



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116669725 A

(43) 申请公布日 2023. 08. 29

(21) 申请号 202180070775.4

郭娉娉

(22) 申请日 2021.09.24

斯蒂芬·迈克尔·弗雷泽·杰米森

(30) 优先权数据

768245 2020.09.24 NZ

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

专利代理师 王达佐 安佳宁

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.04.14

(51) Int.Cl.

A61K 31/437 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2021/058707 2021.09.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/064430 EN 2022.03.31

(71) 申请人 奥克兰联合服务有限公司

地址 新西兰奥克兰

(72) 发明人 本杰明·D·迪克森

迈克尔·帕特里克·海伊 洪卓荣

王慧华 威廉·罗伯特·威尔逊

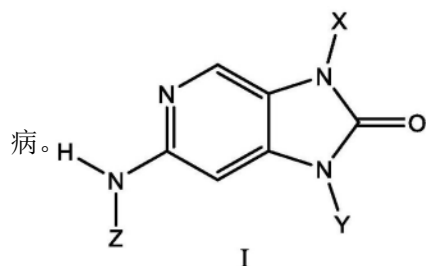
权利要求书13页 说明书199页 附图13页

(54) 发明名称

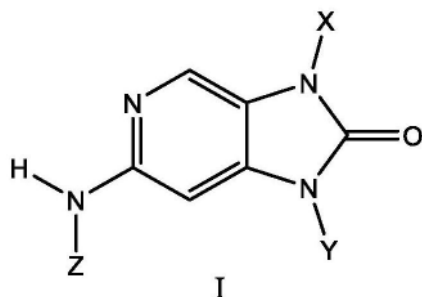
新型氨基吡啶及其在治疗癌症中的用途

(57) 摘要

本发明涉及式I取代的咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮化合物和所述化合物的前药。式I化合物选择性地抑制DNA依赖性蛋白激酶(DNA-PK)的活性,因此可用于治疗其中抑制DNA-PK是有益的疾



1. 一种式I化合物



其中：

X选自以下组成的组：

(a) -H,

(b) $-(C_1-C_6)$ 烷基, 其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: -OH、-卤代、 $-OR^1$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR^1$ 、 $-O(CO)NR^1R^1$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OP(O)(OR^1)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1R^1$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)R^1$ 、 $-NRC(O)R^1$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHR^1$ 、 $-NR^1C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NR^1R^1$ 、 $-NR^1C(O)NHR^1$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)R^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^1$ 、 $-SO_2NR^1R^1$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^1$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^1$ 、 $-C(O)NR^1R^1$ 、 $-CONHSO_2H$ 、 $-CONHSO_2R^1$ 、 $-CONR^1SO_2R^1$ 、 $-Ph$ 、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基氨基、咪唑基、哌嗪基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基哌嗪基和吗啉基; 以及

(c) $-(C_2-C_6)$ 烯基, 其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: -OH、-卤代、 $-OR^1$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR^1$ 、 $-O(CO)NR^1R^1$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OP(O)(OR^1)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1R^1$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)R^1$ 、 $-NRC(O)R^1$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHR^1$ 、 $-NR^1C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NR^1R^1$ 、 $-NR^1C(O)NHR^1$ 、 $-NRC(O)NR^1R^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)R^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^1$ 、 $-SO_2NR^1R^1$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^1$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^1$ 、 $-C(O)NR^1R^1$ 、 $-CONHSO_2H$ 、 $-CONHSO_2R^1$ 、 $-CONR^1SO_2R^1$ 、 $-Ph$ 、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基氨基、咪唑基、哌嗪基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基哌嗪基和吗啉基;

其中每个 R^1 独立地选自任选地被以下基团取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基: -卤代、-OH、 $-OR^2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2R^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^2$ 或 $-C(O)NR^2R^2$, 其中 R^2 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基, 并且

其中-Ph任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: $-(C_1-C_6)$ 烷基、-卤代、-OH、 $-OR^2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2R^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^2$ 和 $-C(O)NR^2R^2$, 其中 R^2 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

Y选自以下组成的组：

(a) $-(C_1-C_6)$ 烷基, 其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: -OH、-卤代、 $-OR^1$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR^1$ 、 $-O(CO)NR^1R^1$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OP(O)(OR^1)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1R^1$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)R^1$ 、 $-NRC(O)R^1$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHR^1$ 、 $-NR^1C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NR^1R^1$ 、 $-NR^1C(O)NHR^1$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)R^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^1$ 、 $-SO_2NR^1R^1$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^1$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^1$ 、 $-C(O)NR^1R^1$ 、 $-CONHSO_2H$ 、 $-CONHSO_2R^1$ 、 $-CONR^1SO_2R^1$ 、 $-Ph$ 、任选地被-OH、 $-OR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 或 $-NR^1R^1$ 取代的 $-(C_3-C_7)$ 环烷基, 以及在环中含有氧或氮原子并且任选地被-OH、

OR¹、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹或-(C₁-C₆)烷基取代的-(C₃-C₇)杂环烷基；

其中每个R¹独立地选自任选地被以下基团取代的-(C₁-C₆)烷基：-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²或-C(O)NR²R²，其中R²为-(C₁-C₆)烷基；并且

其中-Ph任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：-(C₁-C₆)烷基、-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²和-C(O)NR²R²，其中R²为-(C₁-C₆)烷基；

(b) -(C₂-C₆)烯基，其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：-OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、-C(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-NR¹C(O)NH₂、-NHC(O)NR¹R¹、-NR¹C(O)NHR¹、-NR¹C(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-SO₂R¹、-SO₂NH₂、-SO₂NHR¹、-SO₂NR¹R¹、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R¹、-CHO、-C(O)R¹、-C(O)NH₂、-C(O)NHR¹、-C(O)NR¹R¹、-CONHSO₂H、-CONHSO₂R¹、-CONR¹SO₂R¹、-Ph、任选地被-OH、-OR¹、-NH₂、-NHR¹或-NR¹R¹取代的-(C₃-C₇)环烷基，以及在环中含有氧或氮原子并且任选地被-OH、-OR¹、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹或-(C₁-C₆)烷基取代的-(C₃-C₇)杂环烷基；

其中每个R¹独立地选自任选地被以下基团取代的-(C₁-C₆)烷基：-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²或-C(O)NR²R²，其中R²为-(C₁-C₆)烷基；并且

其中-Ph任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：-(C₁-C₆)烷基、-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²和-C(O)NR²R²，其中R²为-(C₁-C₆)烷基；

(c) -(C₃-C₇)环烷基，其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：-R¹、-OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、OC(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-NR¹C(O)NH₂、-NHC(O)NR¹R¹、-NR¹C(O)NHR¹、-NR¹C(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-SO₂R¹、-SO₂NH₂、-SO₂NHR¹、-SO₂NR¹R¹、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R¹、-CHO、-C(O)R¹、-C(O)NH₂、-C(O)NHR¹、-C(O)NR¹R¹、-CONHSO₂H、-CONHSO₂R¹和-CONR¹SO₂R¹；

其中每个R¹独立地选自任选地被以下基团取代的-(C₁-C₆)烷基：-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²和-C(O)NR²R²，其中R²为-(C₁-C₆)烷基；

(d) -(C₃-C₇)杂环烷基，其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：-R¹、-OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、-C(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-NR¹C(O)NH₂、-NHC(O)NR¹R¹、-NR¹C(O)NHR¹、-NR¹C(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-SO₂R¹、-SO₂NH₂、-SO₂NHR¹、-SO₂NR¹R¹、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R¹、-CHO、-C(O)R¹、-C(O)NH₂、-C(O)NHR¹、-C(O)NR¹R¹、-CONHSO₂H、-CONHSO₂R¹和-CONR¹SO₂R¹；

其中每个R¹独立地选自任选地被以下基团取代的-(C₁-C₆)烷基：-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²和-C(O)NR²R²，其中R²为-(C₁-C₆)烷基；

(e) - (C₄-C₈) 芳基, 其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: -R¹、-OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、-OC(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-NHC(O)NR¹R¹、-NR¹C(O)NH₂、-NR¹C(O)NHR¹、-NR¹C(O)NH₂、-NR¹C(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-SO₂R¹、-SO₂NH₂、-SO₂NHR¹、-SO₂NR¹R¹、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R¹、-CHO、-C(O)R¹、-C(O)NH₂、-C(O)NHR¹、-C(O)NR¹R¹、-CONHSO₂H、-CONHSO₂R¹和-CONR¹SO₂R¹;

其中每个R¹独立地选自任选地被以下基团取代的-(C₁-C₆)烷基: -卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-O₂R²、-CHO、-C(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²和-C(O)NR²R², 其中R²为-(C₁-C₆)烷基; 以及

(f) - (C₅-C₁₂) 杂芳基, 其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: -R¹、-OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、-OC(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-NR¹C(O)NH₂、-NHC(O)NR¹R¹、-NR¹C(O)NHR¹、-NRC(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-SO₂R¹、-SO₂NH₂、-SO₂NHR¹、-SO₂NR¹R¹、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R¹、-CHO、-C(O)R¹、-C(O)NH₂、-C(O)NHR¹、-C(O)NR¹R¹、-CONHSO₂H、-CONHSO₂R¹和-CONR¹SO₂R¹;

其中每个R¹独立地选自任选地被以下基团取代的-(C₁-C₆)烷基: -卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²和-C(O)NR²R², 其中R²为-(C₁-C₆)烷基; 以及

Z选自由以下组成的组:

(a) - (C₄-C₈) 芳基, 其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: -R¹、-OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、-OC(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-NR¹C(O)NH₂、-NHC(O)NR¹R¹、-NR¹C(O)NHR¹、-NR¹C(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-SO₂R¹、-SO₂NH₂、-SO₂NHR¹、-SO₂NR¹R¹、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R¹、-CHO、-C(O)R¹、-C(O)NH₂、-C(O)NHR¹、-C(O)NR¹R¹、-CONHSO₂H、-CONHSO₂R¹、-CONR¹SO₂R¹、吗啉基、哌嗪基、吡啶基和嘧啶基;

其中每个R¹独立地选自-(C₁-C₆)烷基和-(C₄-C₈)芳基, 其各自任选地被-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²或-C(O)NR²R²取代, 其中R²为-(C₁-C₆)烷基; 并且

其中吗啉基、哌嗪基、吡啶基和嘧啶基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代: -(C₁-C₆)烷基、-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²和-C(O)NR²R², 其中R²为-(C₁-C₆)烷基;

(b) - (C₅-C₁₂) 杂芳基, 其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: -R¹、-OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、-OC(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-NR¹C(O)NH₂、-NHC(O)NR¹R¹、-NR¹C(O)NHR¹、-NR¹C(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-SO₂R¹、-SO₂NH₂、-SO₂NHR¹、-SO₂NR¹R¹、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R¹、-CHO、-C(O)R¹、-C(O)NH₂、-C(O)NHR¹、-C(O)NR¹R¹、-CONHSO₂H、-CONHSO₂R¹、-CONR¹SO₂R¹、吗啉基和哌嗪基;

其中每个 R^1 独立地选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基和 $-(C_4-C_8)$ 芳基,其各自任选地被 $-$ 卤代、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2R^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-SO_2NH^2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^2$ 或 $-C(O)NR^2R^2$ 取代,其中 R^2 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基,并且

其中吗啉基和哌嗪基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代: $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-$ 卤代、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2R^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-SO_2NH^2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^2$ 和 $-C(O)NR^2R^2$,其中 R^2 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中X为(b) $-(C_1-C_6)$ 烷基,其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: $-OH$ 、 $-$ 卤代、 $-OR^1$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR^1$ 、 $-O(CO)NR^1R^1$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OP(O)(OR^1)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1R^1$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)R^1$ 、 $-NRC(O)R^1$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHR^1$ 、 $-NR^1C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NR^1R^1$ 、 $-NR^1C(O)NHR^1$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)R^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^1$ 、 $-SO_2NR^1R^1$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^1$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^1$ 、 $-C(O)NR^1R^1$ 、 $-CONHSO_2H$ 、 $-CONHSO_2R^1$ 、 $-CONR^1SO_2R^1$ 、 $-Ph$ 、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基氨基、咪唑基、哌嗪基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基哌嗪基和吗啉基;并且

其中每个 R^1 独立地选自任选地被以下基团取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基: $-$ 卤代、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2R^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^2$ 或 $-C(O)NR^2R^2$,其中 R^2 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基;并且

其中 $-Ph$ 任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-$ 卤代、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2R^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-SO_2NH^2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^2$ 和 $-C(O)NR^2R^2$,其中 R^2 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

3. 根据权利要求2所述的化合物,其中X为任选地被 OH 或 NH_2 取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

4. 根据权利要求2所述的化合物,其中X为 $-(C_1-C_6)$ 烷基,优选地 Me 。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中Y选自由权利要求1中定义的(c)、(d)和(e)组成的组。

6. 根据权利要求5所述的化合物,其中Y选自由 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、环己基、吡咯烷基和哌啶基和苯基组成的组,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: $-R^1$ 、 $-OH$ 、 $-$ 卤代、 $-OR^1$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR^1$ 、 $-O(CO)NR^1R^1$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OP(O)(OR^1)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1R^1$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)R^1$ 、 $-NRC(O)R^1$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHR^1$ 、 $-NR^1C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NR^1R^1$ 、 $-NR^1C(O)NHR^1$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)R^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^1$ 、 $-SO_2NR^1R^1$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^1$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^1$ 、 $-C(O)NR^1R^1$ 、 $-CONHSO_2H$ 、 $-CONHSO_2R^1$ 和 $-CONR^1SO_2R^1$;

其中每个 R^1 独立地选自任选地被以下基团取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基: $-$ 卤代、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2R^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-SO_2NH^2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^2$ 和 $-C(O)NR^2R^2$,其中 R^2 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

7. 根据权利要求5所述的化合物,其中Y选自由 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、甲氧基环己基、羟基环己基、氨基环己基、N-甲基氨基环己基、N,N-二甲基环己基、吡咯烷基、N-甲基吡咯烷基、哌啶基、N-甲基哌啶基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、羟

基苯基和甲氧基苯基组成的组。

8. 根据权利要求5所述的化合物,其中Y选自由任选地取代的四氢吡喃基、氨基环己基、羟基环己基、甲氧基环己基和哌啶基组成的组。

9. 根据权利要求8所述的化合物,其中Y选自由4-甲氧基环己基、4-羟基环己基或4-氨基环己基组成的组。

10. 根据权利要求5所述的化合物,其中Y选自由呋喃基、吡咯基和吡啶基组成的组。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中Z为-(C₅-C₁₂)杂芳基,其选自由呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、异吡啶基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、苯并二氧杂环戊烯基、喹啉基、苯并噻吩基、三唑并吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基和咪唑并吡啶基组成的组,其各自能够任选地被一个或多个独立选自以下的基团取代:-R¹、-OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、-C(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-NR¹C(O)NH₂、-NHC(O)NR¹R¹、-NR¹C(O)NHR¹、-NR¹C(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-SO₂R¹、-SO₂NH₂、-SO₂NHR¹、-SO₂NR¹R¹、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R¹、-CHO、-C(O)R¹、-C(O)NH₂、-C(O)NHR¹、-C(O)NR¹R¹、-CONHSO₂H、-CONHSO₂R¹和-CONR¹SO₂R¹;

其中每个R¹独立地选自-(C₁-C₆)烷基和-(C₄-C₈)芳基,其任选地被-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²和-C(O)NR²R²取代,其中R²为-(C₁-C₆)烷基。

12. 根据权利要求11所述的化合物,其中Z为-(C₅-C₁₂)杂芳基,其选自由嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、异吡啶基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、苯并二氧杂环戊烯基、喹啉基、苯并噻吩基、三唑并吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基和咪唑并吡啶基组成的组,其各自能够任选地被一个或多个选自以下的基团取代:- (C₁-C₆)烷基、-OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、-C(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-NHC(O)NR¹R¹、-NRC(O)NHR¹、-NRC(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-SO₂R¹、-SO₂NH₂、-SO₂NHR¹、-SO₂NR¹R¹、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R¹、-CHO、-C(O)R¹、-C(O)NH₂、-C(O)NHR¹、-C(O)NR¹R¹、-CONHSO₂H、-CONHSO₂R¹和-CONR¹SO₂R¹;

其中每个R¹独立地选自-(C₁-C₆)烷基和-(C₄-C₈)芳基,其各自任选地被卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²、-C(O)NR²R²取代,其中R²为-(C₁-C₆)烷基。

13. 根据权利要求11或权利要求12所述的化合物,其中Z为被(C₁-C₆)烷基,优选地Me取代的-(C₅-C₁₂)杂芳基。

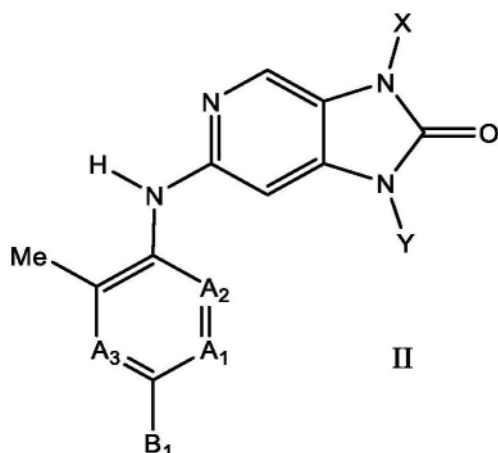
14. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中Z为被(C₁-C₆)烷基,优选地Me取代的-(C₄-C₈)芳基。

15. 根据权利要求14所述的化合物,其中Z为任选地被R¹、-OH、-OR¹、-卤代、-NO₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-SO₂R¹和-Bn中的一个或多个取代的苯基,其中-R¹为(C₁-C₆)烷基,优选地Me。

16. 根据权利要求15所述的化合物,其中Z是在4位被-OMe、-Cl和-OH中的任一个取代的苯基,或Z是在5位被-SO₂R¹和-NO₂中的一个取代的苯基,其中-R¹为(C₁-C₆)烷基,优选地Me。

17. 根据权利要求16所述的化合物, 其中Z选自4-甲氧基-2-甲基苯基、4-氯-2-甲基苯基、5-(甲磺酰基)-2-甲基苯基和4-羟基-2-甲基苯基组成的组。

18. 一种式II化合物



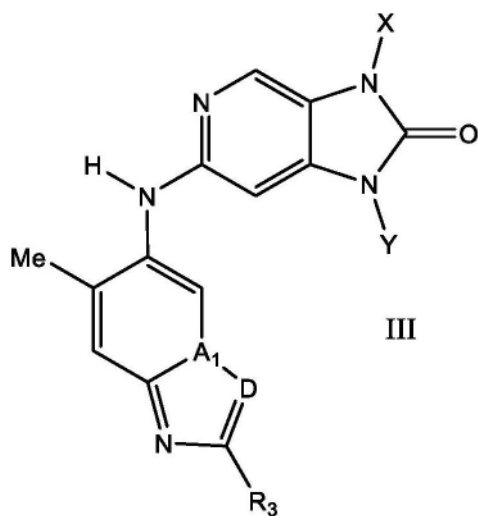
其中X和Y如权利要求1中所定义,

A_1 、 A_2 和 A_3 独立地选自CH或N, 并且

B_1 选自-OH、-OR¹、卤代、-NO₂、-NH₂、-NHR¹、-SO₂R¹和-OBn组成的组,

其中R¹为任选地被卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²或-C(O)NR²R²取代的-(C₁-C₆)烷基, 其中R²为-(C₁-C₆)烷基。

19. 一种式III化合物



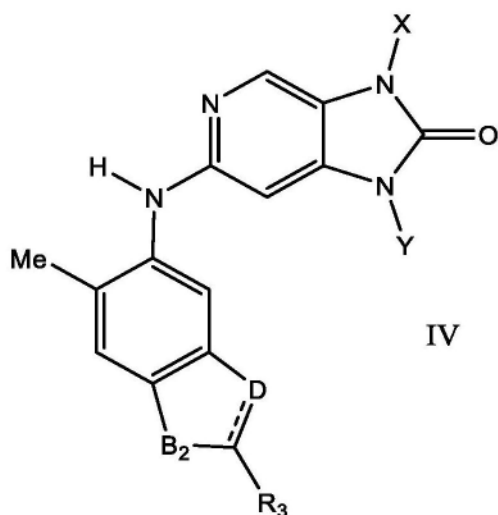
其中X和Y如权利要求1中所定义,

A_1 为N或C,

D选自N、O、S组成的组, 并且

R³选自H、-(C₁-C₆)烷基、-CO₂R¹、-CONHR¹和CONHR¹R¹组成的组, 其中R¹为-(C₁-C₆)烷基。

20. 一种式IV化合物



其中X和Y如权利要求1中所定义，

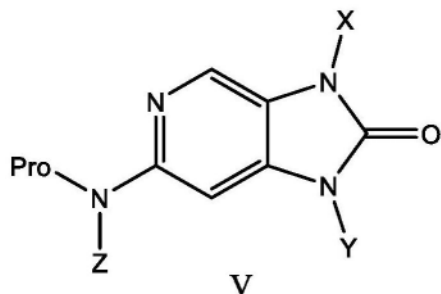
B₂和D独立地选自由N、O和S组成的组，

=====表示单键或双键，其中除非D是N，否则=====是单键，并且

R³选自由H、-(C₁-C₆)烷基、-CO₂R¹、-CONHR¹和CONHR¹R¹组成的组，其中R¹为-(C₁-C₆)烷基。

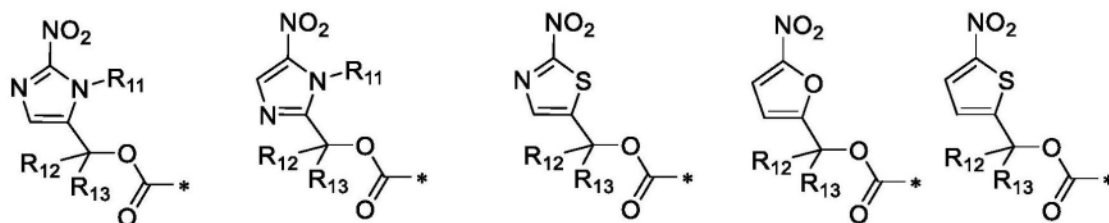
21. 根据权利要求18至20中任一项所述的化合物，其中Y选自由-(C₃-C₇)环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、甲氧基环己基、羟基环己基、氨基环己基、N-甲基氨基环己基、N,N-二甲基环己基、吡咯烷基、N-甲基吡咯烷基、哌啶基、N-甲基哌啶基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、羟基苯基和甲氧基苯基组成的组。

22. 一种式V化合物



其中X、Y和Z如权利要求1中所定义，并且

Pro选自由以下组成的组：



其中*表示与式V的N原子的附接点；

其中R₁₁为任选地被以下基团取代的-(C₁-C₆)烷基：-OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、-OC(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-NR¹C(O)NH₂、-NHC(O)NR¹R¹、-NR¹C(O)NHR¹、-NR¹C(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-SO₂R¹、-SO₂NH₂、-SO₂NHR¹、-

$\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{SO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{Ph}$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基氨基、咪唑基、哌嗪基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基哌嗪基和吗啉基；

其中每个 R^1 独立地选自任选地被以下基团取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基： $-\text{卤代}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{R}^2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^2$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^2$ ，其中 R^2 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基，并且

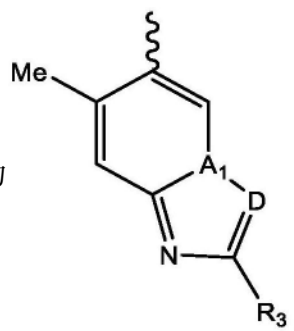
其中 $-\text{Ph}$ 任选地被一个或多个 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{卤代}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{R}^2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^2$ 取代，其中 R^2 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基；以及

R_{12} 和 R_{13} 独立地选自由 $-\text{H}$ 、 $-\text{Me}$ 和 $-\text{Et}$ 组成的组。

23. 根据权利要求22所述的化合物，其中 Y 选自由 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、甲氧基环己基、羟基环己基、氨基环己基、 N -甲基氨基环己基、 N,N -二甲基环己基、吡咯烷基、 N -甲基吡咯烷基、哌啶基、 N -甲基哌啶基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、羟基苯基和甲氧基苯基组成的组。

24. 根据权利要求22或权利要求23所述的化合物，其中 Z 为被 (C_1-C_6) 烷基，优选地 Me 取代的 $-(\text{C}_5-\text{C}_{12})$ 杂芳基或被 (C_1-C_6) 烷基，优选地 Me 取代的 $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ 芳基。

25. 根据权利要求24所述的化合物，其中 Z 为



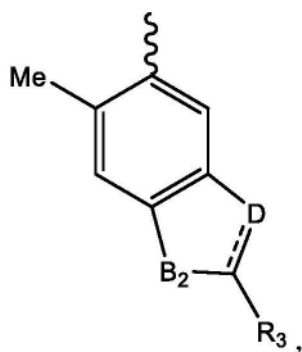
其中 A_1 为 N 或 C ， D 选自

由 N 、 O 、 S 组成的组，且 R^3 选自由 H 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{CONHR}^1$ 和 CONHR^1R^1 组成的组，其中 R^1 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。

26. 根据权利要求25所述的化合物，其中 R^3 为 H 、 Me 、 OMe 或 CO_2Me 。

27. 根据权利要求25所述的化合物，其中 A_1 为 N ， D 为 CH 且 R^3 为 H ；或 A_1 为 N ， D 为 N 且 R^3 为 H ；或 A_1 为 N ， D 为 CH 且 R^3 为 CO_2Me 。

28. 根据权利要求24所述的化合物，其中 Z 为



其中 B_2 和 D 独立地选自由 N 、 O 和 S 组成的组， ===== 表示单键或双

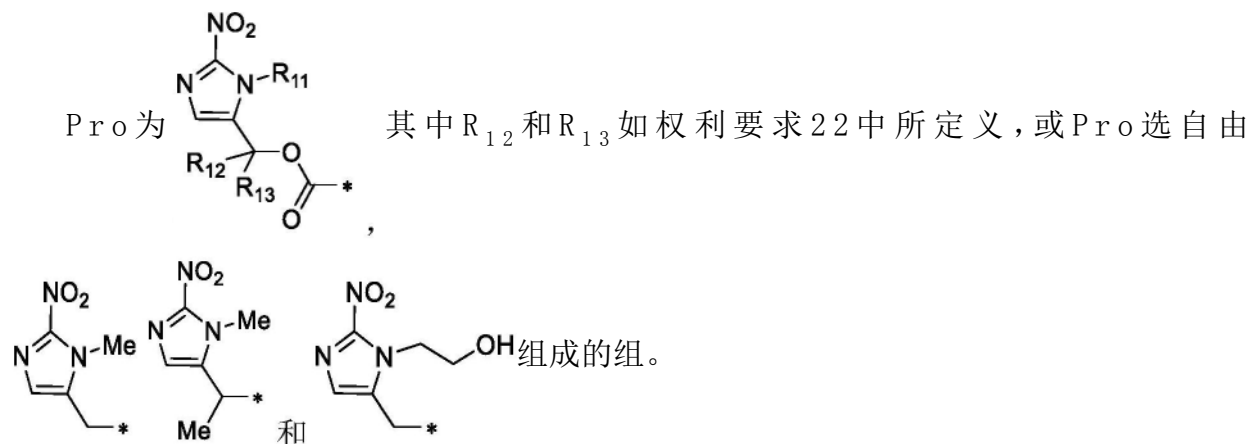
键，其中除非 D 为 N ，否则 ===== 为单键，且 R^3 选自由 H 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{CONHR}^1$ 和 CONHR^1R^1 组成的组，其中 R^1 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。

29. 根据权利要求28所述的化合物, 其中 R^3 为H、Me或OMe。

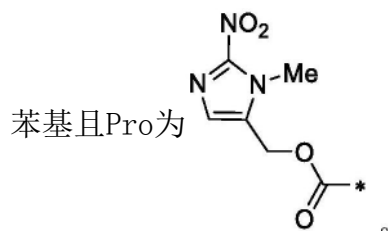
30. 根据权利要求28所述的化合物, 其中 B_2 为N, D为O或S且 R_3 为Me; 或 B_2 为N且D为O。

31. 根据权利要求22或权利要求23所述的化合物, 其中Z为任选地被 R^1 、-OH、-OR¹、-卤代、-NO₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-SO₂R¹和-Bn中的一个或多个取代的苯基, 其中-R¹为(C₁-C₆) 烷基, 优选地Me。

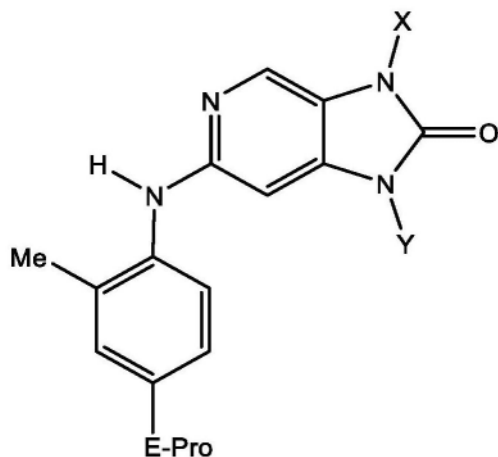
32. 根据权利要求22至31中任一项所述的化合物, 其中



33. 根据权利要求22所述的化合物, 其中X为Me, Y为四氢吡喃基, Z为4-甲氧基-2-甲基



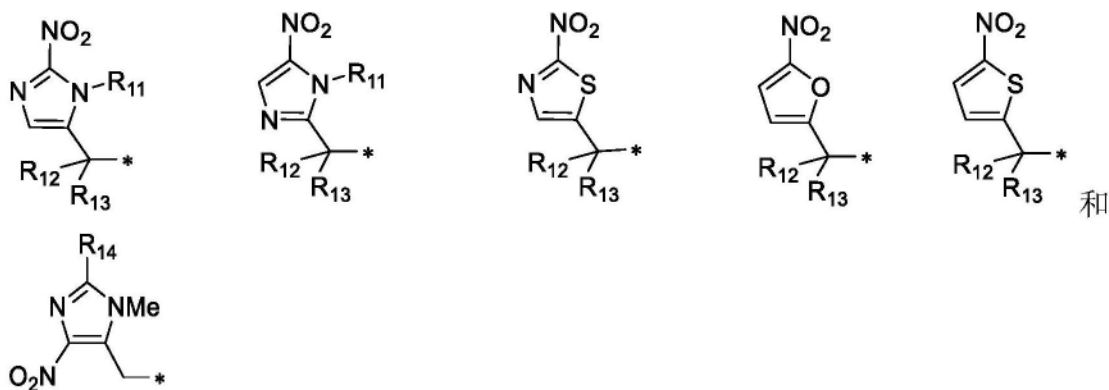
34. 一种式VI化合物



其中X和Y如权利要求1中所定义,

E选自 -O-、-NHCO₂-、-N(Me)CO₂-、-COO-、-NH(C₁-C₆) 烷基、-O-(C₁-C₆) 烷基-N-二甲基氨基-、-NH(C₁-C₆) 烷基-N-二甲基氨基-、-NHCO(C₁-C₆) 烷基-N-二甲基氨基-和-NHCOCH=CHCH₂-N-二甲基氨基-, 并且

Pro选自由以下组成的组:



其中*表示与式VI的E的附接点；

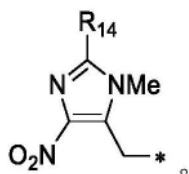
其中R₁₁为任选地被以下基团取代的-(C₁-C₆)烷基：-OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、-OC(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-NR¹C(O)NH₂、-NHC(O)NR¹R¹、-NR¹C(O)NHR¹、-NR¹C(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-SO₂R¹、-SO₂NH₂、-SO₂NHR¹、-SO₂NR¹R¹、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R¹、-CHO、-C(O)R¹、-C(O)NH₂、-C(O)NHR¹、-C(O)NR¹R¹、-CONHSO₂H、-CONHSO₂R¹、-CONR¹SO₂R¹、-Ph、-(C₃-C₇)环烷基氨基、咪唑基、哌嗪基、-(C₁-C₆)-烷基哌嗪基和吗啉基；

其中每个R¹独立地选自任选地被以下基团取代的-(C₁-C₆)烷基：-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²或-C(O)NR²R²，其中R²为-(C₁-C₆)烷基，并且

其中-Ph任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：-(C₁-C₆)烷基、-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²和-C(O)NR²R²，其中R²为-(C₁-C₆)烷基，以及

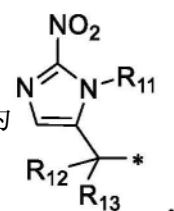
R₁₂和R₁₃独立地选自由-H、-Me和-Et组成的组；且R₁₄选自包含-H、-Me、-Et、-OMe、-CF₃、-CN和乙炔基的组；

条件是当E选自-O-(C₁-C₆)烷基-N-二甲基氨基-、-NH(C₁-C₆)烷基-N-二甲基氨基-、-NHC(O)(C₁-C₆)烷基-N-二甲基氨基-或-NHCOCH=CHCH₂-N-二甲基氨基-时，Pro为



35. 根据权利要求34所述的化合物，其中Y选自由-(C₃-C₇)环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、甲氧基环己基、羟基环己基、氨基环己基、N-甲基氨基环己基、N,N-二甲基环己基、吡咯烷基、N-甲基吡咯烷基、哌啶基、N-甲基哌啶基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、羟基苯基和甲氧基苯基组成的组。

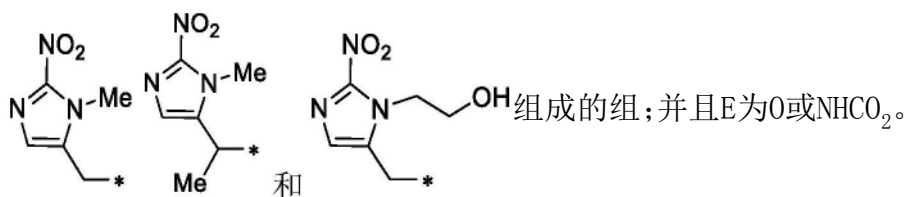
36. 根据权利要求34或权利要求35所述的化合物，其中Pro为



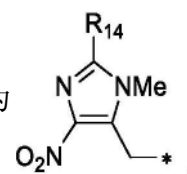
其中R₁₂和R₁₃

如权利要求28中所定义且E为O。

37. 根据权利要求34或权利要求35所述的化合物, 其中Pro选自自由



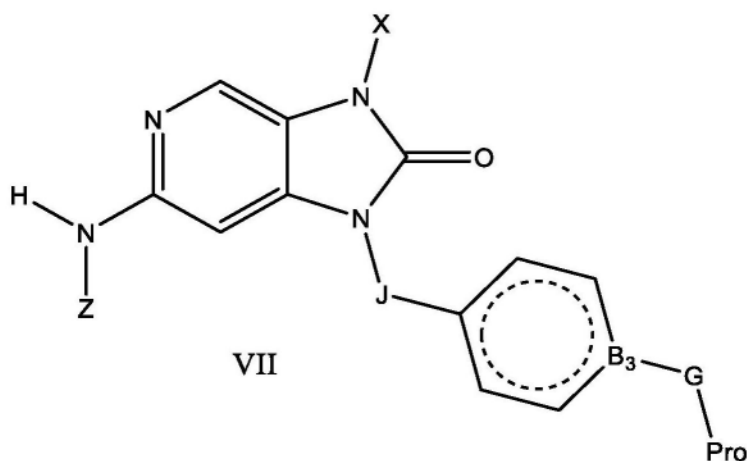
38. 根据权利要求34或权利要求35所述的化合物, 其中Pro为



其中R₁₄如上

所定义且E为O-(C₁-C₆)烷基-N-二甲基氨基, 优选地-OCH₂CH₂NMe₂或-OCH₂CH₂CH₂NMe₂。

39. 一种式VII化合物



其中X和Z如权利要求1中所定义;

其中J为CH₂或不存在,



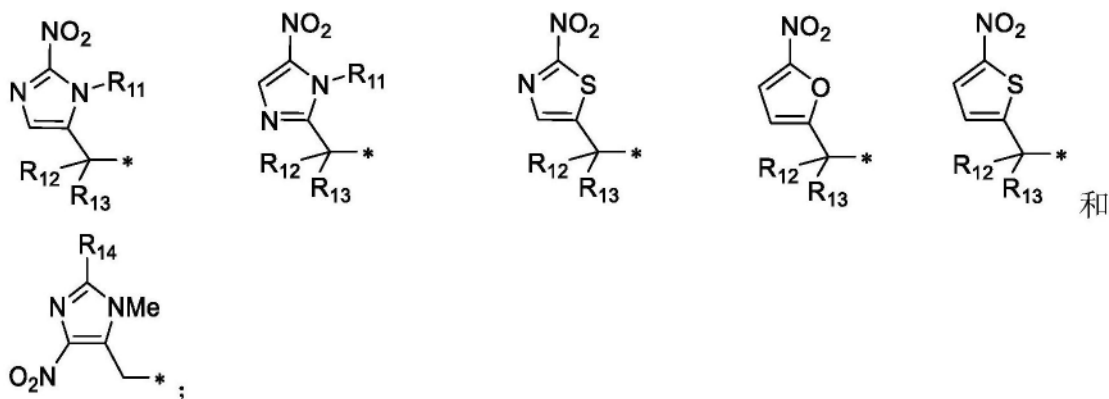
为饱和或不饱和环,

B₃为C或N,

G选自自由以下组成的组

-O-、-NHC(=O)-、-N(Me)C(=O)-、-COO-、-NH(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)烷基-N-二甲基氨基、-NH(C₁-C₆)烷基-N-二甲基氨基、-NHC(=O)(C₁-C₆)烷基-N-二甲基氨基, 和
-NHC(=O)CH=CHCH₂-N-二甲基氨基;

且Pro选自自由以下组成的组:



其中*表示与式VII的G的附接点；

其中 R_{11} 为任选地被以下基团取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基： $-OH$ 、 $-$ 卤代、 $-OR^1$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR^1$ 、 $-O(CO)NR^1R^1$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OP(O)(OR^1)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1R^1$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)R^1$ 、 $-NRC(O)R^1$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHR^1$ 、 $-NR^1C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NR^1R^1$ 、 $-NR^1C(O)NHR^1$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)R^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^1$ 、 $-SO_2NR^1R^1$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^1$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^1$ 、 $-C(O)NR^1R^1$ 、 $-CONHSO_2H$ 、 $-CONHSO_2R^1$ 、 $-CONR^1SO_2R^1$ 、 $-Ph$ 、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基氨基、咪唑基、哌嗪基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基哌嗪基和吗啉基；

其中每个 R^1 独立地选自任选地被以下基团取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基： $-$ 卤代、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2R^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^2$ 或 $-C(O)NR^2R^2$ ，其中每个 R^2 为 $-C_1-C_6$ 烷基，并且

$-Ph$ 任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：

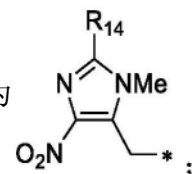
$-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-$ 卤代、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2R^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^2$ 和 $-C(O)NR^2R^2$ ，其中每个 R^2 为 $-C_1-C_6$ 烷基；

R_{12} 和 R_{13} 独立地选自由 $-H$ 、 $-Me$ 和 $-Et$ 组成的组；以及

R_{14} 选自包含 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-OMe$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 和乙炔基的组；

条件是当G选自 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基- N -二甲基氨基-、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基- N -二甲基氨基-、

$NHCO(C_1-C_6)$ 烷基- N -二甲基氨基-或 $NHCOCH=CHCH_2-N$ -二甲基氨基-时，Pro为



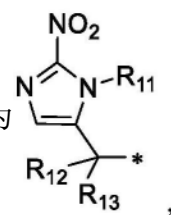
且条件是 B_3 仅在是饱和环时为N，且

G仅在 B_3 为N时为 $-COO^-$ ；且G仅在 B_3 为C时为 $-O-$ 。

40. 根据权利要求39所述的化合物，其中Z为被 (C_1-C_6) 烷基，优选地Me取代的 $-(C_5-C_{12})$ 杂芳基，或被 (C_1-C_6) 烷基，优选地Me取代的 $-(C_4-C_8)$ 芳基。

41. 根据权利要求39所述的化合物，其中Z为任选地被 R^1 、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-$ 卤代、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1R^1$ 、 $-SO_2R^1$ 和 $-Bn$ 中的一个或多个取代的苯基，其中 $-R^1$ 为 (C_1-C_6) 烷基，优选地Me。

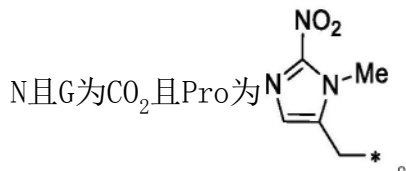
42. 根据权利要求39至41中任一项所述的化合物, 其中Pro为



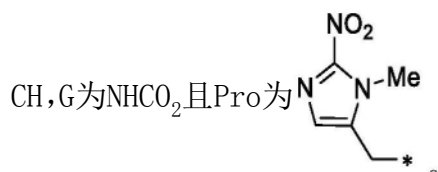
其中 R_{11} 、 R_{12} 和

R_{13} 如权利要求39中所定义且G为 -NHC(O)O- 。

43. 根据权利要求39至42中任一项所述的化合物, 其中J不存在, 所述环是饱和的且 B_3 为



44. 根据权利要求39至42中任一项所述的化合物, 其中J不存在, 所述环是饱和的, B_3 为



45. 根据权利要求18至44中任一项所述的化合物, 其中X为Me。

46. 一种药物组合物, 包含根据权利要求1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

47. 一种用于在有需要的受试者中抑制DNA-PK是有益的疾病的方法, 所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

48. 根据权利要求47所述的方法, 其中所述疾病是癌症。

49. 一种用于治疗癌症的方法, 所述方法包含向受试者施用与放射疗法组合的治疗有效量的根据权利要求1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中所述根据权利要求1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物与所述放射疗法同时、分开或依次施用。

50. 根据权利要求49所述的方法, 其中所述放射疗法选自由IMRT、FRT、SBRT、SABR和IORT组成的组。

新型氨基吡啶及其在治疗癌症中的用途

技术领域

[0001] 本发明总体上涉及取代的咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮化合物、其前药和药学上可接受的盐。这些化合物选择性地抑制DNA依赖性蛋白激酶(DNA-PK)的活性。本发明还涉及这些化合物、其前药、盐和溶剂化物用于治疗由DNA-PK调节的疾病(包括癌症)的用途。本发明还涉及取代的咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮化合物的药物制剂。

背景技术

[0002] 癌症治疗仍以使用细胞毒性剂为主,包括产生DNA双链断裂(DSB)作为主要细胞毒性病变的疗法,如电离辐射和拓扑异构酶抑制剂。所有细胞都具有高度组织化的DNA损伤应答(DDR),包括DNA损伤的修复。两种主要的修复机制处理DNA DSB。同源重组修复(HRR)使用姐妹染色单体在细胞周期的S和G2期实现高保真度修复,而非同源末端连接(NHEJ)导致在整个细胞周期中容易出错的染色体重新连接。这些修复机制产生对细胞毒性化学疗法和放射疗法的抗性。相反,特定DDR途径中的功能丧失可能通过持续的DNA病变使癌细胞对特定细胞毒性剂敏感。DDR的治疗性靶向以增加常规化学疗法的活性并克服抗性具有广泛的历史。

[0003] NHEJ途径的元件的失活导致高度放射敏感的表型,暗示NHEJ是放射诱导的DSB的主要修复途径。NHEJ的核心是DNA依赖性蛋白激酶(DNA-PK)复合物。这包含蛋白质Ku70和Ku80,它们结合DSB处的游离DNA末端并募集DNA-PK催化亚基(DNA-PKcs)。所得复合物自磷酸化DNA-PKcs(在Ser2056上)和多种其它靶点,导致其从DNA解离并募集Artemis、XRCC4复合物、特化DNA聚合酶和DNA连接酶4以重新连接断裂。DNA-PK功能的丧失导致对DSB的严重敏感性,并且DNA-PK已被鉴定为DDR中的可信药物靶点。

[0004] 然而,DNA-PK相对于其它蛋白激酶的选择性是一个问题。DNA-PKcs、毛细血管扩张性共济失调突变(ATM)、ATM相关(ATR)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是PI3K相关激酶(PIKK)家族的成员。它们与PI3K酶具有同源性,但是是蛋白质(Ser/Thr)而不是脂质激酶。为了在临床上有用,与PI3K同工型和其它PIKK家族成员相比,新的DNA-PK抑制剂必须表现出至少对DNA-PK有一定的选择性。

[0005] DNA-PK还具有其在DSB修复中的规范作用之外的功能。据报道,其在对葡萄糖剥夺、低氧耐受、生肌分化、内皮细胞功能、血管平滑肌增殖、神经保护、有丝分裂、端粒保护和炎症和免疫应答的调节的应答中起作用。因此,DNA-PK抑制剂的正常组织毒性不是出乎意料的。

[0006] DDR抑制剂与DNA损伤性化疗的联合使用受到正常组织毒性增强的困扰,需要降低化疗剂量并损害功效。这表明DNA-PK抑制与放射疗法的组合是有希望的机会。由于高度适形放射疗法技术(如调强放射治疗(IMRT)、图像引导放射治疗(IGRT)和立体定向体部放射治疗(SBRT))的出现,在一定程度上抵消了对辐射场内正常组织毒性增强的担忧。

[0007] 将肿瘤选择性药物递送至实体瘤内的低氧区域具有提供另一层选择性以最小化正常组织毒性的潜力。低氧是肿瘤微环境的主要因素。它在肿瘤进展和确定对治疗的应答

中起动态作用。低氧也被证明可以下调Rad51和BRCA1并限制低氧细胞中的HRR修复,增加对NHEJ的依赖性。低氧细胞有助于抵抗治疗,特别是放射治疗,并且靶向这些细胞提供了临床益处。低氧活化的前药通过在低氧组织中酶促还原而活化,以释放可能扩散至相邻肿瘤组织的活性剂(局部旁观者效应)。

[0008] 因此,尽管靶向DDR对于治疗癌症具有相当大的潜力,但需要DNA-PK的新抑制剂和/或有效的低氧活化前药以将这些化合物递送至肿瘤。因此,本发明的目的是至少以某种方式满足这种需求,或者至少向公众提供有用的选择。

[0009] 在本说明书中,当提及外部信息源时,包括专利说明书和其它文献,这通常是为了提供用于讨论本发明特征的背景。除非另有说明,否则在任何管辖范围内对此类信息源的引用不应被解释为承认此类信息源是现有技术或形成本领域公知常识的一部分。

发明内容

[0010] 本发明人出乎意料地确定,某些咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮化合物对DNA-PK具有高选择性,并且在体内显示出作为DNA-PK抑制剂的活性。因此,这些化合物可用于治疗受益于抑制这种酶的疾病,如癌症。

[0011] 本发明还涉及在体内对放射抗性(低氧)肿瘤细胞具有活性的这类新的硝基杂芳基前药。

[0012] 因此,本发明提供了如下文所述的式I、II、III、IV、V、VI、VII或XII中任一者的化合物或其盐。

[0013] 在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含式I、II、III、IV、V、VI或VII化合物或其盐或溶剂化物以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0014] 在另一方面,本发明提供了一种用于在有需要的受试者中治疗其中抑制DNA-PK是有益的疾病的方法,该方法包含向受试者施用治疗有效量的式I、II、III、IV、V、VI或VII的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0015] 在另一方面,本发明提供了一种式I、II、III、IV、V、VI或VII的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备用于治疗其中抑制DNA-PK是有益的疾病的药物中的用途。

[0016] 在另一方面,本发明提供了一种式I、II、III、IV、V、VI或VII的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其用于治疗其中抑制DNA-PK是有益的疾病。

[0017] 在一个实施例中,其中抑制DNA-PK是有益的疾病是癌症。

[0018] 在另一方面,本发明提供了一种抑制DNA-PK介导的肽底物磷酸化的方法,该方法包含使肽底物与有效量的式I、II、III、IV、V、VI或VII中任一者的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触。

[0019] 在另一方面,本发明提供了一种使肿瘤细胞放射致敏的方法,其包含使肿瘤细胞与有效量的式I、II、III、IV、V、VI或VII中任一者的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触。

[0020] 在另一方面,本发明提供了一种抑制肿瘤生长的方法,其包含使肿瘤与有效量的式I、II、III、IV、V、VI或VII中任一者的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触。

[0021] 在另一方面,本发明提供了一种用于治疗癌症的方法,该方法包含向受试者施用与放射疗法组合的治疗有效量的式I、II、III、IV、V、VI或VII中任一者的化合物或其药学上

可接受的盐或溶剂化物,其中式I、II、III、IV、V、VI或VII中任一者的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物与放射疗法同时、分开或依次施用。

[0022] 在一个实施例中,放射疗法选自IMRT、FRT、SBRT、SABR和IORT组成的组。

[0023] 在一个实施例中,癌症是头颈部鳞状细胞癌。

[0024] 尽管本发明在广义上如上定义,但是本领域技术人员将理解本发明不限于此,并且本发明还包括以下描述给出实施例的实施例。

附图说明

[0025] 现在将参照附图描述本发明,其中:

[0026] 图1是化合物48的激酶抑制的柱状图,示出了化合物48在1 μ M下的激酶抑制(一式两份的平均值,10 μ M ATP),以降序排列。阴影代表激酶家族,指示DNA-PK。激酶活性的抑制由反应生物学公司(Reaction Biology Corporation,宾夕法尼亚州莫尔文)利用HotSpot测定平台针对一组397种蛋白激酶和20种脂质激酶进行评估。

[0027] 图2是化合物121的激酶抑制的柱状图,示出了化合物121在1 μ M下的激酶抑制(一式两份的平均值,10 μ M ATP),以降序排列。阴影代表激酶家族,指示DNA-PK。激酶活性的抑制由反应生物学公司(宾夕法尼亚州莫尔文)利用HotSpot测定平台针对一组397种蛋白激酶和20种脂质激酶进行评估。

[0028] 图3是示出了通过再生长试验测定的在需氧条件下本发明化合物对UT-SCC-54C头颈部鳞状细胞癌细胞的放射致敏作用的一系列图。将UT-SCC-54C细胞接种在具有200和800个细胞(分别为未照射和3Gy板)的96孔板(0.2mL/孔)中,在照射(3Gy)之前和期间暴露于化合物1小时,在照射之后暴露于化合物18小时,然后在新鲜培养基中再生长5天,然后用碘酞罗丹明B染色。对照在没有照射(0Gy)的情况下进行同样处理。将再生长分数归一化为无药物值。值是两个生物复制品的平均值。

[0029] 图4是示出了通过再生长试验测定的在需氧条件下本发明化合物对HAP1和HAP1/PRKDC^{-/-}细胞的放射致敏作用的一系列图。将细胞接种在96孔板中,在照射(3Gy)之前和期间暴露于化合物1小时,在照射之后暴露于化合物18小时,然后在新鲜培养基中再生长5天,然后用碘酞罗丹明B染色。对照在没有照射(0Gy)的情况下进行同样处理。将再生长分数归一化为无药物值。

[0030] 图5是示出了在有氧条件下通过DNA-PKcs的Ser2056的蛋白质免疫印迹评估的细胞DNA-PK自磷酸化的抑制的免疫印迹。在照射中点后30分钟制备裂解物。将UT-SCC-54C细胞暴露于20 μ M 48或88(DNA-PK抑制剂)或234(前药),并在3小时后照射。在各泳道上方表示相对于对照的抑制百分比。

[0031] 图6是示出了在缺氧条件下通过DNA-PKcs的Ser2056的蛋白质免疫印迹评估的细胞DNA-PK自磷酸化的抑制的免疫印迹。在照射中点后30分钟制备裂解物。将UT-SCC-54C细胞暴露于20 μ M 48或88(DNA-PK抑制剂)或234(前药),并在3小时后照射。在各泳道上方表示相对于对照的抑制百分比。

[0032] 图7是示出了在照射中点后30分钟通过蛋白质免疫印迹评估的UT-SCC-54C细胞中DNA-PKcs的Ser2056或毛细血管扩张性共济失调突变(ATM)的Ser1981的细胞自磷酸化的抑制的免疫印迹。将UT-SCC-54C细胞在有氧条件下暴露于10 μ M AZD1390(ATM抑制剂)、48

(DNA-PK抑制剂)、234(前药)、195(DNA-PK抑制剂)、121(DNA-PK抑制剂)、M3814(DNA-PK抑制剂)或IC87361(DNA-PK抑制剂),并在3小时后照射。

[0033] 图8是示出了UT-SCC-54C肿瘤细胞的放射致敏作用的一系列图。暴露于化合物48、121、125、135和195的单层的放射存活曲线。将UT-SCC-54C细胞在有氧条件下照射之前和期间暴露于化合物3小时,然后在有氧条件下再保持18小时,然后进行胰蛋白酶消化、计数并接种用于克隆源性测定。点是单个实验中两个生物复制品的平均值。存活分数(SF)计算为化合物+放射的接种效率(PE)除以单独化合物的接种效率: $SF = PE_{(化合物+RAD)} / PE_{(仅化合物)}$ (完整数据参见表18)。将线拟合到线性二次模型。

[0034] 图9是示出了在有氧和缺氧条件下UT-SCC-54C肿瘤细胞的放射致敏作用的一系列图。将UT-SCC-54C细胞在有氧或缺氧条件下在照射之前和期间暴露于化合物3小时,然后在有氧条件下保持18小时,然后进行胰蛋白酶消化、计数并接种用于克隆源性测定。 $SF = PE_{(化合物+RAD)} / PE_{(仅化合物)}$ (完整数据参见表18)。点是单个实验中两个生物复制品的平均值。将线拟合到线性二次模型。

[0035] 图10是示出了在缺氧条件下UT-SCC-54C肿瘤细胞的放射致敏作用的一系列图。对于化合物88、121和135及其相应前药234、248和236在UT-SCC-54C细胞中在缺氧条件下的一式三份克隆源性存活测定,测定10%存活分数(SER_{10})下的致敏剂增强比率和10%放射剂量(D_{10})下的致敏剂增强比率。还在缺氧条件下在UT-SCC-54C细胞中测定化合物121、135和121及其相应前药251、238和250的克隆源性存活测定的SER。

[0036] 图11是示出了UT-SCC-54C HNSCC肿瘤的放射致敏作用的图。在用化合物121或化合物248单独或与13Gy全身辐射(RAD)组合对带有皮下UT-SCC-54C肿瘤的雌性NIH-III小鼠给药后18小时,肿瘤克隆原的存活。在照射前15分钟和照射后6小时向小鼠腹膜内(IP)给药化合物(50mg/kg)。18小时后切除肿瘤,分离并接种用于克隆源性测定。点是单个小鼠每克肿瘤组织的克隆原,横条是对数转化值的平均值。使用以放射和药物治疗作为因素的双向ANOVA,单独放射的效果非常显著($P < 0.001$),并且化合物121和前药248与放射组合的效果相对于单独放射是显著的(分别为 $P = 0.005$ 和 $P = 0.018$)。

[0037] 图12是示出了UT-SCC-54C HNSCC肿瘤的放射致敏作用的一对图。在将化合物121单独或与10Gy靶向放射(RAD)组合对带有皮下UT-SCC-54C肿瘤的雌性NIH-III小鼠给药后抑制肿瘤生长。在照射前15分钟和照射后3小时向小鼠(每组八只)口服(PO)给药121(100或400mg/kg)。测量肿瘤体积直至它们在治疗时体积超过4倍。通过对数秩检验(Log-Rank test)和Holm-Sidak多重比较分析来评估到终点时间的组间差异。DNA-PK抑制剂121和放射的组合与单独的121或放射相比在时间上提供了相对肿瘤体积4倍于原来的显著延长。

[0038] 图13是示出了121和AZD7648的比较选择性数据的一系列图。每一对代表独立的比较。由反应生物学公司(宾夕法尼亚州莫尔文)在针对DNA-PK和mTOR以及相关PI3K同工型的生物化学测定中测定 pIC_{50} 值($-\log IC_{50}$)。以 $IC_{50}(\text{酶})/IC_{50}(\text{DNA-PK})$ 表示的DNA-PK的倍数选择性示在酶的每个条上。

[0039] 图14是示出了UT-SCC-54C细胞在缺氧条件下而不是在有氧条件下对前药248的代谢的图。248的选择性代谢释放DNA-PK抑制剂121。121和248的浓度通过LC-MS定量,并且值为来自3个生物复制品的平均值 $\pm SE$ 。

具体实施方式

[0040] 本发明的细节将在下面的描述中阐述。

[0041] 尽管与本文描述的那些类似或等同的方法和材料可以在本发明的实践或测试中使用,但是现在描述示例性方法和材料。根据说明书和权利要求书,本发明的其它特征、目的和优点将是显而易见的。在说明书和所附权利要求书中,单数形式也包括复数形式,除非上下文另有明确说明。除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解相同含义。本说明书中引用的所有专利和出版物通过引用整体并入本文。

[0042] 5.1 定义

[0043] 如在本说明书中所使用的,以下词语、短语和符号通常旨在具有以下阐述的含义,除非在使用它们的上下文中另有说明。

[0044] 本文所用的术语“包含”是指“至少部分由……组成”。当解释包括术语“包含”的本说明书和权利要求书中的每个陈述时,也可以存在除该术语或以该术语开头的特征之外的特征。如“包含(comprise)”和“包含(comprises)”的相关术语以相同的方式解释。

[0045] 如本文所用,术语“和/或”意指“和”或“或”或两者。

[0046] 在使用术语“任选地”的情况下,意指随后的特征可以出现或可以不出现。因此,术语“任选地”的使用包括特征存在的情况,以及特征不存在的情况。例如,“任选地被一个羟基取代”的基团包括具有和不具有羟基取代基的基团。

[0047] 本文所用的术语“取代的”是指指定基团上的一个或多个氢被指定的取代基替代,条件是带有取代基的任何原子保持允许的化合价。取代基组合仅包括稳定的化合物和稳定的合成中间体。当在本文中使用术语“稳定的”意指相关化合物或中间体足够稳固以被分离并且具有作为合成中间体或作为具有潜在治疗效用的药剂的效用。如果基团未被描述为“取代的”或“任选地取代的”,则将其视为未取代的(即,指定基团上的氢均未被替代)。

[0048] 术语“治疗有效量”是指本发明化合物的量,其有效地在受试者中提供“疗法”或在受试者中“治疗”疾病或病症。

[0049] 本文所用的术语“疗法”和“治疗”是指处理疾病以完全或部分缓解其一种、一些或全部症状,或校正或补偿潜在病理。除非另有说明,术语“疗法”和“治疗”也包括“预防”。术语“治疗的”和“治疗地”应以相应的方式解释。类似地,术语“治疗”可被视为“应用疗法”。

[0050] 术语“预防”包括预防疾病发展的一级预防和二级预防,由此疾病已经发展并且暂时或永久地保护受试者免于疾病的恶化或与疾病相关的新症状的发展。

[0051] 如本文所用,关于治疗方法的术语“受试者”是指对其应用治疗的温血动物。温血动物的实例包括但不限于灵长类、家畜动物(例如,绵羊、牛、猪、山羊、马)和伴侣动物(例如,猫和狗)。在一个实施例中,温血动物是人。

[0052] 不对称中心可以存在于本文所述的化合物中。不对称中心可以指定为(R)或(S),这取决于手性碳原子处的取代基在三维空间中的构型。化合物的所有立体化学异构体形式,包括非对映异构体、对映体和差向异构体形式,以及d-异构体和l-异构体及其混合物,包括立体化学异构体的对映异构体富集的和非对映异构体富集的混合物,都在本发明的范围内。

[0053] 单独的对映异构体可以由可商购的对映异构体纯原料合成制备,或者通过制备对

映异构体混合物并将该混合物拆分为单独的对映异构体来制备。拆分方法包括将对映异构体混合物转化为非对映异构体的混合物,并通过例如重结晶或色谱法以及本领域已知的任何其它合适的方法分离非对映异构体。所定义的立体化学的原料可以商购获得或制备,并且如果需要,通过本领域熟知的技术进行拆分。

[0054] 本文描述的化合物还可以作为构象或几何异构体存在,包括顺式(cis)、反式(trans)、顺式(syn)、反式(anti)、反式(entgegen,E)和顺式(zusammen,Z)异构体。所有这些异构体及其任何混合物都在本发明的范围内。

[0055] 所述化合物的任何互变异构体或其混合物也在本发明的范围内。如本领域技术人员所理解的,多种官能团和其它结构可以表现出互变异构现象。实例包括但不限于酮/烯醇、亚胺/烯胺和硫酮/烯硫醇互变异构。

[0056] 本文描述的化合物还可以以同位素异数体和同位素异构体存在,其中化合物中的一个或多个原子被不同的同位素替代。合适的同位素包括例如 ^1H 、 ^2H (D)、 ^3H (T)、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{16}O 和 ^{18}O 。将此类同位素掺入本文描述的化合物中的程序对于本领域技术人员将是显而易见的。本文所述化合物的同位素异数体和同位素异构体也在本发明的范围内。

[0057] 本文描述的化合物的盐(包括药学上可接受的盐)也在本发明的范围内。这种盐包括酸加成盐、碱加成盐和碱性含氮基团的季盐。酸加成盐可以通过使游离碱形式的化合物与无机或有机酸反应来制备。无机酸的实例包括但不限于盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸和磷酸。有机酸的实例包括但不限于乙酸、三氟乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、硬脂酸、水杨酸、甲磺酸、苯磺酸、羟乙磺酸、磺胺酸、己二酸、丁酸和新戊酸。碱加成盐可以通过使游离酸形式的化合物与无机或有机碱反应来制备。无机碱加成盐的实例包括碱金属盐、碱土金属盐和其它生理学上可接受的金属盐,例如铝、钙、锂、镁、钾、钠或锌盐。有机碱加成盐的实例包括胺盐,例如三甲胺、二乙胺、乙醇胺、二乙醇胺和乙二胺的盐。化合物中碱性含氮基团的季盐可以通过例如使化合物与烷基卤化物(如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物)、溴化物和碘化物、二烷基硫酸盐(如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐)等反应来制备。

[0058] 术语“药学上可接受的”用于指定对象(例如盐、剂型、稀释剂或载体)适合施用于受试者,特别是人类受试者。药学上可接受的盐的示例列表可见于《药学盐手册:性质、选择和用途(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use)》, P.H. Stahl和C.G. Wermuth,编辑,魏因海姆/苏黎世:Wiley-VCH/VHCA出版社,2002。

[0059] 式(I)化合物的合适的药学上可接受的盐是例如酸加成盐。式(I)化合物的酸加成盐可以通过使化合物与合适的无机酸或有机酸在本领域技术人员已知的条件下接触来形成。酸加成盐可以例如使用选自盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸组成的组的无机酸形成。也可以使用选自三氟乙酸、柠檬酸、马来酸、草酸、乙酸、甲酸、苯甲酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、甲磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸组成的组的有机酸形成酸加成盐。

[0060] 本文所述的化合物可以与各种溶剂形成溶剂化物或作为溶剂化物存在。如果溶剂是水,则溶剂化物可以称为水合物,例如一水合物、二水合物或三水合物。本文所述化合物的所有溶剂化形式和非溶剂化形式均在本发明的范围内。

[0061] 本文所用的通用化学术语具有它们通常的含义。化学基团的标准缩写是本领域公知的,并取其通常的含义,例如,Me=甲基,Et=乙基,iPr=异丙基,Bu=丁基,t-Bu=叔丁

基, Ph=苯基, Bn=苄基, Ac=乙酰基, Boc=叔丁氧基羰基, Fmoc=9-苄基甲氧基羰基, Tf=三氟甲磺酸酯, OMOM=甲氧基甲基醚, OMEM=甲氧基乙氧基甲基醚, OBOM=苄氧基甲基醚, OTBDMS=叔丁基二甲基甲硅烷基醚, DPPA=叠氮化磷酸二苯酯, NBS=N-溴代琥珀酰亚胺, NIS=N-碘代琥珀酰亚胺, OPMB=4-甲氧基苄基醚, EDCI=1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺, HOBT=羟基苯并三唑, OSEM=[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基醚, Alloc=烯丙氧基羰基, Cbz=苄氧基羰基, Teoc=(2-(三甲基硅烷基)乙氧基)羰基, TEMPO=2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基, Troc=2,2,2-三氯乙基羰基等。

[0062] 本文所用的术语“卤代”、“卤化物”或“卤素基团”是指氟、氯、溴或碘基团。

[0063] 本文所用的术语“氨基”是指 -NH_2 。

[0064] 本文所用的术语“烷基”是指饱和的直链或支链无环烃基, 如1至20、1至8或1至6个碳原子的直链或支链基团, 本文分别称为 $(\text{C}_1\text{-C}_{20})$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基。示例性的烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、辛基等。

[0065] 本文所用的术语“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的不饱和直链或支链无环烃基, 如2至20、2至8或2至6个碳原子的直链或支链基团, 本文分别称为 $(\text{C}_2\text{-C}_{20})$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 烯基和 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基。示例性烯基包括但不限于乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基和4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。

[0066] 本文所用的术语“环烷基”是指饱和烃环基团。当与术语“环烷基”结合使用时, 前缀“ $\text{C}_x\text{-C}_y$ ”(其中x和y各自为整数)是指环烷基中环碳原子的数目。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基以及桥接和笼状饱和环基团, 例如金刚烷。

[0067] 术语“杂环烷基”是指除了1至3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子之外还含有至少2个碳原子的单个脂族环, 以及包含至少一个前述杂原子的组合。当与术语“杂环烷基”结合使用时, 前缀“ $\text{C}_x\text{-C}_y$ ”(其中x和y各自为整数)是指杂环烷基中环碳原子的数目。合适的杂环烷基包括例如(如从指定优先级1的连接位置开始编号)2-吡咯啉基、2,4-咪唑烷基、2,3-吡唑烷基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基和2,5-哌嗪基。还涵盖了吗啉基, 包括2-吗啉基和3-吗啉基(其中氧指定优先级为1的编号)。取代的杂环烷基还包括被一个或多个氧代部分取代的环系, 如哌啶基N-氧化物、吗啉基-N-氧化物、1-氧代-1-硫代吗啉基和1,1-二氧代-1-硫代吗啉基。

[0068] 本文所用的术语“芳基”是指不含任何环杂原子的环状芳族烃基。芳基包括单环和双环环系。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、庚搭烯基、茚基、茚满基、并环戊二烯基和萘基。在一些实施例中, 芳基在环中具有6至20、6至14、6至12或6至10个碳原子。在一些实施例中, 芳基是苯基或萘基。芳基包括芳族碳环稠环系统。实例包括但不限于茚满基和四氢萘基。当与术语“芳基”结合使用时, 前缀“ $\text{C}_x\text{-C}_y$ ”(其中x和y各自为整数)是指芳基中环碳原子的数目。在一些实施例中, “芳基”基团可以被一个或多个如本文所述的任选的取代基取代。

[0069] 本文所用的术语“杂芳基”是指含有5个或更多个环原子的芳族环系统, 其中一个

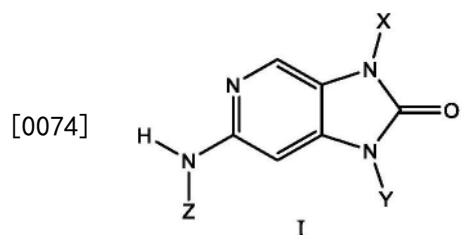
或多个是杂原子。在一些实施例中，杂原子是氮、氧或硫。杂芳基是具有芳族电子结构的多种杂环基团。在一些实施例中，杂芳基团包括具有5至20个、5至16个、5至14个、5至12个、5至10个、5至8个或5至6个环原子的单环、双环和三环环系。杂芳基包括但不限于吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基(吡咯并吡啶基)、喹啉基、苯并咪唑基、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、咪唑并吡啶基、咪唑基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、喹喔啉基和喹唑啉基。杂芳基包括其中所有环是芳族的稠环系统，例如吲哚基，和其中仅一个环是芳族的稠环系统，例如2,3-二氢吲哚基。当与术语“杂芳基”结合使用时，前缀“x-y元”(其中x和y各自为整数)是指杂芳基中环原子的数目。在一些实施例中，“杂芳基”基团可以被一个或多个如本文所述的任选的取代基取代。

[0070] 本文公开的数值范围(例如,1至10)的引用也包括该范围内的所有有理数(例如,1、1.1、2、3、3.9、4、5、6、6.5、7、8、9和10)以及该范围内的任何有理数范围(例如,2至8、1.5至5.5和3.1至4.7),因此,本文明确公开的所有范围的所有子范围在此明确公开。这些仅是具体意图的实例,并且所列举的最低值与最高值之间的数值的所有可能组合应被视为以类似方式在本申请中明确陈述。

[0071] 5.2本发明的DNA-PK抑制剂化合物

[0072] 本发明涉及抑制DNA-PK的咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮化合物和这些化合物的所选前药形式。

[0073] 在第一方面,本发明提供了式I化合物或其盐



[0075] 其中:

[0076] X选自由以下组成的组:

[0077] (a) -H,

[0078] (b) -(C₁-C₆)烷基,其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:-OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、-OC(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-NR¹C(O)NH₂、-NHC(O)NR¹R¹、-NR¹C(O)NHR¹、-NR¹C(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-SO₂R¹、-SO₂NH₂、-SO₂NHR¹、-SO₂NR¹R¹、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R¹、-CHO、-C(O)R¹、-C(O)NH₂、-C(O)NHR¹、-C(O)NR¹R¹、-CONHSO₂H、-CONHSO₂R¹、-CONR¹SO₂R¹、-Ph、-(C₃-C₇)环烷基氨基、咪唑基、哌嗪基、-(C₁-C₆)-烷基哌嗪基和吗啉基;以及

[0079] (c) -(C₂-C₆)烯基,其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:-OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、-OC(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-NR¹C(O)NH₂、-NHC(O)NR¹R¹、-NR¹C(O)NHR¹、-NRC(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-

OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、OC(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-NR¹C(O)NH₂、-NHC(O)NR¹R¹、-NR¹C(O)NHR¹、-NR¹C(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-SO₂R¹、-SO₂NH₂、-SO₂NHR¹、-SO₂NR¹R¹、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R¹、-CHO、-C(O)R¹、-C(O)NH₂、-C(O)NHR¹、-C(O)NR¹R¹、-CONHSO₂H、-CONHSO₂R¹和-CONR¹SO₂R¹；

[0090] 其中每个R¹独立地选自任选地被以下基团取代的-(C₁-C₆)烷基：-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²和-C(O)NR²R²，其中R²为-(C₁-C₆)烷基；

[0091] (d) -(C₃-C₇)杂环烷基，其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：-R¹、-OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、-C(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-NR¹C(O)NH₂、-NHC(O)NR¹R¹、-NR¹C(O)NHR¹、-NR¹C(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-SO₂R¹、-SO₂NH₂、-SO₂NHR¹、-SO₂NR¹R¹、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R¹、-CHO、-C(O)R¹、-C(O)NH₂、-C(O)NHR¹、-C(O)NR¹R¹、-CONHSO₂H、-CONHSO₂R¹和-CONR¹SO₂R¹；

[0092] 其中每个R¹独立地选自任选地被以下基团取代的-(C₁-C₆)烷基：-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²和-C(O)NR²R²，其中R²为-(C₁-C₆)烷基；

[0093] (e) -(C₄-C₈)芳基，其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：-R¹、-OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、OC(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-NHC(O)NR¹R¹、-NR¹C(O)NH₂、-NR¹C(O)NHR¹、-NR¹C(O)NH₂、-NR¹C(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-SO₂R¹、-SO₂NH₂、-SO₂NHR¹、-SO₂NR¹R¹、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R¹、-CHO、-C(O)R¹、-C(O)NH₂、-C(O)NHR¹、-C(O)NR¹R¹、-CONHSO₂H、-CONHSO₂R¹和-CONR¹SO₂R¹；

[0094] 其中每个R¹独立地选自任选地被以下基团取代的-(C₁-C₆)烷基：-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²和-C(O)NR²R²，其中R²为-(C₁-C₆)烷基；以及

[0095] (f) -(C₅-C₁₂)杂芳基，其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：-R¹、-OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、-OC(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-NR¹C(O)NH₂、-NHC(O)NR¹R¹、-NR¹C(O)NHR¹、-NRC(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-SO₂R¹、-SO₂NH₂、-SO₂NHR¹、-SO₂NR¹R¹、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R¹、-CHO、-C(O)R¹、-C(O)NH₂、-C(O)NHR¹、-C(O)NR¹R¹、-CONHSO₂H、-CONHSO₂R¹和-CONR¹SO₂R¹；

[0096] 其中每个R¹独立地选自任选地被以下基团取代的-(C₁-C₆)烷基：-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²和-C(O)NR²R²，其中R²为-(C₁-C₆)烷基；以及

[0097] Z选自由以下组成的组：

[0098] (a) -(C₄-C₈)芳基，其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：-R¹、-OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、-OC(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-

NR¹C(O)NH₂、-NHC(O)NR¹R¹、-NR¹C(O)NHR¹、-NR¹C(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-SO₂R¹、-SO₂NH₂、-SO₂NHR¹、-SO₂NR¹R¹、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R¹、-CHO、-C(O)R¹、-C(O)NH₂、-C(O)NHR¹、-C(O)NR¹R¹、-CONHSO₂H、-CONHSO₂R¹、-CONR¹SO₂R¹、吗啉基、哌嗪基、吡啶基和嘧啶基；

[0099] 其中每个R¹独立地选自-(C₁-C₆)烷基和-(C₄-C₈)芳基,其各自任选地被-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH²、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²或-C(O)NR²R²取代,其中R²为-(C₁-C₆)烷基;并且

[1000] 其中吗啉基、哌嗪基、吡啶基和嘧啶基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：- (C₁-C₆) 烷基、- 卤代、- OH、- OR²、- NO₂、- NH₂、- NHR²、- NR²R²、- SH、- SR²、- SO₂R²、- SO₂NH²、- CF₃、- CHF₂、- CH₂F、- CN、- CO₂H、- CO₂R²、- CHO、- C (O) R²、- C (O) NH₂、- C (O) NHR²和- C (O) NR²R²，其中R²为- (C₁-C₆) 烷基；

[0101] (b) - (C₅-C₁₂) 杂芳基, 其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: -R¹、-OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、-OC(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-NR¹C(O)NH₂、-NHC(O)NR¹R¹、-NR¹C(O)NHR¹、-NR¹C(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-SO₂R¹、-SO₂NH₂、-SO₂NHR¹、-SO₂NR¹R¹、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R¹、-CHO、-C(O)R¹、-C(O)NH₂、-C(O)NHR¹、-C(O)NR¹R¹、-CONHSO₂H、-CONHSO₂R¹、-CONR¹SO₂R¹、吗啉基和哌嗪基;

[0102] 其中每个 R^1 独立地选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基和 $-(C_4-C_8)$ 芳基,其各自任选地被-卤代、-OH、 $-OR^2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2R^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-SO_2NHR^2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^2$ 或 $-C(O)NR^2R^2$ 取代,其中 R^2 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基,并且

[1013] 其中吗啉基和哌嗪基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：
 (C_1-C_6) 烷基、-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH²、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²和-C(O)NR²R²，其中R²为-
 (C_1-C_6) 烷基。

[0104] 在一个实施例中,X为

[1015] (b) - (C₁-C₆) 烷基, 其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: -OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、-OC(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-NR¹C(O)NH₂、-NHC(O)NR¹R¹、-NR¹C(O)NHR¹、-NR¹C(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-SO₂R¹、-SO₂NH₂、-SO₂NHR¹、-SO₂NR¹R¹、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R¹、-CHO、-C(O)R¹、-C(O)NH₂、-C(O)NHR¹、-C(O)NR¹R¹、-CONHSO₂H、-CONHSO₂R¹、-CONR¹SO₂R¹、-Ph、-(C₃-C₇) 环烷基氨基、咪唑基、哌嗪基、-(C₁-C₆) 烷基哌嗪基和吗啉基; 并且

[1016] 其中每个R¹独立地选自任选地被以下基团取代的-(C₁-C₆)烷基:-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²或-C(O)NR²R²,其中R²为-(C₁-C₆)烷基;并且

[0107] 其中-Ph任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：-(C₁-C₆)烷基、-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH²、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-

CO_2H 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^2$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^2$,其中 R^2 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。

[0108] 在一个实施例中,X为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。在一个实施例中,X为Me。

[0109] 在一个实施例中,X为任选地被OH或 NH_2 取代的 $-(\text{C}_{1-6})$ 烷基。

[0110] 在一个实施例中,Y选自由如上所述的(c)、(d)和(e)组成的组。

[0111] 在一个实施例中,Y选自由 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、环己烷基、吡咯烷基和哌啶基和苯基组成的组,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: $-\text{R}^1$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{卤代}$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^1$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^1)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NHR}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$ 和 $-\text{CONR}^1\text{SO}_2\text{R}^1$;

[0112] 其中每个 R^1 独立地选自任选地被以下基团取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基: $-\text{卤代}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{R}^2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^2$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^2$,其中 R^2 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基;

[0113] 在一个实施例中,Y选自由 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、甲氧基环己基、羟基环己基、氨基环己基、N-甲基氨基环己基、N,N-二甲基环己基、吡咯烷基、N-甲基吡咯烷基、哌啶基、N-甲基哌啶基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、羟基苯基和甲氧基苯基组成的组。

[0114] 在一个实施例中,Y选自由四氢吡喃基、氨基环己基、羟基环己基、甲氧基环己基和哌啶基组成的组。

[0115] 在一个实施例中,Y为4-四氢吡喃基或4-哌啶基。

[0116] 在一个实施例中,Y选自由呋喃基、吡咯基和吡啶基组成的组。

[0117] 在一个实施例中,Y选自由4-甲氧基环己基、4-羟基环己基或4-氨基环己基组成的组。

[0118] 在一个实施例中,Y为4-羟基苯基或4-甲氧基苯基。

[0119] 在一个实施例中,Z为 $-(\text{C}_5-\text{C}_{12})$ 杂芳基,其选自由呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、异吡啶基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、苯并二氧杂环戊烯基、喹啉基、苯并噻吩基、三唑并吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基和咪唑并吡啶基组成的组,其各自可任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: $-\text{R}^1$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{卤代}$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^1$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^1)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NHR}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$ 和 $-\text{CONR}^1\text{SO}_2\text{R}^1$;

[0120] 其中每个 R^1 独立地选自 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基和 $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ 芳基,其任选地被 $-\text{卤代}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{R}^2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^2$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^2$ 取代,其中 R^2 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基;

[0121] 在一个实施例中,Z为 $-(\text{C}_5-\text{C}_{12})$ 杂芳基,其选自由嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、异吡啶

基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、苯并二氧杂环戊烯基、喹喔啉基、苯并噻嗪基、三唑并吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基和咪唑并吡啶基组成的组,其各自可任选地被一个或多个选自以下的基团取代: $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-OH$ 、 $-$ 卤代、 $-OR^1$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR^1$ 、 $-O(CO)NR^1R^1$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OP(O)(OR^1)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1R^1$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)R^1$ 、 $-NRC(O)R^1$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHR^1$ 、 $-NHC(O)NR^1R^1$ 、 $-NRC(O)NHR^1$ 、 $-NRC(O)NR^1R^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)R^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^1$ 、 $-SO_2NR^1R^1$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^1$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^1$ 、 $-C(O)NR^1R^1$ 、 $-CONHSO_2H$ 、 $-CONHSO_2R^1$ 和 $-CONR^1SO_2R^1$;

[0122] 其中每个 R^1 独立地选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基和 $-(C_4-C_8)$ 芳基,其各自任选地被卤代、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2R^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^2$ 、 $-C(O)NR^2R^2$ 取代,其中 R^2 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

[0123] 在一个实施例中,Z是被 (C_1-C_6) 烷基,优选地Me取代的 $-(C_5-C_{12})$ 杂芳基。

[0124] 在一个实施例中,Z是被 (C_1-C_6) 烷基,优选地Me取代的 $-(C_4-C_8)$ 芳基。

[0125] 在一个实施例中,Z为任选地被 R^1 、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-$ 卤代、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1R^1$ 、 $-SO_2R^1$ 和 $-Bn$ 中的一个或多个取代的苯基,其中 $-R^1$ 为 (C_1-C_6) 烷基,优选地Me。

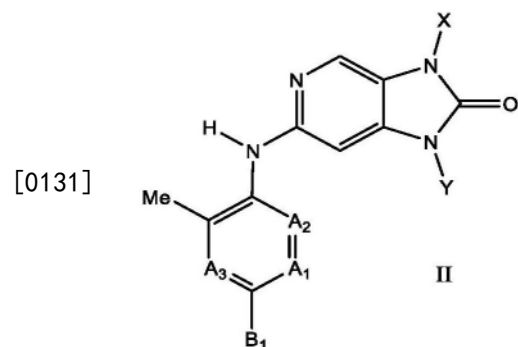
[0126] 在一个实施例中,Z为在4位被 $-OMe$ 、 $-Cl$ 和 $-OH$ 中的任一个取代的苯基。

[0127] 在一个实施例中,Z为在5位被 $-SO_2R^1$ 和 $-NO_2$ 之一取代的苯基,其中 $-R^1$ 为 (C_1-C_6) 烷基,优选地Me。

[0128] 在一个实施例中,Z选自由4-甲氧基-2-甲基苯基、4-氯-2-甲基苯基、5-(甲磺酰基)-2-甲基苯基和4-羟基-2-甲基苯基组成的组。

[0129] 在一个实施例中,Z为4-甲氧基-2-甲基苯基。

[0130] 在第二方面,本发明提供了式II化合物或其盐



[0132] 其中X和Y是如对于式I所定义的,

[0133] A_1 、 A_2 和 A_3 独立地选自CH或N,并且

[0134] B_1 选自由 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-$ 卤代、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-SO_2R^1$ 和 $-OBn$ 组成的组,

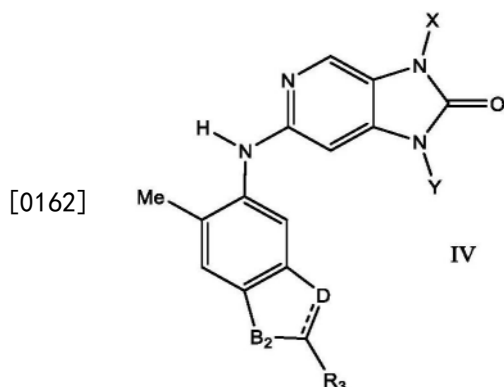
[0135] 其中 R^1 为任选地被卤代、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2R^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^2$ 或 $-C(O)NR^2R^2$ 取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基,其中 R^2 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

[0136] 在一个实施例中,X为Me。

[0137] 在一个实施例中,Y选自由 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、甲氧基环己基、羟基环己基、氨基环己基、N-甲基氨基环己基、N,N-二甲基环己基、吡咯

[0160] 在一个实施例中, A_1 为 N, D 为 CH 且 R^3 为 CO_2Me 。

[0161] 在第四方面, 本发明提供了式 IV 化合物



[0163] 其中 X 和 Y 是如对于式 I 所定义的,

[0164] B_2 和 D 独立地选自由 N、O 和 S 组成的组,

[0165] ----- 表示单键或双键, 其中除非 D 是 N, 否则 ----- 是单键, 并且

[0166] R^3 选自由 H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-CO_2R^1$ 、 $-CONHR^1$ 和 $CONHR^1R^1$ 组成的组, 其中 R^1 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

[0167] 在一个实施例中, X 为 Me。

[0168] 在一个实施例中, Y 选自由 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、甲氧基环己基、羟基环己基、氨基环己基、N-甲基氨基环己基、N,N-二甲基环己基、吡咯烷基、N-甲基吡咯烷基、哌啶基、N-甲基哌啶基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、羟基苯基和甲氧基苯基组成的组。

[0169] 在一个实施例中, Y 选自由四氢吡喃基、氨基环己基、羟基环己基、甲氧基环己基和哌啶基组成的组。

[0170] 在一个实施例中, Y 为 4-四氢吡喃基或 4-哌啶基。

[0171] 在一个实施例中, Y 选自由呋喃基、吡咯基和吡啶基组成的组。

[0172] 在一个实施例中, Y 选自由 4-甲氧基环己基、4-羟基环己基或 4-氨基环己基组成的组。

[0173] 在一个实施例中, Y 为 4-羟基苯基或 4-甲氧基苯基。

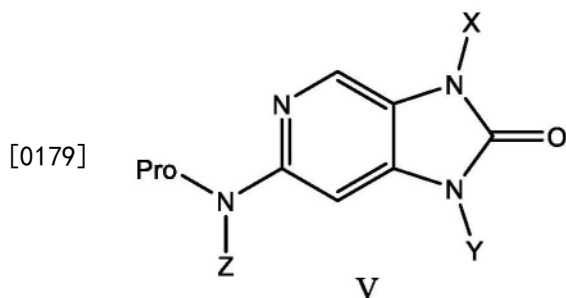
[0174] 在一个实施例中, R^3 为 H、Me 或 OMe。

[0175] 在一个实施例中, B_2 为 N 且 D 为 O 或 S 且 R_3 为 Me。

[0176] 在一个实施例中, B_2 为 N 且 D 为 O。

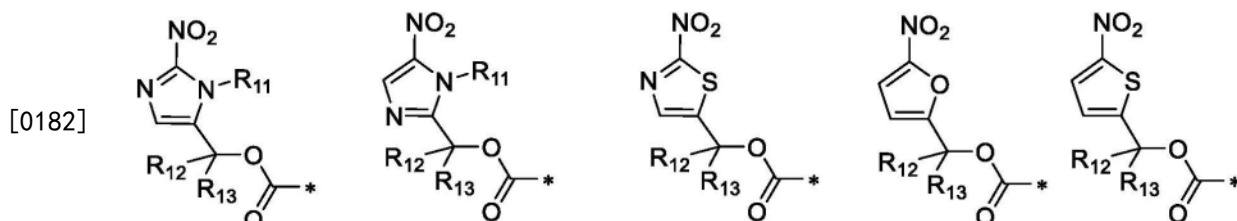
[0177] 除了上述 DNA-PK 抑制剂之外, 本发明还包括前药化合物, 其包含本发明的 DNA-PK 抑制剂和当还原时断裂的芳族硝基杂环或硝基碳环(还原性前药触发剂)。

[0178] 因此, 在第五方面, 本发明提供了式 V 化合物或其盐



[0180] 其中X、Y和Z是如对于化学式I所定义的并且

[0181] Pro选自由以下组成的组：



[0183] 其中*表示与式V的N原子的附接点；

[0184] 其中R₁₁为任选地被以下基团取代的-(C₁-C₆)烷基：-OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、-OC(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-NR¹C(O)NH₂、-NHC(O)NR¹R¹、-NR¹C(O)NHR¹、-NR¹C(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-SO₂R¹、-SO₂NH₂、-SO₂NHR¹、-SO₂NR¹R¹、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R¹、-CHO、-C(O)R¹、-C(O)NH₂、-C(O)NHR¹、-C(O)NR¹R¹、-CONHSO₂H、-CONHSO₂R¹、-CONR¹SO₂R¹、-Ph、-(C₃-C₇)环烷基氨基、咪唑基、哌嗪基、-(C₁-C₆)烷基哌嗪基和吗啉基；

[0185] 其中每个R¹独立地选自任选地被以下基团取代的-(C₁-C₆)烷基：-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²和-C(O)NR²R²，其中R²为-(C₁-C₆)烷基，并且

[0186] 其中-Ph任选地被一个或多个-(C₁-C₆)烷基、-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R²、-CHO、-C(O)R₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²、-C(O)NR²R²取代，其中R²为-(C₁-C₆)烷基；以及

[0187] R₁₂和R₁₃独立地选自由-H、-Me和-Et组成的组。

[0188] 在一个实施例中，X为Me。

[0189] 在一个实施例中，Y选自由-(C₃-C₇)环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、甲氧基环己基、羟基环己基、氨基环己基、N-甲基氨基环己基、N,N-二甲基环己基、吡咯烷基、N-甲基吡咯烷基、哌啶基、N-甲基哌啶基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、羟基苯基和甲氧基苯基组成的组。

[0190] 在一个实施例中，Y选自由四氢吡喃基、氨基环己基、羟基环己基、甲氧基环己基和哌啶基组成的组。

[0191] 在一个实施例中，Y为4-四氢吡喃基或4-哌啶基。

[0192] 在一个实施例中，Y选自由呋喃基、吡咯基和吡啶基组成的组。

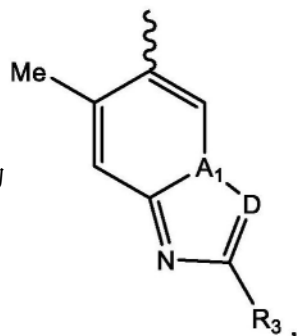
[0193] 在一个实施例中，Y选自由4-甲氧基环己基、4-羟基环己基或4-氨基环己基组成的

组。

[0194] 在一个实施例中, Y为4-羟基苯基或4-甲氧基苯基。

[0195] 在一个实施例中, Z是被 (C_1-C_6) 烷基, 优选地Me取代的 $-(C_5-C_{12})$ 杂芳基。

[0196] 在一个实施例中, Z为



其中 A_1 为N或C, D选自由N、O、S组成的

组, 且 R^3 选自由H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-CO_2R^1$ 、 $-CONHR^1$ 和 $CONHR^1R^1$ 组成的组, 其中 R^1 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

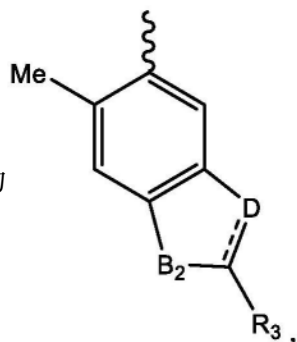
[0197] 在一个实施例中, R^3 为H、Me、OMe或 CO_2Me 。

[0198] 在一个实施例中, A_1 为N, D为CH且 R^3 为H。

[0199] 在一个实施例中, A_1 为N, D为N且 R^3 为H。

[0200] 在一个实施例中, A_1 为N, D为CH且 R^3 为 CO_2Me 。

[0201] 在一个实施例中, Z为



其中 B_2 和D独立地选自由N、O和S组成的

组, ===== 表示单键或双键, 其中除非D为N, 否则 ===== 为单键, 并且 R^3 选自由H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-CO_2R^1$ 、 $-CONHR^1$ 和 $CONHR^1R^1$ 组成的组, 其中 R^1 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

[0202] 在一个实施例中, R^3 为H、Me或OMe。

[0203] 在一个实施例中, B_2 为N且D为O或S且 R_3 为Me。

[0204] 在一个实施例中, B_2 为N且D为O。

[0205] 在一个实施例中, Z是被 (C_1-C_6) 烷基, 优选地Me取代的 $-(C_4-C_8)$ 芳基。

[0206] 在一个实施例中, Z为任选地被 R^1 、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-$ 卤代、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1R^1$ 、 $-SO_2R^1$ 和 $-Bn$ 中的一个或多个取代的苯基, 其中 R^1 为 (C_1-C_6) 烷基, 优选地Me。

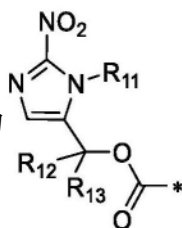
[0207] 在一个实施例中, Z为在4位被 $-OMe$ 、 $-Cl$ 和 $-OH$ 中的任一个取代的苯基。

[0208] 在一个实施例中, Z为在5位被 $-SO_2R^1$ 和 $-NO_2$ 之一取代的苯基, 其中 R^1 为 (C_1-C_6) 烷基, 优选地Me。

[0209] 在一个实施例中, Z选自由4-甲氧基-2-甲基苯基、4-氯-2-甲基苯基、5-(甲磺酰基)-2-甲基苯基和4-羟基-2-甲基苯基组成的组。

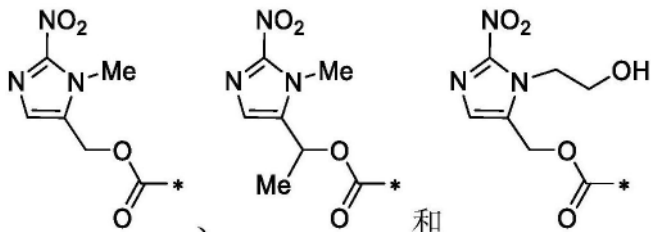
[0210] 在一个实施例中, Z为4-甲氧基-2-甲基苯基。

[0211] 在一个实施例中,Pro为



其中 R_{12} 和 R_{13} 如上所定义。

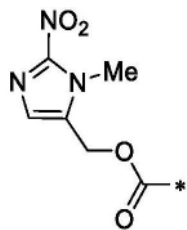
[0212] 在一个实施例中,Pro选自由



组成

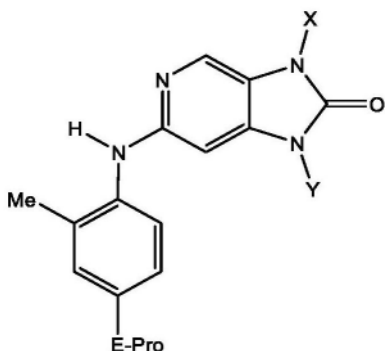
的组。

[0213] 在一个实施例中,X为Me,Y为四氢吡喃基,Z为4-甲氧基-2-甲基苯基且Pro为



[0214] 在第六方面,本发明提供了式VI化合物或其盐

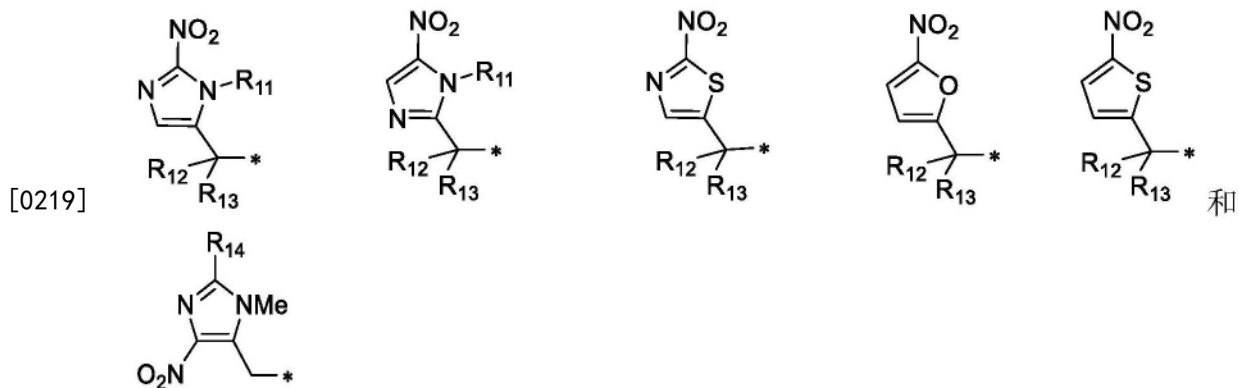
[0215]



[0216] 其中X和Y是如对于式I所定义的,

[0217] E选自 $-O-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-N(Me)C(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N$ -二甲基氨基、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N$ -二甲基氨基、 $-NHC(=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N$ -二甲基氨基和 $-NHC(=O)CH=CHCH_2-N$ -二甲基氨基-,并且

[0218] Pro选自由以下组成的组:



