

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780022963.X

[51] Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 7 月 1 日

[11] 公开号 CN 101472912A

[22] 申请日 2007.6.21

[21] 申请号 200780022963.X

[30] 优先权

[32] 2006.6.22 [33] SE [31] 0601379-1

[32] 2006.10.6 [33] US [31] 60/850,067

[86] 国际申请 PCT/EP2007/056213 2007.6.21

[87] 国际公布 WO2007/147874 英 2007.12.27

[85] 进入国家阶段日期 2008.12.19

[71] 申请人 比奥维特罗姆上市公司

地址 瑞典斯德哥尔摩

[72] 发明人 安尼卡·詹玛姆·詹森

鲁内·林格姆 卡门·梅迪纳

约翰·希尔沃克 玛丽·维克

托比亚斯·科尔迈斯特

约翰·昂部朗特 洛里·苏蒂恩

马丁·亨里克松 特蕾沙·桑德瓦尔

拉斯·约翰松 比约恩·尼尔森

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 王旭

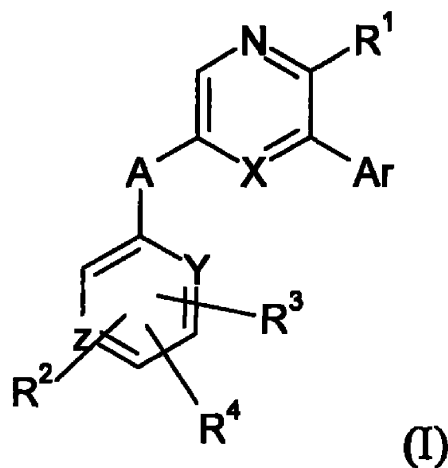
权利要求书 13 页 说明书 200 页

[54] 发明名称

作为 MNK 激酶抑制剂的吡啶和吡嗪衍生物

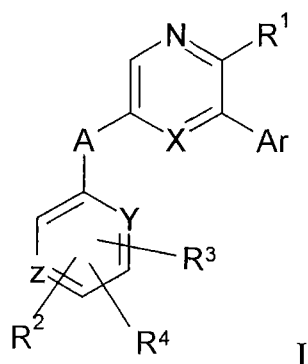
[57] 摘要

本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中 X, Y, Z, A, Ar, R¹, R², R³, 和 R⁴ 如本文定义，所述化合物是 MNK2 和 MNK1 的抑制剂。本发明还涉及将所述化合物用于治疗的应用，包含所述化合物的药物组合物，和将所述化合物用于制备药物的应用，所述药物用于预防和治疗与 MNK1 和/或 MNK2 激酶的不合乎需要的活性相关的疾病。



(I)

1. 式 I 的化合物:



或其药用盐, 水合物, 几何异构体, 外消旋物, 互变异构体, 光学异构体, N-氧化物和前药形式, 其中:

X 是 N 或 CH;

Y 和 Z 分别选自 N 或 CH;

A 是键, -NH-或-N(C₁₋₆ 烷基)-;

R¹ 是 H 或 NH₂;

Ar 是苯并呋喃基, 吲哚基, 羟基苯基, 噻吩基, 苯并噻吩基, 吡咯基, 氨基羰基苯基, 或氮杂吲哚基, 它们每一个是未取代的或被 1-2 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自羟基, 卤素, -CN, -NO₂, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基, 酰基, C₁₋₆ 烷基磺酰基, -C(O)NH₂, -NH-C(O)-R⁷, 和芳基磺酰基;

R² 和 R³, 分别独立地位于对于 A 是邻位或间位的位置; 并且分别独立地是 H, 卤素, 羟基, C₁₋₆ 烷基, 羟基-C₁₋₆ 烷基, 羧基-C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基, C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷氧基, 二-C₁₋₆ 烷基氨基-C₁₋₆ 烷氧基, 或二-C₁₋₆ 烷基氨基羰基-C₁₋₆ 烷氧基;

R⁴ 位于关于 A 是对位或间位的位置并且是-C(O)NR⁵R⁶或-S(O)₂NR⁵R⁶;

R⁵ 是 H, C₁₋₆ 烷基, 或芳基-C₁₋₆ 烷基;

R⁶ 是 H, C₁₋₆ 烷基, 卤代-C₁₋₆ 烷基, 二-C₁₋₆ 烷基氨基-C₁₋₆ 烷基, 单-C₁₋₆ 烷基氨基-C₁₋₆ 烷基, 氨基-C₁₋₆ 烷基, 羟基-C₁₋₆ 烷基氨基-C₁₋₆ 烷基, 二(羟基-C₁₋₆ 烷基)氨基-C₁₋₆ 烷基, 羟基-C₁₋₆ 烷基, 二羟基-C₃₋₆ 烷基, 环烷基, 杂环基, 杂环基-C₁₋₆ 烷基, 或杂芳基-C₁₋₆ 烷基, 其中所述杂环基或杂芳基

是未取代的或被 1-2 个取代基所取代,所述取代基独立地选自 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基-OC(O)-或芳基- C_{1-6} 烷基,所述 C_{1-6} 烷基-OC(O)-与环 N 原子连接;
或

R^5 和 R^6 与它们所连接的 N 一起形成 4-7 元杂环基,其中所述 4-7 元杂环基任选地包括选自 N, S 和 O 的第二杂原子环成员,并且其中所述 4-7 元杂环基任选地被 1-2 个取代基所取代,所述取代基独立地选自 C_{1-6} 烷基,羟基- C_{1-6} 烷基, C_{1-2} -烷氧基- C_{2-4} -烷基,氧代,二- C_{1-6} 烷基氨基,单- C_{1-6} 烷基氨基,氨基,二- C_{1-6} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基,单- C_{1-6} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基,氨基- C_{1-6} 烷基, C_{3-7} 环烷基, C_{1-6} 烷基-OC(O)NH-, 杂环基- C_{1-4} 烷基,和杂芳基-羰基;或其中在所述 4-7 元杂环基上的两个偕位取代基在一起形成给出螺基团的第二 5-6 元杂环基,其任选地被取代;

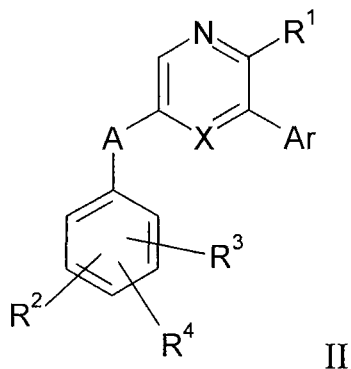
R^7 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

条件是:

当 R^1 是 NH_2 时,那么 A 是键;并且

当 A 是 -NH- 或 -N- C_{1-6} -烷基时,那么 R^1 是 H。

2.根据权利要求 1 的化合物,所述化合物具有式 II



或其药用盐,水合物,几何异构体,外消旋物,互变异构体,光学异构体, N-氧化物和前药,其中:

X 是 N 或 CH;

A 是键或 -NH-;

R^1 是 H 或 NH_2 ;

Ar 是苯并呋喃基,吲哚基,羟基苯基,噻吩基,苯并噻吩基,或吡咯基,它们每个是未取代的或被 1-2 个取代基所取代,所述取代基独立地选

自羟基, 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 酰基, C_{1-6} 烷基磺酰基和芳基磺酰基;

R^2 和 R^3 每个独立地位于对于 A 是邻位或间位的位置; 并且分别独立地是 H, 卤素, C_{1-6} 烷基, 羟基- C_{1-6} 烷基, 羧基- C_{1-6} 烷基, 或 C_{1-6} 烷氧基;

R^4 位于对于 A 是对位或间位的位置; 并且是 $-C(O)NR^5R^6$ 或 $-S(O)_2NR^5R^6$;

R^5 是 H, C_{1-6} 烷基, 或芳基- C_{1-6} 烷基;

R^6 是 H, C_{1-6} 烷基, 卤代- C_{1-6} 烷基, 二- C_{1-6} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基, 单- C_{1-6} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基, 氨基- C_{1-6} 烷基, 羟基- C_{1-6} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基, 二(羟基- C_{1-6} 烷基)氨基- C_{1-6} 烷基, 羟基- C_{1-6} 烷基, 二羟基- C_{3-6} 烷基, 环烷基, 杂环基, 杂环基- C_{1-6} 烷基, 或杂芳基- C_{1-6} 烷基, 其中所述杂环基或杂芳基是未取代的或被 1-2 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基- $OC(O)$ -或芳基- C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基- $OC(O)$ -与环 N 原子连接; 或

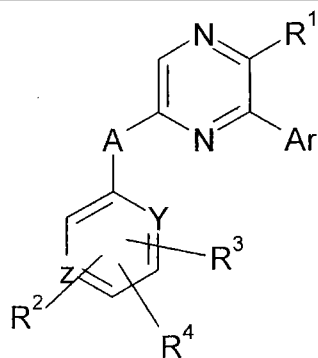
R^5 和 R^6 与它们所连接的 N 一起形成 4-7 元杂环基, 其中所述 4-7 元杂环基任选地包括选自 N, S 和 O 的第二杂原子环成员, 并且其中所述 4-7 元杂环基任选地被 1-2 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 C_{1-6} 烷基, 羟基- C_{1-6} 烷基, 二- C_{1-6} 烷基氨基, 单- C_{1-6} 烷基氨基, 氨基, 二- C_{1-6} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基, 单- C_{1-6} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基, 氨基- C_{1-6} 烷基, C_{3-7} 环烷基, C_{1-6} 烷基- $OC(O)NH$ -和杂芳基-羰基;

条件是:

当 R^1 是 NH_2 时, 那么 A 是键; 并且

当 A 是 $-NH-$ 时, 那么 R^1 是 H。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 所述化合物具有式 III,



III

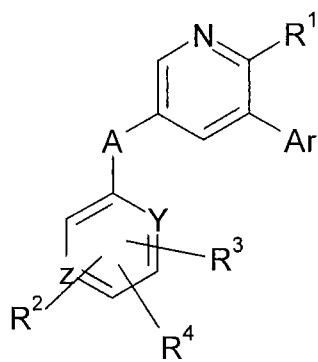
或其药用盐，水合物，几何异构体，外消旋物，互变异构体，光学异构体，N-氧化物和前药，其中：

Y, Z, A, Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 如权利要求 1 中所限定，条件是：

当 R¹ 是 NH₂ 时，那么 A 是键；并且

当 A 是 -NH- 或 -N-(C₁₋₆-烷基) 时，那么 R¹ 是 H。

4. 根据权利要求 1 的化合物，所述化合物具有式 IV



IV

或其药用盐，水合物，几何异构体，外消旋物，互变异构体，光学异构体，N-氧化物和前药形式，其中：

Y, Z, A, Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 如权利要求 1 中所限定，条件是：

当 R¹ 是 NH₂ 时，那么 A 是键；并且

当 A 是 -NH- 或 -N-(C₁₋₆-烷基) 时，那么 R¹ 是 H。

5. 根据权利要求 1 的化合物，其中 Y 是 N 并且 Z 是 CH。

6. 根据权利要求 1 的化合物，其中 Z 是 N 并且 Y 是 CH。

7. 根据权利要求 1 的化合物，其中 Y 和 Z 都是 CH。

8. 根据权利要求 1 的化合物，其中

R^2 和 R^3 分别独立地位于对于 A 是邻位或间位的位置；并且分别独立地是 H, 卤素, 羟基, C_{1-3} 烷基, C_{1-3} 烷氧基, C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷氧基, 二- C_{1-6} 烷基氨基- C_{1-6} 烷氧基, 或二- C_{1-6} 烷基氨基羰基- C_{1-6} 烷氧基;

R^5 是 H, C_{1-3} 烷基, 或芳基- C_{1-3} 烷基;

R^6 是 H, C_{1-3} 烷基, 卤代- C_{1-3} 烷基, 二- C_{1-4} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基, 单- C_{1-4} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基, 氨基- C_{1-6} 烷基, 羟基- C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-5} 烷基, 二(羟基- C_{1-3} 烷基)氨基- C_{1-5} 烷基, 羟基- C_{1-5} 烷基, 二羟基丙基, 环烷基, 杂环基, 杂环基- C_{1-4} 烷基, 或杂芳基- C_{1-3} 烷基, 其中所述杂环基或杂芳基是未取代的, 或被 1-2 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 C_{1-3} 烷基, C_{1-5} 烷基-OC(O)-, 或芳基- C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-5} 烷基-OC(O)- 与环 N 原子连接, 或

R^5 和 R^6 与它们所连接的氮一起形成 4-7 元杂环基, 其中所述 4-7 元杂环基任选地包括选自 N 和 O 的第二杂原子环成员; 并且其中所述 4-7 元杂环基是未取代的或被 1-2 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 C_{1-3} 烷基, 羟基- C_{1-3} 烷基, C_{1-2} -烷氧基- C_{2-4} -烷基, 二- C_{1-3} 烷基氨基, 单- C_{1-3} 烷基氨基, 氨基, 二- C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-4} 烷基, 单- C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-4} 烷基, 氨基- C_{1-4} 烷基, C_{5-6} 环烷基, C_{1-6} 烷基-OC(O)NH-, 杂环基甲基, 或杂芳基-羰基, 或其中在所述 4-到 7-元杂环基上的两个偕位取代基在一起形成给出螺基团的第二 5-6 元杂环基;

条件是:

当 R^1 是 NH_2 时, 那么 A 是键;

当 A 是 -NH- 或 -N- C_{1-6} -烷基时, 那么 R^1 是 H; 并且

当 R^2 和 R^3 都不是 H 时, 那么 R^2 和 R^3 可以都不在对于 A 是邻位的位置。

9. 权利要求 8 的化合物, 其中 R^6 是二- C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-4} 烷基, 单- C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-4} 烷基, 氨基- C_{1-4} 烷基, 杂环基, 或杂环基- C_{1-3} 烷基, 其中所述杂环基优选地是包含 1 或 2 个选自 O 和 N 的杂原子的 4, 5 或 6 元杂环基, 其中所述杂环基可以是未取代的或在一个或两个位置独立地被 C_{1-3} 烷基, C_{1-5} 烷基-OC(O)-, 或芳基- C_{1-3} 烷基取代, 所述 C_{1-5} 烷基-OC(O)- 与环 N 原子连接。

10. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 位于对于 A 是邻位的位置, R^3 位于对于 A 是间位的位置, 并且 R^4 位于对于 A 是对位的位置。

11. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 是羟基苯基, 苯并呋喃基, 氨基羰基苯基或吡啶基。

12. 根据权利要求 11 的化合物, 其中 A 是 $-NH-$, 并且 Ar 是 2-苯并呋喃基或 2-吡啶基。

13. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 是氮杂吡啶基。

14. 根据权利要求 13 的化合物, 其中 Ar 是 5-, 或 6-氮杂吡啶-2-基。

15. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自由下列各项组成的组:

4-[[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基]-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺;

4-[5-氨基-6-(1-苯并呋喃-2-基)吡嗪-2-基]-N-[(2S)-2,3-二羟基丙基]苯甲酰胺;

5-{2-氟-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-3-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺;

N-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-[5-(1H-吡啶-2-基)吡啶-3-基]苯甲酰胺;

3-(1-苯并呋喃-2-基)-5-{2-氟-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-胺;

2-(5-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡啶-3-基)-1H-吡啶;

5-氟-2-{6-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}-1H-吡啶;

2-{5-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡啶-3-基}-1H-吡啶;

N-乙基-N-(2-羟基乙基)-4-[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰胺;

4-[[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基]-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺;

N-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-[[6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基]-3-甲氧基苯甲酰胺;

3-氟-4-[6-(6-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺;

4-[[6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基]-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺;

6-甲基-2-{6-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}-1H-吡啶;

2-{6-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}-1H-吡啶;
4-[5-氨基-6-(1-苯并呋喃-2-基)吡嗪-2-基]-N-(2,3-二羟基丙基)苯甲酰胺;
6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)-N-{2-甲氧基-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-胺;
3-(1H-吡啶-2-基)-5-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-胺;
N-[3-(二甲基氨基)丙基]-4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酰胺;
2-(6-{2-氟-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-基)-1H-吡啶;
3-[(4-[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰基)氨基)甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯;
2-{6-[2-氟-4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}-1H-吡啶;
3-{[6-(1-苯并呋喃-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-4-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺;
5-[2-氟-4-(吗啉-4-基羰基)苯基]-3-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺;
N-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酰胺;
(1-{4-[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰基}吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯;
6-(1H-吡啶-2-基)-N-[2-甲氧基-4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-胺;
5-氟-2-(6-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-基)-1H-吡啶;
4-[5-氨基-6-(1-苯并呋喃-2-基)吡嗪-2-基]-N-[1-(羟基甲基)-2-甲基丙基]苯甲酰胺;
6-(1H-吡啶-2-基)-N-[2-甲氧基-4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-胺;
(1-{4-[5-氨基-6-(1-苯并呋喃-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰基}吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯;
3-(1-苯并呋喃-2-基)-5-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-胺;
3-(4-{4-[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰基}哌嗪-1-基)-N,N-二甲基丙-1-胺;
4-{[6-(1-苯并呋喃-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基

吡咯烷-3-基)苯甲酰胺;

N-[(2S)-2,3-二羟基丙基]-4-[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰胺;

N-[3-(二甲基氨基)丙基]-4-[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]-N-甲基苯甲酰胺;

N-(4-{[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}-2-甲氧基苯基)-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺;

3-(1-苯并呋喃-2-基)-5-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-胺;

3-氟-5-[6-(6-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺;

6-(1H-吡啶-2-基)-N-{2-甲氧基-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-胺;

4-[5-氨基-6-(1-苯并呋喃-2-基)吡嗪-2-基]-N-{3-[双(2-羟基乙基)氨基]丙基}苯甲酰胺;

N-(2,3-二羟基丙基)-4-[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰胺;

2-(4-{3-氟-5-[6-(6-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰基}哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙胺;

4-[5-氨基-6-(1-苯并呋喃-2-基)吡嗪-2-基]-N-乙基-N-(2-羟基乙基)苯甲酰胺;

3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-{[6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酰胺,

N-[2-氯-4-(哌嗪-1-基羰基)苯基]-6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,

N-[2-氯-5-甲氧基-4-(哌嗪-1-基羰基)苯基]-6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,

4-{[6-(5-氯-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺,

N-[2-氯-4-({4-[3-(二甲基氨基)丙基]哌嗪-1-基}羰基)苯基]-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,

N-[2-氯-4-(哌嗪-1-基羰基)苯基]-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,

N-[4-({4-[3-(二甲基氨基)丙基]哌嗪-1-基}羰基)-2-甲基苯基]-6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,

N-[3-氯-4-(哌嗪-1-基羰基)苯基]-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,
4-{{6-(6-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基}氨基}-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺,
3-甲氧基-4-{{6-(5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基}氨基}-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺,
4-{{6-(7-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基}氨基}-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺,
4-{{6-(4-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基}氨基}-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺,
2-[6-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}氨基)吡嗪-2-基]-1H-吡啶-4-醇,
4-[[6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基](甲基)氨基]-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺,
3-甲氧基-4-{{6-(4-甲氧基-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基}氨基}-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺,
4-{{6-(6-氯-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基}氨基}-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺,
4-{{6-(5-氰基-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基}氨基}-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺,
3-甲氧基-N-甲基-4-{{6-(5-甲基-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基}氨基}-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺,
3-甲氧基-N-甲基-4-{{6-(6-甲基-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基}氨基}-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺,
N-[2-(二乙基氨基)乙基]-2-氟-4-{{6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基}氨基}苯甲酰胺,
N-(4-{{(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基}羰基}苯基)-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,
N-(4-{{(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基}羰基}苯基)-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,
N-[4-({4-[3-(二甲基氨基)丙基]哌嗪-1-基}羰基)-3-甲氧基苯基]-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,

6-(6-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-N-[2-甲氧基-4-(哌嗪-1-基羰基)苯基]吡嗪-2-胺,

6-(4-氟-1H-吡啶-2-基)-N-[2-甲氧基-4-(哌嗪-1-基羰基)苯基]吡嗪-2-胺,
N-(4-{[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}-2-甲氧基苯基)-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,

[1-(4-{[6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,

N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺,

N-氮杂环丁烷-3-基-4-{[6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酰胺,

N-{4-[(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)羰基]-2-甲氧基苯基}-6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,

3-[(4-{[6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酰基)氨基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯,

N-(1,2-二乙基吡啶-4-基)-4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酰胺,

6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基-4-{[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]羰基}苯基)吡嗪-2-胺,

6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基-4-{[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]羰基}苯基)吡嗪-2-胺,

N-(4-{[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]羰基}-2-甲氧基苯基)-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,

N-{4-[(4-乙基哌嗪-1-基)羰基]-2-甲氧基苯基}-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,

N-(4-{[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}-2-甲氧基苯基)-6-(5-硝基-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,

6-(1H-吡啶-2-基)-N-{4-[(4-异丙基哌嗪-1-基)羰基]-2-甲氧基苯基}吡嗪-2-胺,

N-(4-{[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}-2-甲氧基苯基)-6-(6-甲

氧基-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,

6-(1H-吡啶-2-基)-N-{2-甲氧基-4-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷(diazepan)-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-胺,

N-[4-(2,7-二氮杂螺[4.5]癸-2-基羰基)-2-甲氧基苯基]-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,

6-(1H-吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基-4-{[(2S)-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基]羰基}苯基)吡嗪-2-胺,

N-(2-羟基乙基)-4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酰胺,

6-(1H-吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基-4-{[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]羰基}苯基)吡嗪-2-胺,

2-[4-(4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酰基)哌嗪-1-基]乙醇,

4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基-N-哌啶-3-基苯甲酰胺,
N-(4-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}-2-甲氧基苯基)-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,

