



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110156770 B

(45) 授权公告日 2022. 10. 04

(21) 申请号 201910548630.5

(22) 申请日 2014.11.26

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110156770 A

(43) 申请公布日 2019.08.23

(30) 优先权数据
61/909,828 2013.11.27 US
61/909,830 2013.11.27 US

(62) 分案原申请数据
201480065032.8 2014.11.26

(73) 专利权人 圣诺康生命科学公司
地址 加拿大不列颠哥伦比亚

(72) 发明人 张载辉

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021
专利代理师 吴小明

(51) Int.Cl.
C07D 413/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2014106612 A1, 2014.07.10

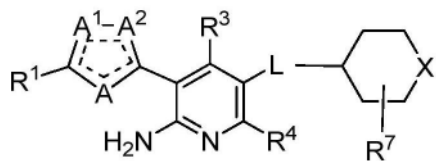
审查员 臧乐芸

权利要求书6页 说明书116页

(54) 发明名称
作为TAM族激酶抑制剂的氨基吡啶衍生物

(57) 摘要
本文提供了氨基吡啶衍生物和药物组合物，
其用作TAM族激酶抑制剂。

1. 由式 (IB) 表示的化合物:



式(IB)

其中,

A, A¹和A²各自是相同的或不同的并且独立地是-N=, -CR⁵=, 或-O-;

R¹是C₁₋₆烷基, C₃₋₁₂环烷基, C₃₋₁₂环烷基C₁₋₆烷基, 卤代C₁₋₆烷基, C₆₋₁₀芳基, C₆₋₁₀芳基C₁₋₆烷基, 杂环基, 杂环基C₁₋₆烷基, 杂芳基, 或杂芳基C₁₋₆烷基;

R³, R⁴和R⁵各自独立地是氢或C₁₋₆烷基;

L是杂芳基或杂环基;

R⁷是氢, C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧基, 或卤素;

X是-O-, -NR⁸-, 或-C(R⁹)₂-;

R⁸是氢, C₁₋₆烷基, 或-C(O)R¹⁰-;

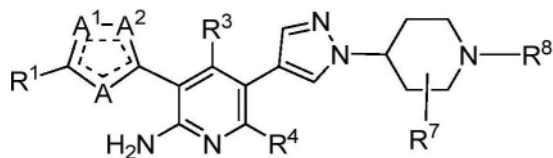
每个R⁹独立地是氢, C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧基, 或卤素; 并且

R¹⁰是C₁₋₆烷基, C₃₋₁₂环烷基, C₆₋₁₀芳基, C₁₋₆烷氧基, 或C₆₋₁₀芳基C₁₋₆烷基;

其中杂环基是指稳定的3-18元非芳族环基团, 作为环原子包括至少一个碳原子和1-5个选自氮、氧和硫的杂原子;

杂芳基是指5-18元芳环基团, 作为环原子包括至少1个碳原子和1-5个选自氮、氧和硫的杂原子。

2. 权利要求1所述的化合物, 其由式 (IB1) 表示:



式(IB1)

其中,

A, A¹和A²各自是相同的或不同的并且独立地是-N=, -CR⁵=, 或-O-;

R¹是C₆₋₁₀芳基, 杂芳基, C₃₋₁₂环烷基, 杂环基, C₆₋₁₀芳基C₁₋₆烷基, 或C₃₋₁₂环烷基C₁₋₆烷基;

R³, R⁴和R⁷各自是氢,

R⁸是氢, C₁₋₆烷基, 或-C(O)R¹⁰-; 并且

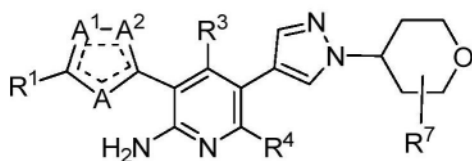
R¹⁰是C₁₋₆烷基, C₃₋₁₂环烷基, C₆₋₁₀芳基, C₁₋₆烷氧基, 或C₆₋₁₀芳基C₁₋₆烷基。

3. 权利要求2所述的化合物, 其中R¹是C₆₋₁₀芳基, C₆₋₁₀芳基C₁₋₆烷基, 杂芳基或C₃₋₁₂环烷基C₁₋₆烷基。

4. 权利要求2所述的化合物, 其中R¹是吡啶基, 取代的吡啶基, 吡嗪基, 取代的吡嗪基, 噻唑基, 取代的噻唑基, 苯基, 取代的苯基, 苄基或环丙基烷基, 其中取代基选自卤素和C₁₋₆烷

基。

5. 权利要求1所述的化合物,其由式 (IB2) 表示:



式(IB2)

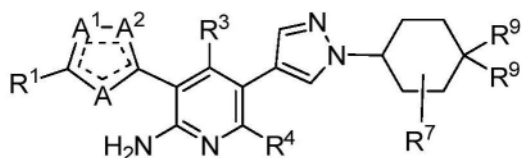
其中,

A, A¹和A²各自是相同的或不同的并且独立地是 -N=, -CR⁵=, 或 -O-;

R¹是C₆₋₁₀芳基, 杂芳基, C₃₋₁₂环烷基, 或杂环基; 并且

R³, R⁴和R⁷各自是氢。

6. 权利要求1所述的化合物,其由式 (IB3) 表示:



式(IB3)

其中,

A, A¹和A²各自是相同的或不同的并且独立地是 -N=, -CR⁵=, 或 -O-;

R¹是C₆₋₁₀芳基, 杂芳基, C₃₋₁₂环烷基, 或杂环基; 并且

R³, R⁴, R⁷和R⁹各自是氢。

7. 一种药物组合物,其包含权利要求1-6中任一项所述的化合物和药用赋形剂。

8. 权利要求1-6中任一项所述的化合物或权利要求7所述的组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗白血病、淋巴瘤、非小细胞肺癌和乳腺癌。

9. 权利要求8所述的用途,其中所述化合物由式 (IB1) 表示,其中R³和R⁴各自是氢; R¹是苯基或被一个或多个卤素取代的被取代的苯基。

10. 权利要求9所述的用途,其中所述化合物是:

4-(4-(6-氨基-5-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;

3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

3-(5-(2,6-二氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

3-(5-(4-(叔丁基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

4-(4-(6-氨基-5-(4-(叔丁基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;

3-(5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡

啉-2-胺；

3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-**噁**二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；

4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-**噁**二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯；

3-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-**噁**二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；

4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-**噁**二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯；

1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-**噁**二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮；

3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-**噁**二唑-2-基)-5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；

1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-**噁**二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-4-甲基戊-1-酮；

(4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-**噁**二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮；

(4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-**噁**二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮；

1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-**噁**二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2-苯基乙酮；

3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-**噁**二唑-2-基)-5-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；或

3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-**噁**二唑-2-基)-5-(1-(1-十二烷基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺。

11. 权利要求9所述的用途，其中所述化合物是：

3-(3-苯基-1,2,4-**噁**二唑-5-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；

1-(4-(4-(6-氨基-5-(3-苯基-1,2,4-**噁**二唑-5-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮；

(4-(4-(6-氨基-5-(3-苯基-1,2,4-**噁**二唑-5-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮；

5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(3-苯基-1,2,4-**噁**二唑-5-基)吡啶-2-胺；

(4-(4-(6-氨基-5-(3-苯基-1,2,4-**噁**二唑-5-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮；

1-(4-(4-(6-氨基-5-(3-苯基-1,2,4-**噁**二唑-5-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-

1-基)-2-苯基乙酮;

3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

5-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺;或

3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(1-十二烷基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺。

12. 权利要求9所述的用途,其中所述化合物是:

4-(4-(6-氨基-5-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;

3-(5-苯基噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;

3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮;

(4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮;

3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮;

3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

(4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮;

(4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮;

1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2-苯基乙酮;

(4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮;

1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2-苯基乙酮;

3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;
1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮;

(4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(4-氟苯基)甲酮;或

5-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-2-胺。

13. 权利要求9所述的用途,其中所述化合物是:

3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-胺;

3-(5-(2,5-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺。

14. 权利要求8所述的用途,其中所述化合物由式(1B2)表示,其中 R^3 和 R^4 各自是氢; R^1 是苯基或被一个或多个卤素取代的被取代的苯基。

15. 权利要求14所述的用途,其中所述化合物是:

3-(5-苯基噁唑-2-基)-5-(1-(四氢-2-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(四氢-2-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;或

3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺。

16. 权利要求8所述的用途,其中所述化合物由式(1B3)表示,其中 R^3 和 R^4 各自是氢; R^1 是苯基或被一个或多个卤素取代的被取代的苯基。

17. 权利要求16所述的用途,其中所述化合物是:

3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

5-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-3-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-2-胺;

5-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺;

5-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺;

5- (1-环己基-1H-吡唑-4-基) -3- (3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基) 吡啶-2-胺;

5- (1-环己基-1H-吡唑-4-基) -3- (3- (2,6-二氯苯基) -1,2,4-噁二唑-5-基) 吡啶-2-胺;或

5- (1-环己基-1H-吡唑-4-基) -3- (5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基) 吡啶-2-胺。

作为TAM族激酶抑制剂的氨基吡啶衍生物

[0001] 本申请是申请日为2014年11月26日、发明名称为“作为TAM族激酶抑制剂的氨基吡啶衍生物”的中国专利申请No.201480065032.8的分案申请。

[0002] 对相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2013年11月27日提交的美国临时专利申请No.61/909,828和于2013年11月27日提交的美国临时专利申请No.61/909,830的根据35U.S.C.§119(e)的权益,所述临时专利申请通过引用完整地结合于此。

[0004] 背景

技术领域

[0005] 本文公开内容提供了抑制蛋白激酶Tyro3,Axl和Mer (TAM族激酶)的化合物,该化合物的前药,合成所述化合物和/或前药的中间体和/或方法,包含所述化合物和/或前药的药物组合物,和在各种各样的背景下使用所述化合物和/或前药的方法,包括例如,治疗和/或预防响应于TAM族激酶抑制的和/或至少部分通过异常TAM族激酶活性介导的各种疾病。

[0006] 相关技术描述

[0007] 受体酪氨酸激酶(RTKs)是跨膜蛋白并且功能是作为胞外配体的传感物,其将信号从胞外介质传导到胞质。它们的激活导致下游信号传导途径的募集、磷酸化和激活,其最终调节细胞功能如增殖、生长、分化或移动。RTKs的异常过表达水平和/或增强的活性已经与各种各样的人类癌症相关,导致开发针对这些人类癌症的抑制剂的强烈兴趣。Tyro-3,Axl,和Mer构成了RTKs的TAM族,其特征在在于在激酶结构域和黏附分子如胞外结构域之内的保守序列。以不同程度的特异性和亲和性,TAM激酶可以被维生素K-依赖性配体Gas6和/或蛋白S激活。很强的证据支持它们与癌症(功能获得)和自身免疫性(功能丧失)的关联。TAM激酶信号传导已经参与许许多多的细胞应答,其中许多是癌症的标志,包括增殖、存活、迁移、侵入和血管生成。此外,TAM通过抑制巨噬细胞和树突细胞中的炎症和促进凋亡细胞的吞噬作用而在先天免疫中发挥关键作用。尽管TAM激酶的致癌活性似乎是通过PI3K/AKT途径介导的,但是JAK-STAT途径对于它们在免疫应答中的作用是关键性的。已经在超过20种人类癌症中观察到TAM激酶的过表达。显示它们的表达水平与较短的无进展和总体存活相关,并且它们的上调已经与对细胞毒性药物和靶向治疗的癌症抗性关联。

[0008] 尽管广泛表达于各种人类肿瘤细胞系中,Tyro3,Axl,和Mer表现出它们各自的组织特异性表达模式。Tyro-3在神经系统中高表达,而Axl是普遍表达的。高水平的Mer经常在造血谱系如单核细胞/巨噬细胞、树突细胞、NK细胞、NKT细胞、巨核细胞和血小板中发现。

[0009] 与Axl和Mer相比,Tyro3是研究最少的TAM族激酶。仅最近通过近来研究证实了Tyro3参与肿瘤发生,揭示了Tyro3是黑素瘤中的潜在癌基因,其通过赋予黑素瘤细胞存活优势,与患有黑素瘤的患者的较差的后果关联,而与BRAF或NRAS状态无关。通过磷酸蛋白质组筛选,还鉴定其为在肺癌中上调的激酶之一。高水平的Tyro3表达还已经与甲状腺癌相关。

[0010] 作为TAM激酶族的创建成员,发现Axl是慢性髓细胞源性白血病(CML)的转化基因。

Ax1过表达后来已经在各种各样的人类恶性肿瘤中报道,并且与肺、前列腺、乳腺和胰腺癌中的侵入和转移相关。Ax1也是乳腺癌转移和EMT的重要调节物。Ax1激酶的激活赋予对于肺癌中的EGFR靶向疗法的抗性。Ax1的上调已经参与以下的抗性机制:对于CML和胃肠基质瘤中的伊马替尼和在乳腺癌中对于拉帕替尼。Ax1过表达也已经与AML、NSCLC和卵巢癌中的化学抗性相关。

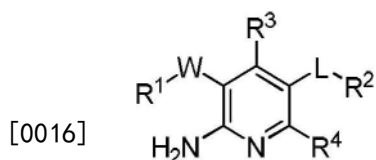
[0011] Mer在广泛多样的癌症中过表达/过度激活,并且已经被确立为造血恶性肿瘤和实体瘤(包括白血病,非小细胞肺癌,成胶质细胞瘤,黑素瘤,前列腺癌,乳腺癌,结肠癌,胃癌,垂体腺瘤,和横纹肌肉瘤)的治疗靶标。Mer的致癌潜力是通过以下介导的:激活几种经典致癌信号传导途径(包括促分裂原活化蛋白激酶和磷酸肌醇3-激酶途径),以及调节转录族成员的信号传导物和激活蛋白,迁移相关蛋白(包括黏着斑激酶和肌球蛋白轻链2)和促存活蛋白如存活蛋白和Bcl-2。在赘生性细胞中,这些信号传导事件导致在小鼠模型中的功能性表型,如减少的凋亡,增加的迁移,化学抗性,增加的集落形成,和增加的肿瘤形成。相反地,通过遗传或药物手段抑制Mer可以逆转这些促癌表型。

[0012] 迄今,下列文献报道描述了Tyro3,Ax1和/或Mer的小分子抑制剂:Zhang等,J.Med.Chem.,2014,57,7031-7041;Rho等,Cancer Res.,2014,74,253-262;Traoré等,Euro.J.Med.Chem.,2013,70,789-801;Zhang等,J.Med.Chem.,2013,56,9683-9692;Zhang等,J.Med.Chem.,2013,56,9693-9700;Liu等,Euro.J.Med.Chem.,2013,65,83-93;Powell等,Bioorg.Med.Chem.Lett.,2013,23,1051-1055;Powell等,Bioorg.Med.Chem.Lett.,2013,23,1046-1050;Suárez等,Euro.J.Med.Chem.,2013,61,2-25;M.F.Burbridge等,Mol.Cancer Ther.,2013,12,1749-1762;Powell等,Bioorg.Med.Chem.Lett.2012,22,190-193;Liu等,ACS Med.Chem.Lett.,2012,3,129-134;Mollard等,ACS Med.Chem.Lett.,2011,2,907-912;Holland等,Cancer Res.,2010,70(4),1544-1554.;Ono等,海报号MEDI-393,244th ACS National Meeting&Exposition(第244届ACS全国会议&展览会),费城,PA, Aug 19-23,2012;Zhang等,海报号MEDI-56,244th ACS National Meeting&Exposition(第244届ACS全国会议&展览会),费城,PA, Aug 19-23,2012;Yang等,海报号MEDI-265,242nd ACS National Meeting&Exposition(第242届ACS全国会议&展览会),Denver,CO,8月28日-9月1日,2011;Zhang等,海报号MEDI-62,242nd ACS National Meeting&Exposition(第242届ACS全国会议&展览会),Denver,CO,8月28日-9月1日,2011;Wang等,海报号MEDI-18,242nd ACS National Meeting&Exposition(第242届ACS全国会议&展览会),Denver,CO,8月28日-9月1日,2011;Huang等,J.Stru.Biol.2009,165,88-96。Ax1抑制剂也已经在以下中公开:US2008188455A1;W02007030680A2;W02008045978A1;W02008080134A2;W02008083353A1;W02008083354A1;W02008083356A1;W02008083357A1;W02008083367A2;W02008128072A2;W02009007390A2;W02009024825A1;W02009047514A1;W02009053737A2;W02009054864A1;W02009127417A1;W02010005876A2;W02010005879A1;W02010083465A1;W02010090764A1;W02011045084A1;W02011138751A2;W02012028332A1;W02012135800A1;W02013074633A1;W02013115280A1;W02013162061A1。

[0013] 概述

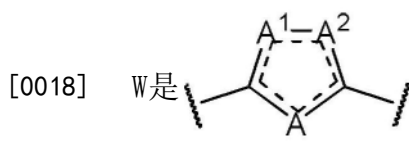
[0014] 本申请提供了2-氨基吡啶衍生物,其能够抑制TAM族激酶的活性。还公开了使用这些衍生物抑制TAM族激酶活性的方法和包含这些衍生物的药物组合物。

[0015] 一个实施方案提供式(I)的化合物:



式(I)

[0017] 其中:



[0019] A, A¹和A²各自是相同的或不同的并且独立地是-N=, -CR⁵=, 或-O-;

[0020] L是杂芳基, 杂环基, -N(R⁶)-, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)_t-, -CON(R⁶)-, -N(R⁶)CO-, -SO₂N(R⁶)-, 或-N(R⁶)CON(R⁶)-, 其中t是0, 1或2, 前提条件是当L是杂芳基时, L不是吡啶基, 吡嗪基或噻吩基;

[0021] R¹是烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 卤代烷基, 芳基, 芳烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 杂芳基, 或杂芳基烷基;

[0022] R²是氢, 杂环基, 杂环基烷基, 环烷基, 烷基, 芳烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 或芳基;

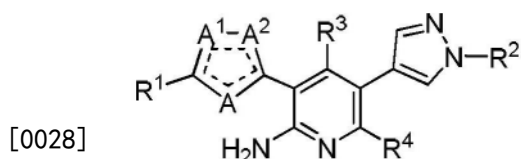
[0023] R³和R⁴各自是相同的或不同的并且独立地是氢, 烷基, 芳烷基, 烯基, 芳烯基, 炔基, 芳炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 卤素, 或卤代烷基;

[0024] R⁵, 在每次出现时, 是氢, 烷基, 芳烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 卤素, 或卤代烷基;

[0025] R⁶是氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 或卤代烷基,

[0026] 其立体异构体、对映异构体或互变异构体, 其同位素富集的衍生物, 其药用盐, 其药物组合物或其前药。

[0027] 式(I)的化合物之中, 一个实施方案提供式(IA)的化合物:



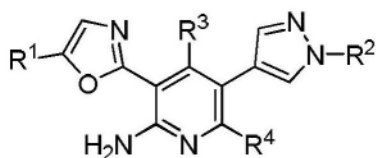
式(IA)

[0029] 其中,

[0030] A, A¹, A², R¹, R³, 和R⁴如上定义。

[0031] 式(IA)的化合物之中, 一个实施方案提供式(IA1)的化合物:

[0032]



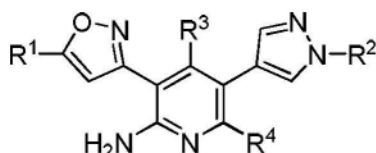
式(IA1)

[0033] 其中:

[0034] R^1, R^2, R^3 , 和 R^4 如上定义。

[0035] 式 (IA) 的化合物之中, 另一个实施方案提供式 (IA2) 的化合物:

[0036]

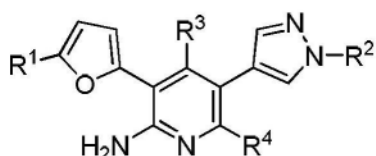


式(IA2)

[0037] 其中, R^1, R^2, R^3 , 和 R^4 如上定义。

[0038] 式 (IA) 的化合物之中, 另一个实施方案提供式 (IA3) 的化合物:

[0039]

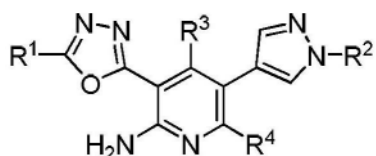


式(IA3)

[0040] 其中, R^1, R^2, R^3 , 和 R^4 如上定义。

[0041] 式 (IA) 的化合物之中, 另一个实施方案提供式 (IA4) 的化合物:

[0042]

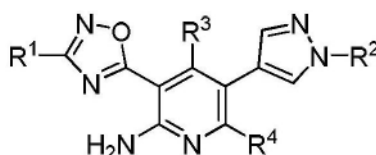


式(IA4)

[0043] 其中, R^1, R^2, R^3 , 和 R^4 如上定义。

[0044] 式 (IA) 的化合物之中, 另一个实施方案提供式 (IA5) 的化合物:

[0045]

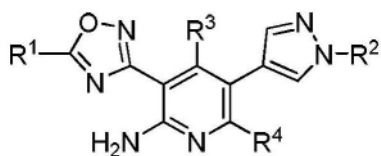


式(IA5)

[0046] 其中, R^1, R^2, R^3 , 和 R^4 如上定义。

[0047] 式 (IA) 的化合物之中, 另一个实施方案提供式 (IA6) 的化合物:

[0048]

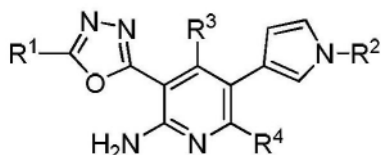


式(IA6)

[0049] 其中, R^1, R^2, R^3 , 和 R^4 如上定义。

[0050] 式 (IA) 的化合物之中, 另一个实施方案提供式 (IA7) 的化合物:

[0051]

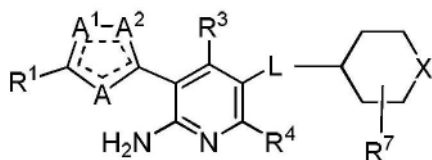


式(IA7)

[0052] 其中, R^1, R^2, R^3 , 和 R^4 如上定义。

[0053] 式 (I) 的化合物之中, 一个实施方案提供式 (IB) 的化合物:

[0054]



式(IB)

[0055] 其中,

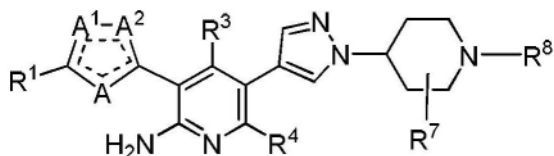
[0056] $A, A^1, A^2, R^1, R^3, R^4$, 和 R^5 如上定义,

[0057] L 是杂芳基或杂环;

[0058] R^7 是氢, 烷基, 烷氧基, 或卤素;[0059] X 是 $-O-$, $-NR^8-$, 或 $-C(R^9)_2-$;[0060] R^8 是氢, 烷基, 或 $-C(O)R^{10}-$;[0061] 各个 R^9 独立地是氢, 烷基, 烷氧基, 或卤素; 并且[0062] R^{10} 是烷基, 环烷基, 芳基, 烷氧基, 或芳烷基。

[0063] 式 (IB) 的化合物之中, 一个实施方案提供式 (IB1) 的化合物:

[0064]

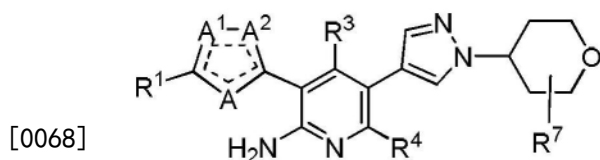


式(IB1)

[0065] 其中,

[0066] $A, A^1, A^2, R^1, R^3, R^4, R^7$, 和 R^8 如上定义。

[0067] 式 (IB) 的化合物之中, 一个实施方案提供式 (IB2) 的化合物:

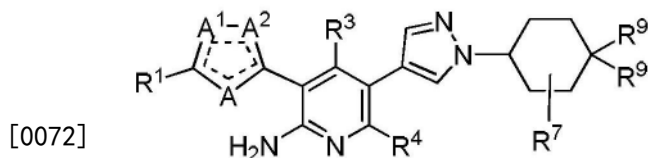


式(1B2)

[0069] 其中,

[0070] A, A¹, A², R¹, R³, R⁴, 和 R⁷如上定义。

[0071] 式 (1B) 的化合物之中, 一个实施方案提供式 (1B3) 的化合物:



式(1B3)

[0073] 其中,

[0074] A, A¹, A², R¹, R³, R⁴, R⁷, 和 R⁹如上定义。

[0075] 还有另一个实施方案提供式 (1), (1A), 或 (1B) 中的任一个, 或式 (1A1), (1A2), (1A3), (1A4), (1A5), (1A6), (1A7), (1B1), (1B2), 或 (1B3) 表示的亚结构中的任一个的化合物, 或本文公开的具体化合物中的任一种的药物组合物。

[0076] 还有另一个实施方案提供一种治疗白血病和淋巴瘤的方法, 所述方法包括向需要其的受治者施用药物有效量的式 (1), (1A), 或 (1B) 中的任一个, 或式 (1A1), (1A2), (1A3), (1A4), (1A5), (1A6), (1A7), (1B1), (1B2), 或 (1B3) 表示的亚结构中的任一个的化合物, 或包含它们的药物组合物。

[0077] 还有另一个实施方案提供一种治疗子宫内膜异位的方法, 所述方法包括向需要其的受治者施用药物有效量的式 (1), (1A), 或 (1B) 中的任一个, 或式 (1A1), (1A2), (1A3), (1A4), (1A5), (1A6), (1A7), (1B1), (1B2), 或 (1B3) 表示的亚结构中的任一个的化合物, 或包含它们的药物组合物。

[0078] 还有另一个实施方案提供一种治疗再狭窄的方法, 所述方法包括向需要其的受治者施用药物有效量的式 (1), (1A), 或 (1B) 中的任一个, 或式 (1A1), (1A2), (1A3), (1A4), (1A5), (1A6), (1A7), (1B1), (1B2), 或 (1B3) 表示的亚结构中的任一个的化合物, 或包含它们的药物组合物。

[0079] 还有另一个实施方案提供一种治疗动脉粥样硬化/血栓形成的方法, 所述方法包括向需要其的受治者施用药物有效量的式 (1), (1A), 或 (1B) 中的任一个, 或式 (1A1), (1A2), (1A3), (1A4), (1A5), (1A6), (1A7), (1B1), (1B2), 或 (1B3) 表示的亚结构中的任一个的化合物, 或包含它们的药物组合物。

[0080] 还有另一个实施方案提供一种治疗银屑病的方法, 所述方法包括向需要其的受治者施用药物有效量的式 (1), (1A), 或 (1B) 中的任一个, 或式 (1A1), (1A2), (1A3), (1A4), (1A5), (1A6), (1A7), (1B1), (1B2), 或 (1B3) 表示的亚结构中的任一个的化合物, 或包含它

们的药物组合物。

[0081] 还有另一个实施方案提供一种治疗老年性黄斑变性或糖尿病视网膜病的方法,所述方法包括向需要其的受治者施用药物有效量的式(I), (IA), 或(IB)中的任一个,或式(IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2), 或(IB3)表示的亚结构中的任一个的化合物,或包含它们的药物组合物。

[0082] 还有另一个实施方案提供一种治疗早产儿视网膜病的方法,所述方法包括向需要其的受治者施用药物有效量的式(I), (IA), 或(IB)中的任一个,或式(IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2), 或(IB3)表示的亚结构中的任一个的化合物,或包含它们的药物组合物。

[0083] 还有另一个实施方案提供一种治疗肾移植排斥的方法,所述方法包括向需要其的受治者施用药物有效量的式(I), (IA), 或(IB)中的任一个,或式(IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2), 或(IB3)表示的亚结构中的任一个的化合物,或包含它们的药物组合物。

[0084] 还有另一个实施方案提供一种治疗类风湿性关节炎的方法,所述方法包括向需要其的受治者施用药物有效量的式(I), (IA), 或(IB)中的任一个,或式(IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2), 或(IB3)表示的亚结构中的任一个的化合物,或包含它们的药物组合物。

[0085] 还有另一个实施方案提供一种治疗骨关节炎的方法,所述方法包括向需要其的受治者施用药物有效量的式(I), (IA), 或(IB)中的任一个,或式(IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2), 或(IB3)表示的亚结构中的任一个的化合物,或包含它们的药物组合物。

[0086] 还有另一个实施方案提供一种治疗骨质疏松的方法,所述方法包括向需要其的受治者施用药物有效量的式(I), (IA), 或(IB)中的任一个,或式(IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2), 或(IB3)表示的亚结构中的任一个的化合物,或包含它们的药物组合物。

[0087] 还有另一个实施方案提供一种治疗白内障的方法,所述方法包括向需要其的受治者施用药物有效量的式(I), (IA), 或(IB)中的任一个,或式(IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2), 或(IB3)表示的亚结构中的任一个的化合物,或包含它们的药物组合物。

[0088] 还有另一个实施方案提供一种预防/治疗肿瘤转移或治疗转移性肿瘤的方法,所述方法包括向需要其的受治者施用药物有效量的式(I), (IA), 或(IB)中的任一个,或式(IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2), 或(IB3)表示的亚结构中的任一个的化合物,或包含它们的药物组合物。

[0089] 发明详述

[0090] 定义

[0091] 本文命名的某些化学基团之前带有简化符号表示在所示化学基团中发现的碳原子总数。例如; C_7 - C_{12} 烷基描述如下定义的烷基,其具有总共7-12个碳原子,和 C_4 - C_{12} 环烷基描述以下定义的环境烷基,其具有总共4-12个碳原子。简化符号中的碳总数不包括可以存在于所述基团的取代基中的碳。

[0092] 因此,如说明书和后附权利要求中所用,除非另外指出,下列术语具有所指示的含义:

[0093] “氨基”是指-NH₂基团。

[0094] “甲氧基”是指-OCH₃基团。

[0095] “氰基”是指-CN基团。

[0096] “硝基”是指-NO₂基团。

[0097] “三氟甲基”是指-CF₃基团。

[0098] “氧代”是指=O。

[0099] “硫代”是指=S。

[0100] “酰基”是指-C(O)R¹⁴基团,其中R¹⁴是氢,烷基,卤代烷基,环烷基,环烷基烷基,芳基,芳烷基,杂环基,杂环基烷基,杂芳基或杂芳基烷基;

[0101] “烷基”是指直链或支链烃链基团,其当未被取代时,仅由碳和氢原子组成,不含不饱和,具有1-12个碳原子,优选1-8个碳原子或1-6个碳原子,并且其通过单键与分子的其余部分连接,例如,甲基,乙基,正丙基,1-甲基乙基(异丙基),正丁基,正戊基,1,1-二甲基乙基(叔丁基)等。除非在说明书中另外特别指出,烷基可以任选地被一个或多个取代基(如本文定义)取代。“烯基”是指直链或支链烃链基团,其当未被取代时,仅由碳和氢原子组成,含有至少一个双键,具有2-12个碳原子,优选1-8个碳原子,并且其通过单键与分子的其余部分连接,例如,乙烯基,丙-1-烯基,丁-1-烯基,戊-1-烯基,戊-1,4-二烯基等。除非在说明书中另外特别指出,烯基可以任选地被一个或多个取代基(如本文定义)取代。

[0102] “炔基”是指直链或支链烃链基团,其当未被取代时,仅由碳和氢原子组成,含有至少一个三键,任选地含有至少一个双键,具有2-12个碳原子,优选1-8个碳原子,并且其通过单键与分子的其余部分连接,例如,乙炔基,丙炔基,丁炔基,戊炔基,己炔基等。除非在说明书中另外特别指出,炔基可以任选地被一个或多个取代基(如本文定义)取代。“亚烷基”和“亚烷基链”是指直链或支链二价烃链,其将分子的其余部分与一个基团连接,仅由碳和氢组成,不含不饱和并且具有1-12个碳原子,优选1-8个碳原子,例如,亚甲基,亚乙基,亚丙基,亚正丁基等。亚烷基链可以通过链内的一个碳或通过链内的任何两个碳与分子的其余部分和与所述基团连接。

