



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113543783 A

(43) 申请公布日 2021. 10. 22

(21) 申请号 201980093323.0

(22) 申请日 2019.12.31

(30) 优先权数据

62/786,991 2018.12.31 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.08.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/069059 2019.12.31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/142486 EN 2020.07.09

(71) 申请人 西奈山伊坎医学院

地址 美国纽约州

(72) 发明人 R·J·戴维塔 A·F·斯图尔特

C·苏伯苏旺 K·库玛 P·王

R·J·桑切斯 H·王

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所

11517

代理人 何箴 顾云峰

(51) Int.Cl.

A61K 31/4184 (2006.01)

C07D 209/34 (2006.01)

C07D 235/26 (2006.01)

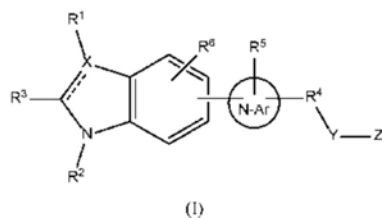
权利要求书8页 说明书82页 附图21页

(54) 发明名称

激酶抑制剂化合物和组合物及使用方法

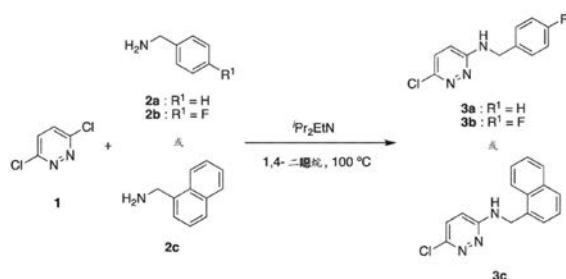
(57) 摘要

公开了具有以下结构(I)的激酶抑制剂化合物,或其立体异构体、药学上可接受的盐、氧化物或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、N-Ar、X、Y、Z和AA如本文所定义。还公开了含有所述激酶抑制剂化合物的组合物、抑制细胞中的激酶活性的方法、增加胰岛 β 细胞群中的细胞增殖的方法、治疗受试者的与胰岛素分泌不足相关的疾患的方法,以及治疗受试者的神经障碍的方法。

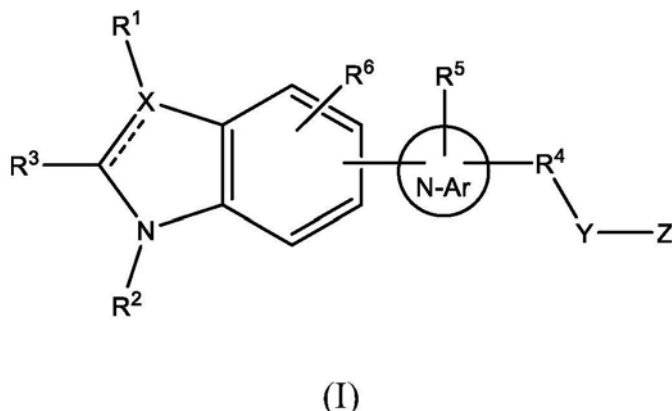


(I)

AA



1. 一种具有以下结构的式(I)的化合物:



或其立体异构体、药学上可接受的盐、氧化物或溶剂化物,其中

R^1 和 R^6 独立任选地存在,并且当存在时,各自独立地选自H、经取代的或未取代的 C_1 - C_6 烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或经取代的或未取代的环烷基;

R^2 选自H、经取代的或未取代的 C_1 - C_6 烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、经取代的或未取代的环烷基或经取代的或未取代的芳基或杂芳基;

R^3 任选地存在,并且当存在时是形成羰基的氧或经取代的或未取代的 C_1 - C_6 烷基;

R^4 为NH、羰基或支链或无支链的 C_1 - C_6 烷基;

R^5 任选地存在并且当存在时是经取代的或未取代的 C_1 - C_6 烷基、卤素、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$;

==为单键或双键;

X为C、CH、O或N;

N-Ar选自吡嗪、吡啶和嘧啶;

Y为键、NH或支链或线性的 C_1 - C_6 取代的或未取代的烷基;并且

Z为H或经取代的或未取代的芳基、联芳基、杂芳基、环烷基、杂环或烷基,其中所述取代基选自羟基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、卤素、腈、芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、酰胺、氨基、烷基、氨基甲酰胺、经取代的或未取代的甲酰胺或 C_1 - C_6 烷基酯。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中

R^1 和 R^2 为H;

R^3 是形成羰基的氧;

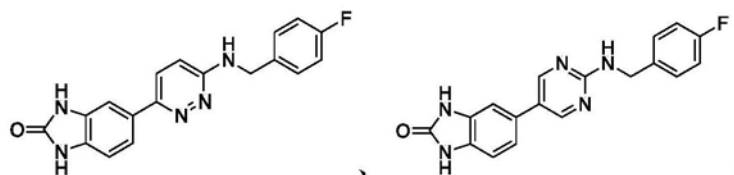
R^4 为NH;

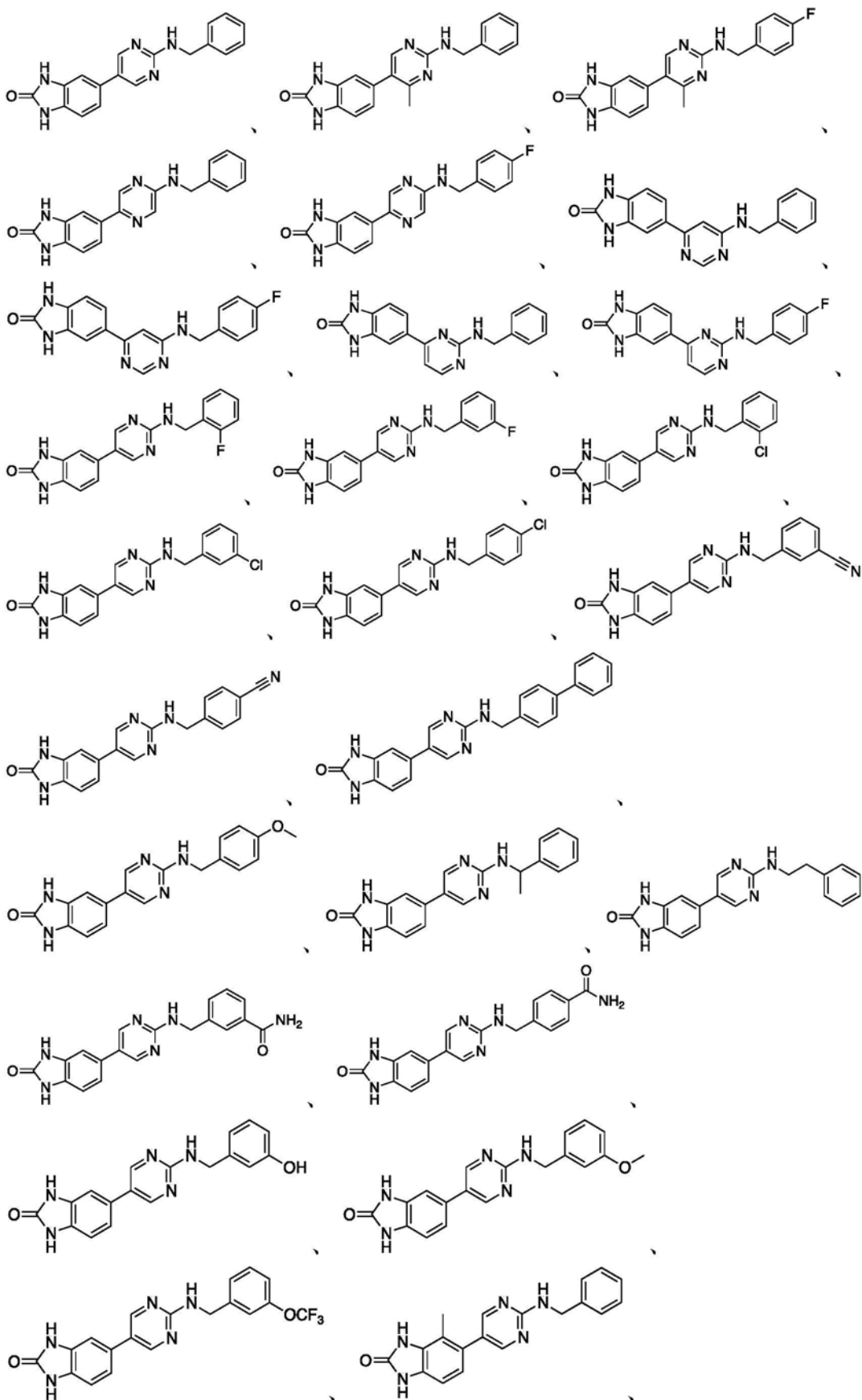
==为单键;并且

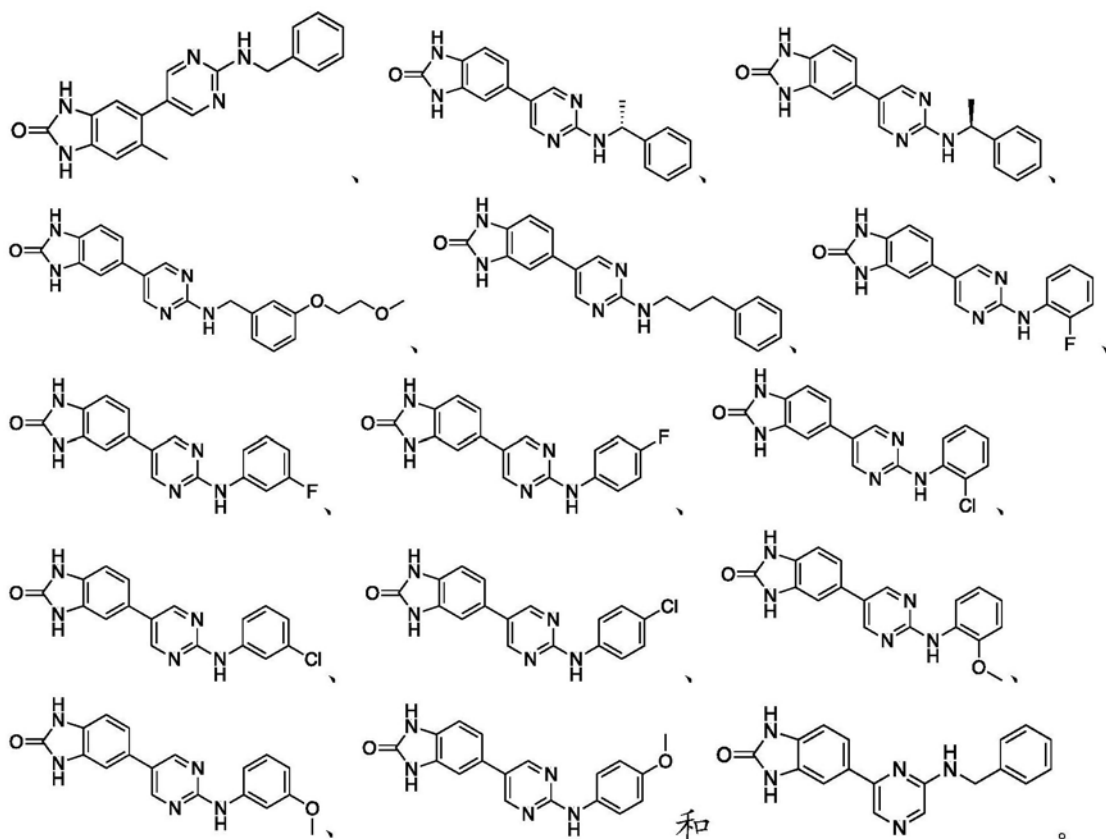
X为N。

3. 根据权利要求2所述的化合物,其中Z是未取代的苯基环或经羟基、 $-OCF_3$ 、卤素、腈、苯环、 C_1 - C_6 烷氧基或 $-CONH_2$ 取代的苯基环。

4. 根据权利要求3所述的化合物,所述化合物选自由以下组成的组:

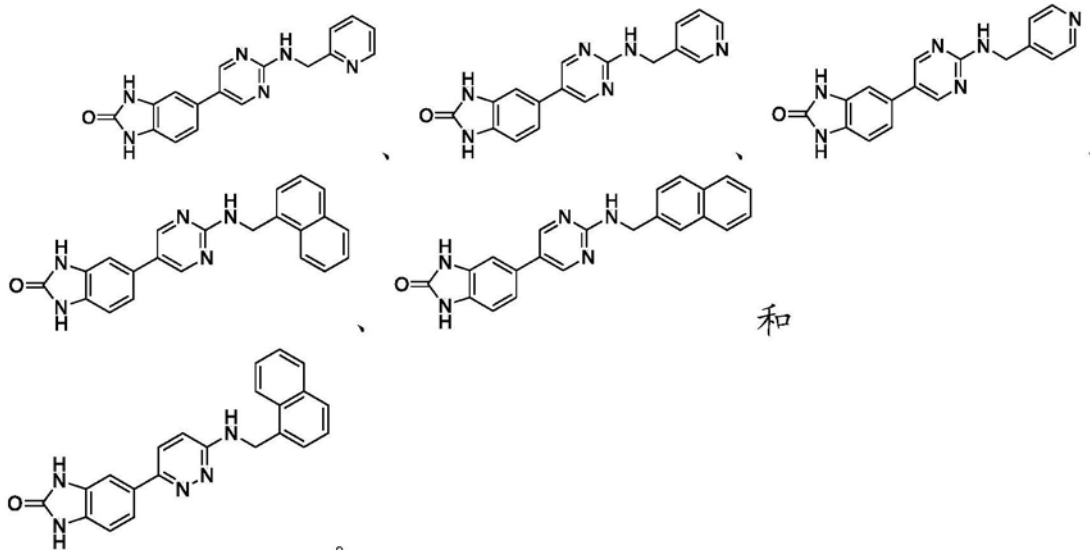






5. 根据权利要求2所述的化合物其中Z选自吡啶基和萘。

6. 根据权利要求5所述的化合物,所述化合物选自由以下组成的组:



7. 根据权利要求1所述的化合物,其中Y选自键、 CH_2 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ 和 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ 。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其中

R^2 为H;

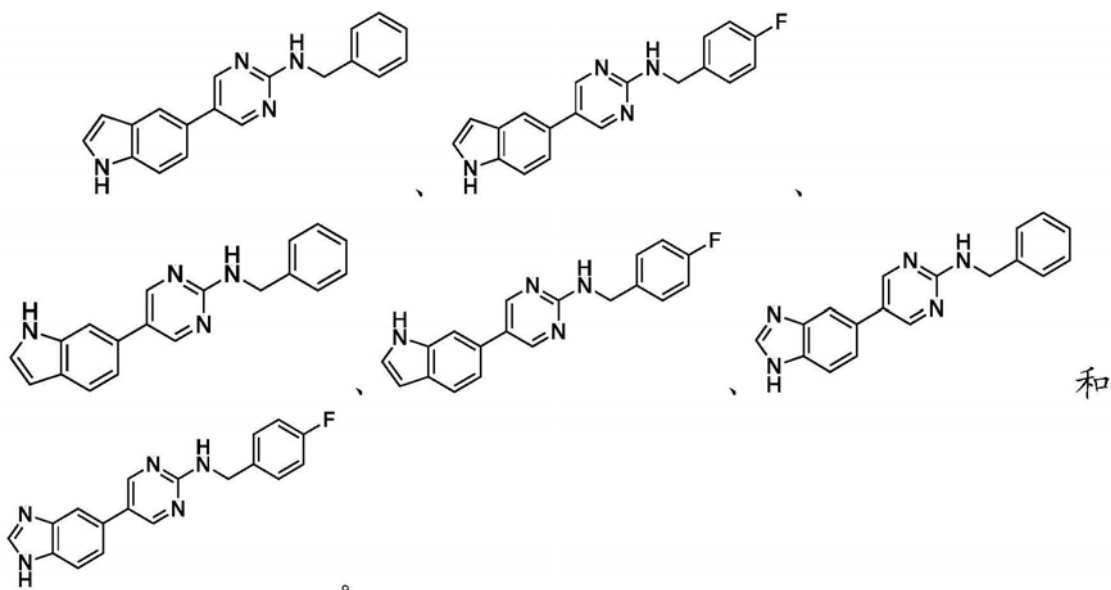
R^4 为NH;

==为双键;

Y为 CH_2 ;并且

X为C或N。

9. 根据权利要求8所述的化合物,所述化合物选自由以下组成的组:



10. 根据权利要求1所述的化合物,其中

R^1 和 R^2 为H;

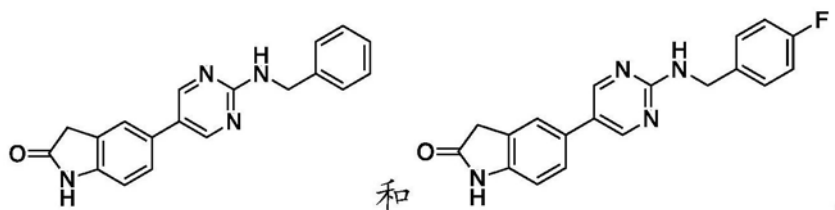
R^3 是形成羰基的氧;

R^5 为NH;

==为单键;并且

X为CH。

11. 根据权利要求10所述的化合物,所述化合物选自由以下组成的组:



12. 根据权利要求1所述的化合物,其中

R^1 为 CH_3 ;

R^2 为H;

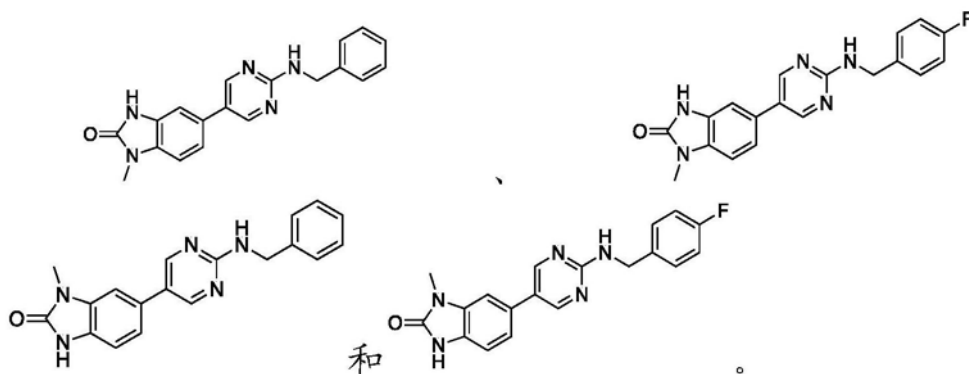
R^3 是形成羰基的氧;

R^4 为NH;

Y为 CH_2 ;并且

X为N。

13. 根据权利要求12所述的化合物,所述化合物选自由以下组成的组:



14. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

R^1 为H;

R^2 为H;

R^3 是形成羰基的氧;

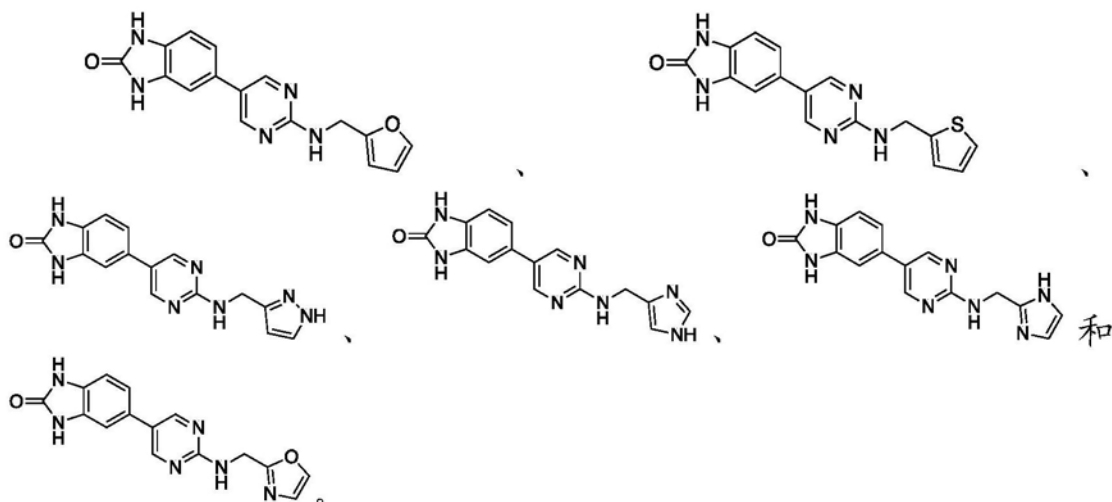
R^4 为NH;

Y为 CH_2 ;

X为N; 并且

Z为杂芳基。

15. 根据权利要求14所述的化合物, 所述化合物选自由以下组成的组:



16. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

R^1 为H;

R^2 为 C_2 - C_3 烷基、环烷基、芳基或杂芳基;

R^3 是形成羰基的氧;

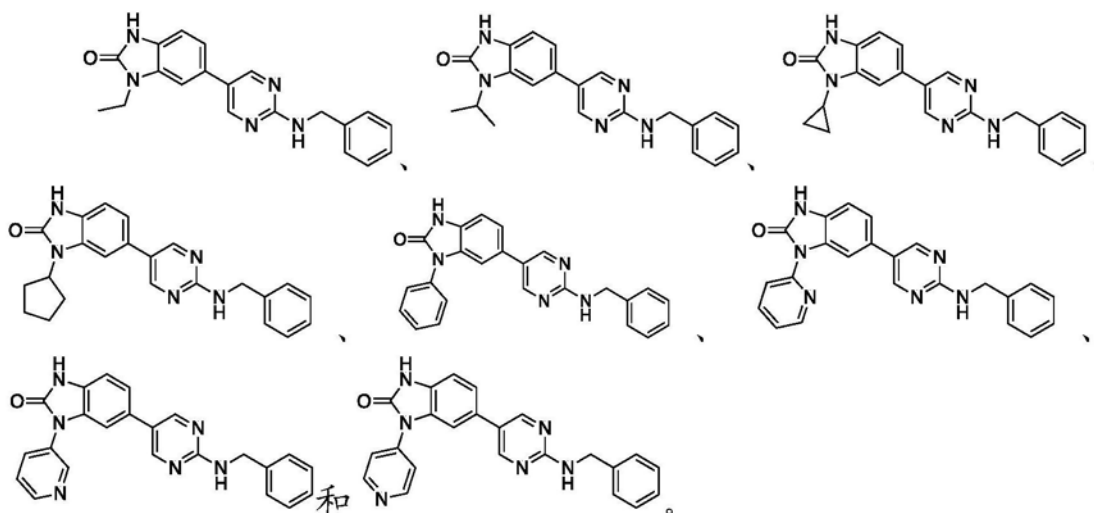
R^4 为NH;

Y为 CH_2 ;

X为N; 并且

Z为苯基环。

17. 根据权利要求16所述的化合物, 所述化合物选自由以下组成的组:



18. 一种抑制细胞中的激酶活性的方法,所述方法包括:

在有效抑制所述细胞中的激酶活性的条件下,使所述细胞与根据权利要求1所述的化合物接触。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述激酶是双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶(DYRK)。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述激酶是双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶1A(DYRK1A)。

21. 根据权利要求18所述的方法,其中所述方法是离体进行的。

22. 根据权利要求18所述的方法,其中所述方法是在体内进行的。

23. 一种增加胰岛β细胞群中的细胞增殖的方法,所述方法包括:

在有效增加胰岛β细胞群中的细胞增殖的条件下,使所述胰岛β细胞群与根据权利要求1所述的化合物接触。

24. 根据权利要求23所述的方法,所述方法还包括:

使所述胰岛β细胞群与转化生长因子β(TGFβ)超家族信号传导途径抑制剂接触。

25. 根据权利要求23或权利要求24所述的方法,所述方法还包括:

使所述胰岛β细胞群与胰高血糖素样肽-1受体(GLP1R)激动剂、二肽基肽酶IV(DDP4)抑制剂或其组合接触。

26. 根据权利要求23-25中任一项所述的方法,其中所述方法是离体进行的。

27. 根据权利要求23-25中任一项所述的方法,其中所述方法是在体内进行的。

28. 根据权利要求23-25中任一项所述的方法,其中所述方法是用包含所述化合物和所述TGFβ超家族信号传导途径抑制剂两者的组合物进行的。

29. 根据权利要求23-25中任一项所述的方法,其中所述TGFβ超家族信号传导途径抑制剂选自由以下组成的组:TGFβ/TGFβ受体结合抑制剂、激活素或抑制素/激活素受体结合抑制剂和骨形态发生蛋白(BMP)/BMP受体结合抑制剂。

30. 根据权利要求23-25中任一项所述的方法,其中所述TGFβ超家族信号传导途径抑制剂是选自由SB431542和A1k5抑制剂II组成的组的激活素或抑制素/激活素受体结合抑制剂。

31. 根据权利要求23-25中任一项所述的方法,其中所述TGFβ超家族信号传导途径抑制

剂是SMAD信号传导途径抑制剂。

32. 根据权利要求25所述的方法,其中所述方法是用包含所述化合物和胰高血糖素样肽-1受体 (GLP1R) 激动剂、二肽基肽酶IV (DDP4) 抑制剂或所述GLP1R激动剂和所述DPP4抑制剂的组合的组合物进行的。

33. 根据权利要求25或权利要求32所述的方法,其中所述GLP1R激动剂选自以下组成的组:GLP1类似物、毒蜥外泌肽-4、利拉鲁肽、利西那肽、索马鲁肽及其组合。

34. 根据权利要求25或权利要求32所述的方法,其中所述DDP4选自以下组成的组:西他列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、替格列汀和阿拉格列汀。

35. 根据权利要求23-34中任一项所述的方法,其中所述胰岛 β 细胞是原代人胰岛 β 细胞。

36. 根据权利要求23-35中任一项所述的方法,其中所述接触不会诱导 β 细胞死亡或DNA损伤。

37. 根据权利要求23-36中任一项所述的方法,其中所述接触诱导 β 细胞分化。

38. 根据权利要求23-37中任一项所述的方法,其中所述接触增加葡萄糖刺激的胰岛素分泌。

39. 一种组合物,其包含:

根据权利要求1所述的化合物和
载体。

40. 根据权利要求39所述的组合物,所述组合物还包含:

转化生长因子 β (TGF β) 超家族信号传导途径抑制剂。

41. 根据权利要求39或权利要求40所述的组合物,所述组合物还包含:

胰高血糖素样肽-1受体 (GLP1R) 激动剂、二肽基肽酶IV (DDP4) 抑制剂或其组合。

42. 根据权利要求39-41中任一项所述的组合物,其中所述载体是药学上可接受的载体。

43. 一种治疗受试者的与胰岛素分泌不足相关的疾患的方法,所述方法包括:

向需要治疗与胰岛素分泌水平不足相关的疾患的受试者,在有效治疗所述受试者的所述疾患的条件下施用根据权利要求1所述的化合物。

44. 根据权利要求43所述的方法,所述方法还包括:

施用转化生长因子 β (TGF β) 超家族信号传导途径抑制剂。

45. 根据权利要求43或权利要求44所述的方法,所述方法还包括:

施用胰高血糖素样肽-1受体 (GLP1R) 激动剂、二肽基肽酶IV (DDP4) 抑制剂或其组合。

46. 根据权利要求43-45中任一项所述的方法,其中所述施用是在有效增加所述受试者体内的胰岛 β 细胞团块的条件下去进行的。

47. 根据权利要求43-45中任一项所述的方法,其中所述受试者已被诊断为患有I型糖尿病 (T1D)、II型糖尿病 (T2D)、妊娠糖尿病、先天性糖尿病、成年发病型糖尿病 (MODY)、囊性纤维化相关糖尿病、血色素沉着病相关糖尿病、药物诱发的糖尿病或单基因糖尿病中的一种或多种。

48. 根据权利要求43-45中任一项所述的方法,其中所述受试者已被诊断为患有代谢综合征或胰岛素抗性。

49. 根据权利要求43-45中任一项所述的方法, 其中所述受试者接受过胰腺切除术、胰腺移植或胰岛移植。

50. 根据权利要求43-45中任一项所述的方法, 其中所述施用是经口、经皮、肠胃外、皮下、静脉内、肌肉内或腹膜内进行的。

51. 根据权利要求43-45中任一项所述的方法, 其中所述受试者是哺乳动物受试者。

52. 根据权利要求43-45中任一项所述的方法, 其中所述受试者是人类受试者。

53. 一种治疗受试者的神经障碍的方法, 所述方法包括:

向需要治疗神经障碍的受试者, 在有效治疗所述受试者的所述疾患的条件下施用权利要求1所述的化合物。

54. 根据权利要求53所述的方法, 所述方法还包括:

施用转化生长因子 β (TGF β) 超家族信号传导途径抑制剂。

55. 根据权利要求53或权利要求54所述的方法, 所述方法还包括:

施用胰高血糖素样肽-1受体 (GLP1R) 激动剂、二肽基肽酶IV (DPP4) 抑制剂或其组合。

56. 根据权利要求53-55中任一项所述的方法, 其中所述受试者已被诊断为患有糖尿病、唐氏综合征或神经退行性疾病中的一种或多种。

57. 根据权利要求53-55中任一项所述的方法, 其中所述施用是经口、经皮、肠胃外、皮下、静脉内、肌肉内或腹膜内进行的。

58. 根据权利要求53-55中任一项所述的方法, 其中所述受试者是哺乳动物受试者。

59. 根据权利要求53-55中任一项所述的方法, 其中所述受试者是人类受试者。

激酶抑制剂化合物和组合物及使用方法

[0001] 本申请要求2018年12月31日提交的美国临时专利申请序列号62/786,991的优先权权益,该申请特此通过引用整体并入。

[0002] 本发明是在美国国家卫生研究院(National Institutes of Health)授予的授权号DK015015和DK116904下通过政府的支持完成的。政府拥有本发明的某些权利。

技术领域

[0003] 本发明涉及激酶抑制剂化合物和组合物及其使用方法。

背景技术

[0004] 双特异性酪氨酸调节激酶(“DYRK”)属于真核蛋白激酶CMCG家族,包括CDK样激酶(CLK)、糖原合酶激酶3(GSK3)、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)。DYRK家族蛋白通过活化环中保守性酪氨酸残基的自身磷酸化而自我激活,随后仅磷酸化底物的丝氨酸和苏氨酸残基(Lochhead等人,“Activation-Loop Autophosphorylation is Mediated by a Novel Transitional Intermediate Form of DYRKs,”Cell 121(6):925-936(2005);Walte等人,“Mechanism of Dual Specificity Kinase Activity of DYRK1A,”FEBS J.280(18):4495-4511(2013);及Becker等人,“Activation,Regulation,and Inhibition of DYRK1A,”FEBS J.278(2):246-256(2011))。DYRK家族由5个亚型组成,包括1A、1B、2、3和4。其中,DYRK1A是受到最广泛研究的亚型。它泛表达,并已证实在脑发育和功能(Becker等人,“DYRK1A:A Potential Drug Target for Multiple Down Syndrome Neuropathologies,”CNS Neurol.Disord.:Drug Targets 13(1):26-33(2014))、神经退行性疾病(Wegiel等人,“The Role of DYRK1A in Neurodegenerative Diseases,”FEBS J.278(2):236-245(2011)和Smith等人,“Recent Advances in the Design,Synthesis,and Biological Evaluation of Selective DYRK1A Inhibitors:A New Avenue for a Disease Modifying Treatment of Alzheimer’s?,”ACS Chem.Neurosci.3(11):857-872(2012))、肿瘤发生、细胞凋亡(Ionescu等人,“DYRK1A Kinase Inhibitors With Emphasis on Cancer,”Mini-Rev.Med.Chem.12(13):1315-1329(2012)和Fernandez-Martinez等人,“DYRK1A:The Double-Edged Kinase as a Protagonist in Cell Growth and Tumorigenesis,”Mol.Cell.Oncol.2(1):e970048(2015)),以及人胰岛β细胞增殖(Wang等人,“A High-Throughput Chemical Screen Reveals That Harmine-Mediated Inhibition of DYRK1A Increases Human Pancreatic Beta Cell Replication,”Nat.Med.21(4):383-388(2015);Shen等人,“Inhibition of DYRK1A and GSK3B Induces Humanβ-cell Proliferation,”Nat.Comm.6:8372(2015);Rachdi等人,“Dyrk1A Induces Pancreaticβ Cell Mass Expansion and Improves Glucose Tolerance,”Cell Cycle 13(14):2221-2229(2014);和Dirice等人,“Inhibition of DYRK1A Stimulates Human Beta-Cell Proliferation,”Diabetes 65:(6):1660-1671(2016))中起重要作用。

[0005] DYRK1A在胎儿、产后以及成人中的表达受调控对于正常的神经元发育和脑功能至关重要。DYRK1A位于人类21号染色体上的唐氏综合征关键区域(Down Syndrome Critical region,“DSCR”),这是在唐氏综合征(“DS”)的发病机理中起着重要作用的基因组区域,唐氏综合征(“DS”)是人类最常见和最经常的遗传病之一(Becker等人,“Activation, Regulation, and Inhibition of DYRK1A,”FEBS J.278(2):246-256(2011)和Becker等人,“Structural and Functional Characteristics of Dyrk,a Novel Subfamily of Protein Kinases With Dual Specificity,”Prog.Nucleic Acid Res.Mol.Biol.62:1-17(1999))。在小鼠和果蝇模型中DYRK1A的过表达酷似与DS相关的神经发育异常(Becker等人,“DYRK1A:A Potential Drug Target for Multiple Down Syndrome Neuropathologies,”CNS Neurol.Disord.:Drug Targets 13(1):26-33(2014);Wegiel等人,“The Role of DYRK1A in Neurodegenerative Diseases,”FEBS J.278(2):236-245(2011);Park等人,“Function and Regulation of Dyrk1A:Towards Understanding Down Syndrome,”Cell.Mol.Life Sci.66(20):3235-3240(2009);以及Ogawa等人,“Development of a Novel Selective Inhibitor of the Down Syndrome-Related Kinase Dyrk1A,”Nat.Commun.1:Article Number 86(2010))。最新证据还已表明DYRK1A与阿尔茨海默氏病(Alzheimer’s disease,“AD”),路易氏体痴呆(dementia with Lewy bodies)和帕金森氏病(Parkinson’s disease)的 τ 蛋白功能障碍和 τ 蛋白病理学有牵连(Wegiel等人,“The Role of DYRK1A in Neurodegenerative Diseases,”FEBS J.278(2):236-245(2011);Smith等人,“Recent Advances in the Design,Synthesis,and Biological Evaluation of Selective DYRK1A Inhibitors:A New Avenue for a Disease Modifying Treatment of Alzheimer’s?,”ACS Chem.Neurosci.3(11):857-872(2012);以及Stotani等人,“DYRK1A Inhibition as Potential Treatment for Alzheimer’s Disease,”Future Med.Chem.8(6):681-696(2016))。据报道,DYRK1A在各种肿瘤(诸如卵巢癌、结肠癌、肺癌和胰腺癌)中过表达,表明了它在肿瘤发生和不受控制的细胞增殖中的作用(Ionescu等人,“DYRK1A Kinase Inhibitors With Emphasis on Cancer,”Mini-Rev.Med.Chem.12(13):1315-1329(2012)和Fernandez-Martinez等人,“DYRK1A:The Double-Edged Kinase as a Protagonist in Cell Growth and Tumorigenesis,”Mol.Cell.Oncol.2(1):e970048(2015))。抑制DYRK1A会引起成胶质细胞瘤中的EGFR不稳定和EGFR依赖性肿瘤的生长降低(Pozo等人,“Inhibition of DYRK1A Destabilizes EGFR and Reduces EGFR-Dependent Glioblastoma Growth,”J.Clin.Invest.123(6):2475-2487(2013))。此外,DYRK1A抑制作用诱导半胱天冬酶9活化,从而引起特定癌细胞类型发生大量细胞凋亡(Seifert等人,“DYRK1A Phosphorylates Caspase 9 at an Inhibitory Site and is Potently Inhibited in Human Cells by Harmine,”FEBS J.275(24):6268-6280(2008))。最近,已经证实DYRK1A牵涉于与人 β 细胞增殖有关的分子途径,使其成为1型和2型糖尿病中 β 细胞再生的潜在治疗靶标(Wang等人,“A High-throughput Chemical Screen Reveals That Harmine-Mediated Inhibition of DYRK1A Increases Human Pancreatic Beta Cell Replication,”Nat.Med.21(4):383-388(2015);Shen等人,“Inhibition of DYRK1A and GSK3B Induces Human β -cell Proliferation,”Nat.Commun.6:8372(2015);Rachdi等人,“Dyrk1A Induces Pancreatic β Cell Mass Expansion and Improves Glucose

Tolerance,”Cell Cycle 13(14):2221-2229(2014);和Dirice等人,“Inhibition of DYRK1A Stimulates Human Beta-cell Proliferation,”Diabetes 65:(6):1660-1671(2016)。已经提出DYRK1A抑制作用通过诱导活化T细胞核因子(“NFAT”)家族的转录因子向核易位,从而允许进入随后激活人 β 细胞增殖的基因启动子来驱动 β 细胞增殖(Wang等人,“A High-throughput Chemical Screen Reveals That Harmine-Mediated Inhibition of DYRK1A Increases Human Pancreatic Beta Cell Replication,”Nat.Med.21(4):383-388(2015)和Rachdi等人,“Dyrk1A Induces Pancreatic β Cell Mass Expansion and Improves Glucose Tolerance,”Cell Cycle 13(14):2221-2229(2014))。

[0006] 由于DYRK1A参与神经退行性疾病、癌症和糖尿病,DYRK1A作为潜在治疗靶标已引起越来越多的关注。已经进行了大量的工作以便不但了解DYRK1A在疾病中的基础性作用,而且还了解DYRK1A在鉴定新型DYRK1A抑制剂中的基础性作用(Becker等人,“Activation, Regulation, and Inhibition of DYRK1A,”FEBS J.278(2):246-256(2011);Becker等人,“DYRK1A: A Potential Drug Target for Multiple Down Syndrome Neuropathologies,”CNS Neurol.Disord.:Drug Targets 13(1):26-33(2014);Wegiel等人,“The Role of DYRK1A in Neurodegenerative Diseases,”FEBS J.278(2):236-245(2011);Smith等人,“Recent Advances in the Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Selective DYRK1A Inhibitors: A New Avenue for a Disease Modifying Treatment of Alzheimer’s?,”ACS Chem.Neurosci.3(11):857-872(2012);Ionescu等人,“DYRK1A Kinase Inhibitors with Emphasis on Cancer,”Mini-Rev.Med.Chem.12(13):1315-1329(2012);Fernandez-Martinez等人,“DYRK1A: The Double-Edged Kinase as a Protagonist in Cell Growth and Tumorigenesis,”Mol.Cell.Oncol.2(1):e970048(2015);Wang等人,“A High-throughput Chemical Screen Reveals That Harmine-Mediated Inhibition of DYRK1A Increases Human Pancreatic Beta Cell Replication,”Nat.Med.21(4):383-388(2015);Shen等人,“Inhibition of DYRK1A and GSK3B Induces Human β -cell Proliferation,”Nat.Commun.6:8372(2015);以及Dirice等人,“Inhibition of DYRK1A Stimulates Human Beta-cell Proliferation,”Diabetes 65:(6):1660-1671(2016))。

[0007] 已经鉴定并表征了几种来自天然来源以及小分子药物发现项目的DYRK1A抑制剂。在所有DYRK1A抑制剂中,骆驼蓬碱(harmine)及其类似物(β -咔啉)是最常研究的,并且仍然是迄今为止涵盖的最有效且口服可生物利用类别的抑制剂(Becker等人,“Activation, Regulation, and Inhibition of DYRK1A,”FEBS J.278(2):246-256(2011)和Smith等人,“Recent Advances in the Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Selective DYRK1A Inhibitors: A New Avenue for a Disease Modifying Treatment of Alzheimer’s?,”ACS Chem.Neurosci.3(11):857-872(2012))。

[0008] 除骆驼蓬碱外,其它已证实会抑制DYRK1A和其它激酶的天然产物是EGCg和其它黄烷-3-醇(Guedj等人,“Green Tea Polyphenols Rescue of Brain Defects Induced by Overexpression of DYRK1A,”PLoS One 4(2):e4606(2009)和Bain等人,“The Specificities of Protein Kinase Inhibitors: An Update,”Biochem.J.371(1):199-204(2003))、leucettine(Tahtouh等人,“Selectivity, Cocrystal Structures, and

Neuroprotective Properties of Leucettines, a Family of Protein Kinase Inhibitors Derived from the Marine Sponge Alkaloid Leucettamine B,” *J. Med. Chem.* 55 (21) : 9312-9330 (2012) 和 Naert 等人, “Leucettine L41, a DYRK1A-preferential DYRKs/CLKs Inhibitor, Prevents Memory Impairments and Neurotoxicity Induced by Oligomeric A β 25-35 Peptide Administration in Mice,” *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25 (11) : 2170-2182 (2015))、醌茜素 (quinalizarine) (Cozza 等人, “Quinalizarin as a Potent, Selective and Cell-permeable Inhibitor of Protein Kinase CK2,” *Biochem. J.* 421 (3) : 387-395 (2009))、盾木素类似物 (peltogynoid) Acanilol A 和 B (Ahmadu 等人, “Two New Peltogynoids from *Acacia nilotica* Delile with Kinase Inhibitory Activity,” *Planta Med.* 76 (5) : 458-460 (2010))、苯并香豆素 (dNBC) (Sarno 等人, “Structural Features Underlying the Selectivity of the Kinase Inhibitors NBC and dNBC: Role of a Nitro Group that Discriminates Between CK2 and DYRK1A,” *Cell. Mol. Life Sci.* 69 (3) : 449-460 (2012)) 和 吲哚并咪唑类 (十字胞碱 (Starosporine)、蝴蝶霉素 (rebeccamycin) 及其类似物) (Sanchez 等人, “Generation of Potent and Selective Kinase Inhibitors by Combinatorial Biosynthesis of Glycosylated Indolocarbazoles,” *Chem. Commun.* 27 : 4118-4120 (2009))。

[0009] 在从小分子药物发现尝试中鉴定的其它支架中, INDY (Ogawa 等人, “Development of a Novel Selective Inhibitor of the Down Syndrome-Related Kinase Dyrk1A,” *Nat. Commun.* 1 : Article Number 86 (2010))、DANDY (Gourdain 等人, “Development of DANDYs, New 3,5-Diaryl-7-Azaindoles Demonstrating Potent DYRK1A Kinase Inhibitory Activity,” *J. Med. Chem.* 56 (23) : 9569-9585 (2013)) 和 FINDY (Kii 等人, “Selective Inhibition of the Kinase DYRK1A by Targeting its Folding Process,” *Nat. Commun.* 7 : 11391 (2016))、吡唑烷二酮 (Koo 等人, “QSAR Analysis of Pyrazolidine-3,5-Diones Derivatives as Dyrk1A Inhibitors,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19 (8) : 2324-2328 (2009); Kim 等人, “Putative Therapeutic Agents for the Learning and Memory Deficits of People with Down Syndrome,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16 (14) : 3772-3776 (2006))、氨基-喹唑啉 (Rosenthal 等人, “Potent and Selective Small Molecule Inhibitors of Specific Isoforms of Cdc2-Like Kinases (Clk) and Dual Specificity Tyrosine-Phosphorylation-Regulated Kinases (Dyrk),” *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 (10) : 3152-3158 (2011))、meriolin (Giraud 等人, “Synthesis, Protein Kinase Inhibitory Potencies, and In Vitro Antiproliferative Activities of Meridianin Derivatives,” *J. Med. Chem.* 54 (13) : 4474-4489 (2011); Echaliier 等人, “Meriolins (3-(Pyrimidin-4-yl)-7-Azaindoles): Synthesis, Kinase Inhibitory Activity, Cellular Effects, and Structure of a CDK2/Cyclin A/Meriolin Complex,” *J. Med. Chem.* 51 (4) : 737-751 (2008); 以及 Akue-Gedu 等人, “Synthesis and Biological Activities of Aminopyrimidyl-Indoles Structurally Related to Meridianins,” *Bioorg. Med. Chem.* 17 (13) : 4420-4424 (2009))、吡啶和吡嗪 (Kassis 等人, “Synthesis and Biological Evaluation of New 3-(6-hydroxyindol-2-yl)-5-(Phenyl)Pyridine or

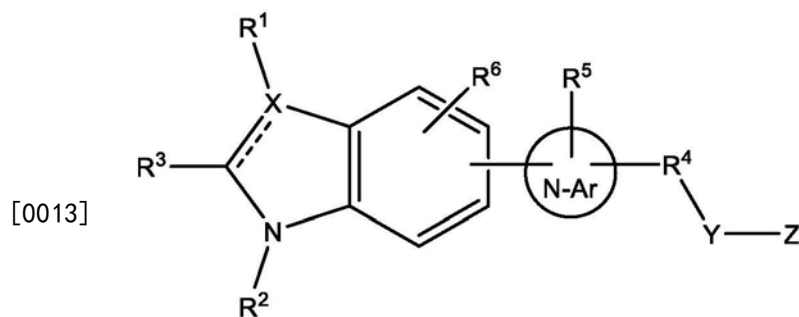
Pyrazine V-Shaped Molecules as Kinase Inhibitors and Cytotoxic Agents,” Eur. J. Med. Chem. 46 (11) :5416-5434 (2011))、chromenoidole (Neagoie等人, “Synthesis of Chromeno[3,4-b]indoles as Lamellarin D Analogues: A Novel DYRK1A Inhibitor Class,” Eur. J. Med. Chem. 49:379-396 (2012))、11H-吡啶并[3,2-c]喹啉-6-甲酸、37噻唑并[5,4-f]喹啉 (EHT 5372) (Foucourt等人, “Design and Synthesis of Thiazolo[5,4-f]quinazolines as DYRK1A Inhibitors, Part I.,” Molecules 19 (10) :15546-15571 (2014) 和 Coutadeur 等人, “A Novel DYRK1A (Dual Specificity Tyrosine Phosphorylation-Regulated Kinase 1A) Inhibitor for the Treatment of Alzheimer’s Disease: Effect on Tau and Amyloid Pathologies In Vitro,” J. Neurochem. 133 (3) :440-451 (2015)) 以及 5-碘代杀结核菌素 (Dirice 等人, “Inhibition of DYRK1A Stimulates Human Beta-cell Proliferation,” Diabetes 65: (6) :1660-1671 (2016) 和 Annes 等人, “Adenosine Kinase Inhibition Selectively Promotes Rodent and Porcine Islet β -cell Replication,” Proc. Natl. Acad. Sci. 109 (10) :3915-3920 (2012)) 显示出有效的 DYRK1A 活性和不同程度的激酶选择性。

