



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106117213 B

(45) 授权公告日 2022.03.18

(21) 申请号 201610474699.4

(22) 申请日 2010.10.22

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106117213 A

(43) 申请公布日 2016.11.16

(30) 优先权数据
61/254,917 2009.10.26 US
61/328,480 2010.04.27 US

(62) 分案原申请数据
201080059472.4 2010.10.22

(73) 专利权人 西格诺药品有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 洛伊·L·哈瑞斯 约翰·塞派泽
格拉茨埃拉·谢乌林
帕特里克·帕佩
布兰登·金格西·李
加里克·帕卡德 赵晶晶
帕特里克·安东尼·约基尔
黛博拉·莫特森 詹尼弗·里格斯
胡安·安东尼奥·甘博亚
玛丽·乔治·彼彻姆斯
马修·迈克尔·克雷莱茵

莫希特·阿塔尔·柯塔尔

索菲·佩兰-宁科维奇

菲利普·派伊

威廉·威-华·莱昂

简·埃尔斯纳 阿纳苏亚·乔杜里

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
有限公司 11262

代理人 郑霞

(51) Int.Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2008/051493 A2,2008.05.02
CN 102245611 A,2011.11.16
CN 1202159 A,1998.12.16
RUBEN MARTIN et al..Palladium-
Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling
Reactions Employing Dialkylbiaryl
Phosphine Ligands.《Accounts of Chemical
Research》.2008,第41卷(第11期),

审查员 吴凤意

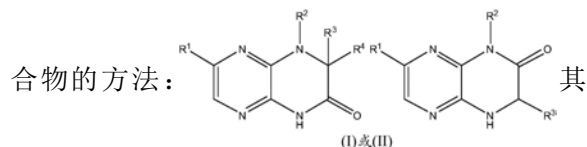
权利要求书2页 说明书74页

(54) 发明名称

杂芳基化合物及其合成和纯化方法

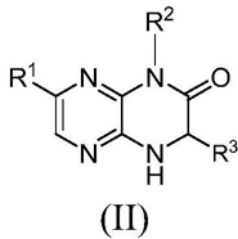
(57) 摘要

本发明提供制备具有以下结构的杂芳基化

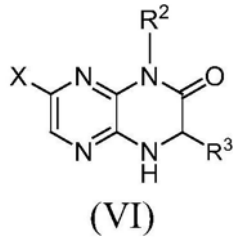


中R¹-R⁴是按本文定义的。所述杂芳基化合物用于
治疗或预防癌症、炎性疾病、免疫疾病、神经退
行性疾病、糖尿病、肥胖症、神经紊乱、老年性疾
病或心血管疾病。

1. 一种制备式 (II) 的化合物的方法:



所述方法包括在或二氯双(p-二甲基氨基苯基二叔丁基膦) 钼 (II) 存在下, 在包含异丙醇的溶剂中, 使式 (VI) 的化合物与 R^1-Y 在 70°C 下接触 1.5 小时,



其中所述接触在适于提供式 (I) 的化合物的条件下发生, 其中

- a) 当 X 是卤素时, Y 是 $B(OR^+)_2$ 或 $Sn(R^{++})_3$; 或
- b) 当 Y 是卤素或三氟甲磺酸根时, X 是 $B(OR^+)_2$ 或 $Sn(R^{++})_3$;

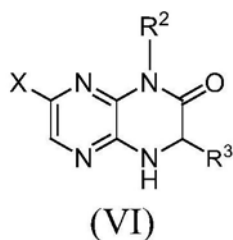
其中每个 R^+ 独立地是氢或取代或未取代的 C_{1-3} 烷基, 或每个 R^+ 与硼原子以及它们连接的原子一起形成环状硼酸酯; 和每个 R^{++} 是 C_{1-4} 烷基; 和其中:

R^1 是 6-(2-羟基丙-2-基) 吡啶-3-基;

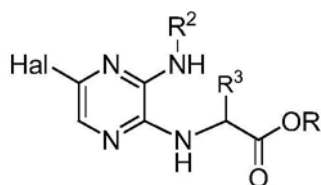
R^2 是 (反式)-4-甲氧基环己基;

R^3 是 H。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中当 X 或 Y 是卤素时, 所述卤素是 Br。
3. 如权利要求 1 所述的方法, 其中当 X 或 Y 是 $B(OR^+)_2$ 时, 所述接触在碱存在下发生。
4. 如权利要求 3 所述的方法, 其中所述碱是碳酸钠。
5. 如权利要求 3 所述的方法, 其中 $B(OR^+)_2$ 是 $B(OH)_2$ 或 $B(-OC(CH_3)_2C(CH_3)_2O-)$ 。
6. 如权利要求 1 所述的方法, 其中当 X 或 Y 是 $Sn(R^{++})_3$ 时, 所述接触任选地在碱存在下发生。
7. 如权利要求 6 所述的方法, 其中所述碱是三乙胺。
8. 如权利要求 6 所述的方法, 其中 R^{++} 是甲基或正丁基。
9. 如权利要求 1 所述的方法, 还包括制备式 (VI) 的化合物,



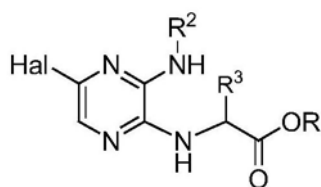
所述方法包括在碱或酸存在下, 使式 (VII) 的化合物环化,



(VII)

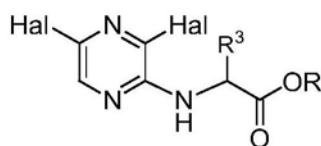
其中所述环化在适于提供式 (VI) 的化合物的条件下发生, 其中Hal是卤素, 和R是H或C₁₋₄烷基或羧酸的碱金属盐。

10. 如权利要求9所述的方法, 其中所述碱是叔丁醇钾。
11. 如权利要求9所述的方法, 其中所述酸是乙酸、TFA、HCl或磷酸。
12. 如权利要求9所述的方法, 其中Hal是卤素, 所述卤素是Br。
13. 如权利要求9所述的方法, 其中所述环化在溶剂中进行。
14. 如权利要求13所述的方法, 其中所述溶剂是甲醇或水。
15. 如权利要求9所述的方法, 还包括制备式 (VII) 的化合物,



(VII)

所述方法包括在溶剂中, 任选地在碱存在下, 使式 (VIII) 的化合物与R²-NH₂接触,



(VIII)

其中所述接触在适于提供式 (VII) 的化合物的条件下发生, 其中Hal是卤素。

16. 如权利要求15所述的方法, 其中所述溶剂是二甲亚砜或N-甲基吡咯烷酮。
17. 如权利要求15所述的方法, 其中所述碱是三乙胺或二异丙基乙基胺。
18. 如权利要求15所述的方法, 其中所述卤素是Br。

杂芳基化合物及其合成和纯化方法

[0001] 本申请是申请日为2010年10月22日,申请号为201080059472.4,名称为“杂芳基化合物的合成和纯化方法”的中国发明专利申请的分案申请。本申请要求2009年10月26日提交的美国临时申请No.61/254,917和2010年4月27日提交的美国临时申请No.61/328,480的优先权,在此引入它们的全部内容作为参考。

[0002] 1. 领域

[0003] 本发明提供总体上属于化学合成和纯化领域的方法,更具体而言,涉及某些杂芳基化合物的合成和/或纯化方法。

[0004] 2. 背景

[0005] 异常蛋白磷酸化和疾病的原因或结果之间的联系已经知道了20多年。因此,蛋白激酶已成为一组非常重要的药物靶。参见Cohen,Nature,1:309-315(2002)。各种蛋白激酶抑制剂已被用于临床治疗多种疾病,如癌症和慢性炎症性疾病,包括糖尿病和中风。参见Cohen,Eur.J.Biochem.,268:5001-5010(2001)。

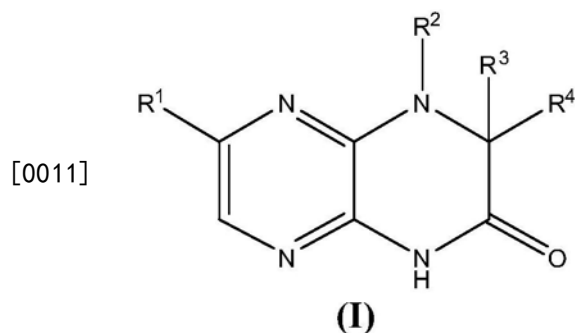
[0006] 对蛋白激酶通路的复杂性以及各种蛋白激酶和激酶通路之间的关系和相互作用的复杂性的说明突出了研发能够作为对于多种激酶或多个激酶通路具有有益活性的蛋白激酶调节剂、调控剂或抑制剂的药剂的重要性。因此,仍然需要新的激酶调节剂。

[0007] 名为mTOR的蛋白(雷帕霉素的哺乳动物靶),也被称为FRAP、RAFTI或RAP1,是2549-氨基酸Ser/Thr蛋白激酶,它已被证明是调控细胞生长和增殖的mTOR/PI3K/Akt通路中的最关键的蛋白之一。Georgakis和Younes,Expert Rev.Anticancer Ther.6(1):131-140(2006)。mTOR存在于两个复合体内,mTORC1和mTORC2。mTORC1对于雷帕霉素类似物敏感(如坦罗莫司或依维莫司),mTORC2主要对于雷帕霉素不敏感。几种mTOR抑制剂已经或正在为治疗癌症的临床试验进行评估。坦罗莫司在2007年被批准用于肾细胞癌的使用,依维莫司在2009年被批准用于肾细胞癌患者,进展为血管内皮生长因子受体抑制剂。此外,西罗莫司在1999年被批准用于预防肾移植排斥反应。这些mTORC1化合物有趣但有限的临床成功证实mTOR抑制剂在治疗癌症和移植排斥反应的有效性,以及同时具有mTORC1和mTORC2抑制活性的化合物的更大潜力。

[0008] 本申请第2部分中任何参考文献的引文或标识不被解释为认可这些参考文献可作为本申请的现有技术。

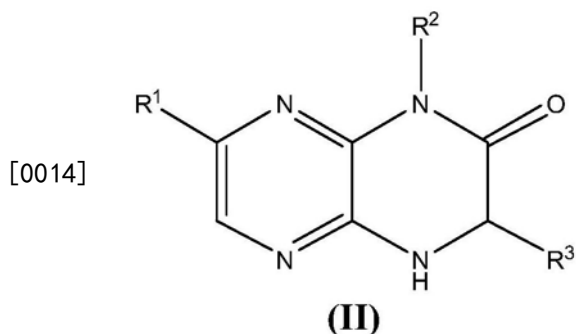
[0009] 3. 概述

[0010] 本发明提供制备下式(I)的化合物的方法:



[0012] 及其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体,其中 R^1 - R^4 是按本文定义的。

[0013] 本发明还提供制备下式 (II) 的化合物的方法:



[0015] 及其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 是按本文定义的。

[0016] 本发明还提供可以用在本发明提供的方法中的化学中间体。

[0017] 式 (I) 和 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体 (每一种在本文均称作“杂芳基化合物”) 用于治疗或预防癌症、炎症疾病、免疫疾病、神经退行性疾病、糖尿病、肥胖症、神经紊乱、老年性疾病、和心血管疾病和可通过抑制激酶通路 (例如, mTOR/PI3K/Akt 通路) 治疗或预防的疾病。

[0018] 通过结合用于举例说明非限制性实施方案的详细说明和实施例可更全面地理解本发明的各实施方案。

[0019] 4. 详细说明

[0020] 4.1 定义

[0021] “烷基”是指具有1~10个碳原子、通常1~8个碳原子或者在一些实施方案中1~6、1~4或2~6个碳原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的直链或支链非环状烃。代表性的烷基包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基和-正己基;饱和的支链烷基,包括-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。不饱和烷基的例子包括但不限于乙烯基、烯丙基、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 和 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 。当所述的烷基被称为“取代的”时,它们可以用本发明公开的例示性化合物和实施方案中的任一个或多个取代基及以下基团所取代:卤素(氯、碘、溴或氟);烷基;羟基;烷氧基;烷氧基烷基;氨基;烷基氨基;羧基;硝基;氰基;硫醇;硫醚;亚胺;酰亚胺;脘;胍;烯胺;氨基羰基;酰基氨基;磷酸根合;膦;硫代羰基;磺酰基;砜;磺胺;酮;醛;酯;脲;氨基甲酸酯;脞;羟胺;烷氧基胺;芳烷氧基胺;N-氧化物;胍;酰胍;脞;叠氮化物;异氰酸酯;异硫代氰酸酯;氰酸酯;硫代氰酸酯;氧代(=O); $\text{B}(\text{OH})_2$;或O(烷基)氨基羰基。烷基可以是取代或未取代的。

[0022] “环烷基”是指具有任选用1~3个烷基取代的单环或多个稠合环或桥连环的饱和的、部分饱和的或不饱和的3~10个碳原子的环状烷基。在一些实施方案中,环烷基具有3~8个环成员,而在其他实施方案中,环碳原子的数量为3~5、3~6或3~7个。举例来说,环烷基包括单环结构,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1-甲基环丙基、2-甲基环戊基、2-甲基环辛基等,或者多环或桥连环结构,如金刚烷基等。不饱和环烷基的例子包括环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基等。环烷基可以是取

代或未取代的。举例来说,取代的环烷基包括环己酮等。

[0023] “芳基”是指具有单环(例如,苯基)或多个稠环(例如,萘基或蒽基)的6~14个碳原子的芳香族碳环基团。在一些实施方案中,芳基在基团的环部分中含有6~14个碳原子,在其他实施方案中,在基团的环部分中含有6~12或6~10个碳原子。特定的芳基包括苯基、联苯基、萘基等。芳基可以是取代或未取代的。短语“芳基”还包括含有稠环的基团,如稠合的芳香族-脂肪族环系(例如,茚满基、四氢萘基等)。

[0024] “杂芳基”是指在杂芳香族环系中具有1~4个杂原子作为环原子的芳基环系,其中其余原子是碳原子。在一些实施方案中,杂芳基在基团的环部分中含有5~6个环原子,在其他实施方案中,在环部分中含有6~9或6~10个原子。适合的杂原子包括氧、硫和氮。在某些实施方案中,杂芳基环系是单环或双环的。非限制性例子包括但不限于以下基团,如吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡咯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基(例如,异苯并呋喃-1,3-二亚胺)、吲哚基、氮杂吲哚基(例如,吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吲唑基、苯并咪唑基(例如,1H-苯并[d]咪唑基)、咪唑并吡啶基(例如,氮杂苯并咪唑基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、吡嗪并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、异噁唑并吡啶基、硫杂萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、喹喔啉基和喹唑啉基。

[0025] “杂环基”是指1~4个环碳原子被选自O、S和N的杂原子独立地替换的芳香族(也称作杂芳基)或非芳香族环烷基。在一些实施方案中,杂环基包括3~10个环成员,而其他这类基团具有3~5、3~6或3~8个环成员。杂环基可以在任何环原子处(即,在杂环环的任何碳原子或杂原子处)与其他基团结合。杂环烷基可以是取代或未取代的。杂环基包括不饱和的、部分饱和的和饱和的环系,例如,咪唑基、咪唑啉基和咪唑烷基。短语杂环基包括稠环类,包括含有稠合芳香族和非芳香族基团的那些,例如,苯并三唑基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂芑基和苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基。该短语还包括含有杂原子的桥连的多环环系,如但不限于奎宁环基。杂环基的代表性例子包括但不限于吡丙啶基、吡丁啶基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、间二氧杂环戊烯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑烷基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡喃基(例如,四氢-2H-吡喃基)、四氢硫代吡喃基、氧硫杂环己烷基、二氧基、二噻烷基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、二氢吡啶基、二氢二噻烷基、二氢二硫酮基、高哌嗪基、奎宁环基、吲哚基、吲哚啉基、异吲哚基、氮杂吲哚基(吡咯并吡啶基)、吲唑基、吲嗪基、苯并三唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噁唑基、苯并二噻烷基、苯并氧硫杂环己烷基、苯并噻嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、吡嗪并吡啶基、咪唑并吡啶基(氮杂苯并咪唑基;例如,1H-咪唑[4,5-b]吡啶基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基)、三唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、萘啶基、蝶啶基、硫杂萘基、二氢苯并噻嗪基、二氢苯并呋喃基、二氢吲哚基、二氢苯并二氧杂芑基、四氢吲哚基、四氢吲唑基、四氢苯并咪唑基、四氢苯并三唑基、四氢吡咯并吡啶基、四氢吡嗪并吡啶基、四氢咪唑并吡啶基、四氢三唑并吡

啶基和四氢喹啉基。代表性的取代的杂环基可以是单取代的或多取代的,如但不限于用如下所述各种取代基2-、3-、4-、5-或6-取代的或者二取代的吡啶基或吗啉基。

[0026] “环烷基烷基”是指式-烷基-环烷基的基团,其中烷基和环烷基是按上面定义的。取代的环烷基烷基可以在该基团的烷基、环烷基或者烷基和环烷基部分处被取代。代表性的环烷基烷基包括但不限于环戊基甲基、环戊基乙基、环己基甲基、环己基乙基和环己基丙基。代表性的取代的环烷基烷基可以是单取代的或多取代的。

[0027] “芳烷基”是指式-烷基-芳基的基团,其中烷基和芳基是按上面定义的。取代的芳烷基可以在该基团的烷基、芳基或者烷基和芳基部分处被取代。代表性的芳烷基包括但不限于苜基和苯乙基和稠合的(环烷基芳基)烷基如4-乙基-茛满基。

[0028] “杂环基烷基”基团是指式-烷基-杂环基的基团,其中烷基和杂环基是按上面定义的。取代的杂环基烷基可以在该基团的烷基、杂环基或者烷基和杂环基部分处被取代。代表性的杂环基烷基包括但不限于4-乙基-吗啉基、4-丙基吗啉基、咪喃-2-基甲基、咪喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基、(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基、四氢咪喃-2-基甲基、四氢咪喃-2-基乙基和吡啶-2-基丙基。

[0029] “卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0030] “羟基烷基”是指用一个或多个羟基取代的上述烷基。

[0031] “烷氧基”是指-O-(烷基),其中烷基是按上面定义的。

[0032] “烷氧基烷基”是指-(烷基)-O-(烷基),其中烷基是按上面定义的。

[0033] “氨基”是指式-NH₂的基团。

[0034] “烷基氨基”是指式-NH-烷基或-N(烷基)₂的基团,其中每个烷基独立地是按上面定义的。

[0035] “羧基”是指式-C(O)OH的基团。

[0036] “氨基羰基”是指式-C(O)N(R[#])₂、-C(O)NH(R[#])或-C(O)NH₂的基团,其每个R[#]独立地是取代或未取代的本文定义的烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基或杂环基。

[0037] “酰基氨基”是指式-NHC(O)(R[#])或-N(烷基)C(O)(R[#])的基团,其中每个烷基和R[#]独立地是按上面定义的。

[0038] “烷基磺酰基氨基”是指式-NHSO₂(R[#])或-N(烷基)SO₂(R[#])的基团,其中每个烷基和R[#]是按上面定义的。

[0039] “脲”基团是指式-N(烷基)C(O)N(R[#])₂、-N(烷基)C(O)NH(R[#])、-N(烷基)C(O)NH₂、-NHC(O)N(R[#])₂、-NHC(O)NH(R[#])或-NH(CO)NHR[#]的基团,其中每个烷基和R[#]独立地是按上面定义的。

[0040] 当除了烷基之外的本发明所述的基团被称为“取代的”时,它们可用一个或多个任何适宜的取代基取代。取代基的例子为本发明公开的例示性化合物和实施方案的化合物中的那些取代基以及卤素(例如,氯、碘、溴或氟);烷基;羟基;烷氧基;烷氧基烷基;氨基;烷基氨基;羧基;硝基;氰基;硫醇;硫醚;亚胺;亚酰胺;脘;胍;烯胺;氨基羰基;酰基氨基;磷酸根合;膦;硫代羰基;磺酰基;砜;磺胺;酮;醛;酯;脲;氨基甲酸酯;脞;羟胺;烷氧基胺;芳烷基胺;N-氧化物;肼;酰肼;脞;叠氮化物;异氰酸酯;异硫代氰酸酯;氰酸酯;硫代氰酸酯;氧代(=O);B(OH)₂;O(烷基)氨基羰基;环烷基,可为单环或者稠合或非稠合多环(例如,环丙基、环丁基、环戊基或环己基);或杂环基,可为单环或者稠合或非稠合多环(例如,吡咯烷

基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或噻嗪基)；单环或者稠合或非稠合多环芳基或杂芳基(例如，苯基、萘基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃)芳氧基；芳烷氧基；杂环氧基；和杂环基烷氧基。

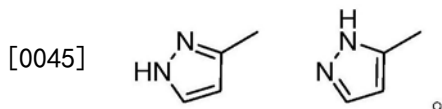
[0041] 当在本文使用时，术语“药学上可接受的盐”指由药学上可接受的无毒酸或碱(包括无机酸和碱及有机酸和碱)制备的盐。杂芳基化合物的适用的药学上可接受的碱加成盐包括但不限于由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制备的金属盐，或由赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯代普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、甲葡胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因制备的有机盐。适用的无毒酸包括但不限于无机酸和有机酸，例如乙酸、藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、氢氯酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸和对甲苯磺酸。具体的无毒酸包括氢氯酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和甲磺酸。因而具体的盐的例子包括盐酸盐和甲磺酸盐。其他是本领域中公知的，参见例如，Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing, Easton PA (1990) 或 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第19版, Mack Publishing, Easton PA (1995)。

[0042] 当在本文中使用时，除非另外指明，术语“立体异构体”或“立体异构体纯”指杂芳基化合物的一种立体异构体并且基本上不含有该化合物的其他立体异构体。例如，具有一个手性中心的立体异构体纯化合物基本上没有该化合物的相对对映体。具有两个手性中心的立体异构体纯化合物基本上没有该化合物的其他非对映体。典型的立体异构体纯的化合物包括大于约80重量%的该化合物的一种立体异构体和少于约20重量%的该化合物的其他立体异构体，大于约90重量%的该化合物的一种立体异构体和少于约10重量%的该化合物的其他立体异构体，大于约95重量%的该化合物的一种立体异构体和少于约5重量%的该化合物的其他立体异构体，大于约97重量%的该化合物的一种立体异构体和少于约3重量%的该化合物的其他立体异构体。杂芳基化合物可以具有手性中心并可作为外消旋体、单独的对映体或非对映体或其混合物存在。本发明公开的实施方案包含所有的异构体形式，包括其混合物。本发明公开的实施方案包含立体异构体纯形式的杂芳基化合物的用途，以及那些形式的混合物的用途。例如，包含等量或不等量的特定杂芳基化合物的对映体的混合物可用于本发明公开的方法和组合物中。这些异构体可通过标准技术(例如手性柱或手性拆分试剂)不对称合成或拆分。参见例如 Jacques, J. 等的 Enantiomers, Racemates and Resolution (Wiley-Interscience, New York, 1981)、Wilen, S.H. 等的 Tetrahedron 33:2725 (1977)、Elie, E.L. 的 Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962) 和 Wilen, S.H. 的 Tables of Resolving Agents and Optical Resolution, 第268页 (E.L. Elie, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。

[0043] 还应该指出杂芳基化合物可以包括E和Z异构体或其混合物，以及顺式和反式异构体或其混合物。在某些实施方案中，杂芳基化合物分离为E或Z异构体。在其他实施方案中，杂芳基化合物为E和Z异构体的混合物。

[0044] “互变异构体”是指相互平衡的化合物异构形式。异构形式的浓度取决于该化合物存在的不同环境，并且可能因例如化合物是固体或在有机或水溶液中而不同。例如，在水溶

液中,吡唑可能会出现以下异构形式,称为彼此的互变异构体:



[0046] 本领域技术人员容易理解的是,各种官能团和其他结构可能会表现出互变异构形式,并且式(I)和式(II)的化合物的所有互变异构体均在本发明的范围内。

[0047] 还应该指出,杂环化合物可以在一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用放射性同位素进行放射标记,例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)、硫-35(^{35}S)或碳-14(^{14}C),或者可以是同位素富集的,例如用氘(^2H)、碳-13(^{13}C)或氮-15(^{15}N)。当在本文使用时,“同位素异构体”是同位素富集的化合物。术语“同位素富集的”是指具有原子的天然同位素组成之外的同位素组成的该原子。“同位素富集的”也可以指含有具有原子的天然同位素组成之外的同位素组成的至少一个原子的化合物。术语“同位素组成”是指对于给定原子各同位素的存在量。放射标记的和同位素富集的化合物用作治疗剂,例如,癌症和炎症治疗剂,科研试剂,例如,结合实验试剂,和诊断试剂,例如,体内成像剂。本文描述的杂芳基化合物的所有同位素变体,不论是否具有放射性,都意图由本文提供的实施方案的范围涵盖。在一些实施方案中,提供杂芳基化合物的同位素异构体,例如,同位素异构体是氘、碳-13或氮-15富集的杂芳基化合物。

[0048] 当在本文使用时,“治疗”是指疾病或紊乱、与紊乱或疾病相关症状的全部或部分减轻,或者减缓或停止疾病或紊乱、与紊乱或疾病相关症状的进一步发展或恶化。

[0049] 当在本文使用时,“预防”是指在发展有疾病或紊乱危险的患者中预防疾病或紊乱、与紊乱或疾病相关症状的发作、复发或者蔓延。

[0050] 针对杂芳基化合物的术语“有效量”在一个实施方案中可以指在发展有本发明公开的疾病或紊乱危险的受试者中能够使与紊乱或疾病相关症状的全部或部分减轻,或者减缓或停止这些症状的进一步发展或恶化的量,或者在其他实施方案中能够防止或预防疾病或紊乱的量,如癌症、炎症性疾病、免疫性疾病、神经退行性疾病、糖尿病、肥胖症、神经紊乱、老年性疾病、或心血管疾病和可通过抑制激酶通路(例如,mTOR/PI3K/Akt通路)治疗或预防的疾病。在一个实施方案中,杂芳基化合物的有效量是抑制细胞中的激酶的量,例如,体外或体内。在一个实施方案中,所述激酶是mTOR、DNA-PK、PI3K或其组合。在一些实施方案中,与未治疗细胞中的激酶活性相比,杂芳基化合物的有效量抑制细胞中的激酶活性10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或99%。杂芳基化合物的有效量,例如在药物组合中,可以是表现出预期效果的水平;例如,在对于口服和胃肠外给予的单位剂量中,约0.005mg/kg受试者体重至约10mg/kg受试者体重。对于本领域技术人员显而易见的是,可以预料,本文公开的杂芳基化合物的有效量可以随着正在接受治疗的适应症而不同,例如,相对于用于治疗患有或处于不同紊乱的风险的患者(例如,癌症或代谢紊乱)的化合物有效量,杂芳基化合物的有效量可能对于治疗患有或处于炎症性疾病风险的患者而不同。

[0051] 术语“患者”包括动物,包括但不限于牛、猴、马、羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、小鼠、大鼠、兔或豚鼠,在一个实施方案,是哺乳动物,在另一个实施方案中,是人。

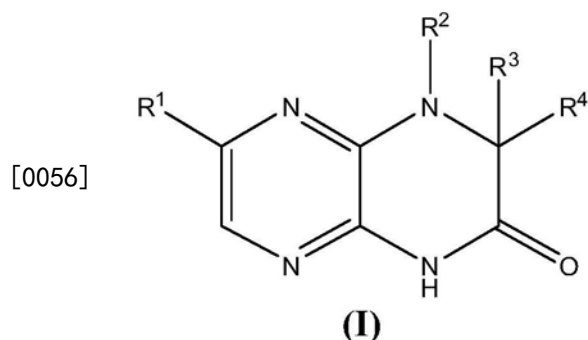
[0052] 术语“癌症”是指各种恶性肿瘤中的任一种,其特征是可以侵入周围组织并转移到新的身体部位的细胞的增殖。良性和恶性肿瘤按它们被发现的组织类型而分类。例如,纤

纤维瘤是纤维结缔组织的肿瘤，黑色素瘤是色素(黑色素)细胞的异常生长。来自上皮组织(例如，皮肤、支气管和胃)的恶性肿瘤被称为癌。在乳腺、前列腺癌和结肠中发现的上皮腺体组织的恶性肿瘤被称为腺癌。结缔组织(例如，肌肉、软骨、淋巴组织和骨)的恶性生长被称为肉瘤。淋巴瘤和白血病是白血细胞中产生的恶性肿瘤。通过转移过程，迁移到身体其他区域的肿瘤细胞在远离初始外观肿瘤的地点产生肿瘤。骨组织是恶性肿瘤转移的最被看好的地点，在所有癌症病例中占约30%。在恶性肿瘤中，肺癌、乳腺癌、前列腺癌等特别可能转移至骨。

[0053] 在肿瘤、癌症、肿瘤生长或肿瘤细胞生长的语境中，抑制可以通过原发性或继发性肿瘤的延迟出现、原发性或继发性肿瘤的放慢发展、原发性或继发性肿瘤的减少发生、疾病的二次影响的延缓或减少严重性、受抑制的肿瘤生长和肿瘤的回归来评定。在极端情况下，完全抑制在本文中是称作预防或化学预防。在此背景下，术语“预防”包括防止临床明显的肿瘤发病或防止在有风险的个体中预临床明显的肿瘤阶段的发病。该定义还意图包括防止转化成恶性细胞或抑制或逆转癌前病变细胞进展成恶性细胞。这包括对发展肿瘤风险的患者进行预防性治疗。

[0054] 4.2杂芳基化合物的合成

[0055] 本发明提供制备下式(I)的化合物的方法：



[0057] 及其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体，其中：

[0058] R¹是取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基或者取代或未取代的杂环基烷基；

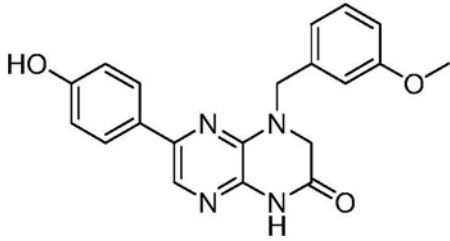
[0059] R²是H、取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的芳烷基或者取代或未取代的环烷基烷基；

[0060] R³和R⁴每一个独立地是H、取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的环烷基烷基，或R³和R⁴与它们连接的原子一起形成取代或未取代的环烷基或者取代或未取代的杂环基；

[0061] 或者R²和R³和R⁴之一与它们连接的原子一起形成取代或未取代的杂环基；

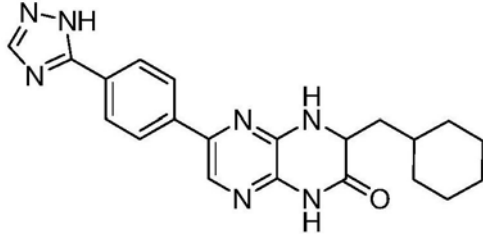
[0062] 条件是所述化合物不是下示的化合物，即：

[0063]



