-5-(3-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(化合物278)

[1486] 在室温下向(2R)-1-甲基吡咯烷-2-甲酸(36.70mg,0.284mmol,1.10当量)于DMF(10mL)中的搅拌混合物中逐份添加HATU(196.45mg,0.517mmol,2当量)和DIEA(133.55mg,1.033mmol,4当量)。将所得混合物在室温下搅拌10min。在室温下向这一搅拌溶液逐份添加3-(氨基甲基)-6-(3-氟苯基)-5-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-胺(90mg,0.258mmol,1当量)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A(5%NH_3/水:,流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:31%B到43%B于7min内;254;220nm;Rt:6.48min)来纯化粗产物(mg),得到呈白色固体状的(R)-N-((3-氨基-5-(3-氟苯基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡嗪-2-基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(化合物278)(26mg,21.90%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=460.3。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.40-1.92(3H,m),1.94-2.19(1H,m),2.22-2.39(7H,m),2.81(1H,dd),3.05(1H,dd),4.26-4.53(2H,m),6.73(2H,s),7.02(1H,dd),7.09-7.51(6H,m),7.91-8.18(1H,m),8.46(1H,t)。

[1487] 实例279/280. 3-氨基-N-((3-甲氧基四氢呋喃-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物279/280)的制备

[1488] 方案122

[1489] 

[1490] 步骤1. 3-甲氧基呋喃-2-甲醛肟

[1491] 将3-甲氧基呋喃-2-甲醛(252mg,1.998mmol,1当量)和羟胺盐酸盐(210mg,3.022mmol,1.51当量)于吡啶(4mL)中的混合物在室温下搅拌18小时。浓缩至干燥之后，通过柱(PE/EA=2/1)来纯化残余物，得到呈白色固体状的N-[(3-甲氧基呋喃-2-基)亚甲基]羟胺(200mg,70.9%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=142.2。

[1492] 步骤2.(3-甲氧基四氢呋喃-2-基)甲胺

[1493] 将N-[(3-甲基呋喃-2-基)亚甲基]羟胺(460mg,3.26mmol,1当量)和雷尼镍(300mg,3.502mmol,1.07当量)于乙醇(70mL)中的混合物在1atm H_2下在室温下氢化1小时。通过硅藻土过滤之后，真空浓缩滤液到干燥并将残余物直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=132.2。

[1494] 步骤3. 3-氨基-N-((3-甲氧基四氢呋喃-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

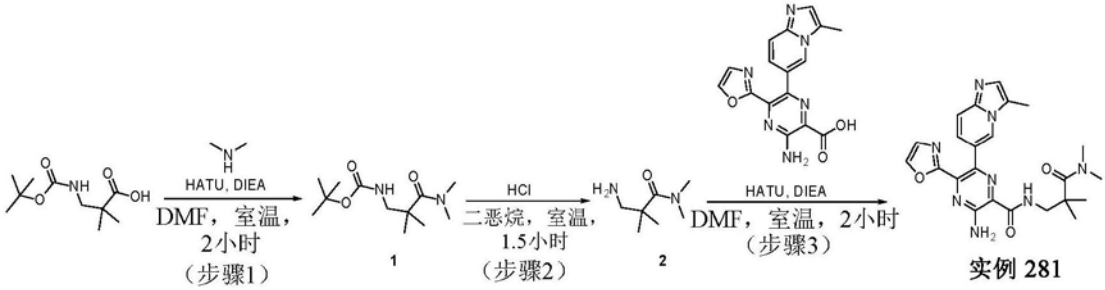
[1495] 向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-吡嗪-2-甲

酸(313mg,0.931mmol,1当量)和1-(3-甲氧基呋喃-2-基)甲胺(366mg,2.790mmol,3.00当量)于5mL DMF中的混合物中添加DIEA(1.62mL,9.300mmol,9.99当量)和50wt%T_3P于乙酸乙酯(1.77g,2.793mmol,2.99当量)中的溶液。在室温下搅拌混合物3小时。通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:23%B到33%B于7min内;254;220nm;Rt:6.45min)和手性分离(柱:CHIRALPAK IG,20×250mm,5μm;流动相A:Hex:DCM=3:1(10mM NH_3-MeOH)-HPLC,流动相B:EtOH-HPLC;流动速率:20mL/min;梯度:30B到30B于50min内;254/220nm;RT1:15.377;RT2:24.388)来纯化反应,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-((3-甲氧基四氢呋喃-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物279)(15mg,3.5%)和3-氨基-N-((3-甲氧基四氢呋喃-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物280)(15mg,3.5%)。(化合物279)LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=450.2。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.93-2.00(2H,m),2.40(3H,s),3.25(3H,s),3.41-3.48(1H,m),3.54-3.67(2H,m),3.75-3.83(1H,m),3.91-3.99(2H,m),7.20-7.23(1H,d),7.34(1H,s),7.38(1H,s),7.47-7.50(1H,d),7.89(2H,brs),8.25(1H,s),8.32(1H,s),8.66-8.70(1H,t)。

[1496] (化合物280)LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=450.1。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.93-1.99(2H,m),2.40(3H,s),3.24(3H,s),3.41-3.48(1H,m),3.54-3.66(2H,m),3.75-3.83(1H,m),3.91-3.98(2H,m),7.20-7.23(1H,d),7.34(1H,s),7.38(1H,s),7.47-7.50(1H,d),7.89(2H,brs),8.25(1H,s),8.32(1H,s),8.66-8.70(1H,t)。

[1497] 实例281. 3-[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]-N,N,2,2-四甲基丙酰胺(化合物281)的制备

[1498] 方案123

[1499] 

[1500] 步骤1. 2-(5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-1-基)丙腈

[1501] 在0℃下向3-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-2,2-二甲基丙酸(250mg,1.151mmol,1当量)、HATU(525.02mg,1.381mmol,1.2当量)和DIEA(743.58mg,5.753mmol,5当量)于DMF(5mL)中的搅拌混合物中逐滴添加二甲胺(1.15mL,2.301mmol,2当量)的溶液,继之以在0℃下搅拌2小时。用EtOAc(30mL)稀释所得混合物。用水(3×10mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液,得到呈黄色固体状的N-[2-(二甲基氨甲酰基)-2,2-二甲基乙基]氨基甲酸叔丁酯(200mg,71.1%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=245.4。

[1502] 步骤2. 3-氨基-N,N,2,2-四甲基丙酰胺

[1503] 在室温下在6mL小瓶中添加N-[2-(二甲基氨甲酰基)-2,2-二甲基乙基]氨基甲酸叔丁酯(190mg,0.778mmol,1当量),和盐酸于二噁烷(4M,5mL)和二噁烷(3mL)中的溶液。随

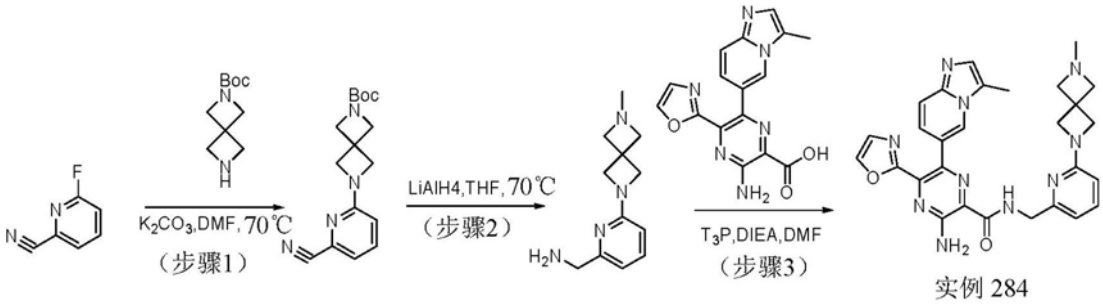
后在室温下搅拌混合物1.5小时。并浓缩反应混合物，得到呈黄色固体状的3-氨基-N,N,2,2-四甲基丙酰胺(110mg,98.0%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=145.4。

[1504] 步骤3. 3-[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]-N,N,2,2-四甲基丙酰胺

[1505] 在室温下在6mL小瓶中添加3-氨基-N,N,2,2-四甲基丙酰胺(110mg,0.72mmol,2当量)和3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(120mg,0.36mmol,1当量)、HATU(164mg,0.432mmol,1.2当量)、DIEA(140mg,1.08mmol,3当量)和DMF(1.5mL)。随后在室温下搅拌混合物2小时。用EtOAc(20mL)稀释所得混合物。用盐水(3×10mL)洗涤残余物，经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后，减压浓缩滤液。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:X Bridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O)，流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:25%B到40%B于7min内;254/220nm;t_R:5.77min)来纯化粗产物，得到呈黄色固体状的3-[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]-N,N,2,2-四甲基丙酰胺(10mg,6.0%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=463.3。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.26(6H,s),2.47(3H,d),2.95(6H,s),3.44(2H,d),7.11(1H,dd),7.38(1H,d),7.41(1H,d),7.49(1H,dd),7.91(2H,s),8.28(1H,d),8.35(1H,dd),8.79(1H,t)。

[1506] 实例284. 3-氨基-N-[(6-[6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]吡啶-2-基)甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物284)的制备

[1507] 方案124

[1508] 

实例 284

[1509] 步骤1. 6-(6-氰基吡啶-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1510] 在室温下向6-氟吡啶-2-甲腈(1g,8.190mmol,1当量)和2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3.25g,16.380mmol,2当量)于DMF(25mL)的混合物中逐份添加K2CO3(2.26g,16.380mmol,2当量)。将所得混合物在50℃下在空气气氛下搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化残余物，用PE/EtOAc(2:1)洗脱，得到呈白色固体状的6-(6-氰基吡啶-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1.2g,48.78%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=301.2。^{1}H-NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ1.38(9H,s),4.03(4H,s),4.12(4H,s),6.68(1H,dd),7.20(1H,dd),7.67(1H,dd)。

[1511] 步骤2. 1-(6-[6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]吡啶-2-基)甲胺

[1512] 在0℃下在空气气氛下向6-(6-氰基吡啶-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(300mg,0.999mmol,1当量)于THF(15mL)中的溶液中逐份添加$LiAlH_4$(189.54mg,4.994mmol,5当量)。将混合物在室温下搅拌1小时。将所得混合物在70℃下在空气气氛下搅