[0103] “亚烯基”和“亚烯基链”是指直链或支链二价烃链,其将分子的其余部分与一个基团连接,仅由碳和氢组成,含有至少一个双键并且具有2-12个碳原子,例如亚乙烯基,亚丙烯基,亚正丁烯基等。亚烯基链通过单键与分子的其余部分连接并且通过双键或单键与所述基团连接。亚烯基链与分子的其余部分和所述基团的连接点可以通过链内的一个碳或任何两个碳。

[0104] “烷氧基”是指式-OR_a的基团,其中R_a是如上定义的烷基基团。烷氧基基团的烷基部分可以任选地被取代(如以上关于烷基基团所定义)。

[0105] “芳基”是指芳族单环或多环烃环体系,当未取代时,仅由氢和碳组成并且含有6-19个碳原子,优选6-10个碳原子,其中所述环体系可以部分或完全饱和。芳基包括但不限于诸如苄基、苯基和萘基的基团。除非在说明书中另外特别指出,术语“芳基”或前缀“芳-”(如在“芳烷基”中)意思是包括芳基基团,其任选地被一个或多个取代基取代(如本文定义)。“芳烷基”是指式-R_aR_b的基团,其中R_a是如上定义的烷基基团,R_b是如上定义的一个或多个

芳基基团,例如苄基,二苯甲基等。芳烷基基团的芳基部分可以任选地被取代(如上关于芳基基团所述)。芳烷基基团的烷基部分可以任选地被取代(如上关于烷基基团所述)。

[0106] “芳烯基”是指式- R_cR_b 的基团,其中 R_c 是如上定义的烯基基团,并且 R_b 是如上定义的一个或多个芳基基团,其可以任选地如上所述被取代。芳烯基基团的芳基部分可以任选地被取代(如上关于芳基基团所述)。芳烯基基团的烯基部分可以任选地被取代(如上关于烯基基团所述)。

[0107] “芳炔基”是指式- R_dR_b 的基团,其中 R_d 是如上定义的炔基基团并且 R_b 是一个或多个如上定义的芳基基团。芳炔基基团的芳基部分可以任选地被取代(如上关于芳基基团所述)。芳炔基基团的炔基部分可以任选地被取代(如上关于炔基基团所述)。

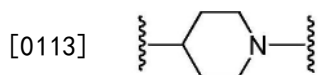
[0108] “环烷基”是指稳定的非芳族单环或二环烷基,当未取代时,仅由碳和氢原子组成,具有3-15个碳原子,优选具有3-12个碳原子,并且其为饱和的或不饱和的,通过单键与分子的其余部分连接,例如环丙基,环丁基,环戊基,环己基,十氢萘基等。除非在说明书中另外特别指出,术语“环烷基”意欲包括任选地被一个或多个取代基(如本文定义)取代的环烷基基团。“环烷基烷基”是指式- R_aR_d 的基团,其中 R_a 是本文定义的烷基基团并且 R_d 是本文定义的环境烷基基团。环烷基基团的环境烷基部分可以任选地被取代(如上关于环烷基基团所定义)。环烷基基团的烷基部分可以任选地被取代(如上关于烷基基团所定义)。

[0109] “卤素”是指溴,氯,氟或碘。

[0110] “卤代烷基”是指如上定义的烷基基团,其被一个或多个卤素基团(如上定义)取代。烷基基团的一个或多个碳可以被一个或多个卤素基团取代。卤代基团的实例包括三氟甲基,二氟甲基,三氯甲基,2,2,2-三氟乙基,1-氟甲基-2-氟乙基,3-溴-2-氟-丙基,1-溴甲基-2-溴乙基等。卤代烷基基团的环境烷基部分可以任选地被取代(如上关于烷基基团所定义)。

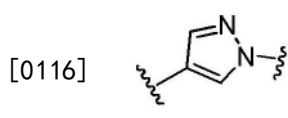
[0111] “卤代烯基”是指如上定义的烯基基团,其被一个或多个卤素基团(如上定义)取代,例如2-溴乙烯基,3-溴丙-1-烯基等。卤代烯基基团的烯基部分可以任选地被取代(如上关于烷基基团所定义)。

[0112] “杂环基”是指稳定的3-18元非芳族环基团,作为环原子包括至少一个碳原子和1-5个选自氮、氧和硫的杂原子。为了本文公开目的,杂环基基团可以是单环的、二环的、三环的或四环的环体系,其可以包括稠合的或桥连的环体系;并且杂环基基团中的氮,碳或硫原子可以任选地被氧化;并且氮原子可以任选地被季铵化;并且所述杂环基基团可以是部分或完全饱和的。这些杂环基基团的实例包括但不限于,二氧戊环基,十氢异喹啉基,咪唑啉基,咪唑烷基,异噻唑烷基,异噁唑烷基,吗啉基,八氢吲哚基,八氢异吲哚基,2-氧代哌嗪基,2-氧代哌啶基,2-氧代吡咯烷基,噁唑烷基,哌啶基,哌嗪基,4-哌啶酮基,吡咯烷基,吡唑烷基,噻唑烷基,四氢呋喃基,三噻烷基,四氢吡喃基,硫代吗啉基(thiomorpholinyl),硫吗啉基(thiamorpholinyl),1-氧代-硫代吗啉基,和1,1-二氧代-硫代吗啉基。除非在说明书中另外特别指出,术语“杂环基”意欲包括如上定义的杂环基基团,其任选地被一个或多个取代基(如本文定义)取代。当杂环基是另一个结构部分的取代基时,杂环基是单价的,意思是杂环基通过单个环原子与另一个结构部分连接。单价杂环基的实例可以在杂环基烷基的基团中找到,其中杂环基是烷基的取代基。当杂环基是式(I)的接头部分(L)时,杂环基是二价基团。在该情形中,杂环基(作为L)是通过其环原子中的两个与2-氨基吡啶部分和式(I)的 R^2 连接。二价杂环基的实例是1,4-哌啶基,如下所示:



[0114] “杂环基烷基”是指式- $R_a R_e$ 的基团,其中 R_a 是如上定义的烷基基团并且 R_e 是如上定义的杂环基基团,并且如果杂环基是含氮杂环基,则杂环基可以在氮原子上连接至烷基基团。杂环基烷基基团的烷基部分可以任选地被取代(如上关于烷基基团所定义)。杂环基烷基基团的杂环基部分可以任选地被取代(如上关于杂环基基团所定义)。

[0115] “杂芳基”是指5-18元芳环基团,作为环原子包括至少1个碳原子和1-5个选自氮、氧和硫的杂原子。为了本文公开的目的,杂芳基基团可以是单环的、二环的、三环的或四环的环体系,其可以包括稠合的或桥连的环体系;并且杂芳基基团中的氮,碳或硫原子可以任选地被氧化;并且氮原子可以任选地被季铵化。实例包括但不限于,氮杂萘基,吡啶基,苯并咪唑基,苯并噻唑基,苯并吡啶基,苯并噻二唑基,苯酞萘酚呋喃基(benzonaphthofuranyl),苯并噁唑基,苯并二氧杂环戊二烯基,苯并二噁英基,苯并吡喃基,苯并吡喃酮基,苯并呋喃基,苯并呋喃酮基,苯并噻吩基(苯并噻吩基),苯并三唑基,苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基,呋唑基,噻吩基,二苯并呋喃基,呋喃基,呋喃酮基,异噻唑基,咪唑基,吡啶基,吡唑基,异吡啶基,二氢吡啶基,异二氢吡啶基,吡嗪基,异噁唑基,萘啶基,噁二唑基,2-氧代氮杂萘基,噁唑基,噁烷基,吩嗪基,吩噻嗪基,吩噻嗪基,酞嗪基,蝶啶基,嘌呤基,吡咯基,吡唑基,吡啶基,吡嗪基,嘧啶基,哒嗪基,喹唑啉基,喹喔啉基,喹啉基,奎宁环基,异喹啉基,噻唑基,噻二唑基,三唑基,四唑基,三嗪基,和噻吩基。除非在说明书中另外特别指出,术语“杂芳基”意欲包括如上定义的杂芳基基团,其任选地被一个或多个取代基(如本文定义)取代。杂芳基,如本文定义,可以是单价的或二价的。当杂芳基是另一个结构部分的取代基时,杂芳基是单价的,这意味着杂芳基通过单个环原子与另一个结构部分连接。单价杂芳基的实例可以在杂芳基烷基的基团中找到,其中烷基基团被杂芳基取代。当杂芳基是式(I)的接头部分(L)时,杂芳基是二价基团。在该情形中,杂芳基(作为L)是通过其环原子中的两个与2-氨基吡啶部分和式(I)的 R^2 连接。二价杂芳基的实例是1H-吡唑-4-基,如下所示:



[0117] “杂芳基烷基”是指式- $R_a R_f$ 的基团,其中 R_a 是如上定义的烷基基团并且 R_f 是如上定义的杂芳基基团。杂芳基烷基基团的杂芳基部分可以任选地被取代(如以上关于杂芳基基团所定义)。杂芳基烷基基团的烷基部分可以任选地被取代(如以上关于烷基基团所定义)。

[0118] “杂芳基烯基”是指式- $R_c R_g$ 的基团,其中 R_c 是如上定义的烯基基团, R_g 是如上定义的杂芳基基团。杂芳基烯基基团的杂芳基部分可以任选地被取代(如以上关于杂芳基基团所定义)。杂芳基烯基基团的烯基部分可以任选地被取代(如以上关于烯基基团所定义)。

[0119] “N-杂芳基”是杂芳基的子集,并且是指具有至少一个氮环原子的杂芳基。杂芳基在其他方面如本文定义。N-杂芳基的实例非限制性地包括苯并咪唑基,苯并吡啶基,苯并三唑基,苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基,呋唑基,噻吩基,咪唑基,吡啶基,吡唑基,异吡啶基,二氢吡啶基,异二氢吡啶基,吡嗪基,异噁唑基,萘啶基,噁二唑基,2-氧代氮杂萘基,噁唑基,吩嗪基,吩噻嗪基,吩噻嗪基,酞嗪基,蝶啶基,嘌呤基,吡咯基,吡唑基,吡啶基,吡嗪基,

嘧啶基,哒嗪基,喹唑啉基,喹喔啉基,喹啉基,奎宁环基,异喹啉基,噻唑基,噻二唑基,三唑基,四唑基和三嗪基。

[0120] “N-杂环基”是杂环基的子集,并且是指具有至少一个氮环原子的杂环基。杂环基在其他方面如本文定义。N-杂环基的实例非限制性地包括十氢异喹啉基,咪唑啉基,咪唑烷基,异噻唑烷基,异噁唑烷基,吗啉基,八氢吲哚基,八氢异吲哚基,2-氧代哌嗪基,2-氧代哌啶基,2-氧代吡咯烷基,噁唑烷基,哌啶基,哌嗪基,4-哌啶酮基,吡咯烷基,吡唑烷基,噻唑烷基,硫代吗啉基(thiomorpholinyl),硫吗啉基(thiamorpholinyl),1-氧代-硫代吗啉基,和1,1-二氧代-硫代吗啉基。

[0121] “取代基”是指是或者可以键合至另一个分子的基团(单个非氢原子或官能团)。因此,取代基是下列基团中的任一个:烷基,烯基,氨基,卤素,卤代烷基,卤代烯基,氰基,氧代,硫代,硝基,芳基,芳烷基,环烷基,环烷基烷基,杂环基,杂环基烷基,杂芳基,杂芳基烷基, $-OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (其中 t 是1至2), $-S(O)_tOR^{16}$ (其中 t 是1至2), $-S(O)_tR^{16}$ (其中 t 是0至2), 和 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中 t 是1至2), 其中各个 R^{14} 独立地是氢,烷基,卤代烷基,环烷基,环烷基烷基,芳基(任选地被一个或多个卤素基团取代),芳烷基,杂环基,杂环基烷基,杂芳基或杂芳基烷基;并且各个 R^{16} 是烷基,卤代烷基,环烷基,环烷基烷基,芳基,芳烷基,杂环基,杂环基烷基,杂芳基或杂芳基烷基,并且其中各个上述取代基是未取代的,除非另外指出。

[0122] “前药”是指可以在生理条件下或通过溶剂分解转化为式(I)或任一所述亚结构的生物活性化合物的化合物。因此,术语“前药”是指式(I)或任一所述亚结构的化合物代谢前体,其是药学上可接受的;后者也称为“母体化合物”。在施用于需要其的受治者时前药可以是无活性的,但是在体内转化为活性化合物,即母体化合物。前药典型地在体内快速转化以生成母体化合物,例如,通过血液中水解。前药化合物通常在哺乳动物组织内提供溶解性、组织相容性或延长释放的优势(参见,Bundgard,H.,Design of Prodrugs(1985),pp.7-9,21-24,Elsevier,Amsterdam)。

[0123] 前药的讨论提供在Higuchi,T.,等,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,”A.C.S.论文集系列,Vol.14中和在Bioreversible Carriers in Drug Design,ed.Edward B.Roche,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中,这两者通过引用完整地结合于此。

[0124] 术语“前药”还意欲包括任何共价键合的载体,其当这种前药施用于哺乳动物受治者时体内释放本文公开的活性化合物。公开的化合物的前药可以如下制备:以这样的方式修饰式(I)或任一所述亚结构的化合物中存在的官能团,以致于该修饰物在常规操作中或体内切割成母体化合物。前药包括其中羟基、氨基或巯基与任何基团键合的本文公开的化合物,当本文公开的前药施用于哺乳动物受治者时所述基团切割而分别恢复游离羟基、游离氨基或游离巯基。前药的实例包括但不限于式(I),(IA),(IB)或任一亚结构的化合物中的醇或胺官能团的乙酸酯,甲酸酯和苯甲酸酯,和磷酸酯衍生物。

[0125] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意欲表示足够坚固而能够耐受从反应混合物分离至有用程度的纯度和配制成有效的治疗剂的化合物。

[0126] “哺乳动物”或“哺乳动物受治者”包括人和家畜,如猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔等。

[0127] “任选的”或“任选地”是指随后描述的情形的事件可以发生或可以不发生,并且所述描述包括其中所述事件或情形发生的情况和其中它不发生的情况。例如,“任选地取代的芳基”是指芳基基团可以被取代或可以不被取代,并且该描述包括取代的芳基基团和不具有取代的芳基基团两者。

[0128] “药用载体,稀释剂或赋形剂”非限制性地包括任何辅剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增香剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等张剂、溶剂或乳剂,其已经被美国食品和药品管理局批准可接受用于人或家畜。

[0129] “药用酸加成盐”是指保留游离碱的生物学功效和性质的、不在生物学上或其他方面不合需要的和与无机酸和有机酸形成的那些盐,所述无机酸诸如但不限于盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸,磷酸等,所述有机酸诸如但不限于乙酸,2,2-二氯乙酸,己二酸,海藻酸,抗坏血酸,天冬氨酸,苯磺酸,苯甲酸,4-乙酰氨基苯甲酸,樟脑酸,樟脑-10-磺酸,癸酸,己酸,辛酸,碳酸,肉桂酸,柠檬酸,环拉酸,十二烷基硫酸,乙烷-1,2-二磺酸,乙磺酸,2-羟基乙磺酸,甲酸,富马酸,黏酸,龙胆酸,葡庚糖酸,葡萄糖酸,葡萄糖醛酸,谷氨酸,戊二酸,2-氧代-戊二酸,甘油磷酸,乙醇酸,马尿酸,异丁酸,乳酸,乳糖醛酸,月桂酸,马来酸,苹果酸,丙二酸,扁桃酸,甲磺酸,黏酸,萘-1,5-二磺酸,萘-2-磺酸,1-羟基-2-萘酸,烟酸,油酸,乳酸,草酸,棕榈酸,扑酸,丙酸,焦谷氨酸,丙酮酸,唾液酸,4-氨基唾液酸,癸二酸,硬脂酸,琥珀酸,酒石酸,硫氰酸,对甲苯磺酸,三氟乙酸,十一碳烯酸等。

[0130] “药用碱加成盐”是指保留游离酸的生物学功效和性质的、不在生物学上或其他方面不合需要的那些盐。这些盐是由无机碱或有机碱与游离酸的加成制备的。衍生于无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。优选的无机盐有铵、钠、钾、钙、和镁盐。衍生于有机碱的盐包括但不限于以下的盐:伯、仲和叔胺,取代的胺(包括天然存在的取代胺),环状胺和碱性离子交换树脂,如氨水,异丙基胺,三甲胺,二乙胺,三乙胺,三丙胺,二乙醇胺,乙醇胺,二甲基乙醇胺(deanol),2-二甲基氨基乙醇,2-二乙基氨基乙醇,二环己胺,赖氨酸,精氨酸,组氨酸,咖啡因,普鲁卡因,海巴明,胆碱,甜菜碱,苄乙苄胺,苄星,乙二胺,葡萄糖胺,甲基葡萄糖胺,可可碱,三乙醇胺,缓血酸胺,嘌呤,嘧啶,嘧啶,N-乙基嘧啶,聚胺树脂等。特别优选的有机碱是异丙基胺,二乙胺,乙醇胺,三甲胺,二环己基胺,胆碱和咖啡因。

[0131] 通常结晶产生本文公开的化合物的溶剂合物。如本文所用,术语“溶剂合物”是指包含一个或多个本文公开的化合物分子和一个或多个溶剂分子的聚集体。溶剂可以是水,在该情形中溶剂可以是水合物。备选地,溶剂可以是有机试剂。因此,本文公开的化合物可以作为水合物,包括一水合物,二水合物,半水合物,倍半水合物,三水合物,四水合物等,以及相应的溶剂化形式存在。本文公开的化合物可以是真正的溶剂合物,而在其他情况中,本文公开的化合物可以仅仅保留不定的水或者是水加上某种不定的溶剂的混合物。

[0132] “药物组合物”是指本文公开的化合物与介质的制剂,所述介质在本领域被接受用于递送生物活性化合物于哺乳动物,例如人。这种介质包括为此的所有药物上可接受的载体,稀释剂或赋形剂。

[0133] “治疗有效量”是指当施用于哺乳动物(优选人)时足以实现哺乳动物(优选人)的疾病或病症的治疗(如以下定义)的本文公开的化合物的量。构成“治疗有效量”的公开的化合物的量将随着化合物、病症及其严重性和被治疗的哺乳动物的年龄而变化,但是可以由

本领域普通技术人员根据他自己的知识和本文公开内容来常规确定。

[0134] 本文所用的“治疗(Treating)”或“治疗(treatment)”涵盖了患有目标疾病或病症的哺乳动物(优选人)中目标疾病或病症的治疗,并且包括:

[0135] (i) 在哺乳动物中预防疾病或病症发生,特别是当该哺乳动物倾向于所述病症但是还未诊断患有该病症时;

[0136] (ii) 抑制所述疾病或病症,例如阻止其发展;或

[0137] (iii) 缓解所述疾病或病症,即导致所述疾病或病症消退。

[0138] 如本文所用,术语“疾病”和“病症”可以互换使用或者可以区别在于具体的不适或病症可能没有已知的诱因(因此病因学还未得出)并因此没有被认为是疾病,而仅仅作为一种不希望有的病症或综合征,其中临床医生已经鉴定了一组或多或少特定的症状。

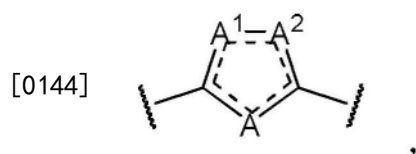
[0139] 本文公开的化合物,或它们的药用盐可以含有一个或多个不对称中心,并且因此可以产生对映异构体,非对映异构体和其他立体异构体形式,其可以按照绝对立体化学定义为(R)-或(S)-或对于氨基酸定义为(D)-或(L)-。本文公开内容意欲包括所有这些可能的异构体,以及它们的外消旋和光学纯形式。旋光(+)和(-), (R)-和(S)-,或(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或者使用常规技术拆分,如使用手性柱的HPLC。当本文描述的化合物含有烯双键或其他几何不对称中心时,除非另外指明,意欲所述化合物包括E和Z几何异构体两者。同样,还意欲包括所有互变异构体。

[0140] “立体异构体”是指由通过相同键键合但具有不同三维结构的相同原子组成的化合物,其不能互换。本文公开考虑各种立体异构体及其混合物,并且包括“对映异构体”,其是指分子彼此非镜像可重叠的两种立体异构体。

[0141] “互变异构体”是指分子的一个原子向同一分子的另一个原子的质子迁移。本文公开包括任何所述化合物的互变异构体。

[0142] “同位素富集的衍生物”是指其中一个或多个原子被具有相同原子序数但是原子量或质量数与自然中通常发现的原子数或质量数不同的原子替换的化合物。适于包括在本文公开的化合物中的同位素的实例包括以下的同位素:氢,如 ^2H 和 ^3H ,碳,如 ^{11}C , ^{13}C 和 ^{14}C ,氯,如 ^{38}Cl ,氟,如 ^{18}F ,碘,如 ^{123}I 和 ^{125}I ,氮,如 ^{13}N 和 ^{15}N ,氧,如 ^{15}O , ^{17}O 和 ^{18}O ,磷,如 ^{31}P , ^{32}P 和 ^{33}P ,和硫,如 ^{35}S 。用较重的同位素如氘即 ^2H 替换可以提供由更大的代谢稳定性导致的某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或降低的剂量要求,和因此在一些情形中是优选的。本文公开的同位素富集的化合物可以通常通过本领域技术人员已知的常规技术或者通过与后附实施例和制备部分中描述的那些类似的方法,使用适当的同位素富集的试剂替换之前使用的非富集的试剂来制备。

[0143] 尽管键是显示为虚线(---),但是应当理解该位置允许双键可能。例如,接头W的结构表示为:

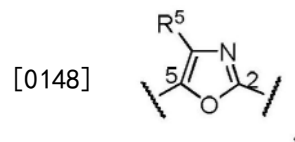


[0145] 其中各个破折号键可以但不一定表示存在双键。例如,当A是 $-\text{NH}=\text{}$ 时,A分别通过单键和双键与两个相邻碳原子连接。另一方面,如果A限定为 $-\text{O}-$,则A分别通过单键与两个

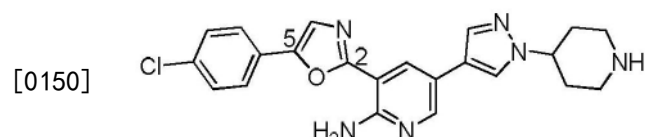
相邻碳原子连接。在W的给定环结构中的双键的位置和数目应当满足化合价要求,如本领域技术人员将理解的。

[0146] 本文所用的化学命名方案和结构图解采用和依靠Chemdraw版本12.0.2.1076(可获自Cambridgesoft Corp.,Cambridge,MA)所用的化学命名特征。对于本文所用的复杂的化学名称,取代基是在其连接的基团之前命名的。例如,环丙基乙基包含乙基主链和环丙基取代基。在化学结构图解中,标识了所有键,除了假定与足够的氢原子键合以完成化合价的一些碳原子以外。

[0147] 例如,如以上在本文公开的概述中阐述的,式(I)的化合物,其中W是与2-氨基吡啶部分和R¹基团在2和5位上连接的二价噁唑部分:

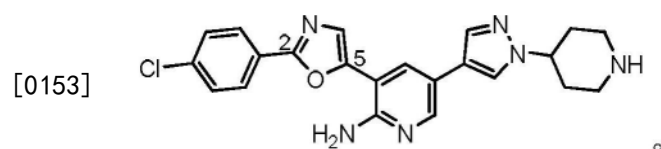


[0149] L是1H-吡啶-4-基,R¹是4-氯苯基,R²是1-(哌啶-4-基),R³,R⁴和R⁵各自是氢,即,下式的化合物:



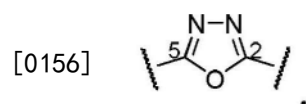
[0151] 其在本文命名为:3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-胺。

[0152] 应当理解,W存在两种可能方式来与2-氨基吡啶部分和R¹基团连接,即,噁唑基可以在其2位与2-氨基吡啶部分连接,如上所示;或者噁唑基可以在其5位与2-氨基吡啶部分连接。因此,以下化合物也被式(I)涵盖,当L是1H-吡啶-4-基,R¹是4-氯苯基,R²是1-(哌啶-4-基),和R³,R⁴和R⁵是氢时:

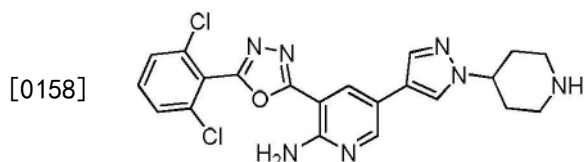


[0154] 类似地,接头L,其为二价基团,也可以具有两种可能方式来与2-氨基吡啶部分和R²基团连接。例如,当L是酰氨基接头,即-CON(R⁶)-时,式(I)的化合物可以具有与2-氨基吡啶部分直接连接的羰基部分。另一种式(I)的化合物可以具有与R²基团直接连接的羰基部分。

[0155] 作为另一个实例,式(I)的化合物,如以上在本文公开的概述中阐述的,其中W是在2和5位上与2-氨基吡啶部分和R¹基团连接的二价1,3,4-噁二唑基部分:



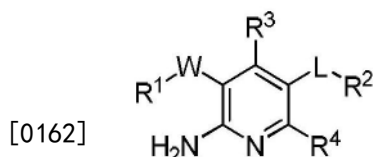
[0157] L是1H-吡啶-4-基,R¹是2,6-二氯苯基,R²是1-(哌啶-4-基),R³和R⁴各自是氢,即,下式的化合物:



[0159] 其在本文中命名为:3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺。

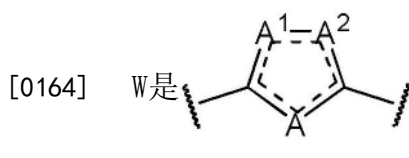
[0160] 实施方案

[0161] 本文提供了用作TAM族激酶抑制剂的氨基吡啶衍生物。一个实施方案提供了式(I)的化合物:



式(I)

[0163] 其中:



[0165] 各个A, A¹和A²是相同的或不同的并且独立地是-N=, -CR⁵=, 或-O-;

[0166] L是杂芳基, 杂环基, -N(R⁶)-, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)_t-, -CON(R⁶)-, -N(R⁶)CO-, -SO₂N(R⁶)-, 或-N(R⁶)CON(R⁶)-, 其中t是0、1或2; 前提条件是当L是杂芳基时, L不是吡啶基, 吡嗪基或噻吩基;

[0167] R¹是烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 卤代烷基, 芳基, 芳烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 杂芳基, 或杂芳基烷基;

[0168] R²是氢, 杂环基, 杂环基烷基, 环烷基, 烷基, 芳烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 或芳基;

[0169] 各个R³和R⁴是相同的或不同的并且独立地选自氢, 烷基, 芳烷基, 烯基, 芳烯基, 炔基, 芳炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 卤代, 和卤代烷基;

[0170] R⁵, 在每次出现时, 是氢, 烷基, 芳烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 卤素, 或卤代烷基;

[0171] R⁶是氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 或卤代烷基,

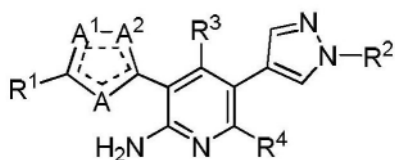
[0172] 其立体异构体、对映异构体或互变异构体, 其同位素富集的衍生物, 其药用盐, 其药物组合物或其前药。

[0173] 在另一个实施方案中, L是杂芳基。

[0174] 在还有的另一个实施方案中, L是N-杂芳基。

[0175] 在还有的另一个实施方案中, L是二价吡唑基部分。在一个具体实施方案中, L是1H-吡唑-4-基并且式(I)的化合物由式(IA)表示:

[0176]



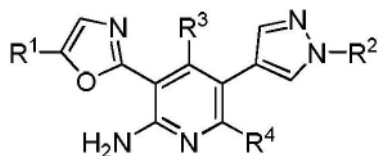
式(IA)

[0177] 其中,

[0178] A, A¹, A², R¹, R³, 和 R⁴如上定义。

[0179] 式 (IA) 的化合物之中, 一个实施方案提供式 (IA1) 的化合物:

[0180]



式(IA1)

[0181] 其中:

[0182] R¹, R², R³, 和 R⁴如上定义。[0183] 在式 (IA1) 的更具体的实施方案中, R¹是芳基, 杂芳基, 环烷基或杂环基。[0184] 在式 (IA1) 的一个更具体的实施方案中, R¹是芳基。更具体地, R¹是苯基或取代的苯基。[0185] 在式 (IA1) 的其他实施方案中, R²是芳基, 杂芳基, 环烷基或杂环基。[0186] 在式 (IA1) 的一个更具体的实施方案中, R²是杂环基。[0187] 在式 (IA1) 的更具体的实施方案中, R²是N-杂环基。更具体地, R²是哌啶基或取代的哌啶基。[0188] 在式 (IA1) 的其他更多的实施方案中, R²是四氢吡喃基。[0189] 在式 (IA1) 的另一个更具体的实施方案中, R²是环己基。[0190] 在式 (IA1) 的某些具体实施方案中, 各个R³和R⁴是氢, R¹是芳基, R²是杂环基。[0191] 在式 (IA1) 的某些具体实施方案中, 各个R³和R⁴是氢, R¹是苯基或取代的苯基, R²是杂环基。[0192] 在式 (IA1) 的某些具体实施方案中, 各个R³和R⁴是氢, R¹是苯基或取代的苯基, R²是哌啶基或取代的哌啶基。[0193] 在某些具体实施方案中, 各个R³和R⁴是氢, R¹是苯基(包括被一个或多个卤素取代的苯基), 和R²是杂环基。在更具体的实施方案中, R²是1-哌啶-4-基(包括在1-位被烷基或酰基取代的1-哌啶-4-基)。

[0194] 在各种具体实施方案中, 式 (IA1) 的化合物是:

[0195] 4-(4-(6-氨基-5-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;

[0196] 3-(5-苯基噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

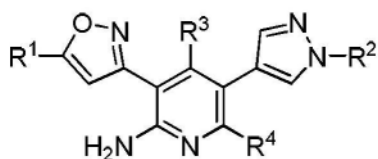
[0197] 4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;

- [0198] 3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;
- [0199] 1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮;
- [0200] (4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮;
- [0201] 3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;
- [0202] 1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮;
- [0203] 3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;
- [0204] (4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮;
- [0205] (4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮;
- [0206] 1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2-苯基乙酮;
- [0207] (4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮;
- [0208] 1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2-苯基乙酮;
- [0209] 3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;
- [0210] 1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮;
- [0211] (4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(4-氟苯基)甲酮;或
- [0212] 5-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-2-胺。
- [0213] 在式(IA1)的其他更具体的实施方案中,各个 R^3 和 R^4 是氢, R^1 是苯基或取代的苯基, R^2 是四氢吡喃基。
- [0214] 在各个具体实施方案中,式(IA1)的化合物是:
- [0215] 3-(5-苯基噁唑-2-基)-5-(1-(四氢-2吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;或
- [0216] 3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(四氢-2吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺。
- [0217] 在式(IA1)的其他更具体的实施方案中,各个 R^3 和 R^4 是氢, R^1 是苯基或取代的苯基, R^2 是环己基。
- [0218] 在各个具体实施方案中,式(IA1)的化合物是:
- [0219] 3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;
- [0220] 3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;或
- [0221] 5-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-3-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-2-胺。

[0222] 在其他实施方案中,各个 R^3 和 R^4 是氢, R^1 是杂芳基(例如,吡啶基),和 R^2 是杂环基。

[0223] 在更具体的实施方案中,化合物是5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(5-(吡啶-3-基)噁唑-2-基)吡啶-2-胺。

