



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102936250 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 09

(21) 申请号 201210369830. 2

代理人 黄威 王智

(22) 申请日 2006. 11. 15

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

60/737, 581 2005. 11. 17 US

60/854, 247 2006. 10. 25 US

C07D 487/04 (2006. 01)

A61K 31/53 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

A61P 19/02 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

A61P 37/06 (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

200680043078. 5 2006. 11. 15

A61P 9/10 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

(73) 专利权人 OSI 医药有限责任公司

地址 美国纽约

(72) 发明人 陈昕 希瑟·科特

安德鲁-菲利普·克鲁 董韩青
本田彩子 马克·约瑟夫·马维希尔
保拉·A·R·塔瓦雷斯 王晶
道格拉斯·S·沃纳
克里斯滕·米歇尔·马维希尔
卡姆·W·希乌 比乔伊·帕尼科
阿波尔巴·巴德瓦杰
李·D·阿诺德 金美中
布赖恩·沃尔克 翁庆华
詹姆斯·戴维·布雷尔德

(56) 对比文件

WO 2005047289 A1, 2005. 05. 26, 全文.
WO 2005061519 A1, 2005. 07. 07, 全文.
WO 2005097800 A1, 2005. 10. 20, 全文.
WO 2005037836 A2, 2005. 04. 28, 全文.
DE Bergstrom et al.. Palladium-mediated synthesis of C-5 pyrimidine nucleoside thioethers from disulfides and mercurinucleosides. 《J. Org. Chem.》. 1991, 第 56 卷 (第 19 期), 第 5598-5602 页.

审查员 吴永英

(74) 专利代理机构 北京金信立方知识产权代理有限公司 11225

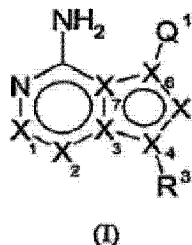
权利要求书1页 说明书159页

(54) 发明名称

稠合双环 mTOR 抑制剂

(57) 摘要

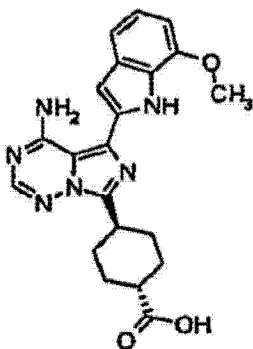
本 发 明 为 稠 合 双 环 mTOR 抑 制 剂。



式 (I) 所代表的化合物或其药学

上可接受的盐为 mTOR 抑制剂, 可用于癌症的治疗中。

1. 一种用作 mTOR 抑制剂的化合物



2. 一种组合物,其包含权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、和药学上可接受的载体。

3. 一种组合物,其包含权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐 ;和抗肿瘤、抗癌、抗血管生成或化疗剂。

4. 一种组合物,其包含权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、和抑制细胞毒素或血管生成的癌症治疗剂。

5. 权利要求 1 所述化合物在制备用于治疗增殖病的制剂中的应用,其中,所述增殖病为乳腺癌、肺癌、肾癌、前列腺癌、血癌、肝癌、卵巢癌、甲状腺癌、胃肠道癌、淋巴瘤或子宫内膜癌。

6. 权利要求 5 所述的应用,其中所述淋巴瘤是套细胞淋巴瘤。

7. 权利要求 1 所述化合物在制备用于治疗类风湿性关节炎、错构瘤综合征、移植排斥、动脉粥样硬化、IBD、多发性硬化或免疫抑制疾病的制剂中的应用。

稠合双环 mTOR 抑制剂

技术领域

[0001] 本申请是分案申请,原申请的申请日为2006年11月15日、申请号为200680043078.5(PCT/US2006/044461)、发明名称为“稠合双环 mTOR 抑制剂”。本发明涉及为哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)激酶(也称FRAP、RAFT、RAPT、SEP)的抑制剂的双环化合物。具体而言,本发明涉及稠合双环化合物,其是用于癌症治疗中的 mTOR 抑制剂。

背景技术

[0002] 国际专利公开文本 W0 2001019828 描述了作为蛋白激酶抑制剂的杂芳胺的制备。国际专利公开文本 W0 2005/047289 描述了可用于癌症治疗中的吡咯并嘧啶化合物。Bergstrom 等在 J. Org. Chem., 56:5598-5602(1991) 中描述了自二硫化物和汞核苷(Mercuri nucleoside) 向 C-5 嘧啶核苷硫醚的钼介导合成。

[0003] 已有证据表明,高度的 mTOR 活性紊乱与多种人类癌症及一些错构瘤综合征包括结节性硬化症复合物、PTEN 有关的错构瘤综合征和 Peutz-Jeghers 综合征有关。虽然雷帕霉素类似物作为 mTOR 激酶抑制剂用于癌症治疗正处于临床开发中,但 CCI-779 在乳腺癌和肾癌病人中的临床结果仅很一般。这很可能是因为雷帕霉素通过 raptor-mTOR 复合物(mTORC1) 部分抑制 mTOR 功能。也已发现,2/3 的乳腺癌和 1/2 的肾癌病人对雷帕霉素疗法有耐药性。新近发现,AKT(S473) 的磷酸化中涉及 rictor-mTOR 复合物(mTORC2),其对于细胞存活的调节以及在以雷帕霉素无关的方式在肌动蛋白细胞骨架组织的调节中起重要作用的 PKC α 的调节很重要,且 mTOR 这些活性的抑制对于更广泛的抗癌活性和更好的功效很可能很重要。因此需要开发能抑制 mTORC1 和 mTORC2 的为 mTOR 激酶直接抑制剂的新型化合物。

[0004] 作为一种大环内酯抗生素,在若干研究中,雷帕霉素已表现出特异性地抑制体外和体内 mTOR 激酶活性。虽然对雷帕霉素抑制 mTOR 功能的准确机制尚未取得清楚的认识,但已知道雷帕霉素首先与 FKBP12(FK506 结合蛋白) 结合、然后与 mTOR 的 FRB 域结合,从而通过诱导抑制底物结合的构象变化抑制 mTOR 活性。在临床前研究中,雷帕霉素已广泛用作特异的 mTOR 抑制剂来证实 mTOR 在信号转导和癌症中的作用。虽然在 NCI 筛选测试中观察到显著的抗癌活性,但由于稳定性和溶解性问题,雷帕霉素并未发展为癌症疗法。但具有较好溶解性和稳定性的雷帕霉素类似物的合成已使 CCI-779、RAD001 和 AP23573 的临床试验得以启动。最高级的雷帕霉素类似物 CCI-779 在 II 期乳腺癌、肾癌和套细胞淋巴瘤中已表现出适度的抗癌活性。

[0005] 作为药物雷帕霉素的靶点,Tor 基因最初是在酵母中发现的。作为酵母 TOR 的保留了结构和功能的哺乳动物对应物,mTOR 是后来发现的。mTOR 是磷酸肌醇激酶相关激酶(PIKK) 家族的成员,而不是磷酸化磷酸肌醇、丝氨酸上的磷酸化蛋白或苏氨酸残基。基因研究已表明,mTOR 对于果蝇、线虫和哺乳动物中的细胞生长和发育是必需的,且 mTOR 基因的中断将导致全部物种的死亡。若干研究已证实 mTOR 在控制细胞生长、增殖和代谢中具有核心作用。mTOR 调节广泛的细胞功能,包括翻译、转录、mRNA 翻转、蛋白质稳定性、肌动蛋白

细胞骨架组织和自体吞噬。哺乳动物细胞中有两种 mTOR 复合物。mTOR 复合物 I (mTORC1) 为 raptor-mTOR 复合物,其主要以对雷帕霉素敏感的方式调节细胞生长,而 mTOR 复合物 II(mTORC2) 为 rictor-mTOR 复合物,其以对雷帕霉素不敏感的方式调节细胞骨架组织。

[0006] 哺乳动物细胞中 mTOR 最具特征性的功能是翻译调节。研究得最为广泛的 mTOR 底物核蛋白体 S6 激酶 (S6K) 和真核细胞起始因子 4E 结合蛋白 1(4E-BP1) 是蛋白翻译的关键调节因子。S6K 是哺乳动物细胞中主要的核蛋白体蛋白激酶。S6 蛋白通过 S6K 的磷酸化选择性地增强含嘧啶基序片段的 mRNA 的翻译;这些 mRNA 常为核蛋白体蛋白和其他翻译调节因子编码。因此,S6K 增强细胞的整体翻译能力。另一种很具特征性的 mTOR 靶点 4E-BP1 通过结合和抑制识别真核细胞 mRNAs 的 5' 端帽的真核细胞翻译起始因子 4E (eIF4E) 起到翻译抑制剂的作用。4E-BP1 通过 mTOR 的磷酸化导致 4E-BP1 从 eIF4E 离解,从而减轻 4E-BP1 对 eIF4E 相关翻译起始的抑制。eIF4E 过表达通过增强关键生长促进蛋白亚群 (包括细胞周期蛋白 D1、c-Myc 和 VEGF) 的翻译而增强细胞的生长和转化。因此,4E-BP1 和 S6K 的 mTOR- 相关调节可能是 mTOR 正性调节细胞生长的一种机制。mTOR 整合细胞生长调节中涉及的两种最重要的细胞外和细胞内信号:生长因子和营养物。生长因子 (如胰岛素或 IGF1) 和营养物 (如氨基酸或葡萄糖) 增强 mTOR 功能,这可从 S6K 和 4E-BP1 提高的磷酸化得到证明。雷帕霉素或显性负 mTOR 抑制这些效应,表明 mTOR 整合来自生长因子和营养物的信号的调节。

[0007] mTOR 上游区和下游区的信号通路在多种癌症包括乳腺癌、肺癌、肾癌、前列腺癌、血癌、肝癌、卵巢癌、甲状腺癌、胃肠道癌和淋巴腺癌中通常是紊乱的。致癌基因包括过表达的受体酪氨酸激酶和组成激活突变体受体激活 PI3K 介导的信号通路。人类癌症中 PI3K-mTOR 通路的其它改变包括 PI3K 的 p110 催化亚单位的扩增、PTEN 磷酸酶功能的缺失、AKT2 的扩增、TSC1 或 TSC2 中的突变和 eIF4E 或 S6K1 的过表达或扩增。TSC1 和 TSC2 中杂合性的突变或缺失最易经常引起结节性硬化 (TSC) 综合征。TSC 很少与恶性肿瘤有关,但 TSC 病人有透明细胞组织学 (clear-cytohology) 恶性肾癌的危险。虽然 TSC 的失活本身不会导致恶性,但该通路的紊乱对于恶变中的血管生成似乎是决定性的。TSC2 通过 mTOR- 相关和 - 无关的方式调节 VEGF 的产生。

[0008] 随着磷酸化 AKT (S473 处) 中 mTOR (通过 mTORC2) 的雷帕霉素无关功能 (其对于细胞存活的调节以及在肌动蛋白细胞骨架组织的调节中起重要作用的 PKC α 的调制很重要) 的新近发现,据认为,通过雷帕霉素对 mTOR 功能的抑制是部分的。因此需要发现能完全抑制 mTORC1 和 mTORC2 的功能的直接的 mTOR 激酶抑制剂,以实现更广泛的抗癌活性和更好的功效。这里我们将描述我们所发现的直接的 mTOR 激酶抑制剂,其可用于多种癌症 (包括乳腺癌、肺癌、肾癌、前列腺癌、血癌、肝癌、卵巢癌、甲状腺癌、胃肠道癌和淋巴腺癌) 以及其他适应症 (如类风湿性关节炎、错构瘤综合征、移植排斥、IBD、多发性硬化和免疫抑制) 的治疗中。

[0009] 最近 Tarceva™ (一种用于治疗 NSCLC 的 EGFR 激酶抑制剂) 的成功以及先前用 Gleevec™ 治疗 CML 的成功表明可为癌症的有效治疗开发选择性的激酶抑制剂。虽然已有若干抗癌剂 (包括激酶抑制剂),但仍继续需要改进的抗癌药物,且需要开发具有更佳选择性、效力或具有较低毒性或副作用的新的化合物。

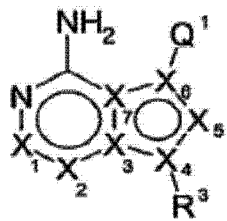
[0010] 因此需要开发具有 mTOR 抑制作用的化合物以治疗癌症病人。此外,这类化合物在

其他激酶如 PI3K、Src、KDR 中是具有活性的,以增加在乳腺癌、非小细胞肺癌 (NSCLC)、肾细胞癌、套细胞淋巴瘤、子宫内膜癌或其他错构瘤综合征中的功效。

发明内容

[0011] 式 (I) 所代表的化合物

[0012]

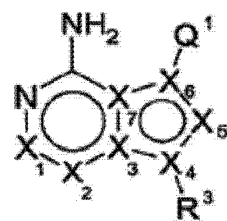


[0013] 或其药学上可接受的盐为 mTOR 抑制剂,可用于癌症的治疗中。

具体实施方式

[0014] 本发明的化合物由式 (I)

[0015]



(I)

[0016] 或其药学上可接受的盐所代表,其中

[0017] X_1 和 X_2 各自独立地为 N 或 C-(E^1)_{aa};

[0018] X_5 为 N、C-(E^1)_{aa} 或 N-(E^1)_{aa};

[0019] X_3 、 X_4 、 X_6 和 X_7 各自独立地为 N 或 C;

[0020] 其中, X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 和 X_7 中的至少一个独立地为 N 或 N-(E^1)_{aa};

[0021] R^3 为 C_{0-10} 烷基、环 C_{3-10} 烷基、氨基甲基环 C_{3-10} 烷基、双环 C_{5-10} 烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基或杂双环 C_{5-10} 烷基,其任何一个任选为一个或多个独立的 G^{11} 取代基所取代;

[0022] Q^1 为 $-A(R^1)_m B(W)_n$ 或 $-B(G^{11})_n A(Y)_m$;

[0023] A 和 B 分别为 5 和 6 元芳环或杂芳环,稠合到一起形成 9-元杂芳系,当 X_1 和 X_5 为 CH, X_3 、 X_6 和 X_7 为 C 以及 X_2 和 X_4 为 N 时,不包括 5-苯并 [b] 咪唑基和 3-咪唑基;也不包括 2-咪唑基、2-苯并恶唑、2-苯并噻唑、2-苯并咪唑基、4-氨基吡咯并嘧啶 -5-基、4-氨基吡咯并嘧啶 -6-基、和 7-去氮 -7-腺苷基衍生物;

[0024] 或 Q^1 为 $-A(R^1)_m A(Y)_m$,其中各 A 为相同或不同的 5-元芳环或杂芳环,且二者稠合到一起形成 8-元杂芳系;

[0025] R^1 独立地为氢、 $-N(C_{0-8} \text{烷基})(C_{0-8} \text{烷基})$ 、羟基、卤素、氧、芳基(任选为 1 或多个 R^{31} 基团所取代)、杂芳基(任选为 1 或多个 R^{31} 基团所取代)、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{31}S(O)_{0-2}NR^{321}R^{331}$ 、 $-C_{0-8}$

烷基 $-S(O)_{0-2}NR^{311}R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{311}COR^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{311}CO_2R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{311}CONR^{321}R^{331}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-CONR^{311}R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-CON(R^{311})S(O)_{0-2}R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-CO_2R^{311}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{311}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-O-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-O-C_{0-8}$ 烷基 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-O-C_{0-8}$ 烷基杂环基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-O-C_{0-8}$ 烷基芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基杂芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基杂环基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-O-C_{0-8}$ 烷基杂芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S-C_{0-8}$ 烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S-C_{0-8}$ 烷基 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S-C_{0-8}$ 烷基杂环基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S-C_{0-8}$ 烷基芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S-C_{0-8}$ 烷基杂芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-N(R^{311})-C_{0-8}$ 烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-N(R^{311})-C_{0-8}$ 烷基 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-N(R^{311})-C_{0-8}$ 烷基杂环基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-N(R^{311})-C_{0-8}$ 烷基芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-N(R^{311})-C_{0-8}$ 烷基杂芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{311}R^{321}$ 、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ ；如果 Q^1 不为 N- 甲基-2- 吡啶基、N-(苯基磺酰)-2- 吡啶基或 N- 叔丁氧羰基

[0026] W 独立地为氢、 $-N(C_{0-8} \text{ 烷基}) (C_{0-8} \text{ 烷基})$ 、羟基、卤素、氧、芳基 (任选为 1 或多个 R^{31} 基团所取代)、杂芳基 (任选为 1 或多个 R^{31} 基团所取代)、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{312}S(O)_{0-2}R^{322}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{311}S(O)_{0-2}NR^{321}R^{331}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{311}CO_2R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-CON(R^{311})S(O)_{0-2}R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S(O)_{0-2}NR^{312}R^{322}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{312}COR^{322}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{312}CONR^{322}R^{332}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-CONR^{312}R^{322}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-CO_2R^{312}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{312}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-O-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-O-C_{0-8}$ 烷基环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-O-C_{0-8}$ 烷基杂环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-O-C_{0-8}$ 烷基芳基、 $-O$ 芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-O-C_{0-8}$ 烷基杂芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基杂芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基杂环基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S-C_{0-8}$ 烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S-C_{0-8}$ 烷基 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S-C_{0-8}$ 烷基杂环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S-C_{0-8}$ 烷基芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S-C_{0-8}$ 烷基杂芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-N(R^{312})-C_{0-8}$ 烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-N(R^{312})-C_{0-8}$ 烷基 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-N(R^{312})-C_{0-8}$ 烷基杂环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-N(R^{312})-C_{0-8}$ 烷基芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-N(R^{312})-C_{0-8}$ 烷基杂芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{312}R^{322}$ 、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ ；如果 Q^1 不为 4- 苄氧基-2- 吡啶基；

[0027] Y 独立地为氢、 $-N(C_{0-8} \text{ 烷基}) (C_{0-8} \text{ 烷基})$ 、羟基、卤素、氧、芳基 (任选为 1 或多个 R^{31} 基团所取代)、杂芳基 (任选为 1 或多个 R^{31} 基团所取代)、 C_{0-6} 烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{311}S(O)_{0-2}R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{311}S(O)_{0-2}NR^{321}R^{331}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{311}CO_2R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-CON(R^{311})S(O)_{0-2}R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S(O)_{0-2}NR^{311}R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{311}COR^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{311}CONR^{321}R^{331}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-CONR^{311}R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-CO_2R^{311}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{311}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-O-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-O-C_{0-8}$ 烷基 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-O-C_{0-8}$ 烷基杂环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-O-C_{0-8}$ 烷基芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-O-C_{0-8}$ 烷基杂芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基杂芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基杂环基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S-C_{0-8}$ 烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S-C_{0-8}$ 烷基 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S-C_{0-8}$ 烷基杂环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S-C_{0-8}$ 烷基芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S-C_{0-8}$ 烷基杂芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-N(R^{311})-C_{0-8}$ 烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-N(R^{311})-C_{0-8}$ 烷基 C_{3-8} 环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-N(R^{311})-C_{0-8}$ 烷基杂环烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-N(R^{311})-C_{0-8}$ 烷基芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-N(R^{311})-C_{0-8}$ 烷基杂芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{311}R^{321}$ 、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ ；如果 Q^1 不为 2- 羧基-5- 苯并 [b] 苯硫基；

[0028] G^{11} 为 卤素、氧、 $-CF_3$ 、 OCF_3 、 $-OR^{312}$ 、 $-NR^{312}R^{322}$ 、 $-C(O)R^{312}$ 、 $-C(O)C_{3-8}$ 环烷基、 $-CO_2C_{3-8}$ 环烷基、 $-CO_2R^{312}$ 、 $-C(=O)NR^{312}R^{322}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{312}$ 、 $-SO_2NR^{312}R^{322}$ 、 $-NR^{312}(C=O)R^{322}$ 、 $-NR^{312}C(=O)OR^{322}$ 、 $-NR^{312}C(=O)NR^{322}R^{332}$ 、 $-NR^{312}S(O)_{0-2}R^{322}$ 、 $-C(=S)OR^{312}$ 、 $-C(=O)SR^{312}$ 、 $-NR^{312}C(=NR^{322})NR^{332}R^{341}$ 、 $-NR^{312}C(=NR^{322})OR^{332}$ 、 $-NR^{312}C(=NR^{322})SR^{332}$ 、 $-OC(=O)$

OR³¹²、-OC(=O)NR³¹²R³²²、-OC(=O)SR³¹²、-SC(=O)OR³¹²、-SC(=O)NR³¹²R³²²、-P(O)OR³¹²OR³²²、C₁₋₁₀ 亚烷基、C₀₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 烯基、C₂₋₁₀ 炔基、-C₁₋₁₀ 烷氧基 C₁₋₁₀ 烷基、-C₁₋₁₀ 烷氧基 C₂₋₁₀ 烯基、-C₁₋₁₀ 烷氧基 C₂₋₁₀ 炔基、-C₁₋₁₀ 烷基硫代 C₁₋₁₀ 烷基、-C₁₋₁₀ 烷基硫代 C₂₋₁₀ 烯基、-C₁₋₁₀ 烷基硫代 C₂₋₁₀ 炔基、环 C₃₋₈ 烷基、环 C₃₋₈ 烯基、-环 C₃₋₈ 烷基 C₁₋₁₀ 烷基、-环 C₃₋₈ 烯基 C₁₋₁₀ 烷基、环 C₃₋₈ 烷基 C₂₋₁₀ 烯基、-环 C₃₋₈ 烯基 C₂₋₁₀ 烯基、-环 C₃₋₈ 烷基 C₂₋₁₀ 炔基、-环 C₃₋₈ 炔基 C₂₋₁₀ 炔基、-杂环基 -C₀₋₁₀ 烷基、-杂环基 -C₂₋₁₀ 烯基或 -杂环基 -C₂₋₁₀ 炔基,其任何一个任选为一个或多个独立的卤素、氧、-CF₃、-OCF₃、-OR³¹³、-NR³¹³R³²³、-C(O)R³¹³、-CO₂R³¹³、-C(=O)NR³¹³R³²³、-NO₂、-CN、-S(O)₀₋₂R³¹³、-SO₂NR³¹³R³²³、-NR³¹³(C=O)R³²³、-NR³¹³C(=O)OR³²³、-NR³¹³C(=O)NR³²³R³³³、-NR³¹³S(O)₀₋₂R³²³、-C(=S)OR³¹³、-C(=O)SR³¹³、-NR³¹³C(=NR³²³)NR³³³R³⁴²、-NR³¹³C(=NR³²³)OR³³³、-NR³¹³C(=NR³²³)SR³³³、-OC(=O)OR³³³、-OC(=O)NR³¹³R³²³、-OC(=O)SR³¹³、-SC(=O)OR³¹³、-P(O)OR³¹³OR³²³ 或 -SC(=O)NR³¹³R³²³ 取代基所取代;

[0029] 或 G¹¹ 为芳基 -C₀₋₁₀ 烷基、芳基 -C₂₋₁₀ 烯基、芳基 -C₂₋₁₀ 炔基、杂芳基 -C₀₋₁₀ 烷基、杂芳基 -C₂₋₁₀ 烯基或杂芳基 -C₂₋₁₀ 炔基,其中连接点如书写的那样自左或自右,其中其任何一个任选为一个或多个独立的卤素、-CF₃、-OCF₃、-OR³¹³、-NR³¹³R³²³、-C(O)R³¹³、-CO₂R³¹³、-C(=O)NR³¹³R³²³、-NO₂、-CN、-S(O)₀₋₂R³¹³、-SO₂NR³¹³R³²³、-NR³¹³(C=O)R³²³、-NR³¹³C(=O)OR³²³、-NR³¹³C(=O)NR³²³R³³³、-NR³¹³S(O)₀₋₂R³²³、-C(=S)OR³¹³、-C(=O)SR³¹³、-NR³¹³C(=NR³²³)NR³³³R³⁴²、-NR³¹³C(=NR³²³)OR³³³、-NR³¹³C(=NR³²³)SR³³³、-OC(=O)OR³¹³、-OC(=O)NR³¹³R³²³、-OC(=O)SR³¹³、-SC(=O)OR³¹³、-P(O)OR³¹³OR³²³ 或 -SC(=O)NR³¹³R³²³ 取代基所取代;如果当 R³ 为 4-哌啶基时 G¹¹ 不为 N-CH₂CO₂H;

[0030] 在各情形下, R³¹、R³²、R³³、R³¹¹、R³²¹、R³³¹、R³¹²、R³²²、R³³²、R³⁴¹、R³¹³、R³²³、R³³³ 和 R³⁴² 独立地为任选为芳基、杂环基或杂芳基取代基所取代的 C₀₋₈ 烷基或任选为 1-6 个独立的卤素、-CON(C₀₋₈ 烷基)(C₀₋₈ 烷基)、-CO(C₀₋₈ 烷基)、-OC₀₋₈ 烷基、-O 芳基、-O 杂芳基、-O 杂环基、-S(O)₀₋₂ 芳基、-S(O)₀₋₂ 杂芳基、-S(O)₀₋₂ 杂环基、-S(O)₀₋₂C₀₋₈ 烷基、-N(C₀₋₈ 烷基)(C₀₋₈ 烷基)、-N(C₀₋₈ 烷基)CON(C₀₋₈ 烷基)(C₀₋₈ 烷基)、-N(C₀₋₈ 烷基)CO(C₁₋₈ 烷基)、-N(C₀₋₈ 烷基)CO(C₃₋₈ 环烷基)、-N(C₀₋₈ 烷基)CO₂(C₁₋₈ 烷基)、-S(O)₁₋₂N(C₀₋₈ 烷基)(C₀₋₈ 烷基)、-NR¹¹S(O)₁₋₂(C₀₋₈ 烷基)、-CON(C₃₋₈ 环烷基)(C₃₋₈ 环烷基)、-CON(C₀₋₈ 烷基)(C₃₋₈ 环烷基)、-N(C₃₋₈ 环烷基)CON(C₀₋₈ 烷基)(C₀₋₈ 烷基)、-N(C₃₋₈ 环烷基)CON(C₃₋₈ 环烷基)(C₀₋₈ 烷基)、-N(C₀₋₈ 烷基)CON(C₃₋₈ 环烷基)(C₀₋₈ 烷基)、-N(C₀₋₈ 烷基)CO₂(C₃₋₈ 环烷基)、-N(C₃₋₈ 环烷基)CO₂(C₃₋₈ 环烷基)、S(O)₁₋₂N(C₀₋₈ 烷基)(C₃₋₈ 环烷基)、-NR¹¹S(O)₁₋₂(C₃₋₈ 环烷基)、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、CN、CF₃、OH 或任选取代的芳基取代基所取代的 C₀₋₈ 烷基;以便各个上述芳基、杂环基、杂芳基、烷基或环烷基可任选独立地为 -N(C₀₋₈ 烷基)(C₀₋₈ 烷基)、羟基、卤素、氧、芳基、杂芳基、C₀₋₆ 烷基、C₀₋₈ 烷基环烷基、-C₀₋₈ 烷基 -N(C₀₋₈ 烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀₋₈ 烷基)、-C₀₋₈ 烷基 -S(O)₀₋₂-N(C₀₋₈ 烷基)(C₀₋₈ 烷基)、-C₀₋₈ 烷基 -N(C₀₋₈ 烷基)CO(C₀₋₈ 烷基)、-C₀₋₈ 烷基 -N(C₀₋₈ 烷基)CO-N(C₀₋₈ 烷基)(C₀₋₈ 烷基)、-C₀₋₈ 烷基 -CO-N(C₀₋₈ 烷基)(C₀₋₈ 烷基)、-C₁₋₈ 烷基 -CO₂-(C₀₋₈ 烷基)、-C₀₋₈ 烷基 S(O)₀₋₂-(C₀₋₈ 烷基)、-C₀₋₈ 烷基 -O-C₁₋₈ 烷基、-C₀₋₈ 烷基 -O-C₀₋₈ 烷基环烷基、-C₀₋₈ 烷基 -O-C₀₋₈ 烷基杂环基、-C₀₋₈ 烷基 -O-C₀₋₈ 烷基芳基、-C₀₋₈ 烷基 -O-C₀₋₈ 烷基杂芳基、-C₀₋₈ 烷基 -S-C₀₋₈ 烷基、-C₀₋₈ 烷基 -S-C₀₋₈ 烷基环烷基、-C₀₋₈ 烷基 -S-C₀₋₈ 烷基杂环基、-C₀₋₈ 烷基 -S-C₀₋₈ 烷基芳基、-C₀₋₈ 烷基 -S-C₀₋₈ 烷基杂芳基、-C₀₋₈ 烷基 -N(C₀₋₈ 烷基)-C₀₋₈ 烷基、-C₀₋₈ 烷基 -N(C₀₋₈ 烷基)-C₀₋₈ 烷基环烷基、-C₀₋₈ 烷基 -N(C₀₋₈ 烷基)-C₀₋₈ 烷基杂环基、-C₀₋₈ 烷基 -N(C₀₋₈ 烷基)-C₀₋₈ 烷基芳基、-C₀₋₈ 烷基 -N(C₀₋₈ 烷基)-C₀₋₈ 烷基杂芳基、

[0034] m 为 0、1、2 或 3；

[0035] n 为 0、1、2、3 或 4；

[0036] aa 为 0 或 1；和

[0037] 如果式 I 不为反式 -4-[8-氨基 -1-(7-氯 -4-羟基 -1H-咪唑 -2-基)咪唑并 [1,5-a]吡嗪 -3-基]环己烷羧酸、顺式 -3-[8-氨基 -1-(7-氯 -1H-咪唑 -2-基)咪唑并 [1,5-a]吡嗪 -3-基]环丁烷羧酸、反式 -4-{8-氨基 -1-[7-(3-异丙基)苯基 -1H-咪唑 -2-基]咪唑并 [1,5-a]吡嗪 -3-基}环己烷羧酸或反式 -4-{8-氨基 -1-[7-(2,5-二氯)苯基 -1H-咪唑 -2-基]咪唑并 [1,5-a]吡嗪 -3-基}环己烷羧酸。

[0038] 按本发明的一个方面,所述化合物由式 I 或其药学上可接受的盐代表,其中 X_1 和 X_2 为 CH; X_3 和 X_5 为 N; X_4 、 X_6 和 X_7 为 C; 其他变量同上面对式 I 所述。

[0039] 在本发明该方面的一个实施方案中,所述化合物由式 I 或其药学上可接受的盐代表,其中 X_1 和 X_2 为 CH; X_3 和 X_5 为 N; X_4 、 X_6 和 X_7 为 C; Q^1 为 $-A(R^1)_mB(W)_n$; 其他变量同上面对式 I 所述。

[0040] 在本发明该方面的另一个实施方案中,所述化合物由式 I 或其药学上可接受的盐代表,其中 X_1 和 X_2 为 CH; X_3 和 X_5 为 N; X_4 、 X_6 和 X_7 为 C; Q^1 为 $-B(G^{11})_nA(Y)_m$; 其他变量同上面对式 I 所述。

[0041] 在本发明该方面的再一个实施方案中,所述化合物由式 I 或其药学上可接受的盐代表,其中 X_1 和 X_2 为 CH; X_3 和 X_5 为 N; X_4 、 X_6 和 X_7 为 C; Q^1 为任选取代的咪唑基; 其他变量同上面对式 I 所述。

[0042] 在本发明该方面的另一个实施方案中,所述化合物由式 I 或其药学上可接受的盐代表,其中 X_1 和 X_2 为 CH; X_3 和 X_5 为 N; X_4 、 X_6 和 X_7 为 C; Q^1 为任选取代的苯并噻吩基; 其他变量同上面对式 I 所述。

[0043] 在本发明该方面的一个实施方案中,所述化合物由式 I 或其药学上可接受的盐代表,其中 X_1 和 X_2 为 CH; X_3 和 X_5 为 N; X_4 、 X_6 和 X_7 为 C; Q^1 为任选取代的苯并咪唑基; 其他变量同上面对式 I 所述。

[0044] 在本发明该方面的另一个实施方案中,所述化合物由式 I 或其药学上可接受的盐代表,其中 X_1 和 X_2 为 CH; X_3 和 X_5 为 N; X_4 、 X_6 和 X_7 为 C; Q^1 为任选取代的苯并恶唑基; 其他变量同上面对式 I 所述。

[0045] 按本发明的第二方面,所述化合物由式 I 或其药学上可接受的盐代表,其中 X_1 为 CH; X_2 、 X_3 和 X_5 为 N; X_4 、 X_6 和 X_7 为 C; 其他变量同上面对式 I 所述。

[0046] 在本发明第二方面的一个实施方案中,所述化合物由式 I 或其药学上可接受的盐代表,其中 X_1 为 CH; X_2 、 X_3 和 X_5 为 N; X_4 、 X_6 和 X_7 为 C; Q^1 为 $-A(R^1)_mB(W)_n$; 其他变量同上面对式 I 所述。

[0047] 在本发明第二方面的另一个实施方案中,所述化合物由式 I 或其药学上可接受的盐代表,其中 X_1 为 CH; X_2 、 X_3 和 X_5 为 N; X_4 、 X_6 和 X_7 为 C; Q^1 为 $-B(G^{11})_nA(Y)_m$; 其他变量同上面对式 I 所述。

[0048] 在本发明第二方面的再一个实施方案中,所述化合物由式 I 或其药学上可接受的盐代表,其中 X_1 为 CH; X_2 、 X_3 和 X_5 为 N; X_4 、 X_6 和 X_7 为 C; Q^1 为任选取代的咪唑基; 其他变量同上面对式 I 所述。

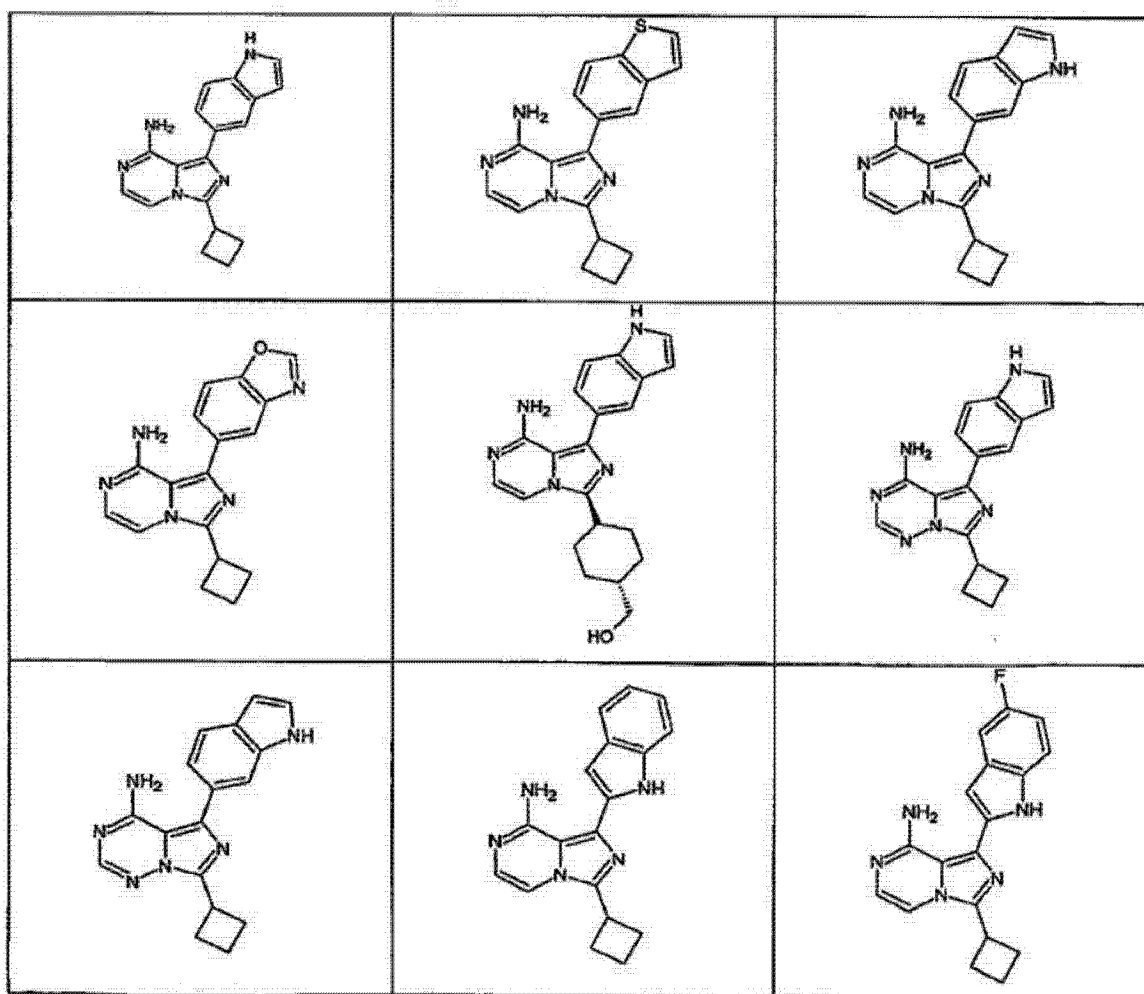
[0049] 在本发明第二方面的另一个实施方案中,所述化合物由式 I 或其药学上可接受的盐代表,其中 X_1 为 CH; X_2 、 X_3 和 X_5 为 N; X_4 、 X_6 和 X_7 为 C; Q^1 为任选取代的苯并咪唑基;其他变量同上面对式 I 所述。

[0050] 在本发明第二方面的另一个实施方案中,所述化合物由式 I 或其药学上可接受的盐代表,其中 X_1 为 CH; X_2 、 X_3 和 X_5 为 N; X_4 、 X_6 和 X_7 为 C; Q^1 为任选取代的苯并恶唑基;其他变量同上面对式 I 所述。

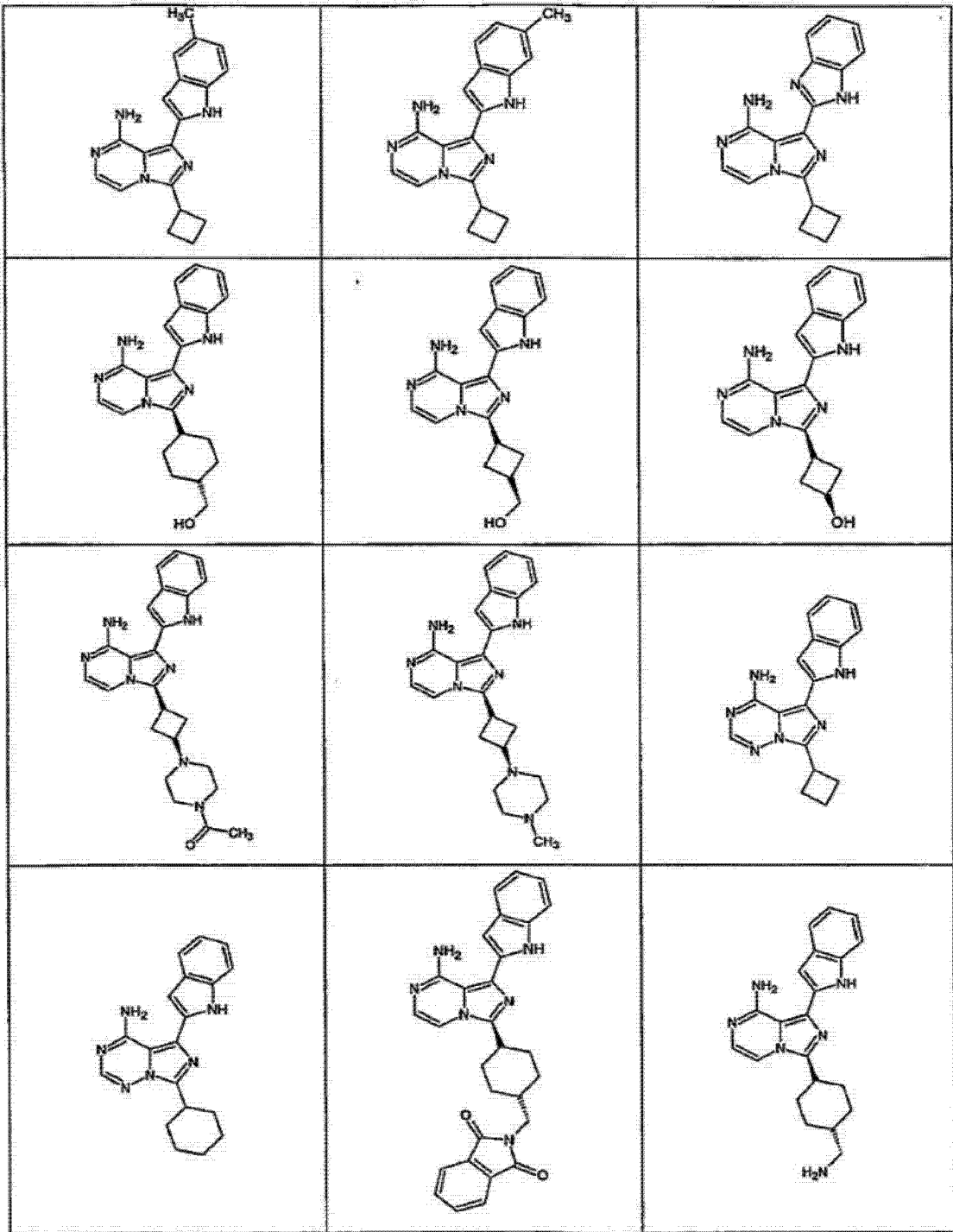
[0051] 在本发明第二方面的再一个实施方案中,所述化合物由式 I 或其药学上可接受的盐代表,其中 X_1 为 CH; X_2 、 X_3 和 X_5 为 N; X_4 、 X_6 和 X_7 为 C; Q^1 为任选取代的苯并噻吩基;其他变量同上面对式 I 所述。

[0052] 本发明的化合物包括:

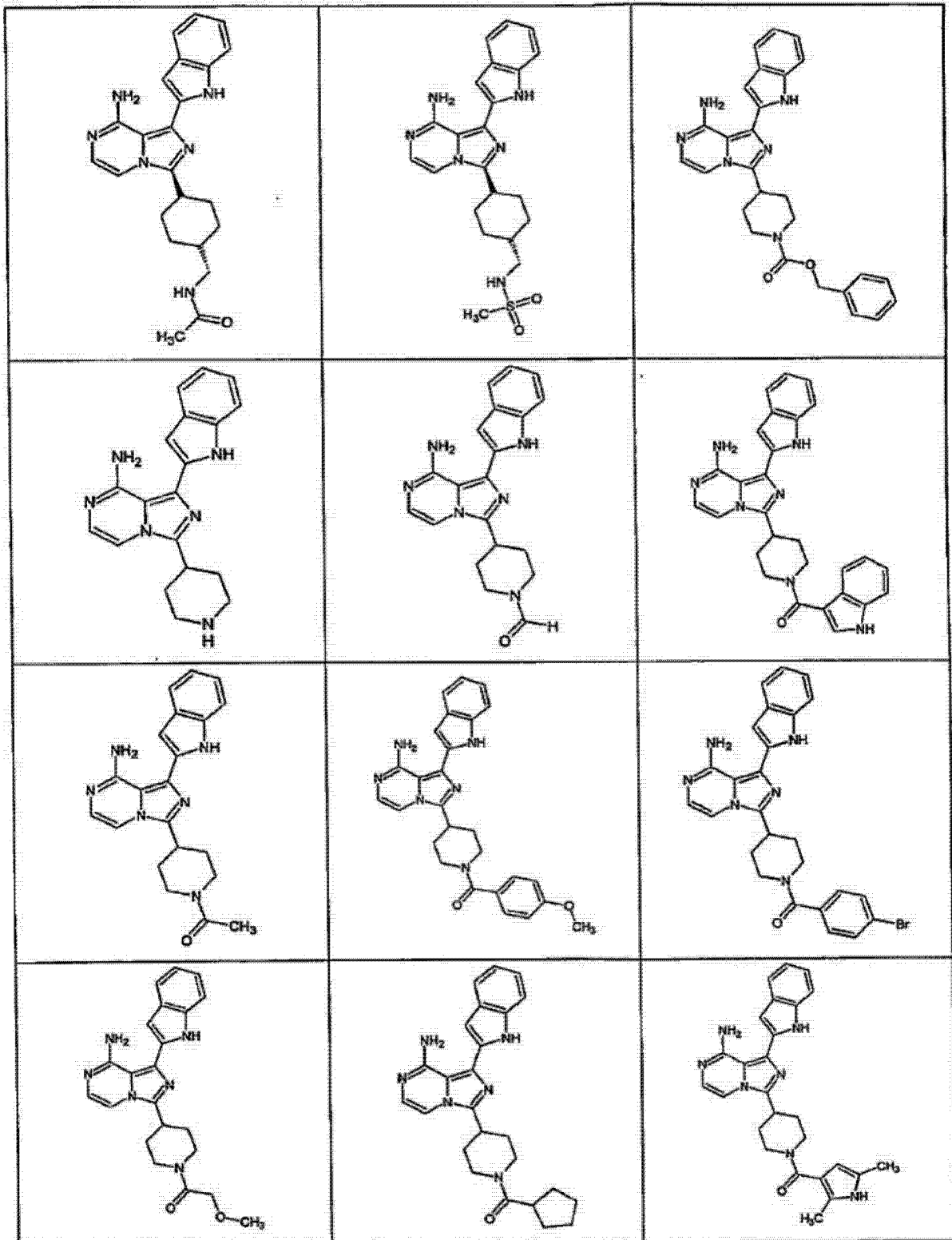
[0053]



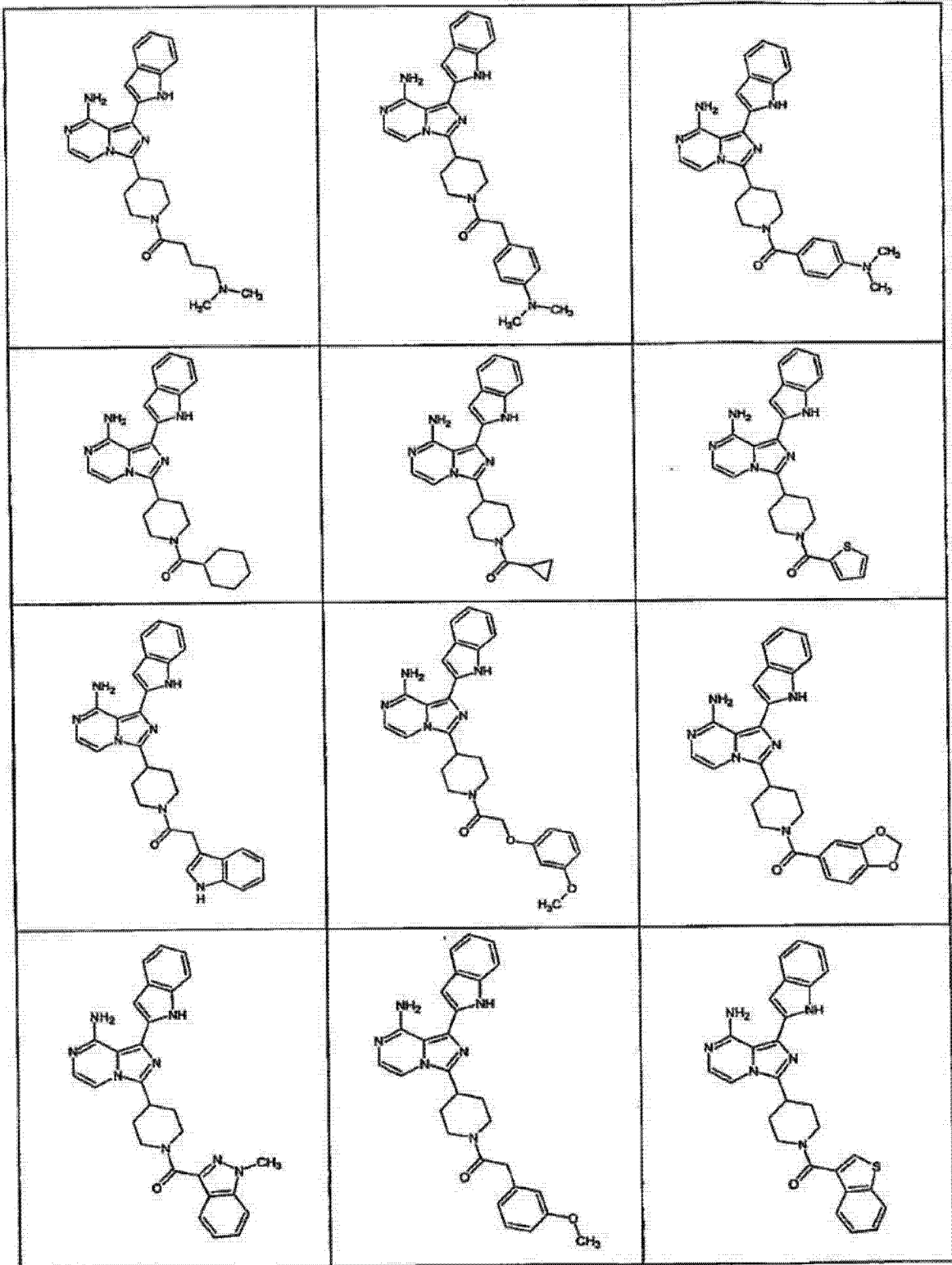
[0054]



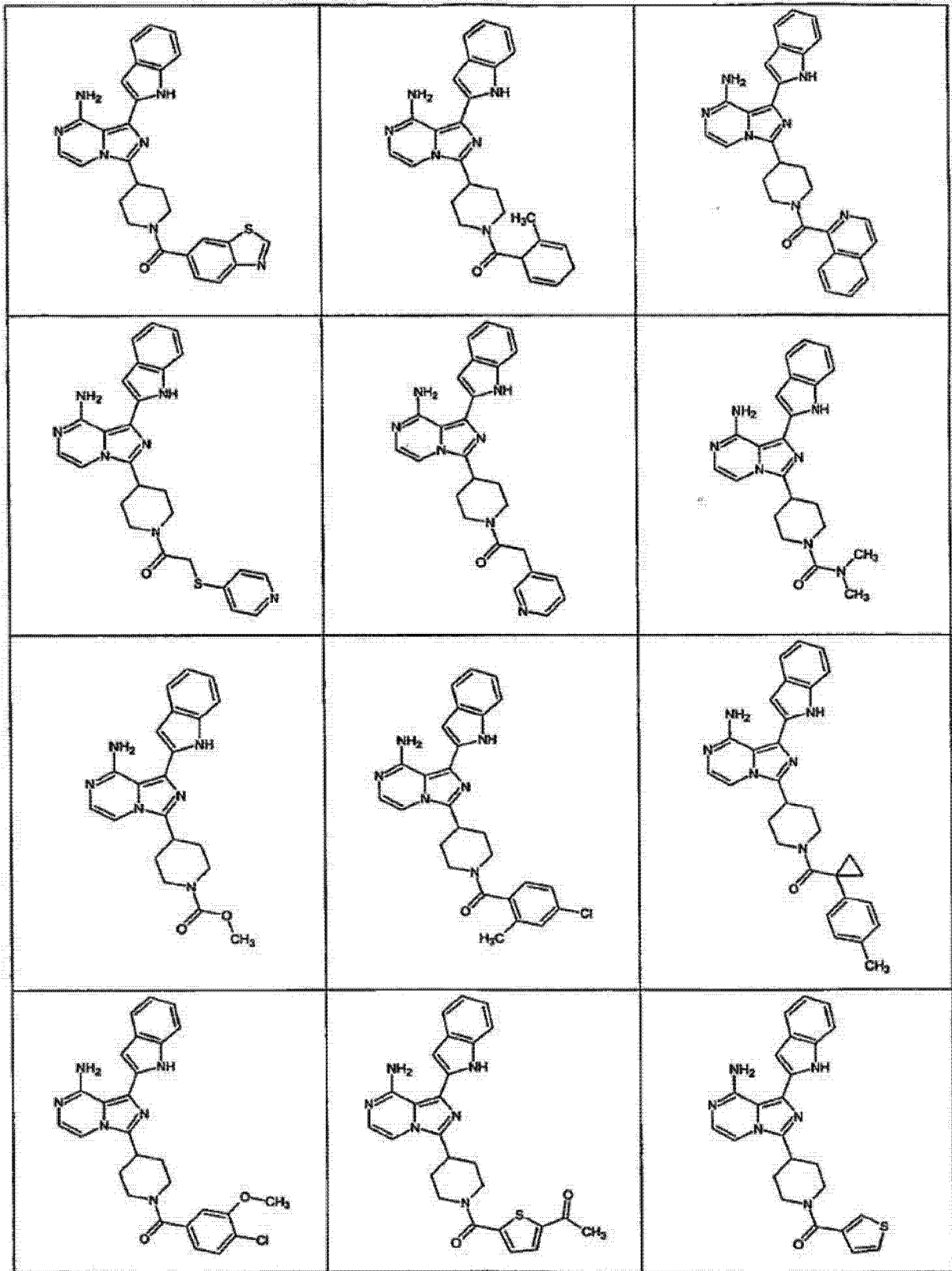
[0055]



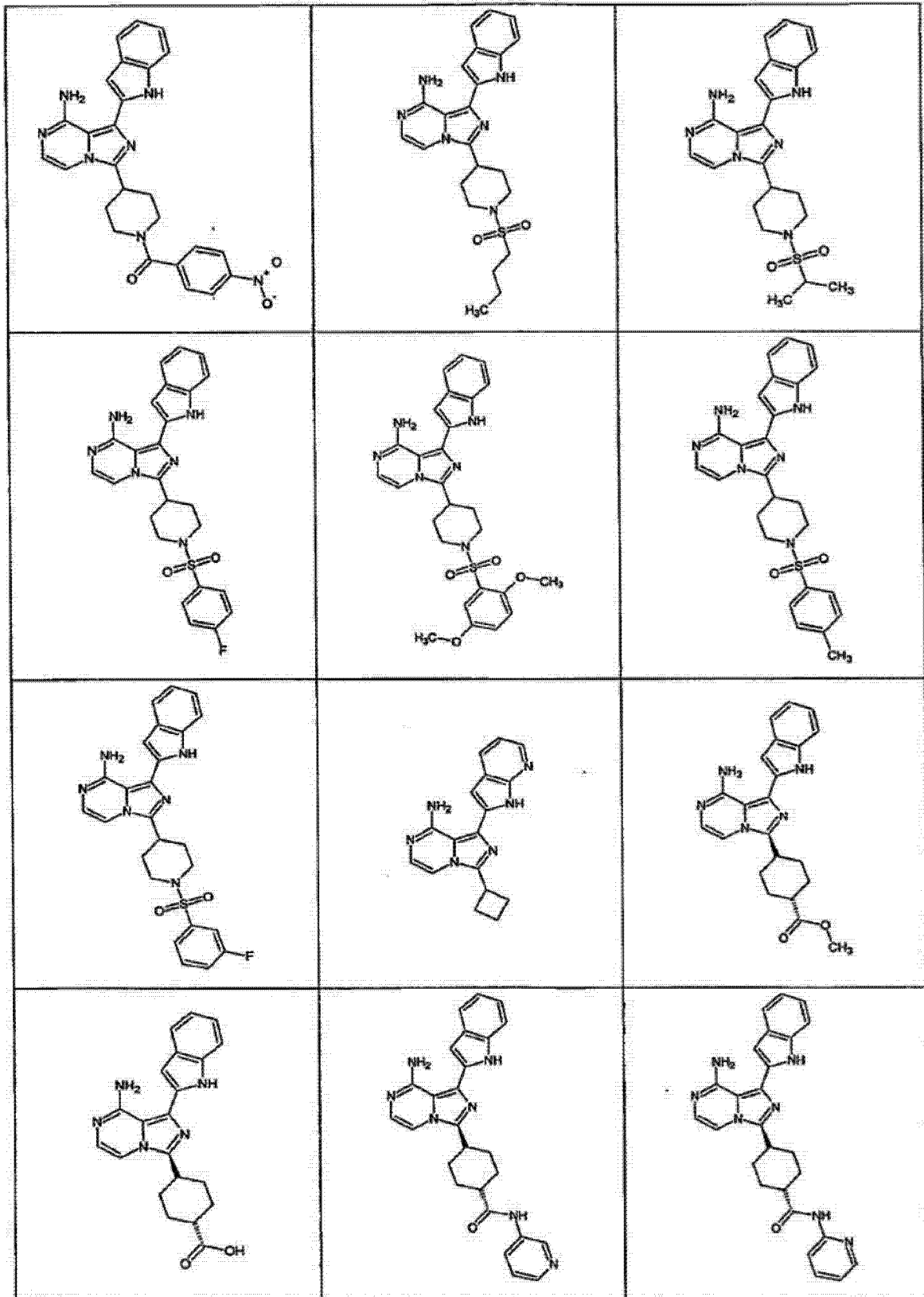
[0056]



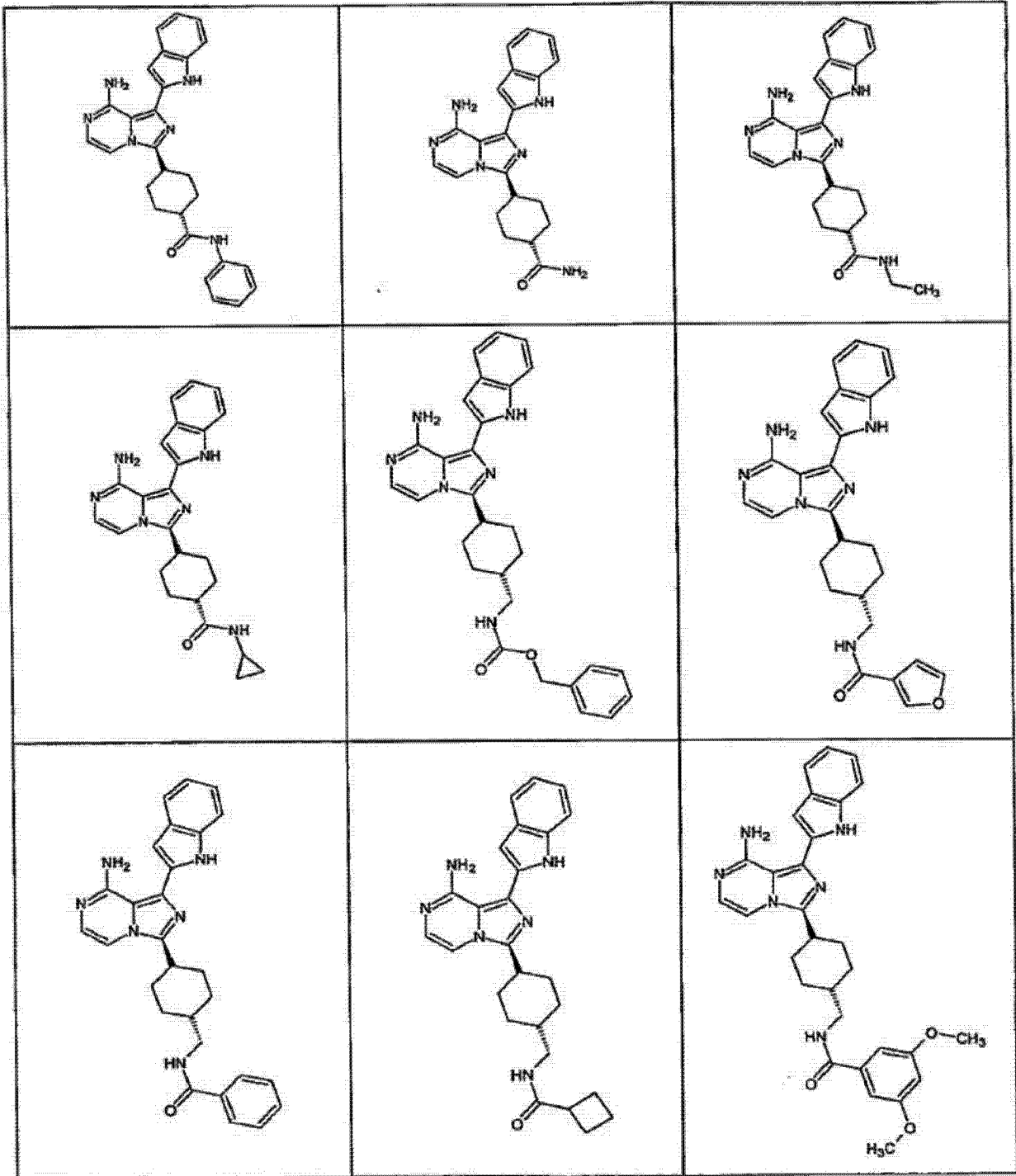
[0057]