4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酰胺乙酸盐,

6-(1H-吡啶-2-基)-N-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-胺乙酸盐,

N-(4-{[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}-2-甲氧基苯基)-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,

4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基-N-[(3S)-吡咯烷-3-基]苯甲酰胺,

4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]苯甲酰胺,

N-(4-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}-2-甲氧基苯基)-6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,

2-{[6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-5-(哌嗪-1-基羰基)苯酚,

2-[6-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}氨基)吡嗪-2-基]-1H-吡啶-5-甲酰胺,

N-{2-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-6-(5-氟

-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,

2-{2-{[6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-5-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯氧基}-N,N-二甲基乙酰胺,

N-{2-(2-乙氧基乙氧基)-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,

N-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-6-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,

N-(4-{[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}-2-甲氧基苯基)-6-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,

N-{5-[(4-乙基哌嗪-1-基)羰基]吡啶-2-基}-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,
6-(1H-吡啶-2-基)-N-{5-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)羰基]吡啶-2-基}吡嗪-2-胺,

6-(1H-吡啶-2-基)-N-[5-(吗啉-4-基羰基)吡啶-2-基]吡嗪-2-胺,

6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)-N-[6-(哌嗪-1-基羰基)吡啶-3-基]吡嗪-2-胺,

N-{5-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)羰基]吡啶-2-基}-6-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,

N-[5-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡啶-3-基]-5-(哌嗪-1-基羰基)吡啶-2-胺,

5-(1H-吡啶-2-基)-N-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡啶-3-胺,

5-(5-氟-1H-吡啶-2-基)-N-[4-(哌嗪-1-基羰基)苯基]吡啶-3-胺,

5-(5-氟-1H-吡啶-2-基)-N-{4-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)羰基]苯基}吡啶-3-胺,

5-(5-氟-1H-吡啶-2-基)-N-[6-(哌嗪-1-基羰基)吡啶-3-基]吡啶-3-胺, 和

4-[6-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}氨基)吡啶-2-基]苯甲酰胺。

16. 根据权利要求 1-15 任一项的化合物, 所述化合物用于治疗。

17. 根据权利要求 1-15 任一项的化合物, 所述化合物用于治疗或预防与 MNK1 和/或 MNK2 激酶的不合乎需要的活性相关的疾病。

18. 根据权利要求 1-15 任一项的化合物, 其用于治疗或预防肥胖症, 进食障碍, 恶病质, 糖尿病, 高血压, 冠心病, 高胆固醇血症, 血脂异常, 高脂血症, 高血糖症, 骨关节炎, 胆石, 睡眠性呼吸暂停, 神经变性疾病, 癌症, 炎症病症和 2 型糖尿病。

19. 根据权利要求 1-15 任一项的化合物用于制备药物的应用, 所述药物用于治疗或预防与 MNK1 和/或 MNK2 激酶的不合乎需要的活性相关的疾病, 如肥胖症, 进食障碍, 恶病质, 糖尿病, 高血压, 冠心病, 高胆固醇血症, 血脂异常, 高脂血症, 高血糖症, 骨关节炎, 胆石, 睡眠性呼吸暂停, 神经变性疾病, 癌症, 炎症病症和 2 型糖尿病。

20. 一种药物制剂, 所述药物制剂包括权利要求 1-15 任一项的化合物作为活性成分。

21. 权利要求 20 的药物制剂, 所述药物制剂还包括药用稀释剂或载体。

22. 一种治疗或预防与 MNK1 和/或 MNK2 激酶的不合乎需要的活性相关的疾病的方法, 所述方法包括向需要所述治疗的哺乳动物施用有效量的根据权利要求 1-15 任一项的化合物或其药用盐, N-氧化物或前药。

23. 一种治疗或预防疾病的方法, 所述疾病选自肥胖症, 进食障碍, 恶病质, 糖尿病, 高血压, 冠心病, 高胆固醇血症, 血脂异常, 高脂血症, 高血糖症, 骨关节炎, 胆石, 睡眠性呼吸暂停, 神经变性疾病, 癌症, 炎症病症和 2 型糖尿病, 所述方法包括向需要所述治疗的哺乳动物施用有效量的根据权利要求 1-15 任一项的化合物或其药用盐, N-氧化物或前药。

24. 一种治疗或预防 2 型糖尿病的方法, 所述方法包括向受试者施用有效量的根据权利要求 1-15 任一项的化合物或其药用盐, N-氧化物或前药。

25. 一种治疗或预防炎性病症的方法, 所述方法包括向受试者施用有效量的根据权利要求 1-15 任一项的化合物或其药用盐, N-氧化物或前药。

26. 一种治疗或预防癌症的方法, 所述方法包括向受试者施用有效量的根据权利要求 1-15 任一项的化合物或其药用盐, N-氧化物或前药。

27. 一种治疗或预防肥胖症的方法, 所述方法包括向受试者施用有效量的根据权利要求 1-15 任一项的化合物或其药用盐, N-氧化物或前药。

28. 一种减轻体重的方法, 所述方法包括向需要其的受试者施用有效量的根据权利要求 1-15 任一项的化合物或其药用盐, N-氧化物或前药。

作为 MNK 激酶抑制剂的吡啶和吡嗪衍生物

技术领域

本发明涉及某些吡嗪和吡啶化合物，其作为 MAP 激酶相互作用激酶 MNK2a, MNK2b 和 MNK1 的抑制剂。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物，以及所述化合物用于制备药物的应用，所述药物用于预防和治疗 2 型糖尿病，肥胖症和炎性病症，以及治疗这些疾病的方法。

背景技术

影响代谢的主要激素之一是胰岛素，其在胰腺的胰岛的 β 细胞中合成。胰岛素主要调节代谢的方向，将许多过程转移到底物的储存和远离它们的降解的方向(综述见例如 Shepherd, P.R. 等. (1998) *Biochem. J.*(生物化学杂志) 333: 471-490; Alessi, D. R.和 Downes, C. P. (1998) *Biochim. Biophys. Acta*(生物化学和生物物理学报) 1436: 151-164)。认为胰岛素涉及将葡萄糖和氨基酸以及关键矿物质如钾，镁和磷酸盐从血液运输到细胞中去。还认为胰岛素在所述细胞中调节许多酶促反应，其包括从更小的结构单元单位合成大分子。在胰岛素作用中的缺陷(糖尿病)可以导致在下列各项中的严重损害：(i) 将葡萄糖以糖原的形式贮存，和氧化葡萄糖得到能量；(ii) 从脂肪酸和它们的前体中合成并贮存脂肪并且实现脂肪酸氧化；和(iii)从氨基酸合成蛋白质。

存在两种糖尿病。I 型是胰岛素依赖型糖尿病(IDDM; 以前称为青少年发作型糖尿病)，对于所述糖尿病需要施用胰岛素。在该类型中，胰腺不分泌胰岛素并且因此必需施用胰岛素。II 型糖尿病，即非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)，其临床特征为高血糖症和胰岛素耐受性并且其通常与肥胖症相关。II 型糖尿病是不同种类的疾病组，其中高血糖典型地由下列两者导致：受损的针对葡萄糖的胰岛素分泌反应和在刺激骨骼肌吸收葡萄糖和抑制肝葡萄糖产生(胰岛素耐受)上的减少的胰岛素有效性。在糖尿病发展之前，患者通常失去针对葡萄糖的早期胰岛素分泌反应并且可以分泌相对

大量的胰岛素原。在确定的糖尿病中，尽管在 II 型糖尿病患者中，禁食血浆胰岛素水平可以是正常的或甚至是增加的，葡萄糖刺激的胰岛素分泌也明显减少。减少的胰岛素水平典型地减少胰岛素介导的葡萄糖吸收并且不能抑制肝葡萄糖产生。

葡萄糖体内平衡依赖于由肝产生葡萄糖和由胰岛素依赖的组织如脂肪和肌肉，和不依赖胰岛素的组织，如脑和肾利用葡萄糖之间的平衡。在 II 型糖尿病中，由于组织中的胰岛素耐受，减少了葡萄糖进入脂肪和肌肉并且增加了肝中葡萄糖产生。

受体酪氨酸激酶(RTKs)是一类细胞表面受体。RTKs 的配体包括肽/蛋白质激素，其包括神经生长因子(NGF)，血小板衍生的生长因子(PDGF)，表皮生长因子(EGF)和胰岛素。据认为配体与 RTK 的结合刺激受体的固有蛋白质-酪氨酸激酶活性，其随后可以刺激信号转导级联，导致在细胞生理和基因表达模式中的改变。RTK 信号传导途径具有广谱的功能，包括调节细胞增生和分化，促进细胞存活和调节细胞代谢。

Ras 是 GTP 结合转换蛋白质，其以类似于由 RTK 活化引发的途径中的关键信号传导分子的方式作用。通常，在哺乳动物细胞中 Ras 相关的 RTK 似乎利用高度保守的信号转导途径，其中激活的 Ras 诱导激酶级联，其在激活 MAP 激酶(有丝分裂原-激活的蛋白质激酶)中达到顶点。这种丝氨酸/苏氨酸激酶，其可以易位到细胞核中，使许多不同的蛋白质磷酸化，所述蛋白质包括转录因子，其调节被认为是重要的细胞周期和分化特异性蛋白的表达。

鼠 MNK1 和 MNK2 基因产物 ("MAP 激酶相互作用激酶"或"MAP 激酶信号整合激酶"1 和 2)是单结构域丝氨酸/苏氨酸激酶，其享有 72%的序列相同性(Waskiewicz A.J. 等. (1997) EMBO J. 16: 1909-1920; GenBank 登记号 Y11091 和 Y11092)。还描述了人 MNK1 (Fukunaga, R.等. (1999) EMBO J. 16: 1921-1933; GenBank 登记号 AB000409)。部分根据它们与 MAP 激酶紧密结合的能力，鉴定了所有这三种蛋白质。MNK1 和 MNK 2 都结合于细胞外信号调节的激酶 ERK1 和 ERK2，并且 MNK1 还结合胁迫激活的激酶，p38。已经将真核生物起始因子 4E (eIF4E)鉴定为 MNK1 和 MNK2 的生理底物之一 (Scheper, G.C. 等 (2001) Mol. Cell. Biol. (分子细

胞生物学)21: 743-754)。

根据 Harris 等(*Blood* (血液)(2004), 卷 104:5, 1314-1323 页)的发现, 一些 eIFs 如 eIF4E 选择性地增加生长促进(例如细胞周期蛋白 D)的表达和转移相关的 mRNAs (例如血管内皮生长因子), 因此显示通过调节 eiFs 的翻译控制可以在肿瘤生长控制中具有作用。

已经鉴定了人 mnk2 基因, 并且通过酵母双杂交筛选进行表征, 其中 MNK2 蛋白与雌激素受体的配体结合结构域(ER β)相互作用(Slantz-Kesler, K.等(2000) *Genomics* (基因组学) 69: 63-71)。已经显示人 mnk2 基因具有 2 个 C 端剪接变体, 被称为 mnk2a (mnk2a 和 MNK2a 各自的核苷酸和氨基酸序列分别被称为 SEQ ID NOS:1 和 2, GenBank 登记号 AF237775) 和 mnk2b (mnk2b 和 MNK2b 各自的核苷酸和氨基酸序列分别被称为 SEQ ID NOS: 3 和 4; GenBank 登记号 AF237776)。已经显示两种同种型在编码序列的前面 385 个氨基酸是相同的, 而仅在最后的外显子不同, 所述外显子编码 mnk2a 的另外的 80 个残基, 和 mnk2b 的另外的 29 个残基。进一步显示 MNK2 相互作用对于雌激素受体(ER)是选择性的, 与 ERI相反, 并且该相互作用对 MNK2b 是特异性的, 与 MNK2a 或 MNK1 相反。

WO02/103361 公开了 MNK2 涉及胰岛素信号传导途径并且特征在于鉴定葡萄糖摄取的调节剂的方法。

WO03/037362 提示 MNK 激酶, 特别是 MNK2 (MNK2a 和 MNK2b), 涉及调节体重和生热作用, 并且因此可以与代谢疾病如肥胖症, 以及相关的疾病如进食障碍, 恶病质, 糖尿病, 高血压, 冠心病, 高胆固醇血症, 血脂异常, 骨关节炎, 胆石, 和睡眠性呼吸暂停, 和与 ROS 防御相关的疾病, 如糖尿病, 神经变性疾病和癌症例如生殖器官的癌症相关。

根据 WO2005/003785, 认为 MNK 激酶是对于抗炎治疗的有潜力的靶标。

还见例如 Buxadé 等(免疫(2005); 卷 23:177-189), 根据其异源核糖核蛋白 A1, hnRNP A1 显示是 MNK1 的另一个底物。hnRNP A1 涉及 TNF α 的合成。

MNK1 蛋白还由 Worch 等. (*Oncogene* (癌基因) (2004); 23:9162-9172) 显示由急性骨髓性白血病(AML)在细胞系中的易位产物, PML-RAR α ,

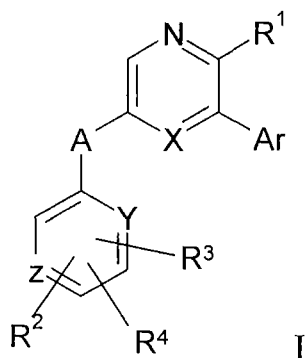
PLZF-RAR α 和 AML1-ETO, 通过 MNK1 蛋白的稳定而诱导。MNK1 的抑制增加了造血细胞分化。在 AML 患者中, 99 份骨髓样品中有 25 份显示 MNK1 表达伴随细胞质定位, 并且在这些患者中, MNK1 表达与癌基因, c-Myc, 蛋白质表达相关。

为了获得 RTK 信号传导的精细调节, 细胞使用多种负反馈机制, 其在不同的水平上截取 RTK 途径。一种这样的机制包括一些 RTKs 的保守的拮抗剂, Sprouty (Spry)。最近, DaSilva 等(Mol. Cell. Biology (分子细胞生物学)) (2006); 卷 26:1898-1907)鉴定了 MNK1 磷酸化人的 Spry2。RTK 信号传导的失调涉及发展的疾病的确立, 和许多癌症类型的进展。

发明概述

本发明一般涉及某些吡嗪和吡啶化合物, 其可以作为 MAP 激酶相互作用激酶 MNK2a, MNK2b 和 MNK1 (例如 MNK2a 和 MNK2b)的抑制剂并涉及相关的药物组合物和方法。

在一个方面中, 本发明涉及通式(I)的化合物:



或其药用盐, 水合物, 几何异构体, 外消旋物, 互变异构体, 光学异构体, N-氧化物和前药形式, 其中:

X 是 N 或 CH;

Y 和 Z 分别选自 N 或 CH; 当 Y 和/或 Z 是 CH 时, CH 部分的氢可以被 R², R³, 或 R⁴ 的任一个取代;

A 是键, -NH-或-N-C₁₋₆烷基-;

R¹ 是 H 或 NH₂;

Ar 是苯并呋喃基, 吲哚基, 羟基苯基, 噻吩基, 苯并噻吩基, 吡咯基, 氨基羰基苯基, 或氮杂吲哚基, 它们每一个是未取代的或被 1-2 个取代基

所取代,所述取代基独立地选自羟基,卤素,-CN,-NO₂,C₁₋₆烷基,C₁₋₆烷氧基,酰基,C₁₋₆烷基磺酰基,-C(O)NH₂,-NH-C(O)-R⁷,和芳基磺酰基;

R²和R³,分别独立地位于对于A是邻位或间位的位置;并且分别独立地是H,卤素,羟基,C₁₋₆烷基,羟基-C₁₋₆烷基,羧基-C₁₋₆烷基,C₁₋₆烷氧基,C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷氧基,二-C₁₋₆烷基氨基-C₁₋₆烷氧基,或二-C₁₋₆烷基氨基羰基-C₁₋₆烷氧基;

R⁴位于关于A是对位或间位的位置并且是-C(O)NR⁵R⁶或-S(O)₂NR⁵R⁶;

R⁵是H,C₁₋₆烷基,或芳基-C₁₋₆烷基;

R⁶是H,C₁₋₆烷基,卤代-C₁₋₆烷基,二-C₁₋₆烷基氨基-C₁₋₆烷基,单-C₁₋₆烷基氨基-C₁₋₆烷基,氨基-C₁₋₆烷基,羟基-C₁₋₆烷基氨基-C₁₋₆烷基,二(羟基-C₁₋₆烷基)氨基-C₁₋₆烷基,羟基-C₁₋₆烷基,二羟基-C₃₋₆烷基,环烷基,杂环基,杂环基-C₁₋₆烷基,或杂芳基-C₁₋₆烷基,其中所述杂环基或杂芳基是未取代的或被1-2个取代基所取代,所述取代基独立地选自C₁₋₆烷基,C₁₋₆烷基-OC(O)-或芳基-C₁₋₆烷基,所述C₁₋₆烷基-OC(O)-与环N原子连接;
或

R⁵和R⁶与它们所连接的N一起形成4-7元杂环基,其中所述4-7元杂环基任选地包括选自N,S和O的第二杂原子环成员(在这些实施方案中,杂环基的环成员中的两个是杂原子:两个杂原子之一是连接R⁵和R⁶的氮原子,而另一个是N,S或O),并且其中所述4-7元杂环基任选地被1-2个取代基所取代,所述取代基独立地选自C₁₋₆烷基,羟基-C₁₋₆烷基,C₁₋₂-烷氧基-C₂₋₄-烷基,二-C₁₋₆烷基氨基,单-C₁₋₆烷基氨基,氨基,二-C₁₋₆烷基氨基-C₁₋₆烷基,单-C₁₋₆烷基氨基-C₁₋₆烷基,氨基-C₁₋₆烷基,C₃₋₇环烷基,氧代,杂环基-C₁₋₄烷基,C₁₋₆烷基-OC(O)NH-,和杂芳基-羰基;或其中在所述4-7元杂环基上的两个偕位取代基在一起形成给出螺基团的第二5-6元杂环基,其任选地被取代;和

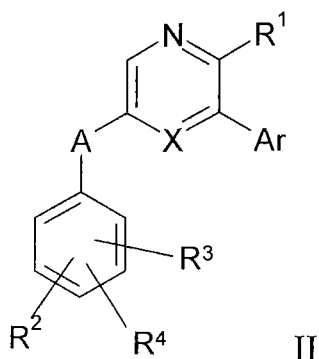
R⁷是H或C₁₋₆烷基;

条件是:

当R¹是NH₂时,那么A是键;并且

当A是-NH-或-N-C₁₋₆-烷基时,那么R¹是H。

在一个实施方案中，本发明涉及通式(II)的化合物：



或其药用盐，水合物，几何异构体，外消旋物，互变异构体，光学异构体，N-氧化物和前药，其中：

X 是 N 或 CH(或 X 可以是被任何本文所述的取代基取代的碳原子)；

A 是键，-NH-；

R¹ 是 H 或 NH₂；

Ar 是苯并呋喃基，吲哚基，羟基苯基，噻吩基，苯并噻吩基，吡咯基，它们每个是未取代的或被 1-2 个取代基所取代，所述取代基独立地选自羟基，卤素，C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷氧基，酰基，C₁₋₆ 烷基磺酰基和芳基磺酰基；

R² 和 R³ 每个独立地位于对于 A 是邻位或间位的位置；并且分别独立地是 H，卤素，C₁₋₆ 烷基，羟基-C₁₋₆ 烷基，羧基-C₁₋₆ 烷基，或 C₁₋₆ 烷氧基；

R⁴ 位于对于 A 是对位或间位的位置；并且是 -C(O)NR⁵R⁶ 或 -S(O)₂NR⁵R⁶；

R⁵ 是 H，C₁₋₆ 烷基，或芳基-C₁₋₆ 烷基；

R⁶ 是 H，C₁₋₆ 烷基，卤代-C₁₋₆ 烷基，二-C₁₋₆ 烷基氨基-C₁₋₆ 烷基，单-C₁₋₆ 烷基氨基-C₁₋₆ 烷基，氨基-C₁₋₆ 烷基，羟基-C₁₋₆ 烷基氨基-C₁₋₆ 烷基，二(羟基-C₁₋₆ 烷基)氨基-C₁₋₆ 烷基，羟基-C₁₋₆ 烷基，二羟基-C₃₋₆ 烷基，环烷基，杂环基，杂环基-C₁₋₆ 烷基，或杂芳基-C₁₋₆ 烷基，其中所述杂环基或杂芳基是未取代的或被 1-2 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷基-OC(O)-或芳基-C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基-OC(O)-与环 N 原子连接；或

R⁵ 和 R⁶ 与它们所连接的 N 一起形成 4-7 元杂环基，其中所述 4-7 元杂环基任选地包括选自 N，S 和 O 的第二杂原子环成员(在这些实施方案中，

杂环基的环成员的两个是杂原子：两个杂原子的一个是连接 R^5 和 R^6 的氮原子并且另一个是 N 或 O)，并且其中所述 4-7 元杂环基任选地被 1-2 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 C_{1-6} 烷基，羟基- C_{1-6} 烷基，二- C_{1-6} 烷基氨基，单- C_{1-6} 烷基氨基，氨基，二- C_{1-6} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基，单- C_{1-6} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基，氨基- C_{1-6} 烷基， C_{3-7} 环烷基， C_{1-6} 烷基-OC(O)NH-和杂芳基-羰基和 C_{1-6} 烷基-OC(O)NH-；