[0064] 6-(4-羟基苯基)-4-(3-甲氧基苄基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

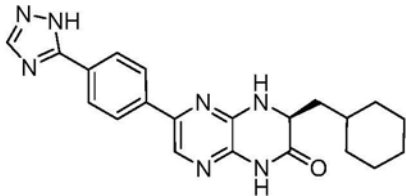
[0065]



[0066] 6-(4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-3-(环己基甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0067] 或,

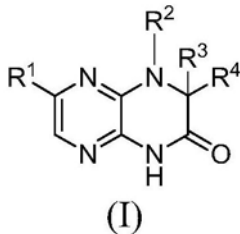
[0068]



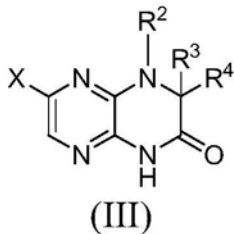
[0069] (R)-6-(4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-3-(环己基甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。

[0070] 本发明提供制备式(I)的化合物的方法,

[0071]

[0072] 所述方法包括在钯催化剂存在下,在溶剂中,使式(III)的化合物与R¹-Y接触,

[0073]

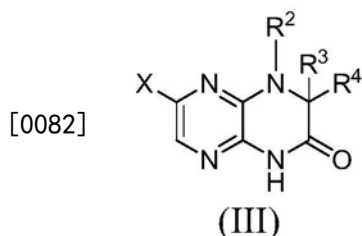
[0074] 其中所述接触在适于提供式(I)的化合物的条件下发生,其中R¹、R²、R³和R⁴是按本文定义的,和[0075] X是卤素、B(OR⁺)₂或Sn(R⁺)₃;[0076] Y是卤素、三氟甲磺酸根、B(OR⁺)₂或Sn(R⁺)₃;其中[0077] a) 当X是卤素(例如Br、Cl或I)时,Y是B(OR⁺)₂或Sn(R⁺)₃;或

[0078] b) 当Y是卤素(例如Br、Cl或I)或三氟甲磺酸根时,X是 $B(OR^+)_2$ 或 $Sn(R^{++})_3$;

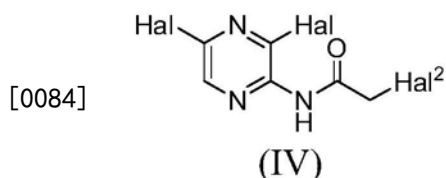
[0079] 其中每个 R^+ 独立地是氢或取代或未取代的 C_{1-3} 烷基,或每个 R^+ 与硼原子以及它们连接的原子一起形成环状硼酸酯;和 R^{++} 是 C_{1-4} 烷基。

[0080] 通常,溶剂是二甲基甲酰胺、异丙醇、二噁烷、甲苯、二甲基乙酰胺、四氢呋喃、乙腈、乙酸异丙酯、二甲亚砜、丙酮、甲醇、甲基叔丁基醚或其组合,有或没有水,钯催化剂是二氯[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]钯(II)二氯-甲烷)、钯(dba)₂/三-o-甲苯基膦、二氯[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]钯、二氯双(p-二甲基氨基苯基二叔丁基膦)钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)或乙酸钯(II)/4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨。在一些实施方案中,当X或Y是卤素时,卤素是Br。在一些实施方案中,当X或Y是 $B(OR^+)_2$ 时,接触在碱存在下发生,如碳酸钠、三乙胺、二异丙基乙基胺、哌啶、吡啶、碳酸铯、碳酸钾、磷酸钾或氢氧化钠。在一些这样的实施方案中, $B(OR^+)_2$ 是 $B(OH)_2$ 或 $B(-OC(CH_3)_2C(CH_3)_2O-)$ 。在其他实施方案中,当X或Y是 $Sn(R^{++})_3$ 时,接触任选地在碱存在下发生,如三乙胺、碳酸钠、二异丙基乙基胺、哌啶、吡啶、碳酸铯、碳酸钾、磷酸钾或氢氧化钠。在一些这样的实施方案中, R^{++} 是甲基或正丁基。

[0081] 本发明还提供制备式(III)的化合物的方法,

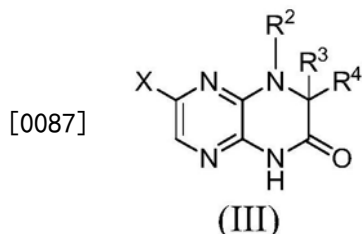


[0083] 所述方法包括在诸如三乙胺或二异丙基乙基胺等碱存在下,在诸如乙腈或四氢呋喃等溶剂中,使式(IV)的化合物与 R^2-NH_2 接触,

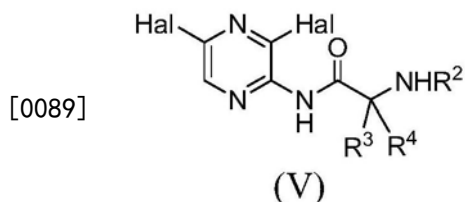


[0085] 其中所述接触在适于提供式(III)的化合物的条件下发生,其中 R^2 是按本文定义的, R^3 和 R^4 是H,X是卤素如Br,Hal是卤素如Br,和 Hal^2 是Br或I。

[0086] 本发明还提供制备式(III)的化合物的方法,



[0088] 所述方法包括在诸如乙酸钯(II)等钯催化剂、诸如4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨等配体和诸如碳酸氢钠等碱存在下,在诸如乙腈等溶剂中,使式(V)的化合物环化,

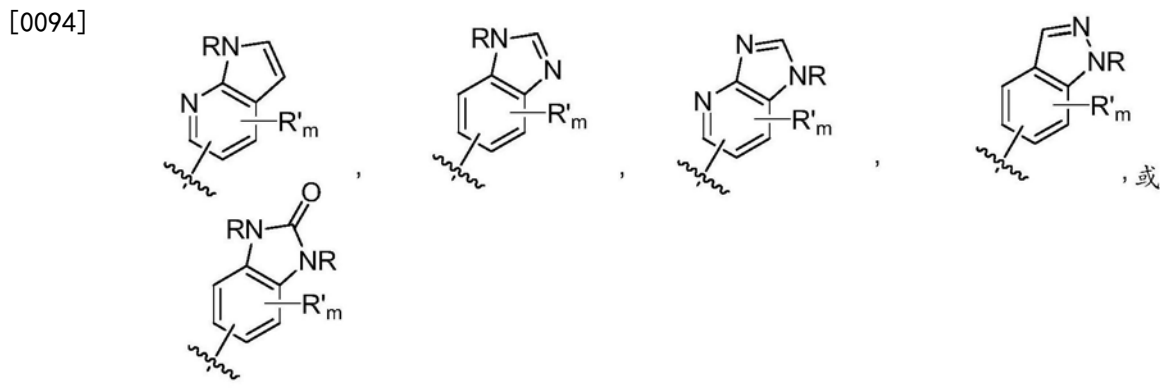
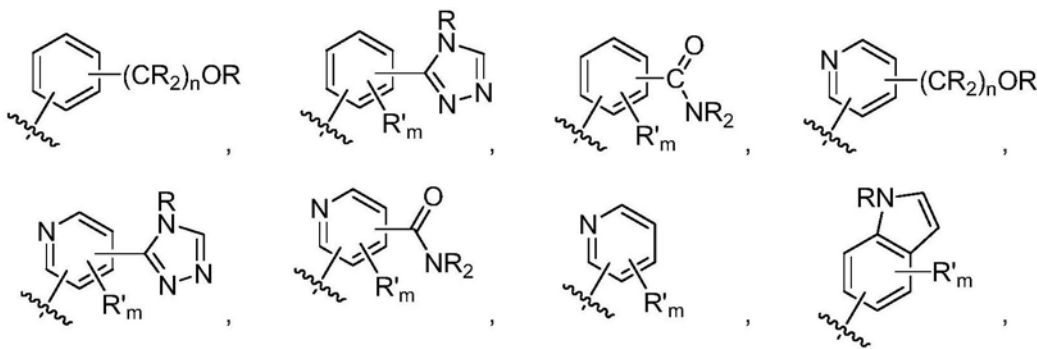


[0090] 其中所述环化在适于提供式 (III) 的化合物的条件下发生, 其中R²是按本文定义的, R³和R⁴是按本文定义的, X是卤素如Br, 和Hal是卤素如Br。

[0091] 在某些实施方案中, 本发明提供的是式 (III)、式 (IV) 和式 (V) 的化合物的盐 (包括药学上可接受的盐)、溶剂化物和水合物。

[0092] 在式 (I) 的化合物的一些实施方案中, R¹是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。在一个实施方案中, R¹是苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、吲哚基、吲唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡唑基, 每一个任选地被取代。在一些实施方案中, R¹是用独立地选自以下的一个或多个取代基取代的苯基: 取代或未取代的C₁₋₈烷基 (例如, 甲基)、取代或未取代的杂环基 (例如, 取代或未取代的三唑基或吡唑基)、卤素 (例如, 氟)、氨基羰基、氰基、羟基烷基 (例如, 羟基丙基) 和羟基。在其他实施方案中, R¹是用独立地选自以下的一个或多个取代基取代的吡啶基: 取代或未取代的C₁₋₈烷基、取代或未取代的杂环基 (例如, 取代或未取代的三唑基)、卤素、氨基羰基、氰基、羟基烷基、-OR和-NR₂, 其中每个R独立地是H或者取代或未取代的C₁₋₄烷基。在其他实施方案中, R¹是1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基, 每一个任选地用独立地选自以下的一个或多个取代基取代: 取代或未取代的C₁₋₈烷基和-NR₂, 其中每个R独立地是H或者取代或未取代的C₁₋₄烷基。

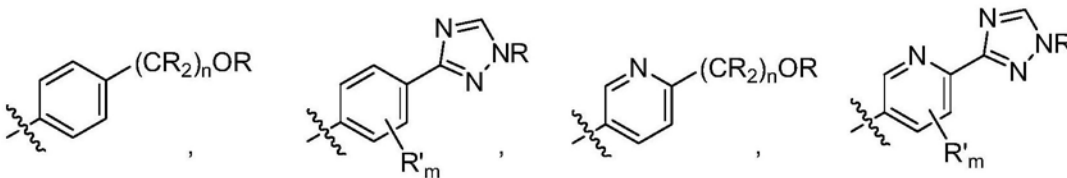
[0093] 在式 (I) 的化合物的一些实施方案中, R¹是



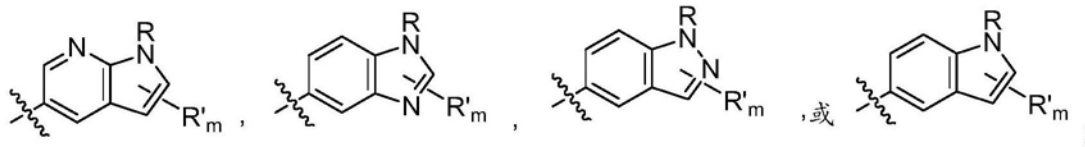
[0095] 其中R每一个独立地是H或者取代或未取代的C₁₋₄烷基 (例如, 甲基); R' 每一个独立

地是取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、卤素(例如,氟)、氰基、-OR或 $-NR_2$;m是0-3;和n是0-3。本领域技术人员应理解,任一个取代基 R' 可以与稠环系中的任何环的任何适合原子连接。本领域技术人员还应理解, R^1 的连接键(由两断的波浪线表示)可以与稠环系中的任何环的任何原子连接。

[0096] 在式(I)的化合物的一些实施方案中, R^1 是



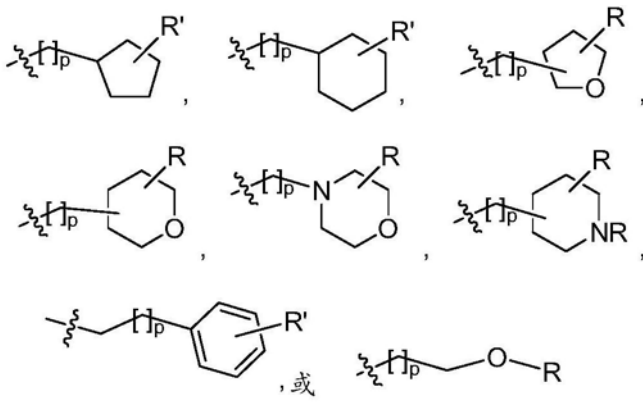
[0097]



[0098] 其中R每一个独立地是H或者取代或未取代的 C_{1-4} 烷基; R' 每一个独立地是取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、卤素、氰基、-OR或 $-NR_2$;m是0-3;和n是0-3。

[0099] 在式(I)的化合物的一些实施方案中, R^2 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基-杂环基、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基-芳基或者取代或未取代的 C_{1-4} 烷基-环烷基。例如, R^2 是H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、(C_{1-4} 烷基)-苯基、(C_{1-4} 烷基)-环丙基、(C_{1-4} 烷基)-环丁基、(C_{1-4} 烷基)-环戊基、(C_{1-4} 烷基)-环己基、(C_{1-4} 烷基)-吡咯烷基、(C_{1-4} 烷基)-哌啶基、(C_{1-4} 烷基)-哌啶基、(C_{1-4} 烷基)-吗啉基、(C_{1-4} 烷基)-四氢呋喃基或(C_{1-4} 烷基)-四氢吡喃基,每一个是任选取代的。

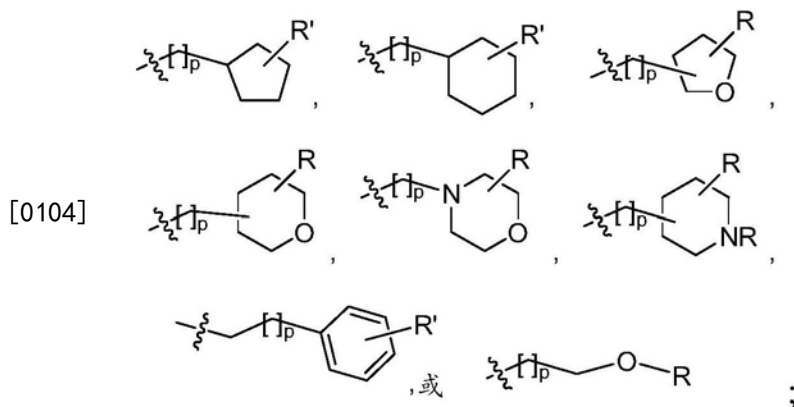
[0100] 在其他实施方案中, R^2 是H、 C_{1-4} 烷基、(C_{1-4} 烷基)(OR)、



[0101]

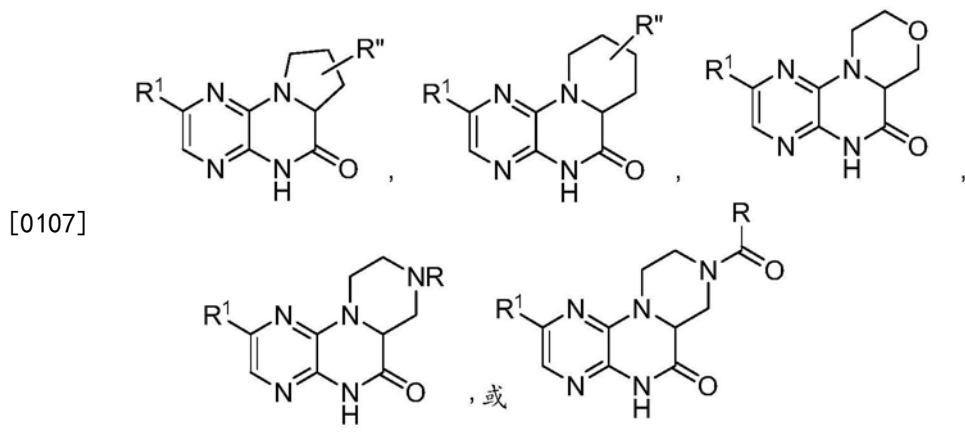
[0102] 其中R每一个独立地是H或者取代或未取代的 C_{1-4} 烷基(例如,甲基); R' 每一个独立地是H、-OR、氰基或者取代或未取代的 C_{1-4} 烷基(例如,甲基);和p是0-3。

[0103] 在一些这样的实施方案中, R^2 是H、 C_{1-4} 烷基、(C_{1-4} 烷基)(OR)、



[0105] 其中R每一个独立地是H或者取代或未取代的 C_{1-2} 烷基;R' 每一个独立地是H、-OR、氰基或者取代或未取代的 C_{1-2} 烷基;和p是0-1。

[0106] 在式(I)的化合物的一些其他实施方案中, R^2 和 R^3 和 R^4 之一与它们连接的原子一起形成取代或未取代的杂环基。例如,在一些实施方案中,式(I)的化合物是



[0108] 其中R每一个独立地是H或者取代或未取代的 C_{1-4} 烷基;R'' 是H、OR或者取代或未取代的 C_{1-4} 烷基;和 R^1 是按本文定义的。

[0109] 在式(I)的化合物的一些实施方案中, R^3 和 R^4 都是H。在其他实施方案中, R^3 和 R^4 之一是H和另一个是H之外的。在其他实施方案中, R^3 和 R^4 之一是 C_{1-4} 烷基(例如,甲基)和另一个是H。在其他实施方案中, R^3 和 R^4 都是 C_{1-4} 烷基(例如,甲基)。

[0110] 在上述一些这样的实施方案中, R^1 是取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。例如, R^1 是苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、吲哚基、吲唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡唑基,每一个任选地被取代。在一些实施方案中, R^1 是用独立地选自以下的一个或多个取代基取代的苯基:取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的杂环基、卤素、氨基羰基、氰基、羟基烷基和羟基。在其他实施方案中, R^1 是用独立地选自以下的一个或多个取代基取代的吡啶基:氰基、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的杂环基、羟基烷基、卤素、氨基羰基、-OR和-NR₂,其中每个R独立地是H或者取代或未取代的 C_{1-4} 烷基。在其他实施方案中, R^1 是1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基,任选地用独立地选自以下的一个或多个取代基取代:取代或未取代的 C_{1-8} 烷基和-NR₂,其中R独立地是H或者取代或未取代的 C_{1-4} 烷基。

- [0111] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有本文所述的R¹基团和本文所述的R²基团。
- [0112] 在式(I)的化合物的一些实施方案中,浓度为10 μ M的化合物抑制mTOR、DNA-PK或PI3K或其组合至少约50%。式(I)的化合物在任何适合的分析体系中都可表明是上述激酶的抑制剂,如实施例中所述的那些。
- [0113] 在式(I)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是
- [0114] 6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0115] 6-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0116] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0117] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0118] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0119] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((反式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0120] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0121] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((反式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0122] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(顺式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0123] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((顺式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0124] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0125] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0126] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(反式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0127] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((顺式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0128] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(顺式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0129] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0130] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-异丙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

- [0131] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(顺式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0132] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(顺式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0133] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0134] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0135] 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-乙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0136] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(反式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0137] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0138] 6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-异丙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0139] 4-乙基-6-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0140] 6-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0141] 6-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(顺式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0142] 6-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0143] 4-(2-甲氧基乙基)-6-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0144] 6-(3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0145] 5-(8-(2-甲氧基乙基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶甲酰胺;
- [0146] 3-(6-氧代-8-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯甲酰胺;
- [0147] 3-(6-氧代-8-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)苄腈;
- [0148] 5-(8-(反式-4-甲氧基环己基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶甲酰胺;
- [0149] 6-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0150] 6-(1H-吡啶-6-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]

吡嗪-2(1H)-酮;

[0151] 4-((1R,3S)-3-甲氧基环戊基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0152] 4-((1S,3R)-3-甲氧基环戊基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0153] 4-((1R,3R)-3-甲氧基环戊基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0154] 4-((1S,3S)-3-甲氧基环戊基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0155] 4-乙基-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0156] 6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0157] 6-(1H-吡咯-6-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0158] 6-(1H-吡咯-5-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0159] 4-(((1R,3S)-3-甲氧基环戊基)甲基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0160] 4-(((1S,3R)-3-甲氧基环戊基)甲基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0161] 6-(3-氟-2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0162] 6-(3-氟-2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0163] 3,3-二甲基-6-(4-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0164] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((1R,3S)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0165] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((1S,3R)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0166] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(((1S,3S)-3-甲氧基环戊基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0167] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(((1R,3R)-3-甲氧基环戊基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0168] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((1S,3S)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0169] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((1R,3R)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

- [0170] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(((1R,3S)-3-甲氧基环戊基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0171] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(((1S,3R)-3-甲氧基环戊基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0172] 6-(3-氟-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0173] 6-(3-氟-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0174] 7'-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1'-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1'H-螺[环戊烷-1,2'-吡嗪并[2,3-b]吡嗪]-3'(4'H)-酮;
- [0175] 7'-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1'-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1'H-螺[环丁烷-1,2'-吡嗪并[2,3-b]吡嗪]-3'(4'H)-酮;
- [0176] 4-(环丙基甲基)-6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0177] 7'-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1'H-螺[环戊烷-1,2'-吡嗪并[2,3-b]吡嗪]-3'(4'H)-酮;
- [0178] 7'-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1'H-螺[环丁烷-1,2'-吡嗪并[2,3-b]吡嗪]-3'(4'H)-酮;
- [0179] 7'-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1'H-螺[环丙烷-1,2'-吡嗪并[2,3-b]吡嗪]-3'(4'H)-酮;
- [0180] (R)-6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((四氢呋喃-2-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0181] (S)-6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((四氢呋喃-2-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0182] 6-(1H-吡啶-5-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0183] 4-(6-氧代-8-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯甲酰胺;
- [0184] 4-(2-甲氧基乙基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0185] 4-乙基-3,3-二甲基-6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0186] 6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0187] 3,3-二甲基-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0188] (R)-6-(6-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0189] 3,3-二甲基-6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-

- 基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0190] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0191] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基吡啶-3-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0192] 3,3-二甲基-6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0193] 3,3-二甲基-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0194] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)-2-甲基吡啶-3-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0195] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)-2-甲基吡啶-3-基)-4-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0196] (S)-6-(6-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0197] 3,3-二甲基-6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0198] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,3-二甲基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0199] 6-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0200] 6-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-4-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0201] 4-(顺式-4-甲氧基环己基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0202] 4-(反式-4-甲氧基环己基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0203] 6-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0204] 4-(2-甲氧基乙基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0205] 9-(6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-吡啶基)-6,11,4a-三氢吗啉基[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮;
- [0206] 6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0207] 5-(8-(顺式-4-甲氧基环己基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-6-甲基吡啶甲腈;
- [0208] 6-(6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

- [0209] 9-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)-3-(2-甲氧基acetyl)-6,11,4a-三氢哌嗪并[1,2-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮;
- [0210] 9-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)-6,11,4a-三氢哌嗪并[1,2-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮;
- [0211] 9-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)-3-(2-甲氧基乙基)-6,11,4a-三氢哌嗪并[1,2-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮;
- [0212] 4-(环戊基甲基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0213] 9-(6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基-3-吡啶基)-6,11,4a-三氢吗啉基[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮;
- [0214] 4-(反式-4-羟基环己基)-6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0215] 4-(顺式-4-羟基环己基)-6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0216] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((四氢呋喃-3-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0217] 4-(环戊基甲基)-6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0218] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-新戊基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0219] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-异丁基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0220] 3-甲基-6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0221] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(哌啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0222] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-3-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0223] 8-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)(3aS,2R)-2-甲氧基-5,10,3a-三氢吡嗪并[2,3-b]吡咯烷并[1,2-e]吡嗪-4-酮;
- [0224] 8-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)(2R,3aR)-2-甲氧基-5,10,3a-三氢吡嗪并[2,3-b]吡咯烷并[1,2-e]吡嗪-4-酮;
- [0225] 8-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)(2S,3aR)-2-甲氧基-5,10,3a-三氢吡嗪并[2,3-b]吡咯烷并[1,2-e]吡嗪-4-酮;
- [0226] 8-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)(2S,3aS)-2-甲氧基-5,10,3a-三氢吡嗪并[2,3-b]吡咯烷并[1,2-e]吡嗪-4-酮;
- [0227] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0228] (S)-6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((四氢呋喃-2-基)甲基)-3,4-二氢吡

嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0229] (R)-6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((四氢呋喃-2-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0230] 6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0231] 9-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)-3-甲基-6,11,4a-三氢哌嗪并[1,2-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮;

[0232] 9-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6,11,4a-三氢吗啉基[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮;

[0233] 9-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)-6,11,4a-三氢哌啶并[1,2-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮;

[0234] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0235] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(顺式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0236] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(2-吗啉基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0237] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-苯乙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0238] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0239] 4-(环己基甲基)-6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0240] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0241] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0242] (R)-6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(四氢呋喃-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0243] (S)-6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(四氢呋喃-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0244] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-苯基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0245] (S)-6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0246] 9-[6-(1-羟基-异丙基)-3-吡啶基]-6,11,4a-三氢吗啉基[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮;

[0247] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0248] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0249] 6-(2-氨基-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑并1-5-基)-4-(3-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0250] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(3-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0251] 9-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)-6,11,4a-三氢吗啉基[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮;

[0252] 6-(4-甲基-2-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑并1-6-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0253] 8-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基苯基)-5,10,3a-三氢吡嗪并[2,3-b]吡咯烷并[1,2-e]吡嗪-4-酮;

[0254] 6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-乙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0255] 6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0256] 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0257] 6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0258] 6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(3-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

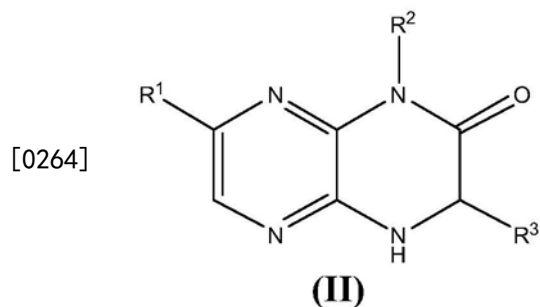
[0259] 6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0260] 6-(4-甲基-1H-苯并[d]咪唑并1-6-基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0261] 6-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;或

[0262] 6-(4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。

[0263] 本发明还提供制备下式(II)的化合物的方法:



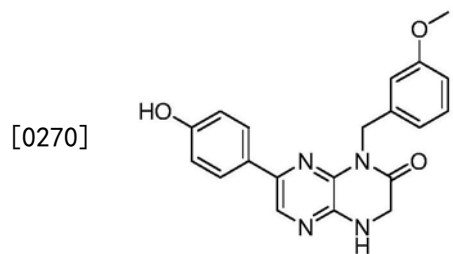
[0265] 及其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体,其中:

[0266] R^1 是取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基或者取代或未取代的杂环基烷基；

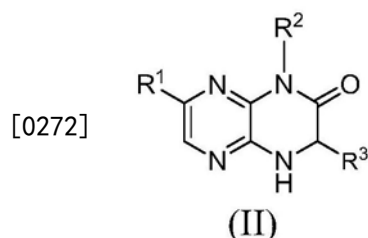
[0267] R^2 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的芳烷基或者取代或未取代的环烷基烷基；

[0268] R^3 是H、或取代或未取代的 C_{1-8} 烷基；

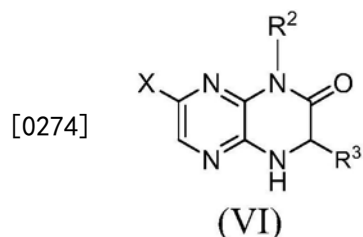
[0269] 条件是式(II)的化合物不是下示的7-(4-羟基苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮：



[0271] 本发明还提供制备式(II)的化合物的方法，



[0273] 所述方法包括在钯催化剂存在下，在溶剂中，使式(VI)的化合物与 R^1-Y 接触，



[0275] 其中所述接触在适于提供式(I)的化合物的条件下发生，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 是按本文定义的，和

[0276] a) 当X是卤素(例如Br、Cl或I)时，Y是 $B(OR^+)_2$ 或 $Sn(R^{++})_3$ ；或

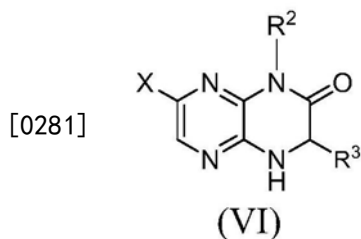
[0277] b) 当Y是卤素(例如Br、Cl或I)或三氟甲磺酸根时，X是 $B(OR^+)_2$ 或 $Sn(R^{++})_3$ ；

[0278] 其中每个 R^+ 独立地是氢或取代或未取代的 C_{1-3} 烷基，或每个 R^+ 与硼原子以及它们连接的原子一起形成环状硼酸酯；和每个 R^{++} 是 C_{1-3} 烷基。

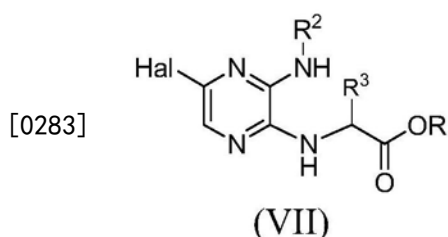
[0279] 通常，溶剂是二甲基甲酰胺、异丙醇、二噁烷、甲苯、二甲基乙酰胺、四氢呋喃、乙腈、乙酸异丙酯、二甲亚砜、丙酮、甲醇、甲基叔丁基醚或其组合，有或没有水，钯催化剂是二氯[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]钯(II)二氯-甲烷)、钯(dba)₂/三-o-甲苯基膦、二氯[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]钯、二氯双(p-二甲氨基苯基二叔丁基膦)钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯(2-二苯基膦基乙基三甲基-铵)钯或乙酸钯(II)/4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨。在一些实施方案中，当X或Y是卤素时，卤素是Br。在一些实施方案中，当X或Y是 $B(OR^+)_2$ 时，接触在碱存在下发生，如碳酸钠、三乙胺、二异丙基乙基胺、哌啶、吡啶、碳酸铯、碳酸钾、磷酸钾或氢氧化钠。在一些这样的实施方案中， $B(OR^+)_2$ 是 $B(OH)_2$ 或 $B(-OC$

$(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}^-$ 。在其他实施方案中,当X或Y是 $\text{Sn}(\text{R}^{++})_3$ 时,接触任选地在碱存在下发生,如三乙胺、碳酸钠、二异丙基乙基胺、哌啶、吡啶、碳酸铯、碳酸钾、磷酸钾或氢氧化钠。在一些这样的实施方案中, R^{++} 是甲基或正丁基。