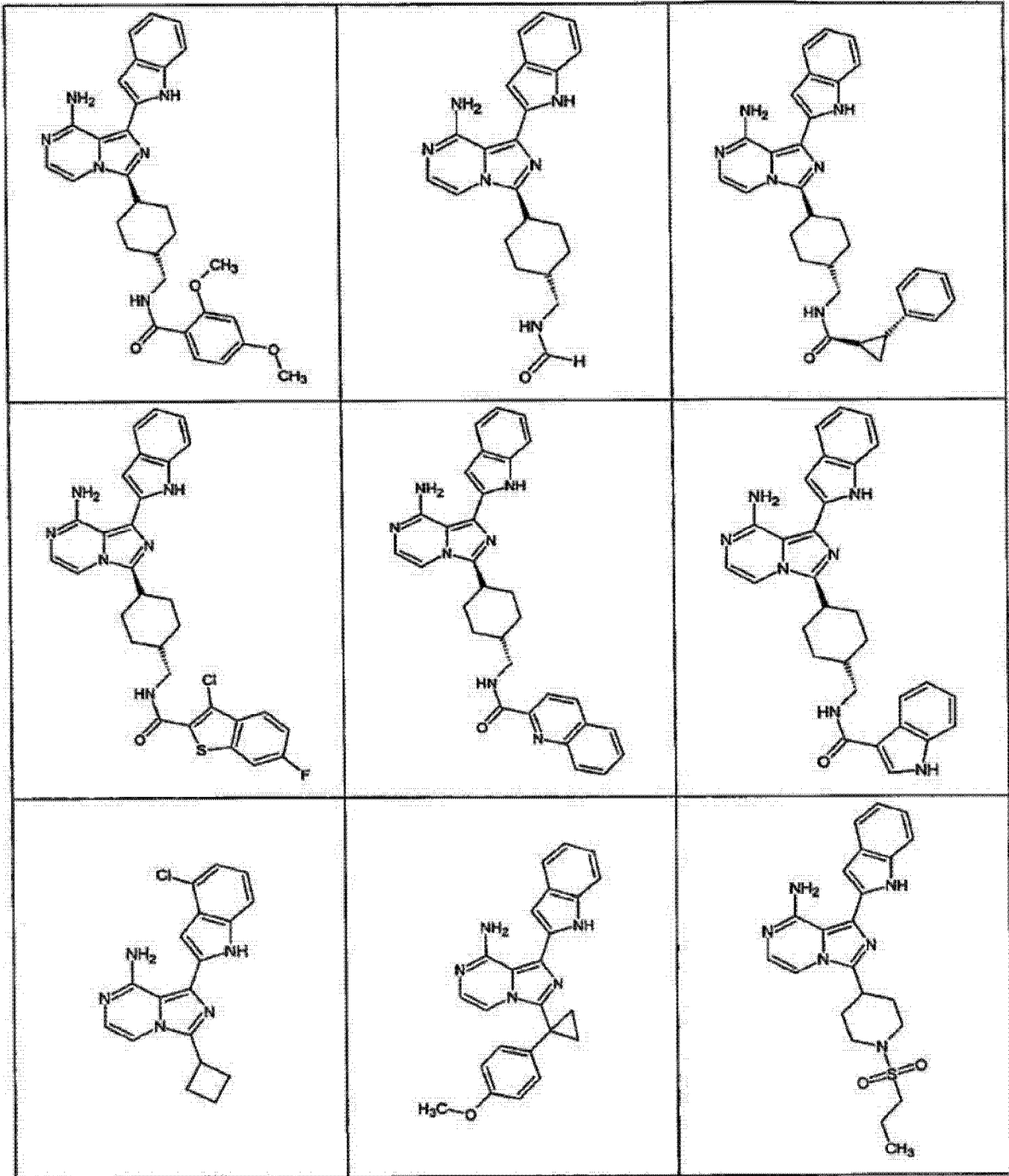
[0058]



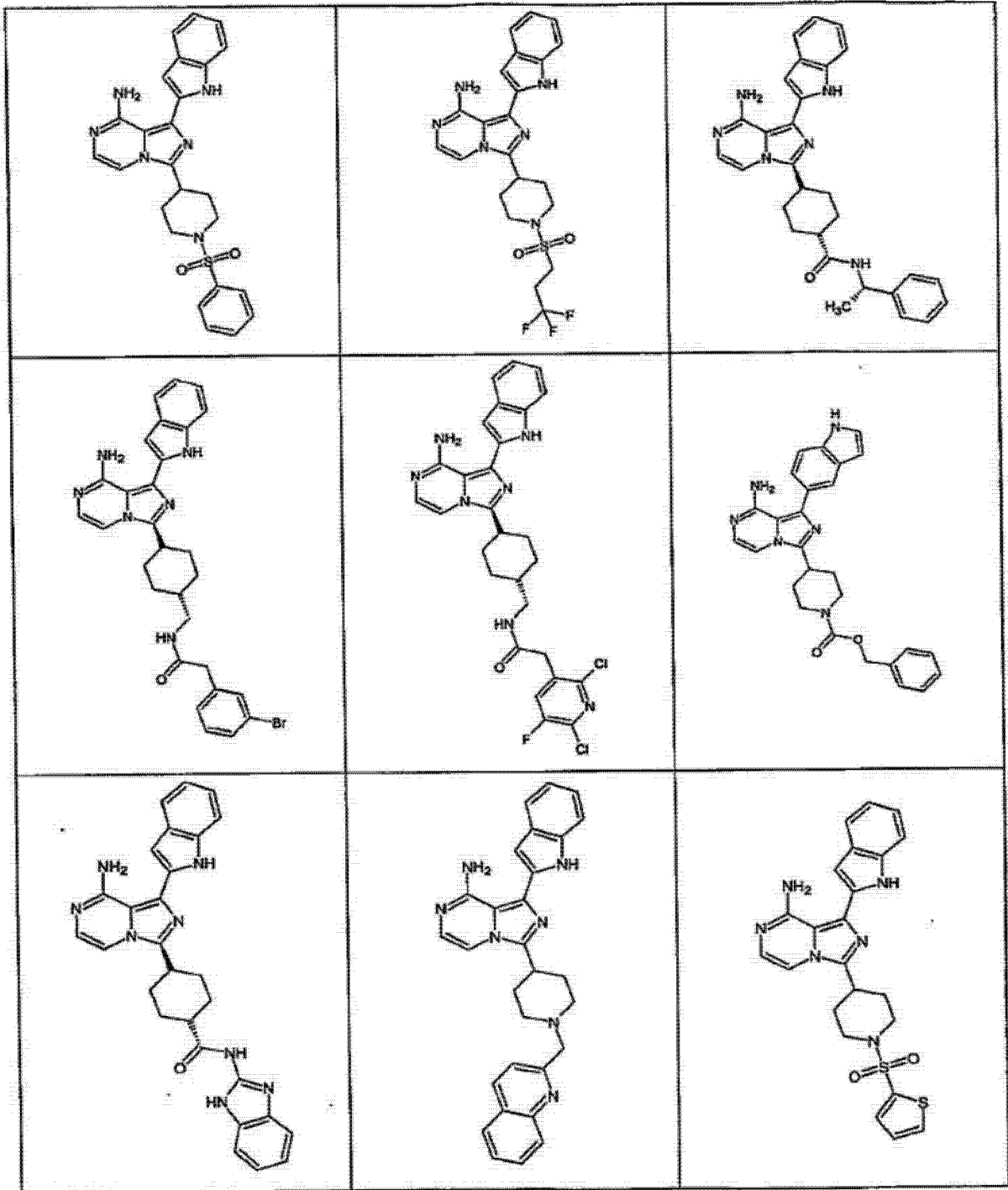
[0059]



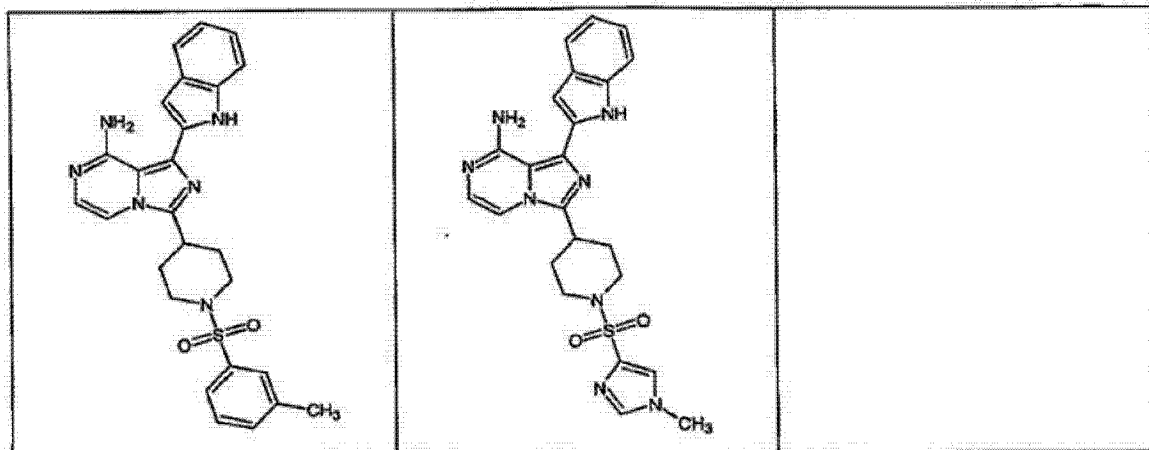
[0060]



[0061]



[0062]



[0063] 或其药学上可接受的盐。

[0064] 本发明涉及包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐、和药学上可接受的载体的组合物。

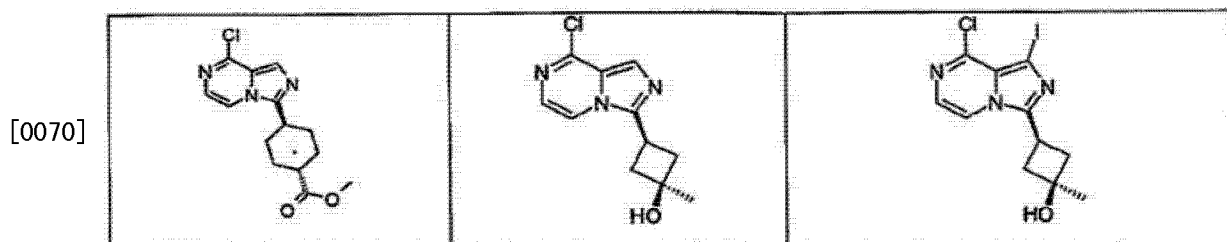
[0065] 本发明涉及包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐；和抗肿瘤、抗癌、抗血管生成或化疗剂的组合物。

[0066] 本发明涉及治疗增殖病的方法，所述方法包括给予有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

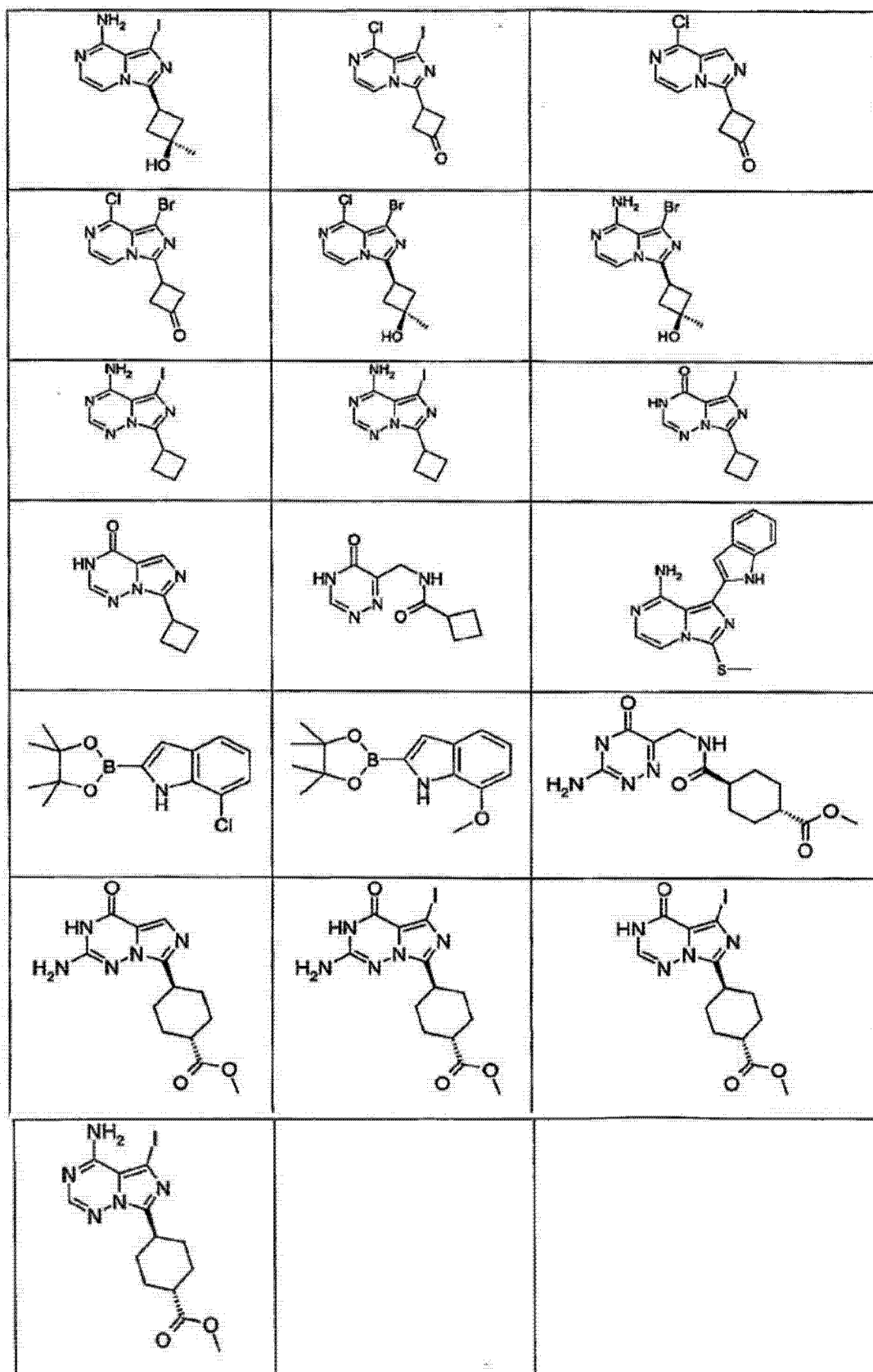
[0067] 本发明涉及治疗增殖病的方法，所述方法包括给予有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐的步骤，其中所述增殖病为乳腺癌、肺癌、非小细胞肺癌、肾癌、肾细胞癌、前列腺癌、血癌、肝癌、卵巢癌、甲状腺癌、子宫内膜癌、胃肠道癌、淋巴瘤、肾细胞癌、套细胞淋巴瘤或子宫内膜癌。

[0068] 本发明涉及治疗类风湿性关节炎、错构瘤综合征、移植排斥、IBD、多发性硬化或免疫抑制疾病的方法，所述方法包括给予有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

[0069] 本发明涉及在本发明化合物的生产中可用的中间体。这样的中间体包括下式所代表的化合物



[0071]



[0072] 或其药学上可接受的盐。

[0073] 在所有上述情况下,不包括禁止或不稳定的价态、N-S、N- 卤键。

[0074] 除非另有指出,本文中用到的“烷基”以及其他具有“烷基”前缀的基团例如烷氧基、链烷基、烯基、炔基等指可能为直链或支链或其组合的碳链。烷基的实例包括甲基、乙

基、丙基、异丙基、丁基、仲-和叔-丁基、戊基、己基、庚基等。“烯基”“炔基”等术语包括至少一个不饱和碳-碳双键的碳链。

[0075] 本文中用到的例如“C₀₋₄ 烷基”指含 0-4 个碳的烷基,也就是说,在直链或支链构型中有 0、1、2、3 或 4 个碳。当烷基为端基时,不含碳的烷基为氢。当烷基为桥联(连接)基团时,不含碳的烷基为直接键。

[0076] 术语“环烷基”“碳环”“环”或“环基”指不含杂原子的 3-10 元单或多环芳香、部分芳香或非芳香碳环,包括单-、双-、和三环饱和碳环以及稠环和桥环系。这类稠环系可含为部分或完全不饱和的一个环如苯环以形成稠环系如苯并稠环。环烷基包括如螺稠环系等稠环系。环烷基和碳环的实例包括 C₃₋₈ 环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、和十氢化萘、金刚烷、茛满基、1, 2, 3, 4- 四氢化萘等。

[0077] 术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘原子。

[0078] 除非另有明确指出,术语“氨基甲酰基”指 -C(O)-NH- 或 -NH-C(O)-。

[0079] 术语“芳基”是化学工作者熟知的。优选的芳基为苯基和萘基。

[0080] 术语“杂芳基”是化学工作者熟知的。该术语包括含 1-4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5- 或 6- 元杂芳环,其中氧和硫彼此不相邻。这类杂芳环的实例为咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、恶二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基。术语“杂芳基”包括含为部分或完全不饱和的稠合碳环系如苯环以形成苯并稠合杂芳基的杂芳环。例如,苯并咪唑、苯并恶唑、苯并噻唑、苯并咪唑、喹啉、异喹啉、喹啉等。

[0081] 除非另有指出,术语“杂环”“杂环基”是等价的,定义为环但也含一个或多个独立地选自 N、O 和 S (以及 N 和 S 氧化物) 的原子,如果这类衍生物具有适宜和稳定的价态。该术语包括含一个或两个选自氧、硫和氮的杂原子的 4-8 元饱和环。杂环的实例包括氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢咪唑、四氢吡啶、氧杂环庚烷、氧杂环辛烷、硫杂环丁烷、噻唑烷、恶唑烷、氧杂环丁二烯、吡啶烷、异恶唑烷、异噻唑烷、四氢噻吩、四氢噻喃、硫杂环庚烷、硫杂环辛烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、氮杂环辛烷、[1, 3] 二氧六环、恶唑烷、哌嗪、高哌嗪、吗啉、硫代吗啉等。杂环的其他实例包括含硫环的氧化形式。因此,四氢噻吩 -1- 氧化物、四氢噻吩 -1, 1- 二氧化物、硫代吗啉 -1- 氧化物、硫代吗啉 -1, 1- 二氧化物、四氢噻喃 -1- 氧化物、四氢噻喃 -1, 1- 二氧化物、噻唑烷 -1- 氧化物和噻唑烷 -1, 1- 二氧化物也被认为是杂环。术语“杂环的”也包括稠环系;包括杂-杂稠环系,并可包括为部分或完全不饱和的碳环如苯环以形成苯并稠杂环。例如,3, 4- 二氢 -1, 4- 苯并二恶烷、四氢喹啉、四氢异喹啉、异吲哚啉等。

[0082] 本文中所描述的化合物可含一个或多个不对称中心并可因此产生非对映体和光学异构体。本发明包括所有这类可能的非对映体及其外消旋混合物、其基本纯净的拆分对映体、所有可能的几何异构体、和其药学上可接受的盐。上面的式 I 没有示意出某些位置上明确的立体化学。本发明包括式 I 的所有立体异构体及其药学上可接受的盐。此外也包括立体异构体的混合物以及单独的特定立体异构体。在制备这类化合物的合成程序的过程中或在使用本领域技术人员熟知的外消旋或差向异构作用的程序中,这类程序的产物可能为立体异构体的混合物。

[0083] 本发明也涵盖由式 I 化合物和药学上可接受的载体组成的药物组合物。

[0084] 优选所述组合物由药学上可接受的载体和治疗学有效量的如上所述式 I 化合物（或其药学上可接受的盐）组成。

[0085] 此外，在该优选实施方案内，本发明涵盖用于通过抑制 mTor 来治疗疾病的药物组合物，所述组合物包含药学上可接受的载体和无毒的治疗学有效量的如上所述式 I 化合物（或其药学上可接受的盐）。

[0086] 术语“药学上可接受的盐”指自药学上可接受的无毒碱或酸制得的盐。当本发明的化合物为酸性的时，其相应的盐可方便地自药学上可接受的无毒碱（包括无机碱和有机碱）制备。自这类无机碱得到的盐包括铝、铵、钙、铜（高价和低价）、铁、亚铁、锂、镁、锰（高价和低价）、钾、钠、锌等盐。特别优选的是铵、钙、镁、钾和钠盐。自药学上可接受的有机无毒碱得到的盐包括伯、仲和叔胺以及环胺和取代胺（如天然存在的及合成的取代胺）的盐。自其可形成盐的其他药学上可接受的有机无毒碱包括离子交换树脂如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N', N' - 二苄基乙二胺、二乙胺、2- 二乙氨基乙醇、2- 二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N- 乙基吗啉、N- 乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、哈胺、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、缓血酸胺等。

[0087] 当本发明的化合物为碱性的时，其相应的盐可方便地自药学上可接受的无毒酸（包括无机酸和有机酸）制备。这类酸包括例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烷磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、氢氯酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、粘酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。特别优选的是柠檬酸、氢溴酸、氢氯酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。

[0088] 本发明的药物组合物包含式 I 所代表的化合物（或其药学上可接受的盐）作为活性成分、药学上可接受的载体和任选其他治疗成分或辅剂。所述组合物包括适合口服、直肠给药、局部给药和肠胃外（包括皮下、肌肉和静脉内）给药的组合物，但在任何给定情形下最适宜的给药途径将取决于具体的宿主以及给予所述活性成分所针对疾病的性质和严重程度。所述药物组合物可方便地呈单位剂量形式并通过药剂学领域中众所周知的任何方法制备。

[0089] 在实践中，本发明的式 I 所代表的化合物或其药学上可接受的盐可按常规的药物复合技术与药物载体复合为呈紧密混合物的活性成分。取决于所希望的给药剂型如口服或肠胃外（包括静脉内）给药，所述载体可呈多种形式。因此，本发明的药物组合物可呈适合口服的离散单元，如各含既定量的活性成分的胶囊、药包或片剂。此外，所述组合物可呈粉、粒、溶液、水性液体中的混悬体、非水性液体、水包油乳剂或油包水乳液。除上面列出的常见剂型外，式 I 所代表的化合物或其药学上可接受的盐也可通过控释方式和 / 或给药装置给药。所述组合物可通过任何药剂学方法制备。一般来说，这类方法包括使活性成分与构成一个或多个必要成分的载体相结合的步骤。一般来说，所述组合物通过均匀和紧密地混合活性成分与液体载体或细粒固体载体或二者制备。产物然后可被方便地成型为所需形式。

[0090] 因此，本发明的药物组合物可含药学上可接受的载体和式 I 化合物或其药学上可接受的盐。式 I 化合物或其药学上可接受的盐也可与一种或多种其他治疗学活性化合物一起含在药物组合物中。

[0091] 所采用的药物载体可为例如固体、液体或气体。固体载体的实例包括乳糖、石膏

粉、蔗糖、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体的实例为糖浆、花生油、橄榄油和水。气体载体的实例包括二氧化碳和氮气。

[0092] 在制备口服剂型的组合物时,任何方便的药物媒介均可采用。例如,水、乙二醇、油、醇、增香剂、防腐剂、着色剂等可用来形成口服液体制剂如混悬剂、酞剂和溶液剂;而载体如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘结剂、甬解剂等可用来口服固体制剂如粉剂、胶囊剂和片剂。由于其易于服用,片剂和胶囊剂是优选的口服剂量单位,此时采用固体药物载体。任选片剂可通过标准的水或非水技术包衣。

[0093] 含本发明组合物的片剂可通过压缩或模制制备,并任选加入一种或多种必要成分或辅料。压缩片剂可通过在适宜的机器中压缩呈自由流动形式如粉或粒并任选与粘结剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性或分散剂混合的活性成分制备。模制片剂可通过在适宜的机器中模制经惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物制备。各片剂优选含约 0.05mg 到约 5g 活性成分,各药包或胶囊优选含约 0.05mg 到约 5g 活性成分。

[0094] 例如,用来供人口服的配方可含约 0.5mg 到约 5g 活性成分,所述活性成分与适宜和方便量的载体物质复合,所述载体物质可占整个组合物的约 5- 约 95%。单位剂量形式通常含约 1mg 到约 2g 活性成分,典型的是 25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg 或 1000mg。

[0095] 本发明的适于肠胃外给药的药物组合物可制备为活性化合物 / 水的溶液剂或混悬剂。可加入适宜的表面活性剂如羟丙基纤维素。也可制备甘油、液体聚乙二醇和其混合物在油中的分散体。此外可加入防腐剂以阻止微生物的有害生长。

[0096] 本发明的适于注射使用的药物组合物包括无菌水溶液或分散体。此外,所述组合物可呈无菌粉形式以即时制备这类无菌注射液或分散体。在所有情况下,最终的可注射形式必须是无菌的且必须能有效流动以便于注射。所述药物组合物在生产和贮存条件下必须是稳定的;因此,优选应予以防腐以避免微生物如细菌和真菌的污染作用。载体可为溶剂或分散介质,包括例如水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、植物油和其适宜的混合物。

[0097] 本发明的药物组合物可呈适于局部使用的形式,例如气溶胶、乳剂、软膏、洗液、扑粉等。此外,所述组合物可呈适用于透皮设备中的形式。这些制剂可用本发明的式 I 所代表的化合物或其药学上可接受的盐通过常规加工方法制备。举例来说,乳剂或软膏通过混合亲水物质和水以及约 5% 重量到约 10% 重量的所述化合物制备以产生所需稠度的乳剂或软膏。

[0098] 本发明的药物组合物可呈适于直肠给药的形式,其中载体为固体。优选混合物形成单位剂量栓剂。适宜的载体包括可可脂和本领域中常用的其他物质。栓剂可方便地通过首先混合组合物与软化或熔化的载体然后在模具中冷却成型形成。

[0099] 除前述载体成分外,上述药物制剂还可酌情含一种或多种其他载体成分如稀释剂、缓冲剂、增香剂、粘结剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂(包括抗氧剂)等。此外可加入其他辅料以赋予制剂与预定接收者血液等渗的性质。含式 I 所述化合物或其药学可接收的盐的组合物也可制备为粉或液体浓缩物形式。

[0100] 本发明的药物组合物可用于乳腺癌、肺癌、肾癌、前列腺癌、血癌、肝癌、卵巢癌、甲状腺癌、胃肠道癌和淋巴腺癌的治疗中。所述化合物和组合物可用于对抗包括非小细胞肺癌(NSCLC)、肾细胞癌、套细胞淋巴瘤和子宫内膜癌等癌症。此外,所述化合物和组合物可用

于治疗其他适应症如类风湿性关节炎、错构瘤综合征、移植排斥、肠易激综合征 (IBD)、多发性硬化和免疫抑制。

[0101] 通常,约 0.01mg/kg 到约 150mg/kg 体重每天或者约 0.5mg 到约 7g 每病人每天左右的剂量水平可用于上述疾病的治疗中。例如,乳腺癌、肺癌、肾癌、前列腺癌、血癌、肝癌、卵巢癌、甲状腺癌、胃肠道癌和淋巴腺癌可通过约 0.01-50mg 化合物每千克体重每天或者约 0.5mg 到约 3.5g 每病人每天的给药有效地治疗。

[0102] 约 0.01mg/kg 到约 150mg/kg 体重每天或者约 0.5mg 到约 7g 每病人每天左右的剂量水平可用于非小细胞肺癌 (NSCLC)、肾细胞癌、套细胞淋巴瘤和子宫内膜癌的治疗中。其可通过约 0.01-50mg 化合物每千克体重每天或者约 0.5mg 到约 3.5g 每病人每天的给药治疗。

[0103] 约 0.01mg/kg 到约 150mg/kg 体重每天或者约 0.5mg 到约 7g 每病人每天左右的剂量水平可用于类风湿性关节炎、错构瘤综合征、移植排斥、肠易激综合征 (IBD)、多发性硬化和免疫抑制的治疗中。其可通过约 0.01-50mg 化合物每千克体重每天或者约 0.5mg 到约 3.5g 每病人每天的给药治疗。

[0104] 应当理解的是,对于任何特定病人的具体剂量水平应取决于多种因素,包括年龄、体重、综合健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄率、药物组合及治疗中的特定疾病的严重性。

[0105] 对 mTOR 活性抑制的生化检测:

[0106] 化合物抑制 mTOR 激酶活性的能力用体外免疫沉淀 (IP) 激酶检测法测定并以重组体 4E-BP1 作为底物。该检测测定化合物抑制 4E-BP1 磷酸化的能力,4E-BP1 是众所周知的 mTOR 的生理性底物。来自海拉细胞的免疫捕获 mTOR 复合物用各种浓度的化合物和 His-tag 4E-BP1/ 激酶检测缓冲液孵育,然后加入 ATP 启动室温反应。30 分钟后停止反应,磷酸化的 His-tag4E-BP1 在镍-螯合物板上于 4°C 下捕获过夜。4E-BP1 的磷酸苏氨酸含量然后用磷酸-4E-BP1 (T37/46) 一抗和相应的 HRP 标记抗鼠 IgG 二抗测定。该二抗具有共价连接的报告酶 (如辣根过氧化物酶, HRP), 这样,一抗与磷酸化 4E-BP1 的结合可定量测定,其等于与之结合的二抗的量。二抗的量可通过用适宜的 HRP 底物孵育测定。

[0107] 所用的原料试剂如下:

[0108] 细胞溶解缓冲液:

[0109] 40mM HEPES, pH 7.5, 含 120mM NaCl、1mM EDTA、10mM 焦磷酸钠、10mM β -磷酸甘油、50mM 氟化钠、1.5mM 钒酸钠和 0.3% 的 CHAPS。

[0110] Complete mini 无 EDTA 蛋白酶抑制剂 (Roche, 编目 #11836170001)

[0111] 海拉细胞团块 (Paragon Bioservices)

[0112] 用于免疫沉淀的蛋白 G 包被板 (Pierce, 编目 #15131)

[0113] mTOR (aka FRAP) N-19 抗体 (Santa Cruz Biotechnology, 编目 #sc-1549)

[0114] IP 清洗缓冲液:

[0115] 50mM HEPES, pH 7.5, 含 150nM NaCl

[0116] 激酶缓冲液:

[0117] 20mM HEPES, pH 7.5, 含 10mM $MgCl_2$ 、4mM $MnCl_2$ 、10mM β -巯基乙醇和 200 μ M 钒酸钠。制备新鲜溶液用于检测。

[0118] 重组体 4E-BP 1 (aka PHAS I) (Calbiochem, 编目 #516675)

[0119] 在激酶检测缓冲液中将 4E-BP1 原液 (1mg/mL) 稀释 120 倍以得到 0.25 μ g/30 μ L 的浓度。

[0120] ATP 溶液

[0121] 在激酶缓冲液中制备 330 μ M 的 ATP。

[0122] Ni-螯合物板 (Pierce, 编目 #15242)

[0123] 抗体稀释缓冲液:

[0124] TBST, 含 5% 的脱脂乳

[0125] 磷酸-4E-BP 1 (T37/46) 抗体:

[0126] 将磷酸-4E-BP 1 (T37/46) 抗体 (Cell Signaling Technology, 编目 #9459) 在抗体稀释缓冲液中按 1:1000 稀释

[0127] HRP 标记驴抗鼠 IgG

[0128] 将 HRP 标记抗鼠 IgG (GE Healthcare, 编目 #NA934) 在抗体稀释缓冲液中按 1:10,000 稀释

[0129] HRP 底物:

[0130] 化学发光试剂 (Pierce, 编目 #37074)

[0131] 检测方法:

[0132] 通过均质处理 25g 细胞团块 /60mL 细胞溶解缓冲液、然后在 12,000rpm 下离心 30min 大量制备海拉细胞溶解产物。将透明的上清液转移至新鲜管中, 等分, 快速冷冻并于 -80°C 下保存至使用。

[0133] 蛋白 G 包被 96 孔板用溶解缓冲液洗涤一次, 向各孔中加入 50 μ L 经稀释的 mTOR 抗体, 并在室温下孵育 30-60 分钟。然后向各孔中加入 50 μ g 海拉细胞溶解产物 /50 μ L 溶解缓冲液并在冷室中 4°C 下于摇床上孵育 2-3 小时。除去溶解产物, 板用 100 μ L 完全溶解缓冲液洗涤 3 次。板再用 100 μ L 高盐清洗缓冲液洗涤 2 次。向各孔中加入 30 μ L 经稀释的 4E-BP1 (底物)。向各孔中加入 5 μ L 各种浓度的化合物。药物浓度变化范围为 30 μ M 到 0.1 μ M。最终的 DMSO 浓度为 1%。正对照孔中仅加入 DMSO。对于负对照孔, 不加 ATP 溶液而加 15 μ L 激酶缓冲液, 对于除负对照孔外的其余孔, 反应通过加入 15 μ L 使最终浓度为 100 μ M 的 ATP 来启动。反应在室温下进行 30 分钟。然后将 45 μ L 反应混合物转移至 Ni-螯合物板上并于 4°C 下孵育过夜。板用抗体稀释缓冲液洗涤一次, 向各孔中加入 50 μ L 经稀释的磷酸-4E-BP1 抗体并于室温下孵育 1 小时。然后将板用 TBST 洗涤 4 次, 向各板上加入 50 μ L 经稀释的抗鼠二抗并于室温下孵育 1 小时。将板用 100 μ L TBST 洗涤 4 次。向各孔中加入 50 μ L Pierce Femto 化学发光试剂并用 victor 检测仪测定化学发光。

[0134] 将存在化合物的情形下与那些正负对照组中所获得的检测信号进行比较可确定一系列化合物浓度范围内磷酸-4E-BP1 磷酸化的抑制程度。这些抑制值被拟合为剂量响应 S 形抑制曲线以确定 IC_{50} 值 (即化合物抑制 4E-BP1 磷酸化的半抑制浓度)。

[0135] 基于 mTOR 细胞的机械检测 (Mechanistic Assay) 以测定 4E-BP1 (T37/46) 磷酸化的抑制

[0136] 将 MDA-MB-231 细胞接种到 96 孔板上 (2×10^4 个细胞 / 孔, 各孔中含 90 μ L 完全培养基) 并在 CO_2 培养箱中于 37°C 下孵育。在溶解细胞以测定 4E-BP1 (T37/46) 磷酸化的抑制前将细胞在 CO_2 培养箱中于 37°C 下以剂量响应方式用各种化合物处理 3 小时。将细胞

溶解产物转移到包被 4E-BP1 抗体的 96 孔板上以捕获磷酸 -4E-BP1 (T37/46) 并在 4°C 下孵育。各孔中磷酸 -4E-BP1 的量再通过用抗鼠磷酸 -4E-BP1 (T37/46) 抗体和相应的 HRP 标记羊抗鼠 IgG 孵育各孔测定。各孔中存在的 HRP 的量通过化学发光法测定,其对应于各孔中磷酸 -4E-BP1 的量。IC₅₀ 值用 6-点剂量响应曲线确定。

[0137] 对 IGF-1R 活性抑制的生化检测:

[0138] IGF-1R 抑制用酪氨酸激酶检测法测定,测定中使用纯化的 GST 融合蛋白,其中含表达在 Sf9 细胞中的人 IGF-1R 的细胞质激酶域。该检测以最终 90 μL 的量 (1-100mM, 取决于具体活性) 在预先包被 1 μg 4:1 的底物 poly-glu-tyr/ 激酶缓冲液 (50mM Hepes, pH 7.4, 125mM NaCl, 24mM MgCl₂, 1mM MnCl₂, 1% 甘油, 200 μM Na₃VO₄ 和 2mM DTT) 每孔的 Immulon-496 孔板 (Thermo LabSystems) 中进行。酶促反应通过加入 ATP 引发 (ATP 的最终浓度为 100 μM)。室温下孵育 30 分钟后,将板用含 0.02% 的 Tween-20 的 2mM 咪唑缓冲食盐水洗涤。然后将板用在磷酸盐缓冲食盐水 (PBS) 中稀释的浓度为 167ng/mL 的辣根过氧化物酶 (HRP) (Calbiochem) 标记抗酪氨酸磷酸化鼠单克隆抗体 pY-20 于室温下孵育 2 小时,其中所述 PBS 含 3% 的牛血清蛋白 (BSA)、0.5% 的 Tween-20 和 200 μM 的 Na₃VO₄。经 3x250 μL 洗涤后,结合的抗酪氨酸磷酸化抗体通过用 100 μL/孔的 ABTS (Kirkegaard & Perry Labs, Inc.) 于室温下孵育 30 分钟检测。加入 100 μL/孔 1% 的 SDS 使反应停止,并通过平板读数仪在 405/490nm 下测定与酪氨酸磷酸化相关的信号。

[0139] 本发明的实施例说明了至少一个如下方面:

[0140] I) 如对 mTOR 活性抑制的生化检测中所确定的,通过免疫捕获的人 mTOR 抑制 4E-BP1 磷酸化的 IC₅₀ 值介于 0.001 μM 和 11.00 μM 之间。优选 IC₅₀ 值低于 1.00 μM,更优选 IC₅₀ 值低于 0.1 μM。还更优选 IC₅₀ 值低于 0.01 μM。

[0141] II) 在基于 mTOR 细胞的机械检测中,抑制 4E-BP1 (T37/46) 磷酸化的 IC₅₀ 值低于 40 μM。

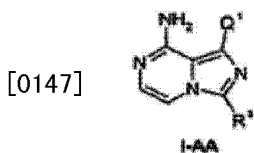
[0142] III) 在对 IGF-1R 活性抑制的生化检测中,抑制 IGF-1R 的 IC₅₀ 值低于 15 μM。

[0143] 实验

[0144] 下面的方案、中间体和实施例用来说明如何合成本发明的化合物,但决不限本本发明。此外使用了如下缩写:Me 代表甲基,Et 代表乙基,iPr 或 iPr 代表异丙基,n-Bu 代表正丁基,t-Bu 代表叔丁基,Ac 代表乙酰基,Ph 代表苯基,4Cl-Ph 或 (4Cl)Ph 代表 4-氯苯基,4Me-Ph 或 (4Me)Ph 代表 4-甲基苯基,(p-CH₃O)Ph 代表对甲氧基苯基,(p-NO₂)Ph 代表对硝基苯基,4Br-Ph 或 (4Br)Ph 代表 4-溴苯基,2-CF₃-Ph 或 (2CF₃)Ph 代表 2-三氟甲基苯基,DMAP 代表 4-(二甲基氨基)吡啶,DCC 代表 1,3-二环己基碳化二亚胺、EDC 代表 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺氢氯化物、HOBt 代表 1-羟基苯并三唑,HOAt 代表 1-羟基-7-氮杂苯并三唑,TMP 代表四甲基哌啶,n-BuLi 代表正丁基锂,CDI 代表 1,1'-羰二咪唑,DEAD 代表偶氮二甲酸二乙酯、PS-PPh₃ 代表聚苯乙烯三苯膦,DIEA 代表二异丙基乙胺,DIAD 代表偶氮二甲酸二异丙酯、DBAD 代表偶氮二甲酸二叔丁酯、HPFC 代表高效快速色谱,rt 或 RT 代表室温,min 代表分钟,h 代表小时,Bn 代表苄基,LAH 代表氢化铝锂。

[0145] 相应地,下面为在 mTOR 抑制实施例的形成中可用作中间体的化合物。

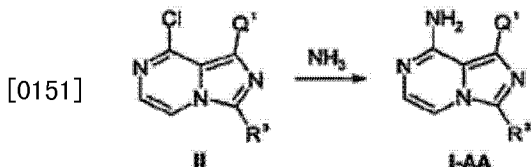
[0146] 本发明的式 I 化合物和本发明的化合物的合成中所用的中间体按如下方法制备。当制备式 I-AA 化合物时使用方法 A,



[0148] 如下面方案 1 中所示：

[0149] 方法 A：

[0150] 方案 1

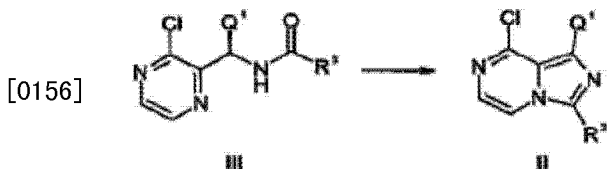


[0152] 其中 Q¹ 和 R³ 同前面对式 I 化合物的定义。

[0153] 在式 I-AA 化合物的典型制备中,式 II 化合物在适宜的溶剂中与氨反应。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等;二甲基甲酰胺 (DMF);二甲亚砜 (DMSO);乙腈;醇如甲醇、乙醇、异丙醇、三氟乙醇等;和氯化溶剂如二氯甲烷 (CH₂Cl₂) 或氯仿 (CHCl₃)。如果需要可使用这些溶剂的混合物,但优选的溶剂为异丙醇和 THF 与异丙醇的混合物。上述过程在约 -78°C 和约 120°C 之间的温度下进行。优选反应在 80°C 和 120°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在密封反应容器例如但不限于厚壁玻璃反应容器或不锈钢 Parr 反应釜中进行。优选使用过量的反应剂氨。

[0154] 方案 1 的式 II 化合物按下面所示方案 2 制备：

[0155] 方案 2

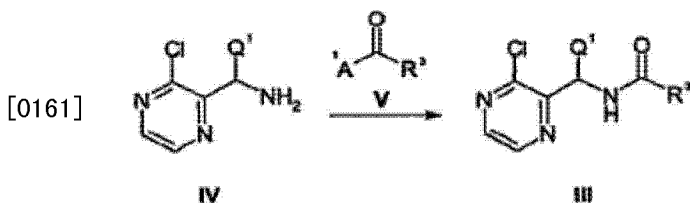


[0157] 其中 Q¹ 和 R³ 同前面对式 I 化合物的定义。

[0158] 在式 II 化合物的典型制备中,式 III 中间体在适宜的溶剂中于适宜的反应温度下经用 POCl₃ 或单独的“Vilsmeier 盐”[CAS#33842-02-3] 处理。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等;乙腈;和氯化溶剂如二氯甲烷 (CH₂Cl₂) 或氯仿 (CHCl₃)。如果需要可使用这些溶剂的混合物或不使用溶剂。优选的溶剂包括二氯甲烷和乙腈。上述过程在约 -78°C 和约 120°C 之间的温度下进行。优选反应在 20°C 和 95°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行,但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂,但如果需要也可使用更高或更低的量。

[0159] 方案 2 的式 III 化合物按下面所示方案 3 制备：

[0160] 方案 3

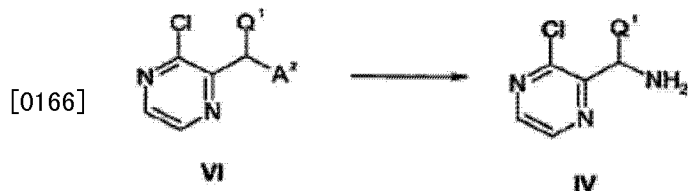


[0162] 其中 Q^1 和 R^3 同前面对式 I 化合物的定义, $A^1=OH$ 、烷氧基或离去基团如卤素或咪唑。

[0163] 在式 III 化合物的典型制备中, 式 IV 化合物和式 V 化合物在适宜的酰胺偶合条件下反应。适宜的条件包括但不限于用偶合剂如 DCC 或 EDC 和 DMAP、HOBt、HOAt 等一起处理式 IV 和 V 化合物 (当 $A^1=OH$ 时)。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等; 二甲基甲酰胺 (DMF); 二甲亚砜 (DMSO); 乙腈; 卤化溶剂如氯仿或二氯甲烷。如果需要可使用这些溶剂的混合物, 但优选的溶剂为二氯甲烷和 DMF。上述过程在约 0°C 和约 80°C 之间的温度下进行。优选反应在约室温下进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂, 但如果需要也可使用更高或更低的量。或者, 式 IV 和 V 化合物 (当 $A^1=F, Cl, Br, I$ 时) 用碱如三乙胺或乙基二异丙胺等和 DMAP 等一起处理, 用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等; 二甲基甲酰胺 (DMF); 二甲亚砜 (DMSO); 乙腈; 卤化溶剂如氯仿或二氯甲烷。如果需要可使用这些溶剂的混合物, 但优选的溶剂为二氯甲烷。上述过程在约 -20°C 和约 40°C 之间的温度下进行。优选反应在 0°C 和 25°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的式 IV 和 V 化合物 (当 $A^1=F, Cl, Br, I$ 时) 与碱和亚化学计量量的 DMAP, 但如果需要也可使用更高或更低的量。此外, 用于式 IV 化合物向式 III 化合物转化的其他适宜的反应条件可见 Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations* (有机官能团转换), 第二版; Wiley and Sons: New York, 1999, pp 1941-1949。

[0164] 方案 3 的式 IV 化合物按下面所示方案 4 制备:

[0165] 方案 4

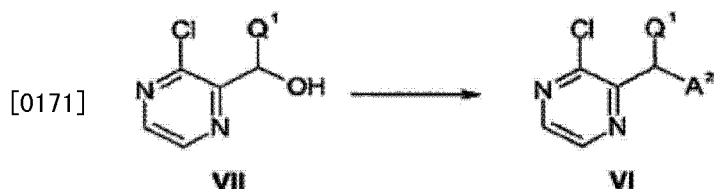


[0167] 其中 Q^1 同前面对式 I 化合物的定义, $A^2=$ 苯二甲酰亚氨基或 N_3 。

[0168] 在式 IV 化合物的典型制备中, 式 VI 化合物在适宜的溶剂中于适宜的反应条件下反应。当 $A^2=$ 苯二甲酰亚氨基时, 适宜的条件包括在适宜的溶剂中用联氨处理式 VI 化合物。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等; 二甲基甲酰胺 (DMF); 二甲亚砜 (DMSO); 乙腈; 卤化溶剂如氯仿或二氯甲烷; 醇类溶剂如甲醇和乙醇。如果需要可使用这些溶剂的混合物, 但优选的溶剂为乙醇。上述过程在约 0°C 和约 80°C 之间的温度下进行。优选反应在约 22°C 下进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂, 但如果需要也可使用更高或更低的量。在式 VI 向式 IV 化合物转化时, 如果 $A^2=N_3$, 则本领域技术人员会理解可采用典型的叠氮化物还原条件, 包括但不限于 PPh_3 和水或在金属催化剂如钯的存在下氢化。

[0169] 方案 4 的式 VI 化合物按下面所示方案 5 制备:

[0170] 方案 5

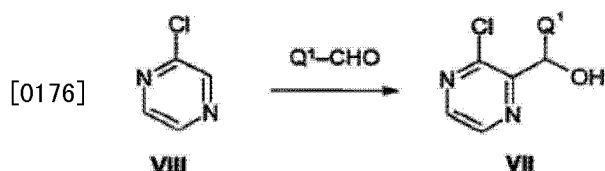


[0172] 其中 Q^1 同前面对式 I 化合物的定义, A^2 = 苯二甲酰亚氨基或 N_3 。

[0173] 在式 VI 化合物的典型制备中 (当 A^2 = 苯二甲酰亚氨基时), 式 VII 化合物在适宜的溶剂中和适宜反应剂的存在下在典型的 Mitsunobu 条件下与邻苯二甲酰亚胺反应。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等; 二甲基甲酰胺 (DMF); 二甲亚砜 (DMSO); 乙腈 (CH_3CN); 氯化溶剂如二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 或氯仿 ($CHCl_3$)。如果需要可使用这些溶剂的混合物, 但优选的溶剂为 THF。用于上述过程的适宜反应剂包括但不限于三苯基膦等和偶氮二甲酸酯 (DIAD、DEAD、DBAD)。优选的反应剂为三苯基膦或树脂结合三苯基膦 (PS- PPH_3) 和 DIAD。上述过程可在约 $-78^\circ C$ 和约 $100^\circ C$ 之间的温度下进行。优选反应在约 $22^\circ C$ 下进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂, 但如果需要也可使用更高或更低的量。通常, 每当量的式 VII 化合物使用一当量或稍过量 (1.1 当量) 的三苯基膦、DIAD 和邻苯二甲酰亚胺。此外, 式 VII 化合物可用 Ts_2O 、 Ms_2O 、 Tf_2O 、 $TsCl$ 、 $MsCl$ 或 $SOCl_2$ 处理, 在其中, 羟基被转化为离去基团如其相应的甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐或卤素如氯, 然后再与胺等价物如 $NH(Boc)_2$ 、邻苯二甲酰亚胺、邻苯二甲酰亚胺钾或叠氮化钠反应。通过按已知方法例如如方案 4 中所示在酸性条件 ($NH(Boc)_2$) 下用联氨 (邻苯二甲酰亚胺) 处理或用三苯基膦 / 水 (叠氮化物) 处理进行胺等价物的转化将提供如方案 4 中所示的所需胺。

[0174] 方案 5 的式 VII 化合物自醛 Q^1-CHO 和 2-氯吡嗪 VIII 按下面所示方案 6 制备:

[0175] 方案 6



[0177] 其中 Q^1 同前面对式 I 化合物的定义。

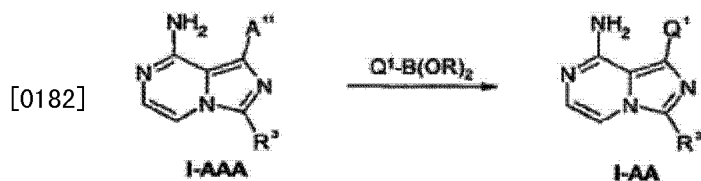
[0178] 在式 VII 化合物的典型制备中, 式 VIII 化合物在适宜的溶剂中于适宜的反应条件下与式 Q^1-CHO 化合物反应。适宜的条件包括但不限于用碱如四甲基哌啶锂 (Li-TMP) 处理式 VIII 化合物、然后用式 Q^1-CHO 化合物处理。四甲基哌啶锂可通过使四甲基哌啶与正丁基锂在 $-78^\circ C$ 下反应并升温至 $0^\circ C$ 制备。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等。如果必要, 可加入极性溶剂如六甲基磷酰胺 (HMPA)、1, 3-二甲基-3, 4, 5, 6-四氢-2(1H)-嘧啶酮 (DMPU) 等。如果需要可使用这些溶剂的混合物, 但优选的溶剂为 THF。上述过程可在约 $-80^\circ C$ 和约 $20^\circ C$ 之间的温度下进行。优选反应在约 $-78^\circ C$ 到 $0^\circ C$ 下进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂, 但如果需要也可使用更高或更低的量。

[0179] 本发明的式 I 化合物和本发明的化合物的合成中所用的中间体也按如下方法制

备。当自式 I-AAA 化合物制备式 I-AA 化合物时使用方法 AA, 如下面方案 7 中所示:

[0180] 方法 AA:

[0181] 方案 7



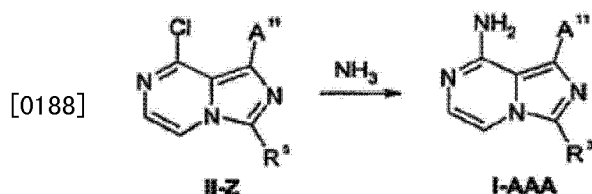
[0183] 其中 Q^1 和 R^3 同前面对式 I 化合物的定义, A^{11} = 卤素如 Cl、Br 或 I, $B(OR)_2$ = 适宜的硼酸 / 酯。

[0184] 在式 I-AA 化合物的典型制备中, 式 I-AAA 化合物在适宜的溶剂中通过典型的 Suzuki 偶合程序与适宜的硼酸 / 酯 ($Q^1-B(OR)_2$) 反应。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚、二氧六环、二甲氧基乙烷等; 二甲基甲酰胺 (DMF); 二甲亚砜 (DMSO); 乙腈; 醇如甲醇、乙醇、异丙醇、三氟乙醇等; 和氯化溶剂如二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 或氯仿 ($CHCl_3$)。如果需要可使用这些溶剂的混合物, 但优选的溶剂为二甲氧基乙烷 / 水。上述过程在约 $-78^\circ C$ 和约 $120^\circ C$ 之间的温度下进行。优选反应在 $60^\circ C$ 和 $100^\circ C$ 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂, 但如果需要也可使用更高或更低的量。

[0185] 本领域技术人员会理解, 其他方法也可能适用于自式 I-AAA 制备式 I-AA 化合物。例如, 式 I-AAA 化合物可在适宜的溶剂中通过典型的 Stille 偶合程序与适宜的有机锡试剂 Q^1-SnBu_3 等反应。

[0186] 方案 7 的式 I-AAA 化合物按下面所示方案 8 制备:

[0187] 方案 8



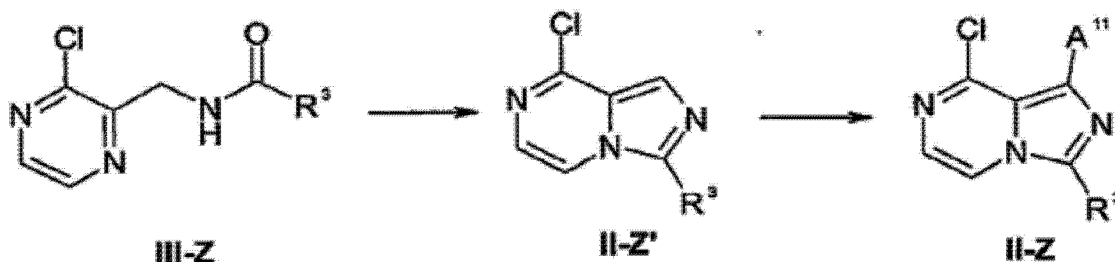
[0189] 其中 R^3 同前面对式 I 化合物的定义, A^{11} = 卤素如 Cl、Br 或 I。

[0190] 在式 I-AAA 化合物的典型制备中, 式 II-Z 化合物在适宜的溶剂中与氨反应。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等; 二甲基甲酰胺 (DMF); 二甲亚砜 (DMSO); 乙腈; 醇如甲醇、乙醇、异丙醇、三氟乙醇等; 和氯化溶剂如二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 或氯仿 ($CHCl_3$)。如果需要可使用这些溶剂的混合物, 但优选的溶剂为异丙醇和 THF 与异丙醇的混合物。上述过程在约 $-78^\circ C$ 和约 $120^\circ C$ 之间的温度下进行。优选反应在 $80^\circ C$ 和 $120^\circ C$ 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在密封反应容器例如但不限于厚壁玻璃反应容器或不锈钢反应釜 (Parr bomb) 中进行。优选使用过量的反应剂氨。

[0191] 方案 8 的式 II-Z 化合物按下面所示方案 9 制备:

[0192] 方案 9

[0193]

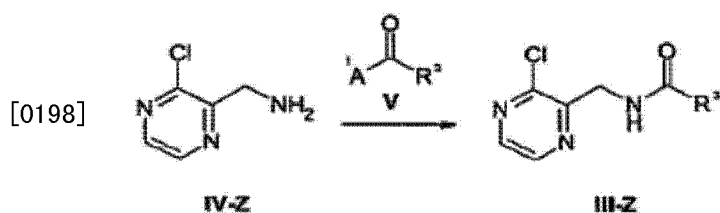


[0194] 其中 R^3 同前面对式 I 化合物的定义, A^{11} = 卤素如 Cl、Br 或 I。

[0195] 在式 II-Z 化合物的典型制备中, 中间体 III-Z 被转化为式 II-Z' 化合物。式 III-Z 中间体在适宜的溶剂中于适宜的反应温度下经用 $POCl_3$ 处理。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等; 乙腈; 和氯化溶剂如二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 或氯仿 ($CHCl_3$)。如果需要可使用这些溶剂的混合物。优选的溶剂包括二氯甲烷和乙腈。上述过程在约 $-78^\circ C$ 和约 $120^\circ C$ 之间的温度下进行。优选反应在 $20^\circ C$ 和 $95^\circ C$ 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂, 但如果需要也可使用更高或更低的量。在式 III-Z 向 II-Z' 化合物的转化中使用适宜的卤化剂, 但不限于 Br_2 、 I_2 、 Cl_2 、N-氯琥珀酰亚胺、N-溴琥珀酰亚胺或 N-碘琥珀酰亚胺。优选的卤化剂为 N-碘琥珀酰亚胺。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等; 二甲基甲酰胺 (DMF); 二甲亚砜 (DMSO); 乙腈; 醇如甲醇、乙醇、异丙醇、三氟乙醇等; 和氯化溶剂如二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 或氯仿 ($CHCl_3$)。如果需要可使用这些溶剂的混合物, 但优选的溶剂为 DMF。上述过程在约 $-78^\circ C$ 和约 $120^\circ C$ 之间的温度下进行。优选反应在 $40^\circ C$ 和约 $75^\circ C$ 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂, 但如果需要也可使用更高或更低的量。

[0196] 方案 9 的式 III-Z 化合物按下面所示方案 10 制备:

[0197] 方案 10



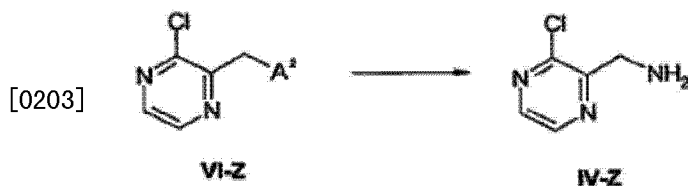
[0199] 其中 R^3 同前面对式 I 化合物的定义, A^1 = OH、烷氧基或离去基团如氯或咪唑。

[0200] 在式 III-Z 化合物的典型制备中, 式 IV-Z 化合物和式 V 化合物在适宜的酰胺偶合条件下反应。适宜的条件包括但不限于用偶合剂如 DCC 或 EDC 和 DMAP、HOBt、HOAt 等一起处理式 IV-Z 和 V 化合物 (当 A^1 = OH 时)。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等; 二甲基甲酰胺 (DMF); 二甲亚砜 (DMSO); 乙腈; 卤化溶剂如氯仿或二氯甲烷。如果需要可使用这些溶剂的混合物, 但优选的溶剂为二氯甲烷。上述过程在约 $0^\circ C$ 和约 $80^\circ C$ 之间的温度下进行。优选反应在约 $22^\circ C$ 下进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂, 但如果需要也可使用更高或更低的量。此外, 如果式 IV-Z 化合物为盐或二盐, 则需要适宜的碱, 包括但不限于二异丙基乙胺或三乙胺。或者, 式 IV-Z 和 V 化合物 (当 A^1 = F、Cl、Br、I 时) 用碱如三乙胺或乙基二异丙胺等和 DMAP 等一起处理, 用于该过程

的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等 ; 二甲基甲酰胺 (DMF) ; 二甲亚砜 (DMSO) ; 乙腈 ; 卤化溶剂如氯仿或二氯甲烷。如果需要可使用这些溶剂的混合物, 但优选的溶剂为二氯甲烷。上述过程在约 -20°C 和约 40°C 之间的温度下进行。优选反应在 0°C 和 25°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的式 IV-Z 和 V 化合物 (当 $A^1 = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ 时) 与碱和亚化学计量的 DMAP, 但如果需要也可使用更高或更低的量。此外, 用于胺 (式 IV-Z 化合物) 向酰胺 (式 III-Z 化合物) 转化的其他适宜的反应条件可见 Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations* (有机官能团转换), 第二版 ; Wiley and Sons: New York, 1999, pp 1941-1949。