[0220] 其中*表示与式VI的E的附接点；

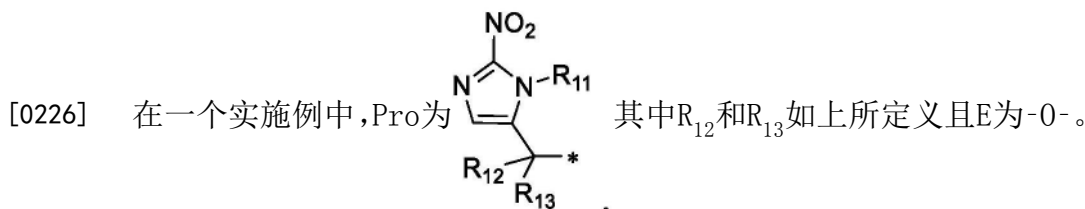
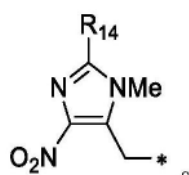
[0221] 其中 R_{11} 为任选地被以下基团取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基： $-OH$ 、 $-卤代$ 、 $-OR^1$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR^1$ 、 $-O(CO)NR^1R^1$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OP(O)(OR^1)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1R^1$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)R^1$ 、 $-NRC(O)R^1$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHR^1$ 、 $-NR^1C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NR^1R^1$ 、 $-NR^1C(O)NHR^1$ 、 $-NR^1C(O)NR^1R^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)R^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^1$ 、 $-SO_2NR^1R^1$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^1$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^1$ 、 $-C(O)NR^1R^1$ 、 $-CONHSO_2H$ 、 $-CONHSO_2R^1$ 、 $-CONR^1SO_2R^1$ 、 $-Ph$ 、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基氨基、咪唑基、哌嗪基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基哌嗪基和吗啉基；

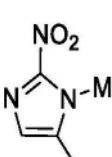
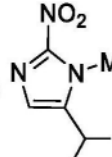
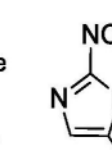
[0222] 其中每个 R^1 独立地选自任选地被以下基团取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基： $-卤代$ 、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2R^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^2$ 或 $-C(O)NR^2R^2$ ，其中 R^2 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基，并且

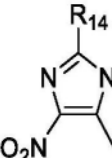
[0223] 其中 $-Ph$ 任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代： $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-卤代$ 、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2R^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^2$ 和 $-C(O)NR^2R^2$ ，其中 R^2 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基，以及

[0224] R_{12} 和 R_{13} 独立地选自自由 $-H$ 、 $-Me$ 和 $-Et$ 组成的组；且 R_{14} 选自包含 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-OMe$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 和乙炔基的组；

[0225] 条件是当E选自 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基- N -二甲基氨基-、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基- N -二甲基氨基-、 $-NHC(O)(C_1-C_6)$ 烷基- N -二甲基氨基-或 $-NHC(O)CH=CHCH_2-N$ -二甲基氨基-时，Pro为



[0227] 在一个实施例中, Pro选自由   和  组成的组; 且E是-O-或NHCO₂。

[0228] 在一个实施例中, Pro为  其中R₁₄如上所定义且E为

[0229] O-(C₁-C₆) 烷基-N-二甲基氨基, 优选地-OCH₂CH₂NMe₂或-OCH₂CH₂CH₂NMe₂。

[0230] 在一个实施例中, X为Me。

[0231] 在一个实施例中, Y选自由-(C₃-C₇) 环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、甲氧基环己基、羟基环己基、氨基环己基、N-甲基氨基环己基、N,N-二甲基环己基、吡咯烷基、N-甲基吡咯烷基、哌啶基、N-甲基哌啶基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、羟基苯基和甲氧基苯基组成的组。

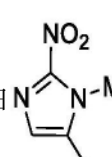
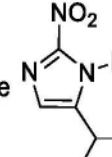
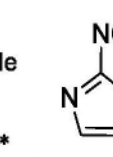
[0232] 在一个实施例中, Y选自由四氢吡喃基、氨基环己基、羟基环己基、甲氧基环己基和哌啶基组成的组。

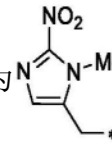
[0233] 在一个实施例中, Y为4-四氢吡喃基或4-哌啶基。

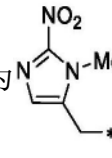
[0234] 在一个实施例中, Y选自由呋喃基、吡咯基和吡啶基组成的组。

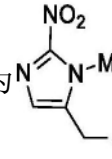
[0235] 在一个实施例中, Y选自由4-甲氧基环己基、4-羟基环己基或4-氨基环己基组成的组。

[0236] 在一个实施例中, Y为4-羟基苯基或4-甲氧基苯基。

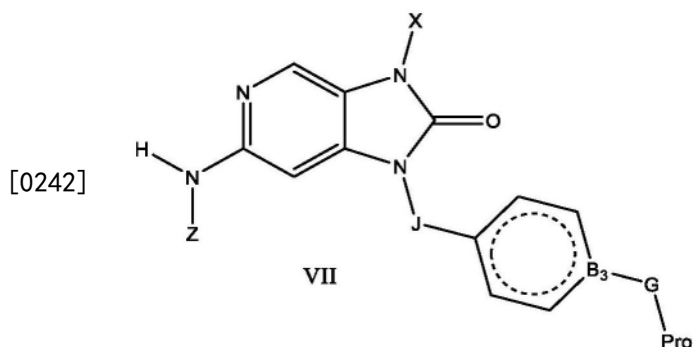
[0237] 在一个实施例中, Pro选自由   和  组成的组; 且E为O。

[0238] 在一个实施例中, X为Me, Y为四氢吡喃基, 且Pro为 。

[0239] 在一个实施例中, X为Me, Y为4-甲氧基环己基, 且Pro为 。

[0240] 在一个实施例中, X为Me, Y为4-甲氧基苯基, 且Pro为 。

[0241] 在第七方面,本发明提供了式VII化合物



[0243] 其中X和Z是如对于式I所定义的;

[0244] 其中J为CH₂或不存在,

[0245]  为饱和或不饱和环,

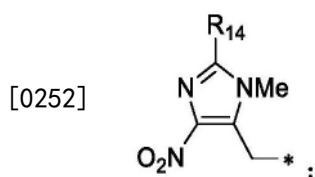
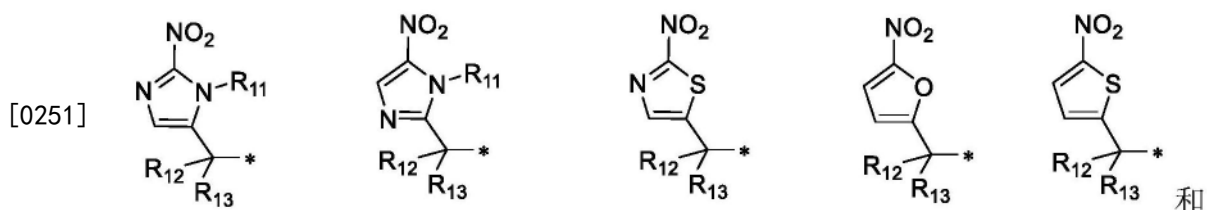
[0246] B₃为C或N,

[0247] G选自由以下组成的组

[0248] -O-、-NHCO₂-、-N(Me)CO₂-、-COO-、-NH(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)烷基-N-二甲基氨基-、-NH(C₁-C₆)烷基-N-二甲基氨基-、-NHCO(C₁-C₆)烷基-N-二甲基氨基,和-NHCOCH=CHCH₂-N-二甲基氨基;

[0249] 并且

[0250] Pro选自由以下组成的组:



[0253] 其中*表示与式VII的G的附接点;

[0254] 其中R₁₁为任选地被以下基团取代的-(C₁-C₆)烷基:-OH、-卤代、-OR¹、-OC(O)H、-OC(O)R¹、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR¹、-O(CO)NR¹R¹、-OP(O)(OH)₂、-OP(O)(OR¹)₂、-NH₂、-NHR¹、-NR¹R¹、-NHC(O)H、-NHC(O)R¹、-NRC(O)R¹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR¹、-NR¹C(O)NH₂、-NHC(O)NR¹R¹、-NR¹C(O)NHR¹、-NR¹C(O)NR¹R¹、-SH、-SR¹、-S(O)H、-S(O)R¹、-SO₂R¹、-SO₂NH₂、-SO₂NHR¹、-SO₂NR¹R¹、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-CO₂R¹、-CHO、-C(O)R¹、-C(O)NH₂、-C(O)NHR¹、-C(O)NR¹R¹、-CONHSO₂H、-CONHSO₂R¹、-CONR¹SO₂R¹、-Ph、-(C₃-C₇)环烷基氨基、咪唑基、哌嗪基、-(C₁-C₆)-烷基哌嗪基和吗啉基;

[0255] 其中每个R¹独立地选自任选地被以下基团取代的-(C₁-C₆)烷基:-卤代、-OH、-OR²、-NO₂、-NH₂、-NHR²、-NR²R²、-SH、-SR²、-SO₂R²、-SO₂NH₂、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-CO₂H、-

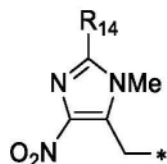
CO_2R^2 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^2$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^2$,其中每个 R^2 为 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基,并且

[0256] $-\text{Ph}$ 任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、-卤代、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{R}^2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}^2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^2$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^2$,其中每个 R^2 为 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基。

[0257] R_{12} 和 R_{13} 独立地选自由 $-\text{H}$ 、 $-\text{Me}$ 和 $-\text{Et}$ 组成的组;以及

[0258] R_{14} 选自包含 $-\text{H}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{Et}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 和乙炔基的组;

[0259] 条件是当 G 选自 $-\text{O}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{N}$ -二甲基氨基、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{N}$ -二甲基氨基、 $-\text{NHC}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{N}$ -二甲基氨基或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2-\text{N}$ -二甲基氨基时, Pro 为



[0260] 且条件是 B_3 仅在是饱和环时为 N ,且

[0261] G 仅在 B_3 为 N 时为 $-\text{COO}^-$;且 G 仅在 B_3 为 C 时为 $-\text{O}-$ 。

[0262] 在一个实施例中, Z 是被 (C_1-C_6) 烷基,优选地 Me 取代的 $-(\text{C}_5-\text{C}_{12})$ 杂芳基。

[0263] 在一个实施例中, Z 是被 (C_1-C_6) 烷基,优选地 Me 取代的 $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ 芳基。

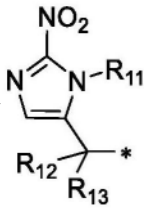
[0264] 在一个实施例中, Z 为任选地被 R^1 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^1$ 、-卤代、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^1$ 和 $-\text{Bn}$ 中的一个或多个取代的苯基,其中 R^1 为 (C_1-C_6) 烷基,优选地 Me 。

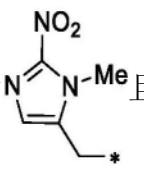
[0265] 在一个实施例中, Z 为在4位被 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{Cl}$ 和 $-\text{OH}$ 中的任一个取代的苯基。

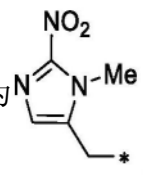
[0266] 在一个实施例中, Z 为在5位被 $-\text{SO}_2\text{R}^1$ 和 $-\text{NO}_2$ 之一取代的苯基,其中 R^1 为 (C_1-C_6) 烷基,优选地 Me 。

[0267] 在一个实施例中, Z 选自由4-甲氧基-2-甲基苯基、4-氯-2-甲基苯基、5-(甲磺酰基)-2-甲基苯基和4-羟基-2-甲基苯基组成的组。

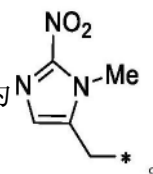
[0268] 在一个实施例中, Z 为4-甲氧基-2-甲基苯基。

[0269] 在一个实施例中, Pro 为, 其中 R_{12} 和 R_{13} 如上所定义且 G 为 $-\text{NHC}(\text{O})_2^-$ 。

[0270] 在一个实施例中, Pro 为且 G 为 $-\text{NHC}(\text{O})_2^-$ 。

[0271] 在一个实施例中, J 不存在,环是饱和的且 B_3 为 N 且 G 为 CO_2 且 Pro 为。

[0272] 在一个实施例中, J不存在, 环是饱和的, B_3 为CH且G为 $NHCO_2$ 且Pro为



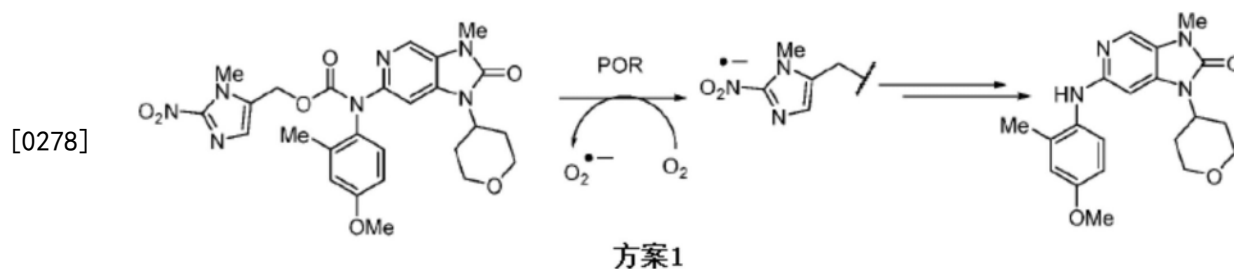
[0273] 式V至VII前药化合物包含本发明的DNA-PK抑制剂和还原性“触发剂”。还原性触发剂是在还原时发生断裂的芳族硝基杂环或硝基碳环。该硝基杂环或硝基碳环单元优选地通过氨基甲酸酯接头、醚接头或通过季铵接头与DNA-PK抑制剂效应物连接。

[0274] 本发明的前药化合物在体内被酶、放射诱导的自由基和/或化学还原剂还原。触发剂在还原条件下的断裂释放活性DNA-PK抑制剂, 而触发剂所连接的氧或氮原子仍然是释放的DNA-PK抑制剂的部分。

[0275] 本发明的前药化合物在肿瘤中选择性释放DNA-PK抑制剂; 更具体地, 在肿瘤内的低氧区域。大多数肿瘤的一个共同特征是具有含氧量低(低氧)的肿瘤组织区域。“低氧”和相关术语如“低氧的”是指组织中的氧浓度显著低于健康良好灌注组织中的正常生理氧浓度, 特别是氧张力低于大约1% (10,000ppm氧; 7.6mmHg)。术语“缺氧”和“缺氧条件”是指不存在或几乎不存在氧。

[0276] 在低氧或缺氧条件下, 如细胞色素P450氧化还原酶(POR)等内源性单电子酶将硝基还原为硝基自由基阴离子。

[0277] 关于式V化合物, 该方法示于方案1中。



[0279] 硝基自由基阴离子充当氧传感器, 因为其可再氧化回起始前药, 同时形成超氧化物。

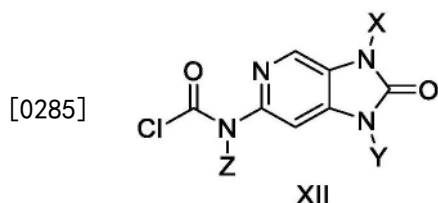
[0280] 单电子还原酶的这种还原有效地将DNA-PK抑制剂的释放靶向肿瘤内的低氧区域。在正常的氧化组织中, 氧的存在抑制还原。

[0281] 不希望受理论束缚, 认为限制DNA-PK抑制剂释放到低氧组织和随后抑制剂扩散到肿瘤的氧合区域是通过内源性酶的肿瘤选择性的主要基础。DNA-PK抑制剂向肿瘤释放的这种靶向还有益于拓宽这种抑制剂的治疗机会。

[0282] 总之, 申请人已经确定通过断裂的还原活化的触发剂和DNA-PK抑制剂的组合形成的本发明的前药具有许多令人惊讶的性质, 使得它们特别适合作为靶向抗癌剂。这些性质中最重要的是它们的目标功效。许多还原性触发剂通常是已知的。

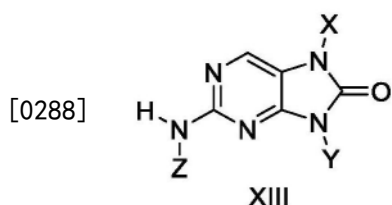
[0283] 然而, 不能保证每种触发剂与任何特定效应物的组合是有效的, 并且每个组合需要凭经验进行优化。本发明人已经证明, 上文定义的特定触发剂与特异性DNA-PK抑制剂组合使效应物失活, 是稳定的并且允许将前药递送至肿瘤。前药也在低氧条件下有效地断裂以释放细胞毒性效应物, 从而具有治疗性抗肿瘤作用。

[0284] 在第八方面, 本发明提供式XII化合物



[0286] 其中X、Y和Z是如对于式I所定义的。

[0287] 由式I、II、III和IV化合物示例的苯胺基咪唑并吡啶酮类化合物提供了制备这些化合物的低氧活化前药的机会,这是由式XIII描述的类似的2-苯胺基-7,9-二氢嘌呤-8-酮化合物所不能提供的。这些DNA-PK抑制剂的氨基甲酸酯前药(例如247、248、250、251、254至259)的制备是可行的,因为中间体氨基甲酰氯具有惊人的稳定性(例如249,方案33)。由这种稳定的中间体提供的优点包括分离和纯化,其能够改进合成条件和在随后的反应和安装硝基芳基触发剂之前从原料中容易地纯化。使用相应的式XIII的2-苯胺基-7,9-二氢嘌呤-8-酮核(如AZD7648)重复该方法的尝试是徒劳的,表明氨基甲酰氯中间体的稳定性较低。



[0289] 5.3通过本发明化合物的DNA-PK抑制

[0290] 5.3.1抑制DNA-PKcs和相关激酶。本发明的化合物被评估作为DNA-PK介导的肽底物磷酸化的抑制剂(表12)。还针对相关PI3-K和PIKK成员mTOR激酶对化合物进行了评估。这些化合物在nM至μM范围内抑制DNA-PK,并且证明与PI3K和mTOR相比对DNA-PK具有选择性。

[0291] 5.3.2 397种激酶和20种脂质激酶的比较抑制。在1μM的浓度下针对397种激酶和20种脂质激酶对本发明的特定实例的选择性进行评估。与其它激酶相比,化合物48(表13、图1)和121(表14、图2)显示出对DNA-PK的明确选择性。

[0292] 5.3.3. 与其它PIKK激酶相比对DNA-PKcs的选择性。与磷脂酰肌醇3-激酶相关激酶家族(ATM、ATR、mTOR)的其它成员和相关磷脂酰肌醇3-激酶同工型(PI3Kα、β、γ、δ)相比,本发明化合物对DNA-PK的选择性在表15和图13中证明。与其它已知的激酶抑制剂(AZD7648)相比,本发明的实例显示出对DNA-PK的选择性高于对PIKK激酶的选择性。

[0293] 5.3.4人头颈癌细胞的放射致敏作用。使用增殖终点在有氧条件下评估本发明化合物对人类肿瘤细胞放射致敏的能力。将UT-SCC-54C细胞与一定浓度范围的化合物一起培养一小时,然后用0或3Gy的放射处理并进一步孵育24小时。洗去药物,让细胞再生长5天,然后固定并用碘酰罗丹明B染色。本发明的化合物显示出UT-SCC-54C细胞的浓度依赖性放射致敏作用,在没有放射的情况下几乎没有细胞毒性(图3)。细胞毒性定义为在测定中50%抑制培养物再生长所需的药物浓度:IC50值。放射致敏作用定义为在测定中50%抑制培养物再生长所需的与3Gy放射组合的药物浓度:S50值(表16)。化合物的前药的实例(例如,234、236、238、240、246、247、248、250、251、257、258和259)没有显示出任何不同的生长抑制,表明了药物的有效失活。

[0294] 5.3.5. 细胞的DNA-PKcs依赖性放射致敏作用。在使用HAP1野生型细胞系和在PRKDC中具有CRISPR诱导的移码突变的DNA-PK无效HAP1系(HAP1/PRKDC^{-/-})的生长抑制测定

中,将本发明的实例评估为放射致敏剂。如图4和表18所示,化合物48、88、121、125、126、127、129、132和135诱导HAP1细胞的浓度依赖性放射致敏,与仅接受放射相比,在3Gy钴-60 γ 照射后培养物的再生长受到明显抑制,而对未接受放射的HAP1细胞几乎没有影响。相反,化合物48、88、121、125、126、127、129、132和135不对DNA-PK无效HAP1系放射致敏,表明HAP1细胞的放射致敏作用依赖于DNA-PK。此外,前药135、234、236和248在放射存在下在HAP1细胞或PRKDC^{-/-}细胞中没有表现出任何不同的生长抑制,表明药物失活。

[0295] 5.3.6抑制细胞中DNA-PKcs的Ser2056的自磷酸化。本发明化合物的细胞作用机制的进一步证据通过抑制DNA-PKcs上Ser2056的自磷酸化来证明。用10Gy照射UT-SCC-54C氧化细胞诱导了DNA-PKcs上的Ser 2056的自磷酸化,并且化合物48和88证明了在有氧条件下Ser2056自磷酸化的抑制(图5)。类似地,在缺氧条件下,化合物48和88表现出对放射诱导的Ser2056自磷酸化的抑制(图6)。前药234在有氧条件下对Ser2056自磷酸化几乎没有抑制作用,但是当在缺氧条件下进行实验时,前药234能够抑制Ser2056的磷酸化(图6)。

[0296] 在有氧条件下用10Gy照射UT-SCC-54C细胞诱导DNA-PKcs上Ser 2056的自磷酸化和ATM上Ser1981的磷酸化(图7)。化合物48、121、195和公开的DNA-PK抑制剂M3814和IC87361显示对DNA-PKcs上的Ser2056的抑制,但对ATM上的Ser1981没有抑制。相反,ATM抑制剂AZD1393抑制放射诱导的ATM上Ser1981的磷酸化,但不影响DNA-PKcs上Ser2056的自磷酸化。前药234在有氧条件下不抑制任一酶的磷酸化。

[0297] 5.3.7.前药的低氧选择性代谢释放DNA-PK抑制剂。UT-SCC-54C细胞通过在缺氧条件下而不是在有氧条件下选择性代谢前药248,证明了DNA-PK抑制剂121的低氧选择性释放(图13)。

[0298] 5.3.8人头颈癌细胞的放射致敏作用。当使用克隆源性存活终点进行评估时,本发明的化合物提供了人头颈鳞状细胞癌细胞的放射致敏作用。例如,化合物48、121、135和195显示出放射致敏作用的浓度依赖性增加(图8和表18)。

[0299] 化合物88在有氧条件下提供UT-SCC-54C细胞的放射致敏作用,而前药234则没有(图9和表18)。相反,在缺氧条件下,前药234被活化以提供放射致敏作用(SER=1.37,图10)。类似地,化合物121在有氧条件下提供UT-SCC-54C细胞的放射致敏作用,而前药248则没有。在缺氧条件下,前药248被活化以提供放射致敏作用(SER=1.82,图10)。类似地,化合物236(化合物135的前药)在缺氧条件下选择性地提供UT-SCC-54C细胞的致敏作用(SER 1.51,图10)。类似地,化合物236、238、250和251(分别为化合物88、135、121和122的前药)在缺氧条件下选择性地提供UT-SCC-54C细胞的致敏作用(图9和图10)。

[0300] 5.3.9.UT-SCC-54C HNSCC肿瘤的放射致敏作用。当向携带UT-SCC-54C肿瘤异种移植物的鼠施用,与DMSO对照相比,化合物121和248单独不产生克隆原/克肿瘤组织的减少(图11)。单独放射(13Gy)产生约1.5克隆原/克的对数减少。与单独放射相比,化合物121与放射(13Gy)的联合施用产生克隆原/克肿瘤的显著($p=0.005$)额外减少。与单独放射相比,前药248与放射组合产生较小但显著($p=0.018$)的作用。这些研究证明了DNA-PK抑制剂及其前药与放射疗法组合在人头颈癌的肿瘤异种移植模型中的功效。

[0301] 5.3.10.UT-SCC-54C HNSCC肿瘤生长的抑制。当向携带UT-SCC-54C肿瘤异种移植物的鼠施用,与单独的媒介物相比,化合物121几乎不产生肿瘤生长抑制(图12A)。单一剂量的放射(10Gy)提供适度的肿瘤生长延迟,而化合物121与放射联合施用提供了相当大

的额外肿瘤生长抑制(图12B)。这些研究进一步证明了DNA-PK抑制剂与放射疗法组合在人头颈癌的肿瘤异种移植模型中的功效。

[0302] 如上所述,式I、II、III、IV、V、VI和VII化合物显示出对DNA-PK的选择性。在一个方面,本发明提供了式I、II、III、IV、V、VI和VII化合物,其具有如通过实例171中所述的方案测定的小于500nM的针对DNA-PK的 IC_{50} 值。

[0303] 在一个方面,本发明提供了式I、II、III、IV、V、VI和VII中任一者的化合物,其具有以下中的一者或多者:

[0304] (a)通过在DNA和ATP存在下定量人DNA-PK对肽底物的磷酸化而测定的针对DNA-PK的 IC_{50} 值小于500nM,

[0305] (b)针对一种或多种PI3K同工型的大于100倍的选择性比率,以及

[0306] (c)针对选自由mTOR、ATM和ATR组成的组的一种或多种PIKK激酶的大于100倍的选择性比率。

[0307] 在一个实施例中,化合物对DNA-PK的 IC_{50} 值小于400、300、200或100nM。在一个实施例中,化合物对一种或多种PI3K同工型具有大于200、300或400倍的选择性比率。在一个实施例中,化合物对选自由mTOR、ATM和ATR组成的组的一种或多种PIKK激酶具有大于200、300或400倍的选择性比率。

[0308] 在一个方面,本发明提供了式I、II、III或IV中任一者的化合物,其具有以下中的一者或多者:

[0309] (a)通过实例175中所述的方案测定的针对UT-SCC-54C HNSCC细胞的与3Gy放射组合的小于1 μ M的 S_{50} 值,

[0310] (b)当在细胞增殖测定中测量增加浓度的化合物限制肿瘤细胞生长的能力时,针对UT-SCC-54C HNSCC细胞的与3Gy放射组合的小于1 μ M的 S_{50} 值,

[0311] (c)通过实例178中所述的方案测定的在1 μ M下与针对UT-SCC-54C HNSCC细胞的放射组合的大于1.5的 SER_{10} 值,以及

[0312] (d)当通过抑制克隆源性存活来测量化合物使肿瘤细胞对增加的放射剂量敏感的能力时,在1 μ M下针对UT-SCC-54C HNSCC细胞的与放射组合的大于1.5的 SER_{10} 值。

[0313] 在一个方面,本发明提供了式V、VI和VII中任一者的化合物,其在缺氧条件下具有如通过实例178中所述的方案测定的大于1.5的 SER_{10} 值。

[0314] 在一个方面,本发明提供了选自由以下组成的组的化合物:化合物7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、35、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、94、95、96、97、98、99、104、105、110、115、116、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、141、146、147、152、153、157、162、163、167、172、173、178、179、184、185、190、195、196、197、198、199、200、205、206、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、230、234、236、238、240、242、246、247、248、250、251、252、253、254、255、256、258和260。

[0315] 在本发明的一个实施例中,本发明提供了选自由化合物121、125、127、135、172、225、230、238、248和260组成的组的化合物。

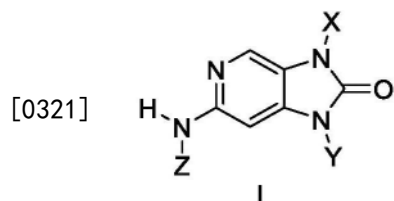
[0316] 本发明的化合物可以使用本文所述的方法和步骤或与其类似的方法和步骤来制备。获得本文所述的化合物的方法对于本领域普通技术人员将是显而易见的,合适的步骤描述于例如以下引用的反应方案和参考文献中。应当理解,除非另有说明,否则在指示典型或优选工艺条件(例如,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,也可以使用其它工艺条件。最佳反应条件可随所用的特定反应物而变化。

[0317] 常规的保护基团可能是必要的,以防止某些官能团经历不期望的反应。保护和脱保护的需要以及适当保护基团的选择可以由本领域技术人员容易地确定。用于各种官能团的合适的保护基团以及用于保护和脱保护特定官能团的合适条件是本领域熟知的(参见例如T.W.Greene和G.M.Wuts,《有机合成中的保护基团(Protecting Groups in Organic Synthesis)》,第三版,威利出版社(Wiley),纽约,1999)。

[0318] 可用于这些方法和反应的原料是可商购的,或者可以通过已知的步骤或其改进来制备,例如在标准参考文本中描述的那些,如《费塞尔和费塞尔的有机合成试剂(Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis)》,第1至15卷(约翰·威利父子出版公司(John Wiley and Sons),1991),《有机反应(Organic Reactions)》,第1至40卷(约翰·威利父子出版公司,1991),《马奇的高级有机化学(March's Advanced Organic Chemistry)》,(约翰·威利父子出版公司,第4版)和《拉洛克的综合有机转变(Larock's Comprehensive Organic Transformations)》(VCH出版公司,1989)。

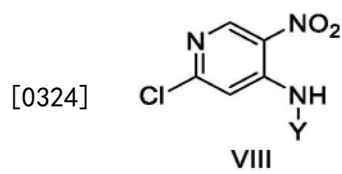
[0319] 在适当的情况下,可以使用常规技术(如沉淀、过滤、结晶、蒸发、蒸馏和色谱法)分离和纯化各种原料、中间体和化合物。化合物的表征可以使用常规方法进行,例如通过熔点、质谱、核磁共振和各种其它光谱分析。

[0320] 例如,式I化合物或其药理学上可接受的盐,



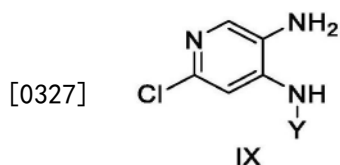
[0322] 可以根据以下通用方案制备:

[0323] 首先,使2,4-二氯-5-硝基吡啶与胺反应以制备式VIII化合物

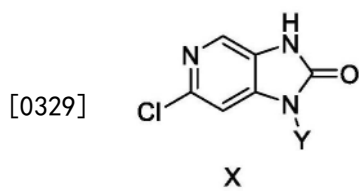


[0325] 胺可以是任选地取代的烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基胺。根据标准保护策略,可以保护胺中存在的其它官能团。

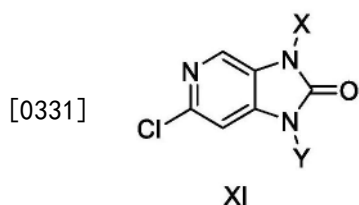
[0326] 接着,使用还原剂(如氯化锡二水合物或锌粉和氯化铵)还原式VIII化合物以形成式IX化合物,其中Y如上所定义



[0328] 然后使式IX化合物与羰基二咪唑或类似试剂反应,形成式X化合物,其中Y如上所定义

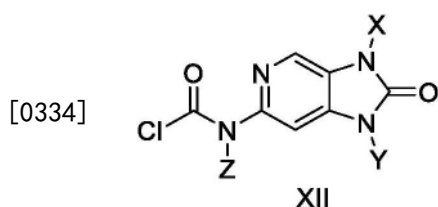


[0330] 式X化合物与任选地取代的烷基、环烷基、烯基芳基或苄基卤在碱性条件下反应,形成式XI化合物,其中X和Y如上定义。



[0332] 接着,使用酸催化或钨介导的催化使式XI化合物与任选地取代的芳基胺或杂芳基胺反应以形成式I化合物。

[0333] 式V化合物可以通过式I化合物与甲氨酰化试剂(如光气、双光气和三光气)反应来制备,得到稳定的式XII氨基甲酰氯。其可以被纯化和分离并与各种硝基芳基醇反应以形成式V氨基甲酸酯。

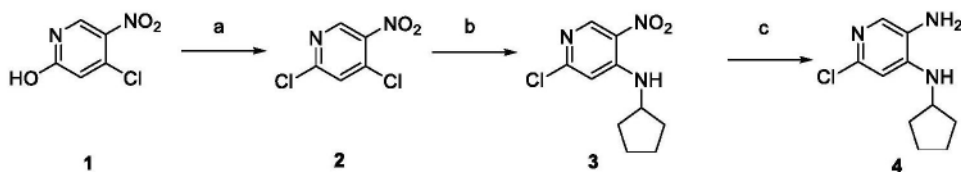


[0335] 式VI化合物可以由式I至IV化合物通过酚基与硝基杂芳基烷基卤化物在碱性条件下的反应来制备。式VI化合物的其它实例可以通过式I至VI化合物上合适的叔胺侧链与硝基杂芳基烷基卤化物的季铵化来制备。

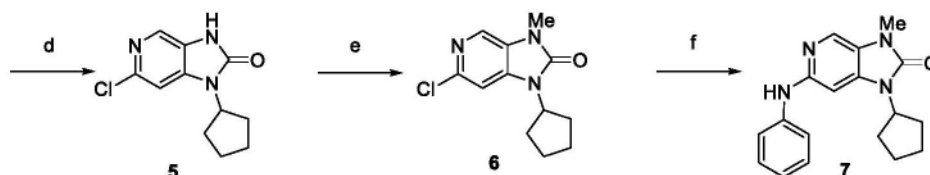
[0336] 应当理解,本发明化合物中的某些不同的环取代基可以通过标准芳族取代取代反应引入,或者在上述方法之前或之后立即通过常规官能团改性生成。例如,式I化合物可以通过标准芳族取代反应或通过常规官能团改性转化为其它式I化合物。这种反应和改性包括例如通过芳族取代反应引入取代基、取代基的还原、取代基的烷基化和取代基的氧化。用于此类步骤的试剂和反应条件在化学领域中是熟知的。芳族取代反应的具体实例包括使用浓硝酸引入硝基,使用例如酰基卤和路易斯酸(如三氯化铝)在傅瑞德尔-克拉夫茨条件下引入酰基;在傅瑞德尔-克拉夫茨条件下使用烷基卤化物和路易斯酸(如三氯化铝)引入烷基;以及卤素基团的引入。改性的具体实例包括通过例如用镍催化剂催化氢化或在盐酸存在下在加热下用铁处理将硝基还原成氨基;烷硫基氧化成烷基亚磺酰基或烷基磺酰基。

[0337] 参考以下方案1,用三氯氧磷和四甲基氯化铵处理4-氯-5-硝基吡啶-2-醇(1)得到二氯化物2(方案1)。用环戊胺置换氯化物2得到硝基胺3,用氯化锡二水合物还原3得到二胺4。使4与羰基二咪唑反应,得到吡啶并咪唑酮5,使用氢化钠和甲基碘将其烷基化,得到氯化物6。使用布赫瓦尔德条件用苯胺置换6的氯化物,得到化合物7。

[0338] 方案1



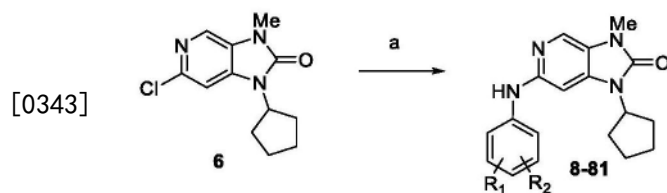
[0339]



[0340] 试剂:a) POCl_3 , $\text{Me}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$; b) 环戊胺, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DCM; c) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOAc ; d) CDI, MeCN; e) NaH, MeI, DMF; f) 苯胺, $\text{Pd}(\text{dba})_3$, XPhos, Cs_2CO_3 , 二噁烷。

[0341] 类似地,使用布赫瓦尔德条件使氯化物6与各种苯胺和杂芳基胺反应,得到化合物8至81(方案2)。

[0342] 方案2



[0344] 试剂:a) 取代的苯胺, $\text{Pd}(\text{dba})_3$, XPhos, Cs_2CO_3 , 二噁烷。

[0345] 表1: 化合物8至81

[0346]

SN	编号	试剂	R1	R2
39229	8	对甲苯胺	4-Me	H
39231	9	间甲苯胺	3-Me	H
39232	10	邻甲苯胺	2-Me	H
39236	11	对茴香胺	4-OMe	H
39239	12	间茴香胺	3-OMe	H
39240	13	邻茴香胺	2-OMe	H
39241	14	4-氯苯胺	4-Cl	H
39242	15	3-氯苯胺	3-Cl	H
39245	16	2-氯苯胺	2-Cl	H

[0347]

39246	17	4-硝基苯胺	4-NO ₂	H
39247	18	3-硝基苯胺	3-NO ₂	H
39263	19	2-硝基苯胺	2-NO ₂	H
39273	20	<i>N</i> -(4-氨基苯基)乙酰胺	4-NHAc	H
39280	21	<i>N</i> -(3-氨基苯基)乙酰胺	3-NHAc	H
39301	22	<i>N</i> -(2-氨基苯基)乙酰胺	2-NHAc	H
39275	23	4-氨基苄腈	4-CN	H
39291	24	3-氨基苄腈	3-CN	H
39297	25	2-氨基苄腈	2-CN	H
39278	26	4-(三氟甲基)苯胺	4-CF ₃	H
39290	27	3-(三氟甲基)苯胺	3-CF ₃	H
39283	28	2-(三氟甲基)苯胺	2-CF ₃	H
39274	29	1-(4-氨基苯基)乙-1-酮	4-Ac	H
39279	30	1-(3-氨基苯基)乙-1-酮	3-Ac	H
39304	31	4-(甲磺酰基)苯胺	4-SO ₂ Me	H
39308	32	3-(甲磺酰基)苯胺	3-SO ₂ Me	H
39330	33	2-(甲磺酰基)苯胺	2-SO ₂ Me	H
39302	34	4-(苄氧基)苯胺	4-OBn	H
39303	35	3-(苄氧基)苯胺	3-OBn	H
39328	36	2-(苄氧基)苯胺	2-OBn	H
39309	37	2-(4-氨基苯基)-2-甲基丙腈	4-(2-甲基丙腈)	H
39385	38	2,4-二甲基苯胺	2-Me	4-Me
39390	39	2,3-二甲基苯胺	2-Me	3-Me
39393	40	3,4-二甲基苯胺	3-Me	4-Me
39378	41	3-氯-2-甲基苯胺	2-Me	3-Cl
39376	42	4-氯-2-甲基苯胺	2-Me	4-Cl
39379	43	5-氯-2-甲基苯胺	2-Me	5-Cl
39396	44	2-甲基-5-(甲磺酰基)苯胺	2-Me	5-SO ₂ Me
39397	45	2-甲基-4-(甲磺酰基)苯胺	2-Me	4-SO ₂ Me

[0348]

39398	46	4-氨基-3-甲基苄腈	2-Me	4-CN
39401	47	4-氨基-2-甲基苄腈	3-Me	4-CN
39369	48	4-甲氧基-2-甲基苯胺	2-Me	4-OMe
39382	49	5-甲氧基-2-甲基苯胺	2-Me	5-OMe
39474	50	4-甲氧基-N,2-二甲基苯胺	2-Me, NMe	4-OMe
39370	51	4-苄氧基-2-甲基苯胺	2-Me	4-OBn
39642	52	4-氟-2-甲基苯胺	2-Me	4-F
39748	53	2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺	2-Me	4OCF ₃
39761	54	4-(二氟甲氧基)-2-甲基苯胺	2-Me	4OCHF ₂
39764	55	4-乙氧基-2-甲基苯胺	2-Me	4-OEt
39673	56	4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-甲基苯基)氨基	2-Me	4-OCH ₂ CH ₂ -NMe ₂
39663	57	2-甲基-4-吗啉苯胺	2-Me	4-吗啉
39637	58	2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺	2-Me	4-(4'-甲基哌嗪)
39758	59	4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯胺	2-CF ₃	4-OMe
39762	60	2-氨基-5-甲氧基苄腈	2-CN	4-OMe
39759	61	2-氯-4-甲氧基苯胺	2-Cl	4-OMe
39717	62	2,4-二甲氧基苯胺	2-OMe	4-OMe
39313	63	喹啉-6-胺	3-CH=CHCH=N-4	
39316	64	喹啉-3-胺	3-氮杂, 4-CH=CHCH=CH-5	
39322	65	喹啉-5-胺	2-CH=CHCH=N-3	
39323	66	异喹啉-5-胺	2-CH=CHN=CH-3	
39325	67	2-甲基喹啉-4-胺	4-氮杂, 2-CH=CHCH=CH-3, 5-Me	
39326	68	喹喔啉-6-胺	2-N=CHCH=N-3	
39402	69	苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-胺	3-OCH ₂ O-4	
39441	70	苯并[d]噻唑-6-胺	3-SCH=N-4	
39333	71	吡啶-4-胺	4-氮杂	
39334	72	吡啶-3-胺	3-氮杂	
39341	73	吡啶-2-胺	2-氮杂	
39344	74	3-甲基吡啶-4-胺	4-氮杂, 2-Me	
39361	75	2-甲基吡啶-4-胺	4-氮杂, 3-Me	

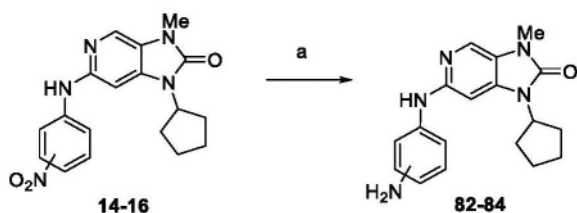
[0349]

39346	76	2-甲基吡啶-3-胺	3-氮杂, 2-Me
39362	77	5-甲基吡啶-3-胺	3-氮杂, 5-Me
39342	78	4-甲基吡啶-3-胺	3-氮杂, 6-Me
39360	79	3-甲基吡啶-2-胺	2-氮杂, 6-Me
39405	80	6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺	3-氮杂, 2-Me, 4-OMe
39395	81	6-甲氧基嘧啶-4-胺	2-氮杂, 4-氮杂, 5-OMe

[0350] 在氢气下用Pd/C还原硝基取代的化合物14至16分别得到相应的苯胺82至84(方案3)。

[0351] 方案3

[0352]



[0353] 试剂:a) H₂, Pd/C, EtOH。

[0354] 表2: 化合物82至84

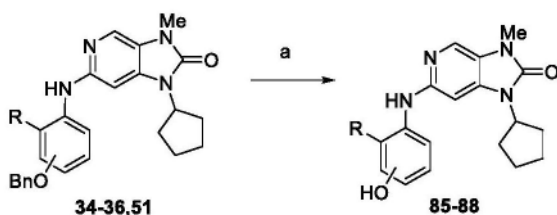
[0355]

SN	编号	R
39258	82	4-NH ₂
39259	83	3-NH ₂
39272	84	2-NH ₂

[0356] 在氢气下用Pd/C还原苄基醚34至36, 分别得到相应的苯酚85至87(方案4)。类似地, 苄基醚51的还原得到苯酚88。

[0357] 方案4

[0358]



[0359] 试剂:a) H₂, Pd/C, EtOH

[0360] 表3: 化合物85至88

[0361]

SN	编号	R
39305	85	4-OH, R = H
39306	86	3-OH, R = H
39329	87	2-OH, R = H

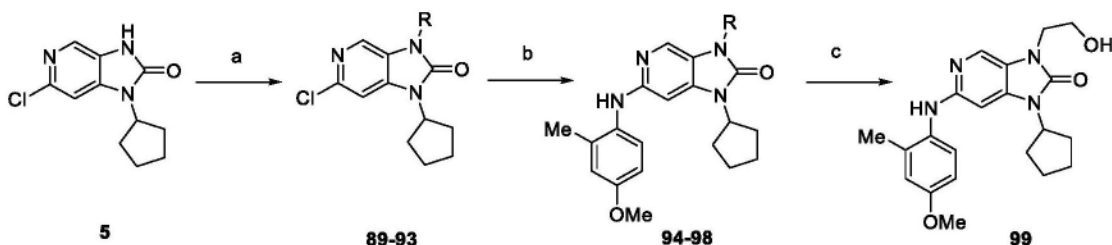
[0362]

39375	88	4-OH, R = Me
--------------	-----------	---------------------

[0363] 用NaH和各种烷基卤化物对咪唑酮5进行烷基化,得到氯化物89至93(方案5)。在布赫瓦尔德条件下置换氯化物89至93得到相应的咪唑并吡啶酮94至98。苄基醚98的还原得到醇99。

[0364] 方案5

[0365]



[0366] 试剂:a) NaH, 烷基卤化物, DMF; b) 4-甲氧基-2-甲基苯胺, Pd(dba)₃, XPhos, Cs₂CO₃, 二噁烷; c) H₂, Pd/C, EtOH。

[0367] 表4: 化合物94至99

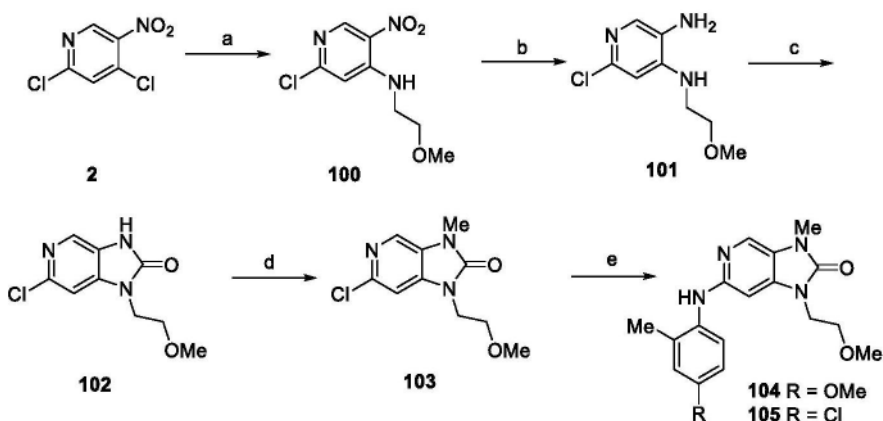
[0368]

SN	编号	试剂	R
39777	94	苄基溴	Bn
39778	95	环戊基碘化物	环戊基
39790	96	异丙基溴	异丙基
39789	97	MeOCH ₂ CH ₂ Br	CH ₂ CH ₂ OMe
39793	98	BnOCH ₂ CH ₂ Br	CH ₂ CH ₂ OBn
39794	99	Pd/C	CH ₂ CH ₂ OH

[0369] 用2-甲氧基乙胺置换氯化物2得到硝基胺100,用氯化锡二水合物还原100得到二胺101(方案6)。使101与羰基二咪唑反应,得到吡啶并咪唑酮102,使用氢化钠和甲基碘将其烷基化,得到氯化物103。使用布赫瓦尔德条件,用4-甲氧基-2-甲基苯胺或4-氯-2-甲基苯胺置换103的氯化物,分别得到化合物104(SN39478)和105(SN39551)。

[0370] 方案6

[0371]

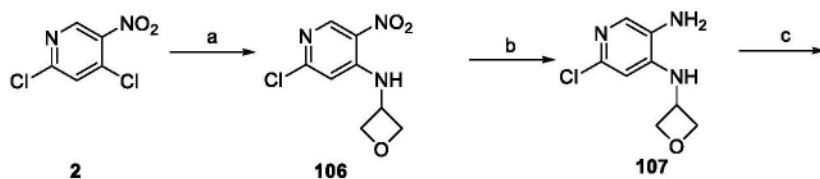


[0372] 试剂:a) 2-甲氧基乙胺, iPr₂NEt, DCM; b) SnCl₂ · 2H₂O, EtOAc; c) CDI, MeCN; d) NaH, MeI, DMF; e) 取代的苯胺, Pd(dba)₃, XPhos, Cs₂CO₃, 二噁烷。

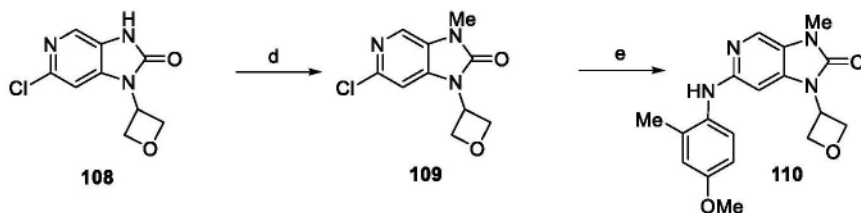
[0373] 用氧杂环丁烷-3-胺置换氯化物2得到硝基胺106,用氯化锡二水合物还原106得到

二胺107(方案7)。使107与羰基二咪唑反应,得到吡啶并咪唑酮108,使用氢化钠和甲基碘将其烷基化,得到氯化物109。使用布赫瓦尔德条件,用4-甲氧基-2-甲基苯胺置换109的氯化物,得到化合物110。

[0374] 方案7



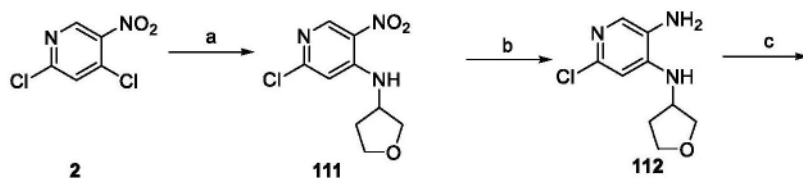
[0375]



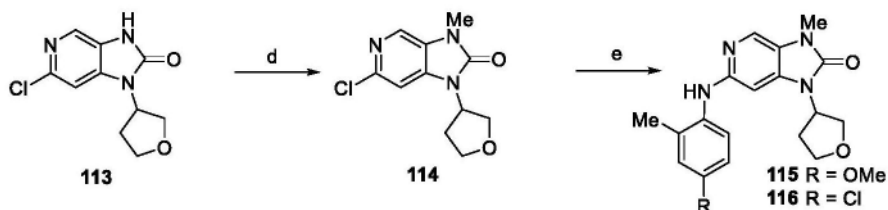
[0376] 试剂:a) 氧杂环丁烷-3-胺, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DCM; b) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOAc ; c) CDI, MeCN; d) NaH, MeI, DMF; e) 4-甲氧基-2-甲基苯胺, $\text{Pd}(\text{dba})_3$, XPhos, Cs_2CO_3 , 二噁烷。

[0377] 用四氢呋喃-3-胺置换氯化物2得到硝基胺111,用氯化锡二水合物还原111得到二胺112(方案8)。使112与羰基二咪唑反应,得到吡啶并咪唑酮113,使用氢化钠和甲基碘将其烷基化,得到氯化物114。使用布赫瓦尔德条件,用4-甲氧基-2-甲基苯胺或4-氯-2-甲基苯胺置换114的氯化物,分别得到化合物115(SN39878)和116(SN39881)。

[0378] 方案8



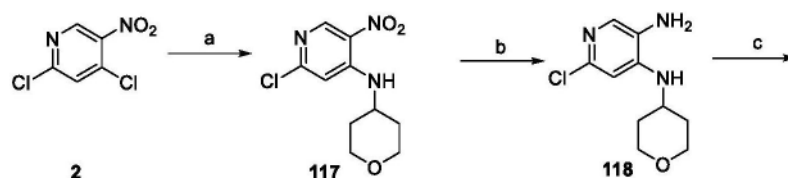
[0379]



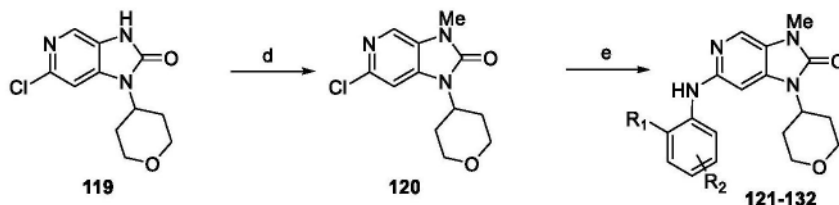
[0380] 试剂:a) 四氢呋喃-3-胺, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DCM; b) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOAc ; c) CDI, MeCN; d) NaH, MeI, DMF; e) 取代的苯胺, $\text{Pd}(\text{dba})_3$, XPhos, Cs_2CO_3 , 二噁烷。

[0381] 用四氢-2H-吡喃-4-胺置换氯化物2得到硝基胺117,用氯化锡二水合物还原117得到二胺118(方案9)。使118与羰基二咪唑反应,得到吡啶并咪唑酮119,使用氢化钠和甲基碘将其烷基化,得到氯化物120。使用布赫瓦尔德条件用各种胺置换120的氯化物,得到化合物121至132。

[0382] 方案9



[0383]



[0384] 试剂:a) 四氢-2H-吡喃-4-胺, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DCM; b) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOAc; c) CDI, MeCN; d) NaH, MeI, DMF; e) 取代的苯胺, $\text{Pd}(\text{dba})_3$, XPhos, Cs_2CO_3 , 二噁烷或苯胺, BrettPhos G3预催化剂, Cs_2CO_3 , MeCN。

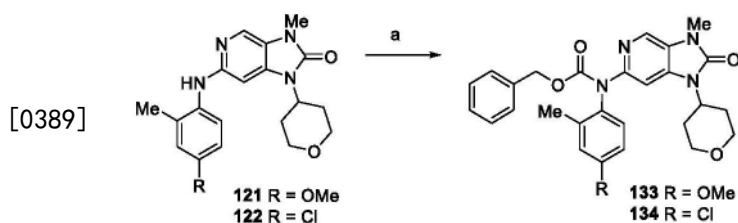
[0385] 表5: 化合物121至132

[0386]

SN	编号	试剂	R1	R2
39536	121	4-甲氧基-2-甲基苯胺	Me	4-OMe
39537	122	4-氯-2-甲基苯胺	Me	4-Cl
39538	123	2-甲基-5-(甲磺酰基)苯胺	Me	5-SO ₂ Me
39871	124	4-苄氧基-2-甲基苯胺	Me	4-OBn
40019	125	7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-胺	Me	5-氮杂, 2-Me, 4=NCH=N-5
40037	126	6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺	Me	5-氮杂, 4-OMe
40046	127	2,5-二甲基苯并[d]噻唑-6-胺	Me	4-N=C(Me)S-5
40050	128	2-甲基苯并[d]噻唑-6-胺	H	4-N=C(Me)O-5
40070	129	6-氨基-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯	Me	5-氮杂, 4=NCH=C(CO ₂ Et)-5
40092	130	6-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-胺	Me	4-OCH ₂ O-5
40151	131	2,6-二甲基苯并[d]噻唑-5-胺	Me	4-OC(Me)=N-5
40152	132	2,5-二甲基苯并[d]噻唑-6-胺	Me	4=NC(Me)O-5

[0387] 咪唑并吡啶酮121和122与氯甲酸苄酯和 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ 反应得到相应的氨基甲酸酯133 (SN39689) 和134 (SN39690) (方案10)。

[0388] 方案10

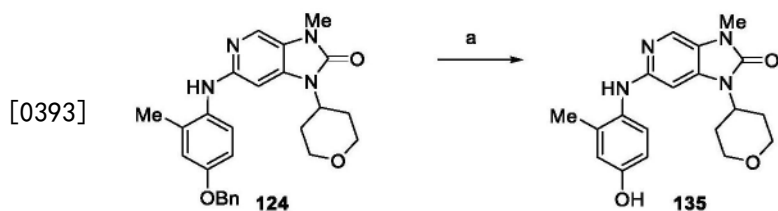


[0389]

[0390] 试剂:a) BnOCOCl , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF。

[0391] 在氢气下用Pd/C还原苄基醚124得到相应的苯酚135 (SN39872) (方案11)。

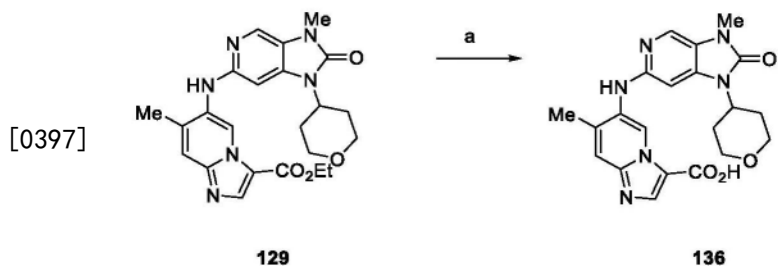
[0392] 方案11



[0394] 试剂:a) H_2 , Pd/C, EtOH。

[0395] 在碱性条件下水解酯129得到酸136(SN40071) (方案12)。

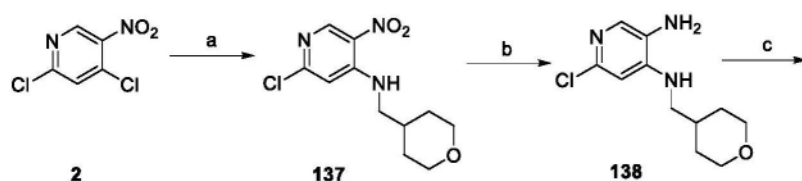
[0396] 方案12



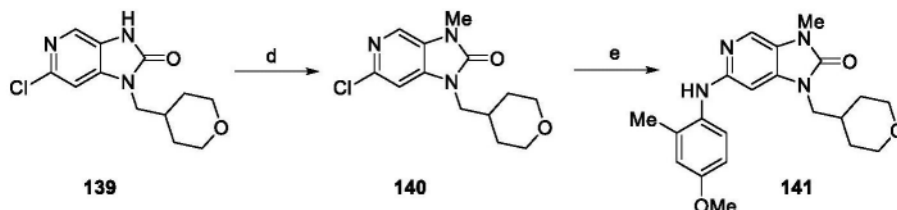
[0398] 试剂:a) KOH, MeOH, 水。

[0399] 用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺置换氯化物2得到硝基胺137,用锌粉和氯化铵还原137得到二胺138(方案13)。使138与羰基二咪唑反应,得到吡啶并咪唑酮139,使用氢化钠和甲基碘将其烷基化,得到氯化物140。使用布赫瓦尔德条件,用4-甲氧基-2-甲基苯胺置换140的氯化物,得到化合物141(SN39667)。

[0400] 方案13



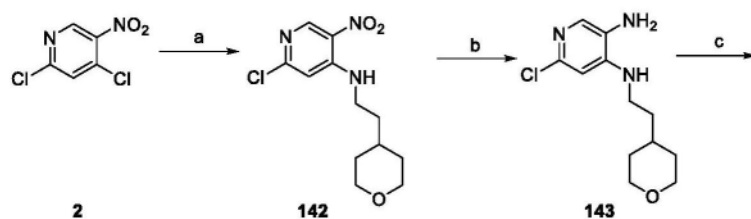
[0401]



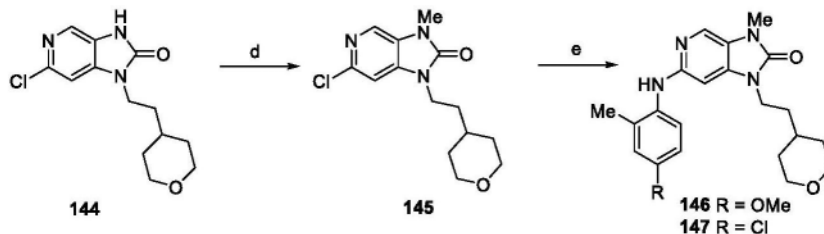
[0402] 试剂:a) (四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺, iPr_2NEt , DCM; b) Zn, NH_4Cl , MeOH, THF; c) CDI, MeCN; d) NaH, MeI, DMF; e) 4-甲氧基-2-甲基苯胺, $Pd(dba)_3$, XPhos, CS_2CO_3 , 二噁烷。

[0403] 用2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙-1-胺置换氯化物2得到硝基胺142,用锌粉和氯化铵还原142得到二胺143(方案14)。使143与羰基二咪唑反应,得到吡啶并咪唑酮144,使用氢化钠和甲基碘将其烷基化,得到氯化物145。使用布赫瓦尔德条件,用4-甲氧基-2-甲基苯胺或4-氯-2-甲基苯胺置换145的氯化物,分别得到化合物146(SN39550)和147(SN39552)。

[0404] 方案14



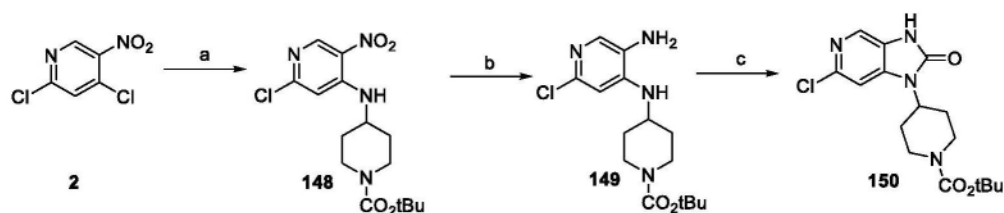
[0405]



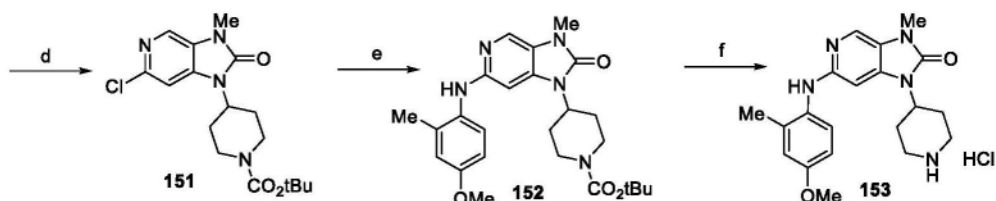
[0406] 试剂:a) (四氢-2H-吡喃-4-基) 甲胺, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DCM; b) Zn , NH_4Cl , MeOH, THF; c) CDI, MeCN; d) NaH, MeI, DMF; e) 取代的苯胺, $\text{Pd}(\text{dba})_3$, XPhos, Cs_2CO_3 , 二噁烷。

[0407] 用4-氨基吡啶-1-羧酸叔丁酯置换氯化物2得到硝基胺148,用锌粉和氯化铵还原148得到二胺149(方案15)。使149与羰基二咪唑反应,得到吡啶并咪唑酮150,使用氢化钠和甲基碘将其烷基化,得到氯化物151。使用布赫瓦尔德条件,用4-甲氧基-2-甲基苯胺置换151的氯化物,得到氨基甲酸酯152(SN39598)。氨基甲酸酯152在酸性条件下水解,得到盐酸盐形式的化合物153(SN39600)。

[0408] 方案15



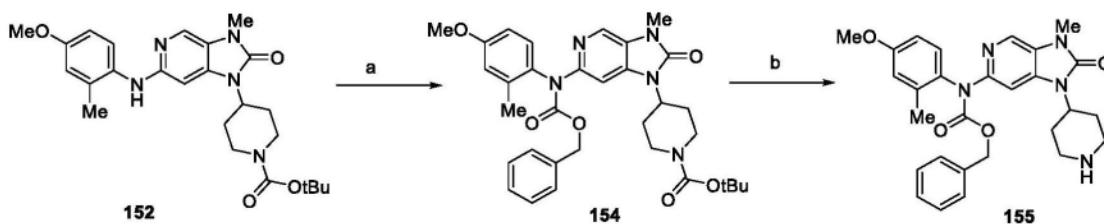
[0409]



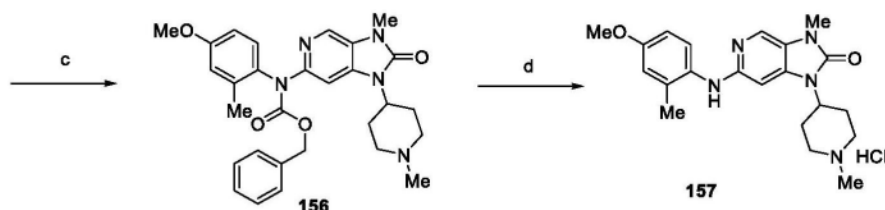
[0410] 试剂:a) 4-氨基吡啶-1-羧酸叔丁酯, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DCM; b) Zn , NH_4Cl , MeOH, THF; c) CDI, MeCN; d) NaH, MeI, DMF; e) 4-甲氧基-2-甲基苯胺, $\text{Pd}(\text{dba})_3$, XPhos, Cs_2CO_3 , 二噁烷; f) 4M HCl, 二噁烷。

[0411] 咪唑并吡啶酮152与氯甲酸苯甲酰基酯的反应得到氨基甲酸酯154(方案16)。154的酸水解得到胺155。用甲醛和三乙酰氧基硼氢化钠对155进行还原胺化,得到胺156,在还原条件下将其转化为化合物157(SN39686)。

[0412] 方案16



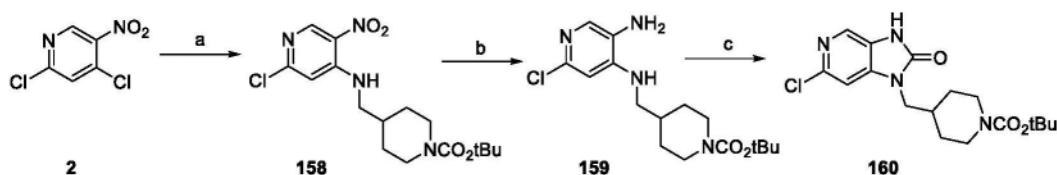
[0413]



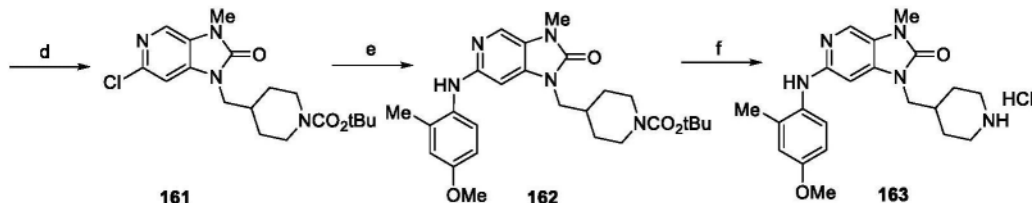
[0414] 试剂a) BnOCOCl , iPr_2NEt , THF; b) 4M HCl , 二噁烷; c) HCHO 水溶液, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, DCM; d) H_2 , Pd/C , EtOH。

[0415] 用4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯置换氯化物2得到硝基胺158,用锌粉和氯化铵还原158得到二胺159(方案17)。使159与羰基二咪唑反应,得到吡啶并咪唑酮160,使用氢氧化钠和甲基碘将其烷基化,得到氯化物161。使用布赫瓦尔德条件,用4-甲氧基-2-甲基苯胺置换161的氯化物,得到氨基甲酸酯162(SN39627)。氨基甲酸酯162水解得到盐酸盐形式的胺163(SN39628)。

[0416] 方案17



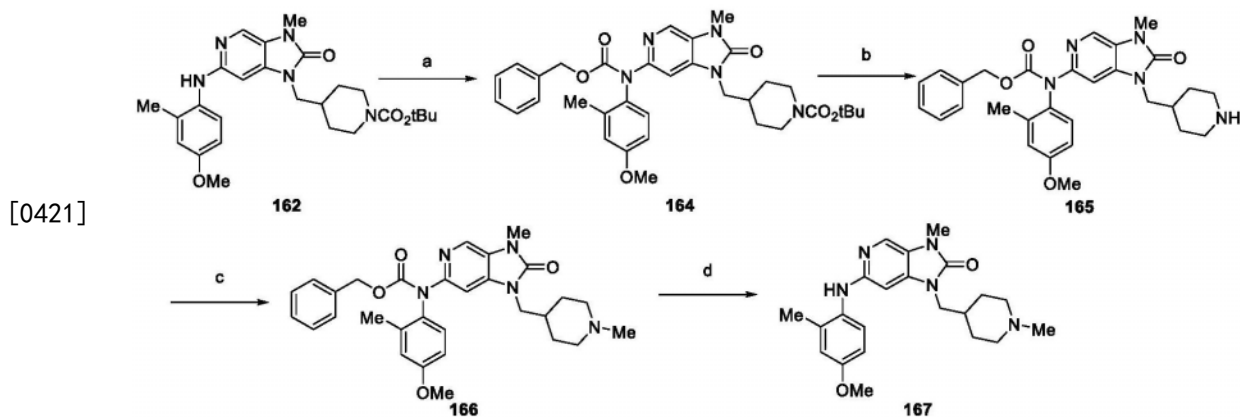
[0417]



[0418] 试剂:a) 4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯, iPr_2NEt , DCM; b) Zn , NH_4Cl , MeOH, THF; c) CDI, MeCN; d) NaH , MeI, DMF; e) 4-甲氧基-2-甲基苯胺, $\text{Pd}(\text{dba})_3$, XPhos, Cs_2CO_3 , 二噁烷; f) 4M HCl , 二噁烷。

[0419] 咪唑并吡啶酮162与氯甲酸苯甲酰基酯的反应得到氨基甲酸酯164(方案18)。164的酸水解得到胺165。用甲醛和三乙酰氧基硼氢化钠对165进行还原胺化,得到胺166,在还原条件下将其转化为化合物167(SN39687)。

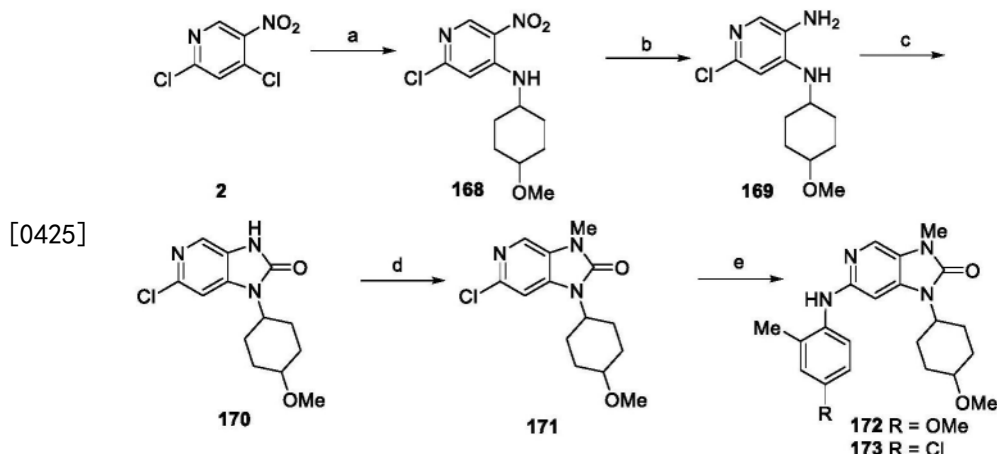
[0420] 方案18



[0422] 试剂a) BnOCOCl , iPr_2NEt , THF; b) 4M HCl , 二噁烷; c) HCHO 水溶液, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, DCM; d) H_2 , Pd/C , EtOH 。

[0423] 用4-甲氧基环己-1-胺置换氯化物2得到硝基胺168, 用氯化锡二水合物还原168得到二胺169(方案19)。使169与羰基二咪唑反应, 得到吡啶并咪唑酮170, 使用氢化钠和甲基碘将其烷基化, 得到氯化物171。使用布赫瓦尔德条件, 用4-甲氧基-2-甲基苯胺或4-氯-2-甲基苯胺置换171的氯化物, 分别得到化合物172(SN39540)和173(SN39539)。

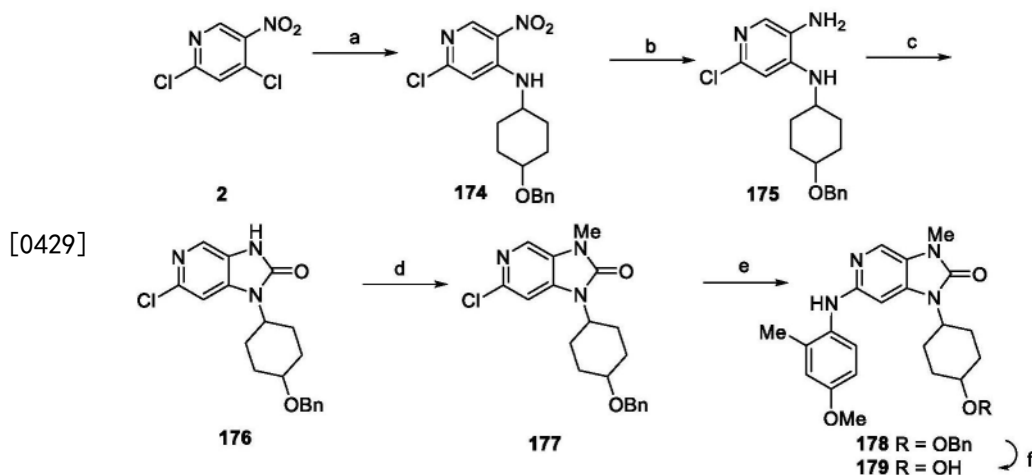
[0424] 方案19



[0426] 试剂: a) 4-甲氧基环己-1-胺, iPr_2NEt , DCM; b) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOAc ; c) CDI , MeCN ; d) NaH , MeI , DMF ; e) 取代的苯胺, $\text{Pd}(\text{dba})_3$, XPhos , Cs_2CO_3 , 二噁烷。

[0427] 用4-(苄氧基)环己-1-胺置换氯化物2得到硝基胺174, 用氯化锡二水合物还原174得到二胺175(方案20)。使175与羰基二咪唑反应, 得到吡啶并咪唑酮176, 使用氢化钠和甲基碘将其烷基化, 得到氯化物177。使用布赫瓦尔德条件, 用4-甲氧基-2-甲基苯胺置换177的氯化物, 得到化合物178(SN39581)。苄基醚178的氢解得到醇179(SN39584)。

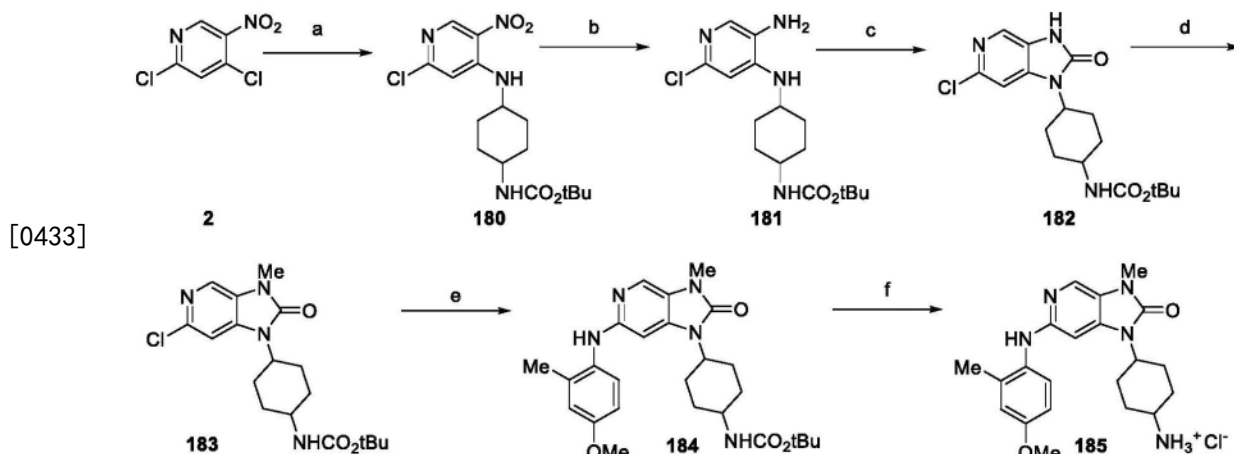
[0428] 方案20



[0430] 试剂:a) 4-(苄氧基)环己-1-胺, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DCM; b) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOAc ; c) CDI, MeCN; d) NaH, MeI, DMF; e) 4-甲氧基-2-甲基苯胺, $\text{Pd}(\text{dba})_3$, XPhos, Cs_2CO_3 , 二噁烷; f) H_2 , Pd/C, EtOH.

[0431] 用(4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯置换氯化物2得到硝基胺180,用锌粉和甲酸铵还原180得到二胺181(方案21)。使181与羰基二咪唑反应,得到吡啶并咪唑酮182,使用氢化钠和甲基碘将其烷基化,得到氯化物183。使用布赫瓦尔德条件,用4-甲氧基-2-甲基苯胺置换183的氯化物,得到化合物184。氨基甲酸酯184(SN40297)的酸水解得到胺185(SN39695)。

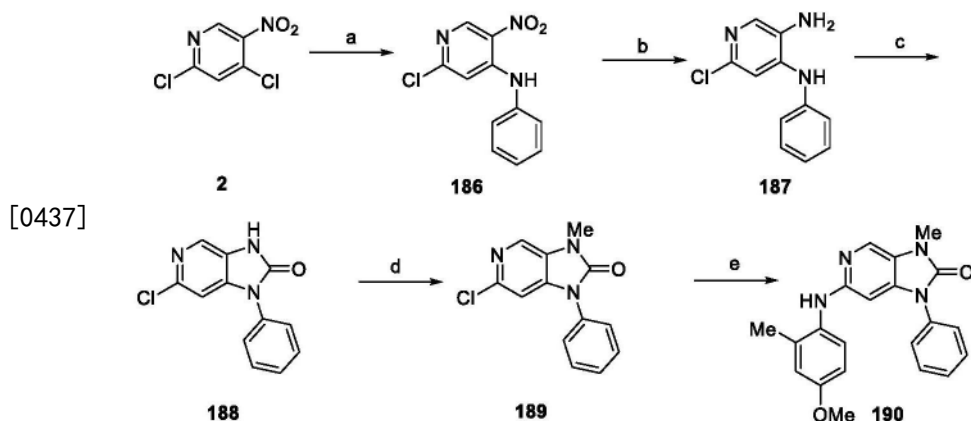
[0432] 方案21



[0434] 试剂:a) (4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DCM; b) Zn, NH_4Cl , MeOH, THF; c) CDI, MeCN; d) NaH, MeI, DMF; e) 4-甲氧基-2-甲基苯胺, $\text{Pd}(\text{dba})_3$, XPhos, Cs_2CO_3 , 二噁烷; f) 1.25M HCl, MeOH.

[0435] 用苯胺置换氯化物2得到硝基胺186,用氯化锡二水合物还原186得到二胺187(方案22)。使187与羰基二咪唑反应,得到吡啶并咪唑酮188,使用氢化钠和甲基碘将其烷基化,得到氯化物189。使用布赫瓦尔德条件,用4-甲氧基-2-甲基苯胺置换189的氯化物,得到化合物190(SN39623)。

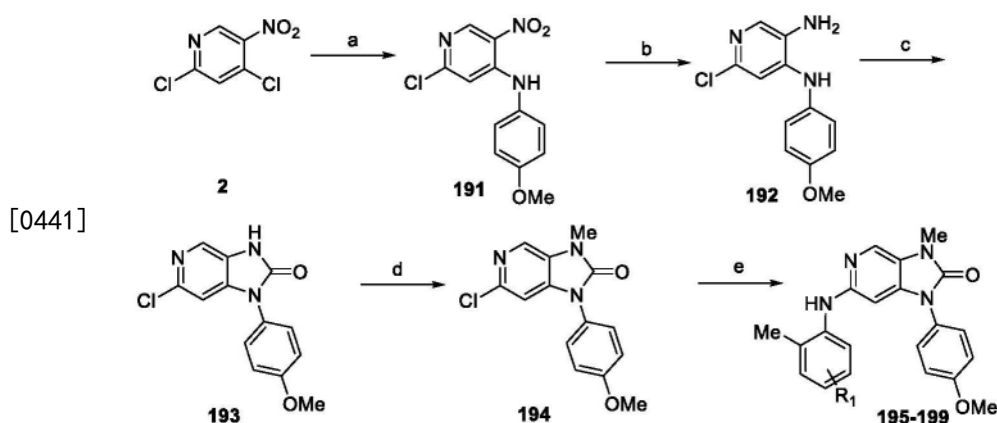
[0436] 方案22



[0438] 试剂:a) 苯胺, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DCM; b) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOAc ; c) CDI, MeCN; d) NaH, MeI, DMF; e) 4-甲氧基-2-甲基苯胺, $\text{Pd}(\text{dba})_3$, XPhos, Cs_2CO_3 , 二噁烷。

[0439] 用茴香胺置换氯化物2得到硝基胺191,用氯化锡二水合物还原191得到二胺192(方案23)。使192与羰基二咪唑反应,得到吡啶并咪唑酮193,使用氢化钠和甲基碘将其烷基化,得到氯化物194。使用布赫瓦尔德条件,用各种苯胺置换194的氯化物,得到化合物195至199。

[0440] 方案23



[0442] 试剂:a) 对茴香胺, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DCM; b) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOAc ; c) CDI, MeCN; d) NaH, MeI, DMF; e) 取代的苯胺, $\text{Pd}(\text{dba})_3$, XPhos, Cs_2CO_3 , 二噁烷。

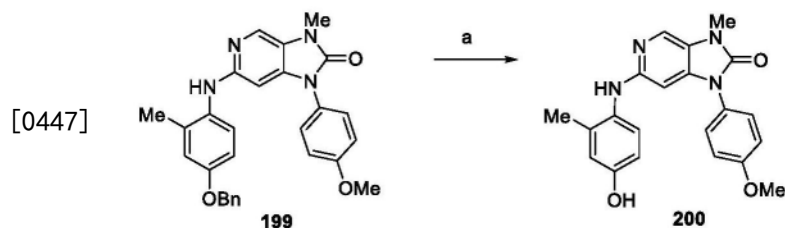
[0443] 表6:化合物195至199

[0444]

SN	编号	试剂	R1
39519	195	4-甲氧基-2-甲基苯胺	4-OMe
39529	196	4-氯-2-甲基苯胺	4-Cl
39522	197	2-甲基-5-(甲磺酰基)苯胺	5-SO ₂ Me
39520	198	2-甲基-4-(甲磺酰基)苯胺	4-SO ₂ Me
39526	199	4-苄氧基-2-甲基苯胺	4-OBn

[0445] 在氢气下用Pd/C还原苄基醚199得到相应的苯酚200(SN39530)(方案24)。

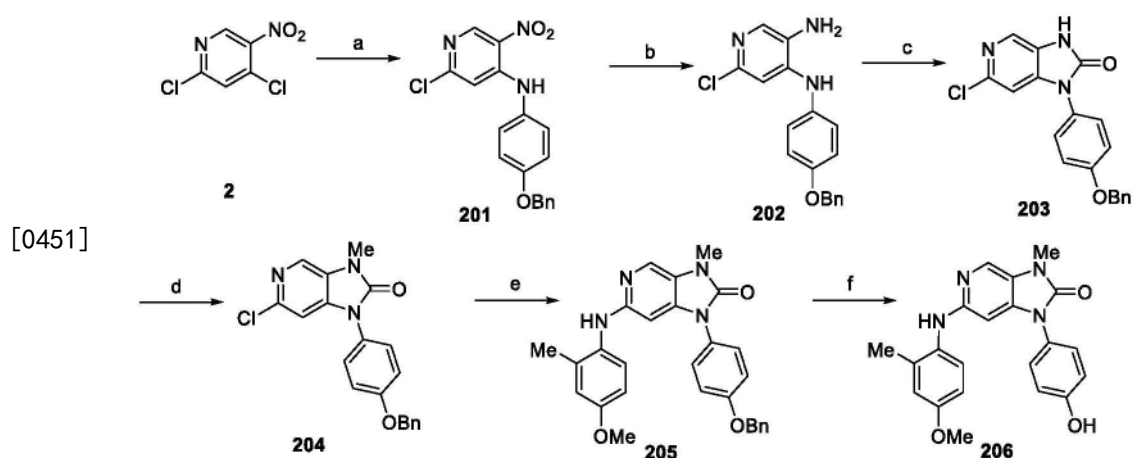
[0446] 方案24



[0448] 试剂:a) H_2 , Pd/C, EtOH。

[0449] 用4-(苄氧基)苯胺置换氯化物2得到硝基胺201,用氯化锡二水合物还原201得到二胺202(方案25)。使202与羰基二咪唑反应,得到吡啶并咪唑酮203,使用氢化钠和甲基碘将其烷基化,得到氯化物204。使用布赫瓦尔德条件,用4-甲氧基-2-甲基苯胺置换204的氯化物,得到化合物205(SN39525)。在氢气下用Pd/C还原苄基醚205得到相应的苯酚206(SN39528)。

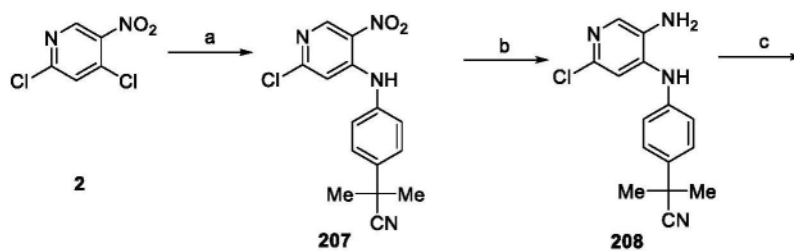
[0450] 方案25



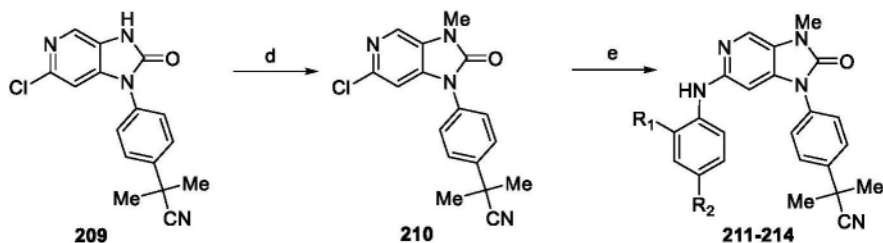
[0452] 试剂:a) 4-(苄氧基)苯胺, iPr_2NEt , DCM; b) $SnCl_2 \cdot 2H_2O$, EtOAc; c) CDI, MeCN; d) NaH, MeI, DMF; e) 4-甲氧基-2-甲基苯胺, $Pd(dba)_3$, XPhos, Cs_2CO_3 , 二噁烷; f) H_2 , Pd/C, EtOH。

[0453] 用2-(4-氨基苯基)-2-甲基丙腈置换氯化物2得到硝基胺207,用氯化锡二水合物还原207得到二胺208(方案26)。使208与羰基二咪唑反应,得到吡啶并咪唑酮209,使用氢化钠和甲基碘将其烷基化,得到氯化物210。使用布赫瓦尔德条件,用各种苯胺置换210的氯化物,得到化合物211至214。

[0454] 方案26



[0455]



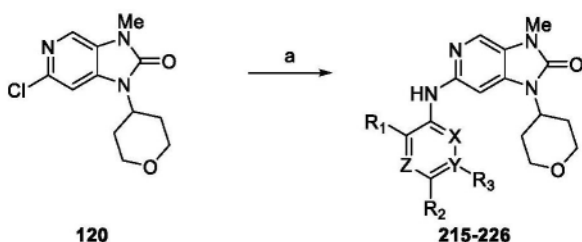
[0456] 试剂:a) 2-(4-氨基苯基)-2-甲基丙腈, iPr_2NEt , DCM; b) $SnCl_2 \cdot 2H_2O$, EtOAc; c) CDI, MeCN; d) NaH, MeI, DMF; e) 取代的苯胺, $Pd(dba)_3$, XPhos, Cs_2CO_3 , 二噁烷。

[0457] 表7: 化合物211至214

SN	编号	试剂	R1	R2
39547	211	4-甲氧基-2-甲基苯胺	2-Me	4-OMe
39548	212	4-氯-2-甲基苯胺	2-Me	4-Cl
39546	213	喹啉-6-胺	3-CH=CHCH=N-4	
39549	214	喹喔啉-6-胺	3-N=CHCH=N-4	

[0460] 使用改进的布赫瓦尔德条件, 用另一组苯胺置换氯化物120 (方案9), 得到化合物215至226 (方案27)。

[0461] 方案27



[0462]

[0463] 试剂:a) 取代的苯胺, $Pd(dba)_3$, XPhos, Cs_2CO_3 , 二噁烷或取代的苯胺, BrettPhos $Pd(II)G3$, Cs_2CO_3 。

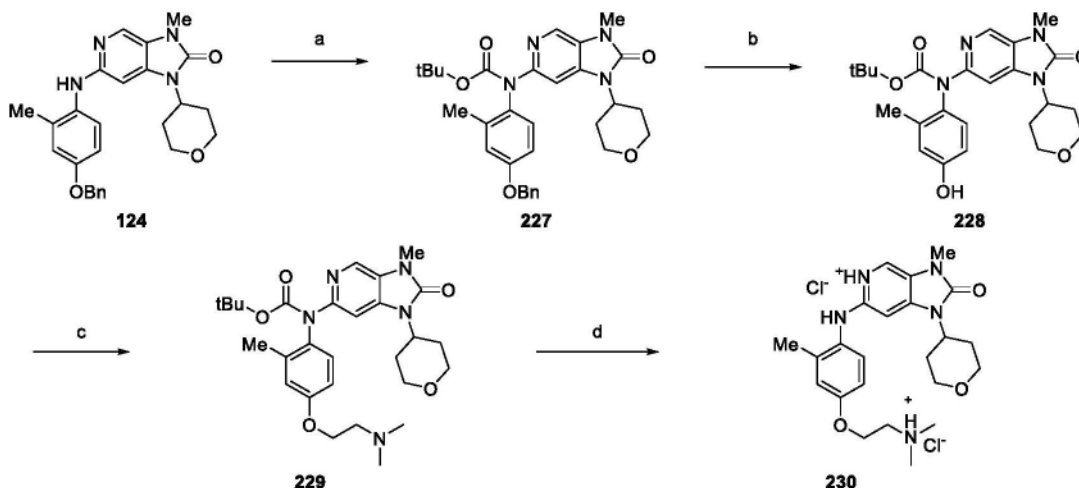
[0464] 表8: 化合物215至226

[0465]

SN	编号	试剂	R1	R2	R3	氮杂
40230	215	4-甲氧基苯胺	H	4-OMe	H	-
40284	216	4,5-二甲氧基-2-甲基苯胺	2-Me	4-OMe	5-OMe	-
40249	217	5-氯-3-甲基吡啶-2-胺	2-Me	4-Cl	H	X
40250	218	6-氯-4-甲基吡啶-3-胺	2-Me	4-Cl	H	Y
40251	219	6-氯-2-甲基吡啶-3-胺	2-Me	4-Cl	H	Z
40253	220	5-甲氧基-3-甲基吡啶-2-胺	2-Me	4-OMe	H	X
40252	221	6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-胺	2-Me	4-OMe	H	Z
40262	222	2-甲氧基-4-甲基嘧啶-5-胺	2-Me	4-OMe	H	Y, Z
40266	223	4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯胺	H	4-(6-甲氧基吡啶-3-基)	H	-
40291	224	4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯胺	H	4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)	H	-
40318	225	7-甲基喹啉-6-胺	7-Me	8a-N=CC=N-4a		-
40258	226	6-氨基-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯	7-Me	8a=NC(CO ₂ Et)=CH-4		Y

[0466] 咪唑并吡啶酮124与二碳酸二叔丁酯的反应得到氨基甲酸酯227(方案28)。227的氢解得到苯酚228。在碱性条件下用2-氯-N,N-二甲基乙-1-氯化铵对228进行烷基化,得到醚229,将其在酸性条件下脱保护,得到咪唑并吡啶酮230(SN40558)。

[0467] 方案28

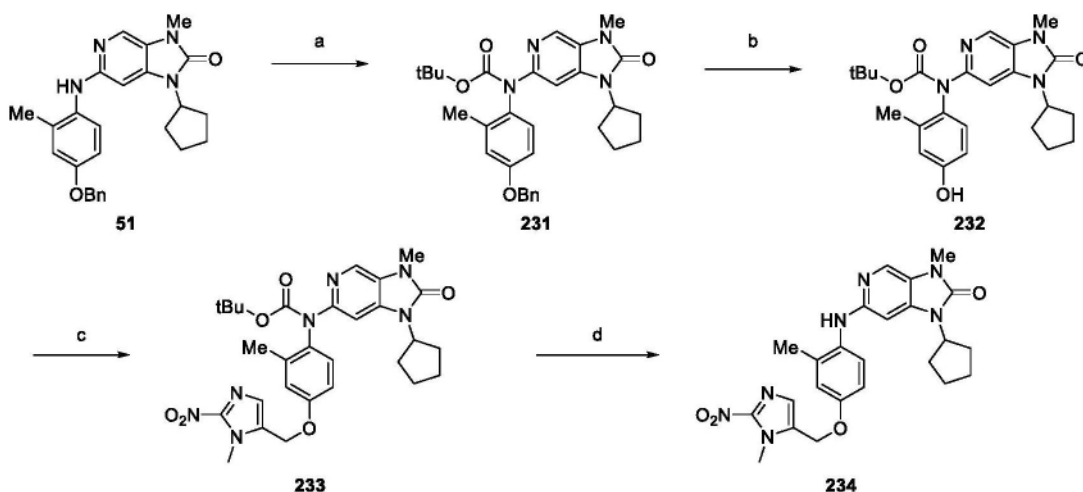


[0469] 试剂:a) BOC₂O, iPr₂NEt, DMAP, THF; b) H₂, Pd/C, EtOH, EtOAc; c) 2-氯-N,N-二甲基乙-1-氯化铵, Cs₂CO₃, DMF; d) HCl, 二噁烷。

[0470] 咪唑并吡啶酮51与二碳酸二叔丁酯的反应得到氨基甲酸酯231(方案29)。231的氢解得到苯酚232。在碱性条件下用5-(溴甲基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑对232进行烷基化,

得到醚233, 将其在酸性条件下脱保护, 得到前药234(SN39586)。

[0471] 方案29

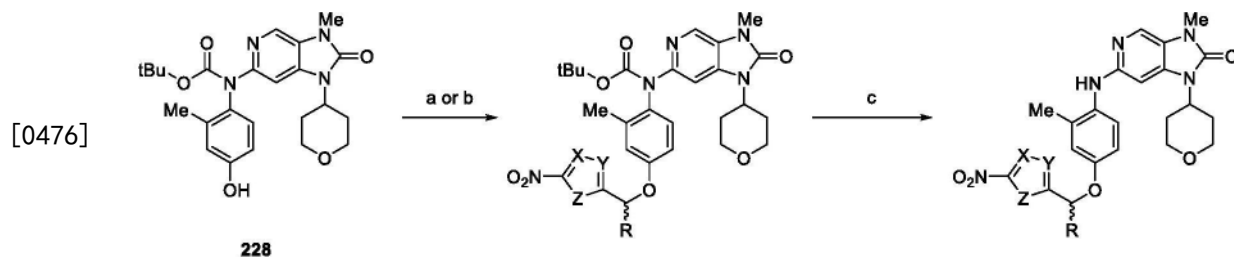


[0472]

[0473] 试剂: a) BOC_2O , iPr_2NEt , DMAP, THF; b) H_2 , Pd/C, EtOH, EtOAc; c) 5-(溴甲基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑, Cs_2CO_3 , DMF; d) TFA, DCM。

[0474] 在碱性条件下用5-(氯甲基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑、5-(1-氯乙基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑或(1-甲基-5-硝基-1H-咪唑-2-基)甲醇对苯酚228进行烷基化(方案28), 得到醚235、237和238。在光延条件(Mitsunobu condition)下也用(5-硝基噻吩-2-基)甲醇对苯酚228进行烷基化, 得到醚241。将酯235、237、239和241在酸性条件下脱保护, 得到前药236、238和240(方案30)。

[0475] 方案30



[0476]

[0477] 试剂: a) 5-(氯甲基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑(235)或5-(1-氯乙基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑(237)或(1-甲基-5-硝基-1H-咪唑-2-基)甲醇(239), Cs_2CO_3 , DMF; b) DEAD, PPh_3 , (5-硝基噻吩-2-基)甲醇, THF; c) TFA, DCM。