[0280] 本发明还提供制备式(VI)的化合物的方法,

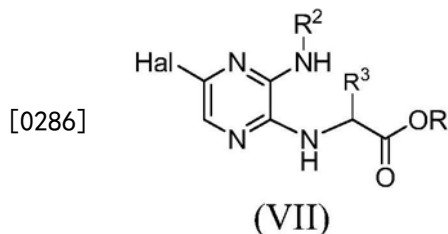


[0282] 所述方法包括在诸如叔丁醇钾等碱或诸如乙酸、TFA、HCl或磷酸等酸存在下,使式(VII)的化合物环化,

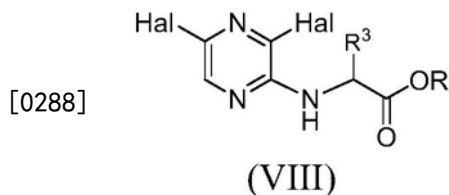


[0284] 其中所述环化在适于提供式(VI)的化合物的条件下发生,其中 R^2 和 R^3 是按本文定义的, Hal是卤素如Br, 和R是H或 C_{1-4} 烷基或羧酸的碱金属盐,例如,钠盐。通常,环化在诸如甲醇或水等溶剂中进行。

[0285] 本发明还提供制备式(VII)的化合物的方法,



[0287] 所述方法包括在诸如二甲亚砜或N-甲基吡咯烷酮等溶剂中,任选地在诸如三乙胺或二异丙基乙基胺等碱存在下,使式(VIII)的化合物与 $\text{R}^2\text{-NH}_2$ 接触,



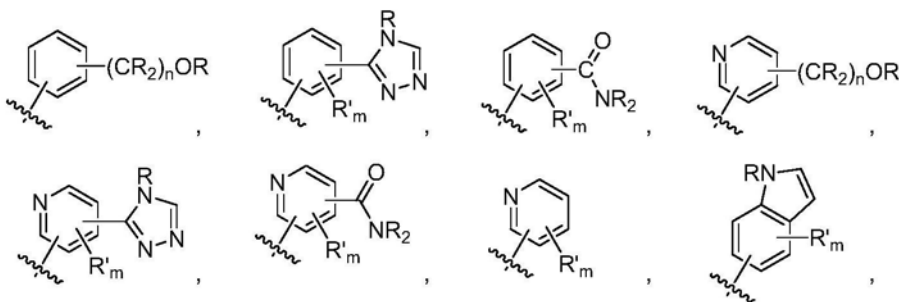
[0289] 其中所述接触在适于提供式(VII)的化合物的条件下发生,其中 R^2 和 R^3 是按本文定义的,和Hal是卤素如Br。

[0290] 在某些实施方案中,本发明提供式(VI)、式(VII)和式(VIII)的化合物的盐(包括药学上可接受的盐)、溶剂化物和水合物。

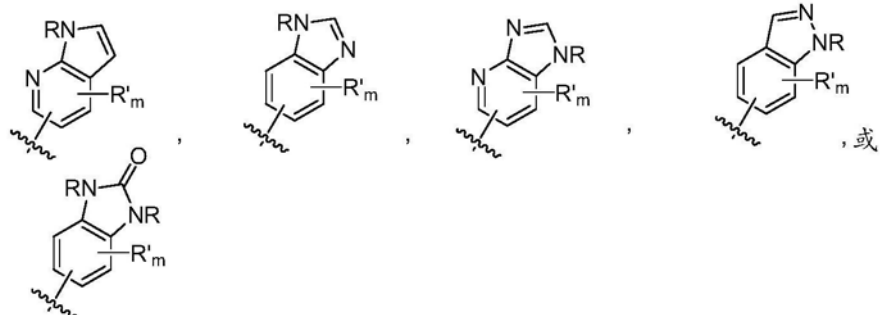
[0291] 在式(II)的化合物的一些实施方案中, R^1 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。例如, R^1 是苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、吲唑基、吲哚基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基、3H-咪唑并[4,

5-b]吡啶基或吡唑基,每一个任选地被取代。在一些实施方案中, R^1 是用独立地选自以下的一个或多个取代基取代的苯基:取代或未取代的 C_{1-8} 烷基(例如,甲基)、取代或未取代的杂环基(例如,取代或未取代的三唑基或吡唑基)、氨基羰基、卤素(例如,氟)、氰基、羟基烷基和羟基。在其他实施方案中, R^1 是用独立地选自以下的一个或多个取代基取代的吡啶基:取代或未取代的 C_{1-8} 烷基(例如,甲基)、取代或未取代的杂环基(例如,取代或未取代的三唑基)、卤素、氨基羰基、氰基、羟基烷基(例如,羟基丙基)、-OR和-NR₂,其中每个R独立地是H或者取代或未取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^1 是1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基,任选地用独立地选自以下的一个或多个取代基取代:取代或未取代的 C_{1-8} 烷基和-NR₂,其中R独立地是H或者取代或未取代的 C_{1-4} 烷基。

[0292] 在一些实施方案中, R^1 是

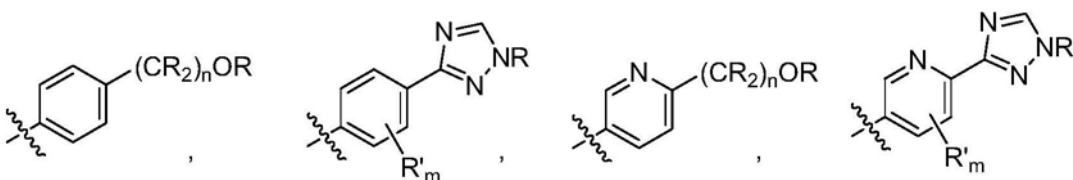


[0293]

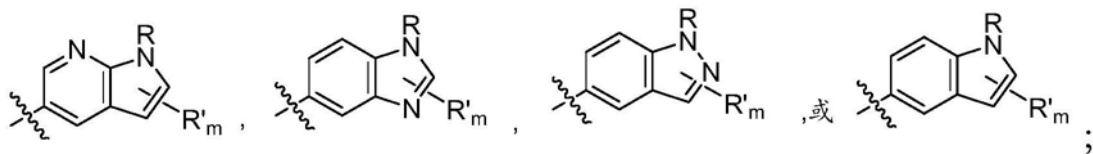


[0294] 其中R每一个独立地是H或者取代或未取代的 C_{1-4} 烷基(例如,甲基); R' 每一个独立地是取代或未取代的 C_{1-4} 烷基(例如,甲基)、卤素(例如,氟)、氰基、-OR或-NR₂;m是0-3;和n是0-3。本领域技术人员应理解,任一个取代基 R' 可以与稠环系中的任何环的任何适合原子连接。

[0295] 在式(II)的化合物的一些实施方案中, R^1 是



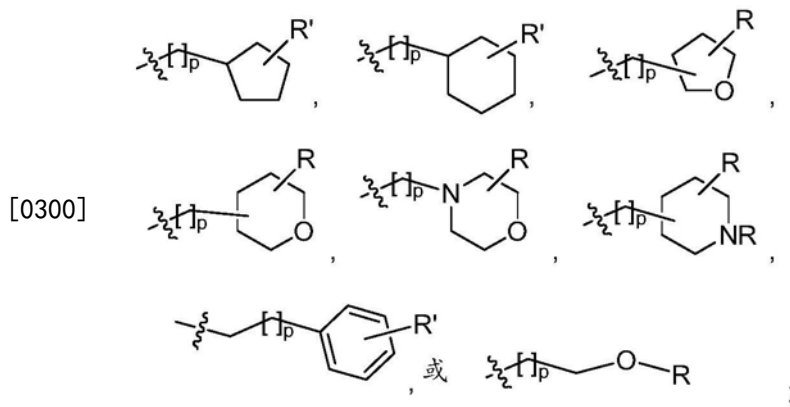
[0296]



[0297] 其中R每一个独立地是H或者取代或未取代的 C_{1-4} 烷基; R' 每一个独立地是取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、卤素、氰基、-OR或-NR₂;m是0-3;和n是0-3。

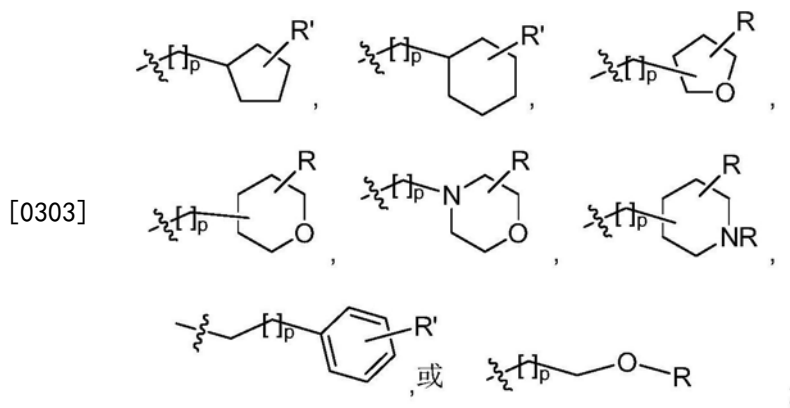
[0298] 在式(II)的化合物的一些实施方案中, R^2 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基-杂环基、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基-芳基或者取代或未取代的 C_{1-4} 烷基-环烷基。例如, R^2 是H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、(C_{1-4} 烷基)-苯基、(C_{1-4} 烷基)-环丙基、(C_{1-4} 烷基)-环丁基、(C_{1-4} 烷基)-环戊基、(C_{1-4} 烷基)-环己基、(C_{1-4} 烷基)-吡咯烷基、(C_{1-4} 烷基)-哌啶基、(C_{1-4} 烷基)-哌啶基、(C_{1-4} 烷基)-吗啉基、(C_{1-4} 烷基)-四氢呋喃基或(C_{1-4} 烷基)-四氢吡喃基, 每一个任选地被取代。

[0299] 在其他实施方案中, R^2 是H、 C_{1-4} 烷基、(C_{1-4} 烷基)(OR),



[0301] 其中R每一个独立地是H或者取代或未取代的 C_{1-4} 烷基(例如, 甲基); R' 每一个独立地是H、-OR、氰基或取代或未取代的 C_{1-4} 烷基(例如, 甲基); 和p是0-3。

[0302] 在式(II)的化合物的其他实施方案中, R^2 是H、 C_{1-4} 烷基、(C_{1-4} 烷基)(OR),



[0304] 其中R每一个独立地是H或者取代或未取代的 C_{1-2} 烷基; R' 每一个独立地是H、-OR、氰基或者取代或未取代的 C_{1-2} 烷基; 和p是0-1。

[0305] 在式(II)的化合物的其他实施方案中, R^3 是H。

[0306] 在本文所述的一些这样的实施方案中, R^1 是取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。例如, R^1 是苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、吲唑基、吲哚基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 吡啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基或吡唑基, 每一个任选地被取代。在一些实施方案中, R^1 是用独立地选自以下的一个或多个取代基取代的苯基: 取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的杂环基、氨基羰基、卤素、氰基、羟基烷基和羟基。在其他实施方案中, R^1 是用独立地选自以下的一个或多个取代基取代的吡啶基: C_{1-8} 烷基、取代或未取代的杂环基、卤素、氨基羰基、氰基、羟基

烷基、-OR和-NR₂,其中每个R独立地是H或者取代或未取代的C₁₋₄烷基。在其他实施方案中,R¹是1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯并咪唑基,任选地用独立地选自以下的一个或多个取代基取代:取代或未取代的C₁₋₈烷基和-NR₂,其中R独立地是H或者取代或未取代的C₁₋₄烷基。

[0307] 在某些实施方案中,式(II)的化合物具有本文所述的R¹基团和本文所述的R²基团。

[0308] 在式(II)的化合物的一些实施方案中,浓度为10μM的化合物抑制mTOR、DNA-PK、PI3K或其组合至少约50%。式(II)的化合物在任何适合的分析体系(如实施例中所描述的那些)中都可表明是上述激酶的抑制剂。

[0309] 在式(II)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是

[0310] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0311] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(顺式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0312] 7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0313] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0314] 1-乙基-7-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0315] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0316] 7-(1H-苯并[d]咪唑并1-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0317] 7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0318] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0319] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((反式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0320] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(顺式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0321] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(顺式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0322] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0323] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0324] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-乙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0325] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((顺式-4-羟基环己基)甲

基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0326] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0327] 7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0328] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-((反式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0329] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((顺式-4-羟基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0330] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0331] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0332] 7-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-异丙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0333] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0334] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(反式-4-羟基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0335] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0336] 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-异丙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0337] 1-乙基-7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0338] 7-(2-羟基吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0339] 1-异丙基-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0340] 5-(8-异丙基-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶甲酰胺;

[0341] 7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0342] 7-(2-氨基嘧啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0343] 7-(2-氨基吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0344] 7-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

- [0345] 7-(6-羟基吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0346] 7-(4-(1H-吡啶-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0347] 7-(吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0348] 7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0349] 7-(1H-吡啶-6-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0350] 7-(嘧啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0351] 7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0352] 1-(2-甲氧基乙基)-7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0353] 1-乙基-7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0354] 1-乙基-7-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0355] 7-(吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0356] 7-(6-氨基吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0357] 1-甲基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0358] 2-(2-羟基丙-2-基)-5-(8-(反式-4-甲氧基环己基)-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)吡啶1-氧化物;
- [0359] 4-甲基-5-(7-氧代-8-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)吡啶甲酰胺;
- [0360] 5-(8-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶甲酰胺;
- [0361] 7-(1H-吡啶-4-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0362] 1-(反式-4-甲氧基环己基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0363] 3-((7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-2-氧代-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-1(2H)-基)甲基)苄腈;
- [0364] 1-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0365] 3-(7-氧代-8-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯甲酰胺;

- [0366] 5-(8-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶甲酰胺;
- [0367] 3-((7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-1(2H)-基)甲基)苄腈;
- [0368] 7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((1R,3R)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0369] 7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((1S,3R)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0370] 7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((1S,3S)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0371] 7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((1R,3S)-3-甲氧基环戊基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0372] 7-(1H-吡啶-6-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0373] 7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-吗啉基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0374] 1-(反式-4-羟基环己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0375] 1-(顺式-4-羟基环己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0376] 7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-吗啉基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0377] 1-异丙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0378] 7-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0379] 1-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0380] 1-(反式-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0381] 1-(顺式-4-羟基环己基)-7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0382] 4-(7-氧代-8-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯甲酰胺;
- [0383] 7-(1H-吡啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0384] 7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0385] 7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-

二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0386] 1-((1S,3R)-3-甲氧基环戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0387] 1-((1R,3R)-3-甲氧基环戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0388] 1-((1R,3S)-3-甲氧基环戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0389] 1-((1S,3S)-3-甲氧基环戊基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0390] 7-(1H-吡啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0391] 1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0392] 7-(1H-吡啶-6-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0393] 7-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0394] 7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0395] 1-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0396] 7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((顺式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0397] 1-(2-甲氧基乙基)-7-(4-甲基-2-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑并1-6-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0398] 7-(7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑并1-5-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0399] 7-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0400] 1-(2-甲氧基乙基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0401] 1-苄基-7-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0402] 7-(3-氟-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0403] 7-(3-氟-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0404] 7-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

- [0405] 1-(反式-4-甲氧基环己基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0406] 7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0407] 7-(5-氟-2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0408] 7-(3-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0409] 1-(2-甲氧基乙基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0410] 7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0411] 1-(环戊基甲基)-7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0412] 7-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0413] (S)-7-(6-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0414] (R)-7-(6-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0415] 7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0416] 7-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0417] 7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0418] 7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0419] 7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0420] 7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0421] 7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0422] 7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0423] 7-(4-甲基-2-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑并1-6-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;
- [0424] 7-(2-氨基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑并1-6-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-

3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0425] 7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0426] (R)-7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0427] (S)-7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3-甲基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0428] 7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3,3-二甲基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0429] 7-(2-氨基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑并[1,6-基])-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0430] 7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0431] 7-(2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

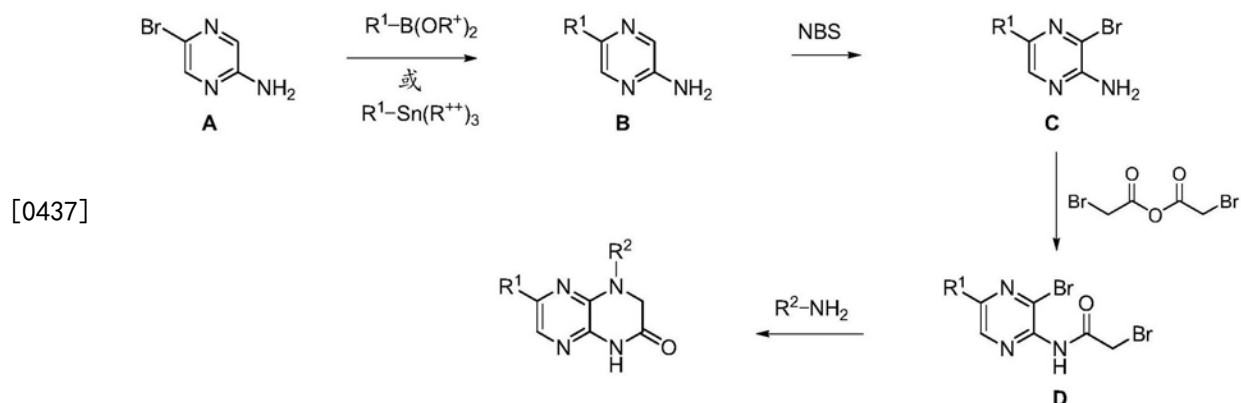
[0432] 7-(4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;

[0433] 1-(1-羟基丙-2-基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮;或

[0434] 1-(2-羟基乙基)-7-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。

[0435] 4.3制备杂芳基化合物的方法

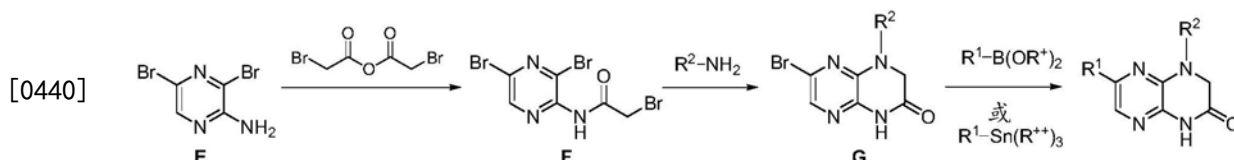
[0436] 可以通过下示的方案1-9以及第5.1节的实施例制备杂芳基化合物。应该注意到,本领域技术人员可以改变例示方案中所示的过程以得到目标产物。



[0438] 方案1

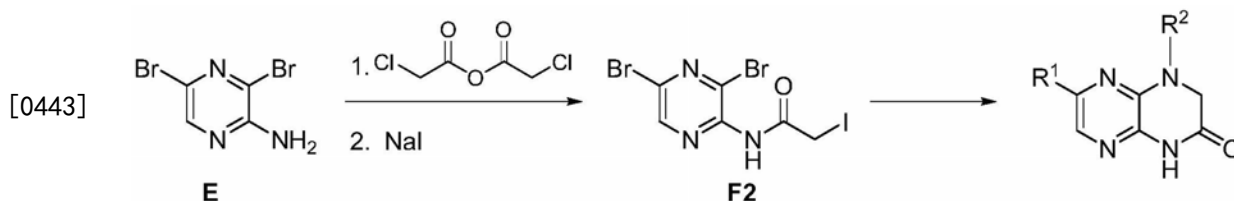
[0439] 式(I)的化合物的合成示于方案1。从5-溴吡嗪-2-胺A开始,可以使用适宜的硼酸或硼酸酯(R^+ 是H或与硼原子以及它们连接的原子一起形成环状硼酸酯)、钯催化剂(例如,二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷)、溶剂(如二甲基甲酰胺)和碱(如碳酸钠)通过Suzuki偶联,或可选择地使用Stille偶联方法使用适宜的锡烷(R^{++} 是 C_{1-4} 烷基)、钯催化剂(如二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷或钯(dba)₂/三-o-甲苯

基膦)和溶剂(如二甲基甲酰胺,加入或未加入碱如三乙胺),引入 R^1 基团。Suzuki和Stille反应的典型反应条件试剂可以在本文找到(也参见,Rossi等人,Synthesis 15:2419-2440 (2004),Buchwald等人,Accounts of Chemical Research,41:1461-1473 (2008),Fu.Accounts of Chemical Research,41:1555-1564 (2008),和Echavarren等人,Angew.Chem.Int.Ed.,43:4704-4734 (2004)和其中引用的文献)。可以使用NBS或其他标准溴化条件使得到的 R^1 氨基吡嗪B溴化,得到溴化的中间体C,然后与2-溴乙酸酐反应,得到酰化的中间体D。通过在胺碱(例如,三乙胺)存在下胺加成到D上和随后闭环,并在适宜的溶剂(如乙腈)中加热,引入 R^2 取代基,得到目标产物。



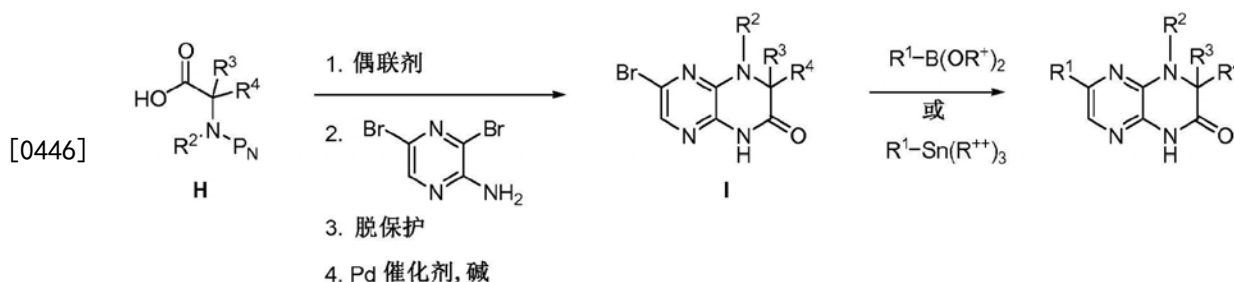
[0441] 方案2

[0442] 可选择地,如方案2所示,用上述2-溴乙酸酐处理3,5-二溴吡嗪-2-胺E,得到中间体F。如上所述,通过胺加成到D上和随后闭环,引入 R^2 取代基,得到中间体G。然后,可以使用上述的方法引入 R^1 基团,即,如上所述,使用Suzuki偶联通过在钯催化剂和碱存在下,与适宜的硼酸或硼酸酯的反应,或可选择地使用Stille偶联方法,在钯催化剂存在下,使用适宜的锡烷,得到目标产物。



[0444] 方案3

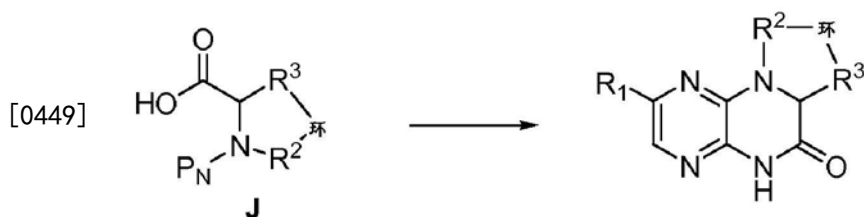
[0445] 在另一种技术中(方案3),用2-氯乙酸酐、然后用碘化钠处理3,5-二溴吡嗪-2-胺E,得到碘中间体F2。根据方案2中对于F列出的过程,使中间体F2转化成目标产物。



[0447] 方案4

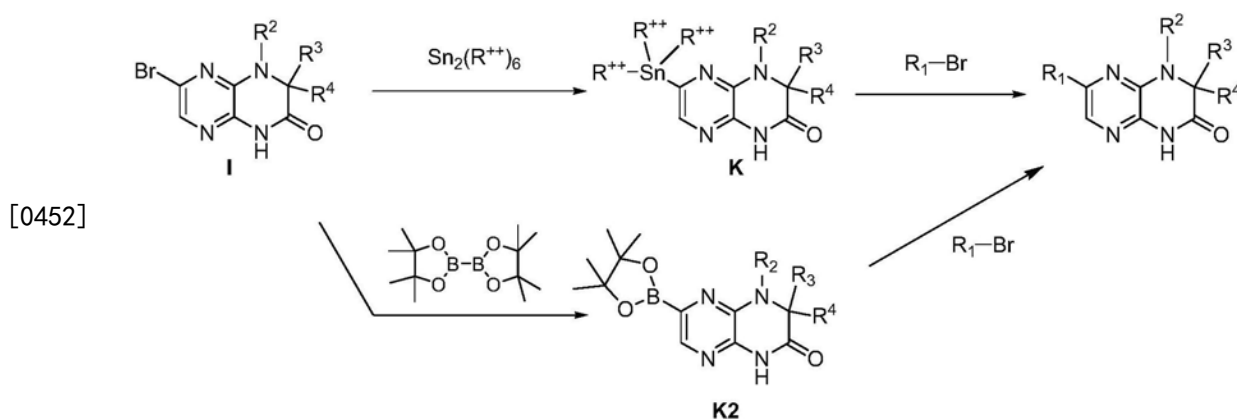
[0448] 为得到羰基的 α 位取代的类似物(方案4),在偶联剂(例如,1,1'-羰基二咪唑)存在下,使适宜取代的氨基保护的氨基酸H(P_N 是氨基保护基如Boc)与3,5-二溴吡嗪-2-胺。脱保护条件(例如,当 P_N 是Boc时,通过例如用TFA或HCl实现脱保护),然后钯催化的闭环(使用例如碳酸氢钠、乙酸钯(II)和4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨),得到中间体I。如上所述,通过Suzuki偶联,使用适宜的硼酸或硼酸酯、钯催化剂、溶剂和碱,或可选择地使用Stille偶联方法(上述的),使用适宜的锡烷、钯催化剂和溶剂,可以引入 R^1 基团,得到目标

产物。还可以使用该方法得到其中R²是氢的类似物。此外,通过使用适宜的起始氨基酸,该途径可以用于得到其中R³和R⁴与它们连接的原子一起形成螺环的化合物。



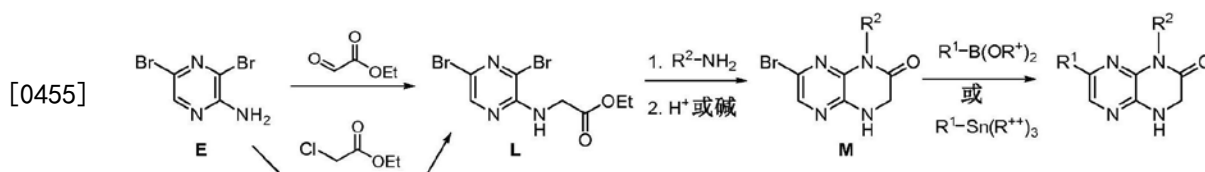
[0450] 方案5

[0451] 与方案4所示的化学过程相似地,从适宜的环状氨基酸J开始可以获得其中R²和R³与它们连接的原子一起形成环的类似物(参见方案5)。



[0453] 方案6

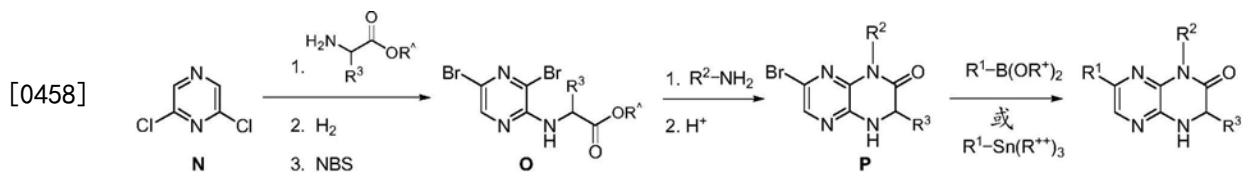
[0454] 为得到目标产物,偶联配对物的反应性可以逆转。例如,如方案6所示,通过在钯催化剂(如四(三苯基膦)-钯)存在下与例如六甲基二锡(R⁺是甲基)反应可以使中间体I转化成相应的锡烷K,并且使用上述的Stille偶联方法,使用适宜的离去基团例如卤素(如溴化物)或三氟甲磺酸根和溶剂可以引入R¹基团,得到目标产物。可选择地,通过在钯催化剂(如1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷)和碱(如乙酸钾)存在下,在溶剂如二噁烷中,与4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂戊硼烷)反应,可以使中间体I转化成相应的硼酸酯K2。使用上述的Suzuki偶联方法,使用适宜的离去基团例如卤素(如溴化物)或三氟甲磺酸根、钯催化剂和溶剂可以引入R¹基团,得到目标产物。



[0456] 方案7

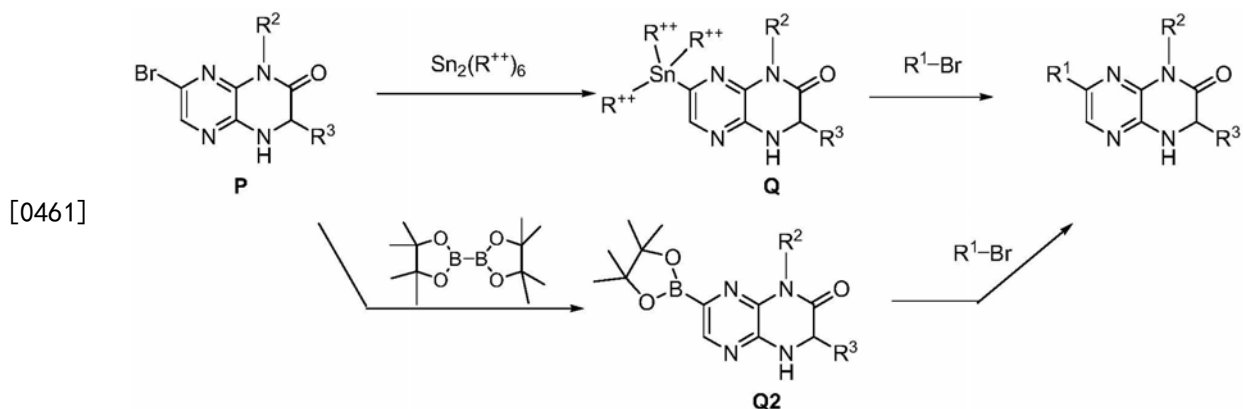
[0457] 可以获得式(II)的化合物,如方案7所示。用2-氧代乙酸乙酯使3,5-二溴吡嗪-2-胺E还原胺化(在例如在作为还原剂的硼氢化钠存在下)得到中间体L。可选择地,通过在碱性条件下(使用例如,Cs₂CO₃)与2-氯乙酸乙酯的反应可以使3,5-二溴吡嗪-2-胺E转化成中间体L。通过在胺碱(例如,二异丙基乙基胺)存在下胺加成到L上,在适宜的溶剂(如DMSO)中加热,随后酸催化闭环(使用例如乙酸),引入R²取代基,得到中间体M。胺加成产物L的闭环还可以在碱性催化条件下进行,如在适宜的溶剂中用叔丁醇钾处理。可选择地,在水中与