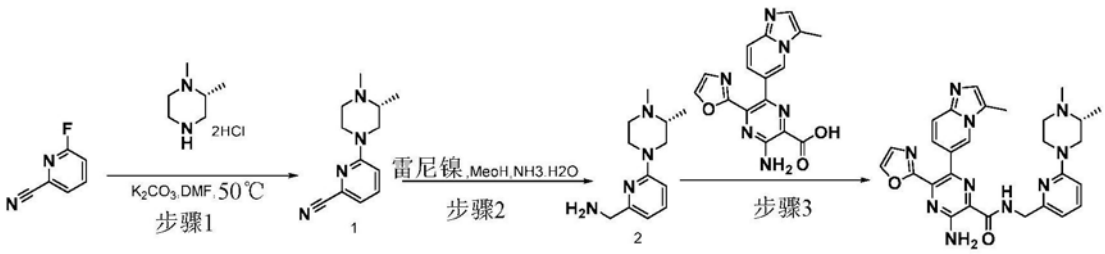
拌3小时。在室温下用水/冰淬灭反应并用EtOAc(3×50mL)萃取。经无水Na_2SO_4干燥经合并的有机层。在过滤后,减压浓缩滤液,得到呈黄色油状的1-(6-[6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]吡啶-2-基)甲胺(100mg,45.86%)。^{1}H-NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ1.30(2H,d),2.18(3H,s),3.10(4H,d),3.60(2H,s),3.94(4H,s),6.19(1H,d),6.67(1H,d),7.45(1H,t)。

[1513] 步骤3. 3-氨基-N-[(6-[6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]吡啶-2-基)甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物284)

[1514] 在室温下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(90mg,0.268mmol,1当量)和1-(6-[6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]吡啶-2-基)甲胺(116.84mg,0.535mmol,2当量)于DMF(10mL)中的溶液中逐滴添加T3P(170.30mg,0.535mmol,2当量)和DIEA(69.17mg,0.535mmol,2当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌30min。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:29%B到38%B于8min内;254;220nm;Rt:6.95min)来纯化粗产物,得到呈黄色固体状的3-氨基-N-[(6-[6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]吡啶-2-基)甲基]-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物284)(30mg,20.89%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]+=537.4。^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ2.14(3H,s),2.40(3H,d),3.09(4H,s),3.84(4H,s),4.43(2H,d),6.21(1H,d),6.58(1H,d),7.26(1H,dd),7.34(1H,d),7.39(1H,s),7.45(1H,m),7.52(1H,dd),7.89(2H,s),8.25(1H,d),8.32(1H,s),9.34(1H,s)。

[1515] 实例285. 3-氨基-N-([6-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基]甲基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物285)

[1516] 方案125

[1517] 

[1518] step 1 步骤1

[1519] step 2 步骤2

[1520] step 3 步骤3

[1521] Raney Ni 雷尼镍

[1522] 50℃ 50℃

[1523] 步骤1. 6-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-甲腈

[1524] 在40mL密封试管中在室温下添加(2R)-1,2-二甲基哌嗪(607.9mg,5.32mmol,1.3当量)、6-氟吡啶-2-甲腈(500mg,4.095mmol,1当量)、K_2CO_3(1131.89mg,8.190mmol,2当量)和DMF(10mL)。所得混合物在50℃下搅拌3小时。通过在室温下添加饱和NaCl(水溶液)(250mL)来淬灭反应。用EtOAc(2×125mL)萃取所得混合物。用饱和NaCl(水溶液)(250mL)洗

涤经合并的有机层，经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后，减压浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 30:1)来纯化残余物，得到呈无色油状的6-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-甲腈(540mg，60.97％)。LCMS:m/z(ESI)，$[M+H]^+$＝217.3

[1525] 步骤2. 1-[6-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基]甲胺

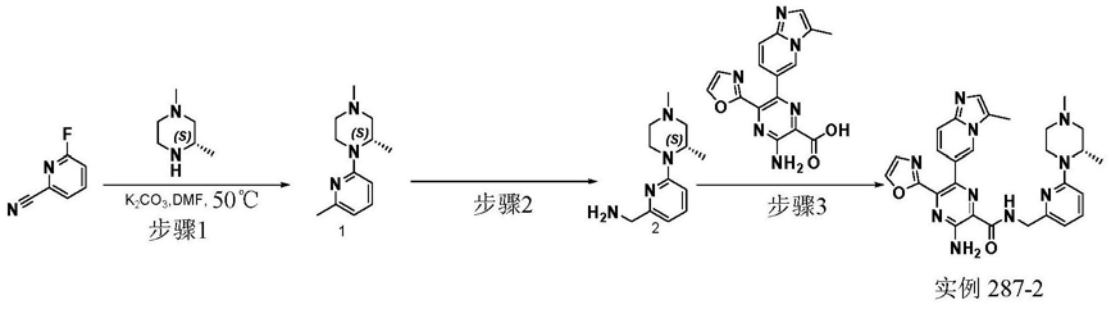
[1526] 在室温下在氢气气氛下向6-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-甲腈(200mg，0.925mmol，1当量)于MeOH(5mL)和$NH_3.H_2O$(0.5mL)中的搅拌混合物中逐滴/逐份添加雷尼镍(15.84mg，0.185mmol，0.20当量)。过滤所得混合物，减压浓缩滤液。粗产物/所得混合物得到呈无色油状的1-[6-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基]甲胺(162mg，79.52％)，并且不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI)，$[M+H]^+$＝221.4。

[1527] 步骤3. 3-氨基-N-([6-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基]甲基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[1528] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg，0.297mmol，1当量)和1-[6-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基]甲胺(98.27mg，0.446mmol，1.5当量)于DMF(5mL)中的搅拌溶液/混合物中逐滴/逐份添加HATU(226.12mg，0.595mmol，2当量)和DIEA(115.29mg，0.892mmol，3当量)。用CH_2Cl_2(3×20mL)萃取所得混合物。用水(3×10mL)洗涤经合并的有机层，经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后，减压浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 15:1)来纯化残余物。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm，5μm;流动相A:，流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:34％B到45％B于8min内;254;220nm;Rt:7.53min)来纯化粗产物(80mg)，得到呈黄色固体状的3-氨基-N-([6-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基]甲基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物285)(20mg，12.49％)。LCMS:m/z(ESI)，$[M+H]^+$＝539.4。^{1}H-NMR(DMSO-d_6，40MHz)δ1.7(3H，d)，2.7(2H，s)，2.9(3H，s)，3.2(5H，s)，3.6(1H，s)，4.7-4.9(2H，m)，5.3(1H，d)，7.5(2H，dd)，8.0(1H，d)，8.2(2H，d)，8.2-8.4(2H，m)，8.7(1H，s)，9.1(1H，d)，10.1(1H，t)

[1529] 实例287-2.(S)-3-氨基-N-((6-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物287-2)

[1530] 方案126

[1531] 

实例 287-2

[1532] 步骤1. 6-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-甲腈

[1533] 在室温下在40mL密封试管中添加(3S)-1,3-二甲基哌嗪(607.89mg，5.323mmol，1.3当量)、6-氟吡啶-2-甲腈(500mg，4.095mmol，1当量)、K_2CO_3(1131.89mg，8.190mmol，2当量)和DMF(10mL)。所得混合物在50℃下搅拌3小时。通过在室温下添加饱和NaCl(水溶液)(250mL)来淬灭反应。用EtOAc(2×125mL)萃取所得混合物。用饱和NaCl(水溶液)(250mL)洗

涤经合并的有机层，经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后，减压浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 30:1)来纯化残余物，得到呈无色油状的6-[(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-甲腈(280mg,31.61％)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝217.3

[1534] 步骤2. 1-[6-[(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基]甲胺

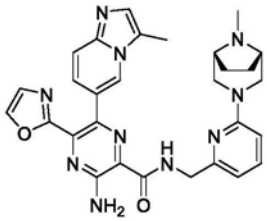
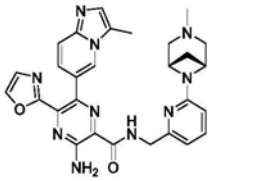
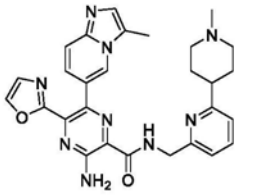
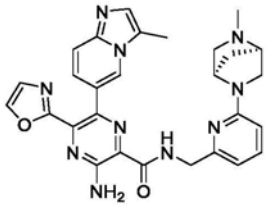
[1535] 在室温下在氢气气氛下向6-[(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-甲腈(280mg,1.295mmol,1当量)于MeOH(5mL)和$NH_2NH_2.H_2O$(0.5mL)中的搅拌溶液/混合物中逐滴/逐份添加雷尼镍(22.18mg,0.259mmol,0.2当量)。过滤所得混合物，并减压浓缩，得到呈无色固体状的1-[6-[(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基]甲胺(200mg,70.12％)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝221.4。

[1536] 步骤3. 3-氨基-N-([6-[(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基]甲基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物287-2)

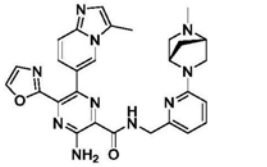
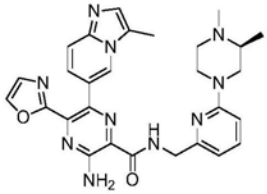
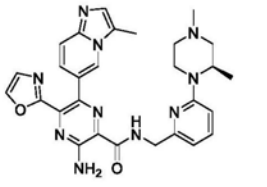
[1537] 在室温下在空气气氛下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.297mmol,1当量)和1-[6-[(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基]甲胺(98.27mg,0.446mmol,1.50当量)于DMF(10mL)中的搅拌溶液/混合物中逐滴/逐份添加HATU(226.12mg,0.595mmol,2当量)和DIEA(115.29mg,0.892mmol,3当量)。用CH_2Cl_2(3×20mL)萃取所得混合物。用水(3×20mL)洗涤经合并的有机层，经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后，减压浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 15:1)来纯化残余物。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5μm;流动相A:,流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:36％B到47％B于8min内;254;220nm;Rt:7.65min)来纯化粗产物(80mg)，得到呈黄色固体状的3-氨基-N-([6-[(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基]甲基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物287-2)(20mg,12.49％)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝539.4。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.9(3H,d),1.7(1H,t),1.8(1H,dd),2.0(3H,s),2.3(1H,d),2.4(4H,s),2.8-2.9(1H,m),3.9(1H,d),4.3(1H,s),4.5(2H,dd),6.6(2H,dd),7.2(1H,dd),7.3(1H,s),7.4(1H,s),7.4-7.5(2H,m),7.9(1H,s),8.3(1H,s),8.4(1H,s),9.3(1H,t)。