条件是：

当 R^1 是 NH_2 时，那么 A 是键；并且

当 A 是-NH-时，那么 R^1 是 H。

在另一个方面，本发明涉及用本文所述的化合物抑制 MAP 激酶相互作用激酶 MNK2a, MNK2b 和 MNK1 (例如, MNK2a 和/或 MNK2b)。在一些实施方案中，所述方法可以包括例如使在样品中的一种或多种 MAP 激酶相互作用激酶 MNK2a, MNK2b 或 MNK1 与具有本文所述的任一式的化合物接触。在其它实施方案中，所述方法可以包括向受试者(例如，需要其的受试者；例如哺乳动物；例如人；例如这样的人，其患有本文所述的一种或多种疾病或病症，被鉴定为患有本文所述的一种或多种疾病或病症；处于患有本文所述一种或多种疾病或病症的危险中，或被鉴定为正处于患有本文所述一种或多种疾病或病症的危险中)给药具有本文所述的任一式的化合物。

在一些实施方案中，如在下文所述的在常规 MNK2a 体外 HTRF 测试中所测试的，上述式中的化合物可以显示相应于约 1 纳摩尔(nM)到约 3 微摩尔(μM)，或更低浓度 IC_{50} 的 MNK2 抑制活性。

在一些实施方案中，上述式中的化合物可以显示相应于从约 1 nM 到约 3 μM (例如从约 1 nM 到约 2 μM ，从约 1 nM 到约 1 μM ，从约 1 nM 到约 500 nM，从约 1 nM 到约 100 nM，从约 1 nM 到约 25 nM，从约 1 nM 到约 10 nM)的 IC_{50} 的 MNK2 抑制活性。

不希望受限于理论，认为本文所述的化合物可以用于例如，治疗或预防 2 型糖尿病；和/或作为抗炎剂，和/或治疗与能量体内平衡相关的疾病，调节体重和生热作用，和代谢疾病和相关疾病，和与 ROS 防御相关的疾

病，神经变性疾病和癌症。

在另一个方面中，本发明涉及治疗或预防(例如治疗)疾病，病症或与 MNK1 和/或 MNK2 激酶的不合乎需要的活性相关的病症(例如，肥胖症，进食障碍，恶病质，糖尿病，高血压，冠心病，高胆固醇血症，血脂异常，高脂血症，高血糖症，骨关节炎，胆石，睡眠性呼吸暂停，神经变性疾病，癌症，炎性疾病和 2 型糖尿病)的方法。所述方法包括向受试者施用(例如，需要其的受试者；例如哺乳动物；例如人；例如这样的人，其患有本文所述的一种或多种疾病或病症，被鉴定为患有本文所述的一种或多种疾病或病症；处于患有本文所述一种或多种疾病或病症的危险中，或被鉴定为正处于患有本文所述一种或多种疾病或病症的危险中)施用有效量的式 I 的化合物或其药用盐或前药。

在一个方面中，本发明涉及治疗或预防(例如治疗)2 型糖尿病的方法，所述方法包括向受试者(例如，需要本文所述的这种治疗的受试者)施用有效量的式 I 的化合物或其药用盐或前药。

在另一个方面中，本发明涉及治疗或预防(例如，治疗)炎性病症的方法，所述方法包括向受试者(例如，需要本文所述的这种治疗的受试者)施用有效量的式 I 的化合物或其药用盐或前药。

在另一个方面中，本发明涉及治疗或预防(例如治疗)癌症的方法，所述方法包括向受试者(例如需要本文所述的这种治疗的受试者)施用有效量的式 I 的化合物或其药用盐或前药。

在一个方面中，本发明涉及治疗或预防(例如治疗)肥胖症的方法，所述方法包括向受试者(例如需要本文所述的这种治疗的受试者)施用有效量的式 I 的化合物或其药用盐或前药。

在另一个方面中，本发明涉及用于减少受试者的体重的方法，所述方法包括向受试者(例如，需要本文所述的这种治疗的受试者)施用有效量的式 I 的化合物或其药用盐或前药。

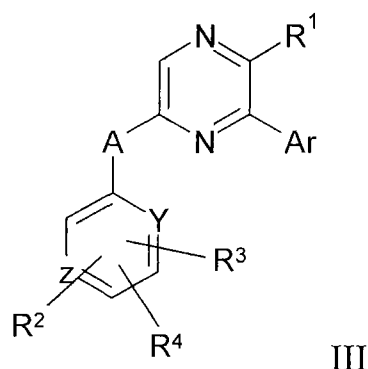
在一些实施方案中，所述受试者可以是需要其的受试者(例如，被鉴定为需要本文所述的这种治疗的受试者)。鉴定需要这种治疗的受试者可以由受试者或卫生保健职业者判断，并可以是主观(例如评断)或客观(例如可通过测试或诊断方法测量)。在一些实施方案中，所述受试者可以是哺乳动

物。在某些实施方案中,所述受试者是人。

在另一个方面中,本发明涉及式 I 的化合物的应用(例如作为药物)或在制备包含式 I 的化合物的药物中的应用,所述药物用于治疗或预防(例如治疗)疾病,病症或与本文所述的 MNK1 和/或 MNK2 激酶的不合乎需要的活性相关的病症。

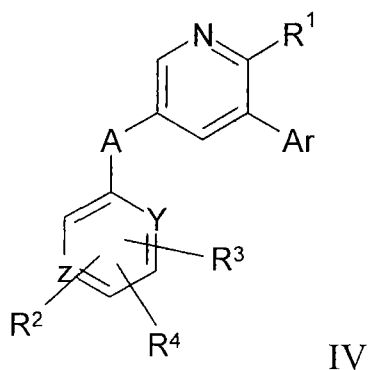
在一个方面中,本发明涉及本文所述的任一种式的(例如具有式(I), (II), (III), (IV), (V)或(VI)的化合物)(或其亚类),包括本文所述的具体化合物的化合物(包括其药用盐);或包含本文所述的式的任一种(例如具有式(I), (II), (III), (IV), (V)或(VI)的化合物)(或其亚类),包括本文所述的具体化合物的化合物(包括其药用盐)的组合物或制剂(例如药物组合物或制剂)。在一些实施方案中,所述组合物或制剂还可以包括药用佐剂,载体或稀释剂。可以将任何这样的化合物用在本文所述的方法中。

在一些实施方案中,式 I 的化合物可以是式 III 的吡嗪衍生物:



或其药用盐,水合物,几何异构体,外消旋物,互变异构体,光学异构体,N-氧化物和前药,其中:Y,Z,A,Ar,R¹,R²,R³,R⁴,R⁵和R⁶可以在本文任意处定义的。条件是当R¹是NH₂时,那么A是键;和当A是-NH-或-N-C₁-₆-烷基时,那么R¹是H。

在一些实施方案中,式 I 的化合物可以是式 IV 的吡啶衍生物。



或其药用盐，水合物，几何异构体，外消旋物，互变异构体，光学异构体，N-氧化物和前药，其中：Y, Z, A, Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 可以是在本文任意处定义的。条件是当 R¹ 是 NH₂ 时，那么 A 是键；并且当 A 是 -NH- 或 -N-C₁₋₆-烷基时，那么 R¹ 是 H。

本发明的一个或多个实施方案的详情记载于下面的描述中。本发明的其它特征和优势通过说明书和权利要求变得显而易见。

发明详述

本发明一般涉及可以充当 MAP 激酶相互作用激酶 MNK2a, MNK2b 和 MNK1 (例如 MNK2a 和 MNK2b)的抑制剂的某些吡嗪和吡啶化合物，并涉及相关药物组合物和方法。

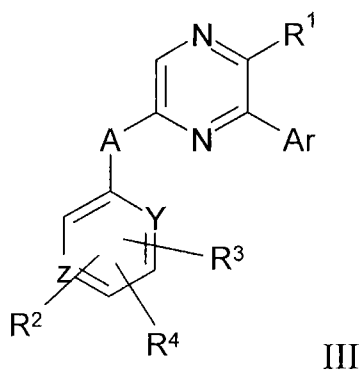
在一些实施方案中，某些吡嗪衍生物抑制 MAP 激酶相互作用激酶 MNK2a 和 MNK2b。令人惊奇的是还发现，当用吡嗪环取代吡啶环时，所测试的化合物仍旧保持活性。本发明人因此认为相应的吡啶衍生物也抑制类似的活性。本发明的化合物一般由上述通式 I 表示。

此外，由本发明人还意外发现本发明的化合物也具有 MNK1 活性。基于所测试的化合物，认为本发明化合物的 MNK1 和 MNK2 (测试为 MNK2a) 活性是类似大小，如通常在 1:20-20:1 的 MNK1:MNK2 的活性比率中。

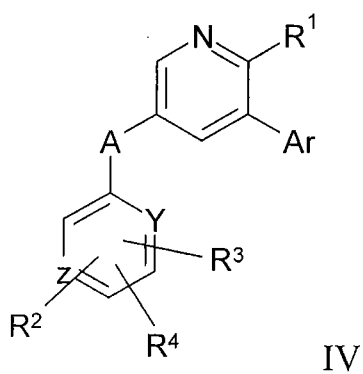
根据 WO2005/003785，认为 MNKs (包括 MNK1 和 MNK2) 是对于抗炎治疗的有潜力的靶标。虽然不希望受限于理论，因为已经发现本发明的化合物在抑制 MNK2 具有高度活性，并对于 MNK1 也是如此，这如上所述，也认为本发明的化合物在抗炎治疗中是有用的。

还认为本发明的化合物在抗癌治疗中是有用的，如在治疗 AML 中。

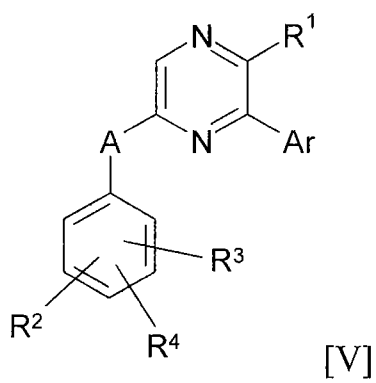
在一个实施方案中，本发明涉及由下面的通式(III)所表示的吡嗪衍生物：



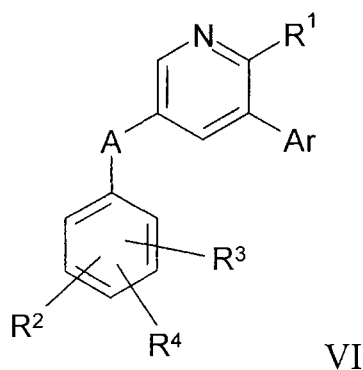
在另一个实施方案中，本发明涉及由下面的通式(IV)表示的吡啶衍生物：



在一个实施方案中，本发明涉及由下面的通式(V)表示的吡嗪衍生物：



在一个实施方案中，本发明涉及由下面的通式(VI)代表的吡啶衍生物：



定义

下面的定义将在整个说明书和后附的权利要求中适用。

除非另外指出，术语"MNK2" 用于本文时都指 MAP 激酶相互作用激酶 MNK2a 和 MNK2b。

术语 "MNK2 相关疾病", "与 MNK2 活性相关的疾病或病症"和"与 MNK2 的不合乎需要的活性相关的疾病"在本文交互使用以指任何疾病或症状，其中所述 MNK2 涉及疾病或症状的过程或表现。MNK2 相关的疾病因此例如包括，但不限于，2 型糖尿病和炎性病症。

类似地，术语 "MNK1 相关病症", "与 MNK1 活性相关的疾病或病症"和 "与 MNK1 的不合乎需要的活性相关的疾病"，在本文交替使用以指任何疾病或症状，其中所述 MNK1 涉及所述疾病或症状的过程或表现。所述 MNK1 相关的疾病因此例如包括，但不限于，炎性病症和 2 型糖尿病。

除非另外指出或指定，术语"C₁₋₆-烷基"指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基。对于范围"C₁₋₆-烷基"的部分，意欲其所有的亚群如 C₁₋₅-烷基，C₁₋₄-烷基，C₁₋₃-烷基，C₁₋₂-烷基，C₂₋₆-烷基，C₂₋₅-烷基，C₂₋₄-烷基，C₂₋₃-烷基，C₃₋₆-烷基，C₄₋₅-烷基，等。所述低级烷基的实例包括甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基和直链和支链戊基和己基。"卤代-C₁₋₆-烷基"指被一个或多个卤素原子取代的 C₁₋₆-烷基。相应地解释衍生表示方式如"C₁₋₆ 烷氧基"和"C₁₋₆ 烷基氨基"，其中分别将氧基，硫基或氨基与 C₁₋₆ 烷基桥接在其中取代基被取代的节点。对于范围"C₁₋₆-烷氧基"的部分，意欲其所有的亚群如 C₁₋₅-烷氧基，C₁₋₄-烷氧基，C₁₋₃-烷氧基，C₁₋₂-烷氧基，C₂₋₆-烷氧基，C₂₋₅-烷氧基，C₂₋₄-烷氧基，C₂₋₃-烷氧基，C₃₋₆-烷氧基，C₄₋₅-烷氧基，等。所述"C₁₋₆ 烷氧基"的实例包括甲氧基，乙氧基，正丙氧基，异丙氧基，正

丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基, 叔丁氧基和直链和支链戊氧基和己氧基。相应地解释" C_{1-6} 烷基氨基"的亚群。

除非另外指出或指定, 术语"环烷基"指具有 3-7 个碳原子的环大小的环烷基, 其任选地另外由 C_{1-3} 烷基取代。对于范围" C_{3-7} -环烷基"的部分, 意欲其所有的亚群如 C_{3-6} -环烷基, C_{3-5} -环烷基, C_{3-4} -环烷基, C_{4-7} -环烷基等。所述环烷基的实例包括环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 甲基环己基和环庚基。

使用术语"酰基"指在 Ar 上的任选取代基, 其可以是直链, 支链, 环状或芳香族, 指具有 1-6 个碳原子和羰基的烃。对于范围" C_{1-6} -酰基"的部分, 意欲其所有的亚群如 C_{1-5} -酰基, C_{1-4} -酰基, C_{1-3} -酰基, C_{1-2} -酰基, C_{2-6} -酰基, C_{2-5} -酰基, C_{2-4} -酰基, C_{2-3} -酰基, C_{3-6} -酰基, C_{4-5} -酰基, 等。示范性的酰基包括甲酰基, 乙酰基, 丙酰基, 丁酰基, 戊酰基, 己酰基, 苯甲酰基并且优选苯甲酰基。

除非另外指定或指出, 术语" C_{1-6} 烷基磺酰基", 其可以是直链, 支链或环状, 指具有磺酰基的 1-6 个碳原子的烃。对于范围" C_{1-6} 烷基磺酰基"的部分, 意欲其所有的亚群如 C_{1-5} 烷基磺酰基, C_{1-4} 烷基磺酰基, C_{1-3} 烷基磺酰基, C_{1-2} 烷基磺酰基, C_{2-6} 烷基磺酰基, C_{2-5} 烷基磺酰基, C_{2-4} 烷基磺酰基, C_{2-3} 烷基磺酰基, C_{3-6} 烷基磺酰基, C_{4-5} 烷基磺酰基, 等。示例性的烷基磺酰基包括甲基磺酰基, 乙基磺酰基, 丙基磺酰基, 正丁基磺酰基, 仲丁基磺酰基, 叔丁基磺酰基, 戊基磺酰基和己基磺酰基。

除非另外指出或指定, 术语"卤素"指氟, 氯, 溴或碘。

除非另外指出或指定, 术语"芳基"指选自苯基, 并环戊二烯基, 茛基, 二氢茛基, 萘基和茈基的烃环系统, 或其脱氢的衍生物。所述芳基环可以任选地被 C_{1-6} -烷基取代。取代的芳基的实例是苄基和 2-甲基苯基。应该相应地解释衍生的表示方式如"芳氧基"和"芳基羰基", 其中氧基, 或羰基分别与芳基桥接在其中取代基被取代的节点。芳氧基的实例是苯氧基和萘氧基, 并且芳基羰基的实例是苯甲酰基。

术语"杂芳基"指选自由下列各项组成的组中的烃环系统: 呋喃基, 吡咯基, 噻吩基, 噁唑基, 异噁唑基, 咪唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 氮杂吡啶基, 喹唑啉基, 吲哚基, 异吲哚基, 1,3-二氢-异吲哚基,

吡唑基, 哒嗪基, 吡嗪基, 喹啉基, 喹喔啉基, 噻二唑基, 吡啶基, 苯并二氢吡喃基(chromanyl), 嘌呤基, 苯并呋喃基, 2,3-二氢苯并呋喃基, 苯并间二氧杂环戊烯基, 苯并二噁英基, 2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基, 苯并噻吩基, 苯并噻唑基, 苯并噻二唑基, 和苯并三唑基。

应该相应地解释衍生的表示方式如"杂芳氧基"和"杂芳基羰基", 其中氧基或羰基分别与杂芳基桥接在其中取代基被取代的节点。示例性杂芳基羰基包括糠酰和异烟酰。

除非另外指出, 术语"杂环基" 指包含 4-8 个环成员的烃环系统, 所述环成员具有至少一个杂原子(例如, S, N, 或 O)作为环的部分。它包括饱和的, 部分饱和的和不饱和的非芳香族杂环。适合的杂环基包括氮杂环丁烷基, 四氢呋喃基, 吡咯烷基, 吡啶烷基, 哌啶基, 氮杂萘基, 哌嗪基, 二氮杂萘基, 全氢化二氮杂萘基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 吡喃基, 和二噁烷基。当在杂环基上的两个偕位取代基在一起形成给出螺基团的第二 5-6 元杂环基环时, 这样的示例性螺基团是 2,7-二氮杂螺[4.5]癸-2-基。

术语"偶联剂" 指能够催化偶联反应如酰胺化或酯化的物质。偶联剂的实例包括, 但不限于, 羰基二咪唑, 二环己基碳二亚胺, 吡啶, 4-二甲基氨基吡啶和三苯膦。偶联剂的另一个实例是 1-[3-(二甲基氨基丙基)]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐, 其在存在羟基苯并三唑和碱如三乙胺的情况下使用。

术语"还原剂"指能够还原另一种物质并且其本身被氧化的物质。还原剂的实例包括, 但不限于, 氢, 钠, 钾, 硼氢化钠, 氰基硼氢化钠, 三乙酰氧基硼氢化钠, 氢化铝锂, 和二异丁基氢化铝。

"药用的" 意为用于制备药物组合物, 其通常是安全的, 无毒的并且既不是生物学的也不是不合乎需要的, 包括用于兽医应用以及人的药物应用。

"治疗" 用于本文时包括预防所谓的疾病或病症, 或当疾病一旦形成时来改善或消除它。

术语"哺乳动物"包括生物, 其包括小鼠, 大鼠, 牛, 绵羊, 猪, 兔, 山羊, 和马, 猴, 狗, 猫, 并且优选地是人。

"有效量" 指这样的化合物的量, 其对于被治疗的受试者赋予治疗效果(例如, 治疗, 控制, 改善, 预防, 延缓疾病, 紊乱或病症或其症状的发

作或减少形成所述疾病，紊乱或病症或其症状的危险)。所述治疗效果可以是客观的(即，可通过一些测试或标记物来测量)或主观的(即，受试者给出效果的适应证或感觉)。

术语"前药形式"意指药用衍生物，如酯或酰胺，所述衍生物在体内被生物转化以形成活性药物。参考 Goodman 和 Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics(治疗剂的药理学基础), 8th ed(第8版)., Mc-Graw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs(药物的生物转化)", 13-15 页。

当上述术语中的两个在一起使用时，其倾向于指后者的基团被前者取代。例如，卤代-C₁₋₆-烷基指被一个或多个卤素原子取代的 C₁₋₆-烷基。

在卤代-C₁₋₆-烷基的情况中，如卤代-C₁₋₃ 烷基，卤代优选的含义是氟代。

在上述式(I), (III),和(IV)的化合物的优选的组中，

对于各个式，X 如上所定义；

Y, Z, Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 如关于式(I)所定义；

A 是键或-NH-，

条件是当 R¹ 是 NH₂ 时，那么 A 是键；并且当 A 是-NH- 时，那么 R¹ 是 H。

在上述式(I), (III)和(IV)的化合物的优选的组中，

对于各个式，X 如上所定义；

Y 和 Z 如关于式(I)所定义；

A 是键或-NH-，

Ar 是苯并呋喃基，吲哚基，羟基苯基，噻吩基，苯并噻吩基，吡咯基，氨基羰基苯基，或氮杂吲哚基，其每个是未取代的或被 1-2 个取代基所取代，所述取代基独立地选自羟基，卤素，-CN，-NO₂，C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷氧基，酰基，C₁₋₆ 烷基磺酰基，-C(O)NH₂，和芳基磺酰基；

R¹和 R⁴ 如关于式(I)所定义；

R² 和 R³，分别独立地位于关于 A 是邻位或间位的位置并且分别独立地是 H，卤素，羟基，C₁₋₃ 烷基，C₁₋₃ 烷氧基，C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷氧基，二-C₁₋₆ 烷基氨基-C₁₋₆ 烷氧基，或二-C₁₋₆ 烷基氨基羰基-C₁₋₆ 烷氧基；

R⁵ 是 H，C₁₋₃ 烷基，或芳基-C₁₋₃ 烷基；

R^6 是 H, C_{1-3} 烷基, 卤代- C_{1-3} 烷基, 二- C_{1-4} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基, 单- C_{1-4} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基, 氨基- C_{1-6} 烷基, 羟基- C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-5} 烷基, 二(羟基- C_{1-3} 烷基)氨基- C_{1-5} 烷基, 羟基- C_{1-5} 烷基, 二羟基丙基, 环烷基, 杂环基, 杂环基- C_{1-4} 烷基, 或杂芳基- C_{1-3} 烷基, 其中所述杂环基或杂芳基是未取代的或被 1-2 个取代基所取代, 优选地被一个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 C_{1-3} 烷基, C_{1-5} 烷基-OC(O)-, 或芳基- C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-5} 烷基-OC(O)-连接于环 N 原子, 更优选地 R^6 是二- C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-4} 烷基, 单- C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-4} 烷基, 氨基- C_{1-4} 烷基, 杂环基, 或杂环基- C_{1-3} 烷基, 其中所述杂环基优选地是包含 1 或 2 个选自 O 和 N 的杂原子的 4, 5 或 6 元杂环基, 其中所述杂环基是未取代的或被 1-2 个取代基所取代, 优选地被一个取代基取代, 所述取代基独立地选自 C_{1-3} 烷基, C_{1-5} 烷基-OC(O)-, 或芳基- C_{1-3} 烷基, 优选地是 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-5} 烷基-OC(O)-连接于环 N 原子; 或