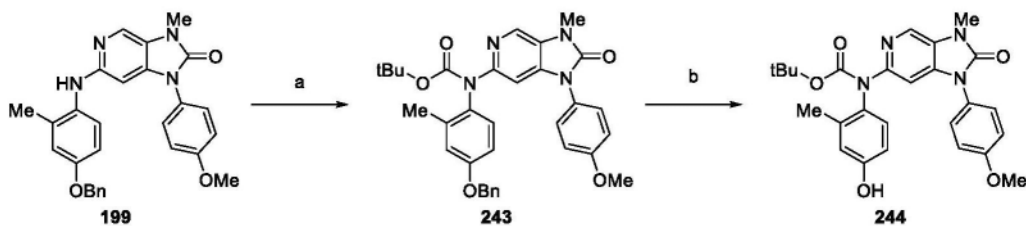
[0478] 表9: 化合物252至254

[0479]

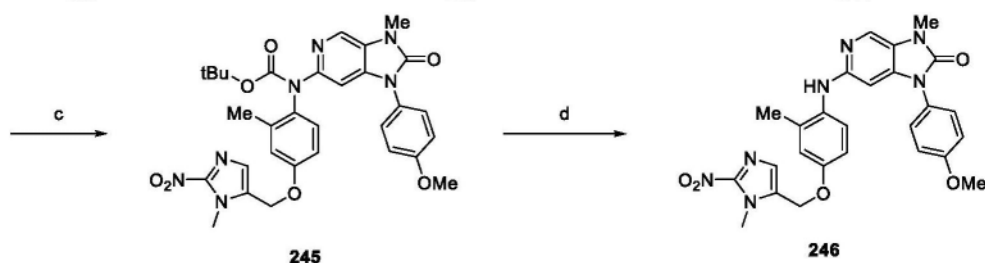
SN	编号	X	Y	Z	R
39897	236	N	CH	NMe	H
40458	238	N	CH	NMe	Me
40459	240	CH	N	NMe	H
40588	242	CH	CH	S	H

[0480] 咪唑并吡啶酮199与二碳酸二叔丁酯的反应得到氨基甲酸酯243(方案31)。243的氢解得到苯酚244。用5-(氯甲基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑在碱性条件下对244进行烷基化, 得到醚245, 将其在酸性条件下脱保护, 得到前药246(SN39591)。

[0481] 方案31



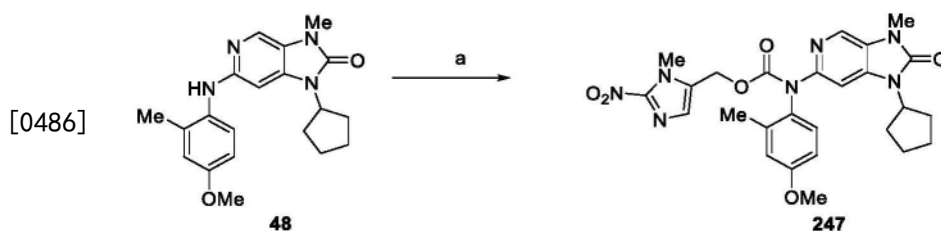
[0482]



[0483] 试剂:a) BOC_2O , iPr_2NEt , DMAP, THF; b) H_2 , Pd/C, EtOH, EtOAc; c) 5-(溴甲基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑, Cs_2CO_3 , DMF; d) TFA, DCM。

[0484] 咪唑并吡啶酮48与三光气和 NaHCO_3 反应形成中间体氨基甲酰氯,随后与5-(羟甲基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑反应得到前药247(SN39725)(方案32)。

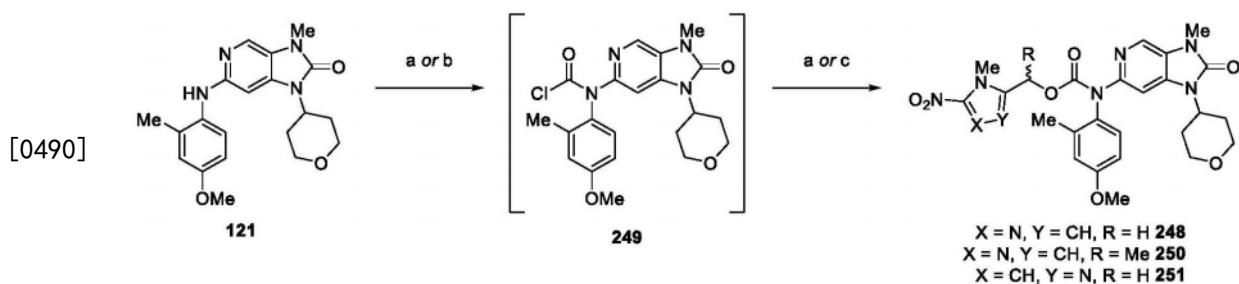
[0485] 方案32



[0487] 试剂:a) a) 三光气, NaHCO_3 , 然后5-(羟甲基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑, DCM。

[0488] 咪唑并吡啶酮121与三光气和 NaHCO_3 反应形成中间体氨基甲酰氯,随后与5-(羟甲基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑、DMAP和 K_2CO_3 反应得到前药248(SN39884)(方案33)。这种方法的优化包括在与1-(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)乙-1-醇或(1-甲基-5-硝基-1H-咪唑-2-基)甲醇反应形成前药250(SN40425)和251(SN40353)之前分离中间体氨基甲酰氯249。

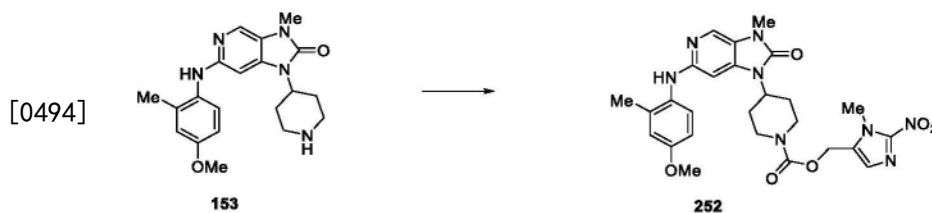
[0489] 方案33



[0491] 试剂:a) 三光气, NaHCO_3 , 5-(羟甲基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑, DMAP, K_2CO_3 , DCM或 b) 三光气, NaHCO_3 , c) 1-(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)乙-1-醇或(1-甲基-5-硝基-1H-咪唑-2-基)甲醇, Cs_2CO_3 , DMF。

[0492] 咪唑并吡啶酮153与(4-硝基苯基)碳酸(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲酯反应得到前药252(SN40275)(方案34)。

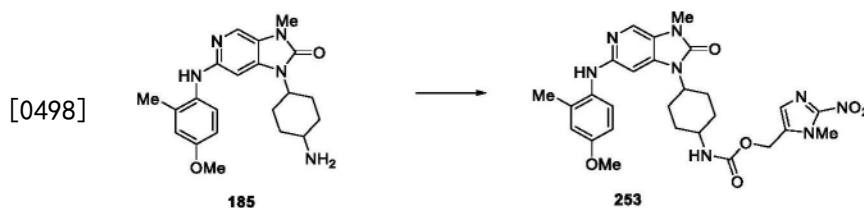
[0493] 方案34



[0495] 试剂:a) (4-硝基苯基)碳酸(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲酯,吡啶。

[0496] 咪唑并吡啶酮185与(4-硝基苯基)碳酸(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲酯反应得到前药253(SN40302)(方案35)。

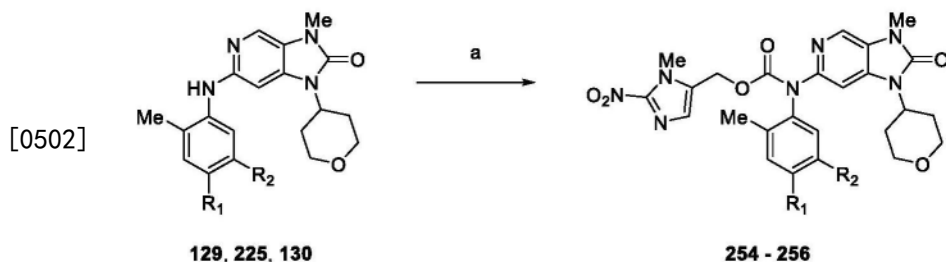
[0497] 方案35



[0499] 试剂:a) (4-硝基苯基)碳酸(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲酯,吡啶。

[0500] 咪唑并吡啶酮129、225和130与三光气和 NaHCO_3 反应形成中间体氨基甲酰氯,随后与5-(羟甲基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑和 Cs_2CO_3 反应得到前药254至256(方案36)。

[0501] 方案36

[0503] 试剂:a) 三光气, NaHCO_3 ,DCM;然后5-(羟甲基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑, Cs_2CO_3 ,DMF。

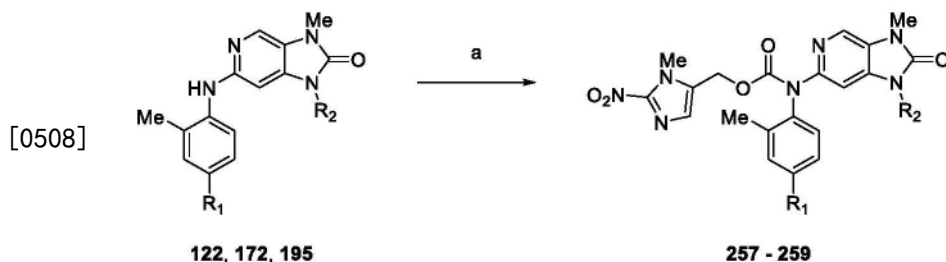
[0504] 表10:化合物252至254

[0505]

SN	编号	R1	R2
40527	254	8a=NCH=C(CO ₂ Et)-4	
40536	255	8a-N=CC=N-4a	
40537	256	7a-OCH ₂ O-3a	

[0506] 咪唑并吡啶酮122、172和195与三光气和 NaHCO_3 反应形成中间体氨基甲酰氯,随后与5-(羟甲基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑和 Cs_2CO_3 反应得到前药257至259(方案37)。

[0507] 方案37



[0509] 试剂:a) 三光气, NaHCO₃, DCM; 然后 5-(羟甲基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑, Cs₂CO₃, DMF。

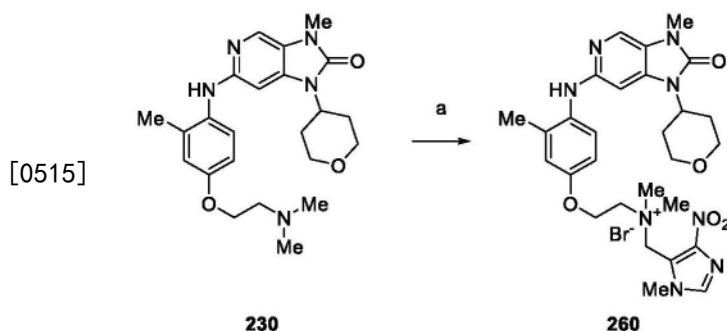
[0510] 表11: 化合物254至257

SN	编号	R1	R2
40316	257	4-Cl	CH(CH ₂ CH ₂) ₂ O

40317	258	4-OMe	CH(CH ₂ CH ₂) ₂ CHOMe
40427	259	4-OMe	<i>p</i> -C ₆ H ₅ OMe

[0513] 将咪唑并吡啶酮230转化为游离碱, 然后与5-(溴甲基)-1-甲基-4-硝基-1H-咪唑反应, 得到季铵盐(SN40564)260(方案38)。

[0514] 方案38



[0516] 试剂:a) 5-(溴甲基)-1-甲基-4-硝基-1H-咪唑, NMP。

[0517] 5.4 本发明化合物在治疗癌症中的用途

[0518] 本发明化合物的已证实的DNA-PK抑制活性使得它们可用于治疗一系列疾病, 包括癌症。特别地, 本发明的化合物可用作抗肿瘤剂。不希望受理论束缚, 本发明人相信本文所述的DNA-PK抑制剂化合物可以在治疗或预防对抑制DNA-PK敏感或至少部分由DNA-PK介导的实体和液体肿瘤中充当抗增殖剂、细胞凋亡剂和/或抗侵袭剂。

[0519] 因此, 在一个方面, 本发明提供了一种用于在有需要的受试者中治疗其中抑制DNA-PK是有益的疾病的方法, 该方法包含向受试者施用治疗有效量的式I、II、III、IV、V、VI或VII化合物或其药学上可接受的盐。

[0520] 在另一方面, 本发明提供了一种式I、II、III、IV、V、VI或VII化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗其中抑制DNA-PK是有益的疾病的药物中的用途。

[0521] 在另一方面, 本发明提供了一种式I、II、III、IV、V、VI或VII化合物或其药学上可接受的盐, 其用于治疗其中抑制DNA-PK是有益的疾病。

[0522] 在一个实施例中,该疾病是癌症。

[0523] 在一个实施例中,癌症是实体瘤,包括但不限于癌、肉瘤、白血病和淋巴恶性肿瘤。

[0524] 在一个实施例中,癌症选自由以下组成的组:血液恶性肿瘤,包括白血病(包括慢性淋巴细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤)、淋巴瘤(如霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤(包括套细胞淋巴瘤))和骨髓增生异常综合征,以及实体瘤和它们的转移瘤,如乳房乳腺癌、肺癌(非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌(SCLC)、鳞状细胞癌)、子宫内膜癌、中枢神经系统肿瘤(如神经胶质瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤、多形性成胶质细胞瘤、混合性神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、成视网膜细胞瘤、成神经细胞瘤、生殖细胞瘤和畸胎瘤)、胃肠道癌(如胃癌、食道癌)、肝细胞(肝)癌、胆管癌、结肠癌和直肠癌、小肠癌、胰腺癌、皮肤癌(如黑素瘤(特别是转移性黑素瘤))、甲状腺癌、头颈癌和唾液腺癌、胆管癌、骨癌、前列腺癌、睾丸癌、卵巢癌、子宫颈癌、子宫癌、外阴癌、膀胱癌、肾癌(包括肾细胞癌、透明细胞和肾嗜酸细胞瘤)、鳞状细胞癌、肉瘤(如骨肉瘤、软骨肉瘤、平滑肌肉瘤、软组织肉瘤尤文氏肉瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、卡波西氏肉瘤),以及儿科癌症(如横纹肌肉瘤和成神经细胞瘤)。

[0525] 在一个实施例中,癌症是包括显著低氧分数的肿瘤。

[0526] 在一个实施例中,癌症选自鳞状细胞癌(包括头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)和非小细胞肺癌(NSCLC))、胰腺导管腺癌、子宫颈癌和前列腺癌。

[0527] 在本发明的方法中,向有需要的受试者施用治疗有效量的式I、II、III、IV、V、VI或VII化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0528] 治疗有效量可引起如上述“疗法”、“治疗”和“预防”的定义中所述的受试者体内可观察到或可测量的任何变化。

[0529] 例如,在癌症的治疗中,治疗有效量的本发明化合物可以减少癌症或肿瘤细胞的数目;减小总体肿瘤大小;抑制或阻止肿瘤细胞浸润到包括例如软组织和骨的外周器官中;抑制和阻止肿瘤转移;抑制和阻止肿瘤生长;在一定程度上缓解与癌症相关的一种或多种症状;降低发病率和死亡率;提高生活质量;或这些效果的组合。

[0530] 可以通过评估存活持续时间、疾病进展时间(TTP)、应答率(RR)、应答持续时间和/或生活质量来测量治疗的功效。

[0531] 治疗有效量可以根据施用途径、赋形剂的使用和与其它药剂的联合使用而变化。例如,在使用联合疗法的情况下,本说明书中描述的本发明化合物或药学上可接受的盐的量和其它药学活性剂的量在组合时共同有效治疗受试者中的目标疾病。

[0532] 因此可用于治疗受试者癌症的抗癌效果包括但不限于抗肿瘤效果、应答率、疾病进展时间和存活率。本发明的治疗方法的抗肿瘤效果包括但不限于抑制肿瘤生长、肿瘤生长延迟、肿瘤消退、肿瘤收缩、治疗停止时肿瘤再生长的时间增加、疾病进展减慢。抗癌效果包括预防性治疗以及现有疾病的治疗。

[0533] 除了施用本发明的化合物之外,本发明的治疗方法可以包括其它疗法,包括但不限于放射疗法和/或化学疗法。

[0534] 放射疗法可以包括以下治疗类别中的一种或多种:

[0535] (a) 使用电磁辐射的外部放射疗法和使用电磁辐射的术中放射疗法;

[0536] (b) 内部放射疗法或近距离放射疗法;包括间质放射疗法或腔内放射疗法;以及

[0537] (c) 全身放射疗法,包括但不限于碘131和锶89。

[0538] 现代放射疗法通常由生成高能X射线的线性加速器递送,该高能X射线可被准直以使治疗区域成形。调强放射疗法(IMRT)使用非均匀计算机控制的辐射场来优化向肿瘤组织而不是周围正常组织的递送。标准分次放射疗法(FRT)通常在4至7周内以小(1.8至2.0Gy)分次递送,总剂量为30至70Gy。治疗计划和递送的改进已经允许递送低分次放射疗法,其中少量的高(15至20Gy)剂量可以被递送到肿瘤。这被称为立体定向体部放射疗法(SBRT)或立体定向消融脑放射(SABR)。高能带电粒子(如质子和碳离子)也可用于治疗肿瘤,并具有在肿瘤内传递大部分粒子能量的优点。近距离放射疗法使用放射性植入物对患者进行体内放射治疗,有时称为术中放射疗法(IORT)。

[0539] 化学疗法可以包括以下类别的抗肿瘤物质中的一种或多种:

[0540] (a) 抗肿瘤剂及其组合,如DNA烷化剂(例如顺铂(cisplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、卡铂(carboplatin)、环磷酰胺、如异环磷酰胺的氮芥、苯达莫司汀(bendamustine)、美法仑(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulphan)、替莫唑胺(temozolamide)和亚硝基脲(nitrosoureas),如卡莫司汀(carmustine));抗代谢物(例如吉西他滨(gemcitabine)和抗叶酸剂,如氟嘧啶类,如5-氟尿嘧啶和替加氟(tegafur)、雷替曲塞(raltitrexed)、甲氨蝶呤(methotrexate)、阿糖胞苷(cytosine arabinoside)和羟基脲(hydroxyurea));抗肿瘤抗生素(例如蒽环类药物(anthracyclines),如阿霉素(adriamycin)、博来霉素(bleomycin)、多柔比星(doxorubicin)、脂质体多柔比星、吡柔比星(pirarubicin)、道诺霉素(daunomycin)、戊柔比星(valrubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊达比星(idarubicin)、丝裂霉素-C(mitomycin-C)、更生霉素(dactinomycin)、氨柔比星(amrubicin)和光神霉素(mithramycin));抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱(vinca alkaloids)(如长春新碱(vincristine)、长春碱(vinblastine)、长春地辛(vindesine)和长春瑞滨(vinorelbine)) and 紫杉烷类(taxoids)(如紫杉醇(taxol)和泰索帝(taxotere)和马球激酶(polokine)抑制剂));和拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素(epipodophyllotoxins)(如依托泊苷(etoposide)和替尼泊苷(teniposide))、安吡啶(amsacrine)、伊立替康(irinotecan)、拓扑替康(topotecan)和喜树碱(camptothecin));DNA修复机制的抑制剂,如CHK激酶;ATM抑制剂(例如AZD0156和AZD1390);聚(ADP-核糖)聚合酶的抑制剂(PARP抑制剂,包括奥拉帕尼(olaparib));和Hsp90抑制剂,如坦螺旋霉素(tanespimycin)和瑞他霉素(retaspimycin)、ATR激酶抑制剂(如AZD6738);和WEE1激酶抑制剂(如AZD1775/MK-1775);以及

[0541] (b) 免疫治疗方法,包括例如提高患者肿瘤细胞免疫原性的离体和体内方法,如用细胞因子(如白介素2、白介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)转染;降低T细胞无反应性或调节T细胞功能的方法;增强对肿瘤的T-细胞应答的方法,如阻断CTLA4(例如伊匹单抗(ipilimumab)和曲美木单抗(tremelimumab))、B7H1、PD-1(例如BMS-936558或AMP-514)、PD-L1(例如MEDI4736(德瓦鲁单抗(durvalumab)))的抗体和CD 137的激动剂抗体;使用转染的免疫细胞(如细胞因子转染的树突细胞)的方法;使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法、使用针对肿瘤相关抗原的抗体的方法,以及耗尽靶细胞类型的抗体(例如,未缀合的抗CD20抗体(如利妥昔单抗(Rituximab))、放射性标记的抗CD20抗体百克沙(Bexxar)和泽维宁(Zevalin),以及抗CD54抗体坎帕斯(Campath));使用抗独特型抗体的方法;增强自然杀

伤细胞功能的方法;以及利用抗体-毒素缀合物(例如抗CD33抗体麦罗塔(MyloTag))的方法;免疫毒素,如莫塞妥单抗(moxetumumab pasudotox);toll样受体7或toll样受体9的激动剂。

[0542] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗癌症的方法,该方法包含向受试者施用与放射疗法组合的治疗有效量的式I、II、III、IV、V、VI或VII化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中式I、II、III、IV、V、VI或VII化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物与放射疗法同时、分开或依次施用。

[0543] 在一个实施例中,在施用式I、II、III、IV、V、VI或VII化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物之前、期间或之后向受试者施用放射疗法。

[0544] 在一个实施例中,本发明提供了一种式I、II、III、IV、V、VI或VII化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0545] 在一个实施例中,该药物用于与放射疗法同时、分开或依次施用。

[0546] 在一个实施例中,放射疗法选自IMRT、FRT、SBRT、SABR和IORT组成的组。

[0547] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗癌症的方法,该方法包含向受试者施用与化学疗法组合的治疗有效量的式I、II、III、IV、V、VI或VII化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中式I、II、III、IV、V、VI或VII化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物与化学疗法同时、分开或依次施用。

[0548] 在一个实施例中,在施用式I、II、III、IV、V、VI或VII化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物之前、期间或之后向受试者施用化学疗法。

[0549] 在一个实施例中,本发明提供了一种式I、II、III、IV、V、VI或VII化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0550] 在一个实施例中,该药物用于与化学疗法同时、分开或依次施用。

[0551] 式I、II、III、IV、V、VI或VII化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物通常以2.5至5000mg/m²动物体面积或约0.05至100mg/kg范围内的单位剂量施用于受试者。单位剂型(如片剂或胶囊)通常含有例如0.1至250mg的活性剂。待施用的剂量将根据待治疗的受试者、特定施用途径、任何共同施用的疗法和待治疗疾病的严重程度而变化。最佳剂量将由治疗受试者的医师决定。

[0552] 本发明的化合物可以通过多种施用途径中的任一种施用于受试者,这些施用途径包括例如口服(例如,以水性或非水性溶液或悬浮液、片剂、大丸剂、粉末、颗粒、糊剂的形式灌服于舌头);舌下;经肛门、直肠或阴道(例如,作为阴道栓剂、乳膏或泡沫);肠胃外(包括肌内、静脉内、皮下或鞘内,例如作为无菌溶液或悬浮液);经鼻;腹膜内;皮下;经皮(例如作为应用于皮肤的贴剂);或局部施用(例如,作为乳膏、软膏或喷雾应用于皮肤)。本文所述的至少一种化合物和/或盐也可以配制用于吸入。

[0553] 在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含式I、II、III、IV、V、VI或VII化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0554] 本发明的药物组合物可以配制成为剂量单位制剂的形式通过口服、局部、肠胃外、吸入或喷雾或直肠施用。术语“通过注射施用”包括静脉内、肌内、皮下和肠胃外注射,以及使用输注技术。一种或多种化合物可以与一种或多种无毒的药学上可接受的载体和如果需要的话其它活性成分联合存在。

[0555] “药学上可接受的载体”是药学上可接受的材料、组合物或媒介物，如液体、稀释剂、赋形剂、填充剂、溶剂或封装材料，其涉及在身体周围运输主题化合物。每种载体是“可接受的”，因为它与制剂的其它成分相容并且对受试者无害。本发明的药学上可接受的组合物还可以包括提供另外的治疗功能的其它活性剂。

[0556] 可用作药学上可接受的载体的材料的实例包括但不限于：(1) 糖类，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；(2) 淀粉，如玉米淀粉和马铃薯淀粉；(3) 纤维素及其衍生物，如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素；(4) 黄蓍胶粉末；(5) 麦芽；(6) 明胶；(7) 滑石；(8) 赋形剂，如可可脂和栓剂蜡；(9) 油类，如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；(10) 二醇类，如丙二醇；(11) 多元醇，如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；(12) 酯类，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；(13) 琼脂；(14) 缓冲剂，如氢氧化镁和氢氧化铝；(15) 海藻酸；(16) 无热原的水；(17) 等渗盐水；(18) 林格氏溶液 (Ringer's solution)；(19) 乙醇；(20) 磷酸盐缓冲液；和 (21) 药物制剂中使用的其它无毒相容物质。参见《雷明顿：药学科学与实践 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy)》，第20版。(Alfonso R. Gennaro编辑)，2000。

[0557] 用于口服的药物组合物可以根据本领域已知的任何合适的方法制备。这种组合物可以含有一种或多种选自稀释剂、甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂组成的组的药剂以提供适口的制剂。片剂含有与适于制备片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂，如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；制粒剂和崩解剂，例如玉米淀粉或海藻酸；和粘合剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的，或者它们可以通过已知技术包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收，从而提供较长时间的持续作用。例如，可以使用延时材料，如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。这些化合物也可以以固体、快速释放的形式制备。

[0558] 用于口服的制剂也可以作为硬明胶胶囊存在，其中活性成分与惰性固体稀释剂（例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土）混合，或作为软明胶胶囊存在，其中活性成分与水或油介质（例如花生油、液体石蜡或橄榄油）混合。

[0559] 水性悬浮液含有与适于制备水性悬浮液的赋形剂混合的活性物质。此类赋形剂是悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶；分散剂或润湿剂可以是天然存在的磷脂，例如卵磷脂，环氧烷与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物，例如十七乙烯氧基鲸蜡醇，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物，如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物，例如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。水性悬浮液还可以含有一种或多种防腐剂（例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯）、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂（如蔗糖或糖精）。

[0560] 适于通过添加水制备水性悬浮液的可分散粉末和颗粒提供了与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。合适的分散剂或润湿剂和助悬剂通过上文已经提及的那些举例说明。还可以存在另外的赋形剂，例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0561] 本发明的药物组合物还可以是非水性液体制剂的形式，例如油性悬浮液，其可以通过将活性成分悬浮在植物油（例如花生油、橄榄油、芝麻油或花生油）或矿物油（如液体石蜡）中来配制。油性悬浮液可以含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加如上所述

的甜味剂和调味剂以提供适口的口服制剂。这些组合物可以通过添加抗氧化剂(如抗坏血酸)来保存。

[0562] 本发明的药物组合物还可以是水包油乳剂的形式。

[0563] 油相可以是植物油,例如橄榄油或花生油,或矿物油,例如液体石蜡或这些的混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的树胶(例如阿拉伯胶或黄蓍胶)、天然存在的磷脂(例如大豆、卵磷脂),以及衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯(例如脱水山梨糖醇单油酸酯),以及所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯。乳剂也可以含有甜味剂和调味剂。

[0564] 用于直肠、阴道或尿道施用的如本文所述的药物组合物可以作为栓剂呈现,其可以通过将一种或多种如本文所述的化合物或盐与一种或多种合适的非刺激性赋形剂或载体混合来制备,这些赋形剂或载体包括例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯,并且其在室温下为固体,但在体温下为液体,并且因此将在直肠或阴道腔中融化并释放活性化合物。

[0565] 本文所述的药物组合物可以配制成用于通过导管、支架、线或其它管腔内装置递送。通过这样的装置的递送对于递送至膀胱、尿道、输尿管、直肠或肠可能特别有用。

[0566] 用于局部或经皮施用的剂型包括粉末、喷雾、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液、贴剂和吸入剂。活性化合物可以在无菌条件下与药学上可接受的载体以及与可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。软膏、糊剂、乳膏和凝胶可以包含赋形剂,如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物。

[0567] 除本文所述的化合物外,粉末和喷雾可以含有赋形剂,如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾可以另外含有常用的推进剂,如氯氟烃和挥发性未取代的烃,如丁烷和丙烷。

[0568] 透皮贴剂具有向身体提供受控递送的额外优点。此类剂型可以通过将化合物溶解或分散在适当的介质中来制备。吸收增强剂也可用于增加穿过皮肤的通量。这种通量的速率可以通过提供速率控制膜或将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制。眼用制剂、眼膏、粉末、溶液等也可以包含至少一种本文所述的化合物或盐。

[0569] 适合于肠胃外施用的如本文所述的药物组合物包含至少一种本发明的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性或非水性溶液、分散体、悬浮液或乳液,或可以在临用前重构成无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末的组合,其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质或悬浮剂或增稠剂。

[0570] 可用于药物组合物的合适的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适的混合物、植物油(如橄榄油)和可注射的有机酯(如油酸乙酯)。例如,通过使用包衣材料(如卵磷脂),在分散体的情况下通过维持所需的粒度,以及通过使用表面活性剂,可以维持适当的流动性。

[0571] 这些组合物还可以含有佐剂,如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可以通过包含各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸、螯合剂等确保防止微生物的作用。

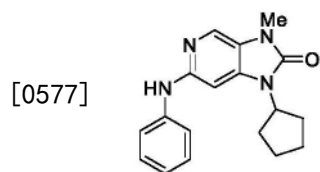
[0572] 在一些实施例中,组合物中可以包括等渗剂,如糖、氯化钠等。此外,可注射药物形式的延长吸收可以通过包含延迟吸收的药剂(如单硬脂酸铝和明胶)来实现。

[0573] 6. 实例

[0574] 以下实例是本发明的代表和制备这些化合物的详细方法;然而,本发明的范围不限于这些实例。

[0575] 通过反相HPLC(ZORBAX Eclipse XDB C8 5 μ m柱,4.6 $\times$ 150mm;安捷伦科技公司(Agilent Technologies))使用配备有二极管阵列检测器的安捷伦科技1260Infinity分析所有最终产物。流动相为在pH 3.5和0.8mL/分钟的45mM甲酸铵中的80%乙腈/20%H₂O(v/v)的梯度。通过在330 $\pm$ 50nm下监测来测定最终化合物的纯度且>95%。在Electrothermal 2300熔点仪上测定熔点。在Bruker Avance 400光谱仪上以400MHz获得¹H光谱的NMR光谱。化学位移和偶合常数分别以ppm和Hz为单位记录。通过将甲醇溶液直接注入安捷伦6120质谱仪,使用大气压化学电离(APCI)模式,以50V的碎裂电压和250 $^{\circ}$ C的干燥气体温度收集低分辨率质谱。可检测正离子或负离子的安捷伦射流电喷雾电离(ESI)源接口的安捷伦科技6530精确质量四极飞行时间(Q-TOF)LC/MS上测量高分辨率质谱(HRMS)。用MgSO₄或Na₂SO₄干燥有机溶液,并在旋转蒸发器上减压蒸发溶剂。在铝背硅胶板(默克(Merck)60F₂₅₄)上进行薄层色谱分析,其中通过UV光(254nm)或暴露于I₂使组分可视化。在硅胶(默克230至400目)上进行柱色谱分析。BrettPhos G3是指[(2-二-环己基磷基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)甲磺酸盐甲磺酸盐,CDI是指羰基二咪唑,Cs₂CO₃是指碳酸铯,DCM是指二氯甲烷,DIPEA是指二异丙基乙胺,DMAP是指4-二甲氨基吡啶,DMF是指二甲基甲酰胺,DMSO是指二甲基亚砜,EtOAc是指乙酸乙酯,EtOH是指乙醇,MeOH是指甲醇,MeCN是指乙腈,MgSO₄是指硫酸镁,NMP是指N-甲基吡咯烷酮,Pd₂dba₃是指三(二亚苄基丙酮)二钯(0),pet.ether是指沸点为40至60 $^{\circ}$ C的石油醚馏分,THF是指四氢呋喃,XPhos是指2-双环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯。

[0576] 实例1:SN39228 1-环戊基-3-甲基-6-(苯基氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(7)。



[0578] 2,4-二氯-5-硝基吡啶(2)。将4-氯-5-硝基吡啶-2-醇(1)(5.38g,30.8mmol)、POCl₃(60mL)和四甲基氯化铵(10.1g,32.5mmol)的混合物在120 $^{\circ}$ C下搅拌3小时。将混合物冷却,倒入冰/水(500mL)中并在0至10 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。将混合物用DCM(3 $\times$ 100mL)萃取并将合并的有机萃取物干燥(MgSO₄)。将溶液通过中性氧化铝短柱过滤,用DCM(50mL)洗涤。蒸发溶剂,得到硝基吡啶2,为澄清油状物(5.43g,91%):¹H NMR(CDCl₃) δ 8.97(s,1H,H-6),7.59(s,1H,H-3);MS m/z 192.9(MH⁺,100%),194.9(MH⁺,70%)。

[0579] 2-氯-N-环戊基-5-硝基吡啶-4-胺(3)。在5 $^{\circ}$ C下,将环戊胺(0.95mL,9.6mmol)于无水DCM(5mL)中的溶液滴加到硝基吡啶2(1.76g,9.12mmol)和iPr₂NEt(1.87mL,10.94mmol)于无水DCM(50mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌16小时,然后用DCM(100mL)稀释,用水(3 $\times$ 50mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用10%EtOAc/

pet.ether洗脱,得到胺3(2.25g,100%),为黄色油状物: ^1H NMR(CDCl_3) δ 9.01(s,1H,H-6), 8.17(br s,1H,4-NH), 6.76(s,1H,H-3), 3.93(br dpent, $J=6.7, 5.3\text{Hz}$, 1H, NCH), 2.10-2.18(m, 2H, CH_2), 1.70-1.88(m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1.59-1.69(m, 2H, CH_2); MS m/z 242.1(MH^+ , 100%), 244.1(MH^+ , 35%)。

[0580] 6-氯- N^4 -环戊基吡啶-3,4-二胺(4)。在 50°C 下将硝基吡啶3(1.92g, 7.93mmol)于EtOAc(20ml)中的溶液滴加到 $\text{SnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (7.16g, 31.7mmol)于EtOAc(100mL)中的搅拌悬浮液中,同时保持温度低于 60°C 。将混合物在 60°C 下搅拌2小时,然后冷却至 5°C 并添加浓缩的 NH_3 水溶液直至溶液呈碱性(pH 9)。将沉淀物过滤并用EtOAc(100mL)洗涤。将合并的有机级分干燥(MgSO_4),过滤并蒸发溶剂,得到二胺4,为白色粉末:mp $103-105^\circ\text{C}$; ^1H NMR[(CD_3) $_2\text{SO}$] δ 7.35(s, 1H, H-2), 6.29(s, 1H, H-5), 5.48(d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H, 4-NH), 4.78(br s, 2H, 3- NH_2), 3.75(br dpent, $J=6.7, 5.3\text{Hz}$, 1H, NCH), 1.90-1.98(m, 2H, CH_2), 1.62-1.72(m, 2H, CH_2), 1.42-1.60(m, 4H, $2\times\text{CH}_2$); MS m/z 212.2(MH^+ , 100%), 214.2(MH^+ , 35%)。 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\cdot 0.1\text{EtOAc}$ 的分析计算值:C, 56.65; H, 6.77; N, 19.06。实测值:C, 56.66; H, 6.84; N, 19.20%。

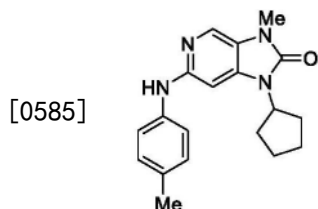
[0581] 6-氯-1-环戊基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(5)。在 20°C 下将CDI(1.36g, 8.38mmol)添加到二胺4(1.69g, 7.98mmol)于无水MeCN(80mL)中的搅拌溶液中。将混合物在 20°C 下搅拌96小时。蒸发溶剂并将残余物在 CHCl_3 (150mL)和水(100mL)之间分配。将有机级分用水($2\times 50\text{mL}$)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并蒸发溶剂。将残余物从50%EtOAc/pet.ether中沉淀,得到吡啶酮5(1.80g, 95%),为白色粉末:mp $222-224^\circ\text{C}$; ^1H NMR(CDCl_3) δ 9.76(br s, 1H, 3-NH), 8.13(s, 1H, H-4), 7.01(s, 1H, H-7), 4.79(pent, $J=8.7\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 1.94-2.12(m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 1.72-1.81(m, 2H, CH_2); MS m/z 238.2(MH^+ , 100%), 240.2(MH^+ , 35%)。 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$ 的分析计算值:C, 55.59; H, 5.09; N, 17.68。实测值:C, 55.31; H, 5.16; N, 17.61%。

[0582] 6-氯-1-环戊基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(6)。在 5°C 下将NaH(60%分散体, 312mg, 7.8mmol)添加到吡啶酮5(1.68g, 7.1mmol)和MeI(0.57mL, 9.2mmol)于无水DMF(20mL)中的搅拌溶液中。将混合物在 20°C 下搅拌16小时,然后用冰/水(5mL)淬灭。蒸发溶剂并将残余物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水($2\times 50\text{mL}$)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(40至50%)洗脱,得到氯化物6(1.49g, 83%),为白色晶体:mp $141-142^\circ\text{C}$; ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.98(s, 1H, H-4), 6.98(s, 1H, H-7), 4.81(pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.44(s, 3H, 3- CH_3), 1.92-2.07(m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 1.69-1.79(m, 2H, CH_2); MS m/z 252.2(MH^+ , 100%), 254.2(MH^+ , 35%)。 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$ 的分析计算值:C, 56.26; H, 5.61; N, 16.69。实测值:C, 57.26; H, 5.68; N, 16.86%。

[0583] 1-环戊基-3-甲基-6-(苯基氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(7)。将氯化物6(120mg, 0.48mmol)、苯胺(53mg, 0.57mmol)、 Pd_2dba_3 (22mg, 24 μmol)、XPhos(46mg, 96 μmol)和 Cs_2CO_3 (313mg, 0.96mmol)于二噁烷(6mL)中的脱气混合物在密封管中在 120°C 下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(40至60%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮7(84mg, 57%),为棕褐色粉末:mp (EtOAc/pet ether) $168-170^\circ\text{C}$; ^1H

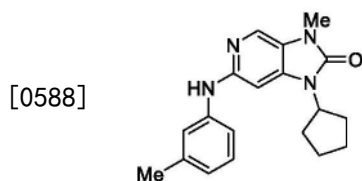
NMR (CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H, H-4), 7.33 (br dd, $J=8.6, 7.2$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.26 (br d, $J=8.6$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.01 (tt, $J=7.2, 1.2$ Hz, 1H, H-4'), 6.64 (s, 1H, H-7), 6.48 (s, 1H, 6-NH), 4.77 (pent, $J=8.8$ Hz, 1H, 1-CH), 3.40 (s, 3H, 3-CH₃), 1.95-2.05 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂), 1.81-1.90 (m, 2H, CH₂), 1.63-1.72 (m, 2H, CH₂); MS m/z 309.2 (MH⁺, 100%)。C₁₈H₂₀N₄O 的分析计算值: C, 70.11; H, 6.54; N, 18.17。实测值: C, 70.06; H, 6.64; N, 18.23%。HPLC 纯度 100.0%

[0584] 实例2: SN39229 1-环戊基-3-甲基-6-(4-甲基苯基氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(8)。



[0586] 将氯化物6 (120mg, 0.48mmol)、4-甲基苯胺 (61mg, 0.57mmol)、Pd₂dba₃ (22mg, 24 μ mol)、XPhos (46mg, 96 μ mol) 和Cs₂CO₃ (313mg, 0.96mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50ml) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether 梯度 (40至60%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮8 (99mg, 64%), 为棕褐色粉末: mp (EtOAc/pet ether) 153-154℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.80 (s, 1H, H-4), 7.12-7.17 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 6.58 (d, $J=0.6$ Hz, 1H, H-7), 6.39 (s, 1H, 6-NH), 4.75 (pent, $J=8.8$ Hz, 1H, 1-CH), 3.38 (s, 3H, 3-CH₃), 2.33 (s, 3H, 4'-CH₃), 1.95-2.03 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂), 1.82-1.90 (m, 2H, CH₂), 1.66-1.72 (m, 2H, CH₂)。C₁₉H₂₂N₄O 的分析计算值: C, 70.78; H, 6.88; N, 17.38。实测值: C, 70.39; H, 7.21; N, 17.43%。HPLC 纯度 98.5%。

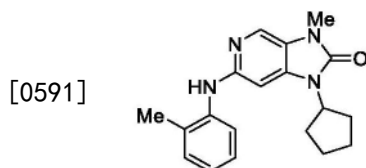
[0587] 实例3: SN39231 1-环戊基-3-甲基-6-(3-甲基苯基氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(9)。



[0589] 将氯化物6 (120mg, 0.48mmol)、3-甲基苯胺 (61mg, 0.57mmol)、Pd₂dba₃ (22mg, 24 μ mol)、XPhos (46mg, 96 μ mol) 和Cs₂CO₃ (311mg, 0.96mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50ml) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether 梯度 (50至70%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮9 (131mg, 85%), 为棕褐色粉末: mp (EtOAc/pet ether) 124-126℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.82 (d, $J=0.6$ Hz, 1H, H-4), 7.21 (br t, $J=7.7$ Hz, 1H, H-5'), 7.03-7.10 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.85 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, H-4'), 6.68 (d, $J=0.6$ Hz, 1H, H-7), 6.44 (s, 1H, 6-NH), 4.80 (pent, $J=8.8$ Hz, 1H, 1-CH), 3.97 (s, 3H, 3-CH₃), 2.34 (s, 3H, 3'-CH₃), 1.94-2.05 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂), 1.82-1.90 (m, 2H, CH₂), 1.66-1.74 (m, 2H,

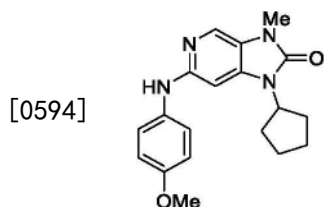
CH_2)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ 的分析计算值:C,70.78;H,6.88;N,17.38。实测值:C,70.50;H,6.99;N,17.56%。HPLC纯度99.7%

[0590] 实例4:SN39232 1-环戊基-3-甲基-6-(2-甲基苯基氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(10)。



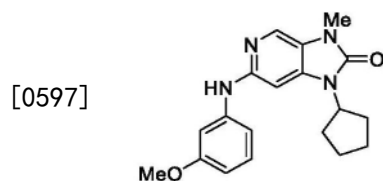
[0592] 将氯化物6 (120mg, 0.48mmol)、2-甲基苯胺 (61mg, 0.57mmol)、 Pd_2dba_3 (22mg, 24 μmol)、XPhos (46mg, 96 μmol) 和 Cs_2CO_3 (311mg, 0.96mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50ml) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (50至70%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮10 (131mg, 85%), 为棕褐色泡沫: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.81 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.39 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H, H-3'), 7.24 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.20 (br t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H, H-4'), 7.02 (dt, $J=7.4, 1.1\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.45 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-7), 6.13 (s, 1H, 6-NH), 4.73 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.39 (s, 3H, 3- CH_3), 2.29 (s, 3H, 3'- CH_3), 1.92-2.02 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 1.74-1.84 (m, 2H, CH_2), 1.62-1.70 (m, 2H, CH_2); MS m/z 323.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O} \cdot 1/4\text{EtOAc}$ 的分析计算值:C,70.35;H,6.94;N,16.92。实测值:C,70.34;H,7.10;N,16.77%。HPLC纯度97.7%。

[0593] 实例5:SN39236 1-环戊基-6-((4-甲氧基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(11)。



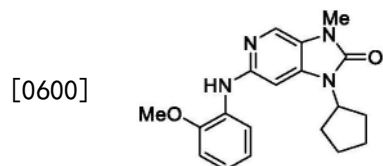
[0595] 将氯化物6 (128mg, 0.51mmol)、4-甲氧基苯胺 (75mg, 0.61mmol)、 Pd_2dba_3 (23mg, 25 μmol)、XPhos (48mg, 102 μmol) 和 Cs_2CO_3 (331mg, 1.02mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50ml) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (50至100%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮11 (72mg, 42%), 为棕色粉末: mp (EtOAc/pet. ether) 159-161℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.77 (s, 1H, H-4), 7.21 (ddd, $J=8.9, 3.5, 2.2\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 6.91 (ddd, $J=8.9, 3.5, 2.2\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'), 6.42 (s, 1H, H-7), 6.27 (br s, 1H, 6-NH), 4.72 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.82 (s, 3H, 4'- OCH_3), 3.38 (s, 3H, 3- CH_3), 1.93-2.02 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 1.78-1.88 (m, 2H, CH_2), 1.63-1.72 (m, 2H, CH_2); MS m/z 339.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1/4\text{EtOAc}$ 的分析计算值:C,66.65;H,6.71;N,15.54。实测值:C,66.29;H,6.57;N,15.90%。HPLC纯度98.1%。

[0596] 实例6:SN39239 1-环戊基-6-((3-甲氧基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(12)。



[0598] 将氯化物6(126mg,0.50mmol)、3-甲氧基苯胺(74mg,0.60mmol)、Pd₂dba₃(23mg,25μmol)、XPhos(47mg,102μmol)和Cs₂CO₃(326mg,1.02mmol)于二噁烷(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc洗脱,得到咪唑并吡啶酮12(136mg,80%),为棕褐色粉末:mp(EtOAc/pet ether)66-69℃;¹H NMR(CDCl₃) δ7.83(d,J=0.4Hz,1H,H-4),7.22(t,J=8.1Hz,1H,H-5'),6.89(t,J=2.3Hz,1H,H-2'),6.82(dd,J=8.0,1.4Hz,1H,H-6'),6.68(d,J=0.6Hz,1H,H-7),6.57(ddd,J=8.2,2.4,0.7Hz,1H,H-4'),6.49(s,1H,6-NH),4.79(pent,J=8.8Hz,1H,1-CH),3.80(s,3H,3'-OCH₃),3.40(s,3H,3-CH₃),1.95-2.06(m,4H,2×CH₂),1.80-1.92(m,2H,CH₂),1.62-1.72(m,2H,CH₂);MS m/z 339.2(MH⁺,100%)。C₁₉H₂₂N₄O•1/2H₂O的分析计算值:C,65.69;H,6.67;N,16.13。实测值:C,65.42;H,6.36;N,15.92%。HPLC纯度99.7%。

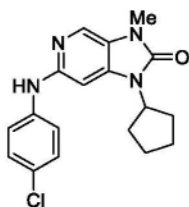
[0599] 实例7:SN39240 1-环戊基-6-(2-甲氧基苯基氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(13)。



[0601] 将氯化物6(110mg,0.44mmol)、2-甲氧基苯胺(65mg,0.52mmol)、Pd₂dba₃(20mg,22μmol)、XPhos(42mg,88μmol)和Cs₂CO₃(285mg,0.88mmol)于二噁烷(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(60至100%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮13(135mg,91%),为棕褐色粉末:¹H NMR(CDCl₃) δ7.83-7.90(m,2H,H-4,H-6'),7.89-6.98(m,3H,H-3',H-4',H-5'),6.83(s,1H,6-NH),6.61(s,1H,H-7),4.78(pent,J=8.8Hz,1H,1-CH),3.90(s,3H,2'-OCH₃),3.40(s,3H,3-CH₃),1.98-2.08(m,4H,2×CH₂),1.85-1.95(m,2H,CH₂),1.63-1.75(m,2H,CH₂);MS m/z 338.4(MH⁺,100%);HRMS calcd for C₁₉H₂₃N₄O₂(MH⁺)m/z 339.1816,found 339.1819(-1.0ppm)。HPLC纯度99.9%。

[0602] 实例8:SN39241 6-((4-氯代苯基)氨基)-1-环戊基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(14)。

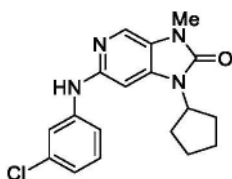
[0603]



[0604] 将氯化物6 (119mg, 0.47mmol)、4-氯苯胺 (72mg, 0.57mmol)、 Pd_2dba_3 (22mg, 24 μmol)、XPhos (45mg, 95 μmol) 和 Cs_2CO_3 (308mg, 0.95mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (40至60%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮14 (80mg, 49%), 为棕色粉末: mp (EtOAc/pet ether) 179-181℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H, H-4), 7.22-7.18 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 6.54 (s, 1H, H-7), 6.43 (s, 1H, 6-NH), 4.76 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.40 (s, 3H, 3- CH_3), 1.95-2.05 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 1.82-1.92 (m, 2H, CH_2), 1.63-1.75 (m, 2H, CH_2); MS m/z 343.2 (MH^+ , 100%), 345.2 (MH^+ , 35%)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O} \cdot 0.1\text{EtOAc}$ 的分析计算值: C, 62.65; H, 5.76; N, 15.54。实测值: C, 62.56; H, 5.62; N, 15.84%。HPLC纯度99.0%。

[0605] 实例9: SN39242 6-((3-氯代苯基)氨基)-1-环戊基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(15)。

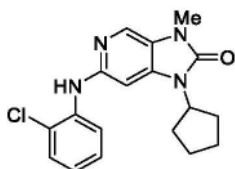
[0606]



[0607] 将氯化物6 (132mg, 0.52mmol)、3-氯苯胺 (80mg, 0.63mmol)、 Pd_2dba_3 (24mg, 26 μmol)、XPhos (50mg, 104 μmol) 和 Cs_2CO_3 (339mg, 1.04mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (50至75%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮15 (110mg, 62%), 为棕褐色粉末: mp (EtOAc/pet ether) 145-147℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.86 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.40 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H, H-2'), 7.22 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H, H-5'), 7.11 (ddd, $J=8.2, 2.1, 0.9\text{Hz}$, 1H, H-6'), 6.95 (ddd, $J=7.9, 2.0, 1.0\text{Hz}$, 1H, H-4'), 6.62 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-7), 6.51 (s, 1H, 6-NH), 4.81 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.41 (s, 3H, 3- CH_3), 1.97-2.08 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 1.84-1.94 (m, 2H, CH_2), 1.68-1.76 (m, 2H, CH_2); MS m/z 343.2 (MH^+ , 100%), 345.2 (MH^+ , 35%)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O} \cdot 0.1\text{EtOAc}$ 的分析计算值: C, 62.85; H, 5.68; N, 15.93。实测值: C, 62.73; H, 5.54; N, 15.94%。HPLC纯度99.9%。

[0608] 实例10: SN39245 6-((2-氯代苯基)氨基)-1-环戊基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(16)。

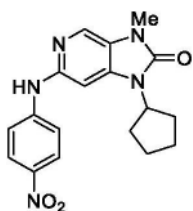
[0609]



[0610] 将氯化物6 (130mg, 0.52mmol)、2-氯苯胺 (80mg, 0.62mmol)、 Pd_2dba_3 (24mg, 26 μmol)、XPhos (50mg, 104 μmol) 和 Cs_2CO_3 (339mg, 1.04mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50ml) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/DCM梯度 (5至10%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮16 (79mg, 45%), 为棕色泡沫: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.90 (dd, $J=8.3, 1.5\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.87 (s, 1H, H-4), 7.39 (dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H, H-3'), 7.23 (dt, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.90 (dt, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$, 1H, H-4'), 6.74 (br s, 1H, 6-NH), 6.61 (s, 1H, H-7), 4.77 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.41 (s, 3H, 3- CH_3), 1.98-2.08 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 1.86-1.96 (m, 2H, CH_2), 1.68-1.77 (m, 2H, CH_2); MS m/z 343.2 (MH^+ , 100%), 345.2 (MH^+ , 35%); $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值343.1320, 实测值343.1318 (0.5ppm)。HPLC纯度98.4%。

[0611] 实例11: SN39246 1-环戊基-3-甲基-6-(4-硝基苯基氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(17)。

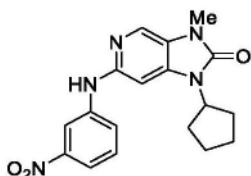
[0612]



[0613] 将氯化物6 (131mg, 0.52mmol)、4-硝基苯胺 (86mg, 0.63mmol)、 Pd_2dba_3 (24mg, 26 μmol)、XPhos (50mg, 104 μmol) 和 Cs_2CO_3 (339mg, 1.04mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50ml) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (50至100%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮17 (127mg, 69%), 为红色晶体: mp (EtOAc/pet ether) 270-272℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.18 (ddd, $J=9.2, 3.1, 2.1\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'), 7.94 (s, 1H, H-4), 7.46 (ddd, $J=9.2, 3.1, 2.1\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 6.94 (br s, 1H, 6-NH), 6.64 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H, H-7), 4.82 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.44 (s, 3H, 3- CH_3), 2.02-2.10 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 1.88-1.98 (m, 2H, CH_2), 1.70-1.80 (m, 2H, CH_2); MS m/z 354.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$ 的分析计算值: C, 61.18; H, 5.42; N, 19.82。实测值: C, 61.29; H, 5.29; N, 19.94%。HPLC纯度100.0%。

[0614] 实例12: SN39247 1-环戊基-3-甲基-6-(3-硝基苯基氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(18)。

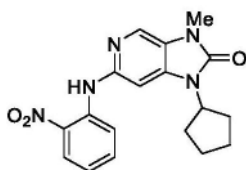
[0615]



[0616] 将氯化物6 (131mg, 0.52mmol)、3-硝基苯胺 (86mg, 0.63mmol)、 Pd_2dba_3 (24mg, 26 μmol)、XPhos (50mg, 104 μmol) 和 Cs_2CO_3 (339mg, 1.04mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc/pet. ether 梯度 (50 至 80%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮 18 (147mg, 80%), 为黄色粉末: mp (EtOAc/pet. ether) 184-186℃; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.36 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 1H, H-2'), 7.91 (s, 1H, H-4), 7.78 (ddd, $J=8.1, 2.1, 0.8\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.59 (ddd, $J=8.1, 2.0, 0.8\text{Hz}$, 1H, H-4'), 7.43 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.75 (s, 1H, 6-NH), 6.61 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H, H-7), 4.83 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.43 (s, 3H, 3- CH_3), 2.00-2.08 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 1.87-1.97 (m, 2H, CH_2), 1.70-1.78 (m, 2H, CH_2); MS m/z 354.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$ 的分析计算值: C, 61.18; H, 5.42; N, 19.82。实测值: C, 60.98; H, 5.29; N, 19.82%。HPLC 纯度 99.9%。

[0617] 实例 13: SN39263 1-环戊基-3-甲基-6-(2-硝基苯基氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (19)。

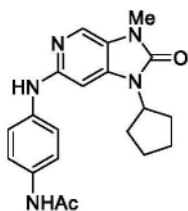
[0618]



[0619] 将氯化物 6 (131mg, 0.52mmol)、2-硝基苯胺 (86mg, 0.63mmol)、 Pd_2dba_3 (24mg, 26 μmol)、XPhos (50mg, 104 μmol) 和 Cs_2CO_3 (339mg, 1.04mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 40% EtOAc/pet. ether 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮 19 (161mg, 88%), 为红色晶体: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10.10 (br s, 1H, 6-NH), 8.42 (dd, $J=8.8, 1.2\text{Hz}$, 1H, H-3'), 8.32 (dd, $J=8.6, 1.6\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.97 (s, 1H, H-4), 7.51 (ddd, $J=8.4, 7.1, 1.4\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.90 (ddd, $J=8.4, 7.1, 1.4\text{Hz}$, 1H, H-4'), 6.68 (s, 1H, H-7), 4.81 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.45 (s, 3H, 3- CH_3), 1.92-2.10 (m, 6H, 3 $\times\text{CH}_2$), 1.70-1.80 (m, 2H, CH_2); MS m/z 354.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$ 的分析计算值: C, 61.18; H, 5.42; N, 19.82。实测值: C, 60.89; H, 5.34; N, 19.61%。HPLC 纯度 99.9%。

[0620] 实例 14: SN39273 N-(4-((1-环戊基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基)苯基)乙酰胺 (20)。

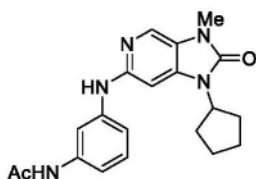
[0621]



[0622] 将氯化物6 (118mg, 0.47mmol)、N-(4-氨基苯基)乙酰胺 (85mg, 0.56mmol)、 Pd_2dba_3 (22mg, 24 μmol)、XPhos (45mg, 94 μmol) 和 Cs_2CO_3 (306mg, 0.94mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。残余物通过色谱法纯化, 用 MeOH/EtOAc 梯度 (0 至 10%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮 20 (136mg, 75%), 为乳白色粉末: mp (EtOAc/pet ether) 152-155℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H, H-4''), 7.45 (br d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 7.20-7.30 (m, 3H, CONH, H-3', H-5'), 6.55 (s, 1H, H-7''), 6.43 (s, 1H, 4'-NH), 4.74 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1''-CH), 3.39 (s, 3H, 3''-CH₃), 2.17 (s, 3H, COCH₃), 1.95-2.04 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂), 1.82-1.92 (m, 2H, CH₂), 1.63-1.73 (m, 2H, CH₂); MS m/z 366.2 (MH^+ , 100%)。C₂₀H₂₃N₅O₂ 的分析计算值: C, 65.73; H, 6.34; N, 19.16。实测值: C, 65.88; H, 6.44; N, 18.81%。HPLC 纯度 100.0%。

[0623] 实例 15: SN39280 N-(3-((1-环戊基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基)苯基)乙酰胺 (21)。

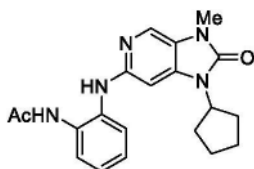
[0624]



[0625] 将氯化物6 (110mg, 0.44mmol)、N-(3-氨基苯基)乙酰胺 (80mg, 0.53mmol)、 Pd_2dba_3 (20mg, 22 μmol)、XPhos (42mg, 88 μmol) 和 Cs_2CO_3 (289mg, 0.88mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱 (0 至 10% MeOH/EtOAc) 纯化残余物, 得到咪唑并吡啶酮 21 (130mg, 81%), 为棕褐色晶体: mp (EtOAc) 215-217℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H, H-4'), 7.78 (br s, 1H, H-2), 7.38 (br s, 1H, CONH), 7.22 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H, H-5), 7.04 (br dd, $J=8.0, 1.3\text{Hz}$, 1H, H-6), 6.93 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H, H-4), 6.66 (s, 1H, H-7'), 6.62 (s, 1H, 3-NH), 4.78 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1'-CH), 3.39 (s, 3H, 3'-CH₃), 2.16 (s, 3H, COCH₃), 1.98-2.07 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂), 1.84-1.92 (m, 2H, CH₂), 1.65-1.74 (m, 2H, CH₂); MS m/z 366.2 (MH^+ , 100%); C₂₀H₂₄N₅O₂ (MH^+) m/z 的 HRMS 计算值 366.1925, 实测值 366.1920 (1.3ppm)。HPLC 纯度 99.3%。

[0626] 实例 16: SN39301 N-(2-((1-环戊基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基)苯基)乙酰胺 (22)。

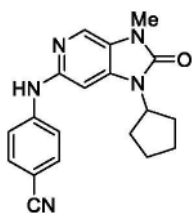
[0627]



[0628] 将氯化物6 (133mg, 0.53mmol)、N-(2-氨基苯基)乙酰胺 (95mg, 0.63mmol)、 Pd_2dba_3 (24mg, 27 μmol)、XPhos (50mg, 106 μmol) 和 Cs_2CO_3 (345mg, 1.06mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 MeOH/EtOAc 梯度 (0 至 5%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮 22 (185mg, 96%), 为棕褐色粉末: mp (MeOH/EtOAc) 181-183℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.11 (br s, 1H, CONH), 7.95 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H, H-6), 7.78 (s, 1H, H-4'), 7.30 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H, H-3), 7.18 (br dd, $J=7.6, 6.6\text{Hz}$, 1H, H-5), 7.13 (br dd, $J=7.7, 6.4\text{Hz}$, 1H, H-4), 6.39 (br s, 1H, 6'-NH), 6.18 (s, 1H, H-7'), 4.68 (pent, $J=8.7\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.38 (s, 3H, 3- CH_3), 2.12 (s, 3H, COCH_3), 1.89-2.00 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1.75-1.85 (m, 2H, CH_2), 1.60-1.68 (m, 2H, CH_2); MS m/z 366.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2$ (MH^+) m/z 的 HRMS 计算值 365.1852, 实测值 365.1872 (-5.4ppm)。HPLC 纯度 98.9%。

[0629] 实例 17: SN39275 4-((1-环戊基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基)苄腈 (23)。

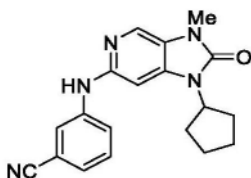
[0630]



[0631] 将氯化物 6 (122mg, 0.49mmol)、4-氨基苄腈 (69mg, 0.58mmol)、 Pd_2dba_3 (22mg, 25 μmol)、XPhos (47mg, 98 μmol) 和 Cs_2CO_3 (319mg, 0.98mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (39278mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱 (60 至 80% EtOAc/pet. ether) 纯化残余物, 得到 23 (131mg, 81%), 为乳白色粉末: mp (EtOAc/pet ether) 236-238℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H, H-4'), 7.45 (ddd, $J=8.8, 2.3, 2.0\text{Hz}$, 2H, H-3, H-5), 7.43 (ddd, $J=8.8, 2.3, 2.0\text{Hz}$, 2H, H-2, H-6), 6.77 (s, 1H, 4-NH), 6.60 (s, 1H, H-7'), 4.81 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1'-CH), 3.43 (s, 3H, 3'- CH_3), 1.88-2.09 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 1.68-1.78 (m, 2H, CH_2); MS m/z 351.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ 的分析计算值: C, 68.45; H, 5.74; N, 21.01。实测值: C, 68.24; H, 5.84; N, 20.86%。HPLC 纯度 100.0%。

[0632] 实例 18: SN39291 3-((1-环戊基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基)苄腈 (24)。

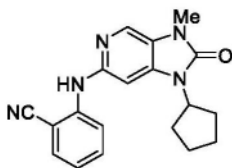
[0633]



[0634] 将氯化物6 (122mg, 0.49mmol)、3-氨基苄腈 (69mg, 0.58mmol)、 Pd_2dba_3 (22mg, 25 μmol)、XPhos (47mg, 98 μmol) 和 Cs_2CO_3 (319mg, 0.98mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50ml) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (50至60%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮24 (120mg, 74%), 为乳白色粉末: mp (EtOAc/pet. ether) 233-235℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H, H-4), 7.85 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H, H-2'), 7.50 (ddd, $J=8.3, 2.3, 1.0\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.36 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H, H-5'), 7.22 (dt, $J=7.6, 1.2\text{Hz}$, 1H, H-4'), 6.61 (br s, 1H, 6-NH), 6.53 (s, 1H, H-7), 4.81 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.42 (s, 3H, 3- CH_3), 1.98-2.08 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 1.87-1.97 (m, 2H, CH_2), 1.69-1.79 (m, 2H, CH_2); MS m/z 334.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.1\text{EtOAc}$ 的分析计算值: C, 68.09; H, 5.83; N, 20.47。实测值: C, 67.93; H, 6.05; N, 20.47%。HPLC纯度100.0%。

[0635] 实例19: SN39297 2-((1-环戊基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基)苄腈 (25)。

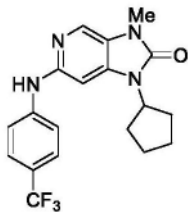
[0636]



[0637] 将氯化物6 (120mg, 0.48mmol)、2-氨基苄腈 (68mg, 0.57mmol)、 Pd_2dba_3 (22mg, 24 μmol)、XPhos (46mg, 96 μmol) 和 Cs_2CO_3 (313mg, 0.96mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50ml) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc洗脱, 得到咪唑并吡啶酮25 (101mg, 64%), 为橙色晶体: mp (MeOH/EtOAc) 171-173℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.83 (s, 1H, H-4), 8.13 (br s, 1H, 6-NH), 7.90 (dd, $J=8.2, 1.0\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.63 (ddd, $J=8.3, 6.9, 1.3\text{Hz}$, 1H, H-4'), 7.55 (dd, $J=8.3, 1.0\text{Hz}$, 1H, H-3'), 7.30 (ddd, $J=8.2, 6.9, 1.2\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.76 (s, 1H, H-7), 4.82 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.49 (s, 3H, 3- CH_3), 1.95-2.15 (m, 6H, 3 $\times\text{CH}_2$), 1.68-1.80 (m, 2H, CH_2); MS m/z 334.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O} \cdot 1.3\text{CH}_3\text{OH}$ 的分析计算值: C, 65.01; H, 6.50; N, 18.67。实测值: C, 64.71; H, 6.41; N, 18.99%。HPLC纯度98.8%。

[0638] 实例20: SN39278 1-环戊基-3-甲基-6-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (26)。

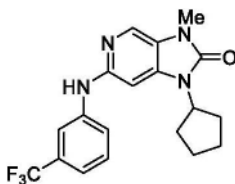
[0639]



[0640] 将氯化物6 (111mg, 0.44mmol)、4-(三氟甲基)苯胺 (85mg, 0.53mmol)、 Pd_2dba_3 (20mg, 22 μmol)、XPhos (42mg, 88 μmol) 和 Cs_2CO_3 (289mg, 0.88mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法 (50至70% EtOAc/pet. ether) 纯化残余物, 得到26 (125mg, 75%), 为乳白色粉末: mp (EtOAc/pet. ether) 196-199℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.88 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.53 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'), 7.39 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 6.66 (br s, 1H, 6-NH), 6.63 (s, 1H, H-7), 4.80 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.42 (s, 3H, 3- CH_3), 1.99-2.07 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 1.87-1.95 (m, 2H, CH_2), 1.68-1.78 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 154.2, 149.4, 145.0, 137.0, 126.8 (q, $J=3.8\text{Hz}$), 125.9 (2), 124.7 (q, $J=233.6\text{Hz}$), 123.7, 123.0 (q, $J=32.8\text{Hz}$), 117.1 (2), 91.2, 53.9, 29.1 (2), 27.6, 25.3 (2); MS m/z 377.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ 的分析计算值: C, 60.63; H, 5.09; N, 14.89。实测值: C, 60.68; H, 5.30; N, 15.02%。HPLC纯度99.7%。

[0641] 实例21: SN39290 1-环戊基-3-甲基-6-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (27)。

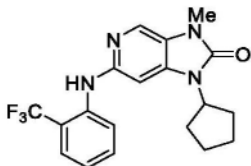
[0642]



[0643] 将氯化物6 (125mg, 0.50mmol)、3-(三氟甲基)苯胺 (96mg, 0.60mmol)、 Pd_2dba_3 (23mg, 25 μmol)、XPhos (48mg, 100 μmol) 和 Cs_2CO_3 (326mg, 1.00mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法 (40至50% EtOAc/pet. ether) 纯化残余物, 得到咪唑并吡啶酮27 (146mg, 78%), 为乳白色针状物: mp (EtOAc) 162-163℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.87 (s, 1H, H-4), 7.78 (s, 1H, H-2'), 7.40-7.43 (m, 2H, H-5', H-6'), 7.21-7.23 (m, 1H, H-4'), 6.68 (br s, 1H, 6-NH), 6.63 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H, H-7), 4.83 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.42 (s, 3H, 3- CH_3), 1.96-2.07 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 1.83-1.92 (m, 2H, CH_2), 1.68-1.76 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 154.3, 149.8, 142.4, 136.9, 131.8 (q, $J=32.1\text{Hz}$), 130.0, 126.1, 124.3 (q, $J=272.3$), 123.5, 121.6, 118.2 (q, $J=3.8\text{Hz}$), 114.5 (q, $J=3.9\text{Hz}$), 90.4, 53.7, 29.2 (2), 27.6, 25.3 (2); MS m/z 377.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值377.1584, 实测值377.1585 (-0.4ppm)。HPLC纯度99.3%。

[0644] 实例22: SN39283 1-环戊基-3-甲基-6-((2-(三氟甲基)苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (28)。

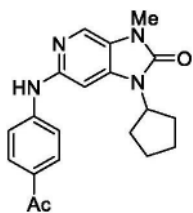
[0645]



[0646] 将氯化物6 (114mg, 0.45mmol)、2-三氟苯胺 (88mg, 0.54mmol)、 Pd_2dba_3 (21mg, 23 μmol)、XPhos (43mg, 90 μmol) 和 Cs_2CO_3 (293mg, 0.90mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (10至50%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮28 (110mg, 65%), 为灰色泡沫: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.87 (s, 1H, H-4), 7.76 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H, H-3'), 7.62 (dd, $J=7.8, 0.7\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.47 (br dd, $J=8.0, 7.6\text{Hz}$, 1H, H-4'), 7.07 (br dd, $J=7.7, 7.65\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.63 (br s, 1H, 6-NH), 6.58 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H, H-7), 4.76 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.41 (s, 3H, 3- CH_3), 1.97-2.06 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 1.83-1.93 (m, 2H, CH_2), 1.62-1.74 (m, 2H, CH_2); MS m/z 377.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值376.1511, 实测值376.1535 (6.3ppm)。HPLC纯度99.7%。

[0647] 实例23: SN39274 6-((4-乙酰基苯基)氨基)-1-环戊基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(29)。

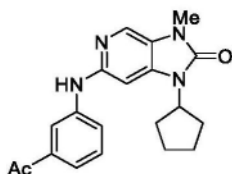
[0648]



[0649] 将氯化物6 (117mg, 0.47mmol)、1-(4-氨基苯基)乙-1-酮 (75mg, 0.56mmol)、 Pd_2dba_3 (22mg, 24 μmol)、XPhos (45mg, 94 μmol) 和 Cs_2CO_3 (326mg, 0.94mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法 (60至100% EtOAc/pet. ether) 纯化残余物, 得到咪唑并吡啶酮29 (131mg, 80%), 为柠檬粉末: mp (EtOAc/pet ether) 181-183℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.89-7.95 (m, 3H, H-4, H-3', H-5'), 7.36 (ddd, $J=8.8, 2.6, 1.9\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 6.82 (s, 1H, 6-NH), 6.69 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H, H-7''), 4.81 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.43 (s, 3H, 3- CH_3), 2.56 (s, 3H, COCH_3), 2.00-2.08 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 1.87-1.97 (m, 2H, CH_2), 1.70-1.78 (m, 2H, CH_2); MS m/z 351.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.1\text{EtOAc}$ 的分析计算值: C, 68.21; H, 6.40; N, 15.60。实测值: C, 68.09; H, 6.52; N, 15.37%。HPLC纯度97.9%。

[0650] 实例24: SN39279 6-((3-乙酰基苯基)氨基)-1-环戊基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(30)。

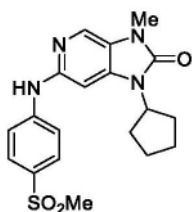
[0651]



[0652] 将氯化物6 (110mg, 0.44mmol)、1-(3-氨基苯基)乙-1-酮 (71mg, 0.53mmol)、 Pd_2dba_3 (22mg, 20 μmol)、XPhos (42mg, 88 μmol) 和 Cs_2CO_3 (287mg, 0.88mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120°C 下搅拌16小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法 (50至100% EtOAc/pet. ether) 纯化残余物, 得到咪唑并吡啶酮30 (147mg, 80%), 为乳白色粉末: mp (EtOAc/pet ether) $125-127^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.93 (t, $J=1.9\text{Hz}$, 1H, H-2'), 7.86 (s, 1H, H-4), 7.56 (ddd, $J=7.6, 1.4, 1.1\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.53 (ddd, $J=8.1, 2.3, 0.9\text{Hz}$, 1H, H-4'), 7.40 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.63 (s, 1H, H-7), 6.61 (br s, 1H, 6-NH), 4.81 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.41 (s, 3H, 3- CH_3), 2.60 (s, 3H, COCH_3), 1.98-2.07 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1.83-1.93 (m, 2H, CH_2), 1.67-1.76 (m, 2H, CH_2); MS m/z 351.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ 的分析计算值: C, 68.55; H, 6.33; N, 15.99。实测值: C, 68.54; H, 6.52; N, 16.03%。HPLC纯度99.6%。

[0653] 实例25: SN39304 1-环戊基-3-甲基-6-((4-(甲磺酰基)苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(31)。

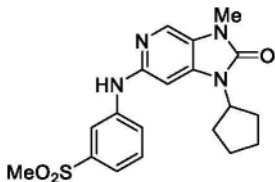
[0654]



[0655] 将氯化物6 (125mg, 0.50mmol)、4-(甲磺酰基)苯胺 (102mg, 0.60mmol)、 Pd_2dba_3 (23mg, 25 μmol)、XPhos (48mg, 100 μmol) 和 Cs_2CO_3 (326mg, 1.00mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120°C 下搅拌16小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc/pet. ether 梯度 (60至100%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮31 (154mg, 80%), 为乳白色针状物: mp (EtOAc/pet ether) $161-164^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H, H-4), 7.82 (ddd, $J=8.8, 2.6, 1.9\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 7.51 (ddd, $J=8.8, 2.6, 1.9\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'), 6.86 (s, 1H, 6-NH), 6.63 (d, $J=0.3\text{Hz}$, 1H, H-7), 4.81 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.43 (s, 3H, 3- CH_3), 3.04 (s, 3H, SO_2CH_3), 2.00-2.08 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1.88-1.98 (m, 2H, CH_2), 1.88-1.98 (m, 2H, CH_2); MS m/z 387.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1/2\text{EtOAc}$ 的分析计算值: C, 58.59; H, 6.09; N, 13.01。实测值: C, 58.86; H, 6.30; N, 13.20%。HPLC纯度99.9%。

[0656] 实例26: SN39308 1-环戊基-3-甲基-6-((3-(甲磺酰基)苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(32)。

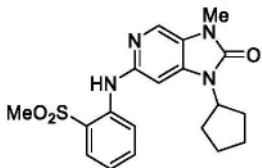
[0657]



[0658] 将氯化物6 (112mg, 0.45mmol)、3-(甲磺酰基)苯胺·HCl (111mg, 0.53mmol)、Pd₂dba₃ (21mg, 23μmol)、XPhos (43mg, 90μmol) 和Cs₂CO₃ (484mg, 1.49mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (80至100%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮32 (154mg, 90%), 为白色粉末: mp (EtOAc/pet. ether) 208-211℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.00 (d, J=2.8Hz, 1H, H-2'), 7.89 (s, 1H, H-4), 7.61-7.66 (m, 1H, H-5'), 7.44-7.49 (m, 2H, H-4', H-6'), 6.84 (s, 1H, 6-NH), 6.60 (d, J=0.5Hz, 1H, H-7), 4.82 (pent, J=8.8Hz, 1H, 1-CH), 3.42 (s, 3H, 3-CH₃), 3.07 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.00-2.08 (m, 4H, 2×CH₂), 1.87-1.97 (m, 2H, CH₂), 1.68-1.77 (m, 2H, CH₂); MS m/z 387.2 (MH⁺, 100%)。C₁₉H₂₂N₄O₃S • 1/2EtOAc的分析计算值: C, 58.59; H, 6.09; N, 13.01。实测值: C, 58.73; H, 6.25; N, 13.28%。HPLC纯度99.8%。

[0659] 实例27: SN39330 1-环戊基-3-甲基-6-((2-(甲磺酰基)苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(33)。

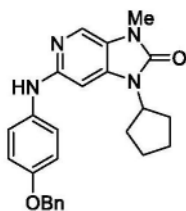
[0660]



[0661] 将氯化物6 (126mg, 0.50mmol)、2-(甲磺酰基)苯胺 (103mg, 0.60mmol)、Pd₂dba₃ (23mg, 25μmol)、XPhos (48mg, 100μmol) 和Cs₂CO₃ (358mg, 1.10mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (60至80%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮33 (168mg, 87%), 为白色粉末: mp (EtOAc/pet. ether) 178-181℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.42 (br s, 1H, 6-NH), 8.11 (dd, J=8.4, 0.7Hz, 1H, H-3'), 7.87-7.92 (m, 2H, H-4, H-6'), 7.53 (ddd, J=8.6, 7.1, 1.6Hz, 1H, H-5'), 7.04 (ddd, J=8.2, 7.1, 1.0Hz, 1H, H-4'), 6.55 (d, J=0.5Hz, 1H, H-7), 4.78 (pent, J=8.8Hz, 1H, 1-CH), 3.43 (s, 3H, 3-CH₃), 3.12 (s, 3H, 2'-SO₂CH₃), 1.93-2.10 (m, 6H, 3×CH₂), 1.70-1.80 (m, 2H, CH₂); MS m/z 387.2 (MH⁺, 100%); C₁₉H₂₃N₄O₃ (MH⁺) m/z的HRMS计算值 387.1485, 实测值 387.1493 (-1.9ppm)。HPLC纯度100.0%。

[0662] 实例28: SN39302 6-((4-(苄氧基)苯基)氨基)-1-环戊基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(34)。

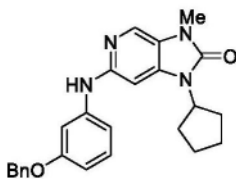
[0663]



[0664] 将氯化物6 (200mg, 0.80mmol)、4-(苄氧基)苯胺·HCl (225mg, 0.95mmol)、Pd₂dba₃ (37mg, 40μmol)、XPhos (76mg, 160μmol) 和Cs₂CO₃ (860mg, 2.64mmol) 于二噁烷(8mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc (30mL) 稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤,用盐水 (30mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet. ether梯度 (50至80%) 洗脱,得到咪唑并吡啶酮34 (215mg, 65%), 为棕褐色晶体:mp (EtOAc/pet ether) 144-147℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ7.77 (s, 1H, H-4), 7.45 (br d, J=7.2Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.39 (br dd, J=7.6, 7.1Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.33 (br t, J=7.1Hz, 1H, H-4''), 7.20 (ddd, J=8.9, 3.5, 2.2Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.97 (ddd, J=8.9, 3.5, 2.2Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.42 (d, J=0.5Hz, 1H, H-7), 6.29 (s, 1H, 6-NH), 5.07 (s, 2H, CH₂O), 4.73 (pent, J=8.8Hz, 1H, 1-CH), 3.38 (s, 3H, 3-CH₃), 1.93-2.01 (m, 4H, 2×CH₂), 1.76-1.86 (m, 2H, CH₂), 1.60-1.70 (m, 2H, CH₂); MS m/z 415.2 (MH⁺, 100%)。C₂₅H₂₆N₄O₂ • 1/4EtOAc的分析计算值:C, 71.54; H, 6.47; N, 12.83。实测值:C, 71.26; H, 6.44; N, 12.72%。HPLC纯度99.9%。

[0665] 实例29: SN39303 6-((3-(苄氧基)苯基)氨基)-1-环戊基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(35)。

[0666]

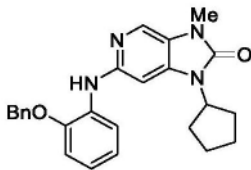


[0667] 将氯化物6 (203mg, 0.81mmol)、3-(苄氧基)苯胺 (193mg, 0.97mmol)、Pd₂dba₃ (37mg, 40μmol)、XPhos (77mg, 162μmol) 和Cs₂CO₃ (528mg, 1.62mmol) 于二噁烷(8mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc (30mL) 稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤,用盐水 (30mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet. ether梯度 (50至80%) 洗脱,得到咪唑并吡啶酮35 (246mg, 74%), 为白色针状物:mp (EtOAc/pet ether) 110-112℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ7.85 (d, J=0.4Hz, 1H, H-4), 7.38-7.46 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.36 (br tt, J=7.0, 1.5Hz, 1H, H-4''), 7.24 (t, J=8.1Hz, 1H, H-5'), 7.01 (t, J=2.2Hz, 1H, H-2'), 6.86 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H, H-6'), 6.71 (d, J=0.6Hz, 1H, H-7), 6.65 (ddd, J=8.2, 2.4, 0.7Hz, 1H, H-4'), 6.51 (br s, 1H, 6-NH), 5.08 (s, 2H, CH₂O), 4.81 (pent, J=8.8Hz, 1H, 1-CH), 3.42 (s, 3H, 3-CH₃), 1.99-2.08 (m, 4H, 2×CH₂), 1.85-1.96 (m, 2H, CH₂), 1.67-1.77 (m, 2H, CH₂); MS m/z 415.2 (MH⁺, 100%)。C₂₅H₂₆N₄O₂的分析计算值:C, 72.44; H, 6.32; N, 13.52。实测值:C, 71.16; H, 6.36; N, 13.19%。HPLC纯度100.0%。

[0668] 实例30: SN39328 6-((2-(苄氧基)苯基)氨基)-1-环戊基-3-甲基-1,3-二氢-2H-

咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(36)。

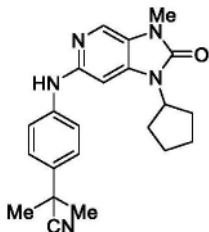
[0669]



[0670] 将氯化物6(164mg, 0.65mmol)、2-(苄氧基)苯胺(156mg, 0.78mmol)、Pd₂dba₃(30mg, 33μmol)、XPhos(63mg, 130μmol)和Cs₂CO₃(466mg, 1.43mmol)于二噁烷(10mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(40至50%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮36(166mg, 61%),为白色粉末:mp (EtOAc/pet.ether) 170-173℃; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.84-7.88(m, 2H, H-4, H-6'), 7.42-7.46(m, 2H, H-2'', H-6''), 7.32-7.40(m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''), 6.94-6.99(m, 2H, H-3', H-4'), 6.87-6.89(m, 1H, H-5'), 6.85(br s, 1H, 6-NH), 6.61(d, J=0.5Hz, 1H, H-7), 5.15(s, 2H, CH₂O), 4.77(pent, J=8.8Hz, 1H, 1-CH), 3.39(s, 3H, 3-CH₃), 1.97-2.05(m, 4H, 2×CH₂), 1.84-1.93(m, 2H, CH₂), 1.67-1.75(m, 2H, CH₂); MS m/z 415.2(MH⁺, 100%); C₂₅H₂₇N₄O₂(MH⁺) m/z的HRMS计算值415.2129,实测值415.2135(-1.7ppm)。HPLC纯度99.6%。

[0671] 实例31:SN39309 2-(4-((1-环戊基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基)苯基)-2-甲基丙腈(37)。

[0672]

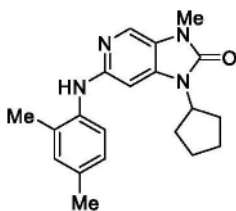


[0673] 将氯化物6(126mg, 0.50mmol)、2-(4-氨基苯基)-2-甲基丙腈(96mg, 0.60mmol)、Pd₂dba₃(23mg, 25μmol)、XPhos(48mg, 100μmol)和Cs₂CO₃(358mg, 1.10mmol)于二噁烷(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(60至100%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮37(160mg, 85%),为棕褐色粉末:mp (MeOH/EtOAc) 144-146℃; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.84(d, J=0.5Hz, 1H, H-4''), 7.41(ddd, J=8.8, 2.7, 2.1Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.32(ddd, J=8.8, 2.7, 2.1Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.58(d, J=0.6Hz, 1H, H-7''), 6.50(s, 1H, 6''-NH), 4.78(pent, J=8.8Hz, 1H, 1-CH), 3.40(s, 3H, 3''-CH₃), 1.99-2.07(m, 4H, 2×CH₂), 1.86-1.95(m, 2H, CH₂), 1.68-1.77(m, 8H, 2-CH₃, H-3, CH₂);

[0674] MS m/z 376.2(MH⁺, 100%)。C₁₉H₂₅N₅O • 1/4CH₃OH的分析计算值:C, 69.69;H, 6.83;N, 18.26。实测值:C, 69.37;H, 6.37;N, 18.20%。HPLC纯度99.4%。

[0675] 实例32:SN39385 1-环戊基-6-((2,4-二甲基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(38)。

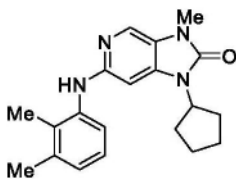
[0676]



[0677] 将氯化物6 (128mg, 0.51mmol)、2,4-二甲基苯胺 (74mg, 0.61mmol)、Pd₂dba₃ (23mg, 25μmol)、XPhos (49mg, 102μmol) 和Cs₂CO₃ (366mg, 1.12mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50ml) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (60至100%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮38 (58mg, 34%), 为白色粉末: mp (EtOAc/pet ether) 173-175℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.78 (d, J=0.6Hz, 1H, H-4), 7.24 (d, J=8.0Hz, 1H, H-6'), 7.08 (s, 1H, H-3'), 7.01 (d, J=8.0Hz, 1H, H-5'), 6.34 (d, J=0.6Hz, 1H, H-7), 6.06 (br s, 1H, 6-NH), 4.70 (pent, J=8.8Hz, 1H, 1-CH), 3.38 (s, 3H, 3-CH₃), 2.34 (s, 3H, 4'-CH₃), 2.24 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.92-1.98 (m, 4H, 2×CH₂), 1.75-1.85 (m, 2H, CH₂), 1.58-1.68 (m, 2H, CH₂); MS m/z 337.2 (MH⁺, 100%); C₂₀H₂₅N₄O (MH⁺) m/z的HRMS计算值337.2010, 实测值337.2008 (0.4ppm)。HPLC纯度99.6%。

[0678] 实例33: SN39390 1-环戊基-6-((2,3-二甲基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (39)。

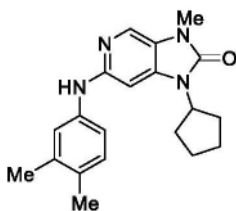
[0679]



[0680] 将氯化物6 (126mg, 0.50mmol)、2,3-二甲基苯胺 (73mg, 0.60mmol)、Pd₂dba₃ (23mg, 25μmol)、XPhos (48mg, 100μmol) 和Cs₂CO₃ (358mg, 1.10mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50ml) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (60至100%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮39 (47mg, 28%), 为褐色泡沫: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H, H-4), 7.20 (d, J=7.9Hz, 1H, H-6'), 7.10 (dd, J=7.8, 7.6Hz, 1H, H-5'), 6.98 (d, J=7.4Hz, 1H, H-4'), 6.31 (d, J=0.4Hz, 1H, H-7), 6.20 (br s, 1H, 6-NH), 4.71 (pent, J=8.8Hz, 1H, 1-CH), 3.38 (s, 3H, 3-CH₃), 2.34 (s, 3H, 3'-CH₃), 2.19 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.89-1.98 (m, 4H, 2×CH₂), 1.70-1.80 (m, 2H, CH₂), 1.58-1.67 (m, 2H, CH₂); MS m/z 337.2 (MH⁺, 100%)。C₂₀H₂₅N₄O (MH⁺) m/z的HRMS计算值337.2023, 实测值337.2017 (1.7ppm)。HPLC纯度99.1%。

[0681] 实例34: SN39393 1-环戊基-6-((3,4-二甲基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (40)。

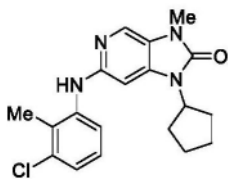
[0682]



[0683] 将氯化物6 (129mg, 0.51mmol)、3,4-二甲基苯胺 (75mg, 0.61mmol)、Pd₂dba₃ (23mg, 25μmol)、XPhos (49mg, 102μmol) 和Cs₂CO₃ (366mg, 1.12mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (60至100%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮40 (99mg, 57%), 为棕色立方体: mp (EtOAc/pet ether) 150-151℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.80 (d, J=0.5Hz, 1H, H-4), 7.08 (d, J=8.0Hz, 1H, H-5'), 7.04 (d, J=2.3Hz, 1H, H-2'), 6.99 (dd, J=8.0, 2.3Hz, 1H, H-6'), 6.64 (d, J=0.7Hz, 1H, H-7), 6.40 (br s, 1H, 6-NH), 4.78 (pent, J=8.8Hz, 1H, 1-CH), 3.39 (s, 3H, 3-CH₃), 2.25 (s, 3H, 3'-CH₃), 2.24 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.96-2.04 (m, 4H, 2×CH₂), 1.80-1.90 (m, 2H, CH₂), 1.64-1.74 (m, 2H, CH₂); MS m/z 337.2 (MH⁺, 100%); .C₂₀H₂₅N₄O (MH⁺) m/z的HRMS计算值337.2023, 实测值337.2017 (1.7ppm)。HPLC纯度99.9%。

[0684] 实例35: SN39378 6-((3-氯-2-甲基苯基)氨基)-1-环戊基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (41)。

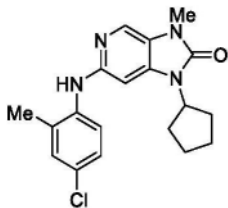
[0685]



[0686] 将氯化物6 (127mg, 0.50mmol)、3-氯-2-甲基苯胺 (86mg, 0.61mmol)、Pd₂dba₃ (23mg, 25μmol)、XPhos (48mg, 100μmol) 和Cs₂CO₃ (358mg, 1.10mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (60至80%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮41 (42mg, 23%), 为乳白色针状物: mp (EtOAc/pet ether) 173-175℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.81 (d, J=0.4Hz, 1H, H-4), 7.31 (dd, J=7.5, 1.6Hz, 1H, H-4'), 7.09-7.16 (m, 2H, H-5', H-4'), 6.38 (s, 1H, H-7), 6.19 (br s, 1H, 6-NH), 4.74 (pent, J=8.7Hz, 1H, 1-CH), 3.39 (s, 3H, 3-CH₃), 2.34 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.90-2.02 (m, 4H, 2×CH₂), 1.75-1.83 (m, 2H, CH₂), 1.63-1.70 (m, 2H, CH₂); MS m/z 357.2 (MH⁺, 100%), 359.2 (MH⁺, 35%); C₁₉H₂₂ClN₄O (MH⁺) m/z的HRMS计算值357.1477, 实测值357.1480 (-1.0ppm)。HPLC纯度98.0%。

[0687] 实例36: SN39376 6-((4-氯-2-甲基苯基)氨基)-1-环戊基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (42)。

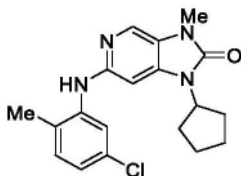
[0688]



[0689] 将氯化物6 (126mg, 0.50mmol)、4-氯-2-甲基苯胺 (85mg, 0.60mmol)、 Pd_2dba_3 (23mg, 25 μmol)、XPhos (48mg, 100 μmol) 和 Cs_2CO_3 (358mg, 1.10mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120°C 下搅拌16小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc/pet. ether 梯度 (60至100%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮42 (85mg, 48%), 为棕色泡沫: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.81 (s, 1H, H-4), 7.36 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.23 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H, H-3'), 7.15 (dd, $J=8.6, 2.5\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.40 (s, 1H, H-7), 6.06 (br s, 1H, 6-NH), 4.73 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.39 (s, 3H, 3- CH_3), 2.26 (s, 3H, 2'- CH_3), 1.93-2.02 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1.78-1.88 (m, 2H, CH_2), 1.63-1.72 (m, 2H, CH_2); MS m/z 357.2 (MH^+ , 100%), 359.2 (MH^+ , 35%); $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}$ (MH^+) m/z 的 HRMS 计算值 357.1477, 实测值 357.1476 (0.1ppm)。HPLC 纯度 97.5%。

[0690] 实例37: SN39379 6-((5-氯-2-甲基苯基)氨基)-1-环戊基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (43)。

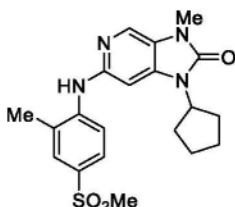
[0691]



[0692] 将氯化物6 (131mg, 0.52mmol)、5-氯-2-甲基苯胺 (88mg, 0.62mmol)、 Pd_2dba_3 (24mg, 26 μmol)、XPhos (50mg, 104 μmol) 和 Cs_2CO_3 (373mg, 1.14mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120°C 下搅拌16小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc/pet. ether 梯度 (60至80%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮43 (73mg, 39%), 为棕褐色泡沫: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.84 (s, 1H, H-4), 7.50 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.14 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H, H-3'), 6.94 (dd, $J=8.1, 2.1\text{Hz}$, 1H, H-4'), 6.58 (s, 1H, H-7), 6.15 (br s, 1H, 6-NH), 4.81 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.39 (s, 3H, 3- CH_3), 2.54 (s, 3H, 2'- CH_3), 1.83-2.08 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 1.66-1.75 (m, 2H, CH_2); MS m/z 357.2 (MH^+ , 100%), 359.2 (MH^+ , 35%); $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}$ (MH^+) m/z 的 HRMS 计算值 357.1477, 实测值 357.147180 (1.6ppm)。HPLC 纯度 98.0%。

[0693] 实例38: SN39396 1-环戊基-3-甲基-6-((2-甲基-4-(甲磺酰基)苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (44)。

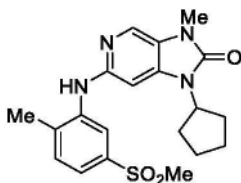
[0694]



[0695] 将氯化物6 (126mg, 0.50mmol)、2-甲基-4-(甲磺酰基)苯胺 (110mg, 0.60mmol)、 Pd_2dba_3 (23mg, 25 μmol)、XPhos (48mg, 100 μmol) 和 Cs_2CO_3 (358mg, 1.10mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (70至100%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮44 (134mg, 67%), 为棕褐色粉末: mp (EtOAc/pet ether) 201-203℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.92 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.78 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.69-7.75 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.70 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-7), 6.40 (br s, 1H, 6-NH), 4.79 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.44 (s, 3H, 3- CH_3), 3.04 (s, 3H, 4'- SO_2CH_3), 2.37 (s, 3H, 2'- CH_3), 2.00-2.08 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 1.87-1.96 (m, 2H, CH_2), 1.70-1.78 (m, 2H, CH_2); MS m/z 401.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值401.1642, 实测值401.1635 (1.8ppm)。HPLC纯度98.7%。

[0696] 实例39: SN39397 1-环戊基-3-甲基-6-((2-甲基-5-(甲磺酰基)苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(45)。

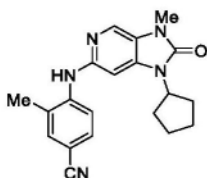
[0697]



[0698] 将氯化物6 (126mg, 0.50mmol)、2-甲基-5-(甲磺酰基)苯胺 (111mg, 0.60mmol)、 Pd_2dba_3 (23mg, 25 μmol)、XPhos (48mg, 100 μmol) 和 Cs_2CO_3 (358mg, 1.10mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (70至100%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮45 (156mg, 78%), 为棕褐色粉末: mp (EtOAc/pet ether) 170-172℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.15 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.88 (s, 1H, H-4), 7.46 (dd, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H, H-4'), 7.38 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, H-3'), 6.66 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-7), 6.26 (br s, 1H, 6-NH), 4.82 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.42 (s, 3H, 3- CH_3), 3.02 (s, 3H, 5'- SO_2CH_3), 2.38 (s, 3H, 2'- CH_3), 1.98-2.07 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 1.84-1.94 (m, 2H, CH_2), 1.65-1.75 (m, 2H, CH_2); MS m/z 401.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值401.1642, 实测值401.1638 (1.0ppm)。HPLC纯度99.7%。

[0699] 实例40: SN39398 4-((1-环戊基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基)-3-甲基苄腈(46)。