[1538] 使用化合物287-2中所述的方法制备下表中列出的化合物。

[1539]

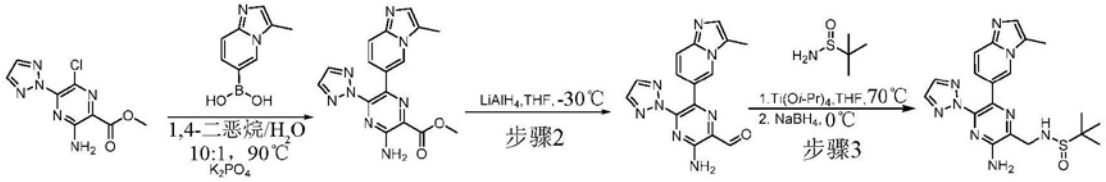
实例/化合物编号	结构	LCMS [M+H]	^{1}H NMR
173		551.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.57 (4H, s), 1.92 - 2.33 (7H, m), 2.40-2.51(3H, m) 4.36 (2H, s), 4.48 (2H, d), 6.57 (2H, t), 7.20-7.31 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.39 - 7.55 (3H, m), 7.94 (2H, s), 8.27 (1H, d), 8.38 (1H, s), 9.33 (1H, d)
174		537.3	^{1}H-NMR (40 MHz, DMSO-d_6) δ 1.57 (1H, d), 1.96 (3H, s), 2.23 (1H, q), 2.44 (5H, d), 2.89 (2H, d), 4.12 (2H, d), 4.47 (2H, d), 6.29 (1H, d), 6.59 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 7.32 - 7.54 (4H, m), 7.93 (2H, s), 8.28 (1H, d), 8.37 (1H, s), 9.38 (1H, t)
176		524.5	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.75 (6H, td), 2.11 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.68 (3H, d), 4.61 (2H, d), 7.17 (2H, t), 7.28 (1H, dd), 7.38 (2H, dd), 7.51 (1H, d), 7.69 (1H, t), 7.93 (2H, s), 8.25 - 8.37 (2H, m), 9.46 (1H, t)
282		537.3	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.41 (1H, s), 1.47 (1H, d), 2.05 (3H, s), 2.30 (1H, d), 2.36 (1H, d), 2.43 (3H, s), 3.01 - 3.13 (2H, m), 3.24 (1H, d), 4.39 - 4.51 (3H, m), 6.32 (1H, d), 6.53 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 7.35 (1H, d), 7.38 - 7.47 (2H, m), 7.47 - 7.55 (1H, m), 7.94 (2H, s), 8.27 (1H, d), 8.38 (1H, d), 9.41 (1H, t)

[1540]

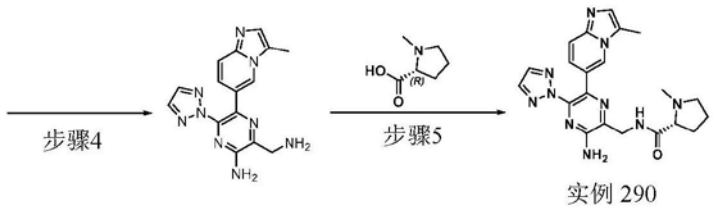
283		537.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.41 (1H, s), 1.47 (1H, d), 2.05 (3H, s), 2.29 (1H, d), 2.36 (1H, d), 2.40 - 2.46 (3H, m), 3.00 - 3.13 (2H, m), 3.24 (1H, d), 4.39 - 4.51 (3H, m), 6.31 (1H, d), 6.53 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 7.35 (1H, d), 7.38 - 7.47 (2H, m), 7.47 - 7.55 (1H, m), 7.94 (2H, s), 8.27 (1H, d), 8.38 (1H, s), 9.41 (1H, t)
286		539.4	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 40 MHz) δ 0.8 (3H, d), 1.9 (2H, s), 2.1 (3H, s), 2.4 (5H, s), 2.8 (1H, t), 3.9 (1H, d), 4.0 (1H, d), 4.5 (2H, d), 6.6 (1H, d), 6.7 (1H, d), 7.2 (1H, d), 7.4 (2H, d), 7.5 (2H, t), 7.9 (2H, s), 8.3 (1H, s), 8.4 (1H, s), 9.3 (1H, t)
287-1		539.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.0 (3H, d), 1.7- 1.9 (2H, m), 2.0 (3H, s), 2.3 - 2.4 (4H, m), 2.5 (1H, s), 2.9 (1H, td), 3.9 (1H, d), 4.4 (1H, s), 4.4 - 4.6 (2H, m), 6.6 - 6.6 (m, 2H), 6.9 (dd, 1H), 7.4 - 7.4 (m, 2H), 7.5 (dd, 1H), 8.0 (t, 1H), 8.1 (s, 2H), 9.4 (t, 1H)。

[1541] 实例290.(2S)-N-[[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基-咪唑-[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲基]氧杂环戊烷-2-甲酰胺(化合物290)的制备

[1542] 方案127



[1543]



实例 290

[1544] 步骤1.甲基3-甲基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪

[1545] 在氮气气氛下在室温下用[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(4.15g,23.6mmol,2.00当量)、Pd(dppf)Cl_2(0.86g,1.19mmol,0.1当量)和K_3PO_4(7.50g,35.3mmol,3.0当量)的H_2O(5.0mL)处理3-氨基-6-氯-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(3.0g,11.8mmol,1当量)于二噁烷(50mL)中的溶液,在90℃下加热2小时,冷却到室温,加以浓缩。通过硅胶柱色谱纯化残余物,用CH_2Cl_2/MeOH(20/1)洗脱,得到呈淡黄色固体状的3-甲基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(1.8g,44%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]+=351.3。

[1546] 步骤2. 3-甲基-6-[3-甲基-咪唑[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲醛

[1547] 在-70℃下用LiAlH4(162.5mg,4.28mmol,1.5当量)处理3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(1.0g,2.85mmol,1当量)于THF(20mL)中的溶液,搅拌2小时,用EA(2.5mL)淬灭,通过制备型TLC来纯化,提供呈淡黄色固体状的3-甲基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲醛(280mg,31%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]+=321.1。

[1548] 步骤3.N-[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-基)甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1549] 在室温下用Ti(Oi-Pr)$_4$(2.5mL)处理3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-甲醛(260mg,0.81mmol,1当量)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(195mg,1.62mmol,2.0当量)于THF(2.5mL)中的混合物,在70℃下加热2小时,冷却到室温,添加$NaBH_4$(123mg,3.25mmol,4.0当量),搅拌2小时,通过2.0ml水淬灭,加以过滤。通过DCM/MeOH=5/1(20mL)洗涤固体,合并有机层,加以浓缩,通过制备型TLC(DCM/MeOH=50/1)来纯化,得到呈淡黄色固体状的N-[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-基)甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(230mg,67%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=426.3。

[1550] 步骤4.(2S)-N-[[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡

嗪-2-基]甲基]-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺

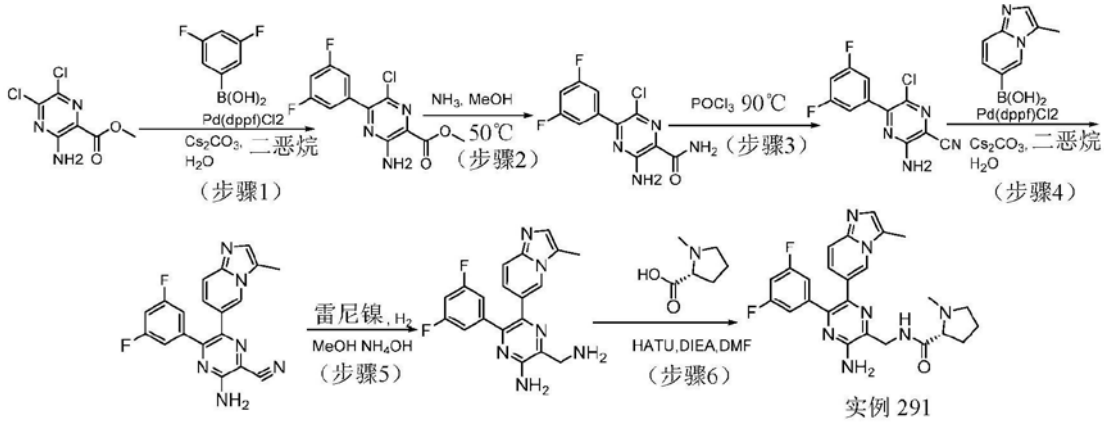
[1551] 在室温下用于1,4-二噁烷(2.0mL,4.0mol/L)中的HCl(气体)处理N-[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-基)甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(160mg,0.36mmol,1当量)于DCM(2.0mL)中的溶液,搅拌2小时,加以浓缩,得到3-(氨基甲基)-5-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-胺(160mg,粗物质)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=322.3。

[1552] 步骤5.(2S)-N-[[3-氨基-5-(4-氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲基]氧杂环戊烷-2-甲酰胺(化合物290)

[1553] 在室温下用HATU(331mg,0.87mmol,2.00当量)处理(2R)-1-甲基吡咯烷-2-甲酸(112.5mg,0.87mmol,2.0当量)于DMF(3.0mL)中的溶液20min,继之以在室温下逐滴添加3-(氨基甲基)-5-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-胺(140mg,0.44mmol,1当量)、DIEA(167mg,1.31mmol,3.0当量),搅拌2小时,通过制备型TLC(DCM/MeOH=30/1)来纯化残余物,得到呈白色固体状的(2R)-N-[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡嗪-2-基)甲基]-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(65mg,35%)。LCMS[M+H]=433.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.74(3H,m),2.11(1H,m),2.32(7H,d),2.82(1H,dd),3.07(1H,dd),4.46(2H,t),6.87(1H,dd),7.15(2H,s),7.35(1H,s),7.42(1H,d),7.55(1H,d),8.09(2H,s),8.49(1H,t)。

[1554] 实例291.(2R)-N-[[3-氨基-5-(3,5-二氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲基]-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(化合物291)的制备

[1555] 方案128

[1556] 

[1557] 步骤1. 3-氨基-6-氯-5-(3,5-二氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[1558] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(4g,18.016mmol,1当量)和(3,5-二氟苯基)硼酸(2.90g,18.376mmol,1.02当量)于1,4-二噁烷(100mL)和H_2O(5mL)中的搅拌混合物中逐份添加K_3PO_4(7.65g,36.031mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl_2(2.64g,3.603mmol,0.2当量)。将所得混合物在70℃下在氮气气氛下搅拌3小时。过滤所得混合物,用CH_2Cl_2(1×30mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱来纯化残余物,用CH_2Cl_2/EtOAc(4:1)洗脱,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-5-(3,5-二氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯(4g,74.09%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=300.2。^{1}H-NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ3.89(3H,s),7.47(3H,dd),7.66(2H,s)。

[1559] 步骤2. 3-氨基-6-氯-5-(3,5-二氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺

[1560] 在室温下向30％NH_3于MeOH(100mL)中的搅拌溶液中逐份添加3-氨基-6-氯-5-(3,5-二氟苯基)吡嗪-2-甲酸甲酯(4g,13.348mmol,1当量)。将所得混合物在50℃下搅拌4小时。真空浓缩所得混合物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-5-(3,5-二氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(3.5g,92.11％)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=285.2。^{1}H-NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ7.43(3H,m),7.75(3H,s),8.04(1H,s).