R^5 和 R^6 与它们所连接的氮一起形成 4 到 7 元杂环基, 其中所述 4 -7 元杂环基, 任选地包括选自 N 和 O 的第二杂原子 (在这些实施方案中, 杂环基的环成员的两个是杂原子: 两个杂原子的一个是连接 R^5 和 R^6 的氮原子, 而另一个是 N 或 O), 并且其中所述 4-7 元杂环基是未取代的或被 1-2 个取代基所取代, 优选地被一个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 C_{1-3} 烷基, 羟基- C_{1-3} 烷基, C_{1-2} -烷氧基- C_{2-4} -烷基, 二- C_{1-3} 烷基氨基, 单- C_{1-3} 烷基氨基, 氨基, 二- C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-4} 烷基, 单- C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-4} 烷基, 氨基- C_{1-4} 烷基, C_{5-6} 环烷基, C_{1-6} 烷基-OC(O)NH-, 杂环基甲基, 或杂芳基-羰基; 或其中在所述 4-7-元杂环基, 优选地 5-元杂环基上的两个偕位取代基在一起形成给出螺基团的第二 5 到 6 元杂环基, 条件是:

当 R^1 是 NH_2 时, 那么 A 是键; 并且

当 A 是 -NH- 时, 那么 R^1 是 H。

在化合物的优选的组中, Y 和 Z 的其中之一是 N。

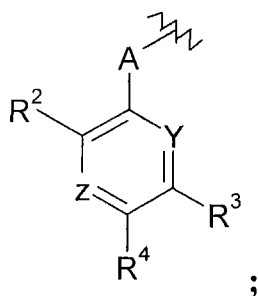
在化合物的另一个优选的组中, Y 和 Z 都是 CH。

在本发明的化合物中, 优选的是当 R^2 和 R^3 都不是 H 时, 那么 R^2 和 R^3 都不是位于 A 的邻位位置。

在一些实施方案中, 当 R^2 和 R^3 都不是 H 时, 那么 R^2 和 R^3 都不是位于 A 的邻位的位置。例如, R^2 和 R^3 可以分别独立地是卤素, 羟基, C_{1-6} 烷

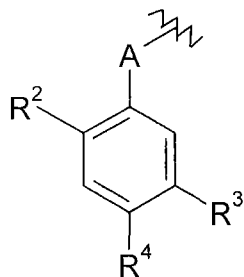
基,或C₁₋₆烷氧基, C₁₋₃烷基-C₁₋₃烷氧基, 二-C₁₋₆ 烷基氨基-C₁₋₆烷氧基, 或二-C₁₋₆ 烷基氨基羰基-C₁₋₆ 烷氧基; 并且 R² 和 R³ 都可以位于 A 的间位位置。当 R² 和 R³ 都位于 A 的间位位置时, 那么 R⁴ 位于 A 的对位的位置。

在化合物的优选组中, R² 位于 A 的邻位的位置, R³ 位于 A 的间位的位置, 并且 R⁴ 位于 A 对位或间位的位置; 当 Ar 是杂芳基时, R⁴ 最优选地位于 A 对位的位置; 即, 上述式 I, III 和 IV 的取代基 R², R³ 和 R⁴ 位于分别与 A 邻位, 间位和对位的位置, 如下面所显示



其中 Y 和 Z 可以限定为 CH 或 N。

在化合物的另一个优选的组中, 上述式 I, II, V, 和 VI 的取代基 R², R³ 和 R⁴ 分别位于 A 的邻位, 间位和对位的位置, 如下面所述:



在本发明的化合物中的取代基 R² 和 R³ 的特别优选的实例包括 H, 卤素, 羟基, C₁₋₃ 烷基, C₁₋₃ 烷氧基, C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷氧基, 二-C₁₋₆ 烷基氨基-C₁₋₆ 烷氧基, 或二-C₁₋₆ 烷基氨基羰基-C₁₋₆ 烷氧基, 并且更优选地 H, 氟, 氯, 羟基, 甲基, 甲氧基, 2-乙氧基乙氧基, 2-(二甲基氨基)乙氧基, 和二甲基氨基羰基甲氧基。

在化合物的特别优选的组中, R⁴ 是 -C(O)NR⁵R⁶。

R⁵ 的优选的实例是 H, 甲基, 乙基和苄基。

在化合物的优选的组中, R⁶ 选自二-C₁₋₃ 烷基氨基-C₁₋₃ 烷基, 单-C₁₋₃ 烷基氨基-C₁₋₃ 烷基, 氨基-C₁₋₃ 烷基, 杂环基和杂环基-C₁₋₃ 烷基, 其中所

述杂环基是包含 1 或 2 个选自 O 和 N 的杂原子的 4-, 5-或 6-元的, 优选地 5 元的杂环基, 并且优选地包含一个是 N 原子的杂原子; 其中所述杂环基是未取代的或被 1-2 个取代基所取代, 优选地被一个取代基取代, 所述取代基独立地选自 C₁₋₃ 烷基, C₁₋₅ 烷基-OC(O)-, 或芳基-C₁₋₃ 烷基, 并优选地是 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₅ 烷基-OC(O)- 与杂环基的环 N 原子连接; 或 R⁵ 和 R⁶ 与它们所连接的氮一起形成 4-, 5-, 6-, 或 7-元杂环基, 所述杂环基在 6 元杂环基的情况中优选地包括选自 N 和 O, 优选为 N 的第二杂原子, 所述 4-, 5-, 6-, 或 7 元杂环基是未取代的或被 1-2 个取代基所取代, 优选地被一个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 C₁₋₃ 烷基, 羟基-C₁₋₃ 烷基, C₁₋₂-烷氧基-C₂₋₄-烷基, 二-C₁₋₃ 烷基氨基, 单-C₁₋₃ 烷基氨基, 氨基, 二-C₁₋₃ 烷基氨基-C₁₋₃ 烷基, 单-C₁₋₃ 烷基氨基-C₁₋₃ 烷基, 氨基-C₁₋₃ 烷基, C₅₋₆ 环烷基, C₁₋₆ 烷基-OC(O)NH-, 杂环基甲基, 或杂芳基-羰基; 或其中在所述 4-到 7 元杂环基上的两个偕位取代基在一起形成给出螺基团的第二 5 到 6 元杂环基。

R⁶ 的实例包括氢, 甲基, 异丙基, 环戊基, 三氟乙基, 羟基乙基, 羟基戊基, 二羟基丙基, 二甲基氨基乙基, 二乙基氨基乙基, 二甲基氨基丙基, 3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙基, 羟基丙基氨基乙基, [双(2-羟基乙基)氨基]丙基, 吗啉基乙基, 吗啉基丙基, 氮杂环丁烷基, 吡咯烷基, 吡咯烷基乙基, 呋喃基甲基, 吡啶基甲基, 哌啶基, 哌啶基甲基, 四氢呋喃基甲基, 咪唑基乙基, 吡唑烷基, 其中任一杂环基或杂芳基被 1-2 个取代基所取代, 优选被一个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷基-OC(O)-或芳基-C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基-OC(O)-连接于环 N 原子, 更优选地甲基, C₄ 烷基-OC(O)-或苄基, 尤其是甲基, 所述 C₄ 烷基-OC(O)-连接于环 N 原子。

R⁶ 的具体实例包括氢, 甲基, 异丙基, 环戊基, 2,2,2-三氟乙基, 2-羟基乙基, 1-羟基甲基-2-甲基丙基(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl), 2,3-二羟基丙基, 2-二甲基氨基乙基, 2-二乙基氨基乙基, 3-二甲基氨基丙基, 3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙基, 2-(2-羟基丙基氨基)乙基, 3-[双(2-羟基乙基)氨基]丙基, 2-(4-吗啉基)乙基, 3-(4-吗啉基)丙基, N-甲基(methyl)-吡咯烷-3-基, 2-(吡咯烷-1-基)乙基, 哌啶-3-基, N-(叔丁基氧基羰基-哌啶)-3-基甲基, 2-呋喃基甲基, 吡啶-2-基甲基, 四氢呋喃-2-基-甲基, 1-苄基哌啶-4-基, 2-(1H-咪唑-4-基)乙

基, 1,2-二乙基吡啶烷-4-基氮杂环丁烷-3-基和 N-(叔丁基氧基羰基)-氮杂环丁烷-3-基。优选地, R^6 是 N-甲基(metyl)-吡咯烷-3-基, 2-(吡咯烷-1-基)乙基, N-(叔丁基氧基羰基-哌啶)-3-基甲基, 吡啶-2-基甲基, 或 1-苄基哌啶-4-基。

由 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮在一起形成的 4-7 元杂环基的实例包括氮杂环丁烷基, 吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉基, 硫代吗啉基(tiomorpholiny), 哌嗪基, 和全氢化二氮杂萘基, 其可以是未取代的或在一个或两个位置, 优选地在一个位置独立地被下列取代基所取代: C_{1-6} 烷基, 羟基- C_{1-6} 烷基, 二- C_{1-6} 烷基氨基, 单- C_{1-6} 烷基氨基, 氨基, 二- C_{1-6} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基, 单- C_{1-6} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基, 氨基- C_{1-6} 烷基, C_{3-7} 环烷基, 杂芳基-羰基和 C_{1-6} 烷基-OC(O)NH-, 优选地被下列取代基取代: C_{1-3} 烷基, 羟基- C_{1-3} 烷基, C_{1-2} -烷氧基- C_{2-4} -烷基, 二- C_{1-3} 烷基氨基, 单- C_{1-3} 烷基氨基, 氨基, 二- C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-4} 烷基, 单- C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-4} 烷基, 氨基- C_{1-4} 烷基, C_{5-7} 环烷基, C_{1-6} 烷基-OC(O)NH-, 如 C_4 -烷基-OC(O)NH-, 杂环基甲基, 和杂芳基-羰基, 如呋喃基-羰基; 或其中在所述 4-7 元杂环基, 优选地 5 元杂环基上的两个偕位取代基一起形成第二 5-6 元杂环基, 其给出螺基团。

由 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮在一起形成的 4-7 元杂环基的具体实例包括 3-氨基氮杂环丁烷-1-基, 3-氨基吡咯烷-1-基, 3,5-二甲基哌嗪-1-基, 3-甲基哌嗪-1-基, 4-异丙基哌嗪-1-基, 4-乙基哌嗪-1-基, 4-(2-甲氧基乙氧基)哌嗪-1-基, 4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基, 2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基, 3-(叔丁基氧基羰基氨基)-氮杂环丁烷-1-基, 吗啉-4-基, 哌啶-1-基, 2-[(二甲基氨基)甲基]哌啶-1-基, 4-(2-糠酰)哌嗪-1-基, 4-[3-(二甲基氨基)丙基]哌嗪-1-基, 3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基, 4-(羟基甲基)哌啶-1-基, 硫代吗啉-4-基, 4-环己基哌嗪-1-基, 4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基, 4-甲基哌嗪-1-基, 4-[2-(二甲基氨基)乙基]哌嗪-1-基, 3-(叔丁基氧基羰基氨基)-吡咯烷-1-基, 2-甲氧基乙基哌嗪-1-基, 吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基和 2,7-二氮杂螺[4.5]癸-2-基。

在上述式(I), (III), 和(IV)的化合物的优选的组中:

X 如上述对于各个式所限定;

Y, Z, A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 如关于式(I)所限定;

Ar 是苯并呋喃基, 吲哚基, 羟基苯基, 噻吩基, 苯并噻吩基, 吡咯基,

氨基羰基苯基, 或氮杂吲哚基, 其中苯并呋喃基, 吲哚基, 噻吩基, 苯并噻吩基, 吡咯基, 和氮杂吲哚基是未取代的或被 1-2 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自羟基, 卤素, -CN, -NO₂, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基, 酰基, C₁₋₆ 烷基磺酰基, -C(O)NH₂, 和芳基磺酰基。

上述式 I, III, 和 IV 的尤其优选的化合物是其中 Ar 是羟基苯基, 甲氧基羟基苯基, 氟羟基苯基, (苯甲酰基)羟基苯基, 苯并呋喃基, 氨基羰基苯基或吲哚基, 更优选地, 苯并呋喃基或吲哚基, 并且最优选吲哚基的那些。所述苯并呋喃基或吲哚基优选地是 2-苯并呋喃基和 2-或 5-吲哚基, 更优选地是 2-苯并呋喃基和 2-吲哚基。

上述式 II, V, 和 VI 的尤其优选的化合物是其中 Ar 是羟基苯基, 苯并呋喃基, 氨基羰基苯基或吲哚基, 更优选地是苯并呋喃基或吲哚基, 和最优选地吲哚基的那些。所述苯并呋喃基或吲哚基优选地是 2-苯并呋喃基和 2-或 5-吲哚基, 更优选地是 2-苯并呋喃基和 2-吲哚基。

上述式 I, III, IV, V, 和 VI 的还特别优选的化合物是其中 Ar 是氮杂吲哚基, 更优选地是 5-, 或 6-氮杂吲哚-2-基的那些。

在化合物的优选的组中, 当 Ar 是苯并呋喃基, 吲哚基, 噻吩基, 苯并噻吩基, 吡咯基, 氨基羰基苯基或氮杂吲哚基时, Ar 是未取代的或被羟基, 卤素, -CN, -NO₂, C₁₋₃ 烷基, C₁₋₂ 烷氧基, 苯甲酰基, C₁₋₃ 烷基磺酰基, -C(O)NH₂, 和苯基磺酰基取代; 优选地被羟基, 卤素, 氰基, C₁₋₃ 烷基, C₁₋₂ 烷氧基, 甲基磺酰基, 异丙基磺酰基和 -C(O)NH₂ 取代; 并且更优选地被羟基, 氟, 氯, 氰基, 甲基, 甲氧基和 -C(O)NH₂ 取代。

在上述式(I), (III), 和(IV)的化合物的优选的组中,

X 如上关于各个式所定义;

Y 和 Z 之一是 N, 即给出吡啶环;

A 是 -NH-; 并且

Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 如关于式(I)定义;

贯穿整个说明书和后附的权利要求, 如果所述异构体存在, 给出的化学式或名称将包括其所有的立体异构体和光学异构体和外消旋物。所有可能的非对映异构体形式(纯的对映异构体, 互变异构体, 两种对映异构体的

外消旋混合物和不均匀的混合物)在本发明的范围内。

式(I)的化合物可以原样使用,或如果适合时作为其药用盐(酸或碱加成盐)使用。上述提及的药用加成盐意为包括化合物能够形成的治疗活性的非毒性酸和碱加成盐形式。可以通过用适合的酸处理碱形式而将具有碱性性质的化合物转化为它们的药用酸加成盐。示例性的酸包括无机酸,如盐酸,氢溴酸,氢碘酸,硫酸,磷酸;和有机酸如甲酸,乙酸,丙酸,羟基乙酸,乳酸,丙酮酸,乙醇酸,马来酸,丙二酸,草酸,苯磺酸,甲苯磺酸,甲磺酸,三氟乙酸,富马酸,琥珀酸,苹果酸,酒石酸,柠檬酸,水杨酸,对氨基水杨酸,双羟萘酸,苯甲酸,抗坏血酸等。示例性的碱加成盐形式是钠盐,钾盐,钙盐和具有药用胺的盐,所述药用胺如例如氨,烷基胺,苄基和氨基酸如例如精氨酸和赖氨酸。术语加成盐用于本文时还包括化合物和其盐能够形成的溶剂合物,如例如水合物,醇化物等。

本文所述的化合物可以用于治疗或预防与 MNK1, MNK2a 和/或 MNK2b 的活性相关的任何疾病或病症如代谢疾病,例如肥胖症,以及相关的疾病如进食障碍,恶病质,糖尿病,高血压,冠心病,高胆固醇血症,血脂异常,高脂血症,高血糖症,骨关节炎,胆石和睡眠性呼吸暂停,和与 ROS 防御相关的疾病,如糖尿病,神经变性疾病,和癌症例如生殖器官癌症,白血病,例如急性髓性白血病 (AML)和炎症病症。其还可以用于治疗或预防与胰岛素信号传导途径相关的疾病。所述疾病的实例是 2 型糖尿病。优选地,所述化合物用于治疗或预防 2 型糖尿病,癌症,炎症病症和肥胖症,更优选地 2 型糖尿病,炎症病症和肥胖症。

本发明的另一个方面是用于治疗或预防任一种上述疾病或病症,尤其是 2 型糖尿病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的受试者(例如,哺乳动物,人或动物)施用有效量的如上所述的化合物。

本发明的另一个方面涉及用于治疗或预防与胰岛素信号传导途径相关的疾病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的受试者(例如,哺乳动物,人或动物)施用有效量的如上所述的化合物。

本发明的另一个方面涉及用于治疗或预防抗炎症病症的方法,所述方法包括向需要所述治疗的受试者(例如,哺乳动物,人或动物)施用有效量的如上所述的化合物。炎症病症可以包括关节炎,类风湿性关节炎,脊椎

关节病，痛风性关节炎，骨关节炎，系统性红斑狼疮，青少年关节炎，哮喘，支气管炎，经期痉挛，腱炎，滑囊炎，结缔组织损伤或疾病，皮肤相关的病症，银屑病，湿疹，烧伤，皮炎，胃肠疾病，炎性肠病，胃溃疡，胃静脉曲张，局限性回肠炎，胃炎，肠易激综合征，溃疡性结肠炎，癌症，结肠直肠癌，单纯疱疹感染，HIV，肺水肿，肾结石，小的损伤，伤口愈合，阴道炎，念珠菌病，腰椎关节炎，腰椎关节病，血管疾病，偏头痛，窦性头痛，紧张性头痛，牙痛，结节性动脉外膜炎，甲状腺炎，再生障碍性贫血（plastic anemia），霍奇金病，硬皮病，风湿热，I型糖尿病，重症肌无力，多发性硬化，结节病，肾病综合征，贝赫切特综合征，多发性肌炎，龈炎，超敏反应，在损伤后发生的肿胀，心肌局部缺血，眼病，视网膜炎，视网膜病，结膜炎，葡萄膜炎，眼畏光，眼组织急性损伤，肺炎，病毒感染，囊性纤维变性，中枢神经系统疾病，皮质性痴呆和阿尔茨海默病。

本发明的另一个方面涉及治疗或预防癌症的方法，所述方法包括向需要所述治疗的受试者(例如，哺乳动物，人或动物)施用有效量的如上所述的化合物。“癌症”指细胞增生性疾病状态，包括但不限于心脏：肉瘤(血管肉瘤，纤维肉瘤，横纹肌肉瘤，脂肉瘤)，粘液瘤，横纹肌瘤，纤维瘤，脂肪瘤和畸胎瘤；肺：支气管源性癌(鳞状细胞，未分化的小细胞，未分化的大细胞，腺癌)，肺泡(细支气管的)癌，支气管的腺瘤，肉瘤，淋巴瘤，软骨瘤的 hanlartoma(chondromatous hanlartoma)，间皮瘤；胃肠的：食管(鳞状细胞癌，腺癌，平滑肌肉瘤，淋巴瘤)，胃(癌，淋巴瘤，平滑肌肉瘤)，胰腺(导管腺癌，胰岛素瘤，胰升糖素瘤，胃泌素瘤，类癌瘤，舒血管肠肽瘤)，小肠(腺癌，淋巴瘤，类癌瘤，卡波西肉瘤，平滑肌瘤，血管瘤，脂肪瘤，神经纤维瘤，纤维瘤)，大肠(腺癌，管状腺瘤，绒毛状腺瘤，错构瘤，平滑肌瘤)；生殖泌尿道：肾(腺癌，维尔姆斯瘤[肾胚细胞瘤]，淋巴瘤，白血病)，膀胱和尿道(鳞状细胞癌，过渡细胞癌，腺癌)，前列腺(腺癌，肉瘤)，睾丸(精原细胞瘤，畸胎瘤，胚胎性癌，畸胎瘤，绒毛膜癌，肉瘤，间质细胞癌，纤维瘤，纤维腺瘤，腺瘤样瘤，脂肪瘤)；肝：肝癌(肝细胞癌)，胆管癌，肝胚细胞瘤，血管肉瘤，肝细胞腺瘤，血管瘤；骨：骨肉瘤(骨肉瘤)，纤维肉瘤，恶性纤维组织细胞瘤，软骨肉瘤，尤因肉瘤，恶性淋巴瘤(网状细胞肉