[0201] 方案 10 的式 IV-Z 化合物按下面所示方案 11 制备 :

[0202] 方案 11

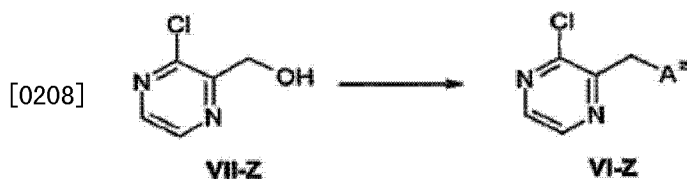


[0204] 其中 A^2 为苯二甲酰亚氨基或 N_3 。

[0205] 在式 IV-Z 化合物的典型制备中, 式 VI-Z 化合物在适宜的溶剂中于适宜的反应条件下反应。当 $A^2 =$ 苯二甲酰亚氨基时, 适宜的条件包括在适宜的溶剂中用联氨处理式 VI-Z 化合物。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等 ; 二甲基甲酰胺 (DMF) ; 二甲亚砜 (DMSO) ; 乙腈 ; 卤化溶剂如氯仿或二氯甲烷 ; 醇类溶剂如甲醇和乙醇。如果需要可使用这些溶剂的混合物, 但优选的溶剂为乙醇。上述过程在约 0°C 和约 80°C 之间的温度下进行。优选反应在约 22°C 下进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂, 但如果需要也可使用更高或更低的量。

[0206] 方案 11 的式 VI-Z 化合物按下面所示方案 12 制备 :

[0207] 方案 12



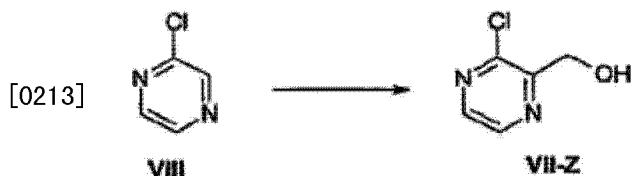
[0209] 其中 $A^2 =$ 苯二甲酰亚氨基或 N_3 。

[0210] 在式 VI-Z 化合物的典型制备中 (当 $A^2 =$ 苯二甲酰亚氨基时), 式 VII-Z 化合物在适宜的溶剂中和适宜反应剂的存在下在典型的 Mitsunobu 条件下与邻苯二甲酰亚胺反应。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等 ; 二甲基甲酰胺 (DMF) ; 二甲亚砜 (DMSO) ; 乙腈 (CH_3CN) ; 氯化溶剂如二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 或氯仿 (CHCl_3)。如果需要可使用这些溶剂的混合物, 但优选的溶剂为 THF。用于上述过程的适宜反应剂包括但不限于三苯基膦等和偶氮二甲酸酯 (DIAD、DEAD、DBAD)。优选的反应剂为三苯基膦或树脂结合三苯基膦 (PS- PPh_3) 和 DIAD。上述过程可在约 -78°C 和约 100°C 之间的温度下进行。优选反应在约 22°C 下进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果

需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂,但如果需要也可使用更高或更低的量。通常,每当量的式 VII-Z 化合物使用 1.0 或 1.1 当量的三苯基膦、DIAD 和邻苯二甲酰亚胺。此外,式 VII-Z 化合物可用 Ts_2O 、 Ms_2O 、 Tf_2O 、 TsCl 、 MsCl 或 SOCl_2 处理,在其中,羟基被转化为离去基团如其相应的甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐或卤素如氯,然后再与胺等价物如 $\text{NH}(\text{Boc})_2$ 、邻苯二甲酰亚胺、邻苯二甲酰亚胺钾或叠氮化钠反应。通过按已知方法例如如方案 4 中所示在酸性条件 ($\text{NH}(\text{Boc})_2$) 下用联氨(邻苯二甲酰亚胺)处理或用三苯基膦/水(叠氮化物)处理进行胺等价物的转化将提供如方案 4 中所示的所需胺。

[0211] 方案 12 的式 VII-Z 化合物按下面所示方案 13 制备:

[0212] 方案 13



[0214] 在式 VII-Z 化合物的典型制备中,式 VIII 化合物在适宜的溶剂中于适宜的反应条件下反应。适宜的反应条件包括但不限于用碱如四甲基哌啶锂 (Li-TMP) 处理式 VIII 化合物、然后用含羰基等价物的试剂处理、再然后用适宜的还原剂处理。四甲基哌啶锂可通过使四甲基哌啶与正丁基锂在 -78°C 下反应并升温至 0°C 制备。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等。如果必要,可加入极性溶剂如六甲基磷酸胺 (HMPA)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮 (DMPU) 等。如果需要可使用这些溶剂的混合物,但优选的溶剂为 THF。适宜的羰基等价物试剂包括但不限于甲酰胺如 DMF 或适宜的氯甲酸酯如氯甲酸甲酯或乙酯。在加入适宜的羰基等价物试剂后,向反应中加入极性质子溶剂例如但不限于甲醇或乙醇,然后用适宜的还原剂如硼氢化钠处理。上述过程可在约 -80°C 和约 20°C 之间的温度下进行。优选反应在约 -78°C 到 0°C 下进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行,但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂,但如果需要也可使用更高或更低的量。

[0215] 方案 6 的式 X-Z ($\text{Q}^1\text{-CHO}$) 化合物按下面所示方案 14 制备:

[0216] 方案 14

[0217] $\text{Q}^1\text{-CH}_3 \rightarrow \text{Q}^1\text{-CHO}$

[0218] IX-Z X-Z

[0219] 其中 Q^1 同前面对式 I 化合物的定义。

[0220] 在式 X-Z ($\text{Q}^1\text{-CHO}$) 化合物的典型制备中,式 IX-Z ($\text{Q}^1\text{-CH}_3$) 化合物在适宜的反应条件下与适宜的氧化剂反应。适宜的氧化剂包括但不限于二氧化硒。用于上述过程的适宜反应条件包括但不限于加热二氧化硒与式 IX-Z ($\text{Q}^1\text{-CH}_3$) 化合物的纯混合物或二氧化硒与式 IX-Z ($\text{Q}^1\text{-CH}_3$) 化合物在适宜溶剂例如但不限于氯苯或环丁砜中的混合物。上述过程可在约 120°C 和约 180°C 之间的温度下进行。优选反应在 150°C 到 165°C 下进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行,但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用 1-1.5 当量的二氧化硒,但如果需要也可使用更高或更低的量。或者,式 IX-Z ($\text{Q}^1\text{-CH}_3$) 化合物首先在适宜的溶剂中与卤化剂和自由基引发剂在适宜的反应条件下反应得到式

Q^1-CH_2-Hal (其中 $Hal=Cl$ 或 Br) 化合物,其再与 DMSO 和碱在适宜的反应条件下反应得到式 $X-Z(Q^1-CHO)$ 化合物。适宜的卤化剂包括但不限于溴、*N*-溴琥珀酰亚胺和氯。优选使用 *N*-溴琥珀酰亚胺。适宜的自由基引发剂包括但不限于 2,2'-偶氮二异丁腈 (AIBN) 和紫外光。优选使用 AIBN。优选使用四氯化碳作为卤化步骤的溶剂,但也可加入其他卤化溶剂。卤化可在约 60°C 和约 100°C 之间的温度下进行。优选反应在约 80°C 下进行。适宜的碱包括但不限于碳酸氢钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和可力丁。优选使用碳酸氢钠。优选使用 DMSO 作为溶剂,但也可使用其他溶剂。第二步可在约 40°C 和约 140°C 之间的温度下进行。优选反应在约 90°C 下进行。此外,用于 Q^1-CH_3 向 Q^1-CHO 转化的其他适宜的反应条件可见 Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations* (有机官能团转换), 第二版; Wiley and Sons: New York, 1999, pp 1205-1207 和 1222-1224。

[0221] 方案 7 的式 $XIV-Z(Q^1-B(OR)_2)$ 化合物按下面所示方案 15 制备:

[0222] 方案 15

[0223] $Q^1-A^{111} \rightarrow Q^1-B(OR)_2$

[0224] $XIII-Z \rightarrow XIV-Z$

[0225] 其中 Q^1 同前面对式 I 化合物的定义, $A^{111}=OTf$ 或卤素如 Cl 、 Br 或 I , $B(OR)_2$ = 适宜的硼酸 / 酯。

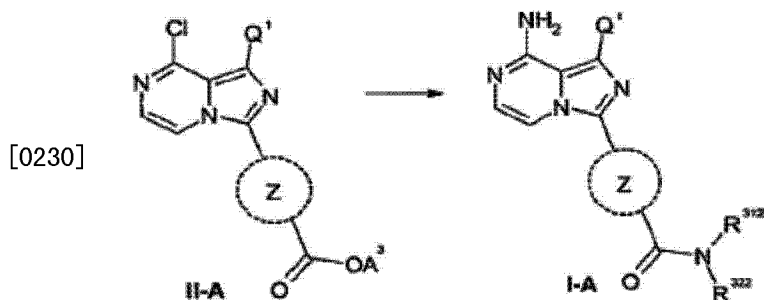
[0226] 在式 $XIV-Z(Q^1-B(OR)_2)$ 化合物的典型制备中,式 $XIII-Z(Q^1-A^{111})$ 化合物在适宜的反应条件下与适宜的金属催化剂和适宜的硼化剂反应。适宜的金属催化剂包括但不限于 1,3-二(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑存在下的 $Pd(OAc)_2$ 。适宜的硼化剂包括但不限于双戊酰二硼。用于上述过程的适宜的反应条件包括但不限于加热 $Pd(OAc)_2$ 、1,3-二(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑、 $KOAc$ 和双戊酰二硼在适宜溶剂例如但不限于 THF 中的混合物。上述过程在约 20°C 和约 100°C 之间的温度下进行。优选反应在 60°C 到 80°C 下进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行,但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用 2-3 当量的 $KOAc$ 、1-1.5 当量的双戊酰二硼、0.03-1 当量的 $Pd(OAc)_2$ 和 0.09-3 当量的 1,3-二(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑,但如果需要也可使用更高或更低的量。此外,用于 Q^1-A^{111} 向 $Q^1-B(OR)_2$ 转化的其他适宜的反应条件可见文献 (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2003, 12(22), 4001; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2003, 13(18), 3059; *Chemical Communications* (Cambridge, UK), 2003, 23, 2924; *Synthesis*, 2007, 17, 2503; *Angewandte Chemie, International Ed.*, 2002, 41(16), 3056; *Journal of the American Chemical Society*, 2002, 124(3), 390; *Organic Letters*, 2002, 4(4), 541; *Tetrahedron*, 2001, 57(49), 9818; *Journal of Organic Chemistry*, 2000, 65(1), 164; *Journal of Organic Chemistry*, 1997, 62(19), 6458; *Journal of Organometallic Chemistry*, 1983, 259(3), 269) 中,其中涉及多种 Q^1-A^{111} 或芳基 / 杂芳基卤化物和多种条件。有时,式 $XIII-Z(Q^1-A^{111})$ 和 $XIV-Z(Q^1-B(OR)_2)$ 化合物可以商品购得或按文献程序合成。当二者均不可购得时,式 $XIII-Z(Q^1-A^{111})$ 和 $XIV-Z(Q^1-B(OR)_2)$ 化合物通过本文中实验部分所描述的程序合成。

[0227] 本文所述化合物中的 R^3 和 Q^1 有时均含能再变换的官能团。本领域技术人员应理解,官能团的这类变换可用关键中间体或用后阶段化合物实现。下面的方案 16-26 以及实验部分中给出了这类官能团变换的实例但决不限限制这类变换的范围。此外,方案 16-26 中

所示的化学也可适用于 I-AAA、II-Z 和 II-Z' 化合物。

[0228] 式 I-A 化合物 (式 I-AA 化合物, 其中 $R^3=Z-\text{CONR}^{312}\text{R}^{322}$) 按下面所示方案 16 制备:

[0229] 方案 16

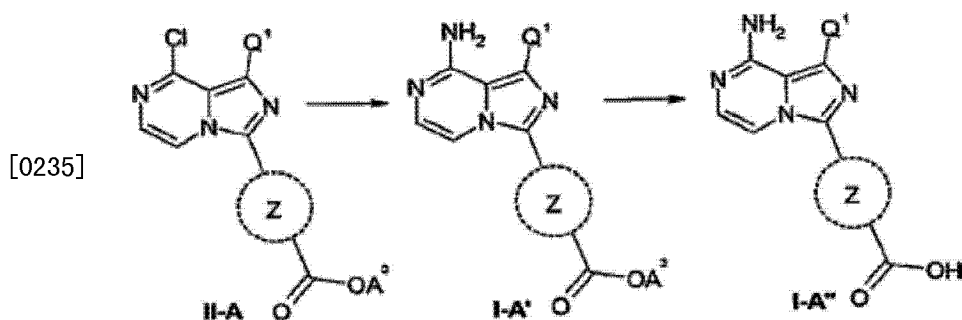


[0231] 其中 Q^1 、 R^{312} 和 R^{322} 同前面对式 I 化合物的定义, $A^3=$ 氢或烷基如甲基或乙基。

[0232] 在式 I-A 化合物的典型制备中, 当 $A^3=$ 烷基、 R^{312} 和 R^{322} 均为氢时, 式 II-A 化合物 (式 II 化合物, 其中 $R^3=Z-\text{CO}_2A^3$) 在适宜的溶剂中与氨的反应产生式 I-A 化合物。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等; 二甲基甲酰胺 (DMF); 二甲亚砜 (DMSO); 乙腈; 醇如甲醇、乙醇、异丙醇、三氟乙醇等; 和氯化溶剂如二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 或氯仿 (CHCl_3)。如果需要可使用这些溶剂的混合物, 但优选的溶剂为异丙醇和异丙醇/THF 混合物。上述过程在约 -78°C 和约 120°C 之间的温度下进行。优选反应在 80°C 和约 120°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂, 但如果需要也可使用更高或更低的量。此外, 在式 I-A 化合物的典型制备中, 式 II-A 化合物 (当 $A^3=H$ 时) 在适宜的溶剂中与 $\text{HNR}^{312}\text{R}^{322}$ 、然后与氨反应。当 $A^3=H$ 时, 采用如方案 3 中所述的典型的偶合程序 (通过用 SOCl_2 或草酰氯处理、然后与 $\text{HR}^{312}\text{R}^{322}$ 反应或用 EDC 或 DCC 和 DMAP、HOBt 或 HOAt 等一起处理 CO_2H 和 $\text{HR}^{312}\text{R}^{322}$ 而将 CO_2H 转化为 COCl) 来实现羧酸向酰胺的转换。当 $A^3=$ 烷基如甲基或乙基时, 用 $\text{Al}(\text{NR}^{312}\text{R}^{322})$ 处理酯来实现 CO_2A^3 向 $\text{CO}(\text{NR}^{312}\text{R}^{322})$ 的转化。随后用氨处理得到式 I-A 化合物。

[0233] 式 I-A' 化合物 (式 I-AA 化合物, 其中 $R^3=Z-\text{CO}_2A^3$) 和式 I-A'' 化合物 (式 I-AA 化合物, 其中 $R^3=Z-\text{CO}_2\text{H}$) 按下面所示方案 17 制备:

[0234] 方案 17



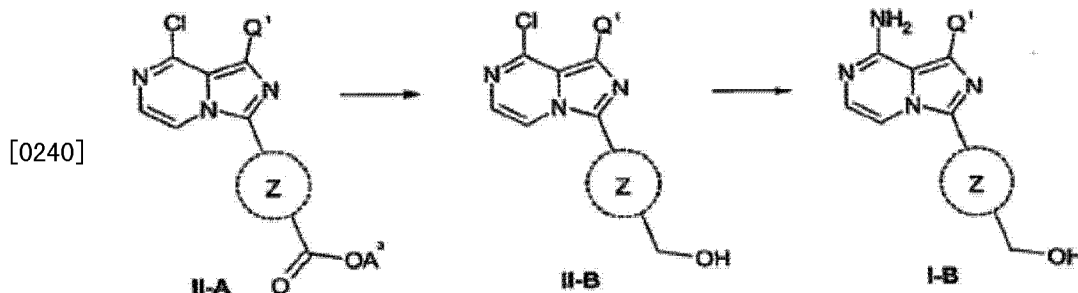
[0236] 其中 Q^1 同前面对式 I 化合物的定义, $A^3=$ 烷基如甲基或乙基。

[0237] 在式 I-A' 化合物的典型制备中, 式 II-A 化合物在适宜的溶剂中与氨反应。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等; 二甲基甲酰胺 (DMF); 二甲亚砜 (DMSO); 乙腈; 醇如甲醇、乙醇、异丙醇、三氟乙醇等; 和氯化溶剂如二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 或氯仿 (CHCl_3)。如果需要可使用这些溶剂的混合物, 但优选的溶剂为异丙醇。

上述过程在约 -78°C 和约 120°C 之间的温度下进行。优选反应在 100°C 和约 120°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行,但如果需要也可使用更高或更低的压力。在大多数情况下,反应在密封管内进行。优选使用基本等摩尔量的反应剂,但如果需要也可使用更高或更低的量。通常使用过量的氨并对反应予以监测以确保氨向酯部分的加合不会发生到可感知的程度。另外,在式 I-A'' 化合物的典型制备中,式 I-A' 化合物在典型的皂化条件如 NaOH 和 THF/H₂O/MeOH 中反应。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等;二甲基甲酰胺 (DMF);二甲亚砜 (DMSO);乙腈;醇如甲醇、乙醇、异丙醇、三氟乙醇等;和氯化溶剂如二氯甲烷 (CH₂Cl₂) 或氯仿 (CHCl₃)。如果需要可使用这些溶剂的混合物,但优选的溶剂为 THF/H₂O/MeOH 混合物。上述过程在约 -78°C 和约 120°C 之间的温度下进行。优选反应在室温和约 60°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行,但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂,但如果需要也可使用更高或更低的量。

[0238] 式 II-B 化合物 (式 II 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{CH}_2\text{OH}$) 和式 I-B 化合物 (式 I-AA 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{CH}_2\text{OH}$) 按下面所示方案 18 制备:

[0239] 方案 18



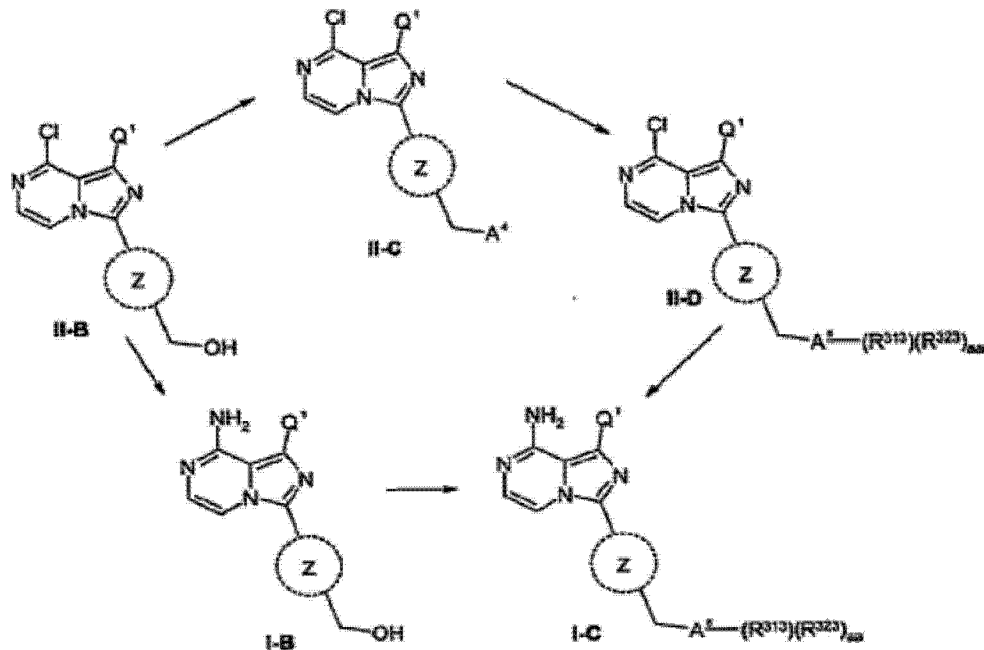
[0241] 其中 Q^1 同前面对式 I 化合物的定义, $\text{A}^3 = \text{H}$ 或烷基如甲基或乙基。

[0242] 在式 I-B 化合物的典型制备中,式 II-A 化合物在适宜的溶剂如 THF 中用适宜的还原剂如氢化铝锂处理得到式 II-B 化合物。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等;二甲基甲酰胺 (DMF);二甲亚砜 (DMSO);乙腈;醇如甲醇、乙醇、异丙醇、三氟乙醇等;和氯化溶剂如二氯甲烷 (CH₂Cl₂) 或氯仿 (CHCl₃)。如果需要可使用这些溶剂的混合物。优选的溶剂为 THF。上述过程在约 -78°C 和约 120°C 之间的温度下进行。优选反应在 0°C 和约 50°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行,但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂,但如果需要也可使用更高或更低的量。随后在前述氨解条件 (氨 / 异丙醇、密封管、 120°C) 下处理式 II-B 化合物得到式 I-B 化合物。

[0243] 式 II-C 化合物 (式 II 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{CH}_2\text{A}^4$)、II-D 化合物 (式 II 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{CH}_2\text{A}^5(\text{R}^{313})(\text{R}^{323})_{\text{aa}}$)、I-B 化合物 (式 I-AA 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{CH}_2\text{OH}$) 和 I-C 化合物 (式 I-AA 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{CH}_2\text{A}^5(\text{R}^{313})(\text{R}^{323})_{\text{aa}}$) 按下面所示方案 19 制备:

[0244] 方案 19

[0245]

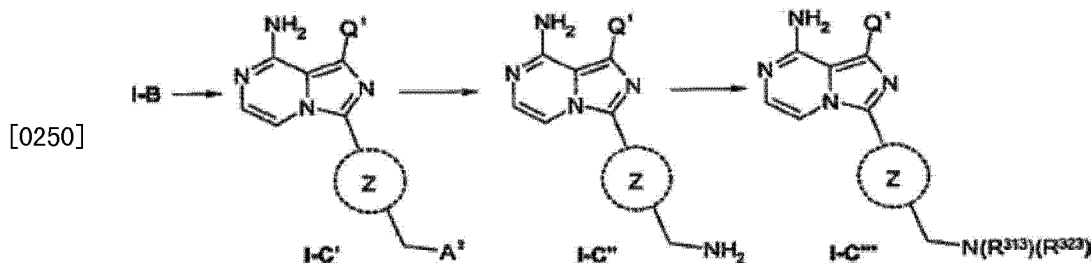


[0246] 其中 Q¹、R³¹³ 和 R³²³ 同前面对式 I 化合物的定义；A⁴= 适宜的离去基团如 OTs、OMs、OTf 或卤素如氯、溴或碘；d=0 或 1；A⁵=N、O 或 S。

[0247] 在式 I-C 化合物的典型制备中，通过与 SOCl₂ 或 Ts₂O、Ms₂O 或 Tf₂O 反应，式 II-B 化合物的羟基被转化为适宜的离去基团 A⁴ 如 Cl 或 OTs、OMs 或 OTf，从而得到式 II-C 化合物。式 II-C 化合物与 HA⁵(R³¹³)(R³²³)_{aa} 反应得到式 II-D 化合物。随后式 II-D 化合物在前述氨解条件下反应得到式 I-C 化合物。此外，式 II-B 化合物按前面方案 18 中所述转化为式 I-B 化合物。式 I-B 化合物向式 I-C 化合物的进一步转化通过按式 II-B 化合物向式 II-C 化合物转化以及式 II-C 化合物向式 II-D 化合物进一步转化 (OH 向 A⁵(R³¹³)(R³²³)_{aa} 的净转化) 的前述条件实现。此外，通过使式 II-B 化合物与各种烷化剂或与酚发生 Mitsunobu 反应，式 II-B 化合物可被直接转化为式 II-D 化合物 (式 II 化合物，其中 R³=CH₂-Z-A⁵(R³¹³)(R³²³)_{aa})，其中 A⁵=O、aa=0、R³¹³= 烷基或芳基。

[0248] 式 I-C' 化合物 (式 I-AA 化合物，其中 R³=Z-CH₂-A²)、I-C'' 化合物 (式 I-AA 化合物，其中 R³=Z-CH₂-NH₂) 和 I-C''' 化合物 (式 I-AA 化合物，其中 R³=Z-CH₂-N(R³¹³)(R³²³)) 按下面所示方案 20 制备：

[0249] 方案 20



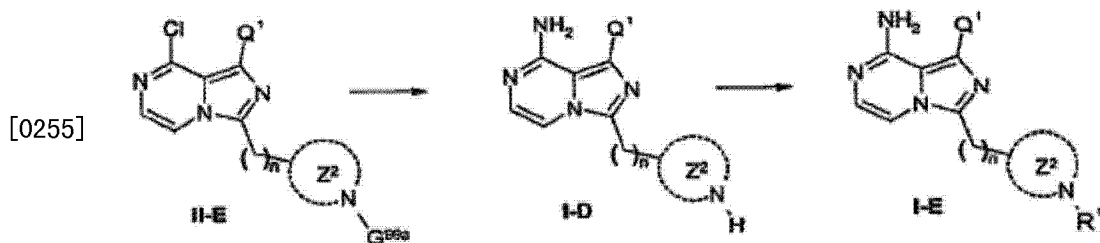
[0251] 其中 Q¹、R³¹³ 和 R³²³ 同前面对式 I 化合物的定义，A²= 苯二甲酰亚氨基或 N₃。

[0252] 在式 I-C'、I-C'' 和 I-C''' 化合物的典型制备中，按式 VII 化合物向式 VI 化合物转化的方案 5 中所述的程序，式 I-B 化合物的羟基被转化为 A²。式 I-C' 化合物在方案 4 中所述条件下的反应得到式 I-C'' 化合物。式 I-C'' 化合物与但不限于各种烷化剂、各种醛 / 酮在还原胺化条件下反应、与各种酰化剂如乙酸酐、苯甲酰氯或与羧酸在 EDC 或 DCC 以及 HOBT

或 HOAT 的存在下反应或与磺酰化剂如 Ts_2O 或 MeSO_2Cl 反应得到式 I-C'' 化合物。例如,在式 I-C'' 化合物的典型制备中,式 I-C'' 化合物在适宜碱的存在下于适宜溶剂中经适宜的酰化剂处理。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等;和氯化溶剂如二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 或氯仿 (CHCl_3)。如果需要可使用这些溶剂的混合物,但优选的溶剂为氯仿。用于上述过程的适宜碱包括但不限于三烷基胺如二异丙基乙胺、三乙胺或树脂结合三烷基胺如 PS-DIEA。优选的碱为 PS-DIEA。当适宜的酰化剂为乙酸酐时,实现式 I-C'' 化合物向其中 $\text{R}^{313}=\text{H}$ 、 $\text{R}^{323}=\text{COCH}_3$ 的式 I-C'' 化合物的转化。上述过程在约 -78°C 和约 120°C 之间的温度下进行。优选反应在 0°C 和约 20°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行,但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂,但如果需要也可使用更高或更低的量。

[0253] 式 I-D 化合物 (式 I-AA 化合物,其中 $\text{R}^3=(\text{CH}_2)_n-\text{Z}^2-\text{H}$, Z^2 为含与 H 相连的氮原子的杂环) 和 I-E 化合物 (式 I-AA 化合物,其中 $\text{R}^3=(\text{CH}_2)_n-\text{Z}^2-\text{R}^{31}$, Z^2 为含与 R^{31} 相连的氮原子的杂环) 按下面所示方案 21 制备:

[0254] 方案 21



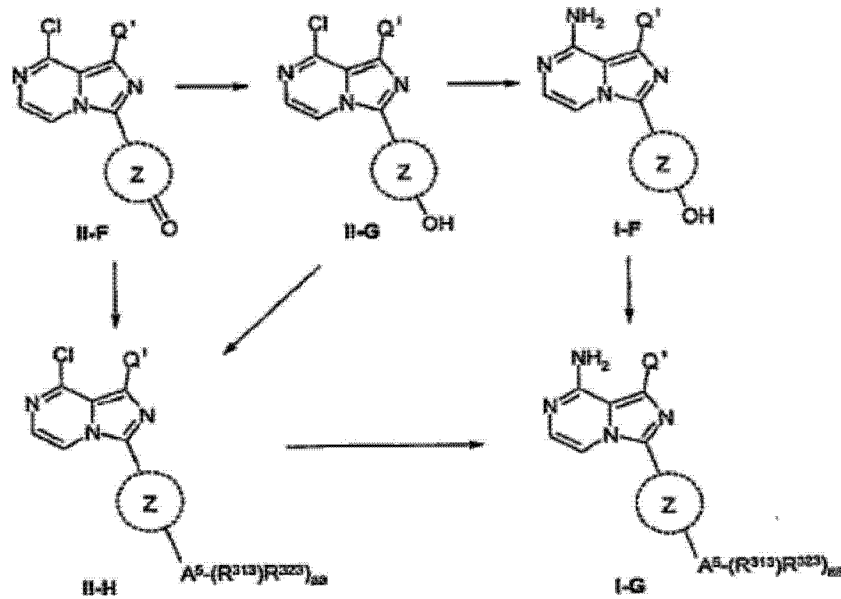
[0256] 其中 Q^1 和 R^{31} 同前面对式 I 化合物的定义, G^{99a} 为 $\text{C}(=\text{O})\text{A}^6$ 或 CO_2A^6 , n 为 0-5, A^6 =烷基、芳基或芳烷基。

[0257] 在式 I-E 化合物的典型制备中,式 II-E 化合物经能将 $\text{N}-\text{G}^{99a}$ 转化为 $\text{N}-\text{H}$ 的适宜试剂处理从而提供式 I-D 化合物。例如,式 II-E 化合物 (当 G^{99a} 等于 CO_2Bn 时) 经前述氨解条件下处理、然后用浓盐酸和适宜的碱处理得到式 I-D 化合物。式 I-D 化合物可在各种条件包括但不限于还原胺化、烷基化和 (杂) 芳化、以及酰化条件下反应得到酰胺、脲、胍、氨基甲酸盐、硫代氨基甲酸盐、磺胺和不同取代的氮加成物从而实现 NH 向 NR^2 的净转化。

[0258] 式 II-G 化合物 (式 II 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}^3-\text{OH}$)、II-H 化合物 (式 II 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{A}^5(\text{R}^{313})(\text{R}^{323})_{aa}$)、I-F 化合物 (式 I-AA 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{OH}$) 和 I-G 化合物 (式 I-AA 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{A}^5(\text{R}^{313})(\text{R}^{323})_{aa}$) 按下面所示方案 22 制备:

[0259] 方案 22

[0260]

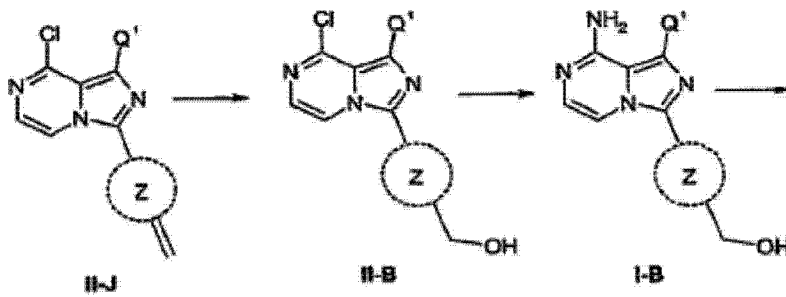


[0261] 其中 Q^1 、 R^{313} 和 R^{323} 同前面对式 I 化合物的定义； $aa=0$ 或 1 ； $A^5=N$ 、 O 或 S 。

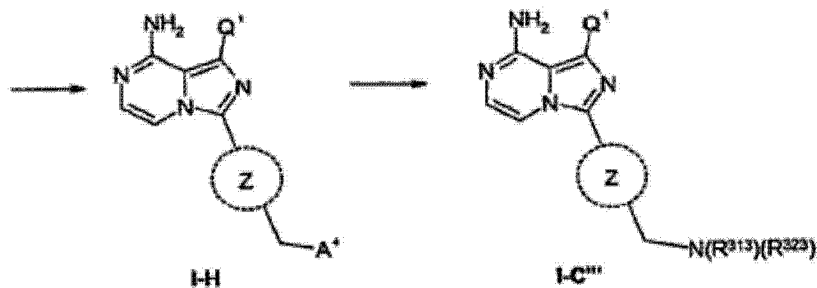
[0262] 在式 I-F 和 I-G 化合物的典型制备中，发生了如下转换：式 II-F 化合物经用适宜的还原剂如硼氢化钠在适宜的溶剂如甲醇中还原得到式 II-G 化合物。式 II-G 化合物在前述氨解条件下反应得到式 I-F 化合物。此外，式 II-F 化合物可与各种胺在还原胺化条件 ($NaBH_3CN$ 或 $NaBH(OAc)_3$ 与 $HA^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$ ，其中 $d=0$ ， $A^5=N$ ， R^{313} 和 R^{323} 同前面对式 I 化合物所述) 下反应得到式 II-H 化合物 (其中 $d=0$ ， $A^5=N$ ， R^{313} 和 R^{323} 同前面对式 I 化合物所述)。随后式 II-H 化合物 (式 II 化合物，其中 $R^3=Z-A^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$ ，其中 $d=0$ ， $A^5=N$ ， R^{313} 和 R^{323} 同前面对式 I 化合物所述) 在前述氨解条件下反应得到式 I-G 化合物。此外，式 II-G 到 II-H 和式 I-F 到 I-G 化合物可分别按 II-B 向 I-B 和 I-B 向 I-C 转化的方案 19 中所述的方案合成。

[0263] 式 I-C''' 化合物 (式 I-AA 化合物，其中 $R^3=Z-CH_2-N(R^{313})(R^{323})$) 按下面所示方案 23 制备：

[0264] 方案 23



[0265]



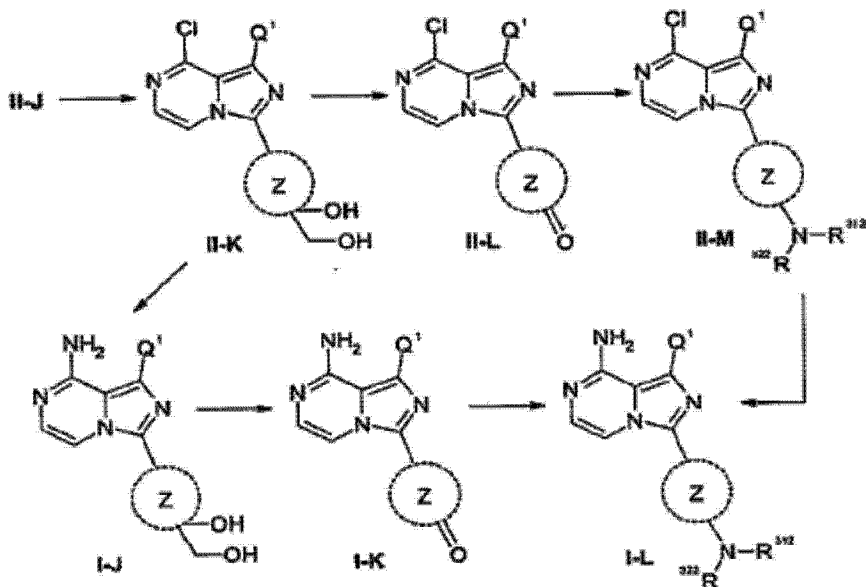
[0266] 其中 Q^1 、 R^{313} 和 R^{323} 同前面对式 I 化合物的定义， A^4 为适宜的离去基团如 Cl 、 OTs 、

OMs 或 OTf。

[0267] 在式 I-C''' 化合物 (式 I-AA 化合物, 其中 $R^3=Z-CH_2-N(R^{313})(R^{323})$) 的典型制备中, 发生了如下转换: 式 II-J 化合物 (式 II 化合物, 其中 $R_3=Z=CH_2$) 与适宜的硼氢化剂如乙硼烷、9-硼双环 [3.3.1] 壬烷 (9-BBN)、儿茶酚硼烷等在适宜的溶剂如 THF 中反应、然后在碱性水溶液或 $NaBO_3 \cdot H_2O$ 中用适宜的氧化剂如过氧化氢处理得到式 II-B 化合物。式 II-B 化合物进一步在前述氨解条件下反应得到式 I-B 化合物。然后通过分别与 Ts_2O 、 Ms_2O 或 Tf_2O 反应使式 I-B 化合物的羟基转化为适宜的离去基团 A^4 如 OTs、OMs 或 OTf, 从而得到式 I-H 化合物。式 I-H 化合物与 $HN(R^{313})(R^{323})$ (其中 R^{313} 和 R^{323} 同前面对式 I 化合物所述) 的进一步反应得到式 I-C''' 化合物 (式 I-AA 化合物, 其中 $R^3=Z-CH_2-N(R^{313})(R^{323})$)。

[0268] 式 I-J 化合物 (式 I-AA 化合物, 其中 $R^3=Z-OH(CH_2OH)$)、I-K 化合物 (式 I-AA 化合物, 其中 $R^3=Z=O$) 和 I-L 化合物 (式 I-AA 化合物, 其中 $R^3=Z-NR^{313}R^{323}$) 按下面所示方案 24 制备:

[0269] 方案 24



[0270]

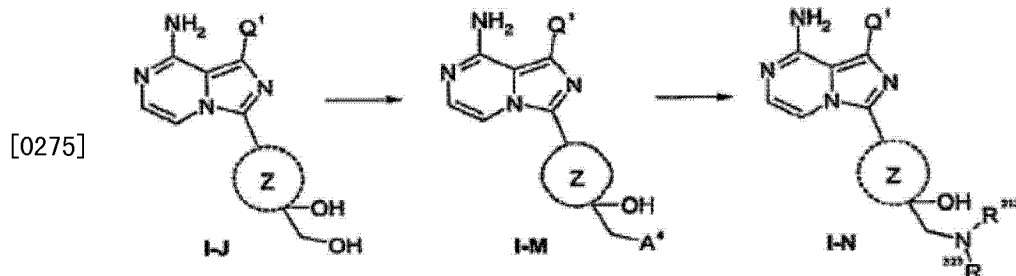
[0271] 其中 Q^1 、 R^{313} 和 R^{323} 同前面对式 I 化合物的定义。

[0272] 在式 I-J 化合物 (式 I-AA 化合物, 其中 $R^3=Z-OH(CH_2OH)$)、I-K 化合物 (式 I-AA 化合物, 其中 $R^3=Z=O$) 和 I-L 化合物 (式 I-AA 化合物, 其中 $R^3=Z-NR^{313}R^{323}$) 的典型制备中, 式 II-J 化合物 (式 II 化合物, 其中 $R_3=Z=CH_2$) 与适宜的二羟化剂如四氧化锇在 NMO 存在下于适宜的溶剂如 THF 中反应得到式 II-K 化合物 (式 II 化合物, 其中 $R^3=Z-OH(CH_2OH)$), 其为顺、反异构体的混合物。式 II-K 化合物 (式 II 化合物, 其中 $R^3=Z-OH(CH_2OH)$) 经用适宜的氧化剂例如但不限于 $NaIO_4$ 处理而将二醇转化为酮部分, 得到式 II-L 化合物 (式 II 化合物, 其中 $R^3=Z=O$)。式 II-L 化合物 (式 II 化合物, 其中 $R^3=Z=O$) 再在典型的还原胺化条件 (涉及适宜的胺 $HNR^{312}R^{322}$ 和适宜的还原剂例如但不限于 $NaBH(OAc)_3$ 或 $NaBH(CN)_3$) 下处理得到式 II-M 化合物 (式 II 化合物, 其中 $R^3=Z-NR^{312}R^{322}$)。式 II-M 化合物 (式 II 化合物, 其中 $R^3=Z-NR^{312}R^{322}$) 在氨解条件 (氨 / 异丙醇、不锈钢反应釜、110°C) 下反应得到式 I-L 化合物 (式 I-AA 化合物, 其中 $R^3=Z-NR^{312}R^{322}$)。此外, 式 II-K 化合物 (式 II 化合物, 其中 $R^3=Z-OH(CH_2OH)$) 经前述氨解条件下处理得到为异构体混合物的式 I-J 化合物 (式 I-AA 化合物, 其中 $R^3=Z-OH(CH_2OH)$)。式 I-J 化合物 (式 I-AA 化合物, 其中 $R^3=Z-OH(CH_2OH)$) 经用适

宜的氧化剂例如但不限于 NaIO_4 处理而将二醇转化为酮部分,得到式 I-K 化合物(式 I-AA 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}=\text{O}$),其在前述典型的还原胺化条件下处理得到式 I-L 化合物(式 I-AA 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}=\text{NR}^{312}\text{R}^{322}$)。

[0273] 式 I-N 化合物(式 I-AA 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{OH}(\text{CH}_2\text{NR}^{313}\text{R}^{323})$)按下面所示方案 25 制备:

[0274] 方案 25

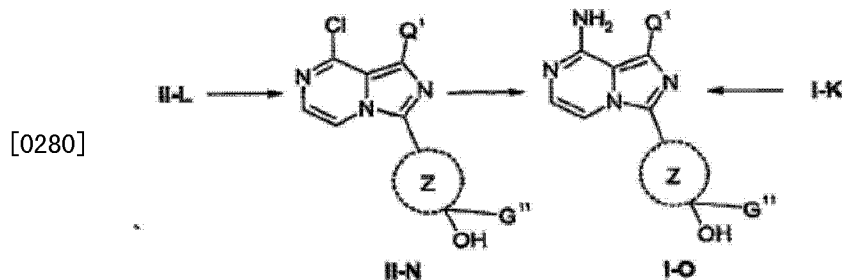


[0276] 其中 Q^1 、 R^{313} 和 R^{323} 同前面对式 I 化合物的定义; A^4 = 适宜的离去基团如 OTs、OMs 或 OTf。

[0277] 在式 I-N 化合物(式 I-AA 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{OH}(\text{CH}_2\text{NR}^{313}\text{R}^{323})$)的典型制备中,通过在适宜的碱如二异丙胺或吡啶以及溶剂如 THF 或二氯甲烷的存在下与 Ts_2O 、 Ms_2O 或 Tf_2O 反应,式 I-J 化合物(式 II 化合物,其中 $\text{Z}-\text{OH}(\text{CH}_2\text{OH})$)的伯羟基转化为适宜的离去基团 A^4 如 OTs、OMs 或 OTf,从而得到式 I-M 化合物(式 I-AA 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{OH}(\text{CH}_2\text{A}^4)$)。式 I-M 化合物(式 I-AA 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{OH}(\text{CH}_2\text{A}^4)$)与 $\text{HN}(\text{R}^{313})(\text{R}^{323})$ 在适宜溶剂如 THF 或二氯甲烷中的反应得到式 I-N 化合物(式 I 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{OH}(\text{CH}_2\text{NR}^{313}\text{R}^{323})$)。

[0278] 式 I-O 化合物(式 I 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}^3-\text{OH}(\text{G}^{11})$)按下面所示方案 26 制备:

[0279] 方案 26



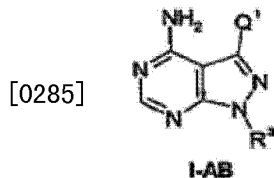
[0281] 其中 Q^1 、 R^{313} 和 R^{323} 同前面对式 I 化合物的定义; A^4 = 适宜的离去基团如 OTs、OMs 或 OTf。

[0282] 在式 I-O 化合物(式 I 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{OH}(\text{G}^{11})$)的典型制备中,式 II-L 化合物(式 II 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}=\text{O}$)的酮部分在适宜的溶剂如 THF 中与适宜的亲核试剂如 MeMgBr 或 MeLi 反应得到式 II-N 化合物(式 II 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{OH}(\text{G}^{11})$)。式 II-N 化合物(式 II 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{OH}(\text{G}^{11})$)在氨解条件(氨/异丙醇、不锈钢反应釜、 110°C)下反应得到式 I-O 化合物(式 I 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{OH}(\text{G}^{11})$)。此外,式 I-O 化合物(式 I 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{OH}(\text{G}^{11})$)通过使式 I-K 化合物(式 I-AA 化合物,其中 $\text{R}^3=\text{Z}=\text{O}$)在适宜的溶剂如 THF 中与适宜的亲核试剂如 MeMgBr 或 MeLi 反应制备。

[0283] 式 I-PP' 和 I-P' 化合物向式 I-RR 和 I-R 化合物的转化可通过与硼酸酯在所谓的“Liebeskind-Srogl”条件下反应分别实现,所述条件见述于例如 Organic

Letters, (2002), 4(6), 979 或 Synlett, (2002), (3), 447 中。

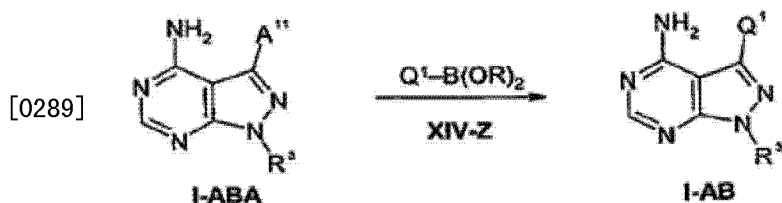
[0284] 式 I-AB 化合物等同于式 I 化合物, 其中 $X_1=CH$, X_2 、 X_4 和 $X_5=N$, X_3 、 X_6 和 $X_7=C$; Q^1 同前面对式 I 化合物的定义; R^3 为 C_{0-10} 烷基、环 C_{3-10} 烷基、氨基甲基环 C_{3-10} 烷基、双环 C_{5-10} 烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基、杂双环 C_{5-10} 烷基、螺烷基或杂螺烷基, 其任何一个任选为一个或多个独立的 G^{11} 取代基所取代; G^{11} 同对式 I 化合物的定义:



[0286] 当制备式 I-AB 化合物时使用方法 AB, 如下面方案 28 中所示:

[0287] 方法 AB:

[0288] 方案 28



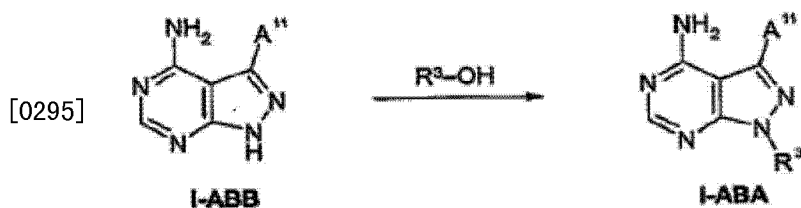
[0290] 其中 Q^1 和 R^3 同前面对式 I-AB 化合物的定义, A^{11} = 卤素如 Cl、Br 或 I, $Q^1-B(OR)_2$ = 适宜的硼酸 / 酯。

[0291] 在式 I-AB 化合物的典型制备中, 式 I-ABA 化合物在适宜的溶剂中通过典型的 Suzuki 偶合程序与适宜的式 XIV-Z ($Q^1-B(OR)_2$) 硼酸 / 酯反应。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等; 二甲基甲酰胺 (DMF); 二甲亚砜 (DMSO); 乙腈; 醇如甲醇、乙醇、异丙醇、三氟乙醇等; 和氯化溶剂如二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 或氯仿 ($CHCl_3$)。如果需要可使用这些溶剂的混合物, 但优选的溶剂体系为 THF/ 水和 DMF/ 水。上述过程在约 $20^\circ C$ 和约 $120^\circ C$ 之间的温度下进行。优选反应在 $80^\circ C$ 和约 $100^\circ C$ 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂, 但如果需要也可使用更高或更低的量。

[0292] 本领域技术人员会理解, 其他方法也可能适用于自式 I-ABA 制备式 I-AB 化合物。例如, 式 I-ABA 化合物可在适宜的溶剂中通过典型的 Stille 偶合程序与适宜的有机锡试剂 Q^1-SnBu_3 等反应。

[0293] 方案 28 的式 I-ABA 化合物 (其中, R^3 为 C_{1-10} 烷基、环 C_{3-10} 烷基、双环 C_{5-10} 烷基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基、杂双环 C_{5-10} 烷基、螺烷基或杂螺烷基, 其任何一个任选为一个或多个独立的 G^{11} 取代基所取代) 按下面所示方案 29 制备:

[0294] 方案 29



[0296] 其中 R^3 为 C_{1-10} 烷基、环 C_{3-10} 烷基、双环 C_{5-10} 烷基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基、杂双

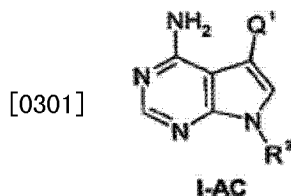
环 C₅₋₁₀ 烷基、螺烷基或杂螺烷基,其任何一个任选为一个或多个独立的 G¹¹ 取代基所取代; G¹¹ 同前面对式 I 化合物的定义, A¹¹= 卤素如 Cl、Br 或 I。

[0297] 在式 I-ABA 化合物的典型制备中,式 I-ABB 化合物在适宜的溶剂中和适宜反应剂的存在下在典型的 Mitsunobu 条件下与醇 R³-OH 反应。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等;二甲基甲酰胺 (DMF);二甲亚砜 (DMSO);乙腈 (CH₃CN);氯化溶剂如二氯甲烷 (CH₂Cl₂) 或氯仿 (CHCl₃)。如果需要可使用这些溶剂的混合物,但优选的溶剂为 THF。用于上述过程的适宜反应剂包括但不限于三苯基膦等和偶氮二甲酸酯 (DIAD、DEAD、DBAD)。优选的反应剂为三苯基膦或树脂结合三苯基膦和 DIAD。上述过程可在约 -78°C 和约 100°C 之间的温度下进行。优选反应在约 0°C 和 25°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行,但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂,但如果需要也可使用更高或更低的量。通常,每当量的式 I-ABB 化合物使用一当量的三苯基膦、DIAD 和 R³-OH。

[0298] 或者,式 I-ABA 化合物可通过在本领域技术人员熟知的典型烷基化条件下用烷基化试剂 R³-LG (其中 LG 为离去基团,包括但不限于氯、溴、碘、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐) 烷基化式 I-ABB 化合物制备。

[0299] 优选在式 I-ABB 化合物中, A¹¹=Br 和 I。这些化合物是已知的 (A¹¹=I: H. B. Cottam et al., J. Med. Chem. 1993, 36 (22), 3424-3430; A¹¹=Br: T. S. Leonova et al., Khim. Geterotsikl. Soedin. 1982, (7), 982-984)。

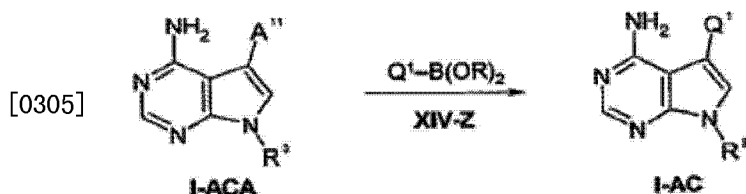
[0300] 式 I-AC 化合物等同于式 I 化合物,其中 X₁ 和 X₅=CH, X₂ 和 X₄=N, X₃、X₆ 和 X₇=C; Q¹ 同前面对式 I 化合物的定义; R³ 为 C₀₋₁₀ 烷基、环 C₃₋₁₀ 烷基、双环 C₅₋₁₀ 烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基、杂双环 C₅₋₁₀ 烷基、螺烷基或杂螺烷基,其任何一个任选为一个或多个独立的 G¹¹ 取代基所取代; G¹¹ 同对式 I 化合物的定义:



[0302] 当制备式 I-AC 化合物时使用方法 AC,如下面方案 30 中所示:

[0303] 方法 AC:

[0304] 方案 30



[0306] 其中 Q¹ 和 R³ 同前面对式 I-AC 化合物的定义, A¹¹= 卤素如 Cl、Br 或 I, Q¹-B(OR)₂= 适宜的硼酸/酯。

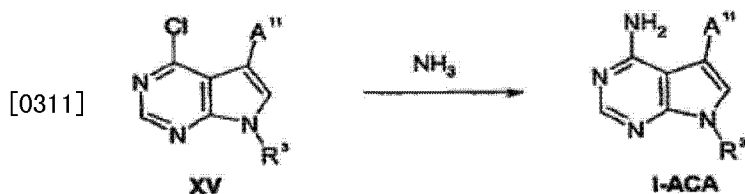
[0307] 在式 I-AC 化合物的典型制备中,式 I-ACA 化合物在适宜的溶剂中通过典型的 Suzuki 偶合程序与适宜的式 XIV-Z (Q¹-B(OR)₂) 硼酸/酯反应。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等;二甲基甲酰胺 (DMF);二甲亚砜 (DMSO);乙腈;醇如甲醇、乙醇、异丙醇、三氟乙醇等;和氯化溶剂如二氯甲烷 (CH₂Cl₂) 或氯

仿 (CHCl₃)。如果需要可使用这些溶剂的混合物,但优选的溶剂体系为 THF/水和 DMF/水。上述过程在约 20°C 和约 120°C 之间的温度下进行。优选反应在 80°C 和约 100°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行,但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂,但如果需要也可使用更高或更低的量。

[0308] 本领域技术人员会理解,其他方法也可能适用于自式 I-ACA 制备式 I-AC 化合物。例如,式 I-ACA 化合物可在适宜的溶剂中通过典型的 Stille 偶合程序与适宜的有机锡试剂 Q¹-SnBu₃ 等反应。

[0309] 方案 30 的式 I-ACA 化合物按下面所示方案 31 制备:

[0310] 方案 31

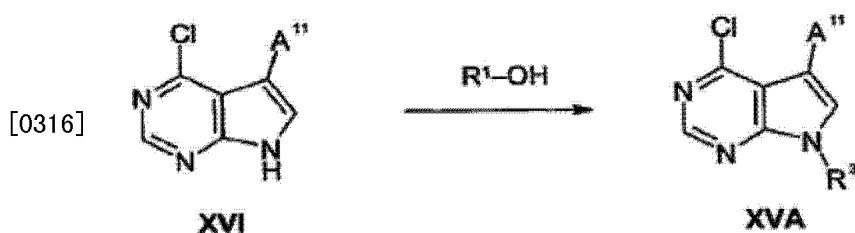


[0312] 其中 R³ 同前面对式 I-AC 化合物的定义, A¹¹= 卤素如 Cl、Br 或 I。

[0313] 在式 I-ACA 化合物的典型制备中,式 XV 化合物在适宜的溶剂中与氨反应。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等;二甲基甲酰胺 (DMF);二甲亚砜 (DMSO);乙腈;醇如甲醇、乙醇、异丙醇、三氟乙醇等;和氯化溶剂如二氯甲烷 (CH₂Cl₂) 或氯仿 (CHCl₃)。如果需要可使用这些溶剂的混合物,但优选的溶剂为异丙醇。上述过程在约 -78°C 和约 120°C 之间的温度下进行。优选反应在 80°C 和约 100°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在玻璃压力管或不锈钢反应器中进行。优选使用过量的氨。

[0314] 式 XVA 化合物 (= 方案 31 的式 XV 化合物,其中, R³ 为 C₁₋₁₀ 烷基、环 C₃₋₁₀ 烷基、双环 C₅₋₁₀ 烷基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基、杂双环 C₅₋₁₀ 烷基、螺烷基或杂螺烷基,其任何一个任选为一个或多个独立的 G¹¹ 取代基所取代) 按下面所示方案 32 制备:

[0315] 方案 32



[0317] 其中 R³ 为 C₁₋₁₀ 烷基、环 C₃₋₁₀ 烷基、双环 C₅₋₁₀ 烷基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基、杂双环 C₅₋₁₀ 烷基、螺烷基或杂螺烷基,其任何一个任选为一个或多个独立的 G¹¹ 取代基所取代; G¹¹ 同前面对式 I 化合物的定义, A¹¹= 卤素如 Cl、Br 或 I。

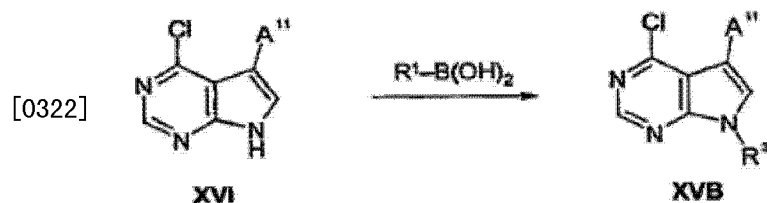
[0318] 在式 XVA 化合物的典型制备中,式 XVI 化合物在适宜的溶剂中和适宜反应剂的存在下在典型的 Mitsunobu 条件下与醇 R³-OH 反应。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等;二甲基甲酰胺 (DMF);二甲亚砜 (DMSO);乙腈 (CH₃CN);氯化溶剂如二氯甲烷 (CH₂Cl₂) 或氯仿 (CHCl₃)。如果需要可使用这些溶剂的混合物,但优选的溶剂为 THF。用于上述过程的适宜反应剂包括但不限于三苯基膦等和偶氮二甲酸酯 (DIAD、DEAD、DBAD)。优选的反应剂为三苯基膦或树脂结合三苯基膦和 DIAD。上述过程可在

约 -78°C 和约 100°C 之间的温度下进行。优选反应在约 0°C 和 25°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂, 但如果需要也可使用更高或更低的量。通常, 每当量的式 XVI 化合物使用一当量的三苯基膦、DIAD 和 $\text{R}^3\text{-OH}$ 。

[0319] 或者, 式 XVA 化合物可通过在本领域技术人员熟知的典型烷基化条件下用烷基化剂 $\text{R}^3\text{-LG}$ (其中 LG 为离去基团, 包括但不限于氯、溴、碘、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐) 烷基化式 XVI 化合物制备。

[0320] 式 XVB 化合物 (= 方案 31 的式 XV 化合物, 其中, R^3 为芳基或杂芳基, 任选为一个或多个独立的 G^{11} 取代基所取代) 按下面所示方案 33 制备:

[0321] 方案 33



[0323] 其中 R^3 为芳基或杂芳基, 任选为一个或多个独立的 G^{11} 取代基所取代; G^{11} 同前面对式 I 化合物的定义, A^{11} = 卤素如 Cl、Br 或 I。

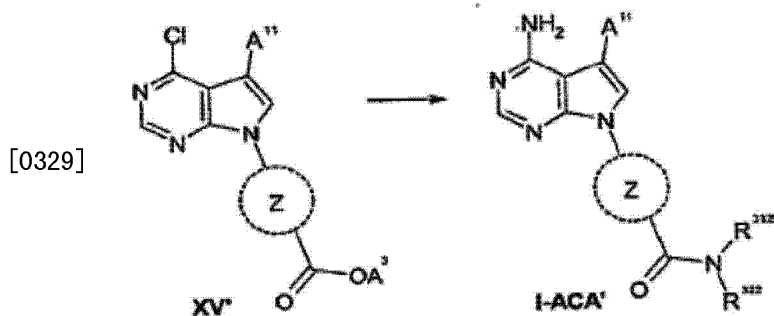
[0324] 在式 XVB 化合物的典型制备中, 式 XVI 化合物在适宜的溶剂中通过典型的铜 (II) 催化偶合程序与适宜的式 $\text{R}^3\text{-B(OH)}_2$ 硼酸反应。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚、1, 4- 二氧六环等; 二甲基甲酰胺 (DMF); N- 甲基吡咯烷酮 (NMP); 氯化溶剂如二氯甲烷 (CH_2Cl_2)。如果需要可使用这些溶剂的混合物, 但优选的溶剂为二氯甲烷 (CH_2Cl_2)。用于上述过程的适宜反应剂包括但不限于乙酸铜 (II) (Cu(OAc)_2)、三氟甲磺酸铜 (II) (Cu(OTf)_2) 等和碱 (吡啶等)。优选的反应剂为 Cu(OAc)_2 和吡啶。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压于空气中进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选反应在约 22°C 下进行。通常, 每当量的式 XVI 化合物使用 1.5 当量的乙酸铜 (II)、2 当量的吡啶和 2 当量的式 $\text{R}^3\text{-B(OH)}_2$ 硼酸。