[1561] 步骤3. 3-氨基-6-氯-5-(3,5-二氟苯基)吡嗪-2-甲腈

[1562] 在室温下向磷酰氯(40mL)的搅拌溶液中逐份添加3-氨基-6-氯-5-(3,5-二氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(2g,7.026mmol,1当量)。将所得混合物在90℃下搅拌12小时。减压浓缩所得混合物并用DCM(20mL)稀释。在室温下用饱和$NaHCO_3$(水溶液)淬灭反应。用CH_2Cl_2(2×30mL)萃取所得混合物。经无水Na_2SO_4干燥经合并的有机层。在过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型TLC(PE/EtOAc 1:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-5-(3,5-二氟苯基)吡嗪-2-甲腈(700mg,37.36％)。^{1}H-NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ7.43(3H,m),7.73(2H,s)。

[1563] 步骤4. 3-氨基-5-(3,5-二氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲腈

[1564] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-6-氯-5-(3,5-二氟苯基)吡嗪-2-甲腈(600mg,2.250mmol,1当量)和[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(791.99mg,4.500mmol,2.00当量)于1,4-二噁烷(30mL)和H2O(4mL)中的搅拌混合物中逐份添加Cs2CO3(1466.34mg,4.500mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl2(329.30mg,0.450mmol,0.2当量)。将所得混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌3小时。过滤所得混合物,用CH_2Cl_2(1×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 30:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-5-(3,5-二氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲腈(300mg,36.79％)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=363.3。^{1}H-NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ2.37(3H,m),6.94(1H,dd),7.13(2H,m),7.37(3H,m),7.67(2H,s),8.18(1H,m)。

[1565] 步骤5. 3-(氨甲基)-6-(3,5-二氟苯基)-5-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-胺

[1566] 在室温下在氮气气氛下向3-氨基-5-(3,5-二氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-甲腈(100mg,0.276mmol,1当量)和$NH_3.H_2O$(1mL)于MeOH(15mL)中的搅拌溶液中逐份添加雷尼镍(47.29mg,0.552mmol,2当量)。将所得混合物在室温下在氢气气氛下搅拌2小时。过滤所得混合物,用MeOH(1×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到呈黄色固体状的3-(氨甲基)-6-(3,5-二氟苯基)-5-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-胺(90mg,89.01％)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=367.3。

[1567] 步骤6.(2R)-N-[[3-氨基-5-(3,5-二氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲基]-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(化合物291)

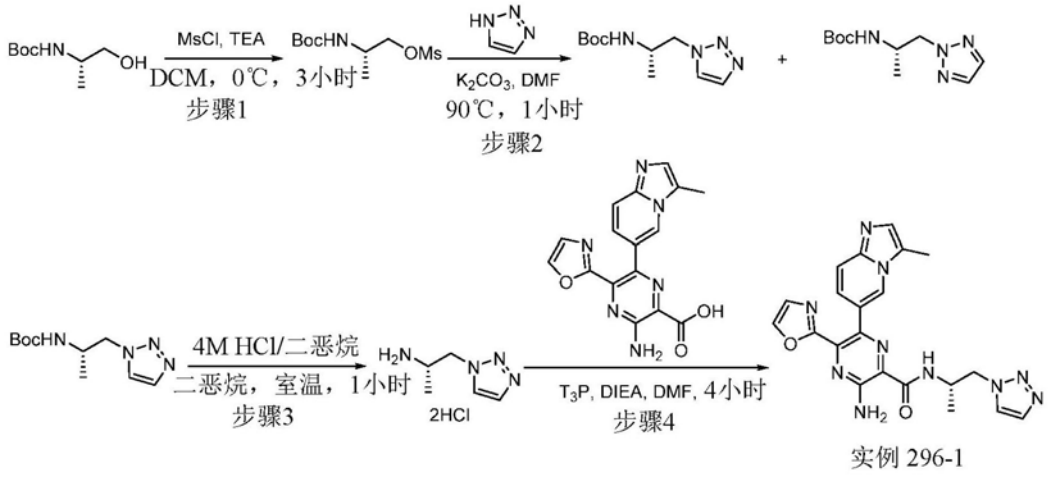
[1568] 在室温下向(2R)-1-甲基吡咯烷-2-甲酸(56.41mg,0.437mmol,2.00当量)于DMF(10mL)中的搅拌混合物中逐份添加HATU(166.05mg,0.437mmol,2当量)和DIEA(56.44mg,0.437mmol,2当量)。将所得混合物在室温下搅拌10min。随后在室温下向这一搅拌溶液逐份添加3-(氨甲基)-6-(3,5-二氟苯基)-5-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-胺(80mg,0.218mmol,1当量)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep C18 OBD柱,5μm,19*150mm;流动相A:水,流

动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:35%B到48%B于7min内;254/220nm;Rt:6.77min)来纯化粗产物,得到呈黄色固体状的(2R)-N-[[3-氨基-5-(3,5-二氟苯基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡嗪-2-基]甲基]-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(化合物291)(7mg,6.71%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=478.4。^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d_6)δ1.72(3H,s),2.11(1H,dd),2.34(7H,m),2.81(1H,dd),3.04(1H,m),4.40(2H,m),6.77(2H,s),7.00(1H,dd),7.09(2H,m),7.25(1H,tt),7.40(2H,m),8.09(1H,t),8.45(1H,t)。

[1569] 实例296-1. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(2S)-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙烷-2-基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物296-1)的制备

[1570] 方案129

[1571]



[1572] 步骤1.甲磺酸(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酯

[1573] 在0℃下在氮气气氛下向N-[(2S)-1-羟基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(5.0g,28.534mmol,1当量)和TEA(3753.60mg,37.095mmol,1.3当量)于DCM中的搅拌溶液中逐滴添加MsCl(4.90g,42.801mmol,1.5当量)。用CH_2Cl_2(2×20mL)萃取所得混合物。用水(2×20mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。这产生呈白色固体状的甲磺酸(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酯(6.5g,89.9%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=无MS信号。

[1574] 步骤2.(S)-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1575] 向N-[(2S)-1-(甲烷磺酰基氧基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(3g,11.843mmol,1当量)和1H-1,2,3-三唑(1.23g,17.765mmol,1.50当量)于DMF(50mL)中的搅拌溶液中逐份添加K_2CO_3(3.27g,23.686mmol,2.00当量)。将所得混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌。用EA(10mL)稀释所得混合物,用水(2×10mL)洗涤。真空浓缩所得混合物。通过反相HPLC来纯化残余物,得到呈白色固体状的(S)-(1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g,44.7%)和(S)-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.62g,23.1%)。

[1576] (S)-(1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯^{1}H-NMR(300MHz,氯仿-d)δ1.09(3H,d),1.43(9H,s),4.21(1H,s),4.51(2H,d),7.63(2H,s)。

[1577] (S)-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.02(4H,d),1.33(9H,s),3.91(1H,p),4.34(2H,qd),6.92(1H,d),7.70(1H,s),8.01(1H,d)。

[1578] 步骤3.(S)-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-2-胺二盐酸盐

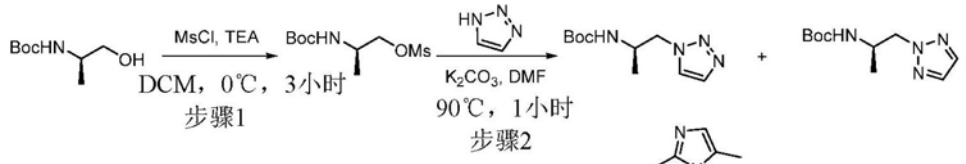
[1579] 在25℃下向(S)-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(280mg,1当量)于1,4-二噁烷(5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加4M HCl的1,4-二噁烷(5mL)溶液。在室温下搅拌混合物1小时。浓缩至干燥,产生呈白色固体状的(S)-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-2-胺二盐酸盐(266mg,90.5%)。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.13(3H,d),3.68(1H,dt),4.63(2H,qd),7.78(1H,s),8.24(1H,s),8.44(2H,s)。

[1580] 步骤4. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(2S)-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙烷-2-基]吡嗪-2-甲酰胺

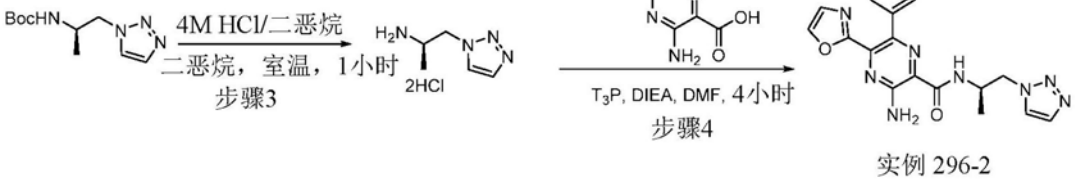
[1581] 在0℃下向(2S)-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-2-胺(45mg,0.357mmol,1.50当量)、3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(80mg,0.238mmol,1当量)和DIEA(184.46mg,1.427mmol,6.00当量)于DMF中的搅拌混合物中逐滴添加T_3P(454.12mg,0.714mmol,3.00当量,50%)。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:Shiseido CAPCELLCORE C18,2.1*50mm,2.7μm;流动相A:水/0.05%TFA,流动相B:ACN/0.05%TFA;流动速率:1.0mL/min;梯度:5%B到95%B于2.0min内,保持0.7min;254nm)来纯化反应混合物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(2S)-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙烷-2-基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物296-1)(75mg,70.9%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=445.3。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d6)δ1.19(3H,d),2.45(3H,d),4.49-4.71(3H,m),7.19(1H,dd),7.37(2H,dd),7.48(1H,dd),7.69(1H,d),7.80(2H,s),8.10(1H,d),8.25(1H,d),8.28-8.35(1H,m),8.75(1H,d)。