瘤), 多发性骨髓瘤, 恶性巨细胞肿瘤脊索瘤, osteochondroma(骨软骨外生骨疣), 良性软骨瘤, 成软骨细胞瘤, 软骨粘液纤维瘤, 骨样骨瘤和巨细胞肿瘤; 神经系统: 颅骨(骨瘤, 血管瘤, 肉芽瘤, 黄瘤, 畸形骨炎), 脑脊膜(脑脊膜瘤, 脑膜肉瘤, 神经胶质瘤病), 脑(星形细胞瘤, 成神经管细胞瘤, 神经胶质瘤, 室管膜瘤, 生殖细胞瘤[松果体瘤], 多形性成胶质细胞瘤, 少突神经胶质瘤, 神经鞘瘤, 成视网膜细胞瘤, 先天性肿瘤), 脊髓神经纤维瘤, 脑脊膜瘤, 神经胶质瘤, 肉瘤); 妇科: 子宫(子宫内膜癌), 宫颈(宫颈癌, 肿瘤前宫颈发育异常), 卵巢(卵巢癌), [血清囊腺癌, 粘蛋白囊腺癌, 未分类的癌], 粒膜-鞘细胞肿瘤, Sertoli-Leydig 细胞肿瘤, 无性细胞瘤, 恶性畸胎瘤), 外阴(鳞状细胞癌, 上皮内癌, 腺癌, 纤维肉瘤, 黑素瘤), 阴道(透明细胞癌, 鳞状细胞癌, 葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤), 输卵管(癌); 血液学: 血液(髓细胞性白血病[急性和慢性], 急性成淋巴细胞白血病, 慢性淋巴细胞白血病, 骨髓增生性疾病, 多发性骨髓瘤, 脊髓发育不良综合征), 霍奇金病, 非霍奇金淋巴瘤[恶性淋巴瘤]; 皮肤: 恶性黑素瘤, 基底细胞癌, 鳞状细胞癌, 卡波西肉瘤, 痣, 发育不良的痣, 脂肪瘤, 血管瘤, 皮肤纤维瘤, 瘢痕疙瘩, 银屑病; 和肾上腺: 成神经细胞瘤。因此本文提供的术语“癌细胞”包括受上述任一种病症侵袭的细胞。

本发明的特征还在于减轻体重(例如治疗体重疾病)的方法。所述方法包括向需要其的受试者施用有效量的式(I)的化合物。用于本文时, 术语“体重疾病”指由能量摄取和能量消耗之间的不平衡引起的疾病, 导致异常的身体(例如过量)的体重。所述体重疾病包括肥胖症。

本文所述的方法还可以包括鉴定所述受试者需要治疗 MNK1 或 MNK2 相关的疾病如 2 型糖尿病的步骤。

本发明的另一个方面是调节 MNK1 或 MNK2 活性(例如拮抗 MNK2)的方法, 所述方法包括向需要其的受试者(例如, 哺乳动物, 人或动物)施用有效量的如上所述的化合物或包括如上所述的化合物的组合物。

本发明的另一个方面是将如上所述的化合物用于制备药物的应用, 所述药物用于治疗或预防与 MNK1, MNK2a 和/或 MNK2b 的活性相关的任一种疾病或病症, 如上述指出的疾病, 包括代谢疾病, 例如肥胖症, 以及相关的疾病如进食障碍, 恶病质, 糖尿病, 高血压, 冠心病, 高胆固醇血症,

血脂异常, 高脂血症, 高血糖症, 骨关节炎, 胆石和睡眠性呼吸暂停, 和与 ROS 防御相关的疾病, 如糖尿病, 神经变性疾病, 和癌症例如生殖器官癌症, 白血病, 例如急性髓性白血病(AML)和炎症病症, 尤其是 2 型糖尿病, 癌症, 炎症病症和肥胖症。

因此, 本发明的另一个方面是包含如上所述的化合物作为活性成分, 并包含药用稀释剂或载体的药物制剂。所述药物制剂可以用于治疗或预防上述任一种疾病, 其中所述活性成分是如上所述的化合物。通常活性化合物的量在制剂的 0.1-95 重量%之间, 优选地在用于肠胃外的制剂的 0.2-20 重量%之间和优选地在用于口服应用的制剂的 1 和 50 重量%之间。

对于临床应用, 将本发明的化合物配制为用于口服, 直肠, 肠胃外或其它施用方式的药物制剂。药物制剂通常通过将活性物质或其药用盐与常规药物赋形剂混合而制备。赋形剂的实例是水, 凝胶, 阿拉伯树胶, 乳糖, 微晶纤维素, 淀粉, 淀粉羟基乙酸钠, 磷酸氢钙, 硬脂酸镁, 滑石, 胶质二氧化硅等。所述制剂还可以包含其它药用活性剂和常规添加剂, 如稳定剂, 湿润剂, 乳化剂, 调味剂, 缓冲剂等。

所述制剂还可以通过已知方法如成粒, 压缩, 微囊化, 喷涂等进行制备。所述制剂可以通过常规方法以片剂, 胶囊, 颗粒, 粉末, 糖浆, 混悬液, 栓剂或注射剂等剂型进行制备。液体制剂可以通过将活性物质溶解或悬浮在水或其它适合的赋形剂中进行制备。片剂和颗粒可以以常规方式进行包被。

在另一个方面中, 本发明涉及制备本文任一式的化合物的方法, 所述方法包括使本文所述的式的任何一种或多种化合物反应, 包括本文所述的任一方法。上述式(I)的化合物可以通过常规方法或以类似于常规方法的方式进行制备。

可以进行上述方法以得到本发明的化合物, 其以游离碱的形式或作为酸加成盐的形式存在。可以根据从碱化合物制备酸加成盐的常规方法, 通过将游离碱溶解在适合的有机溶剂中并用酸处理溶液获得药用酸加成盐。形成加成盐的酸的实例在上面提及。

式(I)的化合物可以具有一个或多个手性碳原子, 并且它们可以因此以光学异构体的形式获得, 例如作为纯的对映异构体, 或作为对映异构体的

混合物(外消旋物)或作为包含非对映异构体的混合物获得, 这如上提及。分离光学异构体的混合物以获得纯的对映异构体是本领域已知的并且可以例如通过具有光学活性(手性)酸的盐的分步结晶或通过在手性柱上的色谱分离获得。

在本文所述的合成途径中所用的化学品可以包括例如溶剂, 试剂, 催化剂和保护基和去保护基试剂。上述方法还可以在本文特别描述的步骤之前或之后另外包括步骤以加入或去除适合的保护基从而最终容许合成所述化合物。此外, 可以以交替的序列或顺序进行各种合成步骤以获得需要的化合物。用于合成可应用的化合物的合成化学转化和保护基方法(保护和去保护)是本领域已知的并且包括, 例如在 R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*(有机转化大全), VCH 出版商(1989); T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (在有机合成中的保护基), 第3版 John Wiley 和 Sons 编辑(1999); L. Fieser 和 M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (用于有机合成的 Fieser 和 Fieser's 试剂), John Wiley 和 Sons (1994); 和 L. Paquette, 编辑., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (有机合成的试剂的百科全书), John Wiley 和 Sons (1995) 和其再版中描述的那些。制备式(I)的化合物的必要的原材料是本领域已知的或可以以类似制备已知化合物的方式进行制备。具体化合物的剂量水平和给药频率将根据各种因素而变化, 所述因素包括所用的具体化合物的效力, 代谢稳定性和所述化合物的作用时间长度, 患者的年龄, 体重, 一般健康, 性别, 饮食, 施用的方式和时间, 排泄速率, 药物组合, 待治疗的疾病的严重性, 和患者正在进行治疗。每日剂量可以例如在约 0.001 mg 到约 100 mg/kg 体重的范围内, 以单次或多次剂量给药, 例如每次约 0.01 mg 到约 25 mg。一般情况下, 所述剂量口服给药, 但是也可以选择肠胃外给药。

现在, 本发明将通过下面的本发明化合物和它们的制备方法的非限制性实施例进一步举例说明。实施例中的化合物显示相应于 0.6 μ M 到约 1 nM 的 IC₅₀ 的 MNK2 抑制活性, 如根据体外 MNK2a HTRF 测试对于 MNK2a 的活性所测试的, 这将在下面进一步详细描述。

制备方法

使用下面的缩写:

DCM 意为二氯甲烷;

DMF 意为二甲基甲酰胺;

HPLC 意为高效液相色谱;

R.T. (rt.)意为室温;

TFA 意为三氟乙酸;

THF 意为四氢呋喃;

NBS 意为 N-溴琥珀酰亚胺;

HOBT 意为 1-羟基苯并三唑水合物;

EDC 意为 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐;

TEA 意为三乙胺;

TBTU 意为 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐;

ACN 意为乙腈。

下面的具体实施例被解释为仅是举例说明,并且不以任何方式限制公开内容的其余部分。在未经进一步阐释的情况下,认为本领域技术人员可以基于本文的说明在最充分的程度上使用本发明。特此将本文引用的所有出版物全部内容引入本文作为参考。

一般描述

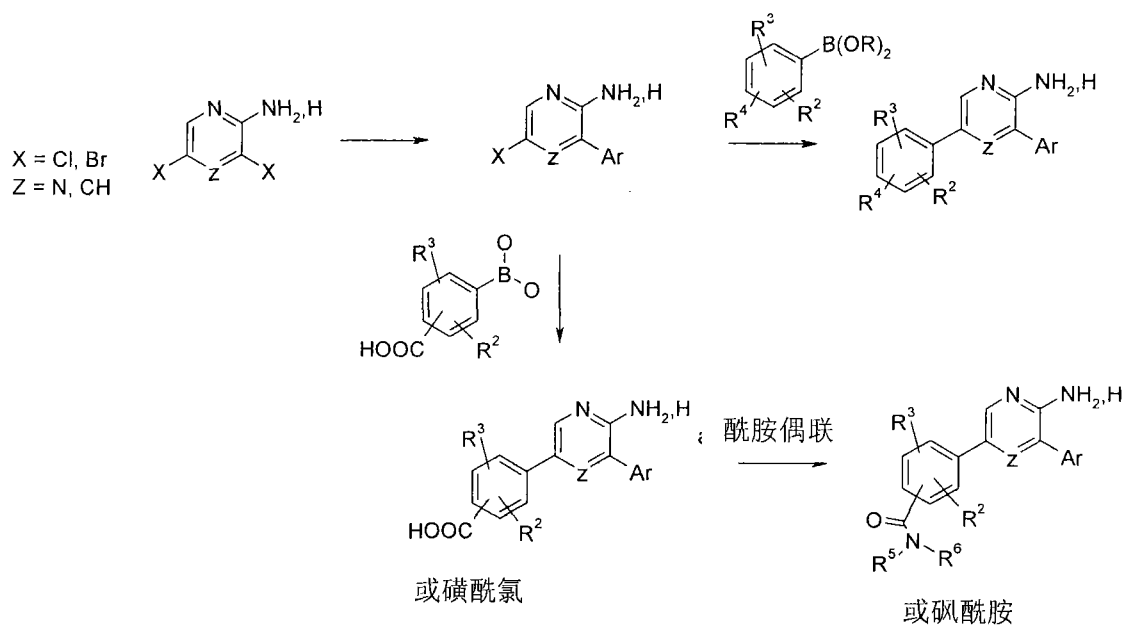
^1H 核磁共振(NMR)和 ^{13}C NMR 分别以 500.1 MHz 和 125.1 MHz 记录在 Bruker PMR 500 波谱仪上,分别以 400.1 和 100.6 MHz 记录在 Bruker Advance DPX 400 波谱仪上,或分别以 270.0 MHz 和 67.5 MHz 记录在 JEOL eclipse 270 波谱仪上。所有的光谱使用残余溶剂或四甲基硅烷(TMS)作为内标进行记录。使用安捷伦(Agilent)MSD 质谱仪获得电喷雾质谱(MS)。在 Micromass LCT 双重探测器上进行精确质量测量。在 Vario El 仪器上进行元素分析或将其发送到在 Uppsala 中的 Mikro Kemi。

用 Personal Chemistry Smith 产生器(Creator)或合成仪(Synthesizer),使用 0.5–2 mL 或 2–5 mL 的 Smith 处理瓶(Smith Process Vial)进行微波反应,所述瓶配有铝帽和隔片。

在安捷伦(Agilent)1100 系统上进行分析 HPLC, 其装备有系统 A: ACE 3 (C8, 50 x 3.0 mm)或系统 B: YMC ODS-AQ, (33 x 3.0 mm), 使用这样的洗脱剂系统: 水/0.1%TFA 和 CH₃CN, 1 mL/分钟, 梯度时间为 3 分钟。

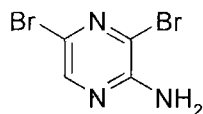
在 Gilson 系统上进行制备 HPLC, 所述 Gilson 系统装备有系统 A: ACE 5 C8 柱 (50 x 20 mm) 梯度时间 5 分钟, 系统 B: YMC ODS-AQ (150 x 30 mm) 梯度时间 8.5 分钟, 系统 C: YMC ODS-AQ (50x20 mm) 梯度时间 5 分钟, 或系统 D: ACE 5 C8 柱 (150 x 30 mm) 梯度时间 8.5 分钟, 使用这样的洗脱剂系统: 水/0.1%TFA 和 CH₃CN, 除非另外指出。系统 E: Xterra MS C18, 5 μm 柱(19 x 50 mm) 梯度时间 5 分钟, 使用这样的洗脱剂: 水/10 mM NH₄HCO₃/NH₃ 缓冲液 pH 10/MeCN。所述化合物使用 ACD6.0 或 10.0 自动命名。

一般方案 1:



中间体1

3,5-二溴吡嗪-2-胺



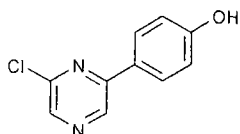
在1小时的时期内, 将NBS (100 g, 561.8 mmol)以小份加入2-氨基吡嗪 (25 g, 263 mmol)在二氯甲烷(600 ml)中的搅拌溶液中。将所述反应在室温

搅拌1小时并用水洗涤。干燥有机相(MgSO₄)并蒸发。通过硅石塞,使用2.5%的在二氯甲烷中的MeOH作为洗脱剂来过滤粗制产物。

收率 25 g (38%)。HPLC 99% (系统 A)。MS (电喷雾) M+H⁺ m/z 254.4。
¹H NMR (400 MHz, 氯仿(CHLOROFORM)-D) δ ppm 5.04 (s, 2 H) 8.03 (s, 1 H)。

中间体 2

4-(6-氯吡嗪-2-基)苯酚

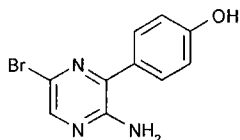


向管中加入 2,6-二氯吡嗪(149 mg, 1.0 mmol), 4-羟基苯基硼酸(152 mg, 1.1 mmol), 四合钯(palladium tetrakis)(58 mg, 0.05 mmol), 碳酸钾(345 mg, 2.5 mmol), 1,4-二噁烷(4 ml)和水(1 ml)。在 100°C 在 Stemblock 中加热 1.5 小时后, 蒸发所述混合物并将所述残余物在水(10 ml)和乙酸乙酯(2x15 ml)之间分配。合并有机层并蒸发。通过快速色谱法纯化(梯度 DCM - DCM/EtOAc (9:1))产生白色固体。

54%, HPLC 纯度 = 100%, m/z = 207 (M+H)⁺, ¹H NMR (270 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.86 - 6.97 (m, 2 H) 7.94 - 8.03 (m, 2 H) 8.60 (s, 1 H) 9.15 (s, 1 H) 10.14 (s, 1 H)。

中间体 3

4-(2-氨基-5-溴吡嗪-3-基)苯酚



将在20 mL的二噁烷/水4:1中的3,5二溴吡嗪-2-胺(486 mg, 0.054 mmol), 4-羟基苯基硼酸 (13 mg, 0.060 mmol), 四(三苯基膦)钯(Pd(tetrakis))(111 mg, 0.10 mmol)和Na₂CO₃ (509 mg, 4.80 mmol)加热到100度达1小时。将所述反应用二噁烷稀释并通过C盐过滤。通过快速色谱法(DCM/MeOH/庚烷 4:1:5)进行纯化以得到370 mg (72 %)。HPLC 纯度 = 92%, m/z = 267

(M+H)⁺。

方法A: 将酰胺(1 当量), PdCl₂ (dppf) (0.05 当量), KOAc (4 当量)和双邻二叔醇合硼烷(Bispinacolatoborane)(1.5当量)溶解于2 mL无水DMF中, 并将所述混合物在80°C加热1小时。接着将反应冷却到室温并加入水(0.5 mL), NaHCO₃ (6 当量), PdCl₂ (dppf) (0.05 当量)和4-(2-氨基-5-溴吡嗪-3-基)苯酚(中间体3) (1.2 当量), 并将得到的混合物在100°C加热过夜。过滤粗制反应物, 浓缩并使用制备HPLC系统D进行纯化。

方法B: 将酰胺(1 当量), PdCl₂ (dppf) (0.05 当量), KOAc (4 当量)和双邻二叔醇合硼烷(Bispinacolatoborane)(1.5 当量)溶解于2 mL无水DMF中, 并将所述混合物在80°C加热1小时。接着将反应冷却到室温并加入水(0.5 mL), NaHCO₃ (6 当量), PdCl₂ (dppf) (0.05 当量)和4-(6-氯吡嗪-2-基)苯酚(中间体2) (1.2 当量), 并将得到的混合物在100°C加热过夜。过滤粗制反应物, 浓缩并使用制备HPLC系统D进行纯化。

方法C: 将磺胺(1 当量), PdCl₂ (dppf) (0.05 当量), KOAc (4 当量)和双邻二叔醇合硼烷(Bispinacolatoborane)(1.5 当量)溶解于2 mL无水DMF, 并将所述混合物在80°C加热1小时。接着将反应物冷却到室温, 并加入水(0.5 mL), NaHCO₃ (6 当量), PdCl₂ (dppf) (0.05 当量),和4-(2-氨基-5-溴吡嗪-3-基)苯酚(中间体3) (1.2 当量), 将得到的混合物在100°C加热过夜。接着过滤粗制反应物, 浓缩并使用制备HPLC系统D进行纯化。

方法D: 将磺胺 (1 当量), PdCl₂ (dppf) (0.05 当量), KOAc (4 当量)和双邻二叔醇合硼烷(Bispinacolatoborane) (1.5 当量)溶解于2 mL无水DMF中, 并将所述混合物在80°C加热1小时。接着将反应物冷却到室温, 并加入水(0.5 mL), NaHCO₃ (6 当量), PdCl₂ (dppf) (0.05 当量)和4-(6-氯吡嗪-2-基)苯酚(中间体2) (1.2 当量), 将得到的混合物在100°C加热过夜。过滤粗制反应物, 浓缩并使用制备HPLC系统D进行纯化。

通过在苯基羧酸/苯基磺酰氯和脂族胺之间的常规酰胺偶联制备在**方法A-D**中的酰胺/磺胺。

方法E: 将硼酸 (1.3 当量), Pd(tetrakis) (0.05 当量), NaHCO₃ (3 当量)与3-溴-5-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-胺 (中间体8) (1 当量)在1 mL DME和0.5 mL H₂O中混合并接着在微波中在120°C加热900秒。过滤粗制反

应物并浓缩，接着使用制备HPLC系统A,C或D进行纯化。

方法F: 将硼酸 (1.3 当量), Pd(tetrakis) (0.05 当量), NaHCO₃ (3 当量) 与3-氯-5-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪(1 当量)在1 mL DME和0.5 mL H₂O中混合，并接着在微波中在120°C加热900秒。过滤粗制反应物并浓缩，接着使用制备HPLC系统A,C或D进行纯化。

通过在3-氨基-2,6-二溴吡嗪/2,6-二氯吡嗪和[4-(吗啉-4-羰基)苯基]硼酸之间的偶联制备在方法E-F中的中心吡嗪骨架(scaffold)。

方法G: 将硼酸(1.3 当量), Pd(tetrakis) (0.05 当量), NaHCO₃ (3 当量) 与5-溴-3-[1H-吡啶-2-基]吡嗪-2-胺(1 当量)在1 mL DME和0.5 mL H₂O中混合并接着在微波中在120°C加热900秒。过滤粗制反应物并浓缩，接着使用制备HPLC系统A,C或D进行纯化。

方法H: 将硼酸(1.3 当量), Pd(tetrakis) (0.05 当量), NaHCO₃ (3 当量) 与2-(6-氯吡嗪-2-基)-1H-吡啶(1 当量)在1 mL DME和0.5 mL H₂O中混合，并接着在微波中在120°C加热900秒。过滤粗制反应物并浓缩，接着使用制备HPLC系统A,C或D进行纯化。

方法J: 将硼酸(1.3 当量), Pd(tetrakis) (0.05 当量), NaHCO₃ (3 当量) 与3-(1-苯并呋喃-2-基)-5-溴吡嗪-2-胺(在实施例54中制备)(1当量)在1 mL DME和0.5 mL H₂O中混合，并接着在微波中在120°C加热900秒。过滤粗制反应物并浓缩，接着使用制备HPLC系统A,C或D进行纯化。

方法K: 将酰胺(1 当量), PdCl₂ (dppf) (0.05 当量), KOAc (4.5 当量) 和联硼酸新戊二醇酯(bis(neopentyl glycolato)diboron)(1.5 当量)溶解于2 mL无水DME中，并将所述混合物在微波中在125°C加热1200秒。接着将反应冷却到室温，并加入水(0.5 mL), NaHCO₃ (2 当量), Pd(tetrakis) (0.05 当量)和2-(6-氯吡嗪-2-基)-1H-吡啶(0.95 当量)，并将得到的混合物在微波中在120°C加热700秒。过滤粗制反应物并浓缩，接着使用制备HPLC系统A, C或D进行纯化。

方法L: 将酰胺(1 当量), PdCl₂ (dppf) (0.05 当量), KOAc (4.5 当量) 和联硼酸新戊二醇酯(bis(neopentyl glycolato)diboron)(1.5 当量)溶解于2 mL无水DME中，并将所述混合物在微波中在125°C加热1200秒。接着将反

应物冷却到室温并加入水(0.5 mL), NaHCO_3 (2 当量), $\text{Pd}(\text{tetrakis})$ (0.05 当量)和5-溴-3-[1H-吡啶-2-基]吡啶-2-胺(0.95当量), 并将得到的混合物在微波中在120°C加热700秒。过滤粗制反应物并浓缩, 接着使用制备HPLC系统A, C或D进行纯化。