[0224] 式(IA)的化合物之中,另一个实施方案提供式(IA2)的化合物:



[0225]

式(IA2)

[0226] 其中, R^1 , R^2 , R^3 ,和 R^4 如上定义。

[0227] 在式(IA2)的更具体的实施方案中, R^1 是芳基,杂芳基,环烷基或杂环基。更具体地, R^1 是芳基。更具体地, R^1 是苯基或取代的苯基。

[0228] 在式(IA2)的其他实施方案中, R^2 是芳基,杂芳基,环烷基或杂环基。更具体地, R^2 是杂环基。更具体地, R^2 是N-杂环基。

[0229] 在式(IA2)的某些具体实施方案中,各个 R^3 和 R^4 是氢, R^1 是苯基或取代的苯基, R^2 是哌啶基或取代的哌啶基,四氢吡喃基或环己基。

[0230] 在各种具体实施方案中,式(IA2)的化合物是:

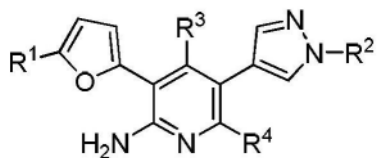
[0231] 5-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-3-(5-苯基异噁唑-3-基)吡啶-2-胺;

[0232] 3-(5-苯基异噁唑-3-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

[0233] 3-(5-苯基异噁唑-3-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;或

[0234] 5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(5-苯基异噁唑-3-基)吡啶-2-胺。

[0235] 式(IA)的化合物之中,另一个实施方案提供式(IA3)的化合物:



[0236]

式(IA3)

[0237] 其中, R^1 , R^2 , R^3 ,和 R^4 如上定义。

[0238] 在式(IA3)的更具体的实施方案中, R^1 是芳基,杂芳基,环烷基或杂环基。更具体地, R^1 是芳基。更具体地, R^1 是苯基或取代的苯基。

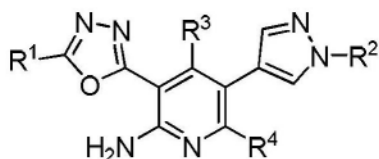
[0239] 在式(IA3)的其他实施方案中, R^2 是芳基,杂芳基,环烷基或杂环基。更具体地, R^2 是杂环基。更具体地, R^2 是N-杂环基。

[0240] 在式(IA3)的某些具体实施方案中,各个 R^3 和 R^4 是氢, R^1 是苯基或取代的苯基, R^2 是哌啶基或取代的哌啶基,四氢吡喃基或环己基。

[0241] 在各种具体实施方案中,式(IA3)的化合物是:

[0242] 3-(5-苯基呋喃-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

- [0243] 5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(5-苯基呋喃-2-基)吡啶-2-胺;
[0244] 5-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-3-(5-苯基呋喃-2-基)吡啶-2-胺;或
[0245] 3-(5-苯基呋喃-2-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺。
[0246] 式(IA)的化合物之中,另一个实施方案提供式(IA4)的化合物:



[0247]

式(IA4)

- [0248] 其中, R^1 , R^2 , R^3 , 和 R^4 如上定义。
[0249] 在式(IA4)的更具体的实施方案中, R^1 是芳基,杂芳基,环烷基,杂环基,芳烷基,或环烷基烷基。
[0250] 在式(IA4)的更具体的实施方案中, R^1 是芳基。更具体地, R^1 是苯基或取代的苯基。
[0251] 在式(IA4)的另一个更具体的实施方案中, R^1 是杂芳基。更具体地, R^1 是吡啶基,取代的吡啶基,吡嗪基,取代的吡嗪基,噻唑基,取代的噻唑基。
[0252] 在式(IA4)的另外的具体实施方案中, R^1 是芳烷基。更具体地, R^1 是苄基。
[0253] 在式(IA4)的另外的具体实施方案中, R^1 是环烷基烷基。更具体地, R^1 是环烷基烷基。
[0254] 在式(IA4)的上述实施方案中的任一个中, R^2 是氢,芳基,杂芳基,环烷基或杂环基。
[0255] 在式(IA4)的更具体的实施方案中, R^2 是杂环基。更具体地, R^2 是N-杂环基。
[0256] 在式(IA4)的更具体的实施方案中, R^2 是哌啶基或取代的哌啶基。
[0257] 在式(IA4)的其他更具体的实施方案中, R^2 是四氢吡喃基。
[0258] 在式(IA4)的其他更具体的实施方案中, R^2 是氢。
[0259] 在式(IA4)的某些具体实施方案中,各个 R^3 和 R^4 是氢, R^1 是芳基, R^2 是杂环基,包括N-杂环基。
[0260] 在式(IA4)的某些具体实施方案中,各个 R^3 和 R^4 是氢, R^1 是苯基或被一个或多个卤代或烷基取代的苯基, R^2 是哌啶基或取代的哌啶基。
[0261] 在各种具体实施方案中,式(IA4)的化合物是:
[0262] 4-(4-(6-氨基-5-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;
[0263] 3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;
[0264] 3-(5-(2,6-二氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;
[0265] 3-(5-(4-(叔丁基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;
[0266] 4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-(叔丁基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;

[0267] 3-(5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

[0268] 3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

[0269] 4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;

[0270] 3-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

[0271] 4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;

[0272] 1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮;

[0273] 3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

[0274] 1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-4-甲基戊-1酮;

[0275] (4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮;

[0276] (4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮;

[0277] 1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2-苯基乙酮;

[0278] 3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;或

[0279] 3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(1-十二烷基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺。

[0280] 在式(IA4)的其他更具体的实施方案中,各个 R^3 和 R^4 是氢, R^1 是杂芳基或取代的杂芳基, R^2 是哌啶基或取代的哌啶基。

[0281] 在各种具体实施方案中,式(IA4)的化合物是:

[0282] 4-(4-(6-氨基-5-(5-(吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;

[0283] 4-(4-(6-氨基-5-(5-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;

[0284] 5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(5-(吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺;

[0285] 5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(5-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺;

[0286] 4-(4-(6-氨基-5-(5-(噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;

[0287] 5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(5-(噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺;

[0288] 5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(5-(吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺;

[0289] 4-(4-(6-氨基-5-(5-(吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;

[0290] 4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-(三氟甲基)-噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;或

[0291] 5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(5-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺。

[0292] 在式(IA4)的其他更具体的实施方案中,各个 R^3 和 R^4 是氢, R^1 是环烷基烷基或芳烷基, R^2 是哌啶基或取代的哌啶基。

[0293] 在各种具体实施方案中,式(IA4)的化合物是:

[0294] 4-(4-(6-氨基-5-(5-(环丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;

[0295] 3-(5-(环丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

[0296] 4-(4-(6-氨基-5-(5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;或

[0297] 3-(5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺。

[0298] 在式(IA4)的其他更具体的实施方案中,各个 R^3 和 R^4 是氢, R^1 是芳基或更具体地苯基或取代的苯基, R^2 是氢。

[0299] 在各种具体实施方案中,式(IA4)的化合物是:

[0300] 3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

[0301] 3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

[0302] 3-(5-(4-(叔丁基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

[0303] 3-(5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;或

[0304] 3-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺。

[0305] 在式(IA4)的其他更具体的实施方案中,各个 R^3 和 R^4 是氢, R^1 是芳基或更具体地,苯基或取代的苯基, R^2 是环烷基。

[0306] 在一个具体实施方案中,式(IA4)的化合物是:

[0307] 5-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺;

[0308] 5-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺。

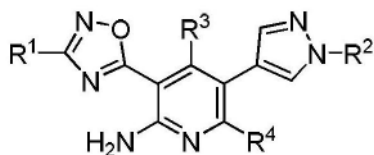
[0309] 在式(IA4)的还有的其他更具体的实施方案中,各个 R^3 和 R^4 是氢, R^1 是芳基或更具体地,苯基或取代的苯基, R^2 是四氢吡喃基。

[0310] 在一个具体实施方案中,式(IA4)的化合物是:

[0311] 3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;或

[0312] 3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺。

[0313] 式(IA)的化合物之中,另一个实施方案提供式(IA5)的化合物:



[0314]

式(IA5)

[0315] 在式(IA5)的一个更具体的实施方案中,R¹是芳基。更具体地,R¹是苯基或取代的苯基。

[0316] 在式(IA5)的一个更具体的实施方案中,R²是杂环基。更具体地,R²是N-杂环基。

[0317] 在式(IA5)的一个更具体的实施方案中,R²是哌啶基,取代的哌啶基,四氢吡喃基或环己基。

[0318] 在式(IA5)的其他更具体的实施方案中,R²是氢。

[0319] 在式(IA5)的某些具体实施方案中,各个R³和R⁴是氢,R¹是芳基,R²是杂环基,包括N-杂环基。

[0320] 在式(IA5)的还有的其他更多的具体实施方案中,各个R³和R⁴是氢,R¹是芳基或更具体地,苯基或取代的苯基,R²是氢,哌啶基,取代的哌啶基,四氢吡喃基或环己基。

[0321] 在式(IA5)的还有的其他更多的具体实施方案中,各个R³和R⁴是氢,R¹是芳基或更具体地,苯基或取代的苯基,R²是哌啶基,取代的哌啶基。

[0322] 在一个具体实施方案中,式(IA5)的化合物是:

[0323] 3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

[0324] 1-(4-(4-(6-氨基-5-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮;

[0325] (4-(4-(6-氨基-5-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮;

[0326] 5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺;

[0327] (4-(4-(6-氨基-5-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮;

[0328] 1-(4-(4-(6-氨基-5-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2-苯基乙酮;

[0329] 3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

[0330] 3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

[0331] 3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

[0332] 5-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺;或

[0333] 3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(1-十二烷基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺。

[0334] 在式(IA5)的还有的其他更多的具体实施方案中,各个 R^3 和 R^4 是氢, R^1 是芳基或更具体地,苯基或取代的苯基, R^2 是氢,四氢吡喃基或环己基。

[0335] 在一个具体实施方案中,式(IA5)的化合物是:

[0336] 5-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺;

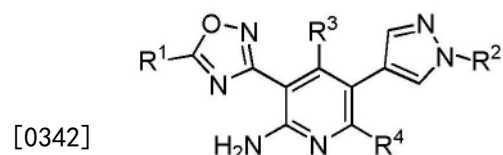
[0337] 5-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺;

[0338] 3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

[0339] 3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;或

[0340] 3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺。

[0341] 式(IA)的化合物之中,另一个实施方案提供式(IA6)的化合物:



式(IA6)

[0343] 其中, R^1 , R^2 , R^3 ,和 R^4 如上定义。

[0344] 在式(IA6)的一个更具体的实施方案中, R^1 是芳基。更具体地, R^1 是苯基或取代的苯基。

[0345] 在式(IA6)的一个更具体的实施方案中, R^2 是杂环基。更具体地, R^2 是N-杂环基。

[0346] 在式(IA6)的更具体的实施方案中, R^2 是哌啶基或取代的哌啶基,四氢吡喃基或环己基。

[0347] 在式(IA6)的其他更具体的实施方案中, R^2 是氢。

[0348] 在式(IA6)的某些具体的实施方案中,各个 R^3 和 R^4 是氢, R^1 是芳基, R^2 是杂环基,包括N-杂环基。

[0349] 在式(IA6)的还有的其他更具体的实施方案中,各个 R^3 和 R^4 是氢, R^1 是芳基或更具体地,苯基或取代的苯基, R^2 是氢,哌啶基,取代的哌啶基,四氢吡喃基或环己基。

[0350] 在一个具体实施方案中,式(IA6)的化合物是:

[0351] 5-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-胺;

[0352] 3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

[0353] 3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺;

[0354] 5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡

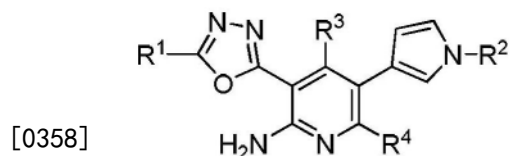
啉-2-胺；

[0355] 3-(5-(2,5-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)

吡啶-2-胺；

[0356] 3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺。

[0357] 式(IA)的化合物之中,另一个实施方案提供式(IA7)的化合物:



式(IA7)

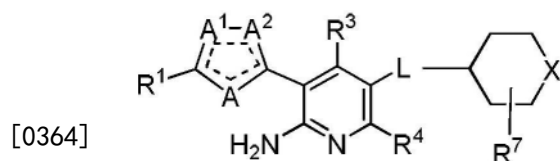
[0359] 其中, R^1 , R^2 , R^3 ,和 R^4 如上定义。在式(IA7)的更具体的实施方案中, R^1 是芳基。更具体地, R^1 是苯基或取代的苯基。

[0360] 在式(IA7)的更具体的实施方案中, R^2 是杂环基。更具体地, R^2 是哌啶基或取代的哌啶基。

[0361] 在一个具体实施方案中,式(IA7)的化合物是:

[0362] 3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯-3-基)吡啶-2-胺。

[0363] 在式(I)的化合物之中,一个实施方案提供式(IB)的化合物:



式(IB)

[0365] 其中,

[0366] A, A^1 , A^2 , R^1 , R^3 , R^4 ,和 R^5 如上定义,

[0367] L是杂芳基或杂环;

[0368] R^7 是氢,烷基,烷氧基,或卤素;

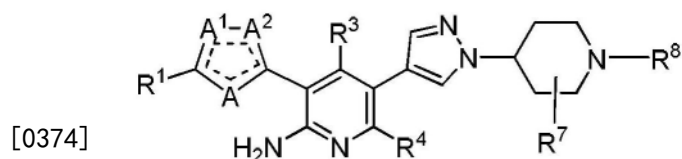
[0369] X是-O-, $-NR^8$ -,或 $-C(R^9)_2$ -;

[0370] R^8 是氢,烷基,或 $-C(O)R^{10}$ -;

[0371] 各个 R^9 独立地是氢,烷基,烷氧基,或卤素;并且

[0372] R^{10} 是烷基,环烷基,芳基,烷氧基,或芳烷基。

[0373] 在式(IB)的化合物之中,一个实施方案提供式(IB1)的化合物:



式(IB1)

[0375] 其中,

[0376] 各个A, A¹和A²是相同的或不同的并且独立地是-N=, -CR⁵=, 或-O-;

[0377] R¹是芳基, 杂芳基, 环烷基, 杂环基, 芳烷基, 或环烷基烷基;

[0378] 各个R³, R⁴和R⁷是氢,

[0379] R⁸是氢, 烷基, 或-C(O)R¹⁰-; 并且

[0380] R¹⁰是烷基, 环烷基, 芳基, 烷氧基, 或芳烷基。

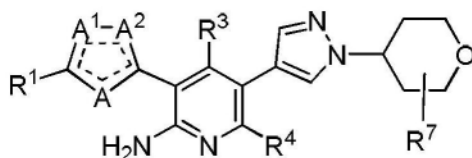
[0381] 在式 (IB1) 的更具体的实施方案中, R¹是芳基。更具体地, R¹是苯基或取代的苯基。

[0382] 在式 (IB1) 的另一个更具体的实施方案中, R¹是杂芳基。更具体地, R¹是吡啶基, 取代的吡啶基, 吡嗪基, 取代的吡嗪基, 噻唑基, 取代的噻唑基。

[0383] 在式 (IB1) 的另一个具体实施方案中, R¹是芳烷基。更具体地, R¹是苄基。

[0384] 在式 (IB1) 的另一个具体实施方案中, R¹是环烷基烷基。更具体地, R¹是环丙基烷基。

[0385] 在式 (IB) 的化合物之中, 一个实施方案提供式 (IB2) 的化合物:



[0386]

式(IB2)

[0387] 其中,

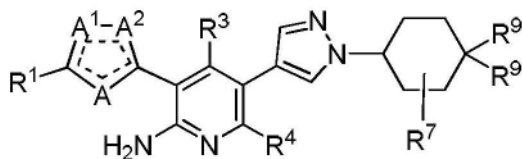
[0388] 各个A, A¹和A²是相同的或不同的并且独立地是-N=, -CR⁵=, 或-O-;

[0389] R¹是芳基, 杂芳基, 环烷基, 或杂环基; 并且

[0390] 各个R³, R⁴和R⁷是氢。

[0391] 在式 (IB2) 的更具体的实施方案中, R¹是芳基。更具体地, R¹是苯基或取代的苯基。

[0392] 在式 (IB) 的化合物之中, 一个实施方案提供化合物式 (IB3):



[0393]

式(IB3)

[0394] 其中,

[0395] 各个A, A¹和A²是相同的或不同的并且独立地是-N=, -CR⁵=, 或-O-;

[0396] R¹是芳基, 杂芳基, 环烷基, 或杂环基; 并且

[0397] 各个R³, R⁴, R⁷和R⁹是氢;

[0398] 在式 (IB3) 的更具体的实施方案中, R¹是芳基。更具体地, R¹是苯基或取代的苯基。

[0399] 本文公开的化合物的效用和测试

[0400] 本文公开内容涉及化合物, 药物组合物, 和使用所述化合物和药物组合物治疗和/或预防由Tyro3, Ax1或Mer单独的或它们的任何组合的激酶活性介导的疾病和病症的方法,

优选所述疾病和病症涉及特征在于血管发生和/或细胞增殖和迁移,特别是涉及癌症、炎性病症、自身免疫疾病、神经病症等的疾病和病症,所述方法是通过施用有效量的本文公开的化合物来进行的。

[0401] 本文公开的化合物调节,优选抑制,人Tyro3,Axl或Mer单独的或它们的任何组合的活性。

[0402] 本文公开的化合物调节,特别是抑制Tyro3,Axl或Mer单独的或它们的任何组合的活性的一般值可以使用以下在实施例21中描述的测定来确定。

[0403] 本文公开的化合物是Tyro3,Axl或Mer单独的抑制剂或它们的任何组合的抑制剂,并且用于治疗人和其他有机体的疾病和病症,包括所有那些由Tyro3,Axl或Mer单独的或它们的任何组合的异常激酶活性导致的或者可以通过调节Tyro3,Axl或Mer单独的或它们的任何组合的激酶活性来改善的人类疾病和病症。

[0404] 如本文定义,由Tyro3,Axl或Mer单独的或它们的任何组合的异常激酶活性介导的疾病或病症被定义为其中Tyro3,Axl或Mer单独的或它们的任何组合的活性是升高的和/或其中Tyro3,Axl或Mer单独的或它们的任何组合的活性的抑制可以被证明为如此治疗的个体带来症状改善的任何疾病或病症。如本文定义,由Tyro3,Axl或Mer单独的或它们的任何组合的异常活性介导的疾病或病症包括但不限于以下疾病或病症,其是或者涉及癌症,炎性疾病,自身免疫疾病,和神经病症。为了本文公开的目的,通过调节Tyro3,Axl或Mer单独的或它们的任何组合的活性所缓解的疾病和病症包括但不限于实体瘤,包括但不限于,乳腺癌,肾癌,子宫内膜癌,卵巢癌,甲状腺癌,和非小细胞肺癌,黑素瘤,前列腺癌,肉瘤,胃癌和葡萄膜黑素瘤;液体肿瘤,包括但不限于白血病,特别是髓细胞源性白血病和淋巴瘤;子宫内膜异位,血管病/损伤,包括但不限于,再狭窄,动脉粥样硬化和血栓形成,银屑病;由于黄斑变性导致的视觉损伤;糖尿病视网膜病和早产儿视网膜病;肾病,包括但不限于肾小球性肾炎,糖尿病性肾病和肾移植排斥,类风湿性关节炎;骨关节炎,骨质疏松和白内障。

[0405] 除了以上以外,本文公开的化合物还用于治疗通过以下生物学过程影响的疾病和病症:侵入,迁移,转移,或抗药性,如在癌症中表现;干细胞生物学,如在癌症中表现;侵入,迁移,黏附,或血管生成,如在子宫内膜异位中表现;血管重塑,如在心血管疾病、高血压或血管损伤中表现;骨稳态,如在骨质疏松或骨关节炎中表现;病毒感染,如例如在埃博拉病毒感染中表现;或分化,如在肥胖中表现。公开的化合物也可以通过治疗败血症用于调节炎症过程,用作疫苗佐剂,和/或在免疫力损伤的患者中增强免疫应答。

[0406] 下列动物模型为本领域普通技术人员提供了指导来测试公开的化合物它们治疗所述疾病或病症的用途。

[0407] 分别通过施用药物有效量或在SCID小鼠模型中在异种移植物中测试化合物,其中使用表达Tyro3或Axl或Mer或共表达这三种激酶的任何组合的人癌细胞系,包括但不限于A549,K562,HeLa,MDA-MB-231,SK-OV-3,OVCAR-8,DU145,H1299,ACHN,A498和Caki-1,本文公开的化合物可以用于治疗白血病和淋巴瘤或者测试它们在治疗白血病和淋巴瘤中的用途。

[0408] 本文公开的化合物可以使用人AML和CML白血病细胞系、在SCID或nu/nu小鼠模型中在异种移植物中测试它们在治疗白血病中的用途。

[0409] 分别通过施用药物有效量于需要其的受治者或使用子宫内膜异位的同系小鼠模

型(参见Somigliana,E.等,“Endometrial ability to implant in ectopic sites can be prevented by interleukin-12in a murine model of endometriosis”,*Hum.Reprod.*1999,14(12),2944-2950),本文公开的化合物可以用于治疗子宫内膜异位或者测试它们在治疗子宫内膜异位中的用途。通过使用子宫内膜异位的大鼠模型(参见Lebovic,D.I.等,“Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma induces regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis”,*Fertil.Steril.*,2004,82Suppl 3,1008-1013),也可以测试化合物它们在治疗子宫内膜异位中的用途。

[0410] 分别通过施用药物有效量于需要其的受治者或使用球囊-损伤大鼠颈动脉模型(参见Kim,D.W.等,“Novel oral formulation of paclitaxel inhibits neointimal hyperplasia in a rat carotid artery injury model”,*Circulation*,2004,109(12),1558-1563),本文公开的化合物可以用于治疗再狭窄或者测试它们在治疗再狭窄中的用途。通过使用在apoE缺陷小鼠模型中的经皮经腔冠状动脉血管成形术(参见von der Thusen,J.H.等,“Adenoviral transfer of endothelial nitric oxide synthase attenuates lesion formation in a novel murine model of postangioplasty restenosis”,*Arterioscler.Thromb.Vase.Biol.*,2004,24(2),357-362),也可以测试本文公开的化合物它们在治疗再狭窄中的用途。

[0411] 分别通过施用药物有效量于需要其的受治者或在ApoE缺陷小鼠模型中(参见Nakashima,Y.等,“ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree”,*Arterioscler.Thromb.*,1994,14(1),133-140),本文公开的化合物可以用于治疗动脉粥样硬化/血栓形成或者测试它们在治疗动脉粥样硬化/血栓形成中的用途。

[0412] 分别通过施用药物有效量于需要其的受治者或使用胶原蛋白-肾上腺素诱导的肺血栓栓塞症和阻塞诱导的静脉血栓形成模型(参见Angelillo-Scherrer A.等,“Role of Gas6receptors in platelet signaling during thrombus stabilization and implications for antithrombotic therapy”,*J.Clin.Invest.*,2005,115,237-246),本文公开的化合物也可以用于治疗血栓形成或测试它们在治疗血栓形成中的用途。

[0413] 分别通过施用药物有效量于需要其的受治者或使用SCID小鼠模型或人银屑病皮肤模型(参见Nickoloff,B.J.等,“Severe combined immunodeficiency mouse and human psoriatic skin chimeras.Validation of a new animal model”,*Am.J.Pathol.*,1995,146(3),580-588),本文公开的化合物可以用于治疗银屑病或者测试它们在治疗银屑病中的用途。

[0414] 分别通过施用药物有效量于需要其的受治者或使用大鼠角膜血管生成模型(参见Sarayba MA,Li L,Tungsiripat T,Liu NH,Sweet PM,Patel AJ,Osann KE,Chittiboyina A,Benson SC,Pershadsingh HA,Chuck RS.Inhibition of corneal neovascularization by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand.*Exp.Eye.Res.*,2005,80(3),435-442)或激光诱导的小鼠脉络膜新血管生成模型(参见Bora,P.S.等,“Immunotherapy for choroidal neovascularization in a laser-induced mouse model simulating exudative(wet) macular degeneration”,

Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,2003,100 (5) ,2679-2684),本文公开的化合物可以用于治疗老年性黄斑变性或糖尿病性视网膜病或者测试它们在治疗老年性黄斑变性或糖尿病性视网膜病中的用途。

[0415] 分别通过施用药物有效量于需要其的受治者或在小鼠早产儿视网膜病模型中(参见Smith,L.E.等,“Oxygen-induced retinopathy in the mouse”,Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.,1994,35 (1) ,101-111),本文公开的化合物可以用于治疗早产儿视网膜病或者测试它们在治疗早产儿视网膜病中的用途。在大鼠抗-Thy1.1诱导的实验性系膜增生性肾小球性肾炎模型(参见Smith,L.E.等,以上引用)中可以测试本文公开的化合物它们在治疗肾小球性肾炎或糖尿病视网膜病中的用途。

[0416] 分别通过施用药物有效量于需要其的受治者或通过使用慢性肾移植排斥的大鼠模型(参见Yin,J.L.等,“Expression of growth arrest-specific gene 6 and its receptors in a rat model of chronic renal transplant rejection”,Transplantation,2002,73 (4) ,657-660),本文公开的化合物可以用于治疗肾移植排斥或者测试它们在治疗肾移植排斥中的用途。

[0417] 分别通过施用药物有效量于需要其的受治者或使用CAIA小鼠模型(参见Phadke,K.等,“Evaluation of the effects of various anti-arthritic drugs on type II collagen-induced mouse arthritis model”,Immunopharmacology,1985,10 (1) ,51-60),本文公开的化合物可以用于治疗类风湿性关节炎或者测试它们在治疗类风湿性关节炎中的用途。

[0418] 分别通过施用药物有效量于需要其的受治者或使用STR/ORT小鼠模型(参见Brewster,M.等,“Ro 32-3555,an orally active collagenase selective inhibitor, prevents structural damage in the STR/ORT mouse model of osteoarthritis”,Arthritis.Rheum.,1998,41 (9) ,1639-1644),本文公开的化合物可以用于治疗骨关节炎或者测试它们在治疗骨关节炎中的用途。

[0419] 分别通过施用药物有效量于需要其的受治者或使用卵巢切除大鼠模型(参见Wronski,TJ.等,“Endocrine and pharmacological suppressors of bone turnover protect against osteopenia in ovariectomized rats”,Endocrinology,1989,125 (2) ,810-816)或卵巢切除小鼠模型(参见Alexander,J.M.等,“Human parathyroid hormone 1-34reverses bone loss in ovariectomized mice”,J Bone Miner Res.,2001,16 (9) ,1665-1673;Fujioka,M.等,“Equol,a metabolite of daidzein,inhibits bone loss in ovariectomized mice”,J.Nut.,2004,134 (10) ,2623-2627),本文公开的化合物可以用于治疗骨质疏松或者测试它们在治疗骨质疏松中的用途。

[0420] 分别通过施用药物有效量于需要其的受治者或使用H₂O₂-诱导的模型(参见Kadoya,K.等,“Role of calpain in hydrogen peroxide induced cataract”,Curr.Eye Res.,1993,12 (4) ,341-346)或Emory小鼠模型(参见Sheets,N.L.等,“Cataract-and lens-specific up-regulation of ARK receptor tyrosine kinase in Emory mouse cataract”,Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.,2002,43 (6) ,1870-1875),本文公开的化合物可以用于治疗白内障或者测试它们在治疗白内障中的用途。

[0421] 典型地,Tyro3,Axl或Mer单独的或它们的任何组合的活性的成功抑制性治疗剂将

满足以下标准中的一些或全部。口服利用度应该为20%动物模型功效以上,小于约20mg/Kg, 2mg/Kg, 1mg/Kg, 或0.5mg/Kg, 并且目标人剂量是在10和250mg/70Kg之间,但是在该范围之外的剂量也是可接受的。“mg/Kg”意思是相对于每千克其被施用的受治者的体重的化合物的毫克数)。所需剂量应当优选不超过一天一次或两次或者进餐次数。治疗指数(或有毒剂量与治疗剂量之比)应当大于10。 IC_{50} (“抑制浓度-50%”)是在特定时间段内在激酶活性测定中实现激酶活性的50%抑制所需要的化合物的量。任何用于测量Tyro3, Axl或Mer, 优选人Tyro3, Axl或Mer的方法可以用于测定本文的方法中使用的化合物在抑制所述Tyro3, Axl或Mer活性中的活性。公开的化合物在15-60分钟的重组人激酶测定中显示的 IC_{50} 优选小于10mM, 小于5 μ M, 小于2.5 μ M, 小于1 μ M, 小于750nM, 小于500nM, 小于250nM, 小于100nM, 小于50nM, 和最优选小于20nM。公开的化合物可以显示可逆抑制(即竞争性抑制)或不可逆抑制, 并且优选不抑制其他蛋白激酶。

[0422] 使用重组人Tyro3, Axl和Mer蛋白和利用 ^{33}P -放射性标记的磷酸盐转移测定(其步骤对于本领域技术人员是已知的或者如实施例18所述), 容易完成对公开的化合物作为Tyro3, Axl或Mer抑制剂的鉴定。当在该测定中测试时, 公开的化合物在10 μ M测试化合物浓度下具有大于50%的抑制活性, 优选在10 μ M测试化合物浓度下具有大于60%的抑制活性, 更优选在10 μ M测试化合物浓度下具有大于70%的抑制活性, 和甚至更优选在10 μ M测试化合物浓度下具有大于80%的抑制活性, 和最优选在10 μ M测试化合物浓度下具有大于90%的抑制活性, 由此证明公开的化合物是Tyro3, Axl或Mer激酶活性的有效抑制剂。

[0423] 这些结果提供了在测试化合物和Tyro3, Axl和Mer的激酶活性之间的结构-活性关系(SAR)的分析的基础。某些基团倾向于提供更有效的抑制化合物。SAR分析是本领域技术人员用于鉴定公开化合物的用作治疗剂的优选实施方案的工具之一。本领域技术人员也容易获得测试本文公开的化合物的其他方法。因此, 另外, 确定化合物抑制Tyro3, Axl和Mer活性的能力可以体内完成。在一个该实施方案中, 这是如下实现: 通过将所述化学剂施用于受某种肿瘤移植模型之苦的动物和随后检测所述动物中肿瘤生长速率的变化, 由此鉴定用于治疗所述肿瘤的治疗剂。在这种实施方案中, 动物可以是人, 如人患有这样的病症和需要所述病症的治疗的患者。

[0424] 在这种体内方法的特定实施方案中, 所述动物中Tyro3, Axl或Mer活性的所述变化是活性降低, 优选其中所述Tyro3, Axl或Mer抑制剂不显著抑制其他激酶的生物活性。

[0425] 公开的化合物可以与其他治疗剂组合使用。可以组合使用的烷基化试剂的实例包括但不限于, 氟尿嘧啶(5-FU), 单独地或另外与leukovorin组合; 其他嘧啶类似物, 如UFT, 卡培他滨(capecitabine), 吉西他滨(gemcitabine)和阿糖胞苷(cytarabine), 烷基磺酸酯, 例如, 白消安(busulfan) (用于治疗慢性粒细胞白血病), 英丙舒凡(improsulfan) 和哌泊舒凡(piposulfan); 吡丙啶类, 例如, 苯佐替派(benzodepa), 卡波醌(carboquone), 美乌替派(meturedopa) 和乌瑞替派(uredopa); 氮丙环和甲基三聚氰胺, 例如, 六甲蜜胺, 曲他胺, 替派, 三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲蜜胺; 和氮芥类, 例如, 苯丁酸氮芥(用于治疗慢性淋巴细胞性白血病, 原发性巨球蛋白血症和非霍奇金氏淋巴瘤), 环磷酰胺(用于治疗霍奇金病, 多发性骨髓瘤, 成神经细胞瘤, 乳腺癌, 卵巢癌, 肺癌, WiIm's肿瘤和横纹肌肉瘤), 雌氮芥(estramustine), 异环磷酰胺(ifosfamide), 新氮芥(novembrichin), 泼尼氮芥(prednimustine) 和尿嘧啶氮芥(用于治疗原发性血小板增多, 非霍奇金氏淋巴瘤, 霍奇金