R^2-NH_2 反应之前,乙酯部分可以水解(例如通过碱处理),然后酸催化的闭环。如上所述,通过Suzuki偶联,使用适宜的硼酸或硼酸酯、钯催化剂、溶剂和碱,或可选择地使用Stille偶联方法(上述的),使用适宜的锡烷、钯催化剂和溶剂,可以引入 R^1 基团,得到目标产物。



[0459] 方案8

[0460] 一种可选的技术(方案8)从2,6-二氯吡嗪N与适宜的氨基酯(R^A 是 C_{1-3} 烷基)的反应开始,然后,在溶剂如乙醇中,用氢气和钯催化剂如氢氧化钯、碱如碳酸钾,进行还原性脱卤素,随后通过与溴化剂如NBS反应进行溴化,生成中间体O。如上所述,通过胺加成到O上和酸催化闭环,引入 R^2 取代基,得到中间体P。通过Suzuki偶联,使用适宜的硼酸或硼酸酯、钯催化剂、溶剂和碱,或可选择地使用Stille偶联方法,使用适宜的锡烷、钯催化剂和溶剂,可以引入 R^1 基团,得到目标产物(上述的)。该途径也允许合成羰基的 α 位 R^3 取代的类似物。



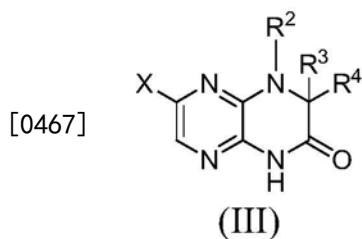
[0462] 方案9

[0463] 如上所述,为得到目标产物,偶联配对物的反应性可以逆转(方案9)。例如,中间体P可以转化成相应的锡烷Q,并且使用上述的Stille偶联方法,使用适宜的离去基团例如卤素(如溴化物)或三氟甲磺酸根、钯催化剂和溶剂可以引入 R^1 基团,得到目标产物。可选择地,中间体P可以转化成相应的硼酸酯Q2,并且使用上述的Suzuki偶联方法,使用适宜的离去基团例如卤素(如溴化物)或三氟甲磺酸根、钯催化剂和溶剂可以引入 R^1 基团,得到目标产物。

[0464] 杂芳基化合物的药学上可接受的盐可以通过常规技术和已知技术制备,例如通过使杂芳基化合物与上述合适的酸反应。这样的盐通常在中等温度下以高产率获得,常常通过在合成的最后步骤中从合适的酸性洗涤液仅分离出所述化合物来制备。形成盐的酸可以溶解在适当的有机溶剂或水性有机溶剂(例如醇、酮或酯)中。另一方面,如果需要杂芳基化合物是游离碱形式,则可以根据已知技术将其从最终碱性洗涤步骤分离出来。例如,制备盐酸盐的典型技术是将游离碱溶解在合适的溶剂中,充分干燥溶液(例如用分子筛),然后鼓泡通入氯化氢气体。

[0465] 本发明提供的方法中使用的化学中间体包括:

[0466] (i) 式(III)的化合物:



[0468] 或其盐、互变异构体或立体异构体,其中:

[0469] X是卤素、 $B(OR^+)_2$ 或 $Sn(R^+)_3$;

[0470] 每个 R^+ 独立地是氢或取代或未取代的 C_{1-3} 烷基,或每个 R^+ 与硼原子以及它们连接的原子一起形成环状硼酸酯;

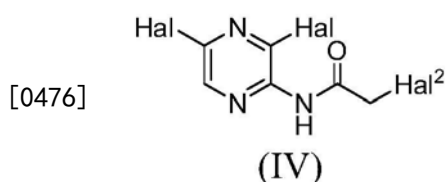
[0471] 每个 R^{++} 独立地是 C_{1-4} 烷基;

[0472] R^2 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的芳烷基或者取代或未取代的环烷基烷基;和

[0473] R^3 和 R^4 每一个独立地是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的环烷基烷基,或 R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成取代或未取代的环烷基或者取代或未取代的杂环基;

[0474] 或者 R^2 和 R^3 和 R^4 之一与它们连接的原子一起形成取代或未取代的杂环基;

[0475] (ii) 式 (IV) 的化合物:

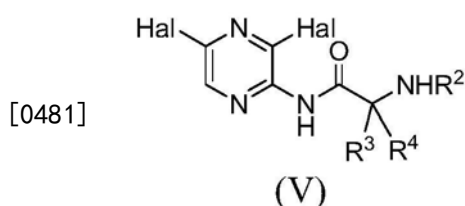


[0477] 或其盐、互变异构体或立体异构体,其中:

[0478] 每个Hal1独立地是卤素;和

[0479] Hal²是Br或I;

[0480] (iii) 式 (V) 的化合物:

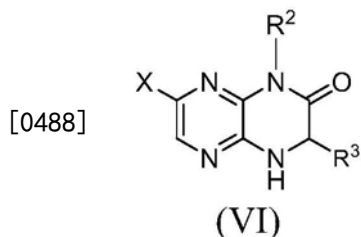


[0482] 或其盐、互变异构体或立体异构体,其中:

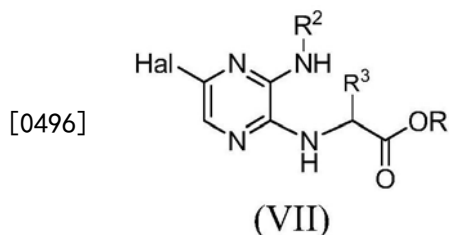
[0483] R^2 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的芳烷基或者取代或未取代的环烷基烷基;

[0484] R^3 和 R^4 每一个独立地是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的环烷基烷基,或 R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成取代或未取代的环烷基或者取代或未取代的杂环基;

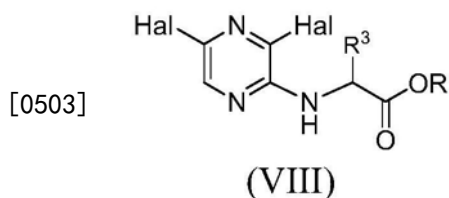
- [0485] 或者 R^2 和 R^3 和 R^4 之一与它们连接的原子一起形成取代或未取代的杂环基；和
 [0486] 每个Hal独立地是卤素；
 [0487] (iv) 式(VI)的化合物：



- [0489] 或其盐、互变异构体或立体异构体，其中：
 [0490] X是卤素、 $B(OR^+)_2$ 或 $Sn(R^+)_3$ ；
 [0491] 每个 R^+ 独立地是氢或取代或未取代的 C_{1-3} 烷基，或每个 R^+ 与硼原子以及它们连接的原子一起形成环状硼酸酯；
 [0492] 每个 R^{++} 独立地是 C_{1-3} 烷基；
 [0493] R^2 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的芳烷基或者取代或未取代的环烷基烷基；
 和
 [0494] R^3 是H、或取代或未取代的 C_{1-8} 烷基；
 [0495] (v) 式(VII)的化合物：



- [0497] 或其盐、互变异构体或立体异构体，其中：
 [0498] Hal是卤素；
 [0499] R是H或 C_{1-4} 烷基或羧酸的碱金属盐；
 [0500] R^2 是H、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的芳烷基或者取代或未取代的环烷基烷基；
 和
 [0501] R^3 是H、或取代或未取代的 C_{1-8} 烷基；和
 [0502] (vi) 式(VIII)的化合物：



- [0504] 或其盐、互变异构体或立体异构体，其中：
 [0505] 每个Hal独立地是卤素；
 [0506] R是H或 C_{1-4} 烷基或羧酸的碱金属盐；和

[0507] R³是H、或取代或未取代的C₁₋₈烷基。

[0508] 4.4使用方法

[0509] 本发明所述的杂芳基化合物具有作为药物治疗或预防动物或人类疾病的用途。此外,本发明所述的杂芳基化合物针对激酶(例如,蛋白激酶)具有活性,包括在癌症、炎性疾病、免疫疾病、神经退行性疾病、糖尿病、肥胖症、神经紊乱、老年性疾病和心血管疾病中涉及的那些。尽管不限于理论,但是可以认为,杂芳基化合物对于治疗和预防所述疾病和病症是有效的,这是由于它们具有调节(例如,抑制)参与这些疾病和病症病因的激酶的能力。因此,本发明提供杂芳基化合物的多种用途,包括治疗或预防下面所述的那些疾病。本发明提供的方法包括给予有这种需要的患者有效量的一种或多种杂芳基化合物。在一些实施方案中,所述方法还包括给予本文描述的第二种活性剂。

[0510] 杂芳基化合物用于治疗或预防的代表性免疫疾病包括但不限于类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、多发性硬化症、狼疮、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、重症肌无力、Grave疾病、脑脊髓炎、II型糖尿病、皮炎和移植排斥(例如,在例如心脏、肺、组合心-肺、肝、肾、胰腺、皮肤或角膜移植接受者的治疗中;或移植物抗宿主病,如在骨髓移植后)。

[0511] 杂芳基化合物用于治疗或预防的代表性炎性疾病包括但不限于牛皮癣、哮喘、过敏性鼻炎、支气管炎、慢性阻塞性肺病、囊性纤维化、炎性肠病、肠易激综合征、克罗恩病、粘液性结肠炎、溃疡性结肠炎和肥胖症。

[0512] 杂芳基化合物用于治疗或预防的代表性心血管疾病包括但不限于再狭窄、Wolf-Parkinson-白色综合征、中风、心肌梗死或对心、肺、肠、肾、肝、胰、脾和脑的缺血性损伤。

[0513] 杂芳基化合物用于治疗或预防的代表性神经退行性疾病包括但不限于亨廷顿氏症、阿尔茨海默氏病、帕金森病、tau蛋白的基因突变造成的痴呆、脊髓小脑性共济失调III型、SOD1基因突变造成的运动神经元疾病、蜡样质脂褐素沉积病/Batten疾病(儿科神经退行病)和HIV-相关性脑炎。

[0514] 杂芳基化合物用于治疗或预防的代表性的老年性疾病包括但不限于癌症、肥胖症、II型糖尿病、自身免疫疾病、心血管疾病和神经元变性。

[0515] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗或预防纤维化疾病和紊乱的方法。在特定实施方案中,本发明提供治疗或预防硬皮病、特发性肺纤维化、肾间质纤维化、囊性纤维化、骨髓纤维化、肝纤维化、脂肪纤维化(steatofibrosis)和肝炎的方法。

[0516] 杂芳基化合物用于治疗或预防的代表性癌症包括但不限于头、颈、眼、口、喉头、食道、气管、喉、咽、胸、骨、肺、结肠、直肠、胃、前列腺、膀胱、子宫、宫颈、乳腺、卵巢、睾丸或其他繁殖器官、皮肤、甲状腺、血液、淋巴结、肾、肝、胰、脑或中枢神经系统的癌症。杂芳基化合物也可用于治疗或预防实体瘤和血液产生的肿瘤。

[0517] 本发明提供的方法范围内的特定癌症包括与涉及mTOR、PI3K或Akt激酶及其突变体或异构体的通路相关的那些。本发明提供的方法范围内的其他癌症包括与以下激酶的通路相关的那些:PI3K、PI3K、PI3K、KDR、GSK3、GSK3、ATM、ATX、ATR、cFMS、和/或DNA-PK激酶及其突变体或异构体。在一些实施方案中,与mTOR/PI3K/Akt通路相关的癌症包括实体瘤和血液产生的肿瘤,例如,多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤、急性髓细胞性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病;乳腺癌、肺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、宫颈

癌和前列腺癌；神经母细胞瘤；肾细胞癌；肝癌；结肠癌；神经内分泌肿瘤；头部和颈部肿瘤；和肉瘤。

[0518] 在特定实施方案中，本发明提供治疗或预防与mTOR信号相关的疾病或紊乱的方法，包括但不限于直接或间接地由PTEN(染色体10上缺失的同源性磷酸酶-张力蛋白)、TSC1(结节性硬化症1)、TSC2(结节性硬化症2)、NF1(神经纤维蛋白1)、AMPK(AMP-依赖性蛋白激酶STK11、丝氨酸/苏氨酸激酶11)、LKB1、VHL(von Hippel-Lindau疾病)和PKD1(polycystin-1)中的遗传缺陷造成的肿瘤综合征。尽管不限于理论，但据认为，与这些蛋白相关的遗传缺陷导致mTOR/PI3K/Akt通路的过度活化。通过抑制mTOR/PI3K/Akt通路可治疗或可预防的一些特定疾病包括但不限于Cowden病、Cowden综合征、Cowden样综合征、Bannayan-Zonana综合征、Bannayan-Riley-Ruvalcaba综合征、Lhermitte-Duclos疾病、子宫内膜癌、结节性硬化复合症、淋巴管平滑肌瘤病、神经纤维瘤病1、Peutz-Jeghers综合征、肾细胞癌、von Hippel-Lindau疾病、Proteus综合征和多囊肾病。

[0519] 在特定实施方案中，本发明提供治疗或预防与mTOR、PI3K、Akt和/或DNA-PK信号相关的疾病或紊乱的方法。通过抑制mTOR、PI3K、Akt和/或DNA-PK信号可治疗或可预防的特定疾病包括但不限于类风湿性关节炎；类风湿性脊椎炎；骨关节炎；痛风；哮喘；支气管炎；过敏性鼻炎；慢性阻塞性肺病；囊性纤维化；炎性肠病；肠易激综合征；粘液性结肠炎；溃疡性结肠炎；克罗恩病；亨廷顿氏症；胃炎；流性食管炎；肝炎；胰腺炎；肾炎；多发性硬化症；红斑狼疮；动脉粥样硬化；血管成形术后的再狭窄；左室肥厚；心肌梗死；中风；心、肺、肠、肾、肝、胰、脾和脑的缺血性损伤；急性或慢性器官移植排斥反应；移植用的器官保存；器官功能衰竭或肢体丧失(例如，包括但不限于源自于缺血再灌注损伤、创伤、严重人身伤害、车祸、挤压伤或移植失败)；移植物抗宿主病；内毒素休克；多器官功能衰竭；牛皮癣；火灾、化学品或辐射烧伤；湿疹；皮炎；植皮；缺血；与手术或外伤相关的缺血(例如，车祸、枪伤或肢体挤压)；癫痫；阿尔茨海默氏病；帕金森病；对细菌或病毒感染的免疫反应；恶疾；血管生成和增生疾病(包括视网膜色素变性)；实体瘤；和各种组织的癌症，如结肠、直肠、前列腺、肝、肺、支气管、胰、脑、头、颈、胃、皮肤、肾脏、子宫、血液、喉、食道、口、咽、膀胱、卵巢或子宫。

[0520] 本发明还提供在表达激酶的细胞中抑制所述激酶的方法，包括使所述细胞与有效量的本文所述的杂芳基化合物接触。在一个实施方案中，激酶是mTOR、DNA-PK或PI3K或其组合。在一些实施方案中，细胞在患者中。

[0521] 本发明还提供治疗或预防通过抑制激酶通路可治疗或可预防的病症的方法，例如，mTOR/PI3K/Akt和/或DNA-PK通路，包括给予有此需要的患者有效量的本文所述的杂芳基化合物。在一些实施方案中，通过抑制mTOR/PI3K/Akt通路可治疗或可预防的病症包括实体瘤和血液产生的肿瘤，例如，多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤、急性髓细胞性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病；乳腺癌、肺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、宫颈癌和前列腺癌；神经母细胞瘤；肾细胞癌；肝癌；结肠癌；神经内分泌肿瘤；头部和颈部肿瘤；肉瘤；直接或间接地由PTEN(染色体10上缺失的同源性磷酸酶-张力蛋白)、TSC1(结节性硬化症1)、TSC2(结节性硬化症2)、NF1(神经纤维蛋白1)、AMPK(AMP-依赖性蛋白激酶STK11、丝氨酸/苏氨酸激酶11)、LKB1、VHL(von Hippel-Lindau疾病)和PKD1(polycystin-1)中的遗传缺陷造成的肿瘤综合征；Cowden病、Cowden综合征、Cowden样综合征、Bannayan-Zonana综合征、Bannayan-Riley-Ruvalcaba综合征、Lhermitte-Duclos疾病、子宫内膜癌、

结节性硬化复合症、淋巴管平滑肌瘤病、神经纤维瘤病1、Peutz-Jeghers综合征、肾细胞癌、von Hippel-Lindau疾病、Proteus综合征和多囊肾病；类风湿性关节炎；类风湿性脊椎炎；骨关节炎；痛风；哮喘；支气管炎；过敏性鼻炎；慢性阻塞性肺病；囊性纤维化；炎性肠病；肠易激综合征；粘液性结肠炎；溃疡性结肠炎；克罗恩病；亨廷顿氏症；胃炎；流性食管炎；肝炎；胰腺炎；肾炎；多发性硬化症；红斑狼疮；动脉粥样硬化；血管成形术后的再狭窄；左室肥厚；心肌梗死；中风；心、肺、肠、肾、肝、胰、脾和脑的缺血性损伤；急性或慢性器官移植排斥反应；移植用的器官保存；器官功能衰竭或肢体丧失（例如，包括但不限于源自于缺血再灌注损伤、创伤、严重人身伤害、车祸、挤压伤或移植失败）；移植物抗宿主病；内毒素休克；多器官功能衰竭；牛皮癣；火灾、化学品或辐射烧伤；湿疹；皮炎；植皮；缺血；与手术或外伤相关的缺血（例如，车祸、枪伤或肢体挤压）；癫痫；阿尔茨海默氏病；帕金森病；对细菌或病毒感染的免疫反应；恶疾；血管生成和增生疾病（包括视网膜色素变性）；实体瘤；和各种组织的癌症，如结肠、直肠、前列腺、肝、肺、支气管、胰、脑、头、颈、胃、皮肤、肾脏、子宫、血液、喉、食道、口、咽、膀胱、卵巢或子宫。

[0522] 4.5 药物组合物和给予途径

[0523] 由本发明提供的方法制备的杂芳基化合物可用于制备药物组合物，所述药物组合物含有有效量的杂芳基化合物和药学上可接受的载体或溶媒。在一些实施方案中，本文所述的药物组合物适于口服、胃肠外、粘膜、透皮或局部给予。

实施例

[0524] 使用Chem-4D Draw (ChemInnovation Software, Inc., San Diego, CA) 或ChemDraw Ultra (Cambridgesoft, Cambridge, MA) 产生化学结构的名称。

[0525] 以下缩写用在说明书和实施例中：

[0526] AmPhos: p-二甲基氨基苯基二叔丁基膦

[0527] Boc: 叔丁氧基羰基

[0528] dba: 二亚苄基丙酮

[0529] DIPEA: N,N-二异丙基乙基胺

[0530] DMSO: 二甲亚砜

[0531] ESI: 电喷雾电离

[0532] HPLC: 高效液体色谱

[0533] mp: 熔点

[0534] MS: 质谱

[0535] NBS: N-溴代琥珀酰亚胺

[0536] NMR: 核磁共振

[0537] NMP: N-甲基吡咯烷酮

[0538] TFA: 三氟乙酸

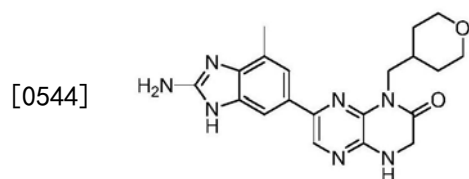
[0539] TLC: 薄层色谱

[0540] MTBE: 甲基叔丁基醚

[0541] 以下实施例用于说明，而不是限制。

[0542] 5.1 合成实施例

[0543] 实施例1:7-(2-氨基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑并[1-6-基]-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮



[0545] A. 2-(6-氯吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯。向2,6-二氯吡嗪(50g, 336mmol)和2-氨基乙酸乙酯(34.6g, 336mmol)中加入三乙胺(140mL, 1007mmol)和乙腈(350mL)。反应在80℃下加热3d。析出的三乙胺盐过滤除去,用乙酸乙酯和己烷(1:1)洗涤多次。滤液和洗涤溶剂合并,浓缩。过滤得到的白色-黄色沉淀,用己烷中的20%乙酸乙酯洗涤,得到灰白色固体。对滤液进行相同过程,得到额外批的灰黄色固体。各批合并,得到标题化合物(35.5g, 164mmol, 49%产率)。MS (ESI) m/z 216.1[M+1]⁺。

[0546] B. 2-(吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯。将2-(6-氯吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯(23.6g, 109mmol)溶解在未变性乙醇(250mL)中,加入碳酸钾(15.13g, 109mmol)。反应放入氮气中,加入氢氧化钡(3.84g, 5.47mmol)。反应在氢气气氛中搅拌18h。加入额外的氢氧化钡(3.84g, 5.47mmol),反应加入额外的氢气并允许搅拌过夜。反应通过Celite过滤,减压除去溶剂,得到标题化合物(15.13g, 84mmol, 76%产率)。MS (ESI) m/z 182.3[M+1]⁺。

[0547] C. 2-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯。将2-(吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯(7.6g, 41.9mmol)溶解在二甲亚砜(80mL)和水(4.00mL)中,冷却到0℃。15min内和缓慢加入N-溴代琥珀酰亚胺(18.66g, 105mmol),反应允许升至室温,搅拌48h。加入额外的1.5当量N-溴代琥珀酰亚胺并允许搅拌过夜。反应混合物倒入冰水中(200mL),用乙酸乙酯萃取(150mL)。水层用碳酸钠缓慢中和,直到pH~7,用乙酸乙酯萃取(3x150mL)。有机层收集,用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩。残余物用己烷中的25-33%乙酸乙酯研磨,得到的沉淀过滤得到黄色固体。使用Biotage硅胶色谱法纯化其余的棕色残渣(己烷中的0-60%乙酸乙酯),得到另一批灰黄色固体。两批合并,得到24g标题化合物(24g, 71mmol, 75%产率)。MS (ESI) m/z 338.1[M]⁺, 340.1[M+2]⁺, 342.1[M+4]⁺。

[0548] D. 2-(5-溴-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯。将2-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯(2.00g, 5.90mmol)、(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺(0.713g, 6.19mmol)、N,N-二异丙基乙基胺(3.08mL, 17.70mmol)和二甲亚砜(4mL)在带有搅拌棒的微波小瓶中混合,并在Biotage Emrys Optimizer微波反应器中在150℃下加热1h。得到的混合物使用甲醇转移到圆底烧瓶中。甲醇和N,N-二异丙基乙基胺减压除去,残余物使用Biotage快速色谱法纯化(己烷中的5-100%乙酸乙酯)。在分离漏斗中合并含有目标产物的馏分,用水洗涤两次和用盐水洗涤一次。有机物用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩。残余物在高真空中在50℃下干燥,得到不纯的目标产物(1.578g),琥珀色蜡状固体,用于下一步时未进一步纯化。MS (ESI) m/z 373.4[M]⁺, 375.4[M+2]⁺。

[0549] E. 7-溴-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。在密封容器中将2-(5-溴-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯(1.474g, 3.95mmol)在乙酸(13mL)中的搅拌溶液在120℃下在油浴中加热2h。减压除去乙酸。残余物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配,摇动,分离各层。水层用乙酸乙酯

萃取两次。合并有机物,用硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残余物吸收在二氯甲烷和己烷中,通过真空过滤收集得到的固体。固体用己烷洗涤,真空中干燥,得到目标产物(0.879g, 2.688mmol, 68%产率),紫色固体。MS (ESI) m/z 327.1[M]⁺, 329.0[M+2]⁺。

[0550] F. 2-甲基-6-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯胺。将4-溴-2-甲基-6-硝基苯胺(5g, 21.64mmol)、双(频那醇基)二硼(5.50g, 21.64mmol)、乙酸钾(6.37g, 64.9mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(100mL)混合并在真空中脱气。加入乙酸钡(0.243g, 1.082mmol),体系再次脱气。反应加热到90℃保持2h。反应用水和二氯甲烷萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(己烷中的0-30%乙酸乙酯),得到黄色固体(5.3g, 19.0mmol, 88%产率)。MS (ESI) m/z 279.0[M+1]⁺。

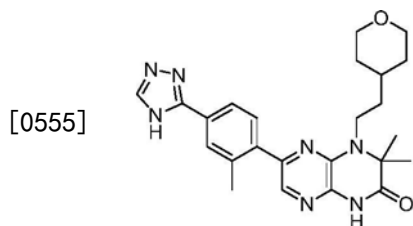
[0551] G. 3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯-1,2-二胺。2-甲基-6-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯胺(5.3g, 19.06mmol)在甲醇(50mL)中的溶液用氮气冲洗。加入钯/碳(10wt%, 50mg),反应混合物在氢气球中搅拌16h。反应通过Celite过滤,滤饼用甲醇淋洗。浓缩滤液,得到的材料通过硅胶柱色谱法纯化(己烷中的0-100%乙酸乙酯),得到深色油。油用己烷中的10%醚研磨,得到褐色固体(4.2g, 16.9mmol, 89%产率)。MS (ESI) m/z 248.9[M+1]⁺。

[0552] H. 7-(3,4-二氨基-5-甲基苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯-1,2-二胺(0.523g, 2.109mmol)、7-溴-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(0.600g, 1.834mmol)、与二氯甲烷(1:1)配合的[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)(0.150g, 0.183mmol)、碳酸钠(1M in水, 5.50mmol)、1,4-二噁烷(4.1mL)和异丙醇(1.4mL)在带有搅拌棒的可密封容器中混合。体系用氮气冲洗。得到的混合物密封,剧烈搅拌,并在100℃下加热3.5h。得到的混合物用二氯甲烷中的20%甲醇稀释,减压除去所有挥发物。残余物吸收在二氯甲烷中的20%甲醇中,用硅胶减压浓缩。使用快速色谱法纯化残余物(二氯甲烷中的1-10%甲醇),得到目标产物(0.669g, 1.818mmol, 99%产率),棕色固体。MS (ESI) m/z 369.1[M+1]⁺。

[0553] I. 7-(2-氨基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑并[1,6-基]-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。在0℃下将溴化氰(0.059g, 0.556mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的溶液加到7-(3,4-二氨基-5-甲基苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(0.195g, 0.529mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的搅拌溶液中。将得到的深棕色混合物盖住,在室温下搅拌16h。得到的混合物用甲醇稀释,过滤,使用反相制备性HPLC纯化(5-50%乙腈+水中的0.1%TFA+0.1%TFA, 30min)。合并含有目标产物的馏分,减压除去大部分溶剂。残余物装到来自Phenomenex的Strata X-C离子交换柱上。柱子相继用水、乙腈、甲醇和甲醇中的5%氢氧化铵洗涤。产物用甲醇中的5%氢氧化铵洗脱剂洗脱,减压浓缩,在高真空下在50℃下干燥,得到目标产物(0.130g, 0.331mmol, 62%产率),橙色固体。¹H NMR (400MHz, D₂O和DMSO-d₆) δ (ppm) 8.13 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.03 (d, J=6.64Hz, 2H), 3.84-3.90 (m, 2H), 3.24 (t, J=11.32Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.04-2.19 (m, 1H), 1.59 (d, J=12.10Hz, 2H), 1.25-1.41 (m, 2H); MS (ESI) m/z 394.2[M+1]⁺。

[0554] 实施例2: 3,3-二甲基-6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-(四氢-

2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮



[0556] A. 3-(4-溴-3-甲基苯基)-4H-1,2,4-三唑。搅拌下将4-溴-3-甲基苄腈(10.0g, 51.0mmol)溶解在乙醇(200mL)中,在氮气中冷却到0°C。氯化氢气体鼓泡通入反应混合物中20min。得到的反应混合物盖住,并在缓慢升至室温的同时搅拌5.5h。减压除去溶剂,在真空下干燥残余物,得到13.86g灰白色固体。在密封管中混合灰白色固体甲酰肼(4.48g, 74.6mmol)、三乙胺(28.0mL, 199mmol)和乙醇(90mL),搅拌下在90°C下加热6.5h。减压除去全部溶剂,得到的残余物在乙酸乙酯和水之间分配。分离各层,有机物用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残余物溶解在热乙酸乙酯(13mL)中,盖住,在室温下放置过夜。溶剂与烧瓶底部的固体倾析分离。固体用乙酸乙酯和乙醚洗涤,真空中在45°C下干燥,得到目标产物(7.47g, 31.4mmol, 63%产率),浅黄色固体。MS (ESI) m/z 238.2[M]⁺, 240.3[M+2]⁺。

[0557] B. 3-(4-溴-3-甲基苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑。在室温下,在氮气中,搅拌下将3-(4-溴-3-甲基苯基)-4H-1,2,4-三唑(2.00g, 8.40mmol)溶解在四氢吡喃(10mL)中。加入3,4-二氢-2H-吡喃(3.80mL, 42.0mmol)和甲烷磺酸(0.027mL, 0.42mmol),得到的混合物在回流冷凝管存在下在氮气中在50°C下加热20h。得到的混合物冷却到室温,用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机物用硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。快速色谱法(己烷中的10-30-50%乙酸乙酯)得到目标产物(2.64g, 8.22mmol, 98%产率),黄色油。MS (ESI) m/z 322[M]⁺, 324[M+2]⁺。

[0558] C. 3-(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑。将3-(4-溴-3-甲基苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑(2.294g, 7.12mmol)、双(频那醇基)二硼(1.898g, 7.48mmol)、与二氯甲烷(1:1)配合的[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)(291mg, 0.36mmol)、乙酸钾(2.096g, 21.4mmol)和二甲基亚砜(15mL)在圆底烧瓶中混合,搅拌。真空中除去烧瓶中的大气,用氮气置换三次。得到的混合物在氮气中在90°C下加热4h。得到的混合物用乙酸乙酯稀释,通过Celite过滤。滤饼用乙酸乙酯充分洗涤。滤液用水洗涤两次,用盐水洗涤一次,用硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。快速色谱法(己烷中的30-50%乙酸乙酯)得到蜡状半固体,在45°C下用己烷研磨。得到的固体在真空中干燥,得到目标产物(2.10g, 5.69mmol, 80%产率),粉红色粉末。MS (ESI) m/z 370[M+1]⁺。

[0559] D. 1-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯。在室温下将1,1'-羰基二咪唑(2.63g, 16.24mmol)加到2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-甲基丙酸(3.00g, 14.76mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)和二氯甲烷(8mL)中的搅拌溶液中。得到的透明无色混合物在室温下在氮气中搅拌3h。加入N,N-二异丙基乙基胺(3.86mL, 22.14mmol),然后加入3,5-二溴吡嗪-2-胺(5.60g, 22.14mmol)。得到的混合物在回流冷凝管存在下在氮气中在50°C下加热71h。减压除去二氯甲烷。残余物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤。水层用乙酸乙酯萃取。合并有机物,用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残余物