[0325] 所有式 XVI 化合物均是文献中已知的 ($\text{A}^{11}=\text{I}$: L. B. Townsend et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 1984-92; $\text{A}^{11}=\text{Br, Cl}$: L. B. Townsend et al., J. Med. Chem. 1988, 31, 2086-2092)。优选 $\text{A}^{11}=\text{Br}$ 和 I。

[0326] 本文所述化合物中的 R^3 和 Q^1 有时均含能再变换的官能团。本领域技术人员应理解, 官能团的这类变换可用关键中间体或用后阶段化合物实现。下面的方案 34-35 以及实验部分中给出了这类官能团变换的实例但决不限制这类变换的范围。

[0327] 式 I-ACA' 化合物 (= 式 I-ACA 化合物, 其中, $\text{R}^3=\text{Z-CONR}^{312}\text{R}^{322}$) 自式 XV' 化合物 (= 式 XV 化合物, 其中 $\text{R}^3=\text{Z-CO}_2\text{A}^3$) 制备, 如下面方案 34 所示:

[0328] 方案 34



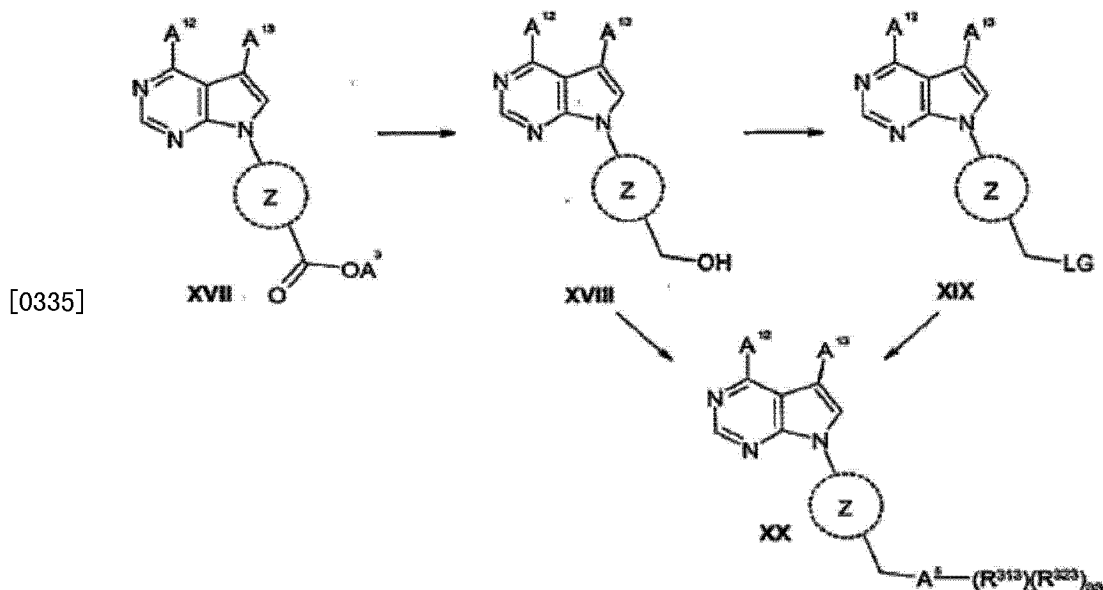
[0330] 其中 R^{312} 和 R^{322} 同前面对式 I 化合物的定义； A^{11} = 卤素如 Cl、Br 或 I； A^3 = 氢或烷基如甲基或乙基。

[0331] 在式 I-ACA' 化合物的典型制备中，当 A^3 = 烷基、 R^{312} 和 R^{322} 均为氢时，式 XV' 化合物在适宜的溶剂中与氨的反应产生式 I-ACA' 化合物。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等；二甲基甲酰胺 (DMF)；二甲亚砜 (DMSO)；乙腈；醇如甲醇、乙醇、异丙醇、三氟乙醇等；和氯化溶剂如二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 或氯仿 ($CHCl_3$)。如果需要可使用这些溶剂的混合物，但优选的溶剂为异丙醇。上述过程在约 $-78^\circ C$ 和约 $120^\circ C$ 之间的温度下进行。优选反应在 $80^\circ C$ 和约 $100^\circ C$ 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在玻璃压力管或不锈钢反应器中进行。优选使用过量的氨。此外，在式 I-ACA' 化合物 (式 I-ACA 化合物，其中 $R^3 = Z - CONR^{312}R^{322}$) 的典型制备中，式 XV' 化合物 (式 XV' 化合物，其中 $R^3 = Z - CO_2A^3$) 在适宜的溶剂中与 $HNR^{312}R^{322}$ 、然后与氨反应。当 $A^3 = H$ 时，采用典型的偶合程序 (如通过用 $SOCl_2$ 或草酰氯处理、然后与 $HR^{312}R^{322}$ 反应或用 EDC 或 DCC 和 DMAP、HOBT 或 HOAt 等一起处理 $-CO_2H$ 和 $HR^{312}R^{322}$ 而将 $-CO_2H$ 转化为 $-COCl$) 来实现羧酸向酰胺的转换。当 A^3 = 烷基如甲基或乙基时，用 $Al(NR^{312}R^{322})_3$ 处理酯来实现 $-CO_2A^3$ 向 $-CO(NR^{312}R^{322})$ 的转化。随后用氨处理得到式 I-ACA' 化合物。

[0332] 方案 34 中所示的化学也可适用于含 Q' 而不是 A^{11} 的化合物。

[0333] 式 XVIII 化合物 (式 XV、I-ACA 或 I-AC 化合物，其中 $R^3 = Z - CH_2OH$)、XIX 化合物 (式 XV、I-ACA 或 I-AC 化合物，其中 $R^3 = Z - CH_2LG$) 和 XX 化合物 (式 XV、I-ACA 或 I-AC 化合物，其中 $R^3 = Z - CH_2A^5 (R^{313}) (R^{323})_{aa}$) 按下面所示方案 35 制备：

[0334] 方案 35



[0336] 其中 Q^1 、 R^{313} 和 R^{323} 同前面对式 I 化合物的定义；LG= 适宜的离去基团如甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐或卤素如氯、溴或碘；aa=0 或 1； A^3 = 氢或烷基如甲基或乙基； A^{11} = 卤素如 Cl、Br 或 I； A^{12} =Cl 或 NH_2 ； $A^{13}=A^{11}$ 或 Q^1 ； $A^5=N$ 、O 或 S。

[0337] 下表示出了式 XVII-XX 化合物的 A^{12} 、 A^{13} 与式 I-AC、I-ACA 和 XV 化合物的 R^3 之间的关系。

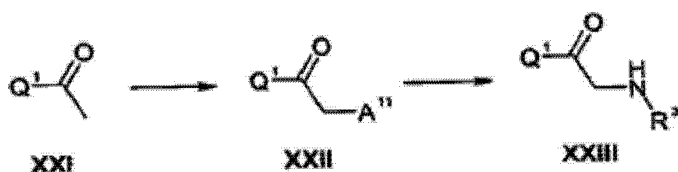
[0338]

式…化合物	其中 $A^{12} =$	$A^{13} =$	等于式……	其中 $R^3 =$
XVII	Cl	A^{11}	XV	$Z-CO_2A^3$
XVII	NH_2	A^{11}	I-ACA	$Z-CO_2A^3$
XVII	NH_2	Q^1	I-AC	$Z-CO_2A^3$
XVIII	Cl	A^{11}	XV	$Z-CH_2OH$
XVIII	NH_2	A^{11}	I-ACA	$Z-CH_2OH$
XVIII	NH_2	Q^1	I-AC	$Z-CH_2OH$
XIX	Cl	A^{11}	XV	$Z-CH_2LG$
XIX	NH_2	A^{11}	I-ACA	$Z-CH_2LG$
XIX	NH_2	Q^1	I-AC	$Z-CH_2LG$
XX	Cl	A^{11}	XV	$Z-CH_2A^5R^2(R^4)_d$
XX	NH_2	A^{11}	I-ACA	$Z-CH_2A^5R^2(R^4)_d$
XX	NH_2	Q^1	I-AC	$Z-CH_2A^5R^2(R^4)_d$

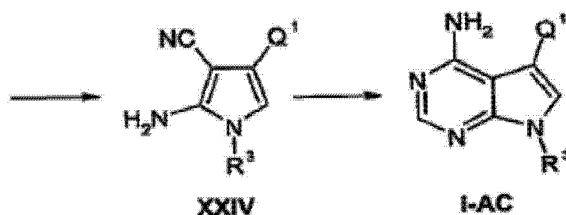
[0339] 在式 XVIII 化合物（式 XV、I-ACA 或 I-AC 化合物，其中 $R^3=Z-CH_2OH$ ）的典型制备中，式 XVII 化合物（式 XV、I-ACA 或 I-AC 化合物，其中 $R^3=Z-CH_2A^3$ ）在适宜的溶剂如 THF 或二氯甲烷中用适宜的还原剂如氢化铝锂或二异丁基氢化铝处理得到式 XVIII 化合物。在式 XX 化合物（式 XV、I-ACA 或 I-AC 化合物，其中 $R^3=Z-CH_2A^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$ ）的典型制备中，通过与 $SOCl_2$ 或 Ts_2O 、 Ms_2O 或 Tf_2O 反应，式 XVIII 化合物的羟基被转化为适宜的离去基团 LG 如 Cl 或甲苯磺酸盐、甲磺酸盐或三氟甲磺酸盐，从而得到式 XIX 化合物（式 XV、I-ACA 或 I-AC 化合物，其中 $R^3=Z-CH_2LG$ ）。式 XIX 化合物与 $HA^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$ 的反应得到式 XX 化合物。此外，可通过用各种烷化剂或在典型的 Mitsunobu 反应条件下处理式 XVIII 化合物来将式 XVIII 化合物直接转化为式 XX 化合物，从而得到式 XX 化合物（式 XV、I-ACA 或 I-AC 化合物，其中 $R^3=Z-CH_2A^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$ ，其中 $A^5=O$ 、aa=0、 R^{313} = 烷基或芳基）。在方案 35 所示的序列中，本领域技术人员将选择最适宜的阶段来将 $A^{12}=Cl$ 转化为 $A^{12}=NH_2$ （如方案 31 中所述）和将 $A^{13}=A^{11}$ 转化为 $A^{13}=Q^1$ （如方案 30 中所述），如果适用。

[0340] 式 I-AC 化合物的另一种制备方法在方案 36 中示出：

[0341] 方案 36



[0342]



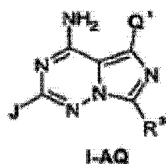
[0343] 其中 Q^1 和 R^3 同前面对式 I 化合物的定义; A^{11} = 卤素如 Cl、Br 或 I。式 XXI 化合物可自醛 Q^1-CHO (其制备参见方案 14) 制备, 做法

[0344] 是加入甲基锂或甲基 Grignard 试剂, 然后氧化所得醇至式 XXI 的酮。其他化合物可以商品购得或可通过本领域技术人员熟知的方法制备, 参见: Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations* (有机官能团转换), 第二版; Wiley and Sons: New York, 1999, pp 1197。式 XXI 化合物在典型卤化条件下与典型卤化剂包括但不限于 Br_2 、NBS、过溴化吡啶氢溴酸盐或 CuBr_2 (对于 $\text{A}^{11}=\text{Br}$) 或 NCS 或 SO_2Cl_2 (对于 $\text{A}^{11}=\text{Cl}$) 的反应产生式 XXII 化合物。其与式 $\text{H}_2\text{N}-\text{R}^3$ 胺的反应产生式 XXIII 化合物, 后者再通过碱性条件下与丙二腈反应转化为式 XXIV 的氨基氰基吡咯烷。最后, 式 XXIV 化合物在典型的环化条件下反应产生式 I-AC 化合物。该环化的条件包括但不限于加热、甲酰胺; 加热、甲酰胺和氨; 用原甲酸三烷基酯、氨和碱依次处理; 用甲脒和氨依次处理。

[0345] 本领域技术人员会理解, 有时, 和某个已在上述过程的一个中改变的官能团相同或具有相同反应性的取代基将需要进行保护然后再去保护以提供所需产物和避免不希望的副反应。或者可采用本发明中描述的另一过程以避免竞争官能团。适宜的保护基的实例及其加合和移除方法可见以下参考文献: “Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基)”, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1989。

[0346] 式 I-AQ 化合物等同于式 I 化合物, 其中 $\text{X}_1=\text{CH}$; X_2 、 X_3 和 $\text{X}_5=\text{N}$; X_4 、 X_6 和 $\text{X}_7=\text{C}$, $\text{J}=\text{H}$ 或 NH_2

[0347]

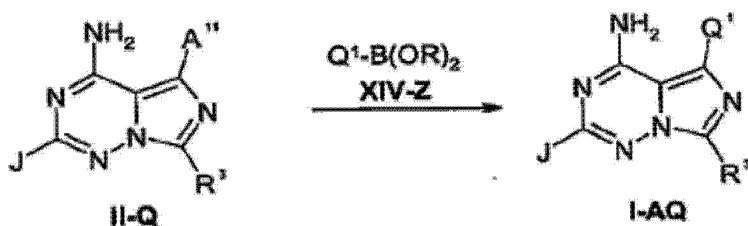


[0348] 当制备式 I-AQ 化合物时使用方法 AQ, 如下面方案 37 中所示:

[0349] 方法 AQ:

[0350] 方案 37

[0351]



[0352] 其中 Q^1 和 R^3 同前面对式 I 化合物的定义, A^{11} = 卤素如 Cl、Br 或 I, $\text{B}(\text{OR})_2$ = 适宜的

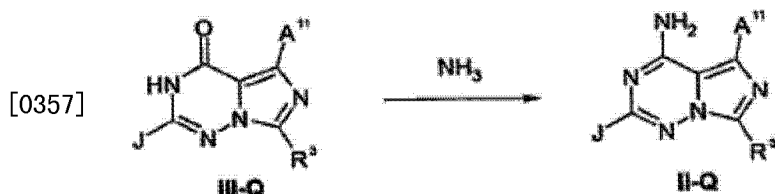
硼酸 / 酯, J=H 或 NH₂。

[0353] 在式 I-AQ 化合物的典型制备中, 式 II-Q 化合物在适宜的溶剂中通过典型的 Suzuki 偶合程序与适宜的硼酸 / 酯 (Q¹-B(OR)₂) 反应。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等; 二甲基甲酰胺 (DMF); 二甲亚砜 (DMSO); 乙腈; 醇如甲醇、乙醇、异丙醇、三氟乙醇等; 和氯化溶剂如二氯甲烷 (CH₂Cl₂) 或氯仿 (CHCl₃)。如果需要可使用这些溶剂的混合物, 但优选的溶剂为甘醇二甲醚 / 水。上述过程在约 -78°C 和约 120°C 之间的温度下进行。优选反应在 80°C 和约 100°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂, 但如果需要也可使用更高或更低的量。

[0354] 本领域技术人员会理解, 其他方法也可能适用于自式 II-Q 制备式 I-AQ 化合物。例如, 式 II-Q 化合物可在适宜的溶剂中通过典型的 Stille 偶合程序与适宜的有机锡试剂 Q¹-SnBu₃ 等反应。

[0355] 方案 37 的式 II-Q 化合物按下面所示方案 38 制备:

[0356] 方案 38

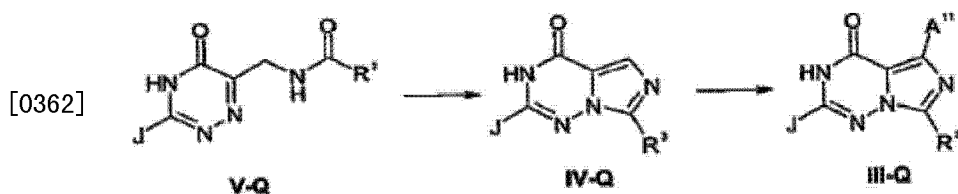


[0358] 其中 R³ 同前面对式 I 化合物的定义, A¹¹= 卤素如 Cl、Br 或 I, J=H 或 NH₂。

[0359] 在式 II-Q 化合物的典型制备中, 式 III-Q 化合物在适宜的溶剂中与磷酰氯 (POCl₃) 和三唑、吡啶以及随后氨 (NH₃) 反应。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等; 二甲基甲酰胺 (DMF); 二甲亚砜 (DMSO); 乙腈; 醇如甲醇、乙醇、异丙醇、三氟乙醇等; 和氯化溶剂如二氯甲烷 (CH₂Cl₂) 或氯仿 (CHCl₃)。如果需要可使用这些溶剂的混合物, 但优选的溶剂为异丙醇。上述过程在约 -20°C 和约 50°C 之间的温度下进行。优选反应在 0°C 和约 25°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂, 但如果需要也可使用更高或更低的量。

[0360] 方案 38 的式 III-Q 化合物按下面所示方案 39 制备:

[0361] 方案 39



[0363] 其中 R³ 同前面对式 I 化合物的定义, A¹¹= 卤素如 Cl、Br 或 I, J=H 或 NH₂。

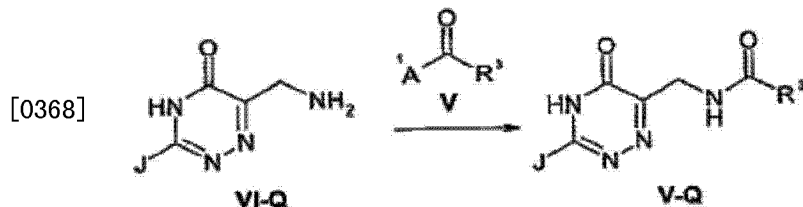
[0364] 在式 III-Q 化合物的典型制备中, 中间体 V-Q 被转化为式 IV-Q 化合物。式 V-Q 中间体在适宜的溶剂中于适宜的反应温度下经用磷酰氯 (POCl₃) 处理。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等, 氯化溶剂如二氯甲烷 (CH₂Cl₂) 或氯仿 (CHCl₃), 和乙腈。如果需要可使用这些溶剂的混合物。优选的溶剂为乙腈。上述过程在约 -78°C 和约 120°C 之间的温度下进行。优选反应在 40°C 和约 95°C 之间进行。产生本发

明化合物的上述过程优选在约大气压下进行,但如果需要也可使用更高或更低的压力。式 III-Q 化合物通过使式 IV-Q 中间体与适宜的卤化剂反应制备。适宜的卤化剂包括但不限于 Br_2 、 I_2 、 Cl_2 、N- 氯琥珀酰亚胺、N- 溴琥珀酰亚胺或 N- 碘琥珀酰亚胺。优选的卤化剂为 N- 碘琥珀酰亚胺。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等;二甲基甲酰胺 (DMF);二甲亚砜 (DMSO);乙腈;醇如甲醇、乙醇、异丙醇、三氟乙醇等;和氯化溶剂如二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 或氯仿 (CHCl_3)。如果需要可使用这些溶剂的混合物,但优选的溶剂为 DMF。上述过程在约 -78°C 和约 120°C 之间的温度下进行。优选反应在 40°C 和约 75°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行,但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂,但如果需要也可使用更高或更低的量。

[0365] 其中 $\text{J}=\text{NH}_2$ 的式 IV-Q 和 III-Q 化合物可通过本领域技术人员熟知的重氮化程序分别转化为其中 $\text{J}=\text{H}$ 的式 IV-Q 和 III-Q 化合物。典型的程序包括在适宜的溶剂如 THF 或 DMF 中用叔丁基亚硝酸盐处理其中 $\text{J}=\text{NH}_2$ 的式 IV-Q 或 III-Q 化合物。

[0366] 方案 39 的式 V-Q 化合物按下面所示方案 40 制备:

[0367] 方案 40

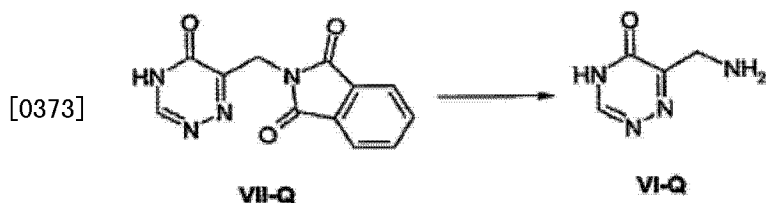


[0369] 其中 R^1 同前面对式 I 化合物的定义; $\text{A}^1=\text{OH}$ 、烷氧基或离去基团如氯或咪唑; $\text{J}=\text{H}$ 或 NH_2 。

[0370] 在式 V-Q 化合物的典型制备中,式 VI-Q 化合物和式 V 化合物在适宜的酰胺偶合条件下反应。适宜的条件包括但不限于用偶合剂如 DCC 或 EDC 和 DMAP、HOBt、HOAt 等一起或用试剂如 EEDQ 处理式 VI-Q 和 V 化合物(当 $\text{A}^1=\text{OH}$ 时)。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等;二甲基甲酰胺 (DMF);二甲亚砜 (DMSO);乙腈;卤化溶剂如氯仿或二氯甲烷。如果需要可使用这些溶剂的混合物,但优选的溶剂为二氯甲烷。上述过程在约 0°C 和约 80°C 之间的温度下进行。优选反应在约 22°C 下进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行,但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂,但如果需要也可使用更高或更低的量。或者,式 VI-Q 和 V 化合物(当 $\text{A}^1=\text{F}$ 、 Cl 、 Br 、 I 时)用碱如三乙胺或乙基二异丙胺等和 DMAP 等一起处理,用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等;二甲基甲酰胺 (DMF);二甲亚砜 (DMSO);乙腈;吡啶;卤化溶剂如氯仿或二氯甲烷。如果需要可使用这些溶剂的混合物,但优选的溶剂为 DMF。上述过程在约 -20°C 和约 40°C 之间的温度下进行。优选反应在 0°C 和 25°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行,但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的式 VI-Q 和 V 化合物(当 $\text{A}^1=\text{F}$ 、 Cl 、 Br 、 I 时)与碱和亚化学计量的 DMAP,但如果需要也可使用更高或更低的量。此外,用于胺(式 VI-Q 化合物)向酰胺(式 V-Q 化合物)转化的其他适宜的反应条件可见 Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations(有机官能团转换), 第二版;Wiley and Sons:New York, 1999, pp 1941-1949。

[0371] 方案 40 的式 VI-Q 化合物按下面所示方案 41 制备：

[0372] 方案 41

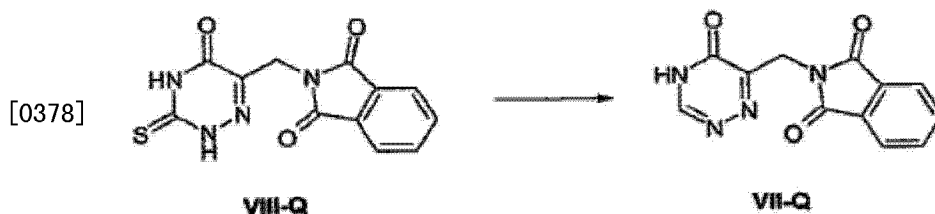


[0374] 在式 VI-Q 化合物的典型制备中，式 VII-Q 化合物在适宜的溶剂中于适宜的反应条件下反应。适宜的条件包括在适宜的溶剂中用联氨或甲脒处理式 VII-Q 化合物。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等；二甲基甲酰胺 (DMF)；二甲亚砜 (DMSO)；乙腈；卤化溶剂如氯仿或二氯甲烷；醇类溶剂如甲醇和乙醇。如果需要可使用这些溶剂的混合物，但优选的溶剂为乙醇和二氯甲烷。上述过程在约 0℃ 和约 80℃ 之间的温度下进行。优选反应在约 22℃ 下进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行，但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂，但如果需要也可使用更高或更低的量。

[0375] 其中 J=NH₂ 的式 VI-Q 化合物可按 J. Het. Chem., (1984), 21, 697 中所述程序制备。

[0376] 方案 41 的式 VII-Q 化合物按下面所示方案 42 制备：

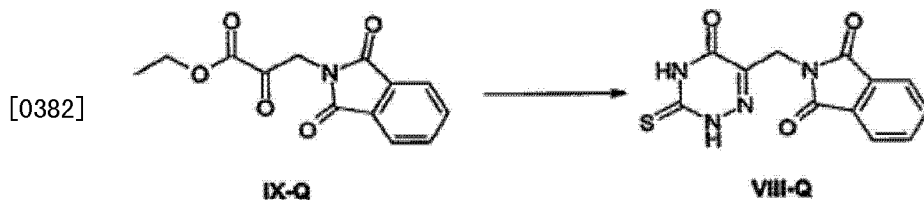
[0377] 方案 42



[0379] 在式 VII-Q 化合物的典型制备中，式 VIII-Q 化合物在适宜的溶剂中与 Raney 镍反应。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等；二甲基甲酰胺 (DMF)；二甲亚砜 (DMSO)；乙腈 (CH₃CN)；醇如甲醇、乙醇、异丙醇、三氟乙醇等；和氯化溶剂如二氯甲烷 (CH₂Cl₂) 或氯仿 (CHCl₃)。如果需要可使用这些溶剂的混合物，但优选的溶剂为乙醇。上述过程可在约室温和约 100℃ 之间的温度下进行。优选反应在约 80℃ 下进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行，但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂，但如果需要也可使用更高或更低的量。此外，式 VII-Q 化合物可通过使式 VIII-Q 化合物与适宜的氧化剂在适宜的溶剂中反应制备。适宜的氧化剂包括但不限于过氧化氢 (H₂O₂)、3-氯过苯甲酸 (mCPBA) 等。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如 THF、甘醇二甲醚等；DMF；DMSO；CH₃CN；和二甲基乙酰胺 (DMA)；氯化溶剂如 CH₂Cl₂ 或 CHCl₃。如果需要可使用这些溶剂的混合物，但优选的溶剂为 DMA。上述过程可在约 0℃ 和约 100℃ 之间的温度下进行。优选反应在约室温到 70℃ 下进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行，但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂，但如果需要也可使用更高或更低的量。

[0380] 方案 42 的式 VIII-Q 化合物按下面所示方案 43 制备：

[0381] 方案 43



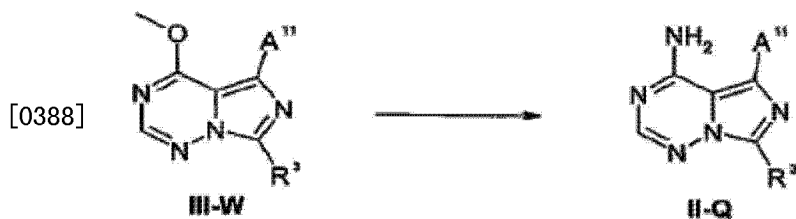
[0383] 在式 VIII-Q 化合物的典型制备中,式 IX-Q 化合物在适宜的溶剂中与氨基硫脲和适宜的碱反应。适宜的碱包括但不限于三乙胺、乙基二异丙胺等。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等;二甲基甲酰胺 (DMF);二甲基乙酰胺 (DMA);二甲亚砜 (DMSO);乙腈 (CH₃CN);醇如甲醇、乙醇、异丙醇、三氟乙醇等;氯化溶剂如二氯甲烷 (CH₂Cl₂) 或氯仿 (CHCl₃)。如果需要可使用这些溶剂的混合物,但优选的溶剂为乙醇。上述过程在约室温和约 100°C 之间的温度下进行。优选反应在约 40°C 和 80°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行,但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂,但如果需要也可使用更高或更低的量。式 IX-Q 化合物可按文献 Knutsen, Lars J. S. et. al., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1:Organic and Bio-organic Chemistry (有机和生物有机化学) (1972-1999), 1984, 229-238 所述程序制备。

[0384] 本领域技术人员应理解,有时,和某个已在上述过程的一个中改变的官能团相同或具有相同反应性的取代基将需要进行保护然后再去保护以提供所需产物和避免不希望的副反应。或者可采用本发明中描述的另一过程以避免竞争官能团。适宜的保护基的实例及其加合和移除方法可见以下参考文献:“Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基)”, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1989。

[0385] 当制备式 II-Q 化合物时也可使用方法 AW, 如下面方案 44 所示:

[0386] 方法 AW:

[0387] 方案 44

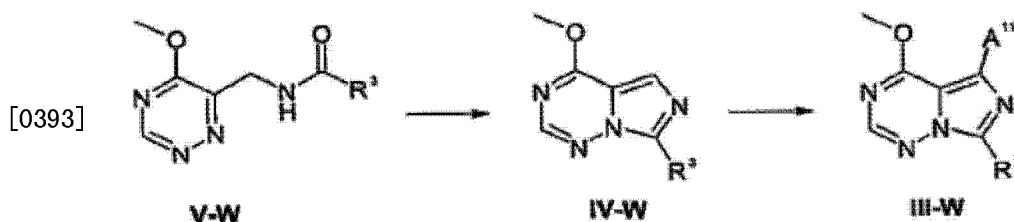


[0389] 其中 Q¹ 和 R³ 同前面对式 I 化合物的定义, A¹¹ = 卤素如 Cl、Br 或 I。

[0390] 在式 II-Q 化合物的典型制备中,式 III-W 化合物在适宜的溶剂中与氨反应。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等;醇如甲醇、乙醇、异丙醇、三氟乙醇等;和氯化溶剂如二氯甲烷 (CH₂Cl₂) 或氯仿 (CHCl₃)。如果需要可使用这些溶剂的混合物,但优选的溶剂为异丙醇。上述过程在约 0°C 和约 50°C 之间的温度下进行。优选反应在 0°C 和约 22°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行,但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂,但如果需要也可使用更高或更低的量。

[0391] 方案 44 的式 III-W 化合物按下面所示方案 45 制备:

[0392] 方案 45

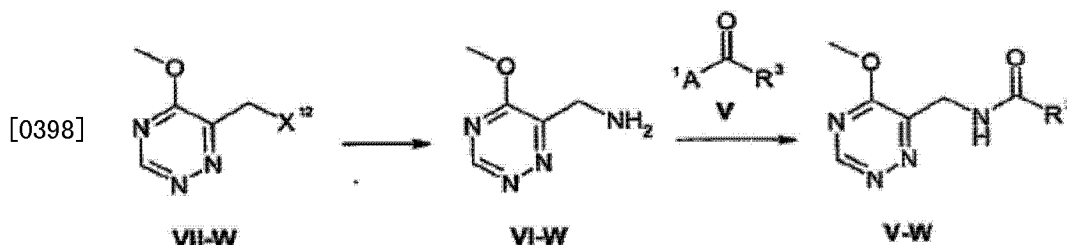


[0394] 其中 R^3 同前面对式 I 化合物的定义, A^{11} = 卤素如 Cl、Br 或 I。

[0395] 在式 III-W 化合物的典型制备中, 式 V-W 化合物被转化为式 IV-W 化合物。式 V-W 化合物在适宜的溶剂中于适宜的反应温度下经用磷酰氯 (POCl_3) 或单独的“Vilsmeier 盐”[CAS#33842-02-3] 处理。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等, 氯化溶剂如二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 或氯仿 (CHCl_3), 和乙腈 (CH_3CN)。如果需要可使用这些溶剂的混合物。优选的溶剂为乙腈。上述过程在约 -78°C 和约 120°C 之间的温度下进行。优选反应在 40°C 和约 95°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。式 III-W 化合物通过使式 IV-W 化合物与适宜的卤化剂反应制备。适宜的卤化剂包括但不限于 Br_2 、 I_2 、 Cl_2 、N- 氯琥珀酰亚胺、N- 溴琥珀酰亚胺或 N- 碘琥珀酰亚胺。优选的卤化剂为 N- 碘琥珀酰亚胺。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等; 二甲基甲酰胺 (DMF); 二甲亚砜 (DMSO); 乙腈; 醇如甲醇、乙醇、异丙醇、三氟乙醇等; 和氯化溶剂如二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 或氯仿 (CHCl_3)。如果需要可使用这些溶剂的混合物, 但优选的溶剂为 DMF。上述过程在约 -78°C 和约 120°C 之间的温度下进行。优选反应在 40°C 和约 75°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。优选使用基本等摩尔量的反应剂, 但如果需要也可使用更高或更低的量。

[0396] 方案 45 的式 V-W 化合物按下面所示方案 46 制备:

[0397] 方案 46

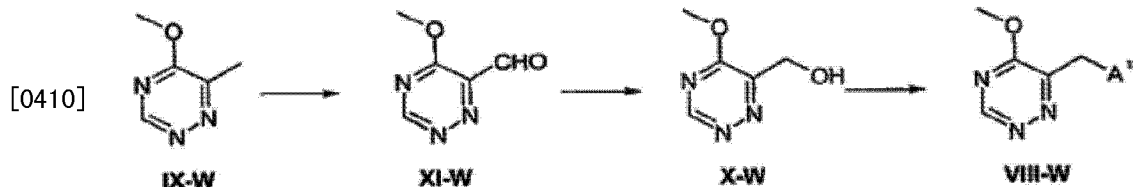


[0399] 其中 R^3 同前面对式 I 化合物的定义, X^{12} = 叠氮基或单-或二-保护的氨基, A^1 = OH、烷氧基或离去基团如氯或咪唑。

[0400] 在式 V-W 化合物的典型制备中, 化合物 VI-W 与化合物 V 在适宜的酰胺偶合条件下反应。适宜的条件包括但不限于方案 10 中所示关于化合物 XIII 向化合物 XII 转化所述的那些。式 VI-W 化合物自式 VII-W 化合物制备。式 VII-W 化合物向式 VI-W 化合物转化的典型程序包括使式 VII-W 化合物 (其中 X^{12} = 叠氮基) 在还原条件下反应, 例如但不限于在适宜的溶剂中于适宜的反应温度下催化氢化。用于上述过程的适宜溶剂包括但不限于醚如四氢呋喃 (THF)、甘醇二甲醚等, 醇类溶剂如甲醇、乙醇等, 酯如乙酸乙酯、乙酸甲酯等。如果需要可使用这些溶剂的混合物。优选的溶剂为乙酸乙酯和甲醇。上述过程在约 -78°C 和约 120°C 之间的温度下进行。优选反应在 40°C 到约 95°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。或者, 当 X^{12} = 叠氮基

乙烷等, 醚如 THF、二乙醚等, DMF 和乙腈。如果需要可使用这些溶剂的混合物。优选的溶剂为 THF 和二氯甲烷。上述过程在约 -78°C 和约 120°C 之间的温度下进行。优选反应在 40°C 和约 95°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。

[0409] 方案 48



[0411] 式 X-W 化合物自式 XI-W 化合物制备。在式 X-W 化合物的典型制备中, 式 XI-W 化合物与还原剂例如但不限于硼氢化钠、硼氢化锂或氢化铝锂在适宜的溶剂中于适宜的反应温度下反应。用于上述反应的适宜溶剂包括但不限于醚如 THF、二乙醚等和醇如乙醇、甲醇、异丙醇等。如果需要可使用这些溶剂的混合物。优选的溶剂为 THF 和甲醇。上述过程在约 -78°C 和约 120°C 之间的温度下进行。优选反应在 40°C 和约 95°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。

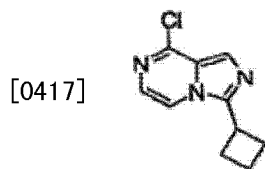
[0412] 式 XI-W 化合物自式 IX-W 化合物制备。在式 XI-W 化合物的典型制备中, 式 IX-W 化合物与氧化剂例如但不限于二氧化硒、二氧化锰、过蒙酸钾等在适宜的溶剂中于适宜的反应温度下反应。用于上述反应的适宜溶剂包括但不限于氯化溶剂如二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷等, 水, 乙酸和环丁酮。如果需要可使用这些溶剂的混合物。上述过程在约 -78°C 和约 120°C 之间的温度下进行。优选反应在 40°C 和约 95°C 之间进行。产生本发明化合物的上述过程优选在约大气压下进行, 但如果需要也可使用更高或更低的压力。

[0413] 本领域技术人员应理解, 式 IX-W 化合物可通过文献例如 Bulletin de la Societe Chimique de France, (1973), (6) (Pt. 2), 2126 中所公开的路线制备。

[0414] 式 I-AQ 化合物和 / 或其前体可经各种官能团变换作为获得一些因不相容的化学性质而不能直接引入的官能度的措施。适用于式 I-AQ 化合物和其前体的这类官能团变换的实例与关于式 I-AA、I-P、I-P'、I-Q、I-R、I-AB 和 I-AC 化合物的方案 16-27、34 和 35 中所述那些相似, 但不限于此。

[0415] 实验程序

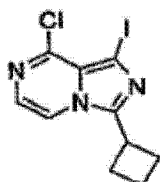
[0416] 8-氯-3-环丁基-咪唑并[1,5-a]吡嗪



[0418] 该化合物用与关于反式-4-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己烷羧化物和其前体反式-4-({(3-氯咪唑-2-基)甲基}氨基)羰基)环己烷羧化物的制备所述类似的程序使用环丁烷羧酸代替 4-(甲氧羰基)环己烷羧酸制备。

[0419] 8-氯-3-环丁基-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪

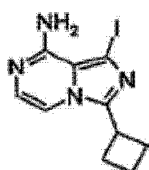
[0420]



[0421] 将 8-氯-3-环丁基咪唑并[1,5-a]吡嗪 (1058mg, 5.1mmol) 和 NIS(1146mg, 5.1mmol) 在无水 DMF(10mL) 中于 60°C 和氩气下搅拌 6h。反应经 DCM(~400mL) 稀释、洗涤 (H₂O、食盐水)、干燥 (Na₂SO₄) 和减压浓缩。粗产物通过快速色谱在硅胶上 (50g 柱, 10:1-8:1-7:1-6:1 的己烷:EtOAc) 纯化得到呈浅黄色固体的标题化合物; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.51(d, J = 4.8Hz, 1H), 7.26(d, J = 4.8Hz, 1H), 3.75(五重峰, J=1.2Hz, 8.4Hz, 1H), 2.62-2.42(m, 4H), 2.32-1.98(m, 2H); MS(ES⁺): m/z 334.0(100) [MH⁺]; HPLC: t_R=3.38min(OpenLynx, polar_5min)。

[0422] 3-环丁基-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

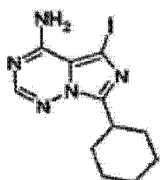
[0423]



[0424] 将含 8-氯-3-环丁基-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪 (759mg, 2.3mmol)/IPA(100mL) 的 Parr 反应釜于 0°C 下用 NH₃(g) 饱和 5min, 然后密封并在 115°C 下加热 38h。然后将反应混合物减压浓缩, 在 DCM(200mL) 和 H₂O(50mL) 间分配并用 DCM(50mL) 萃取。合并有机部分, 经食盐水洗涤、干燥 (Na₂SO₄) 和减压浓缩得到呈白色固体的标题化合物; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.13(d, J=4.8Hz, 1H), 7.01(d, J=5.2Hz, 1H), 5.63(br, 2H), 3.73(五重峰, J=0.8Hz, 8.4Hz, 1H), 2.60-2.38(m, 4H), 2.20-1.90(m, 2H); MS(ES⁺): m/z 315.9(100) [MH⁺]; HPLC: t_R=1.75min(OpenLynx, polar_5min)。

[0425] 7-环己基-5-碘咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

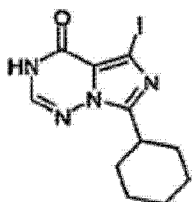
[0426]



[0427] 0°C 下向 1H-1,2,4-三唑 (1g, 0.02mol)/乙腈 (23mL) 的悬浮液中逐滴加入磷酸氯 (0.6mL, 0.007mol) 和三乙胺 (3mL, 0.02mol)。向该混合物中加入 7-环己基-5-碘咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮 (77mg, 0.224mmol), 所得混合物回流过夜。冷却混合物, 然后用过量的 NH₃/ⁱPrOH(pH 8) 猝灭并于室温下搅拌 30 分钟, 然后过滤, 用 DCM 洗涤分离出的固体。滤液经真空浓缩, 用色谱法在硅胶上用 2% 的 MeOH/DCM 洗脱纯化, 得到 7-环己基-5-碘咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺。 ¹H NMR(400MHz-DMSO-d₆) δ 1.14-1.91(m, 10H), 3.11-3.18(m, 1H), 6.75(br. s, 1H), 7.84(s, 1H) 8.42(bs, 1H); MS(ES⁺): m/z: 344.01(100) [MH⁺]; HPLC: t_R=3.10 min(OpenLynx: polar_5min)。

[0428] 7-环己基-5-碘咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

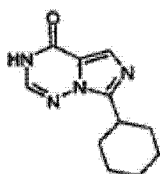
[0429]



[0430] 向 7-环己基咪唑 [5,1-f][1,2,4] 三嗪-4(3H)-酮 (130mg, 0.6mmol)/DMF(0.6mL) 的溶液中加入 N-碘琥珀酰亚胺 (700mg, 0.003mol), 反应混合物于 55°C 下搅拌 20h。此后用水 (50mL) 稀释混合物并用 EtOAc(4x40mL) 萃取。有机萃取物经水 (4x40mL) 洗涤、硫代硫酸钠和食盐水处理、Na₂SO₄ 干燥和真空浓缩得到 7-环己基-5-碘咪唑 [5,1-f][1,2,4] 三嗪-4(3H)-酮。¹HNMR(400MHz-DMSO-d₆) δ 1.34-1.37(m, 3H), 1.52-1.56(m, 2H), 1.76-1.88(m, 5H), 3.06-3.08(m, 1H) 7.87(s, 1H) 11.78(s, 1H); MS(ES⁺): m/z: 344.95(100) [MH⁺]; HPLC: t_r=2.95min(OpenLynx:polar_5min)。

[0431] 7-环己基咪唑 [5,1-f][1,2,4] 三嗪-4(3H)-酮

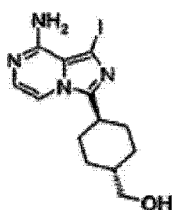
[0432]



[0433] 向 6-氨基-4H-[1,2,4] 三嗪-5-酮 (250mg, 1.98mmol)/DMF(7.5mL) 的悬浮液中加入 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯 (760mg, 2.38mmol)、环己烷羧酸 (305mg, 2.38mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.5mL, 8.6mmol)。1h 后向混合物中加入乙腈 (40mL), 然后逐滴加入磷酰氯 (0.28mL, 3.0mmol), 反应混合物在 55°C 下搅拌 1h。然后将混合物真空浓缩, 并用色谱法在硅胶上用 3% 的 MeOH/DCM 洗脱纯化, 得到 7-环己基咪唑 [5,1-f][1,2,4] 三嗪-4(3H)-酮。¹HNMR(400MHz-DMSO-d₆) δ 1.24-1.91(m, 10H), 3.08-3.16(m, 1H), 7.68(s, 1H) 7.88(s, 1H) 11.76(s, 1H); MS(ES⁺): m/z: 219.24(100) [MH⁺]. HPLC: t_r=2.44min(OpenLynx:polar_5min)。

[0434] 反式-[4-(8-氨基-1-咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲醇

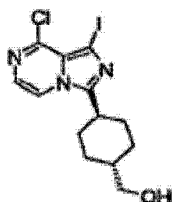
[0435]



[0436] 向 400mL 钢制反应釜中加入反式-[4-(8-氯-1-咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲醇 (26.50g, 67.66mmol) 并使之溶解在 2M 的 NH₃/异丙醇 (300mL) 和无水 THF (10mL) 中。将反应混合物冷至 -78°C。溶液用氨气剧烈鼓泡 8min; 然后密封反应釜并加热至 120°C 保持 20h。真空浓缩粗反应混合物, 然后用 MeOH/CHCl₃ 溶解反应残留物, 负载于硅胶上。混合物用硅胶玻璃柱色谱 [用 1:1 的 CH₂Cl₂/EtOAc 到 10%~7N 的 NH₃/(MeOH/CHCl₃) 洗脱] 纯化得到呈浅褐乳白色固体的所需产物; MS(ES⁺): m/z 373.01(100) [MH⁺], 373.98(50) [MH²⁺]; t_r(polar-5min/openlynx) 1.57min。

[0437] 反式-[4-(8-氯-1-咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲醇

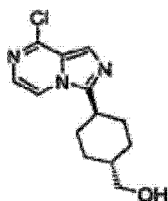
[0438]



[0439] 将反式-[4-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲醇(18.00g, 67.74mmol)和N-碘琥珀酰亚胺(19.81g, 88.06mmol)在无水DMF(360mL)中于60°C和氮气下搅拌6h。反应经DCM (~600mL)稀释、水和食盐水洗涤、无水Na₂SO₄干燥和真空浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱(用1:2的EtOAc/DCM到1:1的EtOAc/DCM洗脱)纯化得到呈浅黄色固体的所需产物;¹H NMR分析表明,产物为0.35当量的NIS-杂质所污染。产物投入下一反应而不再纯化;MS(ES⁺):m/z 391.92(100) [MH⁺], 393.88(50) [MH²⁺], 394.89(10) [MH³⁺]; t_R(polar-5min/openlynx) 2.79min。

[0440] 反式-[4-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲醇

[0441]



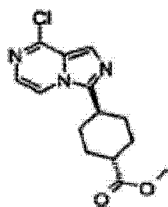
[0442] 将反式-4-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己烷羧化物(29.70g, 101.1mmol)的THF溶液(1.00L)冷至-78°C,逐滴加入LAH(1M的THF溶液,25.3mmol,25.3mL)。30min后,于-78°C下向反应混合物中加入另外的LAH(25.3mmol),然后在-78°C下搅拌1.5h。将反应体系缓慢升至室温,再搅拌30min。向反应混合物中加入乙酸乙酯、Na₂SO₄·10H₂O和硅胶并真空浓缩得到橙色固体。粗混合物用硅胶玻璃柱色谱(用2:3的EtOAc/DCM到100%的EtOAc洗脱)纯化得到标题化合物,其为略带黄色调的白色固体;¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.14-1.30(m, 2H), 1.61-1.75(m_e, 1H), 1.84(ddd, J = 13.2, 13.2, 13.2, 3.2Hz, 2H), 1.98-2.13(m, 4H), 2.19(s, br, -OH), 2.94(tt, J = 11.6, 3.2Hz, 1H), 3.56(d, J = 6.0Hz, 2H), 7.31(d, J = 5.2Hz, 1H), 7.64(dd, J = 5.2, 1.2Hz, 1H), 7.79(d, J = 0.8Hz, 1H); MS(ES⁺):m/z 266.21/268.17(100/89) [MH⁺]. HPLC: t_R=2.38min(OpenLynx, polar_5min). MS(ES⁺):m/z 266.21(100) [MH⁺], 268.17(80) [MH²⁺], 289.18(20) [MH³⁺]; t_R(polar-5min/openlynx) 2.36min。

[0443] 羧酸酯水解的一般程序

[0444] 向羧酸酯(30.17mmol)/乙醇(200mL)的溶液/淤浆中加入3.0M的氢氧化钠/水(15.1mL),混合物在40°C下搅拌4h。于40°C下减压除去溶剂并向残留物中加入水(10mL)和乙醇(10mL),过滤淤浆。滤饼用乙醇(2x10mL)洗涤并真空干燥得到钠盐。为分离游离酸,向该盐中加入水,淤浆用甲酸酸化,于室温下搅拌10min并过滤。滤饼用水然后用乙醇洗涤得到羧酸。

[0445] 反式-4-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己烷羧化物

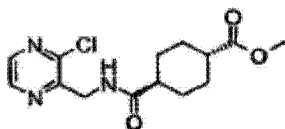
[0446]



[0447] 将反式-4-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基}羰基)环己烷羧化物 (29.00g, 93.02mmol) 溶解在无水乙腈 (930mL) 和无水 DMF (9mL) 中并于 55 °C 和氮气下加热 3h。真空浓缩反应混合物, 固体残留物在 DCM 中溶解, 然后用 2M 的氨 / 异丙醇碱化至 pH 10。真空浓缩混合物, 再溶解在 DCM 中, 然后负载于经 TEA 碱化的硅胶上。粗产物用硅胶柱色谱 (用 2:3 的 EtOAc/DCM 洗脱) 纯化得到呈黄色粉末的标题化合物; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.63 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 13.2, 3.2\text{Hz}$, 2H), 1.85 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 13.2, 2.8\text{Hz}$, 2H), 2.10 (dd, $J = 14.4, 3.2\text{Hz}$, 2H), 2.19 (dd, $J = 14.0, 3.2\text{Hz}$, 2H), 2.46 (tt, $J = 12.4, 3.6\text{Hz}$, 1H), 2.96 (tt, $J = 11.6, 3.2\text{Hz}$, 1H), 3.70 (s, 3H), 7.33 (dd, $J = 5.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.79 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 294.17/296.14 (100/86) [MH^+]. HPLC: t_R = 2.85min (OpenLynx, polar_5min)。

[0448] 反式-4-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基}羰基)环己烷羧化物

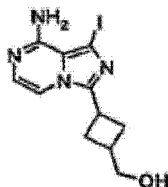
[0449]



[0450] 将 4-(甲氧羰基)环己烷羧酸 (15.14g, 81.30mmol) 和 CDI (13.18g, 81.30mmol) 的 THF (370mL) 溶液置于氮气氛下并于 60 °C 下搅拌 4h。反应混合物冷却至室温, 然后加入 (3-氯吡嗪-2-基)甲胺二盐酸盐 (16.00g, 73.91mmol) 和 DIPEA (31.52g, 244.00mmol, 42.5mL)。60 °C 下搅拌 20h 后, 真空浓缩反应混合物。粗反应混合物用硅胶玻璃柱色谱 (用 3:2 的 DCM/EtOAc 洗脱) 纯化得到纯净的所需产物, 其为略带黄色的乳白色粉末; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.43-1.65 (m, 4H), 2.01-2.14 (m, 4H), 2.25 (tt, $J=12.0, 3.6\text{Hz}$, 1H), 2.34 (tt, $J = 11.6, 3.2\text{Hz}$, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.70 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 2H), 6.81 (s, br, -NH), 8.32-8.36 (m, 1H), 8.46 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H); MS (ES⁺): m/z 312.17/314.12 (84/32) [MH^+]; HPLC: t_R = 2.44min (OpenLynx, polar_5mm)。

[0451] [3-(8-氨基-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-环丁基]甲醇

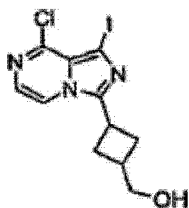
[0452]



[0453] -20 °C 下向 [3-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环丁基]甲醇 (6.9g) / *i*-PrOH (200mL) 中缓慢通入氨气流 (持续 10min) 使之成为 NH_3 (g) 所饱和, 然后在 Parr 反应釜中于 110 °C 下加热 2 天。反应混合物冷却至室温, 通过烧结玻璃过滤, 固体残留物和 Parr 反应釜用 *i*-PrOH 冲洗数次。滤液经减压浓缩得到仍含 NH_4Cl 的橙色固体。将其投入回流的 MeCN (250mL) 中并趁热过滤。用另一份热 MeCN (200mL) 重复此步骤。合并 MeCN 滤液, 减压浓缩, 得到呈橙色固体的标题化合物; HPLC: (polar_5min) 0.53 and 1.51min; MS (ES⁺): 345.1 (100, $\text{M}^+ + 1$); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.50 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 0.27

H, 次要异构体), 6.95(d, J=5.2Hz, 1.29H, 与次要异构体交迭) 6.63(br, 2H), 4.61(t, J=5.2Hz, 0.27H, 次要异构体), 4.52(t, J=5.2Hz, 1H), 3.69(五重峰, J=5.6Hz, 0.32H, 次要异构体), 3.54(五重峰, J=5.6Hz, 1H), 2.52-2.25(m, 4H), 2.10-2.00(m, 1H)。

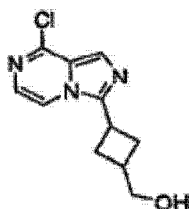
[0454] [3-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环丁基]甲醇



[0455]

[0456] 于氩气下向 NIS(6.31g, 28.0mmol)/无水 DMF(100mL) 的溶液中加入溶解在无水 DMF(30mL) 中的干燥的 [3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环丁基]甲醇(6.67g)。含 [3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环丁基]甲醇的烧瓶用另一份无水 DMF(20mL) 冲洗, 冲洗液加到反应混合物中。将反应混合物加热到 60°C(从室温到 60°C 耗时约 30min) 并在该温度下搅拌 3h。然后将混合物冷却至室温, 在 1M 的 Na₂S₂O₃(60mL) 水溶液、食盐水(60mL) 和 DCM(160mL) 间分配。水层用 DCM(3x100mL) 萃取。合并有机层、干燥(Na₂SO₄)、减压浓缩并用快速色谱在 SiO₂(0-8% 的 MeOH/DCM) 上纯化, 得到仍含 DMF 的物质。将该物质溶解在 DCM(200mL) 中并用水(3x40mL) 洗涤, 干燥(Na₂SO₄) 和减压浓缩得到呈浅黄色固体的标题化合物; HPLC(polar5min) 2.52min; MS(ES⁺): m/z(rel. int.) 364.0(100, M⁺+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.59(d, J=4.8Hz, 1H), 7.49(d, J=4.8Hz, 0.22H, 次要异构体), 7.29(d, J=4.8Hz, 1H), 7.28(d, J=5.2Hz, 0.23H, 次要异构体), 3.83-3.80(m, 0.7H), 3.72-3.62(m, 3H), 2.75-2.55(m, 4H), 2.42-2.32(m, 1-2H)。

[0457] [3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环丁基]甲醇

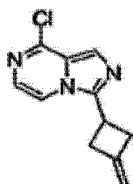


[0458]

[0459] 向氩气下 -78 °C 的 8-氯-3-(3-亚甲基环丁基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(4.48g, 20.4mmol)/无水 THF(255mL) 溶液中逐滴加入 9-BBN(61.2mL, 0.5M 的 THF 溶液, 30.6mmol), 8min 内加完(悬浮液)。用冰水代替冷却浴并让反应体系缓慢升至室温。搅拌 17h 后加入水(100mL), 约 5 分钟后再一次性加入 NaBO₃·H₂O(12.2g, 122.3mmol)。反应混合物于室温下搅拌 5h, 然后通过硅藻土过滤。硅藻土和残留固体用 DCM 和 EtOAc 洗涤。滤液经减压浓缩得到水溶液, 其用 NaCl 饱和并用 EtOAc(3x) 萃取。萃取物经干燥(Na₂SO₄) 和减压浓缩得到淡黄色油, 其通过快速色谱在 SiO₂(9:1 的 DCM:MeOH) 上纯化得到呈淡黄色油的标题化合物; HPLC:t_r(质量法(mass-directed) HPLC, polar7min) 2.52min; MS(ES⁺): 238.0。加入可在 0°C 下进行。交换冷却浴后悬浮液很快澄清。最终产物含衍生自 9-BBN 的 1,5-顺式-辛二醇。根据 ¹H NMR 粗略估计, 66% 为目标物质, 33% 为副产物。粗产物直接投入下一步骤, 根据 ¹H NMR 判断, 产物的立体选择性为 4-5:1。

[0460] 8-氯-3-(3-亚甲基环丁基)咪唑并[1,5-a]吡嗪

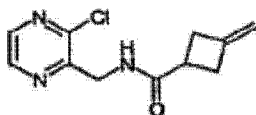
[0461]



[0462] 将 3-亚甲基环丁烷羧酸 (3-氯-吡嗪-2-基甲基) 酰胺 (52.1g, 219.2mmol) 溶解在 1.0L 无水 MeCN 中。然后加入 DMF (1.0mL) 和 POCl₃ (100mL, 1.09mol)。反应混合物在 55°C 下加热 30min, 并用缓慢的氮气流鼓泡。然后真空浓缩反应混合物, 用冷的 2.0M NH₃/(IPA 和 CH₂Cl₂) 碱化。真空浓缩 IPA/CH₂Cl₂, 用最少的水将盐溶解并用 CH₂Cl₂ (4x) 萃取。合并有机层、用饱和 NaHCO₃ (1x) 洗涤、用硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩。粗产物经硅胶柱色谱 [用 2:1 的己烷:EtOAc 洗脱] 纯化得到呈淡黄色固体的标题化合物; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.24-3.30 (4H, m), 3.78-3.85 (1H, m), 4.89-4.94 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 4.99Hz), 7.53 (1H, d, J = 5.09Hz), 7.82 (1H, s); MS (ES⁺): m/z 220.28/222.30 (100/80) [MH⁺]; HPLC: t_R=2.87min (OpenLynx, polar_5min)。

[0463] 3-亚甲基环丁烷羧酸 (3-氯-吡嗪-2-基甲基) 酰胺

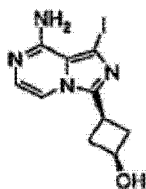
[0464]



[0465] 将 C-(3-氯吡嗪-2-基) 甲胺二盐酸盐 (1.0g, 4.62mmol)、N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基) 碳化二亚胺 (EDC) (1.13g, 6.47mmol, 1.4 当量)、4-二甲氨基吡啶 (DMAP) (0.141g, 1.15mmol, 0.25 当量) 和二异丙基乙胺 (DIPEA) (2.42mL, 1.79g, 13.9mmol, 3.0 当量) 溶解在无水 CH₂Cl₂ (25mL) 中。于氮气下向该溶液中加入 3-亚甲基环丁烷羧酸 (0.622g, 5.54mmol, 1.2 当量)/无水 CH₂Cl₂ (25mL) 的溶液, 使反应在室温下进行并搅拌过夜。真空浓缩反应混合物, 将所得残留物溶解在 EtOAc 中, 经水 (2x)、NaHCO₃ (1x)、水 (1x) 和食盐水 (1x) 洗涤、Na₂SO₄ 干燥、过滤和真空浓缩, 得到呈棕色油的粗标题产物。该粗产物用色谱法在硅胶 [Jones Flashmaster, 20g/70mL 柱, 用 EtOAc: 己烷 10% → 20% → 40% → 70% 洗脱] 上纯化, 得到呈浅黄色固体的标题化合物。另外, 标题化合物可通过如下路线制备: 将 1,1'-羰基二咪唑 (CDI) (0.824g, 5.08mmol, 1.1 当量) 和 3-亚甲基环丁烷羧酸 (0.570g, 5.08mmol, 1.1 当量) 溶解在无水 THF (12mL) 中, 于 60°C 下搅拌 2h。向该酸混合物中加入 C-(3-氯吡嗪-2-基) 甲胺二盐酸盐 (1.0g, 4.62mmol) 和二异丙基乙胺 (DIPEA) (2.42mL, 1.79g, 13.9mmol, 3.0 当量)/无水 CH₂Cl₂ (13mL) 的溶液, 于 60°C 和氮气下搅拌过夜。真空浓缩反应混合物, 将所得残留物溶解在 EtOAc 中, 经 NaHCO₃ (2x) 和食盐水 (1x) 洗涤、Na₂SO₄ 干燥、过滤和真空浓缩, 得到呈棕色油的粗标题产物。该粗产物用色谱法在硅胶 [JonesFlashmaster, 20g/70mL 柱, 用 EtOAc: 己烷 10% → 20% → 40% → 70% 洗脱] 上纯化, 得到呈浅黄色固体的标题化合物; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 2.86-2.96 (m, 2H), 3.03-3.19 (m, 3H), 4.72 (dd, J = 4.4, 0.8Hz, 2H), 4.79-4.84 (m, 2H), 6.78 (s, -NH), 8.32-8.34 (m, 1H), 8.46 (d, J = 2.8Hz, 1H); MS (ES⁺): m/z 238.19 (90) [MH⁺]; HPLC: t_R=2.67min (OpenLynx, polar_7min)。