[0010] 这些化合物大多数是 DYRK1A 的非选择性抑制剂, 并且表现出药理学副作用, 诸如 CNS 活性或细胞凋亡, 从而限制了它们的治疗实用性和用于药物开发的潜力。这种非选择性可归因于以下事实: 所有这些 DYRK1A 抑制剂都是与高度保守的 ATP 结合口袋结合的 I 型激酶抑制剂。

[0011] 本发明涉及克服本领域中的缺陷。

发明内容

[0012] 本发明的一个方面涉及一种具有以下结构的式 (I) 的化合物:



(I),

[0014] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、氧化物或溶剂化物, 其中

[0015] R^1 和 R^6 独立任选地存在, 并且当存在时, 各自独立地选自 H、经取代的或未取代的 C_1 - C_6 烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或经取代的或未取代的环烷基;

[0016] R^2 选自 H、经取代的或未取代的 C_1 - C_6 烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、经取代的或未取代的环烷基或经取代的或未取代的芳基或杂芳基;

[0017] R^3 任选地存在, 并且当存在时是形成羰基的氧或经取代的或未取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0018] R^4 为 NH、羰基或支链或无支链的 C_1 - C_6 烷基;

[0019] R^5 任选地存在并且当存在时是经取代的或未取代的 C_1 - C_6 烷基、卤素、 $-CF_3$ 或—

OCF₃;

[0020] ==为单键或双键;

[0021] X为C、CH、O或N;

[0022] N-Ar选自吡嗪、吡啶和嘧啶;

[0023] Y为键、NH或支链或线性的C₁-C₆取代的或未取代的烷基;并且

[0024] Z为H或经取代的或未取代的芳基、联芳基、杂芳基、环烷基、杂环或烷基,其中所述取代基选自羟基、-CF₃、-OCF₃、卤素、腈、芳基、C₁-C₆烷氧基、酰胺、氨基、烷基、氨基甲酰胺、经取代的或未取代的甲酰胺或C₁-C₆烷基酯。

[0025] 本发明的另一方面涉及一种抑制细胞中激酶的活性的方法。该方法涉及在有效抑制细胞中的激酶活性的条件下,使所述细胞与式(I)的化合物接触。

[0026] 本发明的另一方面涉及一种增加胰岛β细胞群中的细胞增殖的方法。该方法涉及在有效增加胰岛β细胞群中的细胞增殖的条件下,使所述胰岛β细胞群与根据发明的式(I)的化合物接触。

[0027] 本发明的另一方面涉及一种组合物,所述组合物包含根据本发明的式(I)的化合物和载体。

[0028] 本发明的另一方面涉及一种治疗受试者的与胰岛素分泌不足相关的疾患的方法。该方法涉及向需要治疗与胰岛素分泌水平不足相关的疾患的受试者施用本发明的化合物或组合物。

[0029] 本发明的另一方面涉及一种治疗受试者的神经障碍的方法。该方法涉及向需要治疗神经障碍的受试者,在有效治疗所述受试者的所述疾患的条件下施用根据本发明的式(I)的化合物。

[0030] 尽管已经为发现有效和选择性的DYRK1A抑制剂做出了努力,但大多数仍处于先导化合物鉴定的早期阶段。

[0031] 下文描述了对高度有效的新型类别的吡啶-、苯并咪唑-和苯并咪唑酮吡啶、吡啶和嘧啶类似物抑制剂的鉴定和评价。

附图说明

[0032] 图1是示出了N-苄基-卤代苯胺中间体化合物的合成的示意图。

[0033] 图2是示出了吡啶-、羟吡啶-和苯并咪唑酮-硼酸频哪醇酯中间体化合物的合成的示意图。

[0034] 图3是示出了吡啶-、苯并咪唑-和苯并咪唑酮-苄基杂环胺化合物的合成的示意图。

[0035] 图4是示出了N-苄基嘧啶-2-胺或N-(萘甲基)嘧啶-2-胺中间体化合物的合成的示意图。

[0036] 图5是示出了苯并咪唑酮苄基或萘基杂环胺化合物的合成的示意图。

[0037] 图6是示出了苯并咪唑嘧啶-2-基氨基甲基苯甲酰胺化合物的合成的示意图。

[0038] 图7是示出了5-溴-N-苄基嘧啶-2-甲酰胺和N-((5-溴嘧啶-2-基)甲基)苯胺化合物的合成的示意图。

[0039] 图8是示出了苯并咪唑酮苄基杂环胺化合物的合成的示意图。

[0040] 图9是示出了5-(2-(苄基氨基)嘧啶-5-基)-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮化合物的合成的示意图。

[0041] 图10是示出了5-(2-(苄基氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮化合物的合成的示意图。

[0042] 图11是示出了杂环甲基氨基嘧啶基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮化合物的合成的示意图。

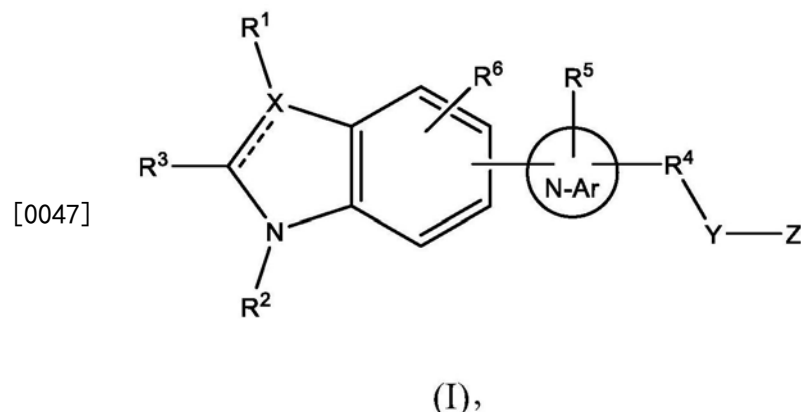
[0043] 图12是示出了经取代的苯并[d]咪唑-2(3H)-酮嘧啶基(苄胺)化合物的合成的示意图。

[0044] 图13是示出了5-(2-((1-苄乙基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮化合物的合成的示意图。

[0045] 图14是示出了5-(2-((3-(2-甲氧基乙氧基)苄基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(62)的合成的示意图。

具体实施方式

[0046] 本发明的一个方面涉及一种具有以下结构的式(I)的化合物：



[0048] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、氧化物或溶剂化物，其中

[0049] R^1 和 R^6 独立任选地存在，并且当存在时，各自独立地选自H、经取代的或未取代的 C_1 - C_6 烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或经取代的或未取代的环烷基；

[0050] R^2 选自H、经取代的或未取代的 C_1 - C_6 烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、经取代的或未取代的环烷基或经取代的或未取代的芳基或杂芳基；

[0051] R^3 任选地存在，并且当存在时是形成羰基的氧或经取代的或未取代的 C_1 - C_6 烷基；

[0052] R^4 为NH、羰基或支链或无支链的 C_1 - C_6 烷基；

[0053] R^5 任选地存在并且当存在时是经取代的或未取代的 C_1 - C_6 烷基、卤素、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ ；

[0054] $==$ 为单键或双键；

[0055] X为C、CH、O或N；

[0056] N-Ar选自吡嗪、吡啶和嘧啶；

[0057] Y为键、NH或支链或线性的 C_1 - C_6 取代的或未取代的烷基；并且

[0058] Z为H或经取代的或未取代的芳基、联芳基、杂芳基、环烷基、杂环或烷基，其中所述取代基选自羟基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、卤素、腈、芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、酰胺、氨基、烷基、氨基甲酰

基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、噻吩并[2,3-b]呋喃基、噻吩并[2,3-b]吡啶基、噻吩并[3,2-b]吡啶基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、呋喃并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-b]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪基、6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪基、2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑基、3,3-二甲基-2-氧吡啶基、2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、3-氧代-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基等。

[0068] 如本文所用,术语“杂环”是指具有多个碳原子和1至5个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的3至18元环(基团)。杂环可以是单环或多环环系,这些环系可以包括稠环、桥环或螺环环系;并且杂环中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化;氮原子可以任选地被季铵化;并且环可以是部分或完全饱和的。此类杂环的实例包括但不限于氮杂环庚三烯基(azepinyl)、氮杂环辛烷基(azocanyl)、吡喃基二噁烷基、二噻烷基、1,3-二氧戊环基、四氢呋喃基、二氢吡咯烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、异噻唑啉基、异噁唑啉基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂环庚三烯基、噁唑烷基、环氧乙烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢吡喃基、硫吗啉基、硫吗啉基亚砷和硫吗啉基砷。

[0069] 另外的杂环和杂芳基描述于Katritzky等人编辑的Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Use of Heterocyclic Compounds, 第1-8卷, Pergamon Press, N.Y. (1984)中, 其特此通过引用整体并入。

[0070] 如本文所用,术语“甲酰胺”或“酰胺”是指 $C(O)NR_aR_b$, 其中 R_a 和 R_b 各自独立地为氢、烷基或任何其它合适的取代基。

[0071] 术语“氨基甲酰胺”意指 $NH_2XC(O)NR_aR_b$, 其中X为苯基或杂环并且 R_a 和 R_b 各自独立地为氢、烷基或任何其它化学上合适的取代基。

[0072] 短语“经取代的或未取代的”和“任选取代的”意指基团可以(但不一定)在该基团的每个可取代原子上具有取代基(包括在单个原子上具有一个以上的取代基), 并且每个取代基的特性独立于其它取代基。

[0073] 术语“经取代的”意指指定原子上的一个或多个氢被来自所示组的选择所置换, 条件是不超过指定原子的正常化合价。“未取代的”原子带有由其化合价决定的所有氢原子。当取代基为氧代基时(即, =O)时, 则原子上的2个氢被置换。取代基和/或变量的组合只有在此类组合产生稳定的化合物时才是可容许的。“稳定的化合物”意指足够稳固以在从反应混合物中分离到有用的纯度并配制成有效的治疗剂后继续存在的化合物。

[0074] “本发明的一种或多种化合物”和等同表述意指本文所述的化合物, 在背景允许的情况下, 该表述包括前药、药学上可接受的盐、氧化物和溶剂化物, 例如水合物。

[0075] 本文所述的化合物可以含有一个或多个不对称中心, 且因此可以产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构体形式。每个手性中心可以根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-。本发明意在包括所有此类可能的异构体及其混合物, 包括外消旋和光学纯形式。具有光学活性的(R)-异构体和(S)-异构体、(-)-异构体和(+)-异构体或(D)-异构体和

(L)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。所有互变异构形式也旨在包括在内。

[0076] 正如本领域中普通技术人员将理解的那样,对“化合物”的叙述意图包括该化合物的盐、溶剂化物、氧化物和包合物,以及任何立体异构体形式,或该化合物的任何此类形式的任何比率的混合物。因此,根据本发明的一些实施方案,以盐形式提供如本文(包括在药物组合物、治疗方法和化合物本身的上下文中)描述的化合物。

[0077] 术语“溶剂化物”是指固态的化合物,其中合适的溶剂分子掺入晶格中。用于治疗性施用的合适溶剂在所施用的剂量下是生理上可耐受的。用于治疗性施用的合适溶剂的实例是乙醇和水。当水为溶剂时,溶剂化物称为水合物。一般而言,通过将化合物溶解在适当的溶剂中并通过冷却或使用反溶剂分离溶剂化物来形成溶剂化物。溶剂化物通常在环境条件下干燥或共沸。

[0078] 在Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第19版1:176-177 (1995)中描述了包合物,其特此通过引用整体并入。最常用的包合物是具有环糊精的那些包合物,并且所有天然和合成的环糊精包合物均明确地被本发明涵盖。

[0079] 术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒碱或酸(包括无机酸和碱以及有机酸和碱)制备的盐。

[0080] 术语“药学上可接受的”意指在合理的医学判断范围内适合与人和低等动物的细胞接触使用而无不当毒性、刺激、过敏反应等,并且与合理的效益/风险比相称。

[0081] 在式(I)的化合物的一个实施方案中,

[0082] R^1 和 R^2 为H;

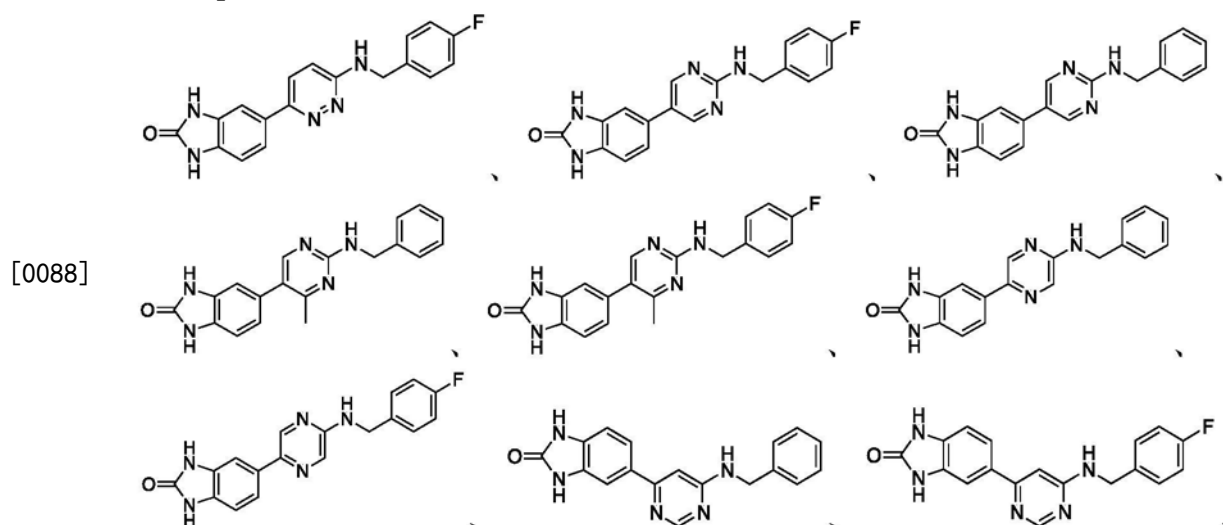
[0083] R^3 是形成羰基的氧;

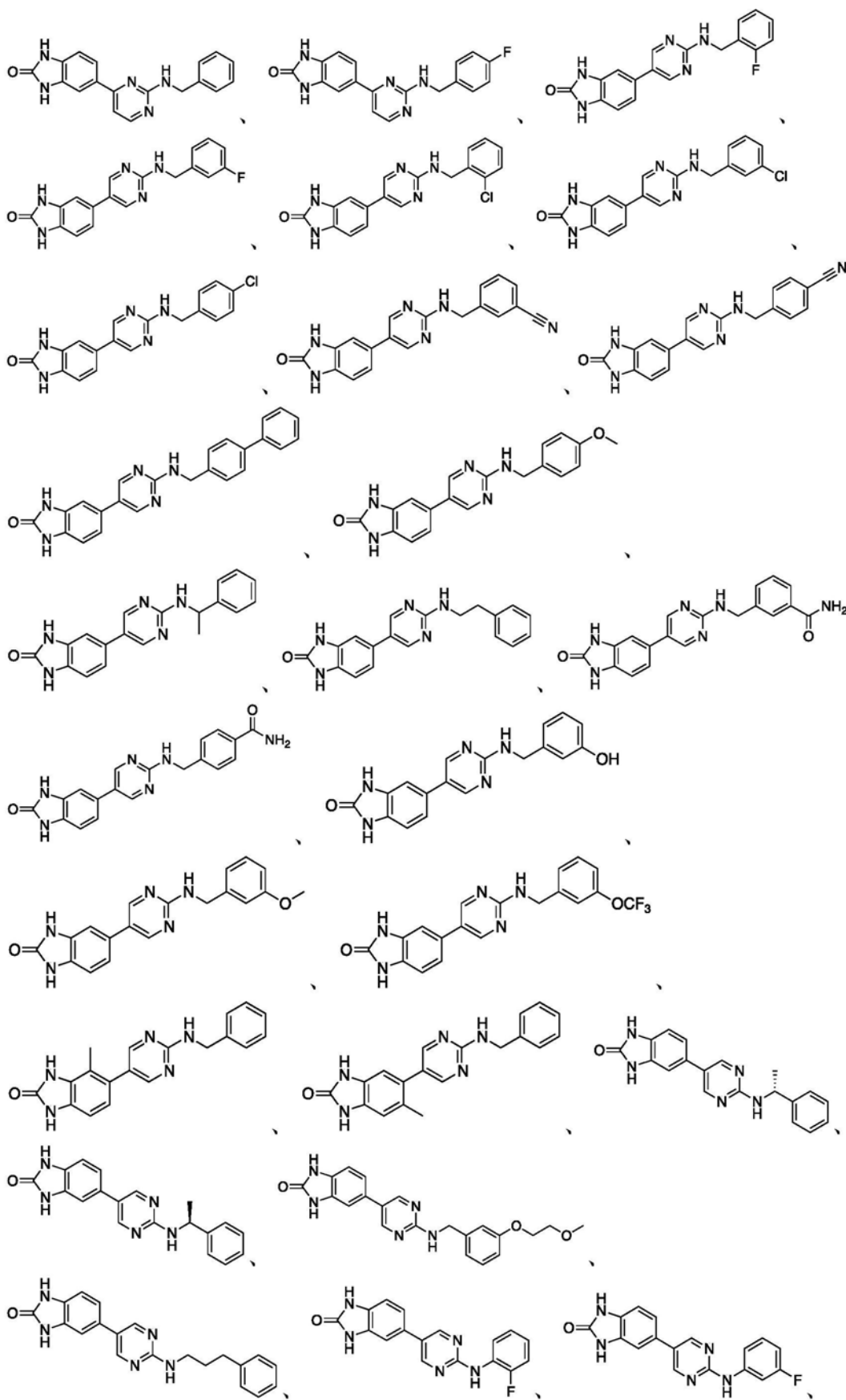
[0084] R^4 为NH;

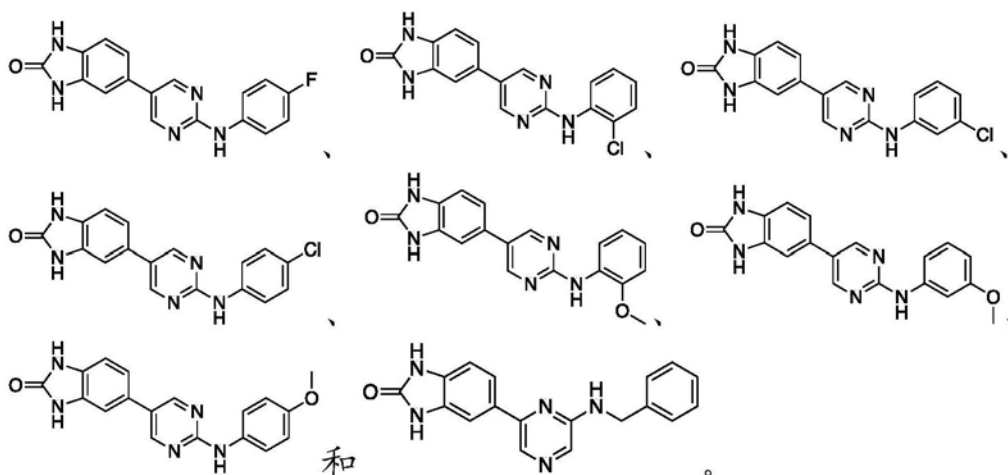
[0085] $\equiv$ 为单键;并且

[0086] X为N。

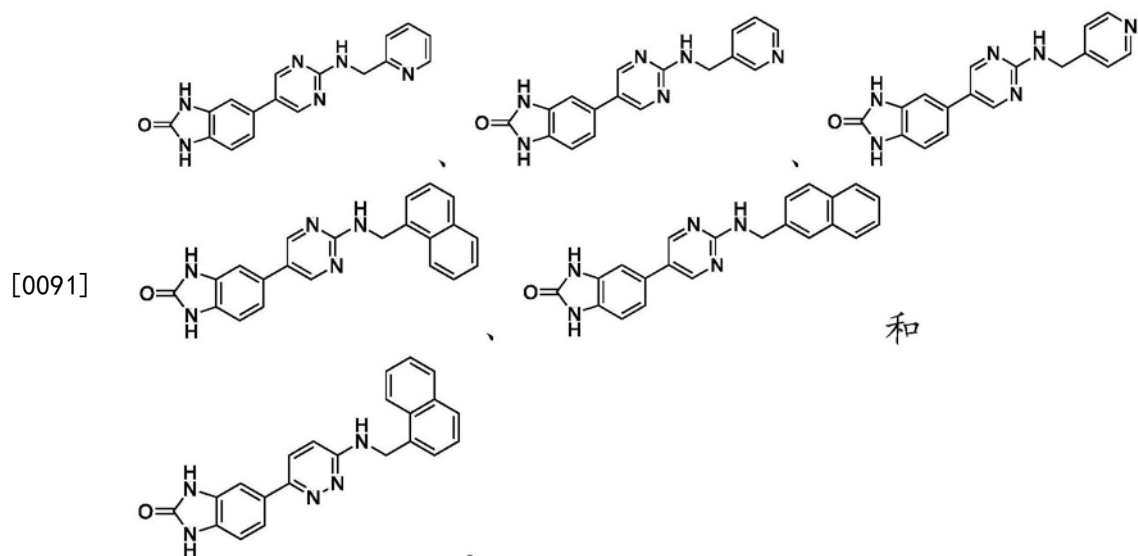
[0087] 根据该实施方案,Z可以是未取代的苯基环或经羟基、 $-OCF_3$ 、卤素、腈、苯环、 C_1-C_6 烷氧基或 $-CONH_2$ 取代的苯基环。该实施方案的化合物包括但不限于:







[0090] 在另一实施方案中,Z可以选自吡啶基和萘。该实施方案的化合物包括但不限于:



[0092] 在式(I)的化合物的另一个实施方案中,

[0093] R²为H;

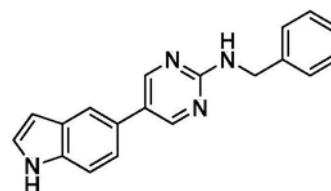
[0094] R⁴为NH;

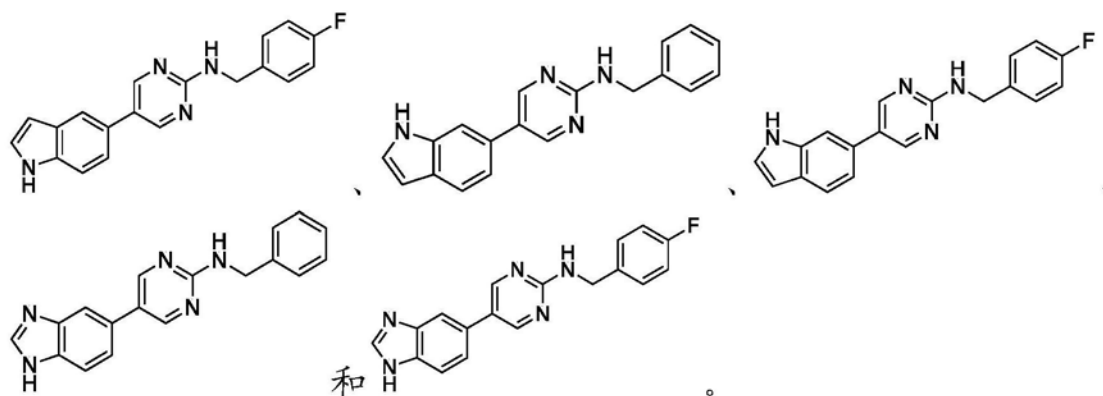
[0095] ==为双键;

[0096] Y为CH₂;并且

[0097] X为C或N。

[0098] 根据该实施方案,所述化合物可以选自





[0099] 在式(I)的化合物的再另一个实施方案中,

[0100] R^1 和 R^2 为H;

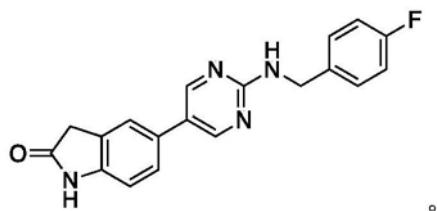
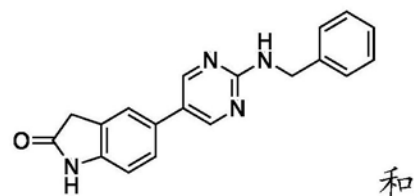
[0101] R^3 是形成羰基的氧;

[0102] R^5 为NH;

[0103] --- 为单键;并且

[0104] X为CH。

[0105] 根据该实施方案,所述化合物可以选自



[0106] 在式(I)的化合物的再一个实施方案中,

[0107] R^1 为 CH_3 ;

[0108] R^2 为H;

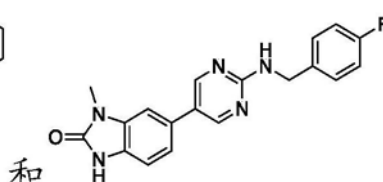
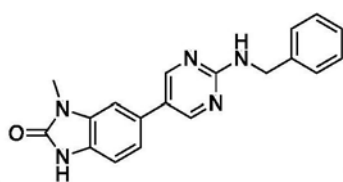
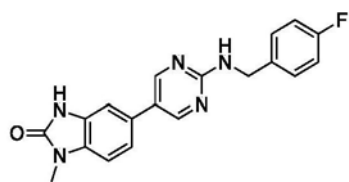
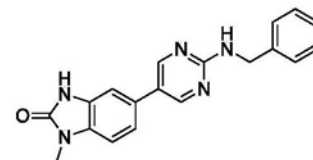
[0109] R^3 是形成羰基的氧;

[0110] R^4 为NH;

[0111] Y为 CH_2 ;并且

[0112] X为N。

[0113] 根据该实施方案,所述化合物可以选自



[0114] 在式(I)的化合物的另一个实施方案中,

[0115] R^1 为H;

[0116] R^2 为H;

[0117] R^3 是形成羰基的氧;

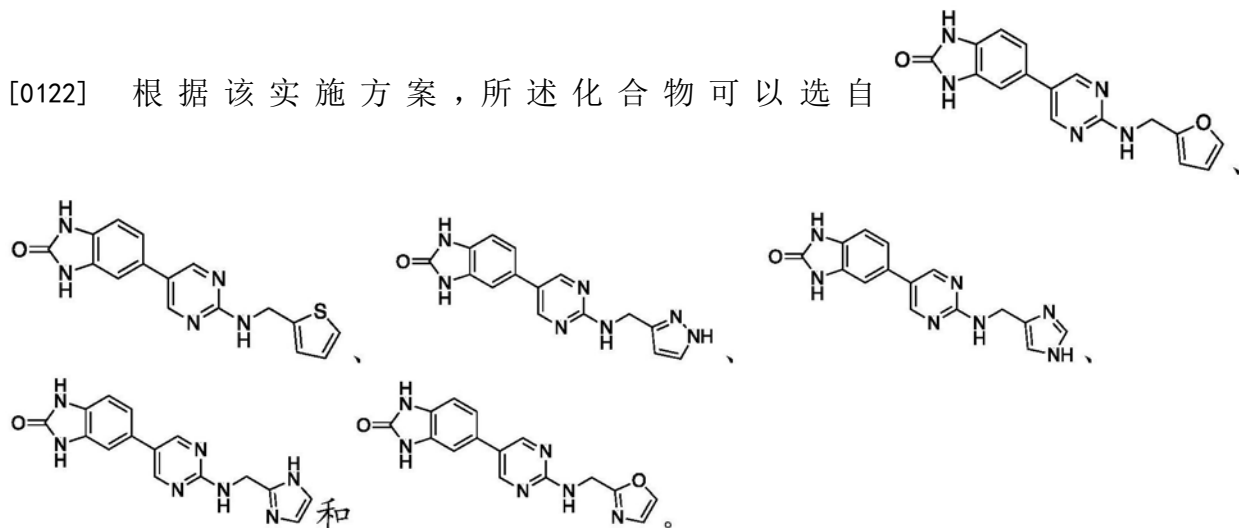
[0118] R^4 为NH;

[0119] Y为 CH_2 ;

[0120] X为N;并且

[0121] Z为杂芳基。

[0122] 根据该实施方案,所述化合物可以选自



[0123] 在式(I)的化合物的再一个实施方案中,

[0124] R^1 为H;

[0125] R^2 为 C_1 - C_6 烷基、环烷基、芳基或杂芳基;

[0126] R^3 是形成羰基的氧;

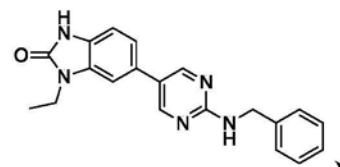
[0127] R^4 为NH;

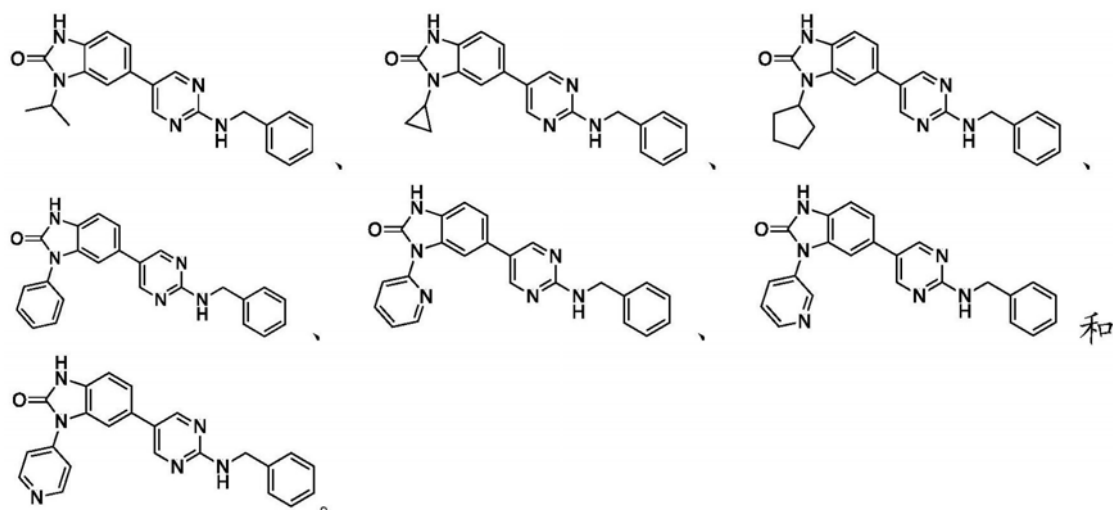
[0128] Y为 CH_2 ;

[0129] X为N;并且

[0130] Z为苯基环。

[0131] 根据该实施方案,所述化合物可以选自





[0132] 根据一个实施方案,Z可以是未取代的苯基环或经卤素、腈、苯环、 C_1 - C_6 烷氧基或 $-CONH_2$ 取代的苯基环。Z可以选自吡啶基、环己烷、萘和吗啉。Y可以选自键、 CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH(CH_3)$ 和 $CH(CH_3)CH_2$ 。

[0133] 本发明的另一方面涉及一种抑制细胞中激酶的活性的方法。该方法涉及在有效抑制细胞中的激酶活性的条件下,使所述细胞与式(I)的化合物接触。

[0134] 在一个实施方案中,所述激酶是双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶(“DYRK”)。所述激酶可以是双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶1A(“DYRK1A”)。

[0135] 所述细胞可为哺乳动物细胞。哺乳动物细胞包括来自例如小鼠、仓鼠、大鼠、牛、绵羊、猪、山羊和马、猴子、狗(例如,家犬)、猫、兔、豚鼠和灵长类动物(包括人)的细胞。例如,所述细胞可以是人细胞。

[0136] 在一个实施方案中,所述细胞是胰岛β细胞。如果需要,用于确定细胞是否具有胰岛β细胞表型的方法也是本领域已知的,并且包括但不限于将细胞与葡萄糖一起孵育并测试细胞中的胰岛素表达是否增加或受到诱导。其它方法包括测试是否表达β细胞特异性转录因子,借助RNA定量PCR检测β细胞特异性基因产物,在糖尿病小鼠中移植候选细胞并随后在所述移植后测试生理反应以及用电子显微镜对细胞进行很好地分析。

[0137] 在另一个实施方案中,所述细胞是癌细胞。

[0138] 在另一个实施方案中,所述细胞是神经细胞。

[0139] 本发明的方法可以离体或在体内进行。当离体进行时,根据一个实施方案,可以通过从胰腺获得细胞并在适合体外或离体培养哺乳动物细胞(尤其是人细胞)的液体培养基中培养细胞来提供细胞群。例如但不限于,合适且非限制性的培养基可以基于可商购的培养基,诸如来自Invitrogen的RPMI1640。

[0140] 本发明的另一方面涉及一种增加胰岛β细胞群中的细胞增殖的方法。该方法涉及在有效增加胰岛β细胞群中的细胞增殖的条件下,使所述胰岛β细胞群与式(I)的化合物接触。

[0141] 在一个实施方案中,用包含该化合物的组合物(即,单一组合物)进行接触。

[0142] 该方法还可包括使胰岛β细胞群与转化生长因子β(TGFβ)超家族信号传导途径抑制剂接触。根据该实施方案,该方法可以用包含所述化合物和TGFβ超家族信号传导途径抑制剂的组合物进行。在另一个实施方案中,式(I)的化合物和TGFβ超家族信号传导途径抑制

剂分开地同时或依次接触胰岛β细胞群。

[0143] TGFβ超家族信号传导途径抑制剂包括BMP家族受体、激活素和抑制素受体、GDF11受体和相关受体的小分子抑制剂和其它抑制剂(例如,中和性单克隆抗体、合成/重组肽抑制剂和siRNA)。

[0144] TGFβ超家族信号传导途径抑制剂是本领域已知的,并且包括但不限于SB431542、SB505124、A-83-01、Decorin、可溶性TGF-β受体、乐地利单抗(Lerdelimumab)、美替木单抗(metelimumab)、AP-12009、卵泡抑素(Follistatin)、FLRG、GAST-1、GDF8前肽、MYO-029、Noggin、腱蛋白(chordin)、Cer/Dan、ectodin和Sclerostin(参见Tsuchida等人,“Inhibitors of the TGF-beta Superfamily and their Clinical Applications,”Mini Rev.Med.Chem.6(11):1255-61(2006),其特此通过引用整体并入)。

[0145] 其它TGF-β信号传导抑制剂包括但不限于2-(3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-萘啶;[3-(吡啶-2-基)-4-(4-喹啉基)]-1H-吡唑;3-(6-甲基吡啶-2-基)-4-(4-喹啉基)-1-苯基硫代氨基甲酰基-1H-吡唑;SB-431542;SM16;SB-505124;和2-(3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5萘啶(ALK5抑制剂II)(参见美国专利第8,298,825号,其特此通过引用整体并入)。

[0146] TGF-β信号传导的抑制剂在以下参考文献中有描述:Callahan等人,J.Med.Chem.45:999-1001(2002);Sawyer等人,J.Med.Chem.46:3953-3956(2003);Gellibert等人,J.Med.Chem.47:4494-4506(2004);Tojo等人,Cancer Sci.96:791-800(2005);Valdimarsdottir等人,APMIS 113:773-389(2005);Petersen等人,Kidney International 73:705-715(2008);Yingling等人,Nature Rev.Drug Disc.3:1011-1022(2004);Byfield等人,Mol.Pharmacol.65:744-752(2004);Dumont等人,Cancer Cell 3:531-536(2003);PCT公布第W0 2002/094833号;PCT公布第W0 2004/026865号;PCT公布第W0 2004/067530号;PCT公布第W0 2009/032667号;PCT公布第W0 2004/013135号;PCT公布第W0 2003/097639号;PCT公布第W0 2007/048857号;PCT公布第W0 2007/018818号;PCT公布第W0 2006/018967号;PCT公布第W0 2005/039570号;PCT公布第W0 2000/031135号;PCT公布第W0 1999/058128号;美国专利第6,509,318号;美国专利第6,090,383号;美国专利第6,419,928号;美国专利第9,927,738号;美国专利第7,223,766号;美国专利第6,476,031号;美国专利第6,419,928号;美国专利第7,030,125号;美国专利第6,943,191号;美国专利申请公布第2005/0245520号;美国专利申请公布第2004/0147574号;美国专利申请公布第2007/0066632号;美国专利申请公布第2003/0028905号;美国专利申请公布第2005/0032835号;美国专利申请公布第2008/0108656号;美国专利申请公布第2004/015781号;美国专利申请公布第2004/0204431号;美国专利申请公布第2006/0003929号;美国专利申请公布第2007/0155722号;美国专利申请公布第2004/0138188号和美国专利申请公布第2009/0036382号,这些专利特此通过引用整体并入。

[0147] 示例性的TGF-β信号传导抑制剂包括但不限于AP-12009(TGF-β受体II型反义寡核苷酸)、乐德木单抗(Lerdelimumab)(CAT 152,抗TGF-β受体II型抗体)GC-1008(人TGF-β所有同种型的抗体)、ID11(鼠TGF-β所有同种型的抗体)、可溶性TGF-β、可溶性TGF-β受体II型、二氢吡咯并咪唑类似物(例如,SKF-104365)、三芳基咪唑类似物(例如,SB-202620(4-(4-(4-氟苯基)-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)苯甲酸)和SB-203580(4-(4-氟苯基)-2-

(4-甲基亚磺酰基苯基)-5-(4-吡啶基)-1H-咪唑)、RL-0061425、1,5-萘吡啶氨基噻唑和吡唑衍生物(例如,4-(6-甲基-吡啶-2-基)-5-(1,5-萘啶-2-基)-1,3-噻唑-2-胺和2-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]-1,5-萘啶)、SB-431542(4-(5-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-4-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基)-苯甲酰胺)、GW788388(4-(4-(3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺)、A-83-01(3-(6-甲基-2-吡啶基)-N-苯基-4-(4-喹啉基)-1H-吡唑-1-硫代酰胺)、Decorin、Lefty 1、Lefty 2、卵泡抑素、Noggin、Chordin、Cerberus、Gremlin、抑制素(Inhibin)、BIO(6-溴-靛红-3'-脞)、Smad蛋白(例如,Smad6、Smad7)和胱抑素C(Cystatin C)。

[0148] TGF- β 信号传导抑制剂还包括抑制TGF- β 受体I型的分子。TGF- β 受体I型的抑制剂包括但不限于可溶性TGF- β 受体类型I;AP-11014(TGF- β 受体I型反义寡核苷酸);美替木单抗(Metelimumab)(CAT 152,TGF- β 受体I型抗体);LY550410;LY580276(3-(4-氟苯基)-5,6-二氢-2-(6-甲基吡啶-2-基)-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑);LY364947(4-[3-(2-吡啶基)-1H-吡唑-4-基]-喹啉);LY2109761;LY573636(N-((5-溴-2-噻吩基)磺酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺);SB-505124(2-(5-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-2-叔丁基-3H-咪唑-4-基)-6-甲基吡啶);SD-208(2-(5-氯-2-氟苯基)-4-[(4-吡啶基)氨基]蝶啶);SD-093;KI2689;SM16;FKBP12蛋白;和3-(4-(2-(6-甲基吡啶-2-基)H-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)喹啉-7-基氧基)-N,N-二甲基丙-1-胺。

[0149] TGF- β 受体I型的抑制剂在以下参考文献中有描述:Byfield和Roberts,Trends Cell Biol.14:107-111(2004);Sawyer等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.14:3581-3584(2004);Sawyer等人,J.Med.Chem.46:3953-3956(2003);Byfield等人,Mol.Pharmacol.65:744-752(2004);Gellibert等人,J.Med.Chem.47:4494-4506(2004);Yingling等人,Nature Rev.Drug Disc.3:1011-1022(2004);Dumont等人,Cancer Cell 3:531-536(2003);Tojo等人,Cancer Sci.96:791-800(2005);PCT公布第W0 2004/026871号;PCT公布第W0 2004/021989号;PCT公布第W0 2004/026307号;PCT公布第W0 2000/012497号;美国专利第5,731,424号;美国专利第5,731,144号;美国专利第7,151,169号;美国专利申请公布第2004/00038856号和美国专利申请公布第2005/0245508号,这些全部整体并入本文。

[0150] 在一个实施方案中,TGF β 超家族信号传导途径抑制剂包括干扰TGF β 超家族配体、受体和/或下游信号传导分子(例如,SMAD)或核靶标(例如,染色质修饰复合物和转录因子)的化合物。

[0151] 在一个实施方案中,TGF β 超家族信号传导途径抑制剂可以是中和例如TGF β 配体的抗血清。

[0152] 在另一个实施方案中,所述TGF β 超家族信号传导途径抑制剂选自由以下组成的组:TGF β /TGF β 受体结合抑制剂、激活素或抑制素/激活素受体结合抑制剂和骨形态发生蛋白(BMP)/BMP受体结合抑制剂。

[0153] 所述TGF β 超家族信号传导途径抑制剂可以是选自由LY364947和GW788388组成的组的TGF β /TGF β 受体结合抑制剂。

[0154] 所述TGF β 超家族信号传导途径抑制剂可以是选自由SB431542和Alk5抑制剂II组成的组的激活素或抑制素/激活素受体结合抑制剂。激活素或抑制素/激活素受体结合的其它示例性抑制剂可以选自SB-505124、BYM388、卵泡抑素、卵泡抑素相关蛋白(FSRP)、卵泡抑

素结构域(即,Fs2、Fs12、Fs123)、A-83-01、Cripto、GW788388、BAMBI和Sotatercept(参见Byfield等人,“SB-505124 is a Selective Inhibitor of Transforming Growth Factor-Beta Type I Receptors ALK4, ALK5, and ALK7,” *Mol. Pharmacol.* 65 (3):744-52 (2004); Lach-Trifilieff等人,“An Antibody Blocking Activin Type II Receptors Induces Strong Skeletal Muscle Hypertrophy and Protects from Atrophy,” *Mol. Cell. Biol.* 34 (4):606-18 (2014); Zhang等人,“Inhibition of Activin Signaling Induces Pancreatic Epithelial Cell Expansion and Diminishes Terminal Differentiation of Pancreatic β -Cells,” *Diabetes* 53 (8):2024-33 (2004); Harrington等人,“Structural Basis for the Inhibition of Activin Signalling by Follistatin,” *EMBO J.* 25 (5):1035-45 (2006); Tojo等人,“The ALK-5 Inhibitor A-83-01 Inhibits Smad Signaling and Epithelial-to-Mesenchymal Transition by Transforming Growth Factor-Beta,” *Cancer Sci.* 96 (11):790-800 (2005); Yan等人,“Human BAMBI Cooperates with Smad7 to Inhibit Transforming Growth Factor-Beta Signaling,” *J. Biol. Chem.* 284 (44):30097-104 (2009); Tan等人,“Targeted Inhibition of Activin Receptor-Like Kinase 5 Signaling Attenuates Cardiac Dysfunction Following Myocardial Infarction,” *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 298 (5):H1415-25 (2010); 以及 Gokoffski 等人,“Activin and GDF11 Collaborate in Feedback Control of Neuroepithelial Stem Cell Proliferation and Fate,” *Develop.* 138 (19):4131-42 (2011), 其特此通过引用整体并入)。

[0155] TGF β 超家族信号传导途径抑制剂可以是BMP/BMP受体结合抑制剂。示例性的BMP/BMP受体结合抑制剂是LDN193189。其它示例性BMP抑制剂可以选自由以下组成的组:头蛋白、硬化蛋白、软骨素、CTGF、卵泡抑素、gremlin、抑制素、DMH1、DMH2、Dorsomorphin、K02288、LDN212854、DM 3189、BMP-3和BAMBI(参见WO 2014018691A1和Mohedas等人,“Development of an ALK2-Biased BMP Type I Receptor Kinase Inhibitor,” *ACS Chem. Biol.* 8 (6):1291-302 (2013); Yan等人,“Human BAMBI Cooperates with Smad7 to Inhibit Transforming Growth Factor-Beta Signaling,” *J. Biol. Chem.* 284 (44):30097-104 (2009), 其特此通过引用整体并入)。

[0156] TGF β 超家族信号传导途径抑制剂可以是SMAD信号传导途径抑制剂。示例性的SMAD信号传导途径抑制剂可以选自包括但不限于以下的组:SMAD3 siRNA、SMAD 2/3 siRNA、PD169316、SB203580、SB202474、Smad3 (SIS3)、HSc025和SB525334的特异性抑制剂(参见Qureshi等人,“Smad Signaling Pathway is a Pivotal Component of Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-3 Regulation by Transforming Growth Factor Beta in Human Chondrocytes,” *BBA Mol. Cell Res.* 1783 (9):1605-12 (2008); Hasegawa等人,“A Novel Inhibitor of Smad-Dependent Transcriptional Activation Suppresses Tissue Fibrosis in Mouse Models of Systemic Sclerosis,” *Arthritis Rheum.* 60 (11):3465-75 (2009); 和 Ramdas 等人,“Canonical Transforming Growth Factor- β Signaling Regulates Disintegrin Metalloprotease Expression in Experimental Renal Fibrosis via miR-29,” *Am. J. Pathol.* 183 (6):1885-96 (2013), 其特此通过引用整体并入)。