方法M: 将酰胺(1 当量), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.05 当量), KOAc (4.5 当量)和联硼酸新戊二醇酯($\text{bis}(\text{neopentyl glycolato})\text{diboron}$)(1.5 当量)溶解于2 mL无水DME中, 并将所述混合物在微波中在125°C加热1200秒。接着将反应冷却到室温并加入水(0.5 mL), NaHCO_3 (2 当量), $\text{Pd}(\text{tetrakis})$ (0.05 当量)和3-(1-苯并呋喃-2-基)-5-溴吡啶-2-胺(0.95 当量), 并将得到的混合物在微波中在120°C加热700秒。过滤粗制反应物并浓缩, 接着使用制备HPLC系统A, C或D进行纯化。

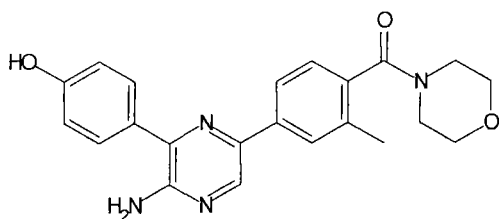
通过在苯并呋喃-2-硼酸/1-Boc-吡啶-2-硼酸和3-氨基-2,6-二溴吡啶/2,6-二氯吡啶之间的一般铃木(Suzuki)偶联制备在**方法G-M**中的中心吡啶骨架。通过在苯基羧酸和脂族胺之间的常规酰胺偶联制备在**方法K-M**中的酰胺。

方法N: 将4-[5-氨基-6-(1-苯并呋喃-2-基)吡啶-2-基]苯甲酸(1 当量), 胺(1.5 当量), HOBT (1.3 当量), EDC (1.3 当量)和TEA (1.3 当量)溶解于3 mL THF中并在室温搅拌过夜。浓缩溶液并接着使用制备HPLC系统A, C或D进行纯化。

方法O: 将4-[6-(1H-吡啶-2-基)吡啶-2-基]苯甲酸(1 当量), 胺(1.5 当量), HOBT (1.3 当量), EDC (1.3 当量)和TEA (1.3 当量)溶解于3 mL THF中并在室温搅拌过夜。浓缩溶液并接着使用制备HPLC系统A, C或D进行纯化。

通过两个一般铃木(Suzuki)偶联制备在**方法N和O**中的中心吡啶骨架, 第一个在苯并呋喃-2-硼酸/1-Boc-吡啶-2-硼酸和3-氨基-2,6-二溴吡啶/2,6-二氯吡啶之间进行, 第二个在来自第一个的相应的中间体和4-羧基苯基硼酸之间进行。

其制备在本文中没有进行描述的在实施例中使用的任何原材料是可商购的和/或可以由本领域技术人员仅使用制备有机化学领域中已知的标准合成步骤和途径进行制备。

实施例1**4-{3-氨基-6-[3-甲基-4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}苯酚**

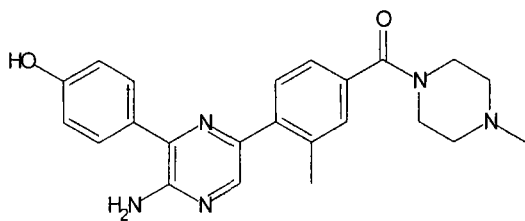
将 4-(4-溴-2-甲基苯甲酰基)吗啉(22 mg, 0.08 mmol)根据方法 A 进行处理, 得到作为浅棕色固体的产物, 其产量为 4.2 mg (收率 13%)。

HPLC (系统 A) 99 %, 室温 1.527 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 99 %, 室温 1.391 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₂H₂₂N₄O₃ m/z 391 (M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 2.19 (s, 3H); 3.61-3.81 (m, 4H); 3.90-4.06 (m, 4H); 6.72 (d, J=9.12, 2H); 7.35 (s, 1H); 7.55 (d, J= 7.98, 1H); 8.12 (d, J=8.84, 2H); 8.23 (s, 1H); 8.59(d, J=8.18, 1H)

实施例 2**4-(3-氨基-6-{2-甲基-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-基)苯酚**

将 1-(4-溴-3-甲基苯甲酰基)-4-甲基哌嗪(19 mg, 0.06 mmol)根据方法 A 进行处理, 得到作为棕色固体的产物, 其产量为 4.1 mg (收率 17%)。

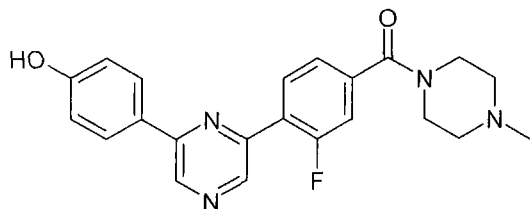
HPLC (系统 A) 97 %, 室温 1.099 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 99 %, 室温 0.956 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₃H₂₅N₅O₂ m/z 404 (M+H⁺)

实施例 3

4-(6-{2-氟-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-基)苯酚



将 4-(4-溴-3-氟苯甲酰基)甲基哌嗪 (32 mg, 0.11 mmol)根据方法 B 进行处理, 以得到作为黄色固体的产物, 其产量为 2.8 mg (收率 7%)。

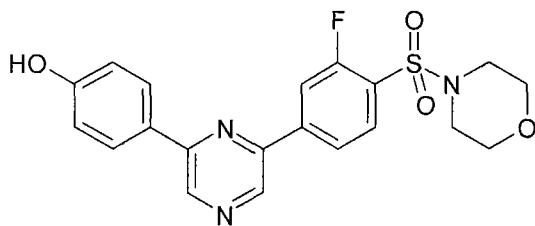
HPLC (系统 A) 95 %, 室温 1.441 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 98 %, 室温 1.285 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₂H₂₁FN₄O₂ m/z 393 (M+H⁺)

实施例 4

4-{6-[3-氟-4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]吡嗪-2-基}苯酚



将 4-[(4-溴-2-氟苯基)磺酰基]吗啉(30 mg, 0.09 mmol)根据方法 D 进行处理, 以得到作为米色固体的产物, 其产量为 7.1 mg (收率 19%)。

HPLC (系统 A) 100 %, 室温 2.083 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 100 %, 室温 2.067 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

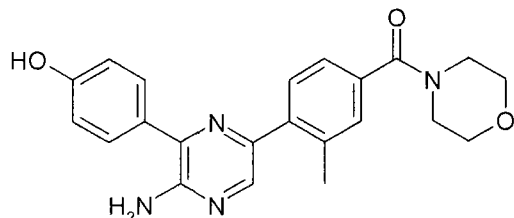
MS (ESI⁺)对于 C₂₀H₁₈FN₃O₄S m/z 416 (M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 2.77-2.92 (m, 4H); 3.59-3.70 (m, 4H);

6.83 (d, $J=8.97$, 2H); 7.73 (s, 2H); 7.81-7.90 (m, 1H); 8.11 (d, $J=9.56$, 1H); 8.23 (d, $J=9.04$, 1H); 8.71 (d, $J=8.77$, 2H)

实施例 5

4-{3-氨基-6-[2-甲基-4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}苯酚



将 4-(4-溴-3-甲基苯甲酰基)吗啉(18 mg, 0.06 mmol)根据方法 A 进行处理, 以提供作为浅黄色胶质的产物, 其产量为 1.9 mg (收率 8%)。

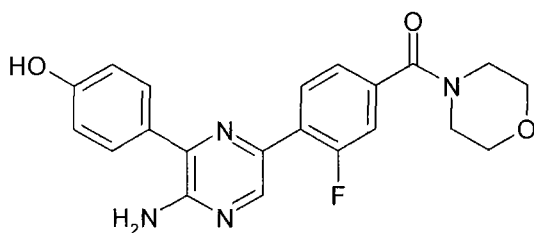
HPLC (系统 A) 96 %, 室温 1.466 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 96 %, 室温 1.304 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₂H₂₂N₄O₃ m/z 391 (M+H⁺)

实施例 6

4-{3-氨基-6-[2-氟-4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}苯酚

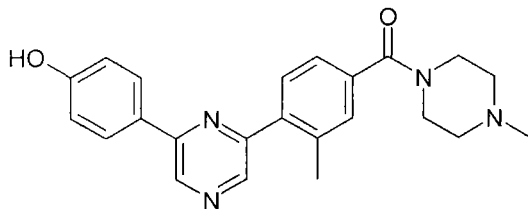


将 4-(4-溴-3-氟苯甲酰基)吗啉(17 mg, 0.05 mmol)根据方法 A 进行处理, 以得到作为浅棕色固体的产物, 其产量为 2.7 mg (收率 14%)。

HPLC (系统 A) 100 %, 室温 1.507 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 100 %, 室温 1.389 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₁H₁₉FN₄O₃ m/z 395 (M+H⁺)

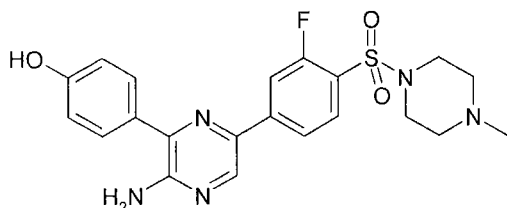
实施例 7**4-(6-{2-甲基-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-基)苯酚**

将 1-(4-溴-3-甲基苯甲酰基)-4-甲基哌嗪 (19 mg, 0.06 mmol) 根据 方法 B 进行处理, 以得到作为浅黄色固体的产物, 其产量为 0.8 mg (收率 4%)。

HPLC (系统 A) 97 %, 室温 1.397 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 97 %, 室温 1.255 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺) 对于 C₂₃H₂₄N₄O₂ *m/z* 389 (M+H⁺)

实施例 8**4-(3-氨基-6-{3-氟-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]苯基}吡嗪-2-基)苯酚**

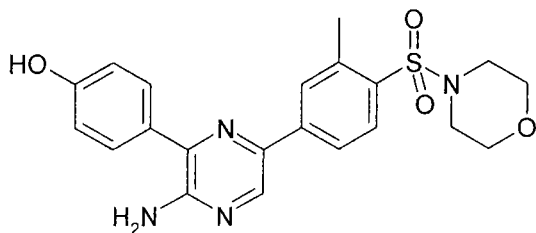
将 1-[(4-溴-2-氟苯基)磺酰基]-4-甲基哌嗪 (30 mg, 0.09 mmol) 根据 方法 C 进行处理以提供作为浅棕色固体的产物, 其产量为 3.2 mg (收率 8%)。

HPLC (系统 A) 100 %, 室温 1.487 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 100 %, 室温 1.355 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺) 对于 C₂₁H₂₂FN₅O₃S *m/z* 444 (M+H⁺)

实施例 9

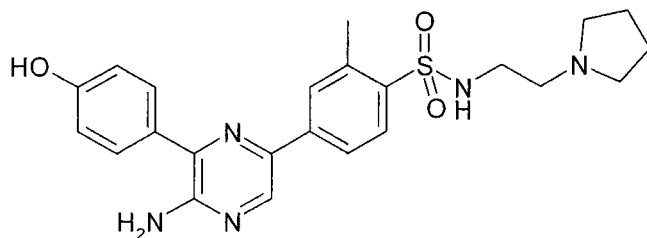
4-{3-氨基-6-[3-甲基-4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]吡嗪-2-基}苯酚

将 4-[(4-溴-2-甲基苯基)磺酰基]吗啉(30 mg, 0.09 mmol)根据方法 C 进行处理以提供作为棕色固体的产物, 其产量为 4.7 mg (收率 12%)。

HPLC (系统 A) 95 %, 室温 1.851 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 95 %, 室温 1.760 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₁H₂₂N₄O₄S *m/z* 427 (M+H⁺)

实施例 10**4-[5-氨基-6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯磺胺**

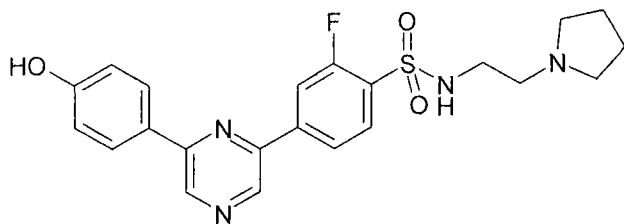
将 4-溴-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯磺胺(30 mg, 0.09 mmol)根据方法 C 进行处理以得到作为棕色胶质的产物, 其产量为 1.9 mg (收率 5%)。

HPLC (系统 A) 96 %, 室温 1.434 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 97 %, 室温 1.292 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₃H₂₇N₅O₃S *m/z* 454 (M+H⁺)

实施例 11

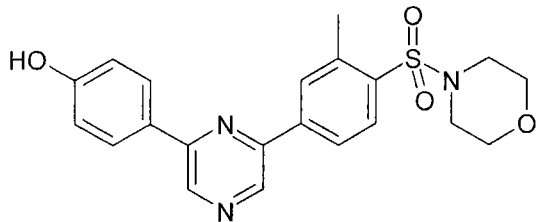
2-氟-4-[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯磺胺

将 4-溴-2-氟-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯磺胺(30 mg, 0.09 mmol)根据 方法 D 进行处理以得到作为黄色胶质的产物, 其产量为 0.5 mg (收率 1%)。

HPLC (系统 A) 100 %, 室温 1.614 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 100 %, 室温 1.473 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₂H₂₃FN₄O₃S *m/z* 443 (M+H⁺)

实施例 12**4-{6-[3-甲基-4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]吡嗪-2-基}苯酚**

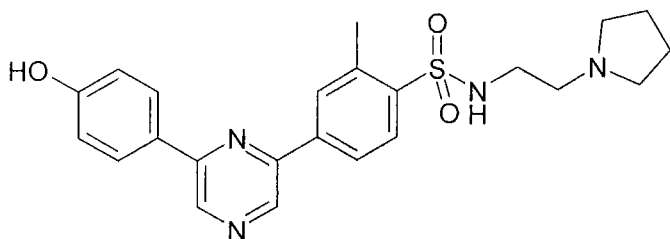
将 4-[(4-溴-2-甲基苯基)磺酰基]吗啉(30 mg, 0.09 mmol) 根据 方法 D 进行处理以得到作为棕色胶质的产物, 其产量为 6.2 mg (收率 17%)。

HPLC (系统 A) 98 %, 室温 2.100 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 100 %, 室温 2.082 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₁H₂₁N₃O₄S *m/z* 412 (M+H⁺)

实施例 13**4-[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯磺胺**



将 4-溴-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯磺胺(30 mg, 0.09 mmol)根据 方法 D 进行处理以得到作为浅黄色固体的产物, 其产量为 0.2 mg (收率 0.5%)。

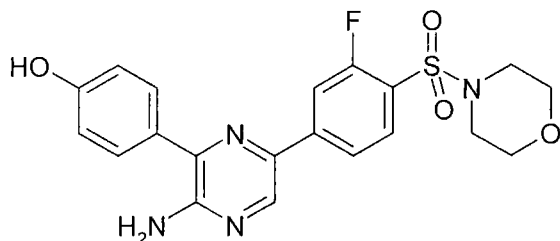
HPLC (系统 A) 93 %, 室温 1.655 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 92 %, 室温 1.509 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₃H₂₆N₄O₃S *m/z* 439 (M+H⁺)

实施例 14

4-{3-氨基-6-[3-氟-4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]吡嗪-2-基}苯酚



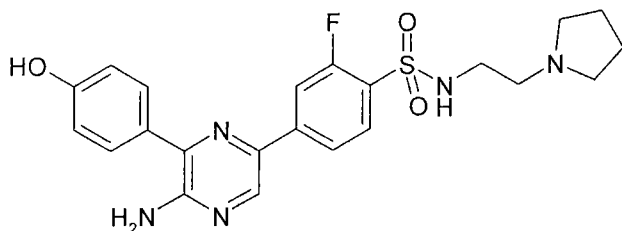
将 4-[(4-溴-2-氟苯基)磺酰基]吗啉 (30 mg, 0.09 mmol)根据 方法 C 进行处理以得到作为米色固体的产物, 其产量为 1.3 mg (收率 4%)。

HPLC (系统 A) 96 %, 室温 1.863 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 96 %, 室温 1.795 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₀H₁₉FN₄O₄S *m/z* 431 (M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 2.72-2.87 (m, 4H); 3.55-3.69 (m, 4H); 6.71 (d, *J*=8.77, 2H); 7.77 (d, *J*=10.14, 1H); 7.96 (d, *J*=9.06, 1H); 8.12 (d, *J*=8.70, 2H); 8.19-8.27 (m, 1H); 8.30 (s, 1H)

实施例 15**4-[5-氨基-6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]-2-氟-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯磺胺**

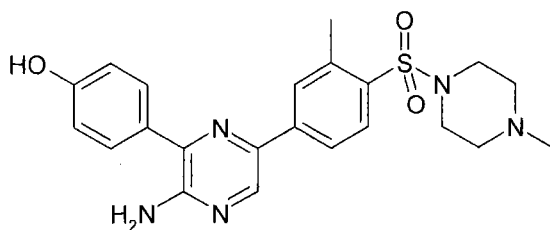
将 4-溴-2-氟-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯磺胺(30 mg, 0.09 mmol) 根据方法 C 进行处理以得到作为黄色固体的产物, 其产量为 4.3 mg (收率 10%)。

HPLC (系统 A) 100 %, 室温 1.418 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 100 %, 室温 1.283 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺) 对于 C₂₂H₂₄FN₅O₃S *m/z* 458 (M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 1.67-1.75 (m, 4H); 2.37-2.50 (m, 6H); 2.95-3.04 (m, 2H); 6.73 (d, *J*=7.80, 2H); 7.74 (d, *J*=8.12, 1H); 8.00 (d, *J*=7.97, 1H); 8.09 (d, *J*=8.36, 2H); 8.15-8.24 (m, 1H); 8.30 (s, 1H)

实施例 16**4-(3-氨基-6-{3-甲基-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]苯基}吡嗪-2-基)苯酚**

将 1-[(4-溴-2-甲基苯基)磺酰基]-4-甲基哌嗪(30 mg, 0.09 mmol)根据方法 C 进行处理以得到作为米色固体的产物, 其产量为 1.1 mg (收率 3%)。

HPLC (系统 A) 100 %, 室温 1.467 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 100 %, 室温 1.335 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期

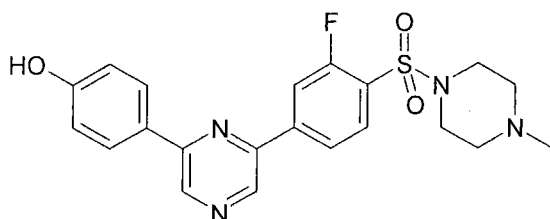
间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₂H₂₅N₅O₃S m/z 440 (M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 2.39-2.52 (m, 7H); 2.71 (s, 3H); 3.08-3.14 (m, 4H); 6.72 (d, $J=8.73$, 2H); 7.57 (d, $J=8.58$, 2H); 7.94 (s, 1H); 8.10 (d, $J=8.64$, 2H); 8.27 (s, 1H)

实施例 17

4-(6-{3-氟-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]苯基}吡嗪-2-基)苯酚



将 1-[(4-溴-2-氟苯基)磺酰基]-4-甲基哌嗪 (29 mg, 0.09 mmol)根据 方法D 进行处理以得到作为棕色固体的产物, 其产量为 3.8 mg (收率 10%)。

HPLC (系统 A) 100 %, 室温 1.641 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

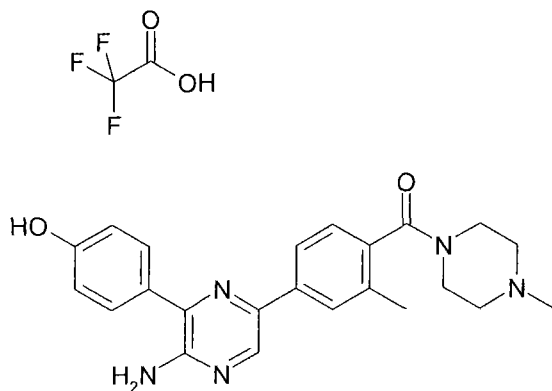
HPLC (系统 B) 100 %, 室温 1.510 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₁H₂₁FN₄O₃S m/z 429 (M+H⁺)

¹HNMR (500MHz, MeOD) ppm 2.40-2.52 (m, 7H); 3.00-3.14 (m, 4H); 6.84 (d, $J=8.77$, 2H); 7.68 (s, 1H); 7.76 (d, $J=8.69$, 2H); 7.96 (s, 1H); 8.13 (d, $J=8.70$, 1H); 8.38 (d, $J=8.82$, 2H)

实施例 18

4-(3-氨基-6-{3-甲基-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-基)苯酚三氟乙酸盐(盐)



将 1-(4-溴-2-甲基苯甲酰基)-4-甲基哌嗪(19 mg, 0.06 mmol)根据 方法 A 进行处理, 但是使用系统 C 进行纯化, 以得到作为黄色胶质的产物, 其产量为 2.8 mg (收率 12%)。

HPLC (系统 A) 100 %, 室温 1.121 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

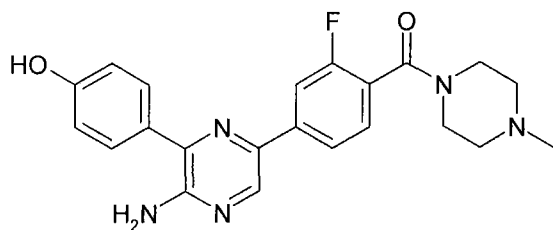
HPLC (系统 B) 100 %, 室温 1.005 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺) 对于 C₂₃H₂₅N₅O₂ m/z 404 (M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 2.11 (s, 3H); 2.25 (s, 3H); 2.73-2.81 (m, 4H); 3.78-3.86 (m, 4H); 6.75 (d, $J=8.50$, 2H); 7.35 (d, $J=8.61$, 1H); 7.47 (s, 1H); 8.13 (d, $J=8.59$, 2H); 8.23 (s, 1H); 8.49 (d, $J=8.40$, 1H)