[0466] 3-(8-氨基-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基) 环丁醇

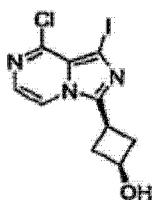
[0467]



[0468] 在 Parr 压力反应器中用 2.0M 的氨 / 异丙醇 (40mL) 溶解 3-(8-氯-1-碘咪唑并 [1,5-a] 吡嗪-3-基) 环丁醇 (4.159g, 0.0119mol)。将混合物冷至 -20°C 并用氨饱和。反应混合物在 110°C 下加热 63h, 然后冷却并真空浓缩。粗产物用 HPFC Jones 25g 硅胶柱经 5-8% 的 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱纯化得到标题化合物; MS(ES⁺): m/z 330.88 (100) [MH^+], 331.89 (10) [MH^{++}]; HPLC: $t_{\text{R}}=0.48\text{min}$ (OpenLynx, polar 5min); ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ 2.55-2.76 (m, 2H) 3.06-3.22 (m, 2H) 3.32-3.50 (m, 1H) 4.51-4.69 (m, 1H) 6.15 (b r. s., 2H) 7.24 (d, J = 5.05Hz, 1H) 7.39 (d, J = 5.05Hz, 1H)。

[0469] 3-(8-氯-1-碘咪唑并 [1,5-a] 吡嗪-3-基) 环丁醇

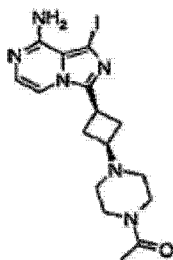
[0470]



[0471] 将 3-(8-氯-1-碘咪唑并 [1,5-a] 吡嗪-3-基) 环丁酮 (5.0g, 14mmol) 溶解在 1:1 的甲醇 (35.0mL) 和 CH_2Cl_2 (35.0mL) 的混合物中。向该溶液中缓慢加入硼氢化钠 (560mg, 14.0mmol), 观察到气体的发生。于室温和氮气下反应 4.5h 后, 真空浓缩反应混合物。将粗混合物溶解在 EtOAc 中并用水洗涤。有机层经硫酸钠干燥、过滤和真空浓缩。粗产物用 HPFC Jones 50g 硅胶柱经 50% 的 EtOAc: 己烷到 100% 的 EtOAc 洗脱纯化, 得到呈淡黄色固体的标题化合物; MS(ES⁺): m/z 349.81 (100) [MH^+], 351.50 (30) [MH^{++}]; HPLC: $t_{\text{R}}=2.49\text{min}$ (OpenLynx, polar_5min); ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ 2.41-2.54 (m, 2H) 2.78-3.05 (m, 1H) 3.12-3.32 (m, 1H) 4.08-4.75 (m, 1H) 5.30 (s, 1H) 7.31 (d, J = 5.05Hz, 1H) 7.57 (d, J = 4.80Hz, 1H)。

[0472] 1-{4-[3-(8-氨基-1-碘咪唑并 [1,5-a] 吡嗪-3-基) 环丁基] 哌嗪-1-基} 乙酮

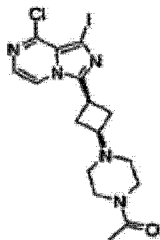
[0473]



[0474] 在 Parr 压力反应器中, 将 1-{4-[3-(8-氯-1-碘咪唑并 [1,5-a] 吡嗪-3-基) 环丁基] 哌嗪-1-基} 乙酮 (13.2g, 0.029mol) 溶解在异丙醇 (100mL) 中。将反应器冷至 -78°C , 用氨气饱和并密封。反应混合物在 110°C 下加热 19h, 然后冷却并真空浓缩除去溶剂。粗产物用硅胶色谱经 5-10% 的 $\text{MeOH}(7\text{MNH}_3):\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱纯化得到呈灰白色固体的标题化合物; MS(ES⁺): m/z 440.89 (100) [MH^+], 441.89 (20) [MH^{++}]; HPLC: $t_{\text{R}}=0.46\text{min}$ (OpenLynx, polar_5min); ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ 2.09 (s, 3H) 2.28-2.48 (m, 6H) 2.54-2.71 (m, 2H) 2.80-2.99 (m,

1H) 3.27-3.43(m, 1H) 3.43-3.54(m, 2H) 3.56-3.70(m, 2H) 7.02(d, J = 5.05Hz, 1H) 7.16(d, J = 5.05Hz, 2H)。

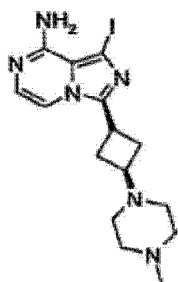
[0475] 1-{4-[3-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环丁基]哌嗪-1-基}乙酮



[0476]

[0477] 在RBF中将3-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环丁酮(1.00g, 0.0029mol)和三乙酰氧基硼氢化钠(1.30g, 0.006mol)溶解在1,2-二氯乙烷(65.0mL)中,并向其中加入1-乙酰基哌嗪(0.39g, 0.003mol)/1,2-二氯乙烷的溶液。反应混合物在室温下搅拌2h。粗产物经真空浓缩后溶解在CH₂Cl₂(25.0mL)中并用饱和NaHCO₃溶液(1x40mL)洗涤。产物用硫酸钠干燥并真空浓缩得到淡黄色固体;MS(ES⁺):m/z 459.84(100) [MH⁺], 461.80(40) [MH⁺⁺];HPLC:t_R=1.81min(OpenLynx, polar_5min);¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 2.04-2.15(m, 3H) 2.26-2.50(m, 6H) 2.55-2.72(m, 2H) 2.83-2.99(m, 1H) 3.29-3.52(m, 3H) 3.56-3.67(m, 2H) 7.29(d, 1H) 7.58(d, 1H)。

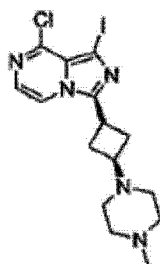
[0478] (1-碘-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基胺)



[0479]

[0480] 在Parr反应釜中,向8-氯-1-碘-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁基]咪唑并[1,5-a]吡嗪(19.91g, 0.04612mol)中加入2N的氨/(异丙醇(350mL)+THF(30mL, 0.4mol))溶液并冷至-78℃。向溶液中用氨气鼓泡,持续8-10min。密封反应釜、搅拌并在110℃下加热3d。然后真空蒸发除去溶剂并用快速硅胶色谱(用CHCl₃润湿、干燥、和二氧化硅一起装填并用8%的(7N NH₃)MeOH/CHCl₃洗脱)纯化,得到标题化合物;¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 7.31(1H, d, J=5.01), 7.16(1H, d, J=6.25), 5.83(2H, s), 3.49(1H, m), 3.06(1H, m), 2.76(4H, m), 2.64(8H, m), 2.46(3H, s);MS(ES⁺):m/z412.89/413.91(50/10) [MH⁺];HPLC:t_R=0.31min(OpenLynx, polar_5min)。

[0481] (8-氯-1-碘-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁基]咪唑并[1,5-a]吡嗪)

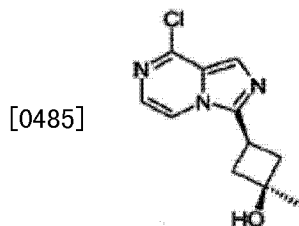


[0482]

[0483] 向3-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环丁酮(17.00g, 0.04892mol)和三

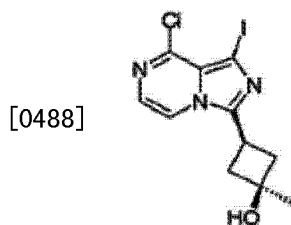
乙酰氧基硼氢化钠 (21.8g, 0.0978mol) 中加入 1-甲基哌嗪 (5.75mL, 0.0514mol)/1,2-二氯乙烷 (1096.7mL, 13.892mol)。于室温下搅拌 3h。浓缩, 溶解在 CH_2Cl_2 中, 然后用饱和 NaHCO_3 溶液和食盐水洗涤。产物经硫酸钠干燥、过滤和真空浓缩。产物通过快速硅胶塞 (用 100% 的 CHCl_3 润湿, 用 8% 的 (7N NH_3) $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 洗脱) 冲洗得到标题化合物; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ δ 7.63(1H, d), 7.30(1H, d), 3.42(1H, m), 2.94(1H, m), 2.65(4H, m), 2.44(8H, m), 2.32(3H, s); MS(ES⁺): m/z 431.85/433.87(100/45) [MH^+]; HPLC: $t_R=1.82\text{min}$ (Open Lynx, polar_5min)。

[0484] 3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1-甲基环丁醇



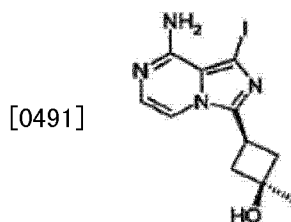
[0486] 用 3.0M 的甲基氯化镁 /THF (5.9mL) 溶液缓慢处理 -78°C 和氮气氛下的 3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环丁酮 (1.95g, 8.80mmol) / 无水 THF (77.78mL)。该溶液在 -78°C 下搅拌 3 小时, 然后在 -78°C 下用 40mL 半饱和的 NH_4Cl 水溶液 (NH_4Cl 与水的 1:1 混合物) 猝灭并使之升温至室温。混合物然后用 EtOAc (3x40mL) 萃取, 合并萃取物, 经食盐水 (30mL) 洗涤、硫酸镁干燥、过滤和真空浓缩。粗固体用色谱法在硅胶上经 1:1 的 EtOAc/DCM 到 4% 的 MeOH/(1:1 的 EtOAc/DCM) 洗脱纯化得到所需产物。 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ ppm 1.54(s, 3H), 2.74-2.60(m, 4H), 3.75-3.39(m, 1H), 7.35(d, $J=5.04\text{Hz}$, 1H), 7.71(d, $J=5.00\text{Hz}$, 1H) 和 7.86(s, 1H). MS(ES⁺): m/z 238.15 和 240.17 [MH^+].

[0487] 3-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1-甲基环丁醇



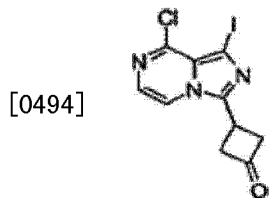
[0489] 将 3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1-甲基环丁醇 (2.20g, 9.26mmol) 和 NIS (2.71g, 12.0mmol) 溶解在 DMF (36.6mL, 0.472mol) 中并于 60°C 下搅拌 4h。然后将混合物真空浓缩, 残留物再溶解于 EtOAc (100mL) 中。该溶液用碳酸氢钠 (2x20mL) 洗涤, 这些洗涤液用 EtOAc (2x20mL) 反萃取。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。粗固体用色谱法在硅胶上经 1:1 的 EtOAc: 己烷洗脱纯化得到所需产物。 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ ppm 1.53(s, 3H), 2.72-2.59(m, 4H), 3.37-3.29(m, 1H), 7.32(d, $J=4.91\text{Hz}$, 1H) 和 7.60(d, $J=4.96\text{Hz}$, 1H). MS(ES⁺): m/z 363.95 和 365.91 [MH^+].

[0490] 3-(8-氨基-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1-甲基环丁醇



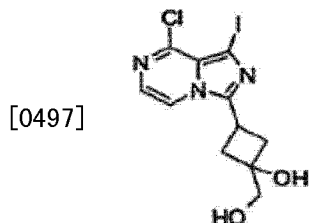
[0492] 在 Parr 压力反应器中,向 3-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1-甲基环丁醇 (2.77g, 7.62mmol) 中加入 2M 的氨/(异丙醇(80mL)+THF(5mL)) 溶液。将混合物冷至 -78°C, 然后向溶液中用氨气鼓泡, 持续 4-6min。密封反应器, 然后于 110°C 下加热 15h。真空除去溶剂, 残留物用色谱法在硅胶上经 7% 的 MeOH/DCM 洗脱纯化得到所需产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.44(s, 3H), 2.32-2.51(m, 4H), 3.33-3.52(m, 1H), 6.61(b r. s., 2H), 7.03(d, J=5.05Hz, 1H) 和 7.62(d, J=5.05Hz, 1H)。

[0493] (3-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环丁醇)



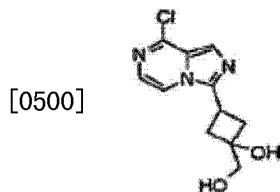
[0495] 0 °C 下向 3-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1-羟甲基环丁醇 (4.08g, 0.011mol)/(THF(120mL)+水(40mL)) 的溶液中加入高碘酸钠 (2.8g, 0.013mol)。使反应混合物升温至室温并搅拌 5h。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 然后用食盐水洗涤。有机相经 Na₂SO₄ 干燥、过滤和真空浓缩, 得到呈黄色固体的标题化合物;¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 7.56(1H, d, J=4.94), 7.32(1H, d, J=4.98), 3.64(5H, m); MS(ES⁺): m/z 347.82 和 349.85[MH⁺]; HPLC: t_R=2.89min. (OpenLynx, polar_5min)。

[0496] 3-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1-羟甲基环丁醇



[0498] 在惰性气氛下将 N-碘琥珀酰亚胺 (3.6g, 0.016mol) 和 3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1-羟甲基环丁醇 (3.16g, 0.012mol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 中并于 60°C 下加热 3.0h。然后将反应混合物真空浓缩至深色油并用 HPFC Jones 20g 硅胶柱经 5% 的 MeOH:CH₂Cl₂ 洗脱纯化得到淡棕色蓬松固体, 在二乙醚和己烷中磨碎, 得到标题化合物; MS(ES⁺): m/z 379.85 和 381.80[MH⁺]; HPLC: t_R=2.30min (OpenLynx, polar_5min)。

[0499] 3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1-羟甲基环丁醇



[0501] 向 8-氯-3-(3-亚甲基环丁基)咪唑并[1,5-a]吡嗪 (3.1g, 14mmol) 的 THF 溶液 (170mL) 中加入水 (18mL)、50% 的 N-甲基吗啉-N-氧化物/水 (3.2mL) 和钨酸钾脱水物 (200mg, 0.70mmol), 室温下搅拌 4h。向反应混合物中加入亚硫酸钠 (8.0g, 70.0mmol) 并搅拌 30min, 然后真空浓缩。用 EtOAc 从水相中萃取粗产物。有机相用食盐水洗涤, 合并洗涤水并用 EtOAc (5x50mL) 反萃取。合并有机相, 经硫酸钠干燥、过滤和真空浓缩, 得到呈粘性棕褐色/灰白色固体的标题化合物; MS(ES⁺): m/z 254.17(100)[MH⁺], 256.19(50)[MH⁺⁺⁺]; H

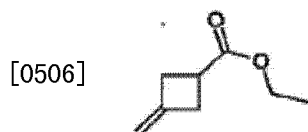
PLC: $t_R=1.95\text{min}$ (OpenLynx, $\rho\text{olar}_5\text{min}$)。

[0502] 3-亚甲基环丁烷羧酸



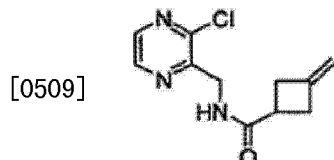
[0504] 向 3-亚甲基环丁腈 (100.0g, 1.042mol)/(乙醇 (1.00L)+水 (1.00L)) 的溶液中加入氢氧化钾 (230.0g, 4.2mol)。所得混合物加热回流 7 小时, 然后真空除去 EtOH, 溶液冷却至 0℃ 并用浓盐酸 (300.0mL) 酸化至 pH=1。混合物用二乙醚 (4x1L) 萃取, 合并有机相, 经硫酸钠干燥、过滤和真空浓缩, 得到所需产物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.64-3.44 (m, 5H), 4.60-4.98 (m, 2H) 和 10.64 (br. s., 1H)。

[0505] 3-亚甲基环丁烷羧化物



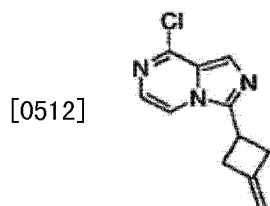
[0507] 室温和氮气氛下向 3-亚甲基环丁烷羧酸 (10.0g, 80.0mmol) 和碳酸铯 (56.0g, 170.0mmol)/无水 N,N-二甲基甲酰胺 (500.00mL) 的混合物中加入碘乙烷 (7.5mL, 93.0mmol)。搅拌 16 小时, 然后在二乙醚 (1L) 和食盐水 (1L) 间分配。水层用二乙醚萃取 (3x500mL), 合并有机相, 经水洗涤 (2x 1L)、硫酸钠干燥、过滤和真空浓缩, 得到所需产物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.26 (t, 3H), 2.71-3.27 (m, 5H), 4.15 (q, J=7.07Hz, 2H) 和 4.53-4.96 (m, 2H)。

[0508] N-[(3-氯吡嗪-2-基)甲基]-3-亚甲基环丁烷甲酰胺



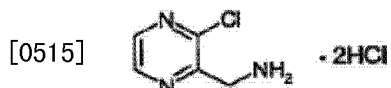
[0510] 将 1,1'-羰基二咪唑 (CDI) (8.24g, 50.81mmol) 和 3-亚甲基环丁烷羧酸 (5.70g, 50.81mmol) 溶解在无水 THF (100mL) 中并在 60℃ 下搅拌 4h。向混合物中加入 C-(3-氯吡嗪-2-基)甲胺二盐酸盐 (10.0g, 46.19mmol) 和二异丙基乙胺 (DIPEA) (32.30mL, 184.76mmol)/无水 CH₂Cl₂ (150mL) 的溶液, 室温搅拌 24h。混合物经真空浓缩, 将残留物溶解在 EtOAc 中, 所得溶液用饱和 NaHCO₃ (水溶液)、水 H₂O 和食盐水洗涤。合并有机层, 经硫酸钠干燥、过滤和真空浓缩得到粗产物, 其用色谱法在硅胶上经 50-70% 的 EtOAc/己烷洗脱纯化得到所需产物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.92-2.94 (2H, m), 3.05-3.14 (2H, m), 4.60 (2H, d, J=4.24Hz), 4.80-4.84 (2H, m), 6.75 (1H, brs), 8.33 (1H, d, J=4.22Hz) 和 8.45 (1H, d, J=2.54Hz)。MS (ES⁺): m/z 238 和 240 [MH⁺]。

[0511] 8-氯-3-(3-亚甲基环丁基)咪唑并[1,5-a]吡嗪



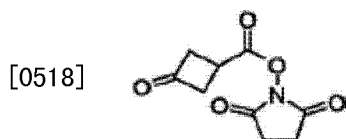
[0513] 将 N-[(3-氯吡嗪-2-基)甲基]-3-亚甲基环丁烷甲酰胺 (52.1g, 219.2mmol)/无水 MeCN(1.0L) 用 DMF(1.0mL) 和 POCl₃(100mL, 1.09mol) 处理, 混合物在 55℃ 和平缓的氮气流下搅拌 30min。真空浓缩反应混合物, 残留物再溶解在 CH₂Cl₂ 中并用冷的 2.0M NH₃/IPA 处理。真空浓缩该混合物, 加入水使盐溶解, 然后用 CH₂Cl₂(4x60mL) 萃取。合并有机层, 经饱和 NaHCO₃(1x70mL) 洗涤、硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩。粗产物用色谱法在硅胶上经 2:1 的己烷:EtOAc 洗脱纯化得到所需产物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.24-3.30(4H, m), 3.78-3.85(1H, m), 4.89-4.94(2H, m), 7.33(1H, d, J=4.99Hz), 7.53(1H, d, J=5.09Hz) 和 7.82(1H, s)。MS(ES⁺):m/z 220.28 和 222.30[MH⁺]

[0514] C-(3-氯吡嗪-2-基)甲胺二盐酸盐



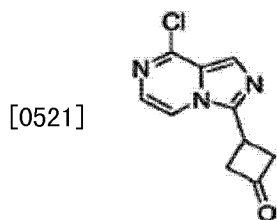
[0516] 室温和氮气氛下向 2-(3-氯吡嗪-2-基甲基)-异吲哚-1,3-二酮 (10.0g, 36.5mmol)/无水 CH₂Cl₂(200mL) 的溶液中加入吡嗪 (2.87mL, 2.93g, 91.3mmol, 2.5 当量)。2.5h 后加入 MeOH(300mL), 加热直至溶液均匀。搅拌 19h。过滤除去所形成的白色沉淀物 (2,3-二氢吡嗪-1,4-二酮副产物) 并用醚洗涤若干次。清滤液经真空浓缩并将浓缩物溶解在 EtOAc 中, 再次过滤除去白色沉淀物。除去所有溶剂, 得到黄色油, 将其溶解在 EtOAc 和醚中并充入 HCl(g), 立即沉淀出呈浅黄色固体的标题化合物。将该标题化合物在 40℃ 的烘箱中干燥 72h, 得到呈深黄色固体的标题化合物;¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 4.55(2H, s), 8.27(1H, d, J = 2.52Hz), 8.54(1H, d, J = 2.56Hz); MS(ES⁺):m/z 143.96/145.96(100/60) [MH⁺]; HPLC:t_R=0.41min (OpenLynx, polar_7min)。

[0517] 1-[(3-氧代环丁基)羰基]氧吡咯烷-2,5-二酮



[0519] 向配备有氮气流和悬臂式搅拌器的 5L 反应器中加入 N-羟基琥珀酰亚胺 (250.0g, 2.172mol) 和 3-氧代环丁烷羧酸 (248g, 2.17mol)。加入乙酸乙酯 (3.4L) 并使反应体系冷却至 16℃。通过加料漏斗向反应混合物中缓慢加入 25% 的 DCC/EtOAc (2.17mol) 溶液, 7 分钟内加完, 然后加热混合物保持 45℃。2h 后过滤混合物, 滤液用 EtOAc (1Lx1) 洗涤一次并真空蒸发至干, 得到所需产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 2.83(bs, 4H), 3.30-3.39(m, 2H), 3.52-3.60(m, 2H) 和 3.67-3.73(m, 1H)。

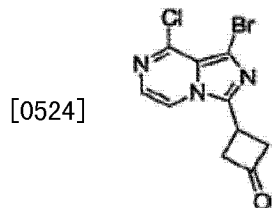
[0520] 3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环丁酮



[0522] 向圆底 1-颈烧瓶 (5L) 中加入 3-氧代环丁烷羧酸 2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯 (217.2g, 0.937mol)、C-(3-氯吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐 (153.3g, 0.852mol) 和 THF(760mL)。然后加入 10% 的 NaHCO₃ 溶液 (1.07kg), 20 分钟后使其分层, 除去水层。水层

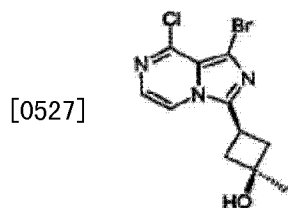
用 EtOAc (1x700mL, 1x300mL) 反萃取。合并有机层, 经食盐水 (350mL) 洗涤、MgSO₄ 干燥、过滤和真空浓缩得到标题化合物。将该固体再悬浮于乙酸乙酯 (915mL) 和 DMF (132mL) 中, 置于氮气氛下并冷却至 10.5°C。然后加入磷酸氯 (159mL, 1.70mol), 15 分钟内加完并搅拌 45min。然后在 10°C 下将反应溶液慢慢倒入 22% 的 Na₂CO₃ 水溶液中。加入水 (1L) 并使其分层。除去有机层, 水层用 EtOAc (1x1L, 1x0.5L) 反萃取。合并有机相, 经 MgSO₄ 干燥、过滤和真空浓缩至剩余约 0.5L 溶剂。加入庚烷, 对淤浆进行真空浓缩直至除去大部分 EtOAc。所得淤浆经过滤得到所需产物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.59-3.68 (m, 2H), 3.72-3.79 (m, 2H), 3.86-3.94 (m, 1H), 7.40 (d, 1H, J=5.2Hz), 7.60 (d, 1H, J=5.2Hz) 和 7.85 (s, 1H)。

[0523] 3-(1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)氯丁酮



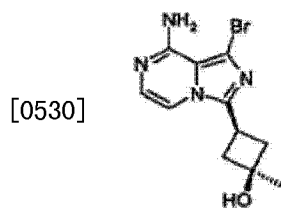
[0525] 氮气氛下将 3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)氯丁酮 (47.7g, 215mmol) 溶解在 DMF (200mL) 中并冷却至 -4°C。将 N-溴琥珀酰亚胺 (40.3g, 226mmol) 溶解在 DMF (140mL) 中并缓慢加到反应混合物中。5 分钟后加入水 (400mL), 所得固体通过过滤分离并用水洗涤固体得到标题化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 3.45-3.53 (m, 2H), 3.58-3.67 (m, 2H), 4.08-4.16 (m, 1H), 7.45 (d, 1H, J=5.2Hz) 和 8.30 (d, 1H, J=4.8Hz)。

[0526] 3-(1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1-甲基环丁醇



[0528] 向氮气下和 -78 °C 的 3-(1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环丁酮 (51.988g, 0.17mol) / 无水 THF (550g, 620mL) 中加入 3.0M 的甲基氯化镁 / THF (130mL, 0.38mol) 溶液, 30 分钟内加完。混合物于 -78°C 下搅拌 30 分钟, 然后移走冷却浴, 混合物用 14% 的 NH₄Cl (132g) 猝灭。向水相中加入 EtOAc, 用 20% 的 HCl 调节 pH 至 ~5 并分离层。合并有机相, 真空浓缩至淤浆状, 加入 0.5L 甲苯, 混合物真空浓缩至除去 EtOAc。淤浆加热回流直至均匀, 然后冷却, 再经过滤分离和真空干燥得到所需产物。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 1.37 (s, 3H), 2.35-2.49 (m, 4H), 3.52 (dddd, 1H, J=9.6, 9.6, 9.6, 9.6Hz), 5.18 (bs, 1H), 7.37 (d, 1H, J = 5.2Hz) 和 8.26 (d, 1H, J = 5.2Hz)。

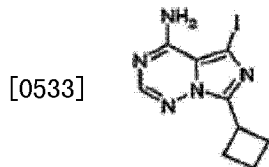
[0529] 3-(8-氨基-1-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1-甲基环丁醇



[0531] 向 3-(1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1-甲基环丁醇 (22.0g, 0.06463mol) / 2-丁醇 (81ml) 的悬浮液中加入 35% 的氨溶液 (132ml, 2.9mol)。在

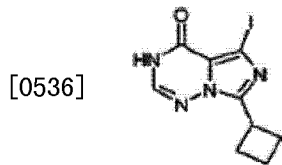
压力容器中将混合物于 90℃ 下加热 15h, 然后浓缩至 ~130ml, 冷却至室温, 过滤收集固体。用水 (3x22ml) 洗涤该固体并于 40℃ 下真空干燥得到所需产物。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 7.5 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.6 (bs, 2H), 5.1 (s, 1H), 3.4 (五重峰, 1H), 2.3-2.4 (m, 4H) 和 1.4 (s, 3H)。

[0532] 7-环丁基-5-碘咪唑 [5, 1-f] [1, 2, 4] 三嗪-4-基胺



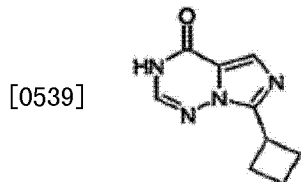
[0534] 向 1, 2, 4-三唑 (1.28g, 18.59mmol) / 无水吡啶 (10mL) 的溶液中加入磷酰氯 (POCl₃) (0.578mL, 6.20mmol) 并于室温下搅拌 15min。向该溶液中逐滴加入 7-环丁基-5-碘-3H-咪唑 [5, 1-f] [1, 2, 4] 三嗪-4-酮 (0.653mg, 2.07mmol) / 无水吡啶 (14mL) 的溶液 (3.5min) 并搅拌 1.5h。将反应混合物冷却至 0℃ 并用 2M 的 NH₃ / 异丙醇 (IPA) 猝灭至碱性, 让其达到室温, 再搅拌 2h。用烧结瓷质漏斗过滤反应混合物并用 DCM 洗涤。滤液经真空浓缩, 用色谱法在硅胶上 [用 30% 的 EtOAc/DCM 洗脱] 纯化得到呈灰白色固体的标题化合物; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.93-2.04 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.49-2.62 (m, 2H), 4.00-4.12 (m, 1H), 7.82 (s, 1H); MS (ES⁺): m/z 316.08 (100) [MH⁺], HPLC: t_R = 2.59min (MicromassZQ, polar_5min)。

[0535] 7-环丁基-5-碘-3H-咪唑 [5, 1-f] [1, 2, 4] 三嗪-4-酮



[0537] 将 7-环丁基-3H-咪唑 [5, 1-f] [[1, 2, 4] 三嗪-4-酮 (789mg, 4.15mmol) 和 N-碘琥珀酰亚胺 (NIS, 933mg, 4.15mmol) 在无水 DMF (40mL) 中的溶液于室温下搅拌过夜。另加入 4 当量的 NIS 并将反应混合物于 55℃ 下加热 6h。真空浓缩反应混合物, 在 DCM 和 H₂O 间分配并分离。水层用 DCM (3X) 洗涤, 合并有机部分, 经 1M 的硫代硫酸钠 (Na₂S₂O₃) (1X) 和食盐水 (1X) 洗涤、硫酸钠 (Na₂SO₄) 干燥、过滤并真空浓缩。固体物在 20% 的 EtOAc/DCM 中磨碎, 用烧结瓷质漏斗过滤, 得到呈灰白色固体的标题化合物; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.84-1.96 (m, 1H), 1.98-2.13 (m, 1H), 2.25-2.43 (m, 4H), 3.84-3.96 (m, 1H), 7.87 (s, 1H); MS (ES⁺): m/z 317.02 (100) [MH⁺], HPLC: t_R = 2.62min (MicromassZQ, polar_5min)。

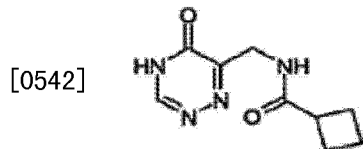
[0538] 7-环丁基-3H-咪唑 [5, 1-f] [1, 2, 4] 三嗪-4-酮



[0540] 将环丁烷羧酸 (5-氧代-4,5-二氢-[1,2,4]三嗪-6-基甲基) 酰胺 (1.33g, 6.39mmol) / 磷酰氯 (POCl₃) (10mL) 的粗溶液加热至 55℃。加热 2h, 然后真空浓缩, 粗油在冰浴中冷至 0℃ 并用 2M 的 NH₃ / 异丙醇 (IPA) 猝灭至略呈碱性。真空浓缩该粗反应混合物, 在 DCM 和 H₂O 间分配并分离。水层用 DCM (3X) 萃取, 合并有机部分, 用硫酸钠 (Na₂SO₄)

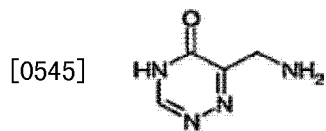
干燥、过滤并真空浓缩。该粗物质用色谱法在硅胶上 [用 5% 的 MeOH/DCM 洗脱] 纯化,得到呈灰白色固体的标题化合物; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.86-1.96 (m, 1H), 2.00-2.13 (m, 1H); 2.26-2.46 (m, 4H); 3.87-4.00 (m, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.87 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H); 11.7 (brs, 1H); MS (ES $^+$): m/z 191.27 (100) [MH^+], HPLC: $t_R=2.06\text{min}$ (MicromassZQ, polar_5min)。

[0541] 环丁烷羧酸 (5-氧代-4,5-二氢-[1,2,4]三嗪-6-基甲基)酰胺



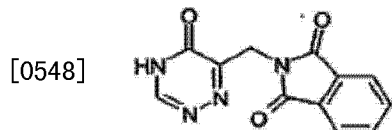
[0543] 0°C 下向 6-氨基甲基-4H-[1,2,4]三嗪-5-酮 (500mg, 3.96mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (DIEA) (0.829mL, 4.76mmol) 在无水 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (20mL) 和无水吡啶 (2mL) 的溶液中逐滴加入环丁烷甲酰氯 (0.451mL, 3.96mmol), 然后升温至室温,再搅拌 1.5h。反应混合物用 H_2O (2mL) 猝灭,真空浓缩,用色谱法在硅胶上 [用 5% 的 MeOH/DCM (200mL) \rightarrow 10% 的 MeOH/DCM (800mL) 洗脱] 纯化,得到标题化合物; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.7-1.82 (m, 1H), 1.70-1.92 (m, 1H); 1.97-2.07 (m, 2H); 2.07-2.19 (m, 2H); 3.55-3.67 (m, 1H); 4.19 (d, 2H); 7.97 (brt, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H); 8.67 (s, 1H); MS (ES $^+$): m/z 209.25 (100) [MH^+], HPLC: $t_R=1.56\text{min}$ (MicromassZQ, polar_5min)。

[0544] 6-氨基甲基-4H-[1,2,4]三嗪-5-酮



[0546] 向 2-(5-氧代-4,5-二氢-[1,2,4]三嗪-6-基甲基)异吲哚-1,3-二酮 (4g, 15.6mmol) / (DCM/EtOH (1:1) (150mL)) 的淤浆中加入无水联氨 (1.23mL, 39.0mmol) 并于室温下搅拌 18h。真空浓缩反应混合物,在温热的 CHCl_3 中磨碎灰白色固体,用烧结漏斗过滤。然后在热沸的甲醇 (MeOH) 中磨碎固体,用烧结漏斗过滤,得到灰白色固体。像先前那样再次磨碎该物质,干燥过夜,得到呈白色固体的标题化合物,其直接投入下一步骤而不再纯化; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 3.88 (s, 2H), 8.31 (2, 1H); MS (ES $^+$): m/z 127.07 (100) [MH^+], HPLC: $t_R=0.34\text{min}$ (MicromassZQ, polar_5min)。

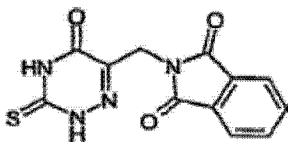
[0547] 2-(5-氧代-4,5-二氢-[1,2,4]三嗪-6-基甲基)异吲哚-1,3-二酮



[0549] 向 2-(5-氧代-3-硫代-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-基甲基)异吲哚-1,3-二酮 (1.0g, 3.47mmol) / EtOH (40mL) 的淤浆中加入过量的 Raney Ni (3 刮勺), 加热回流 2h。反应混合物通过硅藻土小垫趁热过滤,用 EtOH/THF (1:1) (100mL) 的热混合物洗涤,真空浓缩滤液,得到呈灰白色固体的标题化合物; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 4.75 (s, 2H), 7.84-7.98 (m, 4H), 8.66 (s, 1H); MS (ES $^+$): m/z 257.22 (100) [MH^+]。

[0550] 2-(5-氧代-3-硫代-2,3,4,5-四氢-[1,2,4]三嗪-6-基甲基)茚满-1,3-二酮

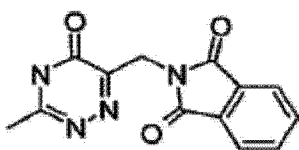
[0551]



[0552] 向 3-(1,3-二氧代-1,3-二氢异咪唑-2-基)-2-氧代-丙酸乙酯 (20g, 76.6mmol)/无水 EtOH(300mL) 的淤浆中一次性加入氨基硫脲 (6.98g, 76.6mmol) 并加热至 80℃ 保持 2h。向该反应混合物中加入 N,N-二异丙基乙胺 (DIEA) (26.7mL, 76.56mmol), 加热至 40℃ 保持 6h, 然后于室温下再搅拌 10h。真空浓缩反应混合物, 在热的 EtOH/EtOAc 中磨碎固体, 过滤并用 EtOAc 洗涤。固体在真空烘箱 (40℃) 中干燥过夜, 得到呈灰白色固体的标题化合物; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 4.68 (s, 2H), 7.85-7.95 (m, 4H); MS (ES+): m/z 289.2 (100) [MH $^+$]。

[0553] 2-[(3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)甲基]-1H-异咪唑-1,3(2H)-二酮

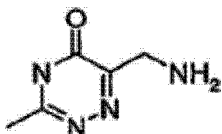
[0554]



[0555] 将 3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异咪唑-2-基)-2-氧代丙酸乙酯 [J. Org. Chem., (1985), 50(1), 91] (4.29g, 16.4mmol) 和盐酸乙脒 (1.80g, 16.4mmol)/无水 EtOH (85.8mL) 的溶液加热至 80℃ 保持 3 小时, 然后冷却至室温, 再搅拌 16h。反应混合物用烧结漏斗过滤, 得到 3.28g (产率 73%) 呈白色固体的标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.28 (s, 3H), 4.73 (s, 2H) 和 7.74-8.12 (m, 4H); MS (ES+): m/z 271.08 [MH $^+$]。

[0556] 6-(氨基甲基)-3-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮

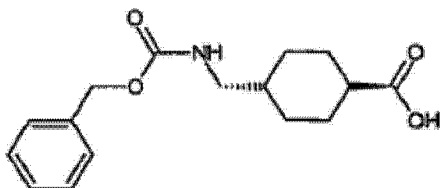
[0557]



[0558] 向 2-[(3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)甲基]-1H-异咪唑-1,3(2H)-二酮 (2.00g, 7.40mmol)/(DCM(10.0mL)+EtOH(10.0mL)) 的溶液中加入联氨 (0.58mL, 18.5mmol), 室温下搅拌 8h, 然后加热至 45℃ 再搅拌 16h。加入另外 0.5 当量的联氨 (0.116mL, 3.70mmol), 加热至 45℃ 保持 4h。让反应混合物冷却至室温, 然后用烧结漏斗过滤, 滤饼用 2 份冷的 EtOH/DCM(75mL) 洗涤, 滤液经浓缩得到 622mg 浅黄色固体, 其直接投入下一步骤而不再纯化。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.21 (s, 3H), 3.72 (s, 2H); MS (ES+): m/z 141.06 [MH $^+$]。

[0559] 反式-4-([(苯氧基)羰基]氨基)甲基)环己烷羧酸

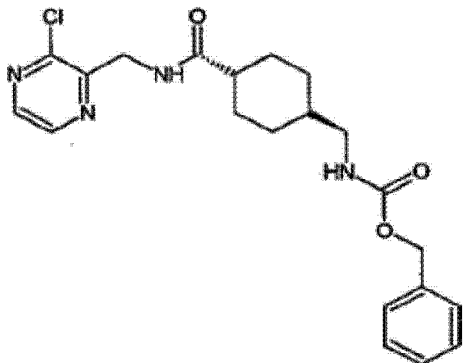
[0560]



[0561] 将反式-4-(氨基甲基)环己烷羧酸 (10.00g, 0.06361mol)/10% 的 NaOH 水溶液 (5.60g/55mL) 冷却至 0℃, 剧烈搅拌下加入氯甲酸苄酯 (11mL, 0.076mol), 15 分钟内加完。一小时后用 HCl (水溶液) 酸化, 得到的白色沉淀物通过过滤收集, 用水和己烷洗涤, 然后

在真空烘箱中干燥过夜,得到 17.23g 标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 0.93-0.99(m, 2H), 1.38-1.46(m, 2H), 1.82-1.85(m, 2H), 2.03-2.06(m, 2H), 2.25(m, 1H), 3.06(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.83(m, 1H), 5.09(s, 2H), 7.31-7.36(m, 5H). MS(ES+): m/z 292[MH⁺].

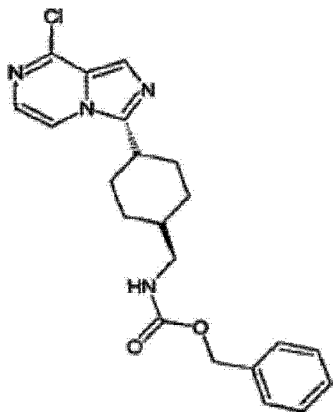
[0562] [(反式-4-[(3-氯吡嗪-2-基)甲基]氨基甲酰基)环己基)甲基]氨基甲酸苄酯



[0563]

[0564] 向 C-(3-氯吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(0.100g, 0.533mmol)/DCM(1.35mL) 的溶液中加入 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐(0.16g, 0.83mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.14mL, 0.83mmol)、1-羟基苯并三唑(0.075g, 0.56mmol) 和反式-4-((苄氧基)羰基)氨基)甲基)环己烷羧酸(0.21g, 0.70mmol)。室温下搅拌过夜,然后用 DCM 稀释,用饱和 NaHCO_3 (水溶液)和食盐水洗涤,然后用 Na_2SO_4 干燥,真空除去溶剂。残留物用色谱法在硅胶上用 EtOAc/己烷(1:1)洗脱分离得到 0.173g 标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.00-1.03(m, 2H), 1.45-1.51(m, 2H), 1.83-1.89(m, 2H), 1.99-2.03(m, 2H), 2.20(m, 1H), 3.05-3.12(m, 3H), 4.68(d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 4.79(br, 1H), 5.10(s, 2H), 6.79(br, 1H), 7.31-7.37(m, 5H), 8.33(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.46(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H). MS(ES+): m/z 417.14[MH⁺].

[0565] [[反式-4-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基)甲基]氨基甲酸苄酯

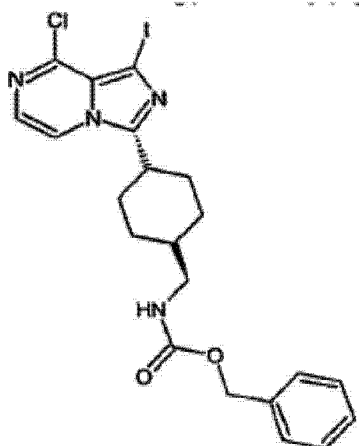


[0566]

[0567] 0°C 下向 [(反式-4-[(3-氯吡嗪-2-基)甲基]氨基甲酰基)环己基)甲基]氨基甲酸苄酯(0.100g, 0.220mmol)/(EtOAc(0.9mL)+DMF(0.068mL)) 的悬浮液中缓慢加入 POCl_3 (0.082mL, 0.88mmol)。室温下搅拌一小时后将混合物冷至 0°C ,加入固体 NaHCO_3 。在 0°C 下保持 10min 及在室温下保持 20min 后,再次将混合物冷至 0°C ,加入水(20mL)。反应混合物用 EtOAc(3x20mL) 萃取,萃取物用水(2x30mL)和食盐水(30mL)洗涤,然后用 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩得到 0.096g 标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.15-1.19(m, 2H), 1.76-1.87(m, 3H), 1.93-2.00(m, 2H), 2.04-2.08(m, 2H), 3.07(m, 1H), 3.15(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.

84(br, 1H), 5.09(s, 2H), 7.31-7.40(m, 6H), 7.61(d, J=4.8Hz, 1H), 7.79(s, 1H). MS(ES⁺):m/z 399.26[MH⁺].

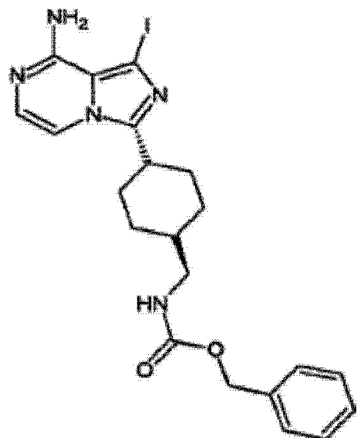
[0568] {[反式-4-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲基}氨基甲酸苄酯



[0569]

[0570] 向 {[反式-4-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲基}氨基甲酸苄酯 (1.49g, 0.00374mol)/DMF(0.6mL) 的溶液中加入 NIS(1.0g, 0.0045mol)。反应混合物于 55℃下搅拌过夜,然后用 EtOAc(20mL) 稀释,用水 (2x40mL) 和食盐水 (20mL) 洗涤,然后用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。粗混合物然后用色谱法在硅胶上用己烷→1:1 的己烷:EtOAc 洗脱分离得到标题化合物。MS(ES⁺):m/z 525.01[MH⁺].

[0571] {[反式-4-(8-氨基-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲基}氨基甲酸苄酯

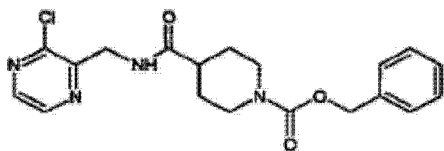


[0572]

[0573] 将 {[反式-4-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲基}氨基甲酸苄酯 (1.70g, 0.00324mol)/IPA(30mL) 的溶液冷至 -78℃,用氨气流处理 3 分钟,然后在 Parr 反应器中于 110℃下加热过夜。将反应溶液真空浓缩,残留物用水洗涤,得到 1.37g 所需产物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ=1.08-1.17(m, 2H), 1.88(m, 1H), 1.71-1.81(m, 2H), 1.91-1.94(m, 2H), 2.00-2.04(m, 2H), 2.90(m, 1H), 3.13(t, J=6.4Hz, 2H), 4.86(br, 1H), 5.11(s, 2H), 5.76(br, 2H), 7.00(d, J=5.2Hz, 1H), 7.22(d, J=5.2Hz, 1H), 7.31-7.37(m, 5H). MS(ES⁺):m/z 5.7.36[MH⁺].

[0574] 4-[(3-氯吡嗪-2-基)甲基]氨基甲酰基}派啶-1-甲酸苄酯

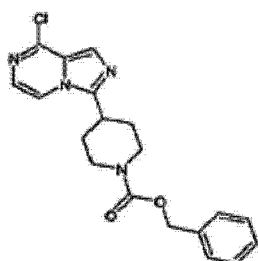
[0575]



[0576] 将C-(3-氯咪唑-2-基)甲胺二盐酸盐(2.00g, 0.0107mol)和N,N-二异丙基乙胺(2.2g, 0.017mol)的DCM(27.0mL)溶液用N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐(3.2g, 0.017mol)、1-羟基苯并三唑(1.5g, 0.011mol)和1-[(苄氧基)羰基]-4-哌啶甲酸(3.8g, 0.014mol)处理。混合物在室温下搅拌过夜,然后用DCM(30mL)稀释,用饱和NaHCO₃(20mL)和食盐水(20mL)洗涤,然后用Na₂SO₄干燥并真空浓缩。所得粗物质用色谱法在硅胶上用1:1的EtOAc:己烷洗脱得到3.38g标题化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 1.68-1.78(m, 2H), 1.91-1.94(m, 2H), 2.44(m, 1H), 2.89-2.92(m, 2H), 4.24-4.26(m, 2H), 4.70(d, J=4.8Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.85(br, 1H), 7.30-7.37(m, 5H), 8.34(d, J=2.8Hz, 1H), 8.45(d, J=2.8Hz, 1H). MS(ES⁺): m/z 389.17[MH⁺].

[0577] 4-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸苄酯

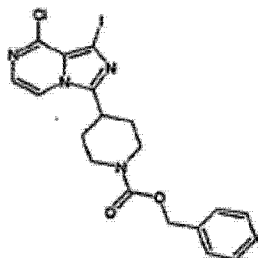
[0578]



[0579] 0℃下向4-[(3-氯咪唑-2-基)甲基]氨基甲酰基}哌啶-1-甲酸苄酯(0.100g, 0.220mmol)/(EtOAc(0.9mL)+DMF(0.068mL))的悬浮液中缓慢加入POCl₃(0.082mL, 0.88mmol)。室温下搅拌一小时后将混合物冷至0℃,然后用固体NaHCO₃处理。混合物在室温下搅拌20min后,用水稀释并用EtOAc(3x20mL)萃取。合并萃取物,用水(2x30mL)和食盐水(30mL)洗涤,然后用Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到2.07g所需产物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 1.98-2.04(m, 4H), 3.03-3.20(m, 3H), 4.30-4.33(m, 2H), 5.16(s, 2H), 7.33(d, J=5.2Hz, 1H), 7.35-7.38(m, 5H), 7.26(d, J=4.4Hz, 1H), 7.79(s, 1H). MS(ES⁺): m/z 371.22[MH⁺].

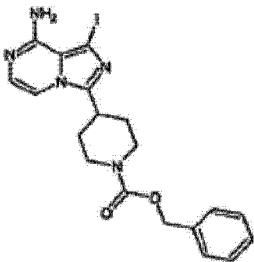
[0580] 4-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸苄酯

[0581]



[0582] 向4-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸苄酯(1.31g, 0.00354mol)/DMF(0.6mL)的溶液中加入NIS(1.6g, 0.0071mol)。反应混合物于55℃下搅拌20h,然后用EtOAc(20mL)稀释,用水(2x40mL)和食盐水洗涤,然后用Na₂SO₄干燥并真空浓缩。粗反应混合物用色谱法在硅胶上用己烷→1:1的己烷:EtOAc洗脱得到1.63g所需产物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 1.95-2.04(m, 4H), 3.02-3.15(m, 3H), 4.29-4.32(m, 2H), 5.15(s, 2H), 7.32(d, J=5.2Hz, 1H), 7.34-7.37(m, 5H), 7.66(d, J=5.2Hz, 1H). MS(ES⁺): m/z 497.03[MH⁺].

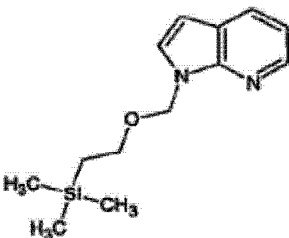
[0583] 4-(8-氨基-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)哌啶-1-甲酸苄酯



[0584]

[0585] 将 4-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)哌啶-1-甲酸苄酯 (0.500g, 0.00101mol)/IPA (20mL) 的溶液冷至 -78°C , 用氨气流处理 3 分钟。所得溶液在 Parr 反应器中于 110°C 下加热, 然后真空浓缩, 悬浮在 DCM 中并通过硅藻土床过滤。滤液经真空浓缩得到 0.504g 所需产物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.88-2.02 (m, 2H), 2.99-3.10 (m, 3H), 4.24-4.41 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.03 (br, 2H), 7.03 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H). MS (ES+): m/z 479.33 [MH⁺].

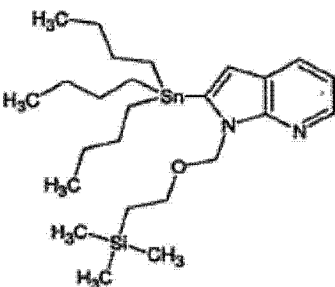
[0586] 1-(2-三甲硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶



[0587]

[0588] 氮气下向氢氧化钠 (934mg, 0.0358mol)/DMF (57mL) 的悬浮液中逐滴加入 1H-吡咯[2,3-b]吡啶 (3.00g, 0.0254mol)/DMF (20mL) 的溶液。混合物在室温下搅拌 45min, 然后冷至 0°C 并逐滴加入 [2-(三甲硅烷基)乙氧基]甲基氯化物 (6.32mL, 0.0357mol)。混合物在室温下搅拌 12h, 然后倒入水 (10mL) 中, 搅拌 30min, 用 Et_2O (4x10mL) 萃取。合并萃取物, 用食盐水 (20mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩得到粗产物, 粗产物用色谱法在硅胶上用己烷 \rightarrow 1:9 的 Et_2O : 己烷洗脱得到 6g 所需产物。

[0589] N-(2-三甲硅烷基-1-乙氧基甲基)-2-(三丁基甲锡烷基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶

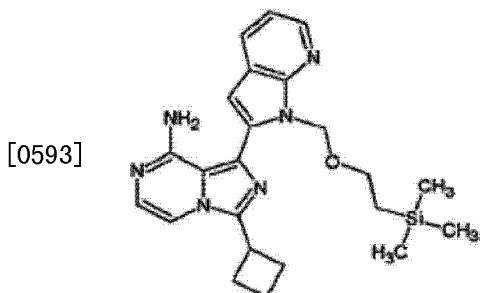


[0590]

[0591] 向 -10°C 的 1-(2-三甲硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶 (500mg, 0.0020129mol)/THF (5mL) 溶液中加入 2.0M 的 $n\text{-BuLi}$ /环己烷 (1.2mL)。在 -10°C 下保持 10 分钟后, 将混合物冷至 -20°C 并加入三丁基氯化锡 (0.65mL, 0.0024mol)。混合物在室温下搅拌 1h, 然后倒入 5% 的氯化铵水溶液 (20mL) 中, 用 EtOAc (3x20mL) 萃取, 合并萃取物, 用无水 MgSO_4 干燥并真空浓缩。所得物质用色谱法在硅胶上用 1:9 的 EtOAc : 己烷洗脱得到 0.7g 标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 0.01 (s, 9H), 0.10 (s, 2H), 0.92-0.94 (m, 9H)

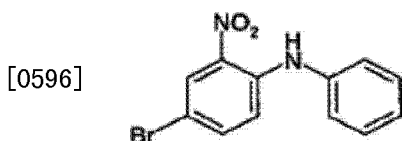
), 1.14-1.27 (m, 6H), 1.37-1.46 (m, 6H), 1.60-1.72 (m, 6H), 3.48-3.52 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 8.02 (dd, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 和 8.31 (dd, J=1.6, 4.4Hz, 1H)。

[0592] 3-环丁基-1-[1-(2-三甲硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-2-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺



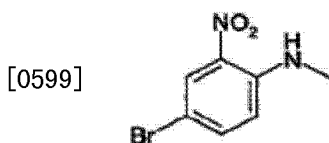
[0594] 将N-(2-三甲硅烷基-1-乙氧基甲基)-2-(三丁基甲锡烷基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶(110mg, 0.20mmol)、3-环丁基-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(50mg, 0.1592mmol)和双(三苯基膦)钼(II)氯化物(10mg, 0.02mmol)/乙醇(2mL)的混合物加热回流48h。然后将混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤并真空浓缩。所得残留物用色谱法在硅胶上用己烷:EtOAc洗脱得到17.2mg标题化合物。¹H NMR(400MHz CDCl₃) δ 0.22 (s, 9H), 0.70 (t, 2H), 1.87-2.19 (m, 2H), 2.49-2.64 (m, 4H), 3.37 (t, 2H), 3.81-3.86 (m, 1H), 5.51 (bs, 2H), 6.07 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.10-7.16 (m, 3H), 7.93 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H) 和 8.41 (dd, J=1.6, 4.8Hz, 1H)。MS (ES⁺): m/z: 435.21 [MH⁺]。

[0595] 4-溴-2-硝基-N-苯基苯胺



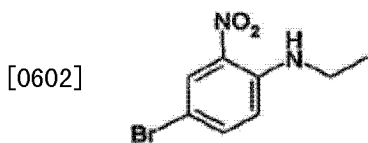
[0597] 氮气氛下将1-溴-4-氟-3-硝基苯(2270mg, 10.01mmol)、苯胺(3mL)和DMF(20mL)的混合物于100℃加热7h。然后将混合物真空浓缩,残留物在庚烷(30mL)中磨碎,得到所需产物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ = 7.11 (d, 1H, J=9.2Hz), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.40-7.45 (m, 3H), 8.35 (d, 1H, J=2.4Hz) 和 9.45 (brs, 1H)。

[0598] 4-溴-N-甲基-2-硝基苯胺



[0600] 按与4-溴-2-硝基-N-苯基苯胺类似的程序制备。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ = 3.02 (d, 3H, J = 5.2Hz), 6.76 (d, 1H, J = 9.6Hz), 7.51-7.54 (m, 1H), 8.02 (brs, 1H) 和 8.32 (d, 1H, J = 2.8Hz)。MS (ES⁺): m/z 231.05 和 233.08 [MH⁺]。

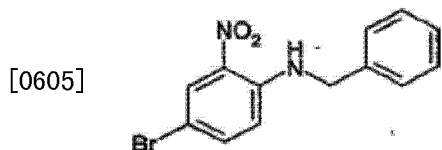
[0601] 4-溴-N-乙基-2-硝基苯胺



[0603] 按与4-溴-2-硝基-N-苯基苯胺类似的程序制备。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ = 1.

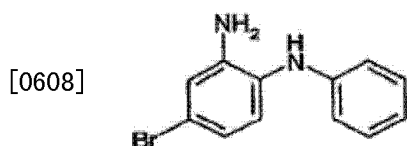
37 (t, 3H, J=7.2Hz), 3.31-3.37 (m, 2H), 6.76 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.95 (brs, 1H) 和 8.31 (d, 1H, J=2.4Hz). MS (ES⁺): m/z 245.07 和 247.11 [MH⁺].

[0604] N-苄基-4-溴-2-硝基苯胺



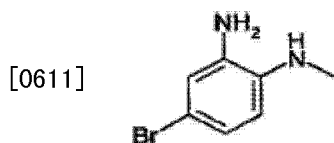
[0606] 按与4-溴-2-硝基-N-苄基苯胺类似的程序制备。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 4.54 (d, 2H, J = 5.6Hz), 6.72 (d, 1H, J = 9.2Hz), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.44 (ddd, 1H, J = 0.4 & 2.4 & 9.2Hz), 8.34 (d, 1H, J = 2.4Hz) 和 8.41 (brs, 1H). MS (ES⁺): m/z 245.07 和 247.11 [MH⁺].

[0607] 4-溴-N¹-苄基苯-1,2-二胺



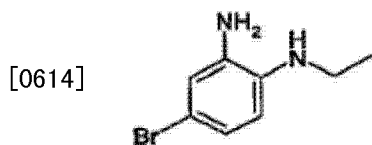
[0609] 按与4-溴-2-硝基-N-苄基苯胺类似的程序制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 3.80 (brs, 2H), 5.07 (br, s, 1H), 6.70-6.75 (m, 2H), 6.82-6.86 (m, 2H), 6.93 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.97 (d, 1H, J=8.0Hz) 和 7.17-7.24 (m, 2H). MS (ES⁺): m/z 263.17 和 265.20 [MH⁺].

[0610] 4-溴-N¹-甲基苯-1,2-二胺



[0612] 将4-溴-N-甲基-2-硝基苯胺 (5328mg, 22.04mmol) / EtOH (100ml) 的悬浮液用 SnCl₂ · 2H₂O (25.61g, 110.2mmol) 处理, 所得混合物在氮气氛下于 70℃ 加热 5h。然后使反应混合物冷却至室温, 用冰水 (50ml) 处理, 再用 NaOH 水溶液 (4N) 处理至 pH>8。该碱性混合物然后用 EtOAc (3x150ml) 萃取, 合并萃取物, 用食盐水 (3x100ml) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 真空浓缩得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 2.68 (s, 3H), 4.74 (brs, 3H), 6.27 (d, 1H, J = 8.4Hz), 6.61 (dd, 1H, J = 2.0 & 8.4Hz) 和 6.66 (d, 1H, J = 2.0Hz). MS (ES⁺): m/z 201.10 和 203.12 [MH⁺].

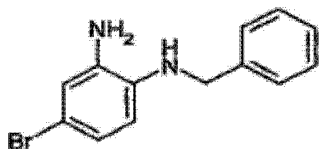
[0613] 4-溴-N¹-乙基苯-1,2-二胺



[0615] 按与4-溴-N¹-甲基苯-1,2-二胺类似的程序制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 1.19 (t, 3H, J = 6.8Hz), 3.01 (四重峰, 2H, J = 6.8Hz), 4.46 (brs, 1H), 4.81 (brs, 2H), 6.30 (d, 1H, J = 8.4Hz), 6.58 (dd, 1H, J = 2.4 & 8.4Hz) 和 6.66 (d, 1H, J = 2.0Hz). MS (ES⁺): m/z 215.07 和 217.16 [MH⁺].