[0157] 其它示例性的SMAD信号传导途径抑制剂包括但不限于miR-100、LDN 193189、SMAD结合肽适体(例如,Trx-FoxH1、Trx-Le1、Trx-CBP、Trx-SARA)、吡非尼酮(pirfenidone)和LDN193189(参见Fu等人,“MicroRNA-100Inhibits Bone Morphogenetic Protein-Induced Osteoblast Differentiation by Targeting Smad,”*Eur.Rev.Med.Pharmacol.Sci.*20(18):3911-19(2016);Boergermann等人,“Dorsomorphin and LDN-193189Inhibit BMP-Mediated Smad,p38 and Akt signalling in C2C12 Cells,”*Int.J.Biochem.Cell Biol.*42(11):1802-7(2010);Cui等人,“Selective Inhibition of TGF-Responsive Genes by Smad-Interacting Peptide Aptamers from FoxH1,Lef1 and CBP,”*Oncogene* 24:3864-74(2005);Zhao等人,“Inhibition of Transforming Growth Factor-Betal-Induced Signaling and Epithelial-to-Mesenchymal Transition by the Smad-Binding Peptide Aptamer Trx-SARA,”*Mol.Biol.Cell* 17:3819-31(2006);Li等人,“Oral Pirfenidone Protects Against Fibrosis by Inhibiting Fibroblast Proliferation and TGF- β Signaling in a Murine Colitis Model,”*Biochem.Pharmacol.*117:57-67(2016);和Cook等人,“BMP Signaling Balances Murine Myeloid Potential Through SMAD-Independent p38MAPK and NOTCH Pathways,”*Blood* 124(3):393-402(2014),其特此通过引用整体并入)。

[0158] TGF β 超家族信号传导途径抑制剂可以是三胸复合物(trithorax complex)抑制剂。示例性的三胸复合抑制剂包括但不限于WDR5-0103、MI-1、MI-2、MI-2-2、MLS001171971-01、ML227、MCP-1、RBB5siRNA和MLL1siRNA(参见Senisterra等人,“Small-Molecule Inhibition of MLL Activity by Disruption of its Interaction with WDR5,”*Biochem.J.*449(1):151-9(2013);Cierpicki等人,“Challenges and Opportunities in Targeting the Menin-MLL Interaction,”*Future Med.Chem.*6(4):447-62(2014);Lee等人,“Roles of DPY30 in the Proliferation and Motility of Gastric Cancer Cells,”*PLOS One* 10(7):e0131863(2015);和Zhou等人,“Combined Modulation of Polycomb and Trithorax Genes Rejuvenates β Cell Replication,”*J.Clin.Invest.*123(11):4849-4858(2013),其特此通过引用整体并入)。

[0159] TGF β 超家族信号传导途径抑制剂可以是多梳抑制复合物2(“PRC2”)的抑制剂。示例性的PRC2抑制剂包括GSK926、EPZ005687、GSK126、GSK343、E11、UNC1999、EPZ6438、星座化合物3(Constellation Compound 3)、EZH2siRNA和3-去氮腺嘌呤A(参见Verma等人,“Identification of Potent,Selective,Cell-Active Inhibitors of the Histone Lysine Methyltransferase EZH2,”*ACS Med.Chem.Lett.*3:1091-6(2012);Xu等人,“Targeting EZH2 and PRC2 Dependence as Novel Anticancer Therapy,”*Exp.Hematol.*43:698-712(2015);Knutson等人,“A Selective Inhibitor of EZH2 Blocks H3K27 Methylation and Kills Mutant Lymphoma Cells,”*Nat.Chem.Biol.*8:890-6(2012);Qi等人,“Selective Inhibition of Ezh2 by a Small Molecule Inhibitor Blocks Tumor Cells Proliferation,”*Proc.Natl Acad.Sci.USA* 109:21360-65(2012);McCabe等人,“EZH2 Inhibition as a Therapeutic Strategy for Lymphoma with EZH2-Activating Mutations,”*Nature* 492:108-12(2012);Nasveschuk等人,“Discovery and Optimization of Tetramethylpiperidinyl Benzamides as

Inhibitors of EZH2,”ACS Med.Chem.Lett.5:378-83 (2014);Brooun等人,“Polycomb Repressive Complex 2Structure with Inhibitor Reveals a Mechanism of Activation and Drug Resistance,”Nature Comm.7:11384 (2016);Fiskus等人,“Histone Deacetylase Inhibitors Deplete Enhancer of Zeste 2and Associated Polycomb Repressive Complex 2Proteins in Human Acute Leukemia Cells,”Mol.Cancer Ther.5 (12):3096-104 (2006);和Fiskus等人,“Combined Epigenetic Therapy with the Histone Methyltransferase EZH2Inhibitor 3-Deazaneplanocin A and the Histone Deacetylase Inhibitor Panobinostat Against Human AML Cells,”Blood 114(13): 2733-43 (2009),其据此通过引用整体并入)。

[0160] 该方法还可涉及使胰岛β细胞群与胰高血糖素样肽-1受体 (GLP1R) 激动剂和/或二肽基肽酶IV (“DDP4”) 抑制剂接触。根据该实施方案,该方法可以用包含根据式 (I) 的化合物和胰高血糖素样肽-1受体 (GLP1R) 激动剂和/或DDP4抑制剂,并且任选地包含TGFβ超家族信号传导途径抑制剂的组合物进行。在另一个实施方案中,式 (I) 的化合物、GLP1R激动剂和/或DDP4抑制剂以及任选地TGFβ超家族信号传导途径抑制剂各自同时或依次接触胰岛β细胞群。

[0161] 胰高血糖素样肽-1受体激动剂模拟响应于食物摄入从肠中释放的肠降血糖素激素GLP-1的作用。它们的作用包括增加胰岛素分泌,减少胰高血糖素释放,增加饱腹感和减缓胃排空。增强血液中GLP1浓度的一种替代方法是防止其受酶DPP4降解。GLP1受体激动剂和DDP4抑制剂是用于治疗2型糖尿病的最广泛使用的药物 (Campbell等人,“Pharmacology, Physiology and Mechanisms of Incretin Hormone Action,”Cell Metab.17:819-37 (2013);Guo X-H.,“The Value of Short-and Long-Acting Glucagon-Like Peptide Agonists in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus:Experience with Exenatide,”Curr.Med.Res.Opinion 32 (1):61-76 (2016);Deacon等人,“Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes:Comparison, Efficacy and Safety,”Expert Opinion on Pharmacotherapy 14:2047-58 (2013); Lovshin,“Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists:A Class Update for Treating Type 2 Diabetes,”Can.J.Diabetes 41:524-35 (2017);和Yang等人,“Lixisenatide Accelerates Restoration of Normoglycemia and Improves Human Beta Cell Function and Survival in Diabetic Immunodeficient NOD-scid IL2rg (null)RIP-DTR Mice Engrafted With Human Islets,”Diabetes Metab.Syndr.Obes.8: 387-98 (2015))。

[0162] 合适的GLP1R激动剂包括,例如但不限于艾塞那肽 (exenatide)、利拉鲁肽 (liraglutide)、艾塞那肽LAR、他司鲁肽 (taspoglutide)、利西那肽 (lixisenatide)、阿必鲁肽 (albiglutide)、杜拉鲁肽 (dulaglutide) 和索马鲁肽 (semaglutide)。艾塞那肽和艾塞那肽LAR是合成的毒蜥外泌肽-4类似物,获自钝尾毒蜥 (*Heloderma suspectum*) (蜥蜴) 的唾液。利拉鲁肽是GLP-1的酰化类似物,其自身缔合成七聚体结构,从而延迟从皮下注射部位的吸收。他司鲁肽与天然GLP-1享有3%同源性,并且完全抵抗DPP-4降解。利西那肽是人GLP1R激动剂。阿必鲁肽是长效的GLP-1模拟物,抵抗DPP-4降解。杜拉鲁肽是长效的GLP1类似物。索马鲁肽是批准用于T2D的GLP1R激动剂。临床上可用的GLP1R激动剂包括,例如,艾塞

那肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽、杜拉鲁肽、利西那肽、索马鲁肽。

[0163] 在本发明的方法和组合物的一些实施方案中, GLP1R激动剂选自由以下组成的组: GLP1 (7-36)、毒蜥外泌肽-4、利拉鲁肽、利西那肽、索马鲁肽以及其组合。

[0164] 其它合适的GLP1激动剂包括但不限于二取代-7-芳基-5,5-双(三氟甲基)-5,8-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮化合物及其衍生物,例如,7-(4-氯苯基)-1,3-二甲基-5,5-双(三氟甲基)-5,8-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(参见,例如, Nance等人, “Discovery of a Novel Series of Orally Bioavailable and CNS Penetrant Glucagon-like Peptide-1 Receptor (GLP-1R) Noncompetitive Antagonists Based on a 1,3-Disubstituted-7-aryl-5,5-bis(trifluoromethyl)-5,8-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione Core,” J. Med. Chem. 60:1611-1616 (2017), 其特此通过引用整体并入)。

[0165] 其它合适的GLP1激动剂包括GLP1R的正向别构调节剂(“PAMS”),例如, (S)-2-环戊基-N-((1-异丙基吡咯烷-2-基)甲基)-10-甲基-1-氧代-1,2-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺; (R)-2-环戊基-N-((1-异丙基吡咯烷-2-基)甲基)-10-甲基-1-氧代-1,2-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺; 2-环戊基-N-(((S)-1-异丙基吡咯烷-2-基)甲基)-10-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺; N-(((S)-1-异丙基吡咯烷-2-基)甲基)-10-甲基-1-氧代-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-1,2-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺; N-(((R)-1-异丙基吡咯烷-2-基)甲基)-10-甲基-1-氧代-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-1,2-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺; (S)-2-环戊基-8-氟-N-((1-异丙基吡咯烷-2-基)甲基)-10-甲基-1-氧代-1,2-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺; (R)-2-环戊基-8-氟-N-((1-异丙基吡咯烷-2-基)甲基)-10-甲基-1-氧代-1,2-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺; (R)-2-环戊基-N-(((S)-1-异丙基吡咯烷-2-基)甲基)-10-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺; (S)-2-环戊基-N-(((S)-1-异丙基吡咯烷-2-基)甲基)-10-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺; (S)-10-氯-2-环戊基-N-((1-异丙基吡咯烷-2-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺; (R)-10-氯-2-环戊基-N-((1-异丙基吡咯烷-2-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺; (S)-10-溴-2-环戊基-N-((1-异丙基吡咯烷-2-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺; (R)-10-溴-2-环戊基-N-((1-异丙基吡咯烷-2-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺; (R)-N-((1-异丙基吡咯烷-2-基)甲基)-10-甲基-1-氧代-2-苯基-1,2-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺; (S)-10-氰基-2-环戊基-N-((1-异丙基吡咯烷-2-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺; (S)-2-环戊基-N-((1-异丙基吡咯烷-2-基)甲基)-1-氧代-10-乙烯基-1,2-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺; (S)-N-((1-异丙基吡咯烷-2-基)甲基)-10-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1-氧代-1,2-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺; (R)-N-((1-异丙基吡咯烷-2-基)甲基)-10-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1-氧代-1,2-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺; (S)-N-((1-异丙基吡咯烷-2-基)甲基)-10-甲基-1-氧代-2-(吡啶-3-基)-1,2-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺; (R)-N-((1-异丙基吡咯烷-2-基)甲基)-10-甲基-1-氧代-2-(吡啶-3-基)-1,2-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺; N-(氮杂环丁烷-2-基甲基)-2-环戊基-10-甲基-1-氧代-1,2-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺; 以及2-环戊基-N-((1-异丙基氮杂环丁烷-

2-基)甲基)-10-甲基-1-氧代-1,2-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-4-甲酰胺;或其药学上可接受的盐(参见PCT公布第W0 2017/117556号,其特此通过引用整体并入)。

[0166] 合适的DDP4抑制剂包括但不限于西他列汀(sitagliptin)、维格列汀(vildagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、替格列汀(teneligliptin)和阿拉格列汀(anagliptin)。

[0167] 根据一个实施方案,“胰岛 β 细胞”是原代人胰岛 β 细胞。

[0168] 在实施本发明的这种和其它方法的一个实施方案中,接触不会诱导 β 细胞死亡或DNA损伤。而且,接触可诱导 β 细胞分化并增加葡萄糖刺激的胰岛素分泌。

[0169] 在另一个实施方案中,进行该方法以增加细胞存活率。例如,可以进行该方法以增加经过处理的细胞群相对于未处理的细胞群的细胞存活率。可替代地,可以进行该方法以减少经过处理的细胞群相对于未处理的细胞群的细胞死亡或细胞凋亡。

[0170] 本发明的另一方面涉及一种包含本文所述的式(I)的化合物和载体的组合物。

[0171] 所述组合物还可包含转化生长因子 β (TGF β)超家族信号传导途径抑制剂。

[0172] 在另一个实施方案中,所述组合物还可包含胰高血糖素样肽-1受体(GLP1R)激动剂或二肽基肽酶IV(DDP4)抑制剂。

[0173] 所述载体可以是药学上可接受的载体。

[0174] 虽然可以将式(I)的化合物作为化学原料施用,但是它们也可以作为药物组合物施用。根据本发明的一个实施方案,提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,及其一种或多种药物载体和任选地一种或多种其它治疗成分。

[0175] 从与制剂的其它成分相容并且对其受者无害的意义上说,载体必须是“可接受的”。此外,尽管本文中关于术语“化合物”的陈述也包括其盐,所以叙述“一种化合物”的独立权利要求应理解为也提及其盐,如果在独立权利要求中提及化合物或其药学上可接受的盐,可以理解的是,即使在从属权利要求中没有明确提及所述盐,从属于提及此类化合物的独立权利要求的权利要求也包括该化合物的药学上可接受的盐。

[0176] 制剂包括适合口服、肠胃外(包括皮下、真皮内、肌肉内、静脉内和关节内)、直肠和外用(包括真皮、颊、舌下和眼内)施用的那些制剂。最合适的途径可取决于接受者的疾患和病症。制剂可方便地以单位剂型呈现并且可通过药学领域中熟知的任何方法来制备。此类方法包括使式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(“活性成分”)与构成一种或多种辅助成分的载体缔合的步骤。一般而言,制剂通过使活性成分与液体载体或微细固体载体或两者均匀且紧密地缔合,然后在需要时使产物成型为所需制剂来制备。

[0177] 适于口服施用的制剂可以如下形式呈现:离散单位,诸如胶囊、扁囊剂或片剂,各自含有预定量的活性成分;粉末或颗粒剂;水性液体或非水性液体中的溶液或混悬液;或水包油液体乳液或油包水液体乳液。活性成分也可以大丸剂、干药糖剂或糊剂形式呈现。

[0178] 片剂可以通过压制或模制,任选地用一种或多种辅助成分制成。压制片剂可以通过在适合的机器中压制任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、润滑剂、表面活性剂或分散剂混合的呈自由流动形式的活性成分如粉末或颗粒剂来制备。可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备模制片剂。片剂可以任选地有包衣或刻痕,并且可以配制成提供其中的活性成分的持续、延迟或控制释放。

[0179] 药物组合物可以包括“药学上可接受的惰性载体”，并且该表述意在包括一种或多种惰性赋形剂，惰性赋形剂包括例如但不限于淀粉、多元醇、制颗粒剂、微晶纤维素、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。如果需要，所公开的组合物的片剂剂型可以通过标准的水性或非水性技术进行包衣。“药学上可接受的载体”也涵盖控释手段。

[0180] 药物组合物还可任选地包括其它治疗成分、抗结块剂、防腐剂、甜味剂、着色剂、调味剂、干燥剂、增塑剂、染料等。任何此类任选成分必须与式(I)的化合物相容以确保制剂的稳定性。所述组合物可以根据需要含有其它添加剂，包括例如乳糖、葡萄糖、果糖、半乳糖、海藻糖、蔗糖、麦芽糖、棉子糖、麦芽糖醇、松三糖、水苏糖、乳糖醇、方辉玄质岩(palatinite)、淀粉、木糖醇、甘露醇、肌醇等及其水合物，以及氨基酸(例如丙氨酸、甘氨酸和甜菜碱)，以及肽和蛋白质(例如白蛋白)。

[0181] 用作药学上可接受的载体和药学上可接受的惰性载体的赋形剂及上述其它成分的实例包括但不限于粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、抗微生物剂和包衣剂。

[0182] 成人的剂量范围不同，但通常可为口服约0.005mg/天至10g/天。以离散单位提供的片剂或其它呈现形式可以方便地含有一定量的式(I)的化合物，该化合物在此类剂量下或作为多个相同的(例如含有5mg至500mg或大约10mg至200mg)的单位是有效的。施用于患者的化合物的精确量将由主治医师负责。然而，所采用的剂量将取决于许多因素，包括患者的年龄和性别、所治疗的确切病症及其严重程度。

[0183] 剂量单位(例如，口服剂量单位)可以包括例如1至30mg、1至40mg、1至100mg、1至300mg、1至500mg、2至500mg、3至100mg、5至20mg、5至100mg(例如，1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg)的本文所述的化合物。

[0184] 关于药物组合物及其制剂的其它信息在Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第20版,2000中有描述,其特此通过引用整体并入。

[0185] 可以例如通过静脉内注射、肌肉内注射、皮下注射、腹膜内注射、外用、舌下、关节内(在关节内)、真皮内、经颊、眼部(包括眼内)、鼻内(包括使用套管)或通过其它途径来施用所述药剂。所述药剂可以口服施用,例如作为含有预定量的活性成分的片剂或扁囊剂、凝胶剂、丸剂、糊剂、糖浆剂、大丸剂、干药糖剂、糖浆、胶囊、粉剂、颗粒剂,作为水性液体或非水性液体中的溶液或混悬剂,作为水包油液体乳液或油包水液体乳液,经由胶束制剂(参见,例如,PCT公布第W0 97/11682号,其特此通过引用整体并入),经由脂质体制剂(参见,例如,EP专利第736299号、PCT公布第W0 99/59550号和PCT公布第W0 97/13500号,其特此通过引用整体并入),经由PCT公布第W0 03/094886号中描述的制剂(其特此通过引用整体并入)或以一些其它形式施用。所述药剂也可以经皮施用(即,经由储库型或基质型贴剂、微针、热穿孔、皮下注射针头、离子电渗疗法、电穿孔、超声或其它形式的超声促渗、射流注射或任何前述方法的组合)(Prausnitz等人,Nature Reviews Drug Discovery 3:115(2004),其特此通过引用整体并入)。所述药剂可以局部施用。

[0186] 所述药剂可以栓剂形式或通过其它阴道或直肠方式施用。可以如特此通过引用整体并入的PCT公布第W0 90/07923号中所述,以跨膜制剂的形式施用所述药剂。可以经由特此通过引用整体并入的美国专利第6,485,706号中描述的脱水颗粒以非侵入性的方式施用

所述药剂。可以如特此通过引用整体并入的PCT公布第W0 02/49621号中所述,以肠溶衣药物制剂的形式施用所述药剂。可以使用特此通过引用整体并入的美国专利第5,179,079号中描述的制剂在鼻内施用所述药剂。适于肠胃外注射的制剂在PCT公布第W0 00/62759号中有描述,其特此通过引用整体并入。可以使用特此通过引用整体并入的美国专利申请公布第2003/0206939号和PCT公布第W0 00/06108号中描述的酪蛋白制剂施用所述药剂。可以使用在特此通过引用整体并入的美国专利申请公布第20020034536号中描述的颗粒制剂来施用所述药剂。

[0187] 单独的或与其它合适的成分组合的药剂可以通过利用几种技术的肺部途径来施用,所述技术包括但不限于气管内滴注(通过注射器将溶液递送到肺部中)、气管内递送脂质体、吹入(通过注射器或任何其它类似装置将粉末制剂施用到肺部)和气雾剂吸入。气雾剂(例如,射流式或超声雾化器、定量吸入器(“MDI”)和干-粉吸入器(“DPI”))也可用于鼻内应用。气雾剂制剂是固体材料和液滴在气体介质中的稳定分散体或悬浮液,可以放入加压的可接受推进剂中,可接受推进剂诸如氢氟烷烃(HFA,即HFA-134a和HFA-227,或其混合物)、二氯二氟甲烷(或其它氯氟烃推进剂,诸如推进剂11、12和/或114的混合物)、丙烷、氮气等。肺部制剂可包括渗透增强剂(诸如脂肪酸和糖类)、螯合剂、酶抑制剂(例如,蛋白酶抑制剂)、佐剂(例如,甘胆酸盐、表面活性素、span 85和萘莫司他(nafamostat))、防腐剂(例如,苯扎氯铵或氯代丁醇)和乙醇(通常按重量计高达5%,但可以高达20%)。在气雾剂组合中通常包含乙醇,因为它可以改善计量阀的功能,并且在一些情况下还可以改善分散体的稳定性。

[0188] 肺部制剂还可以包括表面活性剂,所述表面活性剂包括但不限于胆汁盐和美国专利第6,524,557号及其参考文献中描述的那些表面活性剂,该专利及其参考文献特此通过引用整体并入。美国专利第6,524,557号中描述的表面活性剂,例如C₈-C₁₆脂肪酸盐、胆汁盐、磷脂或烷基糖是有利的,因为据报道它们中的一些增强了制剂中化合物的吸收。

[0189] 在本发明中同样合适的是包含治疗有效量的掺混有适当载体的活性化合物并适于与干-粉吸入器结合使用的干粉制剂。可以添加到干粉制剂中的吸收促进剂包括美国专利第6,632,456号中描述的那些吸收促进剂,其特此通过引用整体并入。特此通过引用整体并入的PCT公布第W0 02/080884号描述了用于粉末表面改性的新方法。气雾剂制剂可包括美国专利第5,230,884号和第5,292,499号;PCT公布第W0 017/8694号和第01/78696号;以及美国专利申请公布第2003/019437号、第2003/0165436号;和PCT公布第W0 96/40089号中描述的那些气雾剂制剂(包括植物油),这些专利特此通过引用整体并入。适于吸入的缓释制剂在美国专利申请公布第2001/0036481号、第2003/0232019号和第2004/0018243号以及PCT公布第W0 01/13891号、第02/067902号、第03/072080号和第03/079885号中有描述,这些专利特此通过引用整体并入。

[0190] 包含微粒的肺部制剂在PCT公布第W0 03/015750号、美国专利申请公布第2003/0008013号和PCT公布第W0 00/00176号中有描述,这些专利特此通过引用整体并入。包含稳定的玻璃态粉末的肺部制剂在美国专利申请公布第2002/0141945号和美国专利第6,309,671号中有描述,这些专利特此通过引用整体并入。其它气雾剂制剂在欧洲专利第1338272号、PCT公布第W0 90/09781号、美国专利第5,348,730号和第6,436,367号、PCT公布第W0 91/04011号以及美国专利第6,294,153号和第6,290,987号中有描述,这些专利特此通过引

用整体并入,描述了可以经由气雾剂或其它方式施用的基于脂质体的制剂。

[0191] 用于吸入的粉末制剂在美国专利申请公布第2003/0053960号和PCT公布第W0 01/60341号中有描述,这些专利特此通过引用整体并入。可以如特此通过引用整体并入的美国专利申请公布第2001/0038824号中所述,在鼻内施用所述药剂。

[0192] 药物在缓冲盐水和类似媒介物中的溶液通常用于在雾化器中产生气雾剂。简单的雾化器按照伯努利原理(Bernoulli's principle)操作,并采用空气气流或氧气流产生喷雾粒子。较复杂的雾化器采用超声波产生喷雾粒子。两种类型均是本领域中熟知的,并且在药学标准教材中进行了描述,诸如Sprowls的American Pharmacy和Remington的The Science and Practice of Pharmacy。

[0193] 用于产生气雾剂的其它装置采用压缩气体,通常是氢氟烃和氯氟烃,所述气体在加压容器中与药物和所有必要的赋形剂混合。这些装置同样在标准教材诸如Sprowls和Remington中也有描述。

[0194] 可将药剂掺入脂质体中以改善半衰期。该药剂也可以与聚乙二醇(“PEG”)链缀合。用于聚乙二醇化的方法及其它含PEG缀合物的制剂(即,基于PEG的水凝胶、PEG改性脂质体)可以在Harris和Chess, Nature Reviews Drug Discovery 2:214-221(特此通过引用整体并入)及其中的参考文献中找到。可以经由纳米螺旋形或螺旋形递送媒介物来施用该药剂(BioDelivery Sciences International)。可以使用诸如美国专利第5,204,108号中描述的制剂经粘膜(即,跨诸如阴道、眼睛或鼻子的粘膜表面)递送该药剂,该专利特此通过引用整体并入。可以如特此通过引用整体并入的PCT公布第W0 88/01165号中所述,将药剂配制成微胶囊。可以使用美国专利申请公布第2002/0055496号、PCT公布第W0 00/47203号和美国专利第6,495,120号中描述的制剂口内施用该药剂,所述专利特此通过引用整体并入。可以使用在PCT公布第W0 01/91728号中描述的纳米乳液制剂来递送该药剂,所述专利特此通过引用整体并入。

[0195] 本发明的另一方面涉及一种治疗受试者的与胰岛素分泌水平不足相关的疾患的方法。该方法涉及向需要治疗与胰岛素分泌水平不足相关的疾患的受试者施用本发明的化合物或组合物。

[0196] 在一个实施方案中,本发明的治疗方法在有效增加受试者的胰岛β细胞团块的条件下进行以治疗受试者胰岛素分泌水平不足。

[0197] 在一个实施方案中,所述化合物或组合物可以与TGFβ超家族信号传导途径抑制剂一起施用或与之同时施用。

[0198] 在另一个实施方案中,所述化合物或组合物可以与胰高血糖素样肽-1受体(GLP1R)激动剂或二肽基肽酶IV(DDP4)抑制剂一起施用或与之同时施用。合适的胰高血糖素样肽-1受体(GLP1R)激动剂或二肽基肽酶IV(DDP4)抑制剂在上面有详细描述。根据该实施方案,所述施用在有效引起受试者的胰岛β细胞团块协同增加的条件下进行以治疗受试者胰岛素分泌水平不足。

[0199] 如本文所用,与胰岛素分泌水平不足相关的疾患意指受试者产生的胰岛素血浆水平低于维持血液中正常葡萄糖水平所需的胰岛素水平,使得患有与胰岛素分泌不足相关的疾患的受试者变成高血糖。在此类情况下,患病受试者的胰岛β细胞分泌的胰岛素水平不足以维持血液中正常浓度的葡萄糖(即,正常血糖)的存在。

[0200] 根据一个实施方案,与胰岛素分泌水平不足相关的疾患之一是胰岛素抗性。胰岛素抗性受试者的细胞对胰岛素的降糖作用变得不太敏感的疾患。肌肉和脂肪细胞中的胰岛素抗性减少了葡萄糖摄取(并且,因此减少了葡萄糖作为糖原和甘油三酯的局部储存),而肝细胞中的胰岛素抗性导致糖原的合成和储存减少,并且无法抑制葡萄糖产生和释放到血液中。胰岛素抗性通常是指胰岛素的降糖作用降低。然而,胰岛素的其它功能也可受到影响。例如,脂肪细胞中的胰岛素抗性会降低胰岛素对脂质的正常作用,并导致循环脂质的摄取减少和储存的甘油三酯的水解增加。这些细胞中储存的脂质的动员性增加,使血浆中的游离脂肪酸升高。升高的血液脂肪酸浓度、减少的肌肉葡萄糖摄取以及增加的肝葡萄糖生成,全部促成血糖水平升高。如果存在胰岛素抗性,则胰腺需要分泌更多的胰岛素。如果没有发生这种代偿性增加,则血糖浓度增加并且发生II型糖尿病。

[0201] 根据另一个实施方案,与胰岛素分泌水平不足相关的疾患之一是糖尿病。糖尿病可分为两大类疾病:I型(T1D)和II型(T2D)。术语“糖尿病”在本文中还包括其中患者具有高血糖水平的一类代谢疾病,包括例如,I型糖尿病(T1D)、II型糖尿病(T2D)、妊娠糖尿病、先天性糖尿病、成年发病型糖尿病(MODY)、囊性纤维化相关糖尿病、血色素沉着病相关糖尿病、药物诱发的糖尿病(例如,类固醇糖尿病)以及若干种形式的单基因糖尿病。

[0202] 因此,在一个实施方案中,该受试者已被诊断为患有I型糖尿病(T1D)、II型糖尿病(T2D)、妊娠糖尿病、先天性糖尿病、成年发病型糖尿病(MODY)、囊性纤维化相关糖尿病、血色素沉着病相关糖尿病、药物诱发的糖尿病或单基因糖尿病中的一种或多种。

[0203] 根据另一个实施方案,与胰岛素分泌水平不足相关的疾患是代谢综合征。代谢综合征通常用于定义与II型糖尿病和动脉粥样硬化性血管疾病的患病风险增加相关的一系列异常情况。相关的疾患和症状包括但不限于空腹高血糖(II型糖尿病或空腹葡萄糖减低、葡萄糖耐量减低或胰岛素抗性)、高血压;向心性肥胖(又称为内脏肥胖、男性模式肥胖或苹果形肥胖),这意味着超重,主要在腰部周围有脂肪沉积;HDL胆固醇降低;以及甘油三酯升高。

[0204] 在一个实施方案中,所述受试者已被诊断为患有代谢综合征或胰岛素抗性。

[0205] 可能与胰岛素分泌水平不足相关的其它疾患包括但不限于高尿酸血症、脂肪肝(特别是并发肥胖)发展为非酒精性脂肪肝、多囊卵巢综合征(女性)和黑棘皮病。

[0206] 还可以依照本发明的治疗方法治疗相关病症,包括但不限于与正常范围以外的血液或血浆葡萄糖水平相关的任何疾病,优选高血糖症。因此,术语“相关病症”包括葡萄糖耐量(IGT)减低、空腹血糖(IFG)减低、胰岛素抗性、代谢综合征、餐后高血糖和超重/肥胖。此类相关病症还可以通过血液和/或血浆胰岛素水平异常来表征。

[0207] 可以进行本文所述的方法以治疗患有与 β 细胞衰竭或缺乏相关的疾患的受试者。此类疾患包括但不限于I型糖尿病(T1D)、II型糖尿病(T2D)、妊娠糖尿病、先天性糖尿病、成年发病型糖尿病(MODY)、囊性纤维化相关糖尿病、血色素沉着病相关糖尿病、药物诱发的糖尿病或单基因糖尿病。药物诱发的糖尿病是指因使用对 β 细胞具有毒性的药物(例如,类固醇、抗抑郁药、第二代抗精神病药和免疫抑制药)造成的疾患。示例性的免疫抑制药包括但不限于可的松(cortisone)家族的成员(例如,强的松(prednisone)和地塞米松(dexamethasone))、雷帕霉素(rapamycin)/西罗莫司(sirolimus)、依维莫司(everolimus)和钙调神经磷酸酶抑制剂(例如,FK-506/他克莫司(tacrolimus))。

[0208] 与β细胞缺乏相关的其它疾患包括但不限于胰腺切除术、部分胰腺切除术、胰腺移植和胰岛移植。

[0209] 可以进行本文所述的方法以治疗处于患上II型糖尿病的风险中的受试者。例如，处于患上II型糖尿病的风险中的患者患有前驱糖尿病(pre-diabete)/代谢综合征。处于患上II型糖尿病的风险中的患者可能已经用精神药物进行治疗，所述精神药物包括但不限于用于抑郁症、强迫症(“OCD”)等的选择性血清素再摄取抑制剂(“SSRI”)。

[0210] 在进行治疗方法时，在有效增加受试者的胰岛β细胞团块的条件施用式(I)的化合物或含有此类化合物的组合物和TGFβ超家族信号传导途径抑制剂，以治疗受试者的与胰岛素分泌水平不足相关的疾患。

[0211] 可以施用本文所述的化合物或组合物和/或TGFβ超家族信号传导途径抑制剂以增加受试者的胰岛β细胞团块，从而引起受试者的胰岛素分泌水平增加。

[0212] 所述化合物和/或组合物和TGFβ超家族信号传导途径抑制剂可以配制成单独的药物组合物或包含式(I)的化合物和TGFβ超家族信号传导途径抑制剂的单一药物组合物。此类药物组合物可以包含治疗有效量的式(I)的化合物和/或TGFβ超家族信号传导途径抑制剂。

[0213] 因此，可以施用式(I)的化合物和TGFβ超家族信号传导途径抑制剂的组合或组合疗法或治疗。术语“组合”或“组合疗法”或“组合治疗”意指将至少两种化合物共同施用给受试者以引起生物学效应(在这种情况下为协同效应)的治疗。在组合疗法中，所述至少两种药物可以一起或分开，同时或依次施用。只要药物在受试者中产生协同效应以改善受试者的疾患，就不需要同时施用。同样，所述至少两种药物可以通过不同的途径和方案施用。因此，尽管它们可以一起配制，但是组合中的药物也可以分开配制。

[0214] 另一方面涉及一种治疗受试者的神经障碍的方法。该方法涉及向需要治疗神经障碍的受试者，在有效治疗所述受试者的所述疾患的条件下施用式(I)的化合物。

[0215] 所述受试者可能患有糖尿病和/或已被诊断为患有唐氏综合征和神经退行性疾病中的一种或多种。

[0216] 在进行治疗方法时，向受试者施用化合物可涉及以治疗有效量施用含有一种或多种化合物(即，式(I)的DYRK1A抑制剂和TGFβ超家族信号途径抑制剂)的药物组合物，所述治疗有效量意指治疗受试者的所述疾患和/或病症有效的化合物的量。此类量通常根据普通技术人员的能力范围内的许多因素变化。这些因素包括但不限于特定的受试者，以及其年龄、体重、身高、总体身体状况和病史，所用的特定化合物，以及配制该药物组合物的载体和对其选定的施用途径；治疗的时长或持续时间；和所治疾患的性质和严重程度。

[0217] 施用通常涉及施用药学上可接受的剂型，药学上可接受的剂型意指本文所述的化合物的剂型，包括例如片剂、糖衣丸、粉剂、酏剂、糖浆、液体制剂(包括混悬剂)、喷雾剂、吸入剂片剂、锭剂、乳剂、溶液、颗粒、胶囊和栓剂，以及用于注射的液体制剂(包括脂质体制剂)。技术和制剂通常可以在Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 最新版本中找到，其特此通过引用整体并入。

[0218] 在进行治疗方法时，药物(即，式(I)的化合物，和任选地，TGFβ超家族信号传导途径抑制剂)可以以任何适当的量包含在任何合适的载体物质中。药物可以以组合物总重量的至多99重量%的量存在。组合物可以以适合于口服、肠胃外(例如，静脉内、肌肉内)、直

肠、皮肤、鼻、阴道、吸入剂、皮肤(贴剂)或眼内施用途径的剂型提供。因此,组合物可以是例如片剂、胶囊、丸剂、粉剂、颗粒剂、混悬剂、乳剂、溶液、凝胶剂(包括水凝胶)、糊剂、软膏、乳膏、膏药、兽用顿服药(drench)、渗透递送装置、栓剂、灌肠剂、注射剂、植入物、喷雾剂或气雾剂的形式。

[0219] 可将药物组合物配制在施用后基本上立即或在施用后的任何预定时间或时间段释放活性药物。

[0220] 控释制剂包括:(i)在很长一段时间内在体内产生基本上恒定浓度的一种或多种药物的制剂;(ii)在预定的滞后时间后,在很长一段时间内在体内产生基本上恒定浓度的一种或多种药物的制剂;(iii)在预定时间段内通过在体内维持相对恒定、有效的药物水平来持续一种或多种药物的作用并同时使与活性药物的血浆水平波动相关的不良副作用最小化的制剂;(iv)通过例如使控释组合物的空间位置处于患病组织或器官附近或患病组织或器官中来定位一种或多种药物的作用的制剂;和(v)通过使用载体或化学衍生物将药物递送至特定靶细胞类型来靶向一种或多种药物的作用的制剂。

[0221] 控释制剂形式的药物的施用在下述情况中尤其优选,其中药物具有(i)狭窄的治疗指数(即,产生有害副作用或毒性反应的血浆浓度与产生疗效的血浆浓度之间的差异很小;一般而言,治疗指数(“TI”)定义为中值致死剂量(LD₅₀)与中值有效剂量(ED₅₀)之比);(ii)狭窄的胃肠道吸收窗;或(iii)非常短的生物学半衰期,使得需要在一天中频繁给药以将血浆水平维持在治疗水平。

[0222] 可以寻求多种策略中的任何一种来获得控释,其中释放速率超过所讨论的药物的代谢速率。可以通过适当选择各种制剂参数和成分来获得控释,包括例如各种类型的控释组合物和包衣。因此,将药物与适当的赋形剂一起配制成药物组合物,该药物组合物在施用后以受控方式释放药物(单个或多个单位的片剂或胶囊组合物、油溶液、混悬剂、乳剂、微胶囊、微球、纳米粒子、贴剂和脂质体)。

[0223] 因此,施用可以口服、外用、经皮、肠胃外、皮下、静脉内、肌肉内、腹膜内、通过鼻内滴注、通过腔内或膀胱内滴注、眼内、动脉内、病变内或通过对粘膜的施加来进行。化合物可以单独施用或与合适的药物载体一起施用,并且可以为固体或液体形式,诸如片剂、胶囊、粉剂、溶液、混悬剂或乳剂。

[0224] 受试者可以是哺乳动物受试者。在一个实施方案中,受试者是人类受试者。合适的人类受试者包括但不限于具有β细胞和/或胰岛素缺乏的儿童、成人和老年受试者。

[0225] 受试者可以是牛、绵羊、猪、猫、马、鼠、犬、兔等。

[0226] 所述施用步骤可使受试者中的增殖性胰岛β细胞的数量增加至少约5%、6%、7%或更多。

[0227] 所述施用可以增加受试者的胰岛β细胞中葡萄糖刺激的胰岛素分泌。

[0228] 化合物的名称意在指该化合物本身以及其任何药学上可接受的盐、水合物、异构体、外消旋物、酯或醚。化合物的名称意在指本身具体指定的化合物以及其任何药学上可接受的盐。

[0229] 在本公开的上下文中,“治疗”意指预防性或治愈性治疗。

[0230] 治疗尤其指矫正,降低变化速率,或减少葡萄糖稳态受损。血液中的葡萄糖水平全天波动。葡萄糖水平通常在早晨,当天第一餐之前较低,而在餐后几小时升高。因此,术语治

疗包括根据受试者的状况和日间时间通过增加或降低血糖水平来控制血糖水平,以便达到正常的血糖水平。术语治疗更具体地包括患有糖尿病或相关病症的受试者的血糖水平的暂时性或持续性降低。术语“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”也指胰岛素释放(例如,通过胰岛β细胞释放)的改善。

[0231] 如本文所用,短语“控制血糖水平”是指对具有异常水平(即,低于或高于葡萄糖稳态正常的相应受试者的已知参考值、中值或平均值的水平)的受试者中血液或血浆葡萄糖水平进行的正常化或调节。

[0232] 本文在实施例中提及的化合物通过名称和编号(例如,1a)引用。图1-9中标识了与编号相对应的结构。例如,图1中示出了化合物(1a)。

[0233] 实施例

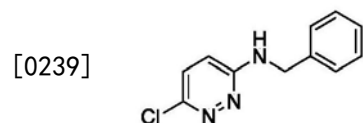
[0234] 实施例1-基于吡啶的激酶选择性DYRK1A抑制剂的合成

[0235] 一般实验条件

[0236] 除非另有说明,否则所有涉及空气敏感试剂的反应均在磁力搅拌下并且在氩气下在具有橡胶隔片的烘箱干燥的玻璃器皿中进行。除非另外指明,否则所有市售化学品和试剂级溶剂均不经进一步纯化即使用。在 **Baker-flex®** 硅胶板 (IB2-F) 上使用UV光 (254和365nm) 检测或可视化剂 (茚三酮或磷钼酸染剂) 进行薄层色谱法 (TLC), 并在硅胶 (230-400目) 上使用Teledyne Isco **CombiFlash®** Rf进行快速色谱法。NMR光谱是在室温下使用Bruker DRX-600光谱仪对于¹H在600MHz下和对于¹³C在150MHz下获得的。化学位移(δ)以相对于溶剂信号的百万分率(ppm)给出 [¹H-NMR:CDCl₃ (7.26ppm), CD₃OD (3.30ppm), DMSO-d₆ (2.49ppm); ¹³C-NMR:CDCl₃ (77.0ppm), CD₃OD (49.0ppm), DMSO-d₆ (39.5ppm)]。信号模式报告为s(单峰)、d(双峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、quin(五重峰)、sex(六重峰)、sep(七重峰)、m(多重峰)、br(宽峰)、dd(双二重峰)、dt(双三重峰)、td(三双重峰)和tt(三三重峰)。耦合常数(J)以Hz给出。LCMS分析是在连接到Agilent Technologies 1200HPLC系统的Agilent Technologies G1969A高分辨率API-TOF质谱仪上进行的。样品通过电喷雾电离(ESI)以正模式电离并报告为分子离子[M]的m/z(相对强度)。

[0237] 实施例2-制备N-苄基-6-氯吡嗪-3-胺的一般程序-方法A

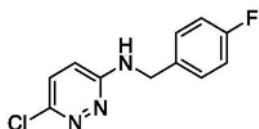
[0238] N-苄基-6-氯吡嗪-3-胺(3a)



[0240] 在氮气下向3,6-二氯吡嗪(1) (200.0mg, 1.34mmol) 在无水1,4-二噁烷(2mL) 中的溶液中添加苄胺(0.15mL, 1.34mmol) 和N,N-二异丙基乙胺(1mL)。将所得混合物在100℃下搅拌20小时。用H₂O(5mL)淬灭后,用EtOAc(2×20mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷,30:70)纯化残留物得到呈白色固体的3a(66.3mg, 22%); ¹H NMR(CDCl₃, 600MHz) 7.36(4H, d, J=2.4Hz), 7.30(1H, s), 7.15(1H, d, J=8.5Hz), 6.63(1H, d, J=8.5Hz), 5.25(1H, s), 4.60(2H, d, J=6.1Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₁H₁₁ClN₃的[M+H]⁺计算值220.0636; 实测值220.0689。

[0241] 6-氯-N-(4-氟苄基)吡嗪-3-胺(3b)

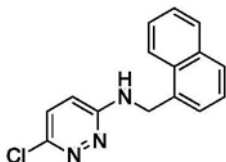
[0242]



[0243] 按照方法A从1和2b制备以上化合物(3b)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷,30:70至45:55)纯化得到呈白色固体的3b(10%); ^1H NMR(CDCl_3 ,600MHz)7.30(2H,t, $J=6.1\text{Hz}$),7.14(1H,d, $J=9.8\text{Hz}$),7.00(2H,t, $J=8.5\text{Hz}$),6.63(1H,d, $J=9.8\text{Hz}$),4.53(2H,s);HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClFN}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值238.0542;实测值238.0544。

[0244] 6-氯-N-(萘-1-基甲基)吡啶-3-胺(3c)

[0245]

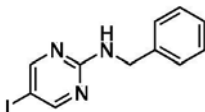


[0246] 按照方法A从1和2c制备以上化合物(3c)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷,50:50)纯化得到呈淡褐色固体的3c(22%); ^1H NMR(CDCl_3 ,600MHz)8.05-8.04(1H,d),7.93-7.91(1H,d),7.86-7.85(1H,d),7.58-7.53(3H,m),7.47-7.45(1H,t),7.19-7.17(1H,d),6.67-6.65(1H,d),5.09-5.08(2H,d);HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值270.0793;实测值270.0796。

[0247] 实施例3-制备N-苄基卤代嘧啶-胺的一般程序-方法B

[0248] N-苄基-5-碘嘧啶-2-胺(6a)

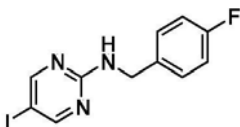
[0249]



[0250] 在氮气下向5-碘嘧啶-2-胺(4a)(250.0mg,1.13mmol)在无水乙腈(8mL)中的溶液中添加苯甲醛(5a)(0.12mL,1.13mmol)、三乙基硅烷(0.96mL,5.99mmol)和三氟乙酸(0.48mL,6.33mmol)。使所得混合物回流17小时。用饱和 NaHCO_3 (5mL)淬灭后,添加水和EtOAc。分离各层。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷,10:90)纯化残留物得到呈白色固体的6a(119.4mg,80%); ^1H NMR(CDCl_3 ,600MHz)8.25(2H,s),7.36-7.32(4H,m),7.31-7.28(1H,m),6.08(1H,br),4.58(2H,d, $J=6.1\text{Hz}$);HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{IN}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值311.9992;实测值311.9981。

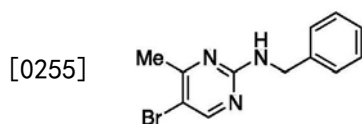
[0251] N-(4-氟苄基)-5-碘嘧啶-2-胺(6b)

[0252]



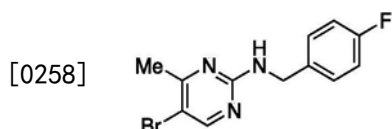
[0253] 按照方法B从4a和5b制备以上化合物(6b)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷,10:90至15:85)纯化得到呈浅黄色固体的6b(91%); ^1H NMR(CDCl_3 ,600MHz)8.36(2H,s),7.30(2H,dd, $J=8.5,6.1\text{Hz}$),7.02(2H,t, $J=8.5\text{Hz}$),5.67(1H,br),4.56(2H,d, $J=6.1\text{Hz}$);HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FIN}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值329.9898;实测值329.9903。

[0254] N-苄基-5-溴-4-甲基嘧啶-2-胺(6c)