[1582] 实例296-2. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(2R)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙烷-2-基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物296-2)的制备

[1583] 方案130



[1584]



实例 296-2

[1585] 步骤1.甲磺酸(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酯

[1586] 在0℃下向N-[(2R)-1-羟基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(3g,17.121mmol,1当量)和MsCl(2.55g,22.257mmol,1.3当量)于DCM(50mL)中的搅拌溶液中逐份添加TEA(3.46g,34.241mmol,2当量)持续2小时。用H_2O以及$NaHCO_3$(10mL)淬灭反应混合物,用DCM(3×20mL)萃取,经Na_2SO_4干燥有机层,这产生呈白色固体状的甲磺酸(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酯(6.5g,89.9%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H-tBu+MeCN]^+$=239.1。

[1587] 步骤2.N-[(2R)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1588] 在0℃下在10mL小瓶中添加N-[(2R)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(5g,19.739mmol,1当量)、1H-1,2,3-三唑(2.04g,29.608mmol,1.50当量)、K_2CO_3(5.46g,39.477mmol,2.00当量)和DMF(50mL)。随后将混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌1小时。用EtOAc(50mL)稀释所得混合物。用盐水(3×10mL)洗涤有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过反相HPLC伴随以下条件来纯化残余物:柱,C_{18}硅胶;流动相,MeOH/水,10%到50%梯度于10min内;检测器,UV 254nm,得到:

[1589] N-[(2R)-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1g,22.3%)^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.99(3H,d),1.31(9H,s),3.72-4.00(1H,m),4.32(2H,qd),6.90(1H,d),7.68(1H,d),7.99(1H,d);

[1590] 呈白色固体状的N-[(2R)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(2.9g,64.9%)。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.94(3H,d),1.31(9H,s),3.94(1H,p),4.24-4.43(2H,m),6.84(1H,d),7.74(2H,s)。

[1591] 步骤3.(R)-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙烷-2-胺二盐酸盐

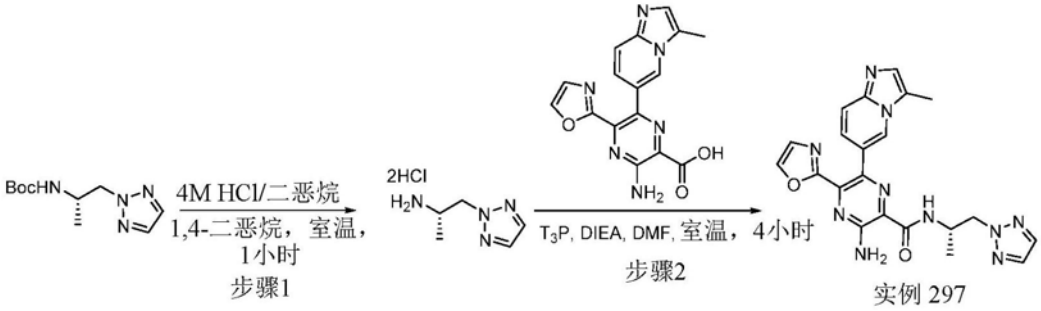
[1592] 在25℃下向(R)-(1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(280mg,1.24mmol,1当量)于1,4-二噁烷(5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加4M HCl的1,4-二噁烷(5mL)溶液。在室温下搅拌混合物1小时。浓缩至干燥,产生呈白色固体状的(R)-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-2-胺二盐酸盐(266mg,定量)。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=127.1。

[1593] 步骤4. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(2R)-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙烷-2-基]吡嗪-2-甲酰胺

[1594] 在0℃下在10mL小瓶中添加3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.297mmol,1当量)、(2R)-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-2-胺(56.27mg,0.446mmol,1.5当量)、T_3P(283.83mg,0.892mmol,3当量)、DIEA(192.15mg,1.487mmol,5当量)和DMF(10mL)。随后将混合物在室温下在氮气气氛下搅拌3小时。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:10%B到50%B于7min内;254/220nm;Rt:5.48min)来纯化所得混合物,得到呈白色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(2R)-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙烷-2-基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物296-2)(20mg,15.1%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=445.2。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.19(3H,d),2.45(3H,d),4.49-4.71(3H,m),7.20(1H,dd),7.37(2H,dd),7.48(1H,dd),7.69(1H,d),7.79(2H,s),8.10(1H,d),8.25(1H,d),8.31(1H,d),8.75(1H,d)。

[1595] 实例297. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(2S)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙烷-2-基]吡嗪-2-甲酰胺的制备

[1596] 方案131

[1597] 

[1598] 步骤1.(2S)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-2-胺二盐酸盐

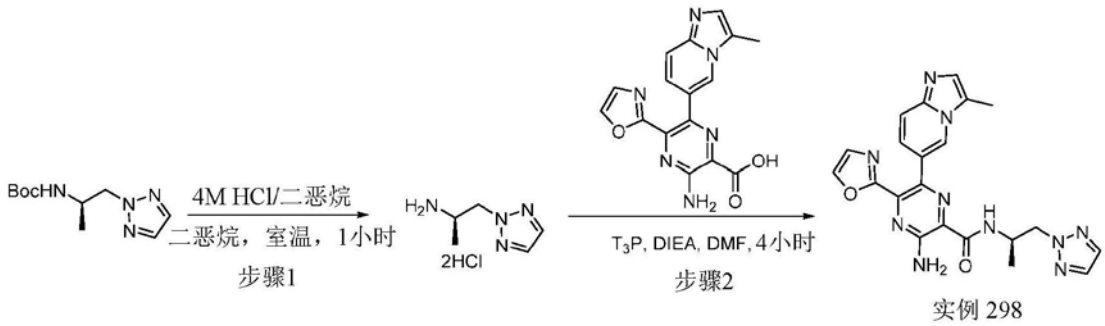
[1599] 在室温下向N-[(2S)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(260mg,1.15mmol,1当量)于5mL 1,4-二噁烷中的搅拌混合物中逐滴添加HCl于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液。搅拌1小时之后,浓缩混合物,得到呈白色固体状的(2S)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-2-胺二盐酸盐(230mg,90.0%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=127.2。

[1600] 步骤2. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(2S)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙烷-2-基]吡嗪-2-甲酰胺.

[1601] 在0℃下在空气气氛下向(2S)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-2-胺二盐酸盐(71mg,0.357mmol,1.50当量)和3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(80mg,0.238mmol,1当量)、DIEA(184mg,1.427mmol,6.00当量)于DMF中的搅拌溶液中逐滴添加T_3P(454mg,0.714mmol,3.00当量,50wt%)。通过制备型HPLC(柱:Shiseido CAPCELLCORE C18,2.1*50mm,2.7μm;流动相A:水/0.05%TFA,流动相B:ACN/0.05%TFA;流动速率:1.0mL/min;梯度:5%B到95%B于2.0min内,保持0.7min;254nm)来纯化反应混合物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(2S)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙烷-2-基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物297)(37mg,35.0%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=445.3。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.13(3H,d),2.43(3H,d),4.48-4.74(3H,m),7.24(1H,dd),7.37(2H,dd),7.52(1H,dd),7.77(2H,s),7.82(2H,s),8.25(1H,d),8.30(1H,d),8.78(1H,d)。

[1602] 实例298. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(2R)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙烷-2-基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物298)的制备

[1603] 方案132

[1604] 

[1605] 步骤1.(2R)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-2-胺二盐酸盐.

[1606] 在室温下在空气气氛下向N-[(2R)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.88mmol,1当量)的搅拌溶液中逐滴添加于1,4-二噁烷(4mL)中的4M HCl(气体)持续1小时。蒸发掉溶剂。这产生呈白色固体状的(2R)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-

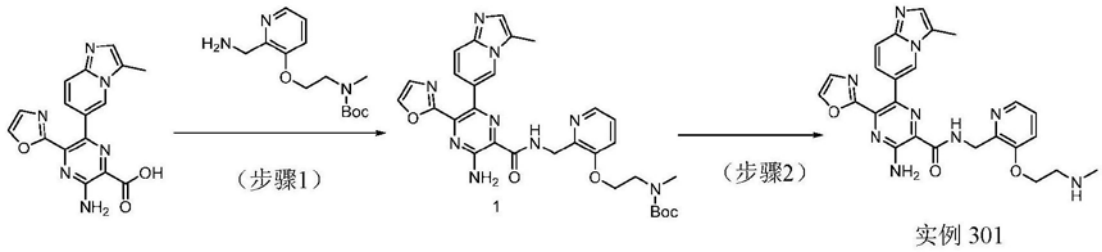
2-胺二盐酸盐(180mg,定量)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=127.2。

[1607] 步骤2. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(2R)-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙烷-2-基]吡嗪-2-甲酰胺.