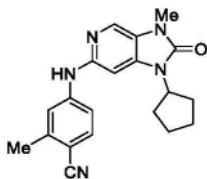
[0700]



[0701] 将氯化物6 (129mg, 0.51mmol)、4-氨基-3-甲基苄腈 (81mg, 0.61mmol)、 Pd_2dba_3 (23mg, 26 μmol)、XPhos (49mg, 102 μmol) 和 Cs_2CO_3 (366mg, 1.12mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法 (50至100% EtOAc/pet. ether) 纯化残余物, 得到腈50 (43mg, 24%), 为棕褐色晶体: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.91 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H, H-4'), 7.70 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H, H-5), 7.43-7.47 (m, 2H, H-2, H-6), 6.67 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H, H-7'), 6.36 (br s, 1H, 4-NH), 4.80 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1'-CH), 3.43 (s, 3H, 3'- CH_3), 2.32 (s, 3H, 3- CH_3), 1.99-2.08 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 1.86-1.96 (m, 2H, CH_2), 1.70-1.79 (m, 2H, CH_2); MS m/z 348.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值348.1819, 实测值348.1812 (2.0ppm)。HPLC纯度99.9%。

[0702] 实例41: SN39401 4-((1-环戊基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基)-2-甲基苄腈 (47)。

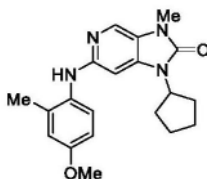
[0703]



[0704] 将氯化物6 (129mg, 0.51mmol)、4-氨基-2-甲基苄腈 (81mg, 0.62mmol)、 Pd_2dba_3 (26mg, 23 μmol)、XPhos (49mg, 102 μmol) 和 Cs_2CO_3 (366mg, 1.12mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法 (50至60% EtOAc/pet. ether) 纯化残余物, 得到腈 (66mg, 37%), 为乳白色晶体47: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H, H-4'), 7.49 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H, H-6), 7.29 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H, H-3), 7.20 (dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$, 1H, H-5), 6.71 (br s, 1H, 4-NH), 6.63 (s, 1H, H-7'), 4.83 (pent, $J=8.7\text{Hz}$, 1H, 1'-CH), 3.42 (s, 3H, 3'- CH_3), 2.50 (s, 3H, 2- CH_3), 1.99-2.09 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 1.86-1.95 (m, 2H, CH_2), 1.70-1.78 (m, 2H, CH_2); MS m/z 348.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值348.1819, 实测值348.1812 (2.0ppm)。HPLC纯度100.0%。

[0705] 实例42: SN39369 1-环戊基-6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (48)。

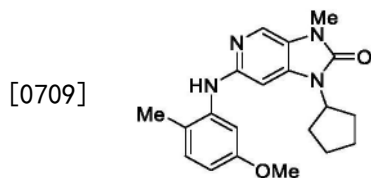
[0706]



[0707] 将氯化物6 (128mg, 0.51mmol)、4-甲氧基-2-甲基苯胺 (84mg, 0.61mmol)、 Pd_2dba_3

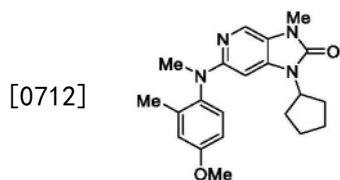
(23mg, 25 μ mol)、XPhos (49mg, 102 μ mol) 和Cs₂CO₃ (366mg, 1.12mmol) 于二噁烷(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc (30mL) 稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水(50mL) 之间分配。将有机级分用水(30mL) 洗涤,用盐水(30mL) 洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(70至100%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮48(84mg, 47%),为棕褐色胶状物:¹H NMR (CDCl₃) δ 7.75 (d, J=0.4Hz, 1H, H-4), 7.23 (d, J=8.6Hz, 1H, H-6'), 6.84 (d, J=2.9Hz, 1H, H-3'), 6.77 (d, J=8.6, 2.9Hz, 1H, H-5'), 6.10 (s, 1H, H-7), 5.99 (br s, 1H, 6-NH), 4.67 (pent, J=8.7Hz, 1H, 1-CH), 3.82 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.37 (s, 3H, 3-CH₃), 2.50 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.87-1.97 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂), 1.70-1.80 (m, 2H, CH₂), 1.57-1.67 (m, 2H, CH₂); MS m/z 353.2 (MH⁺, 100%); C₂₀H₂₅N₄O₂ (MH⁺) m/z 的HRMS HRMS计算值353.1972, 实测值353.1979 (-2.0ppm)。HPLC纯度99.4%。

[0708] 实例43: SN39382 1-环戊基-6-((5-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(49)。



[0710] 将氯化物6 (128mg, 0.51mmol)、5-甲氧基-2-甲基苯胺 (84mg, 0.61mmol)、Pd₂dba₃ (23mg, 26 μ mol)、XPhos (41mg, 102 μ mol) 和Cs₂CO₃ (366mg, 1.12mmol) 于二噁烷(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc (30mL) 稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水(50mL) 之间分配。将有机级分用水(30mL) 洗涤,用盐水(30mL) 洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(50至100%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮49(93mg, 52%),为棕色泡沫:¹H NMR (CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H, H-4), 7.13 (d, J=8.3Hz, 1H, H-3'), 7.03 (d, J=2.6Hz, 1H, H-6'), 6.57 (dd, J=8.3, 2.6Hz, 1H, H-4'), 6.54 (d, J=0.6Hz, 1H, H-7), 6.15 (br s, 1H, 6-NH), 4.76 (pent, J=8.8Hz, 1H, 1-CH), 3.76 (s, 3H, 5'-OCH₃), 3.40 (s, 3H, 3-CH₃), 2.21 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.96-2.04 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂), 1.78-1.88 (m, 2H, CH₂), 1.62-1.72 (m, 2H, CH₂); MS m/z 353.2 (MH⁺, 100%); C₂₀H₂₅N₄O₂ (MH⁺) m/z 的HRMS计算值353.1972, 实测值352.1964 (2.2ppm)。HPLC纯度99.0%。

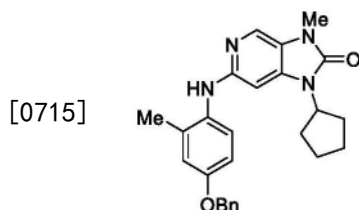
[0711] 实例44: SN39474 1-环戊基-6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)(甲基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(50)。



[0713] 在5℃下将NaH (60%分散体, 13mg, 0.33mmol) 添加到咪唑并吡啶酮44 (105mg, 0.30mmol) 和MeI (28 μ L, 0.45mmol) 于无水DMF (5mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时,然后用冰/水(2mL) 淬灭。将混合物在EtOAc (50mL) 和水(30mL) 之间分配。将有机级分用水(2 $\times$ 30mL) 洗涤,用盐水(30mL) 洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法

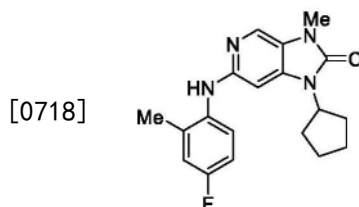
纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(50至80%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮50(69mg,66%),为澄清胶状物:¹H NMR(CDCl₃) δ7.81(s,1H,H-4),7.09(d,J=8.5Hz,1H,H-6'),6.86(d,J=2.9Hz,1H,H-3'),6.82(d,J=8.5,2.9Hz,1H,H-5'),5.69(s,1H,H-7),4.62(pent,J=8.6Hz,1H,1-CH),3.83(s,3H,4'-OCH₃),3.36(s,3H,6-NCH₃),3.34(s,3H,3-CH₃),2.05(s,3H,2'-CH₃),1.76-1.90(m,4H,2×CH₂),1.50-1.60(m,4H,2×CH₂);MS m/z 367.2(MH⁺,100%);C₂₁H₂₇N₄O₂(MH⁺)m/z的HRMS计算值367.2129,实测值367.2124(1.2ppm)。HPLC纯度97.2%。

[0714] 实例45:SN39370 6-((4-(苄氧基)-2-甲基苯基)氨基)-1-环戊基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(51)。



[0716] 将氯化物6(281mg,1.12mmol)、4-苄氧基-2-甲基苯胺(286mg,1.34mmol)、Pd₂dba₃(51mg,56μmol)、XPhos(107mg,224μmol)和Cs₂CO₃(803mg,2.46mmol)于二噁烷(10mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(60至100%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮51(219mg,46%),为褐色泡沫:¹H NMR(CDCl₃) δ7.76(s,1H,H-4),7.45(br d,J=8.9Hz,2H,H-2'',H-6''),7.36-7.43(m,2H,H-3'',H-5''),7.33(br t,J=7.2Hz,1H,H-4''),7.23(d,J=8.6Hz,1H,H-6'),6.92(d,J=2.9Hz,1H,H-3'),6.83(dd,J=8.6,2.9Hz,1H,H-5'),6.12(d,J=0.5Hz,1H,H-7),5.98(br s,1H,6-NH),5.07(s,2H,CH₂O),4.67(pent,J=8.8Hz,1H,1-CH),3.37(s,3H,3-CH₃),2.24(s,3H,2'-CH₃),1.88-1.97(m,4H,2×CH₂),1.68-1.78(m,2H,CH₂),1.57-1.65(m,2H,CH₂);MS m/z 429.2(MH⁺,100%);C₂₆H₂₉N₄O₂(MH⁺)m/z的HRMS计算值429.2285,实测值429.2292(-1.6ppm)。HPLC纯度99.0%。

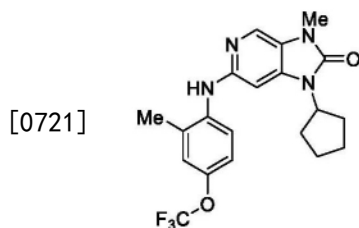
[0717] 实例46:SN39642 1-环戊基-6-((4-氟-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(52)。



[0719] 将氯化物6(404mg,1.61mmol)、4-氟-2-甲基苯胺(241mg,1.93mmol)、Pd₂dba₃(74mg,81μmol)、XPhos(154mg,154μmol)和Cs₂CO₃(1.154mg,3.54mmol)于二噁烷(20mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(80mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(80mL)和水(80mL)之间分配。将有机级分用水(50mL)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,

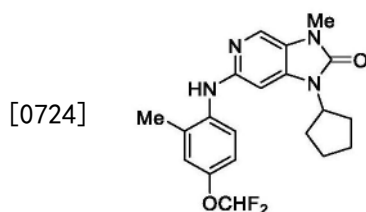
用EtOAc/pet.ether梯度(50至100%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮52(368mg,67%),为褐色胶状物: ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.77(d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.31(dd, $J=8.7, 5.3\text{Hz}$, 1H, H-6'), 6.98(dd, $J=9.2, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-3'), 6.92(dt, $J=8.4, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.19(d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-7), 6.15(br s, 1H, 6-NH), 4.70(pent, $J=8.7\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.38(s, 3H, 3-CH₃), 2.27(s, 3H, 2'-CH₃), 1.88-2.00(m, 4H, 2 $\times$ CH₂), 1.73-1.82(m, 2H, CH₂), 1.60-1.70(m, 2H, CH₂); MS m/z 341.2 (MH^+ , 100%)。C₁₉H₂₂FN₄O (MH^+) m/z 的HRMS计算值341.1772, 实测值341.1776 (-1.1ppm)。HPLC纯度97.9%。

[0720] 实例47: SN39748 1-环戊基-3-甲基-6-((2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(53)。



[0722] 将氯化物6(136mg, 0.54mmol)、2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺(124mg, 0.65mmol)、Pd₂dba₃(25mg, 27 μ mol)、XPhos(51mg, 108 μ mol)和Cs₂CO₃(387mg, 1.19mmol)于MeCN(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(70至100%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮53(96mg, 44%),为棕褐色胶状物: ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.84(s, 1H, H-4), 7.46(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.13(br s, 1H, H-3'), 7.08(br d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.40(d, $J=0.3\text{Hz}$, 1H, H-7), 6.10(br s, 1H, 6-NH), 4.77(pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.41(s, 3H, 3-CH₃), 2.31(s, 3H, 2'-CH₃), 1.94-2.04(m, 4H, 2 $\times$ CH₂), 1.78-1.87(m, 2H, CH₂), 1.66-1.76(m, 2H, CH₂); MS m/z 407.2 (MH^+ , 100%)。C₂₀H₂₂F₃N₄O₂ (MH^+) m/z 的HRMS计算值407.1689, 实测值407.1692 (-0.5ppm)。HPLC纯度98.2%。

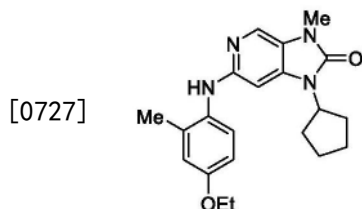
[0723] 实例48: SN3976 1-环戊基-6-((4-(二氟甲氧基)-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(54)。



[0725] 将氯化物6(136mg, 0.54mmol)、4-(二氟甲氧基)-2-甲基苯胺.HCl(136mg, 0.65mmol)、Pd₂dba₃(25mg, 27 μ mol)、XPhos(52mg, 108 μ mol)和Cs₂CO₃(563mg, 1.73mmol)于MeCN(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(70至100%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮54(105mg, 50%),为棕褐色胶状物: ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.80(s, 1H, H-4), 7.39(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H, H-

6'), 7.03 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H, H-3'), 6.98 (dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.48 (t, $J=74.2\text{Hz}$, 1H, 4'-OCH₂F₂), 6.33 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-7), 6.07 (br s, 1H, 6-NH), 4.73 (pent, $J=8.7\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.39 (s, 3H, 3-CH₃), 2.28 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.98-2.04 (m, 4H, 2×CH₂), 1.73-1.84 (m, 2H, CH₂), 1.62-1.70 (m, 2H, CH₂); MS m/z 389.2 (MH⁺, 100%)。C₂₀H₂₃F₂N₄O₂ (MH⁺) m/z 的 HRMS 计算值 389.1784, 实测值 389.1783 (0.1ppm)。HPLC 纯度 99.9%。

[0726] 实例 49: SN39764 1-环戊基-6-((4-乙氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(55)。

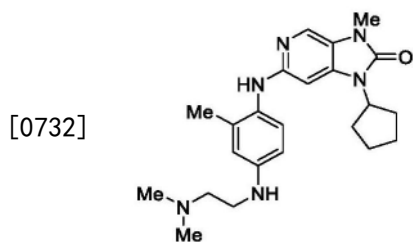


[0728] 4-乙氧基-2-甲基-1-硝基苯。将硫酸二乙酯(0.94mL, 7.2mmol)添加到3-甲基-4-硝基苯酚(1.00g, 6.5mmol)和K₂CO₃(2.26g, 16.3mmol)于甲基乙基酮(50mL)中的搅拌悬浮液中,并将混合物在70℃下搅拌4小时。将混合物冷却至20℃,添加cNH₄OH溶液(2mL),将混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物在EtOAc(100mL)和水(100mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet. ether梯度(5至10%)洗脱,得到硝基苯(1.14g, 96%),为白色固体:mp 50-51℃ (lit.¹mp 50-52℃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.08 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, H-6), 6.76-6.80 (m, 2H, H-3, H-5), 4.10 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H, CH₂O), 2.63 (s, 3H, 2-CH₃), 1.45 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, CH₃); MS m/z 182.2 (MH⁺, 100%)。

[0729] 4-乙氧基-2-甲基苯胺。将硝基苯(413mg, 2.3mmol)和Pd/C(5%, 50mg)于EtOH(100mL)中的混合物在H₂(50psi)下剧烈搅拌6小时。混合物通过硅藻土过滤,并将垫用EtOH(10mL)洗涤。蒸发溶剂,得到苯胺(329mg, 95%),为澄清油状物:¹H NMR (CDCl₃) δ 6.35-6.68 (m, 1H, H-6), 6.60-6.62 (m, 2H, H-3, H-5), 3.95 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H, CH₂O), 3.34 (br s, 2H, NH₂), 2.16 (s, 3H, 2-CH₃), 1.36 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, CH₃); MS m/z 152.2 (MH⁺, 100%)。

[0730] 1-环戊基-6-((4-乙氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(55)。将氯化物6(127mg, 0.50mmol)、4-乙氧基-2-甲基苯胺(92mg, 0.61mmol)、Pd₂dba₃(23mg, 25μmol)、XPhos(48mg, 100μmol)和Cs₂CO₃(358mg, 1.10mmol)于MeCN(8mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(50mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet. ether梯度(60至100%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮55(123mg, 67%),为棕褐色泡沫:mp 192-194℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.75 (d, $J=0.3\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.21 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, H-6'), 6.83 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3'), 6.76 (dd, $J=8.6, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.10 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H, H-7), 5.99 (br s, 1H, 6-NH), 4.67 (p, $J=8.7\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 4.04 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H, 4'-OCH₂), 3.37 (s, 3H, 3-CH₃), 2.24 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.90-1.96 (m, 4H, 2×CH₂), 1.70-1.80 (m, 2H, CH₂), 1.57-1.66 (m, 2H, CH₂), 1.42 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, CH₃); MS m/z 367.2 (MH⁺, 100%)。C₂₁H₂₇N₄O₂ (MH⁺) m/z 的 HRMS 计算值 367.2129, 实测值 367.2141 (-3.5ppm)。HPLC 纯度 98.2%。

[0731] 实例50:SN39673 1-环戊基-6-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(56)。

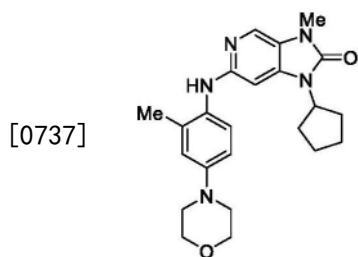


[0733] N,N-二甲基-2-(3-甲基-4-硝基苯氧基)乙-1-胺。将4-氟-2-甲基-1-硝基苯(2.00g,12.9mmol)、 K_2CO_3 (5.35g,38.7mmol)和2-(二甲基氨基)乙-1-醇(1.61g,18.1mmol)于DMF(30mL)中的混合物在60℃下搅拌16小时。将混合物在EtOAc(200mL)和水(100mL)之间分配。将有机级分用水(3×100mL)、盐水(50mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用MeOH/DCM梯度(0至5%)洗脱,得到胺(0.58g,20%),为红色油状物: ^1H NMR($CDCl_3$) δ 8.07(dd, $J=7.8,1.7$ Hz,1H,H-6'),6.79-6.83(m,2H,H-2',H-5'),4.13(br t, $J=5.6$ Hz,2H,H-2),2.76(br t, $J=5.6$ Hz,2H,H-1),2.62(s,3H,3'- CH_3),2.36[s,6H, $N(CH_3)_2$];MS m/z 225.1(MH^+ ,100%)。

[0734] 4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-甲基苯胺。将硝基苯胺(0.58g,2.59mmol)和Pd/C(100mg)于EtOH(100mL)和EtOAc(100mL)中的混合物在 H_2 (60psi)下搅拌4小时。将混合物通过硅藻土垫过滤,用EtOH(50mL)洗涤并蒸发溶剂,得到苯胺(0.44g,87%),为米色固体: ^1H NMR[(CD_3) $_2$ SO] δ 6.56(d, $J=1.2$ Hz,1H,H-3),6.48-6.53(m,2H,H-5,H-6),4.35(br s,2H,1- NH_2),3.84(br t, $J=6.0$ Hz,2H,H-1'),2.53(br t, $J=6.0$ Hz,2H,H-2'),2.18[s,6H, $N(CH_3)_2$],2.02(s,3H,2- CH_3);MS m/z 195.1(MH^+ ,100%)。

[0735] 1-环戊基-6-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(56)。将氯化物6(148mg,0.59mmol)、4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-甲基苯胺(91mg,0.47mmol)、 Pd_2dba_3 (27mg,30 μ mol)、XPhos(56mg,118 μ mol)和 Cs_2CO_3 (432mg,1.30mmol)于MeCN(8mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用MeOH/DCM梯度(0至10%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮56(80mg,33%),为棕褐色粉末: ^1H NMR($CDCl_3$) δ 7.74(s,1H,H-4),7.23(d, $J=8.6$ Hz,1H,H-6'),6.86(d, $J=2.9$ Hz,1H,H-3'),6.78(d, $J=8.6,2.9$ Hz,1H,H-5'),6.16(br s,1H,6-NH),6.10(s,1H,H-7),4.67(pent, $J=8.7$ Hz,1H,1-CH),4.10(br t, $J=5.6$ Hz,2H, CH_2O),3.37(s,3H,3- CH_3),2.80(br t, $J=5.6$,2H, CH_2N),2.40[s,6H, $N(CH_3)_2$],2.14(s,3H,2'- CH_3),1.90-1.98(m,4H,2× CH_2),1.70-1.80(m,2H, CH_2),1.60-1.66(m,2H, CH_2);MS m/z 410.2(MH^+ ,100%)。 $C_{23}H_{32}N_5O_2$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值410.2551,实测值410.2557(-1.7ppm)。HPLC纯度97.4%。

[0736] 实例51:SN39663 1-环戊基-3-甲基-6-((2-甲基-4-吗啉苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(57)。

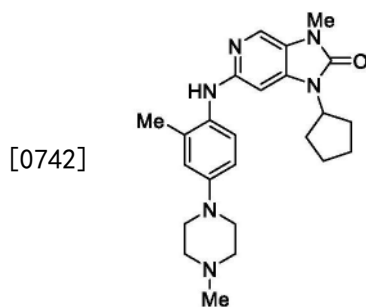


[0738] 4-(3-甲基-4-硝基苯基)吗啉。将4-氟-2-甲基-1-硝基苯(1.92g, 12.4mmol)、 K_2CO_3 (2.05g, 14.9mmol)和吗啉(2.16g, 24.8mmol)于DMF(20mL)中的混合物在60℃下搅拌72小时。将混合物在EtOAc(200mL)和水(100mL)之间分配。将有机级分用水(3×100mL)、盐水(50mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用20%EtOAc/pet.ether洗脱,得到吗啉内酯(2.40g, 87%),为黄色针状物:mp 140-142℃; ^1H NMR($CDCl_3$) δ 8.09(d, $J=9.2$ Hz, 1H, H-5'), 6.71(dd, $J=9.2, 2.9$ Hz, 1H, H-6'), 6.65(d, $J=2.9$ Hz, 1H, H-2'), 3.86(br dd, $J=5.0, 4.9$ Hz, 4H, H-2, H-6), 3.34(br dd, $J=5.0, 4.9$ Hz, 4H, H-3, H-5), 2.64(s, 3H, 3'- CH_3); MS m/z 223.1(MH^+ , 100%)。

[0739] 2-甲基-4-吗啉苯胺。将硝基苯胺(1.30g, 5.85mmol)和Pd/C(100mg)于EtOH(100mL)和EtOAc(100mL)中的混合物在 H_2 (60psi)下搅拌4小时。将混合物通过硅藻土垫过滤,用EtOH(50mL)洗涤并蒸发溶剂,得到苯胺(1.12g, 99%),为米色固体:mp 84-86℃; ^1H NMR($CDCl_3$) δ 6.71(d, $J=2.6$ Hz, 1H, H-3), 6.67(dd, $J=8.4, 2.6$ Hz, 1H, H-5), 6.63(d, $J=8.4$ Hz, 1H, H-6), 3.84(br dd, $J=4.8, 4.7$ Hz, 4H, H-2', H-6'), 3.38(br s, 2H, NH_2), 3.34(br dd, $J=4.8, 4.7$ Hz, 4H, H-3', H-5'), 2.64(s, 3H, 3- CH_3); MS m/z 223.1(MH^+ , 100%)。

[0740] 1-环戊基-3-甲基-6-((2-甲基-4-吗啉代苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(57)。将氯化物6(133mg, 0.53mmol)、2-甲基-4-吗啉苯胺(122mg, 0.63mmol)、 Pd_2dba_3 (24mg, 27 μ mol)、XPhos(51mg, 106 μ mol)和 CS_2CO_3 (380mg, 1.17mmol)于MeCN(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(70至100%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮57(110mg, 51%),为棕褐色粉末: ^1H NMR($CDCl_3$) δ 7.75(d, $J=0.5$ Hz, 1H, H-4), 7.23(d, $J=8.6$ Hz, 1H, H-6'), 6.84(d, $J=2.8$ Hz, 1H, H-3'), 6.78(d, $J=8.6, 2.9$ Hz, 1H, H-5'), 6.15(d, $J=0.6$ Hz, 1H, H-7), 6.07(br s, 1H, 6-NH), 4.66(pent, $J=8.7$ Hz, 1H, 1-CH), 3.88(br dd, $J=4.9, 4.7$ Hz, 4H, H-2'', H-6''), 3.47(s, 3H, 3- CH_3), 3.14(br dd, $J=4.9, 4.7$ Hz, 4H, H-3'', H-5''), 2.25(s, 3H, 2'- CH_3), 1.90-1.98(m, 4H, 2× CH_2), 1.72-1.82(m, 2H, CH_2), 1.55-1.65(m, 2H, CH_2); MS m/z 408.2(MH^+ , 100%)。 $C_{23}H_{30}N_5O_2$ (MH^+) m/z 的HRMS HRMS计算值408.2394,实测值408.2396(-0.4ppm)。HPLC纯度98.1%。

[0741] 实例52:SN39637 1-环戊基-3-甲基-6-((2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(58)。



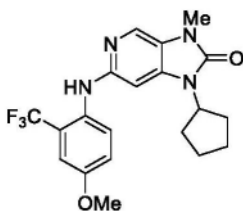
[0743] 1-甲基-4-(3-甲基-4-硝基苯基)哌嗪。将4-氟-2-甲基-1-硝基苯(2.28g, 14.7mmol)、 K_2CO_3 (4.06g, 29.4mmol)和1-甲基哌嗪(2.20g, 22.1mmol)于DMF(50mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。将混合物在EtOAc(200mL)和水(100mL)之间分配。将有机级分用水(3×100 mL)、盐水(50mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用MeH/DCM梯度(0至5%)洗脱,得到哌嗪(3.22g, 93%),为黄色板状物:mp 63-65℃; ^1H NMR($CDCl_3$) δ 8.08(d, $J=9.3$ Hz, 1H, H-5'), 6.70(dd, $J=9.3, 2.8$ Hz, 1H, H-6'), 6.64(d, $J=2.8$ Hz, 1H, H-2'), 3.04(br dd, $J=5.2, 5.1$ Hz, 4H, H-3, H-5), 2.63(s, 3H, 1- CH_3), 2.55(br dd, $J=5.2, 5.1$ Hz, 4H, H-2, H-6), 2.35(s, 3H, 3'- CH_3); MS m/z 236.1(MH^+ , 100%)。

[0744] 2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。将硝基苯胺(0.42g, 1.79mmol)和Pd/C(50mg)于EtOH(50mL)和EtOAc(50mL)中的混合物在 H_2 (50psi)下搅拌4小时。将混合物通过硅藻土垫过滤,用EtOH(50mL)洗涤并蒸发溶剂,得到苯胺(0.35g, 96%),为白色固体:mp 100-102℃; ^1H NMR($CDCl_3$) δ 6.73(d, $J=2.7$ Hz, 1H, H-3), 6.69(dd, $J=8.4, 2.7$ Hz, 1H, H-5), 6.62(d, $J=8.4$ Hz, 1H, H-6), 3.37(br s, 2H, NH_2), 3.07(br dd, $J=5.0, 4.9$ Hz, 4H, H-3', H-5'), 2.57(br dd, $J=5.0, 4.9$ Hz, 4H, H-2', H-6'), 2.34(s, 3H, 4'- CH_3), 2.16(s, 3H, 3- CH_3); MS m/z 206.1(MH^+ , 100%)。

[0745] 1-环戊基-3-甲基-6-((2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(58)。将氯化物6(136mg, 0.54mmol)、2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(133mg, 0.65mmol)、 Pd_2dba_3 (25mg, 27 μ mol)、XPhos(51mg, 108 μ mol)和 Cs_2CO_3 (387mg, 1.19mmol)于MeCN(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用MeOH/DCM梯度(0至5%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮58(167mg, 67%),为棕褐色胶状物: ^1H NMR($CDCl_3$) δ 7.75(s, 1H, H-4), 7.21(d, $J=8.6$ Hz, 1H, H-6'), 6.86(d, $J=2.7$ Hz, 1H, H-3'), 6.80(d, $J=8.6, 2.7$ Hz, 1H, H-5'), 6.13(d, $J=0.5$ Hz, 1H, H-7), 6.02(br s, 1H, 6-NH), 4.65(pent, $J=8.7$ Hz, 1H, 1-CH), 3.37(s, 3H, 3- CH_3), 3.21(br dd, $J=5.1, 4.9$ Hz, 4H, H-3'', H-5''), 2.61(br dd, $J=5.1, 4.9$ Hz, 4H, H-2'', H-6''), 2.37(s, 3H, 4'- CH_3), 2.23(s, 3H, 2'- CH_3), 1.89-1.97(m, 4H, $2 \times CH_2$), 1.71-1.80(m, 2H, CH_2), 1.57-1.67(m, 2H, CH_2); MS m/z 421.2(MH^+ , 100%); $C_{24}H_{33}N_6O$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值421.2710, 实测值421.2718(-1.7ppm)。HPLC纯度99.2%。

[0746] 实例53: SN39758 1-环戊基-6-((4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(59)。

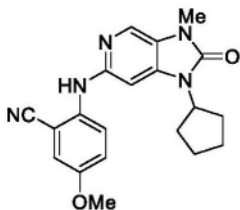
[0747]



[0748] 将氯化物6 (137mg, 0.54mmol)、4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯胺(124mg, 0.65mmol)、 Pd_2dba_3 (25mg, 27 μmol)、XPhos (51mg, 108 μmol) 和 Cs_2CO_3 (387mg, 1.19mmol) 于MeCN (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (50至100%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮59 (101mg, 46%), 为棕褐色胶状物: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H, H-4), 7.58 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.18 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3'), 7.06 (dd, $J=8.9, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.34 (s, 1H, H-7), 6.31 (br s, 1H, 6-NH), 4.71 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.85 (s, 3H, 4'- OCH_3), 3.38 (s, 3H, 3- CH_3), 1.94-2.02 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1.78-1.88 (m, 2H, CH_2), 1.63-1.72 (m, 2H, CH_2); MS m/z 407.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值407.1689, 实测值407.1689 (0.1ppm)。HPLC纯度99.6%。

[0749] 实例54: SN39762 2-((1-环戊基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基)-5-甲氧基苄腈 (60)。

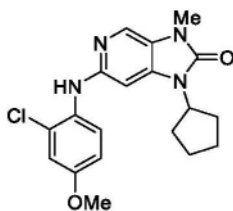
[0750]



[0751] 将氯化物6 (128mg, 0.51mmol)、2-氨基-5-甲氧基苄腈 (90mg, 0.61mmol)、 Pd_2dba_3 (23mg, 26 μmol)、XPhos (49mg, 102 μmol) 和 Cs_2CO_3 (366mg, 1.12mmol) 于MeCN (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (50至100%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮60 (85mg, 46%), 为黄色粉末: mp (EtOAc/pet. ether) 197-200℃; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 9.16 (br s, 1H, 6'-NH), 8.81 (s, 1H, H-4'), 7.92 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H, H-3), 7.38 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H, H-6), 7.25 (dd, $J=8.9, 2.8\text{Hz}$, 1H, H-5), 6.75 (s, 1H, H-7'), 4.72 (pent, $J=8.5\text{Hz}$, 1H, 1'-CH), 3.87 (s, 3H, 4- OCH_3), 3.30 (s, 3H, 3'- CH_3), 2.00-2.08 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1.86-1.95 (m, 2H, CH_2), 1.60-1.70 (m, 2H, CH_2); MS m/z 364.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值364.1768, 实测值364.1766 (0.5ppm)。HPLC纯度98.8%。

[0752] 实例55: SN39759 6-((2-氯-4-甲氧基苯基)氨基)-1-环戊基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (61)。

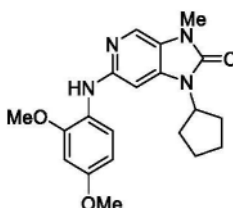
[0753]



[0754] 将氯化物6 (130mg, 0.52mmol)、2-氯-4-甲氧基苯胺 (98mg, 0.62mmol)、 Pd_2dba_3 (24mg, 26 μmol)、XPhos (50mg, 104 μmol) 和 Cs_2CO_3 (373mg, 1.14mmol) 于MeCN (8mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (50mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (100mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用50% EtOAc/pet. ether洗脱, 得到咪唑并吡啶酮61 (108mg, 56%), 为灰色泡沫: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.82 (d, $J=0.3\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.67 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.00 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3'), 6.83 (dd, $J=9.0, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.40 (br s, 2H, 6-NH, H-7), 4.75 (p, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.81 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.39 (s, 3H, 3-CH₃), 1.95-2.05 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂), 1.81-1.91 (m, 2H, CH₂), 1.64-1.72 (m, 2H, CH₂); MS m/z 373.2 (MH^+ , 100%)。C₁₉H₂₂³⁵C₁N₄O₂ (MH^+) m/z 的HRMS计算值373.1426, 实测值373.1426 (-0.5ppm); C₁₉H₂₂³⁷C₁N₄O₂ (MH^+) m/z 的计算值375.1403, 实测值375.1407 (-1.0ppm)。HPLC纯度99.3%。

[0755] 实例56: SN39717 1-环戊基-6-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(62)。

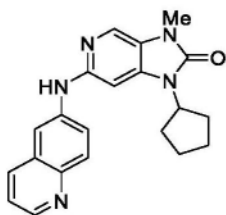
[0756]



[0757] 将氯化物6 (1330mg, 0.532mmol)、2,4-二甲氧基苯胺 (97mg, 0.63mmol)、 Pd_2dba_3 (24mg, 27 μmol)、XPhos (51mg, 106 μmol) 和 Cs_2CO_3 (380mg, 1.17mmol) 于MeCN (8mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (50mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (100mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (80至100%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮62 (162mg, 83%), 为粉色泡沫: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.80 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.64 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H, H-6'), 6.55 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H, H-3'), 6.50 (dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.46 (br s, 1H, 6-NH), 6.43 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-7), 4.76 (p, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.85 (s, 3H, 2'-OCH₃), 3.82 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.54 (s, 3H, 3-CH₃), 1.96-2.03 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂), 1.81-1.91 (m, 2H, CH₂), 1.64-1.72 (m, 2H, CH₂); MS m/z 369.2 (MH^+ , 100%)。C₂₀H₂₅N₄O₃ (MH^+) m/z 的HRMS计算值369.1921, 实测值369.1926 (-0.2ppm)。HPLC纯度99.6%。

[0758] 实例57: SN39313 1-环戊基-3-甲基-6-(喹啉-6-基氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(63)。

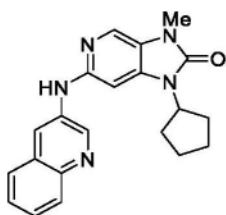
[0759]



[0760] 将氯化物6 (121mg, 0.48mmol)、喹啉-6-胺 (83mg, 0.58mmol)、Pd₂dba₃ (22mg, 24μmol)、XPhos (46mg, 96μmol) 和Cs₂CO₃ (344mg, 1.06mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50ml) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (50至100%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮63 (126mg, 73%), 为黄色粉末: mp (EtOAc/pet ether) 260-263℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.76 (dd, J=4.2, 1.6Hz, 1H, H-2'), 7.98-8.05 (m, 2H, H-4', H-8'), 7.92 (s, 1H, H-4), 7.87 (d, J=2.5Hz, 1H, H-5'), 7.56 (dd, J=9.1, 2.5Hz, 1H, H-7'), 7.34 (dd, J=8.3, 4.2Hz, 1H, H-3'), 6.81 (br s, 1H, 6-NH), 6.72 (s, 1H, H-7), 4.82 (pent, J=8.8Hz, 1H, 1-CH), 3.43 (s, 3H, 3-CH₃), 1.97-2.08 (m, 4H, 2×CH₂), 1.82-1.92 (m, 2H, CH₂), 1.65-1.75 (m, 2H, CH₂); MS m/z 360.2 (MH⁺, 100%)。C₂₁H₂₁N₅O • 1/4H₂O的分析计算值: C, 69.31; H, 5.95; N, 19.24。实测值: C, 69.06; H, 5.62; N, 19.38%。HPLC纯度100.0%。

[0761] 实例58: SN39316 1-环戊基-3-甲基-6-(喹啉-3-基氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(64)。

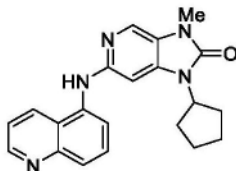
[0762]



[0763] 将氯化物6 (126mg, 0.50mmol)、喹啉-3-胺 (87mg, 0.60mmol)、Pd₂dba₃ (24mg, 25μmol)、XPhos (47mg, 100μmol) 和Cs₂CO₃ (358mg, 1.10mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50ml) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc洗脱, 得到咪唑并吡啶酮64 (143mg, 79%), 为棕褐色粉末: mp (EtOAc/pet ether) 207-210℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.80 (d, J=2.7Hz, 1H, H-2'), 8.40 (d, J=2.6Hz, 1H, H-4'), 8.02 (d, J=8.2Hz, 1H, H-5'), 7.92 (s, 1H, H-4), 7.72 (dd, J=8.3, 1.5Hz, 1H, H-8'), 7.56 (dd, J=8.3, 1.5Hz, 1H, H-7'), 7.50 (ddd, J=8.2, 6.9, 1.3Hz, 1H, H-6'), 6.83 (br s, 1H, 6-NH), 6.62 (d, J=0.5Hz, 1H, H-7), 4.80 (pent, J=8.8Hz, 1H, 1-CH), 3.43 (s, 3H, 3-CH₃), 1.98-2.08 (m, 4H, 2×CH₂), 1.84-1.94 (m, 2H, CH₂), 1.66-1.76 (m, 2H, CH₂); MS m/z 360.2 (MH⁺, 100%); C₂₁H₂₂N₅O (MH⁺) m/z的HRMS计算值360.1819, 实测值360.1822 (-0.9ppm)。HPLC纯度99.9%。

[0764] 实例59: SN39322 1-环戊基-3-甲基-6-(喹啉-5-基氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(65)。

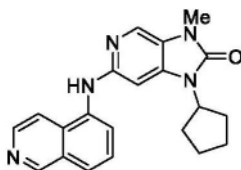
[0765]



[0766] 将氯化物6 (120mg, 0.48mmol)、喹啉-5-胺 (83mg, 0.57mmol)、 Pd_2dba_3 (22mg, 24 μmol)、XPhos (46mg, 96 μmol) 和 Cs_2CO_3 (344mg, 1.06mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50ml) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc洗脱, 得到咪唑并吡啶酮65 (94mg, 55%), 为棕褐色晶体: mp (EtOAc/pet ether) 150-152℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.95 (dd, $J=4.2, 1.6\text{Hz}$, 1H, H-2'), 8.40 (ddd, $J=8.5, 1.4, 0.8\text{Hz}$, 1H, H-4'), 7.94 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.82 (s, 1H, H-4), 7.71 (dd, $J=8.4, 7.6\text{Hz}$, 1H, H-7'), 7.57 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H, H-8'), 7.40 (dd, $J=8.5, 4.2\text{Hz}$, 1H, H-3'), 6.85 (br s, 1H, 6-NH), 6.36 (s, 1H, H-7), 4.68 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.40 (s, 3H, 3- CH_3), 1.79-1.96 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 1.52-1.63 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$); MS m/z 360.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值360.1819, 实测值360.1824 (-1.3ppm)。HPLC纯度99.8%。

[0767] 实例60: SN39323 1-环戊基-6-(异喹啉-5-基氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (66)。

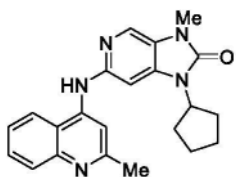
[0768]



[0769] 将氯化物6 (120mg, 0.48mmol)、异喹啉-5-胺 (83mg, 0.57mmol)、 Pd_2dba_3 (22mg, 24 μmol)、XPhos (46mg, 96 μmol) 和 Cs_2CO_3 (344mg, 1.06mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50ml) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc洗脱, 得到咪唑并吡啶酮66 (73mg, 43%), 为乳白色粉末: mp (EtOAc/MeOH) 234-237℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.28 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-1'), 8.53 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H, H-3'), 7.86 (s, 1H, H-4), 7.73-7.82 (m, 3H, H-4', H-6', H-8'), 7.58 (dd, $J=7.9, 7.8\text{Hz}$, 1H, H-7'), 6.83 (br s, 1H, 6-NH), 6.44 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-7), 4.74 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.41 (s, 3H, 3- CH_3), 1.83-1.99 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 1.54-1.67 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$); MS m/z 360.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值360.1819, 实测值360.1822 (-0.9ppm)。HPLC纯度93.6%。

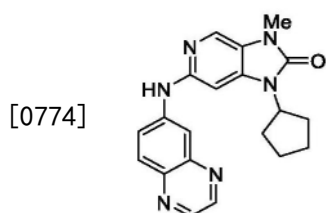
[0770] 实例61: SN39325 1-环戊基-3-甲基-6-((2-甲基喹啉-4-基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (67)。

[0771]



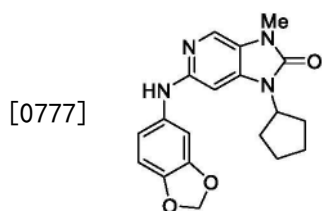
[0772] 将氯化物6 (128mg, 0.51mmol)、2-甲基喹啉-4-胺 (97mg, 0.61mmol)、Pd₂dba₃ (23mg, 26μmol)、XPhos (48mg, 102μmol) 和Cs₂CO₃ (366mg, 1.12mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用MeOH/EtOAc 梯度 (0至10%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮67 (134mg, 71%), 为棕褐色晶体: mp (EtOAc/MeOH) 233-236℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.01 (dd, J=8.4, 0.6Hz, 1H, H-5'), 7.98 (s, 1H, H-3'), 7.94 (dd, J=8.3, 0.6Hz, 1H, H-8'), 7.68 (ddd, J=8.3, 7.0, 1.2Hz, 1H, H-7'), 7.44-7.50 (m, 2H, H-4, H-6'), 7.27 (br s, 1H, 6-NH), 6.92 (s, 1H, H-7), 4.87 (pent, J=8.8Hz, 1H, 1-CH), 3.46 (s, 3H, 3-CH₃), 2.65 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.95-2.10 (m, 4H, 2×CH₂), 1.80-1.90 (m, 2H, CH₂), 1.68-1.75 (m, 2H, CH₂); MS m/z 374.2 (MH⁺, 100%); C₂₂H₂₄N₅O (MH⁺) m/z 的HRMS计算值374.1975, 实测值374.1986 (-2.8ppm)。HPLC纯度100.0%。

[0773] 实例62: SN39326 1-环戊基-3-甲基-6-(喹啉-6-基氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (68)。



[0775] 将氯化物6 (121mg, 0.48mmol)、喹啉-6-胺 (83mg, 0.58mmol)、Pd₂dba₃ (22mg, 24μmol)、XPhos (46mg, 96μmol) 和Cs₂CO₃ (344mg, 1.06mmol) 于二噁烷 (8mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc洗脱, 得到咪唑并吡啶酮68 (146mg, 84%), 为黄色粉末: mp (EtOAc/pet. ether) 230-232℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.74 (d, J=1.9Hz, 1H, H-2'), 8.65 (d, J=1.9Hz, 1H, H-3'), 8.13 (d, J=2.5Hz, 1H, H-5'), 8.00 (d, J=9.1Hz, 1H, H-8'), 7.93 (s, 1H, H-4), 7.67 (dd, J=9.1, 2.5Hz, 1H, H-7'), 6.99 (br s, 1H, 6-NH), 6.77 (s, 1H, H-7), 4.81 (pent, J=8.8Hz, 1H, 1-CH), 3.44 (s, 3H, 3-CH₃), 2.01-2.10 (m, 4H, 2×CH₂), 1.86-1.96 (m, 2H, CH₂), 1.66-1.76 (m, 2H, CH₂); MS m/z 361.2 (MH⁺, 100%); C₂₀H₂₁N₆O (MH⁺) m/z 的HRMS计算值361.1761, 实测值361.1778 (-1.8ppm)。HPLC纯度100.0%。

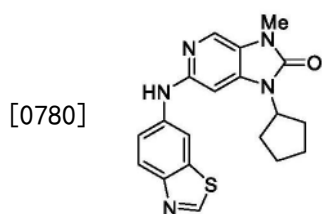
[0776] 实例63: SN39402 6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氨基)-1-环戊基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (69)。



[0778] 将氯化物6 (133mg, 0.53mmol)、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-胺 (87mg,

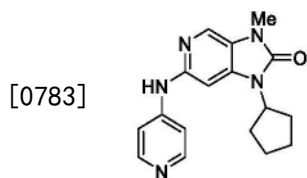
0.63mmol)、 Pd_2dba_3 (24mg, 24 μmol)、XPhos (51mg, 106 μmol) 和 Cs_2CO_3 (380mg, 1.17mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法 (50 至 70% EtOAc/pet. ether) 纯化残余物, 得到咪唑并吡啶酮 69 (130mg, 70%), 为棕褐色粉末: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.78 (s, 1H, H-4), 6.88 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H, H-4'), 6.78 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H, H-7'), 6.69 (dd, $J=8.2, 2.2\text{Hz}$, 1H, H-6'), 6.45 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H, H-7), 6.31 (br s, 1H, 6-NH), 5.96 (s, 2H, H-2'), 4.73 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.38 (s, 3H, 3- CH_3), 1.95-2.04 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 1.80-1.90 (m, 2H, CH_2), 1.62-1.70 (m, 2H, CH_2); MS m/z 353.2 (MH^+ , 100%)。HPLC 纯度 99.8%。

[0779] 实例 64: SN39441 6-(苯并[d]噻唑-6-基氨基)-1-环戊基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(70)。



[0781] 将氯化物 6 (126mg, 0.50mmol)、苯并[d]噻唑-6-胺 (90mg, 0.60mmol)、 Pd_2dba_3 (23mg, 25 μmol)、XPhos (48mg, 100 μmol) 和 Cs_2CO_3 (358mg, 1.10mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法 (50 至 100% EtOAc/pet. ether) 纯化残余物, 得到咪唑并吡啶酮 70 (12mg, 7%), 为胶状物: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.84 (s, 1H, H-2'), 8.12 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H, H-7'), 8.03 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, H-4'), 7.87 (s, 1H, H-4), 7.33 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.65 (br s, 1H, 6-NH), 6.61 (s, 1H, H-7), 4.79 (pent, $J=8.7\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.41 (s, 3H, 3- CH_3), 1.98-2.04 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 1.82-1.90 (m, 2H, CH_2), 1.65-1.74 (m, 2H, CH_2); MS m/z 366.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{OS}$ (MH^+) m/z 的 HRMS 计算值 366.1370, 实测值 366.1374 (-1.2ppm)。HPLC 纯度 96.3%。

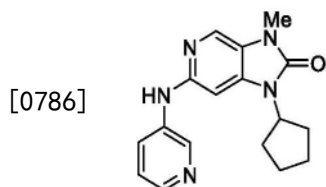
[0782] 实例 65: SN39333 1-环戊基-3-甲基-6-(吡啶-4-基氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(71)。



[0784] 将氯化物 6 (124mg, 0.49mmol)、4-氨基吡啶 (56mg, 0.59mmol)、 Pd_2dba_3 (22mg, 25 μmol)、XPhos (47mg, 98 μmol) 和 Cs_2CO_3 (351mg, 1.08mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 MeOH/EtOAc 梯度

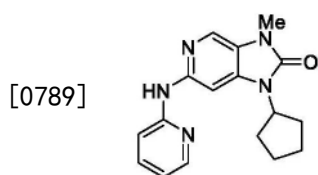
(0至20%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮71 (54mg, 35%), 为白色粉末: mp (EtOAc) 250-252°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.37 (dd, $J=4.9, 1.4\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 7.93 (s, 1H, H-4), 7.28 (dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'), 7.00 (br s, 1H, 6-NH), 6.67 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H, H-7), 4.81 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.43 (s, 3H, 3-CH₃), 1.99-2.09 (m, 4H, 2×CH₂), 1.87-1.97 (m, 2H, CH₂), 1.68-1.78 (m, 2H, CH₂); MS m/z 310.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值 310.1662, 实测值 310.1668 (-1.8ppm)。HPLC纯度98.0%。

[0785] 实例66: SN39334 1-环戊基-3-甲基-6-(吡啶-3-基氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(72)。



[0787] 将氯化物6 (117mg, 0.47mmol)、3-氨基吡啶 (53mg, 0.56mmol)、 Pd_2dba_3 (22mg, 25 μmol)、XPhos (45mg, 94 μmol) 和 Cs_2CO_3 (337mg, 1.03mmol) 于二噁烷(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120°C下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc (30mL) 稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50ml) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤,用盐水 (30mL) 洗涤,干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用MeOH/EtOAc梯度 (0至10%) 洗脱,得到咪唑并吡啶酮72 (121mg, 84%), 为白色粉末: mp (EtOAc) 203-206°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.57 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H, H-2'), 8.23 (dd, $J=4.7, 1.4\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.88 (ddd, $J=8.3, 2.7, 1.4\text{Hz}$, 1H, H-5'), 7.84 (s, 1H, H-4), 7.23 (dd, $J=8.3, 4.7\text{Hz}$, 1H, H-4'), 6.50-6.55 (m, 2H, 6-NH, H-7), 4.79 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.40 (s, 3H, 3-CH₃), 1.97-2.07 (m, 4H, 2×CH₂), 1.83-1.95 (m, 2H, CH₂), 1.65-1.68 (m, 2H, CH₂); MS m/z 310.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值 310.1662, 实测值 310.1668 (-1.9ppm)。HPLC纯度98.5%。

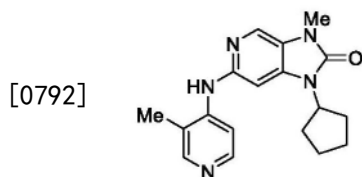
[0788] 实例67: SN39341 1-环戊基-3-甲基-6-(吡啶-2-基氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(73)。



[0790] 将氯化物6 (122mg, 0.49mmol)、2-氨基吡啶 (55mg, 0.58mmol)、 Pd_2dba_3 (22mg, 25 μmol)、XPhos (47mg, 98 μmol) 和 Cs_2CO_3 (351mg, 1.08mmol) 于二噁烷(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120°C下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc (30mL) 稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50ml) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤,用盐水 (30mL) 洗涤,干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用MeOH/EtOAc梯度 (0至5%) 洗脱,得到咪唑并吡啶酮73 (112mg, 75%), 为棕褐色粉末: mp (EtOAc) 151-153°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.25 (ddd, $J=5.0, 1.8, 0.7\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.93 (s, 1H, H-4), 7.86 (s, 1H, H-7), 7.56 (ddd, $J=8.4, 7.2, 1.9\text{Hz}$, 1H, H-4'), 7.49 (br s, 1H, 6-NH), 7.10 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, H-3'), 6.81 (ddd, $J=7.2, 5.0, 0.8\text{Hz}$, 1H, H-5'), 4.87 (pent, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.41 (s, 3H, 3-CH₃), 1.98-2.13 (m, 6H, 3×CH₂), 1.70-1.80 (m, 2H, CH₂); MS m/z 310.2 (MH^+ , 100%);

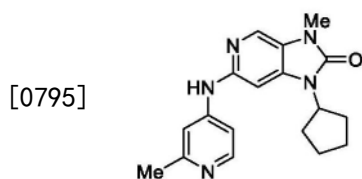
$C_{17}H_{20}N_5O$ (MH^+) m/z 的 HRMS 计算值 310.1662, 实测值 310.1665 (-0.8 ppm)。HPLC 纯度 99.9%。

[0791] 实例 68: SN39344 1-环戊基-3-甲基-6-((3-甲基吡啶-4-基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(74)。



[0793] 将氯化物 6 (137mg, 0.54mmol)、3-甲基吡啶-4-胺 (71mg, 0.65mmol)、 Pd_2dba_3 (25mg, 27 μ mol)、XPhos (51mg, 108 μ mol) 和 Cs_2CO_3 (387mg, 1.19mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 MeOH/EtOAc 梯度 (0 至 20%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮 74 (150mg, 85%), 为棕色立方体: mp (EtOAc) 217-220℃; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.27-8.31 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.93 (s, 1H, H-4), 7.52 (d, $J=5.7$ Hz, 1H, H-5'), 6.76 (d, $J=0.4$ Hz, 1H, H-7), 6.40 (br s, 1H, 6-NH), 4.81 (pent, $J=8.8$ Hz, 1H, 1-CH), 3.44 (s, 3H, 3- CH_3), 2.74 (s, 3H, 3'- CH_3), 2.00-2.09 (m, 4H, 2 $\times$ CH_2), 1.78-1.85 (m, 2H, CH_2), 1.70-1.78 (m, 2H, CH_2); MS m/z 324.2 (MH^+ , 100%); $C_{18}H_{22}N_5O$ (MH^+) m/z 的 HRMS 计算值 324.1819, 实测值 324.1825 (-1.9 ppm)。HPLC 纯度 99.5%。

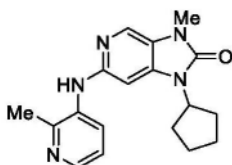
[0794] 实例 69: SN39361 1-环戊基-3-甲基-6-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(75)。



[0796] 将氯化物 6 (129mg, 0.51mmol)、2-甲基吡啶-4-胺 (67mg, 0.61mmol)、 Pd_2dba_3 (23mg, 25 μ mol)、XPhos (49mg, 102 μ mol) 和 Cs_2CO_3 (366mg, 1.12mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 MeOH/EtOAc 梯度 (0 至 10%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮 75 (127mg, 77%), 为乳白色粉末: mp (EtOAc) 214-216℃; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.25 (d, $J=5.8$ Hz, 1H, H-6'), 7.93 (s, 1H, H-4), 7.16 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, H-3'), 7.06 (dd, $J=5.8, 2.2$ Hz, 1H, H-5'), 7.03 (br s, 1H, 6-NH), 6.70 (s, 1H, H-7), 4.83 (pent, $J=8.7$ Hz, 1H, 1-CH), 3.43 (s, 3H, 3- CH_3), 2.49 (s, 3H, 2'- CH_3), 2.00-2.10 (m, 4H, 2 $\times$ CH_2), 1.87-1.96 (m, 2H, CH_2), 1.70-1.78 (m, 2H, CH_2); MS m/z 324.2 (MH^+ , 100%); $C_{18}H_{22}N_5O$ (MH^+) m/z 的 HRMS 计算值 324.1819, 实测值 324.1820 (-0.2 ppm)。HPLC 纯度 99.0%。

[0797] 实例 70: SN39346 1-环戊基-3-甲基-6-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(76)。

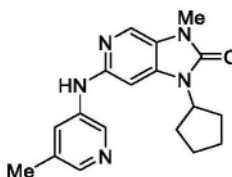
[0798]



[0799] 将氯化物6 (125mg, 0.50mmol)、2-甲基吡啶-3-胺 (64mg, 0.60mmol)、 Pd_2dba_3 (23mg, 25 μmol)、XPhos (48mg, 100 μmol) 和 Cs_2CO_3 (358mg, 1.10mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc洗脱, 得到咪唑并吡啶酮76 (103mg, 64%), 为棕褐色晶体: mp (EtOAc) 144-146℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.22 (dd, $J=4.8, 1.4\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.82-7.86 (m, 2H, H-4, H-4'), 7.14 (dd, $J=8.1, 4.8\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.41 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-7), 6.14 (br s, 1H, 6-NH), 4.75 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.41 (s, 3H, 3-CH₃), 2.55 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.95-2.05 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂), 1.80-1.88 (m, 2H, CH₂), 1.64-1.72 (m, 2H, CH₂); MS m/z 324.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值 324.1819, 实测值 324.1819 (-0.1ppm)。HPLC纯度99.7%。

[0800] 实例71: SN39362 1-环戊基-3-甲基-6-((5-甲基吡啶-3-基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(77)。

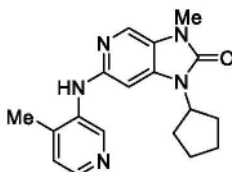
[0801]



[0802] 将氯化物6 (118mg, 0.47mmol)、5-甲基吡啶-3-胺 (61mg, 0.56mmol)、 Pd_2dba_3 (22mg, 24 μmol)、XPhos (45mg, 94 μmol) 和 Cs_2CO_3 (337mg, 1.03mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用MeOH/EtOAc梯度 (0至10%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮77 (129mg, 78%), 为乳白色粉末: mp (EtOAc) 182-185℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.37 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H, H-6'), 8.07 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H, H-2'), 7.85 (s, 1H, H-4), 7.69 (br s, 1H, H-4'), 6.62 (br s, 1H, 6-NH), 6.55 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H, H-7), 4.79 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.40 (s, 3H, 3-CH₃), 2.33 (s, 3H, 5'-CH₃), 1.96-2.07 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂), 1.84-1.92 (m, 2H, CH₂), 1.68-1.75 (m, 2H, CH₂); MS m/z 324.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值 324.1819, 实测值 324.1821 (-0.6ppm)。HPLC纯度94.3%。

[0803] 实例72: SN39342 1-环戊基-3-甲基-6-((4-甲基吡啶-3-基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(78)。

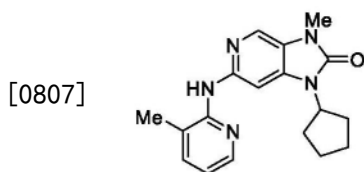
[0804]



[0805] 将氯化物6 (127mg, 0.51mmol)、4-甲基吡啶-3-胺 (66mg, 0.61mmol)、 Pd_2dba_3 (23mg,

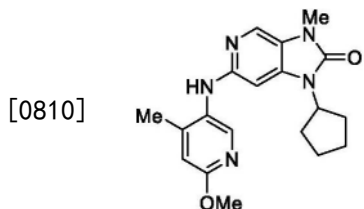
26 μ mol)、XPhos (49mg, 102 μ mol) 和Cs₂CO₃ (366mg, 1.12mmol) 于二噁烷(6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50ml) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用MeOH/EtOAc 梯度(0至10%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮78 (99mg, 61%), 为棕色泡沫:¹H NMR (CDCl₃) δ 8.69 (s, 1H, H-2'), 8.25 (d, J=4.8Hz, 1H, H-6'), 7.81 (s, 1H, H-4), 7.17 (d, J=4.8Hz, 1H, H-5'), 6.39 (d, J=0.5Hz, 1H, H-7), 6.14 (br s, 1H, 6-NH), 4.70 (pent, J=8.8Hz, 1H, 1-CH), 3.40 (s, 3H, 3-CH₃), 2.30 (s, 3H, 4'-CH₃), 1.95-2.02 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂), 1.80-1.90 (m, 2H, CH₂), 1.63-1.72 (m, 2H, CH₂); MS m/z 324.2 (MH⁺, 100%); C₁₈H₂₂N₅O (MH⁺) m/z 的HRMS 计算值 324.1819, 实测值324.1816 (1.0ppm)。HPLC 纯度98.6%。

[0806] 实例73: SN39360 1-环戊基-3-甲基-6-((3-甲基吡啶-2-基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(79)。



[0808] 将氯化物6 (125mg, 0.50mmol)、3-甲基吡啶-2-胺 (64mg, 0.60mmol)、Pd₂dba₃ (23mg, 25 μ mol)、XPhos (48mg, 100 μ mol) 和Cs₂CO₃ (358mg, 1.10mmol) 于二噁烷(6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50ml) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法(70至100%EA/pet. ether) 纯化残余物, 得到咪唑并吡啶酮79 (149mg, 93%), 为棕褐色粉末: mp (EtOAc/pet ether) 169-172℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.04 (d, J=0.5Hz, 1H, H-4), 7.85 (s, 1H, H-7), 7.45 (dd, J=8.2, 7.4Hz, 1H, H-5'), 7.28 (s, 1H, 6-NH), 6.79 (d, J=8.2Hz, 1H, H-6'), 6.67 (d, J=7.4Hz, 1H, H-4'), 4.92 (pent, J=8.7Hz, 1H, 1-CH), 3.41 (s, 3H, 3-CH₃), 2.48 (s, 3H, 3'-CH₃), 1.98-2.16 (m, 6H, 3 $\times$ CH₂), 1.72-1.80 (m, 2H, CH₂); MS m/z 324.2 (MH⁺, 100%); C₁₈H₂₂N₅O (MH⁺) m/z 的HRMS 计算值 324.1819, 实测值324.1818 (0.4ppm)。HPLC 纯度99.6%。

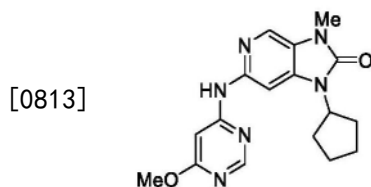
[0809] 实例74: SN39405 1-环戊基-6-((6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(80)。



[0811] 将氯化物6 (129mg, 0.51mmol)、5-甲氧基-3-甲基吡啶-2-胺 (85mg, 0.61mmol)、Pd₂dba₃ (23mg, 26 μ mol)、XPhos (49mg, 102 μ mol) 和Cs₂CO₃ (366mg, 1.12mmol) 于二噁烷(6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50ml) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法(70至100%

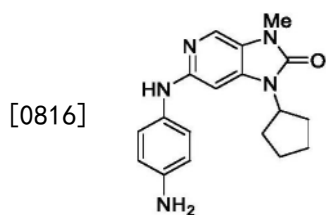
EtOAc/pet. ether) 纯化残余物, 得到咪唑并吡啶酮80 (4mg, 2%), 为澄清油状物: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H, H-2'), 7.45 (s, 1H, H-4), 6.69 (s, 1H, H-5'), 6.03 (s, 1H, H-7), 5.97 (br s, 1H, 6-NH), 4.64 (pent, $J=8.7\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.93 (s, 3H, 6'-OCH₃), 3.37 (s, 3H, 3-CH₃), 2.16 (s, 3H, 4'-CH₃), 1.74-1.82 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂), 1.57-1.67 (m, 2H, CH₂), 1.58-1.67 (m, 2H, CH₂); MS m/z 354.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值354.1925, 实测值354.1922 (0.6ppm)。

[0812] 实例75: SN39395 1-环戊基-6-((6-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(81)。



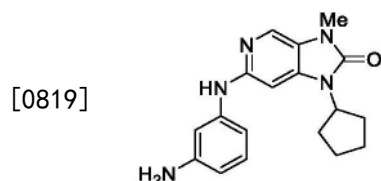
[0814] 将氯化物6 (128mg, 0.51mmol)、6-甲氧基嘧啶-4-胺 (76mg, 0.61mmol)、 Pd_2dba_3 (23mg, 25 μmol)、XPhos (49mg, 102 μmol) 和 Cs_2CO_3 (366mg, 1.12mmol) 于二噁烷(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120 $^\circ\text{C}$ 下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (60至100%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮81 (88mg, 51%), 为白色晶体: mp (EtOAc/pet. ether) 180-182 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.44 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H, H-2'), 7.90 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.82 (br s, 1H, 6-NH), 7.43 (s, 1H, H-5'), 6.76 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H, H-7), 4.85 (pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.96 (s, 3H, 6'-OCH₃), 3.43 (s, 3H, 3-CH₃), 1.94-2.10 (m, 6H, 3 $\times$ CH₂), 1.72-1.80 (m, 2H, CH₂); $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_2$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值341.1721, 实测值371.1711 (2.7ppm)。HPLC纯度99.8%。

[0815] 实例76: SN39258 6-((4-氨基苯基)氨基)-1-环戊基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(82)。



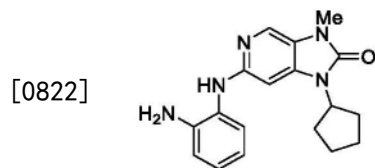
[0817] 将硝基苯胺17 (66mg, 0.19mmol) 和Pd/C (10mg) 于EtOH/EtOAc (1:1, 30mL) 中的混合物在 H_2 (50psi) 下搅拌3小时。将混合物通过硅藻土过滤, 将垫用乙醇 (20mL) 洗涤并将合并的滤液蒸发。将残余物结晶, 得到咪唑并吡啶酮82 (40mg, 66%), 为棕色粉末: mp (EtOAc/pet. ether) 171-173 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.74 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.08 (ddd, $J=8.6, 3.1, 2.1\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 6.71 (ddd, $J=8.6, 3.1, 2.1\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'), 6.37 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-7), 6.21 (s, 1H, 6-NH), 4.70 (pent, $J=8.7\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.62 (br s, 2H, 4'-NH₂), 3.37 (s, 3H, 3-CH₃), 1.92-1.98 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂), 1.76-1.86 (m, 2H, CH₂), 1.59-1.60 (m, 2H, CH₂); MS m/z 324.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 65.93; H, 6.61; N, 21.36。实测值: C, 65.90; H, 6.37; N, 21.47%。HPLC纯度99.3%。

[0818] 实例77:SN39259 6-((3-氨基苯基)氨基)-1-环戊基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(83)。



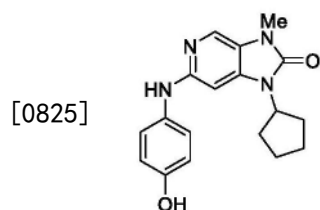
[0820] 将硝基苯胺18(80mg,0.23mmol)和Pd/C(10mg)于EtOH/EtOAc(1:1,30mL)中的混合物在H₂(50psi)下搅拌3小时。将混合物通过硅藻土过滤,将垫用乙醇(20mL)洗涤并将合并的滤液蒸发。将残余物结晶,得到咪唑并吡啶酮83(40mg,54%),为棕褐色粉末:mp(EtOAc/pet ether)151-153°C;¹H NMR(CDCl₃) δ7.81(s,1H,H-4),7.10(d,J=7.9Hz,1H,H-5'),6.67(d,J=0.6Hz,1H,H-7),6.61-6.65(m,2H,H-2',H-6'),6.39(br s,1H,6-NH),7.35(ddd,J=7.9,2.1,0.9Hz,1H,H-4'),4.77(pent,J=8.7Hz,1H,1-CH),3.68(br s,2H,3'-NH₂),3.39(s,3H,3-CH₃),1.97-2.05(m,4H,2×CH₂),1.83-1.93(m,2H,CH₂),1.64-1.74(m,2H,CH₂);MS m/z 324.2(MH⁺,100%)。C₁₈H₂₁N₅O的分析计算值:C,66.85;H,6.55;N,21.66。实测值:C,66.93;H,6.56;N,21.57%。HPLC纯度97.9%。

[0821] 实例78:SN39272 6-((2-氨基苯基)氨基)-1-环戊基-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(84)。



[0823] 将硝基苯胺19(100mg,0.28mmol)和Pd/C(10mg)于EtOH/EtOAc(1:1,30mL)中的混合物在H₂(50psi)下搅拌3小时。将混合物通过硅藻土过滤,将垫用乙醇(20mL)洗涤并将合并的滤液蒸发。将残余物结晶,得到咪唑并吡啶酮84(56mg,62%),为粉色针状物:mp(EtOAc/pet ether)150-151°C;¹H NMR(CDCl₃) δ7.77(s,1H,H-4),7.18(dd,J=7.8,1.3Hz,1H,H-6'),7.07(ddd,J=7.7,7.6,1.4Hz,1H,H-4'),6.83(dd,J=7.9,1.4Hz,1H,H-3'),6.78(dt,J=7.6,1.4Hz,1H,H-5'),6.14(d,J=0.6Hz,1H,H-7),6.03(br s,1H,6-NH),4.68(pent,J=8.7Hz,1H,1-CH),3.86(br s,2H,2'-NH₂),3.39(s,3H,3-CH₃),1.89-1.97(m,4H,2×CH₂),1.70-1.80(m,2H,CH₂),1.56-1.66(m,2H,CH₂);MS m/z 324.2(MH⁺,100%)。C₁₈H₂₁N₅O的分析计算值:C,66.85;H,6.55;N,21.66。实测值:C,66.97;H,6.57;N,21.44%。HPLC纯度99.6%。

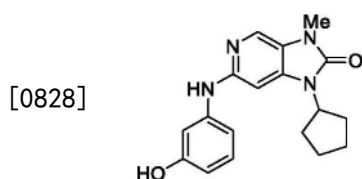
[0824] 实例79:SN39305 1-环戊基-6-((4-羟苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(85)。



[0826] 将苕基醚34(130mg,0.31mmol)和Pd/C(25mg)于EtOAc(25mL)和EtOH(25mL)的混合

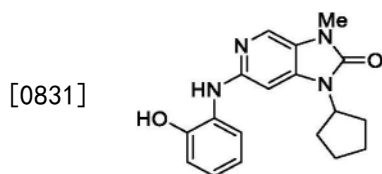
物中的混合物在H₂ (50psi) 下在20℃下搅拌16小时。将混合物通过硅藻土过滤并蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet. ether梯度(80至100%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮85 (73mg, 72%),为乳白色晶体:mp (EtOAc/pet ether) 257-260℃; ¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ8.84(s, 1H, 4'-OH), 8.34(s, 1H, 6-NH), 7.83(s, 1H, H-4), 7.36(ddd, J=8.9, 3.4, 2.1Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.65(ddd, J=8.9, 3.4, 2.1Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.50(s, 1H, H-7), 4.70(pent, J=8.4Hz, 1H, 1-CH), 3.27(s, 3H, 3-CH₃), 1.85-1.96(m, 6H, 3×CH₂), 1.63-1.70(m, 2H, CH₂); MS m/z 325.2 (MH⁺, 100%)。C₁₈H₂₀N₄O₂ • 0.2EtOAc的分析计算值:C, 66.02; H, 6.38; N, 16.38。实测值:C, 66.10; H, 6.61; N, 16.73%。HPLC纯度99.9%。

[0827] 实例80: SN39306 1-环戊基-6-((3-羟苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(86)。



[0829] 将苕基醚35(198mg, 0.31mmol)和Pd/C(25mg)于EtOAc(25mL)和EtOH(25mL)的混合物中的混合物在H₂ (50psi) 下在20℃下搅拌16小时。将混合物通过硅藻土过滤并蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet. ether梯度(80至100%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮86 (97mg, 63%),为白色晶体:mp (EtOAc/pet ether) 216-218℃; ¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ9.11(s, 1H, 4'-OH), 8.64(s, 1H, 6-NH), 7.92(s, 1H, H-4), 7.20(d, J=2.0Hz, 1H, H-2'), 7.93-7.01(m, 2H, H-5', H-6'), 6.64(s, 1H, H-7), 6.24(dt, J=6.9, 2.2Hz, 1H, H-4'), 4.72(pent, J=8.8Hz, 1H, 1-CH), 3.30(s, 3H, 3-CH₃), 1.87-1.97(m, 6H, 3×CH₂), 1.65-1.72(m, 2H, CH₂); MS m/z 325.2 (MH⁺, 100%)。C₁₈H₂₀N₄O₂ • 0.2EtOAc的分析计算值:C, 66.02; H, 6.37; N, 16.38。实测值:C, 65.91; H, 6.50; N, 16.38%。HPLC纯度99.2%。

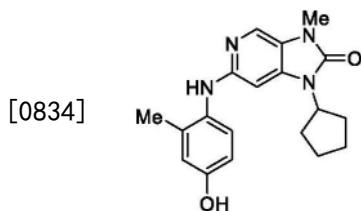
[0830] 实例81: SN39329 1-环戊基-6-((2-羟苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(87)。



[0832] 将苕基醚36(108mg, 0.26mmol)和Pd/C(20mg)于EtOAc(25mL)和EtOH(25mL)的混合物中的混合物在H₂ (50psi) 下在20℃下搅拌16小时。将混合物通过硅藻土过滤并蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet. ether梯度(50至100%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮87 (46mg, 55%),为白色粉末:mp (EtOAc/pet. ether) 160-163℃; ¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ10.53(s, 1H, OH), 8.14(br s, 1H, 6-NH), 7.88(s, 1H, H-4), 7.78(dd, J=7.7, 1.8Hz, 1H, H-6'), 6.88(s, 1H, H-7), 6.82(dd, J=7.7, 1.8Hz, 1H, H-3'), 6.77(ddd, J=7.7, 7.2, 1.8Hz, 1H, H-4'), 6.72(ddd, J=7.7, 7.2, 1.8Hz, 1H, H-5'), 4.70(pent, J=8.6Hz, 1H, 1-CH), 3.29(s, 3H, 3-CH₃), 1.89-1.99(m, 6H, 3×CH₂), 1.60-1.70(m, 2H, CH₂); MS m/z 325.2 (MH⁺, 100%); C₁₈H₂₁N₄O₂ (MH⁺) m/z的HRMS计算值325.1659,实测值325.1666(-2.2ppm)。HPLC纯度99.0%。

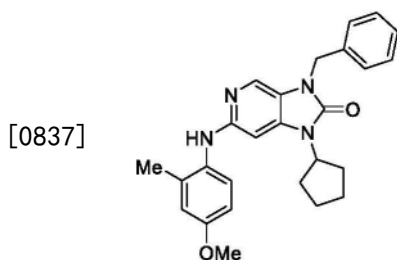
[0833] 实例82: SN39375 1-环戊基-6-((4-羟基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-

2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(88)。



[0835] 将苄基醚51(172mg, 0.40mmol)和Pd/C(20mg)于EtOAc(25mL)和EtOH(25mL)的混合物中的混合物在H₂(50psi)下在20℃下搅拌16小时。将混合物通过硅藻土过滤并蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(50至100%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮88(44mg, 32%),为粉红色粉末:mp(EtOAc/pet.ether)244-246℃; ¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ9.03(s, 1H, 4'-OH), 7.76(br s, 1H, 6-NH), 7.57(s, 1H, H-4), 7.14(d, J=8.5Hz, 1H, H-6'), 6.54(dd, J=8.5, 2.8Hz, 1H, H-5'), 6.62(d, J=2.7Hz, 1H, H-3'), 6.25(s, 1H, H-7), 4.64(pent, J=8.7Hz, 1H, 1-CH), 3.25(s, 3H, 3-CH₃), 2.09(s, 3H, 2'-CH₃), 1.82-1.89(m, 4H, 2×CH₂), 1.72-1.82(m, 2H, CH₂), 1.58-1.68(m, 2H, CH₂); MS m/z 339.2(MH⁺, 100%); C₁₉H₂₃N₄O₂(MH⁺) m/z的HRMS计算值339.1816, 实测值339.1811(1.3ppm)。HPLC纯度99.2%。

[0836] 实例83: SN39777 3-苄基-1-环戊基-6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(94)。

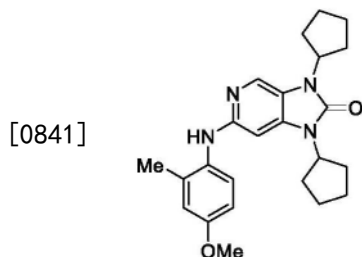


[0838] 3-苄基-6-氯-1-环戊基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(89)。在5℃下将NaH(60%分散体, 65mg, 1.62mmol)添加到咪唑并吡啶酮5(321mg, 1.35mmol)和苄基溴(0.24mL, 2.03mmol)于无水DMF(5mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时, 然后用冰/水(5mL)淬灭并将混合物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤, 用盐水(50mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet.ether梯度(10至20%)洗脱, 得到氯化物89(352mg, 80%), 为棕褐色油状物: ¹H NMR(CDCl₃) δ7.83(d, J=0.5Hz, 1H, H-4), 7.27-7.38(m, 5H, 芳基-H), 6.98(d, J=0.5Hz, 1H, H-7), 5.05(s, 2H, 3-CH₂), 4.82(pent, J=8.7Hz, 1H, 1-CH), 1.93-2.10(m, 6H, 3×CH₂), 1.70-1.80(m, 2H, CH₂); MS m/z 328.2(MH⁺, 100%), 330.2(MH⁺, 35%)。C₁₈H₁₉³⁵ClN₃O(MH⁺) m/z的HRMS计算值328.1211, 实测值328.1223(-3.7ppm)。

[0839] 3-苄基-1-环戊基-6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(94)。将氯化物89(170mg, 0.52mmol)、4-甲氧基-2-甲基苯胺(85mg, 0.62mmol)、Pd₂dba₃(24mg, 26μmol)、XPhos(50mg, 104μmol)和Cs₂CO₃(373mg, 1.14mmol)于MeCN(8mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc(50mL)稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤, 用盐水(30mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过

色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(40至50%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮94(70mg, 31%),为棕褐色泡沫: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.62(d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.27-7.34(m, 5H, aryl-H), 7.20(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, H-6'), 6.82(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3'), 6.75(dd, $J=8.6, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.10(d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H, H-7), 5.94(br s, 1H, 6-NH), 4.98(s, 2H, 3- CH_2), 4.70(pent, $J=8.7\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.81(s, 3H, 4'- OCH_3), 2.23(s, 3H, 2'- CH_3), 1.92-1.98(m, 4H, 2 $\times$ CH_2), 1.70-1.80(m, 2H, CH_2), 1.56-1.66(m, 2H, CH_2); MS m/z 429.2(MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值429.2285,实测值429.2298(-3.0ppm)。HPLC纯度98.7%。

[0840] 实例84:SN39778 1,3-二环戊基-6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(95)。



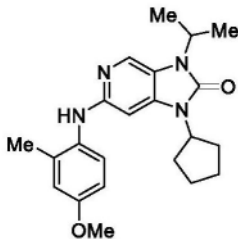
[0842] 6-氯-1,3-二环戊基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(90)。在5℃下将NaH(60%分散体,61mg,1.51mmol)添加到吡啶酮5(300mg,1.26mmol)和碘环戊烷(0.22mL, 1.89mmol)于无水DMF(5mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时,然后用冰/水(5mL)淬灭并将混合物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(2 $\times$ 50mL)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(10至20%)洗脱,得到氯化物90(215mg,56%),为棕褐色油状物: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.04(d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H, H-4), 6.98(d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H, H-7), 4.75-4.87(m, 2H, 1-CH, 3-CH), 1.91-2.08(m, 12H, 6 $\times$ CH_2), 1.70-1.78(m, 4H, 2 $\times$ CH_2); MS m/z 306.2(MH^+ , 100%), 308.2(MH^+ , 35%)。 $\text{C}_{16}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_3\text{O}$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值306.1368,实测值306.1374(-2.2ppm)。

[0843] 1,3-二环戊基-6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(95)。将氯化物90(190mg,0.62mmol)、4-甲氧基-2-甲基苯胺(103mg,0.75mmol)、 Pd_2dba_3 (28mg,31 μmol)、XPhos(59mg,124 μmol)和 Cs_2CO_3 (444mg,1.36mmol)于MeCN(8mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(50mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(25至30%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮95(51mg,20%),为棕褐色粉末:mp 163-165℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.84(d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.23(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, H-6'), 6.84(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3'), 6.77(dd, $J=8.6, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.12(d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H, H-7), 5.96(br s, 1H, 6-NH), 4.81(pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 3-CH), 4.68(pent, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 1-CH), 3.82(s, 3H, 4'- OCH_3), 2.25(s, 3H, 2'- CH_3), 2.00-2.07(m, 4H, 2 $\times$ CH_2), 1.88-1.97(m, 6H, 3 $\times$ CH_2), 1.69-1.78(m, 4H, 2 $\times$ CH_2), 1.57-1.67(m, 2H, CH_2); MS m/z 407.2(MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值407.2441,实测值407.2437(-1.2ppm)。HPLC纯度99.4%。

[0844] 实例85:SN39790 1-环戊基-3-异丙基-6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-1,3-二

氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(96)。

[0845]

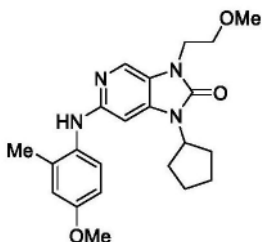


[0846] 6-氯-1-环戊基-3-异丙基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(91)。在5℃下将NaH(60%分散体,61mg,1.5mmol)添加到吡啶酮5(0.30g,1.3mmol)和异丙基溴(0.18mL,1.9mmol)于无水DMF(5mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时,然后用冰/水(5mL)淬灭并将混合物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用20% EtOAc/pet. ether洗脱,得到氯化物91(235mg,67%),为白色固体:mp 129-131℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ8.12(d, J=0.4Hz, 1H, H-4), 6.98(d, J=0.4Hz, 1H, H-7), 4.78(pent, J=8.7Hz, 1H, 1-CH), 4.72(sept, J=7.0Hz, 1H, 3-CH), 1.93-2.07(m, 6H, 3×CH₂), 1.72-1.78(m, 2H, CH₂), 1.52(d, J=7.0Hz, 6H, 2×CH₃); MS m/z 280.2(MH⁺, 100%), 282.2(MH⁺, 35%)。C₁₄H₁₉³⁵ClN₃O(MH⁺)m/z的HRMS计算值280.1211,实测值280.1217(-2.1ppm)。

[0847] 1-环戊基-3-异丙基-6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(96)。将氯化物91(123mg,0.44mmol)、4-甲氧基-2-甲基苯胺(72mg,0.53mmol)、Pd₂dba₃(20mg,22μmol)、XPhos(42mg,88μmol)和Cs₂CO₃(315mg,0.97mmol)于MeCN(8mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(50mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用50%EtOAc/pet. ether洗脱,得到咪唑并吡啶酮96(46mg,12%),为红色固体:mp 140-142℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ7.93(d, J=0.5Hz, 1H, H-4), 7.22(d, J=8.6Hz, 1H, H-6'), 6.84(d, J=2.9Hz, 1H, H-3'), 6.77(dd, J=8.6, 2.9Hz, 1H, H-5'), 6.11(d, J=0.5Hz, 1H, H-7), 5.98(br s, 1H, 6-NH), 4.63-4.70(m, 2H, 1-CH, 3-CH), 3.82(s, 3H, 4'-OCH₃), 2.26(s, 3H, 2'-CH₃), 1.88-1.96(m, 4H, 2×CH₂), 1.70-1.78(m, 2H, CH₂), 1.57-1.66(m, 2H, CH₂), 1.51(d, J=7.0Hz, 6H, 2×CH₃); MS m/z 381.2(MH⁺, 100%)。C₂₂H₂₈N₄O₂(MH⁺)m/z的HRMS计算值381.2285,实测值381.2295(-2.7ppm)。HPLC纯度97.7%。

[0848] 实例86:SN39789 1-环戊基-6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-(2-甲氧基乙基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(97)。

[0849]

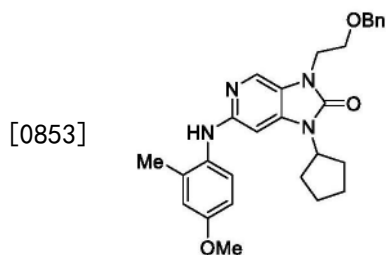


[0850] 6-氯-1-环戊基-3-(2-甲氧基乙基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(92)。在5℃下将NaH(60%分散体,65mg,1.6mmol)添加到吡啶酮5(0.32g,1.4mmol)和1-溴-

2-甲氧基乙烷(0.19mL, 2.0mmol)于无水DMF(5mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时,然后用冰/水(5mL)淬灭并将混合物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet. ether梯度(40至50%)洗脱,得到氯化物92(301mg, 75%),为白色固体:mp 80-83℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ8.14 (s, 1H, H-4), 6.97 (d, J=0.4Hz, 1H, H-7), 4.80 (pent, J=8.7Hz, 1H, 1-CH), 4.05 (dd, J=5.3, 5.0Hz, 2H, CH₂O), 3.66 (dd, J=5.3, 5.0Hz, 2H, 3-CH₂), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 1.91-2.09 (m, 6H, 3×CH₂), 1.69-1.79 (m, 2H, CH₂); MS m/z 296.2 (MH⁺, 100%), 298.2 (MH⁺, 35%)。C₁₄H₁₉³⁵ClN₃O₂ (MH⁺) m/z的HRMS计算值296.1160, 实测值296.1166(-1.9ppm)。

[0851] 1-环戊基-6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-(2-甲氧基乙基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(97)。将氯化物92(217mg, 0.73mmol)、4-甲氧基-2-甲基苯胺(120mg, 0.88mmol)、Pd₂dba₃(33mg, 37μmol)、XPhos(70mg, 146μmol)和Cs₂CO₃(523mg, 1.61mmol)于MeCN(8mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(50mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet. ether梯度(60至100%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮97(122mg, 42%),为红色泡沫:¹H NMR (CDCl₃) δ7.90 (d, J=0.5Hz, 1H, H-4), 7.22 (d, J=8.6Hz, 1H, H-6'), 6.83 (d, J=2.9Hz, 1H, H-3'), 6.76 (dd, J=8.6, 3.0Hz, 1H, H-5'), 6.10 (d, J=0.5Hz, 1H, H-7), 5.98 (br s, 1H, 6-NH), 4.67 (pent, J=8.7Hz, 1H, 1-CH), 3.99 (dd, J=5.4, 5.3Hz, 2H, CH₂O), 3.82 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.66 (dd, J=5.4, 5.3Hz, 2H, 3-CH₂), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 2.25 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.89-1.97 (m, 4H, 2×CH₂), 1.70-1.79 (m, 2H, CH₂), 1.57-1.67 (m, 2H, CH₂); MS m/z 397.2 (MH⁺, 100%); C₂₂H₂₉N₄O₃ (MH⁺) m/z的HRMS计算值397.2234, 实测值397.2244(-2.5ppm)。HPLC纯度96.8%。

[0852] 实例87:SN39793 3-(2-(苄氧基)乙基)-1-环戊基-6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(98)。

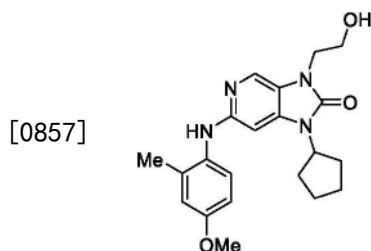


[0854] 3-(2-(苄氧基)乙基)-6-氯-1-环戊基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(93)。在5℃下将NaH(60%分散体, 90mg, 2.3mmol)添加到吡啶酮5(0.45g, 1.9mmol)和苄基2-溴乙基醚(0.45mL, 2.8mmol)于无水DMF(5mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时,然后用冰/水(5mL)淬灭并将混合物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet. ether梯度(20至50%)洗脱,得到氯化物93(656mg, 94%),为白色晶体:mp 133-135℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ8.14 (d, J=0.5Hz, 1H, H-4), 7.24-7.31 (m, 3H, 芳基-H), 7.17-7.20 (m, 2H, 芳基-H), 6.97 (d, J=0.5Hz, 1H, H-7), 4.78 (pent, J=8.7Hz, 1H, 1-

CH), 4.49 (s, 3H, CH₂O), 4.07 (dd, J=5.3, 5.0Hz, 2H, CH₂O), 3.75 (dd, J=5.3, 5.0Hz, 2H, 3-CH₂), 1.92-2.07 (m, 6H, 3×CH₂), 1.70-1.78 (m, 2H, CH₂); MS m/z 372.2 (MH⁺, 100%), 374.2 (MH⁺, 35%)。C₂₀H₂₃³⁵ClN₃O₂ (MH⁺) m/z 的HRMS 计算值 372.1473, 实测值 372.1477 (-1.0ppm)。

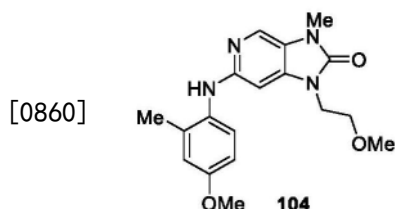
[0855] 3-(2-(苄氧基)乙基)-1-环戊基-6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(98)。将氯化物93(614mg, 1.65mmol)、4-甲氧基-2-甲基苯胺(272mg, 1.98mmol)、Pd₂dba₃(75mg, 82μmol)、XPhos(157mg, 330μmol)和Cs₂CO₃(1.18g, 3.63mmol)于MeCN(12mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc(50mL)稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤, 用盐水(30mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度(40至60%)洗脱, 得到咪唑并吡啶酮98(308mg, 39%), 为棕褐色粉末: mp (EtOAc/pet. ether) 126-127℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.90 (d, J=0.5Hz, 1H, H-4), 7.21-7.35 (m, 6H, H-6', 5×芳基-H), 6.84 (d, J=2.9Hz, 1H, H-3'), 6.77 (dd, J=8.6, 3.0Hz, 1H, H-5'), 6.10 (d, J=0.6Hz, 1H, H-7), 5.98 (br s, 1H, 6-NH), 4.67 (pent, J=8.7Hz, 1H, 1-CH), 4.52 (s, 2H, CH₂O), 4.02 (t, J=5.5Hz, 2H, CH₂O), 3.81 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.74 (t, J=5.5Hz, 2H, 3-CH₂), 2.26 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.89-1.97 (m, 4H, 2×CH₂), 1.70-1.80 (m, 2H, CH₂), 1.57-1.66 (m, 2H, CH₂); MS m/z 473.2 (MH⁺, 100%)。C₂₈H₃₃N₄O₃ (MH⁺) m/z 的HRMS 计算值 473.2547, 实测值 473.2557 (-2.0ppm)。HPLC 纯度 99.7%。

[0856] 实例88: SN39794 1-环戊基-3-(2-羟乙基)-6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(99)。



[0858] 将苄基醚98(255mg, 0.54mmol)和Pd/C(30mg)于HOAc(50mL)中的混合物在H₂(60psi)下剧烈搅拌24小时。将混合物通过硅藻土过滤, 用EtOAc(20mL)洗涤。蒸发溶剂, 将残余物溶于EtOAc(80mL), 依次用NaHCO₃(50mL)、水(50mL)和盐水(30mL)洗涤。将有机级分干燥(MgSO₄)并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc洗脱, 得到醇99(179mg, 87%), 为白色粉末: mp 159-161℃ ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85 (d, J=0.5Hz, 1H, H-4), 7.12 (d, J=8.6Hz, 1H, H-6'), 6.84 (d, J=2.9Hz, 1H, H-3'), 6.77 (d, J=8.6, 2.9Hz, 1H, H-5'), 6.09 (d, J=0.6Hz, 1H, H-7), 6.04 (br s, 1H, 6-NH), 4.67 (pent, J=8.7Hz, 1H, 1-CH), 3.95-4.00 (m, 4H, 3-CH₂, CH₂O), 3.82 (s, 3H, 4'-OCH₃), 2.24 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.88-1.98 (m, 4H, 2×CH₂), 1.70-1.78 (m, 2H, CH₂), 1.58-1.68 (m, 2H, CH₂), 未观察到OH; MS m/z 383.2 (MH⁺, 100%)。C₂₁H₂₇N₄O₃ (MH⁺) m/z 的HRMS 计算值 383.2078, 实测值 383.2082 (-1.7ppm)。HPLC 纯度 99.4%。

[0859] 实例89: SN39478 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(104)。



[0861] 2-氯-N-(2-甲氧基乙基)-5-硝基吡啶-4-胺(100)。在5℃下,将2-甲氧基乙胺(0.49mL,5.66mmol)于无水DCM(5mL)中的溶液滴加到硝基吡啶2(1.04g,5.39mmol)和*i*Pr₂NEt(1.00mL,5.93mmol)于无水DCM(50mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时,然后用DCM(100mL)稀释并用水(3×50mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(10至20%)洗脱,得到氯化物100(1.19g,95%),为黄色针状物:mp 84-86℃;¹H NMR(CDCl₃) δ9.02(s,1H,H-6),8.36(br s,1H,4-NH),6.77(s,1H,H-3),3.67(dd,J=5.4,5.0Hz,2H,H-2'),3.49(dt,J=5.3,5.1Hz,2H,H-1'),3.44(s,3H,2'-OCH₃);MS m/z 232.2(MH⁺,100%),234.2(MH⁺,35%)。C₈H₁₀ClN₃O₃的分析计算值:C,41.48;H,4.35;N,18.18。实测值:C,41.65;H,4.24;N,18.18%。

[0862] 6-氯-N⁴-(2-甲氧基乙基)吡啶-3,4-二胺(101)。在50℃下,将硝基吡啶100(1.14g,4.95mmol)于EtOAc(50mL)中的溶液滴加到SnCl₂·2H₂O(4.47g,19.8mmol)于EtOAc(100mL)中的搅拌悬浮液中,同时保持温度低于60℃。将混合物在60℃下搅拌2小时,然后冷却至5℃并添加浓缩的NH₃水溶液直至溶液呈碱性(pH 9)。将所得沉淀过滤并用EtOAc(100mL)洗涤。将合并的有机级分干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂,得到二胺101,为白色粉末:mp 130-131℃;¹H NMR(CDCl₃) δ7.65(s,1H,H-2),6.45(s,1H,H-5),4.60(br s,1H,4-NH),3.64(dd,J=5.3,5.0Hz,2H,H-2'),3.40(s,3H,2'-OCH₃),3.31(dt,J=5.3,5.1Hz,2H,H-1'),3.06(br s,2H,3-NH₂);MS m/z 202.2(MH⁺,100%),204.1(MH⁺,35%)。C₈H₁₂ClN₃O的分析计算值:C,47.65;H,6.00;N,20.84。实测值:C,47.42;H,6.03;N,21.10%。

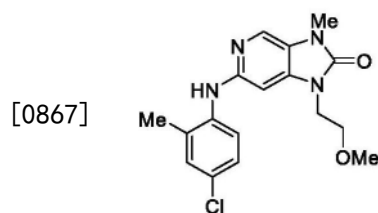
[0863] 6-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(102)。在20℃下将CDI(0.96g,5.89mmol)添加到二胺101(0.99g,4.90mmol)于无水MeCN(50mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌48小时。蒸发溶剂并将残余物在CHCl₃(100mL)和水(100mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。将残余物从50%EtOAc/pet.ether中沉淀,得到吡啶酮102(0.75g,67%),为白色粉末:mp 170-171℃;¹H NMR(CDCl₃) δ9.52(br s,1H,3-H),8.10(d,J=0.5Hz,1H,H-4),7.12(d,J=0.5Hz,1H,H-7),4.03(dd,J=5.2,4.9Hz,2H,H-2'),3.68(dd,J=5.2,4.9Hz,2H,H-1'),3.34(s,3H,2'-OCH₃);MS m/z 228.1(MH⁺,100%),230.1(MH⁺,35%)。C₉H₁₀ClN₃O₂的分析计算值:C,47.49;H,4.43;N,18.46。实测值:C,47.54;H,4.28;N,18.57%。

[0864] 6-氯-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(103)。在5℃下,将NaH(60%分散体,152mg,3.80mmol)添加到吡啶酮102(0.72g,3.16mmol)和MeI(0.30mL,4.74mmol)于无水DMF(20mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时,然后用冰/水(5mL)淬灭。蒸发溶剂并将残余物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(50至100%)洗脱,得到氯化物103(0.43g,56%),为白色粉末:mp(DCM) 80-82℃;¹H NMR(CDCl₃) δ7.96(s,1H,H-4),7.09(d,J=0.5Hz,1H,H-7),

4.02 (dd, $J=5.3, 4.9\text{Hz}$, 1H, H-2'), 3.65 (dd, $J=5.2, 4.9\text{Hz}$, 2H, H-1'), 3.45 (s, 3H, 3-CH₃), 3.34 (s, 3H, 2'-OCH₃); MS m/z 242.2 (MH⁺, 100%), 244.1 (MH⁺, 35%)。C₁₀H₁₂ClN₃O₂ • 0.1CH₂Cl₂的分析计算值:C, 48.49; H, 4.92; N, 116.80实测值:C, 48.66; H, 4.95; N, 16.89%。