[0616] N¹-苄基-4-溴苯-1,2-二胺

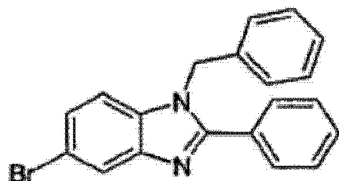
[0617]



[0618] 按与 4-溴-N¹-甲基苯-1,2-二胺类似的程序制备。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm=3.39(brs, 2H), 3.61(brs, 1H), 4.28(s, 2H), 6.51(d, 1H, J = 8.4Hz), 6.85-6.89(m, 2H) 和 7.27-7.38(m, 5H). MS(ES⁺): m/z 277.20 和 279.20[MH⁺].

[0619] 1-苄基-5-溴-2-苯基-1H-苯并咪唑

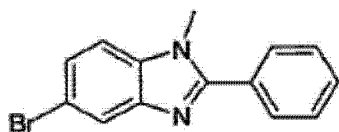
[0620]



[0621] 将 p-TsOH · H₂O(311.7mg, 1.606mmol) 加到 N¹-苄基-4-溴苯-1,2-二胺(4451mg, 16.06mmol) 和原苯甲酸三甲酯(3096 μ l, 17.66mmol) 的 DCM(50ml) 溶液中, 所得混合物于室温和氮气气氛下搅拌 40h。然后将反应混合物真空浓缩, 得到黄色固体, 在 40% 的 MeOH/水(375mL) 中磨碎, 过滤, 用饱和 NaHCO₃(20ml)+H₂O(80ml) 洗涤两次, 并用 40% 的 MeOH/H₂O(2x50ml) 洗涤, 经干燥得到标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm=5.44(s, 2H), 7.05-7.08(m, 3H), 7.30-7.36(m, 4H), 7.44-7.50(m, 3H), 7.66-7.68(m, 2H) 和 7.99(dd, 1H, J = 0.4 & 1.6Hz). MS(ES⁺): m/z 363.20 和 365.26[MH⁺].

[0622] 5-溴-1-甲基-2-苯基-1H-苯并咪唑

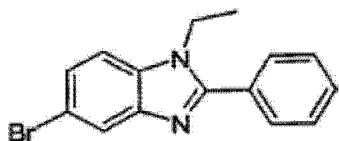
[0623]



[0624] 按与 1-苄基-5-溴-2-苯基-1H-苯并咪唑类似的程序制备。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm=3.86(s, 3H), 7.26-7.29(m, 1H), 7.42(dd, 1H, J=2.0& 8.4Hz), 7.53-7.56(m, 3H), 7.74-7.76(m, 2H) 和 7.95(dd, 1H, J = 0.4& 1.6Hz). MS(ES⁺): m/z 287.18 和 289.14[MH⁺].

[0625] 5-溴-1-乙基-2-苯基-1H-苯并咪唑

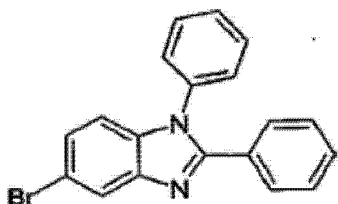
[0626]



[0627] 按与 1-苄基-5-溴-2-苯基-1H-苯并咪唑类似的程序制备。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm=1.46(t, 3H, J = 7.2Hz), 4.27(四重峰, 2H, J = 7.2Hz), 7.27(m, 1H), 7.30(dd, 1H, J = 0.4 & 8.8Hz), 7.42(dd, 1H, J = 1.6 & 8.8Hz), 7.53-7.55(m, 3H), 7.70-7.72(m, 2H) 和 7.96(dd, 1H, J = 0.4 & 1.6Hz). MS(ES⁺): m/z 301.18 和 303.11[MH⁺].

[0628] 5-溴-1,2-二苯基-1H-苯并咪唑

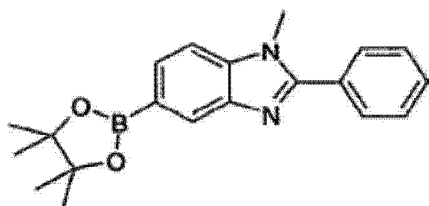
[0629]



[0630] 按与 1-苄基-5-溴-2-苯基-1H-苯并咪唑类似的程序制备。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ =7.11(dd, 1H, J = 0.4 & 8.4Hz), 7.27-7.39(m, 6H), 7.48-7.56(m, 5H) 和 8.01(dd, 1H, J=0.4 & 1.6Hz). MS(ES⁺):m/z 349.20 和 351.22[MH⁺].

[0631] 1-甲基-2-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑

[0632]

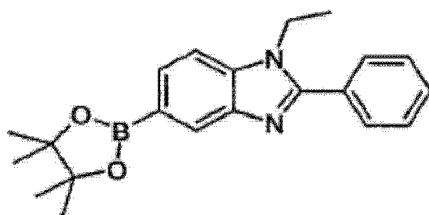


[0633] 将 5-溴-1-甲基-2-苯基-1H-苯并咪唑 (616mg, 2.14mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷(1:1)的络合物(52.6mg, 0.0644mmol)、双戊酰二硼(667mg, 2.57mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(36.8mg, 0.0644mmol)和 AcOK(638mg, 6.44mmol)在 1,4-二氧六环(10ml)中的混合物用氮气吹扫 5 分钟,然后于 100℃和氮气氛下加热 16 小时。混合物然后用饱和的 NH₄Cl(20ml)处理,用 EtOAc(3x20ml)萃取,合并萃取物,用食盐水(3x20ml)洗涤,用 MgSO₄干燥并真空浓缩,得到粗产物,粗产物用色谱法在硅胶上用 30%(250ml)和 40%(250ml)的 EtOAc/庚烷洗脱纯化得到白色固体,在 50%的 EtOAc/庚烷(10ml)中磨碎得到标题化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm:1.38(s, 12H), 3.86(s, 3H), 7.39(dd, 1H, J = 1.2 & 8.0Hz), 7.50-7.55(m, 3H), 7.76-7.79(m, 3H) 和 8.29(d, 1H, J = 0.8Hz).

[0634] MS(ES⁺):m/z 335.29(100)[MH⁺].

[0635] 1-乙基-2-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑

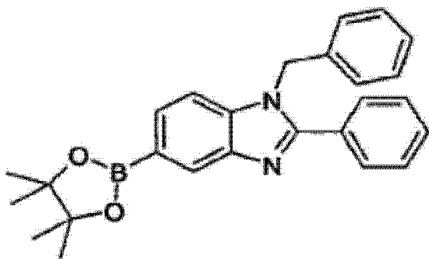
[0636]



[0637] 按与 1-甲基-2-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑类似的程序制备。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm=1.38(s, 12H), 1.45(t, 3H, J = 7.2Hz), 4.28(四重峰, 2H, J = 7.2Hz), 7.42(dd, 1H, J = 0.8 & 8.0Hz), 7.51-7.54(m, 3H), 7.71-7.74(m, 2H), 7.77(dd, 1H, J = 0.8 & 8.0Hz) 和 8.31(s, 1H). MS(ES⁺):m/z 349.33[MH⁺].

[0638] 1-苄基-2-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑

[0639]

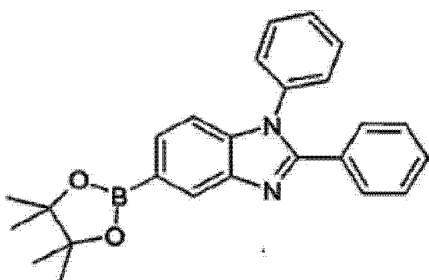


[0640] 按与1-甲基-2-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑类似的程序制备。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm=1.36(s, 12H), 5.45(s, 2H), 7.05-7.08(m, 1H), 7.21(dd, 1H, $J=0.8$ & 8.0Hz), 7.26-7.31(m, 3H), 7.44-7.48(m, 3H), 7.66-7.71(m, 3H) 和 8.36(m, 1H).

[0641] MS(ES⁺):m/z 411.42[MH⁺].

[0642] 1,2-二苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑

[0643]

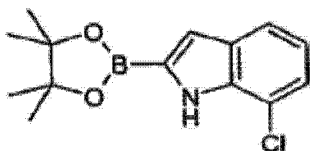


[0644] 按与1-甲基-2-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑类似的程序制备。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm=1.38(s, 12H), 7.22(dd, 1H, $J=0.8$ & 8.0Hz), 7.29-7.35(m, 5H), 7.47-7.50(m, 3H), 7.55-7.57(m, 2H) 和 7.71(dd, 1H, $J=0.8$ & 8.0Hz), 8.38(m, 1H).

[0645] MS(ES⁺):m/z 397.43[MH⁺].

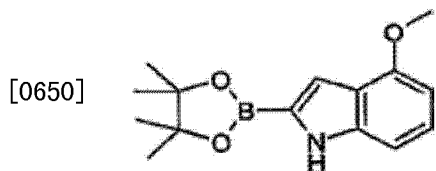
[0646] 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吡啶

[0647]



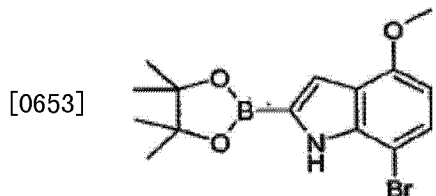
[0648] 将含 $\text{Ir}(\text{Ome})_2(\text{COD})_2$ [Inorganic Synthesis(无机合成)(1985), 23, 126] (850mg, 0.0013mol)、4,4'-二叔丁基-[2,2']联吡啶 (686mg, 0.00256mol) 和 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-[1,3,2]-二氧杂戊硼烷 (15.2g, 0.0600mol) 的烧瓶抽真空,再充入 Ar (3x), 然后加入无水 DME (400mL, 3mol) 和 7-氯-1H-吡啶 (0.086mol)/DME (10mL) 的溶液。所得混合物在氩气下搅拌 16h, 然后浓缩, 用色谱法在硅胶上用 10% 的 EtOAc/庚烷洗脱得到呈蜡状固体的所需产物, 产率为 96%。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.39(s, 12H), 7.04(t, $J=7.71\text{Hz}$, 1H), 7.15(d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.30(m, 1H), 7.58(d, $J=8.08\text{Hz}$, 1H) 和 8.72(br. s., 1H)。

[0649] 4-甲氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吡啶



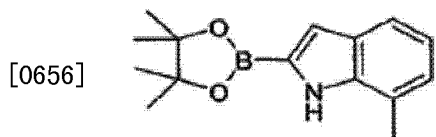
[0651] 使用 4-甲氧基-1H-吲哚按与 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚类似的程序制备。

[0652] 7-溴-4-甲氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚



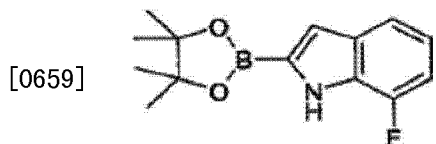
[0654] 使用 7-溴-4-甲氧基-1H-吲哚按与 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚类似的程序制备。

[0655] 7-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚



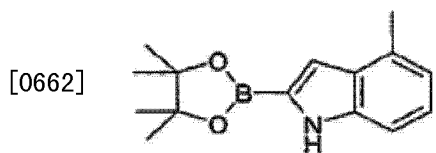
[0657] 使用 7-甲基-1H-吲哚按与 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚类似的程序制备。

[0658] 7-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚



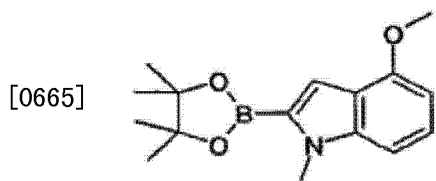
[0660] 使用 7-氟-1H-吲哚按与 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚类似的程序制备。

[0661] 4-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚



[0663] 使用 4-甲基-1H-吲哚按与 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚类似的程序制备。

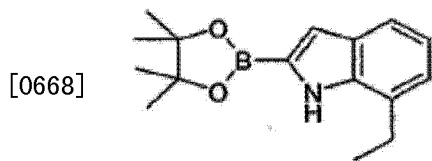
[0664] 4-甲氧基-1-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚



[0666] 使用 4-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚按与 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二

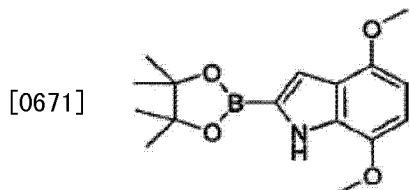
氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚类似的程序制备。

[0667] 7-乙基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚



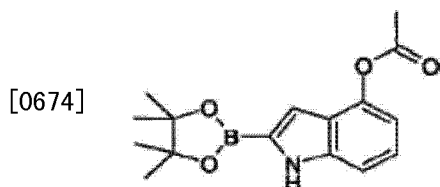
[0669] 使用7-乙基-1H-吲哚按与7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚类似的程序制备。

[0670] 4,7-二甲氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚



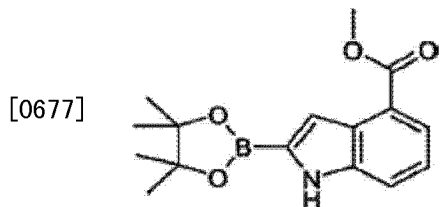
[0672] 使用4,7-二甲氧基-1H-吲哚按与7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚类似的程序制备。

[0673] 2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚-4-基乙酸酯



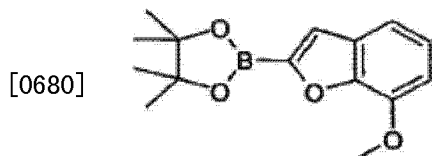
[0675] 使用1H-吲哚-4-基乙酸酯按与7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚类似的程序制备。

[0676] 2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚-4-甲酸甲酯



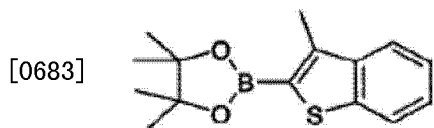
[0678] 使用1H-吲哚-4-甲酸甲酯按与7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚类似的程序制备。

[0679] 7-甲氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)苯并呋喃



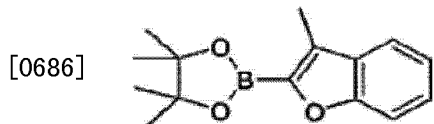
[0681] 使用7-甲氧基苯并呋喃按与7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚类似的程序制备。

[0682] 4,4,5,5-四甲基-2-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-[1,3,2]二氧杂戊硼烷



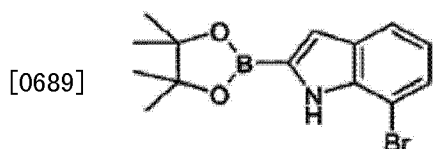
[0684] 使用 3-甲基-苯并[b]噻吩按与 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚类似的程序制备。

[0685] 3-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)苯并呋喃



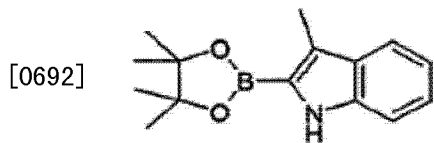
[0687] 使用 3-甲基-苯并呋喃按与 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚类似的程序制备。

[0688] 7-溴-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚



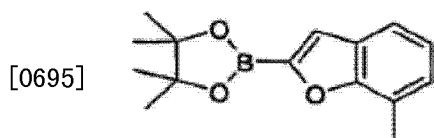
[0690] 使用 7-溴-1H-吲哚按与 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚类似的程序制备。

[0691] 3-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚



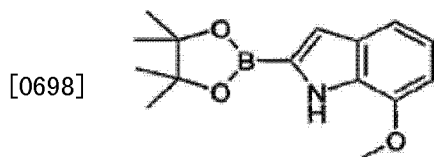
[0693] 使用 3-甲基-1H-吲哚按与 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚类似的程序制备。

[0694] 7-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)苯并呋喃



[0696] 使用 7-甲基-苯并呋喃按与 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚类似的程序制备。

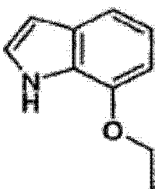
[0697] 7-甲氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚



[0699] 使用 7-甲氧基-1H-吲哚按与 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚类似的程序制备。

[0700] 7-乙氧基-1H-吲哚

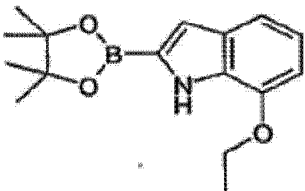
[0701]



[0702] 室温和搅拌下向 1H-吲哚-7-醇 (500mg, 3.75mmol)/丙酮 (10mL) 溶液中加入碳酸钾 (3.11g, 22.5mmol), 然后加入碘乙烷 (0.45mL, 5.63mmol)。该混合物于室温下搅拌 16h, 然后减压除去溶剂。所得粗产物用色谱法在硅胶上纯化得到 7-乙氧基-1H-吲哚: ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 1.51(t, J=6.95Hz, 3H), 4.22(q, J=6.91Hz, 2H), 6.42(d, J=3.03Hz, 1H), 6.63(d, J=7.58Hz, 1H), 6.92(t, J=7.83Hz, 1H), 7.04-7.23(m, 2H); MS(ES⁺): m/z 162.20 (MH⁺)。

[0703] 7-乙氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚

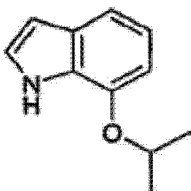
[0704]



[0705] 使用 7-乙氧基-1H-吲哚按与 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚类似的程序制备。

[0706] 7-异丙氧基-1H-吲哚

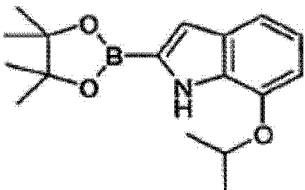
[0707]



[0708] 使用 2-碘丙烷按 7-乙氧基-1H-吲哚的程序制备。

[0709] 7-异丙氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚

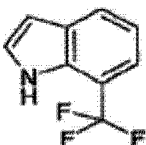
[0710]



[0711] 使用 7-异丙氧基-1H-吲哚按与 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚类似的程序制备。

[0712] 7-三氟甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚

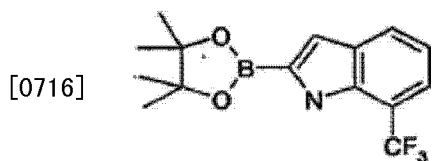
[0713]



[0714] 搅拌下向 7-三氟甲基-1H-吲哚-2,3-二酮 (116mg)/THF(5.00mL) 的混合物中加入醚合三氟化硼 (0.205mL, 1.62mmol), 然后加入硼氢化钠 (71.4mg, 1.88mmol)。所得混合物于 -20℃ 下搅拌 2h, 然后加入水 (1mL), 混合物于 0℃ 下搅拌 10min。溶液用 2N HCl 酸化至 pH=1, 升至室温并在室温下搅拌 20min, 然后用 EtOAc 萃取。萃取物用硫酸镁干燥并

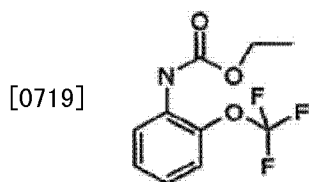
真空浓缩, 残留物用色谱法在硅胶上用己烷洗脱纯化得到 7-三氟甲基-1H-吲哚。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 6.63-6.68 (1H, m), 7.20 (1H, t, J=7.71Hz), 7.30-7.35 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=7.33Hz), 7.83 (1H, d, J=8.08Hz), 和 8.56 (1H, b r. s.)。

[0715] 7-三氟甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚



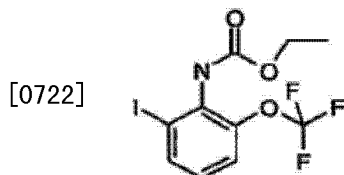
[0717] 使用 7-三氟甲基-1H-吲哚按与 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚类似的程序制备。

[0718] N-[2(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸乙酯



[0720] 0 °C 下向 2-(三氟甲氧基)苯胺 (8.25g, 0.0466mol)、碳酸钠 (15g, 0.14mol)、1,4-二氧六环 (70mL) 和水 (70mL) 的混合物中加入氯甲酸乙酯 (4.4mL, 0.046mol), 反应混合物于室温下搅拌过夜。然后将反应混合物用醚洗涤, 酸化至 pH 3 并将产物萃取进 EtOAc (3x40mL) 中。合并萃取物, 用水 (40mL) 和食盐水 (40mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 真空除去溶剂得到所需产物, 产率为 84%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.33 (t, J=5.2Hz, 3H), 4.25 (q, J=6.8Hz, 2H), 6.91 (br, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.28 (m, 1H) and 8.2 (m, 1H). MS (ES⁺): m/z 250.12 [MH⁺].

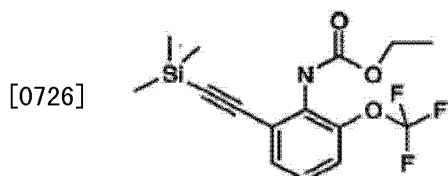
[0721] [2-碘-6-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸乙酯



[0723] 将 1.4M 的仲丁基锂 / 环己烷 (3.0mL) 溶液逐滴加入 -70 °C 的 N-[2(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酸乙酯 (0.5000g, 0.002006mol) / THF (9mL) 溶液中。搅拌 1 小时后于 -70 °C 下逐滴加入碘 (0.51g, 0.002mol) / THF (1.0mL) 的溶液。再继续搅拌 1 小时, 然后用饱和氯化铵溶液猝灭混合物。加入水 (50mL), 混合物用二乙醚萃取 (3x40mL)。合并有机相, 用 40% 的焦亚硫酸钠溶液、水和食盐水洗涤, 然后用 Na₂SO₄ 干燥, 真空除去溶剂得到所需产物, 产率为 73%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.29-1.36 (m, 3H), 4.21-4.28 (m, 2H), 6.21 (br, 1H), 7.05 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.30 (m, 1H) 和 7.80 (dd, J=6.8, 1.2Hz, 1H).

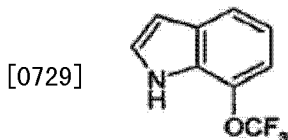
[0724] MS (ES⁺): m/z 375.78 [MH⁺].

[0725] [2-三氟甲氧基-6-(三甲基硅乙炔基)苯基]氨基甲酸乙酯



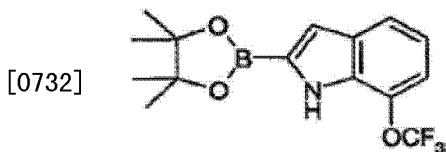
[0727] 将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (83mg, 0.00012mol) 和碘化亚铜 (I) (23mg, 0.00012mol) 在三乙胺 (44mL, 0.32mol) 中的混合物于 40℃ 下加热 20min, 然后冷却至室温, 一次性加入 [2- 碘 -6-(三氟甲氧基) 苯基] 氨基甲酸乙酯 (4.50g, 0.0120mol)。混合物于室温下搅拌 30min, 然后加入 (三甲硅烷基) 乙炔 (1.6mL, 0.011mol), 混合物再搅拌 2 小时。真空除去溶剂, 残留物在水和二乙醚 (各 60mL) 间分配。有机相用 1N HCl 和食盐水洗涤, 然后用 Na_2SO_4 干燥, 然后真空除去溶剂。所得物质用色谱法在硅胶上用 20% 的 EtOAc/ 己烷洗脱得到所需产物, 产率为 80%。MS (ES⁺): m/z 345.99 [MH⁺]。

[0728] 7- 三氟甲氧基 -1H- 吲哚



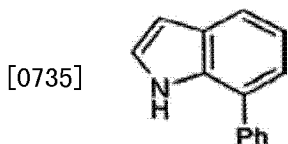
[0730] 向 [2- 三氟甲氧基 -6-(三甲基硅乙炔基苯基)] 氨基甲酸乙酯 /EtOH (5.0mL) 的溶液中加入乙醇钠 (0.65mL, 0.0017mol, 2.6M), 混合物于 72℃ 下搅拌 14 小时。减压除去溶剂, 残留物在二乙醚和水 (各 30mL) 间分配。醚相用食盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥, 得到所需化合物, 产率为 59%。¹H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 6.60-6.61 (m, 1H), 7.07-7.09 (m, 2H), 7.25 (d, J = 5.6Hz, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H) 和 8.42 (br, 1H)。MS (ES⁺): m/z 202.18 [MH⁺]。

[0731] 7- 三氟甲氧基 -2-(4, 4, 5, 5- 四甲基 -[1, 3, 2] 二氧杂戊硼烷 -2- 基) -1H- 吲哚



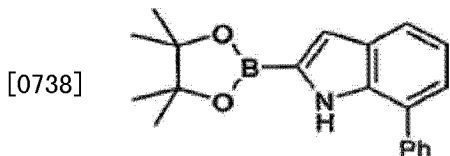
[0733] 使用 7- 三氟甲氧基 -1H- 吲哚按与 7- 氯 -2-(4, 4, 5, 5- 四甲基 -[1, 3, 2] 二氧杂戊硼烷 -2- 基) -1H- 吲哚类似的程序制备。

[0734] 7- 苯基 -1H- 吲哚



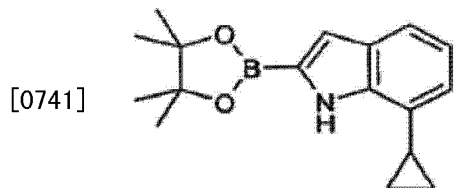
[0736] 向 7- 溴 -1H- 吲哚 (196mg, 0.00100mol) / (1, 4- 二氧六环 (4mL) + 水 (1mL)) 的悬浮液中加入苯基硼酸 (146mg, 0.00120mol)、碳酸钾 (414mg, 0.00300mol) 和 [1, 1'- 双 (二苯基膦基) 二茂铁] 二氯化钯 (II) 与二氯甲烷的络合物 (1:1) (82mg, 0.00010mol)。烧瓶抽真空, 再三次充入氮气, 然后将混合物于 100℃ 下加热过夜。混合物用 EtOAc (30mL) 稀释, 用饱和 NaHCO_3 (10mL) 和食盐水 (10mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 并真空除去溶剂。粗物质用色谱法在硅胶上用己烷 /EtOAc 洗脱纯化得到标题化合物 (180mg, 产率 93%)。¹H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.64 (dd, J = 3.0, 2.0Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.41 (t, J = 7.5Hz, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.61-7.70 (m, 3H) 和 8.43 (brs, 1H) ppm. LC-MS (ES⁺): 194 [MH⁺]。

[0737] 7- 苯基 -2-(4, 4, 5, 5- 四甲基 -[1, 3, 2] 二氧杂戊硼烷 -2- 基) -1H- 吲哚



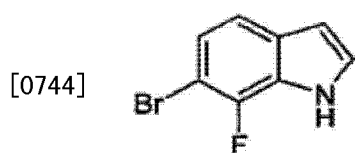
[0739] 使用 7- 苯基 -1H- 吲哚按与 7- 氯 -2-(4, 4, 5, 5- 四甲基 -[1, 3, 2] 二氧杂戊硼烷 -2- 基) -1H- 吲哚类似的程序制备。

[0740] 7- 环丙基 -2-(4, 4, 5, 5- 四甲基 -[1, 3, 2] 二氧杂戊硼烷 -2- 基) -1H- 吲哚



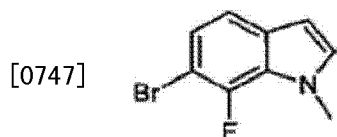
[0742] 使用环丙基硼酸代替苯基硼酸按 7- 苯基 -2-(4, 4, 5, 5- 四甲基 -[1, 3, 2] 二氧杂戊硼烷 -2- 基) -1H- 吲哚的程序制备。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 0.75-0.82(m, 2H), 0.95-1.04(m, 2H), 2.08(m, 1H), 6.59(dd, J=3.0, 2.0Hz, 1H), 6.96(d, J=7.1Hz, 1H), 7.06(t, J=7.6Hz, 1H), 7.25(m, 1H), 7.52(d, J=7.8Hz, 1H) 和 8.39(br s, 1H) ppm. LC-MS(ES, Pos.): 158[MH⁺].

[0743] 6- 溴 -7- 氟 -1H- 吲哚



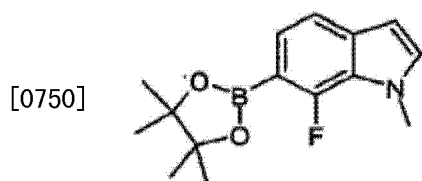
[0745] 向 -50 °C 的 1- 溴 -2- 氟 -3- 硝基苯 (2.5g, 11.3mmol)/THF(25mL) 溶液中加入乙烯基溴化镁 (34mL, 34mmol), 混合物于 -40 °C 搅拌 1h。反应用饱和氯化铵溶液猝灭, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸发除去溶剂得到胶状物, 其通过柱色谱在硅胶上用 EtOAc/ 己烷洗脱纯化得到纯的 6- 溴 -7- 氟 -1H- 吲哚。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ =6.53-6.62(m, 1H), 7.16-7.25(m, 2H), 7.29(d, J=8.34Hz, 1H) 和 8.36(br. s., 1H); MS(ES⁺): m/z 214.08[MH⁺].

[0746] 6- 溴 -7- 氟 -1- 甲基 -1H- 吲哚



[0748] 向 -10 °C 的 6- 溴 -7- 氟 -1H- 吲哚 (470mg, 2.19mmol)/THF(7mL) 溶液中加入氢氧化钠 (175mg, 4.39mmol, 60% 分散), 混合物于 0 °C 搅拌 30min。0 °C 下加入碘甲烷, 升温至 10 °C 并搅拌 2h。反应用饱和氯化铵猝灭并用 DCM 萃取。DCM 萃取物用食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并减压蒸发。粗产物通过柱色谱在硅胶上用 EtOAc/ 己烷洗脱纯化得到 6- 溴 -7- 氟 -1- 甲基 -1H- 吲哚。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ =3.95(d, J=2.00Hz, 1H), 6.42(t, J=2.78Hz, 1H), 6.94(d, J=3.03Hz, 1H), 7.09-7.15(m, 1H) 和 7.20(d, J=8.34Hz, 1H); MS(ES⁺): m/z 228.04[MH⁺].

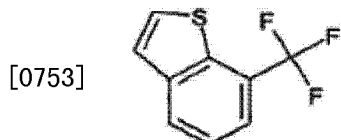
[0749] 7- 氟 -1- 甲基 -6-(4, 4, 5, 5- 四甲基 -[1, 3, 2] 二氧杂戊硼烷 -2- 基) -1H- 吲哚



[0751] 向 6- 溴 -7- 氟 -1- 甲基 -1H- 吲哚 (420mg, 1.84mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'- 八甲基 -2, 2'- 二 -1, 3, 2- 二氧杂戊硼烷 (514mg, 2.02mmol)、乙酸钾 (542mg, 5.52mmol)、

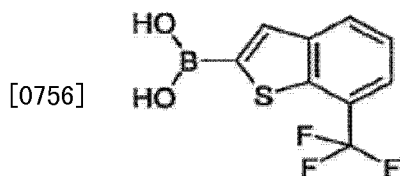
[1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钚(II)与二氯甲烷的络合物(1:1络合物, 150mg, 0.184mmol)和1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁(102mg, 0.184mmol)的混合物中加入二氧六环(10mL),用氮气鼓泡3分钟脱气。反应混合物于100℃下加热过夜,然后减压除去二氧六环,将残留物溶解在DCM中并过滤除去无机物。浓缩滤液,粗产物通过柱色谱在硅胶上用EtOAc/己烷洗脱纯化得到纯的7-氟-1-甲基-6-(4, 4, 5, 5-四甲基-[1, 3, 2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吲哚。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ=1.41(s, 12H), 4.02(d, J=2.02Hz, 3H), 6.46(t, J=2.65Hz, 1H), 7.03(d, J=3.03Hz, 1H) and 7.28-7.47(m, 2H); MS(ES⁺): m/z 276.03[MH⁺].

[0752] 7-三氟甲基-苯并[b]噻吩



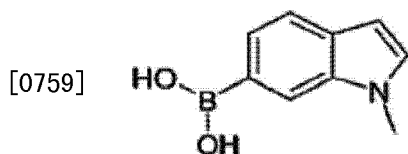
[0754] 搅拌下向2-(三氟甲基)苯硫酚(5.000g, 0.028mol)/丙酮(50mL)的溶液中加入2-溴-1, 1-二乙氧基乙烷(6.08g, 0.030mol)和碳酸钾(7.757g, 0.056mol)。所得混合物于45℃下搅拌2小时,然后真空除去溶剂并将残留物悬浮在EtOAc中。过滤除去无机盐,浓缩有机相,得到粗产物,其不经进一步纯化直接用于下一步骤中。将该残留物溶解在甲苯(50mL)中,向该溶液中加入PPA(10g),所得混合物于95-100℃下搅拌2小时。让混合物冷却至室温,倒入冰水中,然后用EtOAc(3x50mL)萃取。合并萃取物,用碳酸氢钠水溶液、然后用食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到油。该油通过柱色谱在硅胶上用己烷洗脱纯化得到7-三氟甲基-苯并[b]噻吩。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 7.49-7.57(m, 2H), 7.70(d, J = 7.33Hz, 1H), 7.74(d, J = 5.56Hz, 1H) 和 8.10(d, J=8.08Hz, 1H)。

[0755] 7-三氟甲基苯并[b]噻吩-2-硼酸



[0757] 向-78℃的7-三氟甲基-苯并[b]噻吩(0.52g, 0.0026mol)/THF(30mL)溶液中加入2.5M的n-BuLi/己烷(1.4mL)。30min内缓慢升温至-30℃并在该温度下搅拌10min,然后再冷至-78℃并用硼酸三异丙酯(0.7255g, 0.0038mol)处理。然后缓慢升温至0℃,用饱和氯化铵猝灭,真空除去溶剂。向残留物中加入氢氧化钠水溶液(10mL, 2N溶液),然后加入水(30mL),并用DCM萃取。水溶液用稀硫酸(2N溶液)酸化,过滤,真空干燥残留物,得到7-三氟甲基苯并[b]噻吩-2-硼酸。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 7.55(1H, t, J = 7.45Hz), 7.75(1H, d, J = 7.07Hz), 8.02(1H, s) 和 8.17(1H, d, J = 7.83Hz)。

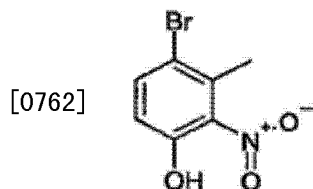
[0758] N-甲基吲哚-6-硼酸



[0760] 将吲哚-6-硼酸(0.100g, 0.615mmol)、氯化钠(0.07g, 20mmol)和

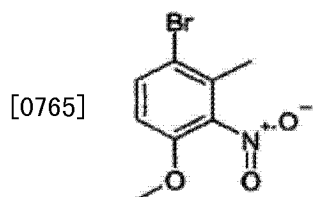
THF (5mL, 60mmol) 的混合物于室温下搅拌 20min, 然后加入碘甲烷 (100 μ L, 20mmol), 室温搅拌 3 小时。反应用饱和 NH_4Cl 溶液猝灭, 用食盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥, 然后真空除去溶剂。粗产物用色谱法在硅胶上用 1:9 的 EtOAc/ 己烷和 1% 的 MeOH 洗脱纯化得到所需产物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.99(s, 3H), 6.58(m, 1H), 7.23(m, 1H), 7.81(m, 1H), 8.08(m, 1H) 和 8.34(m, 1H)。MS(ES⁺):m/z 176.15[MH⁺]。

[0761] 4-溴-3-甲基-2-硝基苯酚



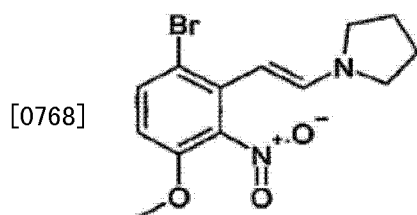
[0763] 向 3-甲基-2-硝基苯酚 (2.0g, 13.06mmol)/ 乙酸 (40mL) 的溶液中加入溴 (0.70mL, 13.71mmol), 混合物于室温下搅拌 5h。将反应混合物倒入冰水中, 过滤所形成的黄色沉淀物, 用水洗涤并真空干燥, 得到 4-溴-3-甲基-2-硝基苯酚。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ =2.61(s, 3H), 2.62(s, 5H), 6.92(d, J=8.84Hz, 1H), 7.66(d, J=9.09Hz, 1H) 和 9.28(s, 1H); MS(ES⁺):m/z215.00[M-17]。

[0764] 1-溴-4-甲氧基-2-甲基-3-硝基苯



[0766] 向 4-溴-3-甲基-2-硝基苯酚 (2.200g, 9.48mmol)/ 丙酮 (35mL) 的溶液中加入碳酸钾 (3.276g, 23.70mmol) 和碘甲烷 (1.47mL, 23.70mmol), 混合物加热回流 4h。冷却至室温, 过滤, 滤液减压蒸发得到粗产物。粗产物通过柱色谱在硅胶上用 EtOAc/ 己烷洗脱纯化得到呈浅黄色固体的纯的 1-溴-4-甲氧基-2-甲基-3-硝基苯。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ =2.33(s, 2H), 3.87(s, 3H), 6.78(d, J=8.84Hz, 1H) 和 7.58(d, J=8.84Hz, 1H); MS(ES⁺):m/z 247.26[MH⁺]。

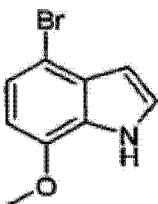
[0767] 1-[(E)-2-(6-溴-3-甲氧基-2-硝基苯基)乙烯基]吡咯烷



[0769] 向 1-溴-4-甲氧基-2-甲基-3-硝基苯 (1.400g, 5.68mmol) 和 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺 (0.884mL, 6.657mmol) 的 DMF(10.0mL) 溶液中加入吡咯烷 (0.555mL, 6.656mmol), 混合物于 110 $^{\circ}\text{C}$ 下加热 4h。除去 DMF, 残留物用 DCM: 甲醇 (1:6) 混合物重结晶, 得到 1-[(E)-2-(6-溴-3-甲氧基-2-硝基苯基)乙烯基]吡咯烷。

[0770] 4-溴-7-甲氧基-1H-吡啶

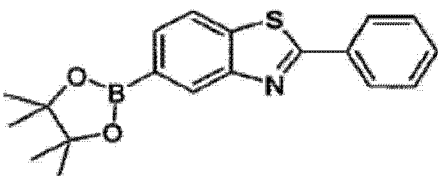
[0771]



[0772] 向 1-[(E)-2-(6-溴-3-甲氧基-2-硝基苯基)乙烯基]吡咯烷 (1.3g, 3.97mmol) / (THF(6mL)+ 甲醇 (6mL)) 的溶液中加入 Raney Ni (~500mg), 然后加入联氨 (0.19mL) (注意: 此为放热反应同时生成大量气体)。30min 和 1h 后再两次加入联氨 (0.19mL)。45℃ 下搅拌 2h, 通过硅藻土垫过滤。滤液真空浓缩, 残留物用色谱法在硅胶上用 EtOAc/ 己烷洗脱纯化得到纯的 4-溴-7-甲氧基-1H-吡啶。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ = 3.94(s, 3H), 6.52(d, J=8.08Hz, 1H), 6.56(dd, J=3.16, 2.40Hz, 1H), 7.17(d, J=8.08Hz, 1H), 7.22(t, J = 2.78Hz, 1H) 和 8.47(b r. s., 1H); MS(ES⁺): m/z 226.12[MH⁺].

[0773] 2-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑

[0774]



[0775] 搅拌下将 5-溴-2-苯基苯并噻唑 (0.500g, 0.00172mol)、双戊酰二硼 (0.508g, 0.00200mol)、1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-基盐酸盐 (0.044g, 0.10mmol)、Pd(OAc)₂ (0.019g, 0.086mmol) 和 AcOK (0.423g, 0.00431mol) / 无水 THF (9.78mL, 0.121mol) 的溶液于 72℃ 和氩气下加热 29h。混合物通过无水硫酸钠、硅胶和硅藻土的多层垫过滤, 滤液真空浓缩, 固体物在己烷中多次磨碎, 得到标题化合物。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm=1.39(s, 12H), 7.49-7.56(m, 3H), 7.83(dd, J=8.08, 1.01Hz, 1H), 7.92(d, J=7.33Hz, 1H), 8.12-8.18(m, 2H) 和 8.60(s, 1H); MS(ES⁺): m/z 337.91[MH⁺].

[0776] 4-(甲氧羰基)-4-甲基环己烷羧酸

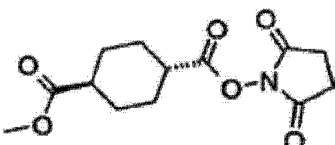
[0777]



[0778] -78℃ 和氮气下向 2M 的丁基锂溶液 (4.18mL, 8.4mmol) 中逐滴加入 N,N-二异丙胺 (1.18mL, 8.35mmol)。在此温度下 15min 后将温度升至 0℃ 并保持 15min, 然后再冷至 -78℃, 用 4-(甲氧羰基)环己烷羧酸 (0.62g, 3.34mmol) / THF (8mL) 的溶液处理。30min 后逐滴加入碘甲烷 (0.31mL, 5mmol), 让混合物在 2 小时内升至室温。冷却至 0℃, 然后用 2N HCl (10mL) 猝灭, 用 EtOAc (2x10mL) 萃取, 用食盐水 (3x15mL) 洗涤并用无水硫酸镁干燥。合并有机萃取物并浓缩得到黄色固体。用粗产物进行的 NMR(CDCl₃) 表明其为所需产物。

[0779] 反式-4-[(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧]羰基}环己烷羧化物

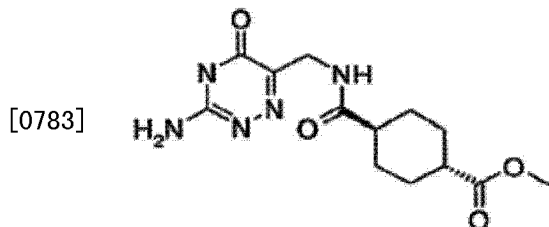
[0780]



[0781] 向 N-羟基琥珀酰亚胺 (6.18g, 0.0537mol) 和反式-4-(甲氧羰基)环己烷羧酸 (10.00g, 0.0537mol) / THF (100.00mL) 的溶液中加入 (N,N'-二环己基碳化二亚胺)

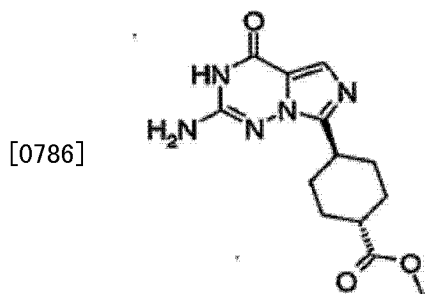
(11.08g, 0.0537mol)/THF(16mL)。室温下搅拌 16h, 然后于 45℃ 下搅拌 1h。用烧结漏斗趁热过滤反应混合物。滤饼再用 3 份 THF 洗涤, 滤液经真空浓缩, 在 *i*-PrOH(300mL) 中结晶并用烧结漏斗过滤, 得到 11.8g(产率 78%) 呈白色晶体的标题化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.45-1.69(m, 4H), 2.07-2.16(m, 2H), 2.18-2.28(m, 2H), 2.29-2.39(m, 1H), 2.59-2.71(m, 1H) 2.84(br. s., 4H) 和 3.68(s, 3H); MS(ES⁺): m/z 284.09[MH⁺]。

[0782] 反式-4-[(3-氨基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)甲基]氨基甲酰基}环己烷羧化物



[0784] 将 3-氨基-6-(氨基甲基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮 [J. Heterocyclic Chem., (1984), 21(3), 697] (2.00g, 0.0113mol)/H₂O(60.0mL, 3.33mol) 的溶液冷至 0℃, 逐滴加入 1.00M 的 NaHCO₃/H₂O(22.5mL) 并使温度升至室温。向该混合物中加入反式-4-[(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)氧]羰基}环己烷羧化物 (3.8g, 0.012mol)/(1:1 的 THF/MeCN(40mL))。30min 后沉淀物开始形成。室温下再搅拌 16h, 通过烧结漏斗过滤, 用 H₂O(2x)、二乙醚 (2x) 洗涤, 真空干燥, 得到呈灰白色固体的标题化合物 2.92g(产率 84%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.24-1.55(m, 4H), 1.83(s, 2H), 1.98(d, J = 10.61Hz, 2H), 2.27(s, 2H), 3.64(s, 3H), 4.10(d, J = 5.81Hz, 2H), 6.81(b r. s., 2H), 7.91(t, J = 5.56Hz, 1H) and 11.98(br. s., 1H); MS(ES⁺): m/z 310.05[MH⁺]。

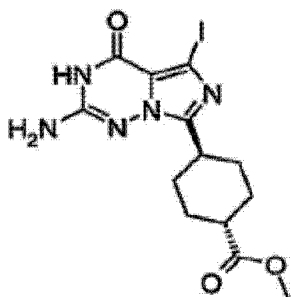
[0785] 反式-4-(2-氨基-4-氧代-3,4-二氢咪唑 [5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己烷羧化物



[0787] 向反式-4-[(3-氨基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)甲基]氨基甲酰基}环己烷羧化物 (2.00g, 0.00646mol)/1,2-二氯乙烷 (130mL) 的溶液中加入 POCl₃(4.2mL, 0.045mol), 加热回流 3h。真空浓缩反应混合物, 然后在 EtOAc 和饱和 NaHCO₃ 间分配并分离。水相用 EtOAc(3x) 再萃取, 合并有机部分, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到 1.43g(产率 76%) 呈灰白色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.43(q, J = 11.79Hz, 2H), 1.61(q, J = 12.55Hz, 2H), 1.85-2.11(m, 4H), 2.38(t, J = 11.87Hz, 1H), 2.98(t, J = 11.75Hz, 1H), 3.61(s, 3H), 6.17(b r. s., 2H), 7.49(s, 1H) 和 10.90(b r. s., 1H); MS(ES⁺): m/z 292.25[MH⁺]。

[0788] 反式-4-(2-氨基-5-碘-4-氧代-3,4-二氢咪唑 [5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己烷羧化物

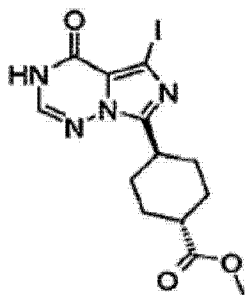
[0789]



[0790] 将反式-4-(2-氨基-4-碘代-3,4-二氢咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己烷羧化物(0.200g, 0.000686mol)和N-碘琥珀酰亚胺(0.278g, 0.00124mol)的无水DMF(4.0mL)溶液于室温下搅拌48h。真空浓缩反应混合物,然后在H₂O和EtOAc间分配。水相用EtOAc(3x)再萃取,合并有机部分,用H₂O(2x)、Na₂S₂O₃(2x)和食盐水(1x)洗涤。水相用CHCl₃再萃取,与EtOAc部分合并,用Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩,得到229mg(产率79.9%)呈淡橙色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34-1.65(m, 4H), 1.88-2.06(m, 4H), 2.33-2.45(m, 1H), 2.91-3.01(m, 1H), 3.61(s, 3H), 6.17(s, 2H)和10.82(b r. s., 1H); MS(ES⁺): m/z 417.82[MH⁺].

[0791] 反式-4-(5-碘-4-碘代-3,4-二氢咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己烷羧化物

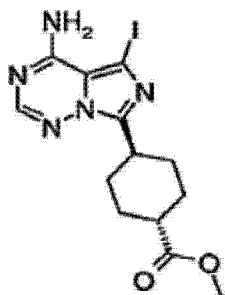
[0792]



[0793] 向反式-4-(2-氨基-5-碘-4-碘代-3,4-二氢咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己烷羧化物(0.880g, 0.00211mol)/(无水THF(74mL)+DMF(13.2mL))的溶液中加入亚硝酸叔丁酯(1.2mL, 0.010mol),室温下搅拌2h。真空浓缩反应混合物,用色谱法在硅胶上[用5%的MeOH/CHCl₃洗脱]纯化得到570mg(产率67%)呈浅橙色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.40-1.54(m, 2H), 1.56-1.69(m, 2H), 1.92-2.06(m, 4H), 2.36-2.46(m, 1H), 3.02-3.14(m, 1H), 3.61(s, 3H), 7.89(d, J = 3.28Hz, 1H)和11.79(b r. s., 1H); MS(ES⁺): m/z 402.86[MH⁺].

[0794] 反式-4-(4-氨基-5-碘咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己烷羧化物

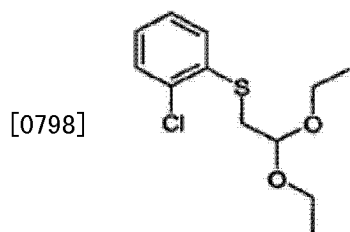
[0795]



[0796] 向1H-1,2,4-三唑(0.881g, 0.0128mol)/吡啶(3.00mL)的溶液中加入POCl₃(0.396mL, 0.00425mol),室温下搅拌15min。向该混合物中逐滴加入反

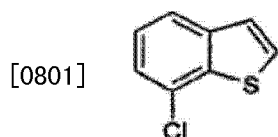
式-4-(5-碘-4-氧代-3,4-二氢咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己烷羧化物(0.570g, 0.00142mol)/吡啶(6.00mL), 室温下再搅拌2.45h。反应用过量的0℃的2MNH₃/i-PrOH(40.00mL)猝灭, 室温下再搅拌3h。真空浓缩反应混合物, 在EtOAc和饱和NaHCO₃间分配并分离。水相用EtOAc(3x)洗涤, 合并有机部分, 用食盐水(1x)洗涤。水相用CHCl₃(3x)再萃取, 将有机相加到EtOAc部分中。合并有机部分, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 真空浓缩。所得粗棕/红色固体用色谱法在硅胶上[用5%的MeOH/CHCl₃洗脱]纯化得到438mg(产率76%)呈淡黄色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.39-1.54(m, 2H), 1.55-1.71(m, 2H), 1.92-2.07(m, 4H), 2.35-2.46(m, 1H), 3.06-3.19(m, 1H), 3.61(s, 3H), 6.77(b r. s., 1H) 7.86(s, 1H) 和 8.44(br. s., 1H); MS(ES⁺): m/z 401.85[MH⁺]

[0797] 1-氯-2-[(2,2-二乙氧基乙基)硫]苯



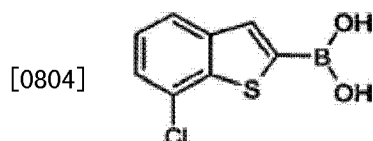
[0799] 向2-氯苯硫酚(5.0g, 34.5mmol)/丙酮(35mL)的溶液中加入2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(7.15g, 36.3mmol), 然后加入碳酸钾(9.55g, 69.1mmol)。混合物加热回流3h, 然后冷却至室温, 过滤, 滤液减压蒸发得到粗产物。该物质用色谱法在硅胶上用乙酸乙酯/己烷(0→2%)洗脱纯化得到纯的1-氯-2-(2,2-二乙氧基乙基硫烷基)苯(7.3, 80%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ = 1.20(t, J = 7.07Hz, 6H), 3.15(d, J = 5.56Hz, 2H), 3.51-3.61(m, 2H), 3.63-3.74(m, 2H), 4.69(t, J = 5.56Hz, 1H), 7.12(td, J = 7.58, 1.52Hz, 1H), 7.20(td, J = 7.58, 1.52Hz, 1H), 7.36(dd, J = 7.83, 1.52Hz, 1H), 7.39(dd, J = 8.08, 1.52Hz, 1H); MS(ES⁺): m/z 187.17[M-74]。

[0800] 7-氯苯并[b]噻吩



[0802] 向1-氯-2-(2,2-二乙氧基乙基硫烷基)苯(3.95g, 15.14mmol)/甲苯(40mL)的溶液中加入多磷酸(15g, 137.5mmol)。混合物加热回流4h, 然后倒入冰水中, 搅拌30min, 用甲苯萃取。合并甲苯萃取物, 用碳酸氢钠水溶液、然后用食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸发, 得到粗产物。该物质用色谱法在硅胶上用己烷洗脱纯化得到纯的7-氯苯并[b]噻吩(1.72g, 67.5%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ = 7.13-7.30(m, 3H), 7.38(d, J = 5.31Hz, 1H), 7.62(dd, J = 7.33, 1.52Hz, 1H); MS(ES⁺): m/z 169.06[MH⁺]

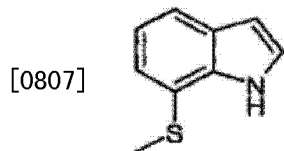
[0803] 7-氯苯并[b]噻吩-2-硼酸



[0805] 向-78℃的7-氯苯并[b]噻吩(1.0g, 5.92mmol)/THF(25mL)溶液中加入丁基锂(7.41mL, 11.8mmol, 1.6M溶液)。升温至-30℃, 然后再冷至-78℃, 加入硼酸三异丙酯

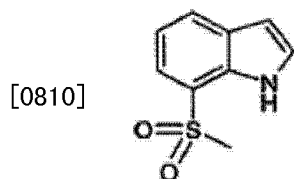
(2.23g, 11.8mmol)。将混合物升温至 0℃, 加入饱和氯化铵, 分离出有机相并真空浓缩。向残留物中加入氢氧化钠水溶液 (10mL, 2N 溶液), 然后加入水 (30mL), 混合物用 DCM 洗涤。水相用 2N 的硫酸酸化, 过滤分离所得沉淀物, 真空干燥, 得到呈白色固体的 7-氯苯并 [b] 噻吩 -2-硼酸 (1.21g, 96%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.41 (t, J=7.70Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.70Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.70Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.63 (s, 2H); MS (ES⁺): m/z 211.86 [M⁺]。

[0806] 7-(甲硫基)-1H-吲哚



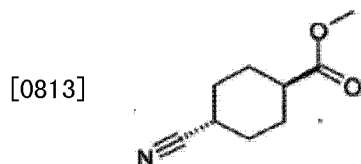
[0808] 向 -78℃ 的 7-溴-1H-吲哚 (3.0g, 15.3mmol)/THF (60mL) 溶液中加入 ^tBuLi (1.7M, 33.8mL, 57.4mmol), 并将混合物升温至 0℃。再将混合物冷至 -78℃, 加入二甲基二硫醚 (2.0mL, 22.9mmol), 升温至 0℃。反应用饱和氯化铵猝灭并用乙酸乙酯萃取。有机层用食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸发得到粗产物。该物质用色谱法在硅胶上用乙酸乙酯/己烷 (0 → 2%) 洗脱纯化得到纯的 7-(甲硫基)-1H-吲哚 (1.4g, 55%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 2.50 (s, 3H), 6.58 (dd, J=3.03, 2.02Hz, 1H), 7.09 (t, J=7.58Hz, 1H), 7.18-7.31 (m, 2H), 7.56 (d, J=7.83Hz, 1H), 8.45 (br. s., 1H); MS (ES⁺): m/z 164.15 [MH⁺]。

[0809] 7-(甲磺酰)-1H-吲哚



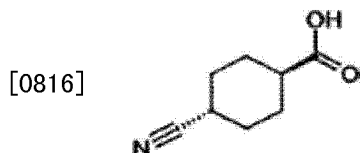
[0811] 向 -40℃ 的 7-(甲硫基)-1H-吲哚 (1.1g, 6.7mmol)/DCM (25mL) 溶液中加入间氯过氧苯甲酸 (3.02g, 13.4mmol), 混合物于 -40℃ 搅拌 30min。反应混合物然后用饱和碳酸氢钠猝灭并用 DCM 萃取。DCM 萃取物用水、食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸发得到粗产物。该物质用色谱法在硅胶上用己烷 (0 → 10%) 洗脱纯化得到纯的 7-(甲磺酰)-1H-吲哚 (987mg, 75%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 3.12 (s, 1H), 6.66 (d, J = 2.53Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.71Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.77Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.07Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.83Hz, 1H), 9.68 (br. s., 1H); MS (ES⁺): m/z 196.08 [MH⁺]。

[0812] 反式-4-氰基环己烷羧化物



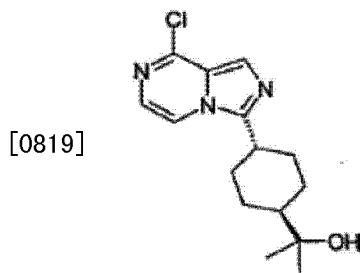
[0814] 向冷至 0℃ 的反式-4-(甲氧羰基)环己烷羧酸 (2.00g, 0.0107mol)/DCM 溶液中加入氯磺酰异氰酸酯 (1.0mL, 0.012mol)。所得溶液加热回流 15 分钟, 然后冷至 0℃, 逐滴加入 DMF。混合物于室温下搅拌过夜, 然后倒入冰水中, 分离有机相, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。真空除去溶剂, 将粗物质溶解在乙酸乙酯中, 用 1N 的 NaOH 水溶液 (10mL) 洗涤, 真空除去乙酸乙酯。所得粗产物直接用于下一步骤中而不再纯化。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.36-1.70 (4H, m), 2.01-2.18 (4H, m), 2.24-2.54 (2H, m) 和 3.68 (3H, s)。

[0815] 反式-4-氰基环己烷羧酸



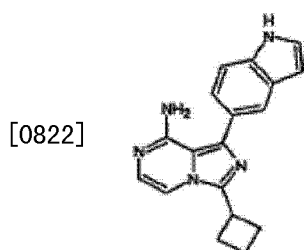
[0817] 向反式-4-氰基环己烷羧化物 (996mg, 5.96mmol)/THF (37mL) 的溶液中加入 0.5M 的氢氧化锂/水 (20mL) 溶液。混合物搅拌过夜, 然后真空除去 THF, 并将残留的水溶液酸化至 pH 4。所得混合物用醚 (2x30mL)、EtOAc (2x30mL) 和 CHCl₃ (2x30mL) 萃取, 合并萃取物, 用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。该物质直接用于下一步骤中而不再进行任何纯化。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.43-1.73 (4H, m), 2.05-2.22 (4H, m) 和 2.36-2.59 (2H, m)。

[0818] 2-[反式-4-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]-2-丙醇



[0820] 将反式-4-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己烷羧化物 (4.0g, 0.014mol)/(甲苯 (300mL)+THF (70mL)) 的溶液冷至 0°C, 用 3.0M 的甲基溴化镁/醚 (14mL) 溶液处理, 同时保持温度为 0°C。混合物于室温下搅拌 1.5 小时, 然后冷至 0°C, 另加入 3 当量 3.0M 的甲基溴化镁/醚。混合物于室温下搅拌 15 分钟, 然后冷至 0°C, 用 1:1 的 NH₄Cl 盐:H₂O (共 50mL) 猝灭。分离有机层, 水层用 EtOAc (3x30mL) 萃取。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到粗产物, 用色谱法在硅胶上用 EtOAc 洗脱纯化得到所需 2-[反式-4-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]-2-丙醇。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.14-1.39 (m, 8H), 1.41-1.60 (m, 1H), 1.77-1.98 (m, 2H), 2.01-2.20 (m, 4H), 2.78-3.06 (m, 1H), 7.35 (d, J=5.05Hz, 1H), 7.64 (d, J=5.05Hz, 1H) 和 7.83 (s, 1H)。

[0821] 实施例 1

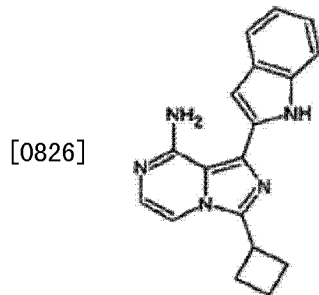


[0823] 3-环丁基-1-(1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0824] 将 8-氨基-3-环丁基-1-碘咪唑[3,4-a]吡嗪 (30mg, 0.096mmol)、碳酸铯 (38mg, 0.117mmol) 和 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-咪唑 (26mg, 0.107mmol) 的干燥混合物用氩气吹扫 3 次, 然后加入四(三苯基膦)钯 (0) (6mg, 0.005mmol)。混合物再吹扫两次, 然后用 DME:水 (5:1, 2mL) 的脱气混合物处理。所得溶液再经两次脱气, 然后于 80°C 加热过夜。真空浓缩所得反应混合物, 将残留物溶解在 1:1 的 MeCN:MeOH (1.5mL) 中, 用质量法制备型 HPLC 纯化, 得到 3-环丁基-1-(1H-咪唑-5-基)

咪唑并 [1,5-a] 吡嗪 -8- 胺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.82-1.92(1H, m) 1.95-2.08(1H, m) 2.32-2.41(4H, m) 3.82-3.93(1H, m) 5.91(2H, br. s.) 6.45(1H, d, 7=3.03Hz) 6.90(1H, d, J = 5.05Hz) 7.26(1H, dd, J = 8.34, 1.52Hz) 7.34(1H, d, J = 5.05Hz) 7.35-7.39(1H, m) 7.45(1H, d, J = 8.34Hz) 7.64-7.68(1H, m) 11.20(1H, br. s.); MS(ES⁺): m/z 304.15[MH⁺]. HPLC: t_R 6.18min(XTerraC185uM, 4.6x 15mm, A:MeCN&B:10mmol NH₄OAc in 0.05% HOAc/aq., method Polar15)。

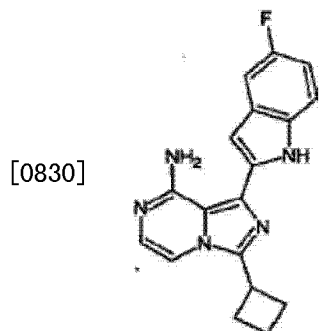
[0825] 实施例 2



[0827] 3-环丁基-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0828] 用 1-(叔丁氧羰基)-1H-咪唑-2-硼酸代替 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-咪唑按上面实施例 1 所述制备。所用反应条件实现了 N-(叔丁氧氨基甲酰基)官能团的显著断裂。MS(ES⁺): m/z 304.10[MH⁺].