用己烷中的30%乙酸乙酯研磨,通过真空过滤收集固体。减压浓缩滤液,使用快速色谱法纯化(己烷中的5-50%乙酸乙酯)。合并含有目标产物的馏分,过滤得到固体,减压浓缩。残余物在高真空下干燥,得到目标产物(2.38g,5.43mmol,37%产率),灰白色固体。MS (ESI) m/z 439.3[M+1]⁺,461.1[M+Na]⁺。

[0560] E.N-(3,5-二溴吡嗪-2-基)-2-甲基-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基氨基)丙酰胺三氟乙酸酯。将TFA(3.66mL,47.5mmol)加到1-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(1.04g,2.374mmol)在二氯甲烷(20mL)中的搅拌混合物中。得到的透明黄色溶液在室温下搅拌3h。减压除去所有挥发物,残余物在高真空下干燥,得到黄色半固体。MS (ESI) m/z 339.1[M+1]⁺。加入硫酸钠(1.686g,11.87mmol),然后加入2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙醛(0.396g,3.09mmol)和1,2-二氯乙烷(20mL)。得到的混合物剧烈搅拌,在回流冷凝管存在下在氮气中在80℃下加热2.5h。加入更多的2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙醛(0.100g,0.780mmol)和硫酸钠(1.00g,7.04mmol),在80℃下继续加热2h。得到的黄色溶液通过移液管从固体硫酸钠移入配备有搅拌棒的干的250mL圆底烧瓶中。得到的混合物剧烈搅拌,在氮气中冷却到0℃。缓慢加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.553g,2.61mmol)。得到的混合物在0℃下在氮气中剧烈搅拌30min。移走冷却浴,得到的混合物在室温下在氮气中搅拌2h。混合物冷却到0℃,加入更多的三乙酰氧基硼氢化钠(0.250g,1.180mmol)。移走冷却浴,得到的混合物在室温下在氮气中搅拌1.5h。加入更多的三乙酰氧基硼氢化钠(0.055g,0.260mmol)。得到的混合物在室温下在氮气中剧烈搅拌1h,然后在0℃下搅拌过夜。得到的混合物用甲醇稀释,减压除去挥发物。残余物吸收在甲醇中,过滤,使用反相制备性HPLC纯化(10-40%乙腈+水中的0.1%TFA+0.1%TFA,30min)。合并含有目标产物的馏分,减压除去溶剂。残余物在真空中干燥,得到目标产物(0.890g,1.978mmol,67%产率),略微黄色泡沫-固体。MS (ESI) m/z 451.3[M+1]⁺。

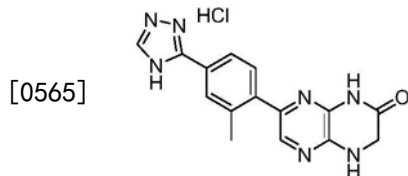
[0561] F.6-溴-3,3-二甲基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将N-(3,5-二溴吡嗪-2-基)-2-甲基-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基氨基)丙酰胺三氟乙酸酯(0.856g,1.517mmol),N,N-二异丙基乙基胺(1.321mL,7.59mmol)和1,4-二噁烷(25mL)在带有搅拌棒的可密封容器中混合。体系用氮气冲洗,得到的混合物密封,剧烈搅拌,在110℃下加热2.5h。反应混合物减压浓缩,使用快速色谱法纯化(己烷中的5-50%乙酸乙酯)得到目标产物(0.394g,1.068mmol,70%产率),白色固体。MS (ESI) m/z 369.4[M]⁺,371.3[M+2]⁺。

[0562] G.3,3-二甲基-6-(2-甲基-4-(4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将3-(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑(1当量)、6-溴-3,3-二甲基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(1当量)、与二氯甲烷(1:1)配合的[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钡(II)(0.1当量)、1M碳酸钠水溶液(3当量)、1,4-二噁烷和异丙醇混合,体系用氮气冲洗。得到的混合物剧烈搅拌,并在100℃下加热1.5h。得到的混合物冷却到室温,用甲醇稀释,减压除去挥发物。残余物在二氯甲烷和水之间分配,摇动,分离各层。水层用二氯甲烷萃取。合并有机物,用硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。使用快速色谱法纯化残余物(己烷中的20-100%乙酸乙酯,然后二氯甲烷中的0-10%甲醇),得到目标产物,97%产率。MS (ESI)

m/z 532.7[M+1]⁺。

[0563] H. 3,3-二甲基-6-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。在80℃下将6N盐酸水溶液加到3,3-二甲基-6-(2-甲基-4-(4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮在乙醇中的搅拌混合物中。得到的混合物剧烈搅拌,在回流冷凝管存在下在氮气中在80℃下加热70min。得到的混合物过滤,使用反相制备性HPLC纯化(10-65%乙腈+水中的0.1%TFA+0.1%TFA,30min)。合并含有目标产物的馏分,用饱和碳酸氢钠水溶液中和,减压除去乙腈。通过真空过滤收集固体,用水和乙醚充分洗涤,在高真空下在50℃下干燥,得到目标产物,48%产率。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ(ppm) 11.32(br.s.,1H),8.44(br.s.,1H),7.96(s,1H),7.90(d,J=8.59Hz,1H),7.70(s,1H),7.56(d,J=7.81Hz,1H),3.78(dd,J=2.93,11.13Hz,2H),3.52-3.64(m,2H),3.23(t,J=10.93Hz,2H),2.48(s,3H),1.51-1.66(m,5H),1.49(s,6H),1.11-1.26(m,2H);MS(ESI)m/z 448.3[M+1]⁺。

[0564] 实施例3:7-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮盐酸盐



[0566] A. 2-(5-溴-3-(2,4-二甲氧基苄基氨基)吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯。将2-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯(参见实施例1.C)(1.06g,3.13mmol)、(2,4-二甲氧基苄基)甲胺(0.601g,3.60mmol)、N,N-二异丙基乙基胺(1.63mL,9.38mmol)和二甲亚砜(1.6mL)在带有搅拌棒的微波小瓶中混合,在微波反应器中在150℃下加热2h。得到的混合物使用快速色谱法纯化(己烷中的5-60%乙酸乙酯)。合并含有目标产物的馏分,减压下浓缩接近至干。加入乙酸乙酯(2mL)和己烷(18mL)。通过真空过滤收集得到的固体,用己烷洗涤,在高真空下干燥,得到目标产物(0.636g,1.495mmol,48%产率),浅粉红色固体。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ(ppm) 7.24(s,1H),7.19(d,J=8.52Hz,1H),7.11(t,J=5.63Hz,1H),6.84(t,J=4.81Hz,1H),6.59(d,J=2.47Hz,1H),6.50(dd,J=2.20,8.24Hz,1H),4.37(d,J=4.67Hz,2H),3.96-4.15(m,4H),3.81(s,3H),3.75(s,3H),1.17(t,3H);MS(ESI)m/z 425.3[M]⁺,426.9[M+2]⁺。

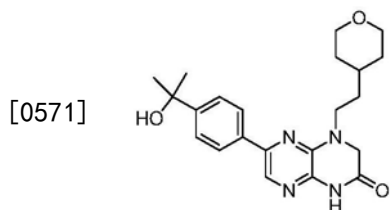
[0567] B. 7-溴-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮三氟乙酸酯。将2-(5-溴-3-(2,4-二甲氧基苄基氨基)吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯(0.484g,1.138mmol),甲醇(0.461mL,11.38mmol)和TFA(7mL)在带有搅拌棒的可密封容器中混合。体系用氮气冲洗。得到的混合物密封,剧烈搅拌,在油浴中在75℃下加热25min。得到的混合物用水(14mL)稀释,在室温下搅拌5min。通过真空过滤收集固体,用水和乙醚洗涤,在高真空下干燥,得到目标产物(0.375g,1.093mmol,96%产率),粉红色固体。MS(ESI)m/z 229.0[M]⁺,231.3[M+2]⁺。

[0568] C. 7-(2-甲基-4-(4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将3-(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊烷-2-基)苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑(参见实施例2.C)(0.465g,

1.259mmol)、7-溴-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮三氟乙酸酯(0.432g, 1.259mmol)、与二氯甲烷(1:1)配合的[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钡(II)(0.103g,0.126mmol)、碳酸钠(1M,水中,3.78mL,3.78mmol)、1,4-二噁烷(2.5mL)和异丙醇(1mL)在带有搅拌棒的可密封容器中混合。体系用氮气冲洗。得到的混合物密封,剧烈搅拌,并在100℃下加热70min。得到的混合物用水和二氯甲烷稀释,通过砂芯漏斗过滤。固体用二氯甲烷中的20%甲醇洗涤。合并滤液和洗液,减压除去溶剂。残余物用乙腈研磨。加入水。通过真空过滤收集固体,用水和乙醚充分洗涤。固体用二氯甲烷中的20%甲醇洗涤。合并滤液和洗液,减压除去溶剂。残余物吸收在热的DMSO和甲醇中,过滤,使用反相制备性HPLC纯化(20-65%乙腈+水中的0.1%TFA+0.1%TFA,30min)。合并含有目标产物的馏分,用饱和碳酸氢钠水溶液中和,减压下浓缩接近至干。通过真空过滤收集固体,用水洗涤,在高真空下干燥,得到目标产物(0.072g,0.184mmol,15%产率),灰白色固体。MS(ESI)m/z 392.1[M+1]⁺。

[0569] D.7-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮盐酸盐。在80℃下将盐酸(6N,水中,0.149mL,0.894mmol)加到7-(2-甲基-4-(4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(0.070g,0.179mmol)在乙醇(3mL)中的搅拌混合物中。体系用氮气冲洗。得到的混合物密封,在80℃下加热。得到的混合物在80℃下加热25min,然后冷却到室温。通过过滤收集固体,用甲醇洗涤,在高真空下在40℃下干燥,得到目标产物(0.058g,0.169mmol,94%产率),白色固体。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ(ppm)11.32(s,1H),8.66(s,1H),7.97(s,1H),7.92(dd,J=1.37,7.97Hz,1H),7.74(s,1H),7.50(d,J=7.97Hz,1H),4.14(s,2H),2.44(s,3H); MS(ESI)m/z 308.3[M+1]⁺。

[0570] 实施例4:6-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮



[0572] A.2-溴-N-(3,5-二溴吡嗪-2-基)乙酰胺。将2-氨基-3,5-二溴吡嗪(6.17g, 23.7mmol)和溴乙酸酐(3.0g,11.9mmol)在乙腈(40mL)中的溶液在70℃下搅拌。在原料完成消耗时(通过TLC),溶液浓缩,在水和乙酸乙酯之间分配(3X)。有机层合并,用硫酸镁干燥,过滤,减压除去溶剂。使用Biotage柱色谱法纯化得到的材料(己烷中的5-80%乙酸乙酯),得到标题化合物(3.78g,10.1mmol,85%产率)。MS(ESI)m/z 372.1[M-2]⁺,374.0[M]⁺,376.1[M+2]⁺,378.3[M+4]⁺。

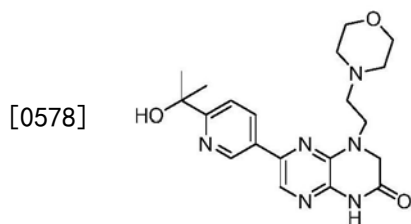
[0573] B.6-溴-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将2-溴-N-(3,5-二溴吡嗪-2-基)乙酰胺(3.30g,8.83mmol)和2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙胺盐酸盐(1.46,8.83mmol)和二异丙基乙基胺(6.67mL,35.3mmol)混合,在85℃下加热。在原料完成消耗时(通过TLC),反应溶液浓缩,并通过Biotage色谱法纯化(己烷中的0-100%乙酸乙酯),得到标题化合物(1.53g,4.48mmol,50%产率)。MS(ESI)m/z 341.4[M]⁺, 343.1[M+2]⁺。

[0574] C. 2-(4-溴苯基)丙-2-醇。将1-(4-溴苯基)乙酮(9.25g, 46.5mmol)溶解在四氢呋喃(200mL)中。溶液在-50℃浴中冷却。在15min时间内加入甲基溴化镁(3M, 醚中, 46.5mL, 139mmol)。反应升至室温, 然后搅拌20h。反应用饱和的氯化铵猝灭, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 得到油。油在硅胶柱上纯化(己烷中的0-20%乙酸乙酯), 得到产物, 无色油(9.1g, 46.2mmol, 91%产率)。MS (ESI) m/z 197.1[M]⁺, 199.1[M+2]⁺。

[0575] D. 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯基)丙-2-醇。搅拌2-(4-溴苯基)丙-2-醇(4.7g, 21.85mmol)、双(频那醇基)二硼(6.66g, 26.2mmol)、乙酸钾(6.43g, 65.6mmol)和二甲亚砜(50mL), 在真空中脱气10min。加入与二氯甲烷(1:1)配合的[1,1'-双(二苯基-膦基)二茂铁]二氯-钯(II)(0.892g, 1.093mmol), 反应再脱气5min。然后, 反应在氮气中加热到80℃2h。反应冷却到室温, 然后用1:1醚:乙酸乙酯和水萃取。得到的黑色乳液通过celite垫过滤, 滤液与萃取层合并。有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在硅胶柱上纯化(己烷中的0-25%乙酸乙酯)。浓缩产物馏分, 然后在己烷中研磨, 得到白色固体, (4.0g, 15.3mmol, 70%产率)。MS (ESI) m/z 263.3[M+1]⁺。

[0576] E. 6-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。在二甲基甲酰胺(1.0mL)中混合6-溴-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(0.250g, 0.733mmol)、2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯基)丙-2-醇(0.192g, 0.733mmol)和二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷(0.030g, 0.037mmol)。加入碳酸钠(0.311g, 2.93mmol)在水(0.2mL)中的溶液, 然后, 反应溶液在Biotage Emrys Optimizer微波反应器中在120℃下加热15min。冷却的反应溶液通过Celite过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。滤液和乙酸乙酯洗液合并, 减压除去溶剂。使用Biotage柱色谱法纯化得到的材料(乙酸乙酯中的0-5%甲醇), 然后用二甲基甲酰胺和水研磨, 得到标题化合物(0.074g, 0.19mmol, 25%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.39Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.39Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.82 (dd, J=11.1, 2.39Hz, 2H), 3.61 (t, J=7.59Hz, 2H), 3.25 (t, J=9.59Hz, 3H), 1.70 (s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.58 (m, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.25 (m, 2H); MS (ESI) m/z 397.2[M+1]⁺; mp 210-212℃。

[0577] 实施例5: 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(2-吗啉基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮



[0579] A. 2-氯-N-(3,5-二溴吡嗪-2-基)乙酰胺。2-氨基-3,5-二溴吡嗪(3.0g, 11.9mmol)和氯乙酸酐(4.2g, 8.7mmol)的溶液在乙腈(10mL)中在70℃下反应16h。浓缩溶液, 用乙酸乙酯稀释。有机物用碳酸氢钠(饱和的)和碳酸钾(1.75M, 水中)的1:1溶液洗涤(4X)。有机物合并, 用硫酸镁干燥, 过滤, 减压除去溶剂。得到的固体用己烷中的10%乙酸乙酯研磨, 得到标题化合物(3.12g, 9.3mmol, 72%产率)。MS (ESI) m/z 328.3[M-1]⁺, 330.4[M+1]⁺, 332.3[M+3]⁺。

[0580] B. N-(3,5-二溴吡嗪-2-基)-2-碘乙酰胺。向2-氯-N-(3,5-二溴吡嗪-2-基)乙酰胺

(3.0g, 9.11mmol) 在丙酮(40mL)中的溶液中加入溶解在丙酮(20mL)中的碘化钠(13.65g, 91mmol)。溶液在环境温度下搅拌16h。溶液减压下浓缩,用乙酸乙酯(500mL)稀释,连续用水洗涤(5X),除去蓝色。有机物用硫酸镁干燥,过滤,减压除去溶剂,得到粗产物。固体用己烷中的10%乙酸乙酯(40mL)稀释,在刮擦烧瓶侧的同时声波处理。然后,溶液在加热枪下加热5min,然后在环境温度下声波处理的同时冷却。过滤得到的固体,用额外的己烷洗涤,真空中干燥,得到标题化合物(3.0g, 7.13mmol, 78%产率)。MS (ESI) m/z 420.3[M-1]⁺, 422.0[M+1]⁺, 424.0[M+3]⁺。

[0581] C. 6-溴-4-(2-吗啉基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将N-(3,5-二溴吡嗪-2-基)-2-碘乙酰胺(0.5g, 1.188mmol)、二异丙基乙基胺(0.415mL, 2.376mmol)和2-吗啉基乙胺(0.162g, 1.248mmol)在乙腈(5mL)中混合。溶液加热到45℃保持1h。浓缩溶液,用己烷中的75%乙酸乙酯稀释。过滤得到的固体,收集滤液,浓缩,然后通过Biotage色谱法纯化(己烷中的0-75%乙酸乙酯,然后乙酸乙酯中的0-10%甲醇),得到标题化合物(0.228g, 0.67mmol, 56%产率)。MS (ESI) m/z 342.4[M]⁺, 344.4[M+2]⁺。

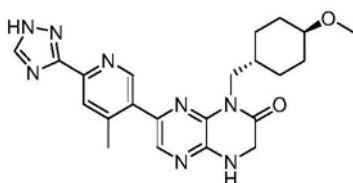
[0582] D. 2-(5-溴吡啶-2-基)丙-2-醇。在100mL圆底烧瓶中将2,5-二溴吡啶(1.04g, 4.39mmol)溶解在甲苯(22mL)中。混合物冷却到-78℃。滴加正丁基锂(3.02mL, 4.83mmol)。混合物搅拌30min,然后加入丙酮(2mL)。混合物搅拌40min,然后放置升至室温。混合物用氯化铵(5%aq, 50mL)、水(50mL)、然后盐水(50mL)洗涤。有机层用硫酸钠干燥,过滤,浓缩。残余物通过Biotage纯化(己烷中的16%乙酸乙酯)。浓缩目标馏分,得到产物(0.82g, 3.78mmol, 86%产率)。MS (ESI) m/z 216.0[M]⁺, 218.1[M+2]⁺。

[0583] E. 2-(5-(三甲基甲锡烷基)吡啶-2-基)丙-2-醇。将2-(5-溴吡啶-2-基)丙-2-醇(0.34g, 1.574mmol)、1,1,1,2,2,2-六甲基二锡烷(0.361mL, 1.652mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.182g, 0.157mmol)在50mL可再密封烧瓶中在甲苯(5mL)中混合。反应在115℃下搅拌1.5h。然后,混合物浓缩至约2mL体积。残余物通过Biotage纯化(己烷中的16%乙酸乙酯)。浓缩目标馏分,得到标题化合物(0.33g, 1.10mmol, 70%产率)。MS (ESI) m/z 302.1[M+1]⁺。

[0584] F. 6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-(2-吗啉基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将6-溴-4-(2-吗啉基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(0.228g, 0.666mmol)和2-(5-(三甲基甲锡烷基)吡啶-2-基)丙-2-醇(0.220g, 0.733mmol)在二甲基甲酰胺(3mL)中混合。溶液用氮气冲洗,然后加入二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷(0.109g, 0.133mmol)。溶液加热到100℃保持2h。减压下浓缩溶液,得到的油通过反相制备性HPLC纯化(5-60%乙腈+H₂O中的0.1%TFA+0.1%TFA, 30min),将目标馏分装到Strata-XC离子交换柱上。柱子相继用水、乙腈、甲醇和甲醇中的5%氢氧化铵洗涤。产物用甲醇中的5%氢氧化铵洗脱,减压浓缩,干燥,得到标题化合物(0.070g, 0.18mmol, 26%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11.33 (br. s., 1H), 9.05 (d, J=1.56Hz, 1H), 8.27 (dd, J=8.59, 2.34Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.59Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.71 (t, J=6.44Hz, 2H), 3.54 (t, J=4.49Hz, 4H), 2.62 (t, J=6.44Hz, 2H), 2.40-2.48 (m, 4H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 399.2[M+1]⁺; mp 239-241℃。

[0585] 实施例6: 1-(((反式)-4-甲氧基环己基)甲基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。

[0586]



[0587] A. 5-溴-4-甲基吡啶甲腈。将2,5-二溴-4-甲基吡啶(5.0g, 19.9mmol)、氰化铜(1.43g, 15.9mmol)、氰化钠(0.801g, 16.3mmol)和二甲基甲酰胺(30mL)在密封的反应容器中混合,在158℃下加热3h。反应混合物通过硅胶柱色谱法纯化(己烷中的0-80%乙酸乙酯)。得到的材料进行第二个硅胶柱纯化(二氯甲烷中的0-20%甲醇)。合并干净馏分,浓缩,得到标题化合物,白色固体(2.30g, 11.6mmol, 58%产率)。MS (ESI) m/z 198.0[M+1]⁺。

[0588] B. 2-(3,5-二溴吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯。向2000mL 3-颈圆底烧瓶中装入2-氨基-3,5-二溴吡啶(172g, 680mmol)在二甲基甲酰胺(860mL)中的溶液,冷却到0-5℃。一次性加入碳酸铯(288g, 884mmol),然后滴加氯乙酸乙酯(87mL, 816mmol)。溶液升至20-25℃,然后加热到55℃(观察到放热,观察到最大温度76℃)。一旦内部反应温度下降到65℃,则反应在65℃下加热~4h。反应冷却到20-25℃,通过滤纸过滤除去无机盐,固体用二甲基甲酰胺(3vol)洗涤。滤液滴加至16vol的冰水中(8vol冰/8vol水),浆液搅拌12-24h。得到的棕色固体过滤分离,用水洗涤(10vol)和风干。粗产物溶解在甲基叔丁基醚中(3.46L, 15vol)。加入木炭(C-906,来自Ecosorb, 20wt%, 46.1g),混合物回流加热1h。冷却到室温后,通过Celite床除去木炭,浓缩滤液至干。粗品溶解在乙酸乙酯中(576mL, 2.5vol),浓缩至稠浆液。加入2%乙酸乙酯在庚烷(1.15L, 5vol)中的溶液,混合物在室温下搅拌30-60min。过滤收集产物,用庚烷洗涤(2-3vol),在高真空下在35-40℃下干燥16h,得到目标化合物,灰白色固体(109g, 47%产率)。从母液分离第二次物料,如下:浓缩滤液得到粗油。加入乙酸乙酯(1vol.)。得到的溶液用之前分离出的产物作为种子,在0-5℃下冷却1h。得到的固体过滤收集,用冷乙酸乙酯:庚烷(1:1混合物, <1vol)洗涤。按上述干燥固体,与第一次物料混合,得到标题化合物(132g, 57%总产率)。MS (ESI) m/z 337.8[M-1]⁺, 339.8[M+1]⁺, 341.8[M+3]⁺。

[0589] C. 7-溴-1-(((反式)-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将2-(3,5-二溴吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯(500mg, 1.47mmol)、((反式)-4-甲氧基环己基)甲胺(317mg, 2.21mmol)和二异丙基乙基胺(0.77mL, 4.42mmol)在无水二甲亚砜(8.0mL)中的溶液放在微波容器(20mL)中。反应加热到150℃保持1h。反应倒入水中,用乙酸乙酯萃取(2x100mL),用硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。得到的材料溶解在乙酸(30mL)中,放置在密封管中。反应加热到120℃过夜。冷却溶液,减压浓缩,用饱和的碳酸氢钠中和,用乙酸乙酯萃取(3x100mL),用硫酸钠干燥,过滤,吸附在硅胶上。通过快速色谱法纯化(己烷中的50%乙酸乙酯)得到浅橙色固体(400mg, 1.12mmol, 76%产率)。MS (ESI) m/z 355.2[M+]⁺, 357.2[M+2]⁺。

[0590] D. 1-(((反式)-4-甲氧基环己基)甲基)-7-(三甲基甲锡烷基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将7-溴-1-(((反式)-4-甲氧基环己基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(2.71g, 7.63mmol)、1,1,1,2,2,2-六甲基二锡烷(3.00g, 9.15mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(882mg, 0.76mmol)在加入有无水二噁烷(40mL)的密封管中混合,用氮气冲洗。反应加热到100℃保持4h。反应用乙酸乙酯稀释,通过celite过滤,用乙酸乙酯洗涤celite,滤液减压浓缩。粗材料通过快速色谱法纯化(己烷中的0-50%乙酸乙酯),目标馏分

合并,浓缩得到浅黄色固体(2.32g,5.28mmol,69%产率)。MS (ESI) m/z 441.1[M+1]⁺。

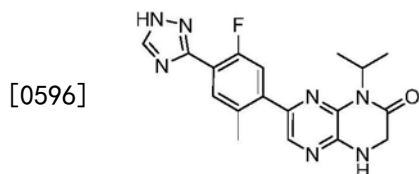
[0591] E. 5-(8-(((反式)-4-甲氧基环己基)甲基)-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶甲腈。将1-(((反式)-4-甲氧基环己基)甲基)-7-(三甲基甲锡烷基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(0.721g,1.64mmol)、5-溴-4-甲基吡啶甲腈(0.323g,1.64mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(0.150g,0.164mmol)、三乙胺(0.687mL,4.93mmol)、三-间甲苯基膦(0.100g,0.328mmol)和二甲基甲酰胺(8mL)在密封的反应容器中混合。氮气鼓泡通过反应5min,反应在100℃下加热3h。反应过滤,浓缩,通过硅胶柱色谱法纯化(己烷中的0-80%乙酸乙酯)。馏分合并,浓缩,得到粗的标题化合物,直接用于下一步(0.607g,1.55mmol,94%产率)。MS (ESI) m/z 393.5[M+1]⁺。

[0592] F. 5-(8-(((反式)-4-甲氧基环己基)甲基)-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶甲酰胺。混合5-(8-(((反式)-4-甲氧基环己基)甲基)-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶甲腈(0.607g,1.55mmol)、三氟乙酸(2.0mL,26.0mmol)和硫酸(0.5mL,9.38mmol),在65℃下加热1h。反应pH用碳酸钠调节到10,得到的溶液用乙酸乙酯萃取(3x 15mL)。收集有机层,用硫酸镁干燥,浓缩,使用反相制备性HPLC纯化(10-100%乙腈+H₂O中的0.1%TFA+0.1%TFA,30min)。干净馏分合并,减压下浓缩,在高真空下干燥,得到标题化合物,黄色固体(0.425g,1.04mmol,67%产率)。MS (ESI) m/z 411.5[M+1]⁺。

[0593] G. (Z)-N-((二甲基氨基)亚甲基)-5-(8-(((反式)-4-甲氧基环己基)甲基)-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶甲酰胺。混合5-(8-(((反式)-4-甲氧基环己基)甲基)-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶甲酰胺(0.412g,1.00mmol)、二甲基甲酰胺二新戊缩醛(1.5mL)和四氢呋喃(10mL),在85℃下加热3h。反应在置于反应容器中的氮气流下浓缩。粗产物直接用于下一步(0.467g,1.00mmol,100%产率)。MS (ESI) m/z 466.6[M+1]⁺。

[0594] H. 1-(((反式)-4-甲氧基环己基)甲基)-7-(4-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将(Z)-N-((二甲基氨基)亚甲基)-5-(8-(((反式)-4-甲氧基环己基)甲基)-7-氧代-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-4-甲基吡啶甲酰胺(0.467g,1.00mmol)加到乙酸(6mL)中。反应冷却到0℃,滴加脒(1.00mL,32mmol)。反应搅拌并升至25℃保持10min。反应在置于反应容器中的氮气流下浓缩。加入水(5mL),过滤收集产物,使用反相半制备性HPLC纯化(20-70%乙腈+H₂O中的0.1%TFA+0.1%TFA,30min)。干净馏分合并,减压下浓缩,在高真空下干燥,得到标题化合物,黄色固体(0.046g,0.106mmol,11%产率)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ(ppm) 8.72(s,1H), 8.62(s,1H), 8.37(s,1H), 7.93(s,1H), 4.30(s,2H), 3.99(d, J=7.03Hz, 2H), 3.32(s,3H), 3.08-3.17(m, 1H), 2.71-2.76(m,3H), 2.06(br. s., 2H), 1.80-1.89(m,1H), 1.74(br. s., 2H), 1.09(d, J=11.32Hz, 4H); MS (ESI) m/z 435.5[M+1]⁺。

[0595] 实施例7: 7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-异丙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮



[0597] A. 2-(5-溴-3-(异丙基氨基)吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯。将2-(3,5-二溴吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯(参见实施例6.B)(1.5g,4.43mmol)、异丙基胺(0.17g,4.87mmol)、N,N-二异丙基乙基胺(1.14g,8.84mmol)和二甲亚砜(10mL)在反应小瓶中的混合物在油浴中在150℃下加热16h。冷却到室温后,得到的混合物倒入水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用硫酸钠干燥,过滤,减压下蒸发,在硅胶柱色谱法上纯化(石油醚中的10-20%乙酸乙酯),得到标题化合物(780mg,55.7%产率)。MS(ESI)m/z 316.9[M+1]⁺。

[0598] B. 7-溴-1-异丙基-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮。用氮气冲洗2-(5-溴-3-(异丙基氨基)吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯(780mg,2.26mmol)、甲醇(5mL)和TFA(10mL)在可密封容器中的混合物,密封,剧烈搅拌,用油浴在90℃下加热16h。得到的混合物用甲醇稀释,减压除去溶剂。加入甲醇(10mL),再减压除去溶剂。加入甲醇(10mL)和碳酸氢钠。得到的混合物在室温下搅拌,直到pH=6(水中),减压除去溶剂。加入水(20mL)。混合物用二氯甲烷萃取(20mL×3)。有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物,通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚中的10-20%乙酸乙酯),得到标题化合物(360mg,39.4%产率)。

[0599] C. 1-异丙基-7-(三甲基甲锡烷基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮。将7-溴-1-异丙基-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡啶-2(1H)-酮(0.5g,1.844mmol)、六甲基二锡(0.725g,2.213mmol)、四(三苯基膦)钼(0)(0.213g,0.184mmol)和1,4-二噁烷(3mL)在带有搅拌棒的可密封容器中混合。氮气鼓泡通过溶液。密封容器,剧烈搅拌,并在100℃下加热2h。得到的浑浊黑色混合物用乙酸乙酯稀释,过滤,滤饼用乙酸乙酯充分洗涤。减压浓缩滤液,使用硅胶快速柱色谱法纯化(己烷中的20-80%乙酸乙酯),得到目标产物(0.49g,1.38mmol,75%产率),黄色-白色固体。MS(ESI)m/z 357.4[M+2]⁺。

[0600] D. 4-溴-2-氟-5-甲基苯甲酰胺。将4-溴-2-氟-5-甲基苄腈(40g,190mmol)在硫酸(98%)和TFA(v/v=4:1,480mL)的混合物中的溶液在80℃下搅拌16h。混合物冷却到室温后,得到的混合物倒入冰冷却的水中。得到的沉淀过滤收集,用水洗涤,减压下干燥,得到标题化合物(41g,95%产率),白色固体。MS(ESI)m/z 232.0[M+1]⁺。