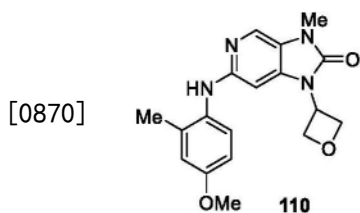
[0865] 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(104)。将氯化物103(117mg, 0.48mmol)、苯胺(80mg, 0.58mmol)、Pd₂dba₃(22mg, 24μmol)、XPhos(46mg, 96μmol)和Cs₂CO₃(344mg, 1.06mmol)于MeCN(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet. ether洗脱,得到咪唑并吡啶酮104(84mg, 51%),为白色针状物:mp (EtOAc/pet ether) 133-135℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.74 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.22 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, H-6''), 6.83 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3''), 6.76 (dd, $J=8.6, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5''), 6.15 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H, H-7), 5.98 (s, 1H, 6-NH), 3.88 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H, H-2'), 3.82 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.57 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 2H, H-1'), 3.39 (s, 3H, 3-CH₃), 3.26 (s, 3H, 2'-OCH₃), 2.24 (s, 3H, 2''-CH₃); MS m/z 343.2 (MH⁺, 100%)。C₁₈H₂₂N₄O₃的分析计算值:C, 63.14; H, 6.48; N, 16.36。实测值:C, 63.25; H, 6.38; N, 16.45%。HPLC纯度99.8%。

[0866] 实例90: SN39551 6-((4-氯-2-甲基苯基)氨基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(105)。



[0868] 将氯化物103(110mg, 0.46mmol)、4-氯-2-甲基苯胺(77mg, 0.55mmol)、Pd₂dba₃(21mg, 23μmol)、XPhos(44mg, 92μmol)和Cs₂CO₃(330mg, 1.01mmol)于二噁烷(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法(80至100%EtOAc/pet. ether)纯化残余物,得到咪唑并吡啶酮105(107mg, 68%),为乳白色粉末:mp (EtOAc/pet ether) 92-95℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.79 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.36 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H, H-6''), 7.22 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H, H-3''), 7.15 (dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$, 1H, H-5''), 6.47 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-7), 6.08 (s, 1H, 6-NH), 3.94 (dd, $J=5.3, 5.0\text{Hz}$, 2H, H-2'), 3.61 (dd, $J=5.3, 5.0\text{Hz}$, 2H, H-1'), 3.41 (s, 3H, 2'-OCH₃), 3.30 (s, 3H, 3-CH₃), 2.26 (s, 3H, 2''-CH₃); MS m/z 347.1 (MH⁺, 100%), 349.2 (MH⁺, 35%)。C₁₇H₂₀³⁵ClN₄O₂ (MH⁺) m/z 的HRMS计算值347.1269, 实测值347.1276 (-1.9ppm); C₁₇H₂₀³⁷ClN₄O₂ (MH⁺) m/z 的计算值349.1246, 实测值349.1249 (-1.0ppm)。HPLC纯度96.9%。

[0869] 实例91: SN39887 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(110)。



[0871] 2-氯-5-硝基-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-4-胺(106)。在5℃下将氧杂环丁烷-3-胺(0.36g, 5.0mmol)于无水DCM(5mL)中的溶液滴加到硝基吡啶2(0.87g, 4.50mmol)和*i*Pr₂NEt(1.18mL, 6.75mmol)于无水DCM(100mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时,然后用DCM(100mL)稀释并用水(3×50mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(20至40%)洗脱,得到氯化物106(1.17g, 90%),为黄色粉末:mp 139-141℃; ¹H NMR(CDCl₃) δ9.06(s, 1H, H-6), 8.52(br s, 1H, 4-NH), 6.42(s, 1H, H-3), 5.08(dd, J=7.2, 6.7Hz, 2H, H-2', H-4'), 4.73-4.78(m, 1H, H-3'), 4.67(dd, J=6.4, 6.2Hz, 2H, H-2', H-4'); MS m/z 230.1(MH⁺, 100%), 232.0(MH⁺, 35%); C₈H₉³⁵ClN₃O₃(MH⁺) m/z的HRMS计算值230.0327, 实测值230.0321(2.5ppm)。

[0872] 6-氯-N⁴-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-3,4-二胺(107)。在50℃下,将硝基吡啶106(1.17g, 5.10mmol)于EtOAc(50mL)中的溶液滴加到SnCl₂·2H₂O(4.60g, 20.4mmol)于EtOAc(100mL)中的搅拌悬浮液中,同时保持温度低于60℃。将混合物在60℃下搅拌2小时,然后冷却至5℃并添加浓缩的NH₃水溶液直至溶液呈碱性(pH 9)。将所得沉淀过滤并用EtOAc(100mL)洗涤。将合并的有机级分干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂,得到二胺107(1.01g, 99%),为白色粉末:mp 183-186℃; ¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ7.25(s, 1H, H-2), 6.71(br s, 1H, 3-NH₂), 6.34(s, 1H, H-5), 5.57(br s, 1H, 3-NH₂), 3.33-3.40(m, 4H, 4-NH, H-2', H-3', H-4'), 3.13(dt, J=9.1, 2.3Hz, 1H, H-2'), 2.95(ddd, J=11.1, 4.7, 2.0Hz, 1H, H-4'); MS m/z 200.1(MH⁺, 100%), 202.1(MH⁺, 35%); C₈H₁₁³⁵ClN₃O(MH⁺) m/z的HRMS计算值200.0585, 实测值200.0589(-2.1ppm)。

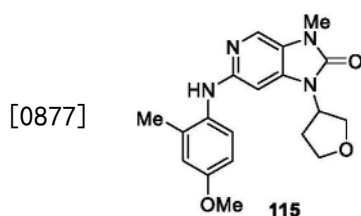
[0873] 6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(108)。在20℃下将CDI(0.97g, 6.00mmol)添加到二胺107(1.00g, 5.01mmol)于无水MeCN(50mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌96小时。蒸发溶剂并将残余物在CHCl₃(150mL)和水(100mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(80至100%)洗脱,得到吡啶酮108(0.24g, 22%),为白色晶体:mp 234℃(分解); ¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ7.74(s, 1H, H-4), 7.69(s, 1H, H-7), 6.55(br d, J=4.0Hz, 1H, 3-NH), 4.60-4.67(m, 1H, H-3'), 4.12-4.22(m, 2H, H-2', H-4'), 3.62(ddd, J=11.4, 4.3, 3.1Hz, 1H, H-2'), 3.97-3.05(m, 1H, H-4'); MS m/z 226.1(MH⁺, 100%), 228.1(MH⁺, 35%); C₉H₉³⁵ClN₃O₂(MH⁺) m/z的HRMS计算值226.0378, 实测值226.0374(1.8ppm)。

[0874] 6-氯-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(109)。在5℃下将NaH(60%分散体, 64mg, 1.60mmol)添加到吡啶酮108(0.30g, 1.33mmol)和MeI(0.12mL, 2.00mmol)于无水DMF(10mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时,然后用冰/水(5mL)淬灭。蒸发溶剂并将残余物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱

法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(50至100%)洗脱,得到氯化物109(0.16g,49%),为白色粉末:mp 192-194℃; ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.98(s,1H,H-4),7.75(s,1H,H-7),4.66(t,J=8.6Hz,1H,H-2'),4.34-4.43(m,1H,H-3v),4.12(t,J=8.6Hz,1H,H-4'),3.47(dd,J=11.1,3.3Hz,1H,H-2'),3.15(dd,J=11.1,9.7Hz,1H,H-4'),3.00(s,3H,3-CH₃);MS m/z 240.0(MH⁺,100%),242.0(MH⁺,35%);C₁₀H₁₁³⁵ClN₃O₂(MH⁺)m/z的HRMS计算值240.0534,实测值240.0543(-3.7ppm)。

[0875] 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(110)。将氯化物109(148mg,0.62mmol)、4-甲氧基-2-甲基苯胺(102mg,0.74mmol)、Pd₂dba₃(28mg,31μmol)、XPhos(59mg,124μmol)和Cs₂CO₃(444mg,1.36mmol)于MeCN(10mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc洗脱,得到咪唑并吡啶酮110(101mg,48%),为粉色泡沫:mp(EtOAc/pet.ether)77-80℃; ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.63(s,1H,H-4),7.31(s,1H,H-7),7.30(d,J=8.6Hz,1H,H-6''),6.78(d,J=2.9Hz,1H,H-3''),6.74(dd,J=8.6,2.9Hz,1H,H-5''),5.81(s,1H,6-NH),4.58(t,J=8.6Hz,1H,H-2'or H-4'),4.38(dq,J=8.5,3.1Hz,1H,1-CH),4.05(t,J=8.6Hz,1H,H-2'or H-4'),3.81(s,3H,4''-OCH₃),3.33(dd,J=10.9,3.2Hz,1H,H-2'or H-4'),3.00(dd,J=10.8,10.0Hz,1H,H-2'or H-4'),2.90(s,3H,3-CH₃),2.24(s,3H,2''-CH₃);MS m/z 341.2(MH⁺,100%);C₁₈H₂₁N₄O₃(MH⁺)m/z的HRMS计算值341.1608,实测值341.1612(-1.0ppm)。HPLC纯度98.0%。

[0876] 实例92:SN39878 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-(四氢呋喃-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(115)。



[0878] 2-氯-5-硝基-N-(四氢呋喃-3-基)吡啶-4-胺(111)。在5℃下,将iPr₂NEt(2.62mL,15.1mmol)滴加到硝基吡啶2(1.17g,6.02mmol)和四氢呋喃-3-胺.HCl(0.78g,6.3mmol)于无水DCM(80mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时,然后用DCM(100mL)稀释并用水(3×50mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(40至50%)洗脱,得到氯化物111(1.37g,93%),为黄色晶体:mp 132-134℃; ^1H NMR(CDCl_3) δ 9.03(s,1H,H-6),8.27(br s,1H,4-NH),6.73(s,1H,H-3),4.18-4.25(m,1H,H-3'),4.00-4.08(m,2H,H-2'),3.93(ddd,J=8.8,8.6,5.4Hz,1H,H-5'),3.84(dd,J=9.7,2.8Hz,1H,H-5'),2.39-2.49(m,1H,H-4'),1.95-2.03(m,1H,H-4');MS m/z 244.1(MH⁺,100%),246.1(MH⁺,35%);C₉H₁₁³⁵ClN₃O₃(MH⁺)m/z的HRMS计算值244.0484,实测值244.04387(-1.3ppm)。

[0879] 6-氯-N₄-(四氢呋喃-3-基)吡啶-3,4-二胺(112)。在50℃下,将硝基吡啶111(1.36g,5.80mmol)于EtOAc(50mL)中的溶液滴加到SnCl₂·2H₂O(5.05g,22.4mmol)于EtOAc

(100mL)中的搅拌悬浮液中,同时保持温度低于60℃。将混合物在60℃下搅拌2小时,然后冷却至5℃并添加浓缩的NH₃水溶液直至溶液呈碱性(pH 9)。将所得沉淀过滤并用EtOAc (100mL)洗涤。将合并的有机级分干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂,得到二胺112(1.17g, 94%),为白色粉末:¹H NMR[(CD₃)₂SO]δ7.66(s, 1H, H-2), 6.43(s, 1H, H-5), 4.46(br d, J=5.3Hz, 1H, 3-NH), 4.04-4.10(m, 1H, H-3'), 3.94-4.02(m, 2H, H-2'), 3.88(dt, J=8.6, 5.4Hz, 1H, H-5'), 3.78(dd, J=9.4, 2.4Hz, 1H, H-5'), 3.04(br s, 2H, 4-NH₂), 2.29-2.38(m, 1H, H-4'), 1.87-1.95(m, 1H, H-4'); MS m/z 214.1 (MH⁺, 100%), 216.1 (MH⁺, 35%); C₉H₁₃³⁵ClN₃O(MH⁺)m/z的HRMS计算值214.0742,实测值214.0739(1.2ppm)。

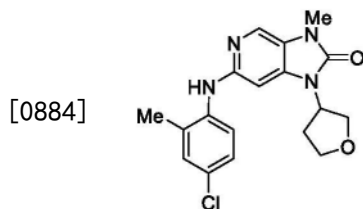
[0880] 6-氯-1-(四氢呋喃-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(113)。在20℃下,将CDI(0.44g, 2.71mmol)添加到二胺112(0.48g, 2.25mmol)于无水MeCN(50mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌96小时。蒸发溶剂并将残余物在CHCl₃(150mL)和水(100mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。将残余物从50%EtOAc/pet. ether中沉淀,得到吡啶酮113(0.45g, 83%),为白色粉末:mp 254-256℃; ¹H NMR[(CD₃)₂SO]δ11.42(br s, 1H, 3-H), 7.97(s, 1H, H-4), 7.28(s, 1H, H-7), 5.02-5.10(m, 1H, H-3'), 4.18(dt, J=8.5, 4.3Hz, 1H, H-5'), 3.98(dd, J=9.9, 3.6Hz, 1H, H-2'), 3.82(dd, J=9.9, 7.5Hz, 1H, H-2'), 3.66(q, J=8.3Hz, 1H, H-5'), 2.27-2.40(m, 1H, H-4'), 2.00-2.10(m, 1H, H-4'); MS m/z 240.1 (MH⁺, 100%), 242.1 (MH⁺, 35%); C₁₀H₁₁³⁵ClN₃O₂(MH⁺)m/z的HRMS计算值240.0534,实测值240.0535(-0.3ppm)。

[0881] 6-氯-3-甲基-1-(四氢呋喃-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(114)。在5℃下将NaH(60%分散体, 151mg, 3.78mmol)添加到吡啶酮113(0.76g, 3.15mmol)和MeI(0.29mL, 4.73mmol)于无水DMF(10mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时,然后用冰/水(5mL)淬灭。蒸发溶剂并将残余物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc洗脱,得到氯化物114(0.54g, 68%),为白色粉末:mp 154-156℃; ¹H NMR(CDCl₃)δ8.00(s, 1H, H-4), 7.32(d, J=0.4Hz, 1H, H-7), 5.23-5.29(m, 1H, H-3'), 4.33(dt, J=8.8, 3.5Hz, 1H, H-5'), 4.09(dd, J=10.4, 3.0Hz, 1H, H-2'), 3.92(dd, J=10.4, 7.5Hz, 1H, H-2'), 3.76(dt, J=9.2, 7.4Hz, 1H, H-5'), 3.45(s, 3H, 3-CH₃), 2.42-2.52(m, 1H, H-4'), 2.03-2.14(m, 1H, H-4'); MS m/z 254.0 (MH⁺, 100%), 256.0 (MH⁺, 35%); C₁₁H₁₃³⁵ClN₃O₂(MH⁺)m/z的HRMS计算值254.0691,实测值254.0686(1.9ppm)。

[0882] 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-(四氢呋喃-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(115)。将氯化物114(112mg, 0.41mmol)、4-甲氧基-2-甲基苯胺(73mg, 0.53mmol)、Pd₂dba₃(19mg, 21μmol)、XPhos(39mg, 82μmol)和Cs₂CO₃(294mg, 0.90mmol)于MeCN(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc洗脱,得到咪唑并吡啶酮115(104mg, 66%),为棕褐色泡沫:mp 113-116℃; ¹H NMR[(CD₃)₂SO]δ7.78(s, 1H, H-4), 7.73(s, 1H, 6-NH), 7.27(d, J=8.7Hz, 1H, H-6''), 6.79(d, J=2.9Hz, 1H, H-3''), 6.70(dd, J=8.7, 2.9Hz, 1H, H-5''), 6.51(s, 1H, H-7), 5.00-5.07(m, 1H, H-3'), 4.04(dt, J=8.5, 4.4Hz, 1H, H-5'), 3.88(dd, J=9.7,

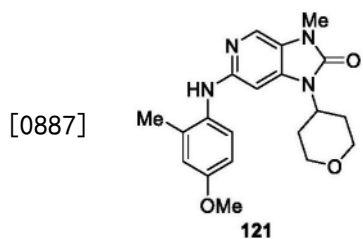
4.0Hz, 1H, H-2'), 3.80 (dd, J=9.7, 7.6Hz, 1H, H-2'), 3.72 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.66 (q, J=8.2Hz, 1H, H-5'), 3.35 (s, 3H, 3-CH₃), 2.25-2.35 (m, 1H, H-4'), 2.16 (s, 3H, 2''-CH₃), 2.00-2.08 (m, 1H, H-4'); MS m/z 355.2 (MH⁺, 100%); C₁₉H₂₃N₄O₃ (MH⁺) m/z 的 HRMS 计算值 355.1765, 实测值 355.1785 (-5.7ppm)。HPLC 纯度 99.4%。

[0883] 实例93: SN39881 6-((4-氯-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-(四氢呋喃-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(116)。



[0885] 将氯化物114 (118mg, 0.47mmol)、4-氯-2-甲基苯胺 (79mg, 0.56mmol)、Pd₂dba₃ (21mg, 23μmol)、XPhos (44mg, 93μmol) 和 Cs₂CO₃ (333mg, 1.02mmol) 于 MeCN (8mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮 116 (134mg, 80%), 为白色粉末: mp (EtOAc/pet ether) 153-156℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 7.94 (s, 1H, H-4), 7.87 (s, 1H, 6-NH), 7.65 (d, J=8.7Hz, 1H, H-6''), 7.21 (d, J=2.6Hz, 1H, H-3''), 7.13 (dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H, H-5''), 6.79 (s, 1H, H-7), 5.03-5.10 (m, 1H, H-3'), 4.13 (dt, J=8.5, 4.3Hz, 1H, H-5'), 3.92 (dd, J=9.7, 4.1Hz, 1H, H-2'), 3.84 (dd, J=9.7, 7.7Hz, 1H, H-2'), 3.69 (q, J=8.2Hz, 1H, H-5'), 3.28 (s, 3H, 3-CH₃), 2.27-2.37 (m, 1H, H-4'), 2.22 (s, 3H, 2''-CH₃), 2.02-2.12 (m, 1H, H-4'); MS m/z 359.2 (MH⁺, 100%), MS m/z 361.2 (MH⁺, 35%); C₁₈H₂₀³⁵C₁N₄O² (MH⁺) m/z 的 HRMS 计算值 359.1269, 实测值 359.1290 (-5.7ppm)。HPLC 纯度 94.4%

[0886] 实例94: SN39536 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(121)。



[0888] 2,4-二氯-5-硝基吡啶(2)。将4-氯-5-硝基吡啶-2-醇 (5.38g, 30.8mmol)、POCl₃ (60mL) 和四甲基氯化铵 (10.1g, 32.5mmol) 的混合物在 120℃ 下搅拌 3 小时。将混合物冷却, 倒入冰/水 (500mL) 中并在 0 至 10℃ 下搅拌 1 小时。将混合物用 DCM (3×100mL) 萃取, 将合并的有机萃取物干燥 (MgSO₄)。将溶液通过中性氧化铝短柱过滤, 用 DCM (50mL) 洗涤。蒸发溶剂, 得到硝基吡啶 2, 为澄清油状物 (5.43g, 91%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H, H-6), 7.59 (s, 1H, H-3); MS m/z 192.9 (MH⁺, 100%), 194.9 (MH⁺, 70%)。

[0889] 2-氯-5-硝基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-4-胺(117)。在 5℃ 下将四氢-2H-吡喃-4-胺 (0.55g, 5.4mmol) 于无水 DCM (5mL) 中的溶液滴加到硝基吡啶 2 (1.00g, 5.18mmol) 和

iPr₂NEt (1.15mL, 6.22mmol) 于无水DCM (50mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时, 然后用DCM (100mL) 稀释并用水 (3×50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (30至50%) 洗脱, 得到氯化物117 (1.12g, 84%), 为黄色针状物: mp 169-171℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H, H-6), 8.19 (br s, 1H, 4-NH), 6.75 (s, 1H, H-3), 4.04 (ddd, J=12.0, 3.8, 3.6Hz, 2H, H-2', H-6'), 3.65-3.76 (m, 1H, H-4'), 3.58 (dt, J=10.9, 2.3Hz, 2H, H-2', H-6'), 2.06 (br d, J=11.6Hz, 2H, H-3', H-5'), 1.70 (ddd, J=10.5, 4.2, 3.0Hz, 2H, H-3', H-5'); MS m/z 256.0 (MH⁺, 100%), 258.0 (MH⁺, 35%); C₁₀H₁₃³⁵ClN₃O₃ (MH⁺) m/z 的HRMS计算值256.0640, 实测值256.0638 (0.8ppm)。

[0890] 6-氯-N⁴- (四氢-2H-吡喃-4-基) 吡啶-3, 4-二胺 (118)。在50℃下, 将硝基吡啶117 (1.08g, 4.19mmol) 于EtOAc (30mL) 中的溶液滴加到SnCl₂ · 2H₂O (3.78g, 16.8mmol) 于EtOAc (100mL) 中的搅拌悬浮液中, 同时保持温度低于60℃。将混合物在60℃下搅拌2小时, 然后冷却至5℃并添加浓缩的NH₃水溶液直至溶液呈碱性 (pH 9)。将所得沉淀过滤并用EtOAc (100mL) 洗涤。将合并的有机级分干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂, 得到二胺118, 为白色粉末: mp 139-141℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 7.67 (s, 1H, H-2), 6.46 (s, 1H, H-5), 4.27 (br d, J=6.8Hz, 1H, 4-NH), 4.03 (ddd, J=11.7, 3.6, 3.3Hz, 2H, H-2', H-6'), 3.46-3.57 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 2.99 (br s, 2H, 3-NH₂), 2.02 (br d, J=12.4Hz, 2H, H-3', H-5'), 1.50-1.61 (m, 2H, H-3', H-5'); MS m/z 228.1 (MH⁺, 100%), 230.1 (MH⁺, 35%); C₁₀H₁₅³⁵ClN₃O (MH⁺) m/z 的HRMS计算值228.0898, 实测值258.0896 (1.1ppm)。C₁₀H₁₄ClN₃O · 1/4EtOAc的分析计算值: C, 52.91; H, 6.46; N, 16.83。实测值: C, 52.91; H, 6.58; N, 16.90%。

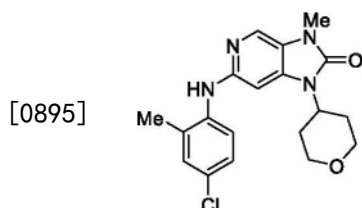
[0891] 6-氯-1- (四氢-2H-吡喃-4-基) -1, 3-二氢-2H-咪唑并[4, 5-c]吡啶-2-酮 (119)。在20℃下将CDI (0.74g, 4.54mmol) 添加到二胺118 (0.94g, 4.13mmol) 于无水MeCN (50mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌96小时。蒸发溶剂并将残余物在CHCl₃ (150mL) 和水 (100mL) 之间分配。将有机级分用水 (2×50mL) 洗涤, 用盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。将残余物从50%EtOAc/pet. ether中沉淀, 得到吡啶酮119 (0.83g, 84%), 为白色粉末: mp 281-283℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.13 (br s, 1H, 3-H), 8.13 (s, 1H, H-4), 7.19 (s, 1H, H-7), 4.54 (tt, J=12.5, 4.4Hz, 1H, H-4'), 4.17 (dd, J=11.7, 4.6Hz, 2H, H-2', H-6'), 3.56 (dt, J=12.0, 1.8Hz, 2H, H-2', H-6'), 2.40 (dq, J=12.6, 4.6Hz, 2H, H-3', H-5'), 1.86 (ddd, J=12.6, 3.9, 1.3Hz, 2H, H-3', H-5'); MS m/z 254.1 (MH⁺, 100%), 256.1 (MH⁺, 35%)。C₁₁H₁₂ClN₃O₂的分析计算值: C, 52.08; H, 4.77; N, 16.56。实测值: C, 52.16; H, 4.77; N, 16.23%。

[0892] 6-氯-3-甲基-1- (四氢-2H-吡喃-4-基) -1, 3-二氢-2H-咪唑并[4, 5-c]吡啶-2-酮 (120)。在5℃下将NaH (60%分散体, 163mg, 4.07mmol) 添加到吡啶酮119 (0.86g, 3.39mmol) 和MeI (0.32mL, 5.09mmol) 于无水DMF (20mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时, 然后用冰/水 (5mL) 淬灭。蒸发溶剂并将残余物在EtOAc (100mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (2×50mL) 洗涤, 用盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (50至100%) 洗脱, 得到氯化物120 (0.43g, 47%), 为白色晶体: mp 190-192℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H, H-4), 7.15 (d, J=0.5Hz, 1H, H-7), 4.54 (tt, J=12.5, 4.4Hz, 1H, H-4'), 4.15 (dd, J=11.7, 4.7Hz, 2H, H-2', H-6'), 3.55 (dt, J=12.0, 1.9Hz, 2H, H-2', H-6'), 3.45 (s, 3H, 3-CH₃), 2.38 (dq, J=12.5, 4.7Hz, 2H, H-

3', H-5'), 1.77 (ddd, $J=12.4, 4.0, 1.5\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'); MS m/z 268.0 (MH^+ , 100%), 270.0 (MH^+ , 35%); $\text{C}_{12}\text{H}_{15}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值268.0847, 实测值268.0854 (-2.6ppm)。

[0893] 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(121)。将氯化物120(125mg, 0.47mmol)、苯胺(77mg, 0.56mmol)、 Pd_2dba_3 (21mg, 24 μmol)、XPhos(45mg, 94 μmol)和 Cs_2CO_3 (337mg, 1.03mmol)于MeCN(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet. ether梯度(80至100%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮121(122mg, 70%),为粉色晶体:mp(EtOAc/pet ether)176-178℃; ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.77(s, 1H, H-4), 7.25(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, H-6''), 6.85(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3''), 6.78(dd, $J=8.6, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5''), 6.24(d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H, H-7), 5.95(s, 1H, 6-NH), 4.41(tt, $J=12.4, 4.2\text{Hz}$, 1H, H-4'), 4.07(dd, $J=11.6, 4.4\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 3.83(s, 3H, 4''-OCH₃), 3.50(dt, $J=12.0, 1.6\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 3.38(s, 3H, 3-CH₃), 2.20-2.33(m, 5H, 2''-CH₃, H-3', H-5'), 1.69(dd, $J=12.4, 2.4\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'); MS m/z 369.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 1/4\text{EtOAc}$ 的分析计算值:C, 64.60; H, 6.71; N, 14.35。实测值:C, 64.76; H, 6.74; N, 14.48%。HPLC纯度99.4%。

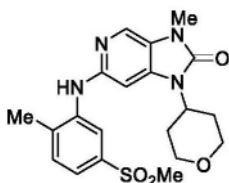
[0894] 实例95: SN39537 6-((4-氯-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(122)。



[0896] 将氯化物120(107mg, 0.40mmol)、4-氯-2-甲基苯胺(68mg, 0.48mmol)、 Pd_2dba_3 (18mg, 20 μmol)、XPhos(38mg, 80 μmol)和 Cs_2CO_3 (287mg, 0.88mmol)于二噁烷(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法(80至100%EtOAc/pet. ether)纯化残余物,得到咪唑并吡啶酮122(111mg, 74%),为灰色晶体:mp(EtOAc/pet ether)203-205℃; ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.83(s, 1H, H-4), 7.43(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H, H-6''), 7.22(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H, H-3''), 7.17(dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$, 1H, H-5''), 6.52(d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-7), 6.02(s, 1H, 6-NH), 4.48(tt, $J=12.4, 4.3\text{Hz}$, 1H, H-4'), 4.10(dd, $J=11.8, 4.4\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 3.52(dt, $J=12.0, 1.7\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 3.40(s, 3H, 3-CH₃), 2.33(dq, $J=12.7, 4.7\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'), 2.27(s, 3H, 2''-CH₃), 1.73(dd, $J=12.5, 2.5\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'); MS m/z 373.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 的分析计算值:C, 61.21; H, 5.68; N, 15.03。实测值:C, 61.24; H, 5.84; N, 15.01%。HPLC纯度98.4%。

[0897] 实例96: SN39538 3-甲基-6-((2-甲基-5-(甲磺酰基)苯基)氨基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(123)。

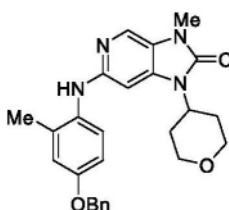
[0898]



[0899] 将氯化物120 (104mg, 0.39mmol)、2-甲基-5-(甲磺酰基)苯胺 (86mg, 0.47mmol)、 Pd_2dba_3 (18mg, 20 μmol)、XPhos (37mg, 78 μmol) 和 Cs_2CO_3 (280mg, 0.86mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法 (EtOAc/pet. ether) 纯化残余物, 得到咪唑并吡啶酮123 (8mg, 5%), 为棕褐色粉末: mp (EtOAc/pet ether) 302-305℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.23 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H, H-6''), 7.90 (s, 1H, H-4), 7.51 (dd, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$, 1H, H-5''), 7.39 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H, H-3''), 6.83 (s, 1H, H-7), 6.30 (s, 1H, 6-NH), 4.58 (tt, $J=12.5, 4.4\text{Hz}$, 1H, H-4'), 4.11 (dd, $J=11.6, 4.4\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 3.53 (dt, $J=12.0, 1.6\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 3.44 (s, 3H, 5''- SO_2CH_3), 3.04 (s, 3H, 3- CH_3), 2.31-2.40 (m, 5H, H-3', H-5', 2''- CH_3), 1.79 (dd, $J=12.6, 2.8\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'); MS m/z 417.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值417.1591, 实测值417.1589 (0.5ppm)。HPLC 纯度89.0%。

[0900] 实例97: SN39871 6-((4-(苄氧基)-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(124)。

[0901]

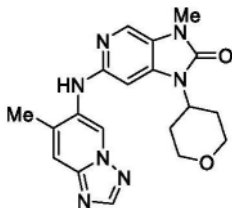


[0902] 将氯化物120 (415mg, 1.55mmol)、4-(苄氧基)-2-甲基苯胺 (397mg, 1.86mmol)、 Pd_2dba_3 (71mg, 78 μmol)、XPhos (148mg, 310 μmol) 和 Cs_2CO_3 (1.10g, 3.41mmol) 于MeCN (8mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc洗脱, 得到咪唑并吡啶酮124 (538mg, 78%), 为白色针状物: mp (EtOAc/pet ether) 179-181℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.78 (s, 1H, H-4), 7.47 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H, H-2'', H-6''), 7.40 (br dd, $J=7.5, 7.1\text{Hz}$, 2H, H-3'', H-5''), 7.34 (br t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H, H-4''), 7.26 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, H-6''), 6.93 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3''), 6.84 (dd, $J=8.6, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5''), 6.26 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H, H-7), 5.94 (s, 1H, 6-NH), 5.08 (s, 2H, CH_2O), 4.41 (tt, $J=12.4, 4.2\text{Hz}$, 1H, H-4'), 4.07 (dd, $J=11.6, 4.4\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 3.50 (dt, $J=11.9, 1.6\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 3.33 (s, 3H, 3- CH_3), 2.20-2.35 (m, 5H, 2''- CH_3 , H-3', H-5'), 1.69 (dd, $J=12.4, 2.5\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'); MS m/z 445.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值445.2234, 实测值445.2250 (-3.6ppm)。HPLC 纯度98.9%。

[0903] 实例98: SN40019 3-甲基-6-((7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-

1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(125)。

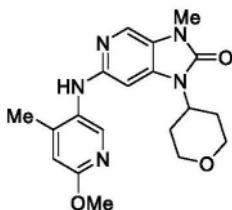
[0904]



[0905] 将氯化物120 (133mg, 0.50mmol)、7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-胺 (74mg, 0.50mmol)、BrettPhos G3 (27mg, 50μmol) 和Cs₂CO₃ (358mg, 1.10mmol) 于二噁烷(8mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌4小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用MeOH/EtOAc梯度 (0至10%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮125 (88mg, 46%), 为棕褐色固体: mp 260-263℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.40 (s, 1H, H-5''), 8.26 (s, 1H, H-2''), 7.87 (s, 1H, H-4), 7.59 (s, 1H, H-8''), 6.53 (s, 1H, H-7), 6.10 (s, 1H, 6-NH), 4.53 (tt, J=12.4, 4.4Hz, 1H, H-4'), 4.12 (dd, J=11.7, 4.5Hz, 2H, H-2', H-6'), 3.55 (dt, J=12.0, 1.7Hz, 2H, H-2', H-6'), 3.43 (s, 3H, 3-CH₃), 2.47 (s, 3H, 7''-CH₃), 2.39 (dq, J=12.6, 4.7Hz, 2H, H-3', H-5'), 1.77 (dd, J=12.5, 2.8Hz, 2H, H-3', H-5''); MS m/z 380.2 (MH⁺, 100%); C₁₉H₂₂N₇O₂ (MH⁺) m/z的HRMS计算值 380.1829, 实测值380.1833 (-0.9ppm)。HPLC纯度97.3%。

[0906] 实例99: SN40037 6-((6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(126)。

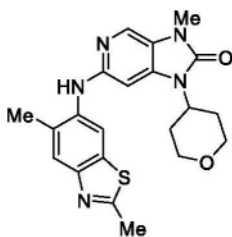
[0907]



[0908] 将氯化物120 (130mg, 0.49mmol)、6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺 (67mg, 0.49mmol)、BrettPhos G3 (26mg, 49μmol) 和Cs₂CO₃ (335mg, 1.03mmol) 于二噁烷(6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌4小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用MeOH/EtOAc梯度 (0至10%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮126 (132mg, 73%), 为棕褐色粉末: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H, H-2''), 7.77 (s, 1H, H-4), 6.69 (s, 1H, H-5''), 6.20 (d, J=0.5Hz, 1H, H-7), 5.92 (br s, 1H, 6-NH), 4.40 (tt, J=12.4, 4.3Hz, 1H, H-4'), 4.08 (dd, J=11.6, 4.5Hz, 2H, H-2', H-6'), 3.95 (s, 3H, 6''-OCH₃), 3.50 (dt, J=12.0, 1.7Hz, 2H, H-2', H-6'), 3.38 (s, 3H, 3-CH₃), 2.30 (dq, J=12.6, 4.6Hz, 2H, H-3', H-5'), 2.22 (s, 3H, 4''-CH₃), 1.68 (dd, J=12.5, 2.5Hz, 2H, H-3', H-5'); MS m/z 370.2 (MH⁺, 100%); C₁₉H₂₄N₅O₃ (MH⁺) m/z的HRMS计算值370.1874, 实测值370.1877 (-0.8ppm)。HPLC纯度98.1%。

[0909] 实例100: SN40046 6-((2,5-二甲基苯并[d]噻唑-6-基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(127)。

[0910]



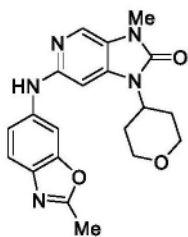
[0911] 2,5-二甲基-6-硝基苯并[d]噻唑。在-5℃下将 KNO_3 (1.36g, 13.5mmol) 和2,5-二甲基苯并[d]噻唑 (2.0g, 12.3mmol) 的混合物分批添加到搅拌的 cH_2SO_4 (25mL) 中。将混合物在4℃下温热至20℃, 然后倒在冰 (300mL) 上。将混合物搅拌10分钟, 然后过滤并干燥固体。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (10至20%) 洗脱, 得到:a) 2,5-二甲基-4-硝基苯并[d]噻唑 (1.19g, 95%), 为白色板状物: mp (EtOAc/pet ether) 126-128℃; ^1H NMR (CD_3Cl) δ 8.72 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H, H-7), 7.29 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H, H-6), 2.87 (s, 3H, 2- CH_3), 2.50 (s, 3H, 5- CH_3); MS m/z 208.1 (MH^+ , 100%); 和b) 2,5-二甲基-6-硝基苯并[d]噻唑 (1.22g, 48%), 为乳白色粉末: mp (EtOAc/pet ether) 152-154℃; ^1H NMR (CD_3Cl) δ 8.53 (s, 1H, H-7), 7.86 (s, 1H, H-4), 2.89 (s, 3H, 2- CH_3), 2.73 (s, 3H, 5- CH_3); MS m/z 208.1 (MH^+ , 100%)。

[0912] 2,5-二甲基苯并[d]噻唑-6-胺。在50℃下, 将2,5-二甲基-6-硝基苯并[d]噻唑 (0.73g, 3.51mmol) 于EtOAc (30mL) 中的溶液滴加到 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3.16g, 14.0mmol) 于EtOAc (100mL) 中的搅拌悬浮液中, 同时保持温度低于60℃。将混合物在60℃下搅拌2小时, 然后冷却至5℃并添加浓缩的 NH_3 水溶液直至溶液呈碱性 (pH 9)。将所得沉淀过滤并用EtOAc (100mL) 洗涤。将合并的有机级分干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (30至50%) 洗脱, 得到胺 (0.31g, 50%), 为白色粉末: mp 167-170℃; ^1H NMR (CD_3Cl) δ 7.62 (s, 1H, H-4), 7.03 (s, 1H, H-7), 3.71 (br s, 2H, 6- NH_2), 2.75 (s, 3H, 2- CH_3), 2.28 (s, 3H, 5- CH_3); MS m/z 179.1 (MH^+ , 100%)。

[0913] 6-((2,5-二甲基苯并[d]噻唑-6-基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (127)。将氯化物120 (120mg, 0.45mmol)、2,5-二甲基苯并[d]噻唑-6-胺 (80mg, 0.45mmol)、BrettPhos G3 (24mg, 46 μmol) 和 Cs_2CO_3 (308mg, 0.95mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌4小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用MeOH/EtOAc梯度 (0至10%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮127 (125mg, 68%), 为棕褐色粉末: mp (EtOAc/pet ether) 288-291℃; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8.57 (br s, 1H, 6-NH), 7.93 (s, 1H, H-7''), 7.90 (s, 1H, H-4), 7.70 (s, 1H, H-4''), 7.08 (s, 1H, H-7), 4.41 (tt, $J=12.3, 4.1\text{Hz}$, 1H, H-4'), 4.00 (dd, $J=11.4, 4.1\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 3.48 (br t, $J=11.7\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 3.30 (s, 3H, 3- CH_3), 2.73 (s, 3H, 2''- CH_3), 2.39 (s, 3H, 5''- CH_3), 2.28 (dq, $J=12.5, 4.5\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'), 1.68 (br dd, $J=12.3, 2.8\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'); MS m/z 410.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值410.1645, 实测值410.1655 (-2.3ppm)。HPLC纯度97.0%。

[0914] 实例101: SN40050 3-甲基-6-((2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)氨基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (128)。

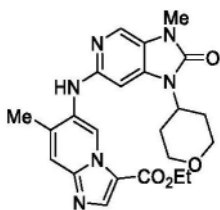
[0915]



[0916] 将氯化物120 (120mg, 0.45mmol)、2-甲基苯并[d]噁唑-6-胺 (64mg, 0.43mmol)、BrettPhos G3 (24mg, 46 μ mol) 和Cs₂CO₃ (296mg, 0.91mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌4小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用MeOH/EtOAc梯度 (0至10%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮128 (126mg, 77%), 为白色粉末: mp (EtOAc/pet ether) 274-276℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 9.04 (br s, 1H, 6-NH), 8.35 (d, J=1.8Hz, 1H, H-7''), 7.98 (s, 1H, H-4), 7.46 (d, J=8.6Hz, 1H, H-4''), 7.24 (dd, J=8.6, 1.9Hz, 1H, H-5''), 6.84 (s, 1H, H-7), 4.42 (tt, J=12.3, 4.2Hz, 1H, H-4'), 4.00 (dd, J=11.3, 4.1Hz, 2H, H-2', H-6'), 3.48 (br dd, J=11.5, 11.1Hz, 2H, H-2', H-6'), 3.31 (s, 3H, 3-CH₃), 2.55 (s, 3H, 2''-CH₃), 2.26 (dq, J=12.5, 4.5Hz, 2H, H-3', H-5'), 1.69 (br dd, J=12.5, 2.7Hz, 2H, H-3', H-5'); MS m/z 380.2 (MH⁺, 100%); C₂₀H₂₂N₅O₃ (MH⁺) m/z 的HRMS计算值380.1717, 实测值380.1721 (-0.9ppm)。HPLC纯度98.4%。

[0917] 实例102: SN40070 7-甲基-6-((3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯 (129)。

[0918]



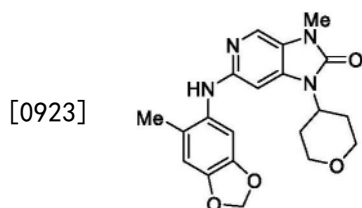
[0919] 7-甲基-6-硝基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯。在20℃下将溴丙酮酸乙酯 (1.90g, 9.80mmol) 于二噁烷 (2mL) 中的溶液添加到4-甲基-5-硝基吡啶-2-胺 (1.0g, 6.53mmol) 和NaHCO₃ (1.1g, 13.1mmol) 于二噁烷 (25mL) 中的搅拌悬浮液中。将混合物在100℃下搅拌16小时。蒸发溶剂。将残余物悬浮于水 (100mL) 中, 过滤并用pet. ether洗涤并干燥, 得到酯 (1.10g, 68%), 为棕褐色粉末: mp (水) 160-162℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 9.71 (s, 1H, H-5), 8.64 (d, J=0.6Hz, 1H, H-3), 7.67 (d, J=0.9Hz, 1H, H-8), 4.33 (q, J=7.1Hz, 2H, CH₂O), 2.39 (d, J=0.9Hz, 3H, 7-CH₃), 1.33 (t, J=7.1Hz, 3H, CH₃); MS m/z 250.1 (MH⁺, 100%); C₁₁H₁₂N₃O₄ (MH⁺) m/z 的HRMS计算值250.0822, 实测值250.0818 (1.8ppm)。

[0920] 6-氨基-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯。将硝基吡啶 (1.00g, 4.01mmol)、Pd/C (100mg) 和NH₄HCO₂ (1.26g, 20.1mmol) 于EtOH (50mL) 中的混合物在80℃下搅拌。将混合物冷却至20℃并通过硅藻土垫过滤, 并将垫用EtOH (20mL) 洗涤。蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (70至100%) 洗脱, 得到胺 (0.22g, 25%), 为棕褐色固体: ¹H NMR (CD₃Cl) δ 8.90 (s, 1H, H-5), 8.00 (s, 1H, H-3), 7.44 (s, 1H, H-8), 5.14 (br s, 2H, 6-NH₂), 4.30 (q, J=7.1Hz, 2H, CH₂O), 2.24 (d, J=0.7Hz, 3H, 7-CH₃), 1.32 (t, J=7.1Hz, 3H,

CH₃); MS m/z 220.1 (MH⁺, 100%); C₁₁H₁₄N₃O₂ (MH⁺) m/z 的HRMS计算值220.1081, 实测值220.1074 (3.0ppm)。

[0921] 7-甲基-6-((3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯(129)。将氯化物120 (239mg, 0.89mmol)、6-氨基-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯(196mg, 0.89mmol)、BrettPhos G3 (48mg, 89μmol) 和Cs₂CO₃ (640mg, 1.87mmol) 于二噁烷(8mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌4小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤, 用盐水(30mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用MeOH/EtOAc梯度(0至10%)洗脱, 得到咪唑并吡啶酮129 (264mg, 66%), 为棕褐色粉末: mp (EtOAc/pet ether) 240-243℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 10.15 (br s, 1H, 6'-NH), 8.14 (s, 1H, H-5), 7.98 (s, 1H, H-3), 7.97 (s, 1H, H-4'), 7.63 (s, 1H, H-8), 7.17 (s, 1H, H-7'), 4.43 (tt, J=12.3, 4.1Hz, 1H, H-4''), 4.32 (q, J=7.1Hz, 2H, CH₂O), 4.02 (dd, J=11.2, 4.0Hz, 2H, H-2'', H-6''), 3.49 (br dd, J=11.7, 10.7Hz, 2H, H-2'', H-6''), 3.35 (s, 3H, 3'-CH₃), 2.31 (dq, J=12.4, 4.4Hz, 2H, H-3'', H-5''), 2.44 (d, J=0.5Hz, 3H, 7-CH₃), 1.61 (ddd, J=12.3, 11.8, 2.8Hz, 2H, H-3'', H-5''), 1.33 (t, J=7.1Hz, 3H, CH₃); MS m/z 410.2 (MH⁺, 100%); C₂₃H₂₆N₆O₄ (MH⁺) m/z 的HRMS计算值451.2088, 实测值451.2087 (0.3ppm)。HPLC纯度97.4%。

[0922] 实例104: SN40092 3-甲基-6-((6-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氨基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(130)。



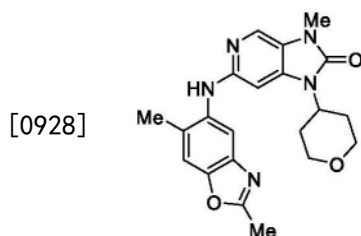
[0924] 5-甲基-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯。在10℃下将70% HNO₃ (2.2mL) 添加到5-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯 (2.15g, 15.8mmol) 于HOAc (10mL) 中的搅拌溶液中, 并将混合物在20℃下搅拌1小时, 然后用冰/水 (100mL) 稀释。将混合物搅拌30分钟, 然后过滤并将固体用水 (5mL) 洗涤并干燥, 得到硝基苯并二氧杂环戊烯 (2.72g, 95%), 为白色粉末: mp (水) 81-82℃; ¹H NMR (CD₃Cl) δ 7.55 (s, 1H, H-7), 6.72 (s, 1H, H-4), 6.08 (s, 2H, H-2), 2.57 (s, 3H, 5-CH₃); MS m/z 182.1 (MH⁺, 100%)。

[0925] 6-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-胺。将5-甲基-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯 (0.98g, 5.38mmol) 于EtOH (50mL) 中的溶液与Pd/C (50mg) 一起在H₂ (50psi) 下剧烈搅拌6小时。将混合物通过硅藻土垫过滤, 并将垫用EtOH (10mL) 洗涤。蒸发滤液, 得到6-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-胺 (0.82g, 100%), 为棕褐色粉末: mp 83-85℃; ¹H NMR (CD₃Cl) δ 6.56 (s, 1H, H-7), 6.29 (s, 1H, H-4), 5.82 (s, 2H, H-2), 3.77 (br s, 2H, 5-NH₂), 2.09 (s, 3H, 6-CH₃); MS m/z 152.1 (MH⁺, 100%)。

[0926] 3-甲基-6-((6-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)氨基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(130)。将氯化物120 (126mg, 0.47mmol)、6-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-胺 (71mg, 0.47mmol)、BrettPhos G3 (25mg, 47μmol) 和

Cs_2CO_3 (322mg, 0.99mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120°C 下搅拌 4 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮 130 (126mg, 70%), 为棕褐色粉末: mp (EtOAc/pet ether) $186-188^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CD_3Cl) δ 7.78 (s, 1H, H-4), 6.89 (s, 1H, H-7''), 6.75 (s, 1H, H-4''), 6.26 (s, 1H, H-7), 5.96 (s, 1H, H-2''), 5.90 (br s, 1H, 6-NH), 4.44 (tt, $J=12.4, 4.2\text{Hz}$, 1H, H-4'), 4.10 (dd, $J=11.5, 4.6\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 3.51 (br dt, $J=11.7, 1.7\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 3.39 (s, 3H, 3- CH_3), 2.30 (dq, $J=12.6, 4.6\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'), 2.19 (s, 3H, 6'- CH_3), 1.71 (br dd, $J=12.4, 2.5\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'); MS m/z 383.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4$ (MH^+) m/z 的 HRMS 计算值 383.1714, 实测值 383.1721 (-1.9ppm)。HPLC 纯度 99.3%。

[0927] 实例 105: SN40151 6-((2,6-二甲基苯并[d]噁唑-5-基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (131)。



[0929] 2-氨基-5-甲基苯酚。将 5-甲基-2-硝基苯酚 (4.36g, 28.5mmol) 和 Pd/C (200mg) 于 EtOH (100mL) 中的混合物在 H_2 (50psi) 下剧烈搅拌 2 小时。将混合物通过硅藻土垫过滤, 并将垫用 EtOH (50mL) 洗涤。蒸发滤液, 得到胺 (3.48g, 99%), 为黄色固体: mp $154-157^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CD_3Cl) δ 8.80 (br s, 1H, OH), 6.44 (m, 2H, H-3, H-6), 6.34 (ddd, $J=7.8, 1.9, 0.7\text{Hz}$, 1H, H-4), 4.24 (br s, 2H, 2- NH_2), 2.08 (s, 3H, 5- CH_3); MS m/z 124.1 (MH^+ , 100%)。

[0930] 2,6-二甲基苯并[d]噁唑。将 Ac_2O (12.9mL, 136.4mmol) 添加到苯酚 (3.36g, 27.3mmol) 和对甲苯磺酸 (0.52g, 2.7mmol) 于无水甲苯中的搅拌溶液中, 并将混合物在 60°C 下搅拌 1 小时。添加更多的对甲苯磺酸 (5.71g, 30.0mmol) 并将混合物在 120°C 下搅拌 2 小时。将反应冷却至 20°C 并用冰/水 (150mL) 淬灭, 用 EtOAc (100mL) 稀释并将混合物用水 ($2 \times 50\text{mL}$) 洗涤, 用盐水 (50mL) 洗涤并干燥 (MgSO_4)。蒸发溶剂, 通过色谱法纯化残余物, 用 30% EtOAc/pet. ether 洗脱, 得到苯并噁唑 (3.50g, 87%), 为澄清油状物: ^1H NMR (CD_3Cl) δ 7.51 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.27 (t, $J=0.7\text{Hz}$, 1H, H-7), 7.10 (ddd, $J=8.1, 1.5, 0.6\text{Hz}$, 1H, H-5), 2.61 (s, 3H, 2- CH_3), 2.47 (s, 3H, 6- CH_3); MS m/z 148.1 (MH^+ , 100%)。

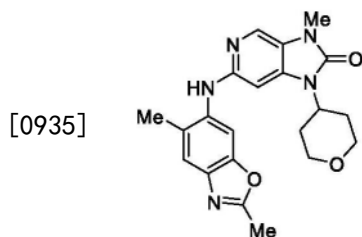
[0931] 2,6-二甲基-5-硝基苯并[d]噁唑。在 5°C 下将 70% HNO_3 (1.8mL, 23.4mmol) 滴加到 2,6-二甲基苯并[d]噁唑 (3.50g, 23.4mmol) 于 cH_2SO_4 (20mL) 中的搅拌溶液中, 并将混合物在 20°C 下搅拌 1 小时。将反应物倒入冰/水 (100mL) 中并将混合物搅拌 30 分钟, 然后过滤并将固体用水 (50mL) 洗涤并干燥。通过色谱法纯化固体, 用 30% EtOAc/pet. ether 洗脱, 得到硝基苯并噁唑 (3.24g, 72%), 为白色粉末: mp $137-139^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CD_3Cl) δ 8.30 (s, 1H, H-4), 7.41 (s, 1H, H-7), 2.70 (s, 3H, 2- CH_3), 2.68 (s, 3H, 6- CH_3); MS m/z 193.1 (MH^+ , 100%)。

[0932] 2,6-二甲基苯并[d]噁唑-5-胺。将 2,6-二甲基-5-硝基苯并[d]噁唑 (0.92g, 4.79mmol)、 NH_4HCO_2 (1.51g, 23.9mmol) 和 Pd/C (100mg) 于 EtOH (50mL) 中的混合物在 85°C 下剧

烈搅拌2小时。将混合物冷却至20℃,并通过硅藻土垫过滤,并将垫用EtOH(10mL)洗涤。蒸发滤液并通过色谱法纯化残余物,用MeOH/EtOAc梯度(0至10%)洗脱,得到2,6-二甲基苯并[d]噻唑-5-胺(0.77g,100%),为灰色粉末:mp 120-121℃;¹H NMR(CD₃Cl) δ7.16(s,1H,H-7),6.93(s,1H,H-4),3.49(br s,2H,5-NH₂),2.51(s,3H,2-CH₃),2.62(s,3H,6-CH₃);MS m/z 163.1(MH⁺,100%)。

[0933] 6-((2,6-二甲基苯并[d]噻唑-5-基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(131)。将氯化物120(103mg,0.39mmol)、2,6-二甲基苯并[d]噻唑-5-胺(62mg,0.39mmol)、BrettPhos G3(21mg,39μmol)和Cs₂CO₃(267mg,0.82mmol)于二噁烷(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌4小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用MeOH/EtOAc梯度(0至10%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮131(82mg,53%),为棕褐色粉末:mp(EtOAc/pet ether)250-252℃;¹H NMR(CD₃Cl) δ7.81(s,1H,H-4),7.66(s,1H,H-7''),7.38(s,1H,H-4''),6.39(s,1H,H-7),6.17(br s,1H,6-NH),4.51(tt,J=12.5,4.2Hz,1H,H-4'),4.05(dd,J=11.6,4.2Hz,2H,H-2',H-6'),3.46(br dt,J=12.1,1.6Hz,2H,H-2',H-6'),3.40(s,3H,3-CH₃),2.63(s,3H,2''-CH₃),2.38(s,3H,6''-CH₃),2.27(dq,J=12.6,4.6Hz,2H,H-3',H-5'),1.70(br dd,J=12.5,2.5Hz,2H,H-3',H-5');MS m/z 394.2(MH⁺,100%);C₂₁H₂₄N₅O₃(MH⁺)m/z的HRMS计算值394.1874,实测值394.1874(-0.1ppm)。HPLC纯度98.0%。

[0934] 实例106:SN40152 6-((2,5-二甲基苯并[d]噻唑-6-基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(132)。



[0936] 2-氨基-4-甲基苯酚。将4-甲基-2-硝基苯酚(3.24g,21.2mmol)和Pd/C(200mg)于EtOH(100mL)中的混合物在H₂(50psi)下剧烈搅拌2小时。将混合物通过硅藻土垫过滤,并将垫用EtOH(50mL)洗涤。蒸发滤液,得到胺(2.59g,99%),为棕褐色固体:MS m/z 124.1(MH⁺,100%)。

[0937] 2,5-二甲基苯并[d]噻唑。将Ac₂O(9.9mL,105.0mmol)添加到2-氨基-4-甲基苯酚(2.59g,21.0mmol)和对甲苯磺酸(0.40g,2.1mmol)于无水甲苯中的搅拌溶液中,并将混合物在60℃下搅拌1小时。添加更多的对甲苯磺酸(4.40g,23.1mmol)并将混合物在120℃下搅拌2小时。将反应冷却至20℃并用冰/水(150mL)淬灭,用EtOAc(100mL)稀释并将混合物用水(2×50mL)洗涤,用盐水(50mL)洗涤并干燥(MgSO₄)。蒸发溶剂,通过色谱法纯化残余物,用50%EtOAc/pet.ether洗脱,得到苯并噻唑(3.09g,100%),为澄清油状物:¹H NMR(CD₃Cl) δ7.43(s,1H,H-4),7.33(d,J=8.3Hz,1H,H-7),7.09(dd,J=8.3,1.1Hz,1H,H-6),2.62(s,3H,2-CH₃),2.45(s,3H,5-CH₃);MS m/z 148.1(MH⁺,100%)。

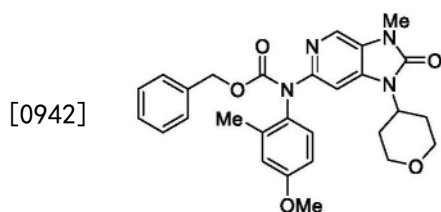
[0938] 2,5-二甲基-6-硝基苯并[d]噻唑。在5℃下将70%HNO₃(1.5mL,21.0mmol)滴加到

2,5-二甲基苯并[d]噁唑(3.09g, 21.0mmol)于 cH_2SO_4 (20mL)中的搅拌溶液中,并将混合物在20℃下搅拌1小时。将反应物倒入冰/水(100mL)中并将混合物搅拌30分钟,然后过滤并将固体用水(50mL)洗涤并干燥。通过色谱法纯化固体,用30%EtOAc/pet. ether洗脱,得到硝基苯并噁唑(3.09g, 76%),为乳白色粉末:mp 130-132℃; ^1H NMR(CD_3Cl) δ 8.18(s, 1H, H-7), 7.57(s, 1H, H-4), 2.70(s, 3H, 2- CH_3), 2.69(s, 3H, 5- CH_3); MS m/z 193.1(MH^+ , 100%)。

[0939] 2,5-二甲基苯并[d]噁唑-6-胺。将2,5-二甲基-6-硝基苯并[d]噁唑(0.99g, 5.15mmol)、 NH_4HCO_2 (1.62g, 25.6mmol)和Pd/C(100mg)于EtOH(50mL)中的混合物在85℃下剧烈搅拌2小时。将混合物冷却至20℃,并通过硅藻土垫过滤,并将垫用EtOH(10mL)洗涤。蒸发滤液并通过色谱法纯化残余物,用MeOH/EtOAc梯度(0至10%)洗脱,得到2,5-二甲基苯并[d]噁唑-6-胺(0.77g, 100%),为灰色粉末:mp 120-121℃; ^1H NMR(CD_3Cl) δ 7.30(s, 1H, H-4), 6.78(s, 1H, H-7), 3.68(br s, 2H, 6- NH_2), 2.55(s, 3H, 2- CH_3), 2.24(s, 3H, 5- CH_3); MS m/z 163.1(MH^+ , 100%)。

[0940] 6-((2,5-二甲基苯并[d]噁唑-6-基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(132)。将氯化物120(38mg, 0.14mmol)、2,5-二甲基苯并[d]噁唑-6-胺(25mg, 0.16mmol)、BrettPhos G3(8mg, 14 μmol)和 Cs_2CO_3 (97mg, 0.30mmol)于二噁烷(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌4小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用MeOH/EtOAc梯度(0至10%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮132(15mg, 27%),为棕褐色粉末:mp(EtOAc/pet ether) 243-245℃; ^1H NMR(CD_3Cl) δ 7.85(s, 1H, H-4), 7.70(s, 1H, H-4''), 7.50(s, 1H, H-7''), 6.52(d, J=0.5Hz, 1H, H-7), 6.17(br s, 1H, 6-NH), 4.48(tt, J=12.4, 4.3Hz, 1H, H-4'), 4.09(dd, J=11.8, 4.4Hz, 2H, H-2', H-6'), 3.52(br dt, J=12.0, 1.6Hz, 2H, H-2', H-6'), 3.42(s, 3H, 3- CH_3), 2.62(s, 3H, 2''- CH_3), 2.38(s, 3H, 5''- CH_3), 2.32(dq, J=12.5, 4.6Hz, 2H, H-3', H-5'), 1.74(br dd, J=12.5, 2.5Hz, 2H, H-3', H-5'); MS m/z 394.2(MH^+ , 100%); $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3$ (MH^+) m/z的HRMS计算值394.1874, 实测值394.1870(0.1ppm)。HPLC纯度98.9%。

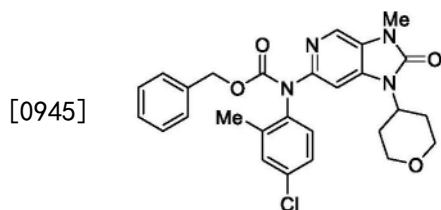
[0941] 实例107: SN39689(4-甲氧基-2-甲基苯基)(3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸苄酯(133)。



[0943] 将氯甲酸苄酯(19 μL , 0.13mmol)于无水THF(2mL)中的溶液添加到咪唑并吡啶酮121(41mg, 0.11mmol)和 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (27 μL , 150 μmol)于无水THF(5mL)中的搅拌溶液中,并将该混合物在20℃下搅拌16小时。蒸发溶剂并将残余物在EtOAc(20mL)和水(20mL)之间分配。将有机级分用水(20mL)洗涤,用盐水(10mL)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用70%EtOAc/pet. ether洗脱,得到氨基甲酸酯133(52mg, 93%),为澄清胶状物: ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.93(s, 1H, H-4'), 7.55(s, 1H, H-7'), 7.22-7.33(m, 5H, H-2''', H-3''', H-

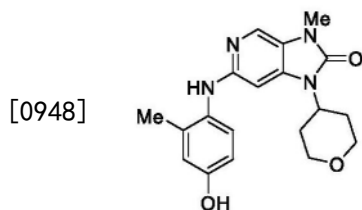
4''', H-5''', H-6'''), 7.13 (d, J=8.5Hz, 1H, H-6'''), 6.79 (d, J=2.9Hz, 1H, H-3'''), 6.75 (dd, J=8.5, 2.9Hz, 1H, H-5'''), 5.22 (s, 2H, CH₂O), 4.51 (tt, J=12.4, 4.2Hz, 1H, H-4''), 4.12 (dd, J=11.6, 4.2Hz, 2H, H-2'', H-6''), 3.80 (s, 3H, 4'''-OCH₃), 3.56 (dt, J=11.9, 1.5Hz, 2H, H-2'', H-6v), 3.38 (s, 3H, 3'-CH₃), 2.42 (dq, J=12.5, 4.6Hz, 2H, H-3'', H-5v), 2.17 (s, 3H, 2'''-CH₃), 1.75 (dd, J=12.5, 2.6Hz, 2H, H-3'', H-5''); MS m/z 503.2 (MH⁺, 100%); C₂₈H₃₁N₄O₅ (MH⁺) m/z的HRMS计算值503.2302, 实测值503.2302 (0.7ppm)。HPLC纯度99.6%。

[0944] 实例108: SN39690 (4-氯-2-甲基苯基) (3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸苄酯(134)。



[0946] 将氯甲酸苄酯(18μL, 0.13mmol)于无水THF(2mL)中的溶液添加到咪唑并吡啶酮122(40mg, 0.11mmol)和iPr₂NEt(26μL, 150μmol)于无水THF(5mL)中的搅拌溶液中,并将该混合物在20℃下搅拌16小时。蒸发溶剂并将残余物在EtOAc(20mL)和水(20mL)之间分配。将有机级分用水(20mL)洗涤,用盐水(10mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用70%EtOAc/pet. ether洗脱,得到氨基甲酸酯134(53mg, 98%),为澄清玻璃状物: mp(EtOAc/pet. ether) 151-154℃; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H, H-4'), 7.59 (s, 1H, H-7'''), 7.30-7.36 (m, 3H, H-3'', H-4''', H-5'''), 7.17-7.27 (m, 4H, H-3'', H-5'', H-2'', H-6'''), 7.12 (d, J=8.4Hz, 1H, H-6'''), 5.22 (s, 2H, CH₂O), 4.52 (tt, J=12.4, 4.2Hz, 1H, H-4''), 4.13 (dd, J=11.6, 4.4Hz, 2H, H-2'', H-6''), 3.55 (br t, J=11.9Hz, 2H, H-2'', H-6''), 3.39 (s, 3H, 3'-CH₃), 2.42 (dq, J=12.5, 4.5Hz, 2H, H-3'', H-5''), 2.14 (s, 3H, 2'''-CH₃), 1.75 (dd, J=12.5, 2.5Hz, 2H, H-3'', H-5''); MS m/z 507.2 (MH⁺, 100%), 509.2 (MH⁺, 35%); C₂₇H₂₈N₄O₄ (MH⁺) m/z的HRMS计算值507.1807, 实测值507.1803 (0.8ppm)。HPLC纯度99.1%。

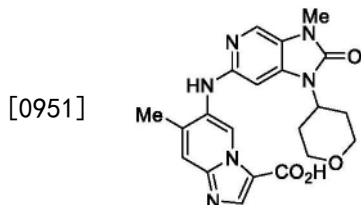
[0947] 实例109: SN39872 6-((4-羟基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(135)。



[0949] 将苄基醚124(172mg, 0.40mmol)和Pd/C(20mg)于EtOAc(25mL)和EtOH(25mL)的混合物中的混合物在H₂(50psi)下在20℃下搅拌6小时。将混合物通过硅藻土过滤并蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet. ether梯度(50至100%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮135(44mg, 32%),为乳白色粉末: mp(EtOAc/pet. ether) 258-261℃; ¹H NMR(CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H, 4''-OH), 7.76 (s, 1H, H-4), 7.56 (s, 1H, 6-NH), 7.22 (d, J=8.5Hz, 1H, H-6''), 6.16 (d, J=2.7Hz, 1H, H-3v), 6.54 (dd, J=8.5, 2.8Hz, 1H, H-5''), 6.51 (s, 1H, H-7), 4.33 (tt, J=12.3, 4.2Hz, 1H, H-4'), 3.96 (br dd, J=11.4, 4.2Hz, 2H, H-2', H-6'), 3.44 (br t, J=11.3Hz, 2H,

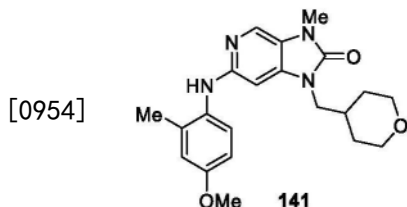
H-2', H-6'), 3.25 (s, 3H, 3-CH₃), 2.25 (dq, J=12.4, 4.5Hz, 2H, H-3', H-5'), 2.20 (s, 3H, 2''-CH₃), 1.63 (dd, J=12.4, 2.9Hz, 2H, H-3', H-5'); MS m/z 355.2 (MH⁺, 100%); C₁₉H₂₃N₄O₃ (MH⁺) m/z 的HRMS计算值355.1765, 实测值355.1782 (-4.9ppm)。HPLC纯度99.4%。

[0950] 实例110: SN40071 7-甲基-6-((3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸(136)。



[0952] 将KOH(130mg, 2.32mmol)于水(5mL)中的溶液添加到7-甲基-6-((3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯(129)(209mg, 0.46mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中, 并将混合物在40℃下搅拌4小时。将有机溶剂蒸发并将混合物在5℃下冷却并用1M HCl溶液将pH调节至4。过滤所得沉淀, 用冷水(2mL)洗涤并干燥, 得到酸136(61mg, 31%), 为棕褐色粉末: ¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ12.66 (br s, 1H, CO₂H), 9.91 (br s, 1H, 6-NH), 8.11 (s, 1H, H-5), 8.01 (s, 1H, H-3), 7.91 (s, 1H, H-4'), 7.62 (s, 1H, H-8), 7.06 (s, 1H, H-7'), 4.42 (tt, J=12.3, 4.2Hz, 1H, H-4''), 4.00 (dd, J=11.4, 4.0Hz, 2H, H-2'', H-6''), 3.48 (br t, J=11.2Hz, 2H, H-2'', H-6''), 3.31 (s, 3H, 3v-CH₃), 2.40 (dq, J=12.5, 4.5Hz, 2H, H-3'', H-5''), 2.40 (s, 3H, 7-CH₃), 1.68 (br dd, J=12.2, 2.6Hz, 2H, H-3v, H-5v); MS m/z 423.2 (MH⁺, 100%); C₂₁H₂₃N₆O₄ (MH⁺) m/z 的HRMS计算值423.1775, 实测值423.1783 (-1.8ppm)。HPLC纯度98.2%。

[0953] 实例111: SN39667 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(141)。



[0955] 2-氯-5-硝基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)吡啶-4-胺(137)。在5℃下将(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺(0.73g, 6.3mmol)于无水DCM(5mL)中的溶液滴加到硝基吡啶2(1.02g, 5.29mmol)和iPr₂NEt(1.38mL, 7.94mmol)于无水DCM(50mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌48小时, 然后用DCM(100mL)稀释并用水(3×50mL)洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度(30至50%)洗脱, 得到氯化物137(1.39g, 96%), 为黄色晶体: mp 132-134℃; ¹H NMR(CDCl₃) δ9.03 (s, 1H, H-6), 8.24 (br s, 1H, 4-NH), 6.74 (s, 1H, H-3), 4.04 (dd, J=11.6, 4.6Hz, 2H, H-2'', H-6v), 3.43 (dt, J=11.9, 2.1Hz, 2H, H-2'', H-6v), 3.22 (dd, J=6.8, 5.6Hz, 2H, H-1'), 1.90-2.02 (m, 1H, H-4''), 1.73 (br d, J=12.9Hz, 2H, H-3v, H-5''), 1.43 (ddd, J=13.2, 12.0, 4.6Hz, 2H, H-3'', H-5''); MS m/z 272.1 (MH⁺, 100%), 274.1 (MH⁺, 35%); C₁₁H₁₅³⁵ClN₃O (MH⁺) m/z 的HRMS计算值272.0797, 实测值272.0770 (2.2ppm)。

[0956] 6-氯-N⁴-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)吡啶-3,4-二胺(138)。在50℃下,将硝基吡啶137(1.30g,4.78mmol)于EtOAc(50mL)中的溶液滴加到SnCl₂·2H₂O(4.31g,19.1mmol)于EtOAc(100mL)中的搅拌悬浮液中,同时保持温度低于60℃。将混合物在60℃下搅拌2小时,然后冷却至5℃并添加浓缩的NH₃水溶液直至溶液呈碱性(pH 9)。将所得沉淀过滤并用EtOAc(100mL)洗涤。将合并的有机级分干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂,得到二胺138(1.10g,95%),为白色粉末:mp 178-180℃;¹H NMR(CDCl₃) δ7.66(s,1H,H-2),6.45(s,1H,H-5),4.43(br s,1H,4-NH),4.01(dd,J=10.8,3.6Hz,2H,H-2'',H-6''),3.41(dt,J=11.8,2.0Hz,2H,H-2'',H-6''),3.07(t,J=6.3Hz,2H,H-1'),2.97(br s,2H,3-NH₂),1.84-1.92(m,1H,H-4''),1.70(dd,J=13.0,1.8Hz,2H,H-3'',H-5''),1.38-1.45(ddd,J=13.1,12.1,4.5Hz,2H,H-3'',H-5'');MS m/z 228.1(MH⁺,100%),230.1(MH⁺,35%);C₁₁H₁₇³⁵ClN₃O(MH⁺)m/z的HRMS计算值242.1055,实测值242.1051(1.5ppm)。

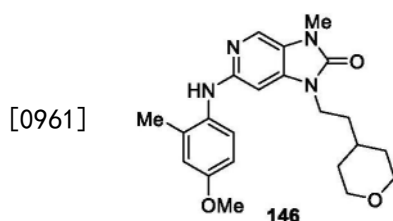
[0957] 6-氯-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(139)。在20℃下将CDI(0.69g,4.26mmol)添加到二胺138(0.86g,3.55mmol)于无水MeCN(50mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌96小时。蒸发溶剂并将残余物在CHCl₃(150mL)和水(100mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。将残余物从50%EtOAc/pet.ether中沉淀,得到吡啶酮139(0.66g,70%),为白色粉末:mp 262-264℃;¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ11.34(br s,1H,3-H),7.95(s,1H,H-4),7.46(s,1H,H-7),3.82(dd,J=11.4,2.8Hz,2H,H-2'',H-6''),3.68(t,J=7.3Hz,2H,H-1'),3.23(dt,J=11.6,1.9Hz,2H,H-2'',H-6''),1.95-2.05(m,1H,H-4''),1.45(br dd,J=12.6,1.9Hz,2H,H-3'',H-5''),1.27(ddd,J=12.6,11.9,4.4Hz,2H,H-3'',H-5'');MS m/z 268.1(MH⁺,100%),256.1(MH⁺,35%);C₁₂H₁₅³⁵ClN₃O₂(MH⁺)m/z的HRMS计算值268.0847,实测值268.0842(1.9ppm)。

[0958] 6-氯-3-甲基-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(140)。在5℃下将NaH(60%分散体,111mg,2.78mmol)添加到吡啶酮139(0.62g,2.32mmol)和MeI(0.23mL,3.48mmol)于无水DMF(10mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时,然后用冰/水(5mL)淬灭。蒸发溶剂并将残余物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(50至100%)洗脱,得到氯化物140(245mg,37%),为白色粉末:mp 185-188℃;¹H NMR(CDCl₃) δ7.98(s,1H,H-4),6.94(d,J=0.4Hz,1H,H-7),3.98(dd,J=11.6,2.7Hz,2H,H-2'',H-6''),3.73(d,J=7.3Hz,2H,H-1'),3.46(s,3H,3-CH₃),3.34(dt,J=11.7,2.2Hz,2H,H-2'',H-6''),2.04-2.14(m,1H,H-4''),1.56(br d,J=13.2Hz,2H,H-3'',H-5''),1.44(ddd,J=13.2,11.8,4.5Hz,2H,H-3'',H-5'');MS m/z 282.1(MH⁺,100%),284.1(MH⁺,35%);C₁₃H₁₇³⁵ClN₃O₂(MH⁺)m/z的HRMS计算值282.1004,实测值282.1003(0.3ppm)。

[0959] 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(141)。将氯化物140(134mg,0.48mmol)、4-甲氧基-2-甲基苯胺(78mg,0.57mmol)、Pd₂dba₃(22mg,24μmol)、XPhos(46mg,96μmol)和Cs₂CO₃(344mg,1.06mmol)于MeCN(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)

之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮 141 (55mg, 30%), 为棕褐色粉末: mp (EtOAc/pet ether) 137-139°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H, H-4), 7.21 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, H-6''), 6.84 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3''), 6.78 (dd, $J=8.6, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5''), 6.00 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H, H-7), 5.98 (s, 1H, 6-NH), 3.93 (br dd, $J=11.4, 2.9\text{Hz}$, 2H, H-2'', H-6''), 3.83 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.58 (d, $J=7.73\text{Hz}$, 2H, H-1'), 3.39 (s, 3H, 3-CH₃), 3.30 (dt, $J=11.8, 2.0\text{Hz}$, 2H, H-2'', H-6''), 2.24-2.33 (s, 3H, 2''-CH₃), 1.96-2.06 (m, 1H, H-4''), 1.52 (br d, $J=11.9\text{Hz}$, 2H, H-3'', H-5''), 1.35 (dq, $J=11.9, 4.4\text{Hz}$, 2H, H-3'', H-5''); MS m/z 383.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$ (MH^+) m/z 的 HRMS 计算值 383.2078, 实测值 383.2082 (-1.1ppm)。HPLC 纯度 99.6%。

[0960] 实例 112: SN39550 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (146)。



[0962] 2-氯-5-硝基-N-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)吡啶-4-胺 (142)。在 5°C 下将 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙-1-胺 (0.61g, 4.69mmol) 于无水 DCM (5mL) 中的溶液滴加到硝基吡啶 2 (0.82g, 4.27mmol) 和 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.97mL, 5.55mmol) 于无水 DCM (50mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在 20°C 下搅拌 16 小时, 然后用 DCM (100mL) 稀释并用水 ($3 \times 50\text{mL}$) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc/pet. ether 梯度 (30 至 50%) 洗脱, 得到氯化物 142 (1.16g, 95%), 为黄色晶体: mp 94-95°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H, H-6), 8.11 (br s, 1H, 4-NH), 6.72 (s, 1H, H-3), 4.00 (br dd, $J=11.6, 4.4\text{Hz}$, 2H, H-2'', H-6''), 3.38 (dt, $J=11.8, 1.9\text{Hz}$, 2H, H-2'', H-6''), 1.32-1.36 (m, 2H, H-1'), 1.62-1.74 (m, 5H, H-1'', H-3'', H-5''), 1.32-1.44 (m, 2H, H-3'', H-5''); MS m/z 286.0 (MH^+ , 100%), 288.0 (MH^+ , 35%)。

[0963] 6-氯-N⁴-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)吡啶-3,4-二胺 (143)。在 50°C 下, 将硝基吡啶 142 (1.13g, 3.94mmol) 于 EtOAc (50mL) 中的溶液滴加到 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3.56g, 15.8mmol) 于 EtOAc (100mL) 中的搅拌悬浮液中, 同时保持温度低于 60°C。将混合物在 60°C 下搅拌 2 小时, 然后冷却至 5°C 并添加浓缩的 NH_3 水溶液直至溶液呈碱性 (pH 9)。将所得沉淀过滤并用 EtOAc (100mL) 洗涤。将合并的有机级分干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂, 得到二胺 143, 为白色粉末: mp 162-164°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H, H-2), 6.44 (s, 1H, H-5), 4.24 (br s, 1H, 4-NH), 3.98 (br dd, $J=11.4, 4.3\text{Hz}$, 2H, H-2'', H-6''), 3.40 (dt, $J=11.7, 1.8\text{Hz}$, 2H, H-2'', H-6''), 3.18 (dt, $J=6.7, 5.8\text{Hz}$, 2H, H-1'), 3.00 (br s, 2H, 3-NH₂), 1.57-1.70 (m, 5H, H-1'', H-3'', H-5''), 1.32-1.42 (m, 2H, H-3'', H-5''); MS m/z 256.1 (MH^+ , 100%), 258.1 (MH^+ , 35%)。

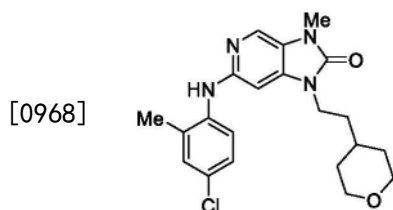
[0964] 6-氯-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (144)。在 20°C 下将 CDI (0.47g, 2.87mmol) 添加到二胺 143 (0.67g, 2.60mmol) 于无水 MeCN (30mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在 20°C 下搅拌 96 小时。蒸发溶剂并将残余物在 CHCl_3 (100mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 ($2 \times 50\text{mL}$) 洗涤, 用盐水 (50mL) 洗涤, 干燥

(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。将残余物从50%EtOAc/pet. ether中沉淀, 得到吡啶酮144 (0.67g, 92%), 为白色粉末: mp 212-215°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.42 (br s, 1H, 3-H), 8.12 (s, 1H, H-4), 6.95 (s, 1H, H-7), 3.98 (br dd, J=11.1, 3.6Hz, 2H, H-2'', H-6''), 3.90 (t, J=7.6Hz, 2H, H-1'), 3.38 (dt, J=11.7, 1.9Hz, 2H, H-2'', H-6''), 1.67-1.76 (m, 4H, H-2', H-3'', H-5''), 1.52-1.62 (m, 1H, H-4''), 1.38 (br dq, J=12.2, 4.4Hz, 2H, H-3'', H-5''); MS m/z 282.0 (MH⁺, 100%), 284.0 (MH⁺, 35%)。

[0965] 6-氯-3-甲基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(145)。在5°C下将NaH(60%分散体, 109mg, 2.72mmol)添加到吡啶酮144(0.64g, 2.27mmol)和MeI(0.22mL, 3.41mmol)于无水DMF(10mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20°C下搅拌16小时, 然后用冰/水(5mL)淬灭。蒸发溶剂并将残余物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤, 用盐水(50mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度(50至100%)洗脱, 得到氯化物145(0.51g, 75%), 为乳白色粉末: mp 138-141°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H, H-4), 6.93 (s, 1H, H-7), 3.98 (br dd, J=11.7, 4.4Hz, 2H, H-2'', H-6''), 3.89 (t, J=7.5Hz, 2H, H-1'), 3.45 (s, 3H, 3-CH₃), 3.37 (dt, J=11.7, 1.9Hz, 2H, H-2'', H-6''), 1.65-1.72 (m, 4H, H-2', H-3'', H-5''), 1.52-1.62 (m, 1H, H-4''), 1.36 (ddd, J=12.5, 11.9, 4.4Hz, 2H, H-3'', H-5''); MS m/z 296.0 (MH⁺, 100%), 298.0 (MH⁺, 35%)。

[0966] 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(146)。将氯化物145(140mg, 0.47mmol)、苯胺(78mg, 0.57mmol)、Pd₂dba₃(22mg, 24μmol)、XPhos(45mg, 94μmol)和Cs₂CO₃(337mg, 1.03mmol)于MeCN(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120°C下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc(30mL)稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤, 用盐水(30mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度(80至100%)洗脱, 得到咪唑并吡啶酮146(53mg, 28%), 为澄清胶状物: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.75 (s, 1H, H-4), 7.21 (d, J=8.6Hz, 1H, H-6'''), 6.84 (d, J=2.8Hz, 1H, H-3'''), 6.77 (dd, J=8.6, 2.9Hz, 1H, H-5'''), 6.03 (s, 1H, 6-NH), 5.97 (d, J=0.6Hz, 1H, H-7), 3.92 (br dd, J=11.0, 3.0Hz, 2H, H-2'', H-6''), 3.82 (s, 3H, 4'''-OCH₃), 3.74 (t, J=7.2Hz, 2H, H-1'), 3.39 (s, 3H, 3-CH₃), 3.31 (dt, J=11.8, 1.9Hz, 2H, H-2'', H-6''), 2.24 (s, 3H, 2'''-CH₃), 1.54-1.63 (m, 4H, H-2', H-3'', H-5''), 1.40-1.48 (m, 1H, H-4''), 1.27 (dq, J=12.1, 4.0Hz, 2H, H-3'', H-5''); MS m/z 397.2 (MH⁺, 100%); C₂₂H₂₉N₄O₃ (MH⁺) m/z的HRMS计算值397.2234, 实测值397.2241 (-1.8ppm)。HPLC纯度98.9%。

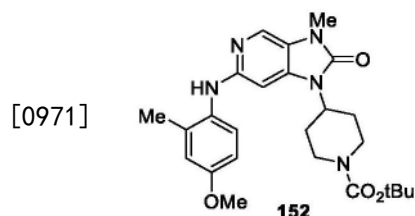
[0967] 实例113: SN39552 6-((4-氯-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(147)。



[0969] 将氯化物145(124mg, 0.42mmol)、4-氯-2-甲基苯胺(71mg, 0.50mmol)、Pd₂dba₃

(19mg, 21 μ mol)、XPhos (40mg, 84 μ mol) 和Cs₂CO₃ (301mg, 0.92mmol) 于二噁烷(6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法 (80至100%EtOAc/pet. ether) 纯化残余物, 得到咪唑并吡啶酮147 (110mg, 65%), 为灰色晶体: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.81 (d, J=0.6Hz, 1H, H-4), 7.36 (d, J=8.5Hz, 1H, H-6''), 7.24 (d, J=2.4Hz, 1H, H-3''), 7.16 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H, H-5''), 6.26 (d, J=0.6Hz, 1H, H-7), 6.07 (s, 1H, 6-NH), 3.94 (br dd, J=11.0, 3.3Hz, 2H, H-2'', H-6''), 3.80 (dd, J=7.4, 7.0Hz, 2H, H-1'), 3.40 (s, 3H, 3-CH₃), 3.34 (dt, J=11.8, 2.0Hz, 2H, H-2'', H-6''), 2.26 (s, 3H, 2''-CH₃), 1.59-1.70 (m, 4H, H-2', H-3'', H-5''), 1.46-1.56 (m, 1H, H-4''), 1.30 (dq, J=12.3, 4.4Hz, 2H, H-3'', H-5''); MS m/z 401.2 (MH⁺, 100%), 403.1 (MH⁺, 35%); C₂₁H₂₆³⁵ClN₄O₂ (MH⁺) m/z 的HRMS计算值401.1739, 实测值347.1744 (-1.3ppm)。HPLC纯度97.1%。

[0970] 实例114: SN39598 4-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(152)。



[0972] 4-((2-氯-5-硝基吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(148)。在5℃下将4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.28g, 6.37mmol)于无水DCM(20mL)中的溶液滴加到硝基吡啶2(1.17g, 6.06mmol)和iPr₂NEt(1.27mL, 7.27mmol)于无水DCM(50mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时, 然后用DCM(100mL)稀释并用水(3×50mL)洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用20%EtOAc/pet. ether洗脱, 得到氯化物148(1.87g, 86%), 为黄色粉末: mp 146-148℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H, H-6'), 8.18 (br d, J=7.3Hz, 1H, 4-NH), 6.75 (s, 1H, H-3'), 4.07 (br d, J=10.2Hz, 2H, H-2, H-6), 3.58-3.70 (m, 1H, H-4), 3.04 (br d, J=11.5Hz, 2H, H-2, H-6), 2.04 (br dd, J=12.8, 2.9Hz, 2H, H-3, H-5), 1.52-1.63 (m, 2H, H-3, H-5), 1.48 (s, 9H, CO₂tBu); MS m/z 257.1 (MH⁺, 100%), 259.1 (MH⁺, 35%)。

[0973] 4-((5-氨基-2-氯吡啶-4-基)氯吡啶)哌啶-1-羧酸叔丁酯(149)。将硝基吡啶148(2.09g, 5.86mmol)、Zn粉(3.83g, 58.6mmol)和NH₄Cl(3.13g, 58.6mmol)于MeOH/THF(1:1, 100mL)中的混合物在20℃下保持2小时。将混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(40mL)洗涤。将合并的有机级分干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂, 得到二胺149(1.47g, 69%), 为红色粉末: mp 171-173℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 7.67 (s, 1H, H-6'), 6.45 (s, 1H, H-3'), 4.27 (br d, J=7.2Hz, 1H, 4'-NH), 4.08 (br s, 2H, 5'-NH₂), 3.39-3.48 (m, 1H, H-4), 2.90-3.04 (m, 4H, H-2, H-6), 1.98-2.08 (m, 2H, H-3, H-5), 1.35-1.48 (m, 11H, H-3, H-5, CO₂tBu); MS m/z 327.1 (MH⁺, 100%), 329.1 (MH⁺, 35%); C₁₅H₂₄³⁵ClN₄O₂ (MH⁺) m/z 的HRMS计算值327.1582, 实测值327.1584 (-0.4ppm)。

[0974] 4-(6-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

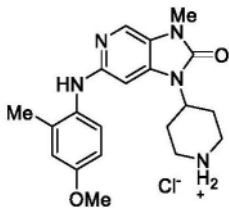
(150)。在20℃下将CDI (0.79g, 4.85mmol) 添加到二胺149 (1.44g, 4.41mmol) 于无水MeCN (50mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌96小时。蒸发溶剂并将残余物在CHCl₃ (150mL) 和水 (100mL) 之间分配。将有机级分用水 (2×50mL) 洗涤, 用盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (60至100%) 洗脱, 得到吡啶酮150 (1.07g, 69%), 为白色粉末: mp 210-212℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 11.35 (br s, 1H, 3'-H), 7.95 (d, J=0.4Hz, 1H, H-4'), 7.44 (d, J=0.4Hz, 1H, H-7'), 4.33 (tt, J=12.2, 4.0Hz, 1H, H-4), 4.07 (br d, J=11.0Hz, 2H, H-2, H-6), 2.73-2.90 (m, 2H, H-2, H-6), 2.16 (dq, J=12.5, 4.4Hz, 2H, H-3, H-5), 1.70 (br d, J=11.8Hz, 2H, H-3, H-5), 1.48 (s, 9H, CO₂tBu); MS m/z 353.1 (MH⁺, 100%), 355.1 (MH⁺, 35%); C₁₆H₂₂³⁵ClN₄O₃ (MH⁺) m/z的HRMS计算值353.1375, 实测值353.1374 (-0.2ppm)。

[0975] 4-(6-氯-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (151)。在5℃下将NaH (60%分散体, 214mg, 5.34mmol) 添加到吡啶酮150 (1.57g, 4.45mmol) 和MeI (0.42mL, 6.68mmol) 于无水DMF (20mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时, 然后用冰/水 (5mL) 淬灭。蒸发溶剂并将残余物在EtOAc (100mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (2×50mL) 洗涤, 用盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (50至100%) 洗脱, 得到氯化物151 (1.51g, 92%), 为白色粉末: mp 218-220℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H, H-4'), 7.05 (d, J=0.4Hz, 1H, H-7), 4.42 (tt, J=12.6, 4.2Hz, 1H, H-4), 4.32 (br s, 2H, H-2, H-6), 3.45 (s, 3H, 3-CH₃), 2.85 (br dd, J=12.5, 11.8Hz, 2H, H-2, H-6), 2.20 (dq, J=12.7, 4.6Hz, 2H, H-3, H-5), 1.81 (br d, J=12.1Hz, 2H, H-3, H-5), 1.51 (s, 9H, CO₂tBu); MS m/z 367.0 (MH⁺, 100%), 369.0 (MH⁺, 35%); C₁₇H₂₄³⁵ClN₄O₃ (MH⁺) m/z的HRMS计算值367.1531, 实测值367.1535 (-0.9ppm)。

[0976] 4-(6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (152)。将氯化物151 (185mg, 0.50mmol)、4-甲氧基-2-甲基苯胺 (83mg, 0.61mmol)、Pd₂dba₃ (23mg, 25μmol)、XPhos (48mg, 100μmol) 和Cs₂CO₃ (358mg, 1.10mmol) 于MeCN (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc洗脱, 得到咪唑并吡啶酮152 (177mg, 76%), 为棕色胶状物: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H, H-4'), 7.23 (d, J=8.6Hz, 1H, H-6''), 6.82 (d, J=2.9Hz, 1H, H-3''), 6.76 (dd, J=8.6, 2.9Hz, 1H, H-5''), 6.17 (s, 1H, H-7'), 5.95 (br s, 1H, 6'-NH), 4.20-4.30 (m, 3H, H-2, H-4, H-6), 3.80 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.38 (s, 3H, 3'-CH₃), 2.75-2.82 (m, 2H, H-2, H-6), 2.25 (s, 3H, 2''-CH₃), 2.10 (dq, J=12.6, 4.5Hz, 2H, H-3, H-5), 1.74 (br d, J=12.6Hz, 2H, H-3, H-5), 1.45 (s, 9H, CO₂tBu); MS m/z 468.2 (MH⁺, 100%); C₂₅H₃₄N₅O₄ (MH⁺) m/z的HRMS计算值468.2605, 实测值468.2612 (-1.5ppm)。HPLC纯度97.8%。

[0977] 实例115: SN39600 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮盐酸盐 (153)。

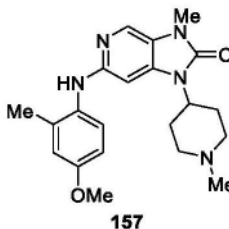
[0978]



[0979] 将氨基甲酸酯152(114mg, 0.24mmol)和含4M HCl的二噁烷(0.61mL, 2.44mmol)于MeOH(2mL)中的混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用水(10mL)稀释并用NaHCO₃水溶液将pH调节至7并冷却1小时。将沉淀物过滤并用水(2mL)洗涤并干燥,得到咪唑并吡啶酮153(109mg, 81%),为棕褐色粉末:¹H NMR(CDCl₃) δ7.76(s, 1H, H-4), 7.28(d, J=8.6Hz, 1H, H-6''), 6.83(d, J=2.9Hz, 1H, H-3''), 6.78(dd, J=8.6, 2.9Hz, 1H, H-5''), 6.31(s, 1H, H-7), 5.93(br s, 1H, 6-NH), 4.24(tt, J=12.4, 4.1Hz, 1H, H-4'), 3.82(s, 3H, 4''-OCH₃), 3.38(s, 3H, 3-CH₃), 3.20(br d, J=12.4Hz, 2H, H-2', H-6'), 2.73(dt, J=12.5, 2.3Hz, 2H, H-2', H-6'), 2.26(s, 3H, 2''-CH₃), 2.13(dq, J=12.5, 4.2Hz, 2H, H-3', H-5'), 1.76(br d, J=11.9Hz, 2H, H-3', H-5'), 未观察到1'-NH; MS m/z 468.2(MH⁺, 100%); C₂₀H₂₆N₅O₂(MH⁺) m/z的HRMS计算值368.2081, 实测值368.2077(1.1ppm)。HPLC纯度97.0%。

[0980] 实例116: SN39686 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮盐酸盐(157)。

[0981]



[0982] 4-(6-(((苄氧基)羰基)(4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(154)。将氯甲酸苄酯(142μL, 1.00mmol)于无水THF(2mL)中的溶液添加到咪唑并吡啶酮152(424mg, 0.91mmol)和iPr₂NEt(190μL, 1.09mmol)于无水THF(20mL)中的搅拌溶液中,并将该混合物在20℃下搅拌16小时。蒸发溶剂并将残余物在EtOAc(100mL)和水(100mL)之间分配。将有机级分用水(20mL)洗涤,用盐水(10mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet. ether梯度(80至100%)洗脱,得到氨基甲酸酯154(510mg, 93%),为澄清胶状物:¹H NMR(CDCl₃) δ7.92(s, 1H, H-4'), 7.52(s, 1H, H-7'), 7.26-7.34(m, 3H, H-2'', H-4'', H-6''), 7.18-7.23(m, 2H, H-3'', H-5''), 7.11(d, J=8.5Hz, 1H, H-6''), 6.79(d, J=2.9Hz, 1H, H-3''), 6.75(dd, J=8.5, 2.9Hz, 1H, H-5''), 5.20(s, 2H, CH₂O), 4.27-4.40(m, 3H, H-2, H-4, H-6), 3.81(s, 3H, 4''-OCH₃), 3.38(s, 3H, 3'-CH₃), 2.84(br t, J=11.8Hz, 2H, H-2, H-6), 2.27(dq, J=12.5, 4.5Hz, 2H, H-3, H-5), 2.15(s, 3H, 2''-CH₃), 1.79(br d, J=12.4Hz, 2H, H-3, H-5), 1.52(s, 9H, CO₂tBu); MS m/z 602.2(MH⁺, 100%)。

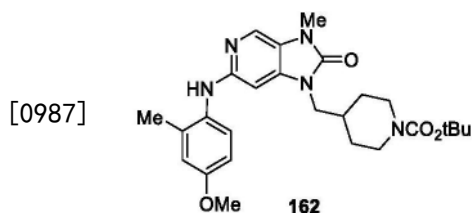
[0983] (4-甲氧基-2-甲基苯基)(3-甲基-2-氧代-1-(哌啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸苄酯(155)。将氨基甲酸酯154(510mg, 0.85mmol)和含1.25M HCl的MeOH(6.9mL, 8.5mmol)于MeOH(10mL)中的混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用水(10mL)稀释并用NaHCO₃水溶液将pH调节至7并用CHCl₃(3×20mL)萃取。将合并的有

机级分干燥 (MgSO_4) 并蒸发, 得到氨基甲酸酯 155 (109mg, 81%), 为棕褐色粉末: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H, H-4'), 7.59 (s, 1H, H-7'), 7.20-7.32 (m, 3H, H-2'', H-4'', H-6''), 7.20-7.24 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.13 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H, H-6''), 6.78 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3v), 6.75 (dd, $J=8.5, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5''), 5.22 (s, 2H, CH_2O), 4.36 (tt, $J=12.4, 4.1\text{Hz}$, 1H, H-4'), 3.80 (s, 3H, 4''- OCH_3), 3.38 (s, 3H, 3- CH_3), 3.26 (br d, $J=12.2\text{Hz}$, 2H, H-2, H-6), 2.77 (dt, $J=12.4, 2.1\text{Hz}$, 2H, H-2, H-6), 2.24 (dq, $J=12.5, 4.1\text{Hz}$, 2H, H-3, H-5), 2.17 (s, 3H, 2''- CH_3), 1.81 (br dd, $J=11.9, 2.1\text{Hz}$, 2H, H-3, H-5), 未观察到 1-NH; MS m/z 502.2 (MH^+ , 100%)。