病和卵巢癌);和三嗪类,例如,氮烯唑胺(dacarbazine)(用于治疗软组织肉瘤)。

[0426] 可以用于组合中的抗代谢化疗剂的实例包括但不限于叶酸类似物,例如,氨甲蝶呤(methotrexate)(用于治疗急性淋巴细胞性白血病,绒毛膜癌,蕈样肉芽肿病,乳腺癌,头颈癌和骨源性肉瘤)和蝶罗呤(pteropterin);和嘌呤类似物,如巯嘌呤和巯鸟嘌呤,其用于治疗急性粒细胞性白血病,急性淋巴细胞性白血病和慢性粒细胞性白血病。可以用于组合中的基于天然产物的化疗剂的实例包括但不限于长春花生物碱,例如,长春碱(vinblastine)(用于治疗乳腺癌和睾丸癌),长春新碱(vincristine)和长春地辛(vindesine);表鬼臼毒素(epipodophyllotoxins),例如,足叶乙苷(etoposide)和替尼泊苷(teniposide),两者都用于治疗睾丸癌和卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma);抗生素化疗剂,例如,柔红霉素(daunorubicin),多柔比星(doxorubicin),表柔比星(epirubicin),丝裂霉素(mitomycin)(用于治疗胃癌,宫颈癌,结肠癌,乳腺癌,膀胱癌和胰腺癌),放线菌素D(dactinomycin),替莫唑胺(temozolomide),普卡霉素(plicamycin),博来霉素(bleomycin)(用于治疗皮肤癌,食管癌和生殖泌尿道癌);和酶化疗剂,如L-天门冬酰胺酶。

[0427] 可以在组合中使用的其他信号传导抑制剂的实例包括但不限于吉非替尼(gefitinib),厄洛替尼(erlotinib),索拉非尼(sorafenib),赫赛汀(herceptin),伊马替尼(imatinib),达沙替尼(dasatinib),舒尼替尼(sunitinib),尼洛替尼(nilotinib),拉帕替尼(lapatinib),帕唑帕尼(pazopanib),凡德他尼(vandetanib),vemurafenib, crizotinib, ruxolitinib, 阿昔替尼(axitinib),波舒替尼(bosutinib),regorafenib, tofacitinib, cabozantinib, ponatinib, dabrafenib, trametinib, 和afatinib。

[0428] 可以与公开的化合物组合使用的其他试剂包括但不限于,COX-II抑制剂,例如,但不限于,万络(Vioxx),西乐葆(Celebrex)(塞来考昔(celecoxib)),伐地考昔(valdecoxib),paracoxib,罗非考昔(rofecoxib);基质金属蛋白酶抑制剂,例如但不限于AG-3340,R0 32-3555,和RS 13-0830。

[0429] 本文公开的药物组合物和施用

[0430] 本文公开内容还涉及含有本文公开的式(I),(IA),(IB)或其亚结构的化合物的药物组合物。在一个实施方案中,本文公开内容涉及在药用载体中含有式(I),(IA),(IB)或其亚结构的化合物的组合物,所述化合物的量有效调节Tyro3,Axl和Mer单独的或它们的任何组合的活性,或当施用于动物,优选哺乳动物,最优选人患者时,有效治疗与血管生成和/或细胞增殖和迁移相关的疾病,特别是癌症,炎症性疾病,自身免疫疾病,神经病症等。在该组合物的一个实施方案中,在施用本文公开的所述化合物之前,患者患有过度增生性疾病,特别是癌症,炎症性疾病,自身免疫疾病,神经病症等,本文公开的化合物是以降低所述脂质水平的有效量存在。

[0431] 用于本文的药物组合物还含有药用载体,包括任何适当的稀释剂或赋形剂,其包括本身不诱导对接收组合物的个体有害的抗体产生的任何药剂,并且其可以在没有过度毒性的情况下施用。药用载体包括但不限于液体,如水,盐水,甘油和乙醇等。药用载体,稀释剂和其他赋形剂的详尽讨论在REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES(Mack Pub.Co., N.J.当前版本)中提供。

[0432] 本领域技术人员还熟悉确定施用方法(口服,静脉内,吸入,皮下等),剂型,适当的药用赋形剂和与递送化合物于需要其的受治者有关的其他事物。

[0433] 在公开的备选用途中,公开的化合物可以用于体外或体内研究,作为例举试剂用于比较目的,以发现也用于治疗或预防本文公开的各种疾病的其他化合物。

[0434] 以纯的形式或在适当药物组合物中施用公开的化合物或它们的药用盐可以通过用于类似效用目的的试剂的任何可接受给药方式来进行。公开的药物组合物可以通过将公开的化合物与适当的药用载体、稀释剂或赋形剂组合而制备,并且可以配制成固体、半固体、液体或气体形式的制剂,如片剂,胶囊,粉剂,颗粒剂,软膏剂,溶液剂,栓剂,注射剂,吸入剂,凝胶剂,微球,和气溶胶。施用这些药物组合物的典型路线包括但不限于,口服,局部,经皮,吸入,肠胃外,舌下,经颊,直肠,阴道,和鼻内。本文所用的术语肠胃外包括皮下注射,静脉内,肌内,胸骨内注射或输注技术。配制本文的药物组合物以便允许其中所含的活性成分在将组合物施用于患者后是生物可利用的。施用于受治者或患者的组合物采取一个或多个剂量单位的形式,其中例如,片剂可以是单个剂量单位,和气溶胶形式的本文公开的化合物的容器可以含有多个剂量单位。制备这样的剂型的实际方法是已知的,或者对于本领域技术人员而言是显然的;例如,参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy, 20th版(Philadelphia College of Pharmacy and Science,2000)。待施用的组合物在任何情况下都含有治疗有效量的公开的化合物,或其药用盐,根据本文的教导用于治疗目标疾病或病症。

[0435] 本文的药物组合物可以是固体或液体形式。一方面,载体是颗粒的,以使组合物例如是片剂或粉末形式。载体可以是液体,组合物是例如口服油剂,注射液或气溶胶,其用于例如吸入给药。

[0436] 当意欲口服给药时,药物组合物优选是固体或液体形式,其中半固体,半液体,混悬剂和凝胶形式被包括在本文考虑为固体或液体的形式之中。

[0437] 作为用于口服给药的固体组合物,药物组合物可以配制成粉剂,颗粒剂,压缩片剂,丸剂,胶囊,口香糖,糯米纸囊等形式。这样的固体组合物将典型地含有一种或多种惰性稀释剂或可食用载体。另外,可以存在以下中的一种或多种:粘合剂如羧甲基纤维素,乙基纤维素,微晶纤维素,黄蓍胶或明胶;赋形剂如淀粉,乳糖或糊精,崩解剂如藻酸,藻酸钠,Primogel,玉米淀粉等;润滑剂,如硬脂酸镁或Sterotex;助流剂如胶体二氧化硅;甜味剂如蔗糖或糖精;调味剂如薄荷,水杨酸甲酯或有机调料;和着色剂。

[0438] 当药物组合物是胶囊形式时,例如,明胶胶囊,除了上述类型的材料以外,它还可以含有液体载体如聚乙二醇或油。

[0439] 药物组合物可以是液体形式,例如酏剂,糖浆,溶液剂,乳剂或混悬剂。作为两个实例,液体可以用于口服给药或用于注射递送。当意欲用于口服给药时,优选的组合物,除了本发明化合物以外,还含有一种或多种甜味剂,防腐剂,染料/着色剂和增香剂。在意欲通过注射施用的组合物中,可以包括一种或多种表面活性剂,防腐剂,润湿剂,分散剂,悬浮剂,缓冲液,稳定剂和等张剂。

[0440] 本文的液体药物组合物,无论它们是溶液,混悬液或其他类似形式,可以包括一种或多种以下辅料:无菌稀释剂,如注射用水,盐水溶液,优选生理盐水,林格氏溶液,等张氯化钠,固定油,如合成单或二甘油酯,其可以用作溶剂或悬浮介质,聚乙二醇,甘油,丙二醇或其他溶剂;抗菌剂,如苧醇或羟苯甲酸甲酯;抗氧化剂,如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,如乙二胺四乙酸;缓冲液,如乙酸盐,柠檬酸盐或磷酸盐,和用于调节张力的试剂,如氯

化钠或右旋糖。肠胃外制剂可以包封在由玻璃或塑料制成的安瓿管、一次性注射器或多剂量小瓶中。生理盐水是优选的辅剂。可注射的药物组合物优选是无菌的。意欲用于肠胃外或口服给药的本文的液体药物组合物应当含有一定量的本文的化合物,以便获得适当的剂量。典型地,该量是组合物中至少0.01%的本文的化合物。当意欲用于口服给药时,该量可以在组合物重量的0.1和约70%之间变化。优选的口服药物组合物含有约4%和约75%的本文的化合物。制备优选的根据本文的药物组合物和制剂,以便肠胃外剂量单位含有0.01至10%重量的化合物(在稀释本文的药物组合物和制剂之前)。

[0441] 本文的药物组合物可以意欲用于局部给药,在该情形中载体可以适当地包含溶液,乳液,软膏或凝胶基质。该基质,例如,可以包含以下中的一种或多种:凡士林,羊毛脂,聚乙二醇,蜂蜡,矿物油,稀释剂如水和醇,和乳化剂和稳定剂。增稠剂可以存在于用于局部给药的药物组合物中。如果意欲用于经皮给药,组合物可以包括经皮贴剂或离子电渗疗法装置。局部制剂可以含有本文的化合物的浓度是约0.1至约10%w/v(重量/单位体积)。本文的药物组合物可以意欲用于直肠给药,以例如栓剂的形式,所述栓剂将在直肠中熔化并释放药物。用于直肠给药的组合物可以含有油脂性基质作为适当的非刺激性赋形剂。该基质非限制性地包括羊毛脂,可可油和聚乙二醇。本文的药物组合物可以包括各种物质,其将改变固体或液体剂量单位的物理形式。例如,组合物可以包括在活性成分周围形成包衣壳的物质。形成包衣壳的物质通常是惰性的,并且可以选自例如糖,虫胶和其他肠溶包衣试剂。备选地,活性成分可以被包封在明胶胶囊内。

[0442] 固体或液体形式的本文的药物组合物可以包括结合本文的化合物和由此辅助递送该化合物的试剂。可以促进该能力的适当试剂包括单克隆或多颗粒抗体,蛋白或脂质体。本文的药物组合物可以由能够作为气溶胶施用的剂量单位组成。术语气溶胶用于表示各种各样的系统,其包括从胶体性质的那些到由加压包装组成的系统。递送可以通过液化或加压气体或通过分散活性成分的适当的泵系统进行。本文化合物的气溶胶可以以单一相、双相或三相系统递送,以便递送活性成分。气溶胶的递送包括必要的容器,触发器,阀门,子容器等,它们一起可以形成试剂盒。本领域技术人员,在不付出过度实验下,可以确定优选的气溶胶。本文的药物组合物可以通过药物领域公知的方法学制备。例如,意欲通过注射施用的药物组合物可以通过将本文的化合物与无菌蒸馏水组合以形成溶液来制备。表面活性剂可以加入以促进均匀溶液或混悬剂的形成。表面活性剂是非共价地与本文的化合物相互作用以促进化合物溶解或均匀悬浮在水性递送系统中的化合物。

[0443] 本文的化合物或它们的药用盐以治疗有效量施用,所述治疗有效量将取决于各种因素而变化,所述因素包括所用的具体化合物的活性;化合物的代谢稳定性和作用长度;患者的年龄,体重,一般健康,性别和饮食;给药模式和时间;排泄速率;药物组合;具体疾病或病症的严重性;和进行治疗的受治者。通常,治疗有效日剂量是(对于70kg哺乳动物)从约0.001mg/kg(即,0.7mg)至约100mg/kg(即,7.0gm);优选治疗有效剂量是(对于70kg哺乳动物)从约0.01mg/kg(即,7mg)至约50mg/kg(即,3.5g);更优选治疗有效剂量是(对于70kg哺乳动物)从约1mg/kg(即,70mg)至约25mg/kg(即,1.75g)。

[0444] 式(I),(IA),(IB)或其亚结构的化合物,或其药用衍生物,也可以在施用一种或多种其他治疗剂同时、之前或之后施用。这样的组合疗法包括施用单一的药物剂型,其包括本文的化合物和一种或多种另外的活性剂,以及施用本文的化合物和在其自身单独的药物剂

型中的每种活性剂。例如,本文的化合物和其他活性剂可以一起以单一口服剂型组合物如片剂或胶囊被施用于患者,或者各个试剂以单独的口服剂型施用。当使用单独的剂型时,本文的化合物和一种或多种另外的活性剂可以在基本上同一时间,即同时,或者在分开地错开的时间,即顺序地施用;组合法应当理解为包括所有这些方案。

[0445] 化合物的同位素富集

[0446] 同位素富集是以下过程,通过该过程给定元素的同位素的相对丰度被改变,由此产生了已经在一种特定的同位素上富集和在其其他的同位素形式上减少的一种元素形式。药物的同位素富集用于下列应用:减少或消除不希望有的代谢物;增加母体药物的半衰期;降低实现所需效果所需的剂量给药数目;减少实现所需效果所需的剂量的量;增加活性代谢物的形成,如果其形成的话;和/或减少有害代谢物在特定组织中的产生和/或产生更有效的药物和/或更安全的药物用于组合法,无论是否有意组合法。

[0447] 将原子用其同位素之一替换经常导致化学反应的反应速率改变。该现象已知是动力学同位素效应。例如,如果C-H键在化学反应中的速率决定步骤(即具有最高过渡状态能的步骤)过程中断裂,用氘替代该氢将导致反应速率降低并且过程将延缓。该现象已知是氘动力学同位素效应(Foster等,Adv. Drug Res., 1985, 14, 1-36; Kushner等, Can. J. Physiol. Pharmacol., 1999, 77, 79-88)。

[0448] 通过下列实例已经证明了通过同位素富集如氘化来改善药物的代谢,药物动力学,药效学和毒性性质:Lijinsky等,J. Nat. Cancer Inst., 1982, 69, 1127-1133; Gatelly等, J. Nucl. Med., 1986, 27, 388-394; Gordon等, Drug Metab. Dispos., 1987, 15, 589-594; Mangold等, Mutation Res., 1994, 308, 33-42; Zello等, Metabolism, 1994, 43, 487-491; Wade D., Chem. Biol. Interact., 1999, 117, 191-637。

[0449] 式(I), (IA) 或 (IB) 的化合物的制备

[0450] 应当理解,在以下描述中,所示公式中的取代基和/或变量的组合仅当这组成(contributions)导致稳定的化合物时是允许的。

[0451] 本领域技术人员还应当理解,在下述方法中,中间体化合物的官能团可能需要通过适当保护基进行保护。这样的官能团包括羟基,氨基,巯基和羧基。羟基的适当的保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如,叔丁基二甲基甲硅烷基,叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基),四氢吡喃基,苄基等。氨基,脒基和胍基的适当保护基包括叔丁氧羰基,苄氧羰基等。巯基的适当保护基包括-C(O)-R”(其中R”是烷基,芳基或芳基烷基),对甲氧基苄基,三苯甲基等。羧基的适当保护基包括烷基,芳基或芳基烷基酯。

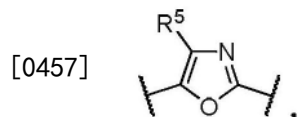
[0452] 保护基可以按照标准技术增加或去除,所述技术是本领域技术人员公知的和如本文所述的。

[0453] 保护基的使用在Green, T.W. 和 P.G.M. Wutz, Protective Groups in organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wiley 中详细描述。保护基还可以是聚合物树脂,如Wang树脂或2-氯三苯甲基-氯化物树脂。

[0454] 本领域技术人员还应当理解,尽管本文化合物的这些保护的衍生物本身可能不具有药理学活性,它们可以施用于哺乳动物和之后在体内代谢形成具有药理学活性的本文的化合物。因此这些衍生物可以被描述为“前药”。本文化合物的所有前药被包括在本文的范围内。

[0455] 下列反应方案图解了制备本文化合物的方法。应当理解,本领域技术人员能够通过类似方法或通过本领域技术人员已知的方法制备这些化合物。通常,起始组分可获自以下来源:如Sigma Aldrich,Lancaster Synthesis,Inc.,Maybridge,Matrix Scientific,TCI,和Fluorochem USA,等,或根据本领域技术人员已知的来源合成(参见,例如,Advanced organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure,5th版(Wiley,2000年12月)),或如本文所述制备。

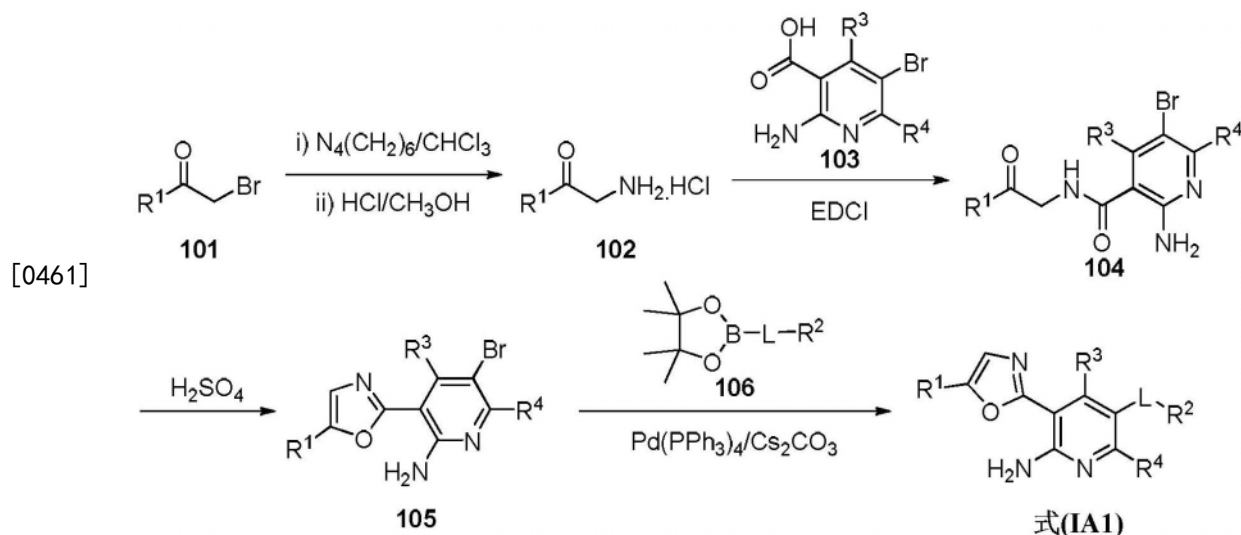
[0456] 作为代表性实例,式(IA1)的化合物,其中W是



[0458] (即,A是-O-,A¹是-C(R⁵)=;A²是-N=)和R⁵是氢,

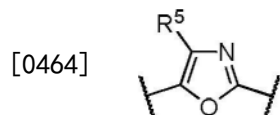
[0459] 可以按照反应方案1所述的一般方法合成。

[0460] 反应方案1



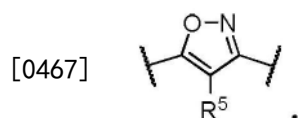
[0462] 上述反应方案的原材料是可商购的或者可以按照本领域技术人员已知的方法或者通过本文所述的方法制备。通常,式(I)或(IA1)的化合物在上述反应方案中如下制备:

[0463] 起始的 α -溴酮101用六亚甲基四胺在Delépine反应条件下处理,以提供作为盐酸盐的 α -氨基酮102。在酰胺形成条件下,2-氨基-5-溴烟酸103与化合物102在偶联剂(诸如但不限于EDCI)存在下反应,以形成化合物104。噁唑化合物105在酸环化条件下获得。该噁唑化合物与硼试剂106在Suzuki偶联反应条件下偶联,获得式(IA1)的化合物,其中W是



[0465] 并且R⁵是氢。

[0466] 式(IA2)的化合物,其中W是



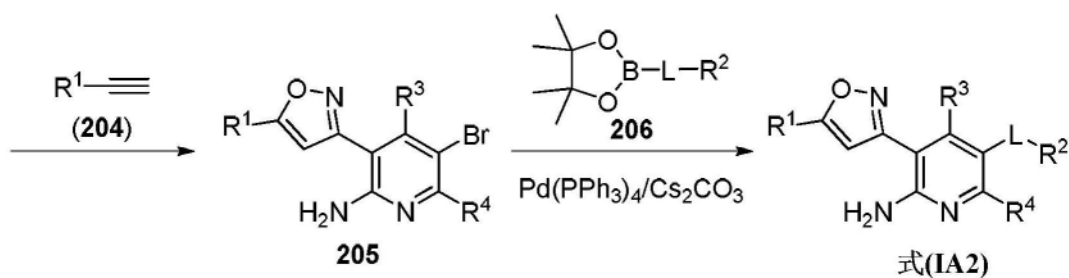
[0468] (即,A是-C(R⁵)=;A¹是-O-,A²是-N=)和R⁵是氢,

[0469] 可以按照反应方案2所述的一般方法合成。

[0470] 反应方案2



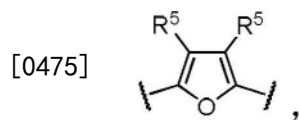
[0471]



[0472] 上述反应方案的原材料是可商购的或者可以按照本领域技术人员已知的方法或者通过本文所述的方法制备。通常，式(IA2)的化合物在上述反应方案中如下制备：

[0473] 原材料，适当取代的2-氨基-5-溴烟酸醛201与羟胺盐酸盐在回流下反应，获得烟酸醛肟中间体202。该肟化合物然后用N-氯琥珀酰亚胺处理，产生氯化肟化合物203，其用乙炔化合物204环化以提供异噁唑化合物205。该异噁唑化合物与硼试剂206在Suzuki偶联反应条件下偶联，获得式(IA2)的化合物。

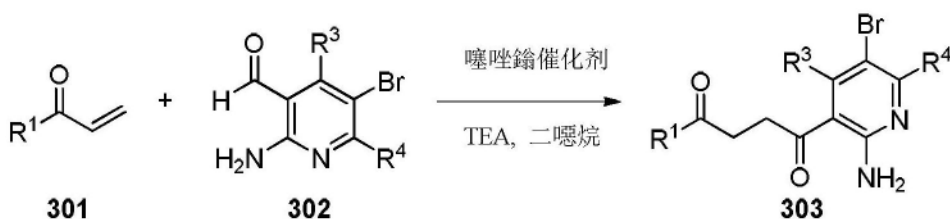
[0474] 备选地，式(IA3)的化合物，其中W是



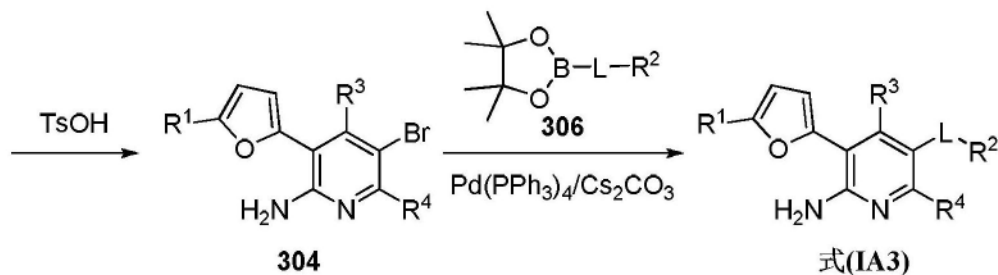
[0476] (即，A是-O-，各个A¹和A²是-C(R⁵)=)和各个R⁵是氢，

[0477] 可以按照反应方案3所述的一般方法合成。

[0478] 反应方案3



[0479]

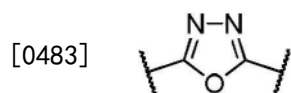


[0480] 上述反应方案的原材料是可商购的或者可以按照本领域技术人员已知的方法或

者通过本文所述的方法制备。通常,式(IA3)的化合物在上述反应方案中如下制备:

[0481] 起始的 α -酮烯301与醛化合物302(例如,适当取代的2-氨基-5-溴烟酸醛)在Stetter反应条件下在噻唑鎓催化剂存在下反应,所述催化剂诸如但不限于3-苄基-5-(2-羟基乙基)-4-甲基噻唑鎓氯化物,以提供1,4-二酮化合物303,其在Paal-Knorr呋喃合成条件下环化,提供呋喃化合物304。该呋喃化合物在Suzuki偶联反应条件下与硼试剂306进一步偶联,提供式(IA3)的化合物。

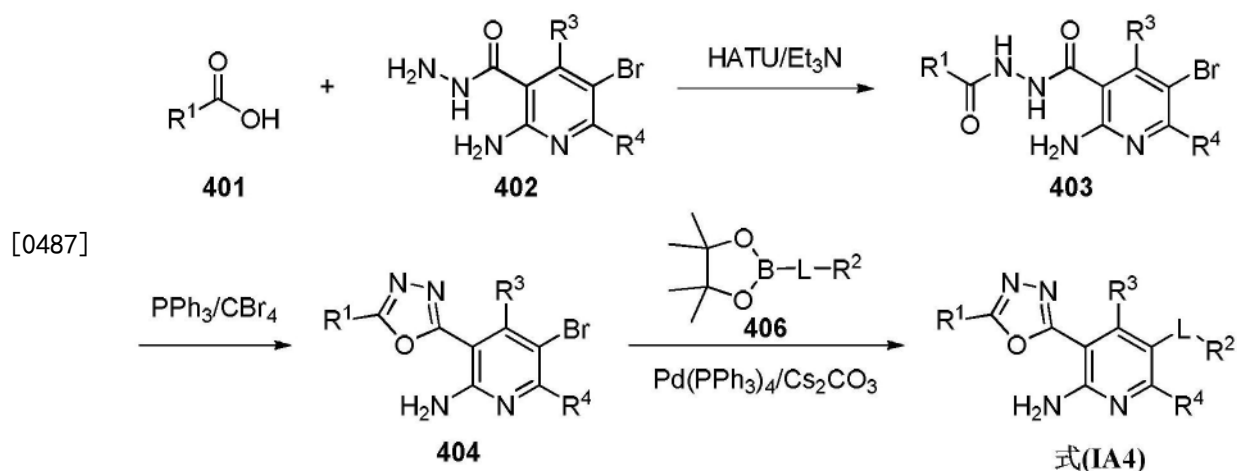
[0482] 通常,式(IA4)的化合物,其中W是



[0484] (即,A是-O-,各个A¹和A²是-N=),

[0485] 可以按照反应方案4所述的一般方法合成。

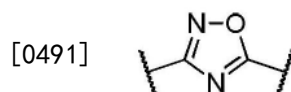
[0486] 反应方案4



[0488] 上述反应方案的原材料是可商购的或者可以按照本领域技术人员已知的方法或者通过本文所述的方法制备。通常,本文的化合物在上述反应方案中如下制备:

[0489] 起始羧酸401与肼402在偶联剂(诸如但不限于HATU)和碱(诸如但不限于三乙胺)存在下反应,以产生1,2-二酰基肼化合物403。在脱水剂(诸如但不限于三苯膦/四溴化碳)的存在下化合物403环化脱水,以产生1,3,4-噁二唑404。该噁二唑化合物在Suzuki偶联反应条件下与硼试剂406偶联,提供式(IA4)的化合物。

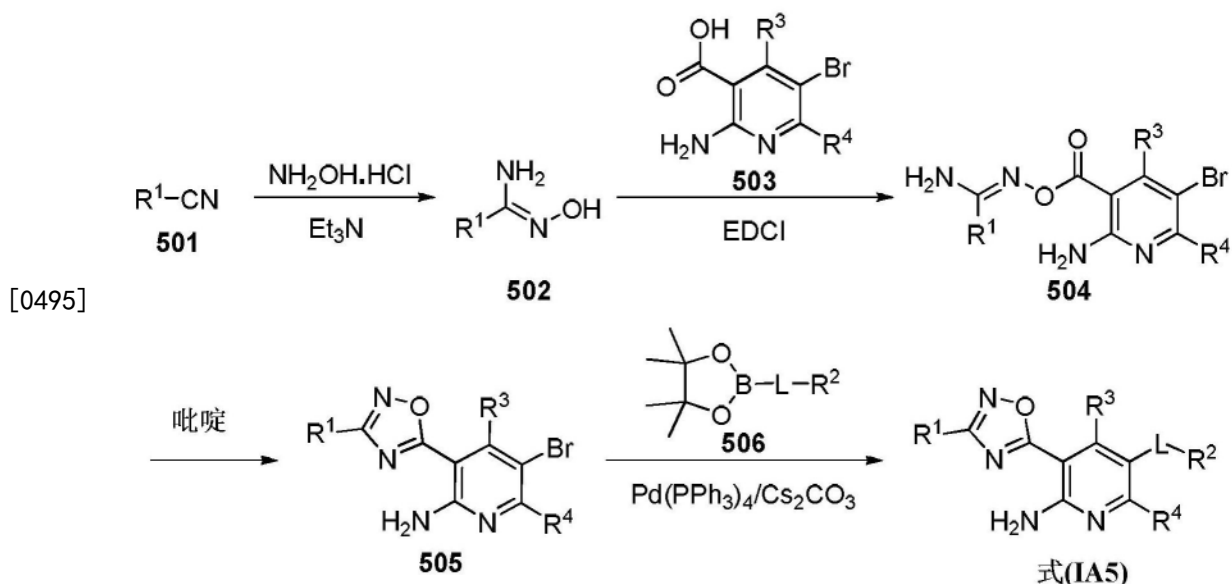
[0490] 本文的式(IA5)的化合物,其中W是



[0492] (即,A是-N=,A¹是-N=,A²是-O-),

[0493] 可以按照反应方案5所述的一般方法合成。

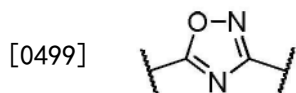
[0494] 反应方案5



[0496] 上述反应方案的原材料是可商购的或者可以按照本领域技术人员已知的方法或者通过本文所述的方法制备。通常，本文的化合物在上述反应方案中如下制备：

[0497] 腈化合物501用羟胺盐酸盐在碱(诸如但不限于三乙胺)存在下在回流下处理，产生偕胺肟化合物502。偕胺肟化合物502与适当取代的烟酸503在偶联剂(诸如但不限于，EDCI)的存在下的缩合反应产生化合物504。在吡啶存在下回流，化合物504环化得到1,2,4-噁二唑化合物505。该噁二唑化合物与硼试剂506在Suzuki偶联反应条件下偶联，提供式(IA5)的化合物。