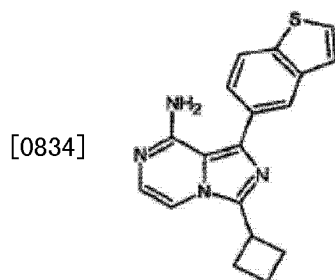
[0829] 实施例 3



[0831] 3-环丁基-1-(5-氟-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0832] 用 1-(叔丁氧羰基)-5-氟-1H-咪唑-2-硼酸代替 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-咪唑按上面实施例 1 所述制备。所用反应条件实现了 N-(叔丁氧氨基甲酰基)官能团的显著断裂。MS(ES⁺): m/z 322.06[MH⁺].

[0833] 实施例 4

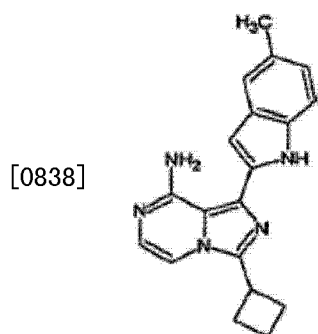


[0835] 1-(1-(苯并噻吩-5-基)-3-环丁基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0836] 用 2-(1-(苯并噻吩-5-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷代替 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-咪唑按上面实施例 1 所述制备。

MS(ES⁺):m/z 321.10[MH⁺].

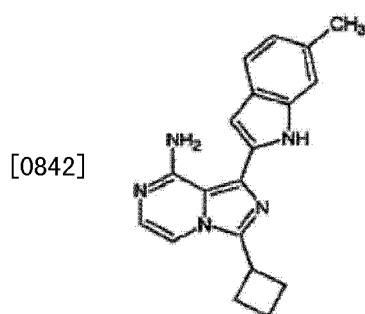
[0837] 实施例 5



[0839] 3-环丁基-1-(5-甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0840] 用 1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-咪唑-2-硼酸代替 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-咪唑按上面实施例 1 所述制备。MS(ES⁺):m/z 318.05[MH⁺].

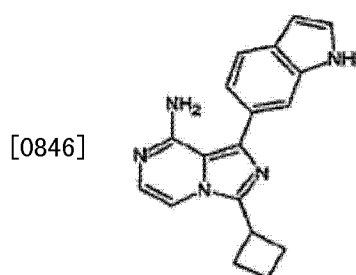
[0841] 实施例 6



[0843] 3-环丁基-1-(6-甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0844] 用 1-(叔丁氧羰基)-6-甲基-1H-咪唑-2-硼酸代替 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-咪唑按上面实施例 1 所述制备。MS(ES⁺):m/z 318.05[MH⁺].

[0845] 实施例 7



[0847] 3-环丁基-1-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

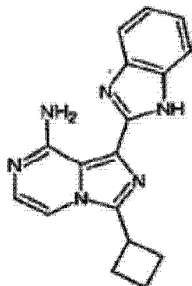
[0848] 将 6-溴-1H-咪唑 (2g, 10.00mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-1,3,2-二氧杂戊硼烷 (2.00g, 7.87mmol) 和乙酸钾 (3.0g, 31.00mmol) 的混合物脱气三次,用 (1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨 (0.20g, 0.28mmol) 处理,再脱气两次。加入 1,2-二甲氧基乙烷 (28mL),混合物于 75℃ 加热过夜。冷却反应混合物,然后用水稀释,用 EtOAc 萃取,萃取物用水和食盐水洗涤,然后用硫酸镁干燥并真空浓缩,得到棕/黑色半固体。该半固体在醚中磨碎得到棕色粉末,经 LCMS 鉴定,其为所需的咪

咪-6-硼酸频哪醇酯。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.37(s, 12H), 6.54-6.58(m, 1H), 7.26-7.28(m, 1H), 7.55(dd, J = 7.83, 1.01Hz, 1H), 7.62-7.68(m, 1H), 7.90(s, 1H), 8.19(br. s., 1H); MS(ES+): m/z 244.25[MH⁺]; HPLC: t_R=3.52min(OpenLynx, polar_5min)。

[0849] 用该物质代替 5-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1-咪唑在实施例 1 中所述条件下制备得到 3-环丁基-1-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1, 5-a]吡嗪-8-胺。MS(ES+): m/z 304.15[MH⁺]。

[0850] 实施例 8

[0851]



[0852] 1-(1H-苯并咪唑-2-基)-3-环丁基咪唑并[1, 5-a]吡嗪-8-胺

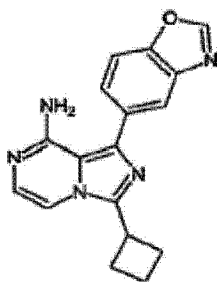
[0853] 将 3-环丁基-1-碘咪唑并[1, 5-a]吡嗪-8-胺(500mg, 2mmol) 和四(三苯基膦)钯(0)(100mg, 0.1mmol) 脱气三次, 然后用甲醇(20mL) 和 N,N-二异丙基乙胺(0.7mL, 4.0mmol) 处理, 混合物于 70℃ 和一氧化碳气氛下加热, 间歇地用一氧化碳在反应混合物表面下方鼓泡。在一氧化碳鼓泡下加热 3 天(第 2 天后加入一些新鲜催化剂)后, TLC(10% 的 MeOH/DCM) 表明反应已完全。反应混合物用水稀释, 用 DCM 萃取, 萃取物用水和食盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到橙色固体, 在乙腈中重结晶得到 8-氨基-3-环丁基咪唑并[1, 5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.97-2.06(m, 1H), 2.10-2.26(m, 1H), 2.43-2.54(m, 2H), 2.53-2.68(m, 2H), 3.78(dd, J = 9.09, 8.08Hz, 1H), 4.01(s, 3H), 7.08(d, J = 4.80Hz, 1H), 7.22(d, J = 4.80Hz, 1H), 7.38(br. s., 1H), 7.69(br. s., 1H)。

[0854] 将 1, 2-苯二胺(60mg, 0.6mmol)/ 甲苯(2.0mL) 的悬浮液用 2M 的三甲基铝/ 甲苯(0.5mL) 溶液处理, 形成粉色溶液。5min 后用 8-氨基-3-环丁基咪唑并[1, 5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯固体(30mg, 0.1mmol) 处理该溶液, 混合物于 120℃ 加热 30min, 然后室温搅拌过夜。将混合物在 2M 的 NaOH(10mL) 和 EtOAc(10mL) 间分配并搅拌 15min。分离有机层, 水层用 EtOAc(3x10mL) 进一步萃取。合并有机层, 用食盐水洗涤, 干燥并真空浓缩, 得到纯度约为 85% 的 8-氨基-N-(2-氨基苯基)-3-环丁基咪唑并[1, 5-a]吡嗪-1-甲酰胺, 其不经纯化直接使用。

[0855] 将 8-氨基-N-(2-氨基苯基)-3-环丁基咪唑并[1, 5-a]吡嗪-1-甲酰胺(40.0mg, 0.124mmol)/ 乙酸(1.2mL) 的溶液于 120℃ 下微波(300W) 加热 10min。所得溶液用质量法制备型 HPLC 纯化得到 1-(1H-苯并咪唑-2-基)-3-环丁基咪唑并[1, 5-a]吡嗪-8-胺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.92-2.05(m, 1H) 2.07-2.21(m, 1H) 2.53-2.59(m, 4H) 3.91-4.06(m, 1H) 7.08(d, J=4.80Hz, 1H) 7.16-7.26(m, 2H) 7.38(d, J=4.80Hz, 1H) 7.44(br. s., 1H) 7.55(d, J=8.08Hz, 1H) 7.62(d, J=6.82Hz, 1H) 10.49(br. s., 1H) 12.76(s, 1H); MS(ES+): m/z 305.15[MH⁺]。

[0856] 实施例 9

[0857]



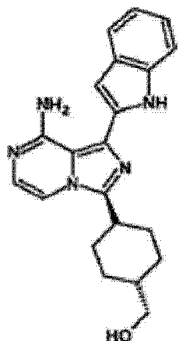
[0858] 1-(1,3-苯并恶唑-5-基)-3-环丁基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0859] 将 5-氯苯并恶唑 (0.129g, 0.84mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-1,3,2-二氧杂戊硼烷 (0.4956g, 1.95mmol)、乙酸钾 (0.41g, 4.2mmol)、1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-基盐酸盐 (43mg, 0.10mmol) 和乙酸钼 (11mg, 0.05mmol) 的混合物脱气,用四氢呋喃 (10mL) 处理,所得混合物于 80°C 加热过夜。混合物用水 (100mL) 稀释,酸化至 pH 6,用 EtOAc (3x40mL) 萃取。萃取物用水洗涤,干燥并真空浓缩。所得残留物用色谱法在硅胶上用 DCM 到 10% 的 MeCN/DCM 洗脱纯化,得到 1,3-苯并恶唑-5-硼酸频哪醇酯。¹HNMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.37-1.39(m, 12H) 7.59(d, J = 8.34Hz, 1H) 7.86(dd, J = 8.08, 1.01Hz, 1H) 8.10(s, 1H) 8.26(s, 1H); MS(ES⁺): m/z 246.23[MH⁺]

[0860] 用该物质代替 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吡啶在实施例 1 中所述条件下制备得到 1-(1,3-苯并恶唑-5-基)-3-环丁基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺。MS(ES⁺): m/z 306.16[MH⁺]

[0861] 实施例 10

[0862]

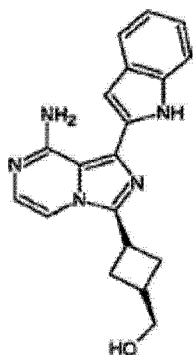


[0863] {反式-4-[8-氨基-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]环己基} 甲醇

[0864] 用反式-4-(8-氨基-1-咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲醇代替 8-氨基-3-环丁基-1-咪唑并[3,4-a]吡嗪按实施例 2 中所述程序制备。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.12-1.23(m,), 1.38-1.54(m, 1H); 1.58-1.78(m, 2H); 1.82-1.92(m, 2H); 1.96-2.06(m, 2H); 3.03-3.16(m, 1H); 3.29(t, J=5.6Hz, 2H); 4.46(t, J=5.3Hz, 1H); 6.45(brs, 2H); 6.63(d, J=1.38Hz, 1H); 7.02(t, J=7.50Hz, 1H); 7.06(d, J=4.99Hz, 1H); 7.12(t, J=7.52, 1H), 7.46(d, J=8.02Hz, 1H), 7.58(d, J=7.83Hz, 1H), 7.66(d, J=5.06Hz, 1H), 11.43(s, 1H); MS(ES⁺): m/z 362.07(100)[MH⁺], HPLC: t_R=1.97min(MicromassZQ, polar_5min)。

[0865] 实施例 11

[0866]

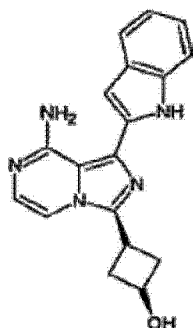


[0867] {顺式-3-[8-氨基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]环丁基} 甲醇

[0868] 用[3-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环丁基]甲醇代替8-氨基-3-环丁基-1-碘咪唑[3,4-a]吡嗪按实施例2中所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 334.10[MH⁺]。

[0869] 实施例12

[0870]

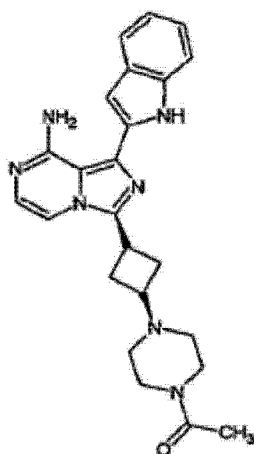


[0871] 顺式-3-[8-氨基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]环丁醇

[0872] 用3-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环丁醇代替8-氨基-3-环丁基-1-碘咪唑[3,4-a]吡嗪按实施例2中所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 320.03[MH⁺]。

[0873] 实施例13

[0874]

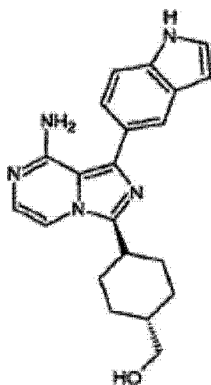


[0875] 3-[顺式-3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)环丁基]-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0876] 用1-[4-[3-(8-氨基-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环丁基]哌嗪-1-基]乙酮代替8-氨基-3-环丁基-1-碘咪唑[3,4-a]吡嗪按实施例2中所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 430.08[MH⁺]。

[0877] 实施例14

[0878]

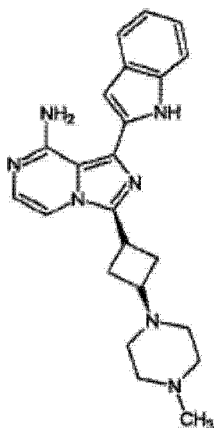


[0879] {反式-4-[8-氨基-1-(1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]环己基} 甲醇

[0880] 用反式-[4-(8-氨基-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲醇代替8-氨基-3-环丁基-1-碘咪唑[3,4-a]吡嗪按实施例1中所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 362.07[MH⁺]。

[0881] 实施例15

[0882]

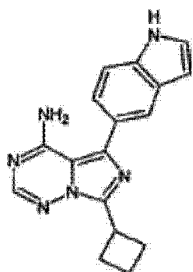


[0883] 1-(1H-吡啶-2-基)-3-[顺式-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0884] 用1-碘-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基胺代替8-氨基-3-环丁基-1-碘咪唑[3,4-a]吡嗪按实施例2中所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 402.10[MH⁺]。

[0885] 实施例16

[0886]

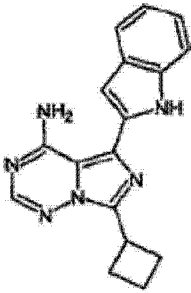


[0887] 7-环丁基-5-(1H-吡啶-5-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0888] 用7-环丁基-5-碘咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-基胺代替8-氨基-3-环丁基-1-碘咪唑[3,4-a]吡嗪按实施例1中所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 305.16[MH⁺]。

[0889] 实施例17

[0890]

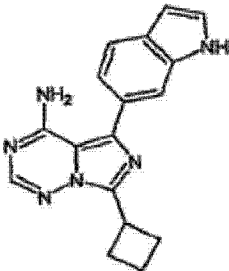


[0891] 7-环丁基-5-(1H-咪唑-2-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0892] 用7-环丁基-5-碘咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-基胺代替8-氨基-3-环丁基-1-碘咪唑[3,4-a]吡嗪按实施例2中所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 305.07[MH⁺]。

[0893] 实施例18

[0894]

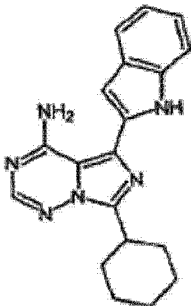


[0895] 7-环丁基-5-(1H-咪唑-6-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0896] 用7-环丁基-5-碘咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-基胺代替8-氨基-3-环丁基-1-碘咪唑[3,4-a]吡嗪按实施例7中所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 305.07[MH⁺]。

[0897] 实施例19

[0898]

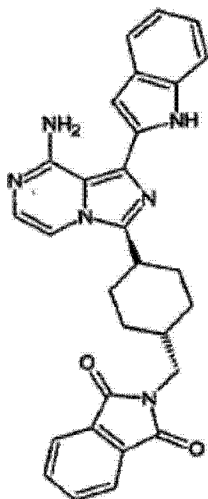


[0899] 7-环己基-5-(1H-咪唑-2-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0900] 用7-环己基-5-碘咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-基胺代替8-氨基-3-环丁基-1-碘咪唑[3,4-a]吡嗪按实施例2中所述程序制备。¹H NMR(400MHz-DMSO-d₆) δ 1.40-1.54(m, 4H), 1.72-1.82(m, 2H), 1.87-1.92(m, 2H), 2.02-2.09(m, 2H) 3.31-3.38(m, 1H) 6.26(bs, 2H) 6.73-6.74(m, 1H), 7.13-7.17(m, 1H), 7.22-7.25(m, 1H), 7.44(d, J=8.0Hz, 1H) 7.64(d, J=8.0Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 9.18(s, 1H). MS(ES⁺):m/z:333.16(100)[MH⁺]. HPLC:t_R=3.46min(OpenLynx:polar_5min)。

[0901] 实施例20

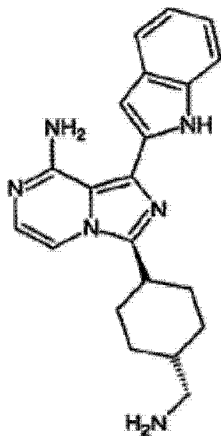
[0902]



[0903] 将 { 反式 -4-[8-氨基 -1-(1H- 咪唑 -2- 基) 咪唑并 [1,5-a] 吡嗪 -3- 基] 环己基 } 甲醇 (400mg, 0.001mol)、邻苯二甲酰亚胺 (211.7mg, 0.001439mol) 和三苯基膦树脂 (负载 2.14mmol/g; 1.03g, 0.00221mol; Argonaut) 在 THF (22mL, 0.27mol; Aldrich) 中的混合物置于氮气氛围下, 逐滴加入偶氮二甲酸二异丙酯 (290.9mg, 0.001439mol)。16h 后滤除树脂, 用氯仿 (5x20mL) 洗涤, 滤液真空浓缩, 得到橙色固体, 其用色谱法在硅胶上用氯仿 → 5% 的 MeOH/ 氯仿洗脱纯化得到标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.90-7.85 (m, 2H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.43 (dd, J=8.0, 0.8Hz, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.09 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 3.64 (d, J=6.4Hz, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 2.25-1.90 (m, 4H), 1.80 (ddd, J=13.2, 12, 4, 2, 4Hz, 2H), 1.27 (ddd, J=13.2, 12, 4, 2, 4Hz, 2H)。MS (ES⁺): m/z 491.09 [MH⁺]。

[0904] 实施例 21

[0905]

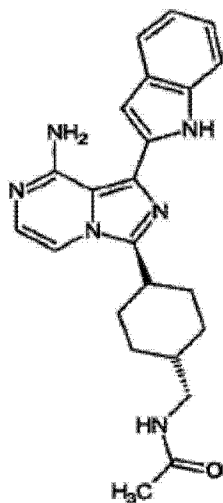


[0906] 1- { 反式 -4-[8-氨基 -1-(1H- 咪唑 -2- 基) 咪唑并 [1,5-a] 吡嗪 -3- 基] 环己基 } 甲胺

[0907] 将 { [反式 4-(8-氨基 -1-(1H- 咪唑 -2- 基) 咪唑并 [1,5-a] 吡嗪 -3- 基) 环己基] 甲基 } 氨基甲酸苄酯 (0.163g, 0.330mmol) / 浓 HCl (5mL) 的溶液于室温搅拌过夜。反应混合物用 H₂O (20mL) 稀释, 用 Et₂O (30mL) 洗涤, 然后用 1N NaOH (水溶液) 碱化, 并用 DCM (3x20mL) 萃取。合并萃取物, 用水洗涤, 然后用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩, 得到 0.085g 所需化合物。MS (ES⁺): m/z 361.30 [MH⁺]。

[0908] 实施例 22

[0909]

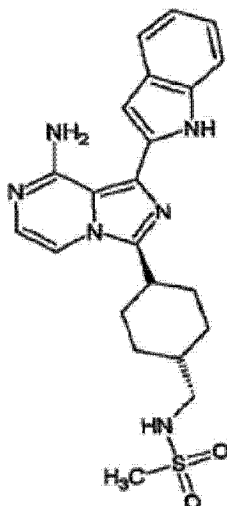


[0910] N-((反式 4-[8-氨基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]环己基)甲基)乙酰胺

[0911] 向 1-((反式-4-[8-氨基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]环己基)甲胺 (100.00mg, 0.27mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (0.0798g, 0.416mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (0.097mL, 0.55mmol)、1-羟基苯并三唑水合物 (0.0425g, 0.277mmol) 和 DMF (600 μ L) 的 DCM (5mL) 悬浮液中加入 AcOH (24 μ L)。混合物于室温和氮气氛下搅拌 3h, 然后用 DCM (20mL) 稀释, 用饱和 NaHCO_3 (水溶液) (2x25mL) 和食盐水 (2x25mL) 洗涤, 然后用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。残留物用色谱法在硅胶上用 DCM \rightarrow 2% 的 2M NH_3 / (MeOH/DCM) 洗脱纯化得到 0.02g 标题化合物。MS (ES⁺): m/z 403.31 [MH⁺]. ¹H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.12-1.31 (m, 3H), 1.79-1.86 (m, 2H), 1.94-1.97 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.04-2.09 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 3.20 (t, J=6.4Hz, 2H), 5.51 (br, 1H), 5.66 (br, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.6Hz, 1H), 9.07 (br, 1H)。

[0912] 实施例 23

[0913]

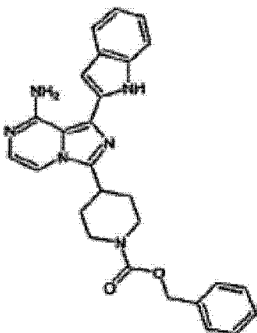


[0914] N-((4-[8-氨基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]环己基)甲基)甲烷磺胺

[0915] 向 1-((反式-4-[8-氨基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]环己基)甲胺 (20.5mg, 0.057mol) 和 PS-DIEA (负载 3.90mmol/g; 60mg, 0.2mmol) 在 DCM (1.14mL)

的混合物中加入甲烷磺酰氯 (4.40 μ L, 0.057mmol)。反应混合物室温搅拌 18h。然后真空浓缩粗反应混合物, 残留物用质量法制备型 HPLC 纯化, 得到 4mg 所需产物。MS(ES⁺): m/z 439.10(100) [MH⁺]. ¹H NMR(CD₃OD, 400MHz): δ 8.24(br s, 2H), 7.61(m, 2H), 7.46(dd, J=8.4, 0.8Hz, 1H), 7.19(ddd, J=7.2, 1.2, 1.2Hz, 1H), 7.08(ddd, J=7.2, 1.2, 1.2Hz, 1H), 6.75(d, J=0.8Hz, 1H), 3.14(m, 1H), 2.07(m, 4H), 1.85(m, 2H), 1.64(m, 1H), 1.26(m, 2H)。

[0916] 实施例 24

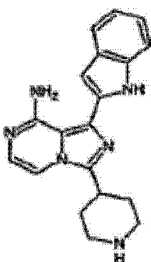


[0917]

[0918] 4-[8-氨基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]哌啶-1-甲酸苄酯

[0919] 将 4-(8-氨基-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)哌啶-1-甲酸苄酯 (1.149g, 0.002191mol)、1-(叔丁氧羰基)-1H-吲哚-2-硼酸 (0.629g, 0.00241mol)、1,2-二甲氧基乙烷 (9.3mL)、水 (1.8mL) 和碳酸铯 (1.43g, 0.00438mol) 的混合物脱气三次, 然后用四(三苯基膦)钯 (0) (200mg, 0.0002mol) 处理。混合物再次脱气, 然后于 100 $^{\circ}$ C 加热过夜。所得反应混合物用 EtOAc (30mL) 稀释, 然后用水 (2x30mL) 和食盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并真空浓缩。粗产物用色谱法在硅胶上用己烷 \rightarrow 1:1:0.05 的 EtOAc: 己烷: 2M NH₃/MeOH 洗脱纯化, 得到所需产物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 2.02-2.06(m, 4H), 3.03-3.17(m, 3H), 4.29-4.33(m, 2H), 5.16(s, 2H), 5.66(br, 2H), 6.79-6.80(m, 1H), 7.11-7.16(m, 2H), 7.20-7.25(m, 2H), 7.31-7.45(m, 5H), 7.44(m, 1H), 7.64(d, J=7.6Hz, 1H), 8.96(br, 1H)。MS(ES⁺): m/z 467.12[MH⁺]。

[0920] 实施例 25

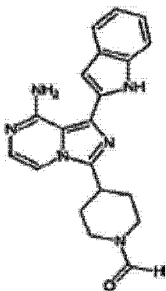


[0921]

[0922] 1-(1H-吲哚-2-基)-3-(4-氨基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)哌啶

[0923] 将 4-[8-氨基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]哌啶-1-甲酸苄酯 (3.61g, 0.00774mol)/ 浓 HCl (100mL) 的溶液于室温搅拌过夜。混合物然后用水 (200mL) 稀释, 用 Et₂O (2x30mL) 洗涤, 水层真空浓缩, 得到 2.62g 为三盐酸盐的所需产物。¹H NMR(400MHz, MeOD): δ 2.19-2.32(m, 4H), 3.26-3.30(m, 2H), 3.53-3.36(m, 2H), 3.70(m, 1H), 7.06(d, J=5.6Hz, 1H), 7.10-7.14(m, 1H), 7.23-7.26(m, 2H), 7.50-7.52(m, 1H), 7.67(m, 1H), 7.93(m, 1H)。MS(ES⁺): m/z 333.27[MH⁺]。

[0924] 实施例 26

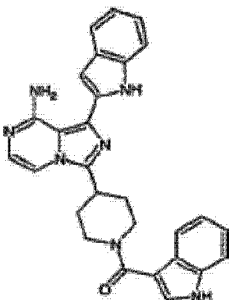


[0925]

[0926] 4-[8-氨基-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]哌啶-1-甲醛

[0927] 向 1-(1H-咪唑-2-基)-3-哌啶-4-基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺盐酸盐 (30.00mg, 0.0068mmol) 的 DCM(0.5mL, 0.008mol) 溶液中加入 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (0.0195g, 0.102mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (0.047mL)、1-羟基苯并三唑水合物 (0.0104g, 0.0679mmol) 和甲酸 (4.7mg, 0.10mmol)。反应混合物于室温搅拌过夜, 然后用 DCM 稀释, 用饱和 NaHCO₃(2x25mL) 和食盐水 (2x25) 洗涤, 然后用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。将分离得到的物质在 EtOAc 中重结晶, 得到 10.6mg 所需产物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 2.04-2.12(m, 4H), 2.99-3.00(m, 1H), 3.27-3.32(m, 2H), 3.85(m, 1H), 4.49(m, 1H) 55.70(br, 2H), 6.80(s, 1H), 7.13-7.24(m, 4H), 7.45(d, J=8.4Hz, 1H), 7.65(d, J=8.0Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 8.97(br, 1H)。MS(ES⁺):m/z 361.16[MH⁺]。

[0928] 实施例 27

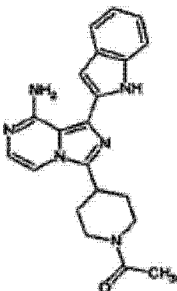


[0929]

[0930] 3-[1-(1H-咪唑-3-基羰基)哌啶-4-基]-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0931] 用咪唑-3-甲酸代替甲酸按上面实施例 26 中所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 476.18[MH⁺]。

[0932] 实施例 28



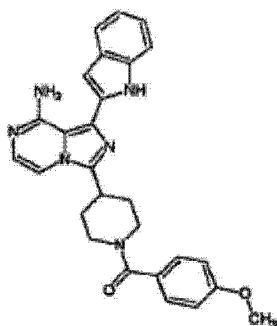
[0933]

[0934] 3-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0935] 用乙酸代替甲酸按上面实施例 26 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 375.17[MH⁺]。

[0936] 实施例 29

[0937]

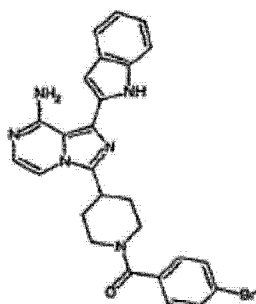


[0938] 3-[1-(4-甲氧苯甲酰)哌啶-4-基]-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0939] 用4-甲氧苯甲酸代替甲酸按上面实施例26所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 375.17[MH⁺]。

[0940] 实施例30

[0941]

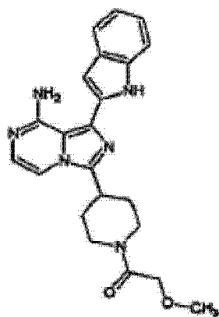


[0942] 3-[1-(4-溴苯甲酰)哌啶-4-基]-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0943] 用4-甲氧苯甲酸代替甲酸按上面实施例26所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 515.17 & 517.17[MH⁺]。

[0944] 实施例31

[0945]

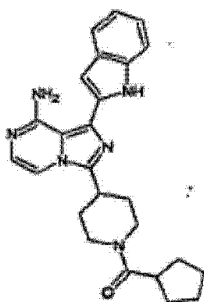


[0946] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-[1-(甲氧乙酰基)哌啶-4-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0947] 用2-甲氧乙酸代替甲酸按上面实施例26所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 405.10[MH⁺]。

[0948] 实施例32

[0949]

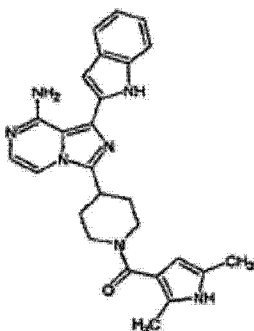


[0950] 3-[1-(环戊基羰基)哌啶-4-基]-1-(1H-吡唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0951] 用环戊烷甲酸代替甲酸按上面实施例 26 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 429.07[MH⁺]。

[0952] 实施例 33

[0953]

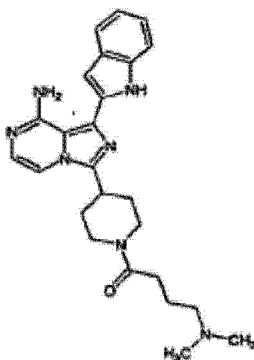


[0954] 3-{1-[(2,5-二甲基-1H-吡咯-3-基)羰基]哌啶-4-基}-1-(1H-吡唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0955] 用 2,5-二甲基吡咯甲酸代替甲酸按上面实施例 26 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 454.19[MH⁺]。

[0956] 实施例 34

[0957]

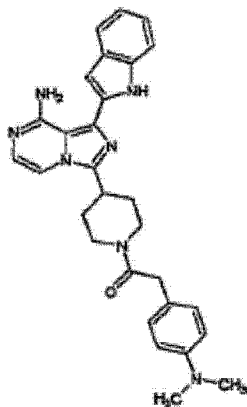


[0958] 3-{1-[4-(二甲基氨基)丁酰基]哌啶-4-基}-1-(1H-吡唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0959] 用 4-(二甲基氨基)丁酸代替甲酸按上面实施例 26 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 446.22[MH⁺]。

[0960] 实施例 35

[0961]

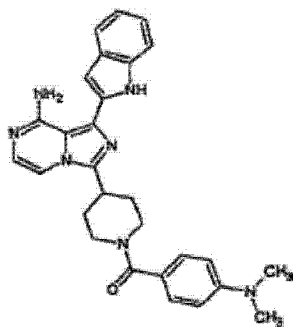


[0962] 3-{1-[4-(二甲基氨基)苯乙酰基]哌啶-4-基}-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0963] 用4-(二甲基氨基)苯乙酸代替甲酸按上面实施例26所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 480.22[MH⁺]。

[0964] 实施例36

[0965]

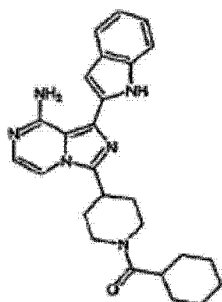


[0966] 3-{1-[4-(二甲基氨基)苯甲酰基]哌啶-4-基}-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0967] 用4-(二甲基氨基)苯甲酸代替甲酸按上面实施例26所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 480.22[MH⁺]。

[0968] 实施例37

[0969]

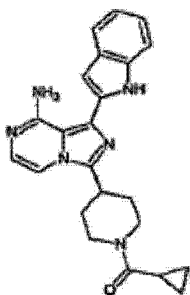


[0970] 3-[1-(环己基羰基)哌啶-4-基]-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0971] 用环己烷羧酸代替甲酸按上面实施例26所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 443.20[MH⁺]。

[0972] 实施例38

[0973]

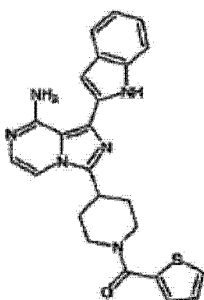


[0974] 3-[1-(环丙基羰基)哌啶-4-基]-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0975] 用环丙烷甲酸代替甲酸按上面实施例 26 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 401.19[MH⁺]。

[0976] 实施例 39

[0977]

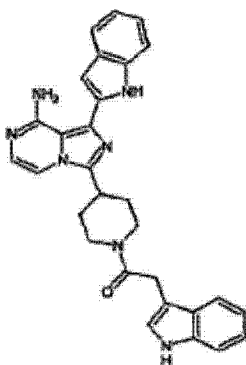


[0978] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-[1-(2-噻吩基羰基)哌啶-4-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0979] 用噻吩-2-甲酸代替甲酸按上面实施例 26 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 443.22[MH⁺]。

[0980] 实施例 40

[0981]

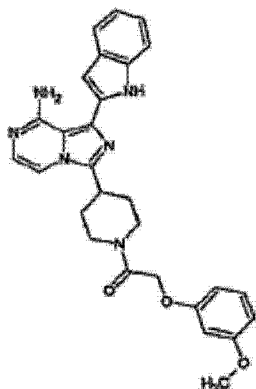


[0982] 3-[1-(1H-咪唑-3-基乙酰基)哌啶-4-基]-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0983] 用咪唑-3-乙酸代替甲酸按上面实施例 26 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 490.10[MH⁺]。

[0984] 实施例 41

[0985]

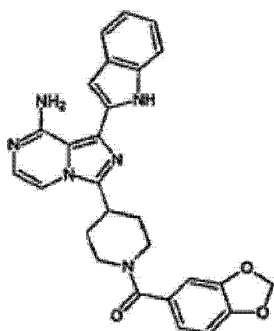


[0986] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-{1-[(3-甲氧基苯氧基)乙酰基]哌啶-4-基}咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0987] 用(3-甲氧基苯氧基)乙酸代替甲酸按上面实施例26所述程序制备。MS(ES+):m/z 497.11[MH+]

[0988] 实施例42

[0989]

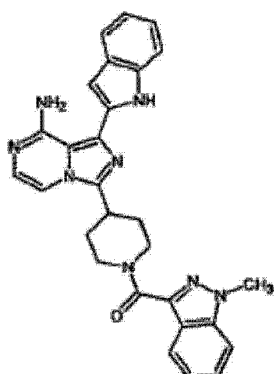


[0990] 3-[1-(1,3-苯并二恶茂-5-基羰基)哌啶-4-基]-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0991] 用1,3-苯并二恶茂-5-甲酸代替甲酸按上面实施例26所述程序制备。MS(ES+):m/z 481.05[MH+]

[0992] 实施例43

[0993]

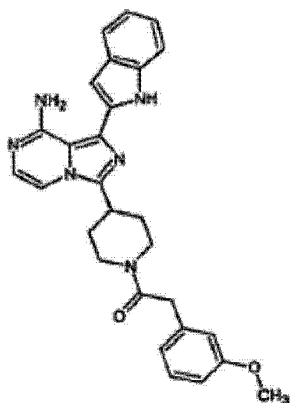


[0994] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-{1-[(1-甲基-1H-咪唑-3-基)羰基]哌啶-4-基}咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0995] 用1-甲基-1H-咪唑-3-甲酸代替甲酸按上面实施例26所述程序制备。MS(ES+):m/z 491.04[MH+]

[0996] 实施例44

[0997]

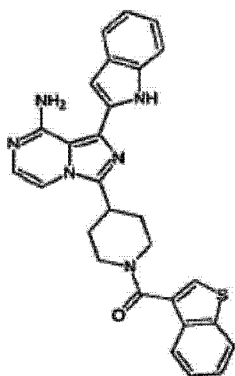


[0998] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-{1-[(3-甲氧基苯基)乙酰基]哌啶-4-基}咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0999] 用 3-甲氧基苯基乙酸代替甲酸按上面实施例 26 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 481.09[MH⁺]。

[1000] 实施例 45

[1001]

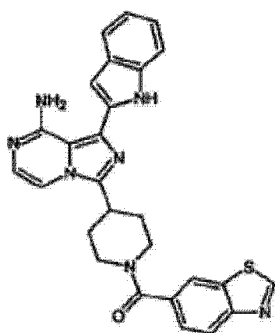


[1002] 3-[1-(1-苯并噻吩-3-基羰基)哌啶-4-基]-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1003] 用苯并噻吩-3-甲酸代替甲酸按上面实施例 26 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 493.01[MH⁺]。

[1004] 实施例 46

[1005]

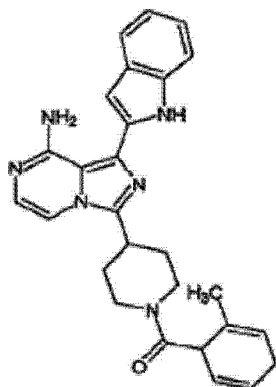


[1006] 3-[1-(1,3-苯并噻唑-6-基羰基)哌啶-4-基]-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1007] 用苯并噻唑-6-甲酸代替甲酸按上面实施例 26 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 494.01[MH⁺]。

[1008] 实施例 47

[1009]

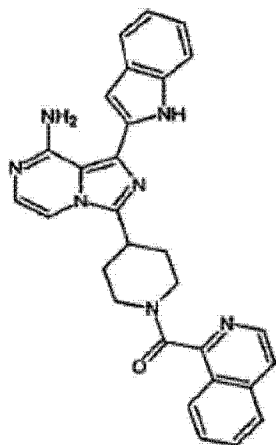


[1010] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-[1-[(2-甲基环己-2,5-二烯-1-基)羰基]哌啶-4-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1011] 用 2-甲基环己-2,5-二烯-1-甲酸代替甲酸按上面实施例 26 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 453.08[MH⁺]。

[1012] 实施例 48

[1013]

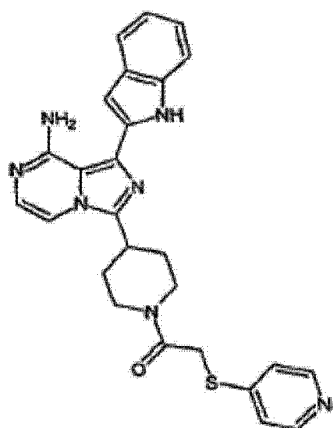


[1014] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-[1-(异喹啉-1-基羰基)哌啶-4-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1015] 用异喹啉-1-甲酸代替甲酸按上面实施例 26 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 488.01[MH⁺]。

[1016] 实施例 49

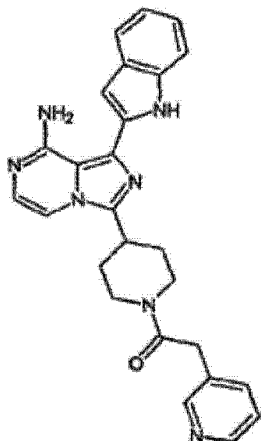
[1017]



[1018] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-[1-[(吡啶-4-基硫)乙酰基]哌啶-4-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1019] 用(吡啶-4-基硫)乙酸代替甲酸按上面实施例 26 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 484.04[MH⁺]

[1020] 实施例 50

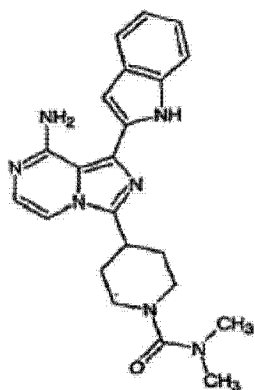


[1021]

[1022] 1-(1H-吲哚-2-基)-3-[1-(吡啶-3-基)乙基]咪唑并[1,5-a]吡啶-8-胺

[1023] 用吡啶-3-基乙酸代替甲酸按上面实施例 26 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 452.07[MH⁺]

[1024] 实施例 51



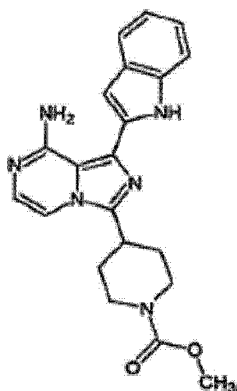
[1025]

[1026] 4-(8-氨基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲酰胺

[1027] 将 1-(1H-吲哚-2-基)-3-哌啶-4-基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-胺盐酸盐(30.0mg, 0.0679mmol)、N,N-二异丙基乙胺(59.1 μL, 0.340mmol)和 DMF(1.00mL)的混合物用 N,N-二甲基氨基甲酰氯化物(6.23 μL, 0.0679mmol)处理并于室温下搅拌 1h, 然后用半制备型 HPLC 分离得到标题化合物。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) ppm: 8.32(b r . s . , 1H), 7.59-7.66(m, 2H), 7.46(d, 1H, J=8.3Hz), 7.15-7.22(m, 1H), 7.01-7.10(m, 2H), 6.74(s, 1H), 3.82(d, 2H, J=12.6Hz), 3.34-3.42(m, 1H), 2.97-3.09(m, 2H), 2.87(s, 6H), 1.95-2.09(m, 4H); MS(ES⁺):m/z 404.14[MH⁺]

[1028] 实施例 52

[1029]

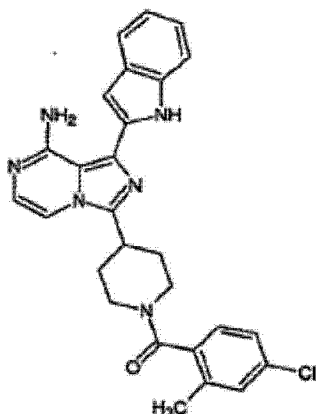


[1030] 4-(8-氨基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1031] 将1-(1H-吲哚-2-基)-3-哌啶-4-基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺盐酸盐(30.0mg, 0.0679mmol)、N,N-二异丙基乙胺(59.1 μ L, 0.340mmol)和DMF(1.00mL)的混合物用氯甲酸甲酯(5.25 μ L, 0.0679mmol)处理并于室温下搅拌1h,然后用半制备型HPLC分离得到标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) ppm: 8.32(br. s., 1H), 7.58-7.66(m, 2H), 7.46(d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.14-7.22(m, 1H), 7.00-7.12(m, 2H), 6.73(s, 1H), 4.26(d, 2H, $J=12.9\text{Hz}$), 3.71(s, 3H), 3.33-3.37(m, 1H), 2.9-3.17(m, 2H), 1.85-2.06(m, 4H); MS(ES $^+$): m/z 391.06[MH $^+$].

[1032] 实施例 53

[1033]

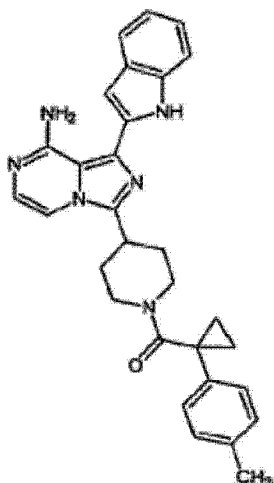


[1034] 3-[1-(4-氯-2-甲基苯甲酰基)哌啶-4-基]-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1035] 用4-氯-2-甲基苯甲酸代替甲酸按上面实施例26所述程序制备。MS(ES $^+$): m/z 485.05[MH $^+$].

[1036] 实施例 54

[1037]

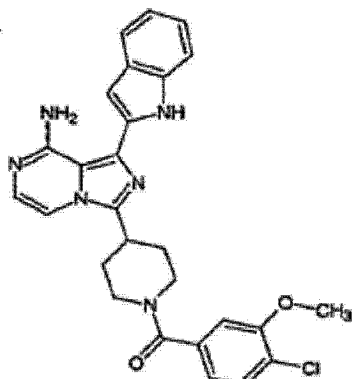


[1038] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-(1-([1-(4-甲基苯基)环丙基]羰基)哌啶-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1039] 用1-(4-甲基苯基)环丙烷甲酸代替甲酸按上面实施例26所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 491.11[MH⁺]。

[1040] 实施例55

[1041]

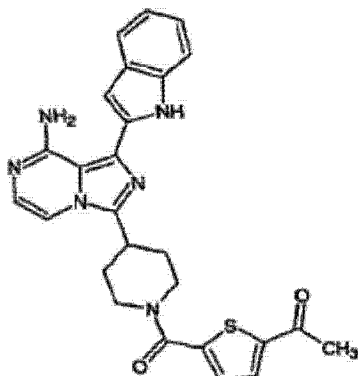


[1042] 3-[1-(4-氯-3-甲氧基苯甲酰基)哌啶-4-基]-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1043] 用4-氯-3-甲氧基苯甲酸代替甲酸按上面实施例26所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 501.04[MH⁺]。

[1044] 实施例56

[1045]

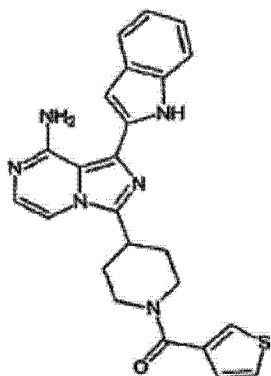


[1046] 1-(5-([4-(8-氨基-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)哌啶-1-基]羰基)-2-噻吩基)乙酮

[1047] 用 5-乙酰基噻吩-2-甲酸代替甲酸按上面实施例 26 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 485.04[MH⁺].

[1048] 实施例 57

[1049]

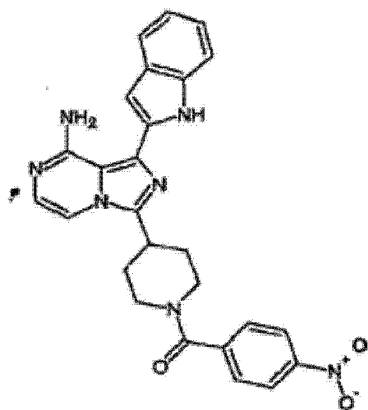


[1050] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-[1-(3-噻吩基羰基)哌啶-4-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1051] 用噻吩-3-甲酸代替甲酸按上面实施例 26 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 443.04[MH⁺].

[1052] 实施例 58

[1053]

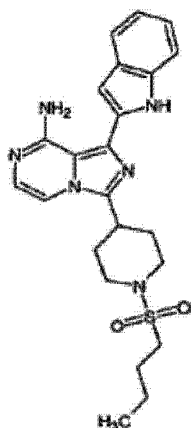


[1054] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-[1-(4-硝基苯甲酰基)哌啶-4-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1055] 用 4-硝基苯甲酸代替甲酸按上面实施例 26 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 482.07[MH⁺].

[1056] 实施例 59

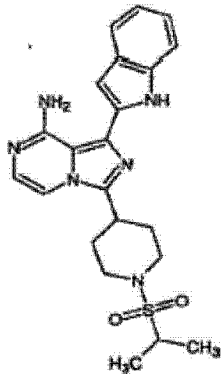
[1057]



[1058] 3-[1-(丁基磺酰)哌啶-4-基]-1-(1H-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1059] 将 1-(1H-吡啶-2-基)-3-哌啶-4-基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺盐酸盐 (33.23mg, 0.075mmol) 的 DMF (1mL) 溶液用 N,N-二异丙基乙胺 (0.05mL, 0.3mmol) 以及正丁烷磺酰氯 (9.42mg, 0.0602mmol) / DMF (1mL) 溶液处理。混合物室温搅拌 1h, 然后用质量法制备型 HPLC 纯化得到标题化合物。¹HNMR (400MHz-DMSO-d₆) δ 0.91 (t, 3H), 1.40-1.45 (m, 2H), 1.66-1.69 (m, 2H), 1.86-1.90 (m, 2H) 2.04-2.09 (m, 2H) 3.02-3.11 (m, 5H) 3.73-3.77 (m, 2H), 6.47 (bs, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H) 7.09-7.12 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.69 (d, J=5.2Hz, 1H). MS (ES⁺): m/z: 453.24 [MH⁺].

[1060] 实施例 60

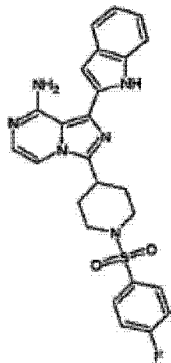


[1061]

[1062] 1-(1H-吡啶-2-基)-3-[1-(异丙基磺酰)哌啶-4-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1063] 用异丙烷-2-磺酰氯代替正丁烷磺酰氯按上面实施例 59 所述程序制备。MS (ES⁺): m/z 439.27 [MH⁺].

[1064] 实施例 61



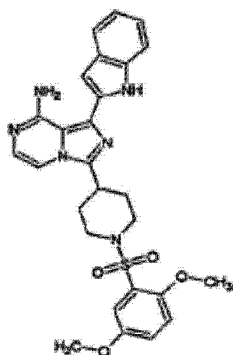
[1065]

[1066] 3-[1-[(4-氟苯基)磺酰]哌啶-4-基]-1-(1H-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1067] 用 4-氟苯磺酰氯代替正丁烷磺酰氯按上面实施例 59 所述程序制备。MS (ES⁺): m/z 491.15 [MH⁺].

[1068] 实施例 62

[1069]

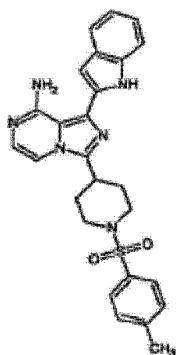


[1070] 3-{1-[2,5-二甲氧基苯基]磺酰}哌啶-4-基}-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1071] 用2,5-二甲氧基苯磺酰氯代替正丁烷磺酰氯按上面实施例59所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 533.17[MH⁺]。

[1072] 实施例63

[1073]

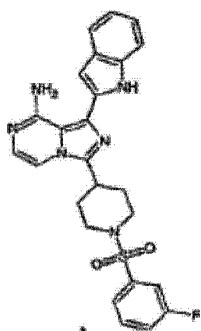


[1074] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-{1-[(4-甲基苯基)磺酰]哌啶-4-基}咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1075] 用4-甲基苯磺酰氯代替正丁烷磺酰氯按上面实施例59所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 487.94[MH⁺]。

[1076] 实施例64

[1077]

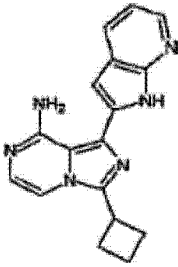


[1078] 3-{1-[(3-氟苯基)磺酰]哌啶-4-基}-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1079] 用3-氟苯磺酰氯代替正丁烷磺酰氯按上面实施例59所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 491.92[MH⁺]。

[1080] 实施例65

[1081]

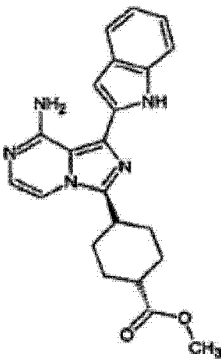


[1082] 3-环丁基-1-(1H-吡咯[2,3-b]吡嗪-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1083] 将3-环丁基-1-[1-(2-三甲硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡咯[2,3-b]吡嗪-2-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(35mg, 0.08mmol)与浓HCl一起搅拌15min。真空浓缩混合物,用质量法制备型HPLC纯化得到标题化合物。¹H NMR (400MHzDMSO-d₆) δ 1.92-2.00(m, 1H), 2.07-2.14(m, 1H), 2.43-2.47(m, 4H), 3.93-4.01(m, 1H), 6.35-6.49(bs, 2H), 6.64-6.70(m, 1H), 7.03-7.10(m, 2H), 7.39-7.49(m, 1H), 7.95-8.00(m, 1H)-, 8.18-8.23(m, 1H) 511.91(bs, 1H). MS(ES⁺):m/z:305.17[MH⁺].

[1084] 实施例 66

[1085]

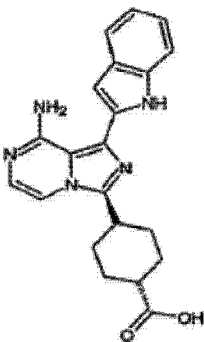


[1086] 反式-4-(8-氨基-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己烷羧化物

[1087] 标题化合物自反式-4-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己烷羧化物开始按与实施例10所述类似的程序制备。¹H NMR(d₆-DMSO, 400MHz): δ 11.42(br s, 1H), 7.70(d, J=4.0Hz, 1H), 7.58(d, J=8.0Hz, 1H), 7.46(d, J=8.0Hz, 1H), 7.30-6.90(m, 3H), 6.63(br s, 1H), 6.44(br s, 1H), 3.64(s, 3H), 3.18(m, 1H), 2.44(m, 1H) 52.03(m, 4H), 1.80-1.50(m, 4H). MS(ES⁺):m/z:390.28[MH⁺].

[1088] 实施例 67

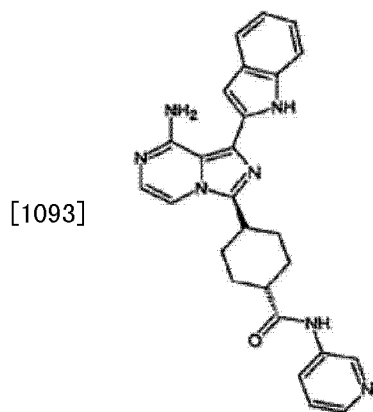
[1089]



[1090] 反式-4-(8-氨基-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己烷羧酸

[1091] 将 37% 的 HCl (30mL) 与 反式-4-(8-氨基-1-(1H-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己烷羧化物 (500.0mg, 1.28mmol) 的混合物在室温下搅拌 18h。然后将反应混合物真空浓缩, 残留物用二乙醚 (3x10mL) 和乙酸乙酯 (2x10mL) 洗涤, 然后用冰冷的乙腈 (10mL) 洗涤, 得到 0.3g 所需产物。¹HNMR (d₆-DMSO, 400MHz): δ 12.15 (br s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.45 (br s, 2H), 7.97 (d, J = 6.4Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.0, 0.4Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.13 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.83 (d, J = 1.6Hz, 1H), 3.27 (td, J = 11.6, 3.2, 3.2Hz, 1H), 2.33 (td, J = 10.8, 3.2, 3.2Hz, 1H), 2.05 (m, 4H), 1.73 (m, 2H) 和 1.58 (m, 2H). MS (ES⁺): m/z 376.05 [MH⁺].

[1092] 实施例 68

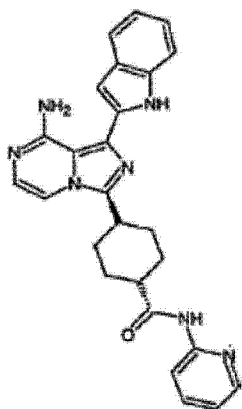


[1094] 反式-4-(8-氨基-1-(1H-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-N-吡啶-3-基环己烷甲酰胺

[1095] 将 3-氨基吡啶 (40mg, 0.43mmol) / 甲苯 (1.3mL) 的悬浮液用 2M 的三甲基铝 (0.3mL, 0.60mmol) / 甲苯溶液处理。25min 后将所得溶液用反式-4-(8-氨基-1-(1H-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己烷羧化物 (30mg, 0.08mmol) 处理, 混合物室温搅拌过夜。然后与 2M NaOH (20mL) 和乙酸乙酯 (20mL) 一起搅拌 10min。分离有机相, 水相用 EtOAc (3x15mL) 萃取。合并有机萃取物, 用水 (20mL) 和食盐水 (20mL) 洗涤, 然后用 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩得到粗产物, 粗产物再经质量法制备型 HPLC 纯化, 得到纯的所需产物。¹HNMR (d₆-DMSO, 400MHz): δ 11.45 (br s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.15-7.00 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.42 (br s, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 4H), and 1.85-1.65 (m, 4H). MS (ES⁺): m/z 452.17 [MH⁺].