[0984] (4-甲氧基-2-甲基苯基)(3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸苄酯(156)。将 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (550mg, 2.58mmol) 添加到胺 155 (430mg, 0.86mmol) 和甲醛 (37%, 0.13mL, 1.71mmol) 于 DCM (10mL) 中的搅拌混合物中并且将混合物在 20°C 下搅拌 16 小时。将混合物在 NaHCO_3 水溶液 (30mL) 和 DCM (80mL) 之间分配。将有机级分用 NaHCO_3 水溶液 (2×20mL)、盐水 (30mL) 洗涤并干燥 (MgSO_4) 并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮 156 (177mg, 76%), 为棕褐色粉末: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H, H-4'), 7.59 (s, 1H, H-7'), 7.27-7.32 (m, 5H, H-2''', H-3''', H-4''', H-5''', H-6'''), 7.14 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H, H-6''), 6.78 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3''), 6.74 (dd, $J=8.5, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5''), 5.21 (s, 2H, CH_2O), 4.31 (tt, $J=12.5, 4.2\text{Hz}$, 1H, H-4v), 3.80 (s, 3H, 4'''- OCH_3), 3.38 (s, 3H, 3'- CH_3), 3.02 (br d, $J=11.7\text{Hz}$, 2H, H-2'', H-6''), 2.33-2.45 (m, 5H, H-2'', H-6'', 4'''- CH_3), 2.10-2.19 (m, 5H, H-3'', H-5'', 2'''- CH_3), 1.79 (br d, $J=11.9\text{Hz}$, 2H, H-3'', H-5''); MS m/z 516.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_4$ (MH^+) m/z 的 HRMS 计算值 516.2605, 实测值 516.2610 (-1.0ppm)。

[0985] 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(157)。将苄基醚 156 (350mg, 0.68mmol) 和 Pd/C (50mg) 于 EtOH (50mL) 中的混合物在 H_2 (50psi) 下在 20°C 下搅拌 4 小时。将混合物通过硅藻土过滤并蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc/pet. ether 梯度 (50 至 100%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮 157 (250mg, 97%), 为白色粉末: mp (EtOAc/pet. ether) 128-131°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.76 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.29 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, H-6''), 6.82 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3''), 6.77 (dd, $J=8.4, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5''), 6.35 (s, 1H, H-7), 5.81 (br s, 1H, 6-NH), 4.20 (tt, $J=12.5, 4.2\text{Hz}$, 1H, H-4'), 3.82 (s, 3H, 4''- OCH_3), 3.38 (s, 3H, 3- CH_3), 2.95 (br d, $J=11.7\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 2.22-2.34 (m, 8H, 1'- CH_3 , H-2', H-6', 2''- CH_3), 2.10 (dq, $J=12.0, 2.1\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'), 1.74 (br d, $J=11.9\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'); MS m/z 382.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2$ (MH^+) m/z 的 HRMS 计算值 382.2238, 实测值 382.2236 (0.5ppm)。

[0986] 实例 117: SN39627 4-((6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(162)。



[0988] 4-(((2-氯-5-硝基吡啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(158)。在5℃下将4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.35g, 6.28mmol)于无水DCM(20mL)中的溶液滴加到硝基吡啶2(1.10g, 5.71mmol)和*i*Pr₂NEt(1.29mL, 7.42mmol)于无水DCM(50mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时, 然后用DCM(100mL)稀释并用水(3×50mL)洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度(20至40%)洗脱, 得到氯化物158(2.04g, 96%), 为黄色粉末: mp 145-147℃; ¹H NMR(CDCl₃) δ9.03(s, 1H, H-6''), 8.25(br s, 1H, 4''-NH), 6.73(s, 1H, H-3''), 4.18(br s, 2H, H-2, H-6), 3.22(dd, J=6.3, 6.0Hz, 2H, H-1'), 2.47(br t, J=12.4Hz, 2H, H-2, H-6), 1.83-1.90(m, 1H, H-4), 1.78(br d, J=13.9Hz, 2H, H-3, H-5), 1.47(s, 9H, CO₂tBu), 1.20-1.30(m, 2H, H-3, H-5); MS m/z 371.1 (MH⁺, 100%), 373.1 (MH⁺, 35%); C₁₆H₂₄³⁵ClN₄O₄ (MH⁺) m/z的HRMS计算值371.1494, 实测值371.1494(0.6ppm)。

[0989] 4-(((5-氨基-2-氯吡啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(159)。将硝基吡啶158(1.19g, 3.21mmol)、Zn粉(2.10g, 32.1mmol)和NH₄Cl(1.72g, 32.1mmol)于MeOH/THF(1:1, 100mL)中的混合物在20℃下保持4小时。将混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(50mL)洗涤。将合并的有机级分干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发, 得到二胺159(1.09g, 100%), 为棕色油状物: ¹H NMR(CDCl₃) δ7.76(s, 1H, H-6''), 6.41(s, 1H, H-3''), 4.60(br s, 1H, 4''-NH), 4.08-4.20(m, 2H, H-2, H-6), 3.07(br t, J=6.1Hz, 2H, H-1'), 2.72(br dd, J=12.0, 11.5Hz, 2H, H-2, H-6), 1.73-1.86(m, 5H, H-3, H-4, H-5, 5''-NH₂), 1.47(s, 9H, CO₂tBu), 1.15-1.26(m, 2H, H-3, H-5); MS m/z 341.1 (MH⁺, 100%), 343.1 (MH⁺, 35%); C₁₆H₂₆³⁵ClN₄O₂ (MH⁺) m/z的HRMS计算值341.1739, 实测值341.1747(-2.4ppm)。

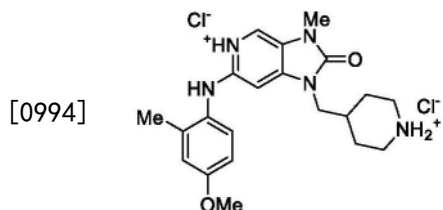
[0990] 4-(((6-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(160)。在20℃下将CDI(1.04g, 6.41mmol)添加到二胺159(1.09g, 4.41mmol)于无水MeCN(60mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌96小时。蒸发溶剂并将残余物在CHCl₃(150mL)和水(100mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤, 用盐水(50mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用MeOH/DCM梯度(0至5%)洗脱, 得到吡啶酮160(1.71g, 87%), 为白色粉末: mp 240-242℃; ¹H NMR(CDCl₃) δ11.33(br s, 1H, 3''-H), 7.95(s, 1H, H-4''), 7.46(s, 1H, H-7''), 3.92(br d, J=11.6Hz, 2H, H-2, H-6), 3.68(d, J=7.3Hz, 2H, H-1'), 2.60-2.70(m, 2H, H-2, H-6), 1.90-2.00(m, 1H, H-4), 1.51(br d, J=11.3Hz, 2H, H-3, H-5), 1.38(s, 9H, CO₂tBu), 1.14(dq, J=12.4, 4.3Hz, 2H, H-3, H-5); MS m/z 367.1 (MH⁺, 100%), 369.1 (MH⁺, 35%); C₁₇H₂₄³⁵ClN₄O₃ (MH⁺) m/z的HRMS计算值367.1531, 实测值367.1537(-1.6ppm)。

[0991] 4-(((6-氯-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(161)。在5℃下将NaH(60%分散体, 80mg, 2.00mmol)添加到吡啶酮160(0.61g, 1.66mmol)和MeI(0.16mL, 2.49mmol)于无水DMF(5mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时, 然后用冰/水(5mL)淬灭。蒸发溶剂并将残余物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤, 用盐水(50mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度(50至100%)洗脱, 得到氯化物161(0.56g, 89%), 为白色粉末: mp 194-196℃; ¹H NMR(CDCl₃) δ7.98(s, 1H, H-4''), 6.93(s, 1H, H-7''), 4.08-4.18(m, 2H, H-2, H-6), 3.72(d, J=7.3Hz, 2H, H-1'), 2.66(br t, J=

12.4Hz, 2H, H-2, H-6), 3.46 (s, 3H, 3''-CH₃), 2.66 (br t, J=12.4Hz, 2H, H-2, H-6), 1.96-2.04 (m, 1H, H-4), 1.62 (br d, J=12.2Hz, 2H, H-3, H-5), 1.45 (s, 9H, CO₂tBu), 1.25 (dq, J=12.4, 4.3Hz, 2H, H-3, H-5); MS m/z 381.0 (MH⁺, 100%), 381.0 (MH⁺, 35%); C₁₈H₂₆³⁵ClN₄O₃ (MH⁺) m/z 的 HRMS 计算值 381.1688, 实测值 381.1698 (-2.7ppm)。

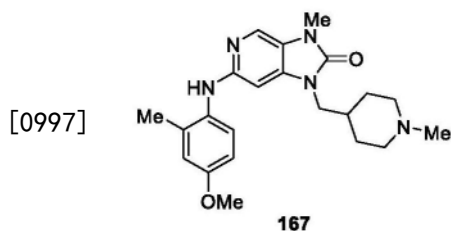
[0992] 4-((6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(162)。将氯化物161(674mg, 1.77mmol)、4-甲氧基-2-甲基苯胺(291mg, 2.12mmol)、Pd₂dba₃(81mg, 89μmol)、XPhos(169mg, 350μmol)和 Cs₂CO₃(1.27g, 3.89mmol)于 MeCN(20mL)中的脱气混合物在密封管中在 120℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc(80mL)稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc(80mL)和水(80mL)之间分配。将有机级分用水(50mL)洗涤, 用盐水(50mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮 162(470mg, 55%), 为棕褐色泡沫: mp 86-89℃; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.76 (d, J=0.5Hz, 1H, H-4''), 7.22 (d, J=8.6Hz, 1H, H-6''), 6.84 (d, J=2.9Hz, 1H, H-3''), 6.78 (dd, J=8.6, 2.9Hz, 1H, H-5''), 5.99 (d, J=0.5Hz, 1H, H-7''), 5.98 (br s, 1H, 6''-NH), 4.03-4.10 (m, 2H, H-2, H-6), 3.82 (s, 3H, 4'''-OCH₃), 3.58 (d, J=7.0Hz, 2H, H-1'), 3.39 (s, 3H, 3''-CH₃), 2.62 (br t, J=12.1Hz, 2H, H-2, H-6), 2.24 (s, 3H, 2'''-CH₃), 1.87-1.94 (m, 1H, H-4), 1.56 (br d, J=13.4Hz, 2H, H-3, H-5), 1.45 (s, 9H, CO₂tBu), 1.15 (dq, J=12.4, 4.2Hz, 2H, H-3, H-5); MS m/z 482.2 (MH⁺, 100%); C₂₆H₃₆N₅O₄ (MH⁺) m/z 的 HRMS 计算值 482.2762, 实测值 482.2765 (-0.6ppm)。HPLC 纯度 99.0%。

[0993] 实例 118: SN39628 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-(哌啶-4-基甲基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮二盐酸盐(163)。



[0995] 将氨基甲酸酯 162(124mg, 0.23mmol)和含 4M HCl 的二噁烷(0.60mL, 2.32mmol)于 MeOH(2mL)中的混合物在 20℃ 下搅拌 16 小时。蒸发溶剂, 得到咪唑并吡啶酮二盐酸盐 163(105mg, 100%), 为棕褐色粉末: ¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ 13.10 (br s, 1H, NH₂⁺Cl⁻), 9.85 (br s, 1H, NH₂⁺Cl⁻), 9.16 (br s, 1H, NH₂⁺Cl⁻), 8.91 (br s, 1H, NH₂⁺Cl⁻), 7.86 (s, 1H, H-4), 7.20 (d, J=8.6Hz, 1H, H-6''), 6.98 (d, J=2.8Hz, 1H, H-3''), 6.89 (dd, J=8.6, 2.9Hz, 1H, H-5''), 6.68 (s, 1H, H-7), 3.80 (s, 3H, 4'''-OCH₃), 3.74 (br d, J=6.3Hz, 2H, H-1'), 3.38 (s, 3H, 3-CH₃), 3.22 (br d, J=12.3Hz, 2H, H-2', H-6'), 2.73-2.83 (m, 2H, H-2', H-6'), 2.18 (s, 3H, 2'''-CH₃), 1.77-1.84 (m, 1H, H-4), 1.73 (br d, J=11.9Hz, 2H, H-3', H-5'), 1.38-1.49 (m, 2H, H-3', H-5'); MS m/z 382.2 (MH⁺, 100%); C₂₁H₂₈N₅O₂ (MH⁺) m/z 的 HRMS 计算 382.2238, 实测值 382.2235 (0.7ppm)。HPLC 纯度 99.2%。

[0996] 实例 119: SN39687 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(167)。



[0998] 4-((6-(((苄氧基)羰基)(4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(164)。将氯甲酸苄酯(109 μ L, 0.77mmol)于无水THF(2mL)中的溶液添加到咪唑并吡啶酮162(336mg, 0.70mmol)和 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (146 μ L, 0.84mmol)于无水THF(25mL)中的搅拌溶液中,并将该混合物在20 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌16小时。蒸发溶剂并将残余物在EtOAc(100mL)和水(100mL)之间分配。将有机级分用水(20mL)洗涤,用盐水(10mL)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet. ether梯度(70至100%)洗脱,得到氨基甲酸酯164(378mg, 88%),为棕褐色胶状物: ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.91(s, 1H, H-4''), 7.52(s, 1H, H-7''), 7.28-7.33(m, 3H, H-2''', H-4''', H-6'''), 7.20-7.24(m, 2H, H-3''', H-5'''), 7.11(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H, H-6'''), 6.80(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3'''), 6.75(dd, $J=8.5, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5'''), 5.22(s, 2H, CH_2O), 4.05-4.16(m, 2H, H-2, H-6), 3.81(s, 3H, 4'''- OCH_3), 3.71(br d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H, H-1'), 3.398(s, 3H, 3''- CH_3), 2.67(br t, $J=12.0\text{Hz}$, 2H, H-2, H-6), 2.22(s, 3H, 2'''- CH_3), 1.95-2.04(m, 1H, H-4), 1.62(br d, $J=12.1\text{Hz}$, 2H, H-3, H-5), 1.45(s, 9H, CO_2tBu), 1.25(dq, $J=12.4, 4.0\text{Hz}$, 2H, H-3, H-5); MS m/z 616.1(MH^+ , 100%)。

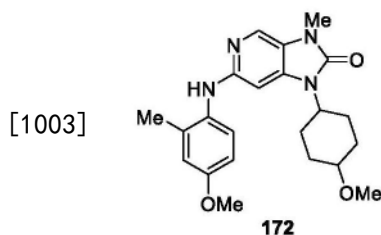
[0999] (4-甲氧基-2-甲基苯基)(3-甲基-2-氧代-1-(哌啶-4-基甲基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸苄酯(165)。将氨基甲酸酯164(450mg, 0.61mmol)和含1.25M HCl的MeOH(10mL, 12.5mmol)的混合物在20 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌16小时。将混合物冷却,用水(10mL)稀释并用 NaHCO_3 水溶液将pH调节至7并用 CHCl_3 (3 $\times$ 20mL)萃取。将合并的有机级分干燥(MgSO_4)并蒸发,得到氨基甲酸酯165(316mg, 100%),为棕褐色粉末: ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.91(s, 1H, H-4), 7.35(s, 1H, H-7), 7.28-7.34(m, 3H, H-2''', H-4''', H-6'''), 7.30-7.33(m, 2H, H-3''', H-5'''), 7.12(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H, H-6'''), 6.78(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3'''), 6.75(dd, $J=8.5, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5'''), 5.20(s, 2H, CH_2O), 3.81(s, 3H, 4'''- OCH_3), 3.71(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H, H-1'), 3.38(s, 3H, 3- CH_3), 3.10(br d, $J=12.3\text{Hz}$, 2H, H-2'', H-6''), 2.57(dt, $J=12.2, 2.3\text{Hz}$, 2H, H-2'', H-6''), 2.13(s, 3H, 2'''- CH_3), 1.93-2.03(m, 1H, H-4''), 1.65(br d, $J=13.0\text{Hz}$, 2H, H-3'', H-5'') 1.27(dq, $J=12.2, 3.9\text{Hz}$, 2H, H-3'', H-5''), 未观察到1''-NH; MS m/z 516.2(MH^+ , 100%); $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_4$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值516.2605, 实测值516.2612(-1.3ppm)。

[1000] (4-甲氧基-2-甲基苯基)(3-甲基-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸苄酯(166)。将 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (381mg, 1.80mmol)添加到胺165(310mg, 0.60mmol)和甲醛(37%, 0.09mL, 1.20mmol)于DCM(10mL)中的搅拌混合物中,并将混合物在20 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌16小时。将混合物在 NaHCO_3 水溶液(30mL)和DCM(80mL)之间分配。将有机级分用 NaHCO_3 水溶液(2 $\times$ 20mL)、盐水(30mL)洗涤并干燥(MgSO_4)并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用MeOH/DCM梯度(0至10%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮166(286mg, 90%),为澄清油状物: ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.92(d, $J=0.3\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.33(s, 1H, H-7), 7.28-7.32(m, 3H, H-2''', H-2''', H-6'''), 7.28-7.32(m, 2H, H-3''', H-5'''), 7.12(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H,

H-6'''), 6.79 (d, J=2.9Hz, 1H, H-3'''), 6.75 (dd, J=8.5, 2.9Hz, 1H, H-5'''), 5.21 (s, 2H, CH₂O), 3.81 (s, 3H, 4'''-OCH₃), 3.74 (d, J=7.1Hz, 2H, H-1'), 3.39 (s, 3H, 3-CH₃), 2.97 (br d, J=9.4Hz, 2H, H-2'', H-6''), 2.37 (s, 3H, 1''-CH₃), 2.04-2.13 (m, 5H, H-2'', H-6'', 2'''-CH₃), 3.74 (d, J=7.1Hz, 2H, H-1'), 1.88-1.94 (m, 1H, H-4''), 1.72 (br d, J=12.3Hz, 2H, H-3'', H-5''), 1.28 (br d, J=10.6Hz, 2H, H-3'', H-5''); MS m/z 530.2 (MH⁺, 100%); C₃₀H₃₆N₅O₄ (MH⁺) m/z 的HRMS计算值530.2762, 实测值530.2768 (-1.1ppm)。

[1001] 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(167)。将氨基甲酸酯166(280mg, 0.53mmol)和Pd/C(50mg)于EtOH(80mL)中的混合物在H₂(50psi)下在20℃下搅拌4小时。将混合物通过硅藻土过滤并将滤液蒸发, 得到咪唑并吡啶酮167(210mg, 100%), 为澄清玻璃状物: ¹H NMR (CDCl₃) δ7.74 (d, J=0.5Hz, 1H, H-4), 7.21 (d, J=8.6Hz, 1H, H-6'''), 6.84 (d, J=2.9Hz, 1H, H-3'''), 6.78 (dd, J=8.6, 2.9Hz, 1H, H-5'''), 6.03 (br s, 1H, 6-NH), 6.00 (s, 1H, H-7), 3.83 (s, 3H, 4'''-OCH₃), 3.58 (d, J=7.21Hz, 2H, H-1'), 3.38 (s, 3H, 3-CH₃), 2.94 (br d, J=11.8Hz, 2H, H-2'', H-6''), 2.34 (s, 3H, 1''-CH₃), 2.24 (s, 3H, 2'''-CH₃), 2.03 (br t, J=11.2Hz, 2H, H-2'', H-6''), 1.78-1.88 (m, 1H, H-4''), 1.66 (br d, J=12.1Hz, 2H, H-3'', H-5''), 1.42 (dq, J=12.0, 3.7Hz, 2H, H-3'', H-5''); MS m/z 396.2 (MH⁺, 100%); C₂₂H₃₀N₅O₂ (MH⁺) m/z 的HRMS计算值396.2394, 实测值396.2396 (-0.6ppm)。

[1002] 实例120: SN39540 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-1-(4-甲氧基环己基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(172)。



[1004] 2-氯-N-(4-甲氧基环己基)-5-硝基吡啶-4-胺(168)。在5℃下, 将4-甲氧基环己-1-胺盐酸盐(0.82g, 4.95mmol)和iPr₂NEt(0.99mL, 5.66mmol)于无水DCM(5mL)中的溶液滴加到硝基吡啶2(0.91g, 4.72mmol)和iPr₂NEt(0.99mL, 5.66mmol)于无水DCM(50mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时, 然后用DCM(100mL)稀释并用水(3×50mL)洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度(30至80%)洗脱, 得到氯化物168(1.21g, 99%), 为黄色粉末: mp 170-172℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ9.02 (s, 1H, H-6), 8.16 (br d, J=6.8Hz, 1H, 4-NH), 6.74 (s, 1H, H-3), 3.45-3.54 (m, 1H, H-4'), 3.38 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.21-3.30 (m, 1H, H-1'), 2.07-2.20 (m, 4H, 2×CH₂), 1.40-1.50 (m, 4H, 2×CH₂); MS m/z 286.0 (MH⁺, 100%), 288.0 (MH⁺, 35%)。

[1005] 6-氯-N⁴-(4-甲氧基环己基)吡啶-3,4-二胺(169)。在50℃下, 将硝基吡啶168(1.20g, 4.66mmol)于EtOAc(30mL)中的溶液滴加到SnCl₂·2H₂O(4.20g, 18.6mmol)于EtOAc(100mL)中的搅拌悬浮液中, 同时保持温度低于60℃。将混合物在60℃下搅拌2小时, 然后冷却至5℃并添加浓缩的NH₃水溶液直至溶液呈碱性(pH 9)。将所得沉淀过滤并用EtOAc(100mL)洗涤。将合并的有机级分干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂, 得到二胺169, 为白色泡沫: ¹H NMR (CDCl₃) δ7.64 (s, 1H, H-2), 6.44 (s, 1H, H-5), 4.21 (br d, J=7.0Hz, 1H, 4-NH),

3.37 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.24-3.30 (m, 1H, H-4'), 3.20 (tt, J=10.1, 3.3Hz, 1H, H-1'), 2.95 (br s, 2H, 3-NH₂), 2.07-2.18 (m, 4H, 2×CH₂), 1.35-1.44 (m, 4H, 2×CH₂); MS m/z 256.0 (MH⁺, 100%), 258.1 (MH⁺, 35%)。

[1006] 6-氯-1-(4-甲氧基环己基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(170)。在20℃下将CDI(0.76g, 4.70mmol)添加到二胺169(1.02g, 4.48mmol)于无水MeCN(50mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌24小时。蒸发溶剂并将残余物在CHCl₃(150mL)和水(100mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。将残余物从20%EtOAc/pet. ether中沉淀,得到吡啶酮170(0.99g, 79%),为白色粉末:mp 218-220℃; ¹H NMR(CDCl₃) δ9.33 (br s, 1H, 3-H), 8.11 (s, 1H, H-4), 7.07 (s, 1H, H-7), 4.24 (tt, J=12.3, 4.1Hz, 1H, H-1'), 3.40 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.31 (tt, J=11.0, 4.1Hz, 1H, H-4'), 2.27 (br d, J=12.9Hz, 2H, CH₂), 2.17 (br dt, J=13.0, 3.2Hz, 2H, CH₂), 1.93 (br d, J=12.6Hz, 2H, CH₂), 1.43 (ddd, J=13.0, 11.2, 3.2Hz, 2H, CH₂); MS m/z 282.0 (MH⁺, 100%), 284.0 (MH⁺, 35%)。

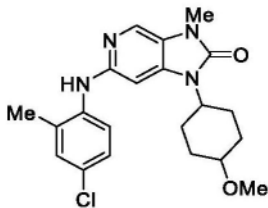
[1007] 6-氯-1-(4-甲氧基环己基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(171)。在5℃下将NaH(60%分散体, 167mg, 4.18mmol)添加到吡啶酮170(0.98g, 3.48mmol)和MeI(0.33mL, 5.22mmol)于无水DMF(20mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时,然后用冰/水(5mL)淬灭。蒸发溶剂并将残余物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet. ether梯度(30至50%)洗脱,得到氯化物171(0.68g, 66%),为白色针状物:mp 140-143℃; ¹H NMR(CDCl₃) δ7.97 (s, 1H, H-4), 7.03 (d, J=0.4Hz, 1H, H-7), 4.23 (tt, J=12.4, 4.1Hz, 1H, H-1'), 3.43 (s, 3H, 3-CH₃), 3.40 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.29 (tt, J=11.0, 4.1Hz, 1H, H-4'), 2.22 (m, 2H, CH₂), 2.15 (ddd, J=13.2, 12.7, 3.5Hz, 2H, CH₂), 1.86-1.94 (m, 2H, CH₂), 1.62 (ddd, J=13.1, 11.2, 3.5Hz, 2H, CH₂); MS m/z 268.0 (MH⁺, 100%), 270.0 (MH⁺, 35%)。

[1008] 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-1-(4-甲氧基环己基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(172)。将氯化物171(136mg, 0.46mmol)、苯胺(76mg, 0.55mmol)、Pd₂dba₃(21mg, 23μmol)、XPhos(44mg, 92μmol)和Cs₂CO₃(330mg, 1.01mmol)于MeCN(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc洗脱,得到咪唑并吡啶酮172(96mg, 53%),为棕褐色针状物:mp (EtOAc/pet ether) 146-148℃; ¹H NMR(CDCl₃) δ7.72 (s, 1H, H-4), 7.22 (d, J=8.6Hz, 1H, H-6''), 6.82 (d, J=2.9Hz, 1H, H-3''), 6.76 (dd, J=8.6, 2.9Hz, 1H, H-5''), 6.11 (d, J=0.5Hz, 1H, H-7), 5.92 (s, 1H, 6-NH), 4.01 (tt, J=12.2, 4.0Hz, 1H, H-4'), 3.83 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.34 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.32 (s, 3H, 3-CH₃), 3.15 (tt, J=11.0, 4.0Hz, 1H, H-1'), 2.23 (s, 3H, 2''-CH₃), 2.17 (br d, J=12.7Hz, 2H, CH₂), 2.09 (dq, J=12.8, 3.4Hz, 2H, CH₂), 1.82 (br d, J=12.8Hz, 2H, CH₂), 1.38-1.40 (m, 2H, CH₂); MS m/z 397.2 (MH⁺, 100%); C₂₂H₂₉N₄O₃ (MH⁺) m/z的HRMS计算值397.2234,实测值397.2237(-0.6ppm)。HPLC纯度99.7%。

[1009] 实例121:SN39539 6-((4-氯-2-甲基苯基)氨基)-1-(4-甲氧基环己基)-3-甲基-

1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(173)。

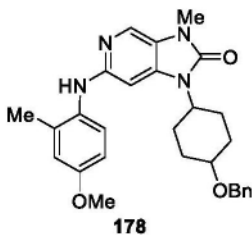
[1010]



[1011] 将氯化物171 (128mg, 0.43mmol)、4-氯-2-甲基苯胺 (74mg, 0.52mmol)、 Pd_2dba_3 (22mg, 20 μmol)、XPhos (41mg, 86 μmol) 和 Cs_2CO_3 (300mg, 0.95mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法 (EtOAc) 纯化残余物, 得到咪唑并吡啶酮173 (121mg, 70%), 为红色针状物: mp (EtOAc/pet ether) 181-183℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.81 (s, 1H, H-4), 7.39 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, H-6''), 7.23 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H, H-3''), 7.17 (dd, $J=8.6, 2.4\text{Hz}$, 1H, H-5''), 6.42 (s, 1H, H-7), 6.02 (s, 1H, 6-NH), 4.12 (tt, $J=12.3, 4.0\text{Hz}$, 1H, H-4'), 3.38 (s, 3H, 4'- OCH_3), 3.35 (s, 3H, 3- CH_3), 3.20 (tt, $J=12.3, 4.0\text{Hz}$, 1H, H-1'), 2.27 (s, 3H, 2''- CH_3), 2.06-2.22 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂), 1.86 (br d, $J=13.0\text{Hz}$, 2H, CH₂), 1.38 (ddd, $J=13.0, 11.2, 3.4\text{Hz}$, 2H, CH₂); MS m/z 401.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_2$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值401.1739, 实测值401.1736 (0.7ppm)。HPLC纯度95.2%。

[1012] 实例122: SN39581 1-(4-(苄氧基)环己基)-6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(178)。

[1013]



[1014] N-(4-(苄氧基)环己基)-2-氯-5-硝基吡啶-4-胺(174)。在5℃下, 将 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.87mL, 10.7mmol) 添加到硝基吡啶2 (0.94g, 4.88mmol) 和4-(苄氧基)环己-1-胺盐酸盐 (1.24g, 4.95mmol) 于无水DCM (50mL) 中的搅拌悬浮液中。将混合物在20℃下搅拌16小时, 然后用DCM (100mL) 稀释并用水 (3 $\times$ 50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (10至20%) 洗脱, 得到氯化物174 (1.36g, 77%), 为黄色晶体: mp 131-133℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H, H-6), 8.15 (br d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H, 4-NH), 7.34-7.38 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.27-7.32 (m, 1H, H-4''), 6.73 (s, 1H, H-3), 4.58 (s, 2H, CH₂O), 3.44-3.54 (m, 2H, H-1', H-4'), 2.12-2.19 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂), 1.52-1.60 (m, 2H, CH₂), 1.43-1.48 (m, 2H, CH₂); MS m/z 262.1 (MH^+ , 100%), 262.1 (MH^+ , 35%); $\text{C}_{18}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值362.1266, 实测值362.1275 (-2.5ppm)。

[1015] N^4 -(4-(苄氧基)环己基)-6-氯吡啶-3,4-二胺(175)。在50℃下, 将硝基吡啶174 (1.28g, 3.55mmol) 于EtOAc (30mL) 中的溶液滴加到 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3.20g, 14.2mmol) 于EtOAc (100mL) 中的搅拌悬浮液中, 同时保持温度低于60℃。将混合物在60℃下搅拌2小时, 然后冷却至5℃并添加浓缩的 NH_3 水溶液直至溶液呈碱性 (pH 9)。将所得沉淀过滤并用EtOAc

(100mL) 洗涤。将合并的有机级分干燥 (MgSO_4) , 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc 洗脱, 得到二胺 175, 为白色粉末: mp 164-166°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.64 (s, 1H, H-2) , 7.33-7.38 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6'') , 7.27-7.31 (m, 1H, H-4'') , 6.44 (s, 1H, H-5) , 4.58 (s, 2H, CH_2O) , 4.20 (br d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H, 4-NH) , 3.37-3.46 (m, 1H, H-1') , 3.23-3.33 (m, 1H, H-4') , 2.93 (br s, 2H, 3- NH_2) , 2.10-2.19 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$) , 1.44-1.56 (m, 2H, CH_2) , 1.22-1.31 (m, 2H, CH_2) ; MS m/z 332.1 (MH^+ , 100%) , 334.1 (MH^+ , 35%) ; $\text{C}_{18}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_3\text{O}$ (MH^+) m/z 的 HRMS 计算值 332.1524, 实测值 332.1535 (-3.3ppm)。

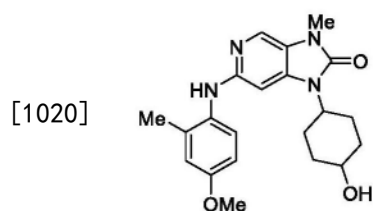
[1016] 1-(4-(苄氧基)环己基)-6-氯-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(176)。在 20°C 下将 CDI (0.55g, 3.42mmol) 添加到二胺 175 (1.03g, 3.11mmol) 于无水 MeCN (50mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在 20°C 下搅拌 24 小时。蒸发溶剂并将残余物在 CHCl_3 (150mL) 和水 (100mL) 之间分配。将有机级分用水 ($2\times 50\text{mL}$) 洗涤, 用盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) , 过滤并蒸发溶剂。将残余物从 20% EtOAc/pet. ether 中沉淀, 得到吡啶酮 176 (0.75g, 67%) , 为白色粉末: mp 228-231°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.46 (br s, 1H, 3-H) , 8.11 (s, 1H, H-4) , 7.36-7.40 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6'') , 7.28-7.33 (m, 1H, H-4'') , 7.05 (s, 1H, H-7) , 4.58 (s, 2H, CH_2O) , 4.25 (tt, $J=12.4, 4.0\text{Hz}$, 1H, H-1') , 3.51 (tt, $J=11.0, 4.1\text{Hz}$, 1H, H-4') , 2.30 (br d, $J=12.3\text{Hz}$, 2H, CH_2) , 2.25 (ddd, $J=13.1, 12.9, 3.2\text{Hz}$, 2H, CH_2) , 1.93 (br d, $J=11.9\text{Hz}$, 2H, CH_2) , 1.54 (ddd, $J=13.1, 11.2, 3.2\text{Hz}$, 2H, CH_2) ; MS m/z 358.0 (MH^+ , 100%) , 360.0 (MH^+ , 35%) ; $\text{C}_{19}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (MH^+) m/z 的 HRMS 计算值 358.1317, 实测值 358.1327 (-2.9ppm)。

[1017] 1-(4-(苄氧基)环己基)-6-氯-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(177)。在 5°C 下将 NaH (60% 分散体, 96mg, 2.40mmol) 添加到吡啶酮 176 (0.72g, 2.00mmol) 和 MeI (0.19mL, 3.00mmol) 于无水 DMF (10mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在 20°C 下搅拌 16 小时, 然后用冰/水 (5mL) 淬灭。蒸发溶剂并将残余物在 EtOAc (100mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 ($2\times 50\text{mL}$) 洗涤, 用盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) , 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 40% EtOAc/pet. ether 洗脱, 得到氯化物 177 (0.68g, 92%) , 为白色粉末: mp 176-178°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H, H-4) , 7.34-7.39 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6'') , 7.28-7.32 (m, 1H, H-4'') , 7.01 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H, H-7) , 4.60 (s, 2H, CH_2O) , 4.24 (tt, $J=12.5, 4.1\text{Hz}$, 1H, H-1') , 3.49 (tt, $J=11.0, 4.1\text{Hz}$, 1H, H-4') , 3.42 (s, 3H, 3- CH_3) , 2.27 (br d, $J=12.9\text{Hz}$, 2H, CH_2) , 2.15 (ddd, $J=13.2, 12.7, 3.4\text{Hz}$, 2H, CH_2) , 1.89 (br d, $J=12.7\text{Hz}$, 2H, CH_2) , 1.53 (ddd, $J=13.1, 11.2, 3.4\text{Hz}$, 2H, CH_2) ; MS m/z 372.1 (MH^+ , 100%) , 374.1 (MH^+ , 35%) ; $\text{C}_{20}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (MH^+) m/z 的 HRMS 计算值 372.1473, 实测值 372.1483 (-2.7ppm)。

[1018] 1-(4-(苄氧基)环己基)-6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(178)。将氯化物 177 (212mg, 0.57mmol) 、4-甲氧基-2-甲基苯胺 (94mg, 0.68mmol) 、 Pd_2dba_3 (26mg, 29 μmol) 、XPhos (54mg, 114 μmol) 和 Cs_2CO_3 (409mg, 1.25mmol) 于 MeCN (10mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120°C 下搅拌 16 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) , 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮 178 (188mg, 70%) , 为乳白色针状物: mp (EtOAc/pet. ether) 154-156°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H, H-4) , 7.32-7.38 (m, 4H, H-2''', H-3''', H-5''', H-6''') , 7.26-7.30 (m, 1H, H-4''') , 7.23 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, H-

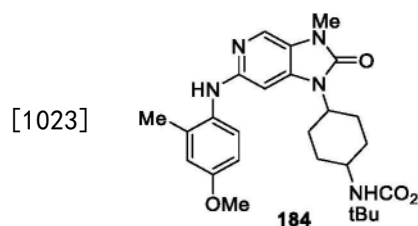
6'), 6.83 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3'), 6.78 (dd, $J=8.6, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.14 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H, H-7), 5.93 (s, 1H, 6-NH), 4.56 (s, 2H, CH_2O), 4.05 (tt, $J=12.3, 4.0\text{Hz}$, 1H, H-1''), 3.82 (s, 3H, 4'- OCH_3), 3.33-3.40 (m, 4H, H-4'', 3- CH_3), 2.25 (s, 3H, 2'- CH_3), 2.20 (br d, $J=12.2\text{Hz}$, 2H, CH_2), 2.10 (ddd, $J=13.1, 12.8, 3.4\text{Hz}$, 2H, CH_2), 1.81 (br d, $J=12.4\text{Hz}$, 2H, CH_2), 1.45 (ddd, $J=13.1, 11.2, 3.4\text{Hz}$, 2H, CH_2); MS m/z 473.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{28}\text{H}_{33}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_3$ (MH^+) m/z 的 HRMS 计算值 473.2547, 实测值 473.2563 (-3.4ppm)。HPLC 纯度 99.6%。

[1019] 实例123: SN39584 1-(4-羟基环己基)-6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(179)。



[1021] 将苄基醚178 (129mg, 0.27mmol) 和 Pd/C (20mg) 于 EtOH/EtOAc (2:1, 50mL) 中的混合物在 H_2 (50psi) 下搅拌 16 小时。混合物通过硅藻土过滤, 并将垫用 EtOH (25mL) 洗涤。蒸发溶剂并通过色谱法纯化残余物, 用 MeOH/DCM 梯度 (0 至 5%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮 179 (62mg, 60%), 为白色晶体: mp 209-211°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H, H-4), 7.23 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, H-6'), 6.84 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3'), 6.78 (dd, $J=8.6, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.13 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H, H-7), 5.99 (br s, 1H, 6-NH), 4.06 (tt, $J=12.2, 4.0\text{Hz}$, 1H, H-1''), 3.83 (s, 3H, 4'- OCH_3), 3.63 (tt, $J=11.0, 4.0\text{Hz}$, 1H, H-4''), 3.36 (s, 3H, 3- CH_3), 2.25 (s, 3H, 2'- CH_3), 2.03-2.17 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1.79 (br d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H, CH_2), 1.38-1.49 (m, 2H, CH_2), 未观察到 OH; MS m/z 383.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$ (MH^+) m/z 的 HRMS 计算值 383.2078, 实测值 383.2085 (-1.9ppm)。HPLC 纯度 99.0%。

[1022] 实例124: SN40297 (4-(6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(184)。



[1024] (4-((2-氯-5-硝基吡啶-4-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(180)。在 5°C 下, 将 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.41mL, 8.09mmol) 滴加到硝基吡啶 2 (1.20g, 6.22mmol) 和 (4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯 (1.47g, 6.84mmol) 于无水二噁烷 (50mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在 20°C 下搅拌 16 小时, 然后用 EtOAc (150mL) 稀释并用水 ($3\times 50\text{mL}$) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc/pet. ether 梯度 (20 至 50%) 洗脱, 得到氯化物 180 (1.48g, 64%), 为黄色粉末: mp 199-201°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H, H-6''), 8.10 (br d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H, 4'-NH), 6.73 (s, 1H, H-3''), 4.35-4.50 (m, 1H, 1'-NH), 3.48-3.60 (m, 1H, H-1'), 3.38-3.48 (m, 1H, H-4'), 2.19 and 2.04 ($2\times$ br d, $J=12.3\text{Hz}$, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1.48-1.58 (m, 2H, CH_2), 1.47 and 1.45 ($2\times$ s, 9H, CO_2tBu), 1.33 and 1.22 (2br q, $J=11.4\text{Hz}$, 2H, CH_2); MS m/z 271.1 (MH^+ ,

100%), 273.1 (MH^+ , 35%); $\text{C}_{16}\text{H}_{24}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_4$ (MH^+) m/z 的 HRMS 计算值 371.1494, 实测值 371.1490 (-1.0 ppm)。

[1025] (4-((5-氨基-2-氯吡啶-4-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(181)。将硝基吡啶 180 (1.44g, 3.87mmol)、Zn 粉 (2.53g, 38.7mmol) 和 NH_4Cl (2.07g, 38.7mmol) 于 MeOH/THF (1:1, 100mL) 中的混合物在 20℃ 下保持 2 小时。将混合物通过硅藻土垫过滤并用 EtOAc (40mL) 洗涤。将合并的有机级分干燥 (MgSO_4) , 过滤并蒸发, 得到二胺 181 (1.32g, 100%), 为红色胶状物: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.74 (s, 1H, H-6''), 6.42 (s, 1H, H-3''), 4.30-4.45 (m, 2H, 1'-NH, 4'-NH), 3.43-3.53 (m, 2H, 5''-NH₂), 3.18-3.25 (m, 2H, H-1', H-4'), 2.07-2.17 (m, 4H, 2×CH₂), 1.53-1.62 (m, 2H, CH₂), 1.43 and 1.45 (2×s, 9H, CO₂tBu), 1.28-1.38 and 1.16-1.26 (2×m, 2H, CH₂); MS m/z 341.1 (MH^+ , 100%), 343.1 (MH^+ , 35%); $\text{C}_{16}\text{H}_{26}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$ (MH^+) m/z 的 HRMS 计算值 341.1739, 实测值 341.1745 (-1.9 ppm)。

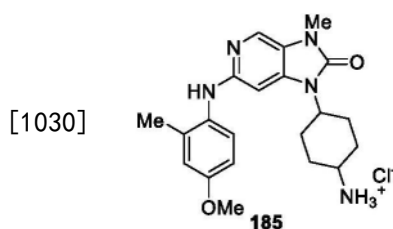
[1026] (4-(6-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(182)。在 20℃ 下将 CDI (0.75g, 4.64mmol) 添加到二胺 181 (1.32g, 3.87mmol) 于无水 MeCN (50mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在 20℃ 下搅拌 96 小时。蒸发溶剂并将残余物在 CHCl_3 (150mL) 和水 (100mL) 之间分配。将有机级分用水 (2×50mL) 洗涤, 用盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) , 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc/pet. ether 梯度 (60 至 100%) 洗脱, 得到吡啶酮 182 (1.23g, 86%), 为白色粉末: mp 244-247℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 11.32 (br s, 1H, 3''-H), 7.94 (s, 1H, H-4''), 7.61 (s, 1H, H-7''), 6.77 (d, J=7.9Hz, 1H, 1'-NH), 4.12 (tt, J=12.4, 3.8Hz, 1H, H-4'), 3.40-3.48 (m, 1H, H-1'), 2.18 (dq, J=12.7, 2.8Hz, 2H, CH₂), 1.87 (br d, J=11.0Hz, 2H, CH₂), 1.66 (br d, J=10.8Hz, 2H, CH₂), 1.28-1.40 (m, 11H, CO₂tBu, CH₂); MS m/z 367.1 (MH^+ , 100%), 369.1 (MH^+ , 35%); $\text{C}_{17}\text{H}_{24}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_3$ (MH^+) m/z 的 HRMS 计算值 367.1531, 实测值 367.1534 (-0.6 ppm)。

[1027] (4-(6-氯-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(183)。在 5℃ 下将 NaH (60% 分散体, 161mg, 4.02mmol) 添加到吡啶酮 182 (1.23g, 3.35mmol) 和 MeI (0.32mL, 5.03mmol) 于无水 DMF (20mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在 20℃ 下搅拌 16 小时, 然后用冰/水 (5mL) 淬灭。蒸发溶剂并将残余物在 EtOAc (100mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (2×50mL) 洗涤, 用盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) , 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc/pet. ether 梯度 (50 至 100%) 洗脱, 得到氯化物 183 (0.92g, 72%), 为白色粉末: mp 247-249℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H, H-4''), 7.04 (d, J=0.4Hz, 1H, H-7''), 4.35-4.50 (m, 1H, H-1'), 4.20-4.30 (m, 1H, H-4') 3.35-3.63 (m, 4H, 1'-NH, 3''-CH₃), 2.14-2.26 (m, 4H, 2×CH₂), 1.98-2.03 and 1.85-1.94 (2×m, 2H, CH₂), 1.43 and 1.46 (2×s, 9H, CO₂tBu), 1.15-1.23 and 1.30-1.39 (2×m, 2H, CH₂); MS m/z 381.0 (MH^+ , 100%), 383.0 (MH^+ , 35%); $\text{C}_{18}\text{H}_{26}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_3$ (MH^+) m/z 的 HRMS 计算值 381.1688, 实测值 381.1697 (-2.3 ppm)。

[1028] (4-(6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(184)。将氯化物 183 (235mg, 0.49mmol)、4-甲氧基-2-甲基苯胺 (80mg, 0.59mmol)、 Pd_2dba_3 (22mg, 25μmol)、XPhos (47mg, 98μmol) 和 Cs_2CO_3 (351mg, 1.08mmol) 于 MeCN (8mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc (50mL) 和水

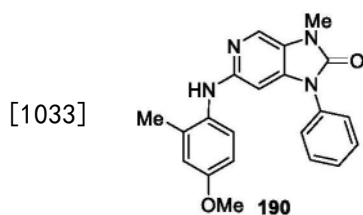
(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc洗脱,得到咪唑并吡啶酮184(99mg,33%),为白色粉末: ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.75(s,1H,H-4''),7.25(d,J=8.6Hz,1H,H-6'''),6.85(d,J=2.9Hz,1H,H-3'''),6.79(dd,J=8.6,2.9Hz,1H,H-5'''),6.16(s,1H,H-7''),5.90(br s,1H,6''-NH),4.35-4.41(m,1H,H-1'),4.08-4.18(m,1H,H-4'),3.84(s,3H,4'''-OCH₃),3.36-3.48(m,4H,1'-NH,3''-CH₃),2.26(s,3H,2''-CH₃),2.03-2.15(m,4H,2 $\times$ CH₂),1.76-1.85(m,2H,CH₂),1.44(s,9H,CO₂tBu),1.31-1.42(m,2H,CH₂);MS m/z 482.2(MH^+ ,100%); $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_4$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值482.2762,实测值482.2770(-1.6ppm)。

[1029] 实例125:SN39695 1-(4-氨基环己基)-6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(185)。



[1031] 将氨基甲酸酯184(84mg,0.17mmol)和含4M Hcl的二噁烷(1.0mL,4mmol)于MeOH(5mL)中的混合物在20℃下搅拌16小时。蒸发溶剂并将残余物与EtOAc(10mL)一起研磨并干燥,得到咪唑并吡啶酮185(74mg,100%),为白色粉末: ^1H NMR[(CD_3)₂SO] δ 9.83(br s,1H,6-NH),8.25(br s,3H,NH₂·HCl),7.76(s,1H,H-4),7.23(d,J=8.7Hz,1H,H-6'),7.08(s,1H,H-7),6.98(d,J=2.9Hz,1H,H-3'),6.89(dd,J=8.7,2.9Hz,1H,H-5'),4.07-4.13(m,1H,H-1''),3.80(s,3H,4'-OCH₃),3.28(s,3H,3-CH₃),3.00-3.08(m,1H,H-4''),2.20(s,3H,2''-CH₃),2.05-2.16(m,4H,2 $\times$ CH₂),1.80-1.88(m,2H,CH₂),1.50-1.62(m,2H,CH₂);MS m/z 382.2(MH^+ ,100%); $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值382.2238,实测值382.2241(-0.9ppm)。HPLC纯度98.3%。

[1032] 实例126:SN39623 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-苯基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(190)。



[1034] 2-氯-5-硝基-N-苯基吡啶-4-胺(186)。在20℃下将苯胺(0.35mL,3.82mmol)于无水DCM(10mL)中的溶液添加到硝基吡啶2(0.67g,3.47mmol)和 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.91mL,5.21mmol)于无水DCM(50mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时,然后用DCM(100mL)稀释并用水(3 $\times$ 100mL)洗涤,干燥(MgSO_4)并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用10%EtOAc/pet.ether洗脱,得到氯化物186(787mg,91%),为黄色板状物:mp 149-150℃; ^1H NMR(CDCl_3) δ 9.66(br s,1H,4-NH),9.10(s,1H,H-6),7.49-7.53(m,2H,H-3',H-5'),7.39(br t,J=7.5Hz,1H,H-4'),7.29(br d,J=7.4Hz,2H,H-2',H-6'),6.92(s,1H,H-3);MS m/z 250.0(MH^+ ,100%),252.1(MH^+ ,35%); $\text{C}_{11}\text{H}_9^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值250.0378,实测

值250.0372(2.5ppm)。

[1035] 6-氯-N⁴-苯基吡啶-3,4-二胺(187)。将硝基吡啶186(0.75g, 3.00mmol)、Zn粉(1.96g, 30.0mmol)和NH₄Cl(1.60g, 30.0mmol)于MeOH/THF(1:1, 50mL)中的混合物在20℃下保持2小时。将混合物通过硅藻土过滤并用EtOAc(40mL)洗涤。将合并的有机级分干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度(30至100%)洗脱, 得到二胺187, 为紫色油状物: ¹H NMR(CDCl₃) δ7.80(s, 1H, H-6), 7.38(br dd, J=8.9, 7.0Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.10-7.17(m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 6.96(s, 1H, H-3), 6.00(br s, 1H, 4-NH), 3.26(br s, 2H, 5-NH₂); MS m/z 220.1(MH⁺, 100%), 222.2(MH⁺, 35%); C₁₁H₁₁³⁵ClN₃(MH⁺) m/z的HRMS计算值220.0636, 实测值220.0633(1.5ppm)。

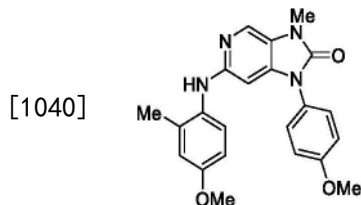
[1036] 6-氯-1-苯基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(188)。在20℃下将CDI(0.27g, 1.65mmol)添加到二胺187(0.33g, 1.50mmol)于无水MeCN(30mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌48小时。蒸发溶剂并将残余物在CHCl₃(200mL)和水(100mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤, 用盐水(50mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。将残余物从20%EtOAc/pet. ether中沉淀, 得到吡啶酮188(0.20g, 55%), 为粉色针状物: mp 284-288℃; ¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ11.64(br s, 1H, 3-H), 8.07(s, 1H, H-4), 7.53-7.61(m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.44-7.50(m, 1H, H-4'), 6.74(s, 1H, H-7); MS m/z 246.1(MH⁺, 100%), 248.1(MH⁺, 35%); C₁₂H₉³⁵ClN₃O(MH⁺) m/z的HRMS计算值246.0429, 实测值246.0432(-1.5ppm)。

[1037] 6-氯-3-甲基-1-苯基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(189)。在5℃下将NaH(60%分散体, 37mg, 0.92mmol)添加到吡啶酮188(188mg, 0.77mmol)和MeI(72μL, 1.12mmol)于无水DMF(5mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时, 然后用冰/水(5mL)淬灭。蒸发溶剂并将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤, 用盐水(50mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用50%EtOAc/pet. ether洗脱, 得到氯化物189(152mg, 76%), 为白色粉末: mp 170-172℃; ¹H NMR(CDCl₃) δ8.07(s, 1H, H-4), 7.54-7.60(m, 2H, H-2', H-6'), 7.44-7.59(m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.02(d, J=0.4Hz, 1H, H-7), 3.32(s, 3H, 3-CH₃); MS m/z 260.1(MH⁺, 100%), 262.1(MH⁺, 35%); C₁₃H₁₁³⁵ClN₃O(MH⁺) m/z的HRMS计算值260.0585, 实测值260.0589(-1.5ppm)。

[1038] 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-苯基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(190)。将氯化物189(120mg, 0.46mmol)、4-甲氧基-2-甲基苯胺(76mg, 0.55mmol)、Pd₂dba₃(21mg, 23μmol)、XPhos(44mg, 92μmol)和Cs₂CO₃(330mg, 1.01mmol)于MeCN(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc(30mL)稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤, 用盐水(30mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc洗脱, 得到咪唑并吡啶酮190(80mg, 48%), 为棕褐色固体: mp 70-73℃; ¹H NMR(CDCl₃) δ7.84(d, J=0.5Hz, 1H, H-4), 7.46-7.50(m, 2H, H-3', H-5'), 7.33-7.42(m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 7.18(d, J=8.6Hz, 1H, H-6''), 6.77(d, J=2.9Hz, 1H, H-3''), 6.70(dd, J=8.6, 2.9Hz, 1H, H-5''), 6.15(d, J=0.6Hz, 1H, H-7), 5.99(br s, 1H, 6-NH), 3.78(s, 3H, 4''-OCH₃), 3.46(s, 3H, 3-CH₃), 2.22(s, 3H, 2''-CH₃); MS m/z 361.2(MH⁺, 100%);

$C_{21}H_{21}N_4O_2$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值361.1659,实测值361.1664 (-1.6ppm)。HPLC纯度97.0%。

[1039] 实例127:SN39519 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(195)。



[1041] 2-氯-N-(4-甲氧基苯基)-5-硝基吡啶-4-胺(191)。在20℃下将茴香胺(1.46g, 11.8mmol)于无水DCM(10mL)中的溶液添加到硝基吡啶2(2.17g, 11.3mmol)和 iPr_2NEt (2.36mL, 13.5mmol)于无水DCM(100mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时,然后用DCM(100mL)稀释并用水($3 \times 100mL$)洗涤,干燥($MgSO_4$)并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用10%EtOAc/pet.ether洗脱,得到氯化物191(2.90g, 92%),为黄色板状物:mp 137-140℃; ^1H NMR($CDCl_3$) δ 9.52(br s, 1H, 4-NH), 9.08(s, 1H, H-6), 7.19(ddd, $J=8.8, 3.3, 2.2Hz$, 2H, H-2', H-6'), 7.01(ddd, $J=8.8, 3.3, 2.2Hz$, 2H, H-3', H-5'), 6.77(s, 1H, H-3), 3.87(s, 3H, 4'-OCH₃); MS m/z 280.0(MH^+ , 100%), 282.1(MH^+ , 35%)。 $C_{12}H_{10}ClN_3O_3$ 的分析计算值: C, 51.53; H, 3.60; N, 15.02。实测值: C, 51.68; H, 3.72; N, 15.23%。

[1042] 6-氯-N⁴-(4-甲氧基苯基)吡啶-3,4-二胺(192)。在50℃下,将硝基吡啶191(2.90g, 10.4mmol)于EtOAc(50mL)中的溶液滴加到 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (9.36g, 41.48mmol)于EtOAc(100mL)中的搅拌悬浮液中,同时保持温度低于60℃。将混合物在60℃下搅拌2小时,然后冷却至5℃并添加浓缩的 NH_3 水溶液直至溶液呈碱性(pH 9)。将所得沉淀过滤并用EtOAc(100mL)洗涤。将合并的有机级分干燥($MgSO_4$),过滤并蒸发溶剂,得到二胺192,为白色针状物:mp 129-131℃; ^1H NMR($CDCl_3$) δ 7.75(s, 1H, H-2), 7.10(ddd, $J=8.9, 3.4, 2.0Hz$, 2H, H-2', H-6'), 6.93(ddd, $J=8.9, 3.4, 2.0Hz$, 2H, H-3', H-5'), 6.69(s, 1H, H-5), 5.92(br s, 1H, 4-NH), 3.83(s, 3H, 4'-OCH₃), 3.20(br s, 2H, 5-NH₂); MS m/z 250.1(MH^+ , 100%), 252.2(MH^+ , 35%)。

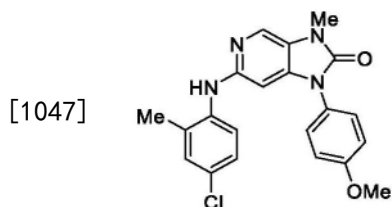
[1043] 6-氯-1-(4-甲氧基苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(193)。在20℃下将CDI(1.66g, 10.2mmol)添加到二胺192(2.42g, 9.72mmol)于无水MeCN(80mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌48小时。蒸发溶剂并将残余物在 $CHCl_3$ (200mL)和水(100mL)之间分配。将有机级分用水($2 \times 50mL$)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并蒸发溶剂。将残余物从20%EtOAc/pet.ether中沉淀,得到吡啶酮193(2.29g, 85%),为白色粉末:mp 291-293℃; ^1H NMR($(CD_3)_2SO$) δ 11.56(br s, 1H, 3-H), 8.05(s, 1H, H-4), 7.45(ddd, $J=9.0, 3.4, 2.2Hz$, 2H, H-2', H-6'), 7.12(ddd, $J=9.0, 3.4, 2.2Hz$, 2H, H-3', H-5'), 6.45(s, 1H, H-7), 3.82(s, 3H, 4'-OCH₃); MS m/z 276.1(MH^+ , 100%), 278.1(MH^+ , 35%)。 $C_{13}H_{10}ClN_3O_2$ 的分析计算值: C, 56.64; H, 3.66; N, 15.24。实测值: C, 56.77; H, 3.66; N, 15.37%。

[1044] 6-氯-1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(194)。在5℃下将NaH(60%分散体, 360mg, 9.06mmol)添加到吡啶酮193(2.27g, 8.23mmol)和MeI(0.67mL, 10.7mmol)于无水DMF(20mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时,然后用冰/水(5mL)淬灭。蒸发溶剂并将残余物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机

级分用水 (2×50mL) 洗涤, 用盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。将残余物与 pet. ether 一起研磨并干燥, 得到氯化物 194 (2.08g, 87%), 为白色粉末: mp 176-178°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H, H-4), 7.36 (ddd, J=9.0, 3.4, 2.2Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.06 (ddd, J=9.0, 3.4, 2.2Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.94 (s, 1H, H-7), 3.88 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.52 (s, 3H, 3-CH₃); MS m/z 290.1 (MH⁺, 100%), 292.1 (MH⁺, 35%)。C₁₄H₁₂ClN₃O₂ • 0.15EtOAc 的分析计算值: C, 57.89; H, 4.39; N, 13.87。实测值: C, 57.81; H, 4.03; N, 13.49%。

[1045] 6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (195)。将氯化物 194 (129mg, 0.45mmol)、4-甲氧基-2-甲基苯胺 (73mg, 0.53mmol)、Pd₂dba₃ (23mg, 20μmol)、XPhos (43mg, 80μmol) 和 Cs₂CO₃ (322mg, 0.99mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120°C 下搅拌 16 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法 (EtOAc/pet. ether) 纯化残余物, 得到咪唑并吡啶酮 195 (110mg, 63%), 为棕褐色粉末: mp (EtOAc/pet. ether) 139-141°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.82 (d, J=0.6Hz, 1H, H-4), 7.29 (ddd, J=9.0, 3.4, 2.2Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.17 (d, J=8.6Hz, 1H, H-6''), 6.97 (ddd, J=9.0, 3.4, 2.2Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.77 (d, J=2.9Hz, 1H, H-3''), 6.69 (dd, J=8.6, 2.9Hz, 1H, H-5''), 6.06 (d, J=0.6Hz, 1H, H-7), 5.97 (br s, 1H, 6-NH), 3.83 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.78 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.45 (s, 3H, 3-CH₃), 2.21 (s, 3H, 2''-CH₃); MS m/z 391.2 (MH⁺, 100%); C₂₂H₂₃N₄O₃ (MH⁺) m/z 的 HRMS 计算值 391.1765, 实测值 391.1757 (2.0ppm)。HPLC 纯度 99.8%。

[1046] 实例 128: SN39529 6-((4-氯-2-甲基苯基)氨基)-1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (196)。

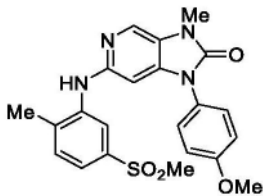


[1048] 将氯化物 194 (164mg, 0.57mmol)、4-氯-2-甲基苯胺 (89mg, 0.62mmol)、Pd₂dba₃ (24mg, 26μmol)、XPhos (50mg, 104μmol) 和 Cs₂CO₃ (373mg, 1.14mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120°C 下搅拌 16 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法 (50至60%EtOAc/pet. ether) 纯化残余物, 得到咪唑并吡啶酮 196 (153mg, 74%), 为白色粉末; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.87 (d, J=0.5Hz, 1H, H-4), 7.35 (d, J=8.5Hz, 1H, H-6''), 7.32 (ddd, J=9.0, 3.4, 2.2Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.17 (d, J=2.5Hz, 1H, H-3''), 7.10 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H, H-5''), 6.99 (ddd, J=9.0, 3.4, 2.2Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.32 (d, J=0.6Hz, 1H, H-7), 6.02 (br s, 1H, 6-NH), 3.85 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.47 (s, 3H, 3-CH₃), 2.22 (s, 3H, 2''-CH₃); MS m/z 395.1 (MH⁺, 100%)。C₂₁H₂₀³⁵ClN₄O₂ (MH⁺) m/z 的计算值 395.1269, 实测值 395.1276 (-1.7ppm); C₂₁H₂₀³⁷ClN₄O₂ (MH⁺) m/z 的计算值 397.1248, 实测值 397.1251 (-0.7ppm)。HPLC 纯度 98.3%。

[1049] 实例 129: SN39522 1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-6-((2-甲基-5-(甲磺酰基)苯基)

氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(197)。

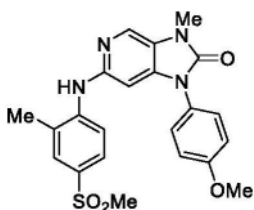
[1050]



[1051] 将氯化物194 (124mg, 0.43mmol)、2-甲基-5-(甲磺酰基)苯胺 (95mg, 0.51mmol)、 Pd_2dba_3 (20mg, 22 μmol)、XPhos (41mg, 86 μmol) 和 Cs_2CO_3 (308mg, 0.95mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法 (EtOAc/pet. ether) 纯化残余物, 得到咪唑并吡啶酮197 (34mg, 18%), 为棕褐色粉末: mp (EtOAc/pet. ether) 252-255℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.20 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.94 (s, 1H, H-4), 7.44 (dd, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$, 1H, H-4'), 7.40 (ddd, $J=9.0, 3.4, 2.2\text{Hz}$, 2H, H-2'', H-6''), 7.34 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H, H-3'), 7.04 (ddd, $J=9.0, 3.4, 2.2\text{Hz}$, 2H, H-3'', H-5''), 6.58 (s, 1H, H-7), 6.22 (br s, 1H, 6-NH), 3.84 (s, 3H, 4''- OCH_3), 3.50 (s, 3H, 3- CH_3), 3.00 (s, 3H, 5'- SO_2CH_3), 2.33 (s, 3H, 2'- CH_3); MS m/z 439.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值439.1435, 实测值439.1429 (1.2ppm)。HPLC纯度97.4%。

[1052] 实例130: SN39520 1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-6-((2-甲基-4-(甲磺酰基)苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(198)。

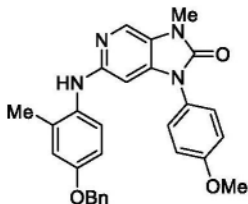
[1053]



[1054] 将氯化物194 (158mg, 0.55mmol)、2-甲基-4-(甲磺酰基)苯胺 (121mg, 0.65mmol)、 Pd_2dba_3 (25mg, 28 μmol)、XPhos (52mg, 110 μmol) 和 Cs_2CO_3 (394mg, 1.21mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法 (EtOAc/pet. ether) 纯化残余物, 得到咪唑并吡啶酮198 (216mg, 90%), 为白色粉末: mp (EtOAc/pet. ether) 236-239℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.98 (s, 1H, H-4), 7.82 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.36 (ddd, $J=9.0, 3.4, 2.2\text{Hz}$, 2H, H-2'', H-6''), 7.04 (ddd, $J=9.0, 3.4, 2.2\text{Hz}$, 2H, H-3'', H-5''), 7.66-7.72 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.60 (s, 1H, H-7), 6.36 (br s, 1H, 6-NH), 3.86 (s, 3H, 4''- OCH_3), 3.52 (s, 3H, 3- CH_3), 3.02 (s, 3H, 4'- SO_2CH_3), 2.32 (s, 3H, 2'- CH_3); MS m/z 439.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值439.1435, 实测值439.1428 (1.5ppm)。HPLC纯度99.0%。

[1055] 实例131: SN39526 6-((4-(苄氧基)-2-甲基苯基)氨基)-1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(199)。

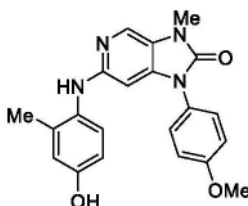
[1056]



[1057] (*)。将氯化物194 (164mg, 0.57mmol)、4-(苄氧基)-2-甲基苯胺 (145mg, 0.68mmol)、 Pd_2dba_3 (26mg, 29 μmol)、XPhos (54mg, 114 μmol) 和 Cs_2CO_3 (409mg, 1.25mmol) 于二噁烷 (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法 (60至100% EtOAc/pet. ether) 纯化残余物, 得到(i) 原料194 (65mg, 40%); 和咪唑并吡啶酮199(ii) (106mg, 40%), 为紫色泡沫: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.82 (s, 1H, H-4), 7.36-7.44 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.32-7.35 (m, 1H, H-4''), 7.29 (ddd, $J=9.0, 3.3, 2.2\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 7.18 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H, H-6''), 6.97 (ddd, $J=9.0, 3.3, 2.2\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'), 6.86 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3''), 6.77 (dd, $J=8.7, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5''), 6.08 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-7), 5.96 (br s, 1H, 6-NH), 5.03 (s, 2H, CH_2O), 3.84 (s, 3H, 4'- OCH_3), 3.45 (s, 3H, 3- CH_3), 2.21 (s, 3H, 2''- CH_3); MS m/z 467.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值 467.2028, 实测值 467.2071 (1.4ppm)。HPLC纯度98.4%。

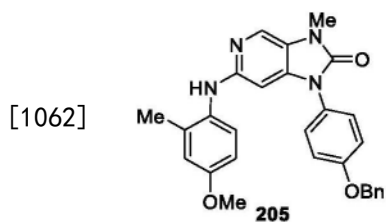
[1058] 实例132: SN39530 6-((4-羟基-2-甲基苯基)氨基)-1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(200)。

[1059]



[1060] 将苄基醚199 (90mg) 和Pd/C (20mg) 于EtOH/EtOAc (2:1, 75mL) 中的混合物在 H_2 (50psi) 下搅拌16小时。混合物通过硅藻土过滤, 并将垫用EtOH (25mL) 洗涤。蒸发溶剂, 通过色谱法纯化残余物, 用 (50至100% EtOAc/pet. ether) 梯度洗脱, 得到咪唑并吡啶酮200 (40mg, 56%), 为棕色泡沫: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.81 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.28 (ddd, $J=9.0, 3.4, 2.2\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 7.06 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H, H-6''), 6.95 (ddd, $J=9.0, 3.4, 2.2\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'), 6.68 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H, H-3''), 6.61 (dd, $J=8.5, 2.8\text{Hz}$, 1H, H-5''), 6.03 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-7), 5.99 (br s, 1H, 6-NH), 3.81 (s, 3H, 4'- OCH_3), 3.45 (s, 3H, 3- CH_3), 2.13 (s, 3H, 2''- CH_3); MS m/z 377.2 (MH^+ , 100%); $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值 377.1608, 实测值 377.1611 (-0.8ppm)。HPLC纯度96.4%。

[1061] 实例133: SN39525 1-(4-(苄氧基)苯基)-6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(205)。



[1063] N-(4-(苄氧基)苯基)-2-氯-5-硝基吡啶-4-胺(201)。在20℃下将4-(苄氧基)苯胺(1.32g, 5.61mmol)于无水DCM(10mL)中的溶液添加到硝基吡啶2(1.03g, 5.34mmol)和*i*Pr₂NEt(2.09mL, 12.0mmol)于无水DCM(50mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时,然后用DCM(100mL)稀释并用水(3×100mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(10至100%)洗脱,得到氯化物201(1.86g, 97%),为黄色晶体:mp 189-191℃; ¹H NMR(CDCl₃) δ9.52(br s, 1H, 4-NH), 9.08(s, 1H, H-6), 7.44-7.47(m, 2H, H-3'', H-5''), 7.41(br dd, J=7.7, 1.7Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.37(br t, J=7.0, 1.7Hz, 1H, H-4''), 7.19(ddd, J=8.8, 3.3, 2.1Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.08(ddd, J=8.8, 3.3, 2.2Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.78(s, 1H, H-3) 5.12(s, 2H, CH₂O); MS m/z 256.1(MH⁺, 100%), 258.1(MH⁺, 35%)。

[1064] N⁴-(4-(苄氧基)苯基)-6-氯吡啶-3,4-二胺(202)。在50℃下,将硝基吡啶201(1.75g, 4.93mmol)于EtOAc(50mL)中的溶液滴加到SnCl₂·2H₂O(4.45g, 19.7mmol)于EtOAc(100mL)中的搅拌悬浮液中,同时保持温度低于60℃。将混合物在60℃下搅拌2小时,然后冷却至5℃并添加浓缩的NH₃水溶液直至溶液呈碱性(pH 9)。将所得沉淀过滤并用EtOAc(100mL)洗涤。将合并的有机级分干燥(MgSO₄),过滤并蒸发,得到二胺202(1.61g, 100%),为灰色泡沫:¹H NMR(CDCl₃) δ7.74(s, 1H, H-2), 7.41-7.47(m, 2H, H-3'', H-5''), 7.39(br dd, J=7.6, 1.6Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.34(br t, J=7.1Hz, 1H, H-4''), 7.09(ddd, J=8.9, 3.3, 2.3Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.00(ddd, J=8.9, 3.3, 2.3Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.71(s, 1H, H-5), 5.93(br s, 1H, 4-NH), 5.08(s, 2H, CH₂O), 3.20(br s, 2H, 3-NH₂); MS m/z 326.1(MH⁺, 100%), 228.1(MH⁺, 35%)。

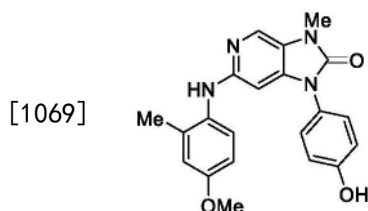
[1065] 1-(4-(苄氧基)苯基)-6-氯-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(203)。在20℃下将CDI(0.88g, 5.42mmol)添加到二胺202(1.60g, 4.90mmol)于无水MeCN(50mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌48小时。蒸发溶剂并将残余物在CHCl₃(200mL)和水(100mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。将残余物从20%EtOAc/pet.ether中沉淀,得到吡啶酮203(1.73g, 100%),为灰色粉末:mp 301-303℃; ¹H NMR(CDCl₃) δ11.57(br s, 1H, 3-H), 8.05(s, 1H, H-4), 7.39-7.50(m, 6H, H-2', H-6', H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.35(br t, J=7.2Hz, 1H, H-4''), 7.18(ddd, J=9.0, 3.2, 2.0Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.92(s, 1H, H-7), 5.18(s, 2H, CH₂O); MS m/z 352.1(MH⁺, 100%), 354.1(MH⁺, 35%)。

[1066] 1-(4-(苄氧基)苯基)-6-氯-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(204)。在5℃下将NaH(60%分散体, 131mg, 3.27mmol)添加到吡啶酮203(0.96g, 2.73mmol)和MeI(0.26mL, 4.10mmol)于无水DMF(20mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时,然后用冰/水(5mL)淬灭。蒸发溶剂并将残余物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(2×50mL)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。将残余

物与pet.ether一起研磨并干燥,得到氯化物204(0.90g,90%),为白色粉末:mp 201-203℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.04(s, 1H, H-4), 7.39-7.47(m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.33-7.38(m, 3H, H-2', H-6', H-4''), 7.13(ddd, $J=9.0, 3.3, 2.2\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'), 6.95(s, 1H, H-7), 5.13(s, 2H, CH_2O), 3.52(s, 3H, 3- CH_3); MS m/z 366.1 (MH^+ , 100%), 368.1 (MH^+ , 35%)。

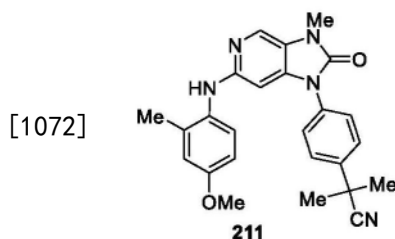
[1067] 1-(4-(苄氧基)苯基)-6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(205)。将氯化物204(149mg, 0.41mmol)、4-甲氧基-2-甲基苯胺(67mg, 0.49mmol)、 Pd_2dba_3 (19mg, 21 μmol)、XPhos(39mg, 82 μmol)和 Cs_2CO_3 (294mg, 0.90mmol)于MeCN(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc洗脱,得到(i)原料204(69mg, 46%);和(ii)咪唑并吡啶酮205(52mg, 27%),为棕褐色泡沫: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.82(d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.38-7.46(m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.32-7.36(m, 1H, H-4''), 7.29(ddd, $J=9.0, 3.3, 2.2\text{Hz}$, 2H, H-2'', H-6''), 7.17(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.05(ddd, $J=9.0, 3.4, 2.2\text{Hz}$, 2H, H-3'', H-5''), 6.77(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3'), 6.70(dd, $J=8.6, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.07(d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H, H-7), 5.96(br s, 1H, 6-NH), 5.08(s, 2H, CH_2O), 3.78(s, 3H, 4'- OCH_3), 3.45(s, 3H, 3- CH_3), 2.21(s, 3H, 2'- CH_3); MS m/z 467.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值467.2078,实测值467.2087(-1.9ppm)。HPLC纯度97.9%。

[1068] 实例134:SN39528 1-(4-羟基苯基)-6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(206)。



[1070] 将苄基醚205(30mg)和Pd/C(10mg)于EtOH/EtOAc(2:1, 60mL)中的混合物在 H_2 (50psi)下搅拌6小时。混合物通过硅藻土过滤,并将垫用EtOH(25mL)洗涤。蒸发溶剂,通过色谱法纯化残余物,用(50至100%EtOAc/pet.ether)梯度洗脱,得到咪唑并吡啶酮206(20mg, 83%),为棕色固体:mp (EtOAc/pet.ether) 246-249℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.83(d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.15(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, H-6'), 7.00(ddd, $J=8.8, 3.4, 2.2\text{Hz}$, 2H, H-2'', H-6''), 6.74-6.80(m, 3H, H-3', H-3'', H-5''), 6.68(dd, $J=8.6, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5'), 6.05(br s, 1H, 6-NH), 6.00(d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H, H-7), 3.77(s, 3H, 4'- OCH_3), 3.47(s, 3H, 3- CH_3), 2.17(s, 3H, 2'- CH_3), 未观察到4''-OH; MS m/z 377.2 (MH^+ , 100%)。 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值377.1608,实测值377.1612(-1.0ppm)。HPLC纯度98.1%。

[1071] 实例135:SN39547 2-(4-(6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)-2-甲基丙腈(211)。



[1073] 2-(4-((2-氯-5-硝基吡啶-4-基)氨基)苯基)-2-甲基丙腈(207)。在20℃下将2-(4-氨基苯基)-2-甲基丙腈(0.92g, 5.71mmol)于无水二噁烷(10mL)中的溶液添加到硝基吡啶2(1.05g, 5.44mmol)和 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.14mL, 6.53mmol)于无水二噁烷(50mL)中的搅拌溶液中。将混合物在100℃下搅拌16小时,然后用二噁烷(100mL)稀释并用水($3 \times 100\text{mL}$)洗涤,干燥(MgSO_4)并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用 $\text{EtOAc}/\text{pet. ether}$ 梯度(10至30%)洗脱,得到氯化物207(1.67g, 97%),为黄色板状物:mp 160-161℃; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.64 (br s, 1H, 4'-NH), 9.11 (s, 1H, H-6''), 7.62 (br d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'), 7.32 (br d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 6.94 (s, 1H, H-3''), 1.78 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); MS m/z 317.1 (MH^+ , 100%), 319.1 (MH^+ , 35%)。

[1074] 2-(4-((5-氨基-2-氯吡啶-4-基)氨基)苯基)-2-甲基丙腈(208)。在50℃下,将硝基吡啶207(1.61g, 5.09mmol)于 EtOAc (50mL)中的溶液滴加到 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4.60g, 20.37mmol)于 EtOAc (100mL)中的搅拌悬浮液中,同时保持温度低于60℃。将混合物在60℃下搅拌2小时,然后冷却至5℃并添加浓缩的 NH_3 水溶液直至溶液呈碱性(pH9)。将所得沉淀过滤并用 EtOAc (100mL)洗涤。将合并的有机级分干燥(MgSO_4),过滤并蒸发溶剂,得到二胺208,为褐色板状物:mp 222-225℃; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.38 (br s, 1H, 4'-NH), 7.64 (s, 1H, H-6''), 7.48 (dd, $J=8.7, 2.0\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'), 7.21 (dd, $J=8.7, 2.0\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 6.80 (s, 1H, H-3''), 5.05 (br s, 2H, 5''- NH_2), 1.68 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); MS m/z 287.1 (MH^+ , 100%), 289.2 (MH^+ , 35%)。

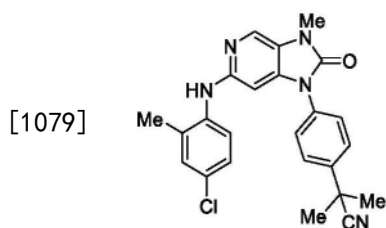
[1075] 2-(4-(6-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)-2-甲基丙腈(209)。在20℃下,将CDI(0.78g, 4.82mmol)添加到二胺208(1.26g, 4.38mmol)于无水 MeCN (100mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌48小时。蒸发溶剂并将残余物在 CHCl_3 (100mL)和水(100mL)之间分配。将有机级分用水($2 \times 50\text{mL}$)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并蒸发溶剂。将残余物从20% $\text{EtOAc}/\text{pet. ether}$ 中沉淀,得到吡啶酮209(1.36g, 100),为乳白色粉末:mp 292-295℃; $^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8.07 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H, H-4''), 7.72 (ddd, $J=8.7, 2.5, 2.1\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'), 7.62 (ddd, $J=8.7, 2.5, 2.1\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 7.08 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H, H-7''), 1.76 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 未观察到3-H; MS m/z 313.1 (MH^+ , 100%), 315.1 (MH^+ , 35%)。

[1076] 2-(4-(6-氯-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)-2-甲基丙腈(210)。在5℃下将 NaH (60%分散体, 186mg, 4.64mmol)添加到吡啶酮209(1.32g, 4.22mmol)和 MeI (0.34mL, 5.49mmol)于无水DMF(40mL)中的搅拌溶液中。将混合物在20℃下搅拌16小时,然后用冰/水(5mL)淬灭。蒸发溶剂并将残余物在 EtOAc (100mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水($2 \times 50\text{mL}$)洗涤,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并蒸发溶剂。将残余物与 pet. ether 一起研磨并干燥,得到氯化物210(1.08g, 78%),为白色粉末:mp 229-231℃; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.07 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-4''), 7.68 (dd, $J=8.8, 2.1\text{Hz}$, 2H, H-3',

H-5'), 7.52 (dd, $J=8.8, 2.1\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 7.03 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-7''), 3.53 (s, 3H, 3-CH₃), 1.79 (s, 6H, 2×CH₃); MS m/z 327.1 (MH⁺, 100%), 329.1 (MH⁺, 35%)。

[1077] 2-(4-(6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)-2-甲基丙腈(211)。将氯化物210(108mg, 0.33mmol)、4-甲氧基-2-甲基苯胺(54mg, 0.40mmol)、Pd₂dba₃(15mg, 17μmol)、XPhos(31mg, 66μmol)和Cs₂CO₃(237mg, 0.73mmol)于MeCN(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether)梯度(70至100%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮211(95mg, 67%),为棕褐色晶体:mp(EtOAc/pet.ether)210-211℃; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.82 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-4''), 7.55 (ddd, $J=8.7, 2.6, 2.1\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 7.42 (ddd, $J=8.7, 2.6, 2.1\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'), 7.18 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, H-6''), 6.77 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3''), 6.71 (dd, $J=8.6, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5''), 6.15 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-7''), 5.96 (br s, 1H, 6''-NH), 3.76 (s, 3H, 4'''-OCH₃), 3.44 (s, 3H, 3''-CH₃), 2.20 (s, 3H, 2'''-CH₃), 1.73 (s, 6H, 2×CH₃); MS m/z 428.2 (MH⁺, 100%); C₂₅H₂₆N₅O₂ (MH⁺) m/z 的HRMS计算值428.2081, 实测值428.2088(-1.5ppm)。HPLC纯度99.3%。

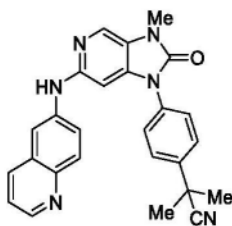
[1078] 实例136:SN39548 2-(4-(6-((4-氯-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)-2-甲基丙腈(212)。



[1080] 将氯化物210(120mg, 0.37mmol)、4-氯-2-甲基苯胺(62mg, 0.44mmol)、Pd₂dba₃(17mg, 19μmol)、XPhos(35mg, 74μmol)和Cs₂CO₃(265mg, 0.81mmol)于MeCN(6mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether)梯度(50至100%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮212(92mg, 58%),为棕褐色针状物:mp(EtOAc/pet.ether)229-231℃; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H, H-4''), 7.60 (ddd, $J=8.7, 2.6, 2.1\text{Hz}$, 2H, H-2', H-6'), 7.46 (ddd, $J=8.7, 2.6, 2.1\text{Hz}$, 2H, H-3', H-5'), 7.36 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, H-6''), 7.17 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H, H-3''), 6.71 (dd, $J=8.6, 2.4\text{Hz}$, 1H, H-5''), 6.40 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H, H-7''), 6.02 (br s, 1H, 6''-NH), 3.47 (s, 3H, 3''-CH₃), 2.20 (s, 3H, 2'''-CH₃), 1.75 (s, 6H, 2×CH₃); MS m/z 432.2 (MH⁺, 100%), 434.2 (MH⁺, 100%); C₂₄H₂₃ClN₅O (MH⁺) m/z 的HRMS计算值432.1586, 实测值432.1590(-1.1ppm)。HPLC纯度97.5%。

[1081] 实例137:SN39546 2-甲基-2-(4-(3-甲基-2-氧代-6-(喹啉-6-基氨基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙腈(213)。

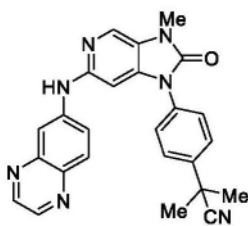
[1082]



[1083] 将氯化物210 (106mg, 0.32mmol)、喹啉-6-胺 (56mg, 0.39mmol)、Pd₂dba₃ (15mg, 16μmol)、XPhos (31mg, 64μmol) 和Cs₂CO₃ (229mg, 0.70mmol) 于MeCN (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc洗脱, 得到咪唑并吡啶酮213 (107mg, 69%), 为乳白色粉末: mp (EtOAc/pet. ether) 280-282℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.71 (dd, J=4.2, 1.6Hz, 1H, H-2''), 7.97-8.05 (m, 3H, H-4'', H-4''', H-7''), 7.91 (d, J=2.4Hz, 1H, H-5''), 7.63 (ddd, J=8.7, 2.4, 2.1Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.52-7.56 (m, 3H, H-3', H-5', H-3''), 7.30 (dd, J=8.3, 4.2Hz, 1H, H-8''), 6.68 (br s, 1H, 6''-NH), 6.62 (s, 1H, H-7''), 3.49 (s, 3H, 3''-CH₃), 1.72 (s, 6H, 2×CH₃); MS m/z 435.2 (MH⁺, 100%); C₂₆H₂₃N₆O (MH⁺) m/z的HRMS计算值435.1928, 实测值435.1929 (-0.2ppm)。HPLC纯度99.9%。

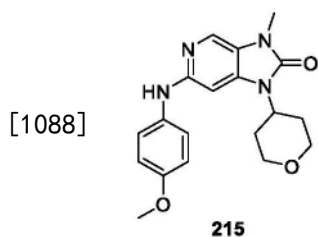
[1084] 实例138: SN39549 2-甲基-2-(4-(3-甲基-2-氧代-6-(喹啉-6-基氨基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙腈 (214)。

[1085]



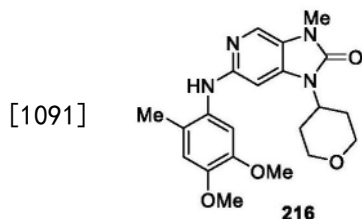
[1086] 将氯化物210 (112mg, 0.34mmol)、喹啉-6-胺 (60mg, 0.41mmol)、Pd₂dba₃ (16mg, 17μmol)、XPhos (32mg, 68μmol) 和Cs₂CO₃ (244mg, 0.75mmol) 于MeCN (6mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液蒸发。将残余物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc洗脱, 得到咪唑并吡啶酮214 (5mg, 3%), 为黄色粉末: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.72 (d, J=1.9Hz, 1H, H-2''), 8.64 (d, J=1.9Hz, 1H, H-3''), 8.15 (d, J=2.0Hz, 1H, H-5''), 8.03 (s, 1H, H-4''), 7.96 (d, J=9.1Hz, 1H, H-8''), 7.60 (m, 3H, H-3', H-5', H-7''), 7.54 (br ddd, J=8.7, 2.5, 2.0Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.85 (br s, 1H, 6''-NH), 6.76 (s, 1H, H-7''), 3.53 (s, 3H, 3''-CH₃), 1.75 (s, 6H, 2-CH₃, H-3); MS m/z 436.2 (MH⁺, 100%); C₂₅H₂₂N₇O (MH⁺) m/z的HRMS计算值436.1897, 实测值436.1897 (-0.0ppm)。HPLC纯度94.3%。

[1087] 实例139: SN40230 6-((4-甲氧基苯基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (215)。



[1089] 将氯化物120 (100mg, 0.37mmol)、4-甲氧基苯胺 (50mg, 0.44mmol)、Pd₂dba₃ (20mg, 19μmol)、XPhos (35mg, 74μmol) 和Cs₂CO₃ (270mg, 0.81mmol) 于二噁烷 (3mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤, 蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (50至100%) 洗脱, 得到咪唑并吡啶酮215 (69mg, 53%), 为棕褐色固体: mp 216-219℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.80 (s, 1H, 4-H), 7.22 (m, 2H, H-3'', H-5''), 6.91 (m, 2H, H-2'', H-6''), 6.52 (d, J=0.6Hz, 1H, H-7), 6.25 (s, 1H, NH), 4.46 (tt, J=12.4, 4.2Hz, 1H, H-4'), 4.09 (br dd, J=11.5, 4.4Hz, 2H, H-2'a, H-6'a), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (td, J=12.1, 1.7Hz, 2H, H-2'a, H-6'a), 3.39 (s, 3H, NCH₃), 2.39-2.25 (app. qd, J=12.6, 4.7, 2H, H-3'b, H-5'b), 1.72 (dd, J=12.5, 2.4Hz, 2H, H-3'b, H-5'b)。C₁₉H₂₃N₄O₃ (MH⁺) m/z 的HRMS计算值355.1765, 实测值355.1768 (+0.84ppm)。HPLC纯度98.6%

[1090] 实例140: SN40284 6-((4,5-二甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(216)。

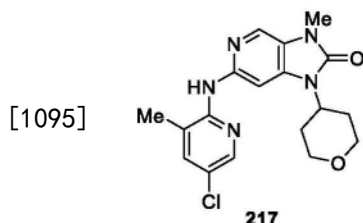


[1092] 4,5-二甲氧基-2-甲基苯胺。在0℃下, 向溶于二噁烷 (45mL) 中的2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酸 (0.6g, 3.03mmol) 中添加LiAlH₄ (0.93g, 24.3mmol), 并将所得混合物回流加热4天, 然后通过小心添加冰水淬灭。将所得浆液通过硅藻土过滤并蒸发。通过色谱法纯化残余物, 用50%EtOAc/pet. ether洗脱, 得到半纯的残余物, 将其用色谱法进一步纯化, 用EtOAc/ⁱPr₂O梯度 (0至5%) 洗脱, 然后与ⁱPr₂O一起研磨, 得到4,5-二甲氧基-2-甲基苯胺 (80mg, 16%), 为淡红色固体, 将其不经进一步表征而使用; MS m/z 167.0 (MH⁺, 100%)。

[1093] 6-((4,5-二甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(216)。将氯化物120 (100mg, 0.37mmol)、4,5-二甲氧基-2-甲基苯胺 (62mg, 0.44mmol)、BrettPhos Pd (II) G3 (20mg, 19μmol) 和Cs₂CO₃ (270mg, 0.81mmol) 于二噁烷 (3mL) 中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤, 蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (50至100%) 洗脱, 然后与EtOAc/ⁱPr₂O一起研磨, 得到咪唑并吡啶酮216 (55mg, 37%), 为乳白色固体: mp 180-181℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 7.83 (s, 1H, 4-H), 7.66 (s, 1H, NH), 7.29 (s, 1H, H-6''), 6.79 (s, 1H, H-2''), 6.71 (s, 1H, H-7), 4.37 (tt, J=12.3, 4.2Hz, 1H, H-4'), 3.97 (br dd, J=11.4, 4.2Hz, 2H, H-2'a, H-6'a), 3.72 (s, 3H, 5''-OCH₃), 3.67 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.46 (t, J=10.9Hz, 2H, H-2'b, H-6'b), 3.28 (s, 3H, NCH₃), 2.23 (app. qd, J=

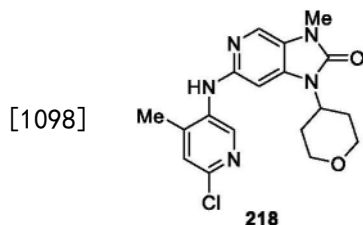
12.5, 4.6, 2H, H-3'a, H-5'a), 1.65 (dd, $J=12.3, 2.8\text{Hz}$, 2H, H-3'b, H-5'b), 2.15 (s, 3H, 2"-CH₃)。C₂₁H₂₇N₄O₄ (MH⁺) m/z 的 HRMS 计算值 399.2027, 实测值 399.2049 (+5.48ppm)。HPLC 纯度 96.0%

[1094] 实例141: SN40249 6-((5-氯-3-甲基吡啶-2-基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(217)。



[1096] 将氯化物120 (150mg, 0.56mmol)、5-氯-3-甲基吡啶-2-胺 (100mg, 0.67mmol)、BrettPhos Pd (II) G3 (30mg, 28μmol) 和 Cs₂CO₃ (400mg, 1.2mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤, 蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc/pet. ether 梯度 (50 至 100%) 洗脱, 然后与 EtOAc 一起研磨, 得到咪唑并吡啶酮 217 (90mg, 43%), 为棕褐色固体: mp 238-240℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.30 (s, 1H, NH), 8.08-8.05 (br m, 1H, H-6''), 8.04 (s, 1H, H-4), 7.85 (s, 1H, H-7), 7.64-7.61 (br m, 1H, H-4''), 4.40 (tt, $J=12.3, 4.2\text{Hz}$, 1H, H-4'), 3.99 (br dd, $J=11.4, 4.0\text{Hz}$, 2H, H-2'a, H-6'a), 3.47 (t, $J=11.6\text{Hz}$, 2H, H-2'b, H-6'b), 3.34 (s, 3H, NCH₃), 2.35-2.23 (m, 2H, H-3'a, H-5'a), 2.28 (s, 3H, 3"-CCH₃), 1.68 (d, $J=12.6, 3.0\text{Hz}$, 2H, H-3'b, H-5'b)。C₁₈H₂₁ClN₅O₂ (MH⁺) m/z 的 HRMS 计算值 374.1378, 实测值 374.1391 (+3.47ppm)。HPLC 纯度 98.9%

[1097] 实例142: SN40250 6-((6-氯-4-甲基吡啶-3-基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(218)。

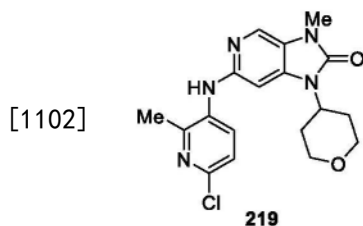


[1099] 6-氯-4-甲基吡啶-3-胺。向 2-氯-4-甲基-5-硝基吡啶 (0.6g, 3.48mmol) 的 EtOH (40mL) 溶液中添加 SnCl₂·2H₂O (1.98g, 10.44mmol), 将混合物加热回流 18 小时, 冷却并倾倒在 1M NaOH 中。将混合物用 DCM (3×50mL) 萃取, 干燥 (Na₂SO₄) 并通过硅藻土过滤, 然后蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc/pet. ether 梯度 (10% 至 40%) 洗脱, 得到 6-氯-4-甲基吡啶-3-胺 (0.28g, 70%): ¹H NMR (CDCl₃) 7.78 (s, 1H, H-5), 7.00 (s, 1H, H-2), 3.61 (br s, 2H, NH₂), 2.16 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 3H, 2-CH₃)。

[1100] 6-((6-氯-4-甲基吡啶-3-基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(218)。将氯化物120 (150mg, 0.56mmol)、6-氯-4-甲基吡啶-3-胺 (100mg, 0.67mmol)、BrettPhos Pd (II) G3 (30mg, 28μmol) 和 Cs₂CO₃ (400mg, 1.2mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤, 蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc/pet. ether 梯度

(50至100%)洗脱,然后与EtOAc一起研磨,得到咪唑并吡啶酮219(20mg,10%),为棕褐色固体:mp 211-213°C;¹H NMR[(CD₃)₂SO]δ8.97(s,1H,H-2''),8.04(s,1H,NH),7.92(s,1H,H-4),7.31(s,1H,H-5''),7.06(s,1H,H-7),4.42(tt,J=12.2,4.1Hz,1H,H-4'),4.01(br dd,J=11.4,4.21Hz,2H,H-2'a,H-6'a),3.49(t,J=11.3Hz,2H,H-2'b,H-6'b),3.31(s,3H,NCH₃),2.35-2.22(m,2H,H-3'a,H-5'a),2.28(s,3H,4''-CCH₃),1.69(dd,J=12.4,2.8Hz,2H,H-3'b,H-5'b)。C₁₈H₂₁ClN₅O₂(MH⁺)m/z的HRMS计算值374.1378,实测值374.1389(+2.94ppm)。HPLC纯度98.7%

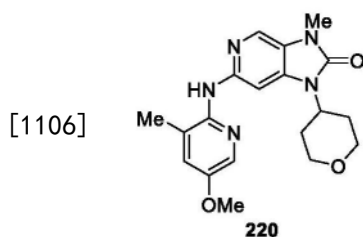
[1101] 实例143:SN40251 6-((6-氯-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(219)。



[1103] 6-氯-2-甲基吡啶-3-胺。向6-氯-2-甲基-3-硝基吡啶(600mg,3.48mmol)的EtOH(40mL)溶液中添加SnCl₂·2H₂O(1.98g,10.44mmol),将混合物加热至回流18小时,冷却并倒在1M NaOH中。将混合物用DCM(3×50mL)萃取,干燥(Na₂SO₄)并通过硅藻土过滤,然后蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(10%至50%)洗脱,得到6-氯-2-甲基吡啶-3-胺(280mg,50%);¹H NMR(CDCl₃)6.98(d,J=8.2Hz,1H,H-4),6.90(d,J=8.3Hz,1H,H-5),3.61(br s,2H,NH₂),2.38(s,3H,2-CH₃)。

[1104] 6-((6-氯-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(219)。将氯化物120(150mg,0.56mmol)、6-氯-2-甲基吡啶-3-胺(100mg,0.67mmol)、Pd₂dba₃(30mg,28μmol)、XPhos(50mg,110μmol)和Cs₂CO₃(400mg,1.2mmol)于二噁烷(5mL)中的脱气混合物在密封管中在120°C下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤,蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(50至100%)洗脱,然后与EtOAc一起研磨,得到咪唑并吡啶酮219(20mg,10%),为棕色固体:mp 230-232°C;¹H NMR[(CD₃)₂SO]δ8.49(d,J=8.8Hz,1H,H-4''),8.08(s,1H,H-4),7.92(s,1H,NH),7.22(d,J=8.6Hz,1H,H-5''),7.12(s,1H,H-7),4.42(tt,J=12.2,4.2Hz,1H,H-4'),4.01(br dd,J=11.5,4.1Hz,2H,H-2'a,H-6'a),3.49(t,J=11.8Hz,2H,H-2'b,H-6'b),3.31(s,3H,NCH₃),2.45(s,3H,3''-CCH₃),2.29(ddd,J=24.8,12.6,4.6Hz,2H,H-3'a,H-5'a),1.69(dd,J=12.3,3.0Hz,2H,H-3'b,H-5'b)。C₁₈H₂₁ClN₅O₂(MH⁺)m/z的HRMS计算值374.1378,实测值374.1393(+4.01ppm)。HPLC纯度99.5%