[1608] 在0℃下在10mL小瓶中添加3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.297mmol,1当量)、(2R)-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-2-胺(56.27mg,0.446mmol,1.5当量)、T_3P(283.83mg,0.892mmol,3当量)、DIEA(192.15mg,1.487mmol,5当量)和DMF(10mL)。随后将混合物在室温下在氮气气氛下搅拌4小时。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:10%B到50%B于7min内;254/220nm;Rt:5.48min)来纯化所得混合物,得到呈白色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)-N-[(2R)-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙烷-2-基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物298)(20mg,15.1%)。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=445.3。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.13(3H,d),2.38-2.44(3H m,),4.61(1H,m),4.62-4.64(2H,m),7.19-7.27(1H,m),7.33-7.42(2H,m),7.52(1H,d),7.77(4H,s),8.18-8.34(2H,m),8.78(1H,d)。

[1609] 实例301. 3-氨基-N-([3-[2-(甲氨基)乙氧基]吡啶-2-基]甲基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物301)

[1610] 方案133

[1611] 

[1612] 步骤1.N-[2-[(2-[[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]甲基]吡啶-3-基)氧基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯

[1613] 在6-mL小瓶中放置N-(2-[[2-(氨甲基)吡啶-3-基]氧基]乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(209.15mg,0.743mmol,2.50当量)、3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.297mmol,1当量)、DIEA(0.36mL,2.805mmol,9当量)、DMF(2.5mL)、T_3P(283.83mg,0.892mmol,3.00当量)。将所得溶液在0℃下搅拌16小时。用20mL H_2O稀释所得溶液。用3×15mL二氯甲烷萃取所得溶液,并合并有机层。通过制备型TLC(DCM:MeOH=5:1)来纯化残余物。这产生60mg(33.65%)呈黄色固体状的N-[2-[(2-[[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]甲基]吡啶-3-基)氧基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯。LCMS:m/z(ESI),[M+H]$^+$=600.3。

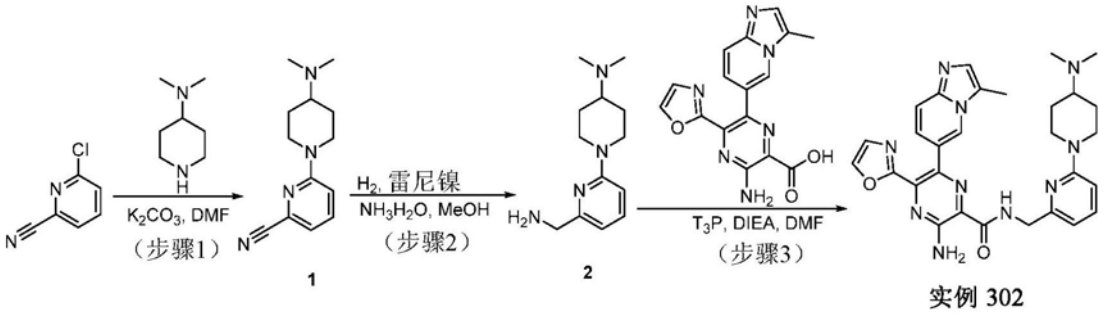
[1614] 步骤2. 3-氨基-N-([3-[2-(甲氨基)乙氧基]吡啶-2-基]甲基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[1615] 在25mL圆底烧瓶中放置N-[2-[(2-[[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]甲基]吡啶-3-基)氧基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(60mg,0.100mmol,1当量)、DCM(3mL)、TF(1mL,13.463mmol,134.55当量)。将所

得溶液在20℃下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物。用饱和碳酸氢钠(水溶液)将溶液的pH值调节到8。真空浓缩所得混合物。通过制备型TLC(DCM:MeOH＝5:1)来纯化残余物,得到黄色固体。通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep C18 OBD柱19×150mm 5μm;流动相A:,流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:20%B到38%B于8min内;254/220nm;Rt:7.19min)来纯化粗产物。这产生10.53mg(19.59%)呈黄色固体状的3-氨基-N-([3-[2-(甲氨基)乙氧基]吡啶-2-基]甲基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝500.4。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.30(3H,s),2.44(3H,s),2.85(2H,d),4.10(2H,d),4.65(2H,d),7.20-7.31(2H,m),7.37(1H,d),7.38-7.46(2H,m),7.47-7.54(1H,m),8.06-8.08(2H,s)8.06(1H,d),8.28(1H,d),8.37(1H,s),9.26(1H,t)

[1616] 实例302. 3-氨基-N-((6-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物302)的制备

[1617] 方案134

[1618] 

[1619] 步骤1. 2-氰基-6-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)吡啶

[1620] 在室温下在20mL小瓶中添加6-氯吡啶-2-甲腈(500mg,3.609mmol,1当量)和N,N-二甲基哌啶-4-胺(508.99mg,3.970mmol,1.10当量)、K_2CO_3(1496.27mg,10.826mmol,3.00当量)的DMF(10mL)溶液。将所得混合物在60℃下在空气气氛下搅拌15小时。用EtOAc(100mL)稀释所得混合物。用2×100mL水水和2×100mL饱和盐水洗涤所得混合物。经无水Na_2SO_4干燥有机层,并滤出固体,蒸发掉溶剂,得到黄色油状物。通过TLC(EA:PE＝1:2)来纯化粗产物,得到呈黄色油状的6-[4-(二甲氨基)哌啶-1-基]吡啶-2-甲腈(438mg,52.7%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝231.3。^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ1.45(2H,qd),1.99(2H,dt),2.33(6H,s),2.49(1H,tt),2.89(2H,td),4.46(2H,dp),7.02(1H,d),7.08(1H,d),7.61(1H,dd)

[1621] 步骤2. 1-(6-(氨甲基)吡啶-2-基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺

[1622] 在室温下在50mL圆底烧瓶中添加6-[4-(二甲氨基)哌啶-1-基]吡啶-2-甲腈(438mg,1.902mmol,1当量)和雷尼镍(162.93mg,1.902mmol,1.00当量)、$NH_3.H_2O$(66.65mg,1.902mmol,1.00当量)。将所得混合物在室温下在氢气气氛下搅拌2小时。滤出固体并蒸发掉溶剂,得到呈黄色油状的1-[6-(氨甲基)吡啶-2-基]-N,N-二甲基哌啶-4-胺(406mg,91.1%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$＝235.1。^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ1.39-1.55(2H,m),1.97(2H,d),2.32(6H,s),2.43(1H,tt),2.80(2H,t),3.74(2H,s),4.46(2H,d),6.50-6.72(2H,m),7.48(1H,t)

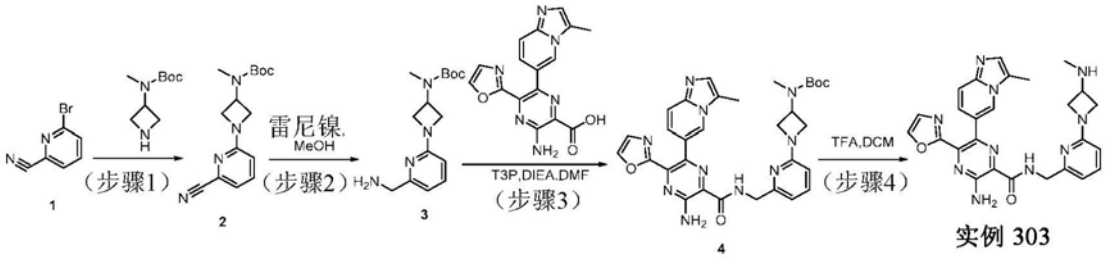
[1623] 步骤3. 3-氨基-N-((6-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物302)

[1624] 在0℃下在空气气氛下向1-[6-(氨甲基)吡啶-2-基]-N,N-二甲基哌啶-4-胺

(55.75mg,0.238mmol,1.00当量)和3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(80mg,0.238mmol,1当量)、DIEA(92.23mg,0.714mmol,3.00当量)于DMF中的搅拌混合物中逐滴添加T_3P(151.37mg,0.476mmol,2.00当量)。将所得混合物在室温下在空气气氛下搅拌12小时。用EtOAc(50mL)稀释所得混合物。用1×50mL水和3×50mL盐水洗涤所得混合物。经无水Na_2SO_4干燥有机层,过滤并蒸发,得到粗固体。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 12:1)来纯化残余物,得到黄色固体。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:37%B到50%B于7min内;254;220nm;Rt:5.52min)来纯化粗产物(50mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-N-([6-[4-(二甲氨基)哌啶-1-基]吡啶-2-基]甲基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物302)(20mg,15.21%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=553.4。^{1}H-NMR(400MHz,MeOD-d_4)δ1.21(2H,tt),1.52(2H,d),2.09-2.15(7H,m),2.49(3H,s),2.56(2H,dd),4.33(2H,d),4.57(2H,s),6.65(2H,dd),7.30(2H,d),7.42(1H,s),7.47-7.54(2H,m),8.00(1H,s),8.40(1H,s)

[1625] 实例303. 3-氨基-N-((6-(3-(甲氨基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物303)的制备

[1626] 方案135

[1627] 

[1628] 步骤1.(1-(6-氰基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1629] 在60℃下将6-溴吡啶-2-甲腈(500mg,2.732mmol,1当量)、N-(氮杂环丁烷-3-基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(559.76mg,3.005mmol,1.1当量)和K_2CO_3(1132.78mg,8.196mmol,3.0当量)于DMF(20mL)中的混合物搅拌3小时。用水(40mL)稀释所得混合物。用EtOAc(3×50mL)萃取所得混合物。用盐水(20mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱纯化残余物,用PE/EtOAc(9:1)洗脱,得到呈淡黄色固体状的N-[1-(6-氰基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(600mg,76.16%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=289.2。^{1}H-NMR(300mHz,DMSO-d_6)δ1.38(9H,s)2.86-2.88(3H,m),4.02-4.05(2H,m),4.16-4.19(2H,m),4.85(1H,s),6.70-6.73(1H,m),7.19-7.23(1H,m),7.67-7.69(1H,m)

[1630] 步骤2.(1-(6-(氨甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[1631] 在室温下在H_2下将N-[1-(6-氰基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.734mmol,1当量)、氢氧化铵(20.00mL)和雷尼镍(99.54mg)于MeOH(20mL)中的混合物搅拌1小时。过滤所得混合物,用MeOH(3×10mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液。这产生呈淡黄色油状的N-[1-[6-(氨甲基)吡啶-2-基]氮杂环丁烷-3-基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(502mg,99.02%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=293.1。^{1}H-NMR(300mHz,DMSO-d_6)δ1.38(9H,s),2.85-2.87(3H,m),3.76(2H,s),3.92(2H,s),4.11(2H,s),6.28(1H,s),6.69(1H,s),

7.51(1H,s)，

[1632] 步骤3.(1-(6-((3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺基)甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

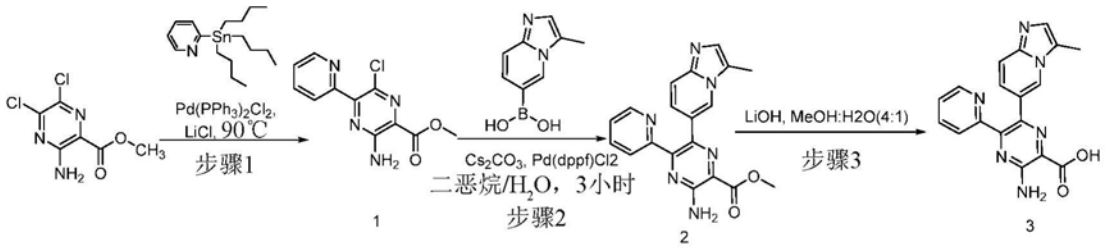
[1633] 将3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酸(100mg,0.297mmol,1当量)、N-[1-[6-(氨甲基)吡啶-2-基]氮杂环丁烷-3-基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(173.88mg,0.595mmol,2.0当量)、DIEA(192.15mg,1.487mmol,5.0当量)和T_3P(189.22mg,0.595mmol,2.0当量)于DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。用水(20mL)稀释所得混合物。用EtOAc(3×30mL)萃取所得混合物。用盐水(20mL)洗涤经合并的有机层，经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后，减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱纯化残余物，用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱，得到呈淡黄色油状的N-[1-(6-[[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]甲基]吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(80mg,44.06%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=611.3