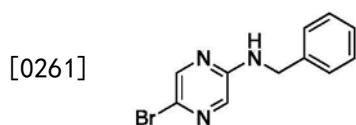
[0256] 按照方法B从4b和5a制备以上化合物(6c)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷,10:90)纯化得到呈黄色固体的6c(90%);¹H NMR(CDCl₃,600MHz) 8.20(1H,s),7.34-7.33(4H,m),7.28-7.26(1H,m),5.58(1H,s),4.61(2H,d,J=6.1Hz),2.44(3H,s);HRMS(ESI-TOF)m/z:C₁₂H₁₃⁷⁹BrN₃和C₁₂H₁₃⁸¹BrN₃的[M+H]⁺计算值278.0287、280.0267;实测值278.0282、280.0262。

[0257] 5-溴-N-(4-氟苄基)-4-甲基嘧啶-2-胺(6d)



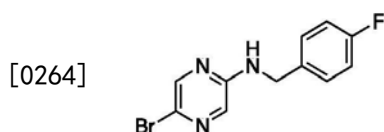
[0259] 按照方法B从4b和5b制备以上化合物(6d)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷,10:90)纯化得到呈黄色固体的6d(90%);¹H NMR(CDCl₃,600MHz) 8.23(1H,s),7.30(2H,t,J=8.5Hz),7.01(2H,t,J=8.5Hz),5.62(1H,br),4.57(2H,d,J=4.9Hz),2.45(3H,s);HRMS(ESI-TOF)m/z:C₁₂H₁₂⁷⁹BrFN₃和C₁₂H₁₂⁸¹BrFN₃的[M+H]⁺计算值296.0193、298.0173;实测值296.0194、298.0175。

[0260] N-苄基-5-溴吡嗪-2-胺(6e)



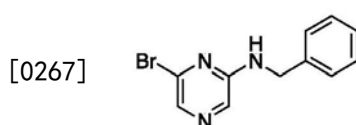
[0262] 按照方法B从4c和5a制备以上化合物(6e)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷,20:80)纯化得到呈黄色固体的6e(83%);¹H NMR(CDCl₃,600MHz) 8.12(1H,s),7.70(1H,s),7.40-7.33(5H,m),5.07(1H,br),4.55(2H,s);HRMS(ESI-TOF)m/z:C₁₁H₁₁⁷⁹BrN₃和C₁₁H₁₁⁸¹BrN₃的[M+H]⁺计算值264.0131、266.0110;实测值264.0123、266.0120。

[0263] 5-溴-N-(4-氟苄基)吡嗪-2-胺(6f)



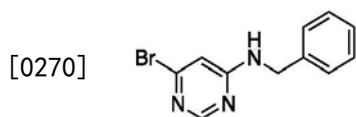
[0265] 按照方法B从4c和5b制备以上化合物(6f)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷,20:80)纯化得到呈黄色固体的6f(87%);¹H NMR(CDCl₃,600MHz) 8.10(1H,s),7.67(1H,s),7.30(2H,t,J=6.1Hz),7.03(2H,t,J=8.5Hz),5.00(1H,br),4.50(2H,s);HRMS(ESI-TOF)m/z:C₁₁H₁₀⁷⁹BrFN₃和C₁₁H₁₀⁸¹BrFN₃的[M+H]⁺计算值282.0037、284.0016;实测值282.0056、284.0035。

[0266] N-苄基-6-溴吡嗪-2-胺(6g)



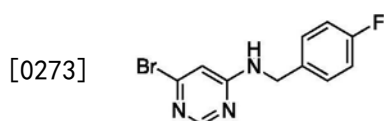
[0268] 按照方法B从4d和5a制备以上化合物(6g)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷,10:

90至20:80)纯化得到呈白色固体的6g (52%) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) 7.92 (1H, s) , 7.78 (1H, s) , 7.38-7.31 (5H, m) , 5.01 (1H, br) , 4.55 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{79}\text{BrN}_3$ 和 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{81}\text{BrN}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值264.0131、266.0111;实测值264.0125、266.0105。
[0269] N-苄基-6-溴嘧啶-4-胺 (8a)



[0271] 按照方法B从7和5a制备以上化合物 (8a) 并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 20:80) 纯化得到呈白色固体的8a (71%) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) 8.26 (1H, s) , 7.37-7.30 (5H, m) , 6.55 (1H, s) , 4.51 (2H, s) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{79}\text{BrN}_3$ 和 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{81}\text{BrN}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值264.0131、266.0110;实测值264.0136、266.0116。

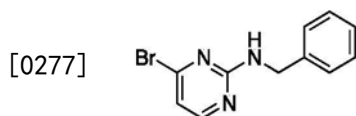
[0272] 6-溴-N-(4-氟苄基)嘧啶-4-胺 (8b)



[0274] 按照方法B从7和5b制备以上化合物并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 20:80) 纯化得到呈白色固体的8b (65%) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) 8.22 (1H, s) , 7.28-7.26 (2H, m) , 7.04 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$) , 6.53 (1H, s) , 4.49 (2H, s) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_{10}^{79}\text{BrFN}_3$ 和 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}^{81}\text{BrFN}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值282.0037、284.0016;实测值282.0033、284.0010。

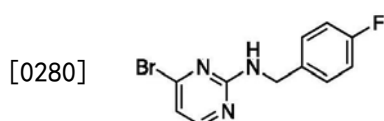
[0275] 实施例4-制备N-苄基-4-溴嘧啶-2-胺的一般程序-方法C

[0276] N-苄基-4-溴嘧啶-2-胺 (10a)



[0278] 在氮气下向4-溴嘧啶-2-胺 (9) (100.0mg, 0.58mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (365.6mg, 1.72mmol) 在无水1,2-二氯乙烷 (10mL) 中的溶液中分别添加苯甲醛 (5a) (0.12mL, 1.15mmol) 和三氟乙酸 (0.13mL, 1.72mmol)。在室温下搅拌所得混合物1小时。相继添加三乙酰氧基硼氢化钠 (365.6mg, 1.72mmol) 并将反应物搅拌20小时。向混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠 (365.6mg, 1.72mmol) 和5a (0.12mL, 1.15mmol) 并且在室温下再搅拌20小时。用饱和 NaHCO_3 (5mL) 淬灭后, 添加水和EtOAc。分离各层。将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 15:85至20:80) 纯化残留物得到呈白色固体的10a (110.0mg, 72%) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) 8.00 (1H, br) , 7.35-7.34 (4H, m) , 7.31-7.27 (1H, m) , 6.75 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$) , 4.64 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{79}\text{BrN}_3$ 和 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{81}\text{BrN}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值264.0131、266.0110;实测值264.0128、266.0110。

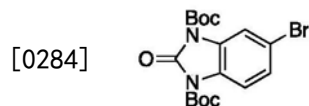
[0279] 4-溴-N-(4-氟苄基)嘧啶-2-胺 (10b)



[0281] 按照方法C从9和5b制备以上化合物(10b)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷,20:80)纯化得到呈透明油状物的10b(65%);¹H NMR(CDCl₃,600MHz) 8.00(1H,br),7.31-7.29(2H,m),7.02(2H,t,J=8.5Hz),6.76(1H,d,J=4.9Hz),4.66(1H,s),4.59(2H,d,J=6.1Hz);HRMS(ESI-TOF)m/z:C₁₁H₁₀⁷⁹BrFN₃和C₁₁H₁₀⁸¹BrFN₃的[M+H]⁺计算值282.0037、284.0016;实测值282.0030、284.0008。

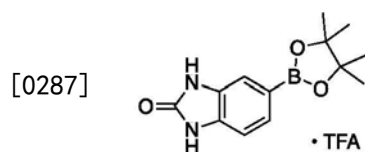
[0282] 图1中示出了上文讨论的中间体3a-c、6a-g、8a-b和10a-b的合成方案。

[0283] 5-溴-2-氧代-1H-苯并[d]咪唑-1,3(2H)-二甲酸二叔丁酯(12)



[0285] 向5-溴-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(11)(0.5g,2.36mmol)在无水THF(10mL)中的溶液中添加(Boc)₂O(2.1g,9.44mmol)和DMAP(0.3g,2.44mmol)。将所得混合物在室温下搅拌12小时。用H₂O(5mL)淬灭后,用EtOAc(2×20mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷,25:75)纯化残留物得到呈白色固体的12(0.95g,98%);¹H NMR(CDCl₃,600MHz) 8.10(1H,s),7.76(1H,d),7.37(1H,d),1.68(9H,s),1.67(9H,s)。

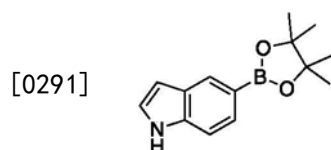
[0286] 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐(13a)



[0288] 在氮气下向5-溴-2-氧代-1H-苯并[d]咪唑-1,3(2H)-二甲酸二叔丁酯(12)(0.9g,2.18mmol)、双(频哪醇合)二硼(1.1g,4.36mmol)和Pd(dppf)Cl₂(90mg,0.11mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的溶液中添加KOAc(0.65g,6.54mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌12小时。使反应物冷却至室温并通过硅藻土垫过滤。添加EtOAc和水。分离各层。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷,10:90)纯化残留物得到呈白色固体的中间体2-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-1,3(2H)-二甲酸二叔丁酯。向中间体在CH₂Cl₂(10mL)中的溶液中添加TFA(2.5mL)。在室温下搅拌反应混合物12小时。真空去除溶剂并且产物(13a)无需进一步纯化即用于下一步骤;¹H NMR(DMSO-d₆,600MHz) 10.73(1H,s),10.60(1H,s),7.24(1H,d,J=8.5Hz),7.13(1H,s),6.88(1H,d,J=7.3Hz),1.23(12H,s)。HRMS(ESI-TOF)m/z:C₁₃H₁₈BN₂O₃的[M+H]⁺计算值261.1405;实测值261.1404。

[0289] 实施例5-制备苯基硼酸频哪醇酯的一般程序-方法D

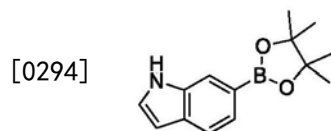
[0290] 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶(15a)



[0292] 在氮气下向14a(150.0mg,0.76mmol)、双(频哪醇合)二硼(291.4mg,1.15mmol)、

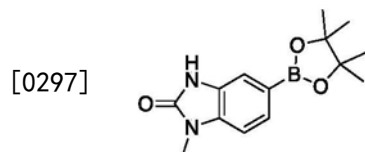
KOAc (225.2mg, 2.30mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (65.5mg, 0.07mmol) 的混合物中添加无水 1,4-二噁烷 (5mL)。将反应物放入预热油浴 (80℃), 并搅拌 16 小时。加水淬灭后, 用 EtOAc (2 × 15mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 15:85) 纯化残留物得到呈黄色固体的 15a (149.4mg, 80%); ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) 8.28 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.18 (1H, s), 6.57 (1H, s), 1.38 (12H, s); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BN}_2\text{O}_2$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 244.1503; 实测值 244.1504。

[0293] 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶 (15b)



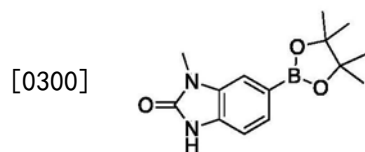
[0295] 按照方法D从 14b 制备以上化合物 (15b) 并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 15:85) 纯化得到呈白色固体的 15b (72%); ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) 8.30 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.58 (1H, s), 1.40 (12H, s); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BN}_2\text{O}_2$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 244.1503; 实测值 244.1571。

[0296] 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (15c)



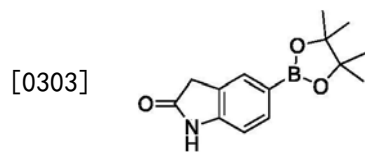
[0298] 按照方法D从 14c 制备以上化合物 (15c) 并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 40:60) 纯化得到呈淡褐色固体的 15c (64%); ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) 10.21 (1H, s), 7.58-7.57 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 3.44 (3H, s), 1.35 (12H, s); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BN}_2\text{O}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 275.1561; 实测值 275.1552。

[0299] 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (15d)



[0301] 按照方法D从 14d 制备以上化合物并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 40:60) 纯化得到呈白色固体的 15d (75%); ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) 10.79 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 3.48 (3H, s), 1.38 (12H, s); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BN}_2\text{O}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 275.1561; 实测值 275.1561。

[0302] 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-酮 (15e)。



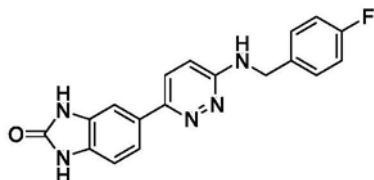
[0304] 按照方法D从14e制备以上化合物并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 50:50)纯化得到呈褐色固体的15e (94%) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) 9.18 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.68 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 3.54 (2H, s), 1.35 (12H, s); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BN}_3\text{O}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值260.1453; 实测值260.1461。

[0305] 图2中示出了上文讨论的中间体12、13a和15a-e的合成方案。

[0306] 实施例6-制备苯并咪唑酮基/吡啶基苄基杂环胺的一般程序-方法E

[0307] 5-(6-((4-氟苄基)氨基)哒嗪-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(16a)

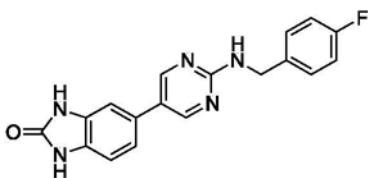
[0308]



[0309] 在氮气下向13a (37.6mg, 0.10mmol)、3b (21.7mg, 0.09mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10.5mg, 0.009mmol) 的混合物中添加无水乙腈(1mL) 和无水DMF (1mL)。在室温下搅拌反应物10分钟, 然后添加1M Na_2CO_3 (0.27mL, 0.27mmol)。将混合物放入预热油浴(90℃), 并搅拌16小时。加水淬灭后, 用EtOAc (2×10mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 10:90) 纯化残留物得到呈浅黄色固体的16a (5.4mg, 18%) ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600MHz) 10.72 (1H, s), 10.69 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 7.54 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 7.42-7.38 (3H, m), 7.14 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 4.58 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_5\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值336.1255; 实测值336.1265。

[0310] 5-(2-((4-氟苄基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(16b)

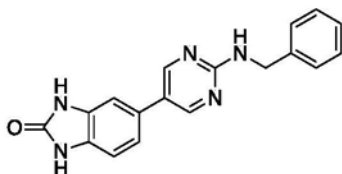
[0311]



[0312] 按照方法E从13a和6b制备以上化合物(16b) 并通过硅胶柱色谱法($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:95至10:90) 纯化得到呈浅黄色固体的16b (37%) ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600MHz) 10.69-10.64 (2H, m), 8.52 (2H, s), 7.80 (1H, s), 7.35 (2H, s), 7.12-6.94 (5H, m), 4.50 (2H, s); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_5\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值336.1255; 实测值336.1253。

[0313] 5-(2-(苄基氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(16c)

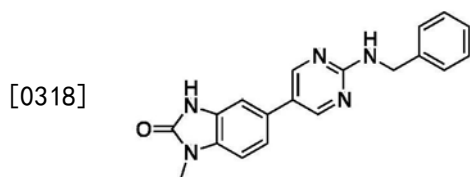
[0314]



[0315] 按照方法E从13a和6a制备以上化合物并通过硅胶柱色谱法($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:95至10:90) 纯化得到呈淡褐色固体的16c (23%) ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600MHz) 10.68 (1H, s), 10.63 (1H, s), 8.51 (2H, s), 7.78 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 7.33-7.28 (4H, m), 7.21-7.19 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 7.07 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 4.53 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值318.1349; 实测值318.1342。

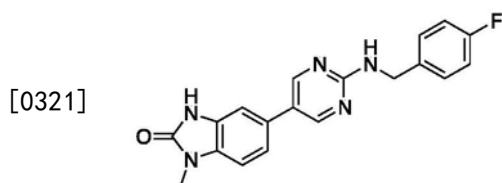
[0316] 实施例7-制备苯并咪唑酮基/吡啶基苄基杂环胺的一般程序-方法F

[0317] 5-(2-(苄基氨基)嘧啶-5-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(17a)



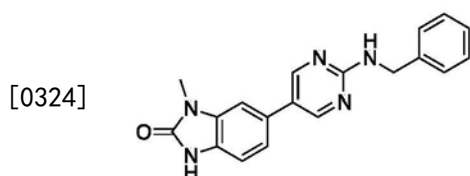
[0319] 在氮气下向微波反应小瓶中15c(37.7mg,0.14mmol)、6a(42.8mg,0.14mmol)和Pd(PPh₃)₄(16.2mg,0.01mmol)的混合物中添加无水1,4-二噁烷(1mL)和1M Na₂CO₃(0.28mL,0.28mmol)。将反应混合物在微波条件下于160℃辐照10分钟。加水淬灭后,用EtOAc(2×10mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂,2.5:97.5至5:95)纯化残留物得到呈浅黄色固体的17a(7.0mg,15%);¹H NMR(DMSO-d₆,600MHz) 10.93(1H,s),8.54(2H,s),7.81(1H,t,J=6.1Hz),7.32-7.28(5H,m),7.24-7.20(2H,m),7.13(1H,s),4.54(2H,d,J=6.1Hz),3.28(3H,s);HRMS(ESI-TOF)m/z:C₁₉H₁₈N₅O的[M+H]⁺计算值332.1506;实测值332.1527。

[0320] 5-(2-((4-氟苄基)氨基)嘧啶-5-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(17b)



[0322] 按照方法F从15c和6b制备以上化合物(17b)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂,2.5:97.5至5:95)纯化得到呈浅黄色固体的17b(32%);¹H NMR(DMSO-d₆,600MHz) 10.93(1H,s),8.55(2H,s),7.81(1H,t,J=6.1Hz),7.35(2H,t,J=6.1Hz),7.23(1H,d,J=7.3Hz),7.13-7.12(4H,m),4.51(2H,d,J=6.1Hz),3.28(3H,s);HRMS(ESI-TOF)m/z:C₁₉H₁₇FN₅O的[M+H]⁺计算值350.1412;实测值350.1432。

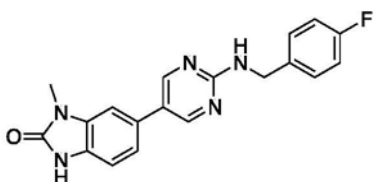
[0323] 6-(2-(苄基氨基)嘧啶-5-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(17c)



[0325] 按照方法F从15d和6a制备以上化合物(17c)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂,2.5:97.5至5:95)纯化得到呈白色固体的17c(55%);¹H NMR(DMSO-d₆,600MHz) 10.86(1H,s),8.60(2H,s),7.84(1H,t,J=6.1Hz),7.36-7.34(3H,m),7.20(1H,d,J=8.5Hz),7.12(2H,t,J=8.5Hz),6.99(1H,d,J=8.5Hz),4.50(2H,d,J=6.1Hz),3.30(3H,s);HRMS(ESI-TOF)m/z:C₁₉H₁₈N₅O的[M+H]⁺计算值332.1506;实测值332.1496。

[0326] 6-(2-((4-氟苄基)氨基)嘧啶-5-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(17d)

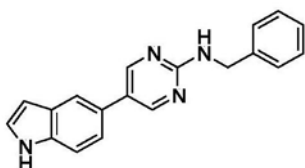
[0327]



[0328] 按照方法F从15d和6b制备以上化合物(17d)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 2.5:97.5至5:95)纯化得到呈白色固体的17d(43%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 10.86(1H, s), 8.60(2H, s), 7.83(1H, t, J=6.1Hz), 7.36-7.34(3H, m), 7.20(1H, d, J=7.3Hz), 7.12(2H, t, J=8.5Hz), 6.99(1H, d, J=8.5Hz), 4.50(2H, d, J=4.9Hz), 3.30(3H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₉H₁₇FN₅O的[M+H]⁺计算值350.1412; 实测值350.1421。

[0329] N-苄基-5-(1H-吡啶-5-基)嘧啶-2-胺(17e)

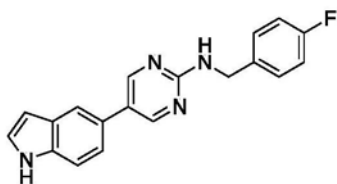
[0330]



[0331] 按照方法F从15a和6a制备以上化合物(17e)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 40:60)纯化得到呈浅黄色固体的17e(70%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 8.58(2H, s), 7.72(2H, s), 7.43(1H, d, J=6.1Hz), 7.35-7.30(5H, m), 7.20(1H, s), 6.43(1H, s), 4.54(2H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₉H₁₇N₄的[M+H]⁺计算值301.1448; 实测值301.1442。

[0332] N-(4-氟苄基)-5-(1H-吡啶-5-基)嘧啶-2-胺(17f)

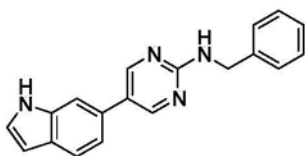
[0333]



[0334] 按照方法F从15a和6b制备以上化合物(17f)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 30:70至60:40)纯化得到呈白色固体的17f(77%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 8.59(2H, s), 7.73(2H, s), 7.44-7.29(5H, m), 7.12(2H, d, J=9.8Hz), 6.44(1H, s), 4.52(2H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₉H₁₆FN₄的[M+H]⁺计算值319.1354; 实测值319.1367。

[0335] N-苄基-5-(1H-吡啶-6-基)嘧啶-2-胺(17g)

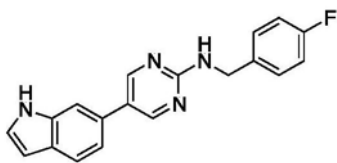
[0336]



[0337] 按照方法F从15b和6a制备以上化合物(17f)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 40:60至50:50)纯化得到呈白色固体的17g(32%); ¹H NMR(CD₃OD, 600MHz) 8.56(2H, s), 7.60(1H, d, J=8.5), 7.52(1H, s), 7.36(2H, m), 7.30(2H, t, J=8.5Hz), 7.25(1H, d, J=3.7Hz), 7.22(1H, t, J=7.3Hz), 7.18(1H, d, J=8.5Hz), 6.44(1H, d, J=3.7Hz), 4.64(2H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₉H₁₇N₄的[M+H]⁺计算值301.1448; 实测值301.1426。

[0338] N-(4-氟苄基)-5-(1H-吡啶-6-基)嘧啶-2-胺(17h)

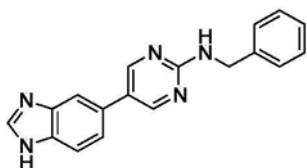
[0339]



[0340] 按照方法F从15b和6b制备以上化合物(17h)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 30:70至60:40)纯化得到呈浅黄色固体的17h(72%); ^1H NMR(CD_3OD , 600MHz) 8.56(2H, s), 7.60(1H, d, $J=8.5$), 7.52(1H, s), 7.38(2H, dd, $J=7.9, 6.1\text{Hz}$), 7.25(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.17(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.03(2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 6.44(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 4.61(2H, s); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_4$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值319.1354;实测值319.1342。

[0341] 5-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-苄基嘧啶-2-胺(17i)

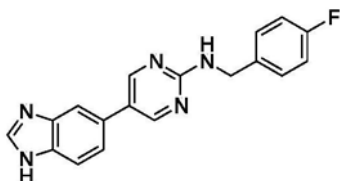
[0342]



[0343] 按照方法F从15e和6a制备以上化合物(17i)并通过硅胶柱色谱法($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:95v)纯化得到呈浅黄色固体的17i(71%); ^1H NMR(CD_3OD , 600MHz) 8.58(2H, s), 8.19(1H, s), 7.74(1H, s), 7.68(1H, d, $J=7.3$), 7.45(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.36(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.30(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.22(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.64(2H, s); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值302.1400;实测值302.1390。

[0344] 5-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-(4-氟苄基)嘧啶-2-胺(17j)

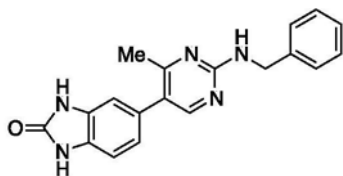
[0345]



[0346] 按照方法F从15e和6b制备以上化合物(17j)并通过硅胶柱色谱法($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:95至10:90)纯化得到呈白色固体的17j(56%); ^1H NMR(CD_3OD , 600MHz) 8.58(2H, s), 8.19(1H, s), 7.72(2H, br), 7.45(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.38(2H, dd, $J=6.1, 5.5\text{Hz}$), 7.03(2H, t, $J=9.8\text{Hz}$), 4.61(2H, s); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_5\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值320.1306;实测值320.1292。

[0347] 5-(2-(苄基氨基)-4-甲基嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(18a)

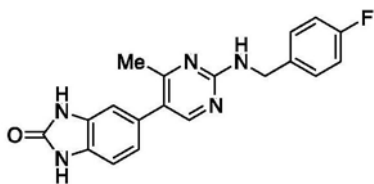
[0348]



[0349] 按照方法F从13b和6c制备以上化合物(18a)并通过硅胶柱色谱法($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:95至10:90)纯化得到呈黄色固体的18a(36%); ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 600MHz) 10.63(2H, s), 8.03(1H, s), 7.64(1H, br), 7.33-7.28(4H, m), 7.20(1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 6.94(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.85(1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 6.82(1H, s), 4.52(2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 2.23(3H, s); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值332.1506;实测值332.1509。

[0350] 5-(2-((4-氟苄基)氨基)-4-甲基嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(18b)

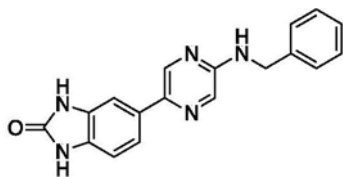
[0351]



[0352] 按照方法F从13b和6d制备以上化合物(18b)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95至10:90)纯化得到呈黄色固体的18b(33%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 10.64(2H, s), 8.03(1H, s), 7.66(1H, s), 7.35(2H, t, J=7.3Hz), 7.12(1H, t, J=8.5Hz), 6.94(1H, d, J=8.5Hz), 6.85(1H, d, J=8.5Hz), 6.82(1H, s), 4.48(2H, d, J=6.1Hz), 2.23(3H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₉H₁₇FN₅O的[M+H]⁺计算值350.1412; 实测值350.1409。

[0353] 5-(5-(苄基氨基)吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(18c)

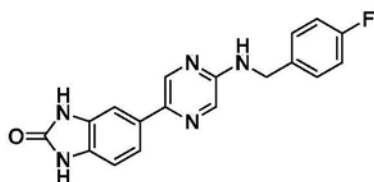
[0354]



[0355] 按照方法F从13b和6e制备以上化合物(18c)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95至10:90)纯化得到呈褐色固体的18c(26%); ¹H NMR(CD₃OD, 600MHz) 8.35(1H, s), 7.96(1H, s), 7.51-7.50(2H, m), 7.36(2H, d, J=7.3Hz), 7.31(2H, t, J=7.3Hz), 7.23(1H, t, J=8.5Hz), 7.08(1H, d, J=8.5Hz), 4.58(2H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₆N₅O的[M+H]⁺计算值318.1349; 实测值318.1349。

[0356] 5-(5-((4-氟苄基)氨基)吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(18d)

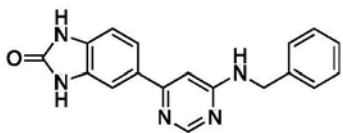
[0357]



[0358] 按照方法F从13b和6f制备以上化合物(18d)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95至10:90)纯化得到呈褐色固体的18d(31%); ¹H NMR(CD₃OD, 600MHz) 8.36(1H, s), 7.96(1H, s), 7.51-7.50(2H, m), 7.38(2H, dd, J=7.9, 6.1Hz), 7.08(1H, d, J=8.5Hz), 7.04(2H, t, J=8.5Hz), 4.56(2H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₅FN₅O的[M+H]⁺计算值336.1255; 实测值336.1259。

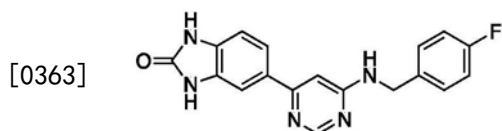
[0359] 5-(6-(苄基氨基)嘧啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(18e)

[0360]



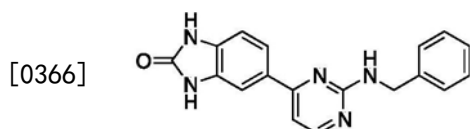
[0361] 按照方法F从13b和8a制备以上化合物(18e)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95至10:90)纯化得到呈黄色固体的18e(44%); ¹H NMR(CD₃OD, 600MHz) 8.43(1H, s), 7.59(2H, s), 7.36-7.31(4H, m), 7.24(1H, t, J=7.3Hz), 7.10(1H, d, J=8.5Hz), 6.84(1H, s), 4.62(2H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₆N₅O的[M+H]⁺计算值318.1349; 实测值318.1347。

[0362] 5-(6-((4-氟苄基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(18f)



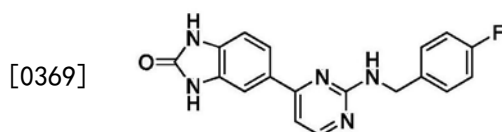
[0364] 按照方法F从13b和8b制备以上化合物(18f)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95至10:90)纯化得到呈黄色固体的18f(37%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 10.81(1H, s), 10.77(1H, s), 8.44(1H, s), 7.83(1H, t, J=6.1Hz), 7.62-7.57(2H, m), 7.37(2H, s), 7.14(2H, t, J=8.5Hz), 6.99(1H, d, J=8.5Hz), 6.90(1H, s), 4.55(2H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₅FN₅O的[M+H]⁺计算值336.1255; 实测值336.1283。

[0365] 5-(2-(苄基氨基)嘧啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(18i)



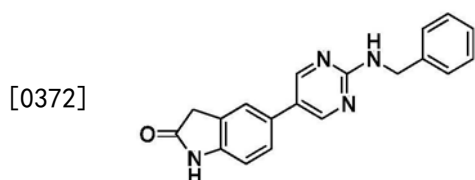
[0367] 按照方法F从13b和10a制备以上化合物(18i)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95)纯化得到呈黄色固体的18i(34%); ¹H NMR(CD₃OD, 600MHz) 8.23(1H, d, J=4.8Hz), 7.82(1H, s), 7.79(1H, d, J=8.5Hz), 7.39(2H, d, J=7.3Hz), 7.30(2H, t, J=8.5Hz), 7.20(1H, t, J=7.3Hz), 7.10-7.08(2H, m), 4.67(2H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₆N₅O的[M+H]⁺计算值318.1349; 实测值318.1349。

[0368] 5-(2-((4-氟苄基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(18j)



[0370] 按照方法F从13b和10b制备以上化合物(18j)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95)纯化得到呈黄色固体的18j(36%); ¹H NMR(CD₃OD, 600MHz) 8.23(1H, d, J=4.9Hz), 7.82(1H, s), 7.79(1H, d, J=9.8Hz), 7.41(2H, dd, J=8.2, 4.9Hz), 7.11-7.08(2H, m), 7.02(2H, t, J=9.8Hz), 4.64(2H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₅FN₅O的[M+H]⁺计算值336.1255; 实测值336.1284。

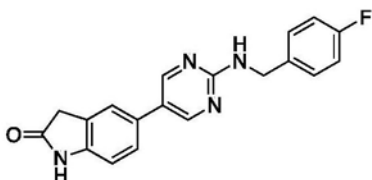
[0371] 5-(2-(苄基氨基)嘧啶-5-基)吡啶-2-酮(18k)



[0373] 按照方法F从14e和6a制备以上化合物(18k)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 30:70至80:20)纯化得到呈黄色固体的18k(39%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 10.41(1H, s), 8.52(2H, s), 7.79(1H, t, J=7.3Hz), 7.45(1H, s), 7.38(1H, d, J=7.3Hz), 7.32-7.28(5H, m), 7.20(1H, t, J=7.3Hz), 6.84(1H, d, J=7.3Hz), 4.53(2H, d, J=6.1Hz), 3.49(2H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₉H₁₇N₄O的[M+H]⁺计算值317.1397; 实测值317.1382。

[0374] 5-(2-((4-氟苄基)氨基)嘧啶-5-基)吡啶-2-酮(18l)

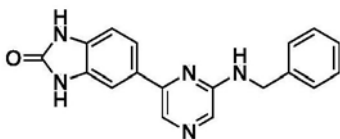
[0375]



[0376] 按照方法F从14e和6b制备以上化合物(181)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 2.5:97.5至5:95)纯化得到呈白色固体的181(28%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 10.41(1H, s), 8.52(2H, s), 7.81(1H, t, J=7.3Hz), 7.45(1H, s), 7.39(1H, d, J=8.5Hz), 7.34(2H, t, J=6.1Hz), 7.11(2H, t, J=7.3Hz), 6.84(1H, d, J=8.5Hz), 4.50(2H, d, J=6.1Hz), 3.50(2H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₉H₁₆FN₄O的[M+H]⁺计算值335.1303; 实测值335.1304。

[0377] 5-(6-(苄基氨基)吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(18m)

[0378]

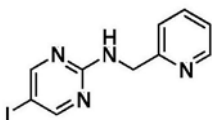


[0379] 按照方法I从13b和6g制备以上化合物(18m)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95)纯化得到呈淡褐色固体的181(58%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 10.74(1H, s), 10.71(1H, s), 8.19(1H, s), 7.84(1H, s), 7.62(2H, t, J=6.1Hz), 7.58(1H, s), 7.39(2H, d, J=7.3Hz), 7.33(2H, t, J=7.3Hz), 7.23(1H, t, J=7.3Hz), 6.96(1H, d, J=8.5Hz), 4.57(2H, d, J=6.1Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₆N₅O的[M+H]⁺计算值318.1350; 实测值318.1303。

[0380] 图3中示出了上文讨论的化合物16a-c、17a-j和18a-m的合成方案。

[0381] 5-碘-N-(吡啶-2-基甲基)嘧啶-2-胺(20a)

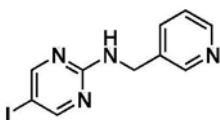
[0382]



[0383] 按照方法B从4a和19a制备以上化合物(20a)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 40:60至50:50)纯化得到呈黄色固体的20a(56%); ¹H NMR(CDCl₃, 600MHz) 8.56(1H, d, J=4.9Hz), 8.40(2H, s), 7.67(1H, t, J=7.3Hz), 7.31(1H, d, J=7.3Hz), 7.21(1H, t, J=7.3Hz), 6.38(1H, br), 4.71(2H, d, J=6.1Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₀H₁₀IN₄的[M+H]⁺计算值312.9945; 实测值312.9950。

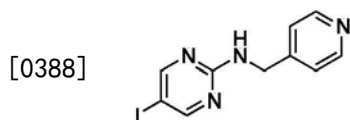
[0384] 5-碘-N-(吡啶-3-基甲基)嘧啶-2-胺(20b)

[0385]



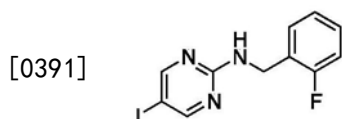
[0386] 按照方法B从4a和19b制备以上化合物(20b)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95)纯化得到呈黄色固体的20b(91%); ¹H NMR(CDCl₃, 600MHz) 8.61(1H, s), 8.53(1H, s), 8.35(2H, s), 7.67(1H, d, J=7.3Hz), 7.27(1H, s), 5.85(1H, br), 4.61(2H, d, J=6.1Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₀H₁₀IN₄的[M+H]⁺计算值312.9945; 实测值312.9939。

[0387] 5-碘-N-(吡啶-4-基甲基)嘧啶-2-胺(20c)



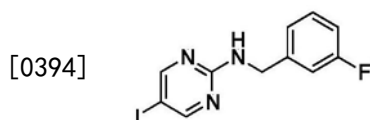
[0389] 按照方法B从4a和19c制备以上化合物(20c)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95)纯化得到呈褐色固体的20c(65%); ¹H NMR(CDCl₃, 600MHz) 8.54(2H, d, J=4.9Hz), 8.37(2H, s), 7.24(2H, d, J=4.9Hz), 5.86(1H, br), 4.63(2H, d, J=6.1Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₀H₁₀IN₄的[M+H]⁺计算值312.9945; 实测值312.9943。

[0390] N-(2-氟苄基)-5-碘嘧啶-2-胺(22a)



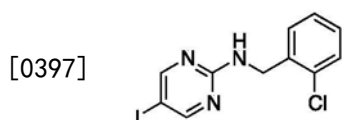
[0392] 按照方法B从4a和21a制备以上化合物(22a)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 10:90)纯化得到呈白色固体的22a(90%); ¹H NMR(CDCl₃, 600MHz) 8.36(2H, s), 7.36(1H, t, J=7.3Hz), 7.28-7.24(1H, m), 7.10-7.04(2H, m), 5.74(1H, br), 4.65(2H, d, J=4.9Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₁H₁₀FIN₃的[M+H]⁺计算值329.9898; 实测值329.9903。

[0393] N-(3-氟苄基)-5-碘嘧啶-2-胺(22b)



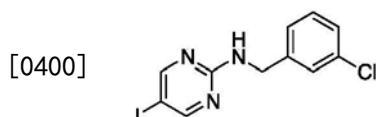
[0395] 按照方法B从4a和21b制备以上化合物(22b)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 10:90至20:80)纯化得到呈白色固体的22b(73%); ¹H NMR(CDCl₃, 600MHz) 8.38(2H, s), 7.29(1H, q, J=6.1Hz), 7.10(1H, d, J=7.3Hz), 7.03(1H, d, J=9.8Hz), 6.96(1H, td, J=8.5, 2.4Hz), 5.62(1H, br), 4.60(2H, d, J=6.1Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₁H₁₀FIN₃的[M+H]⁺计算值329.9898; 实测值329.9891。

[0396] N-(2-氯苄基)-5-碘嘧啶-2-胺(22c)



[0398] 按照方法B从4a和21c制备以上化合物(22c)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 10:90)纯化得到呈白色固体的22c(88%); ¹H NMR(CDCl₃, 600MHz) 8.34(2H, s), 7.40-7.37(2H, m), 7.23-7.22(2H, m), 7.03(1H, d, J=9.8Hz), 5.94(1H, br), 4.68(2H, d, J=4.9Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₁H₁₀ClIN₃的[M+H]⁺计算值345.9602; 实测值345.9594。

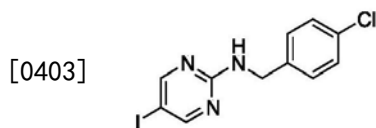
[0399] N-(3-氯苄基)-5-碘嘧啶-2-胺(22d)



[0401] 按照方法B从4a和21d制备以上化合物(22d)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 10:90至20:80)纯化得到呈白色固体的22d(89%); ¹H NMR(CDCl₃, 600MHz) 8.38(2H, s), 7.38-7.25(3H, m), 7.20(1H, d, J=6.1Hz), 5.70(1H, br), 4.58(2H, d, J=6.1Hz); HRMS(ESI-

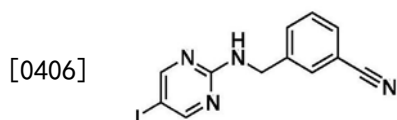
TOF) m/z : $C_{11}H_{10}ClIN_3$ 的 $[M+H]^+$ 计算值 345.9602; 实测值 345.9619。

[0402] N-(4-氯苄基)-5-碘嘧啶-2-胺 (22e)



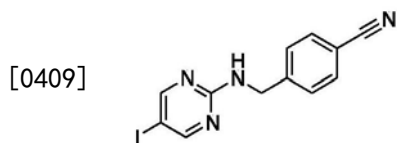
[0404] 按照方法B从4a和21e制备以上化合物 (22e) 并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 10:90) 纯化得到呈白色固体的22e (86%); ^1H NMR ($CDCl_3$, 600MHz) 8.36 (2H, s), 7.30 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 5.71 (1H, br), 4.56 (2H, d, $J=6.1$ Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z : $C_{11}H_{10}ClIN_3$ 的 $[M+H]^+$ 计算值 345.9602; 实测值 345.9657。

[0405] 3-(((5-碘嘧啶-2-基)氨基)甲基)苯甲腈 (22f)



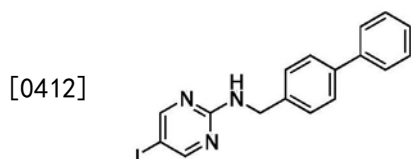
[0407] 按照方法B从4a和21f制备以上化合物 (22f) 并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 30:70至60:40) 纯化得到呈白色固体的22f (90%); ^1H NMR ($CDCl_3$, 600MHz) 8.38 (2H, s), 7.62-7.43 (4H, m), 5.75 (1H, br), 4.63 (2H, s); HRMS (ESI-TOF) m/z : $C_{12}H_{10}IN_4$ 的计算值 336.9945; 实测值 336.9944。

[0408] 4-(((5-碘嘧啶-2-基)氨基)甲基)苯甲腈 (22g)



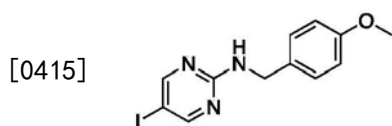
[0410] 按照方法B从4a和21g制备以上化合物 (22g) 并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 30:70至60:40) 纯化得到呈白色固体的22g (42%); ^1H NMR ($CDCl_3$, 600MHz) 8.40 (2H, s), 7.62 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 5.78 (1H, br), 4.68 (2H, d, $J=6.1$ Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z : $C_{12}H_{10}IN_4$ 的 $[M+H]^+$ 计算值 336.9945; 实测值 336.9924。

[0411] N-([1,1'-联苯]-4-基甲基)-5-碘嘧啶-2-胺 (22h)



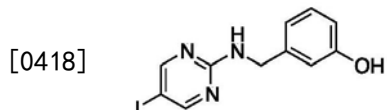
[0413] 按照方法B从4a和21h制备以上化合物 (22h) 并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 30:70至50:50) 纯化得到呈黄色固体的22h (89%); ^1H NMR ($CDCl_3$, 600MHz) 8.38 (2H, s), 7.59-7.56 (4H, m), 7.44 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.40 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.34 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 5.68 (1H, br), 4.64 (2H, d, $J=6.1$ Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z : $C_{17}H_{15}IN_3$ 的 $[M+H]^+$ 计算值 388.0305; 实测值 388.0299。

[0414] 5-碘-N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-胺 (22i)



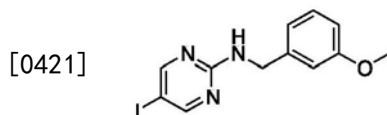
[0416] 按照方法B从4a和21i制备以上化合物(22i)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 30:70)纯化得到呈白色固体的22i(83%); ^1H NMR(CDCl_3 , 600MHz) 8.33(2H, br), 7.26(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.88(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 5.83(1H, br), 4.50(2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 3.81(3H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{IN}_3\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值342.0098;实测值342.0271。

[0417] 3-(((5-碘嘧啶-2-基)氨基)甲基)苯酚(22j)



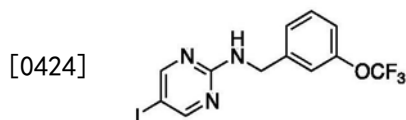
[0419] 按照方法B从4a和21j制备以上化合物(22j)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 20:80至30:70)纯化得到呈白色固体的22j(90%); ^1H NMR(CDCl_3 , 600MHz) 8.38(2H, s), 7.19(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6.86(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.76-6.73(2H, m), 5.54(1H, br), 4.55(2H, d, $J=6.1\text{Hz}$); HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{IN}_3\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值327.9941;实测值328.0179。

[0420] 5-碘-N-(3-甲氧基苄基)嘧啶-2-胺(22k)



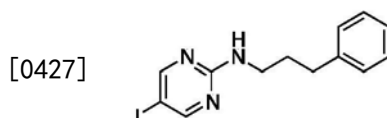
[0422] 按照方法B从4a和21k制备以上化合物(22k)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 30:70至40:60)纯化得到呈白色固体的22k(70%); ^1H NMR(CDCl_3 , 600MHz) 8.39(2H, s), 7.25(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.87(1H, s), 6.82(1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 5.47(1H, br), 4.57(2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 3.80(3H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{IN}_3\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值342.0098;实测值342.0322。

[0423] 5-碘-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)嘧啶-2-胺(22l)



[0425] 按照方法B从4a和21l制备以上化合物(22l)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 30:70至40:60)纯化得到呈白色固体的22l(98%); ^1H NMR(CDCl_3 , 600MHz) 8.30(2H, br), 7.35(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.26(1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 7.18(1H, s), 7.13(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.05(1H, br), 4.61(2H, d, $J=6.1\text{Hz}$); HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值395.9815;实测值395.9847。

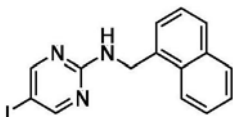
[0426] 5-碘-N-(3-苯基丙基)嘧啶-2-胺(22m)



[0428] 按照方法B从4a和21m制备以上化合物(22m)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 20:80)纯化得到呈白色固体的22m(44%); ^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) 8.36(2H, s), 7.30-7.25(2H, m), 7.20-7.18(3H, m), 5.11(1H, br), 3.41(2H, q, $J=6.1\text{Hz}$), 2.70(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.94(2H, quin, $J=7.6\text{Hz}$); HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{IN}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值340.0306;实测值340.0302。

[0429] 5-碘-N-(萘-1-基甲基)嘧啶-2-胺 (24a)

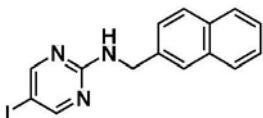
[0430]



[0431] 按照方法B从4a和23a制备以上化合物(24a)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 20:80)纯化得到呈白色固体的24a(94%); ^1H NMR(CDCl_3 , 600MHz) 8.31(2H, br), 8.01(1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 7.90(1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 7.84(1H, d, $J=8.54\text{Hz}$), 7.52-7.50(2H, m), 7.49(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.44(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6.08(1H, br), 4.98(2H, d, $J=6.1\text{Hz}$); HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{IN}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值362.0149;实测值362.0124。

[0432] 5-碘-N-(萘-2-基甲基)嘧啶-2-胺 (24b)

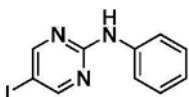
[0433]