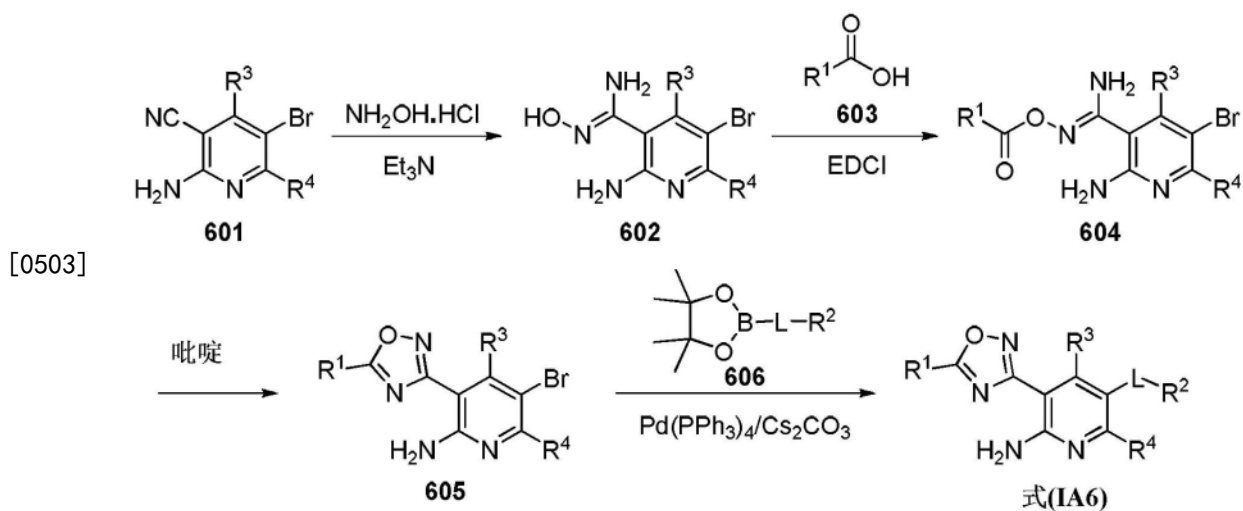
[0498] 本文的式(IA6)的化合物，其中W是



[0500] (即，A是-N=，A¹是-O-，A²是-N=)，

[0501] 可以按照反应方案6所述的一般方法合成。

[0502] 反应方案6



[0504] 上述反应方案的原材料是可商购的或者可以按照本领域技术人员已知的方法或者通过本文所述的方法制备。通常，本文的化合物在上述反应方案中如下制备：

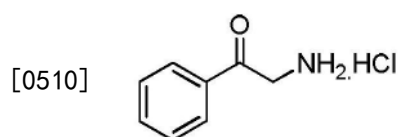
[0505] 脲化合物601用脲胺盐酸盐在碱(诸如但不限于三乙胺)存在下在回流下处理,产生脲胺脲化合物602。脲胺脲化合物602与羧酸303在偶联剂(诸如但不限于,EDCI)的存在下的缩合产生化合物604。在吡啶存在下回流,化合物604环化得到1,2,4-噁二唑化合物605。该噁二唑化合物与硼试剂606在Suzuki偶联反应条件下偶联,提供本文的式(I)的化合物。

[0506] 本文提供了关于式(I), (IA) 和 (IB) 和它们的亚结构的化合物的合成技术的更具体的细节。除非另外指出,合成中所用的所有试剂和反应条件是本领域技术人员已知的并且可获自普通商业来源。

[0507] 制备

[0508] 制备1

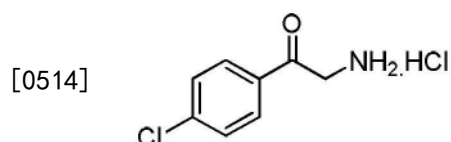
[0509] 制备2-氨基-1-苯基乙酮盐酸盐



[0511] 向2-溴-1-苯基乙酮(5.00g, 25.0mmol)在25mL的氯仿中的溶液滴加六亚甲基四胺(3.50g, 25.0mmol)在15mL的氯仿中的溶液。获得的混合物在环境温度下搅拌1小时,获得白色固体。通过过滤收集的白色固体溶解在50mL的甲醇中并加入10.0mL的浓盐酸。混合物回流3小时,获得白色沉淀。沉淀通过过滤收集并用四氢呋喃洗涤,提供2-氨基-1-苯基乙酮盐酸盐,为白色固体,产率为66%(2.80g),其直接用于下一步反应而不进一步纯化。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.49 (br s, 3H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 4.54 (s, 2H)。

[0512] 制备1.1

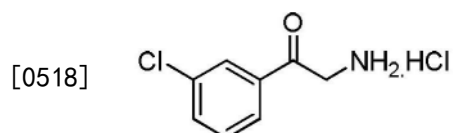
[0513] 制备2-氨基-1-(4-氯苯基)乙酮盐酸盐



[0515] 根据制备1所述的步骤,变化在于使用2-溴-1-(4-氯苯基)乙酮替换2-溴-1-苯基乙酮,2-氨基-1-(4-氯苯基)乙酮盐酸盐作为白色固体以定量产率获得。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.52 (br s, 3H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 4.53 (s, 2H)。

[0516] 制备1.2

[0517] 制备2-氨基-1-(3-氯苯基)乙酮盐酸盐

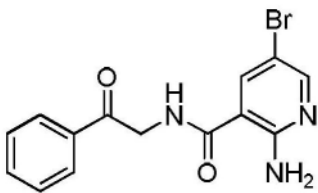


[0519] 根据制备1所述的步骤,变化在于使用2-溴-1-(3-氯苯基)乙酮替换2-溴-1-苯基乙酮,2-氨基-1-(3-氯苯基)乙酮盐酸盐作为白色固体获得,产率为96%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.54 (br s, 3H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 4.57 (s, 2H)。

[0520] 制备2

[0521] 制备2-氨基-5-溴-N-(2-氧代-2-苯基乙基)烟酰胺

[0522]

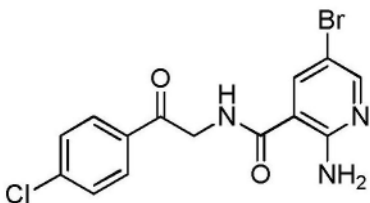


[0523] 向2-氨基-5-溴吡啶-3-羧酸(0.43g, 2.00mmol)和2-氨基-1-苯基乙酮盐酸盐(0.51g, 3.00mmol)在40mL的二氯甲烷中的悬浮液加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺(1.19g, 6.00mmol)。混合物在环境温度下搅拌3小时。在真空去除溶剂后,残余物通过柱色谱法纯化,用1:1乙酸乙酯:己烷洗脱,提供2-氨基-5-溴-N-(2-氧代-2-苯基乙基)烟酰胺,为黄色固体,产率为72%(0.48g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.21 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.13-8.02 (m, 2H), 8.03 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.24 (t, J=4.4Hz, 1H), 6.57 (br s, 2H), 4.91 (d, J=4.4Hz, 2H)。

[0524] 制备2.1

[0525] 制备2-氨基-5-溴-N-(2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)烟酰胺

[0526]

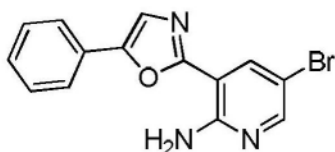


[0527] 根据制备2所述的步骤,变化在于使用2-氨基-1-(4-氯苯基)乙酮盐酸盐替换2-氨基-1-苯基-乙酮盐酸盐,获得2-氨基-5-溴-N-(2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)-烟酰胺,为黄色固体,产率为55%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.12 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (d, J=6.8Hz, 2H), 7.80 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.58 (br s, 2H), 4.77 (d, J=4.8Hz, 2H)。

[0528] 制备3

[0529] 制备5-溴-3-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-2-胺

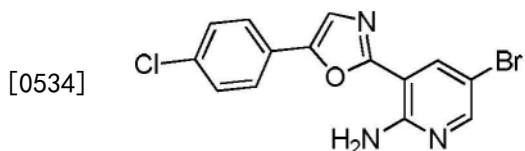
[0530]



[0531] 2-氨基-5-溴-N-(2-氧代-2-苯基乙基)烟酰胺(450mg, 1.35mmol)在10mL浓硫酸中的混合物在环境温度下搅拌18小时。将混合物与20mL的冰冷水混合并用氨水溶液中和,获得黄色沉淀。在吸滤后,用水洗涤黄色沉淀,提供5-溴-3-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-2-胺,为淡黄色固体,产率为88%(375mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.54-7.34 (m, 4H), 6.85 (br s, 2H)。

[0532] 制备3.1

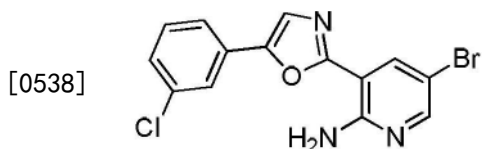
[0533] 制备5-溴-3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-2-胺



[0535] 根据制备3所述的步骤,变化在于使用2-氨基-5-溴-N-(2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)烟酰胺替换2-氨基-5-溴-N-(2-氧代-2-苯基乙基)烟酰胺,获得5-溴-3-(5-(4-氯苯基)-噁唑-2-基)吡啶-2-胺,为黄色固体,产率86%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.50-7.38 (m, 3H), 6.75 (br s, 2H)。

[0536] 制备4

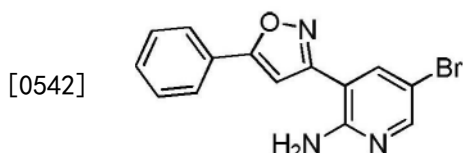
[0537] 制备5-溴-3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-2-胺



[0539] 向2-氨基-5-溴吡啶-3-羧酸 (1.75g, 8.09mmol) 和2-氨基-1-(3-氯苯基)乙酮盐酸盐 (2.50g, 12.1mmol) 在100mL的二氯甲烷中的悬浮液加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺 (3.19g, 16.2mmol)。将混合物在环境温度下搅拌过夜,产生黄色沉淀。在过滤后,黄色沉淀用二氯甲烷洗涤,提供黄色固体,其与10mL的浓硫酸混合并在环境温度下搅拌20小时。将反应混合物与40mL的冰冷水混合并用氨水溶液中和,以获得黄色沉淀。在吸滤后,将黄色沉淀用水洗涤,提供5-溴-3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-2-胺,为橙色固体,产率77% (2.00g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.27 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.19 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.45-7.33 (m, 2H), 6.78 (br s, 2H)。

[0540] 制备5

[0541] 制备5-溴-3-(5-苯基异噁唑-3-基)吡啶-2-胺



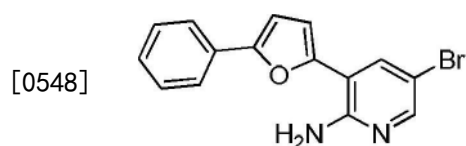
[0543] A. 向2-氨基吡啶-3-甲醛 (10.1g, 81.0mmol) 在乙腈 (150mL) 中的溶液加入N-溴琥珀酰亚胺 (15.1g, 84.0mmol)。将获得的混合物在回流下搅拌2小时。在冷却至室温后,将反应混合物过滤。将收集的固体用甲醇洗涤,真空干燥,提供2-氨基-5-溴吡啶-3-甲醛,为棕色固体,产率79% (12.9g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ9.81 (s, 1H), 8.30 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.78 (br s, 2H)。

[0544] B. 将2-氨基-5-溴吡啶-3-甲醛 (8.90g, 44.3mmol), 羟胺盐酸盐 (3.72g, 53.1mmol) 和乙酸钠 (4.36g, 53.1mmol) 在95%乙醇 (150mL) 中的混合物在回流下搅拌3小时。在冷却至室温后,浓缩反应混合物,将残余物重新溶解在乙酸乙酯 (500mL) 中,用盐水 (2x 300mL) 洗涤。将水相用乙酸乙酯 (2x 250mL) 反洗。将合并的有机层用盐水 (2x 250mL) 洗涤,干燥并过滤。真空去除滤液的溶剂,残余物真空干燥提供2-氨基-5-溴吡啶-3-甲醛肟,为黄色固体,产率90% (8.60g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ11.4 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.77 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.10 (br s, 2H)。

[0545] C.向2-氨基-5-溴吡啶-3-甲醛肟(4.32g,20.0mmol)的悬浮液加入N-氯琥珀酰亚胺(2.99g,22.0mmol)。将混合物在50℃搅拌过夜,然后冷却至室温,接着加入二氯甲烷(100mL),苯乙炔(2.24mL,20.0mmol)和三乙胺(4.20mL,30.0mmol)。将获得的混合物室温搅拌过夜,然后用乙酸乙酯(500mL)稀释,用盐水(4x 300mL)洗涤。水相用乙酸乙酯(1x300mL)反洗。合并的有机层用盐水(3x 150mL)洗涤,干燥并过滤。真空去除滤液的溶剂,通过柱色谱法纯化残余物,用己烷:乙酸乙酯(从10:1至5:1)洗脱,提供5-溴-3-(5-苯基异噁唑-3-基)吡啶-2-胺,为黄色固体,产率为6%(366mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ8.19(d,J=2.4Hz,1H),7.89(d,J=2.4Hz,1H),7.87-7.82(m,2H),7.55-7.48(m,3H),6.87(s,1H),6.40-6.25(br s,2H)。

[0546] 制备6

[0547] 制备5-溴-3-(5-苯基呋喃-2-基)吡啶-2-胺



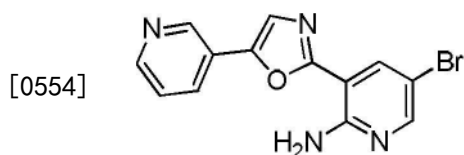
[0549] A.将3-氯-1-苯基丙-1-酮(2.00g,11.9mmol)和三乙胺(1.44g,14.2mmol)在氯仿中的混合物室温搅拌过夜。将反应混合物用二氯甲烷稀释,用0.1M盐水溶液(2×20mL)和盐水(20mL)洗涤。有机溶液通过无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空干燥,提供1-苯基丙-2-烯-1-酮,为黄色液体,产率为91%(1.42g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.97-7.92(m,2H),7.61-7.54(m,1H),7.51-7.44(m,2H),7.16(dd,J=17.2,10.8Hz,1H),6.44(dd,J=17.2,1.6Hz,1H),5.93(dd,J=10.8,1.6Hz,1H)。

[0550] B.将1-苯基丙-2-烯-1-酮(1.40g,10.6mmol),2-氨基-5-溴吡啶-3-甲醛(1.70g,8.48mmol)和三乙胺在5mL的二噁烷中的混合物在100℃加热10分钟,接着在0.5小时内滴加在20mL的二噁烷中的3-苄基-5-(2-羟基乙基)-4-甲基噻唑鎓氯化物(0.49g,1.59mmol)。获得的混合物在100℃搅拌过夜,然后浓缩。残余物通过柱色谱法纯化,用在己烷中的10%乙酸乙酯洗脱,提供1-(2-氨基-5-溴吡啶-3-基)-4-苯基丁-1,4-二酮,为黄色固体,产率为13%(300mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ8.25(d,J=2.4Hz,1H),8.21(d,J=2.4Hz,1H),8.08-8.02(m,2H),7.62-7.56(m,1H),7.52-7.46(m,2H),3.47-3.36(m,4H)。

[0551] C.将1-(2-氨基-5-溴吡啶-3-基)-4-苯基丁-1,4-二酮(300mg,0.900mmol)和对甲苯磺酸(0.860g,4.50mmol)在10mL的甲苯中的混合物在100℃加热2小时,然后浓缩。将残余物用饱和碳酸氢钠中和,然后用二氯甲烷(3×20mL)萃取。有机溶液通过无水硫酸钠干燥并过滤。真空去除滤液的溶剂并通过柱色谱法纯化残余物,用在己烷中的20%乙酸乙酯洗脱,提供5-溴-3-(5-苯基呋喃-2-基)吡啶-2-胺,为黄色固体,产率为48%(136mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ8.08(d,J=2.4Hz,1H),7.89(d,J=2.4Hz,1H),7.73-7.68(m,2H),7.47-7.41(m,2H),7.35-7.28(m,1H),6.80(d,J=3.6Hz,1H),6.76(d,J=3.6Hz,1H),5.23(br s,2H)。

[0552] 制备7

[0553] 制备5-溴-3-(5-(吡啶-3-基)噻唑-2-基)吡啶-2-胺



[0555] A. 向1-(吡啶-3-基)乙酮(10.0g, 82.4mmol)在100mL的乙酸中的溶液加入在乙酸(21.8mL, 123.6mmol)中48% (w/v) 氢溴酸, 接着滴加溴。将获得的混合物在60℃加热2小时, 获得白色沉淀。过滤后, 固体用醚洗涤, 提供白色固体, 将其与200mL的乙腈和二甲酰氨基化钠(16.9g, 178mmol)混合。混合物在60℃加热3小时。在去除溶剂后, 残余物通过柱色谱法纯化而提供N-甲酰基-N-(2-氧代-2-(吡啶-3-基)乙基)甲酰胺, 为淡黄色蜡, 产率为23% (1.6g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ9.23 (m, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.89-8.83 (m, 1H), 8.27-8.22 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 5.10 (s, 2H)。

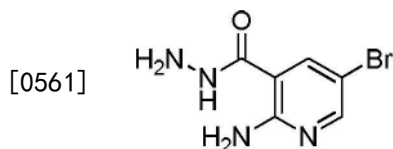
[0556] B. N-甲酰基-N-(2-氧代-2-(吡啶-3-基)乙基)甲酰胺(1.60g, 8.33mmol)在150mL乙醇中的溶液加入10.0mL浓盐酸。将混合物在50℃加热过夜, 获得白色沉淀, 其通过过滤收集并用冰冷的乙醇洗涤, 提供2-氨基-1-(吡啶-3-基)乙酮盐酸盐, 为白色固体, 产率为81% (1.17g)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.25-9.22 (m, 1H), 8.93-8.90 (m, 1H), 8.62-8.53 (br s, 3H), 8.63-8.49 (m, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 2H)。

[0557] C. 向2-氨基-5-溴吡啶-3-羧酸(0.566g, 2.60mmol)和2-氨基-1-(吡啶-3-基)乙酮盐酸盐(0.500g, 2.90mmol)在40mL的二氯甲烷中的悬浮液加入HATU(1.97g, 5.20mmol), 接着加入N,N-二异丙基乙基胺(1.00mL, 5.80mmol)。将混合物室温搅拌过夜, 获得白色沉淀。过滤后, 白色沉淀用水洗涤, 提供2-氨基-5-溴-N-(2-氧代-2-(吡啶-3-基)乙基)吡啶-3-甲酰胺, 为白色固体, 产率为69% (0.60g)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.17-9.14 (m, 1H), 9.00 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.82-8.78 (m, 1H), 8.35-8.28 (m, 1H), 8.18-8.13 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.21 (br s, 2H), 4.74 (d, J=5.6Hz, 2H)。

[0558] D. 向2-氨基-5-溴-N-(2-氧代-2-(吡啶-3-基)乙基)吡啶-3-甲酰胺(0.56g, 1.67mmol)在25mL的二氯甲烷中的冷(0℃)悬浮液加入三乙胺(1.14mL, 8.35mmol), 接着加入三苯膦(0.55g, 2.09mmol)和四溴甲烷(0.69g, 2.09mmol)。将获得的混合物在室温搅拌5小时。去除溶剂后, 残余物通过柱色谱法纯化, 用3:2乙酸乙酯:二氯甲烷洗脱, 提供黄色固体, 其进一步通过在甲醇中再结晶纯化, 提供5-溴-3-(5-(吡啶-3-基)噁唑-2-基)吡啶-2-胺, 为淡黄色固体, 产率为35% (0.185g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ9.02-8.98 (m, 1H), 8.64-8.60 (m, 1H), 8.27 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 6.75 (br s, 2H)。

[0559] 制备8

[0560] 制备2-氨基-5-溴烟酰胺



[0562] 1. 在20分钟期间向2-氨基烟酸1(13.8g, 100mmol)在100mL的乙酸中的悬浮液滴加溴(5.70mL, 110mmol)。混合物在环境温度下搅拌1h, 蒸发, 用乙醚(50mL)研制。过滤收集固体, 用二乙醚(2x 20mL)洗涤并在空气中干燥。获得产物, 2-氨基-5-溴烟酸氢溴酸盐, 为棕

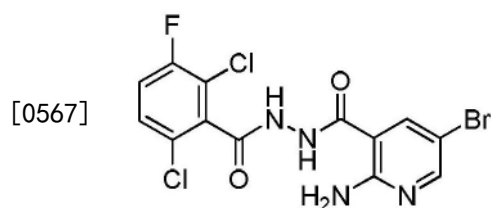
色固体,产率为93% (27.8g)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.28 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.00 (br s, 4H)。

[0563] 2,2-氨基-5-溴烟酸氢溴酸盐 (18.8g, 60.0mmol) 在150mL的甲醇中的悬浮液加入浓硫酸 (6mL)。将混合物在75℃加热2天,蒸发,用水 (100mL) 稀释,用固体碳酸氢钠碱化至pH 7-8,用乙酸乙酯 (3x 100mL) 萃取。将萃取液用盐水 (50mL) 洗涤,通过硫酸钠干燥并过滤。滤液真空干燥,残余物通过急骤色谱法纯化,用乙酸乙酯/己烷 (1/4) 洗脱,提供2-氨基-5-溴烟酸甲酯,为白色固体,产率为36% (5.0g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.26 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.8Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)。

[0564] 3.向2-氨基-5-溴烟酸甲酯 (4.95g, 21.4mmol) 在四氢呋喃/甲醇 (30mL/30mL) 中的溶液加入5.2mL水合肼 (NH₂NH·H₂O)。将混合物在75℃搅拌18小时,并冷却。过滤收集固体,用甲醇 (2x 10mL) 并在空气中干燥,提供2-氨基-5-溴烟酰肼,为白色固体 (3.6g)。蒸发滤液,并通过柱色谱法纯化,用在二氯甲烷中的5%甲醇洗脱,提供另外1.1g的2-氨基-5-溴烟酰肼,为白色固体 (总共4.7g, 95%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.74 (s, 1H), 8.09 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 4.42 (s, 2H)。

[0565] 制备9

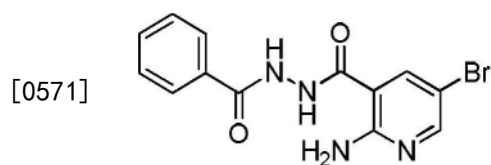
[0566] 制备2-氨基-5-溴-N'-(2,6-二氯-3-氟苯甲酰)烟酰肼



[0568] 向2-氨基-5-溴烟酰肼 (0.71g, 3.08mmol) 在18mL的吡啶中的冷却 (0℃) 溶液滴加2,6-二氯-3-氟苯甲酰氯 (粗制物, 3.24mmol, 从2,6-二氯-3-氟苯甲酸 (0.68g, 3.24mmol) 和草酰氯制备) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液。将混合物温热至环境温度过夜,并蒸发。残余物通过急骤色谱法纯化,用在二氯甲烷中的3%甲醇洗脱,提供2-氨基-5-溴-N'-(2,6-二氯-3-氟苯甲酰)烟酰肼,为白色固体,产率为26% (0.34g)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.8 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.24-8.18 (m, 2H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.24 (br s, 2H)。

[0569] 制备9.1

[0570] 制备2-氨基-N'-苯甲酰-5-溴烟酰肼

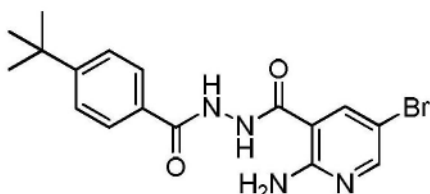


[0572] 按照制备9所述的步骤,变化在于使用苯甲酰氯替换2,6-二氯-3-氟苯甲酰氯与2-氨基-5-溴烟酰肼反应,获得2-氨基-N'-苯甲酰-5-溴烟酰肼,为白色固体,产率为72%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.5 (s, 2H), 8.20-8.15 (m, 2H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.59-7.46 (m, 3H), 7.22 (br s, 2H)。

[0573] 制备9.2

[0574] 制备合成2-氨基-5-溴-N'-(4-(叔丁基)苯甲酰)烟酰肼

[0575]

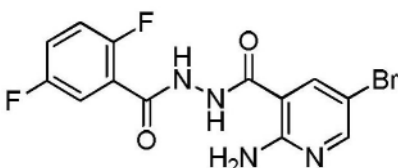


[0576] 按照制备9所述的步骤,变化在于使用4-叔丁基苯甲酰氯替换2,6-二氯-3-氟苯甲酰氯与2-氨基-5-溴烟酰胺反应,以定量产率获得2-氨基-5-溴-N'-(4-(叔丁基)苯甲酰)-烟酰胺,为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.5 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.20-8.15 (m, 2H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.22 (br s, 2H), 1.23 (s, 9H)。

[0577] 制备9.3

[0578] 制备2-氨基-5-溴-N'-(2,5-二氟苯甲酰)烟酰胺

[0579]

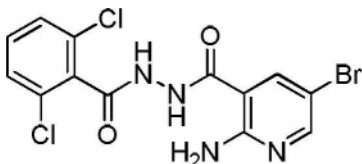


[0580] 按照制备9所述的步骤,变化在于使用2,5-二氟苯甲酰氯替换2,6-二氯-3-氟苯甲酰氯与2-氨基-5-溴烟酰胺反应,获得2-氨基-5-溴-N'-(2,5-二氟苯甲酰)-烟酰胺,为白色固体,产率为94%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.6 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.19 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 3H), 7.23 (br s, 2H)。

[0581] 制备9.4

[0582] 制备2-氨基-5-溴-N'-(2,6-二氯苯甲酰)烟酰胺

[0583]

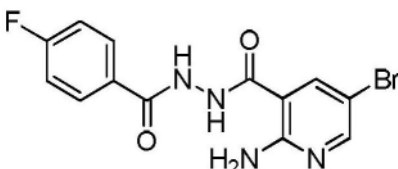


[0584] 按照制备9所述的步骤,变化在于使用2,6-二氯苯甲酰氯替换2,6-二氯-3-氟苯甲酰氯与2-氨基-5-溴烟酰胺反应,获得2-氨基-5-溴-N'-(2,6-二氯苯甲酰)烟酰胺,为白色固体,产率为97%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.7 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.25-8.17 (m, 2H), 7.55-7.43 (m, 3H), 7.23 (br s, 2H)。

[0585] 制备9.5

[0586] 制备2-氨基-5-溴-N'-(4-氟苯甲酰)烟酰胺

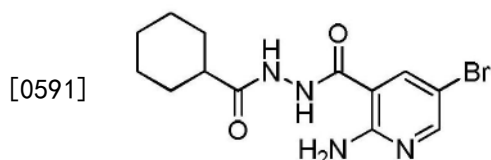
[0587]



[0588] 按照制备9所述的步骤,变化在于使用4-氟苯甲酰氯替换2,6-二氯-3-氟苯甲酰氯与2-氨基-5-溴烟酰胺反应,获得2-氨基-5-溴-N'-(4-氟苯甲酰)烟酰胺,为白色固体,产率为71%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.5 (s, 2H), 8.19 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.98-7.82 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.21 (br s, 2H)。

[0589] 制备9.6

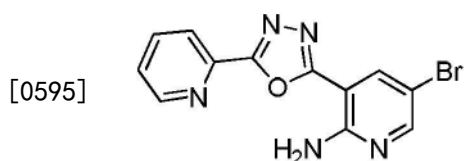
[0590] 制备2-氨基-5-溴-N'-(环己烷羰基)烟酰胺



[0592] 按照制备9所述的步骤,变化在于使用环己烷碳酰氯替换2,6-二氯-3-氟苯甲酰氯与2-氨基-5-溴烟酰胺反应,获得2-氨基-5-溴-N'-(环己烷羰基)烟酰胺,为白色固体,产率为16%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.26 (br s, 1H), 9.75 (br s, 1H), 8.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.18 (br s, 2H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 4H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 2H), 1.39-1.11 (m, 3H)。

[0593] 制备10

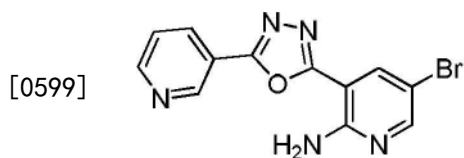
[0594] 制备5-溴-3-(5-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺



[0596] 将吡啶甲酸 (149mg, 99%, 1.20mmol), 2-氨基-5-溴-N'-烟酰胺 (231mg, 1.00mmol) 和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐 (576mg, 1.50mmol) 溶解在N,N-二甲基甲酰胺 (3.0mL) 中,接着加入三乙胺 (0.282mL, 2.00mmol)。将获得的混合物在环境温度下搅拌过夜,然后用乙酸乙酯 (50mL) 稀释,用盐水 (2x 50mL) 洗涤,并通过硫酸钠干燥。过滤和去除溶剂后,将残余物真空干燥,提供黄色固体 N'-(2-氨基-5-溴烟酰胺基)吡啶甲酰胺,其悬浮在二氯甲烷 (20mL) 中,接着加入三乙胺 (0.697mL, 5.00mmol), 三苯膦 (331mg, 1.25mmol) 和四氯化碳 (419mg, 99%, 1.25mmol)。获得的混合物在环境温度下搅拌3小时,然后浓缩。将残余物用甲醇 (5.0mL) 处理,并过滤。收集的固体用甲醇洗涤,真空干燥,提供5-溴-3-(5-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺,为黄色固体,产率为59% (188mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.84 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.40 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 6.90-6.70 (br s, 2H)。

[0597] 制备10.1

[0598] 制备5-溴-3-(5-(吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺

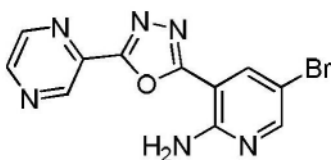


[0600] 根据制备10所述的步骤,变化在于使用烟酸替换吡啶甲酸与2-氨基-5-溴烟酰胺反应,获得5-溴-3-(5-(吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺,为黄色固体,产率为62%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ9.38 (s, 1H), 8.84 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.42 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 6.85-6.55 (br s, 2H)。

[0601] 制备10.2

[0602] 制备5-溴-3-(5-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺

[0603]

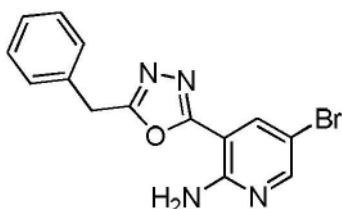


[0604] 根据制备10所述的步骤,变化在于使用吡嗪-2-甲酸替换吡啶甲酸与2-氨基-5-溴烟酰肼反应,获得5-溴-3-(5-(吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺,为淡黄色固体,产率为57%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ9.33 (s, 1H), 8.64-8.60 (m, 2H), 8.18 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.20-7.05 (br s, 2H)。

[0605] 制备10.3

[0606] 制备3-(5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-溴吡啶-2-胺

[0607]

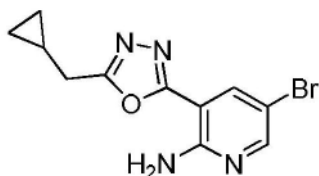


[0608] 根据制备10所述的步骤,变化在于使用2-苯基乙酸替换吡啶甲酸与2-氨基-5-溴烟酰肼反应,获得3-(5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-溴吡啶-2-胺,为白色固体,产率为49%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.21 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.02 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 5H), 6.80-6.55 (br s, 2H), 4.28 (s, 2H)。

[0609] 制备10.4

[0610] 制备5-溴-3-(5-(环丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺

[0611]

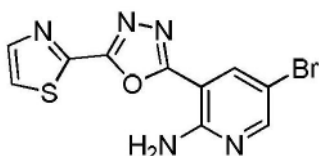


[0612] 根据制备10所述的步骤,变化在于使用2-环丙基乙酸替换吡啶甲酸与2-氨基-5-溴烟酰肼反应,获得5-溴-3-(5-(环丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-吡啶-2-胺,为淡黄色固体,产率为38%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.24 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.85-6.60 (br s, 2H), 2.85 (d, J=7.2Hz, 2H), 1.27-1.16 (m, 1H), 0.71-0.65 (m, 2H), 0.39-0.36 (m, 2H)。

[0613] 制备10.5

[0614] 制备5-溴-3-(5-(噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺

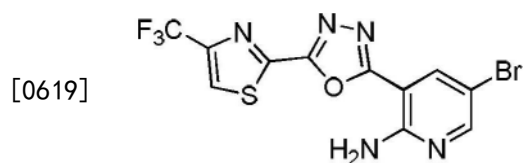
[0615]