[1634] 步骤4. 3-氨基-N-((6-(3-(甲氨基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

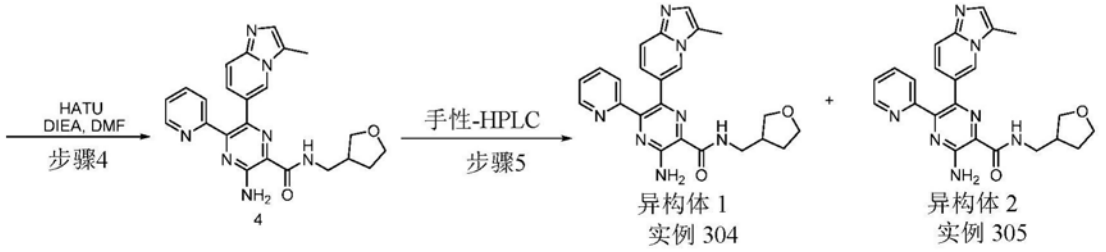
[1635] 在室温下将N-[1-(6-[[(3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-基)甲酰胺基]甲基]吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.131mmol,1当量)和TFA(2mL)于DCM(5mL)中的溶液搅拌2小时。用饱和$NaHCO_3$(水溶液)将残余物中和到pH 7。用EtOAc(3×50mL)萃取所得混合物。用水(2×30mL)洗涤经合并的有机层，经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后，减压浓缩滤液。通过制备型HPLC伴随以下条件(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19*150mm;流动相A:水(0.05%NH_3H_2O)，流动相B:ACN;流动速率:20mL/min;梯度:32%B到52%B于8min内;254/220nm;Rt:7.88min)来纯化粗产物，得到呈黄色固体状的3-氨基-N-([6-[3-(甲氨基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-2-基]甲基)-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(1,3-噁唑-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物303)(30mg,44.85%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=511.3 ^{1}H-NMR(300mHz,DMSO-d_6)δ2.20(3H,s),2.49(3H,s),3.57-3.59(1H,m),3.60-3.63(2H,m),4.03-4.07(2H,m),4.53(2H,s),6.26-6.28(1H,m),6.64-6.66(1H,m),7.28-7.30(2H,m),7.31-7.33(1H,m),7.45-7.49(2H,m),8.01(1H,s),8.37(1H,s)。

[1636] 实例304/305. 3-氨基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5-(吡啶-2-基)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物304/305)的制备

[1637] 方案136



[1638]



[1639] 步骤1. 3-氨基-6-氯-5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸酯

[1640] 将2-(三丁基锡烷基)吡啶(1658.12mg,5.05mmol,2.00当量)、3-氨基-5,6-二氯吡嗪-2-甲酸甲酯(500mg,2.525mmol,1当量)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(158.06mg,0.226mmol,0.1当量)和LiCl(190.94mg,5.05mmol,2当量)于1,4-二噁烷(20mL)中的溶液在90℃下在氮气气氛下搅拌16小时。将这一反应与另一批料E02189-006一起纯化。使混合物通过快速硅胶柱色谱,用CH_2Cl_2/MeOH(1:1)洗脱,得到粗产物。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 30:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-氯-5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(180mg,30.20%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=265.2。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ3.9(3H,s),7.5(1H,ddd),7.6-7.7(2H,m),7.8(1H,dt),8.0(1H,td),8.7(1H,ddd)

[1641] 步骤2. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸酯

[1642] 将3-氨基-6-氯-5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(120mg,0.453mmol,1当量)、[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]硼酸(159.58mg,0.907mmol,2当量)、$Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$(37.03mg,0.045mmol,0.1当量)和Cs_2CO_3(295.45mg,0.907mmol,2当量)于1,4-二噁烷(12.5mL)和H_2O(1.5mL)中的溶液在N_2下搅拌4小时。将所得混合物减压浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 25:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(50mg,30.60%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=361.3

[1643] 步骤3. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸

[1644] 在室温下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(1当量)于1,4-二噁烷(10mL)和H_2O(1mL)中的搅拌溶液中逐份添加LiOH(3当量)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。用HCl(水溶液)将混合物酸化到pH 3。将所得混合物减压浓缩。粗产物(50mg)不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=347.3

[1645] 步骤4. 3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[(氧杂环戊烷-3-基)甲基]-5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[1646] 在室温下向3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸(50mg,0.144mmol,1当量)、DMF(5mL)和1-(氧杂环戊烷-3-基)甲胺(73.01mg,0.722mmol,5当量)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中逐份添加DIPEA(93.29mg,0.722mmol,5当量)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。通过在室温下添加水(20mL)来淬灭反应。用CH_2Cl_2(2×25mL)萃取所得混合物。用水(2×20mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤后,减压浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 15:1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[(氧杂环戊烷-3-基)甲基]-5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(30mg,48.39%)。LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=430.3

[1647] 步骤5.相对-3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[(3R)-氧杂环戊烷-3-基]甲基]-5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[1648] 通过制备型手性HPLC伴随以下条件(柱:Chiralpak ID-2,2*25cm,5μm;流动相A:MTBE(10mM NH_3-MEOH)--HPLC,流动相B:MeOH--HPLC;流动速率:20mL/min;梯度:15B到15B于20min内;220/254nm;RT1:12.919;RT2:16.74)来纯化粗产物(30mg),得到呈黄色固体状的3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[氧杂环戊烷-3-基]甲基]-5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物304)(8mg,26.67%)和3-氨基-6-[3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-N-[[氧杂环戊烷-3-基]甲基]-5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物305)。

[1649] (化合物304)LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=430.3。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.7(1H,dq),1.9-2.1(1H,m),2.3(3H,s),2.6(1H,dt),3.29-3.37(2H,m),3.5(1H,dd),3.6-3.7(2H,m),3.8(1H,td),7.1(1H,dd),7.3(2H,t),7.4(1H,dd),7.8(2H,d),7.9(1H,td),8.1(1H,s),8.4(1H,d),9.0(1H,t)。

[1650] (化合物305)LCMS:m/z(ESI),$[M+H]^+$=430.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.7(1H,dq),1.9-2.1(1H,m),2.3(3H,s),2.6(1H,dt),3.37(2H,s),3.5-3.8(4H,td),7.1(1H,dd),7.3(2H,t),7.4(1H,dd),7.8(2H,d),7.9(1H,td),8.1(1H,s),8.4(1H,d),9.0(1H,t)。

[1651] 实例307:与不同腺苷受体的结合亲和力

[1652] 化合物对人类腺苷受体的不同亚型(hA1、hA2A、hA2B和hA3)的结合亲和力和特异性用细胞膜色谱结合分析来表征。

[1653] 在25℃下用hA1膜(来自珀金埃尔默(PerkinElmer))和[^3H]-8-环戊基-1,3-二丙基黄嘌呤(DPCPX)培育不同浓度下的化合物持续50min,同时在4℃下将100μL 0.5%PEI溶液添加于UNFILTER-96GF/B滤板中持续60min,随后用50ml洗涤缓冲液洗涤UNIFILTER-96GF/B滤板两次,将膜混合物转移于UNIFILTER-96GF/B滤板中,并洗涤滤板4次,之后在55℃下培育10min。最后,将40μL ULTIMAGOLD添加于每个孔中,并通过TopCount来读取CPM。

[1654] 在25℃下用hA2a膜(来自珀金埃尔默)和[^3H]-CGS21680培育不同浓度下的化合物持续90min,同时在4℃下将100μL 0.5%PEI溶液添加于UNFILTER-96GF/B滤板中持续60min,随后用50ml洗涤缓冲液洗涤UNIFILTER-96GF/B滤板两次,将膜混合物转移于UNIFILTER-96GF/B滤板中,并洗涤滤板4次,之后在55℃下培育10min。最后,将40μL ULTIMAGOLD添加于每个孔中,并通过TopCount来读取CPM。

[1655] 在27℃下用hA2b膜(来自珀金埃尔默)和[^3H]-DPCPX培育不同浓度下的化合物持续60min,并经由经0.5%BSA涂布的UNIFILTER-96GF/C板,使用细胞收集器通过快速过滤来停止结合反应。随后用冰冷洗涤缓冲液洗涤滤板三次,并在37℃下干燥120min。最后,将50μ

L闪烁混合液添加于每个孔中，并通过TopCount来读取CPM。

[1656] 在27℃下用hA3膜(来自珀金埃尔默)和[^{125}I]-AB-MECA培育不同浓度下的化合物持续60min，经由经0.5％BSA涂布的UNIFILTER-96GF/C板，使用细胞收集器通过快速过滤来停止结合反应。随后用冰冷洗涤缓冲液洗涤滤板三次，并在37℃下干燥120min。最后，将50μL闪烁混合液添加于每个孔中，并通过TopCount来读取CPM。

[1657] 示范性化合物对人类A1、A2a、A2b和A3受体的结合亲和力和特异性显示于下表3中。下表中的空框指示尚未收集到数据。

[1658] 表3:示范性化合物的结合亲和力

[1659]

化合物编号	结合亲和力（IC_{50} nM）		
	hA2a	hA2b	hA1
3	1.9	1.4	16
14	3.1		
16	3.9		15
19	10000		10000
22	3.5		
23	3.5	2.9	
24	11		
29	2.3		
34	3.7		
35	3.2		
37	1.0		
40	5.2		
41	3.3		
43	21		245
47	2.6		696
48	3.1		67
49	5.3		117
51	2.1		78
61	7.9		52
65	13	4423	30
88	2.4		17
98	9.3		10
100	8.4		685
101	2.4		5.6
104	6.2		49
115	6.9		0.9
120	3.7		156
121	2.9		116
126	1.4		78
127	3.1		68
133	2.7		271
134	5.5		216
135	2.0		161
136	1.7		182
137	3.9		195
138	2.2		17
139	5.2		66
147	5.6		108
160	3.15		333
218	9.1		475