[0601] E. 4-溴-N-((二甲基氨基)亚甲基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺。将4-溴-2-氟-5-甲基苯甲酰胺(20g,86mmol)在N,N-二甲基-甲酰胺二甲缩醛(200mL)中的溶液在100℃下在氮气中搅拌3h。得到的混合物浓缩,干燥,得到目标产物(24.6g,95%产率),黄色油,用于下一步中未进一步纯化。MS(ESI)m/z 287.0[M+1]⁺。

[0602] F. 3-(4-溴-2-氟-5-甲基苯基)-1H-1,2,4-三唑。在0℃下向4-溴-N-((二甲基氨基)亚甲基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺(24.6g,86.2mmol)在乙酸(200mL)中的溶液中滴加胼水合物(25mL,0.70mol)。反应混合物在室温下搅拌过夜。过滤混合物,用水洗涤(500mL×3),减压下干燥,得到标题化合物(15g,68%产率),白色固体。MS(ESI)m/z 256.0[M+1]⁺。

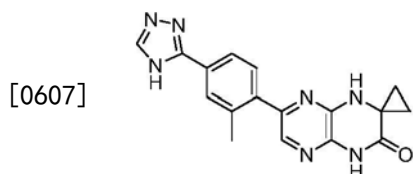
[0603] G. 3-(4-溴-2-氟-5-甲基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑。将3-(4-溴-2-氟-5-甲基苯基)-1H-1,2,4-三唑(15g,60mmol)、甲苯-4-磺酸(2.0g,12mmol)和3,4-二氢-2H-吡喃(20g,240mmol)在四氢呋喃(200mL)中的溶液在80℃下在氮气中搅拌15h。

得到的混合物浓缩,在硅胶柱上纯化(1-25%乙酸乙酯石油醚中的),得到受保护的三唑产物(15g,75%产率),白色固体。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ (ppm) 8.83(s,1H),7.96(d,J=7.6Hz,1H),7.66(d,J=10.0Hz,1H),5.61(dd,J₁=2.4Hz,J₂=9.6Hz,1H),3.96(d,J=1.6Hz,1H),3.69(m,1H),2.36(s,3H),2.00(m,2H),1.70(m,2H),1.57(m,2H);MS(ESI)m/z 340.0[M+1]⁺。

[0604] H.7-(5-氟-2-甲基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-异丙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将1-异丙基-7-(三甲基甲锡烷基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(300mg,0.84mmol)、3-(4-溴-2-氟-5-甲基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑(428mg,1.26mmol)和双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(56mg,0.08mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中混合。混合物脱气,在140°C下在氮气中加热3h。冷却到室温后,过滤反应混合物,滤液在乙酸乙酯(15mL)和水(15mL)之间分配。分离有机层,水层用乙酸乙酯萃取(10mL×2)。合并有机层,用硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,通过制备性TLC纯化(二氯甲烷中的15%甲醇),得到标题化合物(200mg,产率52%),固体。

[0605] I.7-(5-氟-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-异丙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将7-(5-氟-2-甲基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1-异丙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(200mg,0.44mmol)在甲醇盐酸盐溶液(20mL,2M)中的溶液在室温下搅拌5h。反应用饱和碳酸氢钠水溶液(25mL)稀释,水性混合物用乙酸乙酯萃取(25mL×2)。有机相用硫酸钠干燥,过滤,减压下蒸发,在硅胶柱上纯化(石油醚中的50-100%乙酸乙酯)。目标馏分合并,减压浓缩,得到标题化合物(75mg,46%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ (ppm) 14.25(br.s.,1H),8.20(br.s.,1H),7.90(m,2H),7.58(s,1H),7.35(s,1H),5.24(m,1H),4.10(s,2H),2.43(s,3H),1.44(d,J=7.2,6H);MS(ESI)m/z 368.2[M+1]⁺。

[0606] 实施例8:7'-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1'H-螺[环丙烷-1,2'-吡嗪并[2,3-b]吡嗪]-3'(4'H)-酮



[0608] A.1-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基甲酰基)环丙基-氨基甲酸叔丁酯。在室温下将1,1'-羰基二咪唑(4.37g,27.0mmol)加到1-(叔丁氧基羰基氨基)环丙烷甲酸(4.93g,24.50mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(6mL)和二氯甲烷(12mL)中的搅拌溶液中。得到的透明黄色混合物在室温下在氮气中搅拌4h。加入N,N-二异丙基乙基胺(8.54mL,49.0mmol),然后加入3,5-二溴吡嗪-2-胺(9.29g,36.8mmol)。得到的混合物在回流冷凝管存在下在氮气中在50°C下加热60h。得到的混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤。分离各层,有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残余物吸收在二氯甲烷中,使用快速色谱法纯化(Biotage)(己烷中的5-60%乙酸乙酯)。合并含有目标产物的馏分,减压浓缩。残余物用己烷中的15%乙酸乙酯研磨,在高真空下干燥,得到目标产物(5.349g,12.27mmol,50%产率),灰白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm) 9.92(br.s.,1H),8.76(s,1H),7.70(br.s.,1H),1.41(s,9H),1.34-1.40(m,2H),1.02-1.09(m,2H);MS(ESI)m/z 437.3[M+1]⁺,459.1[M+Na]⁺。

[0609] B. 1-氨基-N-(3,5-二溴吡嗪-2-基)环丙烷甲酰胺双三氟乙酸盐。将TFA(6.02mL, 78mmol)加到中1-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基甲酰基)环丙基氨基甲酸叔丁酯(3.410g, 7.82mmol)在二氯甲烷(20mL)中的搅拌混合物中。得到的透明黄色溶液在室温下搅拌4h。减压除去所有挥发物,残余物在高真空下在40℃下干燥,得到目标产物(4.42g, 7.85mmol, 100%产率),蜡状黄色固体。MS (ESI) m/z 337.1[M+1]⁺。

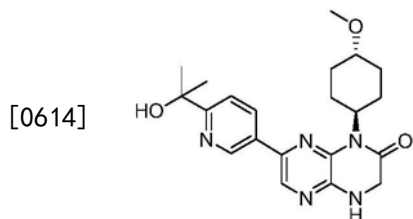
[0610] C. 7'-溴-1'H-螺[环丙烷-1,2'-吡嗪并[2,3-b]吡嗪]-3'(4'H)-酮。将1-氨基-N-(3,5-二溴吡嗪-2-基)环丙烷甲酰胺双三氟乙酸盐(0.394g, 0.700mmol)、N,N-二异丙基乙基胺(0.610mL, 3.50mmol)和1,4-二噁烷(6mL)在带有搅拌棒的可密封容器中混合。体系用氮气冲洗。得到的混合物密封,剧烈搅拌,在110℃下加热2h。减压除去挥发物。残余物溶解在DMSO和甲醇中,过滤,使用反相制备性HPLC纯化(10-65%乙腈+水中的0.1%TFA+0.1%TFA, 30min)。合并含有目标产物的馏分,用饱和碳酸氢钠水溶液中和,减压除去大部分溶剂。通过真空过滤收集固体,用水充分洗涤,在高真空下干燥,得到目标产物(0.141g, 0.553mmol, 79%产率),浅黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) 11.27(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.46(s, 1H), 1.29-1.38(m, 2H), 0.91-1.01(m, 2H); MS (ESI) m/z 255.1[M]⁺, 257.0[M+2]⁺。

[0611] D. 7'-(2-甲基-4-(4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1'H-螺[环丙烷-1,2'-吡嗪并[2,3-b]吡嗪]-3'(4'H)-酮三氟乙酸酯。将3-(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑(参见实施例2.C)(0.201g, 0.545mmol)、7'-溴-1'H-螺[环丙烷-1,2'-吡嗪并[2,3-b]吡嗪]-3'(4'H)-酮(0.139g, 0.545mmol)、与二氯甲烷(1:1)配合的[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钨(II)(0.045g, 0.054mmol),碳酸钠(1M, 水中, 1.635mL, 1.635mmol)、1,4-二噁烷(1.2mL)和异丙醇(0.4mL)在带有搅拌棒的可密封容器中混合。体系用氮气冲洗。得到的混合物密封,剧烈搅拌,并在100℃下加热1h。得到的混合物用水稀释,用二氯甲烷萃取三次。合并有机物,减压浓缩。残余物吸收在DMSO和甲醇中,过滤,使用反相制备性HPLC纯化(20-70%乙腈+水中的0.1%TFA+0.1%TFA, 30min)。合并含有目标产物的馏分,减压除去溶剂。残余物在高真空下干燥,得到目标产物(0.109g, 0.205mmol, 38%产率),橙色固体。MS (ESI) m/z 418.4[M+1]⁺。

[0612] E. 7'-(2-甲基-4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1'H-螺[环丙烷-1,2'-吡嗪并[2,3-b]吡嗪]-3'(4'H)-酮。在80℃下将6N盐酸水溶液(0.171mL, 1.025mmol)加到7'-(2-甲基-4-(4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-1'H-螺[环丙烷-1,2'-吡嗪并[2,3-b]吡嗪]-3'(4'H)-酮三氟乙酸酯(0.109g, 0.205mmol)在乙醇(4mL)中的搅拌混合物中。得到的混合物剧烈搅拌,在回流冷凝管存在下在氮气中在80℃下加热30min。过滤得到的混合物,使用反相制备性HPLC纯化(10-60%乙腈+水中的0.1%TFA+0.1%TFA, 30min)。合并含有目标产物的馏分,用饱和碳酸氢钠水溶液中和,减压除去大部分溶剂。通过真空过滤收集固体,用水充分洗涤,在高真空下在45℃下干燥,得到目标产物(0.027g, 0.079mmol, 39%产率),黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) 11.22(br. s., 1H), 8.63(br. s., 1H), 7.93(s, 1H), 7.89(d, J=7.81Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.47(br. s., 1H), 2.43(s, 3H), 1.29-1.38(m, 2H), 0.95-1.04(m, 2H); MS (ESI) m/z 334.2[M+1]⁺。

[0613] 实施例9: 7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基环己基)-3,4-

二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮



[0615] A. 2-(5-溴-3-(反式-4-甲氧基环己基氨基)吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯。将2-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯(参见实施例6.B)(30.0g,88mmol)、反式-4-甲氧基环己胺(17.15g,133mmol)、N,N-二异丙基乙基胺(30.8mL,177mmol)和二甲亚砜(70.8mL)在带有搅拌棒的反应小瓶中混合,搅拌下在油浴中在150℃下加热16h。得到的混合物用乙酸乙酯稀释,减压除去挥发物。残余物使用硅胶色谱法在Biotage SP1上纯化(己烷中的12%乙酸乙酯)。合并含有目标产物的馏分,减压除去有机挥发物。残余物用己烷中的5%乙酸乙酯研磨。通过真空过滤收集固体,用己烷洗涤,真空中干燥,得到标题化合物(15.37g,39.7mmol,44.8%产率),灰白色固体。MS (ESI) m/z 387.0[M]⁺,389.0[M+2]⁺。

[0616] B. 7-溴-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将以下反应分到3个单独的密封管中,并且分别处理。然后,合并纯化后的材料。将2-(5-溴-3-(反式-4-甲氧基环己基氨基)吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯(10g,25.7mmol)、甲醇(10.5mL,259mmol)和TFA(100mL)在带有搅拌棒的可密封容器中混合。体系用氮气冲洗,得到的混合物密封,剧烈搅拌,用油浴在90℃下加热18.5h。得到的混合物用甲醇稀释,减压除去全部溶剂。加入甲醇(100mL),再次减压除去全部溶剂。加入甲醇(100mL)和碳酸氢钠(12.4g,147mmol)。得到的混合物在室温下搅拌,直到pH=6(水中)。混合物浓缩接近至干。加入水(100mL)。得到的棕色通过真空过滤收集固体,用水洗涤。棕色固体溶解在热甲醇和乙腈中,使用反相C18快速柱色谱法纯化(水中的20-100%乙腈)。合并含有目标产物的馏分,减压下浓缩接近至干。通过真空过滤收集固体,用水洗涤,在高真空下干燥,得到目标产物(4.88g,14.3mmol,55%产率),浅褐色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ(ppm) 7.71(s,1H),7.59(s,1H),4.66(tt,J=3.61,12.20Hz,1H),4.07(d,J=1.56Hz,2H),3.25(s,3H),3.06-3.17(m,1H),2.42(qd,J=3.51,12.89Hz,2H),2.10(d,J=10.93Hz,2H),1.61(d,J=10.93Hz,2H),1.10-1.24(m,2H);MS (ESI) m/z 341.3[M]⁺,343.1[M+2]⁺。

[0617] C. 7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将2-(5-(三甲基甲锡烷基)吡啶-2-基)丙-2-醇(参见实施例5.E)(9.43g,31.4mmol)、7-溴-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(10.02g,29.4mmol)-[1,1'-双(二苯基-膦基)-二茂铁]二氯化钡(II)二氯化甲烷加合物(2.398g,2.94mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(25mL)在带有搅拌棒的圆底烧瓶中混合。真空下除去容器中的气氛,用氮气置换三次。得到的混合物剧烈搅拌,在氮气中在120℃下加热35min。得到的混合物使用快速色谱法纯化,分成4个单独的柱子(二氯化甲烷中的2-15%甲醇)。合并含有目标产物的馏分,减压除去大部分溶剂。得到的混合物使用反相制备性HPLC纯化(20-40%乙腈+水中的0.1%TFA+0.1%TFA,30min),分成6次运行。合并含有目标产物的馏分,在25℃下减压除去全部乙腈和一些水。剩余黄色溶液装到来自Phenomenex的50g Strata X-C离子交换树脂柱上。柱子相继用水、乙腈、甲醇、然后甲醇中的5%氢氧化铵洗

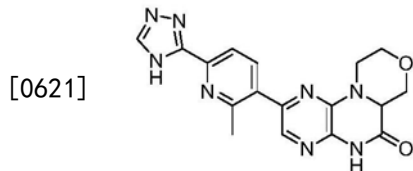
涤。产物用甲醇中的5%氢氧化铵洗液洗脱,减压浓缩,在高真空下干燥,得到目标产物(4.85g,12.20mmol,42%产率),粉红色泡沫-固体。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm) 9.03 (d, J=1.56Hz,1H), 8.28 (s,1H), 8.24 (dd, J=2.34,8.20Hz,1H), 7.74 (d, J=7.81Hz,1H), 7.61 (s,1H), 5.26 (s,1H), 4.90 (tt, J=3.71,12.10Hz,1H), 4.13 (s,2H), 3.28 (s,3H), 3.20 (tt, J=4.00,10.84Hz,1H), 2.58 (qd, J=2.93,12.82Hz,2H), 2.14 (d, J=10.15Hz,2H), 1.68 (d, J=10.93Hz,2H), 1.47 (s,6H), 1.17-1.35 (m,2H); MS (ESI) m/z 398.3[M+1]⁺; mp 196-198°C (未校正)。

[0618] D.7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(替代步骤)。混合2-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯(1当量)和反式-4-甲氧基环己胺盐酸盐(1.5当量)、NMP和DIPEA,加热到127°C,在该温度下保持18h。反应完成时,混合物冷却到35°C保持4h。溶液转移到乙酸乙酯和5%盐水的混合物中。除去水层,有机层相继用5%盐水和水洗涤。通过真空蒸馏至小体积浓缩有机层,冷却到环境温度,通过真空过滤收集固体。固体用MTBE洗涤,产物在真空箱中干燥,得到41%产率的2-(5-溴-3-(反式-4-甲氧基环己基氨基)吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯。将2-(5-溴-3-(反式-4-甲氧基环己基氨基)吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯(1当量)、水和85%磷酸(3:1)的混合物加热到80°C保持1h。加热保持18h以使反应完成。反应完成时,混合物冷却到25°C,过滤得到粗产物,褐色固体。得到的固体用水洗涤,在水中形成浆液,过滤。固体用水洗涤,直到滤液的pH为4~8。得到的材料在真空中干燥,得到89%产率的7-溴-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将7-溴-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(1当量)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-2-(2-(三甲基甲硅烷氧基)丙-2-基)吡啶(1当量)、碳酸钠(3当量)和PdCl₂(AmPhos)₂(0.003当量)在异丙醇中混合,在70°C下加热1.5h。标准处理和纯化得到受保护的化合物,93%产率。使用标准条件脱保护,除去三甲基甲硅烷基,分离得到标题化合物。

[0619] 可选择地,将2-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯(1当量)和反式-4-甲氧基环己胺盐酸盐(1.5当量)、NMP和DIPEA混合,加热到125°C,在该温度下保持18小时。反应完成时,混合物冷却到室温,转移到乙酸乙酯和氯化钠水溶液的混合物中。除去水层,有机层相继用氯化钠水溶液和水洗涤。通过真空蒸馏至小体积浓缩有机层,冷却到环境温度,收集固体,干燥得到2-(5-溴-3-(反式-4-甲氧基环己基氨基)吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯。将2-(5-溴-3-(反式-4-甲氧基环己基氨基)吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯(1当量)、水(161当量)和85%磷酸(16.5当量)的混合物在80°C下加热。反应完成时,混合物冷却到25°C,过滤,固体用水洗涤。固体重新悬浮在水中,重复过滤和洗涤。干燥得到的材料,得到7-溴-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将7-溴-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(1当量)、2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吡啶-2-基)丙-2-醇(1.08当量)和PdCl₂(AmPhos)₂(0.0025当量)在四氢呋喃中混合。混合物用碳酸钾(2.5当量)的溶液处理,加热到回流。冷却到40°C后,加入甲苯,分离各层。有机层用二氢磷酸钾溶液洗涤,用金属去除剂(SiliaBond®Thiol)处理。过滤混合物,通过加入甲苯蒸馏,直到温度达到100°C。经冷却,通过过滤收集得到的固体,干燥。固体与丁基化的羟基甲苯(BHT)(9x10⁻⁴当量)在IPA和水(3x:5x vol)中混合。混合物加热到65°C,保持在该温度下的同时,加入水(5x vol)。加入少量的标题化合物(0.02当量)的水溶

液。混合物放置2h,冷却到室温,搅拌。通过过滤收集得到的固体,干燥,得到7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,灰白色固体。

[0620] 实施例10:9-(6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基-3-吡啶基)-6,11,4a-三氢吗啉基[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮



[0622] A. 5-溴-6-甲基吡啶甲腈。将3,6-二溴-2-甲基吡啶(4.9g,19.53mmol)、氰化铜(I)(1.75g,19.53mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(20mL)在带有搅拌棒的可密封容器中混合。得到的混合物密封,剧烈搅拌,在110℃下加热4h。得到的混合物用乙酸乙酯稀释,倒入含有水的分离漏斗中,分离各层。水层用乙酸乙酯萃取两次。合并有机物,用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。得到的固体通过硅胶色谱法纯化(己烷中的10%乙酸乙酯),得到标题化合物,白色固体(1.88g,9.54mmol,49%产率)。MS (ESI) m/z 197.3[M]⁺。

[0623] B. 3-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基甲酰基)吗啉-4-甲酸叔丁酯。在室温下在氮气中将4-(叔丁氧基羰基)吗啉-3-甲酸(1.500g,6.49mmol)和1,1'-羰基二咪唑(1.578g,9.73mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)和二氯甲烷(6mL)中的溶液搅拌4.5h。加入N,N-二异丙基乙基胺(2.260mL,12.97mmol),然后加入3,5-二溴吡嗪-2-胺(3.28g,12.97mmol)。得到的混合物在回流冷凝管存在下在氮气中在50℃下搅拌和加热2d。得到的混合物减压浓缩。残余物用水稀释,用乙酸乙酯萃取三次。合并有机物用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。使用快速色谱法纯化残余物(己烷中的20-30-50%乙酸乙酯),得到目标产物(2.136g,4.58mmol,71%产率),略微黄色泡沫-固体。MS (ESI) m/z 467[M+1]⁺。

[0624] C. 9-溴-6,11,4a-三氢吗啉基[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮。搅拌下在室温下将3-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基甲酰基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(2.132g,4.57mmol)溶解在二氯甲烷(45mL)中。加入TFA(9mL),盖住得到的浅黄色混合物,在室温下搅拌2.5h。减压除去溶剂,残余物在高真空下在45℃下干燥。得到粘稠黄色油。搅拌下在室温下将黄色油溶解在异丙醇(湿)(50mL)中。加入碳酸氢钠(3.84g,45.7mmol)、乙酸钡(II)(0.103g,0.457mmol)和4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(0.239mL,1.372mmol)。除去烧瓶中的气氛,用氮气置换。得到的混合物剧烈搅拌,在回流冷凝管存在下在氮气中在80℃下加热2h。得到的混合物冷却到室温,用水(30mL)稀释。通过真空过滤收集得到的固体,用水和乙醚充分洗涤,在高真空下干燥,得到目标产物,~90%纯度(1.441g,5.05mmol,99%产率),黄色固体。MS (ESI) m/z 285[M]⁺,287[M+2]⁺。

[0625] D. 9-(1,1-二甲基-1-甲锡烷基乙基)-6,11,4a-三氢吗啉基[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮。将9-溴-6,11,4a-三氢吗啉基[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮(0.30g,1.052mmol)、六甲基二锡(0.414g,1.263mmol)-四(三苯基膦)钯(0)(0.122g,0.105mmol)和1,4-二噁烷(5mL)在带有搅拌棒的可密封容器中混合。氮气鼓泡通过溶液5min。容器密封,剧烈搅拌,并在100℃下加热2h。得到的浑浊黑色混合物用乙酸乙酯稀释,过滤,滤饼用乙酸乙酯充分洗涤。减压浓缩滤液,使用Biotage快速色谱法纯化(己烷中的20-80%乙酸乙酯),

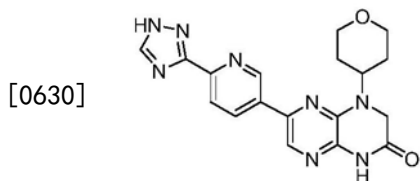
得到目标产物(0.350g,0.948mmol,90%产率),黄色-白色固体。MS (ESI) m/z 369.5 $[M]^+$ 。

[0626] E.6-甲基-5-(5-氧代(6,11,4a-三氢吗啉基[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-9-基))吡啶-2-甲腈。将5-溴-6-甲基吡啶甲腈(0.080g,0.406mmol)、9-(1,1-二甲基-1-甲锡烷基乙基)-6,11,4a-三氢吗啉基[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮(0.150g,0.406mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(0.041g,0.045mmol)、三-*o*-甲苯基膦(0.027g,0.089mmol)和三乙胺(0.170mL,1.219mmol)放在密封管中,加入 N,N -二甲基甲酰胺(2mL)。氮气鼓泡通过反应混合物5min,反应密封,并在100°C下加热1h。得到的浑浊黑色混合物用甲醇稀释,过滤,滤饼用甲醇充分洗涤。减压浓缩滤液,使用Biotage快速色谱法纯化(己烷中的50-100%乙酸乙酯),得到目标产物(0.117g,0.363mmol,89%产率)。MS (ESI) m/z 323.5 $[M+1]^+$ 。

[0627] F.6-甲基-5-(5-氧代(6,11,4a-三氢吗啉基[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-9-基))吡啶-2-甲酰胺。将6-甲基-5-(5-氧代(6,11,4a-三氢吗啉基[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-9-基))吡啶-2-甲腈(0.18g,0.558mmol)放在圆底烧瓶中,搅拌下加入TFA(1.6mL)和硫酸(0.4mL)的混合物。得到的悬浮液在室温下搅拌16h。混合物倒在冰上,过量的酸用固体氢氧化钾小心地中和。过滤得到的固体,用水洗涤,在高真空下干燥,得到标题化合物(0.153g,0.450mmol,81%产率),红色固体。MS (ESI) m/z 341.5 $[M+1]^+$ 。

[0628] G.9-(6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲基-3-吡啶基)-6,11,4a-三氢吗啉基[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-5-酮。将6-甲基-5-(5-氧代(6,11,4a-三氢吗啉基[4,3-e]吡嗪并[2,3-b]吡嗪-9-基))吡啶-2-甲酰胺(0.159g,0.467mmol)、 N,N -二甲基甲酰胺二新戊缩醛(2mL,8.85mmol)和二甲亚砜(0.5mL)放在烧瓶中,加热到85°C保持1h。溶液用乙酸(5mL,87mmol)稀释,滴加胼(0.468mL,14.90mmol)。反应在25°C下搅拌30min。混合物减压浓缩,残余物用饱和碳酸钠水溶液小心地中和。然后,溶液用乙酸乙酯萃取三次,减压浓缩,使用反相制备性HPLC纯化(5-50%乙腈+水中的0.1%TFA+0.1%TFA,20min),得到标题化合物(0.03g,0.082mmol,17.63%产率)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ (ppm) 7.96-8.04(m,2H),7.88(s,1H),4.33(dd, $J=3.71,10.74$ Hz,1H),4.15-4.23(m,2H),3.98(dd, $J=3.51,11.71$ Hz,1H),3.51-3.63(m,2H),2.89-2.99(m,1H),2.70(s,3H);MS (ESI) m/z 365.5 $[M+1]^+$ 。

[0629] 实施例11:6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮



[0631] A.6-溴-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。向 N -(3,5-二溴吡嗪-2-基)-2-碘乙酰胺(参见实施例5.B)(6.6g,15.8mmol)和二异丙基乙基胺(4.0g,31.6mmol)在乙腈(50mL)中的溶液中加入四氢-2H-吡喃-4-胺(6.4g,63.2mmol),混合物在环境温度下搅拌16h。减压除去溶剂,残余物通过硅胶色谱法纯化(石油醚中的5-20%乙酸乙酯),得到标题化合物(1.98g,40%产率)。MS (ESI) m/z 313.1 $[M+1]^+$ 。

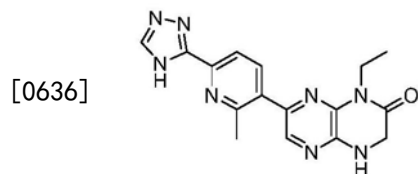
[0632] B.4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-6-(三甲基甲锡烷基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。在氮气中将6-溴-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(1.98g,6.35mmol)、四(三苯基膦)钨(1.45g,1.27mmol)和六甲基二锡(4.0g,

12.7mmol) 在二噁烷 (10mL) 中的脱气混合物在90℃下加热3h。反应混合物减压浓缩,在硅胶柱上纯化(石油醚中的10-20%乙酸乙酯),得到产物(1.07g,42.3%产率)。MS (ESI) m/z 399.1[M+1]⁺。

[0633] C. 6-(6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。在氮气中将4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-6-(三甲基甲锡烷基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(1当量)、5-溴-2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(1.2当量)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0.1当量)、三-*o*-甲苯基膦(0.2当量)、三乙胺(3当量)和N,N-二甲基甲酰胺的混合物在95℃下加热3h。浓缩和色谱法纯化,得到目标产物,39%产率。MS (ESI) m/z 463.1[M+1]⁺。

[0634] D. 6-(6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将6-(6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮在甲醇盐酸盐溶液中的混合物在室温下搅拌0.5h。减压下蒸发溶剂,得到粗产物,用N,N-二甲基甲酰胺洗涤,得到标题化合物,盐酸盐,34%产率。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ (ppm) 11.44 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.59 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 4.70 (t, J=10Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.99 (m, 4H), 3.51 (t, J=11.2Hz, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.69 (d, J=12.8Hz, 2H); MS (ESI) m/z 379.1[M+1]⁺。

[0635] 实施例12:1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮



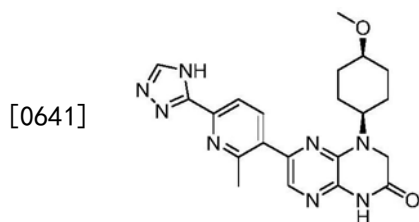
[0637] A. 7-溴-1-乙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将2-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯(参见实施例6.B)(1当量)、乙胺盐酸盐(3.1当量)、N,N-二异丙基乙基胺(4当量)在N-甲基吡咯烷酮中的混合物在105℃下在氮气中加热14h。标准乙酸乙酯/水处理,得到粗产物,77%产率。该材料使用时未进一步纯化。将粗2-(5-溴-3-(乙基氨基)吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯和乙酸在甲醇中混合。反应混合物在氮气中在60-62℃下回流16h。反应减压浓缩,得到的残余物用甲醇稀释,浓缩。得到的残余物溶解在乙酸乙酯中,用碳酸钠处理,搅拌10min,直到pH~7。过滤混合物,用乙酸乙酯洗涤。浓缩滤液。通过硅胶塞纯化(己烷中的0-40%乙酸乙酯),得到产物,褐色固体。此外,滤饼悬浮在水中,除去碳酸钾。过滤收集剩余固体产物。该方法提供组合产率75%的产物。

[0638] B. 1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将3-溴-2-甲基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(1当量)、双(频那醇基)二硼(1.05当量)、乙酸钾(2当量)、碳酸钾(3当量)、与二氯甲烷(1:1)配合的[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯钯(II)(0.1当量)在无水二噁烷(300mL)中的混合物脱气,在90℃下加热2h。混合物冷却到<40℃,加入7-溴-1-乙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(1当量)、水和与二氯甲烷(1:1)配合的[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯钯(II)(0.05当量)。混合物脱气,在65-70℃下在氮气中加热1h。混合物冷却到

<40℃,用水和乙酸乙酯稀释。标准乙酸乙酯/水处理,然后快速柱色谱法纯化(二氯甲烷中的0-5%甲醇),用乙醇重结晶,得到标题化合物,57%产率。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.99 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.05 (q, J=6.77Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.18 (t, J=7.03Hz, 3H); MS (ESI) m/z 337.6[M+1]⁺。