[0616] 根据制备10所述的步骤,变化在于使用噻唑-2-甲酸替换吡啶甲酸与2-氨基-5-溴烟酰肼反应,获得5-溴-3-(5-(噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺,为黄色固体,产率为53%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.90 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.73 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.46 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.00-6.85 (br s, 2H)。

[0617] 制备10.6

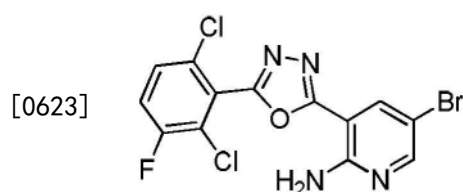
[0618] 制备5-溴-3-(5-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺



[0620] 根据制备10所述的步骤,变化在于使用4-(三氟甲基)噻唑-2-甲酸替换吡啶甲酸与2-氨基-5-溴烟酰胺反应,获得5-溴-3-(5-(4-(三氟甲基)-噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺,为黄色固体,产率为35%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.37 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.85-6.55 (br s, 2H)。

[0621] 制备11

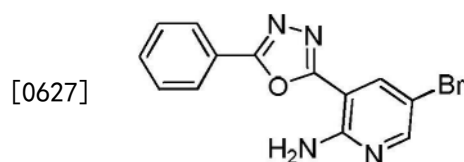
[0622] 制备5-溴-3-(5-(2,6-二氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺



[0624] 向2-氨基-5-溴-N'-(2,6-二氯-3-氟苯甲酰)-烟酰胺 (0.34g, 0.81mmol) 在20mL的二氯甲烷中的悬浮液加入三乙胺 (0.59mL, 4.30mmol), 三苯膦 (0.28g, 1.05mmol) 和四溴甲烷 (CBr₄) (0.35g, 1.05mmol)。将混合物搅拌18小时,并蒸发。将残余物通过急骤色谱法纯化,用乙酸乙酯/二氯甲烷 (1/20) 洗脱,提供5-溴-3-(5-(2,6-二氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺,为浅棕色固体,产率为38% (0.125g)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.32 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.53 (br s, 2H)。

[0625] 制备11.1

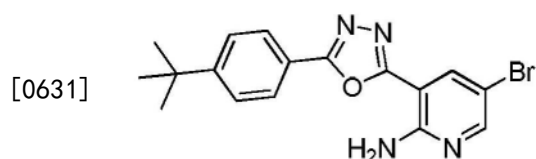
[0626] 制备5-溴-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺



[0628] 根据制备11所述的步骤,变化在于使用2-氨基-N'-苯甲酰-5-溴烟酰胺替换2-氨基-5-溴-N'-(2,6-二氯-3-氟苯甲酰)烟酰胺,获得5-溴-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺,为白色固体,产率为89%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.21-8.16 (m, 2H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.48 (br s, 2H)。

[0629] 制备11.2

[0630] 制备5-溴-3-(5-(4-(叔丁基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺

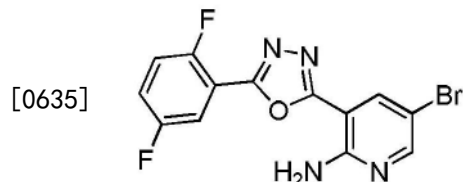


[0632] 根据制备11所述的步骤,变化在于使用2-氨基-5-溴-N'-(4-(叔丁基)苯甲酰)烟

酰肼替换2-氨基-5-溴-N'-(2,6-二氯-3-氟苯甲酰)烟酰肼,获得5-溴-3-(5-(4-(叔丁基)-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺,为白色固体,产率为82%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.42 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.49 (br s, 2H), 1.31 (s, 9H)。

[0633] 制备11.3

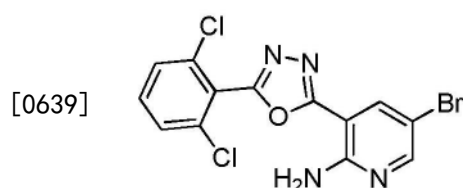
[0634] 制备5-溴-3-(5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺



[0636] 根据制备11所述的步骤,变化在于使用2-氨基-5-溴-N'-(2,5-二氟苯甲酰)烟酰肼替换2-氨基-5-溴-N'-(2,6-二氯-3-氟苯甲酰)烟酰肼,获得5-溴-3-(5-(2,5-二氟-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺,为浅黄色固体,产率为87%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.47 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.23-8.17 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.49 (br s, 2H)。

[0637] 制备11.4

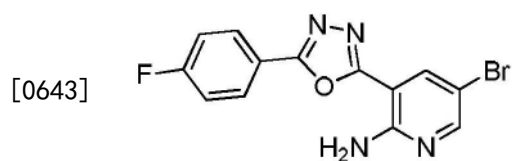
[0638] 制备5-溴-3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺



[0640] 根据制备11所述的步骤,变化在于使用2-氨基-5-溴-N'-(2,6-二氯苯甲酰)烟酰肼替换2-氨基-5-溴-N'-(2,6-二氯-3-氟苯甲酰)烟酰肼,获得5-溴-3-(5-(2,6-二氯-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺,为白色固体,产率为70%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.31 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.53 (br s, 2H)。

[0641] 制备11.5

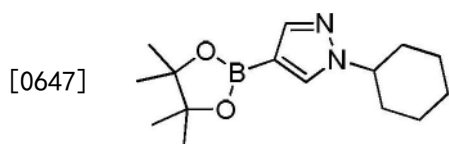
[0642] 制备5-溴-3-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-吡啶-2-胺



[0644] 根据制备11所述的步骤,变化在于使用2-氨基-5-溴-N'-(4-氟苯甲酰)烟酰肼替换2-氨基-5-溴-N'-(2,6-二氯-3-氟苯甲酰)烟酰肼,获得5-溴-3-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺,为浅黄色固体,产率为83%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.47 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.27-8.23 (m, 2H), 7.48 (br s, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H)。

[0645] 制备12

[0646] 制备1-环己基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑



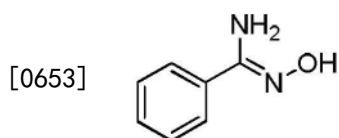
[0648] 1. 向环己醇 (2.50g, 25.0mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 中的冷却的 (0℃) 溶液加入三乙胺 (7.00mL, 50.0mmol), 接着加入甲磺酰氯 (2.91mL, 37.5mmol)。混合物在环境温度下搅拌 20h, 用二氯甲烷 (50mL) 稀释, 用 1N 盐酸溶液 (20mL), 饱和碳酸氢钠 (30mL), 水 (30mL), 盐水 (30mL) 洗涤, 并干燥。去除溶剂后, 获得粗制物甲磺酸环己酯, 为浅黄色油 (4.47g, 100% 产率)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 4.75-4.67 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.46-1.25 (m, 3H)。

[0649] 2. 向 4-溴-1H-吡唑 (2.21g, 15.0mmol) 在二甲基甲酰胺 (25mL) 中的冷却的 (0℃) 溶液分份加入 60% 氢化钠 (0.900g, 22.5mmol)。30min 后, 加入甲磺酸环己酯 (2.84g, 16.0mmol) 在二甲基甲酰胺 (4mL) 中的溶液。将混合物在 105℃ 加热 20 小时。真空去除挥发物, 将残余物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用水 (2x 20mL), 盐水 (20mL) 洗涤并干燥。去除溶剂后的残余物通过急骤柱色谱法纯化, 用在己烷中的 5% 乙酸乙酯洗脱, 提供 4-溴-1-环己基-1H-吡唑, 为白色固体, 产率为 33% (1.14g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.45 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 3H), 1.48-1.36 (m, 2H), 1.31-1.19 (m, 1H)。

[0650] 3. 向 4-溴-1-环己基-1H-吡唑 (1.13g, 4.95mmol) 在二甲亚砜 (10mL) 中的溶液加入乙酸钾 (1.47g, 15mmol), 频哪醇二硼 (1.52g, 6.00mmol)。将混合物脱气 10min, 接着加入 PdCl₂(dppf) (0.300g, 0.400mmol)。将混合物脱气另外 10min 并在 90℃ 加热 20h, 用乙酸乙酯 (80mL) 稀释, 用水 (2x 20mL), 盐水 (20mL) 洗涤, 并干燥。去除溶剂后的残余物通过急骤柱色谱法纯化, 用己烷中的 10% 乙酸乙酯洗脱, 提供 1-环己基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑, 为白色固体, 产率为 20% (0.265g)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 3H), 1.48-1.34 (m, 3H), 1.32 (s, 12H)。

[0651] 制备 13

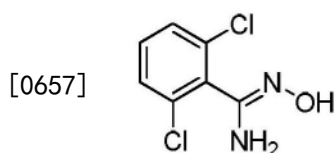
[0652] 制备 N'-羟基苯甲脒



[0654] 将苯甲脒 (5.00g, 48.5mmol), 羟胺盐酸盐 (8.42g, 121mmol) 和三乙胺 (30mL) 的混合物在 30mL 的乙醇中回流 7 小时。在真空去除溶剂后, 将残余物 (白色悬浮液) 与水混合并用乙酸乙酯 (3x 50mL) 萃取。将收集的有机溶液通过硫酸钠干燥。在真空去除溶剂后获得 N'-羟基苯甲脒, 为灰色树脂, 产率为 70% (4.60g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.65-7.60 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 3H), 4.95 (br s, 2H)。

[0655] 制备 13.1

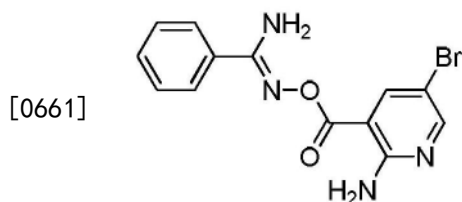
[0656] 制备 (Z)-2,6-二氯-N'-羟基苯甲脒



[0658] 根据制备13所述的步骤,变化在于使用2,6-二氯苯甲腈替换苯甲腈,获得(Z)-2,6-二氯-N'-羟基苯甲脒,为白色固体,产率为37%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.38 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 5.88 (br s, 2H)。

[0659] 制备14

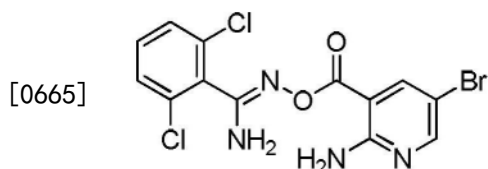
[0660] 制备N'-((2-氨基-5-溴烟酰基)氧基)苯甲脒



[0662] 向N'-羟基苯甲脒(0.50g, 3.68mmol)和2-氨基-5-溴吡啶-3-羧酸(0.83g, 4.05mmol)在30mL的二氯甲烷中的混合物加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(1.45g, 7.36mmol)。将获得的混合物在环境温度下搅拌过夜。在真空去除溶剂后,残余物通过柱色谱法纯化,用在二氯甲烷中的5%甲醇洗脱,提供黄色油,其用二氯甲烷和乙醚处理,提供N'-((2-氨基-5-溴烟酰基)氧基)-苯甲脒,为黄色固体,产率为32%(0.25g)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.61 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.34 (br s, 2H), 7.04 (br s, 2H)。

[0663] 制备14.1

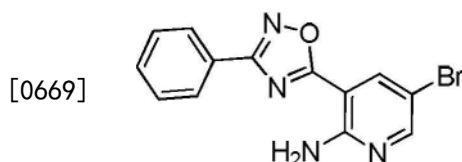
[0664] 制备(Z)-N'-((2-氨基-5-溴烟酰基)氧基)-2,6-二氯苯甲脒



[0666] 按照制备14所述的步骤,变化在于使用(Z)-2,6-二氯-N'-羟基苯甲脒替换N'-羟基苯甲脒与2-氨基-5-溴吡啶-3-甲酸反应,获得(Z)-N'-((2-氨基-5-溴烟酰基)氧基)-2,6-二氯苯甲脒,为淡黄色固体,产率为41%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.67 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.34 (br s, 4H)。

[0667] 制备15

[0668] 制备5-溴-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺

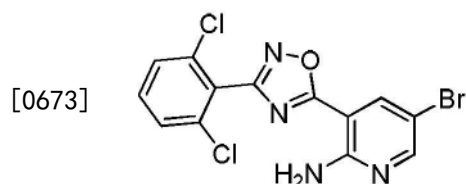


[0670] 将N'-((2-氨基-5-溴烟酰基)氧基)苯甲脒(0.30g, 0.90mmol)在5mL的吡啶中的溶液回流3小时。在冷却后,形成沉淀。在通过重力过滤去除吡啶后,用水洗涤沉淀,提供5-溴-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺,为黄色固体,产率为92%(0.25g)。¹H NMR

(400MHz, DMSO- d_6): δ 8.35 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.66 (br s, 2H), 7.60-7.54 (m, 3H)。

[0671] 制备15.1

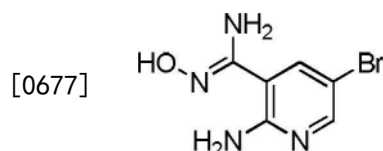
[0672] 制备5-溴-3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺



[0674] 按照制备15所述的步骤,变化在于使用N'-(2-氨基-5-溴烟酰基)氧基)-2,6-二氯苯甲脒替换N'-(2-氨基-5-溴烟酰基)氧基)苯甲脒,获得5-溴-3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺,为淡黄色固体,产率为67%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.43 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 6.80 (br s, 2H)。

[0675] 制备16

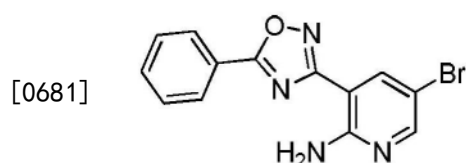
[0676] 制备(Z)-2-氨基-5-溴-N'-羟基烟酰脒



[0678] 将2-氨基-5-溴吡啶-3-腈(2.00g, 10.1mmol), 羟胺盐酸盐(1.06g, 15.3mmol)和24mL的三乙胺在40mL的乙醇中的溶液回流3小时。将获得的混合物倒入冰冷水中而获得白色固体。将固体通过过滤分离并用水洗涤。将滤液用乙酸乙酯萃取,合并有机层,通过无水硫酸钠干燥和过滤。蒸发滤液,提供白色固体,其与早先获得的白色固体合并,提供定量产率的(Z)-2-氨基-N'-(苯甲酰氧基)-5-溴烟酰脒(2.30g)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.95 (s, 1H), 7.96 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.20 (br s, 2H), 5.93 (s, 2H)。

[0679] 制备17

[0680] 制备5-溴-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-胺



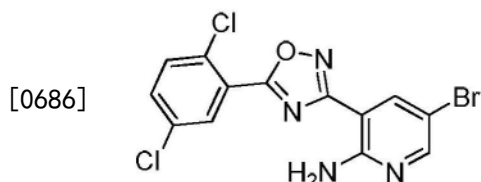
[0682] A. 将苯甲酸(319mg, 2.60mmol), 2-氨基-5-溴-N'-羟基吡啶-3-甲脒(400mg, 1.73mmol)和1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(627mg, 3.24mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物在环境温度下搅拌5小时,白色固体沉淀。通过过滤收集固体,用二氯甲烷洗涤,真空干燥,提供(Z)-2-氨基-N'-(苯甲酰氧基)-5-溴烟酰脒,为白色固体,产率为73%(422mg)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.18 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.29 (br s, 2H), 7.04 (br s, 2H)。

[0683] B. 将(Z)-2-氨基-N'-(苯甲酰氧基)-5-溴-烟酰脒(405mg, 1.21mmol)在吡啶(6.0mL, 77.0mmol)中的悬浮液在110-115℃搅拌过夜。在冷却至环境温度后,反应混合物在

高真空下浓缩。将残余物与甲苯 (4X 10mL) 共沸, 真空干燥30分钟。将干燥的残余物用甲醇 (10mL) 处理, 获得沉淀。通过过滤收集沉淀, 用甲醇 (~20mL) 洗涤, 真空下干燥, 提供5-溴-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基) 吡啶-2-胺, 为黄色固体 (285mg, 74%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.56 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.25-8.20 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 6.30-6.17 (br s, 2H)。

[0684] 制备18

[0685] 制备5-溴-3-(5-(2,5-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基) 吡啶-2-胺



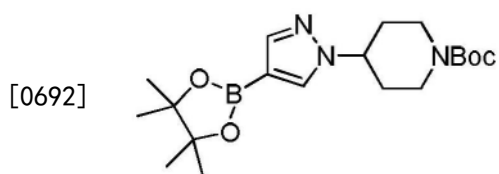
[0687] A. 向2-氨基-5-溴-N'-羟基吡啶-3-甲脒 (74mg, 0.344mmol) 和2,5-二氯苯甲酸 (72mg, 0.378mmol) 在5mL的二氯甲烷中的溶液加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺 (98mg, 0.516mmol) 和1mL的N,N-二甲基甲酰胺。将混合物在环境温度下搅拌过夜, 接着加入水猝灭反应。获得的混合物用二氯甲烷 (2×10mL) 萃取。合并的有机溶液通过无水硫酸钠干燥。在过滤和去除溶剂后, 残余物通过急骤柱色谱法纯化, 提供 (Z)-2-氨基-5-溴-N'-((2,5-二氯苯甲酰) 氧基)-烟酰胺, 为白色固体, 产率为72% (96mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.12 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.0, 2.4Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.19 (br s, 2H), 7.08 (br s, 2H)。

[0688] B. 将 (Z)-2-氨基-5-溴-N'-((2,5-二氯苯甲酰) 氧基)-烟酰胺 (170mg, 0.463mmol) 在5mL的吡啶中的溶液回流2小时。将反应混合物冷却至室温, 真空去除吡啶。获得的白色固体用水洗涤, 过滤收集。收集的白色固体用乙酸乙酯: 二氯甲烷 (1:10) 的混合物洗涤, 去除剩余的原材料, 提供纯的5-溴-3-(5-(2,5-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基) 吡啶-2-胺, 为黄色固体, 产率为34% (60mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.35 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.31-8.28 (m, 2H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.12 (br s, 2H)。

[0689] 制备19

[0690] 制备4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基) 哌啶

[0691] -1-甲酸叔丁酯



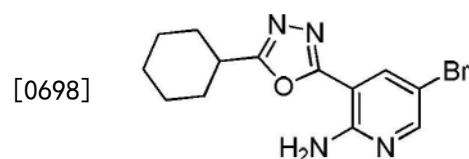
[0693] A. 向4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (175g, 0.87mol) 在750mL的二氯甲烷中的冷却溶液 (0℃) 滴加三乙胺 (237mL, 1.74mol), 随后滴加甲磺酰氯 (101mL, 1.31mol)。将得到的混合物在室温搅拌2小时, 然后用400mL的二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠 (2×750mL), 水 (1×600mL) 和盐水 (1×600mL) 洗涤。有机溶液通过无水硫酸钠干燥, 并过滤。去除溶剂获得4-((甲磺酰基) 氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯, 为黄色固体, 产率为96.8% (235g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ4.90-4.82 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

[0694] B.向4-溴-1H-吡唑(14.9g,0.10mol)在80mL的二氯甲烷中的冷溶液(0℃)逐份加入氢化钠(8.13g,0.20mol)。混合物在0℃搅拌1小时,然后加入4-((甲磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(34.0g,0.12mol)在30mL的N,N-二甲基甲酰胺中的溶液。获得的混合物在110℃加热过夜。通过柱色谱法纯化,获得4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,为黄色油,产率为58%(19.5g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.48(s,1H),7.44(s,1H),4.35-4.20(m,3H),2.95-2.85(m,2H),2.15-2.05(m,2H),1.92-1.81(m,2H),1.48(s,9H)。

[0695] C.将4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(20.0g,0.61mmol),4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(30.8g,0.12mmol)和乙酸钾(17.8g,0.18mol)在50mL的二甲亚砷中的混合物用氮气吹洗10分钟。加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(3.55g,4.85mmol)后,将混合物用氮气吹洗另外10分钟,在80℃在氮气氛下加热过夜,过滤通过硅藻土和用乙酸乙酯洗涤。滤液用乙酸乙酯(2×200mL)萃取。有机层通过无水硫酸钠干燥。过滤和去除溶剂后,残余物通过柱色谱法纯化,用己烷洗脱,提供油,其从己烷中再结晶,提供4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,为白色固体,产率为44%(10g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.79(s,1H),7.72(s,1H),4.32-4.13(m,3H),2.95-2.80(m,2H),2.15-2.05(m,2H),1.93-1.82(m,2H),1.47(s,9H),1.31(s,12H)。

[0696] 制备20

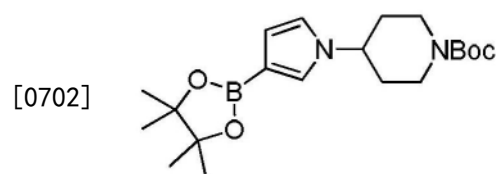
[0697] 制备5-溴-3-(5-环己基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺



[0699] 向2-氨基-5-溴-N'-(环己烷羰基)-烟酰胺(0.20g,0.59mmol)在15mL的二氯甲烷中的悬浮液加入三乙胺(0.40mL,2.93mmol)和乙酐(13μL,0.14mmol),接着加入三苯膦(0.19g,0.73mmol)和四溴甲烷(0.24g,0.73mmol)。获得的混合物在室温搅拌2小时。真空去除溶剂后,残余物通过柱色谱法纯化,用1:1乙酸乙酯:己烷洗脱而提供5-溴-3-(5-环己基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺,为白色固体,产率为77%(0.14g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ8.23(d,J=2.4Hz,1H),8.07(d,J=2.4Hz,1H),6.61(br s,2H),3.04-2.95(m,1H),2.20-2.10(m,2H),1.94-1.84(m,2H),1.80-1.60(m,3H),1.50-1.30(m,3H)。

[0700] 制备21

[0701] 制备4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0703] A.向吡咯(611mg,9.11mmol)在6mL的N,N-二甲基甲酰胺中的冰冷溶液缓慢加入氢化钠(364mg,9.11mmol,60%,在矿物油中)。室温搅拌1小时后,获得的混合物冷却至0℃,接着缓慢加入1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基甲磺酸酯。然后将混合物加热至110℃并搅拌过

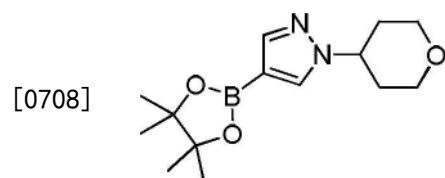
夜。真空去除溶剂后,残余物通过柱色谱法纯化,用在己烷中的20%乙酸乙酯洗脱而提供4-(1H-吡咯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,为无色油,产率为21%(317mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6.75-6.71 (m, 2H), 6.18-6.15 (m, 2H), 4.32-4.20 (m, 2H), 4.02-3.93 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 2H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

[0704] B. 向4-(1H-吡咯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.03g, 3.72mmol)在30mL的无水四氢呋喃中的溶液在-78℃顺序加入三溴化磷(60mg, 0.220mmol)和N-溴琥珀酰亚胺(663mg, 3.72mmol)。将混合物在-78℃搅拌1小时,将其放入冷冻机(-15℃)过夜。在加入三乙胺(0.42g, 1当量)和己烷(40mL)至混合物中之后沉淀白色固体。将悬浮液过滤通过中性氧化铝垫并通过硫酸钠干燥。去除滤液的溶剂获得4-(3-溴-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.23g),为淡黄色油,其用于下一步骤而不进一步纯化。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6.71-6.69 (m, 1H), 6.63-6.61 (m, 1H), 6.16-6.13 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 2.89-2.76 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[0705] C. 将4-(3-溴-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.23g, 3.7mmol), 联(频哪醇基)二硼(1.90g, 7.4mmol)和乙酸钾(1.09g, 11.1mmol)在20mL的二噁烷中的溶液在密封管中用氮气脱气10分钟,接着加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(270mg, 0.37mmol)。将混合物脱气另外10分钟。将管密封并在80℃加热过夜。将获得的溶液用水洗涤,用乙酸乙酯萃取。将有机层合并并且蒸发,通过柱色谱法纯化残余物,用在己烷中的15%乙酸乙酯洗脱,获得4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,为无色油,产率为14%(70mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.19-7.17 (m, 1H), 6.76-6.74 (m, 1H), 6.51-6.49 (m, 1H), 4.28-4.19 (m, 2H), 4.02-3.92 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.32 (s, 12H)。

[0706] 制备22

[0707] 制备1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑



[0709] A. 向四氢-2H-吡喃-4-醇(5.00g, 49.0mmol)在二氯甲烷(85mL)中的冷却的(0℃)溶液加入三乙胺(5.95mL, 58.8mmol),接着加入甲磺酰氯(6.74mL, 58.8mmol)。将混合物室温搅拌过夜,用二氯甲烷(85mL)稀释,然后用0.5N盐水溶液(40mL),饱和碳酸氢钠(50mL),水(50mL),盐水(50mL)顺序洗涤,通过无水硫酸钠干燥并过滤。蒸发滤液,提供四氢-2H-吡喃-4-基甲磺酸酯粗产物(8.6g, 97.4%),为浅黄色固体。¹H NMR (400Hz, CDCl₃) δ 4.95-4.85 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H)。

[0710] B. 向4-溴-1H-吡唑(3.00g, 20.4mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的冷却的(0℃)溶液逐份加入60%氢化钠(0.90g, 22.5mmol),接着在30分钟后加入四氢-2H-吡喃-4-基甲磺酸酯(5.52g, 30.6mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液。将混合物在110℃加热过夜,冷却至室温并与水(50mL)混合。获得的沉淀通过过滤收集,用水洗涤并干燥,提供4-

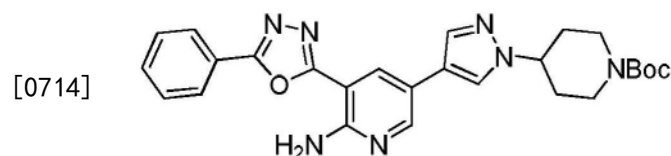
溴-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑(2.90g,62%),为棕色固体。¹H NMR(400Hz,CDCl₃) δ 7.47(s,1H),7.46(s,1H),4.35-4.30(m,1H),4.12-4.08(m,2H),3.55-3.48(m,2H),2.15-2.00(m,4H)。

[0711] C.向4-溴-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑(2.90g,12.6mmol)在二甲亚砜(25mL)中的溶液加入乙酸钾(4.94g,50.4mmol),4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(6.40g,25.2mmol)。将混合物脱气10分钟,然后加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(0.922g,1.26mmol)。将混合物脱气另外10分钟,并在90℃加热过夜,用乙酸乙酯(80mL)稀释,用水(2×20mL),盐水(20mL)洗涤,干燥并过滤。去除滤液溶剂,残余物通过急骤柱色谱法纯化,用在己烷中的20%乙酸乙酯洗脱,提供1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(0.66g,19%),为白色固体。¹H NMR(400Hz,CDCl₃) δ 7.81(s,1H),7.76(s,1H),4.42-4.32(m,1H),4.14-4.06(m,2H),3.58-3.50(m,2H),2.16-1.98(m,4H),1.32(s,12H)。

实施例

[0712] 实施例1

[0713] 合成4-(4-(6-氨基-5-(5-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0715] 向5-溴-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺(0.112g,0.353mmol)在二甲亚砜(5mL)中的溶液加入4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.160g,0.424mmol),乙酸钾(0.140g,1.40mmol)和PdCl₂(dppf)(26.0mg,0.035mmol)。将混合物用氮气脱气5分钟,蒸发,在100℃加热20小时,冷却,用50mL的乙酸乙酯稀释,用水(10mL),和盐水(10mL)洗涤。有机相真空干燥,将残余物通过急骤色谱法纯化,用在己烷中的60%乙酸乙酯洗脱而提供标题化合物,为浅棕色固体,产率为24%(42mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.40(d,J=2.0Hz,1H),8.19-8.15(m,3H),7.78(d,J=0.8Hz,1H),7.68(d,J=0.8Hz,1H),7.62-7.55(m,3H),6.63(br s,2H),4.38-4.23(m,3H),3.00-2.87(m,2H),2.23-2.16(m,2H),2.06-1.83(m,2H),1.50(s,9H)。

[0716] 以下表格显示按照上述方法制备的式(IA4)的化合物的另外实施例。

[0717]

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
1.1	4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	5-溴-3-(5-(2,6-二氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺和 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 16%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 6.62 (br s, 2H), 4.35-4.22 (m, 3H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。
1.2	4-(4-(5-(5-(4-叔丁基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-氨基吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	3-(5-(4-叔丁基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-溴吡啶-2-胺和 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 22%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 7.78 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 6.61 (br s, 2H), 4.38-4.20 (m, 3H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.04-1.83 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.38 (s, 9H)。
1.3	4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	5-溴-3-(5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺和 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 18%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.77 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.60 (br s, 2H), 4.36-4.22 (m, 3H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.03-1.83 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

[0718]

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
1.4	4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	5-溴-3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-吡啶-2-胺和4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 34%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.42 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 3H), 6.63 (br s, 2H), 4.36-4.18 (m, 3H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 2H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。
1.5	4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	5-溴-3-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-吡啶-2-胺和4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 35%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.40 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.21-8.15 (m, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 6.60 (br s, 2H), 4.39-4.23 (m, 3H), 2.98-2.87 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.04-1.83 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。
1.6	3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	5-溴-3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-吡啶-2-胺和吡唑-4-硼酸频哪醇酯; 12%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.9 (br s, 1H), 8.58-8.55 (m, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.32 (br s, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 373.2, 374.2 和 375.2 (<i>M</i> + 1)。

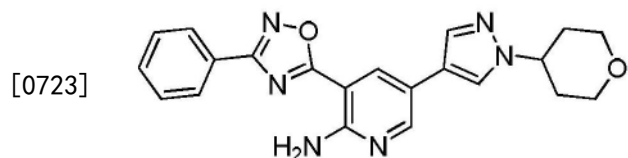
[0719]

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
1.7	3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	吡唑-4-硼酸频哪醇酯和 5-溴-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺; 21%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.9 (br s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.26-8.19 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.67-7.59 (m, 3H), 7.26 (br s, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 305.3 (<i>M</i> + 1)。
1.8	3-(5-(4-叔丁基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	5-溴-3-(5-(4-(叔丁基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺和吡唑-4-硼酸频哪醇酯; 21%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.52 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14-8.10 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.25 (br s, 2H), 1.33 (s, 9H)。 MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 361.3 (<i>M</i> + 1)。
1.9	3-(5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	5-溴-3-(5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-吡啶-2-胺和吡唑-4-硼酸频哪醇酯; 20%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.54 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.20-8.13 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H) 7.28 (br s, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 341.3 (<i>M</i> + 1)。
1.10	3-(5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	5-溴-3-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-吡啶-2-胺和吡唑-4-硼酸频哪醇酯; 26%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.51 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.30-8.24 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.24 (br s, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 323.3 (<i>M</i> + 1)。

实施例编号	化学名称	原材料和产率	表征数据
[0720] 1.11	3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-环己基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	5-溴-3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-吡啶-2-胺和1-环己基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑; 38%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.40 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 3H), 6.86-6.60 (br s, 2H), 4.15-4.11 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.33-1.20 (m, 2H)。MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 455.3, 456.3 和 457.3 (<i>M</i> + 1)。

[0721] 实施例2

[0722] 合成3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-胺



[0724] 将5-溴-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺(100mg, 0.33mmol), 1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(0.11g, 0.40mmol)和碳酸铯(0.54g, 1.65mmol)在5mL的10:1二噁烷:水中的混合物在密封管中脱气10分钟,接着加入四(三苯膦)钯(0)(38mg, 0.03mmol)。将混合物脱气另外10分钟,然后在100℃加热过夜。真空去除溶剂后,残余物通过柱色谱法纯化,用乙酸乙酯洗脱而提供标题化合物,为淡黄色固体,产率为20%(25mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.48 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.4Hz, 1H), 8.20-8.14 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 6.66 (br s, 2H), 4.48-4.38 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 4H); MS (ES⁺): *m/z* 389.3 (*M*+1)。