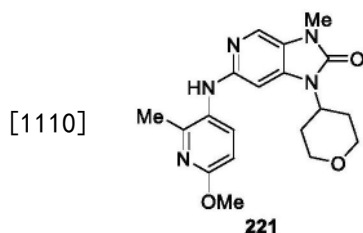
[1105] 实例144:SN40253 6-((5-甲氧基-3-甲基吡啶-2-基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(220)。



[1107] 5-甲氧基-3-甲基吡啶-2-胺。将钠(180mg, 8.03mmol)添加到密封管中的无水甲醇(10mL)中并搅拌直至消耗。添加5-溴-3-甲基吡啶-2-胺(1.0g, 5.35mmol), 然后添加铜粉(150mg, 2.36mmol)并将混合物加热至130℃持续18小时。将所得浆液通过硅藻土过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度(10至100%)洗脱, 得到5-甲氧基-3-甲基吡啶-2-胺(280mg, 38%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.66 (br s, 1H, H-6), 6.92 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H, H-4), 4.18 (br s, 2H, NH_2), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 2.13 (s, 3H, 3- CH_3)。

[1108] 6-((5-甲氧基-3-甲基吡啶-2-基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(220)。将氯化物120(150mg, 0.56mmol)、5-甲氧基-3-甲基吡啶-2-胺(90mg, 0.67mmol)、BrettPhos Pd(II) G3(30mg, 28 μmol)和 Cs_2CO_3 (400mg, 1.2mmol)于二噁烷(5mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 用EtOAc(30mL)稀释, 通过硅藻土过滤, 蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度(50至100%)洗脱, 然后与EtOAc一起研磨, 得到咪唑并吡啶酮220(63mg, 30%), 为白色固体: mp 228-232℃; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 7.98 (s, 1H, NH), 7.94 (s, 1H, H-4), 7.81 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H, H-6''), 7.66 (s, 1H, H-7), 7.25 (dd, $J=3.0, 0.6\text{Hz}$, 1H, H-4''), 4.38 (tt, $J=12.2, 3.9\text{Hz}$, 1H, H-4'), 3.99 (br dd, $J=11.4, 4.3\text{Hz}$, 2H, H-2'a, H-6'a), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (t, $J=11.0\text{Hz}$, 2H, H-2'b, H-6'b), 3.31 (s, 3H, NCH_3), 2.36-2.21 (m, 2H, H-3'a, H-5'a), 2.25 (s, 3H, 3''- CCH_3), 1.68 (dd, $J=12.6, 3.0\text{Hz}$, 2H, H-3'b, H-5'b)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值370.1874, 实测值370.1886(+3.24ppm)。HPLC纯度99.4%

[1109] 实例145: SN40252 6-((6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(221)。



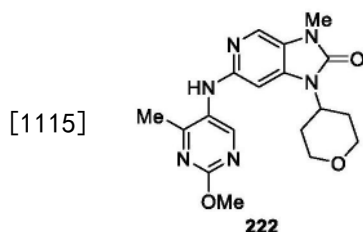
[1111] 6-甲氧基-2-甲基-3-硝基吡啶。将钠(140mg, 6.1mmol)添加到无水甲醇(10mL)中并搅拌直至消耗。分批添加6-氯-2-甲基-3-硝基吡啶(0.70g, 4.06mmol)并将所得混合物在室温下搅拌18小时。将混合物在剧烈搅拌下倒入冰水中, 过滤并真空干燥, 得到6-甲氧基-2-甲基-3-硝基吡啶(0.52g, 76%), 为白色固体; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.27 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H, H-4), 6.67 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H, H-5), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 2.82 (s, 3H, 2- CH_3)。

[1112] 6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-胺。向6-甲氧基-2-甲基-3-硝基吡啶(500mg, 2.97mmol)的EtOH(40mL)溶液中添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.69g, 8.91mmol), 加热回流18小时, 冷却并倒在1M NaOH中。将混合物用DCM(3 $\times$ 50mL)萃取, 干燥(Na_2SO_4)并通过硅藻土过滤, 然后蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度(50至100%)洗脱, 得到6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-胺(260mg, 63%), 为红色油状物: ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.95 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H, H-4), 6.46 (dd, $J=8.4, 0.5\text{Hz}$, 1H, 5-H), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.26 (s, 2H, NH_2), 2.34 (s, 3H, 2- CH_3)。

[1113] 6-((6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(221)。将氯化物120(150mg, 0.56mmol)、6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-胺(90mg, 0.67mmol)、BrettPhos Pd(II) G3(30mg, 28 μmol)和 Cs_2CO_3 (400mg,

1.2mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤, 蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc/pet. ether 梯度 (50 至 100%) 洗脱, 然后与 EtOAc 一起研磨, 得到咪唑并吡啶酮 221 (70mg, 30%), 为白色固体: mp 160-162℃; ^1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 7.88 (d, J=8.7Hz, 1H, H-4''), 7.82 (s, 1H, NH), 7.78 (s, 1H, H-4), 6.74 (s, 1H, H-7), 6.60 (d, J=8.7Hz, 1H, H-5''), 4.38 (tt, J=12.2, 4.2Hz, 1H, H-4'), 3.99 (br dd, J=11.3, 4.2Hz, 2H, H-2'a, H-6'a), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.47 (t, J=11.0Hz, 2H, H-2'b, H-6'b), 3.27 (s, 3H, NCH₃), 2.34 (s, 3H, 2''-CCH₃), 2.33-2.20 (m, 2H, H-3'a, H-5'a), 1.67 (dd, J=12.3, 2.7Hz, 2H, H-3'b, H-5'b)。C₁₉H₂₄N₅O₃ (MH⁺) m/z 的 HRMS 计算值 370.1874, 实测值 370.1886 (+3.24ppm)。HPLC 纯度 91.4%

[1114] 实例 146: SN40262 6-((2-甲氧基-4-甲基嘧啶-5-基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (222)。

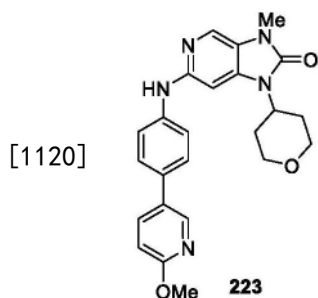


[1116] 2-氯-4-甲基嘧啶-5-胺。向 2,4-二氯-6-甲基-5-硝基嘧啶 (3.0g, 14.4mmol) 和氯化铵 (9.43g, 144.2mmol) 的甲醇 (30mL) 溶液中添加 Zn 粉 (7.71g, 144.2mmol), 将所得浆液在 70℃ 下搅拌 48 小时, 冷却, 通过硅藻土过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc/pet. ether 梯度 (50 至 100%) 洗脱, 然后将得到的固体从 EtOAc 中重结晶, 得到 2-氯-4-甲基嘧啶-5-胺 (0.80g, 39%), 为白色固体: ^1H NMR (CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H, H-6), 3.67 (br s, 2H, NH₂), 2.41 (s, 3H, 4-CH₃)。

[1117] 2-甲氧基-4-甲基嘧啶-5-胺。将钠 (240g, 10.4mmol) 添加到密封管中的无水甲醇 (20mL) 中并搅拌直至消耗。添加 2-氯-4-甲基嘧啶-5-胺 (300mg, 2.08mmol) 并将混合物在 100℃ 下搅拌 18 小时, 冷却并蒸发。通过色谱法纯化残余物, 用 DCM/MeOH 梯度 (0 至 5%) 洗脱, 得到 2-甲氧基-4-甲基嘧啶-5-胺 (130mg, 46%), 为黄色固体: ^1H NMR (CDCl₃) δ 7.84 (s, 1H, H-6), 4.73 (br s, 2H, NH₂), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 2.23 (s, 3H, 4-CH₃)。

[1118] 6-((2-甲氧基-4-甲基嘧啶-5-基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (222)。将氯化物 120 (150mg, 0.56mmol)、2-甲氧基-4-甲基嘧啶-5-胺 (90mg, 0.67mmol)、BrettPhos Pd (II) G3 (30mg, 28 μ mol) 和 Cs₂CO₃ (400mg, 1.2mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的脱气混合物在密封管中在 120℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅藻土过滤, 蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物, 用 EtOAc/pet. ether 梯度 (50 至 100%) 洗脱, 然后与 EtOAc 一起研磨, 得到咪唑并吡啶酮 222 (110mg, 52%), 为乳白色固体: mp 212-215℃; ^1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.75 (s, 1H, H-6''), 8.00 (s, 1H, NH), 7.81 (s, 1H, H-4), 6.83 (s, 1H, H-7), 4.40 (tt, J=12.3, 4.2Hz, 1H, H-4'), 4.00 (br dd, J=11.3, 4.1Hz, 2H, H-2'a, H-6'a), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.48 (t, J=11.7Hz, 2H, H-2'b, H-6'b), 3.28 (s, 3H, NCH₃), 2.36 (s, 3H, 4''-CCH₃), 2.28 (ddd, J=24.2, 11.6, 4.5Hz, 2H, H-3'a, H-5'a), 1.68 (dd, J=13.2, 2.8Hz, 2H, H-3'b, H-5'b)。C₁₈H₂₃N₆O₃ (MH⁺) m/z 的 HRMS 计算值 371.1826, 实测值 371.1841 (+4.04ppm)。HPLC 纯度 100%

[1119] 实例147:SN40266 6-((4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(223)。



[1121] 4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯胺。将4-溴苯胺(510mg, 2.94mmol)和(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸(500mg, 3.27mmol)溶解于二噁烷(20mL)中并将混合物彻底脱气。添加双(三苯基膦)氯化钯(110mg, 0.16mmol)和脱气的 Na_2CO_3 溶液(1M, 7.8mL)并将混合物加热至回流18小时。蒸发溶剂并将残余物吸收在EtOAc中,将水层用EtOAc(2×50mL)萃取并将有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并蒸发。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(5至40%)洗脱,然后从Et₂O/pet.ether中重结晶,得到4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯胺(140mg, 22%),为棕色固体:¹H NMR[(CD_3)₂SO] δ 8.32(dd, J=2.6, 0.6Hz, 1H, H-2'), 7.85(dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H, H-4'), 7.31(d, J=8.5Hz, 2H, H-3, H-5), 6.81(dd, J=8.6, 0.6Hz, 1H, H-5'), 6.63(d, J=8.6Hz, 2H, H-2, H-6), 5.21(br s, 2H, NH₂), 3.85(s, 3H, OCH₃)。

[1122] 6-((4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(223)。将氯化物120(150mg, 0.56mmol)、4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯胺(130mg, 0.67mmol)、BrettPhos Pd(II) G3(30mg, 28μmol)和Cs₂CO₃(400mg, 1.2mmol)于二噁烷(5mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤,蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(50至100%)洗脱,然后与EtOAc一起研磨,得到咪唑并吡啶酮223(70mg, 29%),为棕褐色固体:mp 254-257℃; ¹H NMR[(CD_3)₂SO] δ 8.95(s, 1H, NH), 8.43(dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H, H-2''), 7.97(s, 1H, H-4), 7.95(dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H, H-4''), 7.74(d, J=8.8Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.54(d, J=8.8Hz, 2H, H-3'', H-5''), 6.87(dd, J=8.6, 0.5Hz, 1H, H-5''), 6.84(s, 1H, H-7), 4.42(tt, J=12.2, 4.3Hz, 1H, H-4'), 4.01(br dd, J=12.3, 3.3Hz, 2H, H-2'a, H-6'a), 3.88(s, 3H, OCH₃), 3.49(t, J=11.7Hz, 2H, H-2'b, H-6'b), 3.32(s, 3H, NCH₃), 2.28(ddd, J=25.0, 12.7, 4.4Hz, 2H, H-3'a, H-5'a), 1.70(dd, J=12.3, 2.7Hz, 2H, H-3'b, H-5'b)。C₂₄H₂₆N₅O₃(MH⁺)m/z的HRMS计算值432.2030,实测值432.2048(+4.06ppm)。HPLC纯度98.7%

[1123] 实例148:SN40291 6-((4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(224)。

[1124]

224

[1125] 4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯胺。将4-溴苯胺(560mg, 3.25mmol)和(2-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸(500mg, 3.25mmol)溶解于二噁烷(20mL)中并将混合物彻底脱气。添加双(三苯基膦)氯化钯(110mg, 0.16mmol)和脱气的 Na_2CO_3 溶液(1M, 7.8mL)并将混合物加热至120℃持续18小时。通过硅藻土过滤所得浆液并蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/DCM梯度(0至20%)洗脱, 得到4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯胺(100mg, 15%), 为棕色泡沫: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.64(s, 2H, H-6', H-4'), 7.32(d, $J=8.5\text{Hz}$, H-3, H-5), 6.78(d, $J=8.6\text{Hz}$, H-2, H-6), 4.04(s, 3H, OCH_3), 3.01(br s, 2H, NH_2)。

[1126] 6-((4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基)氨基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(224)。将氯化物120(100mg, 0.37mmol)、4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯胺(90mg, 0.44mmol)、BrettPhos Pd(II)G3(20mg, 19 μ mol)和Cs₂CO₃(270mg, 1.2mmol)于二噁烷(5mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却, 将混合物用EtOAc(30mL)稀释, 通过硅藻土过滤, 蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度(50至100%)洗脱, 然后与EtOAc一起研磨, 得到咪唑并吡啶酮224(20mg, 13%), 为棕褐色固体: ¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ 9.05(s, 1H, NH), 8.89(s, 2H, H-4'', H-6''), 7.98(s, 1H, H-4), 7.78(d, J=8.8Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.61(d, J=8.8Hz, 2H, H-3'', H-5''), 6.85(s, 1H, H-7), 4.42(tt, J=12.3, 4.2Hz, 1H, H-4'), 4.01(br dd, J=11.4, 4.1Hz, 2H, H-2'a, H-6'a) 3.95(s, 3H, OCH₃), 3.49(t, J=10.6Hz, 2H, H-2'b, H-6'b), 3.30(s, 3H, NCH₃), 2.28(ddd, J=25.0, 12.6, 4.6Hz, 2H, H-3'a, H-5'a), 1.70(dd, J=12.4, 2.7Hz, 2H, H-3'b, H-5'b)。HPLC纯度95.6%

[1127] 实例149:SN40318 3-甲基-6-((7-甲基喹喔啉-6-基)氨基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(225)。

[1128]



Chemical structure of compound 225: A 6-methyl-1H-benzimidazole ring system is connected via its nitrogen atom to the 2-position of a pyridine ring. The pyridine ring is further substituted at the 3-position with a 1-methyl-2-oxo-1,3-dihydro-4H-pyran-4-yl group. The structure is labeled with the number 225.

[1129] 5-甲基-2,4-二硝基苯胺。在0℃下向浓硫酸(18mL)添加浓硝酸(3mL),然后添加N-(间甲苯基)乙酰胺(5.0g,33.5mmol),并将混合物在室温下搅拌6小时,然后倒在冰(200g)上,并在室温下再搅拌18小时。将水性混合物用DCM(3×80mL)萃取,然后将合并的有机级分用饱和NaHCO₃水溶液(200mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空除去溶剂。将残余物用浓H₂SO₄(35mL)吸收并在80℃下搅拌4小时,冷却并小心地用水(110mL)稀释,并搅拌18小时。通过过滤收集所得沉淀,悬浮于EtOAc(200mL)中,过滤并蒸发母液。通过色谱法纯化残余物,用

EtOAc/pet.ether梯度(0至25%)洗脱,得到5-甲基-2,4-二硝基苯胺(280mg,4%): ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 8.78 (s, 1H, H-3), 8.16 (br s, 2H, NH_2), 6.92 (d, $J=0.7\text{Hz}$, H-6), 2.52 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 3H, CH_3)。

[1130] 4-甲基-5-硝基苯-1,2-二胺。在剧烈回流条件下,向5-甲基-2,4-二硝基苯胺(200mg,1.01mmol)的EtOH(10mL)溶液中添加 Na_2S (350mg,4.54mmol)的水(10mL)溶液,使温度升至100℃,然后缓慢冷却至室温,再搅拌2小时。将所得混合物用水(20mL)稀释,用EtOAc(3x 20mL)萃取,将合并的有机级分经 Na_2SO_4 干燥并真空除去溶剂。通过色谱法纯化所得残余物,用50%EtOAc/pet.ether洗脱,得到4-甲基-5-硝基苯-1,2-二胺(140mg,82%): ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 7.38 (s, 1H, H-6), 6.37 (s, 1H, H-3), 5.90 (br s, 2H, 2- NH_2), 4.88 (br s, 2H, 1- NH_2), 2.38 (s, 3H, CH_3)。

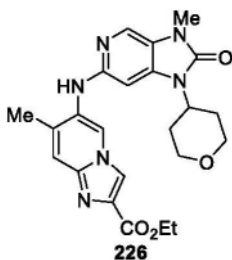
[1131] 6-甲基-7-硝基喹啉。向4-甲基-5-硝基苯-1,2-二胺(0.2g,1.2mmol)的EtOH(10mL)溶液中添加40%乙二醛溶液(0.21mL,1.44mmol),将所得混合物回流搅拌18小时,然后真空除去溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(5至50%)洗脱,将所得产物从EtOH重结晶,得到6-甲基-7-硝基喹啉(140mg,61%); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.95 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H, H-2), 8.93 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H, H-3), 8.70 (s, 1H, H-8), 8.08 (br s, 1H, H-5), 2.79 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 3H, CH_3)。

[1132] 7-甲基喹啉-6-胺。向6-甲基-7-硝基喹啉(140mg,0.74mmol)的EtOH(5mL)和水(1mL)溶液中添加铁粉(250mg,4.44mmol)和氯化铵(40mg,0.74mmol),将所得混合物回流搅拌0.5小时,冷却,通过硅藻土塞过滤并真空除去溶剂,得到氨基7-甲基喹啉-6-胺(120mg,定量): ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.62 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H, H-2), 8.54 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H, H-3), 7.77 (br s, 1H, H-8), 7.16 (s, 1H, H-5), 4.19 (br s, 2H, NH_2), 2.42 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 3H, CH_3)。

[1133] 3-甲基-6-((7-甲基喹啉-6-基)氨基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(225)。将氯化物120(150mg,0.56mmol)、7-甲基喹啉-6-胺(110mg,0.67mmol)、BrettPhos Pd(II)G3(30mg,28 μmol)和 Cs_2CO_3 (400mg,1.23mmol)于二噁烷(5mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤,蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物,用MeOH/DCM梯度(0至1.5%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮225(83mg,69%),为黄色固体:mp 272-274℃; ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 8.93 (s, 1H, H-5''), 8.72 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H, H-3''), 8.63 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H, H-2''), 8.19 (s, 1H, NH), 8.11 (s, 1H, H-4), 7.85 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H, C-8''), 7.39 (s, 1H, H-7), 4.46 (tt, $J=12.4, 4.1\text{Hz}$, 1H, H-4'), 4.04 (br dd, $J=11.5, 4.1\text{Hz}$, 2H, H-2'a, H-6'a), 3.51 (t, $J=11.6\text{Hz}$, 2H, H-2'b, H-6'b), 3.37 (s, 3H, NCH_3), 2.59 (s, 3H, 7- CH_3), 2.34 (ddd, $J=25.0, 12.7, 4.6\text{Hz}$, 2H, H-3'a, H-5'a), 1.72 (dd, $J=12.4, 2.6\text{Hz}$, 2H, H-3'b, H-5'b)。 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值391.1877,实测值391.1881(1.12ppm)。HPLC纯度96.1%

[1134] 实例150:SN40528 7-甲基-6-((3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(226)。

[1135]

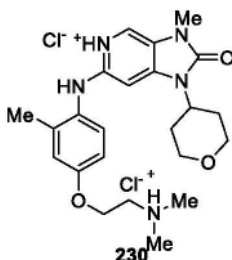


[1136] 6-氨基-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯。向7-甲基-6-硝基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(1.00g, 4.01mmol)的MeOH(30mL)溶液中添加5%Pd/C(100mg, 10%w/w), 并将所得浆液在 H_2 (1atm.)下搅拌12小时, 通过硅藻土塞过滤, 用MeOH洗涤, 然后真空除去溶剂。通过色谱法纯化粗产物, 用MeOH/DCM梯度(1至5%)洗脱, 得到6-氨基-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(170mg, 19%), 为半纯棕色固体, 其不经进一步纯化即可使用: ^1H NMR[(CD_3) $_2$ SO] 8.28(d, $J=0.6$ Hz, 1H, H-5), 7.72(s, 1H, H-3), 7.25(s, 1H, H-8), 4.89(s, 2H, NH_2), 4.25(q, $J=7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 2.20(d, $J=0.8$ Hz, 7- CCH_3), 1.29(t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3)。

[1137] 7-甲基-6-((3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(226)。将氯化物120(170mg, 0.64mmol)、6-氨基-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(168mg, 0.77mmol)、BrettPhos Pd(II)G3(29mg, 32 μ mol)和 CS_2CO_3 (460mg, 1.4mmol)于二噁烷(5mL)中的脱气混合物在密封管中在120℃搅拌16小时。将混合物冷却, 将混合物用EtOAc(30mL)稀释, 通过硅藻土过滤, 蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物, 用MeOH/DCM梯度(0.5至2%)洗脱, 得到咪唑并吡啶酮226(18mg, 6%), 为棕色固体: ^1H NMR[(CD_3) $_2$ SO] δ 9.22(s, 1H, H-5), 8.45(s, 1H, H-3), 7.92(H-4'), 7.87(s, 1H, NH), 7.43(s, 1H, H-8), 7.09(s, 1H, H-7'), 4.42(tt, $J=12.3, 4.2$ Hz, 1H, H-4''), 4.28(q, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.01(dd, $J=11.3, 4.1$ Hz, 2H, H-2''a, H-6''a), 3.49(t, $J=11.3$ Hz, H-2''b, H-6''b), 3.31(s, 3H, NCH_3), 2.37(s, 3H, 7- CH_3), 2.36-2.24(m, 2H, H-3''a, H-5''a), 1.69(d, $J=12.3, 2.7$ Hz, H-3''b, H-5''b), 1.31(t, $J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3)。 $C_{23}H_{27}N_6O_4$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值451.2088, 实测值451.2092(+0.85ppm)。HPLC纯度94.5%

[1138] 实例151: SN40558 6-((4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-二氯化鎗(230)。

[1139]



[1140] (4-(苄基氧基)-2-甲基苯基)(3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸叔丁酯(227)。将苯胺124(416mg, 0.89mmol)、 iPr_2NEt (0.23mL, 1.34mmol)、DMAP(11mg, 0.09mmol)和 BOC_2O (388mg, 1.78mmol)于无水THF(25mL)中的混合物在70℃下搅拌16小时。将混合物冷却至20℃, 用EtOAc(100mL)稀释并用水(2×25 mL)、盐水(30mL)洗涤, 干燥($MgSO_4$)并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/

pet.ether梯度(75至100%)洗脱,得到氨基甲酸酯227(511mg,100%),为白色泡沫:¹H NMR (CDCl₃) δ7.93(s,1H,H-4'),7.50(s,1H,H-7'),7.43(br d,J=8.4Hz,2H,H-2'',H-6''),7.38(ddd,J=8.2,7.1,1.5Hz,2H,H-3'',H-5''),7.32(tt,J=7.1,1.5Hz,1H,H-4''),7.09(d,J=8.6Hz,1H,H-6''),6.88(d,J=2.9Hz,1H,H-3''),6.80(dd,J=8.6,2.9Hz,1H,H-5''),5.04(s,2H,CH₂O),4.54(tt,J=12.4,4.2Hz,1H,1'-CH),4.16(br dd,J=11.6,4.3Hz,2H,H-2'',H-6''),3.57(br dt,J=11.9,1.5Hz,2H,H-2'',H-6''),3.38(s,3H,3'-CH₃),2.47(dq,J=12.6,4.6Hz,2H,H-3'',H-5''),2.23(s,3H,2''-CH₃),1.78(br dd,J=12.4,2.4Hz,2H,H-3',H-5'),1.44(s,9H,CO₂tBu);MS m/z 545.2(MH⁺,100%);C₃₁H₃₇N₄O₅(MH⁺)m/z的HRMS计算值545.2758,实测值545.2780(-4.0ppm)。

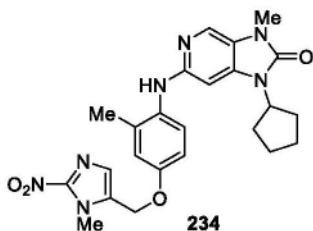
[1141] (4-羟基-2-甲基苯基)(3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸叔丁酯(228)。将苄基醚227(498mg,0.91mmol)和Pd/C(50mg)于EtOH(50mL)中的混合物在H₂(50psi)下在20℃下搅拌16小时。将混合物通过硅藻土过滤并蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(50至100%)洗脱,得到苯酚228(402mg,97%),为白色粉末:mp 223℃(分解);¹H NMR(CDCl₃) δ7.93(s,1H,H-4'),7.52(s,1H,H-7'),6.97(dd,J=6.4,2.7Hz,1H,H-5''),6.53-6.57(m,2H,H-3'',H-6''),6.07(s,1H,4''-OH),4.54(tt,J=12.4,4.3Hz,1H,1'-CH),4.16(br dd,J=11.5,4.4Hz,2H,H-2'',H-6''),3.58(br dt,J=12.0,1.5Hz,2H,H-2'',H-6''),3.39(s,3H,3'-CH₃),2.47(dq,J=12.5,4.6Hz,2H,H-3'',H-5''),2.17(s,3H,2''-CH₃),1.80(br dd,J=12.4,2.4Hz,2H,H-3',H-5'),1.44(s,9H,CO₂tBu);MS m/z 455.2(MH⁺,100%);C₂₄H₃₁N₄O₅(MH⁺)m/z的HRMS计算值455.2302,实测值455.2314(-2.5ppm)。

[1142] (4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-甲基苯基)(3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸叔丁酯(229)。向苯酚228(500mg,1.10mmol)的DMF(10mL)溶液中添加2-氯-N,N-二甲基乙-1-铵氯化物(170mg,1.21mmol)和Cs₂CO₃(1.08g,3.30mmol),并将混合物在40至50℃下搅拌18小时,用水(50mL)稀释,用EtOAc(2×25mL)萃取,并将合并的有机级分用水(3×20mL)洗涤,干燥并真空除去溶剂。通过色谱法纯化粗残余物,用5%MeOH/DCM洗脱,得到229(390mg,67%),为棕色泡沫。

[1143] 6-((4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-氯化鎗(230)。向229(45mg,0.038mmol)中添加含4M HCl的二噁烷(1mL),并将混合物搅拌5小时,然后真空除去溶剂,得到咪唑并吡啶酮230(49mg,定量),为棕色固体:¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ12.96(br s,1H,NH),10.88(br s,1H,NH),9.72(br s,1H,NH),7.80(s,1H,H-4),7.27(d,J=8.4Hz,1H,H-6''),7.06(s,1H,H-3''),6.97(br d,J=7.6Hz,H-5''),6.84(s,1H,H-7),4.49-4.35(m,3H,H-4',OCH₂CH₂N),3.97(br d,2H,7.8Hz,H-2'a,H-6'a),3.64-3.37(m,4H,H-2'b,H-6'b,OCH₂CH₂N),3.30(s,3H,3-NCH₃),2.84(d,J=4.0Hz,6H,N(CH₃)₂),2.32-2.14(m,5H,H-3'a,H-5'a,2''-CCH₃),1.71(d,J=10.9Hz,2H,H-3'b,H-5'b)。C₂₃H₃₂N₅O₃(MH⁺)m/z的HRMS计算值426.2500,实测值426.2503(+0.79ppm)。HPLC纯度99.8%

[1144] 实例152:SN39586 1-环戊基-3-甲基-6-((2-甲基-4-((1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲氧基)苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(234)。

[1145]



[1146] (4-(苄基氧基)-2-甲基苯基)(1-环戊基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸叔丁酯(231)。将苯胺51(454mg,1.06mmol)、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.28mL,1.59mmol)、DMAP(13mg,0.11mmol)和 BOC_2O (347mg,1.59mmol)于无水THF(25mL)中的混合物在70℃下搅拌16小时。将混合物冷却至20℃,用EtOAc(100mL)稀释并用水($2 \times 25\text{mL}$)、盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO_4)并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(40至70%)洗脱,得到氨基甲酸酯231(512mg,91%),为棕褐色泡沫: ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.76(s,1H,H-4),7.36-7.45(m,4H,H-2'',H-3'',H-5'',H-6''),7.29-7.34(m,2H,H-7,H-4''),7.08(d, $J=8.6\text{Hz}$,1H,H-6'),6.87(d, $J=2.9\text{Hz}$,1H,H-3'),6.79(dd, $J=8.6,2.9\text{Hz}$,1H,H-5'),5.04(s,2H, CH_2O),4.78(pent, $J=8.7\text{Hz}$,1H,1-CH),3.37(s,3H,3- CH_3),2.23(s,3H,2'- CH_3),2.02-2.10(m,4H, $2 \times \text{CH}_2$),1.93-2.00(m,2H, CH_2),1.70-1.78(m,2H, CH_2),1.43(s,9H, CO_2tBu);MS m/z 529.2(MH^+ ,100%)。

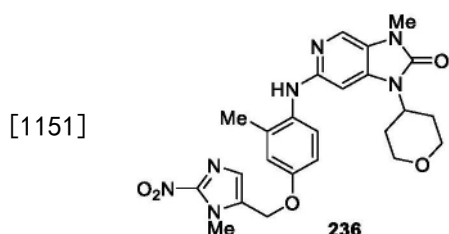
[1147] (1-环戊基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)(4-羟基-2-甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯(232)。将苄基醚231(495mg,0.94mmol)和Pd/C(50mg)于EtOH(50mL)中的混合物在 H_2 (50psi)下在20℃下搅拌16小时。将混合物通过硅藻土过滤并蒸发滤液。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(50至100%)洗脱,得到苯酚232(429mg,100%),为澄清胶状物: ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.91(s,1H,H-4''),7.57(s,1H,H-7''),6.92(d, $J=8.4\text{Hz}$,1H,H-6'),6.73(br s,1H,4'-OH),6.46(m,2H,H-3',H-5'),4.81(pent, $J=8.7\text{Hz}$,1H,1''-CH),3.39(s,3H,3''- CH_3),2.15(s,3H,2'- CH_3),2.05-2.32(m,4H, $2 \times \text{CH}_2$),1.93-2.02(m,2H, CH_2),1.74-1.80(m,2H, CH_2),1.44(s,9H, CO_2tBu);MS m/z 439.2(MH^+ ,100%)。 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值439.2353,实测值439.2358(-1.1ppm)。

[1148] (1-环戊基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)(2-甲基-4-((1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(233)。将苯酚232(422mg,0.96mmol)、5-(溴甲基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑²(255mg,1.15mmol)和 Cs_2CO_3 (407mg,1.25mmol)于无水DMF(20mL)中的混合物在60℃下搅拌3小时。将混合物冷却并用EtOAc(100mL)稀释。将有机级分用水($3 \times 50\text{mL}$)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(80至100%)洗脱,得到氨基甲酸酯233(554mg,100%),为澄清油状物: ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.89(s,1H,H-4'''),7.39(s,1H,H-4''),7.21(s,1H,H-7'''),7.13(d, $J=8.6\text{Hz}$,1H,H-6'),6.85(d, $J=2.9\text{Hz}$,1H,H-3'),6.79(dd, $J=8.6,2.9\text{Hz}$,1H,H-5'),5.04(s,2H, CH_2O),4.81(pent, $J=8.8\text{Hz}$,1H,1'''-CH),4.06(s,3H,1''- CH_3),3.55(s,3H,3'''- CH_3),2.25(s,3H,2''- CH_3),2.05-2.12(m,4H, $2 \times \text{CH}_2$),1.94-2.02(m,2H, CH_2),1.72-1.79(m,2H, CH_2),1.44(s,9H, CO_2tBu);MS m/z 578.2(MH^+ ,100%)。 $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_6$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值578.2748,实测值578.2743(0.9ppm)。

[1149] 1-环戊基-3-甲基-6-((2-甲基-4-((1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲氧基)苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(234)。将TFA(1.5mL,19.4mmol)添加到

氨基甲酸酯233(0.56g,0.97mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中,并将混合物在20℃下搅拌24小时。蒸发溶剂并将残余物在EtOAc(50mL)和NaHCO₃水溶液(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用MeOH/DCM梯度(0至3%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮234(354mg,76%),为橙色固体:mp 168-170℃; ¹H NMR(CDCl₃) δ7.77(s,1H,H-4),7.32(d,J=8.6Hz,1H,H-6'),7.23(s,1H,H-4''),6.89(d,J=2.9Hz,1H,H-3'),6.83(dd,J=8.6,2.9Hz,1H,H-5'),6.21(d,J=0.4Hz,1H,H-7),5.98(br s,1H,6-NH),5.06(s,2H,CH₂O),4.71(pent,J=8.8Hz,1H,1-CH),4.09(s,3H,H-1''),3.38(s,3H,3-CH₃),2.27(s,3H,2'-CH₃),1.92-1.99(m,4H,2×CH₂),1.73-1.82(m,2H,CH₂),1.61-1.68(m,2H,CH₂);MS m/z 478.2(MH⁺,100%);C₂₄H₂₈N₇O₄(MH⁺)m/z的HRMS计算值478.2197,实测值478.2206(-1.9ppm)。HPLC纯度99.4%。

[1150] 实例153:SN39897 3-甲基-6-((2-甲基-4-((1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲氧基)苯基)氨基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(236)。

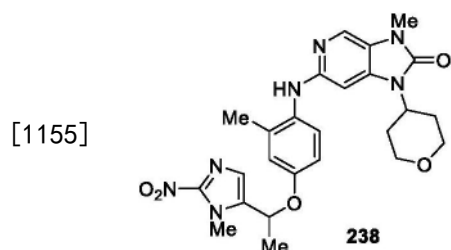


[1152] (3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)(2-甲基-4-((1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(235)。将苯酚228(395mg,0.87mmol)、5-(氯甲基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑³(168mg,0.96mmol)和Cs₂CO₃(369mg,1.13mmol)于无水DMF(20mL)中的混合物在60℃下搅拌3小时。将混合物冷却并用EtOAc(100mL)稀释。将有机级分用水(3×50mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc/pet.ether梯度(80至100%)洗脱,得到氨基甲酸酯235(185mg,36%),为澄清油状物:¹H NMR(CDCl₃) δ7.91(s,1H,H-4''),7.54(s,1H,H-4''),7.21(s,1H,H-7''),7.15(d,J=8.6Hz,1H,H-6'),6.87(d,J=2.9Hz,1H,H-3'),6.80(dd,J=8.6,2.9Hz,1H,H-5'),5.04(s,2H,CH₂O),4.54(tt,J=12.4,4.2Hz,1H,1'''-CH),4.18(br dd,J=11.6,4.2Hz,2H,H-2''',H-6'''),4.05(s,3H,1'''-CH₃),3.58(br t,J=11.9Hz,2H,H-2'',H-6''),3.38(s,3H,3'''-CH₃),2.48(dq,J=12.6,4.6Hz,2H,H-3'',H-5''),2.17(s,3H,2'''-CH₃),1.80(br dd,J=12.6,2.6Hz,2H,H-3''',H-5'''),1.43(s,9H,CO₂tBu);MS m/z 594.2(MH⁺,100%)。

[1153] 3-甲基-6-((2-甲基-4-((1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲氧基)苯基)氨基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(236)。将TFA(0.5mL,6.2mmol)添加到氨基甲酸酯235(185mg,0.31mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中并将混合物在20℃下搅拌24小时。蒸发溶剂并将残余物在EtOAc(50mL)和NaHCO₃水溶液(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤,用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用MeOH/DCM梯度(0至5%)洗脱,得到咪唑并吡啶酮236(65mg,42%),为澄清玻璃状物:¹H NMR(CDCl₃) δ7.78(s,1H,H-4),7.33(d,J=8.7Hz,1H,H-6''),7.24(s,1H,H-4''),6.90(d,J=2.9Hz,1H,H-3''),6.82(dd,J=8.7,2.8Hz,1H,H-5''),6.33(s,1H,H-7),6.14(br s,1H,6-NH),5.07(s,2H,CH₂O),4.49(tt,J=12.4,4.2Hz,1H,1-CH),4.03-

4.15 (m, 5H, H-2', H-6', 1'''-CH₃), 3.51 (br t, J=11.9Hz, 2H, H-2', H-6'), 3.40 (s, 3H, 3-CH₃), 2.20-2.32 (m, 5H, H-3', H-5', 2'''-CH₃), 1.72 (br dd, J=12.4, 2.5Hz, 2H, H-3', H-5'); MS m/z 494.2 (MH⁺, 100%); C₂₄H₂₈N₇O₅ (MH⁺) m/z 的 HRMS 计算值 494.2416, 实测值 494.2151 (-0.9ppm)。HPLC 纯度 99.4%。

[1154] 实例154: SN40458 3-甲基-6-((2-甲基-4-(1-(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)乙氧基)苯基)氨基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(238)。

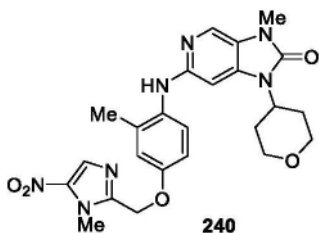


[1156] (3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)(2-甲基-4-(1-(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)乙氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(237)。向苯酚228(180mg, 0.40mmol)的DMF(2mL)溶液中添加5-(1-氯乙基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑(83mg, 0.44mmol)的DMF(1mL)溶液和Cs₂CO₃(170mg, 0.52mmol), 将混合物搅拌18小时, 冷却至0℃, 用水(5mL)稀释。将水性混合物用EtOAc(3×5mL)萃取, 将合并的有机级分用水(2×10mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空除去溶剂。通过色谱法纯化所得残余物, 用EtOAc洗脱, 得到氨基甲酸酯237(240mg, 定量): ¹H NMR(CDCl₃) δ7.91(s, 1H, H-4), 7.52(s, 1H, H-7), 7.18(s, 1H, H-4''), 7.11(d, J=8.6Hz, 1H, H-6''), 6.82(d, J=2.8Hz, 1H, H-3''), 6.76(dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H, H-5''), 5.43(q, J=6.5Hz, 1H, 5'''-CCH(CH₃)), 4.56(tt, J=12.5, 4.2Hz, 1H, H-4'), 4.17(dd, J=11.6, 4.2Hz, 2H, H-2'a, H-6'a), 4.01(1'''-NCH₃), 3.58(td, J=12.0, 1.5Hz, 2H, H-2'b, H-6'b), 3.39(s, 3H, 3-NCH₃), 2.46(app. qd, J=12.6, 4.6Hz, H-3'a, H-5'a), 2.23(s, 3H, 2''-CCH₃), 1.84-1.74(5H, m, 5'''-CCH(CH₃), H-3'b, H-5'b), 1.44(s, 9H, N(O)OC(CH₃)₃)。

[1157] 3-甲基-6-((2-甲基-4-(1-(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)乙氧基)苯基)氨基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(238)。向氨基甲酸酯237(200mg, 0.33mmol)的DCM(10mL)溶液中添加TFA(0.51mL, 6.6mmol), 并将得到的混合物搅拌24小时, 真空除去溶剂, 并通过色谱法纯化残余物, 用100%EtOAc洗脱, 得到醚238(100mg, 59%), 为黄色固体: mp 229-231℃; ¹H NMR[(CD₃)₂SO] δ7.78(s, 1H, H-4), 7.68(s, 1H, NH), 7.55(d, J=8.8Hz, 1H, H-6''), 7.27(s, 1H, H-4''), 6.90(d, J=2.8Hz, 1H, H-3''), 6.82(dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H, H-5''), 6.75(s, 1H, H-7), 5.68(q, J=6.4Hz, 1H, 5'''-CCH), 4.37(tt, J=12.3, 4.2Hz, 1H, H-4'), 3.99(dd, J=11.4, 4.1, 2H, H-2'a, H-6'a), 3.95(s, 3H, 1'''-NCH₃), 3.46(t, J=11.4Hz, 2H, H-2'b, H-6'b), 3.27(s, 3H, 3-NCH₃), 2.31-2.18(m, 2H, H-3'a, H-5'a), 2.19(s, 3H, 2''-CCH₃), 1.70-1.61(m, 2H, H-3'b, H-5'b), 1.64(d, J=6.4Hz, 3H, 5'''-CCH(CH₃))。C₂₅H₃₀N₇O₅ (MH⁺) m/z 的 HRMS 计算值 508.2303, 508.2314(+2.15ppm)。HPLC 纯度 99.9%

[1158] 实例155: SN40459 3-甲基-6-((2-甲基-4-((1-甲基-5-硝基-1H-咪唑-2-基)甲氧基)苯基)氨基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(240)。

[1159]

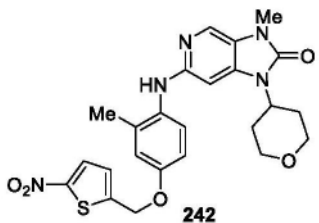


[1160] (3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)(2-甲基-4-((1-甲基-5-硝基-1H-咪唑-2-基)甲氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(239)。向苯酚228(200mg, 0.44mmol)的DMF(3mL)溶液中添加(1-甲基-5-硝基-1H-咪唑-2-基)甲醇(102mg, 0.57mmol)和 Cs_2CO_3 (190mg, 0.57mmol),将混合物搅拌24小时,冷却至 0°C ,用水(5mL)稀释。将水性混合物用EtOAc($3 \times 5\text{mL}$)萃取,将合并的有机级分用水($2 \times 10\text{mL}$)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空除去溶剂。通过色谱法纯化所得残余物,用(50至100%)EtOAc/pet. ether梯度洗脱,得到氨基甲酸酯239(190mg, 73%): ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.97(s, 1H, H-4''), 7.91(s, 1H, H-4), 7.52(s, 1H, H-7), 7.11(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, H-6''), 6.89(d, $J=2.9$, 1H, H-3''), 6.84(dd, $J=8.6, 3.0\text{Hz}$, 1H, H-5''), 5.19(s, 2H, 2'''- CCH_2), 4.55(tt, $J=12.4, 4.3\text{Hz}$, 1H, H-4'), 4.16(dd, $J=11.6, 4.3\text{Hz}$, 2H, H-2'a, H-6'a), 4.06(s, 3H, 1'''- NCH_3), 3.57(td, $J=11.9, 1.5\text{Hz}$, 2H, H-2'b, H-6'b), 3.38(s, 3H, 3- NCH_3), 2.47(app. qd, $J=12.6, 4.5\text{Hz}$, 2H, H-3'a, H-5'a), 2.24(s, 3H, 2''- CCH_3), 1.79(dd, $J=12.4, 2.6\text{Hz}$, 2H, H-3'b, H-5'b), 1.44(s, 9H, $\text{N}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$)。

[1161] 3-甲基-6-((2-甲基-4-((1-甲基-5-硝基-1H-咪唑-2-基)甲氧基)苯基)氨基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(240)。向氨基甲酸酯239(150mg, 0.25mmol)的DCM(8mL)溶液中添加TFA(0.38mL, 5.0mmol),将所得混合物搅拌24小时,真空除去溶剂,将残余物溶于EtOAc(10mL)中,用饱和 NaHCO_3 (10mL)、水(10mL)、饱和NaCl(10mL)洗涤,并经 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂,通过色谱法纯化残余物,用100%EtOAc洗脱,得到醚240(110mg, 92%),为黄色固体: mp $196-198^\circ\text{C}$; ^1H NMR[(CD_3) $_2\text{SO}$] δ 8.08(s, 1H, H-4''), 7.79(s, 1H, H-4), 7.70(s, 1H, NH), 7.55(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, H-6''), 6.93(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3''), 6.85(dd, $J=8.8, 3.0\text{Hz}$, 1H, H-5''), 6.74(s, 1H, H-7), 5.23(s, 2H, 2'''- CCH_2), 4.37(tt, $J=12.3, 4.2\text{Hz}$, 1H, H-4'), 4.03-3.94(m, 2H, H-2'a, H-6'a), 3.96(s, 3H, 1'''- NCH_3), 3.46(t, $J=11.3\text{Hz}$, H-2'b, H-6'b), 3.27(s, 3H, 3- NCH_3), 2.32-2.16(m, 2H, H-3'a, H-5'a), 2.19(s, 3H, 2''- CCH_3), 1.66(dd, $J=12.2, 2.2\text{Hz}$, H-3'b, H-5'b)。 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_5$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值494.2146,实测值494.2155(+1.67ppm)。HPLC纯度99.9%

[1162] 实例156: SN40588 3-甲基-6-((2-甲基-4-((5-硝基噻吩-2-基)甲氧基)苯基)氨基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(242)。

[1163]

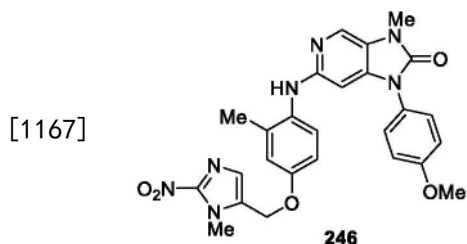


[1164] (3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)(2-甲基-4-((5-硝基噻吩-2-基)甲氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(241)。在 0°C 下向聚合

物负载的三苯基膦(150mg, 3mmol/g, 0.44mmol)的THF(2mL)溶液中滴加偶氮二甲酸二乙酯(86 μ L, 0.44mmol)并将所得溶液在0℃下搅拌10分钟。将苯酚228(100mg, 0.22mmol)和(5-硝基噻吩-2-基)甲醇(37mg, 0.23mmol)在THF(2mL)中合并, 并将所得混合物滴加到三苯基膦、偶氮二甲酸二乙酯混合物中, 然后将所得混合物搅拌24小时, 真空除去挥发物, 并通过色谱法纯化所得残余物, 用EtOAc/DCM梯度(0至50%)洗脱, 得到氨基甲酸酯241(60mg, 46%): MS (M+H) 596.0; ^1H NMR[(CD_3) $_2\text{SO}$] δ 8.07(d, J=4.2Hz, 1H, H-4), 8.01(s, 1H, H-4'), 7.56(1H, s, H-7'), 7.30(d, J=4.2Hz, 1H, H-3), 7.12(d, J=8.6Hz, 1H, H-6''), 6.95(d, J=2.8Hz, 1H, H-3''), 6.83(dd, J=8.6, 2.9Hz, 1H, H-5'), 5.39(s, 2H, 2-CCH $_2$), 4.48(tt, J=12.2, 4.2Hz, 1H, H-4''), 4.00(d, J=11.8, 4.2Hz, 2H, H-2'a, H-6'a), 3.50(t, J=11.3Hz, 2H, H-2'b, H-6'b), 3.30(s, 3H, 3'-NCH $_3$), 2.43-2.28(m, 2H, H-3'a, H-5'a), 2.20(s, 3H, 2''-CCH $_3$), 1.68(br d, J=9.9Hz, 2H, H-3'b, H-5'b), 1.37(s, 9H, OC(CH $_3$) $_3$)。

[1165] 3-甲基-6-((2-甲基-4-((5-硝基噻吩-2-基)甲氧基)苯基)氨基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(242)向氨基甲酸酯241(60mg, 0.1mmol)的DCM(1mL)溶液中添加TFA(1mL)并将所得混合物搅拌5小时, 真空除去溶剂并将残余物溶于DCM(10mL)中, 用饱和NaHCO $_3$ (2 $\times$ 10mL)、饱和NaCl(1 $\times$ 10mL)洗涤, 经Na $_2$ SO $_4$ 干燥并真空除去溶剂, 得到咪唑并吡啶酮242: MS (M+H) 496.0。

[1166] 实例157: SN39591 1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-6-((2-甲基-4-((1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲氧基)苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(246)。



[1168] (4-(苄氧基)-2-甲基苯基)(1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸叔丁酯(243)。将苯胺199(338mg, 0.72mmol)、iPr $_2$ NEt(0.19mL, 1.09mmol)、DMAP(9mg, 0.07mmol)和BOC $_2$ O(235mg, 1.09mmol)于无水THF(25mL)中的混合物在70℃下搅拌16小时。将混合物冷却至20℃, 用EtOAc(100mL)稀释并用水(2 $\times$ 25mL)、盐水(30mL)洗涤, 干燥(MgSO $_4$)并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度(50至80%)洗脱, 得到氨基甲酸酯243(381mg, 93%), 为粉色泡沫: ^1H NMR(CDCl $_3$) δ 7.98(d, J=0.4Hz, 1H, H-4'), 7.35-7.45(m, 6H, H-2'', H-6'', H-2''', H-3'', H-5'', H-6''), 7.30-7.34(m, 1H, H-4''), 7.28(s, 1H, H-7'), 7.03-7.08(m, 3H, H-3'', H-5'', H-6''), 6.86(d, J=2.8Hz, 1H, H-3''), 6.78(dd, J=8.6, 2.8Hz, 1H, H-5''), 5.03(s, 2H, CH $_2$ O), 3.88(s, 3H, 4''-OCH $_3$), 3.46(s, 3H, 3'-CH $_3$), 2.20(s, 3H, 2''-CH $_3$), 1.39(s, 9H, CO $_2$ tBu); MS m/z 567.2(MH $^+$, 100%); C $_{33}$ H $_{35}$ N $_4$ O $_5$ (MH $^+$) m/z的HRMS计算值567.2615, 实测值567.2627(-2.1ppm)。

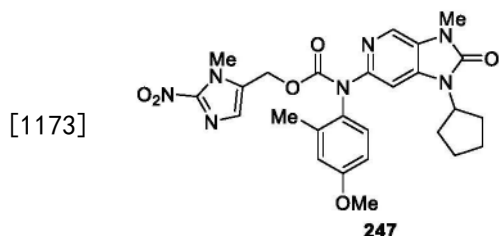
[1169] (4-羟基-2-甲基苯基)(1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸叔丁酯(244)。将苄基醚243(380mg, 0.67mmol)和Pd/C(30mg)于EtOH(25mL)和EtOAc(25mL)中的混合物在H $_2$ (50psi)下在20℃下搅拌6小时。通过硅藻土过滤混合物, 蒸发滤液, 得到苯酚244(320mg, 100%), 为白色粉末: mp 148-151℃; ^1H NMR(CDCl $_3$) δ 7.98(d, J=0.6Hz, 1H, H-4'), 7.41(ddd, J=9.0, 3.2, 2.2Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.30

(s, 1H, H-7'), 7.07 (ddd, J=9.0, 3.2, 2.2Hz, 2H, H-3'', H-5''), 6.91 (m, 1H, H-5'''), 6.48-6.53 (m, 2H, H-3''', H-6'''), 6.30 (br s, 1H, 4'''-OH), 3.88 (s, 3H, 4'''-OCH₃), 3.47 (s, 3H, 3'-CH₃), 2.12 (s, 3H, 2'''-CH₃), 1.39 (s, 9H, CO₂tBu); MS m/z 477.2 (MH⁺, 100%); C₂₆H₂₉N₄O₅ (MH⁺) m/z的HRMS计算值477.2146, 实测值477.2139 (1.5ppm)。

[1170] (1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)(2-甲基-4-((1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(245)。将苯酚244(308mg, 0.65mmol)、5-(溴甲基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑²(156mg, 0.71mmol)和Cs₂CO₃(254mg, 0.78mmol)于无水DMF(10mL)中的混合物在60℃下搅拌3小时。将混合物冷却并用EtOAc(100mL)稀释。将有机级分用水(3×50mL)洗涤, 用盐水(30mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度(80至100%)洗脱, 得到氨基甲酸酯245(210mg, 52%), 为澄清胶状物:¹H NMR(CDCl₃) δ7.96(s, 1H, H-4''), 7.41(ddd, J=9.0, 3.4, 2.2Hz, 2H, H-2''', H-6'''), 7.31(s, 1H, H-4''), 7.20(s, 1H, H-7'''), 7.10(d, J=8.6Hz, 1H, H-6'), 7.07(ddd, J=9.0, 3.4, 2.2Hz, 2H, H-3''', H-5'''), 6.84(d, J=2.9Hz, 1H, H-3'), 6.78(dd, J=8.6, 2.9Hz, 1H, H-5'), 5.03(s, 2H, CH₂O), 4.06(s, 3H, 1''-CH₃), 3.89(s, 3H, 4'''-OCH₃), 3.46(s, 3H, 3'''-CH₃), 2.21(s, 3H, 2'-CH₃), 1.39(s, 9H, CO₂tBu); MS m/z 616.2 (MH⁺, 100%); C₃₁H₃₄N₇O₇ (MH⁺) m/z的HRMS计算值616.2528, 实测值616.2500 (1.2ppm)。

[1171] 1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-6-((2-甲基-4-((1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲氧基)苯基)氨基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(246)。将TFA(0.5mL, 6.66mmol)添加到氨基甲酸酯245(210mg, 0.33mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中并且将混合物在20℃下搅拌24小时。蒸发溶剂并将残余物在EtOAc(50mL)和NaHCO₃水溶液(50mL)之间分配。将有机级分用水(30mL)洗涤, 用盐水(30mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用MeOH/DCM梯度(0至3%)洗脱, 得到咪唑并吡啶酮246(175mg, 100%), 为黄色粉末: mp (EtOAc/pet. ether) 244-247℃; ¹H NMR(CDCl₃) δ7.84(d, J=0.6Hz, 1H, H-4), 7.31(ddd, J=9.0, 3.3, 2.2Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.28(d, J=8.6Hz, 1H, H-6'), 7.20(s, 1H, H-4''), 6.99(ddd, J=9.0, 3.3, 2.2Hz, 2H, H-3'', H-5''), 6.83(d, J=2.9Hz, 1H, H-3'), 6.75(dd, J=8.6, 2.9Hz, 1H, H-5'), 6.15(d, J=0.6Hz, 1H, H-7), 5.95(br s, 1H, 6-NH), 5.02(s, 2H, CH₂O), 4.07(s, 3H, 1''-CH₃), 3.85(s, 3H, 4'''-OCH₃), 3.48(s, 3H, 3-CH₃), 2.23(s, 3H, 2'-CH₃); MS m/z 516.2 (MH⁺, 100%); C₂₆H₂₆N₇O₅ (MH⁺) m/z的HRMS计算值516.2003, 实测值516.2000 (0.6ppm)。HPLC纯度99.5%。

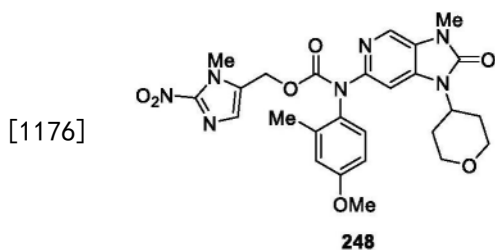
[1172] 实例158: SN39725(1-环戊基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)(4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基甲酸(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲酯(247)。



[1174] 在0℃下将三光气(151mg, 0.51mmol)于无水DCM(5mL)中的溶液添加到苯胺48(179mg, 0.51mmol)和NaHCO₃(214mg, 2.55mmol)于无水DCM(20mL)中的混合物中, 并将混合物在20℃下搅拌24小时。添加(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲醇³(160mg, 1.02mmol)于

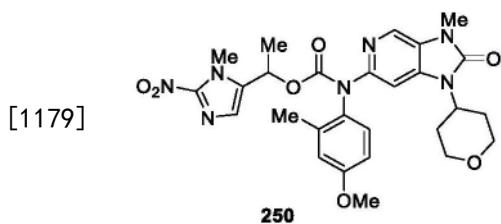
无水DCM (5ml) 中的溶液, 并将混合物在20℃下搅拌72小时。蒸发溶剂并将残余物悬浮于EtOAc (50mL) 中并用水 (2×25mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (75至100%) 洗脱, 将产物从EtOAc/pet. ether中结晶, 得到氨基甲酸酯247 (30mg, 11%), 为澄清胶状物: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H, H-4''), 7.52 (s, 1H, H-4'''), 7.16 (s, 1H, H-7''), 7.09 (d, J=8.6Hz, 1H, H-6'), 6.79 (d, J=2.9Hz, 1H, H-3'), 6.75 (dd, J=8.5, 2.9Hz, 1H, H-5'), 5.21 (s, 2H, CH₂O), 4.77 (pent, J=8.7Hz, 1H, 1''-CH), 3.80 (s, 6H, 4'-OCH₃, 1'''-CH₃), 3.39 (s, 3H, 3''-CH₃), 2.15 (s, 3H, 2'-CH₃), 2.00-2.08 (m, 4H, 2×CH₂), 1.92-1.98 (m, 2H, CH₂), 1.70-1.78 (m, 2H, CH₂); MS m/z 534.2 (MH⁺, 100%); C₂₆H₃₀N₇O₆ (MH⁺) m/z的HRMS计算值536.2252, 实测值536.2254 (-0.3ppm)。HPLC纯度97.7%。

[1175] 实例159: SN39884 (4-甲氧基-2-甲基苯基) (3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 氨基甲酸 (1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基) 甲酯 (248)。



[1177] 在0℃下将三光气 (193mg, 0.65mmol) 于无水DCM (5mL) 中的溶液添加到苯胺121 (239mg, 0.65mmol) 和NaHCO₃ (273mg, 3.25mmol) 于无水DCM (20mL) 中的混合物中, 并将混合物在20℃下搅拌24小时。添加 (1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基) 甲醇² (204mg, 1.30mmol) 于无水DCM (5ml) 中的溶液、DMAP (79mg, 0.65mmol) 和K₂CO₃ (90mg, 0.65mmol) 并将混合物在20℃下搅拌72小时。蒸发溶剂并将残余物悬浮于EtOAc (50mL) 中并用水 (2×25mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物, 用EtOAc/pet. ether梯度 (75至100%) 洗脱, 将产物从EtOAc/pet. ether中结晶, 得到氨基甲酸酯248 (163mg, 45%), 为白色粉末: mp 142-144℃ (分解); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H, H-4), 7.47 (s, 1H, H-4'''), 7.16 (s, 1H, H-7), 7.10 (d, J=8.5Hz, 1H, H-6''), 6.78 (d, J=2.9Hz, 1H, H-3''), 6.74 (dd, J=8.5, 2.9Hz, 1H, H-5''), 5.12 (s, 2H, CH₂O), 4.55 (tt, J=12.5, 4.3Hz, 1H, 1-CH), 4.15 (br dd, J=11.5, 4.3Hz, 2H, H-2', H-6'), 3.80 (s, 6H, 4''-OCH₃, 1'''-CH₃), 3.56 (br dt, J=12.0, 1.5Hz, 2H, H-2', H-6'), 3.40 (s, 3H, 3-CH₃), 2.40 (dq, J=12.6, 4.6Hz, 2H, H-3', H-5'), 2.15 (s, 3H, 2''-CH₃), 1.78 (br dd, J=12.5, 2.6Hz, 2H, H-3', H-5'); MS m/z 552.2 (MH⁺, 100%); C₂₆H₃₀N₇O₇ (MH⁺) m/z的HRMS计算值522.2201, 实测值522.2215 (-2.5ppm)。HPLC纯度99.4%。

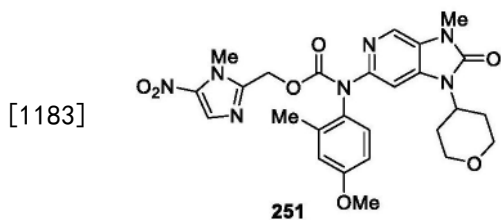
[1178] 实例160: SN40425 (4-甲氧基-2-甲基苯基) (3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 氨基甲酸 1-(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基) 乙酯 (250)。



[1180] (4-甲氧基-2-甲基苯基)(3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酰氯(249)。向咪唑并吡啶酮121(400mg,1.09mmol)和 NaHCO_3 (180mg,2.18mmol)的无水THF(20mL)溶液中添加三光气(320mg,1.09mmol)并将所得混合物在室温下搅拌24小时,然后将无水 N_2 鼓泡通过反应混合物10分钟,添加水(0.2mL),将混合物通过硅藻土过滤并真空除去溶剂。通过色谱法纯化产物,用EtOAc/pet.ether梯度(50至100%)洗脱,得到氨基甲酰氯249(250mg,53%)浅黄色泡沫,其不经进一步表征直接使用: ^1H NMR[(CD_3) $_2\text{SO}$] δ 8.17(s,1H,H-4),7.86(s,1H,H-7),7.44(d, $J=8.7\text{Hz}$,1H,H-6''),6.89(d, $J=2.8\text{Hz}$,1H,H-3''),6.81(dd, $J=8.7,2.9\text{Hz}$,1H,H-5''),4.49(tt, $J=12.3,4.1\text{Hz}$,1H,H-4'),4.01(dd, $J=12.1,4.4\text{Hz}$,2H,H-2'a,H-6'a),3.74(s,3H,0CH $_3$),3.49(t, $J=11.2\text{Hz}$,2H,H-2'b,H-6'b),3.37(s,3H,3-NCH $_3$),2.44-2.31(5H,m,2''-CCH $_3$,H-3'a,H-5'a),1.68(dd, $J=12.0,2.3\text{Hz}$,H-3'b,H-5'b)。

[1181] (4-甲氧基-2-甲基苯基)(3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸1-(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)乙酯(250)。在0℃下向氨基甲酰氯249(100mg,0.23mmol)的DMF(2mL)溶液中添加1-(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)乙-1-醇(47mg,0.28mmol)和 Cs_2CO_3 (90mg,0.28mmol)并且将所得混合物在室温下搅拌24小时,用水(10mL)稀释并将所得残余物用EtOAc(3×10mL)萃取,然后将合并的有机级分用水(2×10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空除去溶剂。通过色谱法纯化产物,用1%MeOH/DCM洗脱,得到氨基甲酸酯250(24mg,18%),为浅黄色固体:mp 172-175℃; ^1H NMR[(CD_3) $_2\text{SO}$] δ 8.06(s,1H,H-4),7.61(s,1H,H-7),7.19(d, $J=8.7\text{Hz}$,H-6''),7.14(s,1H,H-4'''),6.83(d, $J=2.8\text{Hz}$,H-3''),6.74(dd, $J=8.6,2.9\text{Hz}$,H-5''),6.04(q, $J=6.6\text{Hz}$,5'''-CCH),4.50-4.38(m,1H,H-4'),4.05-3.93(m,2H,H-3'a,H-5'a),3.84(s,3H,1'''-NCH $_3$),3.73(s,3H,4''-OCH $_3$),3.54-3.41(m,3H,H-3'b,H-5'b),3.31(s,3H,3-NCH $_3$),2.39-2.25(m,2H,H-2'a,H-6'a),2.21(s,3H,2''-CCH $_3$),1.70-1.61(m,2H,H-2'b,H-6''b),1.58(d, $J=6.6\text{Hz}$,3H,5'''-CCH(CH $_3$)). $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_7$ (MH^+)m/z的HRMS计算值566.2358,566.2350(-1.32ppm)。HPLC纯度97.8%

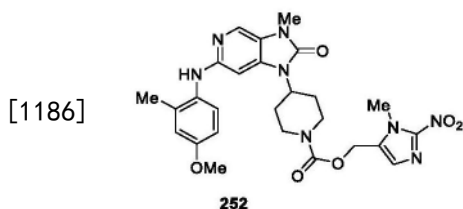
[1182] 实例161:SN40353(4-甲氧基-5-甲基苯基)(3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-2-基)甲酯(251)。



[1184] 向氨基甲酰氯249(30mg,0.07mmol)的DMF(3mL)溶液中添加(1-甲基-5-硝基-1H-

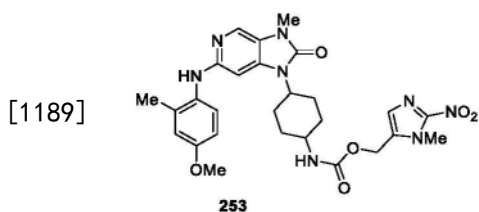
咪唑-2-基) 甲醇 (13mg, 0.084mmol) 和 Cs_2CO_3 (30mg, 0.084mmol) 并将所得混合物搅拌24小时, 用水 (10mL) 稀释并将所得残余物用 EtOAc ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取, 然后将合并的有机级分用水 ($2 \times 10\text{mL}$) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空除去溶剂。通过色谱法纯化产物, 用 EtOAc 洗脱, 然后与 Et_2O 一起研磨, 得到氨基甲酸酯 251 (16mg, 40%), 为灰白色固体: mp 153-156°C; ^1H NMR CDCl_3 δ 7.96 (s, 1H, H-4''), 7.94 (s, 1H, H-4), 7.52 (s, 1H, H-7), 7.13 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, H-6''), 6.78 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3''), 6.74 (dd, $J=8.5, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5''), 5.29 (s, 2H, 2''-CCH₂), 4.54 (tt, $J=12.4, 4.3\text{Hz}$, 1H, H-4'), 4.15 (dd, $J=11.6, 4.3\text{Hz}$, 2H, H-2'a, H-6'a), 3.83 (s, 3H, 3'''-NCH₃), 3.80 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.55 (dd, $J=11.9, 1.6\text{Hz}$, 2H, H-2'b, H-6''b), 3.40 (s, 3H, 2-NCH₃), 2.44 (dq, $J=12.6, 4.7\text{Hz}$, 2H, H-3'a, H-5'a), 2.20 (s, 3H, CH₂-2''), 1.77 (dd, $J=12.4, 2.6\text{Hz}$, 2H, H-3'b, H-5'b)。C₂₆H₃₀N₇O₇ (MH⁺) m/z 的 HRMS 计算值 552.2201, 实测值 552.2216 (+2.63ppm)。HPLC 纯度 99.3%

[1185] 实例162: SN40275 4-(6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲酯 (252)。



[1187] 将(4-硝基苯基)碳酸(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲酯³ (143mg, 0.44mmol) 于吡啶 (2mL) 中的溶液添加到胺153 (136mg, 0.37mmol) 于吡啶 (5mL) 中的溶液中并将溶液在20°C下搅拌48小时。蒸发溶剂并将残余物在 EtOAc (80mL) 和水 (80mL) 之间分配。将有机级分依次用0.1M柠檬酸溶液 (40mL)、水 (40mL) 和盐水 (40mL) 洗涤并干燥 (MgSO_4)。蒸发溶剂并通过柱色谱法纯化残余物, 用 MeOH/EtOAc 梯度 (0至10%) 洗提, 得到氨基甲酸酯 252 (52mg, 26%), 为棕褐色粉末: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H, H-4'), 7.22-7.25 (m, 2H, H-6'', H-4''), 6.83 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H, H-3''), 6.78 (dd, $J=8.6, 2.9\text{Hz}$, 1H, H-5''), 6.09 (s, 1H, H-7'), 6.03 (br s, 1H, 6'-NH), 5.18 (br s, 1H, CH₂O), 5.10 (br s, 1H, CH₂O), 4.15-4.35 (m, 3H, H-2, H-4, H-6), 4.10 (s, 3H, 1'''-CH₃), 3.81 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.38 (s, 3H, 3'-CH₃), 2.70-2.83 (m, 2H, H-2, H-6), 2.12-2.30 (m, 5H, H-3, H-5, 2''-CH₃), 1.70-1.82 (m, 2H, H-3, H-5); MS m/z 551.2 (MH⁺, 100%); C₂₆H₃₁N₈O₆ (MH⁺) m/z 的 HRMS 计算值 551.2361, 实测值 551.2366 (-1.0ppm)。HPLC 纯度 97.6%。

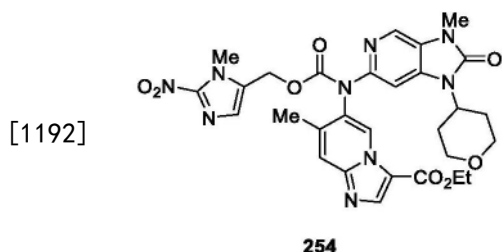
[1188] 实例163: SN40302 4-(6-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)环己基)氨基甲酸(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲酯 (253)。



[1190] 将(4-硝基苯基)碳酸(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲酯⁴ (320mg, 0.98mmol) 于

吡啶(2mL)中的溶液添加到胺185(310mg, 0.82mmol)于吡啶(5mL)中的溶液中并将溶液在20℃下搅拌24小时。蒸发溶剂并将残余物在EtOAc(80mL)和水(80mL)之间分配。将有机级分依次用0.1M柠檬酸溶液(40mL)、水(40mL)和盐水(40mL)洗涤并干燥(MgSO₄)。蒸发溶剂并通过色谱法纯化残余物,用MeOH/EtOAc梯度(0至10%)洗脱,得到氨基甲酸酯253(391mg, 84%),为棕褐色粉末:¹H NMR(CDCl₃) δ7.75(s, 1H, H-4'), 7.22(d, J=8.6Hz, 1H, H-6''), 7.20(s, 1H, H-4'''), 6.84(d, J=2.9Hz, 1H, H-3''), 6.78(dd, J=8.6, 2.9Hz, 1H, H-5''), 6.16(s, 1H, H-7'), 6.00(br s, 1H, 6'-NH), 5.12(br s, 2H, CH₂O), 4.71(br d, J=7.8Hz, 1H, 1-NH), 4.02-4.12(m, 4H, H-4, 1'''-CH₃), 3.83(s, 3H, 4''-OCH₃), 3.43-3.55(m, 1H, H-1), 3.36(s, 3H, 3'-CH₃), 2.25(s, 3H, 2''-CH₃), 2.07-2.17(m, 4H, 2×CH₂), 1.79-1.88(m, 2H, CH₂), 1.52-1.62(m, 2H, CH₂); MS m/z 565.2 (MH⁺, 100%); C₂₇H₃₃N₈O₆ (MH⁺) m/z的HRMS计算值565.2518, 实测值565.2527(-1.6ppm)。HPLC纯度98.6%。

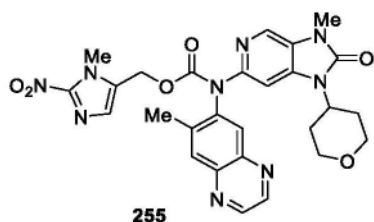
[1191] 实例164: SN40527 7-甲基-6-(((1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲氧基)羰基)(3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯(254)。



[1193] 向咪唑并吡啶酮129(65mg, 0.14mmol)和NaHCO₃(24mg, 0.28mmol)的无水THF(5mL)溶液中添加三光气(42mg, 0.14mmol),并将所得混合物在室温搅拌18小时,然后将无水N₂鼓泡通过反应混合物10分钟,并通过色谱法纯化所得混合物,用MeOH/DCM梯度(1至2%)洗脱,得到6-((氯羰基)(3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯(38mg, 54%),其不经表征而直接使用。向6-((氯羰基)(3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯(38mg, 0.07mmol)的DMF(5mL)溶液中添加(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲醇(13mg, 0.084mmol)和Cs₂CO₃(27mg, 0.084mmol),将所得混合物搅拌24小时,然后真空除去溶剂。通过色谱法纯化产物,用1% MeOH/DCM洗脱,得到氨基甲酸酯254(6.6mg, 17%),为灰白色固体;¹H NMR(CDCl₃) δ9.21(s, 1H, H-5), 8.27(s, 1H, H-2), 7.85(s, 1H, H-4'), 7.66(s, 1H, H-7'), 7.60(s, 1H, 8), 7.22(s, 1H, 4'''), 5.26(s, 2H, 5'''-CH₂), 4.58(tt, J=12.4, 4.3Hz, 1H, H-4''), 4.36(q, J=7.1Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.18(dd, J=11.7, 4.2Hz, 2H, H-2''a, H-6''a), 3.82(s, 3H, 1'''-NCH₃), 3.59(td, J=11.9, 1.5Hz, H-2''b, H-6''b), 3.40(s, 3H, 3'-NCH₃), 2.54-2.38(m, 2H, H-3''a, H-5''a), 2.27(s, 3H, 7-CH₃), 1.81(dd, J=12.4, 2.7Hz, 2H, H-3''b, H-5''b)。C₂₉H₃₂N₉O₈ (MH⁺) m/z的HRMS计算值634.2368, 实测值634.2370(+0.30ppm)。HPLC纯度91.0%

[1194] 实例165: SN40536 (3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)(7-甲基喹喔啉-6-基)氨基甲酸(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲酯(255)。

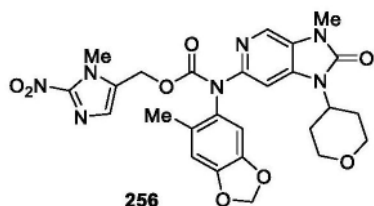
[1195]



[1196] 向咪唑并吡啶酮225 (50mg, 0.13mmol) 和 NaHCO_3 (20mg, 0.26mmol) 的无水THF (5mL) 溶液中添加三光气 (40mg, 0.13mmol), 并将得到的混合物在室温下搅拌18小时, 然后将无水 N_2 鼓泡通过反应混合物10分钟, 并通过色谱法纯化得到的混合物, 用MeOH/DCM梯度 (1至2%) 洗脱, 得到 (3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基) (7-甲基喹喔啉-6-基) 氨基甲酰氯 (28mg, 47%), 其不经表征直接使用。向 (3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基) (7-甲基喹喔啉-6-基) 氨基甲酰氯 (28mg, 0.06mmol) 的DMF (1mL) 溶液中添加 (1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基) 甲醇 (11mg, 0.072mmol) 和 Cs_2CO_3 (23mg, 0.072mmol), 并将所得混合物搅拌24小时, 然后真空除去溶剂。通过色谱法纯化产物, 用0.5% MeOH/DCM洗脱, 得到半纯的产物, 将其通过制备型HPLC (用45mM $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$ 20至98%; 90% MeCN/ H_2O 80至2% 梯度洗脱) 进一步纯化, 得到氨基甲酸酯255 (9.2mg, 27%), 为白色固体; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8.93 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H, H-2), 8.88 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H, H-3), 8.04 (s, 1H, H-5), 8.03, (m, 2H, H-4', H-8), 7.89 (s, 1H, H-7'), 7.22 (s, 1H, H-4''), 5.36 (s, 2H, 5'''- CCH_2), 4.79 (tt, $J=12.1, 4.3\text{Hz}$, 1H, H-4''), 4.02 (dd, $J=11.5, 4.2\text{Hz}$, 2H, H-2''a, H-6''a), 3.71 (s, 3H, 1'''- NCH_3), 3.50 (t, $J=11.3\text{Hz}$, 3H, H-2''b, H-6''b), 3.30 (s, 3H, 3'''- NCH_3), 2.45 (s, 3H, 7'''- CCH_3), 2.42-2.26 (m, 2H, H-3''a, H-5''a), 1.69 (br d, $J=9.3\text{Hz}$, H-3''b, H-6''b)。 $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_9\text{O}_6$ (MH^+) m/z 的HRMS计算值574.2157, 实测值574.2153 (-0.66ppm)。HPLC纯度99.4%

[1197] 实例166: SN40537 (3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基) (6-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基) 氨基甲酸 (1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基) 甲酯 (256)。

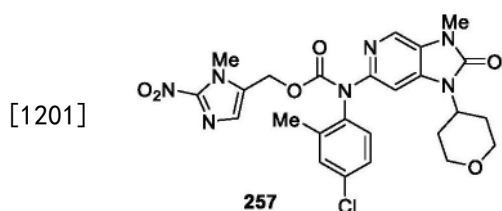
[1198]



[1199] 向咪唑并吡啶酮130 (90mg, 0.24mmol) 和 NaHCO_3 (40mg, 0.48mmol) 的无水THF (5mL) 溶液中添加三光气 (71mg, 0.243mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌18小时, 然后将无水 N_2 鼓泡通过反应混合物10分钟, 并通过色谱法纯化所得混合物, EtOAc洗脱, 得到 (3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基) (6-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基) 氨基甲酰氯 (57mg, 52%), 其不经表征而直接使用。向 (3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基) (6-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基) 氨基甲酰氯 (40mg, 0.09mmol) 的DMF (1mL) 溶液中添加 (1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基) 甲醇 (17mg, 0.108mmol) 和 Cs_2CO_3 (35mg, 0.108mmol), 并将所得混合物搅拌24小时, 然后真空除去溶剂。通过制备型HPLC (用45mM $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$ 20至98%; 90%

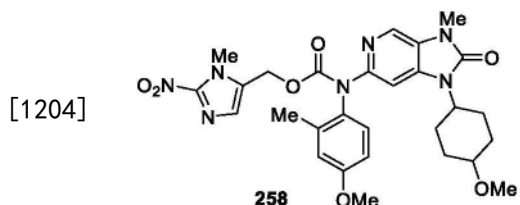
MeCN/H₂O 80至2%梯度洗脱)纯化产物,得到氨基甲酸酯256(12.9mg,26%),为白色固体;¹H NMR[(CD₃)₂SO]δ8.07(s,1H,H-4'),7.67(s,1H,H-7'),7.21(s,1H,H-4''),6.92(s,1H,H-4),6.82(s,1H,H-7),5.99(s,2H,5'''-CCH₂),5.29(s,2H,H-2),4.44(tt,J=12.2,4.0Hz,1H,H-4''),3.99(dd,J=11.2,4.2Hz,2H,H-2''a,H-6''a),3.76(s,3H,1'''-NCH₃),3.48(t,J=11.3Hz,2H,H-2''b,H-6''b),3.31(s,3H,3'-NCH₃),2.40-2.23(m,2H,H-3''a,H-5''a),2.10(s,3H,6-CCH₃),1.66(dd,J=12.1,2.5Hz,2H,H-3''b,H-5''b)。C₂₆H₂₈N₇O₈(MH⁺)m/z的HRMS计算值566.1994,实测值566.1989(-0.82ppm)。HPLC纯度99.3%

[1200] 实例167:SN40316(4-氯-2-甲基苯基)(3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲酯(257)。



[1202] 在0℃下将三光气(296mg,1.00mmol)于无水DCM(5mL)中的溶液添加到苯胺122(375mg,1.00mmol)和NaHCO₃(420mg,5.00mmol)于无水DCM(20mL)中的混合物中,并将混合物在20℃下搅拌24小时。添加(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲醇(237mg,1.51mmol)于无水DCM(5mL)中的溶液和Cs₂CO₃(652mg,2.00mmol)并将混合物在20℃下搅拌10天。蒸发溶剂并将残余物悬浮于EtOAc(100mL)中并用水(3×40mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用MeOH/DCM梯度(0至5%)洗脱,并将产物从EtOAc/pet.ether中结晶,得到氨基甲酸酯257(22mg,4%),为白色粉末:¹H NMR(CDCl₃)δ7.91(s,1H,H-4),7.51(s,1H,H-4''),7.27(m,1H,H-3''),7.21(dd,J=8.4,2.3Hz,1H,H-5''),7.18(s,1H,H-7),7.12(d,J=8.4Hz,1H,H-6''),5.22(s,2H,5'''-CCH₂),4.54(tt,J=18.6,4.3Hz,1H,H-4''),4.16(dd,J=11.7,4.3Hz,2H,H-2'a,H-6'a),3.82(1'''-NCH₃),3.57(td,J=11.9,1.0Hz,2H,H-2'b,H-6'b),3.41(s,3H,3'-NCH₃),2.41(app.qd,J=12.5,4.6Hz,2H,H-3'a,H-5'a),2.16(s,3H,2''-CCH₃),1.78(dd,J=12.5,2.7Hz,2H,H-3'b,H-5'b);C₂₅H₂₆ClN₇O₆(MH⁺)的HRMS计算值556.1733,实测值556.1719(2.5ppm)。HPLC纯度94.1%。

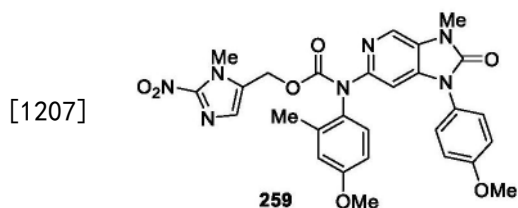
[1203] 实例168:SN40317(4-甲氧基-2-甲基苯基)(1-(4-甲氧基环己基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲酯(258)。



[1205] 在0℃下将三光气(243mg,0.82mmol)于无水DCM(5mL)中的溶液添加到苯胺172(326mg,0.82mmol)和NaHCO₃(344mg,4.10mmol)于无水DCM(20mL)中的混合物中,并将混合物在20℃下搅拌24小时。添加(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基)甲醇(194mg,1.23mmol)于无水DCM(5mL)中的溶液和Cs₂CO₃(534mg,1.64mmol)并将混合物在20℃下搅拌2天。蒸发溶剂并

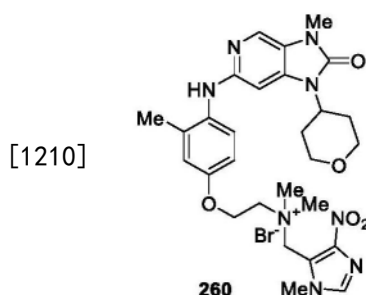
将残余物悬浮于EtOAc (100mL) 中并用水 (3×40mL)、盐水 (30mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄) 并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用EtOAc洗脱并将产物从EtOAc/pet. ether中结晶,得到氨基甲酸酯258 (128mg, 27%), 为白色粉末: ¹H NMR (CDCl₃) δ7.92 (s, 1H, H-4), 7.38 (s, 1H, H-4''), 7.16 (s, 1H, H-7), 7.09 (d, J=8.6Hz, 1H, H-6''), 6.79 (d, J=2.9Hz, 1H, H-3''), 6.75 (dd, J=8.6, 2.9Hz, 1H, H-5''), 5.21 (s, 2H, 5''-CCH₂), 4.20 (tt, J=12.1, 3.9Hz, 1H, H-1'), 3.81 (s, 3H, 1'''-NCH₃), 3.79 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.41 (s, 3H, 3-NCH₃), 3.39 (s, 3H, 4'-CHOCH₃), 3.29 (tt, J=10.9, 3.9Hz, 1H, H-4'), 2.30-2.17 (m, 4H, H-2'a, H-3'a, H-5'a, H-6'a), 2.15 (s, 3H, 2''-CCH₃), 1.48-1.34 (m, 4H, H-2'b, H-3'b, H-5'b, H-6'b)。HPLC纯度98.1%。

[1206] 实例169: SN40427 (4-甲氧基-2-甲基苯基) (1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 氨基甲酸 (1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基) 甲酯 (259)。



[1208] 在0℃下将三光气 (341mg, 1.15mmol) 于无水DCM (5mL) 中的溶液添加到苯胺195 (449mg, 1.15mmol) 和NaHCO₃ (290mg, 3.00mmol) 于无水DCM (20mL) 中的混合物中,并将混合物在20℃下搅拌24小时。添加(1-甲基-2-硝基-1H-咪唑-5-基) 甲醇 (235mg, 1.51mmol) 于无水DCM (5mL) 中的溶液和Cs₂CO₃ (749mg, 2.00mmol) 并将混合物在20℃下搅拌2天。蒸发溶剂并将残余物悬浮于EtOAc (100mL) 中并用水 (3×40mL)、盐水 (30mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄) 并蒸发溶剂。通过色谱法纯化残余物,用MeOH/DCM梯度 (0至5%) 洗脱,并将产物从EtOAc/pet. ether中结晶,得到氨基甲酸酯259 (120mg, 18%), 为白色粉末: ¹H NMR (CDCl₃) δ8.01 (s, 1H, H-4), 7.37 (dd, J=6.8, 2.2Hz, 2H, H-4', H-5'), 7.72 (s, 1H, H-4''), 7.12 (s, 1H, H-7), 7.09-7.03 (m, 3H, H-6'', H-2', H-5'), 6.77 (d, J=2.8Hz, H-3''), 6.72 (dd, J=8.5, 2.9Hz, H-5''), 5.16 (s, 2H, 5''-CCH₂), 3.88 (s, 3H, 1'''-NCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.47 (s, 3H, 3-NCH₃), 2.13 (s, 3H, 2''-CCH₃)。HPLC纯度99.8%。

[1209] 实例170: SN40564 N,N-二甲基-2-(3-甲基-4-((3-甲基-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基) 氨基) 苯氧基)-N-((1-甲基-4-硝基-1H-咪唑-5-基) 甲基) 乙-1-溴化铵 (260)。



[1211] 在N₂下向苯胺230 (100mg, 0.24mmol) 的N-甲基吡咯烷 (0.8mL) 溶液中滴加5-(溴甲基)-1-甲基-4-硝基-1H-咪唑 (50mg, 0.23mmol) 的N-甲基吡咯烷 (0.2mL) 溶液,将所得混合物搅拌18小时。滴加另一份5-(溴甲基)-1-甲基-4-硝基-1H-咪唑 (10mg, 0.046mmol) 的N-甲

基吡咯烷(0.1mL)溶液,将溶液再搅拌18小时。将Et₂O(2mL)添加到反应混合物中,并将N-甲基吡咯烷从所得无定形胶中滗析,然后将其溶解在最少量的MeCN中,并通过进一步添加Et₂O(5mL)沉淀,然后通过过滤收集,得到季盐260(130mg,87%),为棕色固体;¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ8.14(s,1H,H-2),7.85(br s,1H,NH),7.79(s,1H,H-4''),7.56(d,J=8.7Hz,1H,H-5'),6.92(d,J=2.1Hz,1H,H-2'),6.84(dd,J=8.7,2.3Hz,1H,6'-H),6.75(s,1H,H-7''),5.16(br s,2H,5-CH₂),4.53(m,2H,OCH₂CH₂N),4.38(tt,J=12.2,3.7Hz,H-4'''),4.07-3.94(m,4H,H-2''',a,H-6''',a,OCH₂CH₂N),3.88(s,3H,1-NCH₃),3.47(t,J=11.5Hz,2H,H-2''',b,H-6''',b),3.28(s,3H,3''-NCH₃),3.19(s,6H,N(CH₃)₂),2.31-2.13(m,5H,H-3''',a,H-5''',a,3'-CCH₃),1.67(br d,J=10.0Hz,H-3''',b,H-5''',b)。C₂₈H₃₈N₈O₅(MH⁺) m/z的HRMS计算值565.2881,实测值565.2864(-3.14ppm)。HPLC纯度96.0%

[1212] 实例171:抑制DNA-PKcs激酶活性。

[1213] 本发明化合物对DNA-PKcs激酶活性的抑制由反应生物学公司(宾夕法尼亚州莫尔文)利用HotSpot测定平台进行评估,在10μg/ml DNA和10μM ATP存在下定量人DNA-PK对肽底物[EPPLSQEAFADLWKK,20μM]的[γ-³³P]-ATP磷酸化。对PI3Kα激酶活性的抑制由反应生物学公司(宾夕法尼亚州莫尔文)使用ADP-Glo测定进行评估,ADP-Glo测定定量在ATP(10μM)存在下人PI3Kα(p110α/p85α)对1-磷脂酰-1D-肌醇4,5-二磷酸酯(10μM)的磷酸化。使用HotSpot测定平台抑制mTOR激酶活性,在ATP(10μM)存在下定量人mTOR对真核翻译起始因子4E-结合蛋白1(4EPB1,1μM)的[γ-³³P]-ATP磷酸化。结果示于下表12中,条目是两次重复的平均值。

[1214] 表12. 激酶活性的抑制(作为IC₅₀)

[1215]

SN	编号	DNA-PK (nM)	PI3K (nM)	mTOR (nM)
39228	7	4340	14600	>100000
39229	8	3110	19300	77630
39231	9	3160	35300	>100000
39232	10	185	7500	39400
39236	11	282	9620	68800
39239	12	6090	71300	>100000
39240	13	>10000	40400	>100000
39241	14	565	36510	>100000
39242	15	3780	>10000	>100000
39245	16	1750	74600	>100000
39246	17	>10000	>10000	>100000
39247	18	2000	36000	52800
39263	19	>10000	22600	>100000
39273	20	2490	17700	9290
39280	21	8100	16200	>100000
39301	22	>10000	43500	>100000
39275	23	6200	79400	>100000
39291	24	4030	>10000	>100000
39297	25	>10000	>10000	>100000
39278	26	>10000	>10000	>100000
39290	27	3610	>10000	>100000

[1216]

SN	编号	DNA-PK (nM)	PI3K (nM)	mTOR (nM)
39283	28	>10000	57000	>100000
39274	29	3130	42700	>100000
39279	30	1090	8570	69200
39304	31	8830	17100	>100000
39308	32	1220	9760	60200
39330	33	>10000	>10000	>100000
39302	34	>10000	>10000	>100000
39303	35	>10000	>10000	>100000
39328	36	>10000	>10000	>100000
39309	37	8180	78000	>100000
39385	38	62.8	403	35700
39390	39	4320	25600	>100000
39393	40	2380	37500	>100000
39378	41	625	10500	>100000
39376	42	18	1220	27900
39379	43	40	2060	68100
39396	44	137	1950	61800
39397	45	7.54	311	25900
39398	46	75	8040	51900
39401	47	5040	ND	ND
39369	48	7.33, 7.36	792, 1390	13500, 5830
39382	49	72.8	5390	>100000
39474	50	411	3040	ND
39370	51	201	NR	67400
39642	52	22.4	8150	ND
39748	53	284	24000	ND
39761	54	29.8	3080	ND
39764	55	72.8	4020	ND
39673	56	100	89400	ND

[1217]

SN	编号	DNA-PK (nM)	PI3K (nM)	mTOR (nM)
39663	57	>1000	12800	ND
39637	58	>10000	16800	ND
39758	59	>1000	2710	ND
39762	60	>10000	>10000	ND
39759	61	94	2700	ND
39717	62	>1000	8210	ND
39313	63	61.4	1700	39700
39316	64	713	5890	>100000
39322	65	6980	21800	>100000
39323	66	2230	14200	>100000
39325	67	>10000	10000	>100000
39326	68	298	6280	46700
39402	69	315	20100	>100000
39441	70	8.9	14100	ND
39333	71	>10000	>10000	>100000
39334	72	5070	43700	97700
39341	73	>10000	48400	>100000
39344	74	>10000	>10000	>100000
39361	75	>10000	>10000	>100000
39346	76	4750	3470	>100000
39362	77	3250	3000	61900
39342	78	75.8	21100	14900
39360	79	>10000	1470	>100000
39405	80	20.2	3720	2210
39395	81	6980	1180	2020
39258	82	7600	20500	96600
39259	83	10000	7640	>100000
39272	84	8100	27400	>100000
39305	85	245	3090	21300

[1218]

SN	编号	DNA-PK (nM)	PI3K (nM)	mTOR (nM)
39306	86	5200	7570	92500
39329	87	10000	21000	>100000
39375	88	7.2	429	1960
39777	94	108	>100000	ND
39778	95	1930	>100000	ND
39790	96	1060	>100000	ND
39789	97	97	20800	ND
39793	98	147	>100000	ND
39794	99	138	18200	ND
39478	104	138	3570	>100000
39551	105	12.1	3260	71400
39887	110	>1000	151000	ND
39878	115	6.5	5290	ND
39881	116	4.9	5460	ND
39536	121	0.34, 8.2	1820, 1850	44500, 18100
39537	122	0.39, 29.6	2530, 5530	46600, 56100
39538	123	0.13	678	>100000
39871	124	422	5450	ND
40019	125	14.3	10700	43900
40037	126	9.06	4230	12600
40046	127	7.11	3960	5420
40050	128	1420	>10000	>100000
40070	129	2.57	314	19000
40092	130	3.05	2530	10800
40151	131	47.7	11000	13400
40152	132	12.6	5570	60200
39689	133	>10000	>10000	ND
39690	134	>10000	>10000	ND
39872	135	5.7, 17.1	3220, 5240	2190, 32200

[1219]

SN	编号	DNA-PK (nM)	PI3K (nM)	mTOR (nM)
40071	136	3.60	151	19600
39667	141	140	703	ND
39550	146	1.50	359	17300
39552	147	11	490	7900
39598	152	43	123	90500
39600	153	106, 48	78300, 43000	ND, >100000
39686	157	157	36000	ND
39627	162	150	187	ND
39628	163	1290	23700	ND
39687	167	>100	25300	ND
39540	172	0.90, 40.4	1470, 1390	25700, 26100
39539	173	0.64	2170	27500
39581	178	32	2070	44800
39584	179	6.2	1380	16100
40297	184	53	1130	15200
39695	185	60, 21	17100, 8770	ND, >100000
39623	190	5.6	484	ND
39519	195	0.36	676	85700
39529	196	0.27	237	ND
39522	197	0.09	33	33400
39520	198	23	1800	ND
39526	199	55	ND	ND
39530	200	<0.05	264	19500
39525	205	0.94	26300	ND
39528	206	0.07	558, 441	38600
39547	211	0.58	302	ND
39548	212	<0.51	803	ND
39546	213	1.23	1730	ND
39549	214	43	ND	ND

[1220]

SN	编号	DNA-PK (nM)	PI3K (nM)	mTOR (nM)
40230	215	51	12500	12300
40284	216	390	4620	42700
40249	217	52	33100	76300
40250	218	94	14200	68400
40251	219	270	20800	>100000
40253	220	170	24000	>100000
40252	221	441	9360	>100000
40266	223	3940	11800	41200
40318	225	3.4	1650	58500
39586	234	766	877	30000
39897	236	780	16200	92900
39591	246	116	1280	ND
39725	247	871	>10000	>100000
39884	248	18.5, 140	107000, >100,000	>100000, >100000
39897	236	2200	52300	>100000
40353	251	1260	>100,000	>100000
40275	252	104	740	15600
40302	253	58	296	11400
40316	257	203	>100,000	>100000
40317	258	754	39200	>100000

[1221] ND:未确定

[1222] 实例172:与其它人激酶相比,化合物48对DNA-PK的选择性。

[1223] 化合物48 (1 μ M) 对激酶活性的抑制由反应生物学公司 (宾夕法尼亚州莫尔文) 利用 HotSpot 测定平台针对一组397种蛋白激酶和20种脂质激酶进行评估。结果示于表13和图1中。

[1224] 表13. 化合物48对一组人激酶的激酶活性的抑制。

[1225]

激酶	在 1 μ M 的抑制% 48*	激酶	在 1 μ M 的抑制% 48*
DNA-PK	84.4	JNK2	79.8
JNK3	80.0	FMS	61.0

[1226]

激酶	在 1 μ M 的抑制% 48*
JNK1	57.3
LRRK2	48.0
TYRO3/SKY	48.0
TNIK	46.9
MELK	42.9
PAK3	42.4
EIF2AK3	38.2
RSK4	34.2
MST3/STK24	31.5
ERN2/IRE2	30.9
PKC η /PRKD3	29.6
P38g	29.0
PKC μ /PRKD1	28.8
IRAK4	26.6
MNK2	25.3
ARK5/NUAK1	21.7
PLK1	21.1
PLK2	21.0
CK1epsilon	20.0
GSK3b	19.9
NEK1	19.7
CDK20/细胞周期蛋白 T1	19.3
MYLK4	18.8
TSSK3/STK22C	17.8
ACK1	17.3
STK16	17.2
SLK/STK2	16.1
IKKe/IKBKE	15.7