[0639] C.1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(替代步骤)。将2-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯(1当量)、四氢呋喃和氢氧化钠在水(1.1当量)中混合,在室温下搅拌过夜。过滤反应混合物,收集固体,干燥,得到2-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基)乙酸钠,灰白色固体。将2-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基)乙酸钠和乙胺(3当量,70wt%溶液)在水中混合,混合物在90℃下搅拌过夜。反应混合物冷却到80℃,用磷酸(10当量)处理,搅拌3h。混合物冷却到室温,过滤收集固体。产物干燥,得到7-溴-1-乙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,灰色固体。将7-溴-1-乙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(1当量)、双频那醇基二硼烷(1.5当量)和乙酸钾(3.2当量)在四氢呋喃中混合。反应加热到回流,加入PdCl₂(AmPhos)₂(0.002当量)。4h后,反应冷却到室温。过滤混合物,收集固体,用四氢呋喃洗涤。减压浓缩滤液至原始体积的50%,加入己烷。通过过滤收集得到的固体,干燥,得到1-乙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,褐色固体。将1-乙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(1当量)和3-溴-2-甲基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(0.96当量)在四氢呋喃中混合。搅拌下将碳酸钾(2当量)在水中的溶液加到烧瓶中。溶液用PdCl₂(AmPhos)₂(0.002当量)处理,加热到65℃保持1h。溶液用MTBE处理,加入种子。加入额外的MTBE和种子,然后将最后部分的MTBE加到反应混合物中。过滤收集固体,干燥,得到目标中间体,褐色固体。将中间体和试剂醇(95%乙醇和5%异丙醇)混合,混合物用浓盐酸水溶液处理,加热到60℃。形成浓盐酸溶液的第二次物料,材料加热2h。反应混合物冷却到室温,过滤。固体用IPA洗涤,干燥,得到1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮盐酸盐,浅黄色固体。将盐溶解在水和四氢呋喃中,用金属去除剂(SiliaBond®Thiol)(10wt%)处理过夜。过滤浆液,固体用1:1四氢呋喃/水淋洗。滤液用氢氧化铵水溶液处理,减压浓缩至其体积的70%。溶液冷却到室温,过滤得到的固体,用水和乙醇洗涤。将干燥固体转移到烧瓶中,用乙醇处理,加热到65℃保持2h。混合物冷却到室温,保持过夜。通过真空过滤收集固体,干燥,得到1-乙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮,灰白色固体。

[0640] 实施例13:4-((顺式)-4-甲氧基环己基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮



[0642] A.5-溴-6-甲基吡啶甲酰胺。将5-溴-6-甲基吡啶甲腈(1.8g,9.14mmol)在TFA和硫酸(30mL,4:1,V/V)的混合物中的溶液在40℃下搅拌16h。反应混合物倒入冰水中。过滤得到

的固体,用水洗涤,干燥,得到目标产物,白色固体(1.0g,4.65mmol,54%产率)。MS (ESI) m/z 217.1 $[M+2]^+$ 。

[0643] B.3-溴-2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶。将5-溴-6-甲基吡啶甲酰胺(1g,4.65mmol)和N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(20mL)在带有搅拌棒的100mL圆底烧瓶中混合,在回流冷凝管存在下在氮气中在85℃下加热3h。得到的混合物减压浓缩,真空中干燥,得到黄色油,用于下一步未纯化。残余物用乙酸(10mL)稀释,滴加胍(2.5mL,70.3mmol),并允许在室温下搅拌5h。反应混合物倒入冰水中。过滤得到的固体,用水洗涤,干燥,得到目标产物,白色固体。水性滤液用二氯甲烷萃取。有机层减压浓缩接近至干,得到额外的材料。合并两次批料,得到目标产物(0.7g,2.9mmol,63%产率)。MS (ESI) m/z 241.1 $[M+2]^+$ 。替代步骤:将5-溴-6-甲基吡啶甲腈(1当量)和胍一水合物(2.0当量)在无乙醇(4X vol)中混合,加热到55℃保持24h。浆液冷却到室温,过滤。收集固体,用乙醇和甲基叔丁基醚洗涤,固体干燥,得到5-溴-6-甲基吡啶甲酰基胍,米色粉末。混合5-溴-6-甲基吡啶甲酰基胍和甲酸(15当量),搅拌下加热到100℃保持6h。反应溶液冷却到40℃,用甲醇处理,搅拌30min,减压浓缩至反应体积的20%。混合物用甲醇稀释,再次减压浓缩至反应体积的20%。过滤得到的固体,用水洗涤,干燥,得到标题化合物,灰白色粉末。

[0644] C.3-溴-2-甲基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶。将3-溴-2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(0.7g,2.93mmol)和3,4-二氢-2H-吡喃(0.493g,5.86mmol)溶解在四氢呋喃(20mL)中。加入TFA(3.34mg,0.029mmol),得到的溶液加热到70℃保持16h。反应混合物冷却到室温,用乙酸乙酯稀释,过滤,倒入含有水和乙酸乙酯的分离漏斗中。有机层减压浓缩。快速色谱法(己烷中的0-60%乙酸乙酯)得到目标产物,白色固体(0.40g,1.23mmol,42%产率)。MS (ESI) m/z 325.1 $[M+2]^+$ 。替代步骤:将3-溴-2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(1当量)、3,4-二氢-2H-吡喃(2当量)和甲烷磺酸(0.08当量)在四氢呋喃(8X vol)中混合。溶液在68℃下加热和搅拌3.5h,然后冷却到室温。加入三乙胺(0.4当量),得到的溶液减压浓缩成油。油用乙腈处理,反复减压浓缩,直到得到固体。固体溶解在乙腈中,用水处理。过滤悬浮液,收集固体,干燥。粗产物在己烷中形成浆液,过滤,干燥,得到纯化的标题化合物,浅粉红色固体。

[0645] D.(顺式)-4-甲氧基环己胺盐酸盐。在氮气中向圆底烧瓶中加入(顺式)-4-羟基环己基氨基甲酸叔丁酯(7.8g,36.2mmol),并悬浮在无四氢呋喃(181.0mL)中,冷却到0℃。然后加入氢化钠(2.174g,54.3mmol),得到的溶液搅拌5min。在氮气中向第二个烧瓶中加入碘甲烷(2.265mL,36.2mmol),悬浮在无四氢呋喃(10.0mL)中。3min内将碘甲烷的四氢呋喃溶液缓慢滴加到第一个烧瓶中。反应在室温下搅拌16h。减压除去有机挥发物,在乙酸乙酯(3X)和水之间分配。收集有机馏分,用硫酸镁干燥,过滤,减压下浓缩。得到的材料通过硅胶柱色谱法纯化(己烷中的25-50%乙酸乙酯)。目标馏分合并,减压除去有机挥发物,然后加入盐酸(4M,1,4-二噁烷中,23.5mL)。得到的溶液加热到40℃保持1h,减压除去有机挥发物,得到标题化合物(6.0g,36.2mmol,100%产率)。MS (ESI) m/z 130.1 $[M+1]^+$ 。

[0646] E.6-溴-4-((顺式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。向N-(3,5-二溴吡嗪-2-基)-2-碘乙酰胺(参见实施例5.B)(1.0g,2.376mmol)和二异丙基乙胺(1.038mL,5.94mmol)在乙腈(10mL)中的溶液中加入(顺式)-4-甲氧基环己胺盐酸盐(0.413g,2.495mmol)。溶液在55℃下搅拌3h。过滤得到的沉淀,用乙腈洗涤,减压下干燥,得

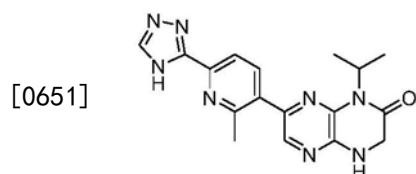
到标题化合物 (0.442g, 1.29mmol, 55% 产率)。MS (ESI) m/z 341.3[M]⁺, 343.3[M+2]⁺。

[0647] F. 4-((顺式)-4-甲氧基环己基)-6-(三甲基甲锡烷基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将6-溴-4-((顺式)-4-甲氧基环己基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮 (0.442g, 1.295mmol)、四(三苯基膦)钯 (0.225g, 0.194mmol) 和六甲基二锡 (0.322mL, 1.554mmol) 在二噁烷 (5mL) 中混合。溶液用氮气冲洗, 在带螺纹盖的管中加热到 90°C 保持 3h。减压下浓缩溶液, 使用 Biotage 柱色谱法纯化 (己烷中的 0-50% 乙酸乙酯), 得到标题化合物 (0.356g, 0.837mmol, 65% 产率)。MS (ESI) m/z 426.5[M+1]⁺, 427.5[M+1]⁺。

[0648] G. 4-((顺式)-4-甲氧基环己基)-6-(2-甲基-6-(4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将4-((顺式)-4-甲氧基环己基)-6-(三甲基甲锡烷基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮 (0.292g, 0.687mmol)、3-溴-2-甲基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶 (0.244g, 0.756mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.063g, 0.069mmol)、三-*o*-甲苯基膦 (0.042g, 0.137mmol)、三乙胺 (0.287mL, 2.061mmol) 和二甲基甲酰胺 (5.0mL) 在带螺纹盖的烧瓶中混合, 加热到 95°C 保持 1h。减压下浓缩溶液, 使用 Biotage 色谱法纯化 (己烷中的 0-80% 乙酸乙酯, 然后乙酸乙酯中的 0-10% 甲醇), 得到标题化合物 (0.279g, 0.687mmol, 80% 产率)。MS (ESI) m/z 505.6[M+1]⁺。

[0649] H. 4-((顺式)-4-甲氧基环己基)-6-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将4-((顺式)-4-甲氧基环己基)-6-(2-甲基-6-(4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮 (0.279g, 0.553mmol) 用乙醇 (15mL) 和盐酸 (4.0N, 二噁烷中, 5mL) 稀释。溶液在 75°C 下搅拌 1h 和在 80°C 下搅拌 2h。浓缩溶液至浆液, 用乙醇稀释, 声波处理。过滤沉淀, 用额外的乙醇洗涤, 然后乙腈洗涤。粗固体使用反相半制备性 HPLC 纯化 (10-100% 乙腈+水中的 0.1% TFA+0.1% TFA, 30min), 得到标题化合物 (0.040g, 0.095mmol, 17% 产率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-*d*₄) δ (ppm) 7.88-8.13 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.47 (br. s., 1H), 3.22-3.32 (m, 66H), 2.73 (s, 3H), 2.08 (br. s., 2H), 1.91 (br. s., 2H), 1.56 (br. s., 4H); MS (ESI) m/z 421.2[M+1]⁺; mp 192-195°C。

[0650] 实施例 14: 1-异丙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮



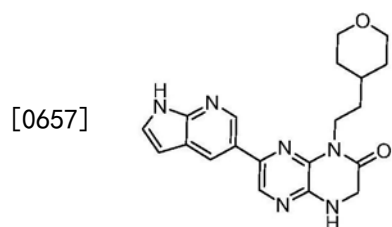
[0652] A. 1-异丙基-7-(三甲基甲锡烷基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将7-溴-1-异丙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮 (参见实施例 7.B) (0.5g, 1.844mmol)、六甲基二锡 (0.725g, 2.213mmol)、四(三苯基膦)钯 (0) (0.213g, 0.184mmol) 和 1,4-二噁烷 (3mL) 在带有搅拌棒的可密封容器中混合。氮气鼓泡通过溶液。密封容器, 剧烈搅拌, 并在 100°C 下加热 2h。得到的浑浊黑色混合物用乙酸乙酯稀释, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯充分洗涤。减压浓缩滤液, 使用硅胶快速柱色谱法纯化 (己烷中的 20-80% 乙酸乙酯), 得到目标产物 (2.410g, 77% 产率), 黄色-白色固体。MS (ESI) m/z 357.4[M+2]⁺。

[0653] B. 1-异丙基-7-(2-甲基-6-(4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。向烧瓶中加入3-溴-2-甲基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(0.446g,1.380mmol)、1-异丙基-7-(三甲基锡烷基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(0.490g,1.380mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(0.139g,0.152mmol)、三-*o*-甲苯基膦(0.092g,0.304mmol)、三乙胺(0.577mL,4.14mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(3mL)。氮气鼓泡通过反应混合物5min,混合物加热到100℃保持1h。冷却到室温后,反应混合物通过Celite过滤,用甲醇淋洗,浓缩至干。得到的残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(己烷中的0-80%乙酸乙酯,然后二氯甲烷中的0-10%甲醇),得到目标产物(0.40g,0.921mmol,66.7%产率)。MS (ESI) m/z 435.5[M+1]⁺。

[0654] C. 1-异丙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。在50℃下向1-异丙基-7-(2-甲基-6-(4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(0.400g,0.921mmol)在乙醇(40mL)中的搅拌混合物中加入盐酸(4M,二噁烷中,1.381mL,5.52mmol)。得到的混合物在氮气中在50℃下加热1h。减压浓缩悬浮液,得到的固体吸收在二甲亚砜中,使用硅胶色谱法纯化(二氯甲烷中的0-10%氨饱和的甲醇),得到标题化合物(0.200g,0.571mmol,62.0%产率),棕色-红色固体,通过重结晶进一步处理。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.10 (br. s., 1H), 8.01 (br. s., 2H), 7.92 (s, 1H), 5.26 (quin, $J=6.93$ Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.58 (d, $J=5.08$ Hz, 3H), 1.47 (d, $J=6.64$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z 351.5[M+1]⁺。

[0655] D. 1-异丙基-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(替代步骤)。将7-溴-1-异丙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(1当量)、双(频那醇基)二硼(1当量)、乙酸钾(3当量)和双(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)钨(0.01当量)在二噁烷(1.2L)中混合,用氮气脱气,在氮气中加热到95℃。用乙酸乙酯稀释,通过Celite过滤,浓缩,用乙酸乙酯和己烷研磨,过滤,干燥,得到硼酸酯,60%产率。将3-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-1-甲酸叔丁酯(1当量)、1-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(1.2当量)、四(三苯基膦)钨(0)(0.05当量)、碳酸钠(3当量)在(3:1)二甲基乙酰胺和水中混合。混合物脱气,加热到100℃过夜。标准乙酸乙酯/水处理,随后在乙酸乙酯中研磨,得到目标产物,41%产率。

[0656] 实施例15: 7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮



[0658] A. 2-(5-溴-3-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基氨基)吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯。将2-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯(参见实施例6.B)(1.0g,2.95mmol)和2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙胺(0.381g,2.95mmol)放在微波小瓶中,加入二甲亚砜(2mL),得到的混合物在Biotage Emrys Optimizer微波反应器中在150℃下加热3600s。粗反应混合物使用硅胶

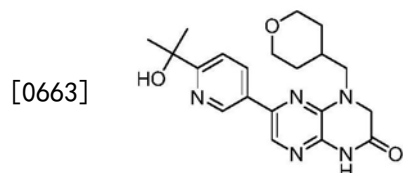
色谱法纯化(己烷中的33%乙酸乙酯),得到标题化合物(0.5g,1.3mmol,44%产率)。MS (ESI) m/z 387.1[M]⁺,389.1[M+2]⁺。

[0659] B.7-溴-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将2-(5-溴-3-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基氨基)吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯(0.5g,1.291mmol)和盐酸(6M,水中,0.215mL,1.291mmol)在乙醇(2mL)中混合,得到的混合物在Biotage Emrys Optimizer微波反应器中在100°C下加热2400s。浓缩反应混合物,使用硅胶色谱法纯化(己烷中的33%乙酸乙酯),得到标题化合物(定量产率)。MS (ESI) m/z 341.1[M]⁺,343.1[M+2]⁺。

[0660] C.1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-7-(三甲基甲锡烷基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将7-溴-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(0.4g,1.29mmol)、六甲基二锡(0.57g,1.75mmol)和四(三苯基膦)钼(0.2g,0.176mmol)放在含有1,4-二噁烷(5mL)的密封管中。抽空烧瓶,用氮气冲洗,密封,在110°C下加热1h。反应混合物冷却到室温,通过Celite过滤,用乙酸乙酯洗涤。浓缩滤液,用少体积的溶剂混合物声波处理(乙酸乙酯中的50%己烷),过滤分离,得到标题化合物(0.34g,0.8mmol,54.6%产率)。MS (ESI) m/z 427[M+2]⁺。

[0661] D.7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-7-(三甲基甲锡烷基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(1.0g,2.352mmol)、5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.556g,2.82mmol)、三(二亚苄基丙酮)钼(0.237g,0.259mmol)、三-*o*-甲苯基膦(0.158g,0.518mmol)和三乙胺(0.984mL,7.06mmol)在密封管中混合,加入二甲基甲酰胺(5mL)。真空下除去容器中的气氛,用氮气置换。反应加热到100°C保持1h。冷却到室温后,反应混合物通过Celite过滤。滤饼用乙酸乙酯洗涤。洗液和滤液合并,浓缩接近至干。得到的固体溶解在中热甲醇,通过Celite过滤,通过反相制备性HPLC纯化(5-80%乙腈+水中的0.1%TFA+0.1%TFA,30min)。收集干净馏分,用氢氧化铵中和,浓缩至干。过滤得到的固体,用水洗涤,在高真空下干燥,得到标题化合物(0.10g,0.264mmol,11.2%产率)。¹H NMR (400MHz,DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.71 (br. s., 1H), 8.81 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.49 (d, J=10.54Hz, 2H), 6.48 (br. s., 1H), 4.18 (s, 2H), 4.13 (t, J=6.44Hz, 2H), 3.82 (d, J=12.89Hz, 2H), 3.27 (t, J=11.13Hz, 2H), 1.71 (d, J=12.49Hz, 2H), 1.60 (br. s., 3H), 1.24 (d, 2H); MS (ESI) m/z 379.2[M+1]⁺; mp 255-258°C。

[0662] 实施例16:6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮

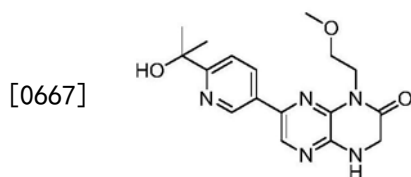


[0664] A.6-溴-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将N-(3,5-二溴吡嗪-2-基)-2-碘乙酰胺(参见实施例5.B)(8.0g,19.01mmol)、(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺(2.63g,22.81mmol)和二异丙基乙基胺(6.64mL,38.0mmol)放在250mL圆底烧瓶中,悬浮在乙腈(80.0mL)中,加热到40°C保持16h。过滤得到的白色沉淀,用乙腈洗

涤,然后用己烷洗涤,真空中干燥,得到标题化合物(4.89g,14.95mmol,79%产率)。MS (ESI) m/z 327.4[M]⁺,329.5[M+2]⁺。

[0665] B.6-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将6-溴-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(35.98g,110mmol)、2-(5-(三甲基甲锡烷基)吡啶-2-基)丙-2-醇(参见实施例5.E)(33.0g,110mmol)和与二氯甲烷(1:1)配合的[1,1'-双(二苯基-膦基)二茂铁]二氯-钪(II)(8.05g,11.00mmol)在密封管中混合,悬浮在N,N-二甲基甲酰胺(288mL)中。然后,反应加热到125℃保持2h。反应略微冷却,在保持温的同时倒在硅胶柱上,使用Biotage SP1纯化(己烷中的0-100%(乙酸乙酯中的5%甲醇))。合并目标馏分,减压除去有机挥发物。残余物用己烷中的20%乙酸乙酯研磨,然后用变性乙醇洗涤几次。减压下干燥略微黄色固体,得到目标化合物(15.08g,39.3mmol,35.8%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ(ppm) 11.32(s,1H),9.07(d,J=1.56Hz,1H),8.29(dd,J=8.59,2.34Hz,1H),8.05(s,1H),7.72(d,J=8.20Hz,1H),5.26(s,1H),4.21(s,2H),3.83(d,J=2.73Hz,2H),3.51(d,J=7.42Hz,2H),3.27(t,J=11.32Hz,2H),2.09(br.s.,1H),1.61(d,J=11.3Hz,2H),1.46(s,6H),1.24-1.38(m,2H);MS (ESI) m/z 384.2[M+1]⁺;mp 268-269℃。

[0666] 实施例17:7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮



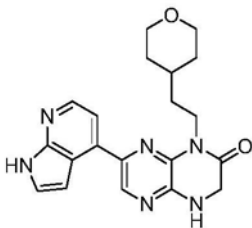
[0668] A.7-溴-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将2-(3,5-二溴吡嗪-2-基氨基)乙酸乙酯(参见实施例1.C)(1当量)、2-甲氧基乙胺(1当量)、二异丙基乙基胺(3当量)悬浮在二甲亚砜中,在EmrysBiotage微波反应器中在150℃下加热1h。标准乙酸乙酯/水处理得到粗材料,悬浮在99.7%乙酸中。反应密封,加热到120℃,搅拌2h。反应在乙酸乙酯中萃取。收集有机层,用饱和的碳酸氢钠洗涤,然后用盐水洗涤,用硫酸镁干燥。浓缩,快速柱色谱法(己烷中的0-100%乙酸乙酯)得到目标产物,两步27%产率over two steps。MS (ESI) m/z 287.4[M]⁺,289.4[M+2]⁺。

[0669] B.7-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将7-溴-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(1当量)、2-(5-(三甲基甲锡烷基)吡啶-2-基)丙-2-醇(参见实施例5.E)(1当量)和二氯双(三苯基膦)-钪(II)(0.2当量)悬浮在二甲基甲酰胺中。反应用氮气冲洗,加热到140℃保持2h。反应冷却到室温,通过Celite过滤,用乙酸乙酯洗涤。减压除去挥发物,得到的紫色浆液使用硅胶柱色谱法纯化(己烷中的0-100%(乙酸乙酯中的5%甲醇))。合并目标馏分,减压除去有机挥发物。固体在己烷中的5%乙酸乙酯中研磨,用己烷洗涤,得到目标产物,38%产率。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ(ppm) 9.02(d,J=1.6Hz,1H),8.27(s,1H),8.24(dd,J=8.6,2.3Hz,1H),7.71(d,J=0.8Hz,1H),7.69(s,1H),5.25(s,1H),4.28(t,J=6.2Hz,2H),4.20(d,2H),3.60(t,J=6.2Hz,2H),3.26(s,3H),1.46(s,6H);MS (ESI) m/z 344.3[M+1]⁺。

[0670] 实施例18:7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-[2-(四氢-吡喃-4-基)-乙基]-3,

4-二氢-1H-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-酮

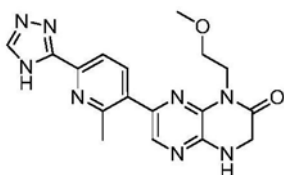
[0671]



[0672] A. 7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-[2-(四氢-吡喃-4-基)-乙基]-3,4-二氢-1H-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-酮。将1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-7-(三甲基甲锡烷基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(参见实施例15.C)(1当量)、4-溴-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(1当量)、三(二亚苄基丙酮)钯(0.13当量)、三-*o*-甲苯基膦(0.25当量)和三乙胺(2.8当量)在无水二噁烷中的混合物冲洗,脱气2min,在95℃下在氮气中搅拌3-4h。经TLC表明反应完成时,减压除去挥发物,残余物通过柱色谱法纯化,得到目标产物,35%产率。MS (ESI) m/z 479.7[M+1]⁺。将4-(7-氧代-8-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-5,6,7,8-四氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯在甲醇盐酸盐溶液中在室温下搅拌。经TLC表明反应完成时,减压除去溶剂,残余物在硅胶上纯化,得到标题化合物,63%产率。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ (ppm) 11.72 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 6.97 (q, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.14 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.81 (dd, $J_1=2.4$ Hz, $J_2=11.2$ Hz, 2H), 3.25 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 1.67 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 1.61 (m, 3H), 1.22 (m, 2H); MS (ESI) : m/z 379.2[M+1]⁺。

[0673] 实施例19:1-(2-甲氧基乙基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮

[0674]

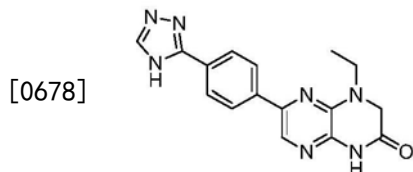


[0675] A. 1-(2-甲氧基乙基)-7-(三甲基甲锡烷基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将7-溴-1-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(参见实施例17.A)(0.5g, 1.741mmol)、1,1,1,2,2,2-六甲基二锡烷(0.856g, 2.61mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.201g, 0.174mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中混合,在140℃下加热2h。得到的混合物冷却到室温,用乙酸乙酯稀释,通过Celite过滤。减压浓缩滤液。快速色谱法(己烷中的0-30%乙酸乙酯)得到目标产物,透明油(0.5g, 1.34mmol, 77%产率)。MS (ESI) m/z 373.0[M+2]⁺。

[0676] B. 1-(2-甲氧基乙基)-7-(2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将1-(2-甲氧基乙基)-7-(三甲基甲锡烷基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(0.5g, 1.348mmol)、3-溴-2-甲基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(0.436g, 1.348mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.123g, 0.135mmol)、三-*o*-甲苯基膦(0.082g, 0.270mmol)、三乙胺(0.584mL, 4.04mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(10mL)在75mL可密封烧瓶中混合,除去烧瓶中的气氛,用氮气置换。混合物在130℃下搅拌3h。得到的混合物冷却到室温,过滤。减压浓缩有机层。得到的残余物用甲醇和二

甲亚砷稀释,过滤,使用反相制备性HPLC纯化(10-30%乙腈+水中的0.1%TFA+0.1%TFA,30min)。含有干净产物的馏分通过Phenomenex Strata-X-C固相萃取柱。柱子相继用水、乙腈、甲醇和甲醇中的5%氢氧化铵洗涤。产物用甲醇中的5%氢氧化铵洗脱剂洗脱,减压浓缩。残余物用己烷中的乙醚研磨,得到细粉末,真空中在50°C下干燥,得到目标产物(0.05g,0.136mmol,10%产率),白色固体。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ(ppm) 8.10(br.s.,1H),7.98(br.s.,1H),7.94(s,1H),7.73(br.s.,1H),4.13-4.28(m,4H),3.55(t,J=6.25Hz,2H),3.24(s,3H),2.70(br.s.,3H);MS(ESI)m/z 367.2[M+1]⁺。

[0677] 实施例20:6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-乙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮盐酸盐



[0679] A.6-溴-4-乙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。向2-溴-N-(3,5-二溴吡嗪-2-基)乙酰胺(参见实施例4.A)(1当量)和二异丙基乙基胺(3当量)在乙腈中的溶液中加入乙胺盐酸盐(1.05当量)。溶液加热到70°C保持30min。减压下浓缩溶液,使用柱色谱法纯化(己烷中的0-75%乙酸乙酯),得到标题化合物,36%产率。MS(ESI)m/z 257.5[M]⁺,259.4[M+2]⁺。

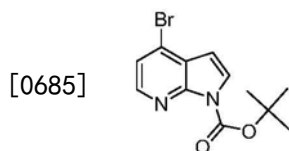
[0680] B.4-乙基-6-(4-(4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢-吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。将6-溴-4-乙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(1.1当量)、4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑(1当量)和二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钡(II)二氯甲烷(0.05当量)在1,4-二噁烷中混合,然后加入水中的碳酸钠(3当量)。溶液在Biotage Emrys Optimizer微波反应器中加热到120°C保持30min。减压下浓缩溶液,使用柱色谱法纯化(乙酸乙酯中的0-10%甲醇),得到标题化合物,45%产率。MS(ESI)m/z 406.6[M+1]⁺。

[0681] C.6-(4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-4-乙基-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮盐酸盐。将4-乙基-6-(4-(4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-3,4-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮在乙醇中的溶液用2N氯化氢的二噁烷溶液处理。溶液在75°C下搅拌1h。部分地浓缩溶液,冷却。将冷乙醇加到浆液中,过滤得到的沉淀,用额外的冷乙醇洗涤,然后用己烷洗涤,得到标题化合物,盐酸盐,82%产率。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ(ppm) 9.18(s,1H),8.22(d,J=8.59Hz,2H),8.04-8.09(m,3H),7.66-7.74(m,1H),7.58-7.64(m,1H),4.24(s,2H),3.74(q,J=7.03Hz,2H),1.29(t,J=7.03Hz,4H),0.79-0.98(m,4H);MS(ESI)m/z 322.2[M+1]⁺。

[0682] 构造块合成

[0683] 制备以下构造块,用在本文的制备中,或者它们的本领域中已知的变体。

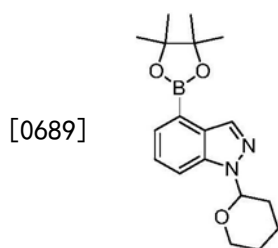
[0684] 4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯



[0686] A. 4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。在0℃下将三氟甲基磺酸酐(9.3g, 33mmol)的溶液滴加到1H-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物(3g, 22mmol)和四丁基溴化铵(10.8g, 33mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的混合物中。得到的混合物在0℃下搅拌4h, 在室温下过夜。反应用水猝灭, 用1N氢氧化钠中和至pH=7。得到的混合物用二氯甲烷和异丙醇的混合物(30mL, $V_m:V_p=4:1$)萃取两次。合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 通过反相制备性HPLC纯化(0-30%:乙腈+水中的0.1%TFA+0.1%TFA, over 15min.), 得到标题化合物(1.5g, 34.3%产率)。MS (ESI) m/z 196.8[M+1]⁺, 198.8[M+3]⁺。

[0687] B. 4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯。将4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(250mg, 1.26mmol)、二碳酸二叔丁酯(302mg, 1.38mmol)、二甲基-吡啶-4-基-胺(7.6mg, 0.06mmol)和三乙胺(127mg, 1.26mmol)在无水二氯甲烷(15mL)中的混合物在室温下搅拌3h。经TLC表明反应完成时, 减压除去挥发物, 残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚中的9-25%乙酸乙酯), 得到目标产物(230mg, 61%产率), 油。MS (ESI) m/z 242.9[M-56+1]⁺。

[0688] 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吡啶



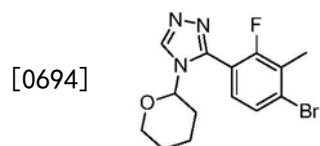
[0690] A. 4-溴-1H-吡啶。在0℃下向3-溴-2-甲基苯胺(5g, 27mmol)在氯仿(1mL)中的溶液中加入乙酸酐(5g, 27mmol), 混合物在室温下搅拌1h。加入乙酸钾(0.75g, 7.8mmol)和异戊腈(0.78g, 58mmol), 反应混合物回流18h。减压除去挥发物, 加入水(0.65mL)。浓缩混合物, 用浓盐酸(1mL)稀释, 在50℃下加热2h。冷却到室温后, 加入氢氧化钠水溶液(50%), 直到pH=10。水性混合物用乙酸乙酯萃取(100mL×3)。合并有机层, 用盐水洗涤(150mL), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发, 在硅胶柱上纯化(石油醚中的3%乙酸乙酯), 得到目标产物(2.69g, 34%产率), 固体。MS (ESI) m/z 197.0[M+1]⁺。

[0691] B. 4-溴-1-(四氢-吡喃-2-基)-1H-吡啶。在氮气中将4-溴-1H-吡啶(1.82g, 9.24mmol)、3,4-二氢-2H-吡喃(1.55g, 18.48mmol)和甲苯-4-磺酸(0.26g, 1.39mmol)在无水四氢呋喃(40mL)中的溶液在80℃下加热过夜。减压除去溶剂, 残余物在硅胶柱上纯化(石油醚中的3%乙酸乙酯), 得到标题化合物(2.13g, 81%产率), 黄色固体。MS (ESI) m/z 280.9[M+1]⁺。