[1660] 实例308:FLIPR^{TM}和cAMP抑制分析

[1661] 在开始实验的前一天将hADORA1/CHO(表现hA1)细胞(金斯瑞(Genscript))以1×10^4个细胞/孔涂铺于384孔聚苯乙烯培养板中。在实验当天,丢弃上清液并每孔置换成40μL染料(FLIPR钙5分析试剂盒(FLIPR calcium 5Assay Kit)),且在37℃加5%CO_2下培育板60min。随后针对FLIPR™抑制分析以不同浓度添加测试化合物。伴随化合物培育400s之后,将10μM腺苷添加于细胞中,并通过FLIPR捕获信号。

[1662] 在实验当天将hA2a/CHO、hA2b/CHO、hA3/CHO和mA2a/CHO(金斯瑞)以5×10^3个细胞/孔涂铺于384孔聚苯乙烯培养板中。在37℃,5%CO_2下将化合物与细胞一起预培育30min。随后将10μM腺苷添加到细胞中并在37℃,5%CO_2下培育30min。添加检测试剂(西斯比奥(CISBIO))并将板在室温下培育60min。通过Envision捕获信号。

[1663] 不同的过表达腺苷受体的细胞系中的示范性化合物的FLIPR™和cAMP抑制活性显示于下表4中。

[1664] 表4:示范性化合物的FLIPR和cAMP抑制活性

[1665]

化合物编号	cAMP & FLIPR IC_{50} (nM)				
	hA2a	hA2b	mA2a	hA1	hA3
1	151	10000	1061		
2	0.9	92	21	26	
3	4.5	53	5.8	159	10000
4	15	1216	43	18	
5	28	10000	219	10000	
6	87	10000	1061	8839	
7	166	3862	237	98	
8	116	10000	390	3405	
9	5.4	10000	25	1003	10000
10	17	17	41	58	10000
11	89	1013	87	4495	10000
12	36	9032	678	414	6936
13	6.1	4639	51	72	10000
14	98	768	213	10000	10000
15	39	10000	86	804	
16	5.3	336	8.3	32	
17	117	10000	132	951	
18	105	10000	116	1154	
19	15	51	8.8	22	
20	41	3597	170	6610	10000
21	98	638	73	18	
22	60	2549	132	3384	10000
23	25	880	64	281	10000
24	199	1456	641	9356	10000
25	125	10000	242	3295	10000

[1666]

化合物编号	cAMP & FLIPR IC_{50}（nM）				
	hA2a	hA2b	mA2a	hA1	hA3
26	108	10000	309	725	10000
27	60	10000	177	1769	10000
28	129	10000	160	4905	10000
29	6.8	103	60	66	10000
30	45	603	47	214	10000
31	34	164	75	35	10000
32	0.2	3.0	2.0	494	10000
33	56	10000	123	3033	10000
34	63	330	192	10000	10000
35	15	203	43	112	10000
36	180	2533	419	3010	
37	9.3	95	56	28	
38	2.4	59	5.3	61	
39	7.8	2125	3.3	32	
40	51	1353	211	10000	
41	1.6	38	13	123	
42	14	102	16	51	
43	49	159	240	10000	
44	131	2110	786	10000	
45	94	912	566	10000	
46	102	1615	125	488	
47	57	141	3259	10000	
48	19	84	256	7161	
49	138	309	413	1711	
50	33	249	85	90	
51	1.2	5.5	9.6	2500	
52	89	10000	5959	2633	
53	60	10000	529		
54	117	10000	2078	1595	
55	133	4440	1590	413	
56	28	10000	623	940	
57	41	1684	278	142	
58	19	62	81	18	
59	29	10000	66		
60	24	10000	150		
61	0.6	10000	6.0		
62	1.8	10000	28		
63	33	10000	601		
64	52	10000	10000		
65	19	10000	50		
66	107	10000	730		
67	6.4	67	25		
68	7.5	952	64		
69	15	213	20		
70	10	10000	5.2		
71	64	1941	1247	388	

[1667]

化合物编号	cAMP & FLIPR IC_{50}（nM）				
	hA2a	hA2b	mA2a	hA1	hA3
72	1.3	23	8.1	14	
73	0.4	8.1	4.2	20	
74	44	10000	1947	216	
75	6.1	10000	157	44	
76	4.2	76	22	68	
77	17	358	26		
78	44	10000	934	2731	
79	33	10000	540	597	
80	44	4174	158	1405	
81	98	10000	301	4751	
82	19	276	59		
83	2.0	547	116	132	
84	18	10000	238	1195	
85	2.5	418	36	299	
86	5.0	7834	192	539	
87	10	153	22	31	
88	61	3170	272	34	10000
89	17	5621	297		
90	4.0	781	95		
91	8.9	1419	72		
92	41	10000	216		
93	8.0	354	127		
94	3.9	76	34	2956	
95	69	78	667	10000	
96	2.5	164	7.5	136	
97	50	4885	40	482	
98	21	126	64	70	
99	5.1	200	35	171	
100	76	312	4530	10000	
101	0.1	1.4	0.4	45	
102	9.9	120	48	78	
103	38	2127	16	272	
104	7.9	32	52	4395	
105	0.1	1.8	0.8	3.5	
107	76	3494	166	341	
108	0.6	132	3.6	55	
109	13	240	20	486	
110	0.7	11	1.0	31	
111	0.5	81	6.5	2812	
112	1.3	502	18	10000	
113	0.4	68	1.0	70	
114	0.7	170	1.5	83	
115	3.2	596	12	81	
116	9.6	6022	17	61	
117	0.7	146	2.6	64	
118	3.1	6.8	1.7	35	

[1668]

化合物编号	cAMP & FLIPR IC_{50}（nM）				
	hA2a	hA2b	mA2a	hA1	hA3
119	1.1	31	4.7	41	
120	14	775	167	10000	
121	15	747	204	10000	
122	34	887	126	10000	
123	56	1306	153	10000	
124	2259	10000	10000	10000	
125	1442	10000	10000	10000	
126	1.6	77	7.0	1229	
127	1.7	99	14	2420	
128	63	10000	410	10000	
129	140	10000	944	10000	
130	295	10000	2797	10000	
131	332	10000	2698	10000	
132	13	258	65	10000	
133	5.9	554	19	10000	
134	4.3	314	77	10000	
135	2.3	182	23	9255	
136	1.8	512	27	10000	
137	1.7	464	34	10000	
138	7.1	959	70	242	
139	8.8	932	66	906	
142	10	319	73	10000	
143	1.7	162	12	180	
144	4.6	1415	61	10000	
145	32	789	205	10000	
146	8.5	256	101	10000	
147	3.8	134	15	2378	
148	0.5	99	1.1	69	
149	1.5	85	7.8	1563	
150	3.4	108	6.5	26	
151	0.8	193	12	10000	
152	5.1	369	43	10000	
153	19	592	120	10000	
154	11	1150	121	10000	
155	0.6	188	12	3655	
156	4.4	1203	41	83	
157	0.3	59	2.9		
158	1.27	167	3.46	756	
159	5.31	1640	13.17	>10000	
160	0.26	163	0.89	4862	
161	0.95	98	0.8	34	
162	0.71	147	8.12	794	
163	3.28	387	22	>10000	
164	0.94	479	12.68	>10000	
165	0.24	73	1.42	207	
166	0.24	47	1.48	358	

[1669]

化合物编号	cAMP & FLIPR IC_{50}（nM）				
	hA2a	hA2b	mA2a	hA1	hA3
167	1.2				
168	1.1				
171	1.0	228	15	589	
172	5.1				
173	5.1			6498	
174	6.9				
175	0.9				
176	11			599	
198	3.6	38	31	>10000	
199	0.7	102	1.6	34	
200-2	12	3542	169	>10000	
201-2	29	>10000	519	>10000	
202	17	1128	105	6924	
203-1	15	>10000	161	91	
204-1	49	>10000	249	294	
205	2.0	67	7.5	153	
206	5.3	707	50	2486	
207	12	774	44	5948	
208	8.9	1227	19	9537	
209	14	1260	134	>10000	
210	11	972	88	14725	
211	3.6	160	19	319	
212	34	3432	175	>10000	
213	22	2528	54	505	
214	19	1045	99	>10000	
215	12	568	9.6	891	
216	5.1	282	24	799	
217	8.5	594	8.3	4794	
218	1.5	359	28	>10000	
219	4.9	2297	220	>10000	
220	1.7	2095	42	4665	
221	1.6	1026	33	7535	
222	9.6	2774	43	>10000	
223	9.9	525	132	>10000	
224	3.2	245	27	7884	
225	32	254	177	>10000	
226	3.0	177	30	947	
227	4.4	99	24	781	
228	2.7	210	23	2023	
229	2.4	157	19	1646	
230	15			6003	
231	6.2			306	
232	0.5			1503	
233	38			1909	
234	5.3			836	
235	0.8			5183	

[1670]

化合物编号	cAMP & FLIPR IC_{50}（nM）				
	hA2a	hA2b	mA2a	hA1	hA3
236	17			>10000	
237	5.1			71	
238	0.5			401	
239	4.8			2957	
240	18	521	65	108	
241	4.0	205	27	272	
242	2.9	683	51	294	
243	7.6	181	30	92	
244	16	157	31	260	
245	3.8	247	39	87	
246	17	1101	67	44	
247	36	1999	345	1489	
248	2.9	140	18	121	
249	5.7	423	50	>10000	
250	5.0	212	31	36	
251	4.7	657	34	425	
252	2.9	821	30	260	
253	12			8170	
254	0.7			99	
255	20			6855	
256	1.8			34	
257	1.5			20	
258	8.1			2515	
259	3.7			47	
260	5.9			30	
261	0.4			158	
262	12			11647	
263	0.4			103	
264	25			84	
265	7.3			26	
266	7.6			>10000	
267	0.9			2.8	
268	0.2			6.7	
269	37			>10000	
270	7.4			300	
271-2	23			865	
272	37			338	
273	1.5			1311	
274	0.9			275	
275	6.1			39	
276	3.1			3072	
277	12			6559	
278	0.4			12	
279	1.4				
280	0.6				
281	0.3				

[1671]

化合物编号	cAMP & FLIPR IC_{50}（nM）				
	hA2a	hA2b	mA2a	hA1	hA3
282	4.5				
283	3.4				
284	0.7				
285	4.5				
286	3.2				
287-2	4.4				
288	0.6				
289	1.9				
290	5.8				
291	1.1				
292	0.4				
293	0.4				
294	0.2				
295	13				
296	0.9				
297	0.2				
298	47				
299	4.9				
300	0.8				
301	3.0				
302	2.4				
303	0.4				
304	8.2				
305	12				
306	14				