[0434] 按照方法B从4a和23b制备以上化合物(24b)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 20:80至40:60)纯化得到呈白色固体的24b(76%); ^1H NMR(CDCl_3 , 600MHz) 8.36(2H, br), 7.83-7.77(4H, m), 7.48-7.44(3H, m), 5.76(1H, br), 4.76(2H, d, $J=6.1\text{Hz}$); HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{IN}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值362.0149;实测值362.0131。

[0435] 5-碘-N-苯基嘧啶-2-胺 (26)

[0436]

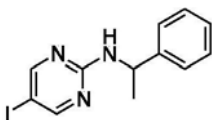


[0437] 向5-碘嘧啶-2-胺(4a)(200.0mg, 0.90mmol)和叔丁醇钠(87.0mg, 0.90mmol)、XantPhos(26.2mg, 0.045mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (41.4mg, 0.045mmol)在无水甲苯(2mL)中的溶液中添加碘苯(25)(0.10mL, 0.90mmol)。用氮气吹扫所得混合物10分钟,然后在95℃下搅拌20小时。加水淬灭后,用EtOAc(2×20mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 15:85至30:70)纯化残留物得到呈白色固体的26(49.2mg, 18%); ^1H NMR(CDCl_3 , 600MHz) 8.53(2H, s), 7.56(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.35(2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.19(1H, br), 7.08(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$); HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{IN}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值297.9836;实测值297.9839。

[0438] 实施例8-制备5-碘苯乙基嘧啶-2-胺的一般程序-方法G

[0439] 5-碘-N-(1-苯乙基)嘧啶-2-胺 (28a)

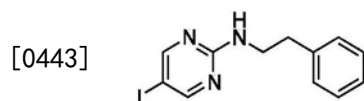
[0440]



[0441] 于0℃在氮气下向4a(100.0mg, 0.45mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液添加60%NaH(23.5mg, 0.59mmol)并搅拌20分钟。添加27a(100.4mg, 0.542mmol)。在0℃下搅拌反应物并缓慢增加至室温,保持2小时。加水淬灭后,用EtOAc(2×20mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 10:90至15:85)纯化残留物得到呈白色固体的28a(108.5mg, 74%); ^1H NMR(CDCl_3 , 600MHz) 8.35(2H, s), 7.36-7.32(4H, m), 7.26-7.24(1H, m), 5.42(1H, br), 5.10(1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 1.55

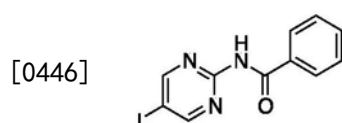
(3H, d, J=6.1Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₂H₁₃IN₃的 [M+H]⁺ 计算值326.0149; 实测值326.0695。

[0442] 5-碘-N-苯乙基嘧啶-2-胺 (28b)



[0444] 按照方法G从4a和26b制备以上化合物 (28b)。在60℃下将反应物搅拌16小时。通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 20:80至30:70) 纯化残留物得到呈白色固体的28b (8%); ¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) 8.36 (2H, s), 7.31 (2H, t, J=7.3Hz), 7.24-7.21 (3H, m), 5.22 (1H, br), 3.65 (2H, q, J=7.3Hz), 2.90 (2H, t, J=7.3Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₂H₁₃IN₃的 [M+H]⁺ 计算值326.0149; 实测值326.0129。

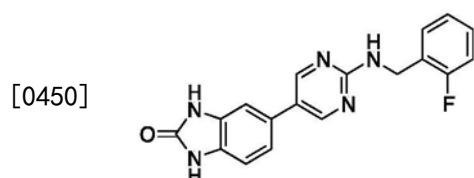
[0445] N-(5-碘嘧啶-2-基) 苯甲酰胺 (28c)



[0447] 按照方法G从4a和26c制备以上化合物 (28c)。在室温下将反应物搅拌24小时。通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 20:80至30:70) 纯化残留物得到呈黄色固体的28c (14%); ¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) 8.36 (2H, s), 7.31 (2H, t, J=7.3Hz), 7.24-7.21 (3H, m), 5.22 (1H, br), 3.65 (2H, q, J=7.3Hz), 2.90 (2H, t, J=7.3Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₁H₉IN₃O的 [M+H]⁺ 计算值325.9785; 实测值325.9786。

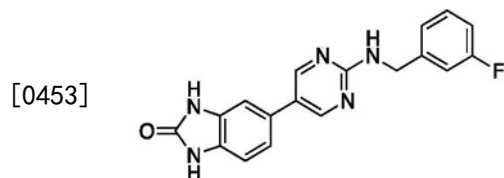
[0448] 图4中示出了上文讨论的中间体20a-c、22a-m、24a-b、26和28a-c的合成方案。

[0449] 5-(2-((2-氟苄基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (29a)



[0451] 按照方法F从13b和22a制备以上化合物 (29a) 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95至10:90) 纯化得到呈黄色固体的29a (15%); ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz) 8.51 (2H, s), 7.39 (1H, t, J=7.3Hz), 7.25 (1H, q, J=7.3Hz), 7.21-7.19 (2H, m), 7.11-7.05 (3H, m), 4.68 (2H, s); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₅FN₅O的 [M+H]⁺ 计算值336.1255; 实测值336.1259。

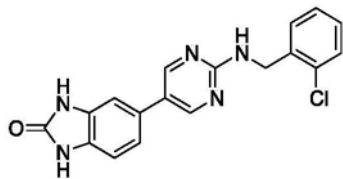
[0452] 5-(2-((3-氟苄基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (29b)



[0454] 按照方法F从13b和22b制备以上化合物 (29b) 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95至10:90) 纯化得到呈黄色固体的29b (21%); ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz) 8.51 (2H, s), 7.30 (1H, q, J=7.3Hz), 7.21-7.19 (3H, m), 7.11-7.07 (2H, m), 6.93 (1H, td, J=8.5, 2.4Hz), 4.63 (2H, s); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₅FN₅O的 [M+H]⁺ 计算值336.1255; 实测值336.1250。

[0455] 5-(2-((2-氯苄基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(29c)

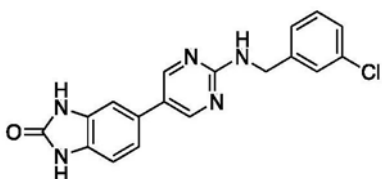
[0456]



[0457] 按照方法F从13b和22c制备以上化合物(29c)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95)纯化得到呈黄色固体的29c(15%);¹H NMR(CD₃OD, 600MHz) 8.51(2H, s), 7.40-7.39(2H, m), 7.25-7.22(2H, m), 7.21-7.19(2H, m), 7.10(1H, d, J=8.5Hz), 4.71(2H, s); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₅ClN₅O的[M+H]⁺计算值352.0960;实测值352.0969。

[0458] 5-(2-((3-氯苄基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(29d)

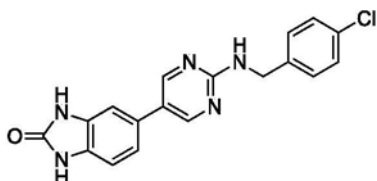
[0459]



[0460] 按照方法F从13b和22d制备以上化合物(29d)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95)纯化得到呈黄色固体的29d(18%);¹H NMR(CD₃OD, 600MHz) 8.51(2H, s), 7.36(1H, s), 7.28(2H, d, J=6.1Hz), 7.22-7.19(3H, m), 7.10(1H, d, J=8.5Hz), 4.62(2H, s); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₅ClN₅O的[M+H]⁺计算值352.0960;实测值352.0940。

[0461] 5-(2-((4-氯苄基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(29e)

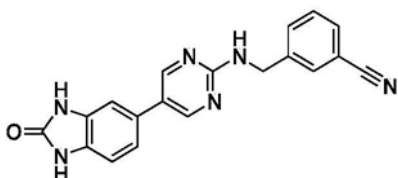
[0462]



[0463] 按照方法F从13b和22e制备以上化合物(29e)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95)纯化得到呈黄色固体的29e(21%);¹H NMR(CD₃OD, 600MHz) 8.50(2H, s), 7.34(2H, d, J=8.5Hz), 7.29(2H, d, J=8.5Hz), 7.21-7.18(2H, m), 7.10(1H, d, J=7.3Hz), 4.60(2H, s); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₅ClN₅O的[M+H]⁺计算值352.0960;实测值352.0963。

[0464] 3-(((5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)苯甲腈(29f)

[0465]

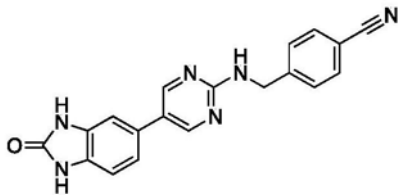


[0466] 按照方法F从13b和22f制备以上化合物(29f)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95)纯化得到呈黄色固体的29f(20%);¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 10.69(1H, s), 10.64(1H, s), 8.53(2H, s), 7.87(1H, t, J=6.1Hz), 7.74(1H, s), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.52(1H, t, J=7.3Hz), 7.13(1H, t, J=9.8Hz), 7.08(1H, s), 6.95(1H, d, J=8.5Hz), 4.57(2H, d, J=7.3Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₉H₁₅N₆O的[M+H]⁺计算值343.1302;实

测值343.1291。

[0467] 4-(((5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)苯甲腈(29g)

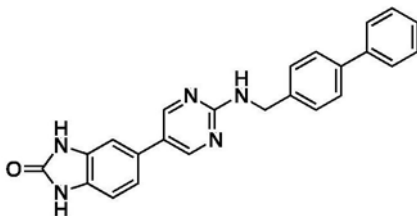
[0468]



[0469] 按照方法F从13b和22g制备以上化合物(29g)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95至10:90)纯化得到呈黄色固体的29g(24%);¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 10.69(1H, s), 10.64(1H, s), 8.52(2H, s), 7.90(1H, t, J=6.1Hz), 7.77(2H, d, J=8.5Hz), 7.49(2H, d, J=7.3Hz), 7.12(1H, d, J=6.1Hz), 7.07(1H, s), 6.95(1H, d, J=8.5Hz), 4.60(2H, d, J=6.1Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₉H₁₅N₆O的[M+H]⁺计算值343.1302;实测值343.1300。

[0470] 5-(2-((1,1'-联苯)-4-基甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(29h)

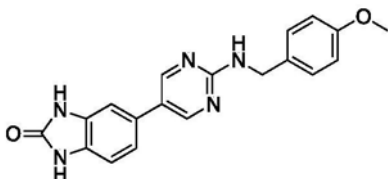
[0471]



[0472] 按照方法F从13b和22h制备以上化合物(29h)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95至10:90)纯化得到呈黄色固体的29h(18%);¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 10.69(1H, s), 10.64(1H, s), 8.53(2H, s), 7.84(1H, t, J=6.1Hz), 7.63-7.59(4H, m), 7.45-7.40(4H, m), 7.33(1H, d, J=7.3Hz), 7.13(1H, d, J=7.3Hz), 7.08(1H, s), 6.95(1H, d, J=8.5Hz), 4.57(2H, d, J=4.9Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₂₄H₂₀N₅O的[M+H]⁺计算值394.1662;实测值394.1663。

[0473] 5-(2-((4-甲氧基苄基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(29i)

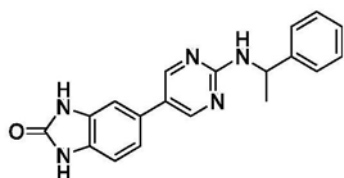
[0474]



[0475] 按照方法F从13b和22i制备以上化合物(29i)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95至10:90)纯化得到呈黄色固体的29i(12%);¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 10.71(1H, s), 10.65(1H, s), 8.51(2H, s), 7.74(1H, t, J=6.1Hz), 7.24(2H, d, J=7.3Hz), 7.12(1H, d, J=7.3Hz), 7.07(1H, s), 6.95(1H, d, J=7.3Hz), 6.85(2H, d, J=8.5Hz), 4.45(2H, d, J=6.1Hz), 3.70(3H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₉H₁₈N₅O₂的[M+H]⁺计算值348.1455;实测值348.1619。

[0476] 5-(2-((1-苯乙基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(29j)

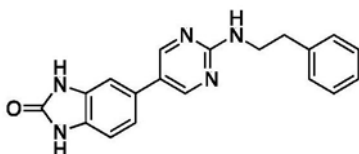
[0477]



[0478] 按照方法F从13b和28a制备以上化合物(29j)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95)纯化得到呈浅黄色固体的29j(32%); ¹H NMR(CD₃OD, 600MHz) 8.44(2H, s), 7.38(2H, d, J=7.3Hz), 7.28(2H, t, J=7.3Hz), 7.19-7.15(3H, m), 7.07(1H, d, J=8.5Hz), 5.15(1H, q, J=7.3Hz), 1.53(3H, d, J=6.1Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₉H₁₈N₅O的[M+H]⁺计算值332.1506; 实测值332.1976。

[0479] 5-(2-(苄乙基氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(29k)

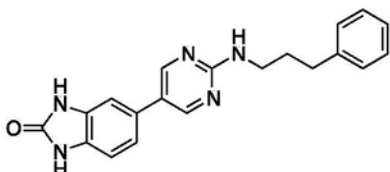
[0480]



[0481] 按照方法F从13b和28b制备以上化合物(29k)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95)纯化得到呈黄色固体的29k(17%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 10.71(1H, s), 10.66(1H, s), 8.52(2H, s), 7.30-7.27(3H, m), 7.24(2H, d, J=7.3Hz), 7.20-7.18(1H, m), 7.14(1H, d, J=8.5Hz), 7.08(1H, s), 6.96(1H, d, J=7.9Hz), 3.51(2H, q, J=8.5Hz), 2.85(2H, t, J=8.5Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₉H₁₈N₅O的[M+H]⁺计算值332.1506; 实测值332.1551。

[0482] 5-(2-((3-苯基丙基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(29l)

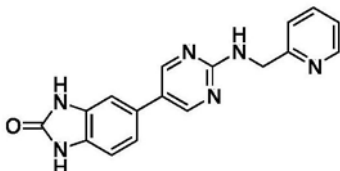
[0483]



[0484] 按照方法I从13b和22m制备以上化合物(29l)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95)纯化得到呈白色固体的29l(34%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 10.66(1H, s), 10.61(1H, s), 8.50(2H, s), 7.28-7.24(3H, m), 7.22(2H, d, J=7.6Hz), 7.16(1H, t, J=7.65Hz), 7.12(1H, d, J=8.1Hz), 7.07(1H, s), 6.96(1H, d, J=8.0Hz), 3.33-3.29(2H, m), 2.64(2H, t, J=7.6Hz), 1.84(2H, quin, J=7.6Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₂₀H₂₀N₅O的[M+H]⁺计算值346.1663; 实测值346.1684。

[0485] 5-(2-((吡啶-2-基甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(30a)

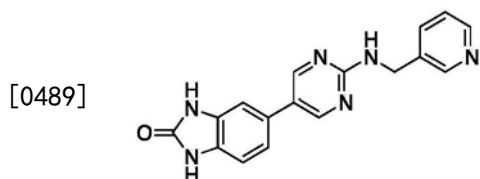
[0486]



[0487] 按照方法F从13b和20a制备以上化合物(30a)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 10:90)纯化得到呈褐色固体的30a(7%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 10.70(1H, s), 10.65(1H, s), 8.55(2H, s), 7.88-7.84(2H, m), 7.43-7.36(3H, m), 7.13(1H, d, J=7.3Hz), 7.08(1H, s), 6.96(1H, d, J=8.5Hz), 4.66(2H, d, J=2.4Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₅N₆O的[M+H]⁺计算

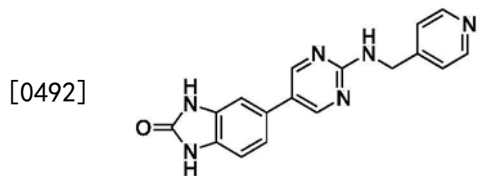
值319.1302;实测值319.1311。

[0488] 5-(2-((吡啶-3-基甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(30b)



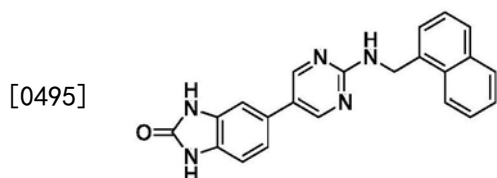
[0490] 按照方法F从13b和20b制备以上化合物(30b)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95至10:90)纯化得到呈浅黄色固体的30b(16%);¹H NMR(DMSO-d₆,600MHz) 10.71(1H,s), 10.66(1H,s), 8.55(2H,s), 8.25(1H,d,J=6.7Hz), 7.95(1H,t,J=6.7Hz), 7.79(1H,t,J=7.3Hz), 7.18(1H,s), 7.13(1H,d,J=8.5Hz), 7.09-7.08(2H,m), 6.96(1H,d,J=7.3Hz), 4.66(2H,d,J=6.1Hz);HRMS(ESI-TOF)m/z:C₁₇H₁₅N₆O的[M+H]⁺计算值319.1302;实测值319.1284。

[0491] 5-(2-((吡啶-4-基甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(30c)



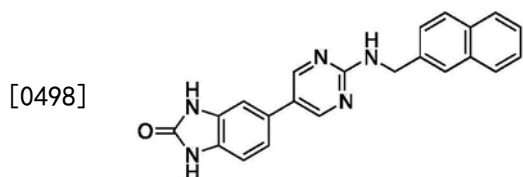
[0493] 按照方法F从13b和20c制备以上化合物(30c)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 10:90)纯化得到呈黄色固体的30c(16%);¹H NMR(CD₃OD,600MHz) 8.51-8.47(3H,m), 7.53(2H,d,J=6.1Hz), 7.50(1H,d,J=6.1Hz), 7.20-7.18(2H,m), 7.10(1H,d,J=8.5Hz), 4.73(2H,s);HRMS(ESI-TOF)m/z:C₁₇H₁₅N₆O的[M+H]⁺计算值319.1302;实测值319.1297。

[0494] 5-(2-((萘-1-基甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(30d)



[0496] 按照方法F从13b和24a制备以上化合物(30d)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 10:90)纯化得到呈黄色固体的30d(21%);¹H NMR(DMSO-d₆,600MHz) 10.69(1H,s), 10.64(1H,s), 8.54(2H,s), 8.17(1H,d,J=8.5Hz), 7.94(1H,d,J=7.3Hz), 7.85(1H,t,J=6.1Hz), 7.81(1H,d,J=7.3Hz), 7.57-7.52(2H,m), 7.47-7.43(2H,m), 7.13(1H,d,J=6.1Hz), 7.08(1H,s), 6.95(1H,d,J=8.5Hz), 5.00(2H,d,J=7.3Hz);HRMS(ESI-TOF)m/z:C₂₂H₁₈N₅O的[M+H]⁺计算值368.1506;实测值368.1695。

[0497] 5-(2-((萘-2-基甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(30e)

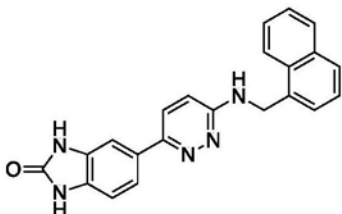


[0499] 按照方法F从13b和24b制备以上化合物(30e)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 2.5:97.5至5:95)纯化得到呈黄色固体的30e(13%);¹H NMR(DMSO-d₆,600MHz) 10.68(1H,

s), 10.63 (1H, s), 8.53 (2H, s), 7.91 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.86-7.84 (3H, m), 7.79 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.48-7.43 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.07 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 4.70 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 368.1506; 实测值 368.1486。

[0500] 5-(6-((萘-1-基甲基)氨基)哒嗪-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(31)

[0501]



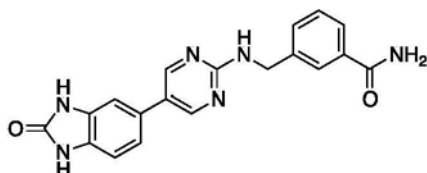
[0502] 向3c (40mg, 0.148mmol)、13b (42mg, 0.148mmol) 和Pd (dppf) Cl_2 (12mg, 0.015mmol) 在DMF (2mL) 和 H_2O (0.5mL) 中的溶液中添加 K_3PO_4 (94mg, 0.444mmol)。将混合物在90℃下于氮气下搅拌12小时。冷却至室温后,将混合物浓缩并通过硅胶柱色谱法($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 20:80)纯化得到呈深黄色固体的31 (10mg, 18%); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600MHz) 10.98 (1H, s), 10.95 (1H, s), 8.35-8.33 (1H, d), 8.14-8.13 (1H, d), 8.03-8.02 (1H, d), 7.99-7.97 (1H, d), 7.65-7.53 (7H, m), 7.11-7.09 (1H, d), 5.09 (2H, d,); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 368.1506; 实测值 368.1502。

[0503] 图5中示出了上文讨论的化合物29a-1、30a-e和31的合成方案。

[0504] 实施例9-制备(((5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺的一般程序-方法H

[0505] 3-(((5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺(32a)

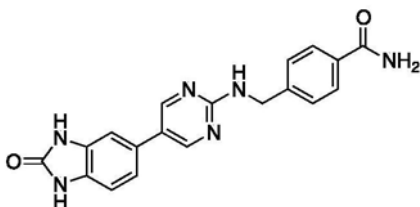
[0506]



[0507] 在0℃下向29f (4.2mg, 0.012mmol) 和 K_2CO_3 (0.5mg, 0.004mmol) 在无水DMF (0.2mL) 中的混合物添加50%过氧化氢(0.01mL)。在0℃至室温下搅拌反应物16小时。过滤反应物并真空去除溶剂。用醚和己烷洗涤粗产物得到呈浅黄色固体的32a (3.2mg, 74%); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600MHz) 10.69 (1H, s), 10.64 (1H, s), 8.52 (2H, s), 7.93 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.38-7.35 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.08 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_2$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 361.1408; 实测值 361.1404。

[0508] 4-(((5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺(32b)

[0509]

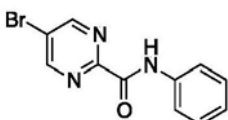


[0510] 按照方法H从29g制备以上化合物(32b)并得到呈黄色固体的32b(94%); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600MHz) 8.50 (2H, s), 7.89 (1H, s), 7.80-7.79 (3H, m), 7.36 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.28 (1H, s), 7.05-7.02 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.57 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_2$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值361.1408; 实测值361.1380。

[0511] 图6中示出了上文讨论的化合物32a-b的合成方案。

[0512] 5-溴-N-苯基嘧啶-2-甲酰胺(34)

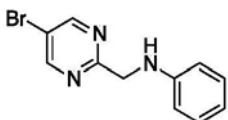
[0513]



[0514] 在氮气下向33(100.0mg, 0.49mmol)、HATU(225.0mg, 0.59mmol)和苯胺(0.045mL, 0.49mmol)在无水DMF(1mL)中的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(0.17mL, 0.98mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。加水淬灭后, 用EtOAc(2×15mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 50:50)纯化残留物得到呈黄色固体的34(92.2mg, 67%); ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) 9.77 (1H, s), 8.98 (2H, s), 7.78 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.41 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.19 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_9^{79}\text{BrN}_3\text{O}$ 和 $\text{C}_{11}\text{H}_9^{81}\text{BrN}_3\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值277.9924、279.9904; 实测值277.9920、279.9899。

[0515] N-((5-溴嘧啶-2-基)甲基)苯胺(36)

[0516]



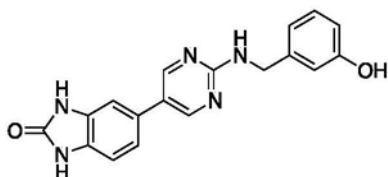
[0517] 在氮气下向35(130.0mg, 0.52mmol)和 K_2CO_3 (143.0mg, 1.03mmol)在无水乙腈(1mL)中的混合物添加苯胺(0.05mL, 0.52mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。加水淬灭后, 用EtOAc(2×15mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 20:80至30:70)纯化残留物得到呈黄色固体的36(81.3mg, 60%); ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) 8.78 (2H, s), 7.20 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6.76-6.71 (3H, m), 4.94 (1H, br), 4.54 (2H, s); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{79}\text{BrN}_3$ 和 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{81}\text{BrN}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值264.0131、266.0111; 实测值264.0117、266.0096。

[0518] 图7中示出了上文讨论的中间体化合物34和36的合成方案。

[0519] 实施例10-制备苯并咪唑酮基苄基杂环胺的一般程序-方法I

[0520] 5-(2-((3-羟基苄基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(37a)

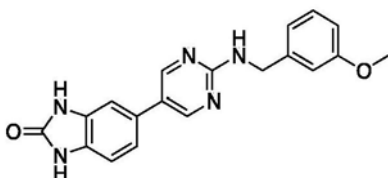
[0521]



[0522] 在氮气下向微波反应小瓶中13b (32.0mg, 0.12mmol)、22j (40.0mg, 0.12mmol) 和Pd(PPh₃)₄ (14.0mg, 0.01mmol) 的混合物中添加无水DMF (1mL), 添加无水乙腈 (1mL) 和1M Na₂CO₃ (0.24mL, 0.24mmol)。将反应混合物在微波条件下于160℃辐照15分钟。加水淬灭后, 用EtOAc (2×10mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (MeOH/CH₂Cl₂, 10:90至15:85) 纯化残留物得到呈褐色固体的37a (13.6mg, 33%); ¹H NMR (DMSO-d₆, 600MHz) 10.70 (1H, s), 10.64 (1H, s), 9.26 (1H, s), 8.51 (2H, s), 7.74 (1H, t, J=7.3Hz), 7.13 (1H, d, J=7.3Hz), 7.08-7.06 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=7.3Hz), 6.73-6.71 (2H, m), 6.58 (1H, d, J=7.3Hz), 4.45 (2H, d, J=6.1Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₆N₅O₂的[M+H]⁺计算值334.1299; 实测值334.1312。

[0523] 5-(2-((3-甲氧基苄基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (37b)

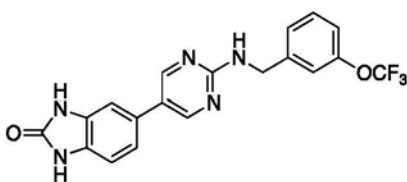
[0524]



[0525] 按照方法I从13b和22k制备以上化合物 (37b) 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95至10:90) 纯化得到呈黄色固体的37b (22%); ¹H NMR (DMSO-d₆, 600MHz) 10.70 (1H, s), 10.65 (1H, s), 8.52 (2H, s), 7.78 (1H, t, J=6.1Hz), 7.20 (1H, t, J=7.3Hz), 7.13 (1H, d, J=7.3Hz), 7.07 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=8.5Hz), 6.88 (2H, s), 6.77 (1H, d, J=8.5Hz), 4.50 (2H, d, J=7.3Hz), 3.71 (3H, s); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₉H₁₈N₅O₂的[M+H]⁺计算值348.1455; 实测值348.1694。

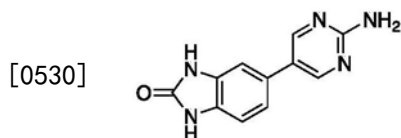
[0526] 5-(2-((3-三氟甲氧基)苄基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (37c)

[0527]



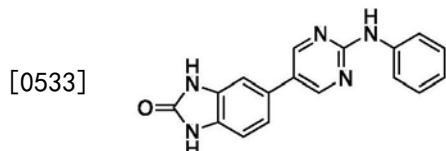
[0528] 按照方法I从13b和22l制备以上化合物 (37c) 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95) 纯化得到呈黄色固体的37c (32%); ¹H NMR (DMSO-d₆, 600MHz) 10.70 (1H, s), 10.65 (1H, s), 8.53 (2H, s), 7.87 (1H, t, J=7.3Hz), 7.44 (1H, t, J=8.5Hz), 7.35 (1H, d, J=7.3Hz), 7.28 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=7.3Hz), 7.13 (1H, d, J=7.3Hz), 7.08 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=7.3Hz), 4.57 (2H, d, J=4.9Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₉H₁₅F₃N₅O₂的[M+H]⁺计算值402.1172; 实测值402.1136。

[0529] 5-(2-氨基嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (38a)



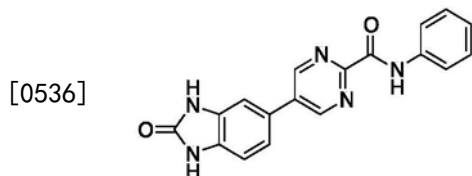
[0531] 按照方法I从13b和28c制备以上化合物(38a)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 10:90)纯化得到呈黄色固体的38a(17%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 10.71(1H, s), 10.66(1H, s), 8.46(2H, s), 7.13(1H, d, J=8.5Hz), 7.07(1H, s), 6.95(1H, d, J=7.3Hz), 6.67(2H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₁H₁₀N₅O的[M+H]⁺计算值228.0880; 实测值228.0888。

[0532] 5-(2-(苯基氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(38b)



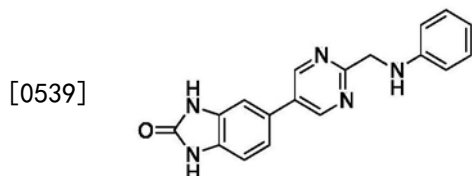
[0534] 按照方法I从13b和26制备以上化合物(38b)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95)纯化得到呈黄色固体的38b(35%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 10.77(1H, s), 10.71(1H, s), 9.71(1H, s), 8.74(2H, s), 7.78(2H, d, J=8.5Hz), 7.28(2H, t, J=8.5Hz), 7.24(1H, d, J=7.3Hz), 7.18(1H, s), 7.00(1H, d, J=8.5Hz), 6.94(1H, t, J=8.5Hz), 6.67(2H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₄N₅O的[M+H]⁺计算值304.1193; 实测值304.1169。

[0535] 5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-苯基嘧啶-2-甲酰胺(38c)



[0537] 按照方法I从13b和34制备以上化合物(38c)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 10:90至15:85)纯化得到呈黄色固体的38c(11%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 10.93(1H, s), 10.91(1H, s), 10.78(1H, s), 9.28(2H, s), 7.90(2H, d, J=8.5Hz), 7.48(1H, d, J=7.3Hz), 7.41(1H, s), 7.37(2H, t, J=7.3Hz), 7.14-7.10(2H, m); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₄N₅O₂的[M+H]⁺计算值332.1142; 实测值332.1129。

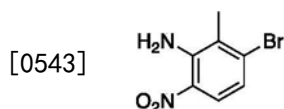
[0538] 5-(2-(苯基氨基)甲基嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(38d)



[0540] 按照方法I从13b和36制备以上化合物(38d)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 10:90)纯化得到呈黄色固体的38d(33%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 10.85(1H, s), 10.80(1H, s), 9.02(2H, s), 7.33(1H, d, J=8.5Hz), 7.27(1H, s), 7.05-7.03(3H, m), 6.64(2H, d, J=8.5Hz), 6.51(1H, t, J=7.3Hz), 6.25(1H, t, J=2.4Hz), 4.46(2H, d, J=6.1Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₆N₅O的[M+H]⁺计算值318.1349; 实测值318.1327。

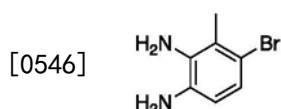
[0541] 图8中示出了上文讨论的化合物37a-c和38a-d的合成方案。

[0542] 3-溴-2-甲基-6-硝基苯胺(40)



[0544] 向39 (500mg, 3.29mmol) 在乙酸 (25mL) 中的溶液中添加NBS (585mg, 3.29mmol)。使反应混合物回流2小时。加水淬灭后, 用EtOAc (2×20mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 10:90至15:85) 纯化残留物得到呈橙色固体的40 (661.1mg, 87%) ; ¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) 7.41 (1H, d, J=8.5Hz) , 6.56 (1H, d, J=8.5Hz) , 4.77 (2H, br) , 2.44 (3H, s) ; HRMS (ESI-TOF) m/z: C₇H₈⁷⁹BrN₂O₂和C₇H₈⁸¹BrN₂O₂的 [M+H]⁺计算值230.9764、232.9744; 实测值230.9727、232.9710。

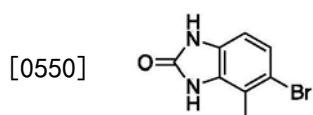
[0545] 4-溴-3-甲基苯-1,2-二胺 (41a)



[0547] 向40 (600mg, 2.60mmol) 、铁 (725mg, 13.0mmol) 和氯化铵 (736mg, 13.8mmol) 的混合物中添加乙醇 (20mL) 和水 (4mL) 。使反应混合物回流3小时。冷却后, 将反应物通过硅藻土垫过滤并真空去除溶剂。添加EtOAc和水。用EtOAc (2×20mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 50:50) 纯化残留物得到呈褐色油状物的41a (449.2mg, 86%) ; ¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) 6.90 (1H, d, J=8.5Hz) , 6.50 (1H, d, J=8.5Hz) , 3.54 (2H, br) , 3.29 (2H, br) , 2.30 (3H, s) ; HRMS (ESI-TOF) m/z: C₇H₁₀⁷⁹BrN₂和C₇H₁₀⁸¹BrN₂的 [M+H]⁺计算值201.0022、203.0002; 实测值201.0112、203.009。

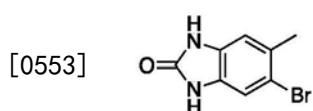
[0548] 实施例11-制备苯并咪唑酮的一般程序-方法J

[0549] 5-溴-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (42a)



[0551] 向41a (200mg, 1.00mmol) 在无水二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中添加三乙胺 (0.36mL, 2.59mmol) 。用氮气吹扫反应物并在冰浴中搅拌。在0℃于氮气下添加三光气 (148mg, 0.497mmol) 。将反应混合物在0℃下搅拌40分钟。添加饱和碳酸氢钠淬灭后, 用EtOAc (2×15mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。用己烷和醚洗涤粗产物得到呈淡褐色固体的42a (168.2mg, 74%) ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 600MHz) 10.93 (1H, s) , 10.74 (1H, s) , 7.12 (1H, d, J=8.5Hz) , 6.70 (1H, d, J=8.5Hz) , 2.28 (3H, s) ; HRMS (ESI-TOF) m/z: C₈H₈⁷⁹BrN₂O和C₈H₈⁸¹BrN₂O的 [M+H]⁺计算值226.9815、228.9715; 实测值226.9801、228.9781。

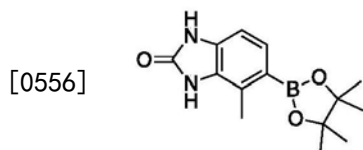
[0552] 5-溴-6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (42b)



[0554] 按照方法J从41b制备以上化合物 (42b) 得到呈淡褐色固体的42b (76%) ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 600MHz) 10.86 (1H, s) , 10.70 (1H, s) , 10.63 (1H, s) , 7.05 (1H, s) , 6.89 (1H, s) , 2.28 (3H, s) ; HRMS (ESI-TOF) m/z: C₈H₈⁷⁹BrN₂O和C₈H₈⁸¹BrN₂O的 [M+H]⁺计算值226.9815、

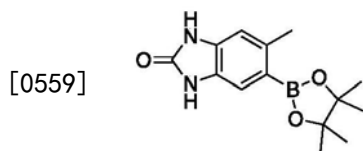
228.9715; 实测值226.9911、228.9890。

[0555] 4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(43a)



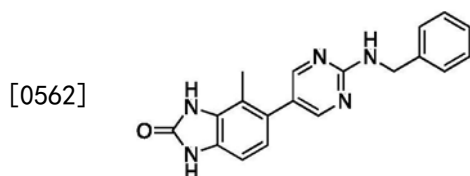
[0557] 按照方法D从42a制备以上化合物(43a)。将1,4-二噁烷和DMF(4:1)的混合物用作溶剂并在80℃下搅拌该混合物67小时。通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 2.5:97.5至5:95)纯化反应物得到呈淡褐色固体的43a(36%)；¹H NMR(CDCl₃, 600MHz) 10.42(1H, s), 10.34(1H, s), 7.60(1H, d, J=7.3Hz), 6.99(1H, d, J=8.5Hz), 2.64(3H, s), 1.36(12H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₄H₂₀BN₂O₃的[M+H]⁺计算值275.1561; 实测值275.1570。

[0558] 5-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(43b)



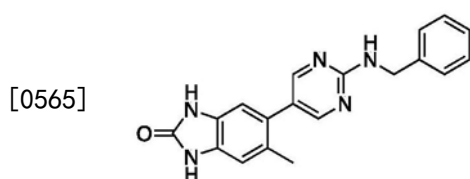
[0560] 按照方法D从42b制备以上化合物(43b)。将1,4-二噁烷和DMF(4:1)的混合物用作溶剂并在80℃下搅拌该混合物67小时。通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 2.5:97.5至5:95)纯化反应物得到呈褐色固体的43b(30%)；¹H NMR(CDCl₃, 600MHz) 9.80(1H, s), 9.17(1H, s), 7.51(1H, s), 6.90(1H, s), 2.55(3H, s), 1.33(12H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₄H₂₀BN₂O₃的[M+H]⁺计算值275.1561; 实测值275.1572。

[0561] 5-(2-(苄基氨基)嘧啶-5-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(44a)



[0563] 按照方法I从43a和6a制备以上化合物(44a)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95)纯化得到呈浅黄色固体的44a(34%)；¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 10.75(1H, s), 10.62(1H, s), 8.24(2H, s), 7.78(1H, t, J=4.9Hz), 7.33-7.29(4H, m), 7.21(1H, t, J=7.3Hz), 6.79(2H, q, J=7.3Hz), 4.53(2H, d, J=6.1Hz), 2.17(3H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₉H₁₈N₅O的[M+H]⁺计算值332.1506; 实测值332.1496。

[0564] 5-(2-(苄基氨基)嘧啶-5-基)-6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(44b)



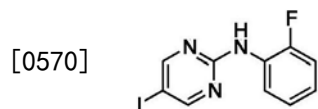
[0566] 按照方法I从43b和6a制备以上化合物(44b)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95至10:90)纯化得到呈浅灰色固体的44b(29%)；¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 10.56-10.54

(2H,m), 8.24 (2H,s), 7.78 (1H,s), 7.32-7.21 (5H,m), 6.82 (1H,s), 6.69 (1H,s), 4.53 (2H,s), 2.18 (3H,s); HRMS (ESI-TOF) m/z : $C_{19}H_{18}N_5O$ 的 $[M+H]^+$ 计算值 332.1506; 实测值 332.1501。

[0567] 图9中示出了上文讨论的化合物44a-b的合成方案。

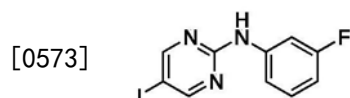
[0568] 实施例12-制备2-苯基-5-嘧啶-2-胺的一般程序-方法K

[0569] N-(2-氟苯基)-5-碘嘧啶-2-胺 (47a)



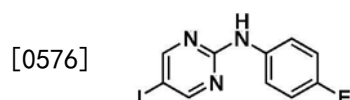
[0571] 向2-氯-5-碘嘧啶45 (100.0mg, 0.42mmol) 和2-氟苯胺46a (69.3mg, 0.62mmol) 在1,4-二噁烷 (2mL) 中的混合物添加乙酸 (0.4mL)。将反应物在110℃下搅拌24小时。加水淬灭后,用EtOAc (2×10mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 10:90) 纯化残留物得到呈白色固体的47a (42.4mg, 32%); ^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) 8.57 (2H,s), 8.35 (1H,t, $J=8.6$ Hz), 7.30 (1H,br), 7.16-7.09 (2H,m), 7.02-6.98 (1H,m); HRMS (ESI-TOF) m/z : $C_{10}H_8FIN_3$ 的 $[M+H]^+$ 计算值 315.9742; 实测值 315.9747。

[0572] N-(3-氟苯基)-5-碘嘧啶-2-胺 (47b)



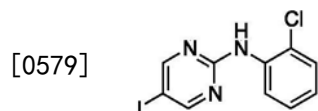
[0574] 按照方法K从45和46b制备以上化合物 (47b) 并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 20:80) 纯化得到呈浅黄色固体的47b (93%); ^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) 8.56 (2H,s), 7.64 (1H,dt, $J=11.7, 2.5$ Hz), 7.29-7.24 (1H,m), 7.16-7.14 (2H,m), 6.75 (1H,td, $J=8.1, 1.5$ Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z : $C_{10}H_8FIN_3$ 的 $[M+H]^+$ 计算值 315.9742; 实测值 315.9762。

[0575] N-(4-氟苯基)-5-碘嘧啶-2-胺 (47c)



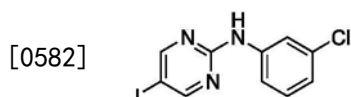
[0577] 按照方法K从45和46c制备以上化合物 (47c) 并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 20:80) 纯化得到呈浅黄色固体的47c (86%); ^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) 8.51 (2H,s), 7.51-7.48 (2H,m), 7.18 (1H,br), 7.04 (2H,t, $J=8.1$ Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z : $C_{10}H_8FIN_3$ 的 $[M+H]^+$ 计算值 315.9742; 实测值 315.9756。

[0578] N-(2-氯苯基)-5-碘嘧啶-2-胺 (47d)



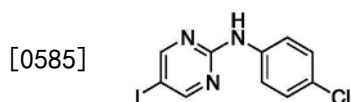
[0580] 按照方法K从45和46d制备以上化合物 (47d) 并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 5:95) 纯化得到呈淡紫色固体的47d (11%); ^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) 8.57 (2H,s), 8.42 (1H,d, $J=8.1$ Hz), 7.60 (1H,br), 7.40 (1H,d, $J=7.6$ Hz), 7.29 (1H,t, $J=8.4$ Hz), 6.99 (1H,t, $J=7.1$ Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z : $C_{10}H_8ClIN_3$ 的 $[M+H]^+$ 计算值 331.9446; 实测值 331.9439。

[0581] N-(3-氯苯基)-5-碘嘧啶-2-胺 (47e)



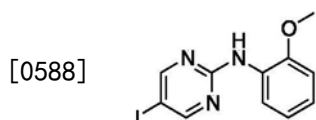
[0583] 按照方法K从45和46e制备以上化合物(47e)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 10:90)纯化得到呈黄色固体的47e(85%); ^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) 8.56(2H, s), 7.78(1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.24(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.11(1H, br), 7.03(1H, d, $J=7.1\text{Hz}$); HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClIN}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值331.9446; 实测值331.9448。

[0584] N-(4-氯苯基)-5-碘嘧啶-2-胺(47f)



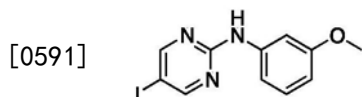
[0586] 按照方法K从45和46f制备以上化合物(47f)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 20:80至40:60)纯化得到呈淡褐色固体的47f(86%); ^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) 8.53(2H, s), 7.52(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.30(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.10(1H, br); HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClIN}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值331.9446; 实测值331.9455。

[0587] 5-碘-N-(2-甲氧基苯基)嘧啶-2-胺(47g)



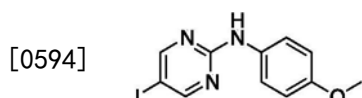
[0589] 按照方法K从45和46g制备以上化合物(47g)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 5:95)纯化得到呈白色固体的47g(60%); ^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) 8.54(2H, s), 8.39-8.37(1H, m), 7.76(1H, br), 7.06-6.99(2H, m), 6.91-6.89(1H, m), 3.90(3H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{IN}_3\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值327.9942; 实测值328.0039。

[0590] 5-碘-N-(3-甲氧基苯基)嘧啶-2-胺(47h)



[0592] 按照方法K从45和46h制备以上化合物(47h)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 15:85)纯化得到呈白色固体的47h(77%); ^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) 8.53(2H, s), 7.34(1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.24(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.16(1H, br), 7.05(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.62(1H, dd, $J=8.1, 2.5\text{Hz}$), 3.83(3H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{IN}_3\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值327.9942; 实测值327.9940。

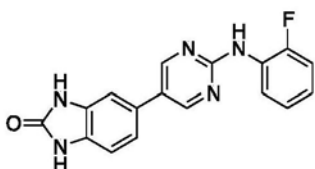
[0593] 5-碘-N-(4-甲氧基苯基)嘧啶-2-胺(47i)



[0595] 按照方法K从45和46h制备以上化合物(47i)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 15:85)纯化得到呈浅黄色固体的47h(65%); ^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) 8.47(2H, s), 7.42(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.98(1H, br), 6.90(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 3.81(3H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{IN}_3\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值327.9942; 实测值328.0026。

[0596] 5-(2-((2-氟苯基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(48a)

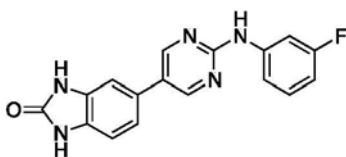
[0597]



[0598] 按照方法I从13b和47a制备以上化合物(48a)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95至10:90)纯化得到呈褐色固体的48a(26%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) 10.72(1H, s), 10.66(1H, s), 9.12(1H, s), 8.67(2H, s), 7.77(1H, t, J=8.1Hz), 7.23-7.13(5H, m), 6.99(1H, d, J=8.1Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₃FN₅O的[M+H]⁺计算值322.1099; 实测值322.1085。

[0599] 5-(2-((3-氟苯基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(48b)

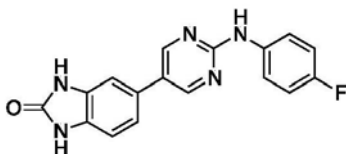
[0600]



[0601] 按照方法I从13b和47b制备以上化合物(48b)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95至10:90)纯化得到呈黄色固体的48b(32%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) 10.75(1H, s), 10.68(1H, s), 9.94(1H, s), 8.78(2H, s), 7.85(1H, d, J=13.2Hz), 7.50(1H, d, J=8.6Hz), 7.30(1H, q, J=7.6Hz), 7.25(1H, d, J=8.1Hz), 7.19(1H, s), 7.00(1H, d, J=8.1Hz), 6.74(1H, td, J=8.1, 2.0Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₃FN₅O的[M+H]⁺计算值322.1099; 实测值322.1075。