实施例 19

4-(3-氨基-6-{3-氟-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-基)苯酚



将 1-(4-溴-2-氟苯甲酰基)-4-甲基哌嗪 (19 mg, 0.06 mmol) 根据 方法 A 进行处理, 以得到作为米色固体的产物, 其产量为 2.5 mg (收率 10%)。

HPLC (系统 A) 100 %, 室温 1.223 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 100 %, 室温 1.116 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期

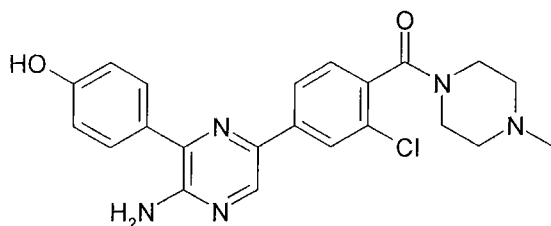
间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₂H₂₂FN₅O₂ m/z 408 (M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 2.25 (s, 3H); 2.67-2.81 (m, 4H); 3.77-3.88 (m, 4H); 6.73 (d, $J=8.68$, 2H); 7.70-7.78 (m, 2H); 8.12 (d, $J=8.70$, 2H); 8.26 (s, 1H); 8.57 (s, 1H)

实施例 20

4-(3-氨基-6-{3-氯-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-基)苯酚



将 1-(4-溴-2-氯苯甲酰基)-4-甲基哌嗪(9 mg, 0.03 mmol)根据方法 A 进行处理, 以得到作为米色固体的产物, 其产量为 0.6 mg (收率 5%)。

HPLC (系统 A) 100 %, 室温 1.278 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

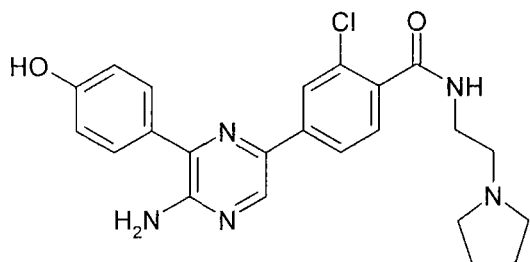
HPLC (系统 B) 100 %, 室温 1.164 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₂H₂₂ClN₅O₂ m/z 424 (M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 2.25 (s, 3H); 2.67-2.81 (m, 4H); 3.78-3.89 (m, 4H); 6.71 (d, $J=8.78$, 2H); 7.58 (d, $J=8.18$, 1H); 7.70 (d, $J=8.71$, 1H); 8.13 (d, $J=8.71$, 2H); 8.36 (s, 1H); 8.47 (s, 1H)

实施例 21

4-[5-氨基-6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]-2-氯-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯甲酰胺



将 4-溴-2-氯-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯甲酰胺 (17 mg, 0.05 mmol)根据 方法A 进行处理, 以得到作为黄色固体的产物, 其产量为 0.5 mg (收率 2%)。

HPLC (系统 A) 100 %, 室温 1.355 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

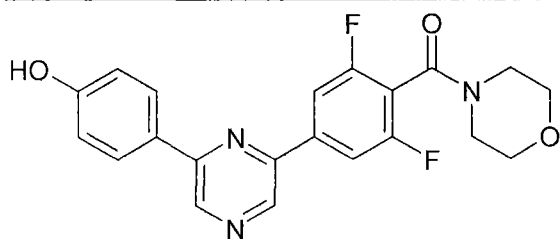
HPLC (系统 B) 100 %, 室温 1.233 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₃H₂₄ClN₅O₂ m/z 438 (M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 1.70-1.81 (m, 4H); 2.46-2.61 (m, 6H); 3.37 (d, $J=5.71$, 2H); 6.73 (d, $J=8.70$, 2H); 7.62 (d, $J=8.21$, 1H); 7.73 (d, $J=8.67$, 1H); 8.14 (d, $J=8.71$, 2H); 8.36 (s, 1H); 8.62 (s, 1H)

实施例 22

4-{6-[3,5-二氟-4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}苯酚

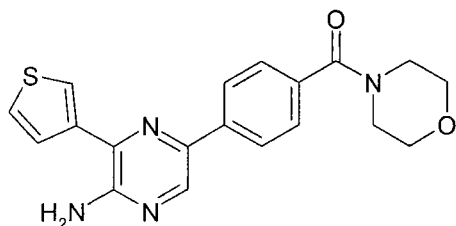


将 4-(4-溴-2,6-二氟苯甲酰基)吗啉(15 mg, 0.05 mmol)根据 方法B 进行处理, 以得到作为米色固体的产物, 其产量为 4.0 mg (收率 20%)。

HPLC (系统 A) 100 %, 室温 1.882 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 98 %, 室温 1.812 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₁H₁₇F₂N₃O₃ m/z 398 (M+H⁺)

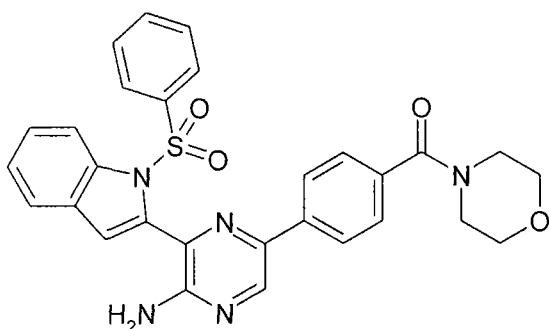
实施例 23**5-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]-3-(3-噻吩基)吡嗪-2-胺**

将 3-噻吩硼酸(3-Thiopenic boronic acid) (9 mg, 0.0715 mmol)根据 方法 E 进行处理, 得到作为浅棕色固体的产物, 其产量为 3.1 mg (收率 15%)。

HPLC (系统 A) 96 %, 室温 1.772 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 98 %, 室温 1.652 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₁₉H₁₈N₄O₂S m/z 367 (M+H⁺)

实施例 24**5-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]-3-[1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-2-基]吡嗪-2-胺**

将 1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-2-基硼酸(22 mg, 0.0715 mmol)根据 方法 E 进行处理以得到作为浅绿色固体的产物, 其产量为 0.1 mg (收率 0.4%)。

HPLC (系统 A) 96 %, 室温 2.259 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

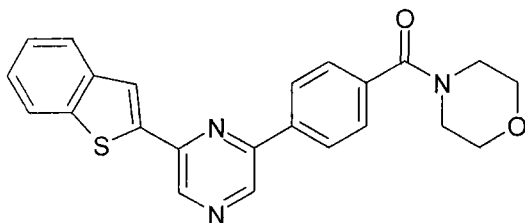
HPLC (系统 B) 95 %, 室温 2.028 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₉H₂₅N₅O₄S m/z 540 (M+H⁺)

^1H NMR (400MHz, MeOD) ppm 3.39-3.77 (m, 8H); 6.92 (s, 1H); 7.19-7.35 (m, 4H); 7.42-7.54 (m, 3H); 7.71 (d, $J=9.13$, 2H); 7.85-8.00 (m, 3H); 8.06-8.13 (m, 2H)

实施例 25

4-{4-[6-(1-苯并噻吩-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰基}吗啉



将苯并噻吩-2-硼酸 (15 mg, 0.0858 mmol) 根据 方法 F 进行处理以得到作为浅黄色固体的产物, 其产量为 2.2 mg (收率 9%)。

HPLC (系统 A) 99 %, 室温 2.401 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

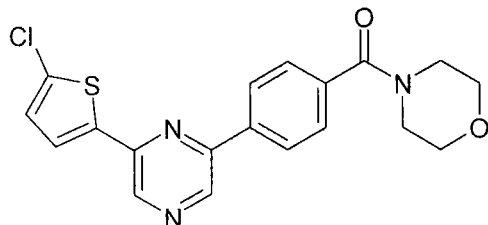
HPLC (系统 B) 98 %, 室温 2.247 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI^+) 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ m/z 402 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H NMR (400MHz, MeOD) ppm 3.37-3.81 (m, 8H); 7.31-7.35 (m, 2H); 7.56 (d, $J=8.71$, 2H); 7.80-7.88 (m, 2H); 8.14 (s, 1H); 8.24 (d, $J=9.21$, 2H); 8.98 (s, 1H); 9.10 (s, 1H)

实施例 26

4-{4-[6-(5-氯-2-噻吩基)吡嗪-2-基]苯甲酰基}吗啉



将 5-氯-2-噻吩硼酸(15 mg, 0.0858 mmol)根据 方法 F 进行处理以得到作为黄色固体的产物, 其产量为 6.5 mg (收率 25%)。

HPLC (系统 A) 99 %, 室温 2.351 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期

间)

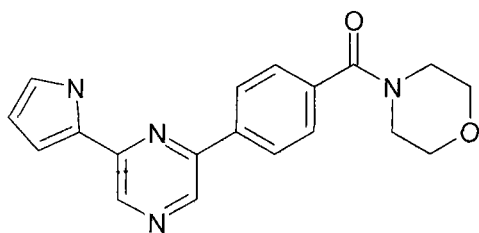
HPLC (系统 B) 98 %, 室温 2.160 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期

间)

MS (ESI⁺)对于 C₁₉H₁₆ClN₃O₂S m/z 386 (M+H⁺)

实施例 27

4-{4-[6-(1H-吡咯-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰基}吗啉



将 1-Boc-吡咯-2-硼酸(18 mg, 0.0858 mmol)根据 方法 F 进行处理以得到作为黄色胶质的产物(将其在合成过程中进行去保护), 其产量为 2.1 mg (收率 9%)。

HPLC (系统 A) 98 %, 室温 1.892 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 98 %, 室温 1.661 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

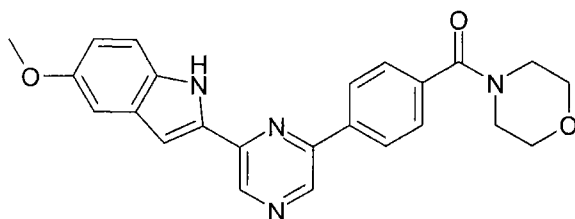
MS (ESI⁺)对于 C₁₉H₁₈N₄O₂ m/z 335 (M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 3.38-3.74 (m, 8H); 6.19-6.22 (m, 1H); 6.86-6.91 (m, 1H); 6.94-6.98 (m, 1H); 7.52 (d, $J=9.16$, 2H); 8.27 (d, $J=9.21$, 2H); 8.73 (d, $J=8.47$, 2H);

实施例 28

5-甲氧基-2-{6-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}-1H-吲哚盐酸盐

ClH



将 1-Boc-5-甲氧基吲哚-2-硼酸(24 mg, 0.0858 mmol)根据方法F 进行处理以得到作为橙色固体的产物(使用浓 HCl 和轻微的加热将其进行去保护), 其产量为 1.2 mg (收率 4%)。

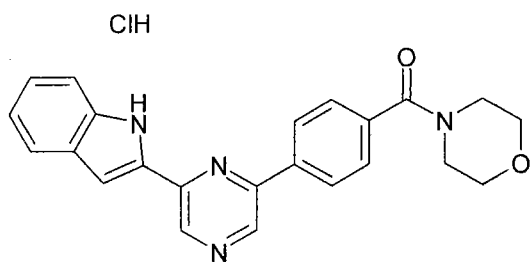
HPLC (系统 A) 100 %, 室温 2.160 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 100 %, 室温 2.155 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₄H₂₂N₄O₃ m/z 415 (M+H⁺),

实施例 29

2-{6-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}-1H-吲哚盐酸盐



将 1-Boc-吲哚-2-硼酸(22 mg, 0.0858 mmol) 根据方法F进行处理以得到作为黄色胶质的产物(使用浓 HCl 和轻微的加热将其进行去保护), 其产量为 0.1 mg (收率 0.4%)。

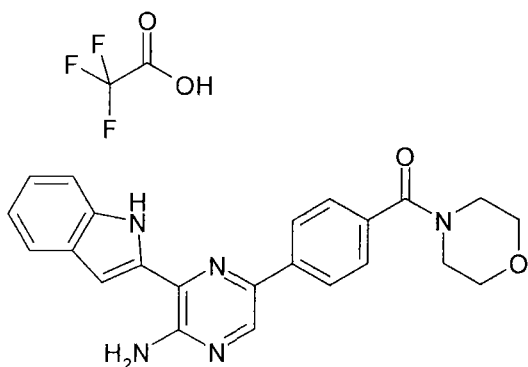
HPLC (系统 A) 100 %, 室温 2.272 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 100 %, 室温 2.245 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₃H₂₀N₄O₂ m/z 385 (M+H⁺)

实施例 30

3-(1H-吲哚-2-基)-5-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-胺三氟乙酸盐



将 4-(吗啉-4-基羰基)苯基硼酸(193 mg 0.82 mmol) 根据 方法 G 进行处理(但是用包含 Boc 基团的吡啶骨架, 其在反应过程中部分脱落), 以得到作为棕色胶质的产物, 其产量为 18.1 mg (收率 6%)。

HPLC (系统 A) 98 %, 室温 2.094 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

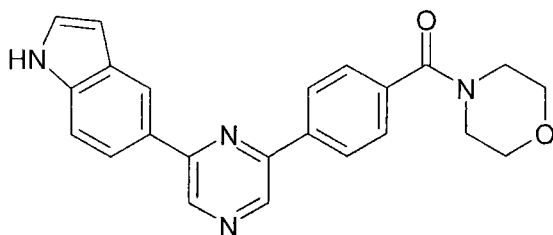
HPLC (系统 B) 100 %, 室温 2.037 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₃H₂₁N₅O₂ m/z 400(M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 3.50-3.78 (m, 8H); 6.43-6.49 (m, 1H); 7.04-7.08 (m, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.66 (d, *J*=8.28, 2H); 8.46 (d, *J*=8.29, 2H); 8.99 (s, 1H); 9.12 (s, 1H)

实施例 31

5-{6-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}-1H-吡啶



将 1H-吡啶-5 硼酸(15 mg, 0.09 mmol) 根据方法F进行处理以得到作为黄色胶质的产物, 其产量为 21.2 mg (收率 7%)。

HPLC (系统 A) 100 %, 室温 1.851 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 97 %, 室温 1.692 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期

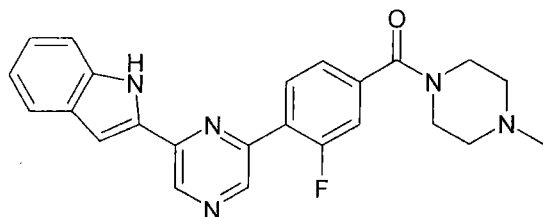
间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₃H₂₀N₄O₂ m/z 385 (M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 3.50-3.78 (m, 8H); 6.43-6.49 (m, 1H); 7.04-7.08 (m, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.66 (d, $J=8.28$, 2H); 8.46 (d, $J=8.29$, 2H); 8.99 (s, 1H); 9.12 (s, 1H)

实施例 32

2-(6-{2-氟-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-基)-1H-吲哚



将 4-(4-溴-3-氟苯甲酰基)甲基哌嗪(100 mg 0.33 mmol)根据 方法K 进行处理以得到作为浅绿色胶质的产物, 其产量为 8.2 mg (收率 7%)。

HPLC (系统 A) 100 %, 室温 1.937 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

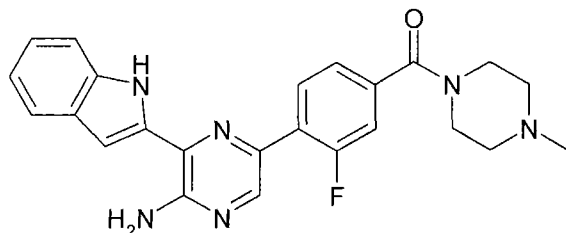
HPLC (系统 B) 100 %, 室温 1.768 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₄H₂₂FN₅O m/z 416(M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 3.50-3.78 (m, 8H); 6.43-6.49 (m, 1H); 7.04-7.08 (m, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.66 (d, $J=8.28$, 2H); 8.46 (d, $J=8.29$, 2H); 8.99 (s, 1H); 9.12 (s, 1H)

实施例 33

5-{2-氟-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-3-(1H-吲哚-2-基)吡嗪-2-胺



将 4-(4-溴-3-氟苯甲酰基)甲基哌嗪 (100 mg 0.33 mmol)根据 方法L 进

行处理以得到作为浅黄色胶质的产物，其产量为 10.7 mg (收率 8%)。

HPLC (系统 A) 100 %, 室温 1.790 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

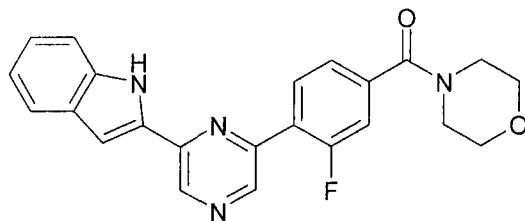
HPLC (系统 B) 100 %, 室温 1.632 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₄H₂₂FN₆O m/z 431(M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 3.50-3.78 (m, 8H); 6.43-6.49 (m, 1H); 7.04-7.08 (m, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.66 (d, $J=8.28$, 2H); 8.46 (d, $J=8.29$, 2H); 8.99 (s, 1H); 9.12 (s, 1H)

实施例 34

2-{6-[2-氟-4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}-1H-吡啶



将 4-(4-溴-3-氟苯甲酰基)吗啉 (100 mg 0.33 mmol)根据 方法 K 进行处理以得到作为浅黄色胶质的产物，其产量为 1 mg (收率 0.8%)。

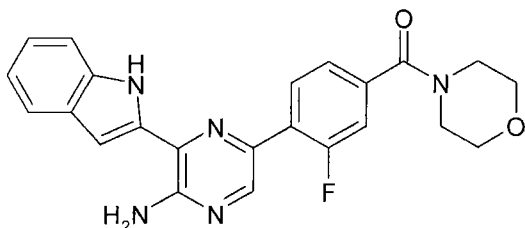
HPLC (系统 A) 100 %, 室温 2.342 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 100 %, 室温 2.350 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₃H₁₉FN₄O₂ m/z 403(M+H⁺)

实施例 35

5-[2-氟-4-(吗啉-4-基羰基)苯基]-3-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺



将 4-(4-溴-3-氟苯甲酰基)吗啉(100 mg 0.33 mmol)根据 方法L 进行处理以得到作为黄色胶质的产物, 其产量为 1.2 mg (收率 0.9%)。

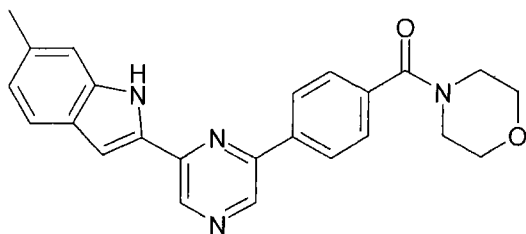
HPLC (系统 A) 95 %, 室温 2.098 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 95 %, 室温 2.057 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺) 对于 C₂₃H₂₀FN₅O₂ *m/z* 418(M+H⁺)

实施例 36

6-甲基-2-{6-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}-1H-吲哚



将[4-(吗啉-4-羰基)苯基]硼酸(3.1 mg 0.013 mmol)根据 方法H 进行处理(但是用 2-(6-氯吡嗪-2-基)-6-甲基-1H-吲哚作为中心骨架)以得到产物, 其为黄色胶质, 其产量为 2.2 mg (收率 45%)。

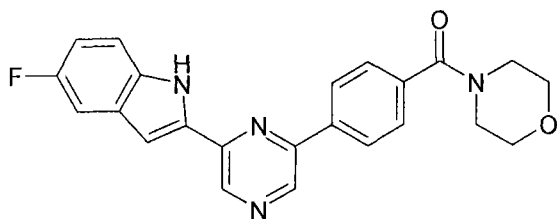
HPLC (系统 A) 99 %, 室温 2.346 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 99 %, 室温 2.329 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺) 对于 C₂₄H₂₂N₄O₂ *m/z* 399 (M+H⁺)

实施例 37

5-氟-2-{6-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}-1H-吲哚



将[4-(吗啉-4-羰基)苯基]硼酸(3.6 mg 0.0154 mmol)根据方法H进行处理 (但是用 2-(6-氯吡嗪-2-基)-5-氟-1H-吡啶作为中心骨架)以得到产物, 其为黄色胶质, 其产量为 1.5 mg (收率 24%)。

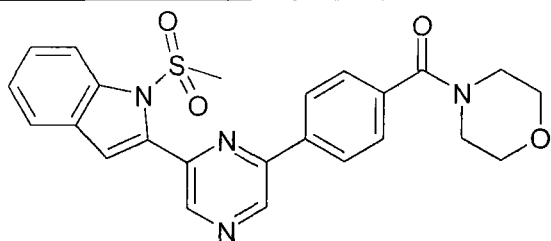
HPLC (系统 A) 99 %, 室温 2.257 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 99 %, 室温 2.223min (10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₃H₁₉FN₄O₂ *m/z* 403 (M+H⁺)

实施例 38

1-(甲基磺酰基)-2-{6-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}-1H-吡啶



将 2-{6-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}-1H-吡啶(其盐酸盐已经在实施例 29 中进行了描述) (25 mg, 0.065 mmol)溶解于 2 mL DCM, 加入 NaOH (3 mg, 0.09 mmol)并将混合物搅拌 10 分钟。接着加入甲基磺酰氯(11 mg, 0.095 mmol)并将所述混合物搅拌过夜, 接着使用制备 HPLC 系统 C 或 D 纯化, 以得到作为浅棕色胶质的产物, 2.2mg (收率 7%)。