[0725] 以下表格显示按照上述方法制备的式(IA5)的化合物的另外实施例。

[0726]

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
2.1	4-(4-(6-氨基-5-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和 5-溴-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺; 60%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.45 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.17-8.12 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 6.68 (br s, 2H), 4.38-4.22 (m, 3H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。
2.2	4-(4-(6-氨基-5-(5-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和 5-溴-3-(5-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺; 46%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.83 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 6.85-6.65 (br s, 2H), 4.38-4.20 (m, 3H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

[0727]

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
2.3	4-(4-(6-氨基-5-(5-(吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和 5-溴-3-(5-(吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺; 34%	¹ H NMR (400 MHz , CDCl ₃): δ 9.36 (s, 1H), 8.81 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.43 (dt, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.75-6.60 (br s, 2H), 4.38-4.20 (m, 3H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。
2.4	4-(4-(6-氨基-5-(5-(吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和 5-溴-3-(5-(吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺; 62%	¹ H NMR (400 MHz , CDCl ₃): δ 9.57 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.85-6.65 (br s, 2H), 4.38-4.20 (m, 3H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

[0728]

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
2.5	4-(4-(6-氨基-5-(5-(环丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和 5-溴-3-(5-(环丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺; 46%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.35 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.70-6.55 (br s, 2H), 4.38-4.20 (m, 3H), 3.00-2.86 (m, 2H), 2.86 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.70-0.58 (m, 2H), 0.38-0.28 (m, 2H)。
2.6	4-(4-(6-氨基-5-(5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和 3-(5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-溴吡啶-2-胺; 36%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.34 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.41-7.29 (m, 5H), 6.70-6.50 (br s, 2H), 4.38-4.20 (m, 5H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

[0729]

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
2.7	4-(4-(6-氨基-5-(5-(噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和 5-溴-3-(5-(噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺; 62%	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 6.85-6.65 (br s, 2H), 4.38-4.20 (m, 3H), 3.00-2.86 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。
2.8	4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和 5-溴-3-(5-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺; 36%	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.70-6.55 (br s, 2H), 4.38-4.20 (m, 3H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。
2.9	3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺	4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和 5-溴-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-胺; 5%	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.27-8.22 (m, 2H), 7.96 (br s, 2H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H); MS (ES ⁺): m/z 305.3 (M + 1)。

[0730]

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
2.10	3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑和 5-溴-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺; 5%	¹ H NMR (400 MHz, 15% CD ₃ OD 在 CDCl ₃): δ 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15-8.09 (m, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.54-7.46 (m, 3H)。 MS (ES ⁺): m/z 305.3 (M + H)。
2.11	4-(4-(6-氨基-5-(5-环己基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和 5-溴-3-(5-环己基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺; 33%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.59 (br s, 2H), 4.38-4.34 (m, 3H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.23-2.12 (m, 4H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.81-1.63 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.46-1.38 (m, 2H)。
2.12	5-(1-环己基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺	5-溴-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺和 1-环己基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑; 15%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19-1.14 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 3H), 6.65 (br s, 2H), 4.23-4.13 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 3H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.37-1.29 (m, 1H); MS (ES ⁺) m/z 387.4 (M + 1)。

[0731]

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
2.13	3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺	5-溴-3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺和 1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑; 35%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.44 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 3H), 6.70-6.55 (br s, 2H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.16-2.06 (m, 4H)。 MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 457.2 和 459.2 (<i>M</i> + 1)。
2.14	5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺	1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和 5-溴-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺; 50%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.41 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.20-8.14 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63-7.54 (m, 3H), 6.75-6.50 (br s, 2H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.19-4.14 (m, 2H), 3.63-3.54 (m, 2H), 2.23-2.10 (m, 4H)。 MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 389.4 (<i>M</i> + 1), 411.4 (<i>M</i> + Na)。

[0732]

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
2.15	5-(1-环己基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺	1-环己基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑和 5-溴-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺； 8%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20-8.14 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63-7.54 (m, 3H), 6.70-6.50 (br s, 2H), 4.20-4.13 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.37-1.25 (m, 1H)。 MS (ES ⁺): m/z 387.4 (M + 1), 409.4 (M + Na)。
2.16	4-(4-(6-氨基-5-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	5-溴-3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-和 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯； 20%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.46 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 6.70-6.50 (br s, 2H), 4.37-4.14 (m, 3H), 3.00-2.82 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.07-1.88 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

[0733]

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
2.17	3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	5-溴-3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺和 1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑; 6%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.48 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 6.54 (br s, 2H), 4.48-4.37 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 4H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 457.2, 458.2 和 459.2 (<i>M</i> + 1)。
2.18	3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-环己基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	5-溴-3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺和 1-环己基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑; 20%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.48 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 3H), 6.54 (br s, 2H), 4.22-4.13 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 3H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.48-1.46 (m, 1H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 455.3, 456.3 和 457.3 (<i>M</i> + 1)。

实施例编号	化学名称	原材料和产率	表征数据
[0734] 2.19	4-(3-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	5-溴-3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺和 4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 46%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.45 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (<i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.78-6.75 (m, 1H), 6.55 (br s, 2H), 6.43-6.40 (m, 1H), 4.35-4.22 (m, 2H), 4.02-3.92 (m, 1H), 2.80-2.78 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

[0735] 实施例3

[0736] 合成3-(5-(2,6-二氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺



[0738] 向4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(30.0mg, 0.052mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液加入2N盐酸在二乙醚中的溶液(1.00mL, 2.00mmol)。将混合物在环境温度下搅拌过夜,用饱和碳酸氢钠(5mL)稀释,用二氯甲烷(3x 20mL)萃取。将合并的滤液用盐水(10mL)洗涤,干燥并蒸发而提供标题化合物,为浅棕色固体,产率为92%(23mg)。¹H NMR(400Hz, CDCl₃): δ 8.43 (d, *J* = 2.4Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.4Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 0.8Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 0.8Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 6.61 (br s, 2H), 4.30-4.21 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H); MS (ES⁺): *m/z* 474.2, 475.2和 476.3 (M+1)。

[0739] 下表显示按照上述方法制备的式(IA4)化合物的另外的实施例。

[0740]

实施例编号	化学名称	原材料和产率	表征数据
3.1	3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	4-(4-(6-氨基-5-(5-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 76%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19-8.15 (m, 3H), 7.77 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 3H), 6.59 (br s, 2H), 4.34-4.25 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.85-2.77 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 2H); MS (ES ⁺): m/z 388.3 (M + 1)。
3.2	3-(5-(4-(叔丁基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	4-(4-(5-(5-(4-叔丁基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-氨基吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 100%	¹ H NMR (300 Hz, CDCl ₃): δ 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11-8.06 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 6.60 (br s, 2H), 4.35-4.27 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.38 (s, 9H); MS (ES ⁺): m/z 444.4 (M + 1)。

[0741]

实 施 例 编 号	化 学 名 称	原 材 料 和 产 率	表 征 数 据
3.3	3-(5-(2,5-二 氟苯 基)-1,3,4-噁 二唑-2- 基)-5-(1-哌 啶-4-基)-1 <i>H</i> - 吡唑-4-基) 吡啶-2-胺	4-(4-(6-氨基 -5-(5-(2,5-二氟苯 基)-1,3,4-噁二唑-2- 基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> - 吡唑-1-基)哌啶-1- 甲酸叔丁酯; 88%	¹ H NMR (300 Hz, CDCl ₃) δ 8.42 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.76 (s, 1H) , 7.68 (s , 1H) , 7.30-7.26 (m, 2H), 6.58 (br s, 2H), 4.33-4.24 (m, 1H), 3.31-3.24 (m , 2H) , 2.85-2.75 (m , 2H) , 2.26-2.17 (m , 2H) , 2.02-1.90 (m, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 424.3 (M + 1)。
3.4	3-(5-(2,6-二 氯苯 基)-1,3,4-噁 二唑-2- 基)-5-(1-哌 啶-4-基)-1 <i>H</i> - 吡唑-4-基) 吡啶-2-胺	4-(4-(6-氨基 -5-(5-(2,6-二氯苯 基)-1,3,4-噁二唑-2- 基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> - 吡唑-1-基)哌啶-1- 甲酸叔丁酯; 90%	¹ H NMR (300 Hz, CDCl ₃) δ 8.42 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54-7.47 (m, 3H), 6.62 (br s, 2H), 4.31-4.20 (m, 1H), 3.31-3.22 (m , 2H) , 2.84-2.73 (m , 2H) , 2.24-2.16 (m , 2H) , 1.98-1.76 (m, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 456.2, 457.3 和 458.3 (M + 1)。

[0742]

实施例编号	化学名称	原材料和产率	表征数据
3.5	3-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 87%	¹ H NMR (300 Hz, CDCl ₃): δ 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21-8.15 (m, 2H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 6.60 (br s, 2H), 4.33-4.25 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 2H); MS (ES ⁺): m/z 406.4 (M + 1)。
3.6	3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	4-(4-(6-氨基-5-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 77%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18-8.12 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 6.66 (br s, 2H), 4.32-4.22 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 2H), 2.85-2.74 (m, 2H), 2.26-2.17 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H); MS (ES ⁺): m/z 388.4 (M + 1)。

[0743]

实施例编号	化学名称	原材料和产率	表征数据
3.7	3-(5-(环丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	4-(4-(6-氨基-5-(5-(环丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 77%	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 1H), 0.67-0.61 (m, 2H), 0.38-0.32 (m, 2H); MS (ES ⁺): m/z 366.4 (M + 1)。
3.8	5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺	4-(4-(6-氨基-5-(5-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 61%	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.79 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13-8.06 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.42-2.26 (m, 4H); MS (ES ⁺): m/z 389.3 (M + 1)。

[0744]

实施例编号	化学名称	原材料和产率	表征数据
3.9	5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-(吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺	4-(4-(6-氨基-5-(5-(吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 68%	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.81-8.76 (m, 1H), 8.65-8.60 (m, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 4H); MS (ES ⁺): m/z 389.4 (M + 1)。
3.10	5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-(吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺	4-(4-(6-氨基-5-(5-(吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 100%	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.87-8.82 (m, 2H), 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 0.40 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 4.66-4.57 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.42-2.26 (m, 4H); MS (ES ⁺): m/z 390.4 (M + 1)。

[0745]

实施例编号	化学名称	原材料和产率	表征数据
3.11	3-(5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	4-(4-(6-氨基-5-(5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 57%	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 5H), 4.56-4.46 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.34-2.16 (m, 4H); MS (ES ⁺): m/z 402.4 (M + 1)。
3.12	5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-(噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺	4-(4-(6-氨基-5-(5-(噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 80%	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.42-2.25 (m, 4H); MS (ES ⁺): m/z 395.3 (M + 1)。
3.13	5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺	4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 96%	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 4H)。 MS (ES ⁺): m/z 463.3 (M + 1)。

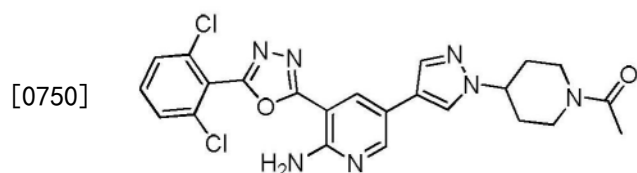
[0746]

实施例编号	化学名称	原材料和产率	表征数据
3.14	3-(5-环己基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	4-(4-(6-氨基-5-(5-环己基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 95%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.45 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.19 (br s, 2H), 4.28-4.19 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.13-1.97 (m, 4H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 3H), 1.45-1.32 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 1H); (ES ⁺): <i>m/z</i> 394.4 (<i>M</i> + 1)。
3.15	3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	4-(4-(6-氨基-5-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 98%	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.49 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 4.37-4.27 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.82-2.73 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 2H)。 MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 457.3, 458.3 和 459.3 (<i>M</i> + 1)。

实施例编号	化学名称	原材料和产率	表征数据
[0747] 3.16	3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯-3-基)吡啶-2-胺	4-(3-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 69%	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 6.52 (br s, 2H), 6.41-6.38 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H); MS (ES ⁺): m/z 455.1, 456.1 和 457.1 ($M + 1$)。

[0748] 实施例4

[0749] 合成1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酮



[0751] 在0℃向3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-胺(62.0mg, 0.136mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液加入乙酐(0.013mL, 0.136mmol),接着加入三乙胺(0.098mL, 0.700mmol)。混合物在环境温度下搅拌3h,用二氯甲烷(20mL)稀释,用饱和碳酸氢钠(10mL)和盐水(10mL)洗涤。真空去除挥发物和将残余物通过急骤色谱法纯化,用在二氯甲烷中的5%甲醇洗脱而提供标题化合物,为浅棕色固体,产率为81%(55mg)。 ^1H NMR (400Hz, CDCl_3): δ 8.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.10 (br s, 2H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.30-2.16 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.04-1.90 (m, 2H); MS (ES⁺): m/z 498.3, 499.3和500.3 ($M+1$)。

[0752] 实施例4.1

[0753] 合成1-(4-(4-(6-氨基-5-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-

[0761]

实施 例 编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
5.1	5-(1-(1-甲基 哌啶-4- 基)-1 <i>H</i> -吡唑 -4-基)-3-(5- 苯基-1,2,4- 噁二唑-3- 基)吡啶-2- 胺	3-(5-苯基-1,2,4-噁 二唑-3-基)-5-(1-(哌 啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑 -4-基)吡啶-2-胺和 甲醛; 58%	¹ H NMR (400 MHz , CDCl ₃) δ 8.51 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.27-8.23 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 6.19 (br s, 2H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26-2.09 (m, 6H); (ES ⁺): <i>m/z</i> 402.4 (M + 1)。

[0762]

实施例编号	化学名称	原材料和产率	表征数据
5.2	5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺	3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺和甲醛; 39%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.60 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17-8.13 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.63-7.54 (m, 3H), 7.48 (br s, 2H), 4.33-4.22 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.20-2.00 (m, 4H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 402.4 (<i>M</i> + 1)。
5.3	3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺和甲醛; 28%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.47 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 6.52 (br s, 2H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.28-2.10 (m, 6H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 470.3, 471.3 和 472.3 (<i>M</i> + 1)。

[0763]

实施例编号	化学名称	原材料和产率	表征数据
5.4	3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺和乙醛; 43%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19-8.14 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 3H), 6.52 (br s, 2H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.50 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30-2.03 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 4H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H); (ES ⁺): m/z 416.4 (M + 1)。
5.5	3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(1-十二烷基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺和十二烷基醛; 20%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 3H), 6.52 (br s, 2H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.16-2.06 (m, 4H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.35-1.24 (m, 18H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ES ⁺): m/z 624.5, 625.5 和 626.5 (M + 1)。

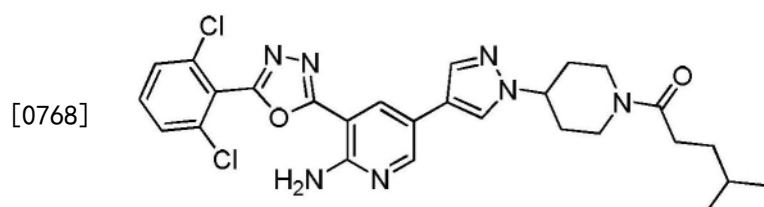
[0764]

实施例编号	化学名称	原材料和产率	表征数据
5.6	3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺和乙醛； 25%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.46 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50-7.38 (m, 3H), 6.70-6.40 (br s, 2H), 4.27-4.15 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.30-2.00 (m, 6H), 1.14 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 484.3, 485.3 和 486.4 (<i>M</i> + 1)。
5.7	3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	乙醛和 3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺； 61%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.41 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 3H), 6.72-6.54 (br s, 2H), 4.24-4.14 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.28-2.04 (m, 6H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 484.3, 485.3 和 486.3 (<i>M</i> + 1)。

实施例编号	化学名称	原材料和产率	表征数据
[0765] 5.8	3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(1-十二烷基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺	十二烷基醛和3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺; 51%	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 6.76-6.50 (br s, 2H), 4.23-4.13 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.25-2.00 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 18H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。MS (ES ⁺): m/z 624.4, 625.4 和 626.4 (M + 1)。

[0766] 实施例6

[0767] 合成1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-4-甲基戊-1酮

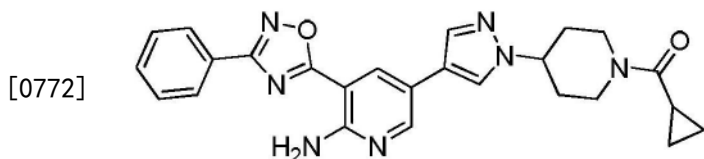


[0769] 向3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(63.0mg, 0.138mmol), 4-甲基戊酸(0.021mL, 0.166mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(78.7mg, 99%, 0.20mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)中的混合物加入三乙胺(0.039mL, 0.276mmol)。将获得的混合物在环境温度下搅拌过夜,用乙酸乙酯(30mL)稀释,用盐水(2x 30mL)洗涤,通过硫酸钠干燥。过滤和去除溶剂后,残余物通过柱色谱法纯化,用二氯甲烷:甲醇: NH_4OH (从200:6:1至200:8:1)洗脱而提供标题化合物,为黄色固体,产率为39%(30.0mg)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51-7.49 (m, 3H), 6.86-6.60 (br s, 2H), 4.80-4.073 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.30-2.14 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.67-1.49 (m, 3H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)。MS: (ES⁺): m/z

554.4, 555.3, 和 556.3 (M+1), 576.3, 577.3 和 578.3 (M+Na)。

[0770] 实施例7

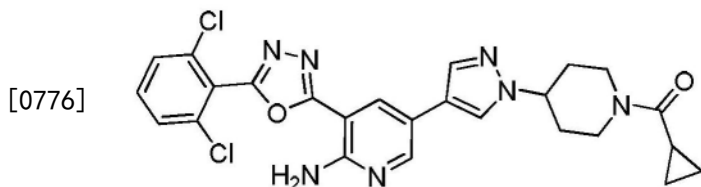
[0771] 合成 (4-(4-(6-氨基-5-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮



[0773] 向 3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺 (60mg, 0.15mmol) 在 1mL 的吡啶中的溶液加入环丙烷羰酰氯 (28μL, 0.30mmol)。获得的混合物在环境温度下搅拌 2 小时, 接着加入 20mL 的水, 获得黄色沉淀。过滤收集沉淀, 用水洗涤, 柱色谱法纯化, 用在二氯甲烷中的 5% 甲醇洗脱, 提供标题化合物, 为黄色固体, 产率为 66% (45mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.46 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.33 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.18-8.13 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 3H), 6.69 (br s, 2H), 4.85-4.73 (m, 1H), 4.48-4.35 (m, 2H), 3.39-3.25 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.38-2.20 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.84-0.78 (m, 2H); MS (ES⁺): m/z 456.5 (M+1)。

[0774] 实施例7.1

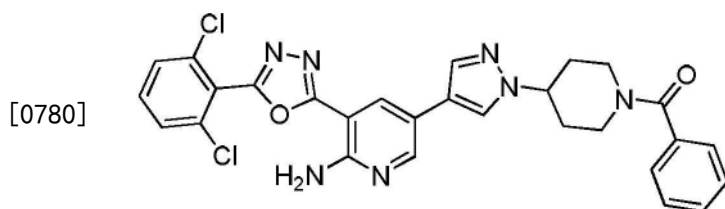
[0775] 合成 (4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮



[0777] 按照实施例7所述的步骤, 变化在于使用 3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺 替换 3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺 与环丙烷羰酰氯反应, 获得标题化合物, 为淡黄色固体, 产率为 41%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.40 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.14 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54-7.47 (m, 3H), 6.82 (br s, 2H), 4.82-4.69 (m, 1H), 4.46-4.32 (m, 2H), 3.38-3.22 (m, 1H), 2.88-2.74 (m, 1H), 2.36-2.14 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.04-0.96 (m, 2H), 0.82-0.75 (m, 2H); MS (ES⁺): m/z 524.3, 525.3 和 526.3 (M+1)。

[0778] 实施例7.2

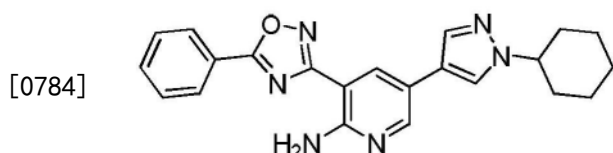
[0779] 合成 (4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮



[0781] 按照实施例7所述的步骤,变化在于使用3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-胺替换3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺与苯甲酰氯反应,获得标题化合物,为淡黄色固体,产率为83%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.42 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.46-7.39 (m, 5H), 6.74 (br s, 2H), 4.95-4.75 (m, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 4.05-3.78 (m, 1H), 3.25-1.95 (m, 2H), 2.35-2.18 (m, 2H), 2.18-1.98 (m, 2H); MS (ES⁺): m/z 560.3, 561.3和562.3 (M+1)。

[0782] 实施例8

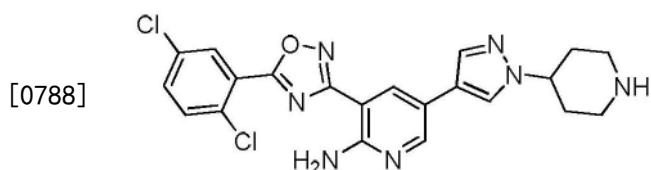
[0783] 合成5-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-胺



[0785] 在密封管中,将5-溴-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-胺(70.0mg, 0.221mmol), 1-环己基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(61.0mg, 0.221mmol)和碳酸铯(145mg, 0.442mmol)在1,4-二噁烷/水(2.0mL, 4:1)中的混合物用氮气脱气10分钟,接着加入四(三苯膦)钯(26.0mg, 22.1μmol)。将混合物脱气另外10分钟。将获得的混合物密封并在100℃加热过夜。在冷却至环境温度之后,将反应混合物过滤通过硅藻土饼,用二氯甲烷和甲醇洗涤。浓缩滤液并将残余物用二氯甲烷/甲醇处理,并过滤。浓缩滤液,并通过柱色谱法纯化,残余物用二氯甲烷:甲醇从100:1至50:1洗脱,提供标题化合物,为白色固体,产率为41%(35mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.52 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.40 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.28-8.23 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 6.25-6.10 (br s, 2H), 4.21-4.12 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 3H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.37-1.25 (m, 1H)。MS (ES⁺): m/z 387.3 (M+1), 409.4 (M+Na)。

[0786] 实施例9

[0787] 合成3-(5-(2,5-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺

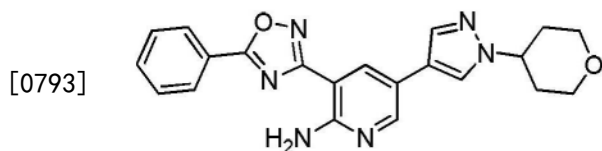


[0789] A. 将5-溴-3-(5-环己基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺(80mg, 0.208mmol), 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(94mg, 0.249mmol)和碳酸铯(338mg, 1.04mmol)在密封管中与5mL的10:1二噁烷:水的混合物用氮脱气10分钟,接着加入四(三苯膦)-钯(0)(24mg, 0.021mmol)。将混合物脱气另外10分钟,然后密封盒在110℃加热过夜。去除溶剂后,残余物通过柱色谱法和制备型薄层色谱法纯化,用在己烷中的40%乙酸乙酯洗脱,提供4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,5-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,为淡黄色固体,产率为30%(33mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.48(d, J=2.4Hz, 1H), 8.40(d, J=2.4Hz, 1H), 8.19(d, J=2.4Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.57(d, J=8.8Hz, 1H), 7.53(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 6.19(br s, 2H), 4.38-4.20(m, 1H), 3.30-3.27(m, 2H), 2.95-2.80(m, 2H), 2.23-2.18(m, 2H), 2.05-1.95(m, 2H), 1.48(s, 9H)。

[0790] B. 向4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,5-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(20mg, 0.15mmol)在5mL的二氯甲烷中的悬浮液加入在乙醚中的3mL的2M HCl。获得的混合物室温搅拌过夜。真空去除溶剂后,残余物通过制备型薄层色谱法纯化,用1:10:89氢氧化铵:甲醇:二氯甲烷洗脱,提供标题化合物,为白色固体,产率为68%(11mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.49(d, J=2.4Hz, 1H), 8.41(d, J=2.4Hz, 1H), 8.19(d, J=2.4Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.57(d, J=8.8Hz, 1H), 7.52(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 6.19(br s, 2H), 4.28(m, 1H), 3.30-3.27(m, 2H), 2.85-2.75(m, 2H), 2.26-2.20(m, 2H), 2.02-1.91(m, 2H); MS(ES⁺): m/z 456.3和458.3(M+1)。

[0791] 实施例10

[0792] 合成3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺



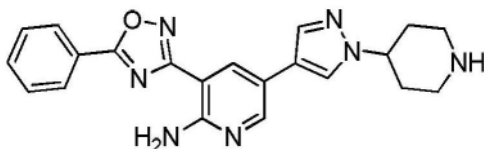
[0794] 将5-溴-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-胺(50mg, 0.16mmol), 1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(55mg, 0.20mmol), 和碳酸铯(0.22g, 0.82mmol)在3mL的10:1二噁烷:水中的混合物在密封管中用氮气吹洗10分钟,接着加入四(三苯膦)-钯(0)(10mg, 0.008mmol)。将混合物吹洗另外10分钟,并在110℃加热过夜。去除溶剂后,残余物通过柱色谱法和制备型薄层色谱法纯化,用在二氯甲烷中的2%甲醇洗脱,提供标题化合物,为白色固体,产率为39%(25mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.52(d, J=2.4Hz, 1H), 8.40(d, J=2.0Hz, 1H), 8.28-8.23(m, 2H), 7.81(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.68-7.63(m, 1H), 7.62-7.56(m, 2H), 6.20(br s, 2H), 4.47-4.37(m, 1H), 4.20-4.10(m, 2H), 3.63-3.54(m, 2H), 2.23-2.10(m, 4H); MS(ES⁺): m/z 389.2(M+1)。

[0795] 实施例11

[0796] 合成3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-

2-胺

[0797]



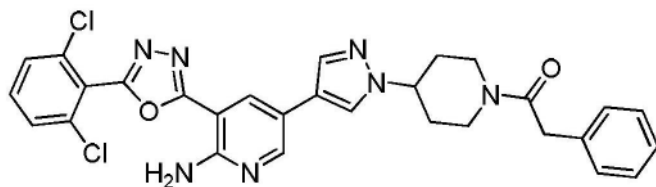
[0798] A. 将5-溴-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-胺(100mg, 0.33mmol), 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.15mg, 0.40mmol), 和碳酸铯(0.54g, 1.65mmol)在5mL的10:1二噁烷:水中的混合物在密封管中用氮气吹洗10分钟, 接着加入四(三苯基膦)钯(0)(19mg, 0.05mmol)。将混合物另外吹洗10分钟, 然后在110℃加热过夜。在去除溶剂后, 残余物通过柱色谱法纯化, 用在二氯甲烷中的2%甲醇洗脱, 提供4-(4-(6-氨基-5-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, 为淡黄色固体, 产率为63%(100mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.51(d, J=2.4Hz, 1H), 8.39(d, J=2.4Hz, 1H), 8.28-8.23(m, 2H), 7.81(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.68-7.63(m, 1H), 7.62-7.57(m, 2H), 6.19(br s, 2H), 4.47-4.20(m, 3H), 3.00-2.85(m, 2H), 2.24-2.10(m, 2H), 2.05-1.92(m, 2H), 1.48(s, 9H)。

[0799] B. 向4-(4-(6-氨基-5-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg, 0.20mmol)在5mL的二氯甲烷中的悬浮液加入在乙醚中的3mL的2M HCl。获得的混合物室温搅拌2小时, 然后用20mL的二氯甲烷稀释, 并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。收集有机溶液, 并通过无水硫酸钠干燥。真空过滤和去除溶剂后, 残余物通过柱色谱法纯化, 用1:10:89氢氧化铵:甲醇:二氯甲烷洗脱而提供标题化合物, 为黄色固体, 产率为50%(40mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.52(d, J=2.4Hz, 1H), 8.39(d, J=2.4Hz, 1H), 8.28-8.23(m, 2H), 7.80(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.68-7.63(m, 1H), 7.62-7.57(m, 2H), 6.19(br s, 2H), 4.33-4.24(m, 1H), 3.33-3.24(m, 2H), 2.86-2.76(m, 2H), 2.26-2.18(m, 2H), 2.02-1.90(m, 2H); MS(ES⁺): m/z 388.4(M+1)。

[0800] 实施例12

[0801] 合成1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2-苯基乙酮

[0802]

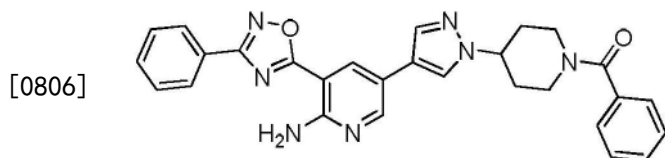


[0803] 向3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(50mg, 0.11mmol)在5mL的二氯甲烷中的悬浮液在室温加入三乙胺(77μL, 0.55mmol), 接着加入苯乙酰氯(18μL, 0.13mmol)。获得的混合物室温搅拌1小时。真空去除溶剂后, 残余物通过柱色谱法和制备型薄层色谱法纯化, 用纯乙酸乙酯洗脱, 提供标题化合物, 为黄色固体, 产率为34%(21mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.40(d, J=2.4Hz, 1H), 8.10(d, J=2.4Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.53-7.49(m, 3H), 7.36-7.32(m, 2H), 7.29-

7.24 (m, 3H), 6.64 (br s, 2H), 4.83-4.73 (m, 1H), 4.48-4.38 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 1H); MS (ES⁺): m/z 596.2, 597.2 和 598.2 (M+Na)。

[0804] 实施例12.1

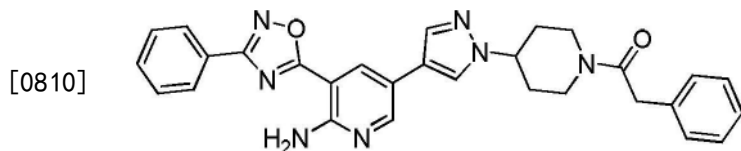
[0805] 合成(4-(4-(6-氨基-5-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮



[0807] 按照实施例12所述的步骤,变化在于使用3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺替换3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺与苯甲酰氯反应,获得标题化合物,为浅黄色固体,产率为45%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.47 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.35 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 7.47-7.43 (m, 5H), 6.68 (br s, 2H), 4.98-4.82 (m, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.25-3.00 (m, 2H), 2.38-2.20 (m, 2H), 2.20-2.03 (m, 2H); MS (ES⁺): m/z 492.4 (M+1)。

[0808] 实施例12.2

[0809] 合成1-(4-(4-(6-氨基-5-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2-苯基乙酮

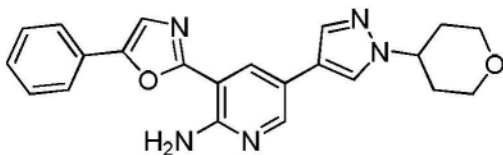


[0811] 按照实施例12所述的步骤,变化在于使用3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺替换3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺与苯乙酰氯反应,获得标题化合物,为浅黄色固体,产率为49%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.43 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.19-8.13 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.39-7.24 (m, 5H), 6.68 (br s, 2H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.40-4.28 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H); MS (ES⁺): m/z 506.4 (M+1)。

[0812] 实施例13

[0813] 合成3-(5-苯基噁唑-2-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺

[0814]