[0602] 5-(2-((4-氟苯基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(48c)

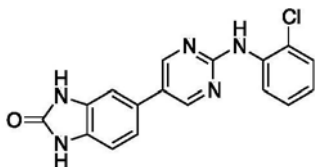
[0603]



[0604] 按照方法I从13b和47c制备以上化合物(48c)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95至10:90)纯化得到呈黄色固体的48c(23%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) 10.73(1H, s), 10.67(1H, s), 9.71(1H, s), 8.72(2H, s), 7.79-7.76(2H, m), 7.22(1H, d, J=7.6Hz), 7.17(1H, s), 7.13(2H, t, J=9.2Hz), 7.00(1H, d, J=8.1Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₃FN₅O的[M+H]⁺计算值322.1099; 实测值322.1103。

[0605] 5-(2-((2-氯苯基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(48d)

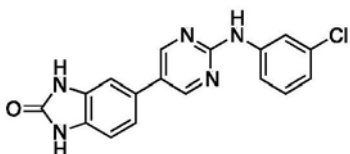
[0606]



[0607] 按照方法I从13b和47d制备以上化合物(48d)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95)纯化得到呈淡褐色固体的48d(39%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) 10.72(1H, s), 10.67(1H, s), 8.81(1H, s), 8.68(2H, s), 7.87(1H, d, J=5.6Hz), 7.49(1H, d, J=6.1Hz), 7.34(1H, s), 7.21-7.15(3H, m), 6.99(1H, d, J=5.1Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₃ClN₅O的[M+H]⁺计算值338.0804; 实测值338.0761。

[0608] 5-(2-((3-氯苯基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(48e)

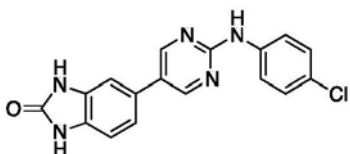
[0609]



[0610] 按照方法I从13b和47e制备以上化合物(48e)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95)纯化得到呈黄色固体的48e(27%);¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) 10.75(1H, s), 10.68(1H, s), 9.92(1H, s), 8.79(2H, s), 8.05(1H, s), 7.67(1H, d, J=8.1Hz), 7.31(1H, t, J=8.1Hz), 7.25(1H, d, J=8.6Hz), 7.20(1H, s), 7.00(1H, d, J=7.1Hz), 6.97(1H, d, 7.6Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₃ClN₅O的[M+H]⁺计算值338.0804;实测值338.0797。

[0611] 5-(2-((4-氯苯基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(48f)

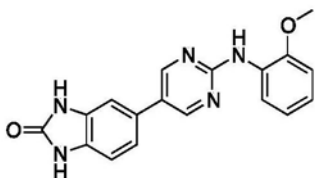
[0612]



[0613] 按照方法I从13b和47f制备以上化合物(48f)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95至10:90)纯化得到呈黄色固体的48f(27%);¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) 10.74(1H, s), 10.68(1H, s), 9.85(1H, s), 8.75(2H, s), 7.83(2H, d, J=9.2Hz), 7.33(2H, d, J=8.6Hz), 7.24(1H, dd, J=7.6, 1.5Hz), 7.18(1H, d, J=1.0Hz), 7.00(1H, d, J=7.6Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₇H₁₃ClN₅O的[M+H]⁺计算值338.0804;实测值338.0808。

[0614] 5-(2-((2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(48g)

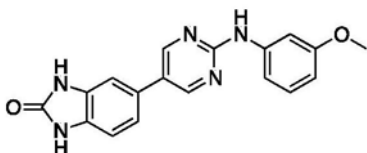
[0615]



[0616] 按照方法I从13b和47g制备以上化合物(48g)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95)纯化得到呈黄色固体的48g(28%);¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) 10.72(1H, s), 10.67(1H, s), 8.71(2H, s), 8.17(1H, d, J=8.6Hz), 8.13(1H, s), 7.22(1H, d, J=7.6Hz), 7.16(1H, s), 7.06-6.99(3H, m), 6.95(1H, t, J=8.6Hz), 3.86(3H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₆N₅O₂的[M+H]⁺计算值334.1299;实测值334.1316。

[0617] 5-(2-((3-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(48h)

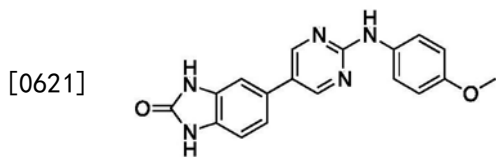
[0618]



[0619] 按照方法I从13b和47h制备以上化合物(48h)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95至10:90)纯化得到呈黄色固体的48h(31%);¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) 10.73(1H, s), 10.67(1H, s), 9.66(1H, s), 8.74(2H, s), 7.51(1H, t, J=2.0Hz), 7.35(1H, d, J=9.7Hz), 7.23(1H, dd, J=7.9, 2.0Hz), 7.19-7.16(2H, m), 7.00(1H, d, J=7.6Hz), 6.53(1H, dd, J=8.1, 2.5Hz), 3.74(3H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₆N₅O₂的[M+H]⁺计算值334.1299;实测值

334.1297。

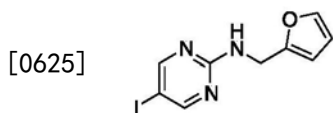
[0620] 5-(2-((4-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(48i)



[0622] 按照方法I从13b和47i制备以上化合物(48i)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95至10:90)纯化得到呈褐色固体的48i(28%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) 10.71(1H, s), 10.65(1H, s), 9.46(1H, s), 8.67(2H, s), 7.64(2H, d, J=8.6Hz), 7.20(1H, d, J=8.1Hz), 7.15(1H, s), 6.99(1H, d, J=7.6Hz), 6.88(2H, d, J=8.6Hz), 3.72(3H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₈H₁₆N₅O₂的[M+H]⁺计算值334.1299;实测值334.1393。

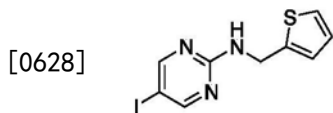
[0623] 图10中示出了上文讨论的化合物48a-i的合成方案。

[0624] N-(呋喃-2-基甲基)-5-碘嘧啶-2-胺(50a)



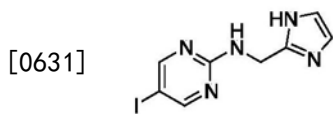
[0626] 按照方法B从4a和49a制备以上化合物(50a)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 20:80)纯化得到呈白色固体的50a(66%); ¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) 8.40(2H, s), 7.36(1H, s), 6.32(1H, s), 6.24(1H, s), 5.54(1H, br), 4.58(2H, d, J=6.1Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₉H₉IN₃O的[M+H]⁺计算值301.9785;实测值301.9799

[0627] 5-碘-N-(噻吩-2-基甲基)嘧啶-2-胺(50b)



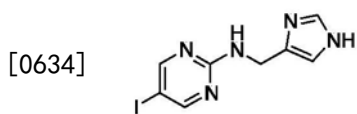
[0629] 按照方法B从4a和49b制备以上化合物(50b)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 20:80)纯化得到呈浅黄色固体的50b(80%); ¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) 8.42(2H, s), 7.21(1H, d, J=4.1Hz), 7.01(1H, d, J=3.0Hz), 6.95(1H, dd, J=4.8, 3.0Hz), 5.46(1H, br), 4.76(2H, d, J=5.6Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₉H₉IN₃S的[M+H]⁺计算值317.9557;实测值317.9669

[0630] N-((1H-咪唑-2-基)甲基)-5-碘嘧啶-2-胺(50c)



[0632] 按照方法B从4a和49c制备以上化合物(50c)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95至10:90)纯化得到呈黄色固体的50c(66%); ¹H NMR(CD₃OD, 500MHz) 8.43(2H, s), 6.94(2H, s), 4.58(2H, s), 4.54(1H, br); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₈H₉IN₅的[M+H]⁺计算值301.9898;实测值301.9889

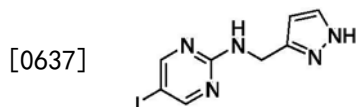
[0633] N-((1H-咪唑-4-基)甲基)-5-碘嘧啶-2-胺(50d)



[0635] 按照方法B从4a和49d制备以上化合物(50d)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂,

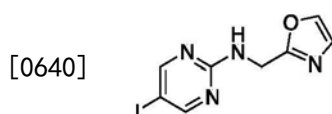
10:90至15:85) 纯化得到呈浅黄色固体的50d (82%) ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) 11.79 (1H, br) , 8.40 (2H, s) , 7.54-7.51 (2H, m) , 6.84 (1H, s) , 4.34 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_8\text{H}_9\text{IN}_5$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值301.9898; 实测值301.9888

[0636] N-((1H-吡唑-3-基)甲基)-5-碘嘧啶-2-胺 (50e)



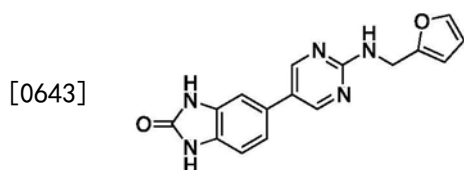
[0638] 按照方法B从4a和49e制备以上化合物 (50e) 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/ CH_2Cl_2 , 5:95) 纯化得到呈白色固体的50e (71%) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) 8.43 (2H, s) , 7.51 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) , 6.25 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) , 5.73 (1H, br) , 4.62 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_8\text{H}_9\text{IN}_5$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值301.9898; 实测值301.9920

[0639] 5-碘-N-(噁唑-2-基甲基)嘧啶-2-胺 (50f)



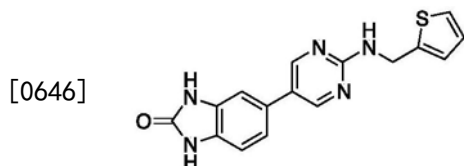
[0641] 按照方法B从4a和49f制备以上化合物 (50f) 并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 50:50至80:20) 纯化得到呈白色固体的50f (80%) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) 8.43 (2H, s) , 7.61 (1H, s) , 7.07 (1H, s) , 5.72 (1H, br) , 4.73 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_8\text{H}_8\text{IN}_4\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值302.9738; 实测值302.9808。

[0642] 5-(2-((呋喃-2-基甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (51a)



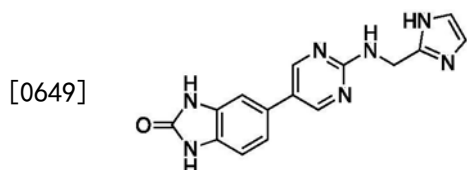
[0644] 按照方法I从13b和50a制备以上化合物 (51a) 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/ CH_2Cl_2 , 5:95) 纯化得到呈黄色固体的51a (22%) ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600MHz) 10.66 (1H, s) , 10.62 (1H, s) , 8.54 (2H, s) , 7.62 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$) , 7.53 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$) , 7.13 (1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{Hz}$) , 7.08 (1H, s) , 6.96 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$) , 6.35 (1H, dd, $J=3.0, 1.5\text{Hz}$) , 6.21 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$) , 4.51 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_2$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值308.1142; 实测值308.1149。

[0645] 5-(2-((噻吩-2-基甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (51b)



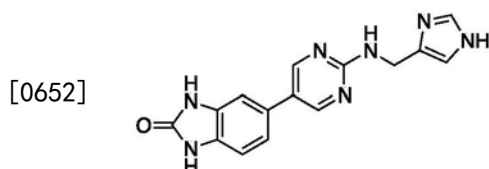
[0647] 按照方法I从13b和50b制备以上化合物 (51b) 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/ CH_2Cl_2 , 5:95) 纯化得到呈黄色固体的51b (29%) ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600MHz) 10.67 (1H, s) , 10.62 (1H, s) , 8.55 (2H, s) , 7.79 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$) , 7.32 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$) , 7.14 (1H, dd, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$) , 7.09 (1H, s) , 6.99 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$) , 6.97-6.93 (2H, m) , 4.68 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{OS}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值324.0914; 实测值324.0910。

[0648] 5-(2-(((1H-咪唑-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(51c)



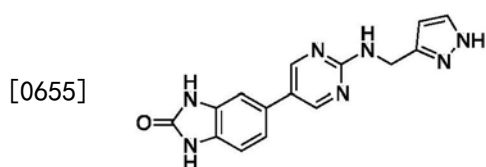
[0650] 按照方法I从13b和50c制备以上化合物(51c)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 10:90至20:80)纯化得到呈灰色固体的51c(34%);¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 11.67(1H, br), 10.67(1H, s), 10.62(1H, s), 8.54(2H, s), 7.47(1H, t, J=5.6Hz), 7.14(1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 7.08(1H, s), 6.97-6.96(2H, m), 6.77(1H, br), 4.52(2H, d, J=6.1Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₅H₁₄N₇O的[M+H]⁺计算值308.1254;实测值308.1248。

[0651] 5-(2-(((1H-咪唑-4-基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(51d)



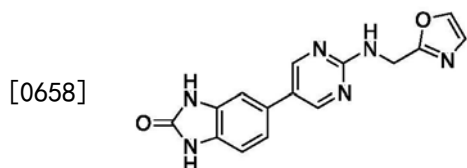
[0653] 按照方法I从13b和50d制备以上化合物(51d)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 10:90至20:80)纯化得到呈褐色固体的51d(7%);¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 10.66(1H, s), 10.62(1H, s), 8.53(2H, s), 8.39(1H, s), 7.52(1H, s), 7.31(1H, br), 7.14(1H, dd, J=7.4, 1.5Hz), 7.08(1H, s), 6.96(1H, d, J=8.1Hz), 6.87(1H, br), 4.43(2H, d, J=5.6Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₅H₁₄N₇O的[M+H]⁺计算值308.1254;实测值308.1251。

[0654] 5-(2-(((1H-吡唑-3-基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(51e)



[0656] 按照方法I从13b和50e制备以上化合物(51e)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95)纯化得到呈淡褐色固体的51e(10%);¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz) 10.67(1H, s), 10.62(1H, s), 8.53(2H, s), 7.59(1H, br), 7.44(1H, br), 7.14(1H, dd, J=7.9, 1.5Hz), 7.08(1H, s), 6.96(1H, d, J=8.1Hz), 6.14(1H, br), 4.51(2H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₅H₁₄N₇O的[M+H]⁺计算值308.1254;实测值308.1359。

[0657] 5-(2-((噁唑-2-基甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(51f)



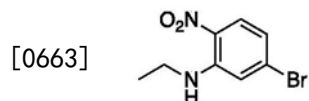
[0659] 按照方法I从13b和50f制备以上化合物(51f)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂,

5:95至10:90)纯化得到呈淡紫色固体的51f (15%) ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) 10.67 (1H, s) , 10.62 (1H, s) , 8.54 (2H, s) , 7.99 (1H, s) , 7.78 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$) , 7.11 (1H, s) , 7.08 (1H, s) , 6.96 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$) , 4.62 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_2$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值309.1095; 实测值309.1190。

[0660] 图11中示出了上文讨论的化合物51a-f的合成方案。

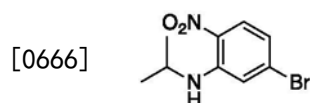
[0661] 实施例13-制备5-溴-2-硝基苯胺的一般程序-方法L

[0662] 5-溴-N-乙基-2-硝基苯胺 (53a)



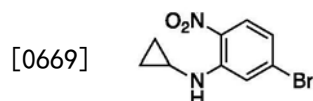
[0664] 向4-溴-2-氟-1-硝基苯 (52) (500mg, 2.27mmol) 和碳酸钾 (628mg, 4.55mmol) 在无水DMF (5mL) 中的溶液中添加在THF中的2M乙胺 (2.3mL, 4.55mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌22小时。用水 (10mL) 淬灭后, 用EtOAc (2×30mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 5:95至10:90) 纯化残留物得到呈黄色固体的53a (520.0mg, 93%) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) 8.03 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$) , 7.97 (1H, br) , 7.01 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$) , 6.75 (1H, dd, $J=9.2, 1.5\text{Hz}$) , 3.36-3.30 (2H, m) , 1.38 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_8\text{H}_{10}^{79}\text{Br N}_2\text{O}_2$ 和 $\text{C}_8\text{H}_{10}^{81}\text{Br N}_2\text{O}_2$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值244.9921、246.9900; 实测值244.9920、246.9898。

[0665] 5-溴-N-异丙基-2-硝基苯胺 (53b)



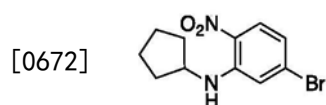
[0667] 按照方法L从52和异丙胺制备以上化合物 (53b) 并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 5:95至10:90) 纯化得到呈橙色固体的53b (99%) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) 8.03-8.00 (2H, m) , 7.02 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$) , 6.72 (1H, dd, $J=8.9, 2.0\text{Hz}$) , 3.84-3.74 (1H, m) , 1.34 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_9\text{H}_{12}^{79}\text{Br N}_2\text{O}_2$ 和 $\text{C}_9\text{H}_{12}^{81}\text{Br N}_2\text{O}_2$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值259.0077、261.0057; 实测值259.0077、261.0059。

[0668] 5-溴-N-环丙基-2-硝基苯胺 (53c)



[0670] 按照方法L从52和环丙胺制备以上化合物 (53c) 并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 5:95至10:90) 纯化得到呈黄色固体的53c (99%) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) 8.07 (1H, br) , 8.01 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$) , 7.48 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) , 6.81 (1H, dd, $J=9.2, 2.0\text{Hz}$) , 2.58-2.55 (1H, m) , 0.97-0.93 (2H, m) , 0.69-0.66 (2H, m) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_9\text{H}_{10}^{79}\text{Br N}_2\text{O}_2$ 和 $\text{C}_9\text{H}_{10}^{81}\text{Br N}_2\text{O}_2$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值256.9921、258.9900; 实测值256.9917、258.9902。

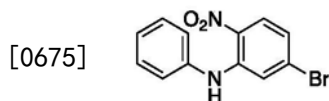
[0671] 5-溴-N-环戊基-2-硝基苯胺 (53d)



[0673] 按照方法L从52和环戊胺制备以上化合物 (53d) 并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己

烷,5:95至10:90)纯化得到呈黄色固体的53d (97%) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) 8.11 (1H, br) , 8.02 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$) , 7.05 (1H, s) , 6.73 (1H, dd, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$) , 3.94-3.89 (1H, m) , 2.14-2.09 (2H, m) , 1.83-1.78 (2H, m) , 1.73-1.66 (2H, m) , 1.65-1.61 (2H, m) 。

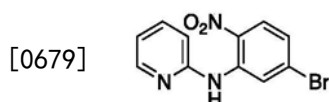
[0674] 5-溴-2-硝基-N-苯基苯胺 (53e)



[0676] 按照方法L从52和苯胺制备以上化合物 (53e) 。将反应物在80℃下搅拌16小时并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 5:95至10:90) 纯化得到呈橙色固体的57e (70%) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) 9.51 (1H, br) , 8.07 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$) , 7.46 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.33-7.27 (4H, m) , 6.88 (1H, dd, $J=8.9, 2.0\text{Hz}$) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{12}\text{H}_{10}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_2$ 和 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_2$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值292.9921、294.9900; 实测值292.9924、294.9898

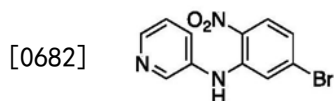
[0677] 实施例14-制备5-溴-2-硝基苯胺的一般程序-方法M

[0678] N-(5-溴-2-硝基苯基)吡啶-2-胺 (57f)



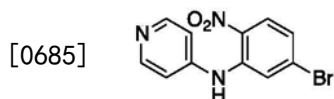
[0680] 在0℃下向吡啶-2-胺 (257.0mg, 2.73mmol) 在无水THF (5mL) 中的溶液中添加叔丁醇钾 (408mg, 3.64mmol) 。用氮气吹扫所得混合物并在0℃下搅拌1小时。添加4-溴-2-氟-1-硝基苯 (52) (400mg, 1.82mmol) , 然后将反应物在0℃下搅拌1小时。用水 (10mL) 淬灭后, 用 EtOAc (2×30mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 5:95至10:90) 纯化残留物得到呈橙色固体的53f (418.3mg, 78%) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) 10.28 (1H, br) , 9.19 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) , 8.40 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$) , 8.10 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$) , 7.67 (1H, td, $J=8.9, 2.0\text{Hz}$) , 7.07 (1H, dd, $J=8.9, 2.0\text{Hz}$) , 7.01 (1H, dd, $J=7.1, 5.1\text{Hz}$) , 6.95 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_9^{79}\text{BrN}_3\text{O}_2$ 和 $\text{C}_{11}\text{H}_9^{81}\text{BrN}_3\text{O}_2$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值293.9873、295.9853; 实测值293.9863、295.9883。

[0681] N-(5-溴-2-硝基苯基)吡啶-3-胺 (53g)



[0683] 按照方法M从52和吡啶-3-胺制备以上化合物 (53g) 并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 40:60) 纯化得到呈橙色固体的53g (63%) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) 9.44 (1H, br) , 8.62 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$) , 8.55 (1H, dd, $J=4.8, 1.5\text{Hz}$) , 8.10 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$) , 7.63 (1H, dd, $J=8.1, 2.0\text{Hz}$) , 7.41 (1H, dd, $J=8.4, 4.6\text{Hz}$) , 6.97 (1H, dd, $J=9.2, 2.0\text{Hz}$) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_9^{79}\text{BrN}_3\text{O}_2$ 和 $\text{C}_{11}\text{H}_9^{81}\text{BrN}_3\text{O}_2$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值293.9873、295.9853; 实测值293.9889、295.9868。

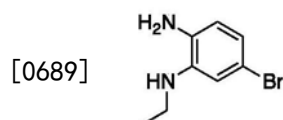
[0684] N-(5-溴-2-硝基苯基)吡啶-4-胺 (53h)



[0686] 按照方法M从52和吡啶-4-胺制备以上化合物(53h)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/ CH_2Cl_2 , 5:95)纯化得到呈褐色固体的53h(60%); ^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) 9.37(1H, br), 8.57(2H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.09(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.14(2H, dd, $J=4.6$, 1.5Hz), 7.10(1H, dd, $J=8.9$, 1.5Hz); HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_9^{79}\text{BrN}_3\text{O}_2$ 和 $\text{C}_{11}\text{H}_9^{81}\text{BrN}_3\text{O}_2$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值293.9873、295.9853; 实测值293.9853、295.9832。

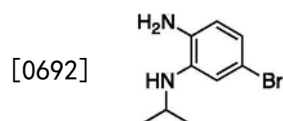
[0687] 实施例15-制备5-溴- N^1 -烷基苯-1,2-二胺的一般程序-方法N

[0688] 5-溴- N^1 -乙苯-1,2-二胺(54a)



[0690] 向53a(438mg, 1.79mmol)在乙醇(10mL)和水(2mL)中的溶液中添加氯化铵(507mg, 9.47mmol)和铁(499mg, 8.94mmol)。使所得混合物回流24小时。通过硅藻土垫过滤反应物并减压去除溶剂。用EtOAc(2×40mL)和水(15mL)萃取粗产物。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 15:85至20:80)纯化残留物得到呈褐色液体的54a(343.1mg, 89%); ^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) 6.76-6.73(2H, m), 6.57(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 3.27(3H, br), 3.12(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 1.30(1H, t, $J=7.1\text{Hz}$); HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_8\text{H}_{12}^{79}\text{BrN}_2$ 和 $\text{C}_8\text{H}_{12}^{81}\text{BrN}_2$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值215.0179、217.0158; 实测值215.0232、217.0207。

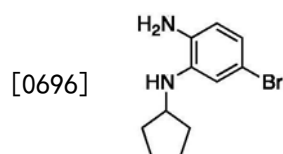
[0691] 5-溴- N^1 -异丙苯-1,2-二胺(54b)



[0693] 按照方法N从53b制备以上化合物(54b)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 30:70)纯化得到呈淡褐色固体的54b(90%); ^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) 6.74-6.72(2H, m), 6.56(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 3.59-3.52(1H, m), 3.27(3H, br), 1.23(6H, d, $J=6.1\text{Hz}$); HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_9\text{H}_{14}^{79}\text{BrN}_2$ 和 $\text{C}_9\text{H}_{14}^{81}\text{BrN}_2$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值229.0355、231.0315; 实测值229.0472、231.0448

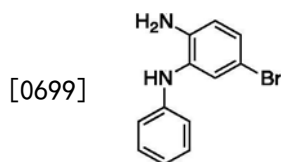
[0694] 实施例16-制备5-溴- N^1 -烷基苯-1,2-二胺的一般程序-方法O

[0695] 5-溴- N^1 -环戊基苯-1,2-二胺(54d)



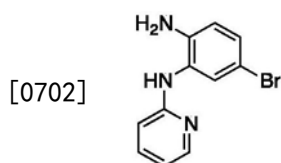
[0697] 向53c(174mg, 0.61mmol)在乙醇(10mL)和水(6mL)中的溶液中添加连二亚硫酸钠(850mg, 4.88mmol)。使所得混合物处于室温下4小时。通过硅藻土垫过滤反应物并减压去除溶剂。用EtOAc(2×40mL)和水(15mL)萃取粗产物。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 15:85)纯化残留物得到呈褐色液体的54d(106.5mg, 68%); ^1H NMR(CDCl_3 , 600MHz) 6.75-6.73(2H, m), 6.56(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 3.73(1H, quin, $J=6.1\text{Hz}$), 3.27(3H, br), 2.06-2.03(2H, m), 1.75-1.71(2H, m), 1.67-1.62(2H, m), 1.52-1.47(2H, m); HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_{16}^{79}\text{BrN}_2$ 和 $\text{C}_{11}\text{H}_{16}^{81}\text{BrN}_2$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值255.0492、257.0471; 实测值255.0546、257.0525。

[0698] 5-溴-N¹-苯基苯-1,2-二胺 (54e)



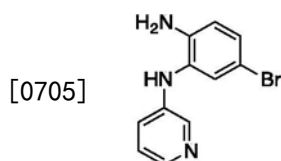
[0700] 按照方法N从53e制备以上化合物 (54e) 并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 20:80至30:70) 纯化得到呈淡紫色固体的54e (88%) ; ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) 7.26-7.22 (3H, m) , 7.08 (1H, dd, J=8.4, 2.5Hz) , 6.88 (1H, t, J=7.1Hz) , 6.78 (2H, d, J=7.6Hz) , 6.68 (1H, d, J=8.1Hz) , 5.16 (1H, br) , 3.73 (2H, br) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : C₁₂H₁₂⁷⁹BrN₂和C₁₂H₁₂⁸¹BrN₂的 [M+H]⁺计算值263.0179、265.0158; 实测值263.0329、265.0306。

[0701] 5-溴-N¹-(吡啶-2-基) 苯-1,2-二胺 (54f)



[0703] 按照方法O从53f制备以上化合物 (54f) 并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 20:80至40:60) 纯化得到呈褐色液体的54f (45%) ; ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) 8.17 (1H, d, J=5.1Hz) , 7.47 (1H, td, J=7.6, 2.0Hz) , 7.36 (1H, d, J=2.5Hz) , 7.16 (1H, dd, J=8.6, 2.0Hz) , 6.74-6.92 (2H, m) , 6.47 (1H, d, J=8.1Hz) , 6.06 (1H, br) , 3.85 (2H, br) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : C₁₁H₁₁⁷⁹BrN₃和C₁₁H₁₁⁸¹BrN₃的 [M+H]⁺计算值264.0131、266.0111; 实测值264.0148、266.0128。

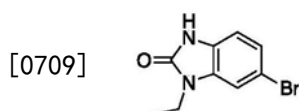
[0704] 5-溴-N¹-(吡啶-3-基) 苯-1,2-二胺 (54g)



[0706] 按照方法O从53g制备以上化合物 (54g) 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95) 纯化得到呈黄色固体的54g (42%) ; ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) 8.20 (1H, d, J=2.5Hz) , 8.13 (1H, dd, J=4.6, 1.5Hz) , 7.23 (1H, d, J=2.0Hz) , 7.15-7.12 (2H, m) , 7.03-7.01 (1H, m) , 6.70 (1H, d, J=8.6Hz) , 5.20 (1H, br) , 3.75 (2H, br) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : C₁₁H₁₁⁷⁹BrN₃和C₁₁H₁₁⁸¹BrN₃的 [M+H]⁺计算值264.0131、266.0111; 实测值264.0131、266.0110。

[0707] 实施例17-制备6-溴-1-烷基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮的一般程序-方法P

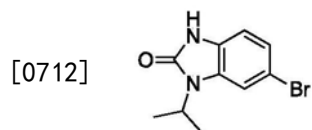
[0708] 6-溴-1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (55a)



[0710] 在0℃下向54a (103.0mg, 0.48mmol) 在无水二氯甲烷 (4mL) 中的溶液中添加三光气 (71.0mg, 0.24mmol) 和三乙胺 (0.17mL, 1.24mmol)。用氮气吹扫所得混合物, 然后在0℃下搅拌1小时。用水 (5mL) 淬灭后, 用EtOAc (2×20mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 20:80至40:60) 纯化残留物得到呈灰白色固体 (off-solid) 的55a (95.8mg, 83%) ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) 10.95

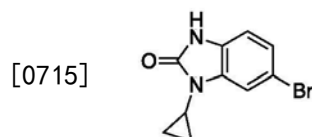
(1H, s), 7.11 (1H, dd, $J=8.1, 2.0\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 3.80 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 1.16 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_9\text{H}_{10}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ 和 $\text{C}_9\text{H}_{10}^{81}\text{BrN}_2\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 240.9972、242.9951; 实测值 240.9973、242.9953。

[0711] 6-溴-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (55b)



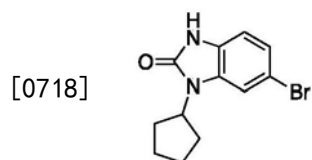
[0713] 按照方法P从54b制备以上化合物(55b)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 20:80至40:60)纯化得到呈浅紫色固体的55b(54%); ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) 8.07 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.1, 1.0\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 4.70-4.65 (1H, m), 1.53 (6H, d, $J=2.5\text{Hz}$); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{10}\text{H}_{12}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ 和 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}^{81}\text{BrN}_2\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 255.0128、257.0180; 实测值 255.0128、257.0106。

[0714] 6-溴-1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (55c)



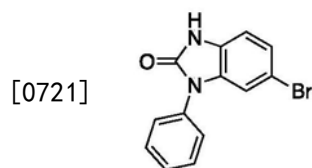
[0716] 按照方法N和方法P从53c制备以上化合物(55c)。来自第一步的粗产物无需进一步纯化即用于下一步骤。通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 30:70至60:40)纯化粗产物得到呈淡褐色固体的55c(2步44%); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) 10.86 (1H, s), 7.26 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 2.84-2.79 (1H, m), 1.01-0.98 (2H, m), 0.86-0.83 (2H, m); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{10}\text{H}_{10}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ 和 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}^{81}\text{BrN}_2\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 252.9972、254.9951; 实测值 252.9983、254.9963。

[0717] 6-溴-1-环戊基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (55d)



[0719] 按照方法P从54d制备以上化合物(55d)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 20:80至40:60)纯化得到呈白色固体的55d(53%); ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) 10.59 (1H, s), 7.18-7.17 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.84 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 2.11-1.98 (6H, m), 1.79-1.75 (2H, m); HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{12}\text{H}_{14}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ 和 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}^{81}\text{BrN}_2\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 281.0285、283.0264; 实测值 281.0293、283.0274。

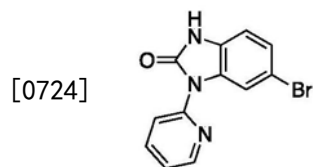
[0720] 6-溴-1-苯基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (55e)



[0722] 按照方法P从54e制备以上化合物(55e)。将反应物在0℃至室温下搅拌16小时并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 20:80至30:70)纯化得到呈灰白色固体的59e(78%); ^1H NMR

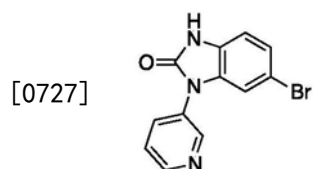
(CDCl₃, 500MHz) 9.17 (1H, s), 7.59-7.56 (2H, m), 7.53-7.51 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=7.6Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.17 (1H, d, J=1.5Hz), 7.00 (1H, d, J=8.6Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₃H₁₀⁷⁹BrN₂O 和 C₁₃H₁₀⁸¹BrN₂O 的 [M+H]⁺ 计算值 288.9972、290.9951; 实测值 288.9962、290.9944。

[0723] 6-溴-1-(吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (55f)



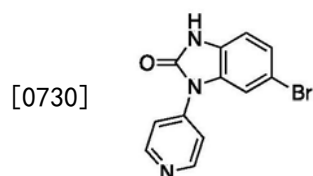
[0725] 按照方法P从54f制备以上化合物(55f)。将反应物在0℃至室温下搅拌1.5小时并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 35:65至70:30)纯化得到呈白色固体的55f(44%); ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) 8.60-8.59 (1H, m), 8.27 (1H, d, J=2.0Hz), 8.12 (2H, d, J=8.6Hz), 7.88 (1H, td, J=7.4, 2.0Hz), 7.29-7.26 (1H, m), 6.96 (1H, d, J=8.6Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₂H₉⁷⁹BrN₃O 和 C₁₂H₉⁸¹BrN₃O 的 [M+H]⁺ 计算值 289.9924、291.9904; 实测值 289.9796、291.9775。

[0726] 6-溴-1-(吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (55g)



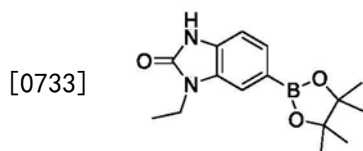
[0728] 按照方法P从54g制备以上化合物(55g)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95)纯化得到呈褐色固体的55g(59%); ¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) 8.78 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.06-8.04 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J=7.9, 4.6Hz), 7.29 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.18 (1H, d, J=1.5Hz), 7.07 (1H, d, J=8.6Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₂H₉⁷⁹BrN₃O 和 C₁₂H₉⁸¹BrN₃O 的 [M+H]⁺ 计算值 289.9924、291.9904; 实测值 289.9923、291.9903。

[0729] 6-溴-1-(吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (55h)



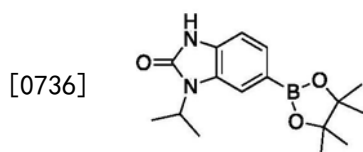
[0731] 按照方法O和方法P从53h制备以上化合物(55h)。来自第一步的粗产物无需进一步纯化即用于下一步骤。通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 5:95)纯化粗产物得到呈浅黄色固体的55h(2步20%); ¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) 11.50 (1H, s), 8.73 (2H, d, J=6.1Hz), 7.66 (2H, d, J=6.1Hz), 7.38 (1H, d, J=1.5Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.1, 2.0Hz), 7.05 (1H, d, J=8.1Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₂H₉⁷⁹BrN₃O 和 C₁₂H₉⁸¹BrN₃O 的 [M+H]⁺ 计算值 289.9924、291.9904; 实测值 289.9938、291.9920。

[0732] 1-乙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (56a)



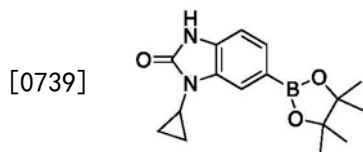
[0734] 按照方法D从55a制备以上化合物(56a)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 2.5:97.5至5:95)纯化得到呈淡紫色固体的56a(86%); ¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) 10.36(1H, s), 7.58(1H, d, J=7.6Hz), 7.44(1H, s), 7.14(1H, d, J=7.6Hz), 3.98(2H, q, J=7.6Hz), 1.46-1.29(15H, m); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₅H₂₂BN₂O₃的[M+H]⁺计算值289.1718; 实测值289.1728。

[0735] 1-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(56b)



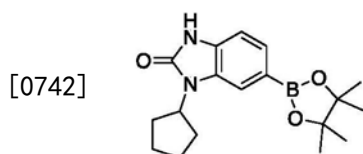
[0737] 按照方法D从55b制备以上化合物(56b)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 30:70至40:60)纯化得到呈淡褐色固体的56b(99%); ¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) 10.40(1H, s), 7.56-7.54(2H, m), 7.12(1H, d, J=7.6Hz), 4.77-4.69(1H, m), 1.58(6H, d, J=7.1Hz), 1.35(12H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₆H₂₄BN₂O₃的[M+H]⁺计算值303.1875; 实测值303.1886。

[0738] 1-环丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(56c)



[0740] 按照方法D从55c制备以上化合物(56c)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 50:50至60:40)纯化得到呈黄色固体的56c(88%); ¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) 8.86(1H, s), 7.61(1H, s), 7.57(1H, d, J=8.1Hz), 7.06(1H, d, J=7.6Hz), 2.90-2.86(1H, m), 1.36(12H, s), 1.17-1.13(2H, m), 1.08-1.05(2H, m); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₆H₂₂BN₂O₃的[M+H]⁺计算值301.1718; 实测值301.1777。

[0741] 1-环戊基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(56d)

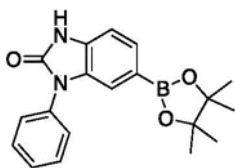


[0743] 按照方法D从55d制备以上化合物(56d)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷, 50:50至60:40)纯化得到呈白色固体的56d(99%); ¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) 9.52(1H, s), 7.55(1H, d, J=7.6Hz), 7.47(1H, s), 7.09(1H, d, J=8.1Hz), 4.80(1H, quin, J=8.6Hz), 2.24-2.20(2H, m), 2.04-1.99(4H, m), 1.74-1.72(2H, m), 1.36(12H, s); HRMS(ESI-TOF) m/z: C₁₈H₂₆BN₂O₃的[M+H]⁺计算值329.2031; 实测值329.2052。

[0744] 1-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-

2 (3H) - 酮 (56e)

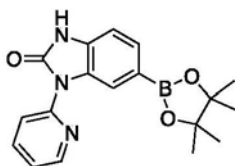
[0745]



[0746] 按照方法D从55e制备以上化合物(56e)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷,30:70至40:60)纯化得到呈淡褐色固体的56e(84%); ^1H NMR(CDCl_3 ,500MHz) 9.38(1H,s),7.61(1H,d, $J=8.6\text{Hz}$),7.57-7.53(5H,m),7.44(1H,s),7.14(1H,d, $J=7.6\text{Hz}$),1.32(12H,s);HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BN}_2\text{O}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值337.1718;实测值337.1723。

[0747] 1-(吡啶-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(56f)

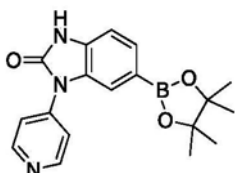
[0748]



[0749] 按照方法D从55f制备以上化合物(56f)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷,30:70至35:75)纯化得到呈白色固体的56f(57%); ^1H NMR(CDCl_3 ,500MHz) 9.06(1H,s),8.66(1H,d, $J=5.1\text{Hz}$),8.24(1H,s),7.99(1H,d, $J=8.1\text{Hz}$),7.88(1H,td, $J=7.4,2.0\text{Hz}$),7.64(1H,d, $J=8.1\text{Hz}$),7.29-7.27(1H,m),7.12(1H,d, $J=7.6\text{Hz}$),1.34(12H,s);HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BN}_3\text{O}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值338.1671;实测值338.1678。

[0750] 1-(吡啶-4-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(56h)

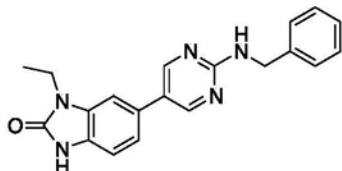
[0751]



[0752] 按照方法D从55h制备以上化合物(56h)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷,30:70至35:75)纯化得到呈黄色固体的56h(90%); ^1H NMR(CDCl_3 ,500MHz) 8.81(2H,d, $J=6.1\text{Hz}$),8.46(1H,s),7.67-7.64(3H,m),7.14(1H,d, $J=7.6\text{Hz}$),1.34(12H,s);HRMS(ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BN}_3\text{O}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值338.1671;实测值338.1898。

[0753] 6-(2-(苄基氨基)嘧啶-5-基)-1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(57a)

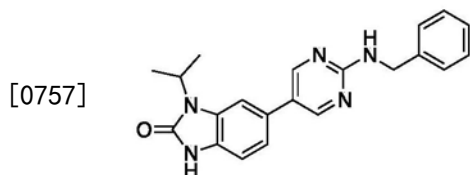
[0754]



[0755] 按照方法I从56a和6a制备以上化合物(57a)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/ CH_2Cl_2 ,5:95)纯化得到呈淡褐色固体的57a(51%); ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$,500MHz) 10.82(1H,s),8.60(2H,s),7.79(1H,t, $J=6.6\text{Hz}$),7.40(1H,s),7.33-7.28(4H,m),7.20(2H,t, $J=8.6\text{Hz}$),7.00(1H,d, $J=7.6\text{Hz}$),4.54(2H,d, $J=6.1\text{Hz}$),3.85(2H,q, $J=7.1\text{Hz}$),1.20(3H,t, $J=7.1\text{Hz}$);

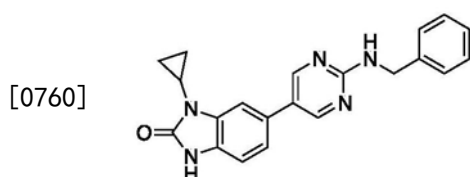
HRMS (ESI-TOF) m/z : $C_{20}H_{20}N_5O$ 的 $[M+H]^+$ 计算值 346.1663; 实测值 346.1979。

[0756] 6-(2-(苄基氨基)嘧啶-5-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (57b)



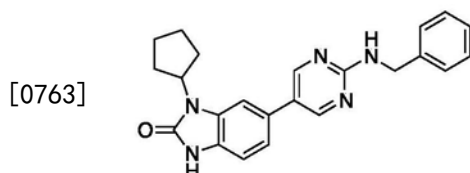
[0758] 按照方法I从56b和6a制备以上化合物 (57b) 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/ CH_2Cl_2 , 2.5:97.5至5:95) 纯化得到呈白色固体的57b (43%); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) 10.80 (1H, s), 8.58 (2H, s), 7.78 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 7.42 (1H, s), 7.33-7.28 (4H, m), 7.22-7.16 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 4.62-4.53 (3H, m), 1.45 (6H, d, $J=6.6$ Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z : $C_{21}H_{22}N_5O$ 的 $[M+H]^+$ 计算值 360.1819; 实测值 360.1953。

[0759] 6-(2-(苄基氨基)嘧啶-5-基)-1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (57c)



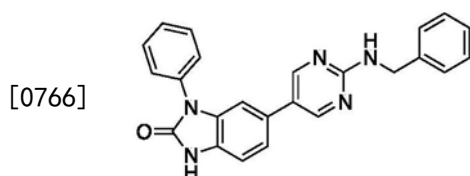
[0761] 按照方法I从56c和6a制备以上化合物 (57c) 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/ CH_2Cl_2 , 2.5:97.5至5:95) 纯化得到呈白色固体的57c (49%); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) 10.73 (1H, s), 8.56 (2H, s), 7.79 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 7.33-7.28 (5H, m), 7.21-7.17 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 4.54 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 2.84-2.82 (1H, m), 1.03-0.99 (2H, m), 0.89-0.86 (2H, m); HRMS (ESI-TOF) m/z : $C_{21}H_{22}N_5O$ 的 $[M+H]^+$ 计算值 358.1663; 实测值 358.1667。

[0762] 6-(2-(苄基氨基)嘧啶-5-基)-1-环戊基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (57d)



[0764] 按照方法I从56d和6a制备以上化合物 (57d) 并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 25:75至50:50) 纯化得到呈浅黄色固体的57d (43%); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) 10.84 (1H, s), 8.57 (2H, s), 7.79 (1H, t, $J=6.1$ Hz), 7.33-7.28 (5H, m), 7.22-7.16 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 4.72 (1H, quin, $J=8.6$ Hz), 4.54 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 2.13-2.09 (2H, m), 1.89-1.84 (4H, m), 1.64-1.62 (2H, m); HRMS (ESI-TOF) m/z : $C_{23}H_{24}N_5O$ 的 $[M+H]^+$ 计算值 386.1976; 实测值 386.2100。

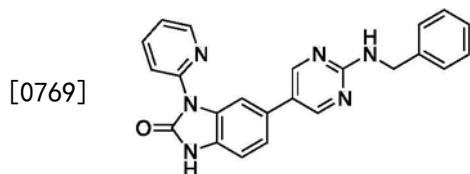
[0765] 6-(2-(苄基氨基)嘧啶-5-基)-1-苯基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (57e)



[0767] 按照方法I从56e和6a制备以上化合物 (57e) 并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/ CH_2Cl_2 , 2.5:97.5至5:95) 纯化得到呈淡紫色固体的57e (43%); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) 11.18 (1H,

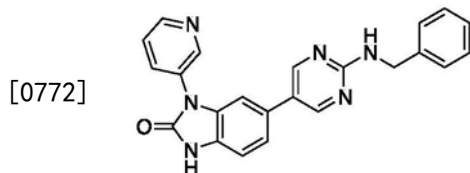
s), 8.50 (2H, s), 7.78 (1H, t, J=5.6Hz), 7.60-7.53 (4H, m), 7.42 (1H, t, J=7.1Hz), 7.32-7.26 (5H, m), 7.19 (1H, t, J=6.6Hz), 7.13-7.11 (2H, m), 4.51 (2H, d, J=6.1Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₂₄H₂₀N₅O的 [M+H]⁺ 计算值394.1662; 实测值394.1666。

[0768] 6-(2-(苄基氨基)嘧啶-5-基)-1-(吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(57f)