[0692] C. 1-(四氢-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吡啶。在氮气中将4-溴-1-(四氢-吡喃-2-基)-1H-吡啶(2.13g, 7.45mmol)、双(频那醇基)二硼(3.73g, 14.9mmol)、磷酸钾(2.70g, 12.67mmol)、乙酸钡(0.174g, 0.75mmol)和三苯基膦(0.59g, 2.24mmol)在1,2-二甲氧基-乙烷(50mL)中的脱气混合物在100℃下加热过夜。冷却

到室温后,过滤反应混合物,减压浓缩,在硅胶柱上纯化(石油醚中的10-30%乙酸乙酯),得到产物(1.83g,74%产率),固体。MS (ESI) :m/z 329.2[M+1]⁺。

[0693] 3-(4-溴-2-氟-3-甲基苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑



[0695] A. 4-溴-3-氟-2-甲基苯胺。在0-5℃下向3-氟-2-甲基苯胺(25g,200mmol)在乙酸(140mL)中的搅拌溶液中加入溴化氢(100mL,200mmol),然后缓慢滴加二甲亚砜(72mL)(反应放热,在高于5-15℃的温度下,产生二溴异构体)。混合物在5-15℃下搅拌12h(混合物变成透明溶液)。得到的溶液冷却到0℃,用氢氧化钠、然后用碳酸氢钠中和至pH 7。混合物用乙酸乙酯萃取。减压浓缩有机层。快速色谱法(己烷中的0-10%乙酸乙酯)得到目标产物,白色固体(23.3g,114mmol,57%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ(ppm)7.11(t,J=8.20Hz,1H),6.35(d,J=8.98Hz,1H),3.72(br.s.,2H),2.07(d,J=1.95Hz,3H)。

[0696] B. 4-氨基-2-氟-3-甲基苄腈。将4-溴-3-氟-2-甲基苯胺(23g,113mmol)和氰基铜(20.19g,225mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(200mL)中的混合物加热到140℃保持7h。在混合物冷却到室温后,过滤,倒入含有水和乙酸乙酯(1:1)的分离漏斗中。分离各层,减压浓缩有机层。快速色谱法(0-50%乙酸乙酯己烷中的)得到目标产物(11.4g,76mmol,67%产率),棕色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ(ppm)7.22(t,1H),6.45(d,J=8.59Hz,1H),4.23(br.s.,2H),2.07(s,3H);MS(ESI)m/z 151.1[M+1]⁺。

[0697] C. 4-溴-2-氟-3-甲基苄腈。将二甲亚砜(400mL)和亚硝酸钾(22.67g,266mmol)的混合物搅拌以使亚硝酸钾溶解,加入4-氨基-2-氟-3-甲基苄腈(10g,66.6mmol)和溴化铜(I)(1.911g,13.32mmol)。滴加48%溴化氢水溶液(33mL,266mmol),用二甲亚砜(200mL)稀释,反应搅拌2h。原料完成转化后,反应混合物倒入冰冷的水中,用冷的浓氢氧化钠中和至pH7。过滤收集得到的固体,得到目标产物(11.4g,53.3mmol,80%产率),白色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ(ppm)7.47(d,J=9.37Hz,1H),7.33(t,1H),2.39(d,J=2.34Hz,3H)。

[0698] D. 4-溴-2-氟-3-甲基苯甲酰胺。将4-溴-2-氟-3-甲基苄腈(11g,51.4mmol)在TFA-硫酸(4:1,V/V)的100mL混合物中的溶液在40℃下搅拌16h。原料完成转化后,反应混合物倒入冰冷的水中。过滤得到的固体,用水洗涤,干燥,得到目标产物(11.24g,48.4mmol,94%产率),白色固体。MS(ESI)m/z 234.1[M+2]⁺。

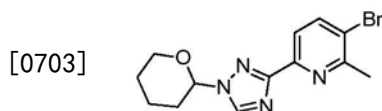
[0699] E. 3-(4-溴-2-氟-3-甲基苯基)-1H-1,2,4-三唑。将4-溴-2-氟-3-甲基苯甲酰胺(11g,47.4mmol)和N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(60mL)在带有搅拌棒的100mL圆底烧瓶中混合,在回流冷凝管存在下在氮气中在55℃下加热3h。减压浓缩得到的混合物,真空中干燥,得到黄色油,用于下一步未纯化。残余物在0℃下用乙酸(60mL)稀释,滴加胍一水合物(20mL),在室温下搅拌5h。原料完成转化后,反应混合物倒入冰冷的水中,用冷的浓氢氧化钠中和至pH 7。通过真空过滤收集得到的固体。固体溶解在乙酸乙酯(400mL)中,搅拌15min,过滤不溶固体,滤液用硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,真空中干燥,得到棕色纯固体(4.3g,16.79mmol,35%产率),用于下一步未纯化。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ(ppm)8.12(s,1H),7.97(t,J=8.00Hz,1H),7.52(d,J=8.59Hz,1H),2.44(d,3H)。

[0700] F. 3-(4-溴-2-氟-3-甲基苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑。将甲烷

磺酸 (0.090mL, 1.390mmol) 加到 3-(4-溴-2-氟-3-甲基苯基)-1H-1,2,4-三唑 (7.0g, 27.3mmol) 和 3,4-二氢-2H-吡喃 (12.68mL, 139mmol) 在四氢呋喃 (33mL) 中的搅拌溶液中。得到的混合物在回流冷凝管存在下在氮气中在 85°C 下搅拌 20h。混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。使用快速色谱法纯化残余物 (己烷中的 20-30-50% 乙酸乙酯)。合并含有产物的馏分, 减压除去溶剂, 得到目标产物 (8.8g, 95% 产率), 黄色固体。MS (ESI) m/z 340.0[M]⁺。

[0701] 注: 本领域技术人员可以理解的是, 使用例如 Boc 或 THP 基团对进行互变异构作用的杂环部分 (例如三唑基部分) 的保护可能产生不同区域异构受保护的化合物, 通过标准分析法如 1D-NMR 不易于表征或区分。这些区域异构体在本文中仅由一种区域异构体的化学名称来指代, 然而, 可以理解的是, 该名称指通过反应可能形成的任何和所有可能的区域异构体以及混合物。下面, 单个区域异构名称也适用于通过与中间体反应形成的后续产物的命名。本领域技术人员可以理解的是, 经除去保护基, 仅形成一种产物, 与起始区域异构受保护的化合物无关。

[0702] 3-溴-2-甲基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶



[0704] A. 3-溴-6-碘-2-甲基吡啶。将碘化钠 (2当量) 和 3,6-二溴-2-甲基吡啶 (1当量) 在丙腈中混合, 得到的浆液在氮气中搅拌 5min。加入碘三甲基硅烷 (0.2当量), 反应在氮气中在 95°C 下搅拌下加热 24h。浆液冷却到室温, 用乙酸乙酯和水的 1:1 混合物稀释。混合物搅拌 15min, 然后分离水相和有机相。有机层相继用等体积的饱和碳酸氢钠水溶液、硫代硫酸钠 (5% 水溶液) 和饱和的氯化钠水溶液洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到目标产物, 95% 产率, 油, 结晶成灰白色固体。MS (ESI) m/z 297.8[M]⁺, 299.8[M+2]⁺。

[0705] B. 5-溴-6-甲基吡啶甲腈。在惰性气氛中, 混合 3-溴-6-碘-2-甲基吡啶 (1当量) 和乙腈, 搅拌 10min, 加入氰化铜 (0.5当量)、氰化钠 (0.8当量) 和更多乙腈。反应浆液在 80°C 下搅拌下加热 24h。反应溶液冷却到室温, 用氢氧化铵 (0.5M 水溶液) 稀释。混合物搅拌 15-30min, 通过硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。合并滤液和洗液, 再用乙酸乙酯稀释, 溶液搅拌 15min。分离水相和有机相, 有机层相继用氢氧化铵 (0.5M 水溶液; 四次) 和饱和的氯化钠水溶液 (两次) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到 5-溴-6-甲基吡啶甲腈, 92% 产率, 灰白色固体。MS (ESI) m/z 196.9[M]⁺, 198.9[M+2]⁺。

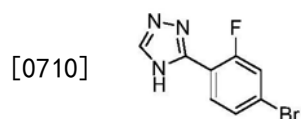
[0706] C. 5-溴-6-甲基吡啶甲酰基酰肼。在氮气中将肼一水合物 (2当量) 加到 1.2M 5-溴-6-甲基吡啶甲腈 (1当量) 在乙醇中的搅拌悬浮液中。反应混合物在 50°C 下加热 24h。反应冷却到室温, 然后过滤。收集固体, 用冷乙醇洗涤, 然后用冷的叔丁基甲基醚洗涤。经洗涤的固体在真空中干燥, 得到标题化合物, 89% 产率, 黄色固体。MS (ESI) m/z 228.9[M]⁺, 230.9[M+2]⁺。

[0707] D. 3-溴-2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶。混合 5-溴-6-甲基吡啶甲酰氨基酰肼 (1当量) 和甲酸 (15当量), 在 100°C 下搅拌下加热 6h。反应冷却到室温, 用甲醇稀释。得到的浆液搅拌 30min, 然后部分地减压浓缩至总体积的 ~20%。得到的混合物再次用甲醇稀释和部分地减压浓缩至总体积的 ~20%。通过过滤收集得到的固体, 用水洗涤三次, 减压下

干燥,得到目标产物,84%产率,灰白色固体。MS (ESI) m/z 238.9[M]⁺,240.9[M+2]⁺。

[0708] E. 3-溴-2-甲基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶。在氮气中搅拌的同时,将3-溴-2-甲基-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(1当量)、3,4-二氢-2H-吡喃(2当量)和甲烷磺酸(0.1当量)在四氢呋喃中混合。反应加热到68°C保持3.5h。冷却到室温保持1h后,加入三乙胺(0.4当量),得到的溶液搅拌10min,然后减压浓缩。加入乙腈,减压下共蒸馏除去四氢呋喃,加热到35°C(两次)。得到的残余物溶解在乙腈(1体积)中,加入水(2.25体积)。得到的悬浮液搅拌30min。通过过滤收集固体,用20%乙腈在水中的溶液洗涤,减压下干燥。粗产物用己烷研磨,过滤,再次用己烷洗涤,在真空烘箱中在35°C下干燥,得到目标产物,80%产率,灰白色固体。MS (ESI) m/z 324.9[M+2]⁺。

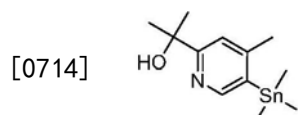
[0709] 3-(4-溴-2-氟苯基)-4h-1,2,4-三唑



[0711] A. 4-溴-2-氟苯甲酰胺。将4-溴-2-氟苄腈(10.0g,50.0mmol)在TFA(56.0mL,727mmol)-硫酸(14.0mL,263mmol)(4:1V/V)的70mL混合物中的溶液在40°C下搅拌16h。反应在仍温时倒在冰水上。产物沉淀,过滤固体,干燥,得到4-溴-2-氟苯甲酰胺(9.53g,43.7mmol,87%产率),白色固体。MS (ESI) m/z 218.1[M]⁺,220.1[M+2]⁺。

[0712] B. 3-(4-溴-2-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑。将4-溴-2-氟苯甲酰胺(9.53g,43.7mmol)和N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(75.0mL)在500mL圆底烧瓶中混合,用氮气冲洗。反应在85°C下加热回流2h。减压浓缩得到的混合物,真空中干燥,得到黄色油。油悬浮在浓乙酸(75.0mL)中,冷却到0°C。滴加胼水合物(21.88g,437mmol),混合物在室温下搅拌5h。反应在仍温时倒在冷冰上,用二氯甲烷萃取(3x200mL)。减压除去有机挥发物,得到3-(4-溴-2-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑(7.20g,29.7mmol,68.1%产率),白色固体。MS (ESI) m/z 241.9[M]⁺,243.9[M+2]⁺。

[0713] 2-(4-甲基-5-(三甲基甲锡烷基)吡啶-2-基)丙-2-醇



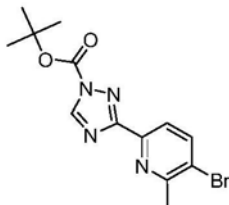
[0715] A. 2-(5-溴-4-甲基吡啶-2-基)丙-2-醇。将2,5-二溴-4-甲基吡啶(4.0g,15.94mmol)溶解在甲苯(60.0mL)中,反应冷却到-78°C。滴加丁基锂(7.01mL,17.54mmol),反应搅拌30min。然后加入丙酮(4.69mL,63.8mmol),反应允许升至室温,搅拌16h。反应用饱和的氯化铵猝灭,萃取进乙酸乙酯中(3x200mL),用水洗涤,然后用盐水洗涤。有机物用硫酸镁干燥,减压除去挥发物。化合物通过硅胶色谱法纯化(己烷中的0-50%乙酸乙酯),得到2-(5-溴-4-甲基吡啶-2-基)丙-2-醇(2.33g,10.13mmol,63.5%产率)。MS (ESI) m/z 230.3[M]⁺,232.3[M+2]⁺。

[0716] B. 2-(4-甲基-5-(三甲基甲锡烷基)吡啶-2-基)丙-2-醇。将2-(5-溴-4-甲基吡啶-2-基)丙-2-醇(2.33g,10.13mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(1.045g,1.013mmol)加到加压管中,悬浮在1,4-二噁烷(33.8mL)中。然后加入1,1,1,2,2,2-六甲基二锡烷(2.99mL,12.15mmol),加热到150°C保持30min。反应冷却到室温,通过Celite过滤,用乙酸乙酯洗涤。减压除去有机挥发物,然后萃取进乙酸乙酯(3x200mL)和水中。减压除去有机挥发物,化合

物使用硅胶柱色谱法在Biotage柱上纯化(己烷中的10-50%乙酸乙酯),得到2-(4-甲基-5-(三甲基甲锡烷基)吡啶-2-基)丙-2-醇(1.75g,5.57mmol,55.0%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) 8.31(s,1H),7.51(s,1H),5.25(br.s.,1H),2.37(s,3H),1.41(s,6H),0.65(br.s.,3H),0.34(s,6H)。

[0717] 3-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-1-甲酸叔丁酯

[0718]



[0719] A. 5-溴-6-甲基吡啶甲腈。向配备有机械搅拌器和氮气进口的1-L三颈圆底烧瓶中加入3,6-二溴-2-甲基吡啶(150g,0.59mol)、氰化铜(I)(42.8g,0.47mol)和氰化钠(23g,0.47mol)。向混合物中加入N,N-二甲基甲酰胺(300mL)。混合物加热到95℃,搅拌48h。反应混合物冷却到环境温度,搅拌下倒入乙醇(3L)中。混合物通过Celite过滤,减压浓缩滤液,在水(3L)和乙酸乙酯(3L)之间分配。分离有机层,用盐水洗涤(2×600mL),用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。粗产物通过硅胶塞纯化(己烷中的0-5%乙酸乙酯),得到产物(61.5g,45%产率),白色固体。此外,分离材料和产物的混合物19.32g(14%)。替代步骤:将3,6-二溴-2-甲基吡啶(1当量)和碘化钠(2当量)在丙腈(15X vol)中混合。搅拌混合物,加入碘三甲基硅烷(0.2当量)。加热反应混合物,在95℃下搅拌24h,冷却到室温,用乙酸乙酯和水稀释。有机相用碳酸氢钠水溶液、硫代硫酸钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤。有机层用硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,乙酸乙酯加到残余物中。产物在真空下固化,得到3-溴-6-碘-2-甲基吡啶,灰白色固体。将3-溴-6-碘-2-甲基吡啶(1当量)在乙腈(7X vol)中的溶液用氰化铜(0.5当量)、氰化钠(0.8当量)和额外乙腈(3X vol)处理。反应浆液在80℃下加热24h。反应混合物冷却到室温,用氢氧化铵水溶液(1.2当量)处理,通过Celite过滤。滤液用乙酸乙酯稀释,分离各相。有机层用氢氧化铵水溶液和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤。减压浓缩滤液,得到标题化合物,灰白色固体。

[0720] B. 5-溴-6-甲基吡啶甲腈酰胺。向500-mL三颈圆底烧瓶中加入5-溴-6-甲基吡啶甲腈(101.5g,0.515mol)、乙醇(122mL)和胂水合物(50mL,1.03mol)。得到的极粘稠混合物在环境温度下搅拌24h。加入更多乙醇(50mL),混合物搅拌过周末。过滤混合物,用冷乙醇(100mL)和冷己烷(50mL)洗涤。固体在真空烘箱中干燥,得到产物(110g,93%产率),灰白色固体。

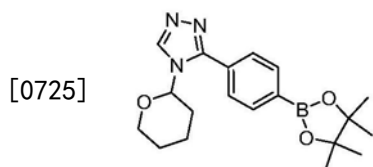
[0721] C. 3-溴-2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶。将500-mL三颈圆底烧瓶配备机械搅拌器、与J-KEM温度控制器连接的热电偶和回流冷凝管。向烧瓶中加入5-溴-6-甲基吡啶甲腈酰胺(100g,0.463mol)和甲酸(250mL)。得到的溶液加热到100℃,搅拌48h。减压除去甲酸,得到的浆液在剧烈搅拌下用水(1.5L)处理。过滤混合物,用水(300mL)洗涤。固体转移到圆底烧瓶中,用水(1L)和1M氢氧化钠溶液处理,直到pH 7。混合物搅拌30min,过滤,用水(300mL)洗涤,在真空烘箱中在30-35℃下干燥48h,得到产物(96g,92%产率),白色固体。

[0722] D. 3-溴-2-甲基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶。向3-溴-2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(96.0g,0.4mol)在四氢呋喃(780mL)中的悬浮液

中加入3,4-二氢-2H-吡喃(72.5mL,0.8mol)和甲烷磺酸(3.2mL)。混合物加热到65℃,得到的黄色溶液在65℃下搅拌6h。混合物冷却到环境温度,用三乙胺(23mL)猝灭,减压浓缩,在高真空下再干燥1h。得到的油溶解在乙腈(250mL)中,溶液在剧烈搅拌下加到水(750mL)中。加入更多乙腈(80mL),混合物搅拌1h。过滤得到的固体,用1:4乙腈/水(800mL)洗涤,在真空烘箱中干燥48h,得到产物(110g,85%产率),白色固体。产物通过硅胶塞纯化(1:1己烷/乙酸乙酯),得到88g纯产物,白色固体,以及16.2g不太纯的产物。MS (ESI) m/z 239.1 $[M]^+$, 241.1 $[M+2]^+$ 。

[0723] E. 3-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-1-甲酸叔丁酯。向3-溴-2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(300g,1.25mol)在二噁烷(4L)中的混合物中加入碳酸钠(398g,3.75mol),然后加入水(4L)。加入二碳酸二叔丁酯(274g,1.25mol),混合物在室温下搅拌1h。然后混合物用冷水(~10L)稀释,用乙酸乙酯萃取(4L x 3)。合并乙酸乙酯层,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得到产物(254g,60%产率),略微黄色固体。

[0724] 4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑



[0726] A. 4-溴苯甲亚胺酸乙酯盐酸盐。在0℃下将4-溴苄腈(17.65g,97mmol)在乙醇(500mL)中的溶液用氯化氢气体酸化15min。溶液搅拌16h。减压下浓缩溶液,得到标题化合物(25.35g,99%)。MS (ESI) m/z 228.1 $[M]^+$, 230.4 $[M+2]^+$ 。

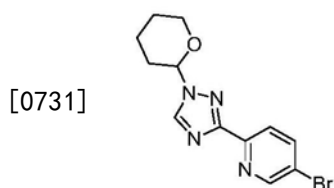
[0727] B. 3-(4-溴苯基)-4H-1,2,4-三唑。将4-溴苯甲亚胺酸乙酯盐酸盐(35.6g,135mmol)、甲酰肼(16.16g,269mmol)和三乙胺(75mL,538mmol)在带螺纹盖的烧瓶中混合,加热到85℃保持16h。减压下浓缩溶液,得到固体,在水和乙酸乙酯(3X)之间分配,用硫酸镁干燥,减压除去溶剂。得到的固体用己烷中的20%乙酸乙酯声波处理,过滤,干燥,得到标题化合物(14.6g,65.2mmol,48%产率)。MS (ESI) m/z 224.1 $[M]^+$, 226.1 $[M+2]^+$ 。

[0728] C. 3-(4-溴苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑。将3-(4-溴苯基)-4H-1,2,4-三唑(14.1g,62.9mmol)、3,4-二氢-2H-吡喃(10.59mmol)和甲烷磺酸(1.19g,6.29mmol)在四氢呋喃(150mL)中的溶液在75℃下加热2h。浓缩溶液,在碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯(3X)之间分配,有机物用硫酸镁干燥,过滤,减压除去溶剂。固体用己烷中的10%乙酸乙酯研磨,得到标题化合物(8.1g,26.3mmol,70%产率)。MS (ESI) m/z 308.4 $[M]^+$, 310.5 $[M+2]^+$ 。

[0729] D. 4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑。将3-(4-溴苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑(8.1g,26.3mmol)、双(频那醇基)二硼(6.67g,26.3mmol)和乙酸钾(10.32g,105mmol)在二甲基甲酰胺(100mL)中混合。溶液用氮气冲洗2min。然后加入二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷(1.07g,1.31mmol),溶液加热到100℃保持16h。溶液通过Celite过滤,滤液减压下浓缩,得到深色油。油通过Biotage色谱法纯化(己烷中的0-70%乙酸乙酯),经干燥得到固体。固体用己烷稀释,声波处理,过滤,干燥,得到标题化合物(7.1g,20.0mmol,71%

产率)。MS (ESI) m/z 356.5 $[M+1]^+$ 。

[0730] 5-溴-2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶

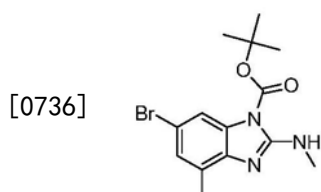


[0732] A. (E)-5-溴-N-((二甲基氨基)亚甲基)吡啶甲酰胺。将5-溴吡啶甲酰胺(0.500g, 2.49mmol)和二甲基甲酰胺二甲基缩醛(20mL)的溶液加热到85℃保持3h。浓缩反应,产物直接用于下一下(0.604g,95%产率)。MS (ESI) m/z 257.1 $[M+1]^+$ 。

[0733] B. 5-溴-2-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶。将(E)-5-溴-N-((二甲基氨基)亚甲基)吡啶甲酰胺(0.604mg,2.36mmol)和肼(2.12g,66.1mmol)的溶液在25℃下搅拌3h。浓缩反应,用水稀释。过滤收集得到的沉淀,真空中干燥,得到标题化合物(0.442g,83%产率)。MS (ESI) m/z 226.1 $[M+1]^+$ 。

[0734] C. 5-溴-2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶。将5-溴-2-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(0.342mg,1.52mmol)、3,4-二氢-2H-吡喃(0.256g,3.04mmol)和4-甲基苯磺酸(0.058g,0.30mmol)在四氢呋喃中的溶液加热到75℃保持6h。浓缩反应,使用Biotage柱色谱法纯化(二氯甲烷中的0-20%甲醇),得到半干净产物,油(0.614g,1.9mmol, >100%产率)。该材料使用时未进一步纯化。MS (ESI) m/z 309.4 $[M]^+$, 311.1 $[M+2]^+$ 。

[0735] 6-溴-4-甲基-2-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸叔丁酯

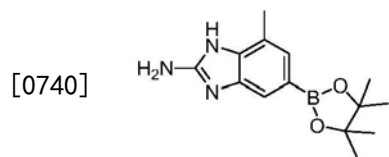


[0737] A. (6-溴-4-甲基苯并咪唑并1-2-基)-N-甲基胺。在0℃下将异硫氰基甲烷(0.055g,0.746mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)中的溶液缓慢滴加到5-溴-3-甲基苯-1,2-二胺(0.150g,0.746mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的搅拌溶液中。移走冷却浴,反应混合物盖住,在室温下搅拌48h。加入N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.157g,0.821mmol),反应混合物盖住,在40℃下加热过夜。得到的混合物用甲醇稀释,过滤,使用反相制备性HPLC纯化(10-50%乙腈+H₂O中的0.1%TFA+0.1%TFA,30min)。合并含有目标产物的馏分,减压除去大部分溶剂。加入乙腈,得到的混合物装到Strata离子交换柱上。柱子相继用水、乙腈、甲醇和甲醇中的5%氢氧化铵洗涤。产物用甲醇中的5%氢氧化铵洗脱,减压浓缩,在高真空下干燥,得到目标产物(0.128g,0.53mmol,72%产率),略微黄色蜡状固体。MS (ESI) m/z 240 $[M]^+$, 242 $[M+2]^+$ 。

[0738] B. 6-溴-4-甲基-2-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸叔丁酯。将(6-溴-4-甲基苯并咪唑并1-2-基)-N-甲基胺(0.128g,0.533mmol)、二异丙基乙基胺(0.464mL, 2.67mmol)、二碳酸二叔丁酯(0.349g,1.599mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(5mL)在100mL圆底烧瓶中混合,盖住,在室温下搅拌21h。得到的混合物在水和乙酸乙酯之间分配。分离各层,有机物用水和盐水洗涤。有机物用硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,使用快速色谱法纯化(己烷

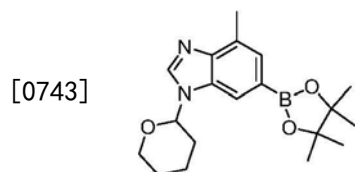
中的10-30%乙酸乙酯),得到目标产物(0.092g,0.27mmol,51%产率),黄色蜡状固体。MS (ESI) m/z 340 $[M]^+$, 342 $[M+2]^+$ 。

[0739] 7-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑并1-2-胺



[0741] A. 7-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑并1-2-胺。在室温下将3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯-1,2-二胺(参见实施例1.G)(500mg,2.015mmol)和溴化氰(0.484mL,2.418mmol)加到圆底烧瓶中,悬浮在甲醇(10.0mL)中,搅拌1.5h。减压除去挥发物,然后加入饱和的碳酸氢钠。通过过滤收集沉淀,用乙酸乙酯洗涤,减压下干燥,得到标题化合物(557mg,2.039mmol,定量产率)。化合物直接使用,未进一步纯化或表征。MS (ESI) m/z 273.8 $[M+1]^+$ 。

[0742] 4-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑



[0744] A. 6-溴-4-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[d]咪唑。在氮气中在室温下将6-溴-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(1.02g,4.83mmol)搅拌下溶解在中四氢呋喃(10mL)。加入3,4-二氢-2H-吡喃(3.5mL,38.4mmol)和甲烷磺酸(0.032mL,0.48mmol),得到的混合物在75°C下加热49h。得到的混合物冷却到室温,用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机物用硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。快速色谱法(己烷中的50-100%乙酸乙酯)得到目标产物(1.32g,4.47mmol,93%产率),浅黄色固体。MS (ESI) m/z 295.1 $[M]^+$, 297.3 $[M+2]^+$ 。

[0745] B. 4-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑。将6-溴-4-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(1.320g,4.47mmol)、双(频那醇基)二硼(1.192g,4.70mmol)、与二氯甲烷(1:1)配合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(183mg,0.22mmol)、乙酸钾(1.317g,13.4mmol)和二甲基亚砜(9mL)在圆底烧瓶中混合和搅拌。真空下除去烧瓶中的大气,用氮气置换三次。得到的混合物在氮气中在90°C下加热1.5h。得到的混合物用乙酸乙酯稀释,通过Celite过滤。滤饼用乙酸乙酯充分洗涤。滤液用水洗涤两次,用盐水洗涤一次,用硫酸镁干燥,过滤,减压下浓缩。快速色谱法(己烷中的50-100%乙酸乙酯)得到目标产物,~90%纯度(1.31g,3.83mmol,77%产率),黄褐色泡沫-固体。MS (ESI) m/z 343.2 $[M+1]^+$ 。

[0746] 5.2生物实施例

[0747] 5.2.1生化分析

[0748] TOR HTR-FRET分析. 下面是可以用来测定试验化合物的TOR激酶抑制活性的分析实施例。将TOR激酶抑制剂溶解在DMSO中,制备成10mM储液,并且对于各实验适宜地稀释。各

试剂准备情况如下:

[0749] “简单的TOR缓冲液”(用于稀释高甘油TOR部分):10mM Tris pH7.4、100mM NaCl、0.1%Tween-20、1mM DTT。在该缓冲液中将Invitrogen重组TOR酶(cat#PV4753)稀释至分析浓度0.200 μ g/mL。

[0750] ATP/底物溶液:0.075mM ATP,12.5mM MnCl₂,50mM Hepes,pH7.4,50mM β -GOP,250nM Microcystin LR,0.25mM EDTA,5mMDTT,和3.5 μ g/mL GST-p70S6。

[0751] 检测试剂溶液:50mM HEPES,pH 7.4,0.01%Triton X-100,0.01%BSA,0.1mM EDTA,12.7 μ g/mL Cy5- α GST Amersham(Cat#PA92002V),9ng/mL α -phospho p70S6(Thr389)(Cell Signaling小鼠单克隆#9206L),627ng/mL α -小鼠Lance Eu(Perkin Elmer Cat#AD0077)。

[0752] 向20 μ L的简单的TOR缓冲液中加入在DMSO中的0.5 μ L的试验化合物。为启动反应,将5 μ L ATP/底物溶液加到20 μ L的简单的TOR缓冲液(对照)中和按上面制备的化合物溶液中。在60min后通过加入5 μ L60mM EDTA溶液停止分析;然后加入10 μ L检测试剂溶液,将混合物放置至少2小时,然后在设置成检测LANC E u TR-FRET(激励在320nm和发射在495/520nm)的Perkin-Elmer Envision酶标仪上读取。

[0753] 5.3杂芳基化合物活性

[0754] 在TOR HTR-FRET分析中测试本发明所述的杂芳基化合物,发现具有活性,在该分析中所有化合物具有IC₅₀<10 μ M,其中一些化合物具有IC₅₀0.005nM~250nM,一些化合物具有IC₅₀250nM~500nM,一些化合物具有IC₅₀500nM~1 μ M,另一些化合物具有IC₅₀1 μ M~10 μ M。式(I)和(II)的化合物的IC₅₀值可以在2009年10月26日提交的美国专利申请No.12/605,791中找到(参见第141-187页的表1),在此引入它的全部内容作为参考。

[0755] 本发明公开的实施方案不限于用作说明所公开的实施方案几个方面的实施例所公开的具体实施方案的范围,功能等同的任何实施方案均在本发明的范围内。事实上,除本发明表明和所述的那些外,对本发明公开的实施方案的各种修饰对本领域技术人员将是显而易见的,且落入所附权利要求书的范围内。

[0756] 已经引用了大量参考文献,在此引入它们的全部内容作为参考。