[1096] 实施例 69

[1097]

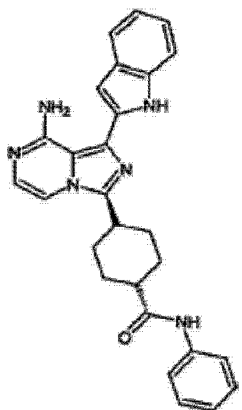


[1098] 反式-4-(8-氨基-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-N-吡啶-2-基环己烷甲酰胺

[1099] 用2-氨基吡啶代替3-氨基吡啶按上面实施例68所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 452.17[MH⁺]。

[1100] 实施例70

[1101]

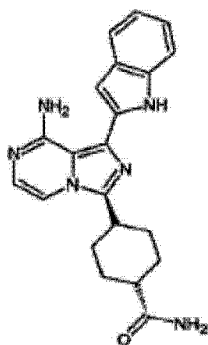


[1102] 反式-4-(8-氨基-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-N-苯基环己烷甲酰胺

[1103] 用苯胺代替3-氨基吡啶按上面实施例68所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 451.16[MH⁺]。

[1104] 实施例71

[1105]



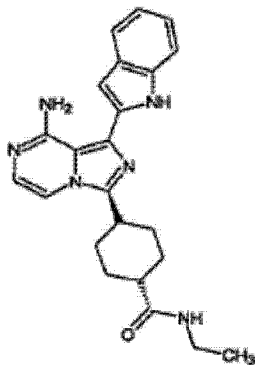
[1106] 反式-4-[8-氨基-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]环己烷甲酰胺

[1107] 将反式-4-(8-氨基-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己烷甲酰胺(40mg, 0.10mmol)、1-(叔丁氧羰基)-1H-咪唑-2-硼酸(33mg, 0.12mmol)和碳

酸钠 (33mg, 0.31mmol) 加到 DME: 水 (5:1) (2mL) 中, 混合物用氩气脱气 10min。然后加入四 (三苯基膦) 钯 (0) (8.0mg, 0.007mmol), 反应混合物于 110 °C 下微波加热 1h。混合物经真空浓缩, 溶解在 DMSO 中, 用质量法制备型 HPLC 纯化得到所需产物。¹H NMR(*d*₆-DMSO, 400MHz): 11.50 (br s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.6, 0.4Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 4H) 和 1.65 (m, 4H)。MS (ES⁺): *m/z* 375.17 [MH⁺]。

[1108] 实施例 72

[1109]

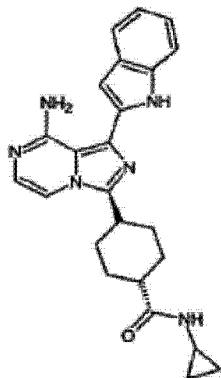


[1110] 反式-4-(8-氨基-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N-乙基环己烷甲酰胺

[1111] 将盐酸乙胺 (30mg, 0.37mmol)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯 (35mg, 0.11mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (80 μL, 0.53mmol) 加到反式-4-[8-氨基-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]环己烷羧酸 (25mg, 0.07mmol)/无水 DMF (2mL) 溶液中。反应一完成 (由 LCMS 监测), 即将混合物加到饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL) 中。过滤收集所得沉淀物, 用冷乙腈 (3x10mL) 洗涤, 得到 13mg 所需产物。¹H NMR(*d*₆-DMSO, 400MHz): δ 11.41 (br s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 4.0, 4.0Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 4.0Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0, 4.0Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 4.0, 4.0Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.0, 8.0Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 6.43 (br s, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.66 (m, 4H) 和 1.02 (t, *J* = 4.0Hz, 3H)。MS (ES⁺): *m/z* 403.09 [MH⁺]。

[1112] 实施例 73

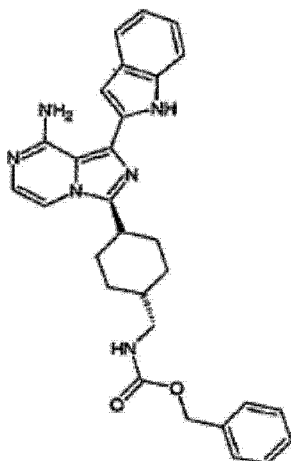
[1113]



[1114] 反式-4-(8-氨基-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N-环丙基环己烷甲酰胺

[1115] 用环丙胺代替乙胺按上面实施例 72 所述程序制备。MS (ES⁺):m/z415. 22[MH⁺]。

[1116] 实施例 74

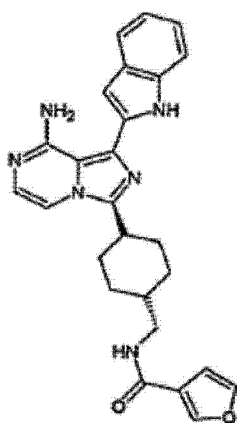


[1117]

[1118] { [反式-4-(8-氨基-1-(1H-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基] 甲基 } 氨基甲酸苄酯

[1119] 将 { [反式-4-(8-氨基-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基] 甲基 } 氨基甲酸苄酯 (1.00g, 0.00180mol)、1-(叔丁氧羰基)-1H-吡啶-2-硼酸 (0.517g, 0.00198mol)、1,2-二甲氧基乙烷 (7.7mL)、水 (1.4mL, 0.081mol) 和碳酸铯 (1.17g, 0.00360mol) 的混合物脱气三次,用四(三苯基膦)钯(0) (200mg, 0.0002mol) 处理并再次脱气。所得混合物于 100℃下加热过夜,然后用 EtOAc (40mL) 稀释,用水 (2x30mL) 和食盐水 (20mL) 洗涤,然后用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。分离得到的粗产物用色谱法在硅胶上用己烷→1:1:0.05 的 EtOAc:己烷:5%2M NH₃/MeOH 洗脱纯化得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.13-1.22 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.94-1.97 (m, 2H), 2.11-2.13 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.12-3.16 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.69 (br, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.13-7.15 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 5H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 9.09 (br, 1H). MS (ES⁺):m/z 495 [MH⁺]。

[1120] 实施例 75



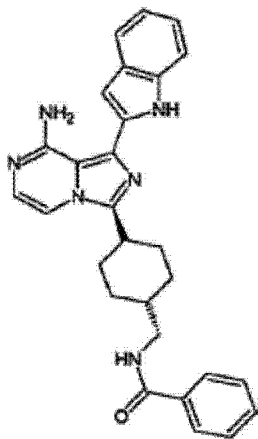
[1121]

[1122] N-{ [反式-4-(8-氨基-1-(1H-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基] 甲基 }-3-糠酰胺

[1123] 用 2-糠酸代替乙酸按上面实施例 22 所述程序制备。MS (ES⁺):m/z455. 20[MH⁺]。

[1124] 实施例 76

[1125]

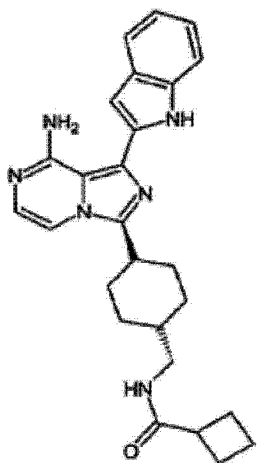


[1126] N-[[反式-4-(8-氨基-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲基]苯甲酰胺

[1127] 用苯甲酸代替乙酸按上面实施例 22 所述程序制备。MS(ES+):m/z465.25[MH+]

[1128] 实施例 77

[1129]

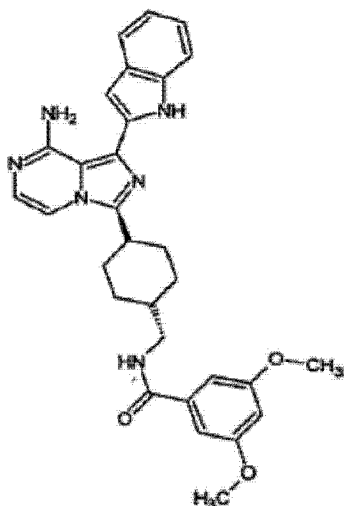


[1130] N-[[反式-4-(8-氨基-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲基]环丁烷甲酰胺

[1131] 用环丁烷羧酸代替乙酸按上面实施例 22 所述程序制备。MS(ES+):m/z443.25[MH+]

[1132] 实施例 78

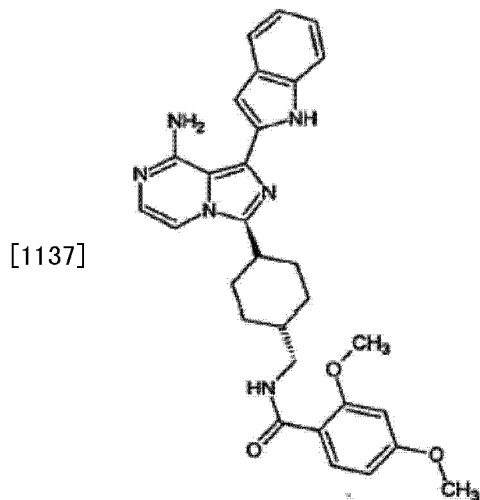
[1133]



[1134] N-{{[反式-4-(8-氨基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲基}-3,5-二甲氧基苯甲酰胺

[1135] 用3,5-二甲氧基苯甲酸代替乙酸按上面实施例22所述程序制备。MS(ES+):m/z 525.35[MH+]

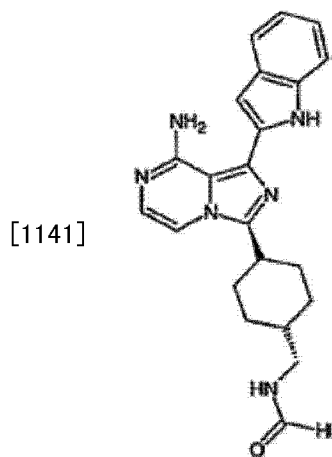
[1136] 实施例79



[1138] N-{{[反式-4-(8-氨基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲基}-2,4-二甲氧基苯甲酰胺

[1139] 用2,4-二甲氧基苯甲酸代替乙酸按上面实施例22所述程序制备。MS(ES+):m/z 525.33[MH+]

[1140] 实施例80

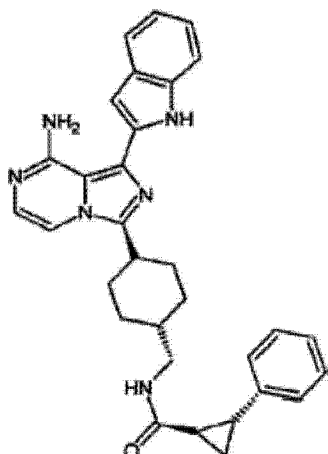


[1142] N-{{[反式-4-(8-氨基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲基}甲酰胺

[1143] 用甲酸代替乙酸按上面实施例22所述程序制备。MS(ES+):m/z 389.10[MH+]

[1144] 实施例81

[1145]

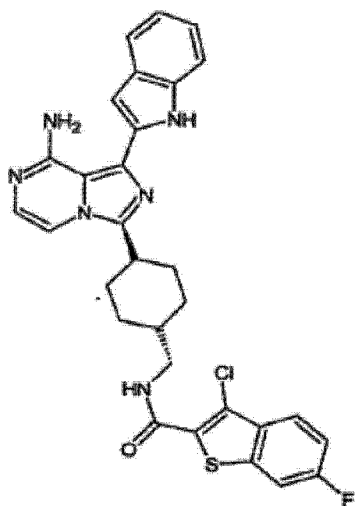


[1146] (1R, 2R)-N-{[反式-4-(8-氨基-1-(1H-吡唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲基}-2-苯基环丙烷甲酰胺

[1147] 用(1R, 2R)-2-苯基环丙烷甲酸代替乙酸按上面实施例 22 所述程序制备。
MS(ES⁺):m/z 505.30[MH⁺].

[1148] 实施例 82

[1149]

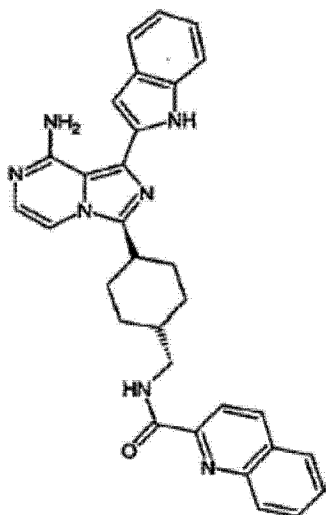


[1150] N-{[反式-4-(8-氨基-1-(1H-吡唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲基}-3-氯-6-氟苯并[b]噻吩-2-甲酰胺

[1151] 用3-氯-6-氟苯并[b]噻吩-2-甲酸代替乙酸按上面实施例 22 所述程序制备。
MS(ES⁺):m/z 573.35 & 575.31[MH⁺].

[1152] 实施例 83

[1153]

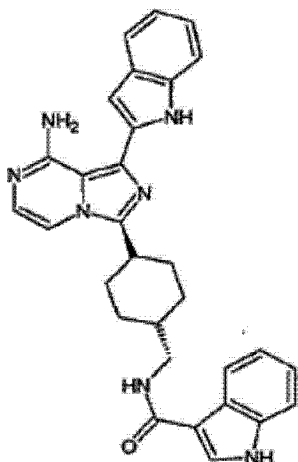


[1154] N-[[反式-4-(8-氨基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲基]异噁啉-2-甲酰胺

[1155] 用异噁啉-2-甲酸代替乙酸按上面实施例 22 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 516.40[MH⁺].

[1156] 实施例 84

[1157]

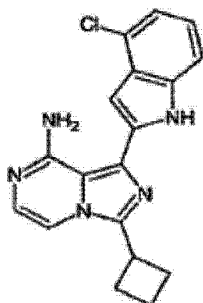


[1158] N-[[反式-4-(8-氨基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲基]吲哚-3-甲酰胺

[1159] 用吲哚-3-甲酸代替乙酸按上面实施例 22 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 505.46[MH⁺].

[1160] 实施例 85

[1161]



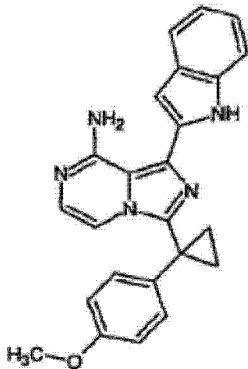
[1162] 1-(4-氯-1H-吲哚-2-基)-3-环丁基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1163] 用 1-(叔丁氧羰基)-4-氯-1H-吲哚-2-硼酸代替 1-(叔丁氧羰基)-1H-吲

咪-2-硼酸按上面实施例 2 所述程序制备。¹H NMR(400MHz-DMSO-d₆) δ 1.91-1.98(m, 1H), 2.08-2.15(m, 1H), 2.42-2.46(m, 4H), 3.97-4.00(m, 1H), 6.42(bs, 2H), 6.67(s, 1H), 7.09-7.14(m, 3H), 7.43-7.47(m, 2H) 和 11.83(bs, 1H). MS(ES⁺):m/z 338.26[MH⁺].

[1164] 实施例 86

[1165]

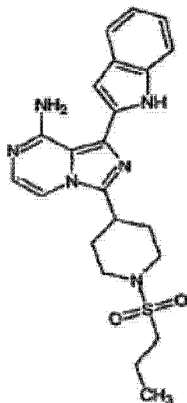


[1166] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-[1-(4-甲氧基苯基)环丙基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1167] 用 4-甲氧基苯基环丙烷甲酸代替环丁烷羧酸按上面实施例 2 所述程序制备。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.46(s, 2H), 1.58(s, 2H), 3.76(s, 3H), 6.78(d, J=8.80Hz, 2H), 6.77(s, 1H), 6.82(s, 1H), 6.98(d, J=5.13Hz, 1H), 7.03(d, J=8.80Hz, 2H), 7.15(t, J=7.52 Hz, 1H), 7.23(s, 2H), 7.44(d, J=8.07Hz, 1H), 7.65(d, J=8.07Hz, 1H) 和 9.36(b r. s., 1H). MS(ES⁺):m/z396.15[MH⁺].

[1168] 实施例 87

[1169]



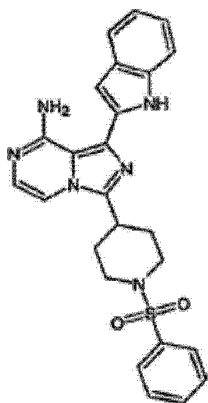
[1170] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-[1-(丙基磺酰)哌啶-4-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1171] 用丙烷-2-磺酰氯代替正丁烷磺酰氯按上面实施例 59 所述程序制备。

[1172] MS(ES⁺):m/z 439.06[MH⁺].

[1173] 实施例 88

[1174]

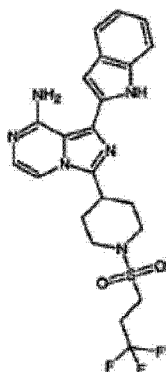


[1175] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-[1-(苯基磺酰)哌啶-4-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1176] 用苯磺酰氯代替正丁烷磺酰氯按上面实施例 59 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 473.29[MH⁺]。

[1177] 实施例 89

[1178]

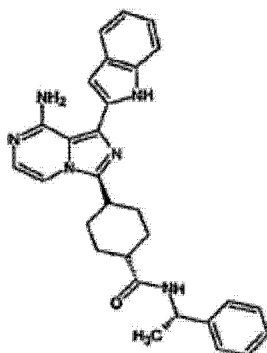


[1179] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-[1-[(3,3,3-三氟丙基)磺酰]哌啶-4-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1180] 用 3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯代替正丁烷磺酰氯按上面实施例 59 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 493.19[MH⁺]。

[1181] 实施例 90

[1182]

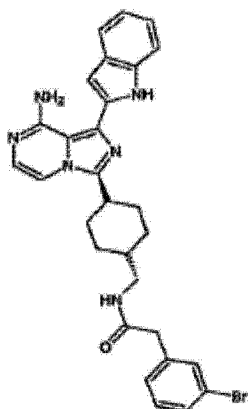


[1183] 反式-3-(8-氨基-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-N-[(1S)-1-苯乙基]环己烷甲酰胺

[1184] 用(1S)-1-苯乙胺代替环丙胺按上面实施例 72 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 479.11[MH⁺]。

[1185] 实施例 91

[1186]

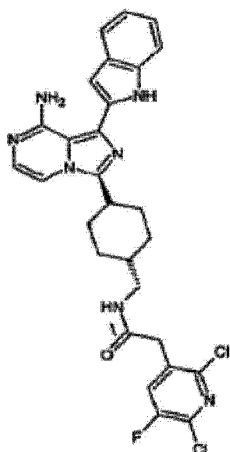


[1187] N-[[反式-4-(8-氨基-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲基}(3-溴苯基)乙酰胺

[1188] 用3-溴苯基乙酸代替乙酸按上面实施例22所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 557.21和559.20[MH⁺]。

[1189] 实施例92

[1190]

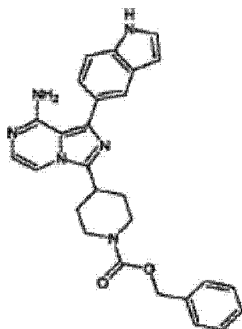


[1191] N-[[反式-4-(8-氨基-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己基]甲基}(2,6-二氯-5-氟吡啶-3-基)乙酰胺

[1192] 用(2,6-二氯-5-氟吡啶-3-基)乙酸代替乙酸按上面实施例22所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 522.21[MH⁺]。

[1193] 实施例93

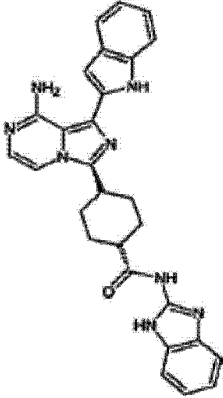
[1194]



[1195] 4-[8-氨基-1-(1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]哌啶-1-甲酸苄酯

[1196] 用咪唑-5-硼酸代替1-(叔丁氧羰基)-1H-咪唑-2-硼酸按上面实施例24所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 494.97[MH⁺]。

[1197] 实施例 94

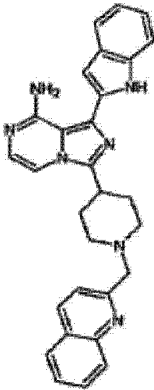


[1198]

[1199] 反式-4-(8-氨基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-N-苯并咪唑-2-基环己烷甲酰胺

[1200] 用2-氨基苯并咪唑代替3-氨基吡啶按上面实施例68所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 490.97[MH⁺].

[1201] 实施例 95



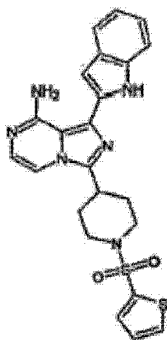
[1202]

[1203] 1-(1H-吲哚-2-基)-3-[1-(咪唑-2-基甲基)哌啶-4-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1204] 将1-(1H-吲哚-2-基)-3-哌啶-4-基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺盐酸盐(30mg, 0.09mmol)、2-甲酰咪唑(17mg, 0.11mmol)和三乙胺(0.019mL, 0.14mmol)的1,4-二氧六环溶液用氰基硼氢化钠(5.7mg, 0.090mmol)处理并于120℃下微波(300W)加热20min。混合物经真空浓缩,将残留物溶解在甲醇中并负载于SCX离子交换柱上,然后用1M NH₄OH/甲醇洗脱。所得半纯物质然后经半制备型HPLC纯化得到所需产物。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 2.13-2.33(m, 4H), 2.90(t, J=10.86, 9.60Hz, 2H), 3.47(d, J=10.11Hz, 2H), 4.29(s, 2H), 6.74(s, 1H), 7.02-7.11(m, 2H), 7.19(t, J=8.08, 7.07Hz, 1H), 7.47(d, J=9.09Hz, 1H), 7.58-7.65(m, 3H), 7.69(d, J=8.59Hz, 1H), 7.80(t, J=8.34, 6.82Hz, 1H), 7.96(d, J=7.33Hz, 1H), 8.08(d, J=8.34Hz, 1H)和8.39(d, J=8.59Hz, 1H)。MS(ES⁺):m/z 474.23[MH⁺].

[1205] 实施例 96

[1206]

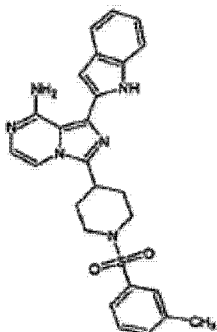


[1207] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-[1-(2-噻吩基磺酰)哌啶-4-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1208] 用噻吩-2-磺酰氯代替正丁烷磺酰氯按上面实施例 59 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 479.16[MH⁺]。

[1209] 实施例 97

[1210]

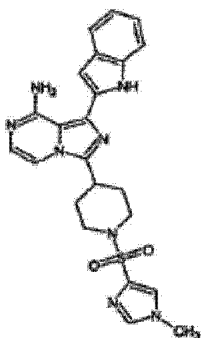


[1211] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-[1-[(3-甲基苯基)磺酰]哌啶-4-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1212] 用 3-甲基苯磺酰氯代替正丁烷磺酰氯按上面实施例 59 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 487.94[MH⁺]。

[1213] 实施例 98

[1214]

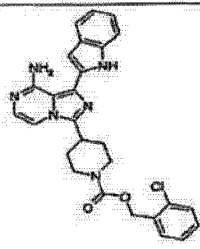
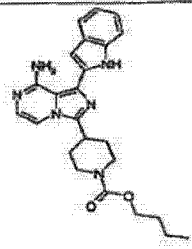
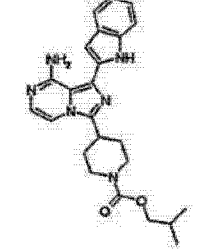
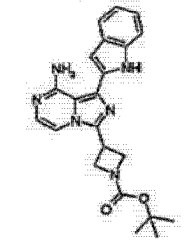
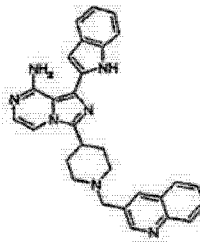
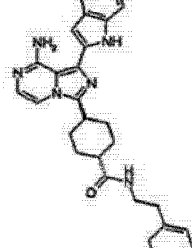
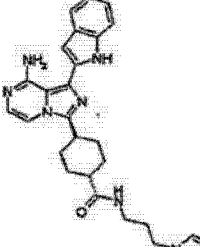
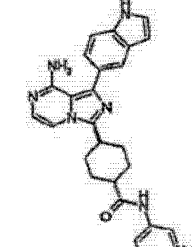
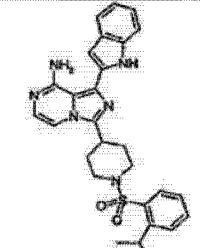
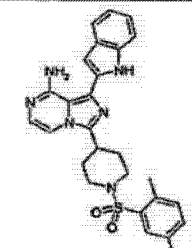
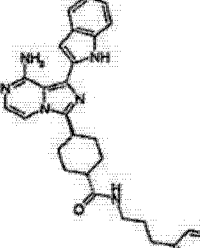
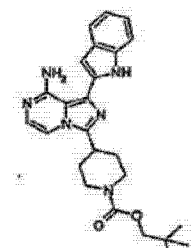


[1215] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-[1-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰]哌啶-4-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

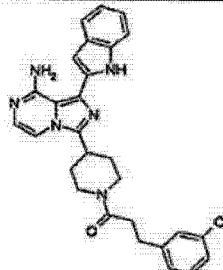
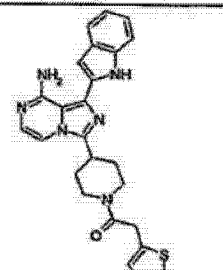
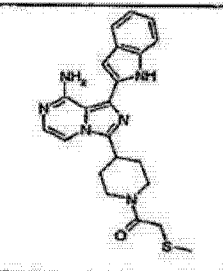
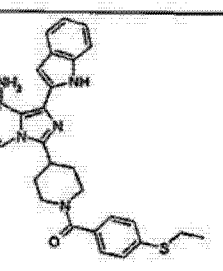
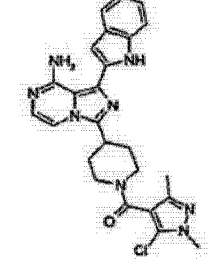
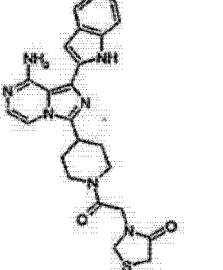
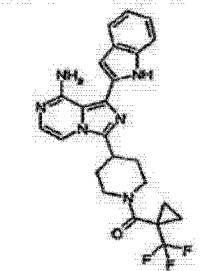
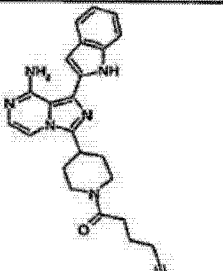
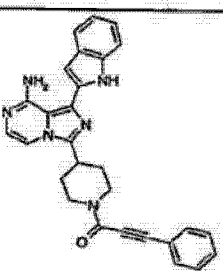
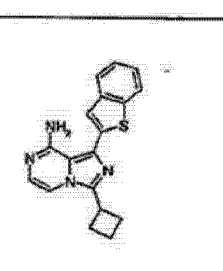
[1216] 用 1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯代替正丁烷磺酰氯按上面实施例 59 所述程序制备。MS(ES⁺):m/z 477.20[MH⁺]。

[1217] 下面的实施例按与上述那些类似的程序制备,必要时使用已知的文献化学(literature chemistries)。

[1218]

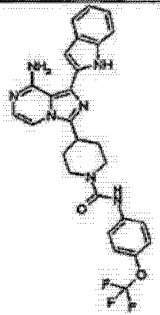
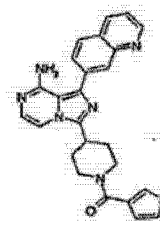
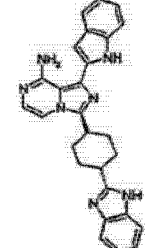
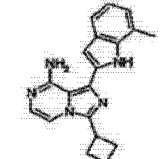
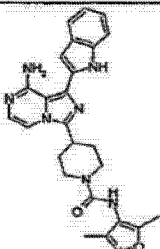
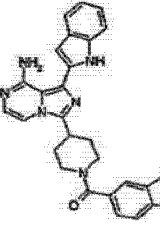
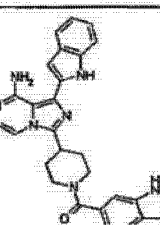
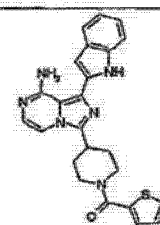
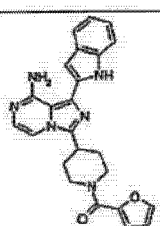
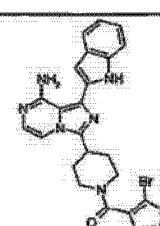
Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
99		500.93 502.91	100		433.06
101		433.02	102		404.96
103		474.23	104		483.00
[1219] 105		483.27	106		452.04
107		514.92	108		500.89
109		492.92	110		447.01

[1220]

Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
111		498.93 500.90	112		456.90
113		420.97	114		496.91
115		488.91	116		475.91
117		468.84	118		426.99
119		461.00	120		320.86

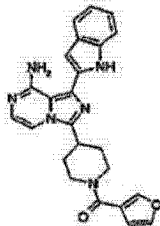
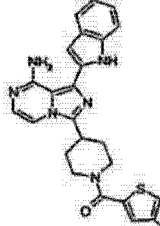
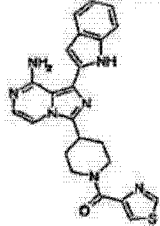
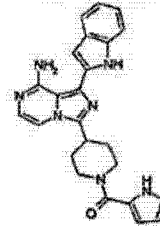
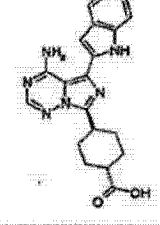
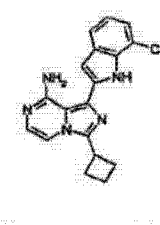
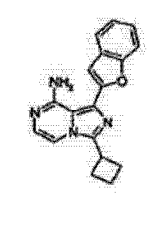
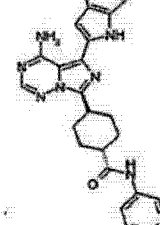
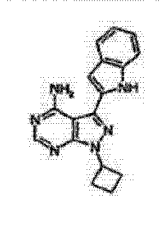
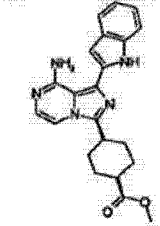
[1221]

Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
121		391.23	122		490.97
123		493.18	124		487.09
125		459.01	126		446.15
127		452.98	128		451.97
129		481.95	130		470.00

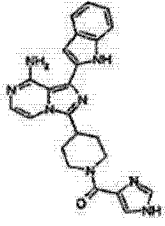
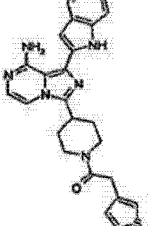
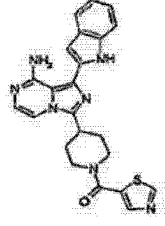
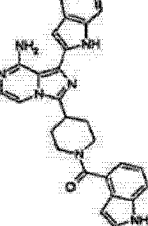
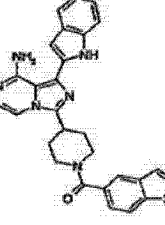
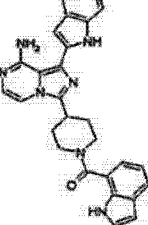
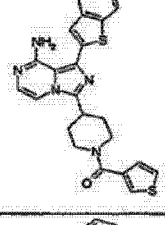
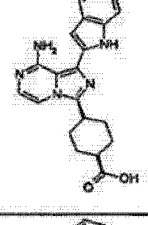
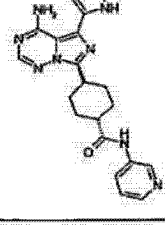
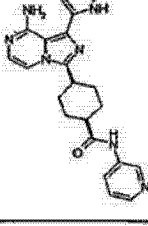
Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
131		535.91	132		454.97
133		448.02	134		318.03
135		470.96	136		475.92
137		475.92	138		457.08
139		426.92	140		521.03 523.08

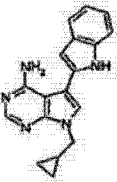
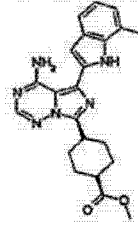
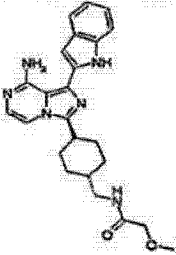
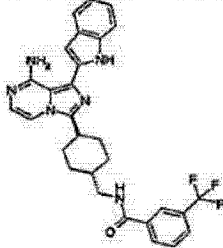
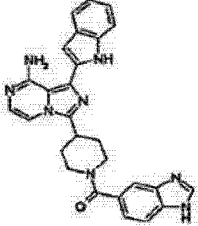
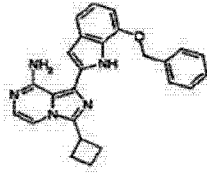
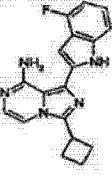
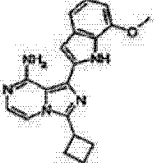
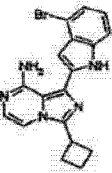
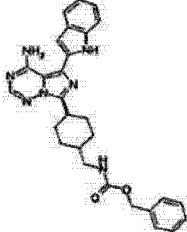
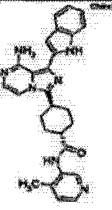
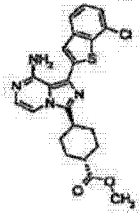
[1222]

[1223]

Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
141		427.05	142		457.02
143		444.20	144		425.91
145		376.98	146		337.97 339.92
147		304.95	148		452.95
149		305.20	150		389.83

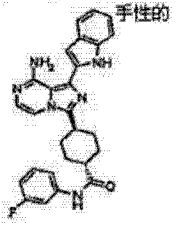
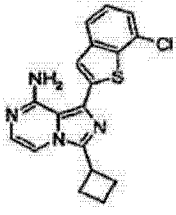
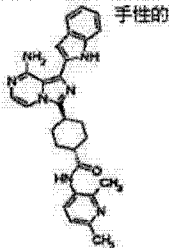
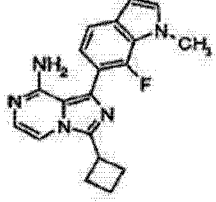
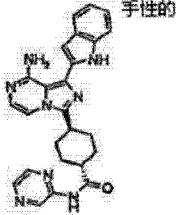
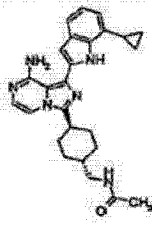
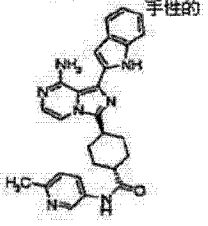
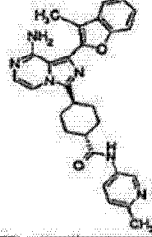
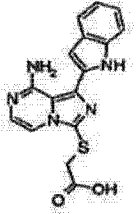
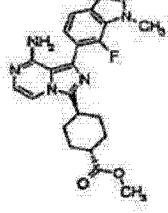
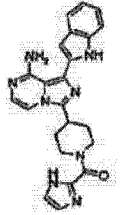
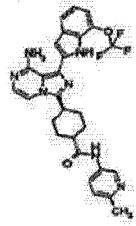
[1224]

Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
151		426.97	152		456.79
153		443.97	154		475.94
155		492.76	156		475.85
157		460.13	158		375.98
159		466.97	160		451.98

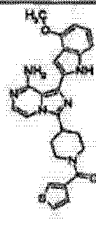
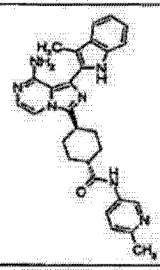
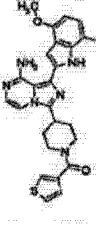
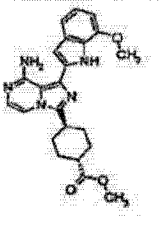

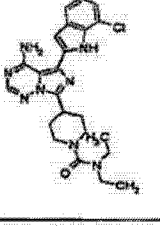

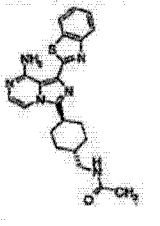
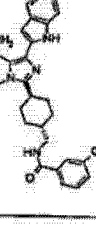
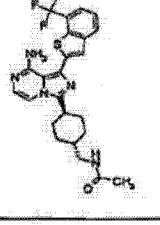

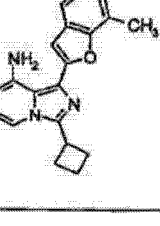
Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
161		304.19	162		405.02
163		433.18	164		532.90
165		476.95	166		410.02
167		321.92	168		333.87
169		381.83 383.72	170		495.97
171		465.96	232		440.89 442.86

[1225]

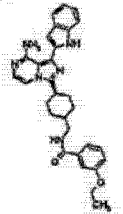
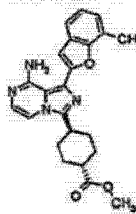
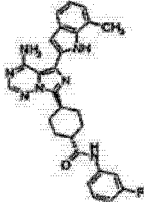
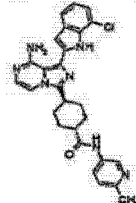
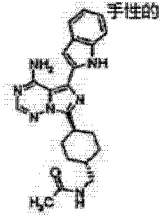
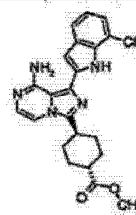
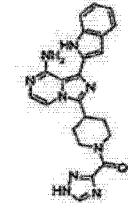
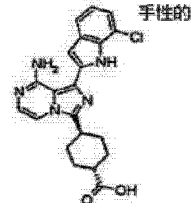
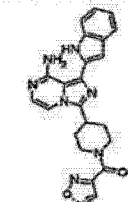
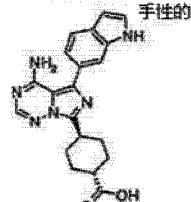
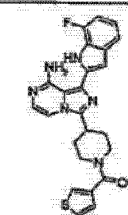
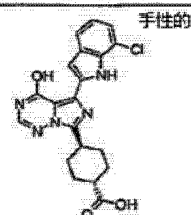
[1226]

Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
172	手性的 	468.84 470.50	233		354.74 356.98
173	手性的 	480.20	234		335.84
174	手性的 	452.97	235		442.96
175	手性的 	466.20	236		480.98
176		339.92	237		421.83
177		426.91	238		549.91

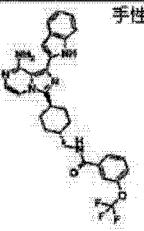
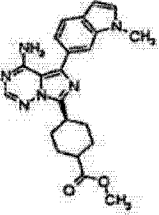
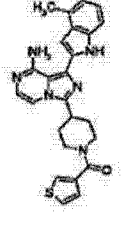
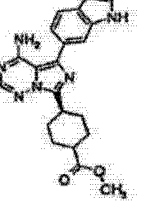
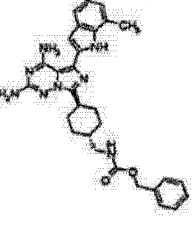
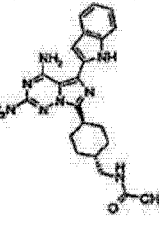
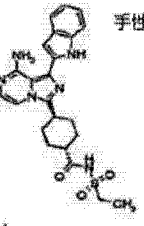
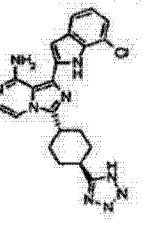

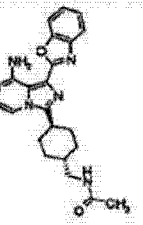
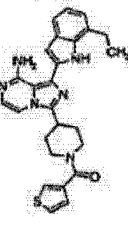
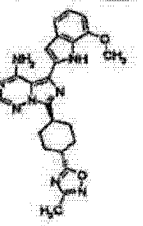
[1227]

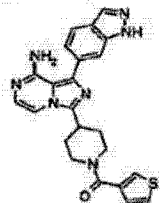
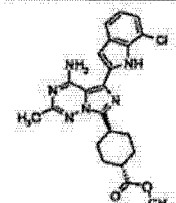
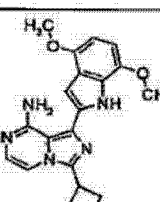
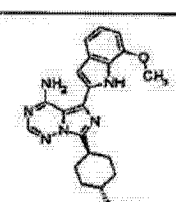
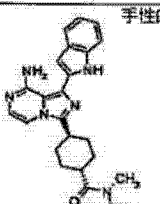
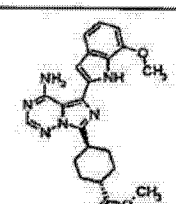
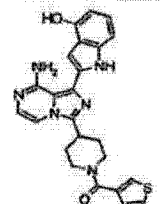
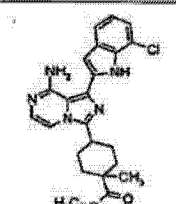
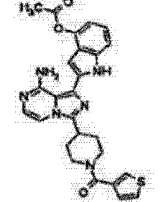
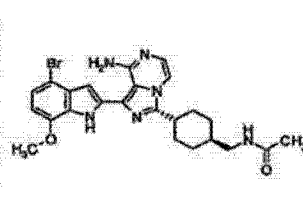
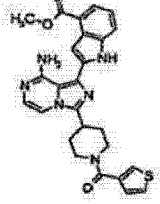
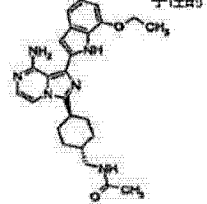
Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
178		472.62	239		480.02
179		550.68 552.50	240		419.89
180		456.63	241		467.92
181		471.89	242		420.97
182		523.93	243		487.97
183		496.05	244		319.00

[1228]

Ex #	结构	MH ⁺	Ex #	结构	MH ⁺
184		510.00	245		405.03
185		483.89	246		499.95 501.96
186		404.18	247		423.83 425.93
187		427.93	248		409.95 411.90
188		428.88	249		376.99
189		460.66	250		412.06 414.03

[1229]

Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
191	 手性的	548.72	251		404.96
192		456.86	252		391.01
193		525.25	253		419.12
194	 手性的	467.21	254		434.04
195		486.96	255		405.03
196		470.97	256		445.01

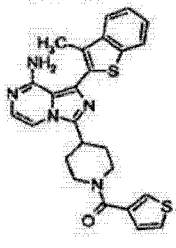
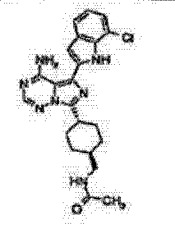
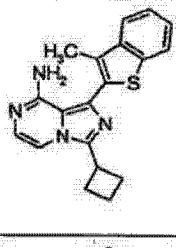
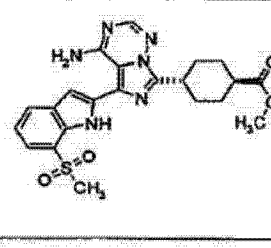
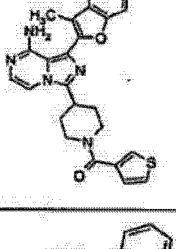
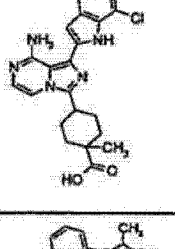
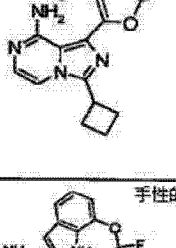
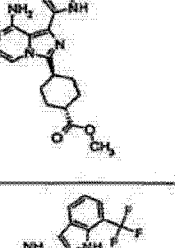
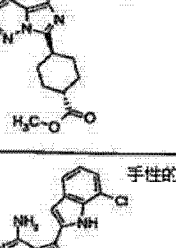
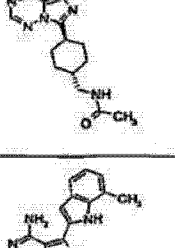
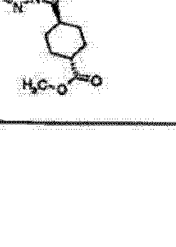
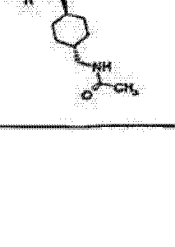
Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
197		444.00	257		438.94 440.89
198		363.89	258		406.98 406.99
199		403.07	259		421.00
200		458.97	260		437.93 439.95
201		500.96	261		511.21 513.14
202		500.94	262		447.03

[1230]

Ex #	结构	MH ⁺	Ex #	结构	MH ⁺
203		362.03	263		461.05
204		473.95	264		447.99
205		335.06	265		462.00
206		433.07	266		387.20
207		486.96	267		432.06
208		348.02	268		434.02 434.06

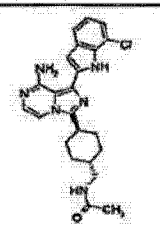
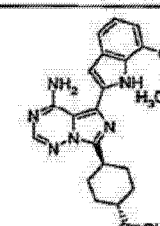
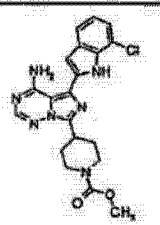
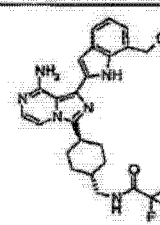
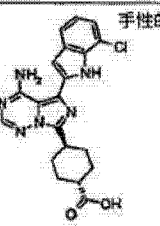
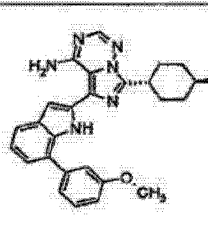
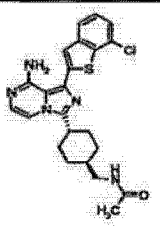
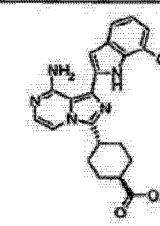
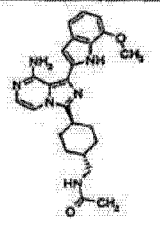
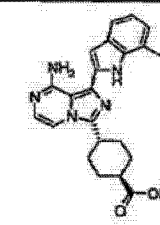
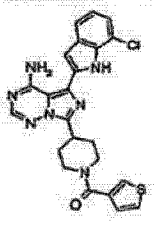
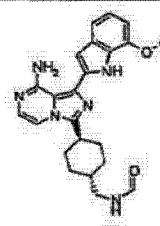
[1231]

[1232]

Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
209		473.87	269		437.97 439.95
210		334.88	270		468.95
211		457.95	271		423.97 425.93
212		318.92	272		448.05
213	 手性的	475.02	273		471.98
214	 手性的	425.17 427.06	274		418.09

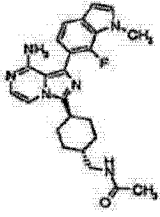
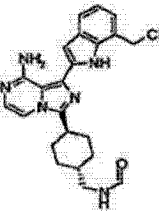
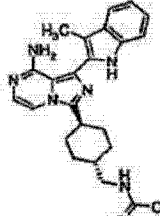
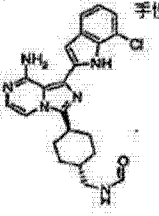
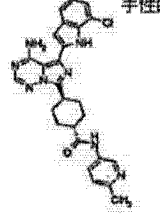
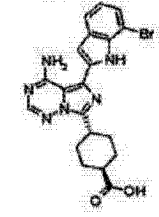
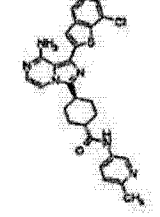
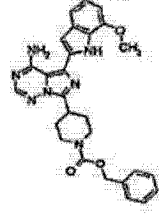
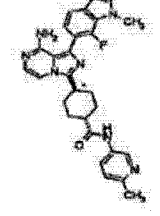
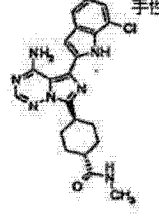
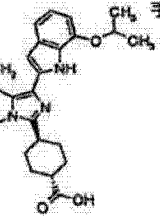
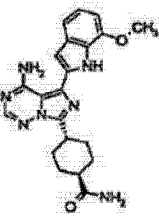
[1233]

Ex #	结构	MH ⁺	Ex #	结构	MH ⁺
215		518.83	275		405.03
216		379.87	276		363.98
217		439.19	277		423.97 425.99
218		526.77	278		391.01
219		483.04	279		460.94
220		520.89	280		421.00

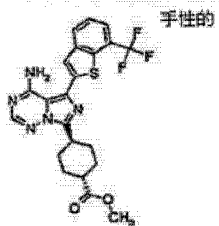
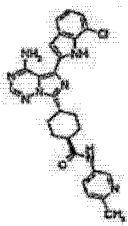
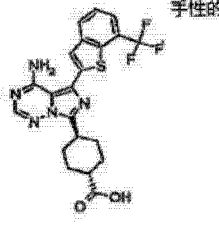
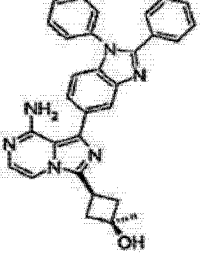
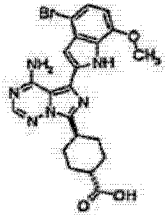
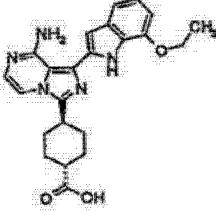
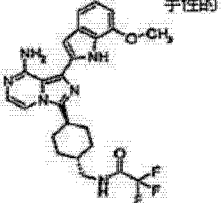
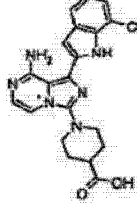
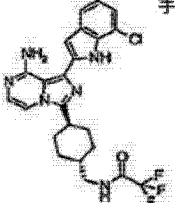
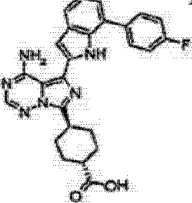
Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
221		436.98 438.94	281		435.03
222		425.93	282		485.32
223		411.13 413.02	283		510.38
224		453.99	284		406.29
225		433.02	285		404.21
226		479.85	286		420.53

[1234]

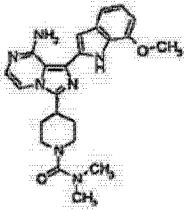
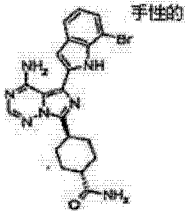
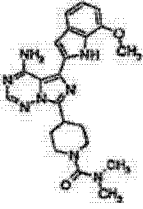
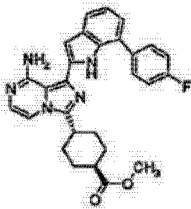
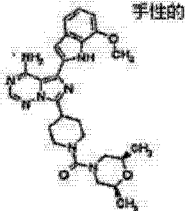
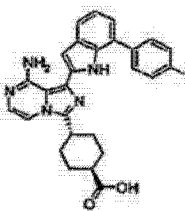
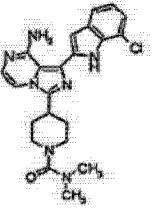
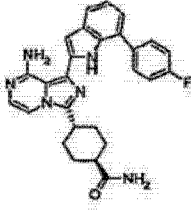
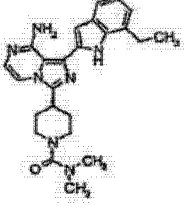
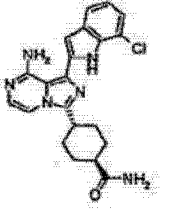
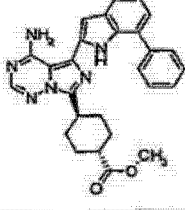
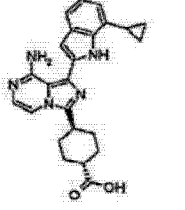
[1235]

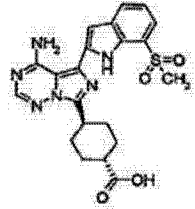
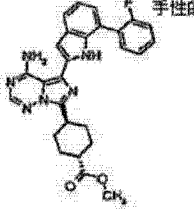
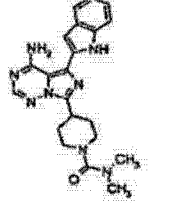
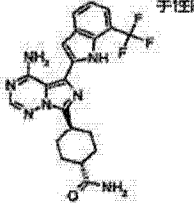
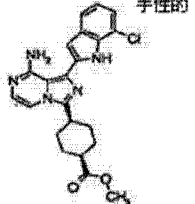
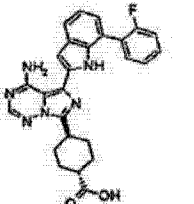
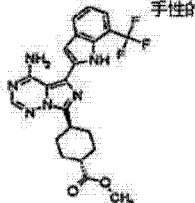
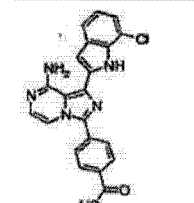
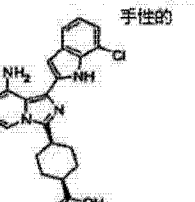
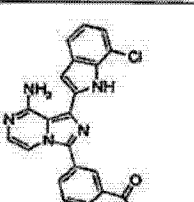
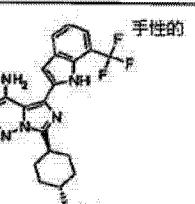
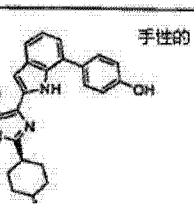
Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
227		434.95	287		417.29
228		417.21	288		423.29
229		500.99 502.88	289		455.11 457.09
230		516.91 518.90	290		497.93
231		498.02	291		424.04 425.99
292		434.08	333		406.35 406.42

[1236]

Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
293	 手性的	475.89	334		501.31
294	 手性的	461.94	335		487.44
295		485.14 487.10	336		420.15 420.18
296	 手性的	491.18	337		411.06 413.07
297	 手性的	488.63	338	 手性的	471.35

[1237]

Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
298		434.08	339		454.07 456.03
299		435.10	340		484.44
300		505.10	341		470.41
301		438.00	342		469.46
302		432.02	343		409.35
303		467.30	344		416.17

Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
304		455.23	345		485.39
305		405.09	346		444.10
306		424.13 426.23	347		471.41
307		458.99	348		404.04 406.06
308		409.97 411.96	349		404.27 406.29
309		445 445.1	350		469.39

[1238]

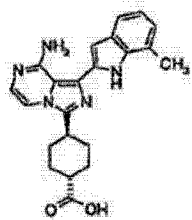
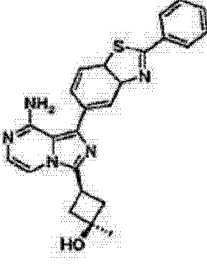
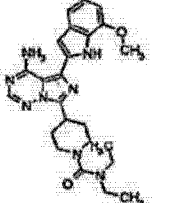
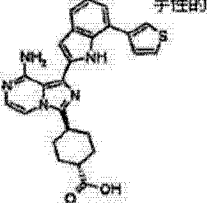
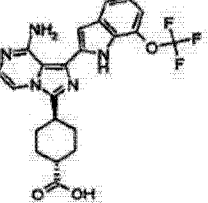
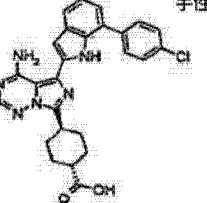
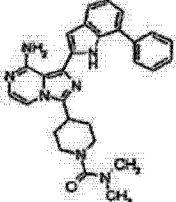
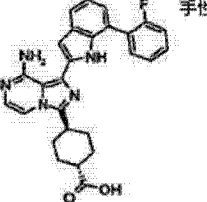
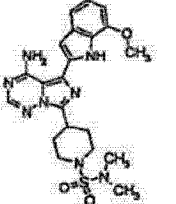
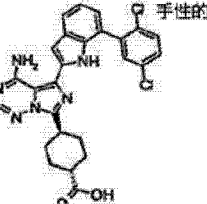
Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
310		407.05	351		401.39
311		421.00	352		444.16
312		512.40	353		481.12 483.14
313		418.03	354		415.17
314		391.06	355		400.09
315		453.04 453.17 453.39	356		425.34 427.33

[1239]

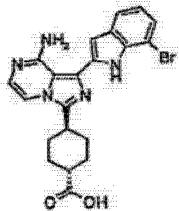
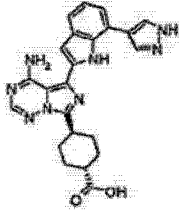
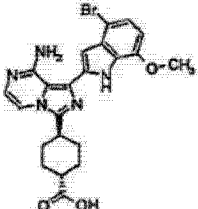
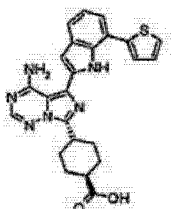
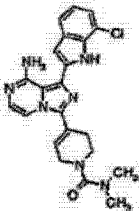
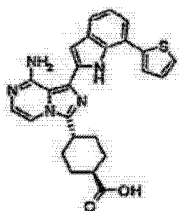
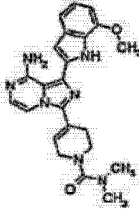
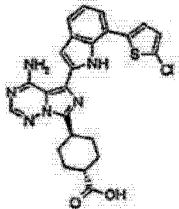
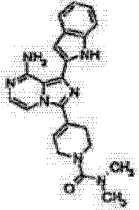
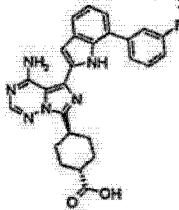
[1240]

Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
316		474.95	357		417.36
317		457.08	358		402.33
318		457.95	359		381.96 384.01
319		482.96	360		487.01 489.03
320		483.90	361		495.03

[1241]

Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
321		390.02	362		428.02
322		463.08	363		458.32
323		460.09	364		487.01 488.90
324		480.21	365		470.37
325		471.11	366		521.27 523.27

[1242]

Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
326		455.94	367		443.22
327		486.20	368		459.28
328		436.23 438.26	369		458.37
329		432.02	370		493.22 495.18
330		402.06	371		471.03

[1243]

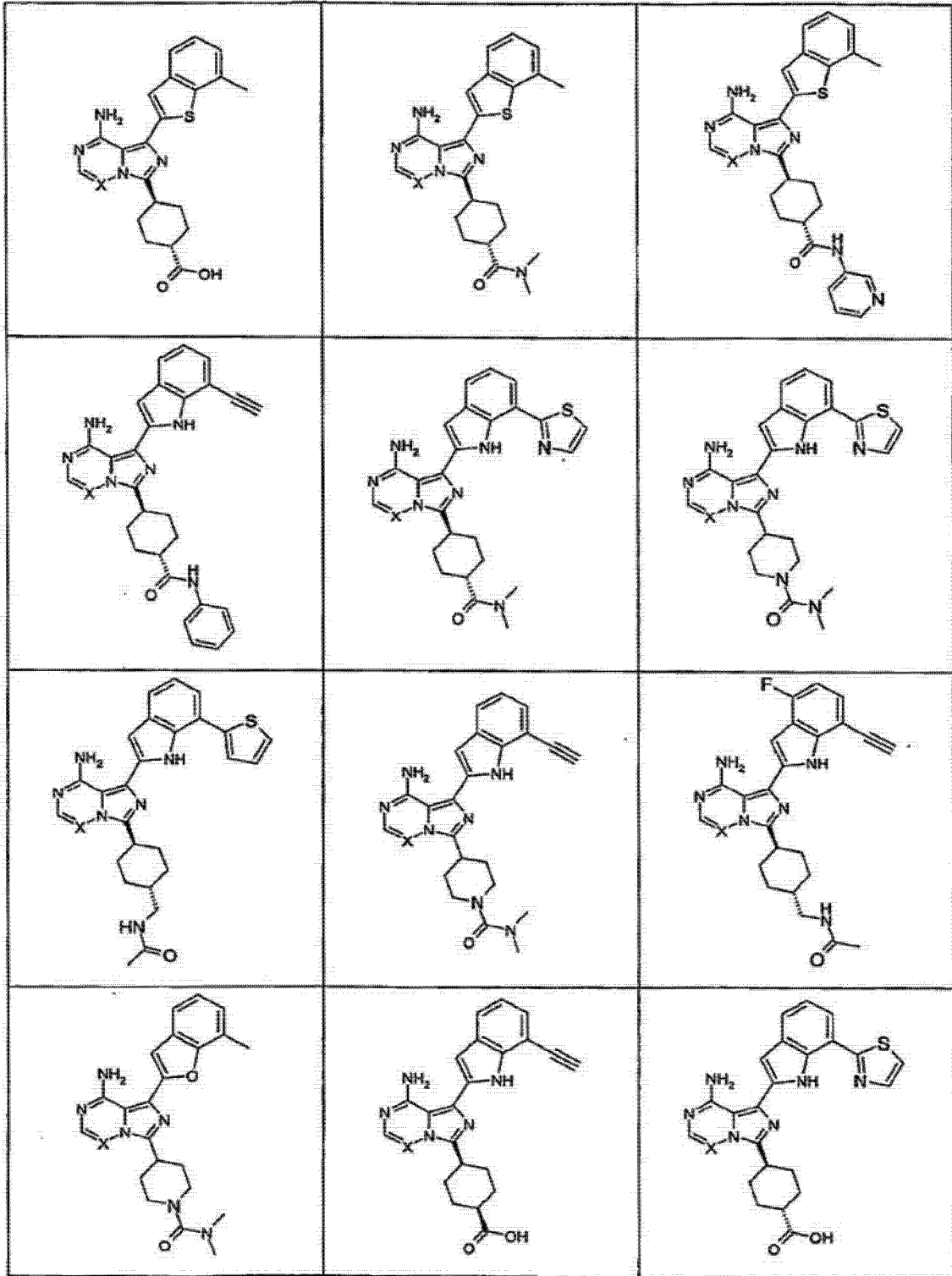
Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
331		452.12	372		510.03
332		434.25	373		496.06
374		501.45	375		493.49
376		507.46	377		569.56

Ex #	结构	MH+	Ex #	结构	MH+
378		507.46	379		521.50
380		583.53	381		425.39
382		439.42	383		555.55
384		569.55			

[1244]

[1245] 预期下面的化合物具有作为 mTOR 的抑制剂的活性。其中, X 能够是 N 或 CH。

[1246]



[1247]