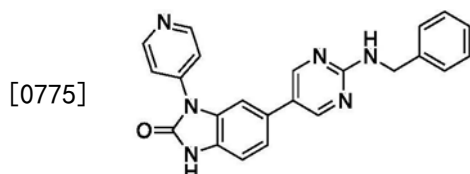
[0770] 按照方法I从56f和6a制备以上化合物(57f)并通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷₂, 25:75至50:50)纯化得到呈白色固体的57f(47%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) 11.33 (1H, s), 8.61 (1H, dd, J=4.8, 1.0Hz), 8.52 (2H, s), 8.08-8.04 (2H, m), 7.98 (1H, td, J=7.4, 2.0Hz), 7.82-7.80 (1H, t, J=6.6Hz), 7.33-7.28 (6H, m), 7.20 (1H, t, J=6.6Hz), 7.12 (1H, d, J=8.1Hz), 4.54 (2H, d, J=6.6Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₂₃H₁₉N₆O的 [M+H]⁺ 计算值395.1615; 实测值395.1601。

[0771] 6-(2-(苄基氨基)嘧啶-5-基)-1-(吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(57g)



[0773] 按照方法I从56g和6a制备以上化合物(57g)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 2.5:97.5至5:95)纯化得到呈灰色固体的57g(47%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) 11.30 (1H, s), 8.83 (1H, d, J=2.0Hz), 8.61 (1H, dd, J=4.6, 1.0Hz), 8.54 (2H, s), 8.06 (1H, d, J=8.1Hz), 7.79 (1H, t, J=6.6Hz), 7.59 (1H, dd, J=7.9, 5.1Hz), 7.31-7.26 (5H, m), 7.22-7.19 (2H, m), 7.13 (1H, d, J=8.6Hz), 4.52 (2H, d, J=6.6Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₂₃H₁₉N₆O的 [M+H]⁺ 计算值395.1615; 实测值395.1613。

[0774] 6-(2-(苄基氨基)嘧啶-5-基)-1-(吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(57h)

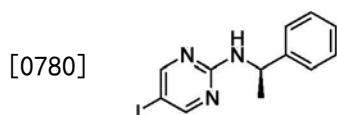


[0776] 按照方法I从56h和6a制备以上化合物(57h)并通过硅胶柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂, 2.5:97.5至5:95)纯化得到呈白色固体的57h(17%); ¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) 11.38 (1H, s), 8.71 (2H, d, J=6.1Hz), 8.58 (2H, s), 7.81 (1H, t, J=6.6Hz), 7.74 (2H, d, J=6.1Hz), 7.43 (1H, s), 7.34-7.27 (5H, m), 7.20 (1H, t, J=6.6Hz), 7.14 (1H, d, J=8.1Hz), 4.53 (2H, d, J=6.1Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₂₃H₁₉N₆O的 [M+H]⁺ 计算值395.1615; 实测值395.1882。

[0777] 图12中示出了上文讨论的化合物57a-h的合成方案。

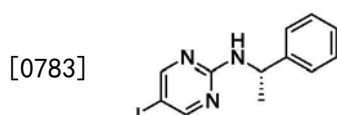
[0778] 实施例18-制备5-碘-N-(1-苄乙基)嘧啶-2-胺的一般程序-方法Q

[0779] (R)-5-碘-N-(1-苄乙基)嘧啶-2-胺(59a)



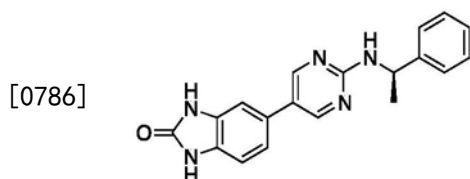
[0781] 向2-氯-5-碘嘧啶58 (250.0mg, 1.04mmol) 在NMP (1mL) 中的溶液添加(R) - (+) - α -甲基苄胺 (0.17ml, 1.35mmol)。在160℃下将反应混合物于微波中照射90分钟。真空去除溶剂, 然后通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 10:90) 纯化得到呈白色固体的59a (98%) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) 8.35 (2H, s), 7.36-7.32 (4H, m), 7.28-7.24 (1H, m), 5.43 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 5.10 (1H, quin, $J=7.3\text{Hz}$), 1.55 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{IN}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值326.0149; 实测值326.0379。

[0782] (S) - 5-碘-N- (1-苯乙基) 嘧啶-2-胺 (59b)



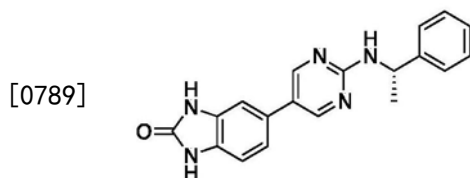
[0784] 按照方法I从58和(S) - (-) - α -甲基苄胺制备以上化合物 (59b) 并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 210:90) 纯化得到呈白色固体的59b (98%) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) 8.34 (2H, s), 7.36-7.32 (4H, m), 7.26-7.24 (1H, m), 5.45 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 5.10 (1H, quin, $J=7.3\text{Hz}$), 1.55 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{IN}_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值326.0149; 实测值326.0126。

[0785] (R) - 5- (2- ((1-苯乙基) 氨基) 嘧啶-5-基) -1H-苯并[d]咪唑-2 (3H) -酮 (60a)



[0787] 按照方法I从13b和59a制备以上化合物 (60a) 并通过硅胶柱色谱法 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:95) 纯化得到呈黄色固体的60a (26%) ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) 10.66 (1H, s), 10.60 (1H, s), 8.48 (2H, s), 7.73 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.28 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 7.17 (1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 7.1 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.05 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 5.13 (1H, quin, $J=7.6\text{Hz}$), 1.44 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值332.1506; 实测值332.1533。

[0788] (S) - 5- (2- ((1-苯乙基) 氨基) 嘧啶-5-基) -1H-苯并[d]咪唑-2 (3H) -酮 (60b)

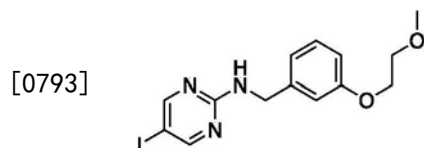


[0790] 按照方法I从13b和59b制备以上化合物 (60b) 并通过硅胶柱色谱法 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:95) 纯化得到呈黄色固体的60b (18%) ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) 10.66 (1H, s), 10.60 (1H, s), 8.48 (2H, s), 7.73 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.29 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.17 (1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.05 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 5.13 (1H, quin, $J=7.6\text{Hz}$), 1.44 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$) ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值

332.1506;实测值332.1500。

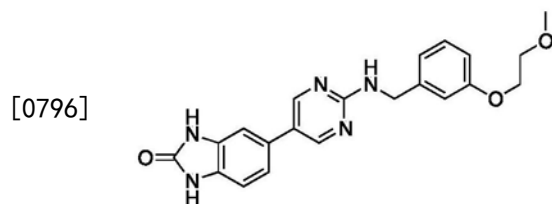
[0791] 图13中示出了上文讨论的化合物60a-b的合成方案。

[0792] 5-碘-N-(3-(2-甲氧基乙氧基)苄基)嘧啶-2-胺(61)



[0794] 向22j (60.0mg, 0.18mmol) 在无水DMF (2mL) 中的溶液中添加1-氯-2-甲氧基乙烷 (0.02ml, 0.18mmol)、碳酸钾 (51mg, 0.37mmol) 和碘化钠 (0.3mg, 0.002mmol)。在160℃下将反应混合物于微波中照射30分钟。用水 (5mL) 淬灭后, 用EtOAc (2×10mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 20:80至30:70) 纯化残留物得到呈白色固体的61a (99%); ¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) 8.27 (2H, br), 7.25 (1H, t, J=8.5Hz), 6.92-6.91 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J=7.3, 2.4Hz), 6.02 (1H, s), 4.54 (2H, d, J=4.9Hz), 4.11 (2H, dd, J=4.9, 3.7Hz), 3.74 (2H, dd, J=4.9, 3.7Hz), 3.44 (3H, s); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₁₄H₁₇IN₃O₂的[M+H]⁺计算值386.0360; 实测值386.0260。

[0795] 5-(2-((3-(2-甲氧基乙氧基)苄基)氨基)嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(62)



[0797] 按照方法I从13b和61制备以上化合物(62)并通过硅胶柱色谱法 (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95至10:90) 纯化得到呈淡黄色固体的62 (27%); ¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) 10.66 (1H, s), 10.61 (1H, s), 8.52 (2H, s), 7.73 (1H, t, J=5.6Hz), 7.19 (1H, t, J=7.6Hz), 7.13 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=8.1Hz), 6.88 (2H, s), 6.77 (1H, d, J=7.1Hz), 4.50 (2H, d, J=5.6Hz), 4.04 (2H, s), 3.62 (2H, s), 3.28 (3H, s); HRMS (ESI-TOF) m/z: C₂₁H₂₂N₅O₃的[M+H]⁺计算值392.1717; 实测值392.1706。

[0798] 图14中示出了上文讨论的化合物62的合成方案。

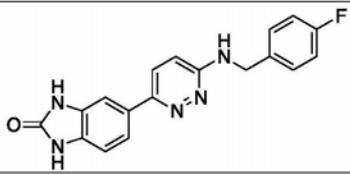
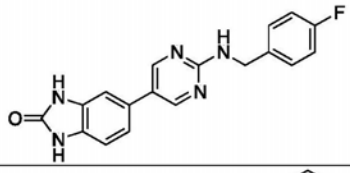
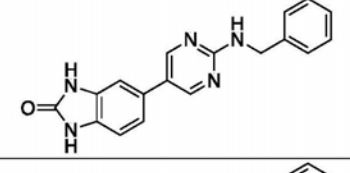
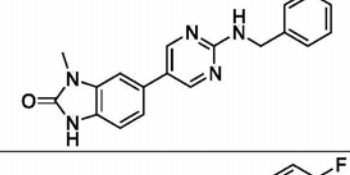
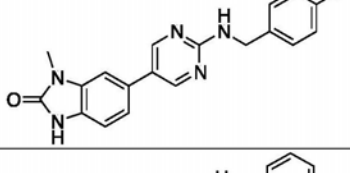
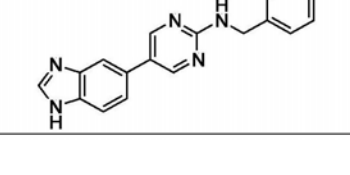
[0799] 实施例19-DYRK1A结合测定法/IC₅₀测定法

[0800] 在商业激酶分析服务DiscoverX处测试化合物的DYRK1A结合活性。DiscoverX使用专利KINOMEScan[®]测定法 (Fabian等人, “A Small Molecule-kinase Interaction Map for Clinical Kinase Inhibitors,” Nat. Biotechnol. 23 (3): 329-336 (2005), 其据此通过引用整体并入)。一式两份, 以3μM的单一浓度对化合物进行DYRK1A活性筛选。类似地, 在DiscoverX使用他们的专利KINOMEScan[®]测定法测定来自初始筛选中的命中化合物的解离常数K_d。使用11份连续三倍的稀释液测定K_d值, 最高浓度为60μM。结合测定法的结果展示在表1中。

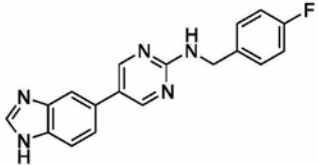
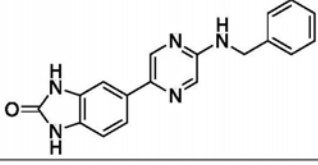
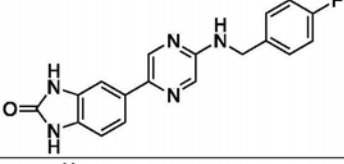
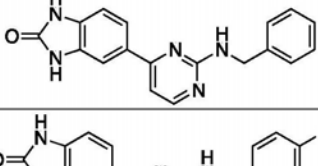
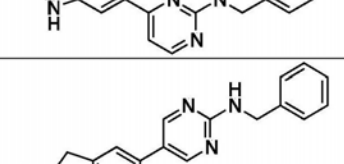
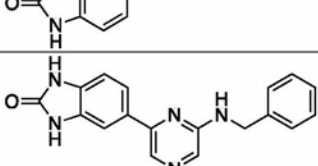
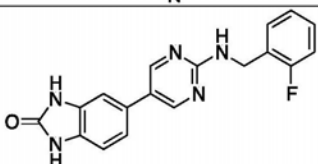
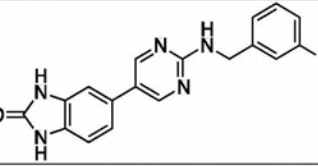
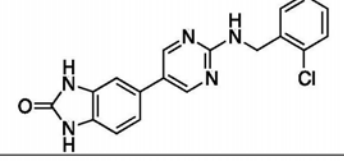
[0801] 还使用来自反应生物学公司 (Reaction Biology Corp.) 的DYRK1/DYRK1A测定法测试一些化合物的IC₅₀ (nM) 活性, 其结果也展示在表1中。

[0802] 表1. DYRK1A结合活性

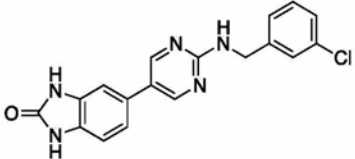
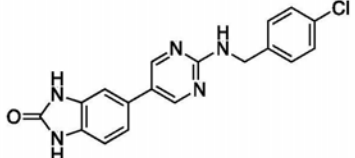
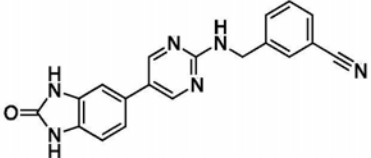
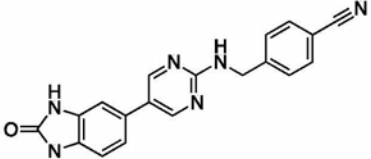
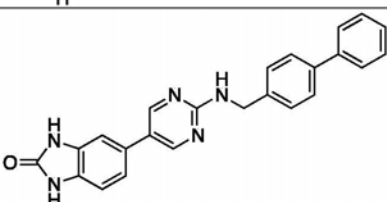
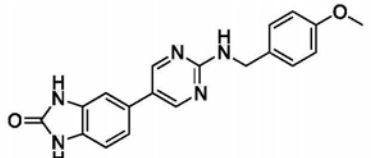
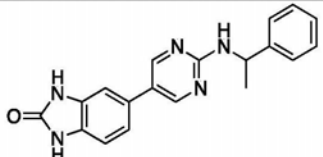
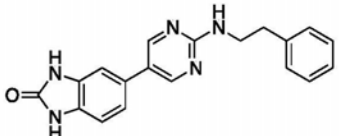
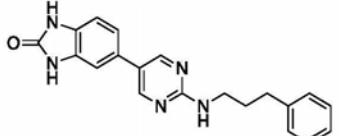
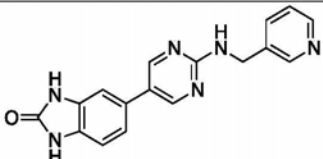
[0803]

化合物	结构	<i>K_d</i> (nM)	<i>IC₅₀</i> (nM)
16a		7000	-
16b		73、82、140	-
16c		50、95、80、60	-
17c		59	-
17d		90	-
17i		2000	-

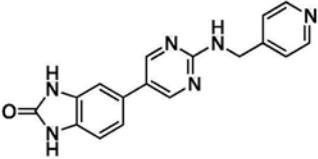
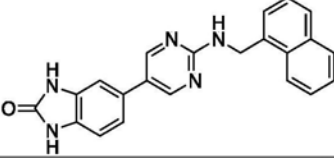
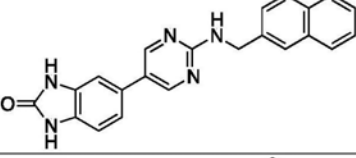
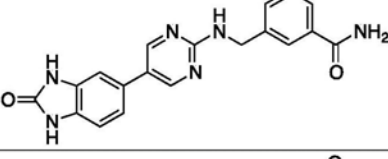
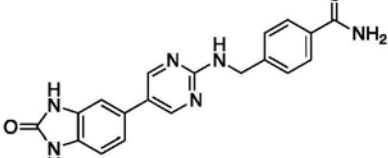
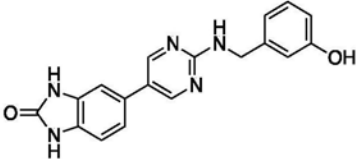
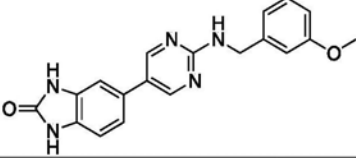
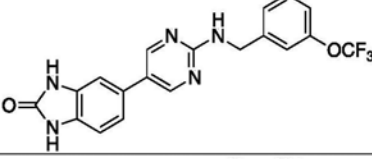
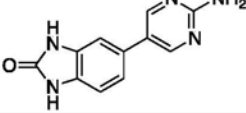
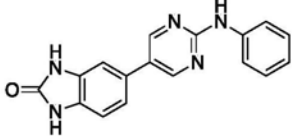
[0804]

化合物	结构	<i>K_d</i> (nM)	<i>IC₅₀</i> (nM)
17j		2300	-
18c		170	-
18d		260	-
18i		TBD	-
18j		TBD	-
18k		TBD	-
18m		-	1.13
29a		69	-
29b		91	-
29c		250	-

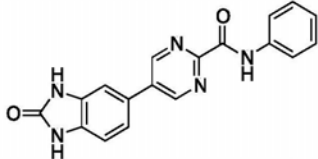
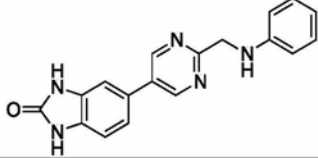
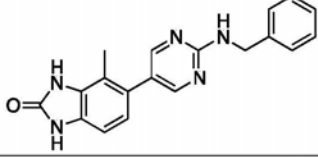
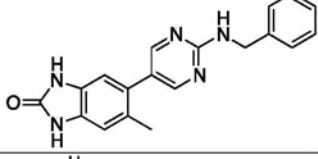
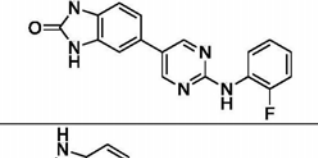
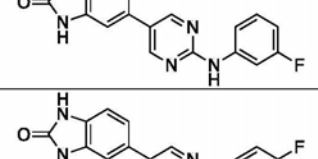
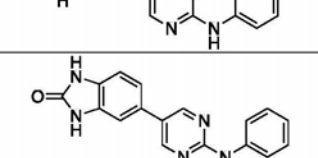
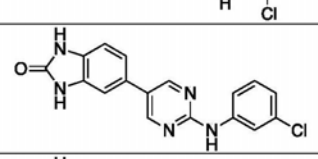
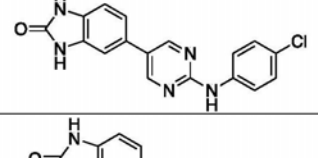
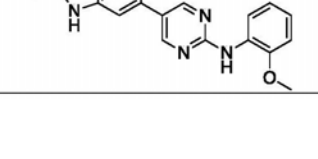
[0805]

化合物	结构	<i>K_d</i> (nM)	<i>IC</i> ₅₀ (nM)
29d		280	-
29e		180	-
29f		49	-
29g		120	-
29h		1400	-
29i		TBD	-
29j		360	-
29k		200	-
29l		-	34
30b		190	-

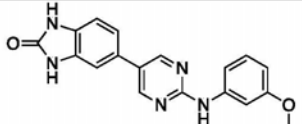
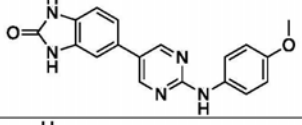
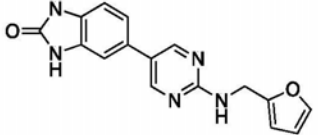
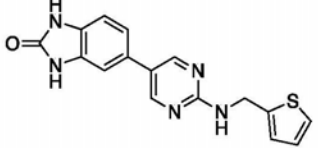
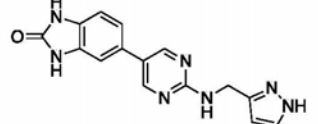
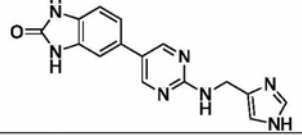
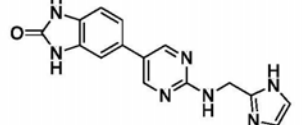
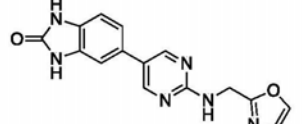
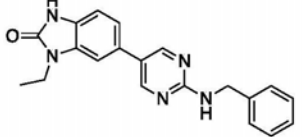
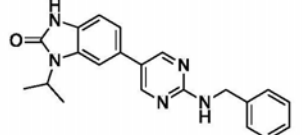
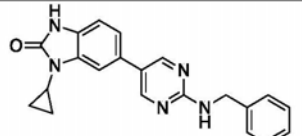
[0806]

化合物	结构	<i>K_d</i> (nM)	<i>IC</i> ₅₀ (nM)
30c		130	-
30d		920	-
30e		7100	-
32a		130	-
32b		46	-
37a		TBD	-
37b		TBD	-
37c		TBD	-
38a		TBD	-
38b		TBD	-

[0807]

化合物	结构	<i>K_d</i> (nM)	<i>IC</i> ₅₀ (nM)
38c		TBD	-
38d		TBD	-
44a		TBD	-
44b		TBD	-
48a		-	78
48b		-	47.7
48c		-	58
48d		-	59
48e		-	54.9
48f		-	90.6
48g		-	497

[0808]

化合物	结构	<i>K_d</i> (nM)	<i>IC</i> 50 (nM)
48h		-	23.5
48i		-	30.1
51a		-	73.2
51b		-	32.7
51e		-	337
51d		-	326
51c		-	960
51f		-	427
57a		-	243
57b		-	4280
57c		-	714

[0809]

化合物	结构	<i>K_d</i> (nM)	<i>IC</i> ₅₀ (nM)
57d		-	NI
57e		-	NI
57f		-	NI
57g		-	NI
57h		-	NI
60a		-	499
60b		-	177
62		-	48.4

[0810] TBD:待测定

[0811] NI:无抑制作用

[0812] 虽然本文已经详细地描绘和描述了优选实施方案,但是对于相关领域的技术人员来说显而易见的是,在不脱离本发明的精神的前提下可以进行各种修改、添加、替换等,因此将这些视为是在如下的权利要求中限定的本发明的范围内。

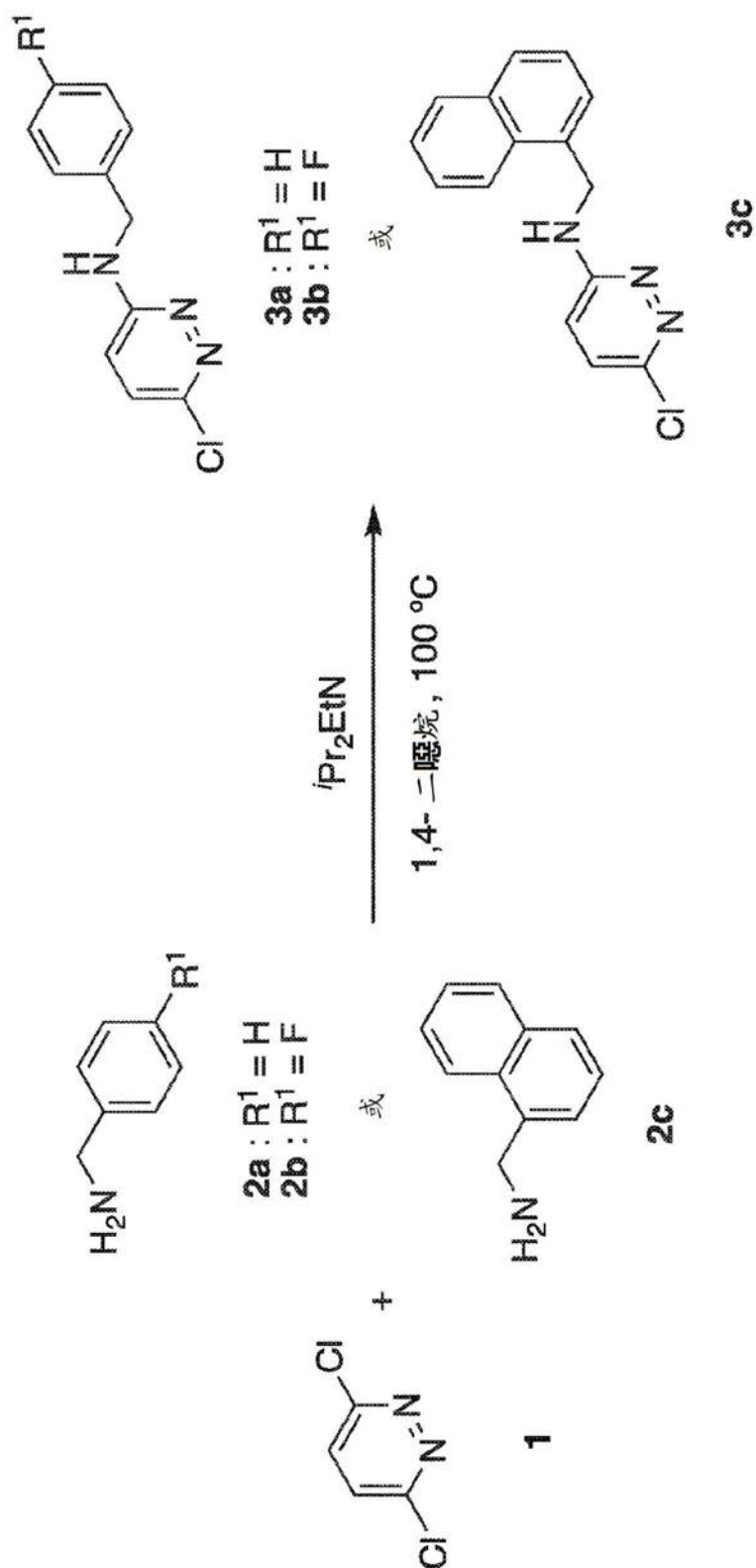


图1

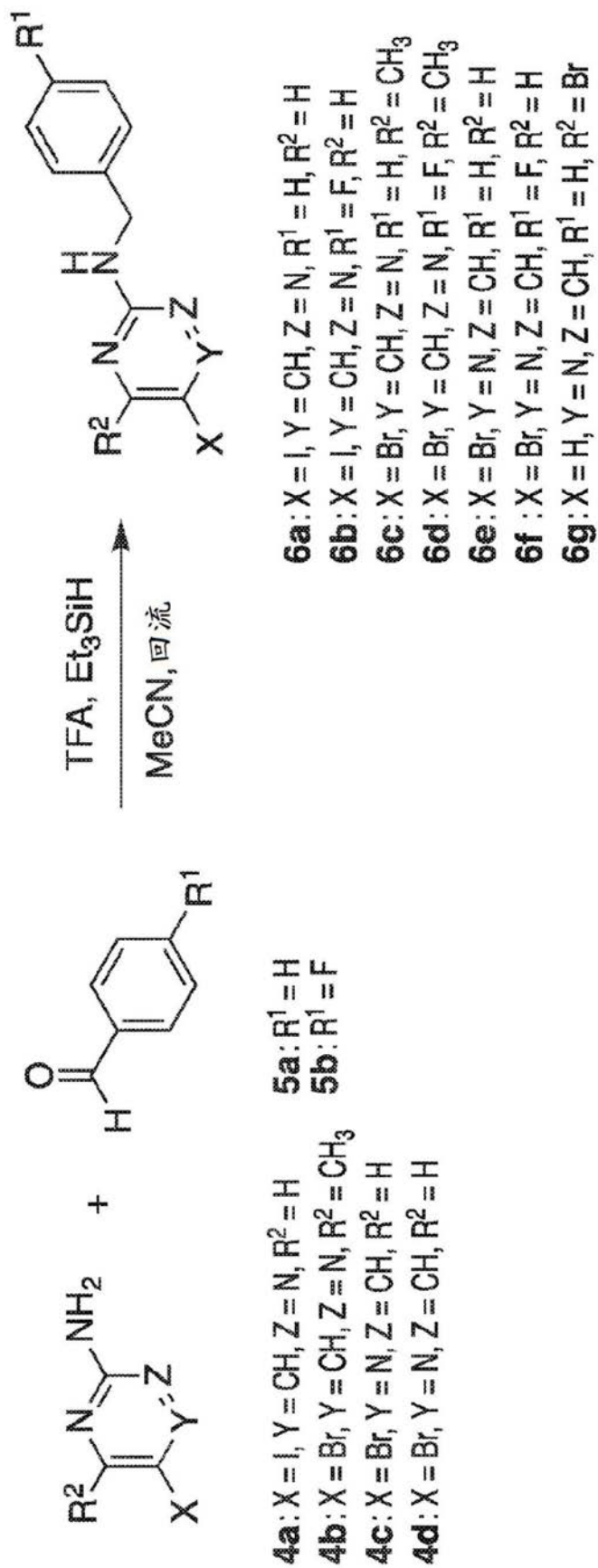


图1 (续)

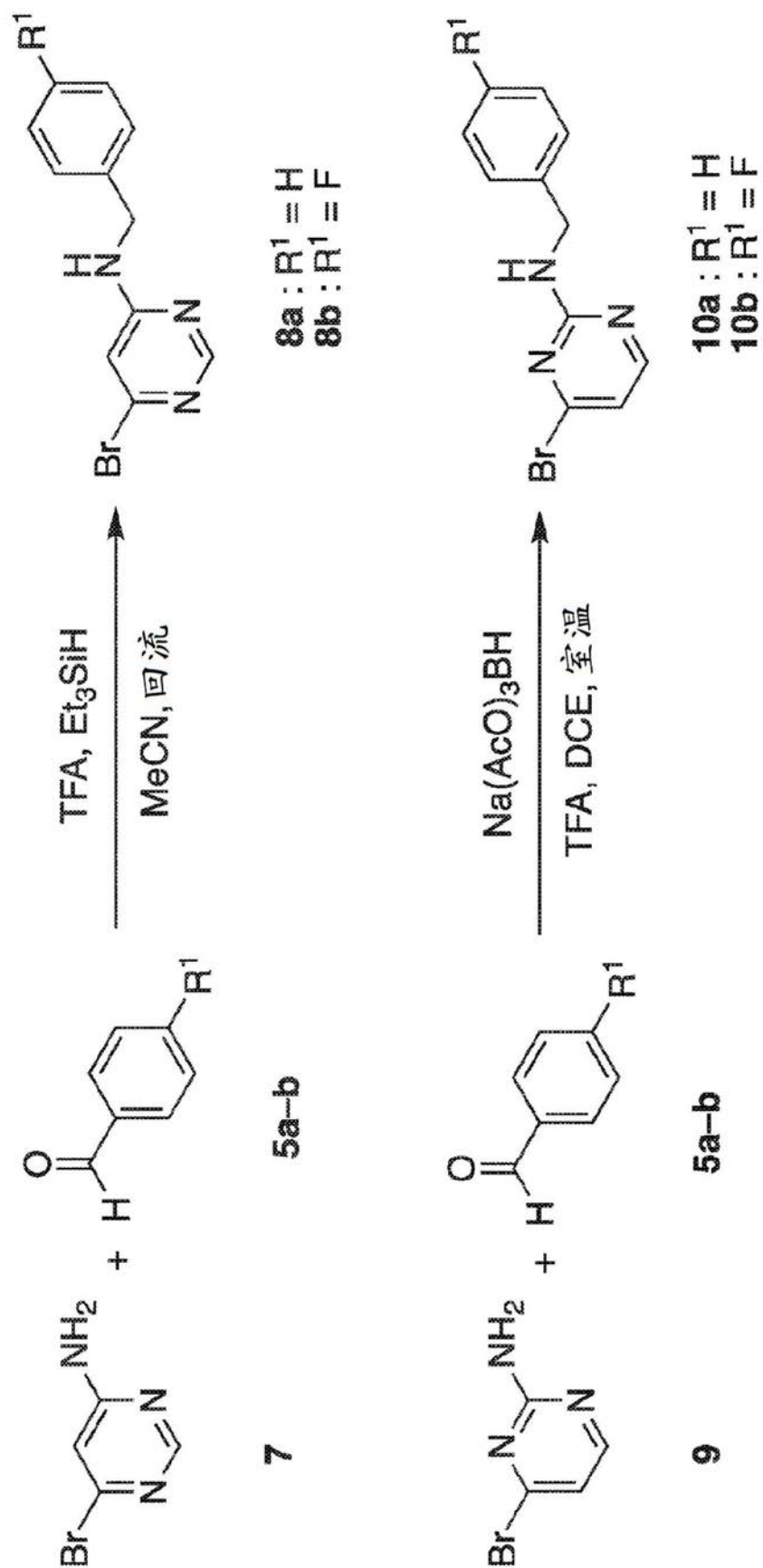


图1 (续)

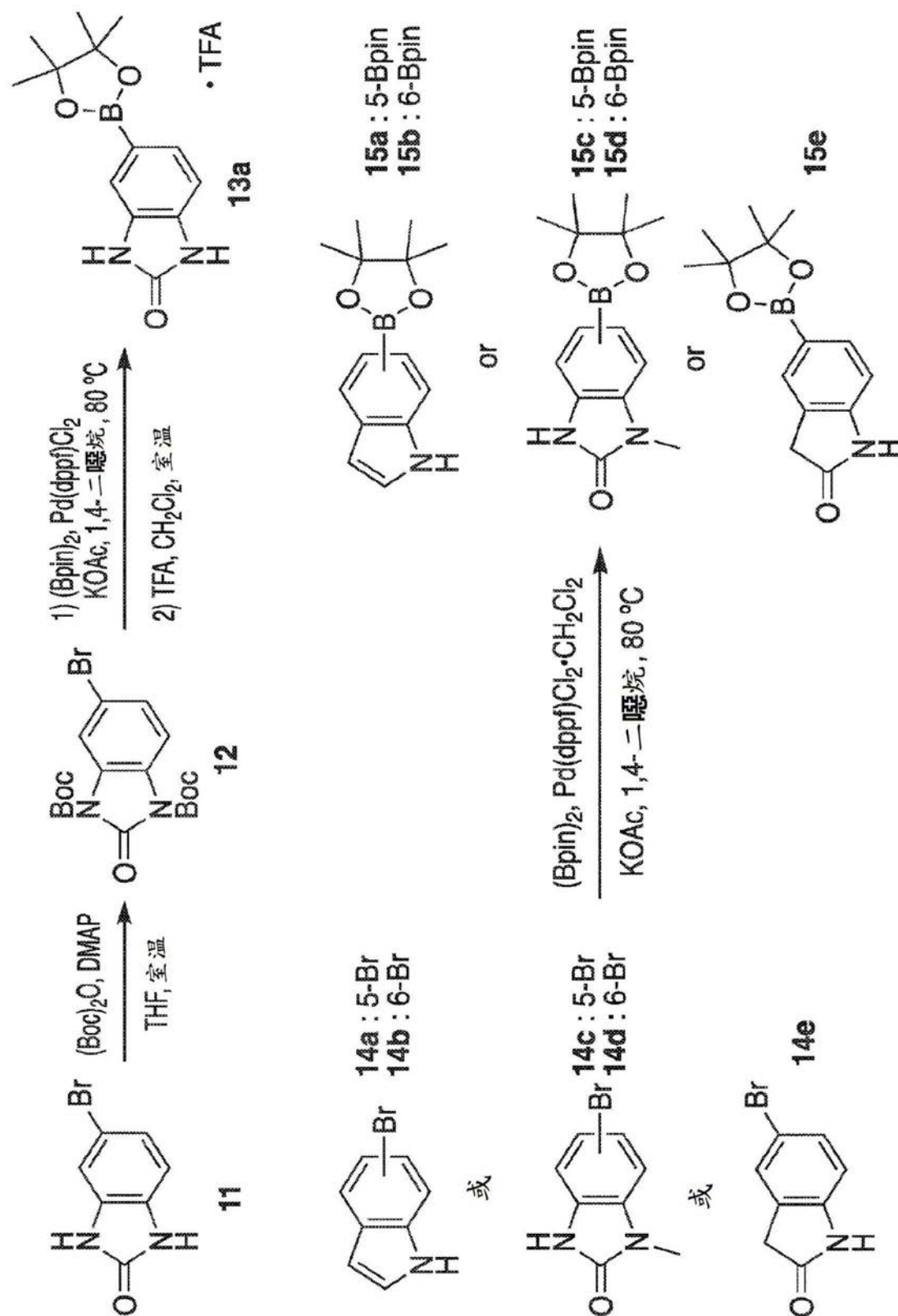


图2

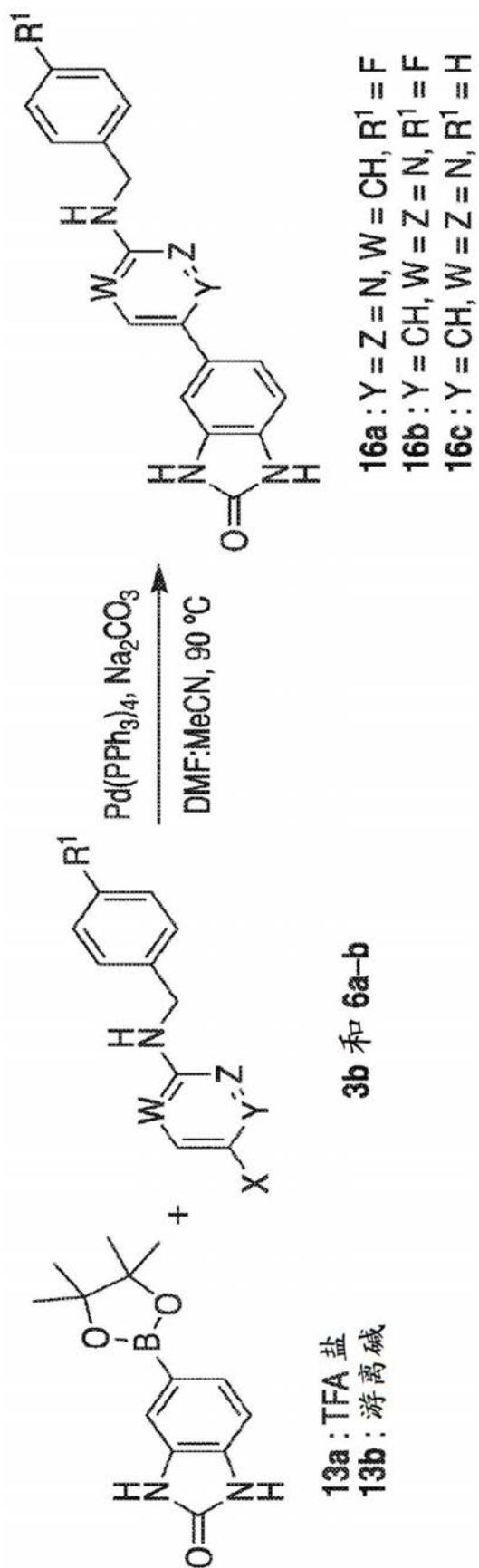


图3

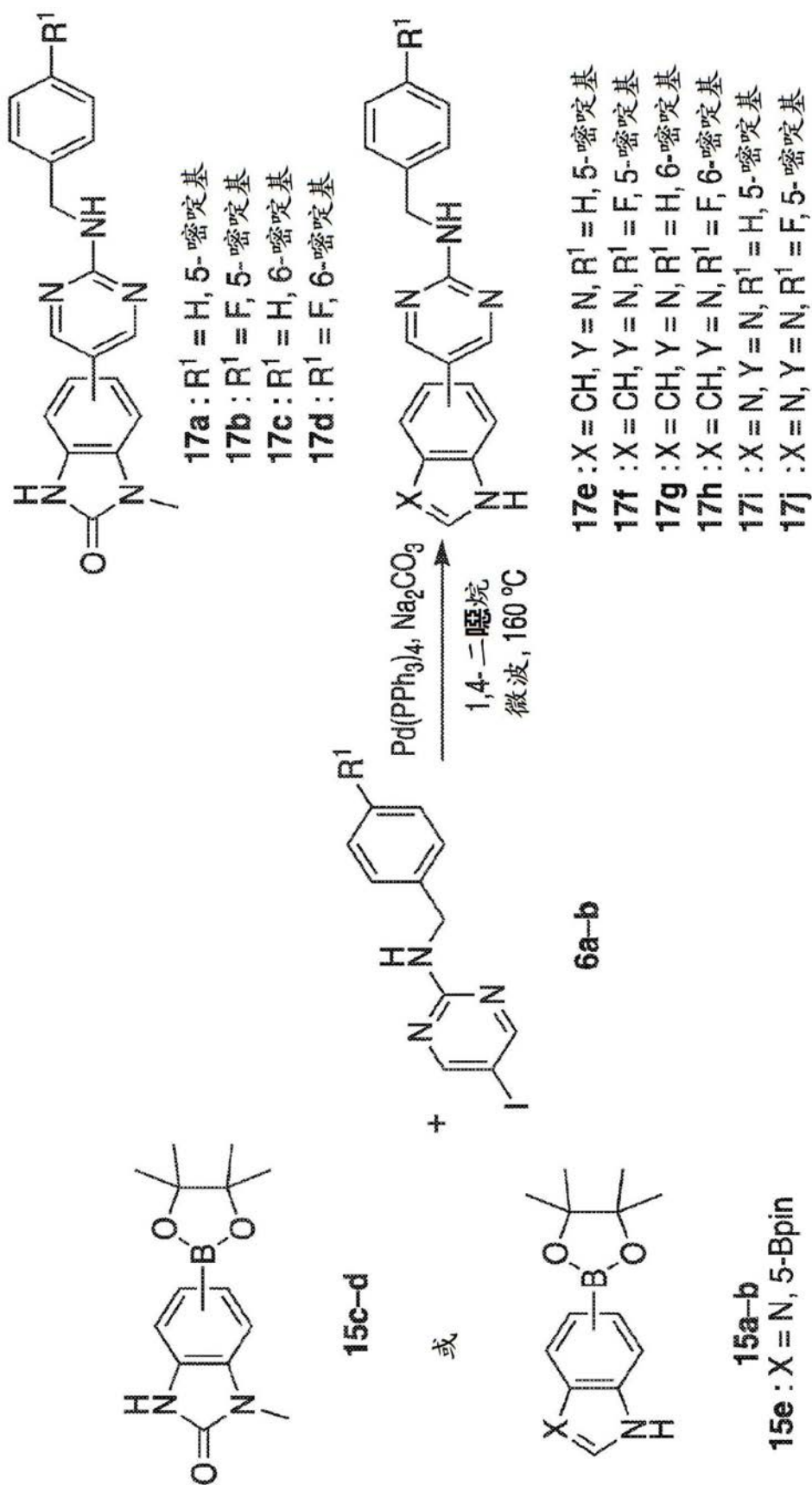


图3(续)

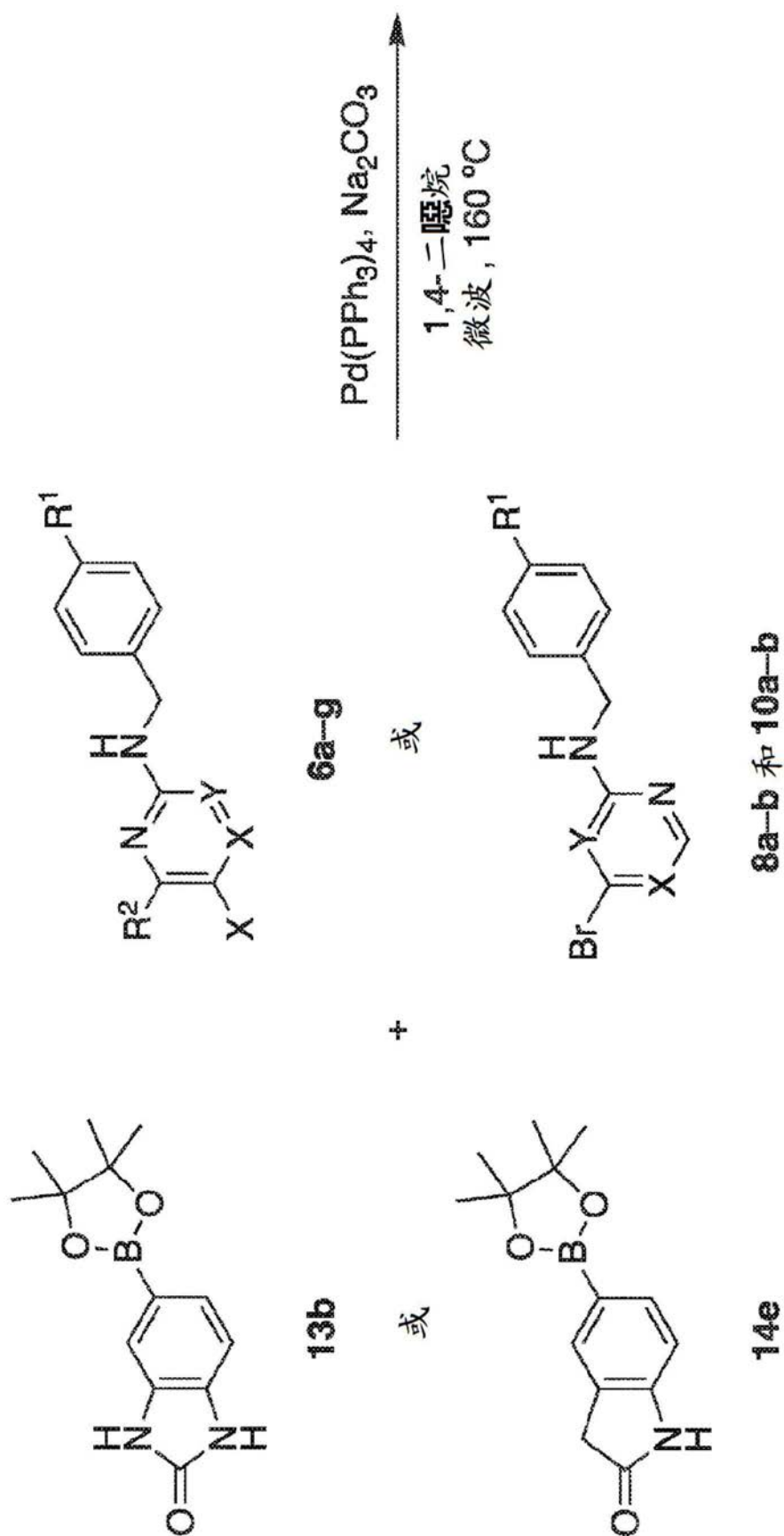
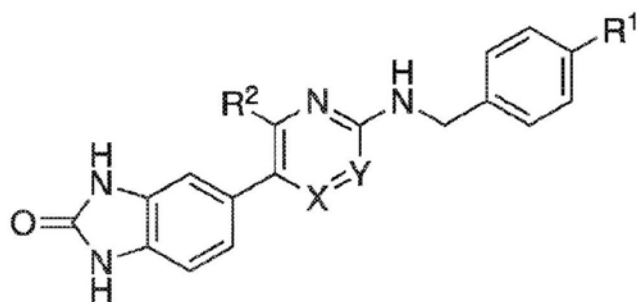