[0815] 将5-溴-3-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-2-胺(60mg,0.20mmol),1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(56mg,0.20mmol)和碳酸铯(0.32g,1.00mmol)在密封管中与5mL的10:1二噁烷:水的混合物脱气10分钟。在加入四(三苯膦)钯(0)(23mg,0.02mmol)后,将混合物脱气另外10分钟。将获得的混合物密封并在100℃加热过夜。真空去除溶剂后,残余物通过柱色谱法纯化,用乙酸乙酯洗脱,提供标题化合物,为黄色固体,产率为18%(14mg)。¹H NMR(400MHz,CDC1₃): δ 8.32(d,J=2.4Hz,1H),8.24(d,J=2.4Hz,1H),7.79(s,1H),7.77-7.72(m,2H),7.69(s,1H),7.50-7.44(m,3H),7.42-7.36(m,1H),6.68(br s,2H),4.50-4.38(m,1H),4.20-4.13(m,2H),3.63-3.53(m,2H),2.22-2.15(m,4H);MS(ES⁺):m/z 388.3(M+1)。

[0816] 下表显示按照上述方法制备的式(IA1)的化合物的另外的实施例。

[0817]

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
13.1	4-(4-(6-氨基-5-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和 5-溴-3-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-2-胺; 75%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 1H), 6.68 (br s, 2H), 4.38-4.22 (m, 3H), 3.00-2.86 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。
13.2	3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	5-溴-3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-2-胺和 1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑; 12%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 4H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (br s, 2H), 4.44-4.34 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 4H); MS (ES ⁺): m/z 422.3 (M + 1)。

[0818]

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
13.3	4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和 5-溴-3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-2-胺; 90%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.31 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 3H), 6.68 (br s, 2H), 4.38-4.22 (m, 3H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。
13.4	4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和 5-溴-3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-2-胺; 43%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.40 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 6.68 (br s, 2H), 4.40-4.25 (m, 3H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

[0819]

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
13.5	3-(5-(3-氯 苯基)噁唑 -2-基)-5-(1- 环己基-1 <i>H</i> - 吡唑-4-基) 吡啶-2-胺	1-环己基 -4-(4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧杂环戊 硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡 唑和 5-溴-3-(5-(3- 氯苯基)噁唑-2-基) 吡啶-2-胺; 19%	¹ H NMR (400 MHz , CDCl ₃): δ 8.33 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 6.66 (br s, 2H), 4.23-4.13 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 3H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.37-1.29 (m, 1H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 420.3 和 422.3 (<i>M</i> + 1)。
13.6	3-(5-(4-氯 苯基)噁唑 -2-基)-5-(1- 环己基-1 <i>H</i> - 吡唑-4-基) 吡啶-2-胺	1-环己基 -4-(4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧杂环戊 硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡 唑和 5-溴-3-(5-(4- 氯苯基)噁唑-2-基) 吡啶-2-胺; 4%	¹ H NMR (400 MHz , CDCl ₃): δ 8.34-8.30 (m, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.4Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.69-7.64 (m, 3H), 7.47-7.43 (m, 3H), 6.65 (s, 2H), 4.22-4.12 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 2H), 1.99-1.80 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 3H), 1.53-1.40 (m, 2H), 1.36-1.25 (m, 1H); (ES ⁺): <i>m/z</i> 420.4, 和 422.4 (<i>M</i> + 1)。

[0820]

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
13.7	5-(1-环己基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-2-胺	1-环己基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑和 5-溴-3-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-2-胺; 24%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 1H), 6.64 (br s, 2H), 4.22-4.10 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.53-1.40 (m, 2H), 1.36-1.25 (m, 1H); MS (ES ⁺): m/z 386.4 (M + 1)。
13.8	5-(1-环己基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-苯基异噁唑-3-基)吡啶-2-胺	1-环己基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑和 5-溴-3-(5-苯基异噁唑-3-基)吡啶-2-胺; 35%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.89-7.84 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.28-6.18 (br s, 2H), 4.20-4.12 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 3H), 1.53-1.40 (m, 2H), 1.36-1.23 (m, 1H)。 MS (ES ⁺): m/z 386.2 (M + 1)。

[0821]

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
13.9	5-(1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-苯基异噁唑-3-基)吡啶-2-胺	1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑和 5-溴-3-(5-苯基异噁唑-3-基)吡啶-2-胺; 24%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.89-7.84 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.38-6.28 (br s, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 3.62-3.54 (m, 2H), 2.21-2.08 (m, 4H)。 MS (ES ⁺): m/z 386.2 (M + 1)。
13.10	4-(4-(6-氨基-5-(5-苯基异噁唑-3-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和 5-溴-3-(5-苯基异噁唑-3-基)吡啶-2-胺; 44%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.90-7.85 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.32-6.24 (br s, 2H), 4.37-4.16 (m, 3H), 3.00-2.82 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.10-1.88 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。
13.11	4-(4-(6-氨基-5-(5-苯基呋喃-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和 5-溴-3-(5-苯基呋喃-2-基)吡啶-2-胺; 64%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.82-6.77 (m, 2H), 5.22 (br s, 2H), 4.36-4.20 (m, 3H), 2.95-2.70 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

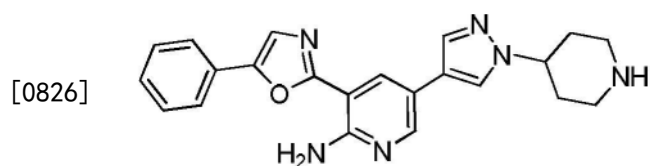
[0822]

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
13.12	5-(1-环己基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-苯基呋喃-2-基)吡啶-2-胺	1-环己基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑和 5-溴-3-(5-苯基呋喃-2-基)吡啶-2-胺; 24%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.23 (br s, 2H), 4.20-4.10 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.52-1.39 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 2H)。 MS (ES ⁺): m/z 385.3 (M + 1), 407.3 (M + Na)。
13.13	5-(1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-苯基呋喃-2-基)吡啶-2-胺	5-溴-3-(5-苯基呋喃-2-基)吡啶-2-胺和 1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑; 29%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.22 (br s, 2H), 4.44-4.35 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.61-3.53 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 4H)。 MS (ES ⁺): m/z 387.4 (M + 1)。

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
[0823] 13.14	4-(4-(6-氨基-5-(5-(吡啶-3-基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	5-溴-3-(5-(吡啶-3-基)噁唑-2-基)吡啶-2-胺和 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 59%	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.04-9.01 (m, 1H), 8.64-8.60 (m, 1H), 8.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 6.72 (br s, 2H), 4.40-4.20 (m, 3H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.24-2.17 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

[0824] 实施例14

[0825] 合成3-(5-苯基噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺



[0827] 向4-(4-(6-氨基-5-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(60mg, 0.12mmol)在4mL的二氯甲烷中的溶液加入1.0mL的2M盐酸乙醚溶液。将获得的混合物在环境温度下搅拌过夜,用饱和碳酸氢钠(3×20mL)洗涤,有机层与水层分离。水溶液用二氯甲烷(2×20mL)萃取。合并的有机溶液通过硫酸钠干燥并过滤。真空去除有机层的溶剂后,残余物通过制备型薄层色谱法纯化,用1:10:89氢氧化铵:甲醇:二氯甲烷洗脱,提供标题化合物,为黄色固体,产率为56%(26mg)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 2H); MS (ES⁺): m/z 387.4 (M+1)。

[0828] 下表显示按照上述方法制备的式(IA1)化合物的另外的实施例。

[0829]

实施例编号	化学名称	原材料和产率	表征数据
14.1	3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 53%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.40 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 4H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.34 (br s, 2H), 4.24-4.14 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 421.3 (M + 1)。
14.2	3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 98%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.32 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 4.57-4.48 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.28-2.15 (m, 4H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 421.3 和 423.3 (M + 1)。

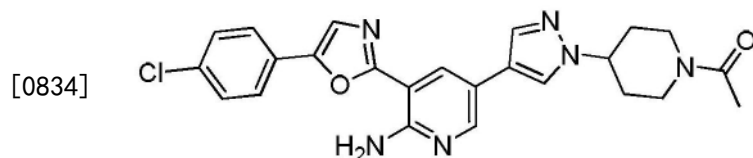
[0830]

实施例编号	化学名称	原材料和产率	表征数据
14.3	3-(5-苯基异噁唑-3-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	4-(4-(6-氨基-5-(5-苯基异噁唑-3-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 31%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90-7.85 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55-7.47 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.35-6.20 (br s, 2H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 2H)。MS (ES ⁺): m/z 387.4 (M + 1)。
14.4	3-(5-苯基呋喃-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	4-(4-(6-氨基-5-(5-苯基呋喃-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 65%	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72-7.66 (m, 4H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 6.78 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H)。MS (ES ⁺): m/z 386.4 (M + 1)。

实施例编号	化学名称	原材料和产率	表征数据
[0831] 14.5	5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(5-(吡啶-3-基)噁唑-2-基)吡啶-2-胺	4-(4-(6-氨基-5-(5-(吡啶-3-基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯; 69%	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.41-9.37 (m, 1H), 9.27-9.18 (m, 1H), 9.10-8.98 (m, 1H), 8.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.73-8.68 (m, 1H), 8.65-8.61 (m, 1H), 8.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 4.57-4.48 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 4H); MS (ES ⁺): m/z 388.2 ($M + 1$)。

[0832] 实施例15

[0833] 合成1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮

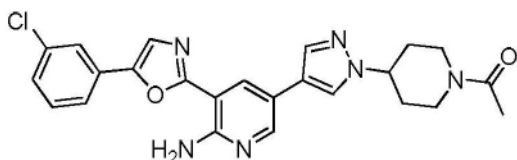


[0835] 向3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺 (60mg, 0.14mmol) 在5mL的二氯甲烷中的溶液在0℃加入乙酐 (13 μ L, 0.14mmol), 接着加入三乙胺 (99 μ L, 0.71mmol)。获得的混合物在0℃搅拌30分钟, 然后升温至环境温度并搅拌3小时。真空去除溶剂, 并通过柱色谱法纯化残余物, 用在二氯甲烷中的5%甲醇洗脱, 接着从甲醇中再结晶, 提供标题化合物, 为淡黄色固体, 产率为51% (33mg)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 4H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.34 (br s, 2H), 4.49-4.37 (m, 2H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H); MS (ES⁺): m/z 463.4和465.4 ($M+1$)。

[0836] 实施例15.1

[0837] 合成1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮

[0838]

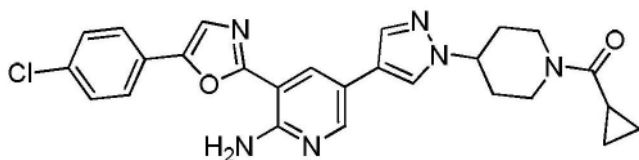


[0839] 按照实施例15所述的步骤,变化在于使用3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺替换3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺与乙酰反应,获得标题化合物,为黄色固体,产率为65%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.32 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 6.70 (br s, 2H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 2H); MS (ES⁺): m/z 485.3和487.3 (M+Na)。

[0840] 实施例16

[0841] 合成(4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮

[0842]



[0843] 向3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(60mg, 0.14mmol)在1mL的吡啶中的溶液加入环丙烷羰酰氯(15μL, 0.17mmol)。获得的混合物在环境温度下搅拌2小时。真空去除溶剂,并通过柱色谱法纯化残余物,用在二氯甲烷中的5%甲醇洗脱,接着从甲醇和水的混合溶剂中再结晶,提供标题化合物,为橙色固体,产率为63%(43mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70-7.63 (m, 3H), 7.48-7.40 (m, 3H), 6.72 (br s, 2H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.50-4.35 (m, 2H), 3.40-3.22 (m, 1H), 2.91-2.75 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.15-1.90 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.05-0.95 (m, 2H), 0.85-0.74 (m, 2H); MS (ES⁺): m/z 511.4和513.4 (M+Na)。

[0844] 下表显示按照上述方法制备的式(IA1)化合物的另外的实施例。

[0845]

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
16.1	(4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮	3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺和环丙烷-羰酰氯； 36%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.32 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 6.67 (br s, 2H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.50-4.35 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.37-2.17 (m, 2H), 2.17-1.95 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.82-0.76 (m, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 489.3 和 491.3 (M + 1)。

[0846]

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
16.2	(4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮	3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺和苯甲酰氯； 30%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 5H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 6.69 (br s, 2H), 5.00-4.80 (m, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.08-3.93 (m, 1H), 3.25-3.00 (m, 2H), 2.38-2.20 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H); MS (ES ⁺): m/z 525.3 和 527.3 (M + 1)。
16.3	1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2-苯基乙酮	3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺和苯基乙酰氯； 37%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 3H), 6.70 (br s, 2H), 4.85-4.76 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 1H); MS (ES ⁺): m/z 539.3 和 541.3 (M + 1)。

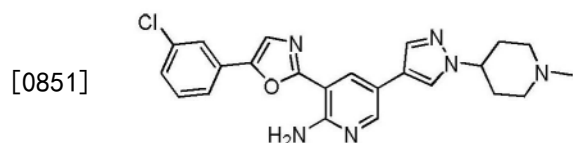
[0847]

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
16.4	(4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮	苯甲酰氯和3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺; 54%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 3H), 7.48-7.42 (m, 8H), 6.69 (br s, 2H), 4.95-4.80 (m, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.08-3.93 (m, 1H), 3.25-3.00 (m, 2H), 2.38-2.20 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H); MS (ES ⁺): m/z 525.3 和 527.3 (M + 1)。
16.5	1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2-苯基乙酮	苯乙酰氯和3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺; 36%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 3H), 6.68 (br s, 2H), 4.85-4.76 (m, 1H), 4.41-4.32 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 1H); MS (ES ⁺): m/z 539.3 和 541.3 (M + 1)。

实施 例编 号	化学名称	原材料和产率	表征数据
[0848] 16.6	1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮	新戊酰氯和3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-胺; 10%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.32 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 6.67 (br s, 2H), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.48-4.35 (m, 1H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.33 (s, 9H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 505.5 和 507.5 (M + 1)。
16.7	(4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)(4-氟苯基)甲酮	4-氟苯甲酰氯和3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-胺; 12%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.32 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.70 (br s, 2H), 4.48-4.35 (m, 2H), 4.51-4.42 (m, 1H), 3.22-3.04 (m, 2H), 2.34-2.20 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 543.3 和 545.3 (M + 1)。

[0849] 实施例17

[0850] 合成3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺



[0852] 向3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺 (50mg, 0.12mmol) 在4mL的二氯甲烷和甲醇(1:1)中的溶液在0℃加入甲醛(10μL,

0.14mmol),接着加入氰基硼氢化钠(9mg,0.14mmol)。将获得的混合物升温至环境温度并搅拌另外1小时。真空去除溶剂,并通过柱色谱法纯化残余物,用1:10:89氢氧化铵:甲醇:二氯甲烷洗脱而提供标题化合物,为黄色固体,产率为83%(43.2mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.32(d,J=2.4Hz,1H),8.21(d,J=2.4Hz,1H),7.78(s,1H),7.73-7.68(m,2H),7.63-7.58(m,1H),7.49(s,1H),7.43-7.38(m,1H),7.38-7.32(m,1H),6.67(br s,2H),4.26-4.16(m,1H),3.09-3.00(m,2H),2.38(s,3H),2.30-2.10(m,6H);MS(ES⁺):m/z 435.3和437.3(M+1)。

[0853] 下表显示按照上述方法制备的式(IA4)化合物的另外的实施例。

实施例 编号	化学名称	原材料和产率	表征数据
[0854] 17.1	3-(5-(4-氯 苯基)-噁唑 -2- 基)-5-(1-(1- 甲基哌啶 -4-基)-1 <i>H</i> - 吡唑-4-基) 吡啶-2-胺	3-(5-(4-氯苯基) 噁唑-2- 基)-5-(1-(哌啶-4- 基)-1 <i>H</i> -吡唑-4- 基)吡啶-2-胺和 甲醛; 75%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.32 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70-7.66 (m, 3H), 7.48-7.44 (m, 3H), 6.63 (br s, 2H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26-2.09 (m, 6H); (ES ⁺): <i>m/z</i> 435.4 和 437.4 (M + 1)。

[0855]

实施例编号	化学名称	原材料和产率	表征数据
17.2	5-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-2-胺	3-(5-苯基噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺和乙醛; 13%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78-7.73 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 1H), 6.66 (br s, 2H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.50 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 4H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ES ⁺): m/z 415.4 (M + 1)。
17.3	5-(1-(1-十二烷基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-2-胺	3-(5-苯基噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺和十二烷基醛; 23%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.40-7.35 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.16-2.06 (m, 4H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.35-1.24 (m, 18H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ES ⁺): m/z 555.5 (M + 1)。

[0856]

实施例编号	化学名称	原材料和产率	表征数据
17.4	5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-苯基异噁唑-3-基)吡啶-2-胺	3-(5-苯基异噁唑-3-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺和甲醛； 61%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54-7.44 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.32-6.22 (br s, 2H), 4.23-4.13 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.28-2.06 (m, 6H); MS (ES ⁺): m/z 401.4 (M + 1)。
17.5	5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-苯基呋喃-2-基)吡啶-2-胺	3-(5-苯基呋喃-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺和甲醛； 30%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.32-2.10 (m, 6H); MS (ES ⁺): m/z 400.4 (M + 1)。

[0857] 生物学实施例

[0858] 实施例18

[0859] 激酶活性测定

[0860] 制备活性重组激酶蛋白:

[0861] 重组Tyro3 (455-末端, 基因登记号NM_006293), 人Axl (473-末端, 基因登记号NM_021913) 和人Mer (578-872, 基因登记号NM_006343) 通过杆状病毒在Sf9昆虫细胞中使用N-末端GST标签独立地表达。将重组蛋白在-70℃保存在含有以下的介质中: 50mM Tris-HCl, pH 7.5, 150mM NaCl, 10mM谷胱甘肽, 0.1mM EDTA, 0.25mM DTT, 0.1mM PMSF和25%甘油。在离心以避免重复操作和多次冻/融循环以获得最满意的性能后, 将重组蛋白等分为小量。

[0862] 制备测定试剂:

[0863] 激酶测定缓冲液: 该缓冲液由下列组分组成: 25mM MOPS, pH 7.2, 12.5mM β -甘油-磷酸盐, 25mM MgCl₂, 5mM EGTA, 2mM EDTA和DTT 0.25mM, 其在使用前加入。

[0864] 激酶稀释缓冲液:将激酶测定缓冲液用蒸馏水以1:4比率(5x稀释)稀释。

[0865] [^{33}P]-ATP测定混合物:在指定的放射性工作区域,通过加入以下组分制备250 μM [^{33}P]-ATP测定混合物:150mL的10mM ATP贮液,100 μL [^{33}P]-ATP (1mCi/100 μL), 5.75mL的激酶测定缓冲液。将该溶液以1mL的等分试样保存在-20 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0866] ATP贮液(10mM):通过将55mg的ATP溶解在10mL激酶测定缓冲液中制备ATP贮液。将其以200 μL 的等分试样保存在-20 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0867] 活性激酶贮液:将活性重组激酶蛋白(0.1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$)用激酶稀释缓冲液稀释,使用系列稀释方法测定活性。比活性表示为nmol/min/mg。

[0868] 底物:聚(4:1glu:tyr)是用于各个激酶Tyro3, Axl和Mer的底物:将肽底物溶解于水中以得到1mg/mL的终浓度。

[0869] 测试化合物溶液:将测试化合物溶解在DMSO中以获得10mM溶液。通过将5 μL 的该溶液加入至955 μL 的10%DMSO/水以获得50 μM 的终浓度,制备测定溶液。

[0870] 测定步骤:

[0871] 如下测定所有三种激酶的酶活性。使用96孔板,将孔分成三类:空白孔,背景孔和测试孔。在测试孔中,加入5 μL 的测试化合物溶液和5 μL 的底物溶液。在对照孔中,加入5 μL 的10%DMSO/水和5 μL 的底物溶液。在空白孔中,加入10 μL 的10%DMSO/水。向各个孔中加入10 μL 的活性激酶贮液,使得各孔体积达到20 μL 。所有的测试样品,对照和空白一式两份进行。通过加入5 μL 的 [^{33}P]-ATP测定混合物使得每孔的终体积达到25 μL 来起始反应。将混合物在室温温育30分钟。通过将10 μL 的反应混合物转移到Millipore MultiScreen滤板(目录号MSPHN6B50)终止反应。在1%磷酸溶液中洗涤洗涤滤板,持续温和振荡15分钟,重复该步骤一次。在空气中干燥所述板之后,将闪烁流体加入各孔,通过Microbeta TriLux计数各孔以CPM表示的放射性。通过减去空白孔值的平均值,确定在各个测试孔中的矫正的CPM。测试化合物对激酶酶活性的抑制百分比是使用下列公式确定的:

$$[0872] \quad \% \text{抑制} = \left(1 - \frac{\text{测试孔中矫正的 CPM 的平均值}}{\text{对照孔中矫正的 CPM 的平均值}} \right) \times 100$$

[0873] 在系列稀释测试化合物之后,以类似的方式确定 IC_{50} 值。各个浓度抑制的百分比根据上式计算。使用Prism 5,版本5.01,从针对对数单位浓度的%抑制曲线估测 IC_{50} 。

[0874] 下表总结了本文化合物对Tyro3, Axl和Mer的抑制活性。“+”表示 IC_{50} 是 $>10\mu\text{M}$; “++”表示 $1\mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 10\mu\text{M}$; “+++”表示 $0.5\mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 1\mu\text{M}$ 和“++++”表示 $\text{IC}_{50} < 0.5\mu\text{M}$ 。

[0875]

化学名称	IC ₅₀ (nM)		
	Tyro3	Axl	Mer
4-(4-(6-氨基-5-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	++	++	++
4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-(叔丁基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	++	+++	+++ +
4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	++	+++	ND
4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	++	++	++
3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +

[0876]

化学名称	IC ₅₀ (nM)		
	Tyro3	Axl	Mer
3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++
3-(5-(4-(叔丁基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	+	++	+
3-(5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	++
3-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++
5-(1-环己基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺	+	+	+
3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	+	+	+
4-(4-(6-氨基-5-(5-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	++	+++ +	++
4-(4-(6-氨基-5-(5-(吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	++	+++	++
4-(4-(6-氨基-5-(5-(吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	++	+++ +	++
4-(4-(6-氨基-5-(5-(环丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	++	+++ +	+++
4-(4-(6-氨基-5-(5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	++	+++ +	++
4-(4-(6-氨基-5-(5-(噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	++	+++	++
4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-(三氟甲基)-噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	++	+++ +	+
3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	++
3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++	+++	++

[0877]

化学名称	IC ₅₀ (nM)		
	Tyro3	Axl	Mer
5-(1-环己基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺	++	++	+
3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	+++++	+++ +	+++ +
3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	+++++	+++ +	+++ +
5-(1-环己基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺	++	++	+
3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	+++++	++	++
5-(1-环己基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺	+++++	++	++
3-(5-(2,6-二氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	+++++	+++ +	+++ +
3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	+++++	+++ +	+++ +
3-(5-(4-(叔丁基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	+++++	+++ +	+++ +
3-(5-(2,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	+++++	+++ +	ND
3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	+++++	+++ +	ND
3-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	+++++	+++ +	+++ +
3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	+++++	+++ +	+++ +
3-(5-(环丙基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	+++++	+++ +	+++ +
5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺	+++++	+++ +	+++ +
5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-(吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺	+++++	+++ +	+++ +
5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-(吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺	+++++	+++ +	+++

[0878]

化学名称	IC ₅₀ (nM)		
	Tyro3	Axl	Mer
3-(5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +
5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-(噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +
5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +
3-(5-环己基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +
3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +
3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡咯-3-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +
1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮	++++	+++ +	+++ +
1-(4-(4-(6-氨基-5-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮	++++	+++ +	+++ +
3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +
5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++
5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +
3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +
5-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +
3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(1-十二烷基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	++	+++ +
3-(3-(2,6-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +

[0879]

化学名称	IC ₅₀ (nM)		
	Tyro3	Axl	Mer
3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +
3-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(1-(1-十二烷基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	+++	++	++
1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)-4-甲基戊-1 酮	+++	+++ +	+++ +
(4-(4-(6-氨基-5-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮	++	++	++
(4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮	++++	+++ +	++
(4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮	++++	+++ +	+++ +
5-(1-环己基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-胺	+	+	+
3-(5-(2,5-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++
3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	+++	+++ +	++
3-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +
1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(2,6-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2-苯基乙酮	++	++	++
(4-(4-(6-氨基-5-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮	++	++	++
1-(4-(4-(6-氨基-5-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2-苯基乙酮	++	+++	++
3-(5-苯基噁唑-2-基)-5-(1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+

[0880]

化学名称	IC ₅₀ (nM)		
	Tyro3	Axl	Mer
4-(4-(6-氨基-5-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	+++	+++ +	++
3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺	+	+	+
4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	++	+++	++
3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++	++	++
3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺	+	+	+
5-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-3-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-2-胺	++	++	+
5-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-3-(5-苯基异噁唑-3-基)吡啶-2-胺	++	++	++
3-(5-苯基异噁唑-3-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	++
5-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-3-(5-苯基呋喃-2-基)吡啶-2-胺	++	++	++
3-(5-苯基呋喃-2-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++	++	++
3-(5-苯基噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +
3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +
3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +
3-(5-苯基异噁唑-3-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +
3-(5-苯基呋喃-2-基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++
5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(5-(吡啶-3-基)噁唑-2-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +
1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮	+	+	+
1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮	++++	+++ +	+++ +

[0881]

化学名称	IC ₅₀ (nM)		
	Tyro3	Axl	Mer
(4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮	++++	+++ +	+
(4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮	+++	+++ +	++
(4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮	++++	+++ +	++
1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2-苯基乙酮	++++	+++ +	++
(4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮	++++	+++ +	++
1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2-苯基乙酮	++++	+++ +	++
1-(4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮	++++	+++ +	++
(4-(4-(6-氨基-5-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)哌啶-1-基)(4-氟苯基)甲酮	++++	+++ +	++
3-(5-(3-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +
3-(5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)-5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +
5-(1-(1-乙基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +
5-(1-(1-十二烷基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-苯基噁唑-2-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++
5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-苯基异噁唑-3-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	+++ +
5-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-(5-苯基呋喃-2-基)吡啶-2-胺	++++	+++ +	++

[0882] 实施例19

[0883] 细胞存活性测定

[0884] 细胞系和试剂:A549细胞培养在含有10%胎牛血清(FBS,Life technologies)的Dulbecco's改良Eagle培养基(DMEM,HyClone)中,并在37℃以5%CO₂保持在加湿的培养箱中。

[0885] 细胞存活性测定方案:将在180μL的含有0.5%FBS的DMEM中的5x 10³A549细胞接种在96孔平底平板(Costar)中并在37℃以5%CO₂保持在加湿的培养箱中达24小时。将在系

列稀释后不同浓度的测试化合物 (20 μ L) 加入各孔中至每孔200 μ L的终体积。将零化合物浓度的孔用作对照孔,测试孔含有不同浓度的测试化合物。向空白孔中仅加入培养基。在48小时温育后,将40 μ L的MTS (Promega) 加入各孔,将平板在37 $^{\circ}$ C温育10分钟至1小时。使用微板分光光度计 (Molecular Devices),通过在490nm测量光密度,估测细胞存活性。

[0886] 实施例20

[0887] 胸苷掺入测定

[0888] 将在180 μ L的含有0.5%FBS的DMEM中的 1×10^4 A549细胞接种到96孔白色Isoplate (PerkinElmer) 中,并在37 $^{\circ}$ C以5%CO₂保持在加湿的培养箱中达24小时。将在系列稀释后不同浓度的测试化合物加入孔中至每孔200 μ L的终体积。将零化合物浓度的孔用作对照孔,含有不同浓度的测试化合物的孔用作测试孔。向空白孔中仅加入水。在24小时温育后,各孔用1 μ Ci的 [³H] 胸苷 (比活性,26.8Ci/mmol,PerkinElmer) 标记,将平板再次在37 $^{\circ}$ C温育过夜。在温育后,将50 μ L的冷三氯乙酸加入各孔,将平板在4 $^{\circ}$ C温育1-2小时。随后将平板用蒸馏水洗涤5次,室温风干。将闪烁液加入各孔,使用MicroBeta TriLux (PerkinElmer) 计数器计数以CPM表示的放射性。通过减去空白孔值的平均值,确定在各个孔中的矫正的CPM。测试化合物在测试浓度下的胸苷掺入抑制百分比是使用下式确定的:

$$[0889] \quad \%抑制 = \left(1 - \frac{\text{测试孔中矫正的 CPM 的平均值}}{\text{对照孔中矫正的 CPM 的平均值}} \right) \times 100$$

[0890] 使用Prism 5,版本5.01,从针对对数单位浓度的%抑制曲线估测IC₅₀。

[0891] 实施例21

[0892] 集落形成测定 (方法#1)

[0893] 将A549细胞用在含有0.5%FBS的DMEM中的不同浓度 (5,1和0.2 μ M) 的测试化合物在37 $^{\circ}$ C处理1小时。处理后,将细胞接种在6孔平板中的含有上述不同浓度的测试化合物的琼脂中,将平板在37 $^{\circ}$ C温育2周。将含有不同浓度的测试化合物的DMEM加入琼脂顶部,并每2-3天更换。将活的集落用结晶紫染色并计数。本实施例证明测试化合物抑制集落形成的能力。

[0894] 实施例22

[0895] 集落形成测定 (方法#2)

[0896] 将17,500A549细胞接种在6孔平板的各孔中的琼脂中,并在含有10%FBS的DMEM中在37 $^{\circ}$ C培养六天,形成集落。将以不同浓度溶解在DMEM中的测试化合物加入平板的测试孔,将不含测试化合物或具有稀释的DMSO的DMEM加入对照孔。将平板在37 $^{\circ}$ C温育18-20天,期间每2-3天更换含有10%FBS的DMEM和各种浓度的测试化合物。将活的集落用结晶紫染色并计数。本实施例证明测试化合物在集落建立后抑制集落生长和/或消除建立的集落的能力。

[0897] 实施例23

[0898] 蛋白质印迹测定

[0899] 将 5×10^5 A549细胞在不含FBS的DMEM中在6孔平板中饥饿过夜,在37 $^{\circ}$ C用在不含血清的培养基中的不同浓度的测试化合物处理30分钟。随后将细胞用或不用Gas6 (400ng/mL) 在37 $^{\circ}$ C刺激30分钟。使用补充有蛋白酶抑制剂混合物和磷酸酶抑制剂的冰冷的RIPA缓冲液 (50mM Tris-HCl,pH 7.5,150mM NaCl,1mM EDTA,1% (v/v) Triton-X 100,0.1 (w/v) SDS), 从测试化合物处理的细胞中提取总蛋白。使用Bradford测定确定蛋白浓度。将20微克的总

蛋白在10%SDS-PAGE凝胶上分级,并转移到硝基纤维素膜(Bio-rad)上。转移效率和装载是通过蛋白转移后用Ponseau S溶液(MP Biomedicals)将膜可逆染色来证实的。将膜在环境温度下用在含有0.1%Tween-20的Tris-缓冲盐水(TBS) (TBST) 中的5%脱脂奶粉封闭1小时,并在4℃与针对Ax1,Tyro3,磷酸-AKT (Ser⁴⁷³),总AKT或β-肌动蛋白的一级抗体温育。在过夜温育后,膜用TBST洗涤,并与二级辣根过氧化物酶(HRP) -标记的抗体(Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc.) 在环境温度下温育1小时。在与二级抗体温育后将膜在TBST中洗涤。检测结合的抗体复合物,并使用Luminata Classico Western HRP Substrate (Millipore) 可视化。

[0900] *****

[0901] 本说明书中提到的和/或申请数据表中列出的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物通过引用完整地结合于此。

[0902] 从上应当理解,尽管本文为了阐明的目的已经描述了本文的具体实施方案,但是在不偏离本文的精神和范围的情况下可以进行各种改动。因此,本文不受限制,除了后附权利要求以外。