激酶	在 1 μ M 的抑制% 48*
FLT3	15.7
CK1a1	15.4
MAPKAPK3	15.0
HCK	15.0
NEK9	15.0
RSK2	14.7
CDK2/细胞周期蛋白 E2	14.1
LCK	13.9
NEK11	13.7
SGK1	13.5
CAMK1a	13.4
IRR/INSRR	13.4
PKD2/PRKD2	13.3
TIE2/TEK	13.1
PAK1	12.8
STK25/YSK1	12.4
BMPR2	12.3
CDK2/细胞周期蛋白 O	12.3
EPHA1	12.2
CAMK2g	12.1
RIPK2	12.0
CDK2/细胞周期蛋白 E	11.9
PKN1/PRK1	11.8
EGFR	11.6
PAK2	11.6
KSR2	11.5

[1227]

激酶	在 1 μ M 的抑制% 48*
CDK5/p35	11.4
c-Src	11.3
SNRK	11.3
TYK1/LTK	11.3
TBK1	11.0
PKCg	11.0
PHKg1	11.0
HPK1/MAP4K1	10.9
ULK1	10.8
STK22D/TSSK1	10.8
AMPK (A1/B2/G1)	10.5
ULK2	10.3
CAMKK2	10.1
CDK5/p25	10.1
STK33	10.1
BRK	10.0
CDK6/细胞周期蛋白 D1	10.0
PEAK1	9.9
SNARK/NUAK2	9.7
BTK	9.7
ALK	9.4
MASTL	9.4
CDK2/细胞周期蛋白 A	9.2
EIF2AK1	9.2
CAMK1d	9.1
AMPK (A2/B2/G3)	9.1
FAK/PTK2	9.1

激酶	在 1 μ M 的抑制% 48*
CAMK1b	9.1
IKKa/CHUK	9.0
CDK3/细胞周期蛋白 E2	9.0
LKB1	8.7
NEK7	8.6
STK39/STLK3	8.6
MYO3b	8.5
c-MER	8.4
HGK/MAP4K4	8.4
AKT2	8.3
MEKK6	8.3
VRK1	8.2
PKAcb	8.2
ERK7/MAPK15	8.2
ERN1/IRE1	7.9
ERK2/MAPK1	7.8
ARAF	7.8
MNK1	7.7
MST1/STK4	7.7
CK1g1	7.7
PBK/TOPK	7.6
PKA	7.6
NLK	7.5
TTBK1	7.5
GLK/MAP4K3	7.4
MEK5	7.4
EPHA2	7.3
P38d/MAPK13	7.2

[1228]

激酶	在 1 μ M 的抑制% 48*
PIM3	7.2
KDR/VEGFR2	7.2
GRK5	7.1
MINK/MINK1	7.0
PKN3/PRK3	6.9
STK32C/YANK3	6.9
CK2a	6.8
MARK2/PAR-1Ba	6.7
TRKC	6.7
P38a/MAPK14	6.6
MYO3A	6.6
WNK3	6.4
NEK5	6.2
CK1d	6.1
MAPKAPK5/PRAK	6.1
CLK1	6.0
AXL	6.0
PHKg2	5.9
TXK	5.9
CAMK2a	5.9
Haspin	5.7
MKK6	5.6
BRSK2	5.6
PAK4	5.5
DMPK2	5.4
FGR	5.4
PDK1/PDPK1	5.1
PDK4/PDHK4	5.1
STK32B/YANK2	5.0

激酶	在 1 μ M 的抑制% 48*
PKMYT1	4.9
TAOK1	4.9
MLK2/MAP3K10	4.9
BLK	4.7
LATS2	4.7
mTOR/FRAP1	4.7
GRK3	4.7
MARK4	4.5
DCAMKL2	4.5
EPHB1	4.5
VRK2	4.5
PIM1	4.3
STK38/NDR1	4.3
NIM1	4.2
P38b/MAPK11	4.0
ROCK1	4.0
MSK2/RPS6KA4	4.0
EPHA7	3.8
CHK1	3.6
CAMK1g	3.6
NEK2	3.5
GSK3a	3.4
MKK4	3.3
EIF2AK2	3.2
IRAK1	3.2
PKCeta	3.2
TAK1	3.2
EIF2AK4	3.2
EPHA6	3.1

[1229]

激酶	在 1 μ M 的抑制% 48*
CAMK2b	3.1
TLK1	3.1
CDK7/细胞周期蛋白 H	3.0
TESK2	2.8
YES/YES1	2.8
AMPK (A2/B2/G2)	2.6
MST4	2.6
EPHA5	2.5
EPHB2	2.5
DMPK	2.5
MARK3	2.5
DAPK1	2.5
TSSK2	2.5
MAK	2.4
SIK2	2.4
PKCd	2.3
AMPK (A2/B2/G1)	2.3
CDK2/细胞周期蛋白 A1	2.2
STK38L/NDR2	2.1
PKG1a	2.1
DYRK3	2.1
BRAF	2.1
TYK2	2.0
PDK2/PDHK2	2.0
WNK1	2.0
RIPK3	2.0
EPHA4	1.9

激酶	在 1 μ M 的抑制% 48*
PKC α	1.9
RON/MST1R	1.9
TRKA	1.9
MLCK/MYLK	1.9
RET	1.8
YSK4/MAP3K19	1.8
SGK3/SGKL	1.7
极光 B	1.7
PAK5	1.6
BMX/ETK	1.4
SRMS	1.4
TRKB	1.4
DDR2	1.3
DYRK2	1.3
ERK1	1.3
FES/FPS	1.3
SSTK/TSSK6	1.2
MARK1	1.2
CSK	1.2
FLT4/VEGFR3	1.1
MSK1/RPS6KA5	1.1
SRPK1	1.1
ZAK/MLTK	1.0
LYN	1.0
OSR1/OXSR1	1.0
MLK3/MAP3K11	1.0
TEC	1.0
CAMK2d	1.0
p70S6Kb/RPS6KB2	1.0

[1230]

激酶	在 1 μ M 的抑制% 48*
ALK2/ACVR1	0.9
ROS/ROS1	0.9
CHK2	0.9
LATS1	0.9
COT1/MAP3K8	0.9
CAMK4	0.8
PKN2/PRK2	0.8
FGFR2	0.7
CDC7/DBF4	0.7
FGFR1	0.7
RIPK4	0.7
KHS/MAP4K5	0.7
WNK2	0.7
CDK1/细胞周期蛋白 E	0.6
DYRK1B	0.6
MSSK1/STK23	0.5
PASK	0.5
极光 C	0.5
GRK6	0.4
DDR1	0.4
PKCzeta	0.3
CK1g2	0.2
SIK1	0.2
HIPK3	0.2
CDK9/细胞周期蛋白 T1	0.0
IR	0.0
CDK20/细胞周期蛋白	-0.1

激酶	在 1 μ M 的抑制% 48*
白 H	
FRK/PTK5	-0.2
SBK1	-0.2
极光 A	-0.2
FER	-0.2
TNK1	-0.3
CDK9/细胞周期蛋白 T2	-0.3
MAPKAPK2	-0.3
PIM2	-0.4
CDK8/细胞周期蛋白 C	-0.4
CDK19/细胞周期蛋白 C	-0.5
PKCa	-0.6
CDK4/细胞周期蛋白 D3	-0.6
FYN	-0.8
CLK3	-0.8
ALK3/BMPRI1A	-0.8
PYK2	-0.9
ALK4/ACVR1B	-0.9
JAK1	-1.0
CDK6/细胞周期蛋白 D3	-1.1
NEK3	-1.2
CK1g3	-1.2
TAOK2/TAO1	-1.3
MEK2	-1.4

[1231]

激酶	在 1 μ M 的抑制% 48*
SYK	-1.4
MEKK2	-1.5
DRAK1/STK17A	-1.5
c-MET	-1.5
CDK18/细胞周期蛋白 Y (PCTK3)	-1.5
ERBB2/HER2	-1.5
CDK9/细胞周期蛋白 K	-1.6
JAK3	-1.6
ULK3	-1.6
HIPK2	-1.6
MRCKb/CDC42BPB	-1.7
ABL1	-1.8
SGK2	-1.9
PAK6	-2.0
AKT1	-2.1
LOK/STK10	-2.1
DAPK2	-2.1
CLK4	-2.2
EPHB3	-2.2
EPHA8	-2.3
GRK4	-2.3
TRPM7/CHAK1	-2.3
CTK/MATK	-2.5
DYRK4	-2.5
GRK7	-2.7
PKC θ	-2.8
IKKb/IKBKB	-2.9

激酶	在 1 μ M 的抑制% 48*
c-Kit	-3.0
SRPK2	-3.2
NEK4	-3.3
CDK1/细胞周期蛋白 B	-3.4
CK2a2	-3.4
JAK2	-3.5
TAOK3/JIK	-3.5
CK1a1L	-3.7
FGFR4	-3.8
CDK3/细胞周期蛋白 E	-4.1
ITK	-4.3
NEK6	-4.8
MEKK1	-4.8
PKCepsilon	-4.9
MUSK	-5.1
GRK2	-5.1
p70S6K/RPS6KB1	-5.1
GRK1	-5.2
ERK5/MAPK7	-5.3
LYN B	-5.3
PDGFRa	-5.3
IGF1R	-5.3
RAF1	-5.4
ZAP70	-5.5
PKC β 2	-5.5
ZIPK/DAPK3	-5.6
PDK1/PDHK1	-5.6

[1232]

激酶	在 1 μ M 的抑制% 48*
BRSK1	-5.7
MLK4	-5.7
HIPK1	-5.7
DCAMKL1	-5.9
STK21/CIT	-5.9
TESK1	-5.9
DYRK1/DYRK1A	-6.1
MEK1	-6.1
EPHB4	-6.1
TGFBR2	-6.1
TTBK2	-6.1
CDK17/细胞周期蛋白 Y (PCTK2)	-6.2
RSK3	-6.2
TLK2	-6.4
CDK1/细胞周期蛋白 A	-6.4
RIPK5	-6.4
MLCK2/MYLK2	-6.6
ASK1/MAP3K5	-6.6
LIMK2	-6.6
GCK/MAP4K2	-6.7
ALK5/TGFBR1	-6.7
PDK3/PDHK3	-6.8
MEKK3	-6.9
PLK3	-7.1
MYLK3	-7.5
PLK4/SAK	-7.6
MLK1/MAP3K9	-7.6

激酶	在 1 μ M 的抑制% 48*
FLT1/VEGFR1	-7.8
CDK4/细胞周期蛋白 D1	-7.8
PRKX	-8.1
PKAcg	-8.2
CLK2	-8.2
EEF2K	-8.2
MEK3	-8.3
MST2/STK3	-8.4
ALK1/ACVRL1	-8.8
MKK7	-9.1
DLK/MAP3K12	-9.2
AKT3	-9.6
MRCKa/CDC42BPA	-9.7
EPHA3	-10.3
KSR1	-10.3
SIK3	-10.7
PKG2/PRKG2	-11.0
WEE1	-11.7
LCK2/ICK	-11.8
LIMK1	-12.2
FGFR3	-12.3
RSK1	-12.3
CDK14/细胞周期蛋白 Y (PFTK1)	-12.4
ABL2/ARG	-12.6
AMPK (A1/B1/G1)	-13.3
NEK8	-13.4
ERBB4/HER4	-13.6

[1233]

激酶	在 1 μ M 的抑制% 48*
ROCK2	-13.7
PKG1b	-14.0
AMPK (A1/B1/G3)	-14.8
PKC β 1	-15.4
HIPK4	-15.6
AMPK (A2/B1/G1)	-15.9

激酶	在 1 μ M 的抑制% 48*
ALK6/BMPRI1B	-16.7
AMPK (A1/B1/G2)	-18.1
CDK16/细胞周期蛋白 Y (PCTAIRE)	-18.4
CAMKK1	-22.4
PDGFR β	-26.1

[1234] *相对于DMSO对照

[1235] 实例173:与其它人激酶相比,化合物121对DNA-PK的选择性。

[1236] 化合物121 (1 μ M) 对激酶活性的抑制由反应生物学公司(宾夕法尼亚州莫尔文)利用HotSpot测定平台针对一组397种蛋白激酶和20种脂质激酶进行评估。结果示于表14和图2中。

[1237] 表14. 化合物121对一组人激酶的激酶活性的抑制。

[1238]

激酶	在 1 μ M 的抑制% 121*
DNA-PK	88.96
PIM1	49.88
PKN1/PRK1	41.73
PI3K α (p110 α /p85 α)	38.78
JNK2	37.65
PI3K (p110 α (E542K)/p85 α)	36.74
PI3K (p110 α (H1047R)/p85 α)	34.78
JNK3	34.42
DDR2	32.53
WEE1	30.95
MEKK3	29.67
PI3K δ (p110 δ /p85 α)	28.50
EIF2AK1	27.17
SSTK/TSSK6	26.68

激酶	在 1 μ M 的抑制% 121*
PI3K (p110 α /p65 α)	26.17
PDGFR β	25.66
JNK1	25.47
BRAF	24.99
MLCK2/MYLK2	22.70
AKT3	22.48
PKD2/PDHK2	22.23
NEK9	21.46
TESK1	21.34
PI3K (p110 α (E545K)/p85 α)	20.96
EIF2AK3	20.06
VRK2	19.56
STK32C/YANK3	19.04
DMPK2	18.02
TNIK	17.95

[1239]

激酶	在 1 μ M 的抑制% 121*
LATS2	17.89
DCAMKL2	17.41
YES/YES1	17.10
PI3Kg (p110g)	17.06
C-KIT	17.05
EPHA3	17.01
PDK3/PDHK3	16.76
PI3Kb (p110b/p85a)	16.76
NEK6	16.75
MLK2/MAP3K10	16.12
PI4KA	16.12
ALK6/BMPRI1B	15.53
MLK4	15.39
PDK1/PDHK1	15.30
ALK4/ACVR1B	14.98
AKT2	14.71
AXL	14.65
COT1/MAP3K8	14.55
CDK2/细胞周期蛋白 A1	14.45
CDK1/细胞周期蛋白 E	14.24
ERK2/MAPK1	14.06
CDK2/细胞周期蛋白 E2	14.00
MEKK2	13.98
ERK7/MAPK15	13.84
MST2/STK3	13.60
PIP5K1C	13.53
EPHB3	13.52
LRRK2	13.46

激酶	在 1 μ M 的抑制% 121*
SNRK	13.46
NEK11	12.98
ERN1/IRE1	12.98
极光 C	12.95
IKKA/CHUK	12.60
DDR1	12.57
MEKK1	12.24
PKCTHETA	12.01
MRCKA/CDC42BPA	11.98
TTBK1	11.87
HASPIN	11.70
CAMK1B	11.49
CK2A	11.32
MAPKAPK2	11.30
ERN2/IRE2	11.23
FYN	11.14
SGK2	10.96
TSSK2	10.88
CAMKK2	10.86
DCAMKL1	10.86
EPHB4	10.77
FGFR4	10.71
PKCNU/PRKD3	10.62
CDK16/细胞周期蛋白 Y (PCTAIRE)	10.61
WNK1	10.59
DYRK1/DYRK1A	10.51
NEK5	10.50

[1240]

激酶	在 1 μ M 的抑制% 121*
极光 B	10.46
BMX/ETK	10.36
PKACB	10.24
ALK2/ACVR1	10.07
PLK3	10.07
TSSK3/STK22C	10.06
STK38L/NDR2	10.04
MEK3	9.98
PHKG2	9.96
RSK3	9.95
BLK	9.92
PKN3/PRK3	9.88
OSR1/OXSR1	9.78
STK16	9.76
ULK3	9.65
PKG1A	9.65
CDK5/P25	9.63
HCK	9.59
LIMK1	9.54
C-SRC	9.51
WNK3	9.46
CDK5/P35	9.43
WNK2	9.38
BRSK2	9.37
MEK5	9.23
CAMK2A	9.22
GCK/MAP4K2	9.16
NEK3	9.14

激酶	在 1 μ M 的抑制% 121*
TESK2	9.11
EPHA2	9.01
RSK4	8.98
CAMK2D	8.78
AMPK (A1/B1/G2)	8.77
ALK5/TGFBR1	8.72
PKD2/PRKD2	8.65
CLK3	8.60
PASK	8.59
EPHA7	8.55
CDK2/细胞周期蛋白 O	8.48
RSK2	8.16
MUSK	8.08
PKCEPSILON	7.97
JAK2	7.92
LCK2/ICK	7.90
MLCK/MYLK	7.88
PKG2/PRKG2	7.88
STK33	7.86
IRAK4	7.79
MKK7	7.78
EPHA1	7.68
SLK/STK2	7.62
PAK2	7.60
CAMKK1	7.52
CDK9/细胞周期蛋白 T2	7.49
BTK	7.47
CDK2/细胞周期蛋白 A	7.44

[1241]

激酶	在 1 μ M 的抑制% 121*
PAK5	7.35
FAK/PTK2	7.30
KDR/VEGFR2	7.30
MAST3	7.30
GRK1	7.06
LATS1	6.96
PKN2/PRK2	6.86
MLK1/MAP3K9	6.79
CDK1/细胞周期蛋白 B	6.77
LKB1	6.76
MKK4	6.69
LYN B	6.66
CLK2	6.65
MLK3/MAP3K11	6.59
MSK1/RPS6KA5	6.54
CDK18/细胞周期蛋白 Y (PCTK3)	6.39
EPHB2	6.38
MARK2/PAR-1BA	6.37
ERK1	6.35
PKCB2	6.31
RIPK5	6.19
SRPK2	6.17
GRK3	6.10
IR	6.00
ABL2/ARG	5.97
CLK4	5.97
PHKG1	5.70

激酶	在 1 μ M 的抑制% 121*
TTBK2	5.70
PLK1	5.66
TRPM7/CHAK1	5.60
GRK7	5.49
MTOR/FRAP1	5.43
FLT1/VEGFR1	5.38
P38A/MAPK14	5.31
CAMK2G	5.22
IRR/INSRR	5.18
MRCKB/CDC42BPB	5.16
PAK4	5.10
GRK6	4.97
JAK1	4.95
EPHA6	4.86
CDK14/细胞周期蛋白 Y (PFTK1)	4.80
PKCETA	4.76
TIE2/TEK	4.75
CHK1	4.69
CDK4/细胞周期蛋白 D1	4.66
MARK1	4.65
PKCD	4.65
PKACG	4.50
CDK2/细胞周期蛋白 E	4.48
TRKB	4.40
FER	4.29
AKT1	4.25
ULK2	4.24

[1242]

激酶	在 1 μ M 的抑制% 121*
MAPKAPK5/PRAK	4.22
BRSK1	4.18
SNARK/NUAK2	4.13
AMPK (A1/B1/G3)	4.12
SGK1	4.12
STK21/CIT	4.11
MSSK1/STK23	4.10
RSK1	4.03
TEC	4.03
RIPK4	4.01
ULK1	3.99
CDK17/细胞周期蛋白 Y (PCTK2)	3.99
TYK2	3.94
STK38/NDR1	3.88
MYLK4	3.79
GRK4	3.74
CDK1/细胞周期蛋白 A	3.72
GRK5	3.66
IGF1R	3.65
ROCK1	3.60
PKCZETA	3.57
CHK2	3.56
RET	3.51
MEK2	3.50
FGFR2	3.43
MSK2/RPS6KA4	3.40
SPHK1	3.31

激酶	在 1 μ M 的抑制% 121*
HIPK4	3.20
DAPK1	3.19
TBK1	3.16
MYLK3	3.12
MARK4	3.03
EPHA4	3.01
PYK2	2.94
ARK5/NUAK1	2.85
AMPK (A2/B1/G1)	2.82
PIM3	2.80
ABL1	2.77
IKKB/IKBKB	2.72
TLK2	2.64
CDK8/细胞周期蛋白 C	2.63
MNK2	2.57
EGFR	2.52
EEF2K	2.43
PKA	2.41
TAOK2/TAO1	2.36
AMPK (A2/B1/G3)	2.31
GSK3B	2.30
DYRK4	2.29
EIF2AK2	2.28
TYRO3/SKY	2.27
PKCMU/PRKD1	2.26
ERK5/MAPK7	2.19
FGFR1	2.19
DYRK1B	2.16

[1243]

激酶	在 1 μ M 的抑制% 121*
PI4KB	2.16
CK2A2	2.14
SGK3/SGKL	2.13
YSK4/MAP3K19	2.13
TLK1	2.05
ROCK2	2.04
HIPK3	2.00
NEK2	1.89
PDK4/PDHK4	1.88
AMPK (A1/B1/G1)	1.79
CAMK1D	1.78
CSK	1.69
GLK/MAP4K3	1.65
CAMK4	1.60
CDK9/细胞周期蛋白 T1	1.55
CDK19/细胞周期蛋白 C	1.48
PIK3C3/hVPS34	1.41
CDK6/细胞周期蛋白 D1	1.36
MINK/MINK1	1.35
DYRK2	1.34
ITK	1.20
VRK1	1.16
CK1G1	1.15
ASK1/MAP3K5	1.12
ZAK/MLTK	1.12
C-MER	1.08
NEK4	1.04
FLT4/VEGFR3	1.02

激酶	在 1 μ M 的抑制% 121*
ERBB4/HER4	0.97
CDK3/细胞周期蛋白 E	0.97
AMPK (A2/B2/G1)	0.93
CDK6/细胞周期蛋白 D3	0.78
P70S6K/RPS6KB1	0.72
CTK/MATK	0.47
TAOK1	0.40
P38D/MAPK13	0.38
SBK1	0.31
NLK	0.16
GSK3A	0.13
ACK1	0.03
PKCB1	-0,03
ARAF	-0,06
PKCG	-0,08
PLK4/SAK	-0,09
CDK9/细胞周期蛋白 K	-0,27
DMPK	-0,30
IKKE/IKBKE	-0,30
CK1G2	-0,37
RIPK2	-0,38
CAMK1A	-0,41
PI3KC2a/PIK3C2A	-0,43
DYRK3	-0,44
RAF1	-0,47
PIM2	-0,78
MKK6	-0,79
PRKX	-0,94

[1244]

激酶	在 1 μ M 的抑制% 121*
PKCA	-1,06
FRK/PTK5	-1,22
FGR	-1,28
LOK/STK10	-1,30
PDK1/PDPK1	-1,43
SYK	-1,54
TAK1	-1,58
LCK	-1,63
AMPK (A1/B2/G2)	-1,64
ALK1/ACVRL1	-1,66
TNK1	-1,66
FMS	-1,68
CK1EPSILON	-1,74
FGFR3	-1,80
ALK3/BMPRI1A	-1,80
PDGFRA	-1,82
TXK	-1,92
SIK3	-1,97
HGK/MAP4K4	-2,13
MST1/STK4	-2,25
PIP5K1A	-2,31
ZAP70	-2,35
SRPK1	-2,54
CK1D	-2,73
TGFBR2	-2,82
LYN	-2,82
KHS/MAP4K5	-2,94
HIPK1	-3,00

激酶	在 1 μ M 的抑制% 121*
CLK1	-3,11
MARK3	-3,19
AMPK (A2/B1/G2)	-3,32
ZIPK/DAPK3	-3,51
EPHA5	-3,57
NIM1	-3,74
AMPK (A1/B2/G1)	-3,79
CAMK2B	-3,82
GRK2	-4,19
STK22D/TSSK1	-4,44
C-MET	-4,63
P38B/MAPK11	-4,70
NEK7	-4,84
FES/FPS	-4,96
PBK/TOPK	-5,04
HPK1/MAP4K1	-5,09
PAK6	-5,19
STK25/YSK1	-5,22
IRAK1	-5,32
TRKA	-5,36
TRKC	-5,39
DAPK2	-5,46
P38G	-5,55
PAK3	-5,60
ROS/ROS1	-5,68
AMPK (A1/B2/G3)	-5,70
EPHB1	-5,73
PAK1	-5,81

[1245]

激酶	在 1 μ M 的抑制% 121*
STK32B/YANK2	-5,91
PKG1B	-6,04
MNK1	-6,06
CK1A1L	-6,08
P70S6KB/RPS6KB2	-6,10
SIK2	-6,13
TYK1/LTK	-6,39
ERBB2/HER2	-6,45
PI4K2A	-6,50
RON/MST1R	-6,52
EIF2AK4	-6,68
CDC7/DBF4	-6,73
CDK4/细胞周期蛋白 D3	-6,82
CK1A1	-6,97
AMPK (A2/B2/G2)	-7,22
CK1G3	-7,38
MASTL	-7,60
PKCIOTA	-7,97
AMPK (A2/B2/G3)	-8,22
BRK	-8,53
MEKK6	-8,71
EPHA8	-8,96
JAK3	-9,13
极光 A	-9,16
MST4	-9,51
BMPR2	-10,14

激酶	在 1 μ M 的抑制% 121*
MAK	-10,22
STK39/STLK3	-10,49
PKMYT1	-10,89
LIMK2	-10,93
MYO3B	-11,45
MST3/STK24	-11,87
CDK7/细胞周期蛋白 H	-11,91
TAOK3/JIK	-12,06
MELK	-12,60
FLT3	-12,83
HIPK2	-12,94
KSR2	-13,24
MEK1	-13,34
NEK1	-14,58
MYO3A	-15,08
SRMS	-15,33
DRAK1/STK17A	-16,07
PLK2	-16,13
MAPKAPK3	-18,39
SIK1	-19,21
KSR1	-23,33
CAMK1G	-24,50
CDK3/细胞周期蛋白 E2	-26,16
ALK	-27,32
SPHK2	-35,66

[1246] *相对于DMSO对照

[1247] 实例174:化合物对PIKK激酶的选择性

[1248] 本发明化合物对DNA-PKcs激酶活性的抑制由反应生物学公司(宾夕法尼亚州莫尔文)利用HotSpot测定平台进行评估,在10 μ g/ml DNA和10 μ M ATP存在下定量人DNA-PK对肽底物[EPPLSQEAFADLWKK, 20 μ M]的[γ - ^{33} P]-ATP磷酸化。使用HotSpot测定平台评估mTOR激酶

活性的抑制,在ATP(10 μ M)存在下定量人mTOR对真核翻译起始因子4E-结合蛋白1(4EPB1,1 μ M)的[γ - ^{33} P]-ATP磷酸化。使用ATM人PIKK激酶ELISA/EIA测定、通过在[Km ATP]下的Eurofins Discovery(Cerep SA)的激酶谱仪评估ATM激酶的抑制。使用ATR/ATRIP人PIKK激酶放射测定[Km ATP],通过在[Km ATP]下的Eurofins Discovery(Cerep SA)的激酶谱仪评估对ATR的抑制。结果示于表15中。

[1249] 表15.PIKK激酶活性的抑制

[1250]

	编号	DNA-PK (nM) ^a	mTOR/FRAP (nM) ^a	ATM (nM) ^b	ATR (nM) ^b
39236	11	282	68830	76% ^c	
39309	37	8179	>100000	56% ^c	
39369	48	7.33	13500	4046	>100000
39673	56	100		86% ^c	
39313	63	61	39710	719	
39316	64	713	>100000	1105	
39322	65	6979	>100000	93% ^c	
39323	66	2227	>100000	92% ^c	
39325	67	10000	>100000	88% ^c	
39326	68	298	46960	940	
39441	73	8.9		275	
39778	95	1930		94% ^c	
39790	96	1057		89% ^c	
39536	121	8.2	18060	9153	>100000
40019	125	14.3	43940	74% ^c	>1000
40046	127	7.11	5421	2556	
40070	129	2.57	18915	79% ^c	
39581	178	32.3	44795	69% ^c	

[1251]

39547	211	0.58		87% ^c	
39546	213	1.23		68% ^c	
40230	215	51	12300	90% ^c	
39586	234	766	30025	>100000	>100000
39897	236	780	92915	57287	>100000
39884	248	18.5	10000	>100000	>100000
AZD7648		1.56	641		

[1252] ^aHotSpot测定反应生物学公司。^bEurofins Discovery (Cerep SA) 的激酶谱仪。^c在1μM的对照百分比。

[1253] 实例175:人头颈部鳞状细胞癌细胞(HNSCC)的放射致敏作用。

[1254] 使用增殖终点在有氧条件下评估本发明化合物对人类肿瘤细胞放射致敏的能力。将UT-SCC-54C细胞在37℃下在具有5%CO₂的加湿培养箱中在补充有10%胎牛血清(FCS)、4.5mg/mL D-葡萄糖、20mM HEPES和100U/mL青霉素和100μg/mL链霉素的最小必需培养基(MEM)中培养。将细胞以两种细胞密度接种在96孔板中:对于0Gy和3Gy放射剂量,分别为200和800个细胞/孔。将细胞孵育24小时以允许附着,然后用一定浓度范围(10μM、3μM、1μM、0.333μM、0.111μM和0.037μM)的化合物处理,最终DMSO浓度为0.5%。将细胞与化合物一起孵育1小时,然后用0Gy或3Gy(钴-60Eldorado 78,2.5Gy/分钟)照射。然后将细胞与化合物再孵育24小时,然后用PBS洗脱,并且用新鲜培养基补充孔。将细胞在培养箱中放置5天以再生长,然后用10%三氯乙酸固定,用0.4%碘酞罗丹明B染色,并用10mM未缓冲的Tris溶解。在BioTek读板器上在490nm和450nm波长下读板。随后也减去空白值(无细胞)。在相对于对照值(仅0.5%DMSO)进行归一化之前,首先将所有值归一化为接种细胞数。使用GraphPad Prism通过逻辑回归计算化合物的再生长分数的50%抑制的IC50值(图3和表4)。使用GraphPad Prism通过逻辑回归计算化合物与3Gy放射组合的再生长分数的50%抑制的S50值(图3和表16)。

[1255] 表16.UT-SCC-54C HNSCC细胞的放射致敏作用。

[1256]

SN	编号	IC50 (μM)	S50 (μM)
39376	42	>10	1.7
39379	43	>10	5.17

SN	编号	IC50 (μM)	S50 (μM)
39397	45	>10	0.4
39369	48	>10	1.09

[1257]

SN	编号	IC50 (μM)	S50 (μM)
39762	60	6.213	3.22
39441	70	>10	2.62
39342	78	>10	4.09
39375	88	>10	0.68
39777	94	>10	3.12
39794	99	>10	5.99
39878	115	>10	0.4
39881	116	>10	0.06
39536	121	>10	0.34
39537	122	>10	0.38
39538	123	>10	0.74
40019	125	>10	0.67
40037	126	>10	0.32
40046	127	>10	0.22
40070	129	>10	0.09
40092	130	>10	0.50
40151	131	>10	4.8
40152	132	>10	0.49
39872	135	>10	0.93
39667	141	>10	7.41
39550	146	>10	0.83
39552	147	>10	0.97
39598	152	>10	1.71
39600	153	>10	4.76
39686	154	>10	2.06
39540	172	>10	0.89
39539	173	>10	0.85
39581	178	>10	1.38

SN	编号	IC50 (μM)	S50 (μM)
39584	179	>10	0.21
40297	184	>10	6.3
39695	185	>10	0.31
39623	190	>10	0.4
39519	195	>10	0.22
39529	196	>10	0.68
39520	198	>10	0.17
39530	200	>10	0.31
39525	205	>10	0.93
39528	206	>10	0.21
39547	211	>10	0.37
39548	212	>10	0.51
39546	213	>10	2.22
40230	215	>10	7.5
40284	216	>10	7.4
40249	217	>10	3.9
40250	218	>10	3.1
40253	220	>10	4.4
40318	225	>10	0.27
39586	234	10.6	10.9
39897	236	>10	>10
40458	238	>10	>10
40459	240	>10	>10
39591	246	>10	6.08
39725	247	>10	>10
39884	248	>10	>10
40425	250	>10	>10
40353	251	>10	>10

[1258]

SN	编号	IC50 (μ M)	S50 (μ M)
40316	257	>10	>10
40317	258	>10	>10
40427	259	>10	>10

[1259] 对于单独的化合物,50%抑制再生长分数的IC50值。与3Gy放射组合的化合物的再生长分数的50%抑制的S50值。使用GraphPad Prism通过逻辑回归计算IC50值和S50值。

[1260] 实例176:HAP1和HAP1/PRKDC^{-/-}细胞的放射致敏作用。

[1261] 本发明化合物对缺乏功能性DNA-PKcs的人肿瘤细胞的放射致敏能力在有氧条件下使用增殖终点进行评估。将在PRKDC中在基因组位置chr8:47912458处具有CRISPR诱导的11bp缺失的HAP1系(克隆HZGHC024034c011),导致形成截短469至107.8kDa的DNA-PKcs的提前终止密码子(HAP1/PRKDC^{-/-})和亲本HAP1系(C631)(地平线探索公司(Horizon Discovery))在具有5%FCS的Iscove氏改良Dulbecco氏培养基(IMDM)中培养。最初的单倍体系传代4周以允许自发转化为二倍体,这通过碘化丙啶流式细胞术(Accuri C6,BD生物科学公司)使用HCT116细胞作为假二倍体参照来证实。将细胞以两种细胞密度接种在96孔板中:对于HAP1为200和600,对于HAP1/PRKDC^{-/-}为700和7000,并用实例145所述的化合物处理(参见图4和表17的实例)。

[1262] 表17.HAP1和HAP1/PRKDC^{-/-}细胞的放射致敏作用。

[1263]

SN	编号	HAP1 wt		HAP1/PRKDC ^{-/-}	
		IC50 (μ M)	S50 (μ M)	IC50 (μ M)	S50 (μ M)
39369	48	>10	2.7	>10	>10
39375	88	>10	0.89	>10	>10
39881	116	>10	0.58	>10	>10
39536	121	>10	0.23	>10	>10
40019	125	>10	0.81	>10	>10
40037	126	>10	0.31	>10	>10
40046	127	>10	0.25	>10	>10
40070	129	>10	0.05	>10	>10
39872	135	>10	1.0	>10	>10
39584	179	>10	0.17	>10	>10
39695	185	>10	0.47	>10	>10
39528	206	7.6	0.28	9.5	9.7
39586	234	9.742	9.8	8.6	9.9

[1264]	39897	236	>10	>10	>10	>10
	39884	248	>10	>10	>10	>10

[1265] 对于单独的化合物,50%抑制再生长分数的IC₅₀值。与3Gy放射组合的化合物的再生长分数的50%抑制的S₅₀值。使用GraphPad Prism通过逻辑回归计算IC₅₀值和S₅₀值。

[1266] 实例177:UT-SCC-54C细胞中DNA-PKcs在Ser2056处的细胞自磷酸化的抑制。

[1267] 将UT-SCC-54C细胞在37℃下在具有5%CO₂的加湿培养箱中在补充有10%胎牛血清、4.5mg/mL D-葡萄糖+20mM HEPES的MEM中培养。将细胞以1×10⁶个细胞/孔的密度接种在6孔板中并使其附着过夜。将细胞用在0.5%DMSO中的10μM化合物处理,并在以0Gy或10Gy以1.2Gy/分钟的剂量率照射前,静置孵育3小时。从放射暴露的中点开始30分钟(照射后25分钟)收集裂解物。在向每个孔中添加放射免疫沉淀测定(RIPA)缓冲液之前,通过抽吸现有培养基并用冰冷的PBS洗涤细胞来进行细胞裂解。使用移液管尖端的背面刮除孔,并将裂解物转移到1.5mL微量离心管中,并在冰上孵育30分钟,每10分钟涡旋一次。将样品在4℃下以19,000RCF离心10分钟并将上清液收集到新管中。使用二喹啉甲酸测定测量蛋白质浓度。用MilliQ水平衡蛋白质浓度,然后与NuPage 4x LDS负载染料混合,并通过在90℃用5%2-巯基乙醇加热10分钟变性。将10至15μg样品加载到NuPage 3至8%Tris-乙酸酯凝胶(英杰公司(Invitrogen),EA03785BOX)的每个孔中。还装载10μL的HiMark预染色梯(赛默飞世尔(ThermoFisher),LC5699)。凝胶在120V下运行80分钟。在100V下将蛋白质从凝胶转移到NuPage转移缓冲液中的PVDF膜上60分钟。将膜用TBS-吐温中的5%BSA封闭1小时,然后在4℃下在振荡器上与一抗孵育过夜。用于免疫印迹的抗体和稀释液如下:pDNA-PKcs 1:2,000 (Ser2016,艾博抗(Abcam),AB124918),总DNA-PKcs1:10,000(艾博抗,AB168854),pATM 1:2,000 (Ser1981(10H11.E12)细胞信号转导技术(Cell Signalling Technology),CST4526),β-肌动蛋白1:10,000(密理博公司(Millipore),MAB1501)。用相应的辣根过氧化物酶(HRP)缀合的二抗检测结合的抗体,并通过化学发光可视化(GE医疗生命科学部(GE Healthcare Life Sciences),GERPN2109)。使用ChemiDoc™MP系统捕获图像(参见图7和图9)。

[1268] 对于缺氧培养,将UT-SCC-54C细胞在37℃下在具有5%CO₂的加湿培养箱中在补充有10%胎牛血清、4.5mg/mL D-葡萄糖+20mM HEPES的MEM中培养。细胞用胰蛋白酶消化并沉淀,然后转移到Bactron Pd/H₂-洗涤的厌氧室(谢尔登制造业(Sheldon Manufacturing),俄勒冈州科尼利厄斯)中。将细胞以1×10⁶个细胞/孔的密度接种在6孔板中并放置2小时以附着。用在0.5%DMSO中的10μM化合物处理细胞,并使其孵育3小时。将板密封在金属箱中以维持缺氧条件,然后在室温下以1.2Gy/分钟的剂量率以0Gy或25Gy照射。从放射暴露的中点开始30分钟(照射后19.6分钟)收集裂解物,并如上所述进行处理(参见图8)。

[1269] 实例178:UT-SCC-54C HNSCC细胞的放射致敏作用。

[1270] 还使用比较有氧和缺氧暴露的克隆源性存活终点评估本发明化合物对人类肿瘤细胞的放射致敏能力。将对数期细胞以10⁶/mL接种在96孔板中,5小时后使用楔形铅屏蔽照射(钴60Eldorado 78,2.5Gy/分钟)以生成一定范围的剂量率(0.2至1.0Gy/分钟),使用硫氰酸铵改性的Fricke剂量计测定⁵。对于缺氧药物暴露,如上所述在厌氧室中建立培养物,密封在该室中的金属盒中,在室温下照射,然后立即转移到20%O₂的标准加湿5%CO₂培养箱

中而不改变培养基。照射后18小时通过胰蛋白酶消化终止药物暴露。用电子粒子计数器(型号Z_F, 贝克曼库尔特公司(Coulter Beckman))测定细胞密度,并将最高达 5×10^4 个细胞/孔铺板在6孔盘中。10天后用亚甲蓝染色菌落。对>50个细胞的集落进行计数,以确定接种效率。

[1271] 表18. 对于图8和图9所示的实验,化合物在有氧和缺氧条件下放射致敏的克隆源性存活曲线参数。

[1272]

SN	化合物	气相	化合物 浓度 (μM)	接种效率 药物/无药物 ^a	D ₁₀ ^b (Gy)	D ₁ ^c (Gy)	SER ₁₀ ^d	SER ₁ ^e
SN39369	48	20% O ₂	0	0.993	5.49	8.04		
			0.33	0.980	4.54	6.93	1.21	1.16
			1	0.987	3.35	5.84	1.64	1.37
			3	0.993	2.21	4.52	2.48	1.78
SN39536	121	20% O ₂	0		5.96	9.03		
			0.33	0.93	4.63	1.29	7.42	1.22
			1	0.89	2.65	2.45	5.4	1.67
			3	1.06	1.73	3.44	3.85	2.35

[1273]

SN39872	135	20% O ₂	0		6.63	9.74		
			0.33	0.77	4.85	1.37	8.09	1.20
			1	0.59	3.15	2.10	6.49	1.5
			3	0.63	2.28	2.91	5.06	1.92
SN39519	195	20% O ₂	0		7.14	10.2		
			0.33	1.08	4.67	1.53	7.68	1.33
			1	1.09	2.60	2.75	5.55	1.84
			3	1.14	1.83	3.90	4.05	2.52
SN39369	48	20% O ₂	0		5.62	8.58		
			10	1.10	1.2	2.82	4.68	3.04
		0% O ₂	0		12.1	19.1		
			10	0.97	3.52	6.27	3.44	1.93
SN39375	88	20% O ₂	0		5.62	8.58		
			10	1.13	1.4	3.01	4.01	2.85
		0% O ₂	0		12.1	19.1		
			10	1.01	3.52	4.92	4.53	2.46
SN39586	234	20% O ₂	0		5.62	8.58		
			10	1.57	4.96	7.43	1.13	1.16
		0% O ₂	0		12.1	19.1		
			10	1.01	6.78	9.72	1.79	1.25
SN39536	121	20% O ₂	0		6.27	9.71		
			1	0.99	2.54	5.45	2.47	1.78
		0% O ₂	0		14.8	23.6		
			1	1.25	6.18	11.7	2.39	2.02
SN39884	248	20% O ₂	0		6.27	9.71		
			1	1.21	5.61	9.34	1.12	1.04
		0% O ₂	0		14.8	23.6		
			1	1.13	8.57	13.8	1.73	1.71
SN39872	135	20% O ₂	0		5.72	9.40		
			1	0.89	2.88	5.93	1.99	1.59

[1274]

		0% O ₂	0		15.7	23.8		
			1	1.12	6.37	11.5	2.47	2.07
SN39897	236	20% O ₂	0		5.72	9.40		
			1	1.05	6.06	9.41	0.94	1.00
		0% O ₂	0		15.7	23.8		
			1	1.09	9.96	17.4	1.58	1.37
SN40019	125	20% O ₂	0		5.41			
			1	1.02	2.49	4.90	2.17	1.77
SN40458	238	0% O ₂	0		13.97	21.58		
			1	1.02	8.46	15.0	1.65	1.44
SN40425	250	0% O ₂	0		12.06	20.27		
			1	0.98	5.78	10.83	2.09	1.87
SN40353	251	0% O ₂	0		13.94	21.46		
			1	1.03	13.17	19.50	1.06	1.10

[1275] ^a无放射。^b对于10%存活分数的放射剂量。^c对于1%存活分数的放射剂量。^d在10%存活分数时的致敏剂增强率。^e在1%存活分数时的致敏剂增强率。

[1276] 实例179:UT-SCC-54C HNSCC肿瘤的放射致敏作用

[1277] 化合物121和248与放射组合的活性使用图11中所示的离体测定进行评估。通过皮下接种 5×10^6 UT-SCC-54C细胞,使肿瘤异种移植物在体重18至21g的雌性NIH-III小鼠的右背侧生长。当肿瘤达到约10mm直径时,用50mg/kg的121或248的两个剂量IP处理未约束的未麻醉小鼠,在全身照射(13Gy, ⁶⁰Co, 1.07Gy/分钟)之前15分钟和之后6小时施用。照射后18小时切除肿瘤,称重,酶促解离并通过如前所述的平板接种评估克隆原⁵。当向携带UT-SCC-54C肿瘤异种移植物的鼠施用,与DMSO对照相比,化合物121和248单独不产生克隆原/克隆肿瘤组织的减少(图11)。单独放射(13Gy)产生约1.5克隆原/克的对数减少。与单独放射(13Gy)相比,化合物121的施用产生克隆原/克肿瘤的显著($p=0.005$)额外减少。与单独放射相比,前药248产生较小但显著($p=0.018$)的作用。这些研究证明了DNA-PK抑制剂与放射疗法组合在人头颈癌的现有技术可接受的肿瘤异种移植模型中的功效。

[1278] 实例180:UT-SCC-54C肿瘤生长的抑制

[1279] 在图12所示的肿瘤异种移植研究中,通过抑制UT-SCC-54C肿瘤的生长来评估化合物121与放射组合的活性。通过皮下接种 5×10^6 UT-SCC-54C细胞,使肿瘤异种移植物在体重18至21g的雌性NIH-III小鼠的背部上生长。当肿瘤达到约8mm直径时,用121以100或400mg/kg的两个剂量PO处理受约束的未麻醉小鼠,在局部照射(10Gy, ⁶⁰Co, 1.07Gy/分钟)之前15分钟和之后3小时施用。当向携带UT-SCC-54C肿瘤异种移植物的鼠施用,与DMSO对照相比,化合物121几乎不产生额外的肿瘤生长抑制(图12A)。单独放射(10Gy)产生适度的肿瘤生长抑制。与2x 100mg/kg ($P=0.007$) 或2x 400mg/kg ($P=0.03$) 的单独放射相比,化合物121与放射联合施用产生显著的肿瘤生长抑制(图12B)。这些研究证明了DNA-PK抑制剂与放射疗法组合在人头颈癌的现有技术可接受的肿瘤异种移植模型中的功效。

[1280] 实例181:前药的低氧选择性代谢释放DNA-PK抑制剂

[1281] 测定了UT-SCC-54细胞在有氧和缺氧条件下对前药248的选择性代谢,并示于图14中。将胰蛋白酶消化的UT-SCC-54C细胞(5×10^5 个细胞/0.5mL)接种在24孔板中。细胞附着2小时后,添加10 μ M 248并孵育0、1、2或3小时(最终体积0.5mL,<1%DMSO)。对于缺氧暴露,将胰蛋白酶消化的细胞沉淀转移到厌氧室中,再悬浮在培养基中,预先在室中平衡3天,并接种到类似平衡的板中。为了测定总体代谢,除去细胞外培养基,添加1mL冰冷的甲醇以从细胞中提取化合物,并将MeOH提取物添加到细胞外培养基中。将样品储存在-80℃下直至进行LC-MS分析。121和248的浓度通过LC-MS定量,并且值为来自3个生物复制品的平均值 $\pm$ SE。

[1282] 7.参考文献

[1283] 1.Trabbic,C.J.;Overmeyer,J.H.;Alexander,E.M.;Crissman,E.J.;Kvale,H.M.;Smith,M.A.;Erhardt,P.W.;Maltese,W.A.《具有巨泡式死亡或微管破坏活性的吡啶基-吡啶基-丙烯酮的合成和生物学评估(Synthesis and Biological Evaluation of Indolyl-Pyridinyl-Propenones Having Either Methuosis or Microtubule Disruption Activity)》《药物化学杂志(J.Med.Chem.)》2015,58,2489-2512。

[1284] 2.Parveen,I.;Naughton,D.P.;Whish,W.J.;Threadgill,M.D.《2-硝基咪唑-5-基甲基作为一种潜在的生物还原性活化前药系统:PARP抑制剂5-溴异喹啉酮的还原性触发释放(2-nitroimidazol-5-ylmethyl as a potential bioreductively activated prodrug system:reductively triggered release of the PARP inhibitor 5-bromoisoquinolinone)》《生物有机和药物化学学报(Bioorg.Med.Chem.Lett.)》1999,9,2031-2036。

[1285] 3.O'Connor,L.J.;Cazares-Korner,C.;Saha,J.;Evans,C.N.;Stratford,M.R.;Hammond,E.M.;Conway,S.J.《分子靶向低氧活化前药的设计、合成和评估(Design, synthesis and evaluation of molecularly targeted hypoxia-activated prodrugs)》《自然实验手册(Nat.Protoc.)》2016,11,781-794。

[1286] 4.Hay,M.P.;Denny,W.A.《烷化剂的咪唑甲基氨基甲酸酯前药的设计与合成(Design and synthesis of imidazole methylcarbamate prodrugs of alkylating agents)》《四面体(Tetrahedron)》2000,56,645-657。

[1287] 5.Cross,P.;Marshall,E.S.;Baguley,B.C.;Finlay,G.J.;Matthews,J.H.L.;Wilson,W.R.《使用96孔微培养物评估肿瘤细胞系放射敏感性的增殖测定(Proliferative assays for the assessment of radiosensitivity of tumor cell lines using 96-well microcultures)》《放射肿瘤学调查(Radiat.Oncol.Investig.)》1994,1,261-269。

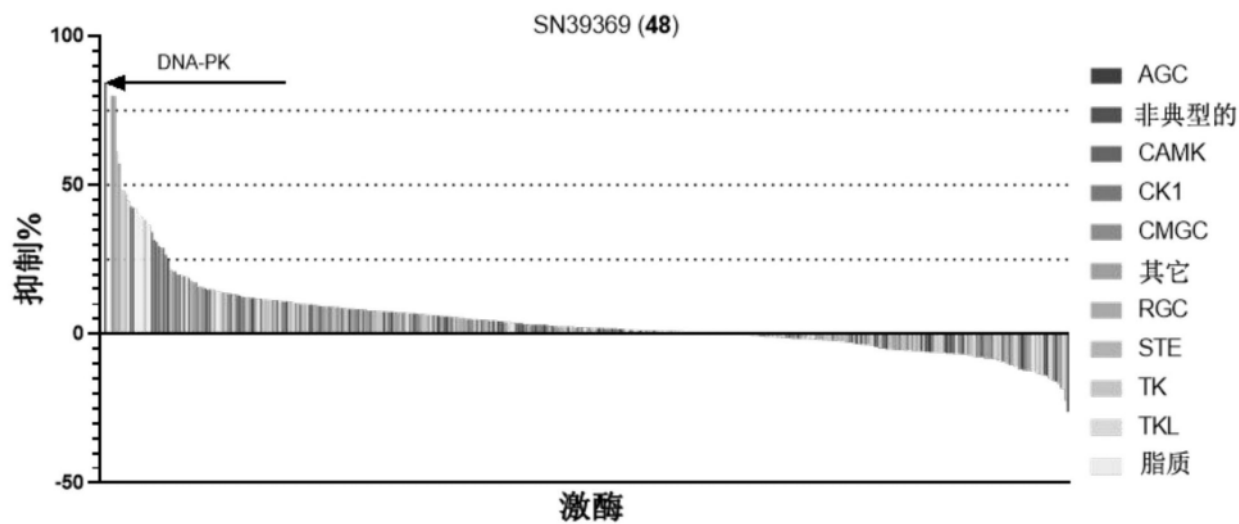


图1

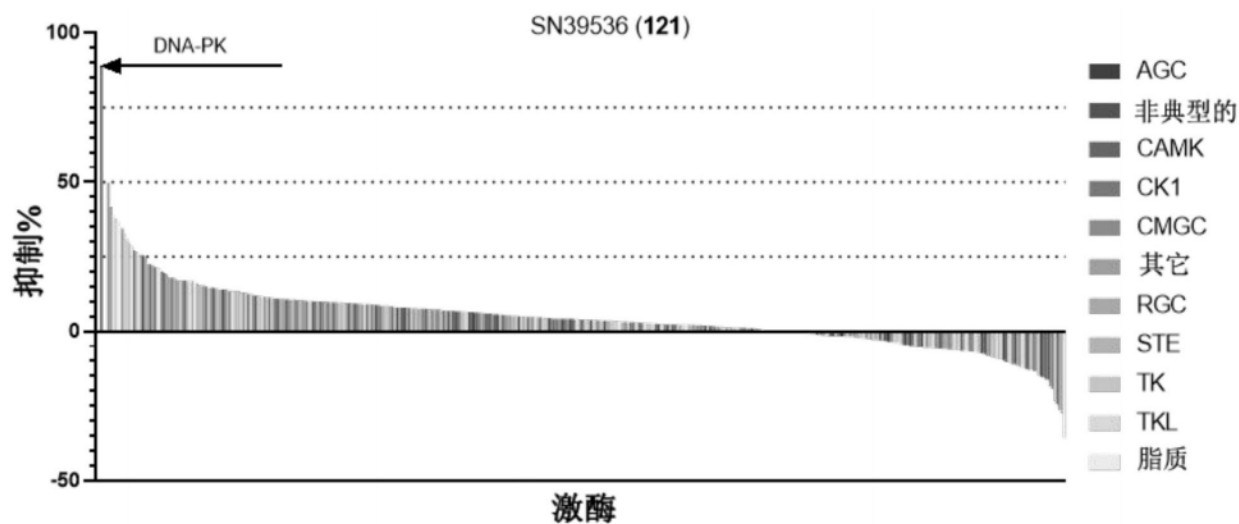


图2

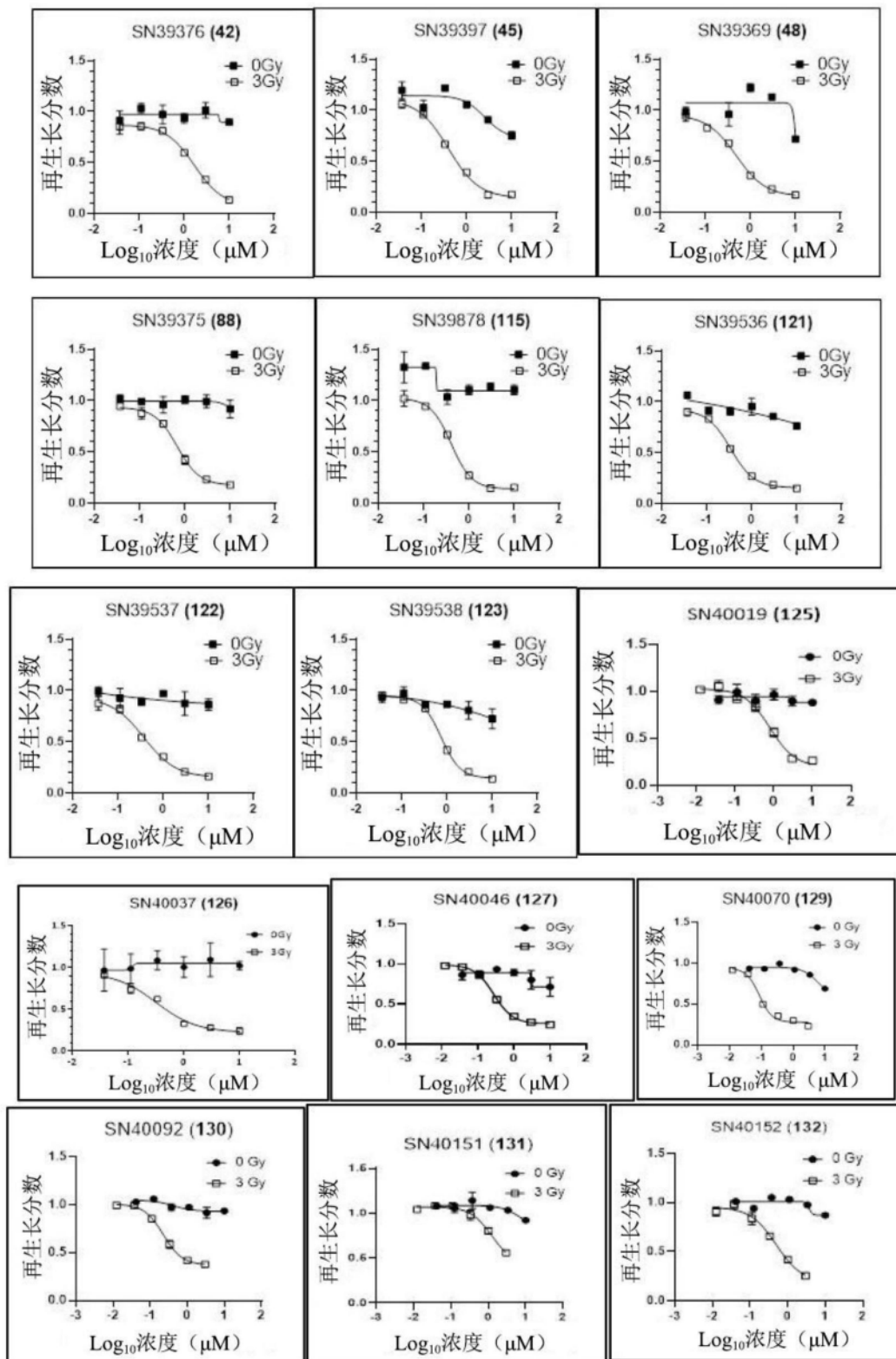


图3

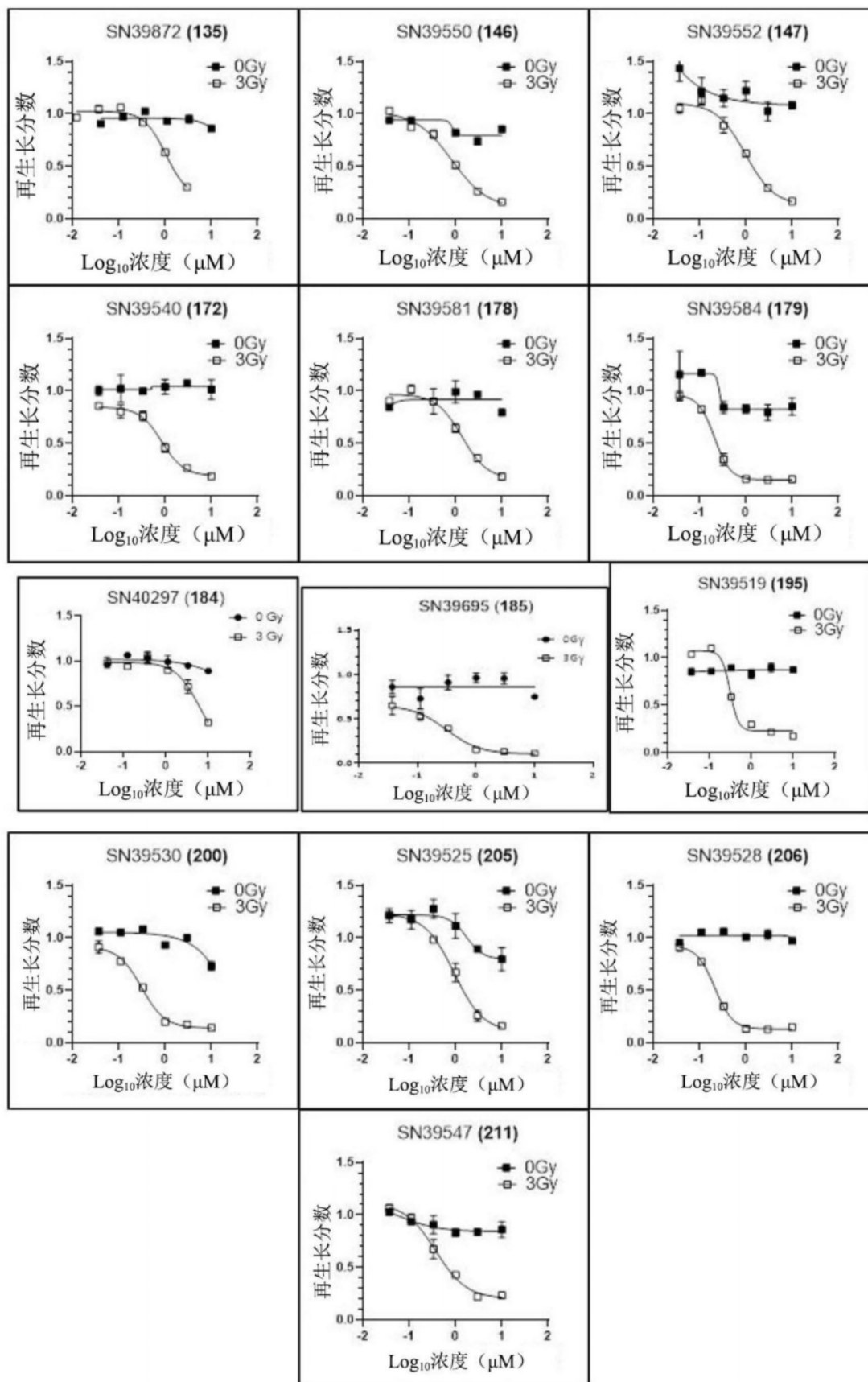


图3(续)

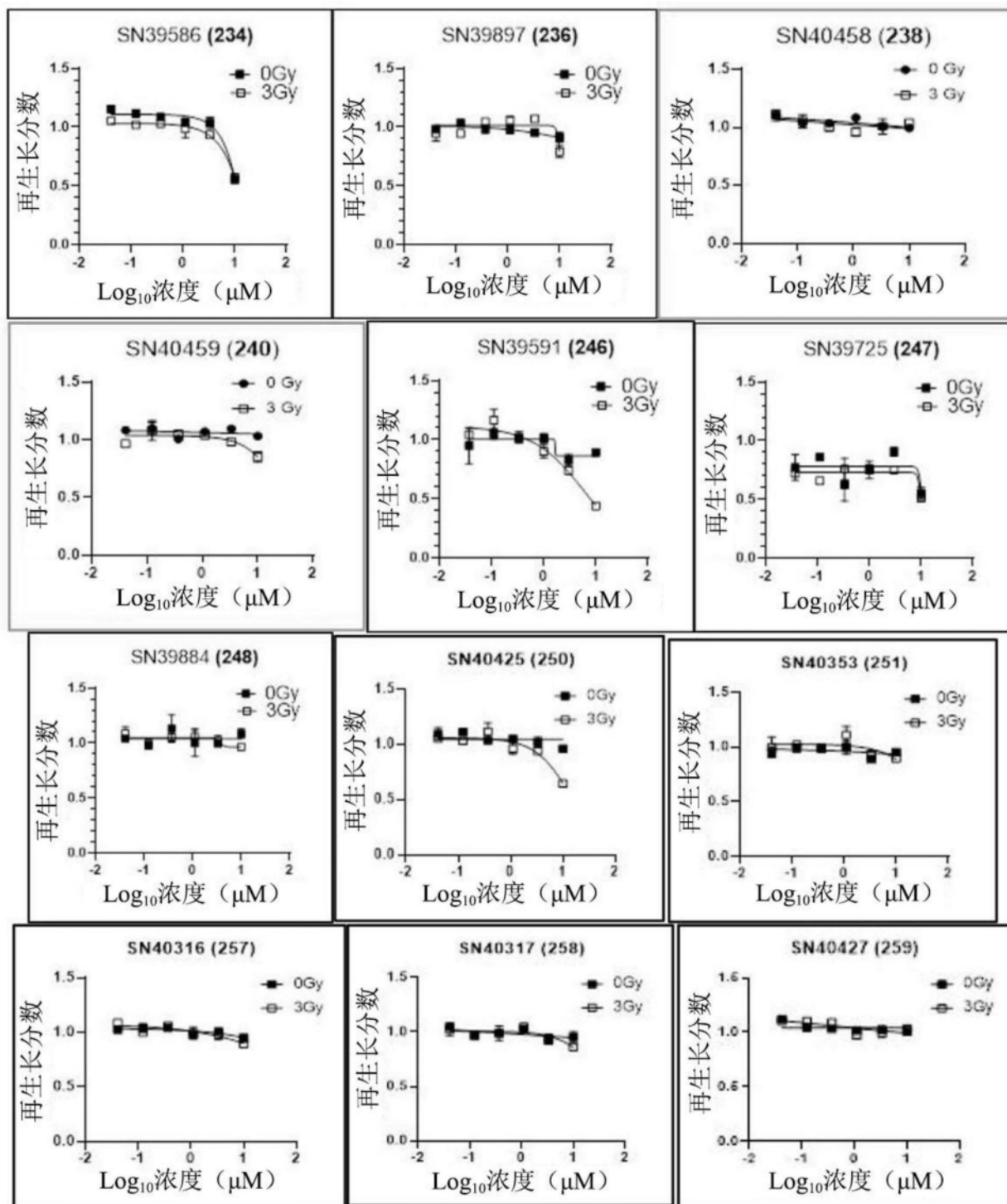


图3(续)

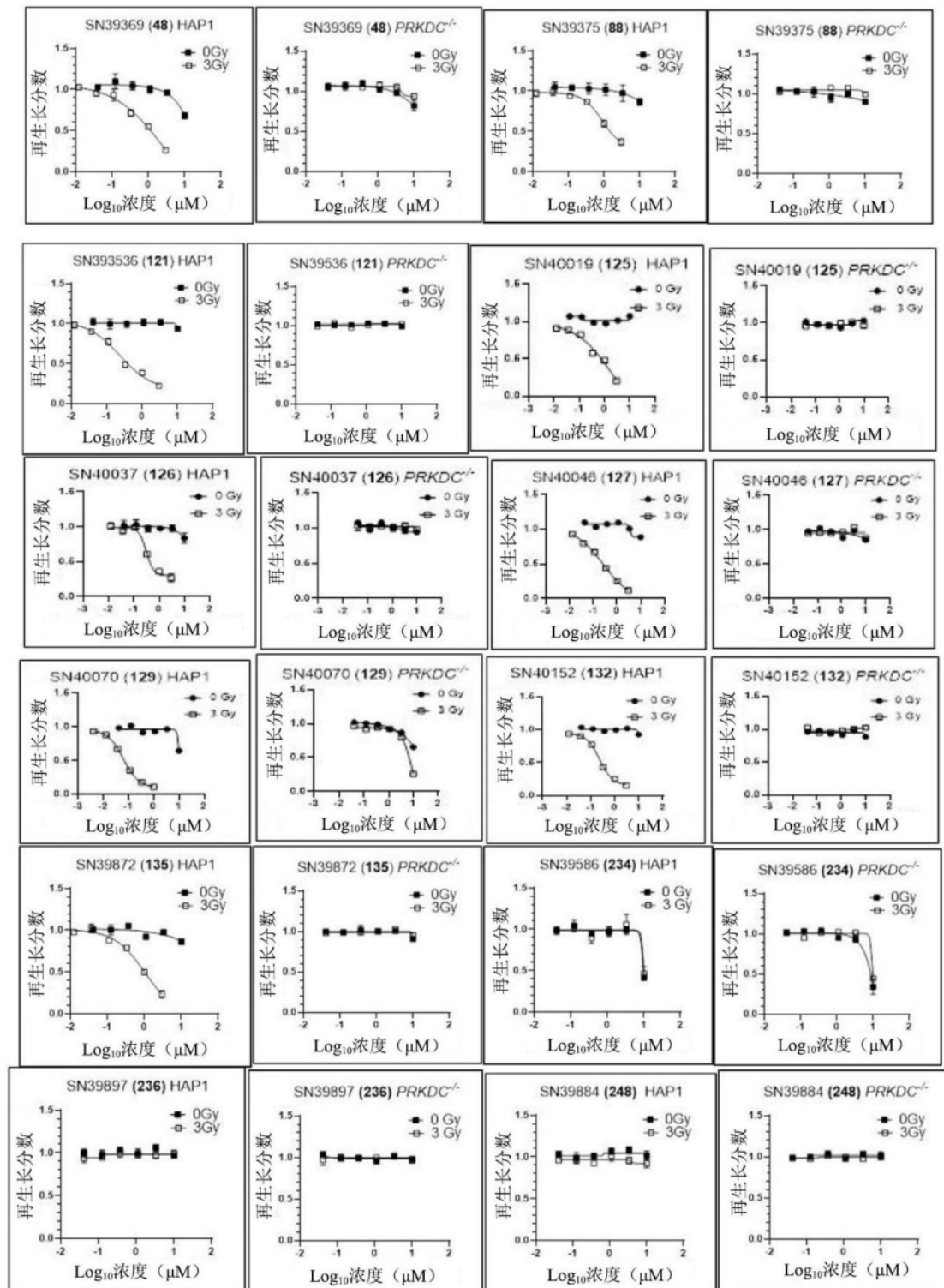


图4

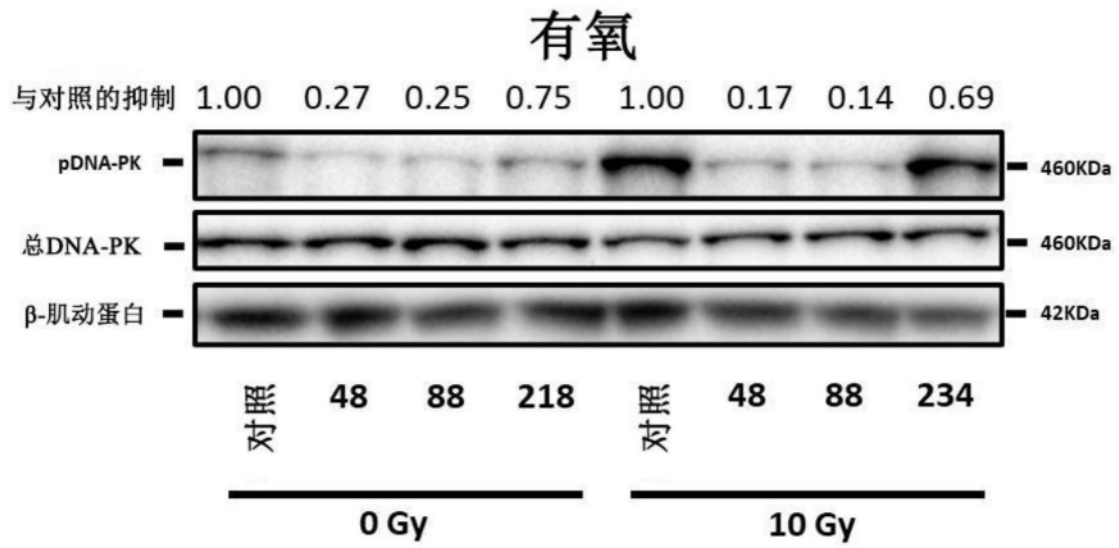


图5

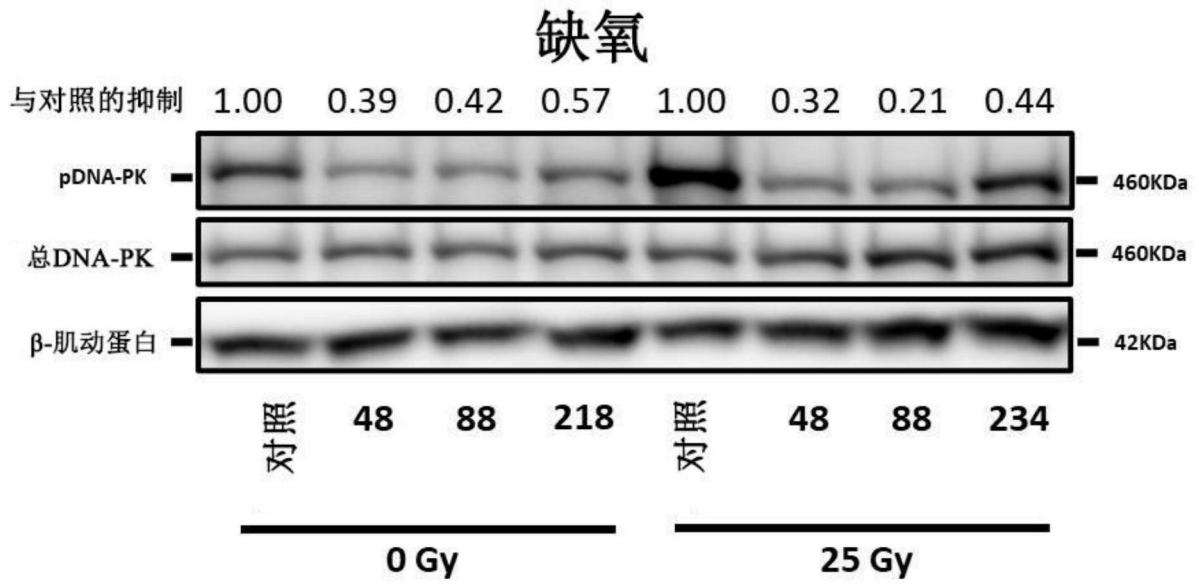


图6

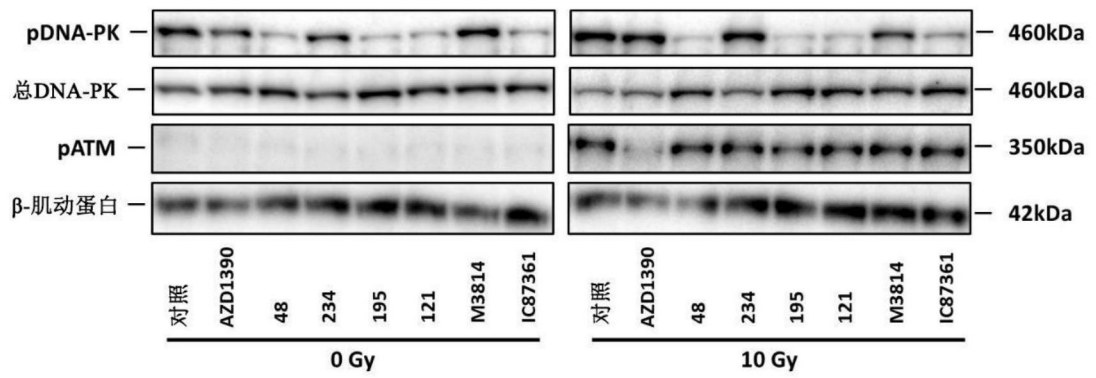


图7

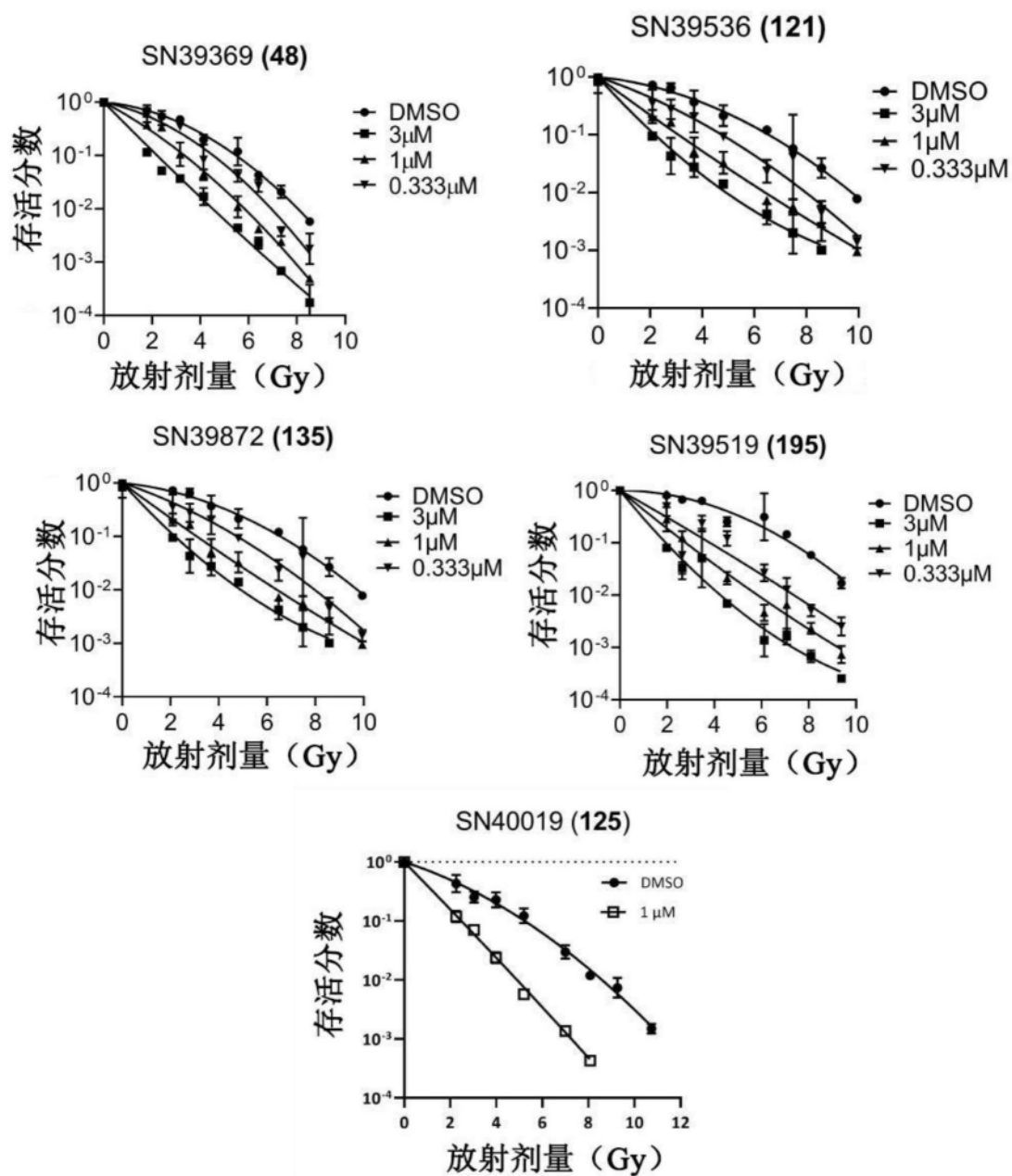


图8

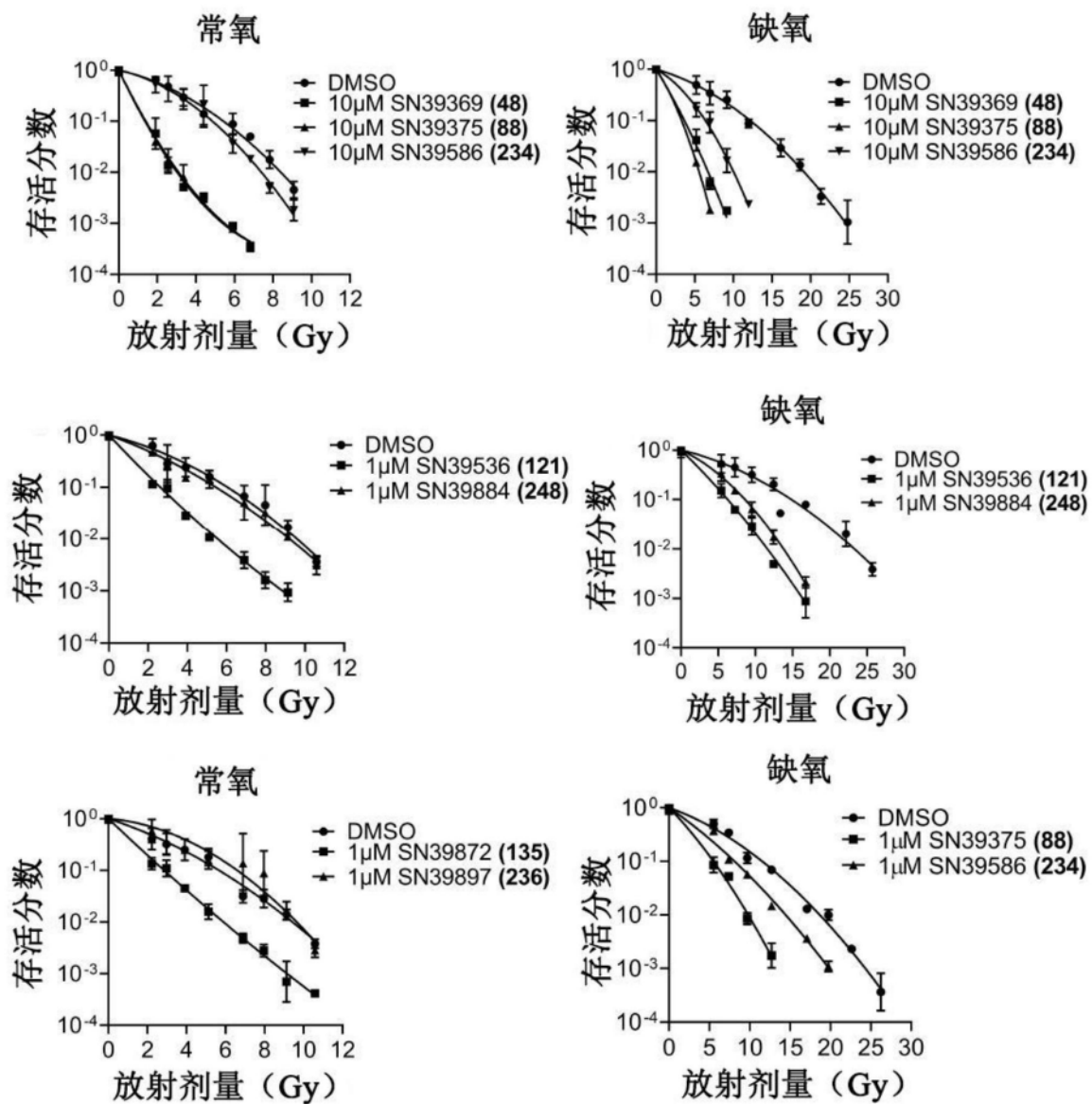


图9

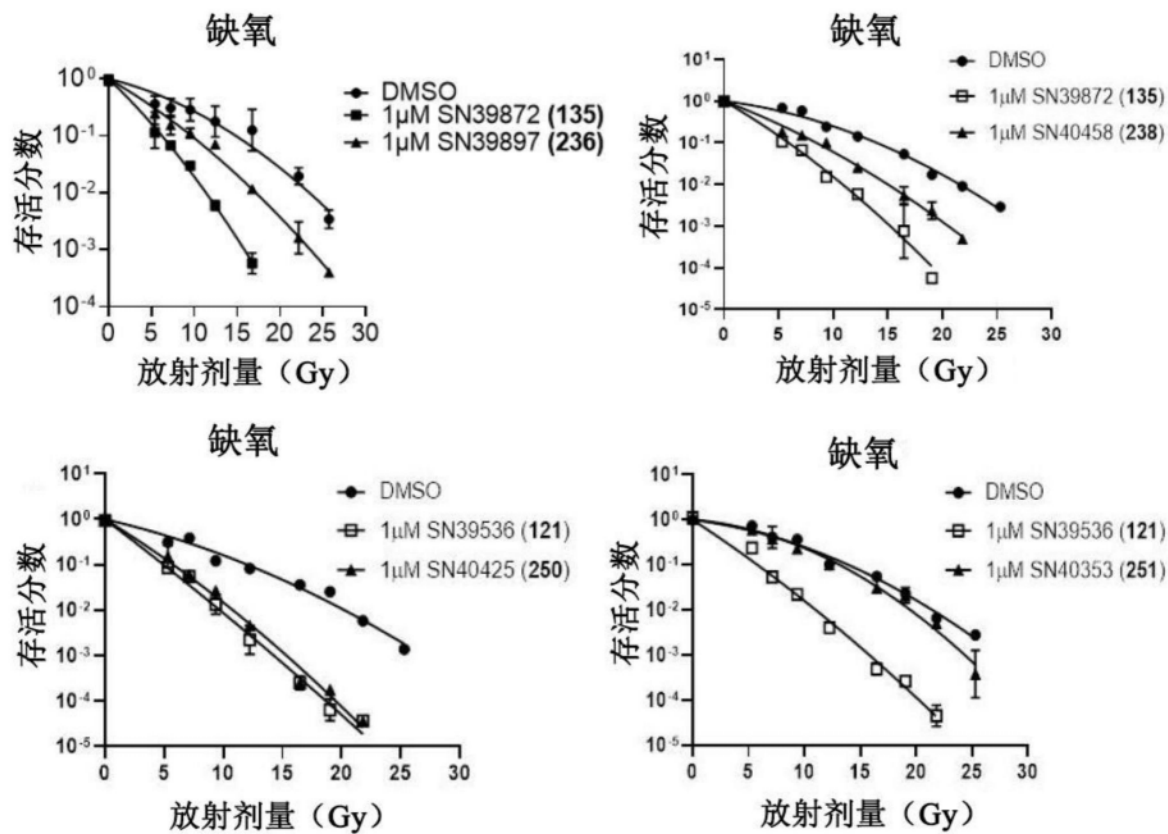


图9(续)

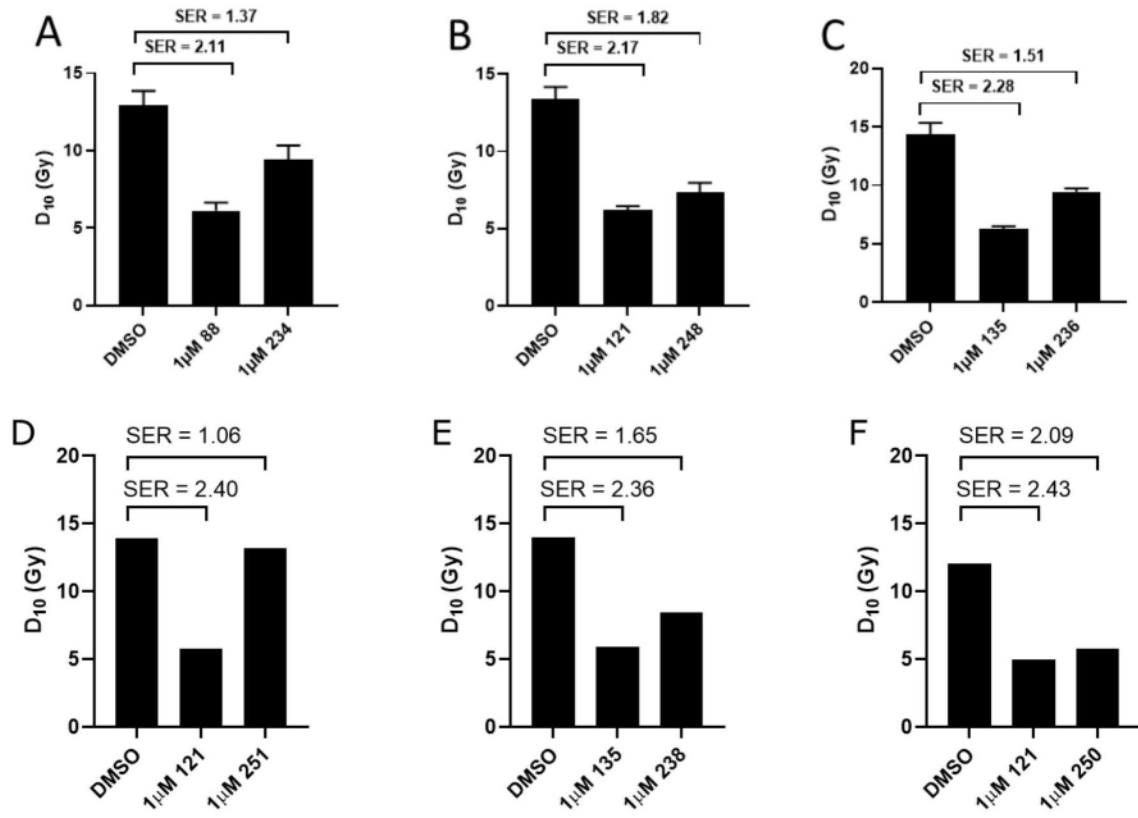


图10

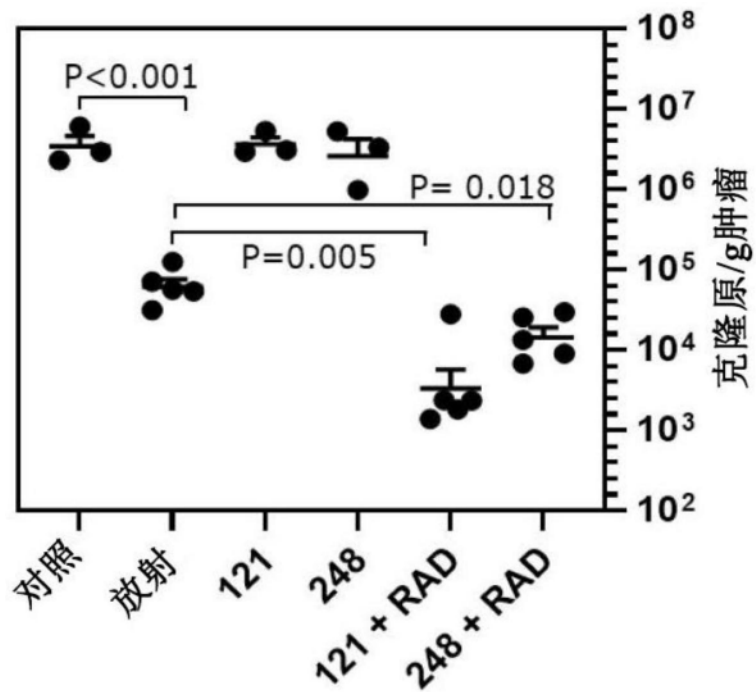


图11

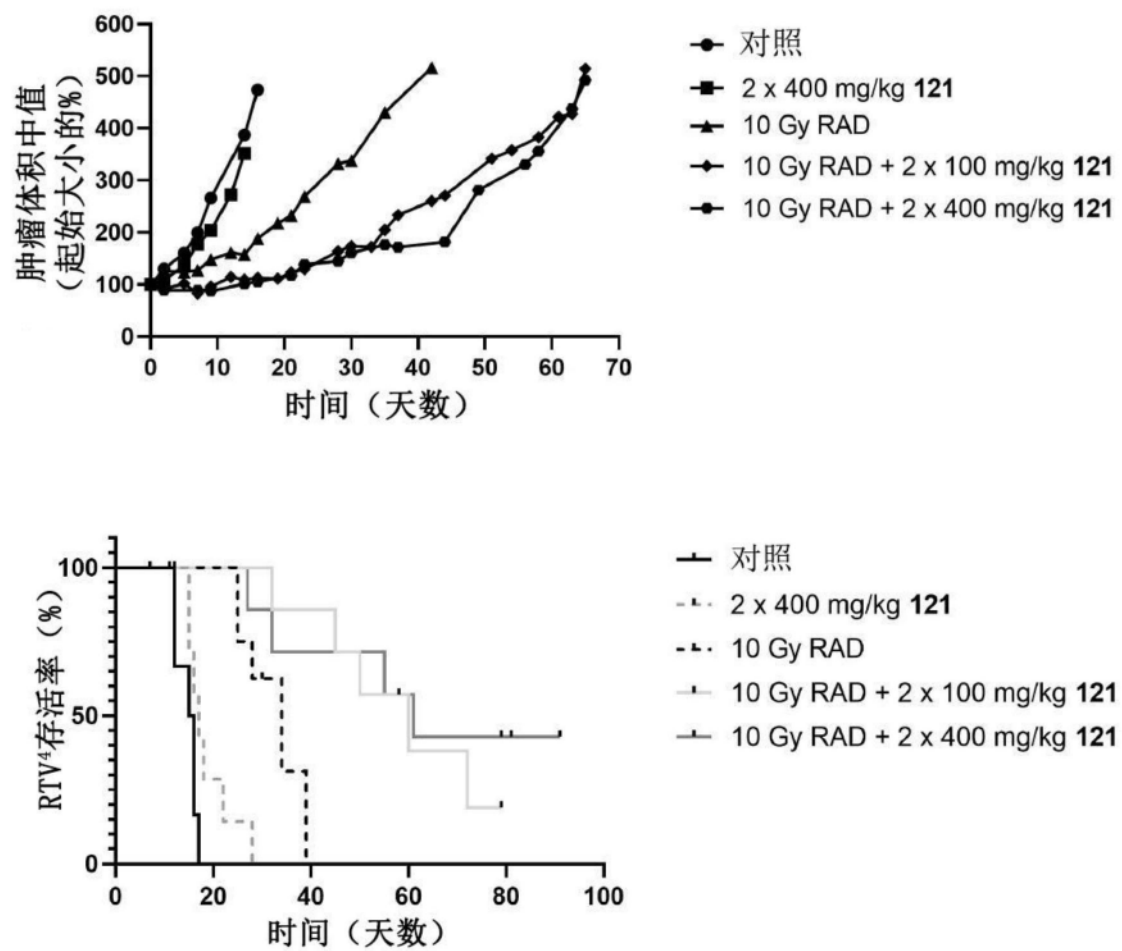


图12

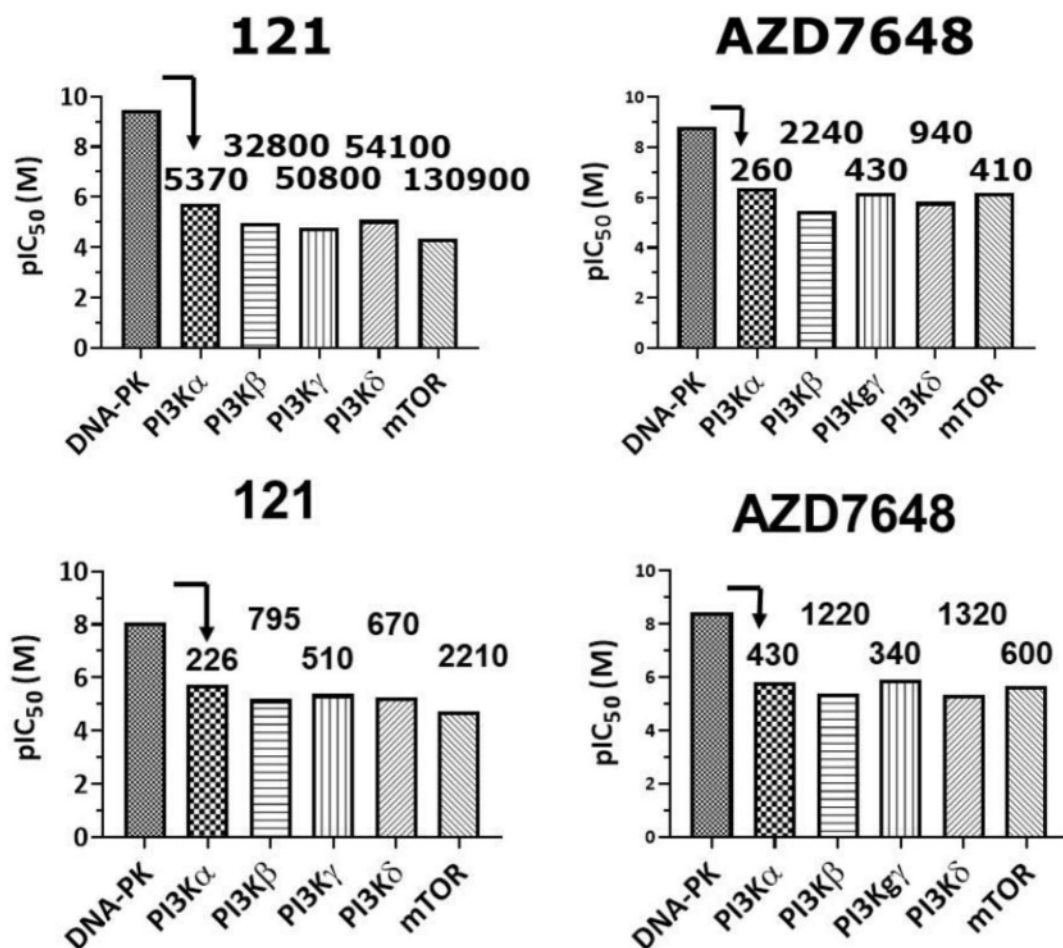


图13

前药248代谢为DNA-PK抑制剂121

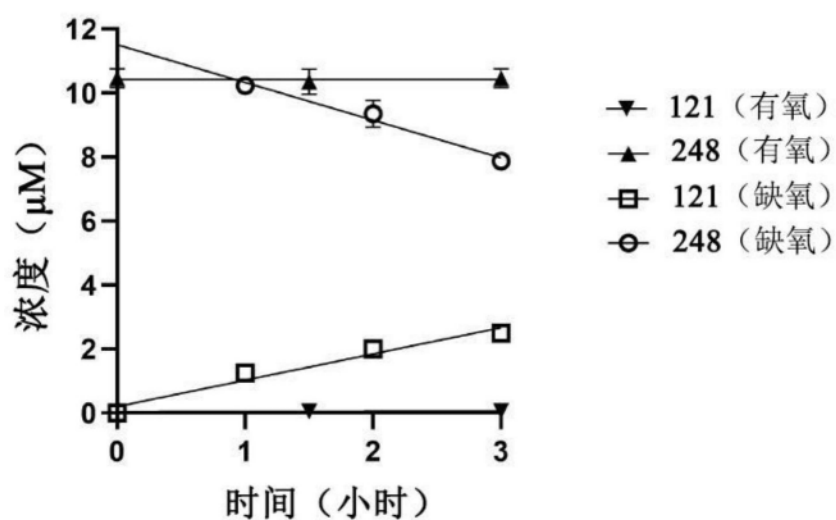


图14