图3(续)

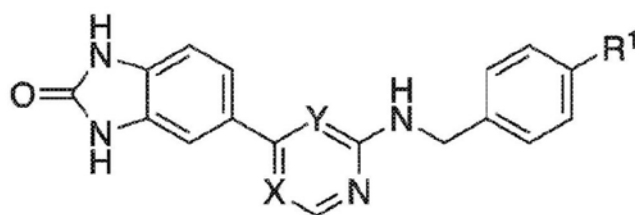


18a : X = CH, Y = N, R¹ = H, R² = CH₃

18b : X = CH, Y = N, R¹ = F, R² = CH₃

18c : X = N, Y = CH, R¹ = H, R² = H

18d : X = N, Y = CH, R¹ = F, R² = H

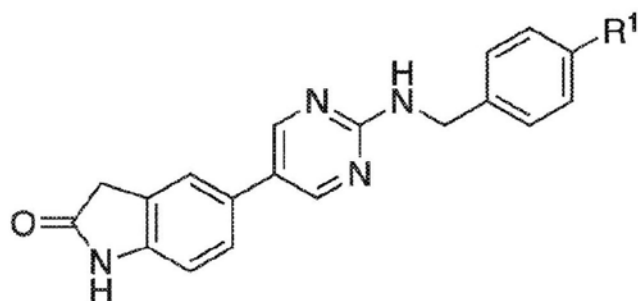


18e : X = N, Y = CH, R¹ = H

18f : X = N, Y = CH, R¹ = F

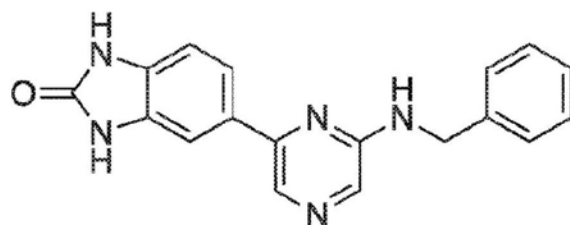
18i : X = CH, Y = N, R¹ = H

18j : X = CH, Y = N, R¹ = F



18k : R¹ = H

18l : R¹ = F



18m

图3 (续)

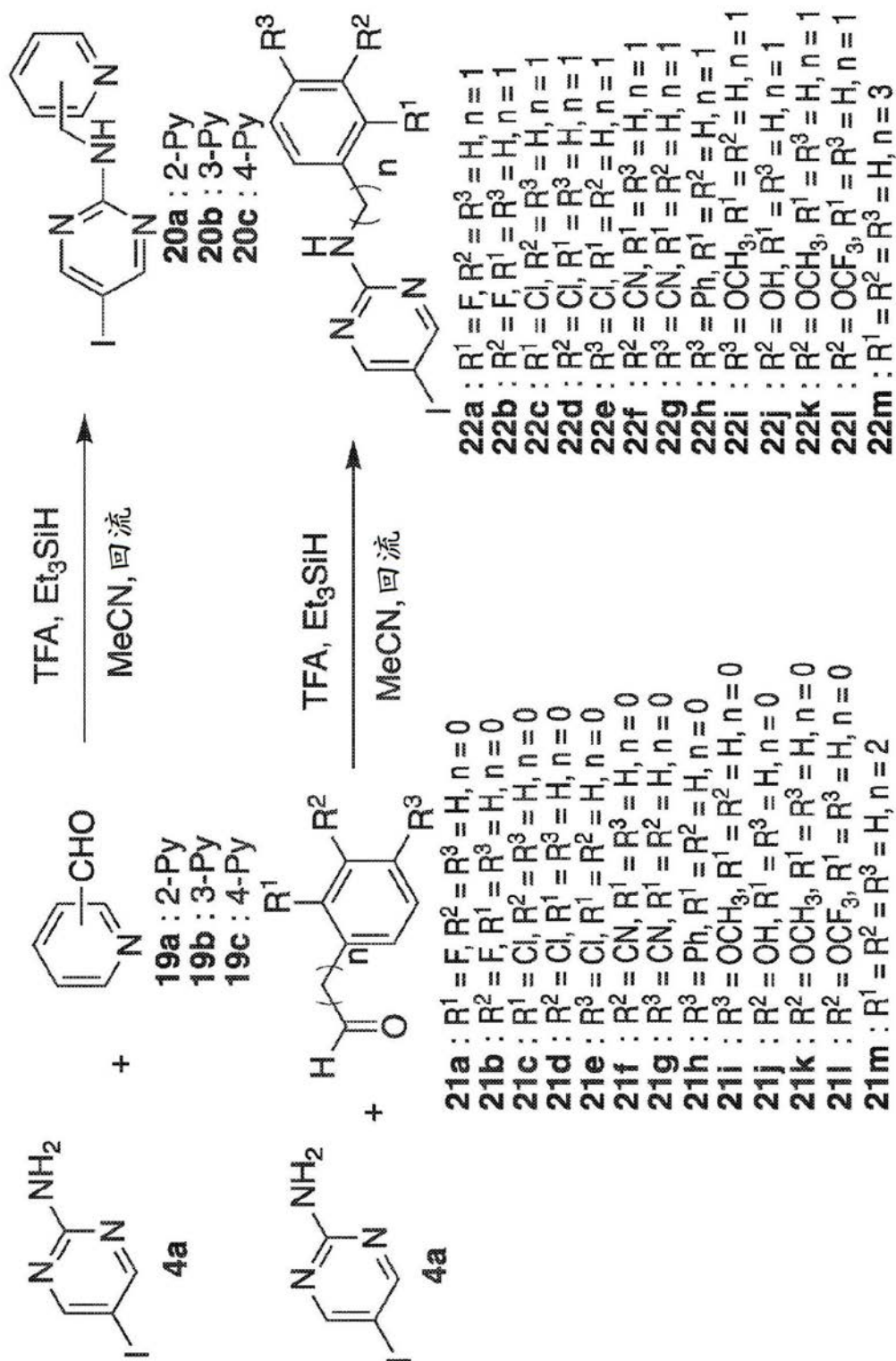


图4

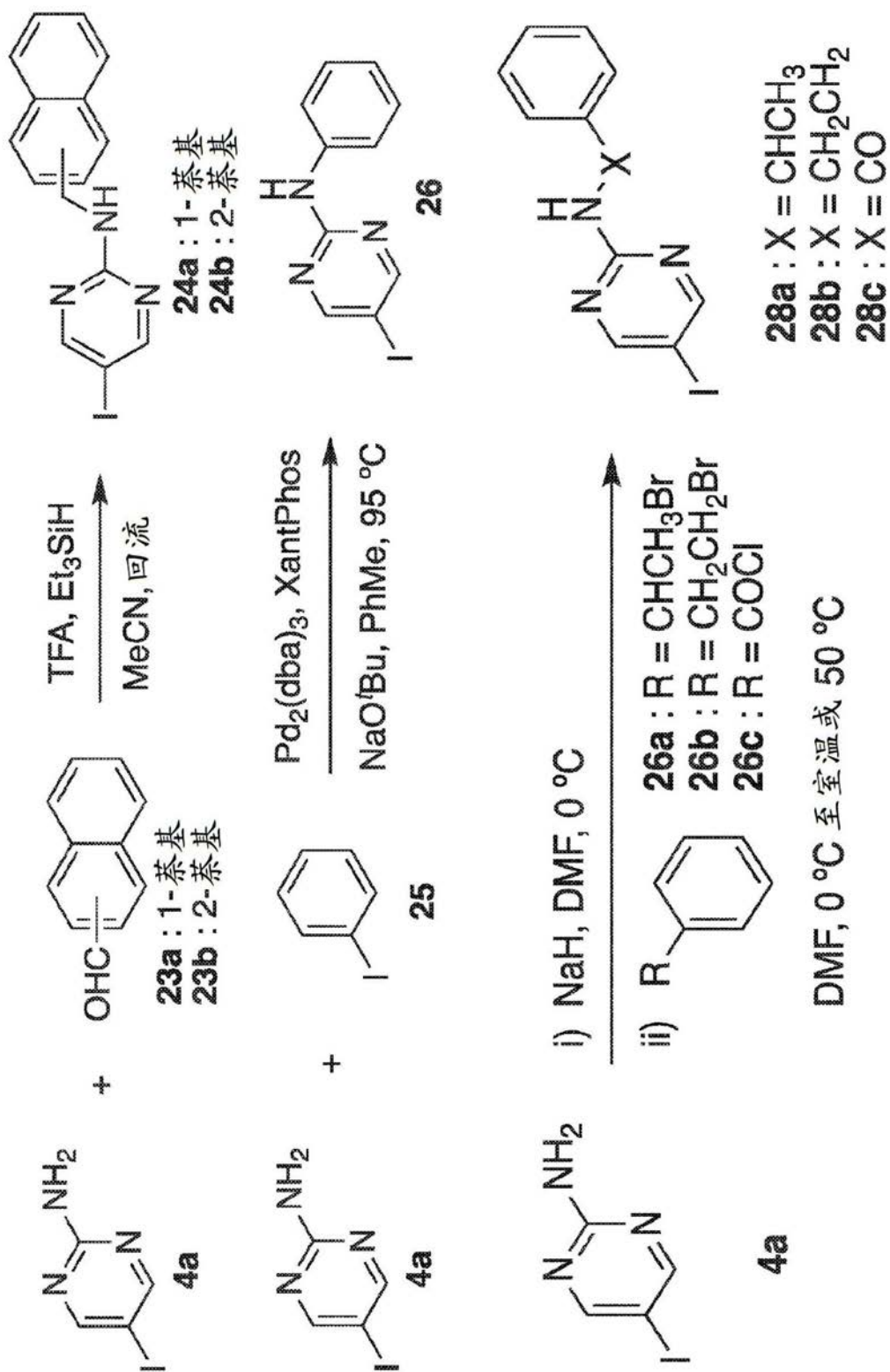


图4(续)

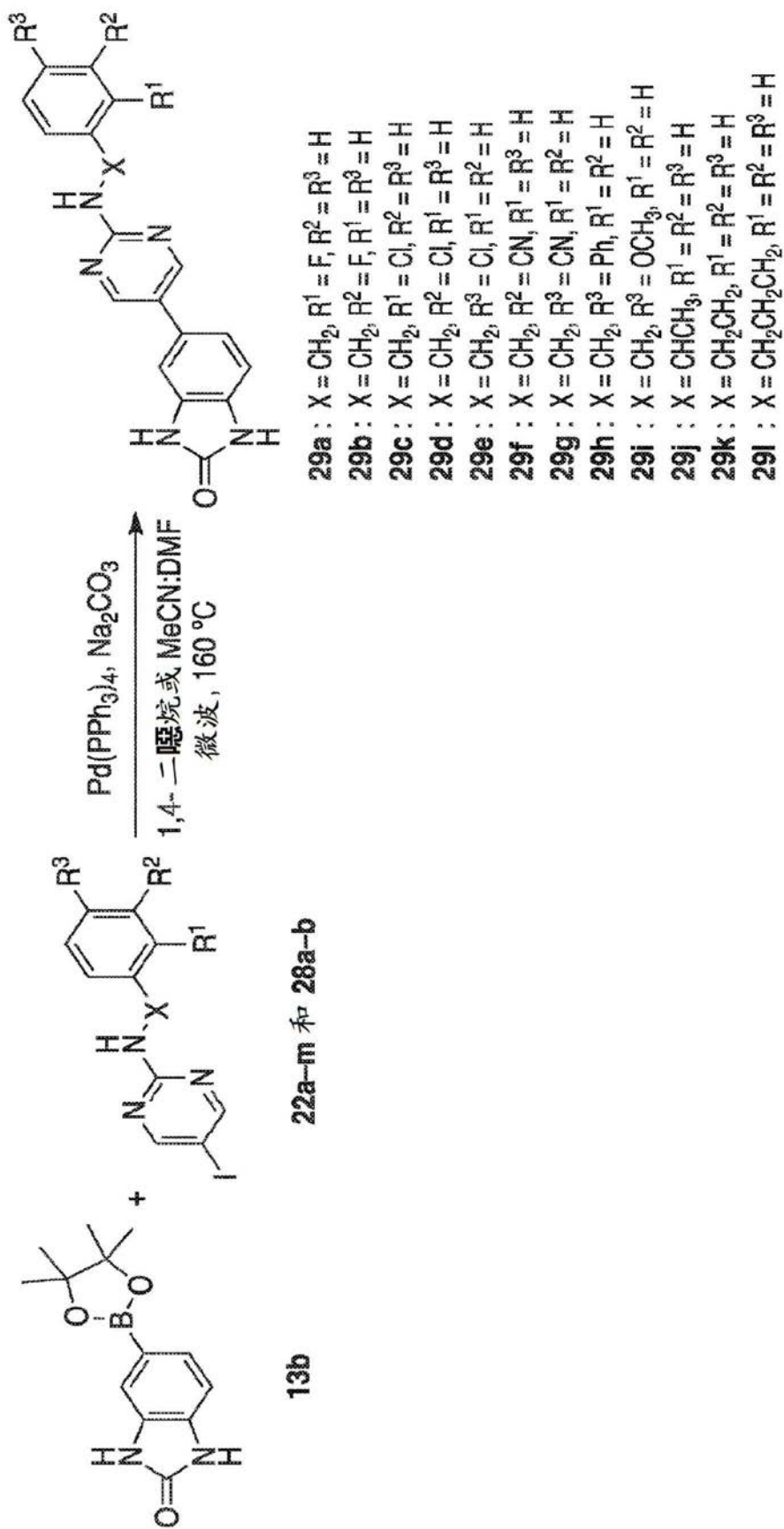


图5

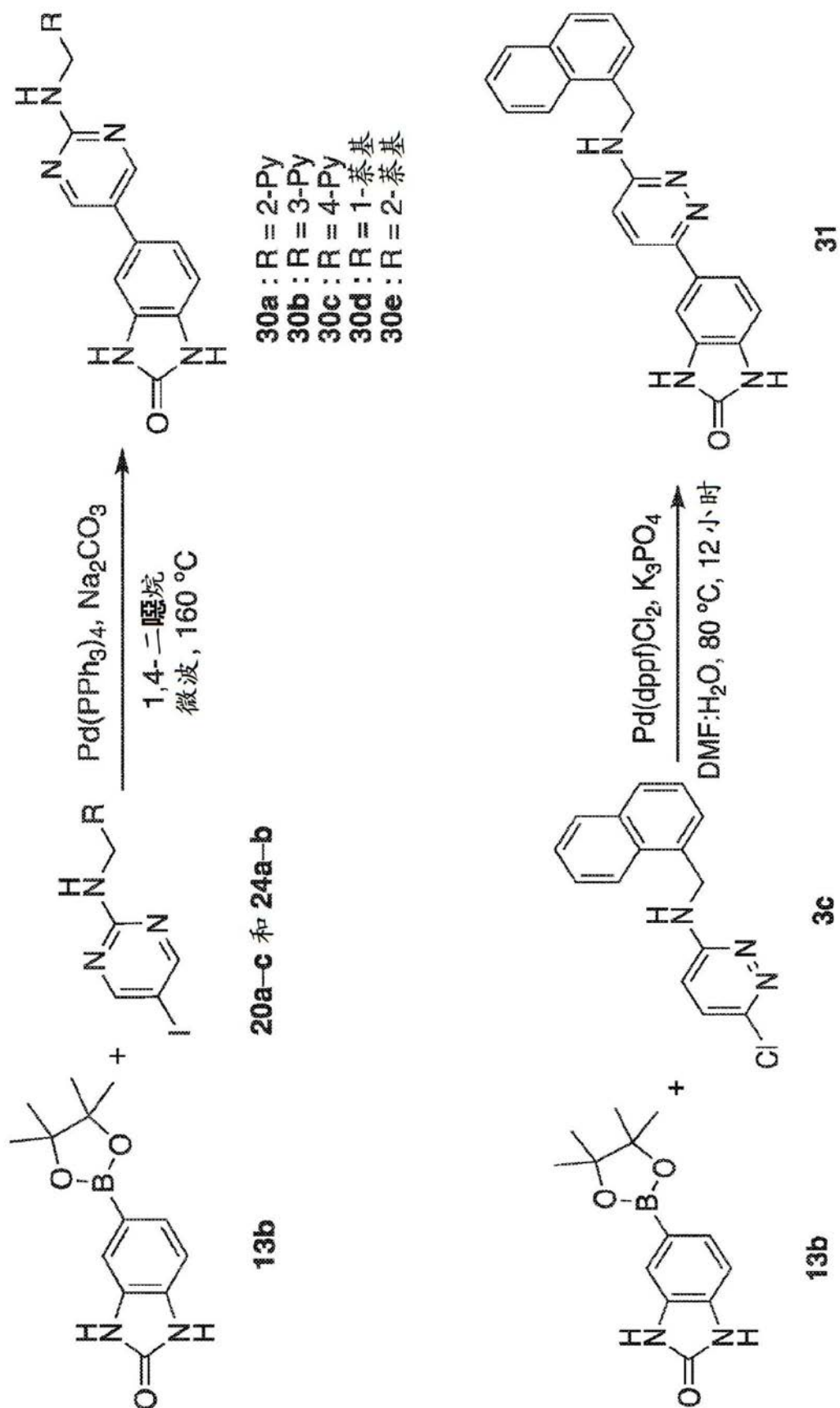


图5(续)

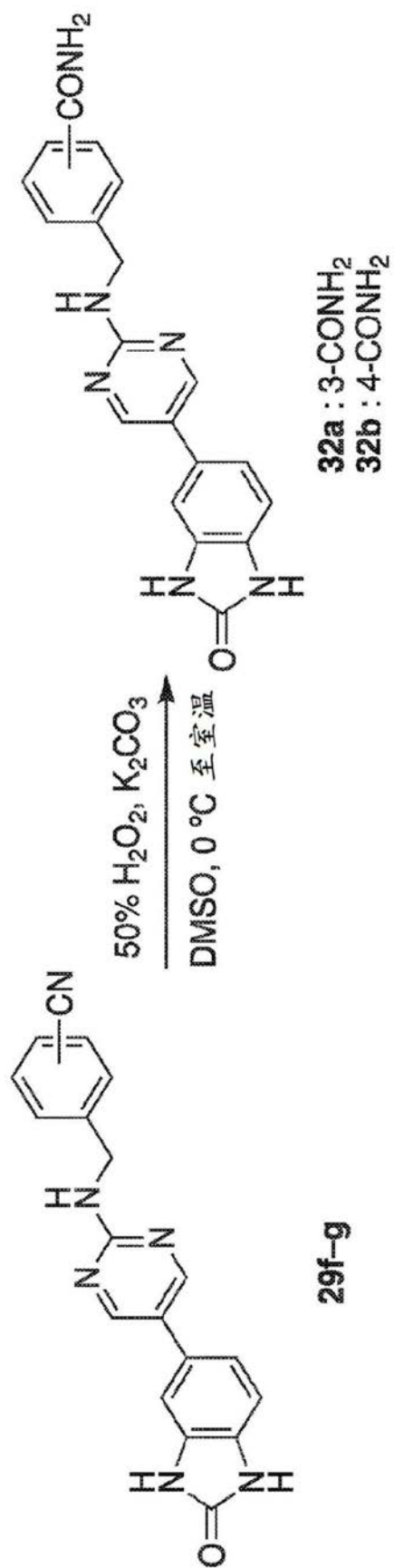


图6

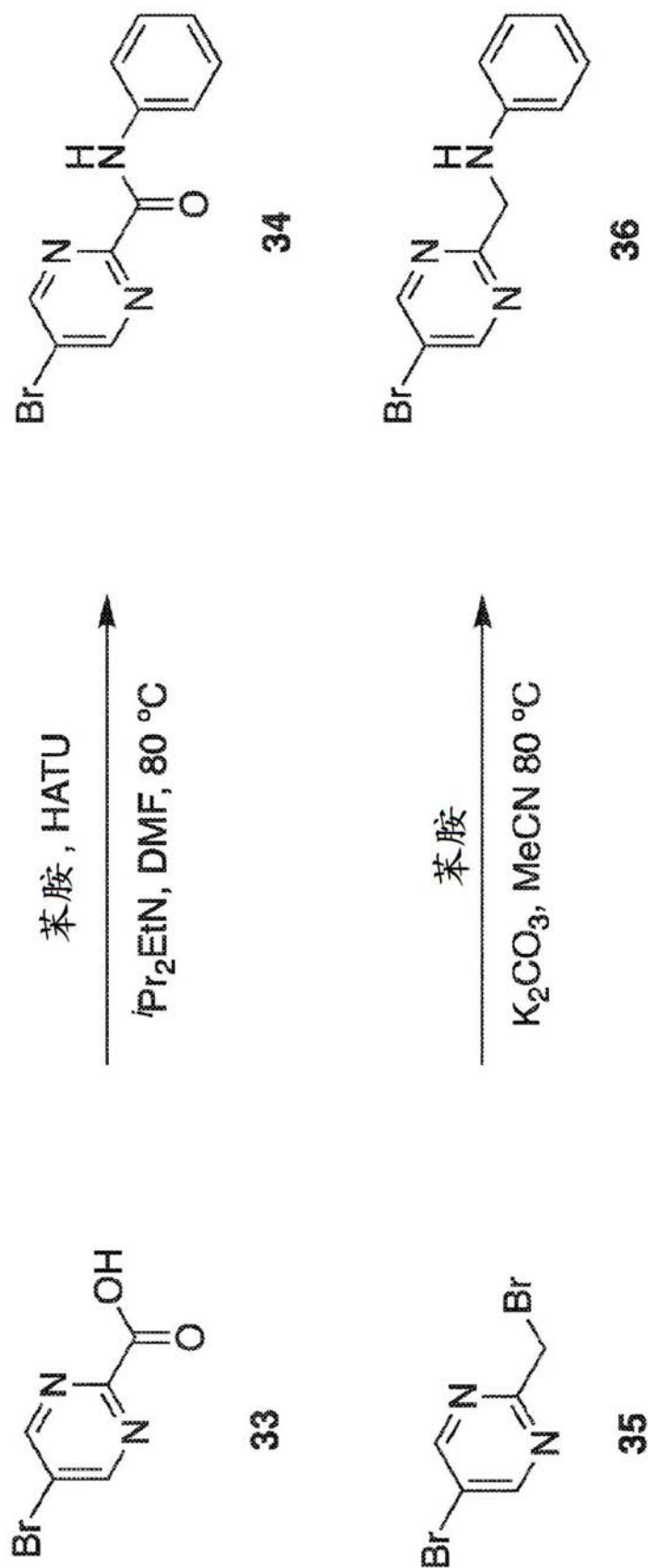


图7

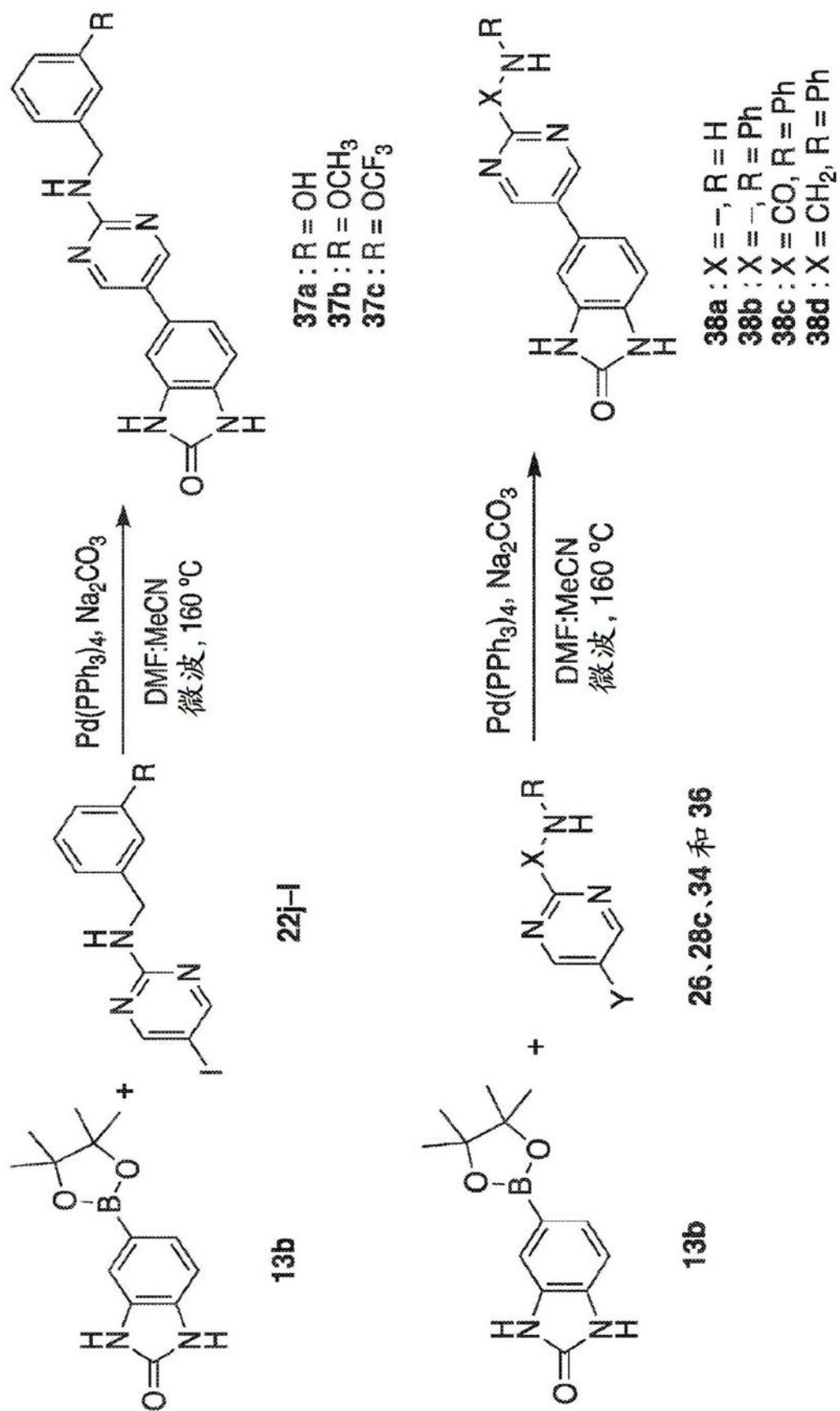


图8

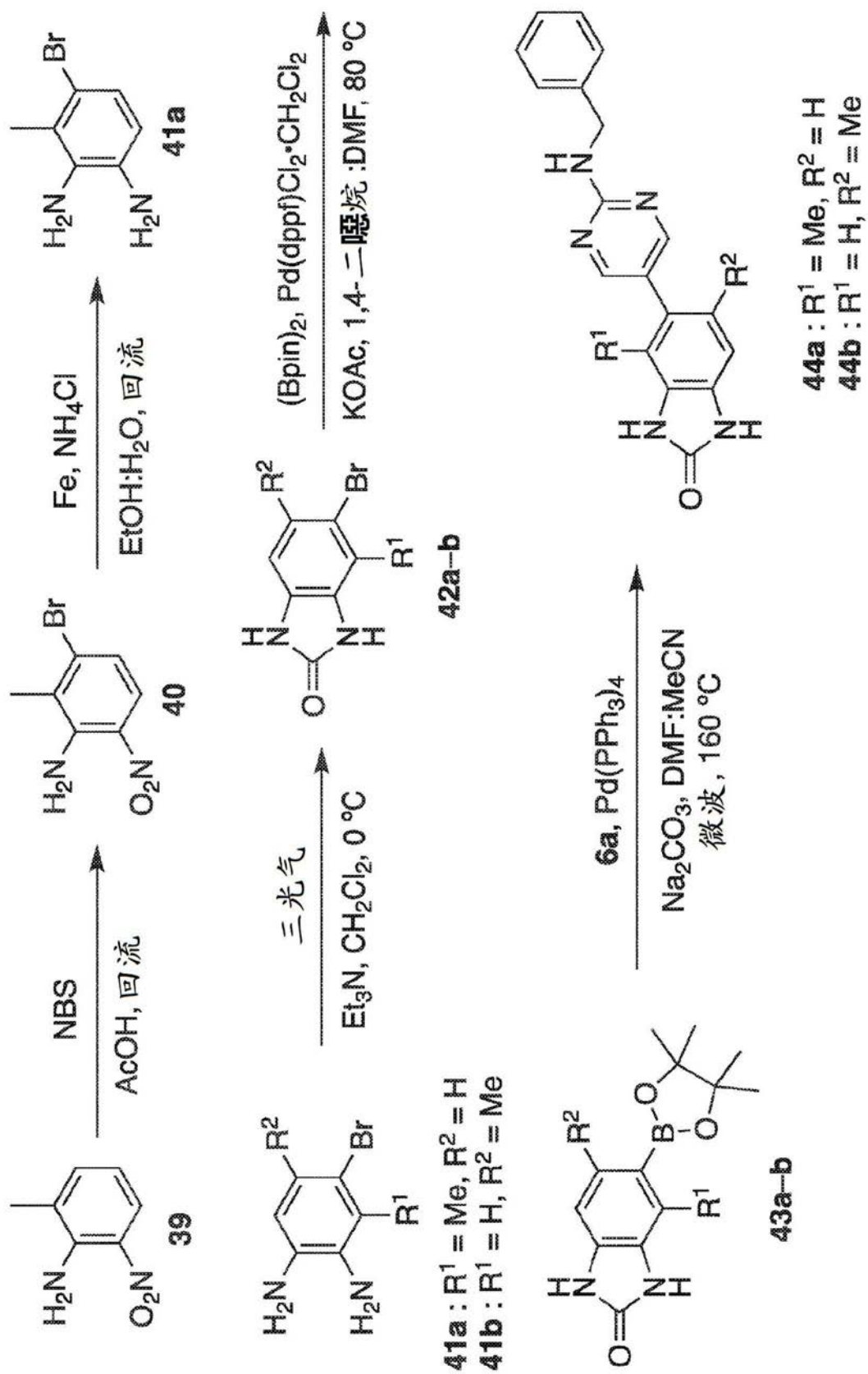


图9

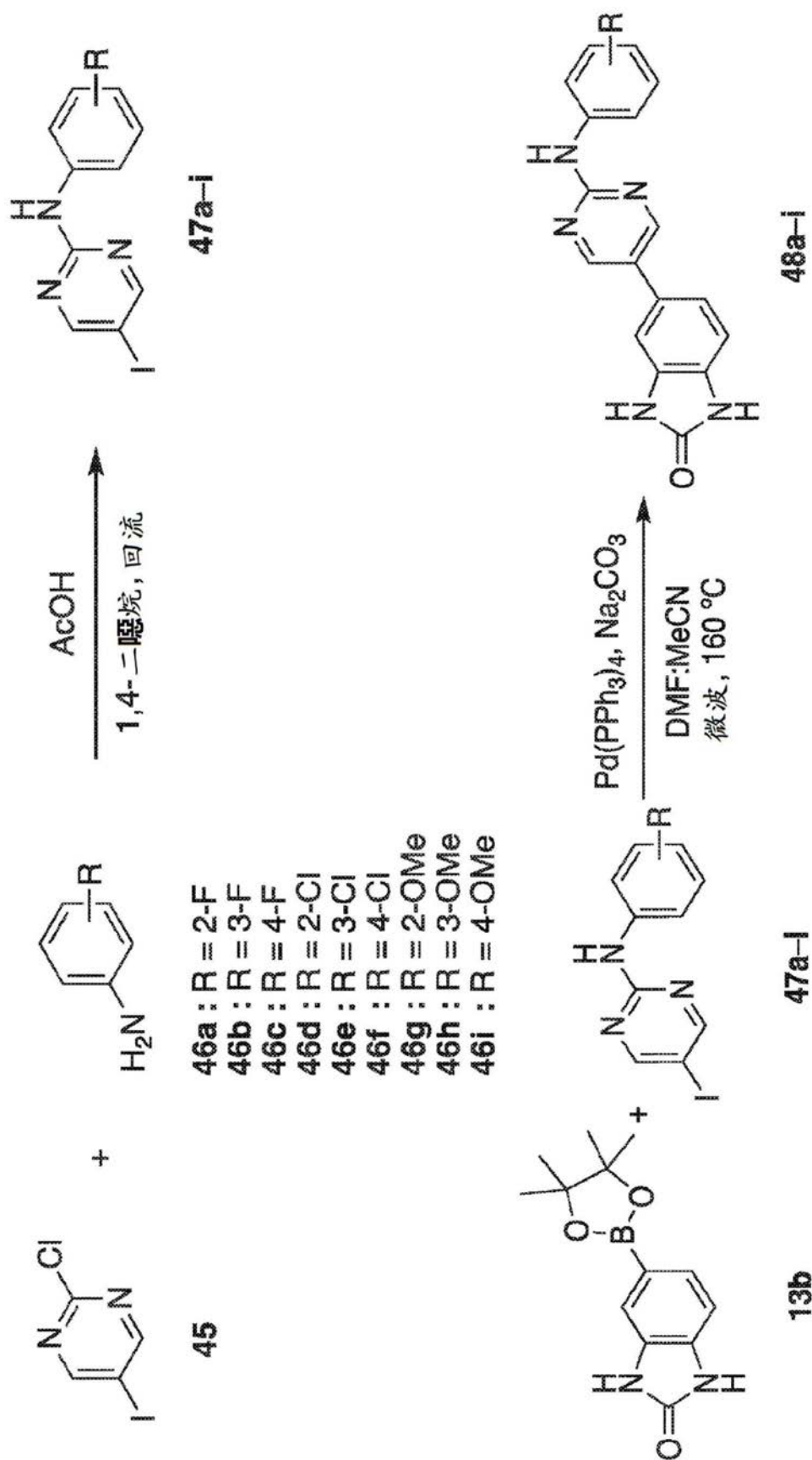


图10

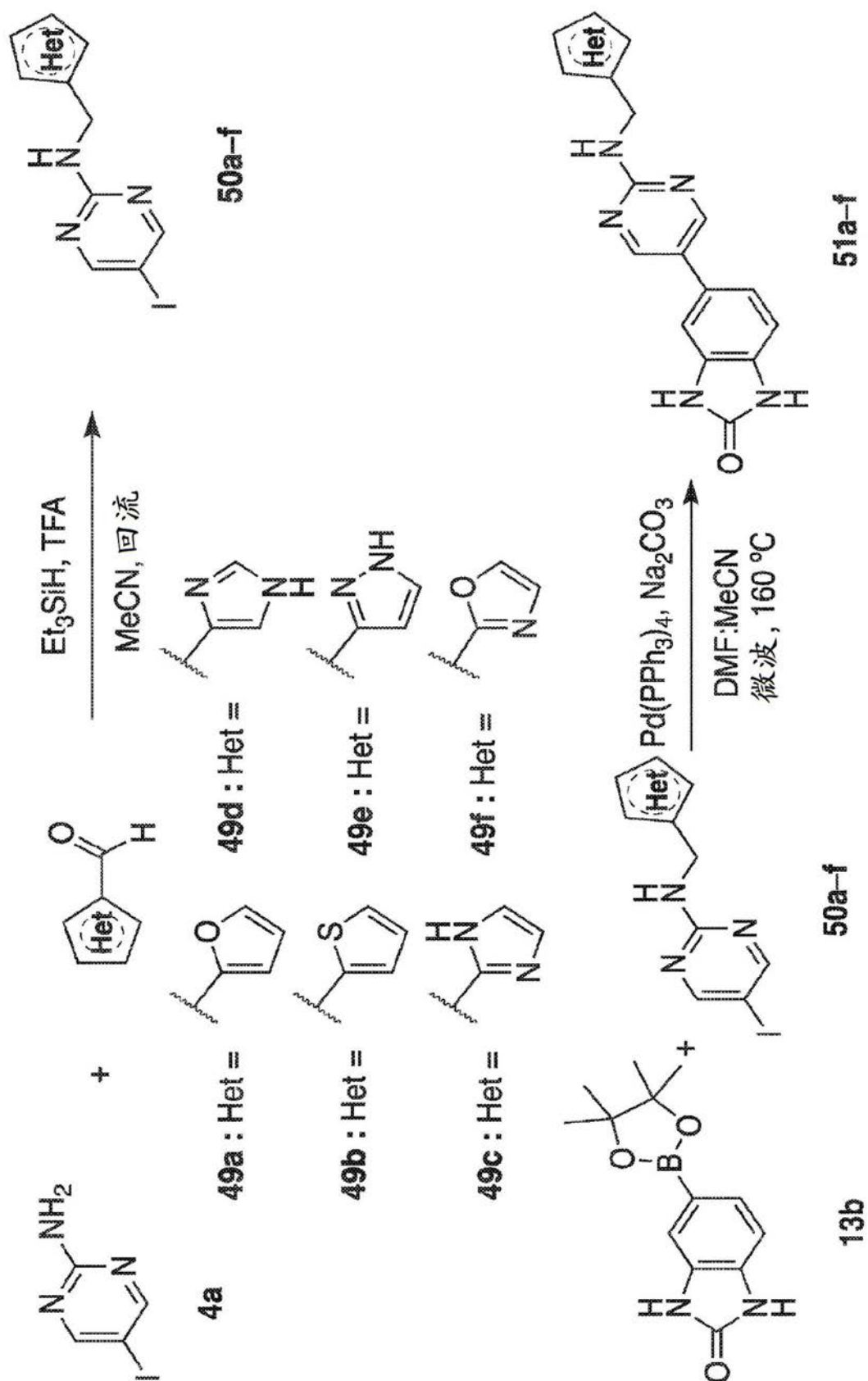


图11

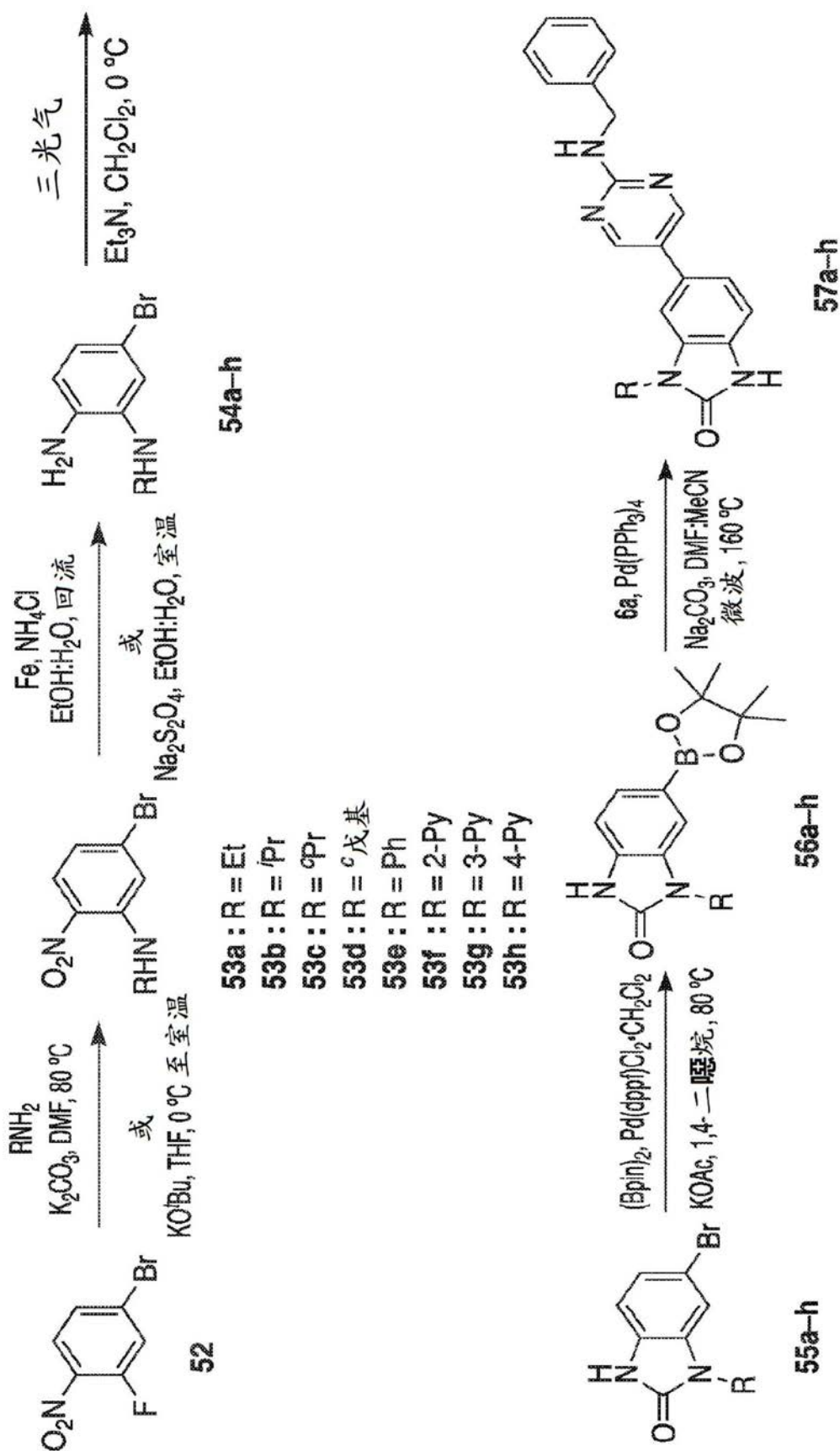


图12

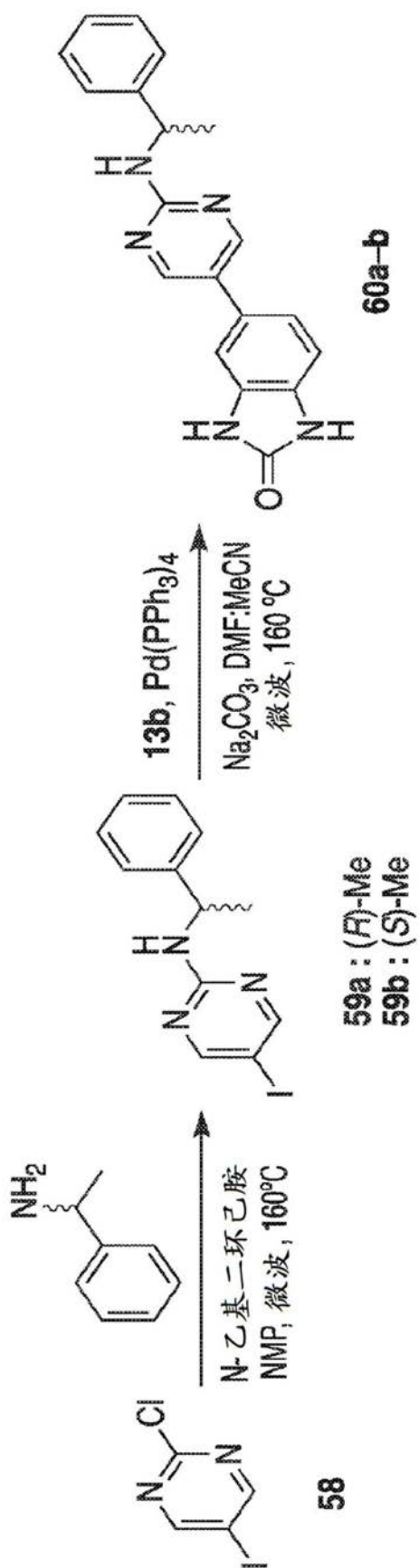


图13

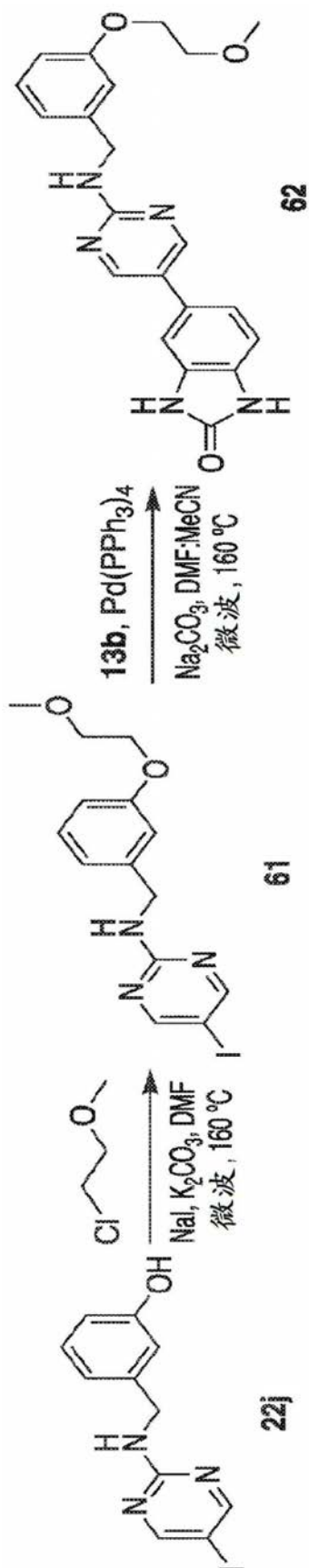


图14