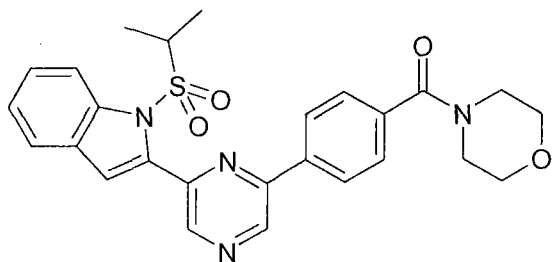
HPLC (系统 A) 100 %, 室温 2.198 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 100 %, 室温 2.102 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₄H₂₂N₄O₄S *m/z* 463(M+H⁺)

实施例 39

1-(异丙基磺酰基)-2-{6-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}-1H-吡啶



将 2-{6-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}-1H-吲哚 (其盐酸盐在实施例 29 中进行了描述) (25 mg, 0.065 mmol) 溶解于 2mL DCM, 加入 NaOH (3 mg, 0.09 mmol), 并将所述混合物搅拌 10 分钟。随后加入异丙基磺酰氯 (13 mg, 0.095 mmol), 并将所述混合物搅拌过夜, 接着使用制备 HPLC 系统 C 或 D 纯化, 以得到产物, 其为浅黄色胶质, 1.0mg (收率 3%)。

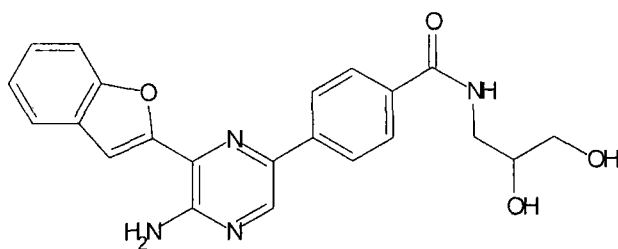
HPLC (系统 A) 100 %, 室温 2.372 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 100 %, 室温 2.290 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺) 对于 C₂₆H₂₆N₄O₄S *m/z* 491(M+H⁺)

实施例 40

4-[5-氨基-6-(1-苯并呋喃-2-基)吡嗪-2-基]-N-(2,3-二羟基丙基)苯甲酰胺



将 3-氨基-1,2-二丙二醇(8.2 mg, 0.09 mmol) 根据 方法 N 进行处理, 以得到作为黄色固体的产物, 产量为 0.6 mg (收率 2.5%)。

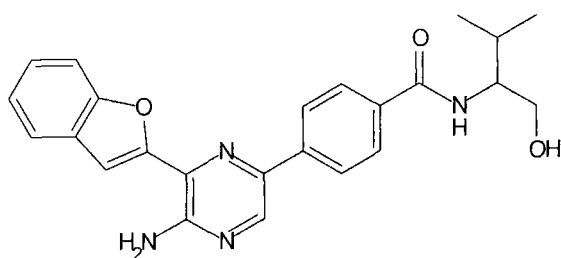
HPLC (系统 A) 100 %, 室温 1.805 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 100 %, 室温 1.701 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₂H₂₀N₄O₄ m/z 405(M+H⁺)

实施例 41

4-[5-氨基-6-(1-苯并呋喃-2-基)吡嗪-2-基]-N-[1-(羟基甲基)-2-甲基丙基]苯甲酰胺



将 2-氨基-3-甲基-1-丁醇(9.3 mg, 0.09 mmol)根据 方法 N 进行处理以得到作为黄色固体的产物, 其产量为 1.3 mg (收率 5%)。

HPLC (系统 A) 100 %, 室温 2.181 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

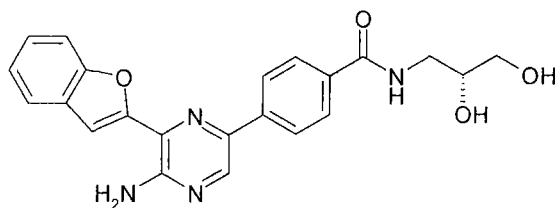
HPLC (系统 B) 100 %, 室温 2.136 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₄H₂₄N₄O₃ m/z 417(M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 0.92-0.97 (m, 6H); 1.94-1.99 (m, 1H); 3.64-3.68 (m, 2H); 3.85-3.89 (m, 1H); 7.22-7.33 (m, 2H); 7.52-7.65 (m, 4H); 7.88 (d, $J=8.53$, 1H); 8.08 (d, $J=8.78$, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.52 (s, 1H)

实施例 42

4-[5-氨基-6-(1-苯并呋喃-2-基)吡嗪-2-基]-N-[(2S)-2,3-二羟基丙基]苯甲酰胺



将(S)-(-)-3-氨基-1,2-丙二醇(8.2 mg, 0.09 mmol)根据 方法 N 进行处理以得到作为黄色固体的产物, 其产量为 1.6 mg (收率 7%)。

HPLC (系统 A) 100 %, 室温 1.805 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

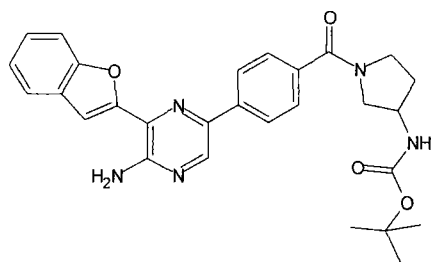
HPLC (系统 B) 100 %, 室温 1.701 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₂H₂₀N₄O₄ m/z 405(M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 3.44-3.51 (m, 2H); 3.56-3.64 (m, 2H); 3.86-3.91 (m, 1H); 7.32-7.43 (m, 2H); 7.67-7.76 (m, 4H); 7.98 (d, $J=8.53$, 1H); 8.18 (d, $J=8.79$, 1H); 8.62 (s, 2H)

实施例 43

(1-{4-[5-氨基-6-(1-苯并呋喃-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰基}吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



将 3-(叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷(16.7 mg, 0.09 mmol)根据 方法 N 进行处理以得到产物, 其为黄色胶质, 产量为 3.2 mg (收率 11%)。

HPLC (系统 A) 97 %, 室温 2.407 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

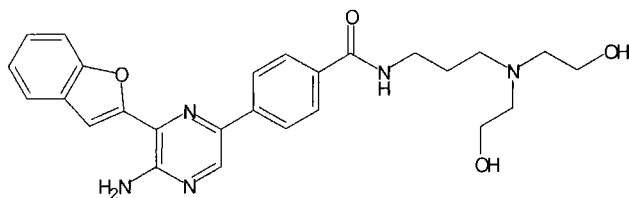
HPLC (系统 B) 93 %, 室温 2.383 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₈H₂₉N₅O₄ m/z 500(M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 1.42 (s, 9H); 2.05-2.20 (m, 2H); 3.49-3.89 (m, 4H); 4.05-4.11 (m, 1H); 7.32-7.46 (m, 2H); 7.61-7.70 (m, 4H); 7.74 (d, $J=7.78$, 1H); 8.16 (d, $J=8.54$, 1H); 8.59 (s, 2H)

实施例 44

4-[5-氨基-6-(1-苯并呋喃-2-基)吡嗪-2-基]-N-[3-[双(2-羟基乙基)氨基]丙基]苯甲酰胺



将 N-(3-氨基丙基)二乙醇胺(14.6 mg, 0.09 mmol)根据方法 N 进行处理, 以得到作为黄色固体的产物, 其产量为 5.3 mg (收率 19%)。

HPLC (系统 A) 94 %, 室温 1.739 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

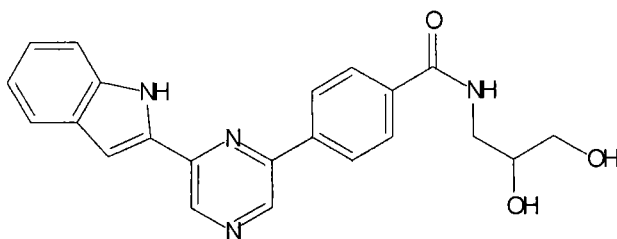
HPLC (系统 B) 94 %, 室温 1.582 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₆H₂₉N₅O₄ *m/z* 476(M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 1.98-2.05 (m, 2H); 3.04-3.10 (m, 4H); 3.50-3.58 (m, 4H); 3.76-3.81 (m, 4H); 7.32-7.43 (m, 2H); 7.66-7.75 (m, 4H); 7.97 (d, *J*=8.53, 1H); 8.18 (d, *J*=8.79, 1H); 8.61 (s, 2H)

实施例 45

N-(2,3-二羟基丙基)-4-[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰胺



将 3-氨基-1,2-二丙二醇 (8.6 mg, 0.095 mmol) 根据方法 O 进行处理以得到作为黄色胶质的产物, 其产量为 2.5 mg (收率 10%)。

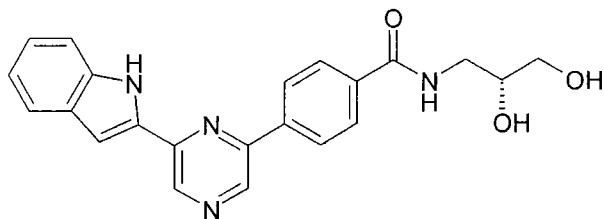
HPLC (系统 A) 100 %, 室温 1.972 分钟(10-97% MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 100 %, 室温 1.897 分钟(10-97% MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₂H₂₀N₄O₃ *m/z* 389(M+H⁺)

实施例 46

N-[(2S)-2,3-二羟基丙基]-4-[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰胺



将(S)-(-)-3-氨基-1,2-丙二醇(8.6 mg, 0.095 mmol)根据方法 O进行处理以得到作为黄色胶质的产物, 其产量为 1.0 mg (收率 4%)。

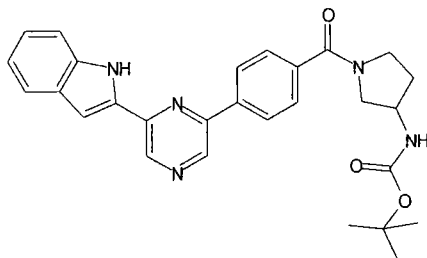
HPLC (系统 A) 100 %, 室温 1.975 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 100 %, 室温 1.900 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₂H₂₀N₄O₃ *m/z* 389(M+H⁺)

实施例 47

(1-{4-[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰基}吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



将 3-(叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷(17.7 mg, 0.095 mmol) 根据方法 O进行处理以得到作为黄色胶质的产物, 其产量为 4.2 mg (收率 14%)。

HPLC (系统 A) 100 %, 室温 2.507 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

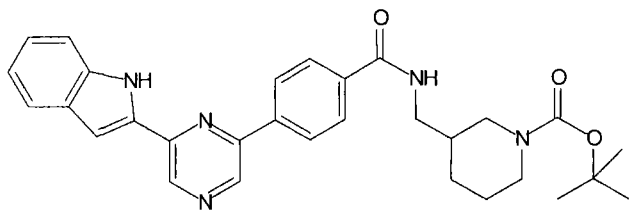
HPLC (系统 B) 100 %, 室温 2.461 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₈H₂₉N₅O₃ m/z 484 (M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 1.82 (s, 9H); 2.06-2.18 (m, 2H); 3.34-3.80 (m, 4H); 3.99-4.04 (m, 1H); 6.98 (t, $J=14.30$, 1H); 7.12 (t, $J=15.31$, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.44 (d, $J=7.53$, 2H); 7.55 (d, $J=8.03$, 2H); 7.64 (t, $J=17.82$, 1H); 8.32-8.35 (m, 1H); 8.89 (s, 1H); 9.01 (s, 1H)

实施例 48

3-[(4-[6-(1H-吡啶-2-基)吡啶-2-基]苯甲酰基)氨基)甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯



将 3-(氨基甲基)-1-N-Boc-哌啶(20.3 mg, 0.095 mmol)根据方法 O 进行处理, 以得到作为黄色胶质的产物, 其产量为 3.9 mg (收率 14%)。

HPLC (系统 A) 91 %, 室温 2.683 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

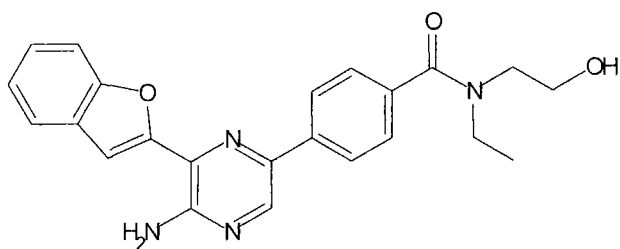
HPLC (系统 B) 90 %, 室温 2.749 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₃₀H₃₃N₅O₃ m/z 412 (M-Boc+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 1.32-1.38 (m, 3H); 1.53-1.59 (m, 2H); 1.76-1.85 (m, 4H); 1.90 (s, 9H); 1.95 (s, 2H); 7.00 (t, $J=15.06$, 1H); 7.15 (t, $J=15.31$, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.43 (d, $J=8.28$, 2H); 7.56 (d, $J=8.03$, 2H); 7.94 (d, $J=6.78$, 1H); 8.36 (d, $J=8.54$, 1H); 8.85 (s, 2H)

实施例 49

4-[5-氨基-6-(1-苯并呋喃-2-基)吡嗪-2-基]-N-乙基-N-(2-羟基乙基)苯甲酰胺



2-(乙基氨基)乙醇(8.0 mg, 0.09 mmol)根据方法N进行处理以得到作为浅黄色固体的产物, 其产量为 0.7 mg (收率 3%)。

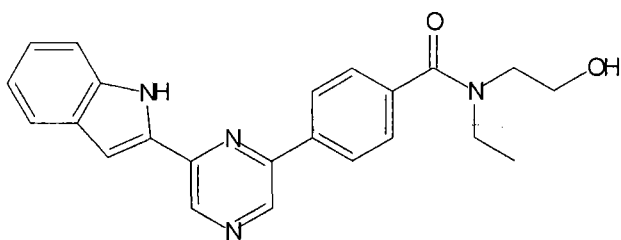
HPLC (系统 A) 100 %, 室温 2.061 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 100 %, 室温 1.982 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₃H₂₂N₄O₃ *m/z* 403 (M+H⁺)

实施例 50

N-乙基-N-(2-羟基乙基)-4-[6-(1H-吲哚-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰胺



将 2-(乙基氨基)乙醇(8.5 mg, 0.095 mmol)根据方法O进行处理以得到作为浅黄色胶质的产物, 其产量为 0.6 mg (收率 2%)。

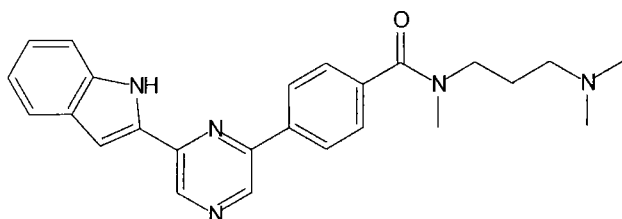
HPLC (系统 A) 97 %, 室温 2.143 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 98 %, 室温 2.073 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₃H₂₂N₄O₂ *m/z* 387 (M+H⁺)

实施例 51

N-[3-(二甲基氨基)丙基]-4-[6-(1H-吲哚-2-基)吡嗪-2-基]-N-甲基苯甲酰胺



N,N,N'-三甲基-1,3-丙二胺(11.2 mg, 0.095 mmol)根据方法 O进行处理以得到作为黄色胶质的产物, 其产量为 1.3 mg (收率 5%)。

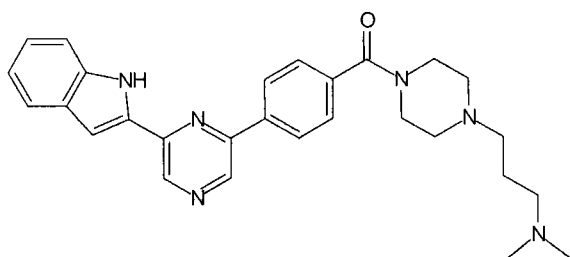
HPLC (系统 A) 100 %, 室温 1.915 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 100 %, 室温 1.733 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₅H₂₇N₅O *m/z* 414 (M+H⁺)

实施例 52

3-(4-{4-[6-(1H-吲哚-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰基}哌嗪-1-基)-N,N-二甲基丙-1-胺



将 1-[3-(二甲基氨基)丙基]哌嗪(16.2 mg, 0.095 mmol) 根据方法 O进行处理以得到作为黄色胶质的产物, 其产量为 6.0 mg (收率 20%)。

HPLC (系统 A) 100 %, 室温 1.723 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

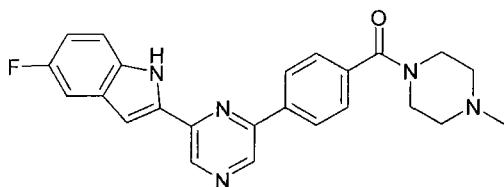
HPLC (系统 B) 100 %, 室温 1.528 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺) 对于 C₂₈H₃₂N₆O *m/z* 469 (M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 2.24-2.32 (m, 2H); 2.72-2.80 (m, 2H); 2.95(s, 8H); 3.24-3.30 (m, 4H); 3.40-3.54 (m, 4H); 7.09 (t, *J*=15.06, 1H); 7.23 (t, *J*=15.06, 1H); 7.34 (s, 1H); 7.54 (d, *J*=8.28, 1H); 7.66 (d, *J*=7.78, 1H); 7.73(d, *J*=8.28, 2H); 8.49 (d, *J*=8.28, 2H); 9.01 (s, 1H); 9.13 (s, 1H)

实施例 53

5-氟-2-(6-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-基)-1H-吡啶



将 200 mg (1.35 mmol) 的 2, 6-二氯吡嗪与 232 mg (1.4 mmol) 4-羧基苯基硼酸, 146 mg (4.7 mmol) 的 NaHCO₃ 和 7 mg Pd(tetrakis) 在 3.5 mL DME 和 1 mL H₂O 中混合。将所述混合物在 120°C 在微波中加热 900 秒。向相同的微波管中加入 360 mg (1.2 mmol) 的 1-Boc-5-氟吡啶-2-硼酸和 7 mg 的 Pd (tetrakis)。在微波中将所述混合物在 120°C 加热 900 秒。浓缩溶液, 在 MeOH 中稀释, 并通过 C 盐过滤。随后浓缩到黄色固体, 由未保护的和保护 4-[6-(5-氟-1(H/Boc)-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酸两者组成, 其产量为 250 mg。

将 250 mg (0.75 mmol) 的 4-[6-(5-氟-1(H/Boc)-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酸溶解于 25 mL DMF 中, 并加入 TBTU 481 mg (1.5 mmol) 和 TEA 114 mg (1.1 mmol)。将所述反应混合物在室温搅拌 3 小时, 接着浓缩形成红棕色胶质。用制备 HPLC 进行纯化得到作为黄色胶质的产物, 其产量为 27.3 mg (收率 9%)。

HPLC (系统 A) 100 %, 室温 1.950 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

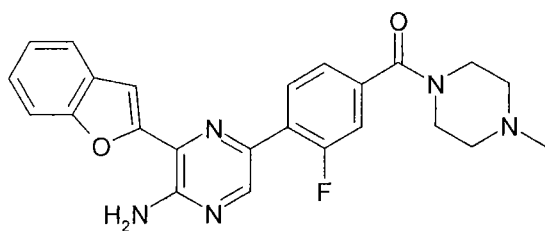
HPLC (系统 B) 100 %, 室温 1.765 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₄H₂₂FN₃O *m/z* 416 (M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) ppm 2.27 (s, 3H); 2.35-3.44 (m, 4H); 2.45-2.51 (m, 4H); 6.88-6.93 (m, 1H); 7.20-7.23 (m, 1H); 7.39-7.44 (m, 1H); 7.54 (d, *J*=8.53, 2H); 7.60(d, *J*=8.28, 2H); 8.36 (t, *J*=16.56, 1H); 8.91-8.94 (m, 1H); 9.00-9.04 (m, 1H)

实施例 54

3-(1-苯并呋喃-2-基)-5-{2-氟-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-胺



将 1 g (3.9 mmol)的 3-氨基- 2, 6-二溴吡嗪与 704 mg (4.3 mmol)的苯并呋喃-2-硼酸, 363 mg (11.7 mmol)的 NaHCO₃ 和 22 mg 的 Pd(tetrakis)在 25 mL DME 和 5 mL H₂O 中混合。将所述混合物在 100°C 加热过夜。将反应冷却到室温, 接着在水和 DCM 之间分配。通过 C 盐过滤有机相并浓缩以得到作为橙棕色固体的 3-(1-苯并呋喃-2-基)-5-溴吡嗪-2-胺, 其产量为 960 mg。

将 14 mg (0.045 mmol)的1-(4-溴-3-氟苯甲酰基)-4-甲基哌嗪与联硼酸新戊二醇酯, 20 mg (0.2 mmol)的KOAc, 3 mg的PdCl₂(dppf)混合, 接着将其溶解于1.5 mL无水DME并在微波中在125°C加热750秒。接着, 向相同的微波管中加入 12 mg (0.04 mmol)的3-(1-苯并呋喃-2-基)-5-溴吡嗪-2-胺, 37 mg (0.09 mmol)的NaHCO₃, 7 mg的Pd(tetrakis)和0.5 mL H₂O。将所述混合物在微波中在120°C加热600秒。过滤反应混合物, 浓缩, 并通过制备HPLC 纯化以得到作为棕色胶质的产物, 其产量为4.1 mg (收率21%)。

HPLC (系统 A) 94 %, 室温 1.770 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 95 %, 室温 1.618 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期

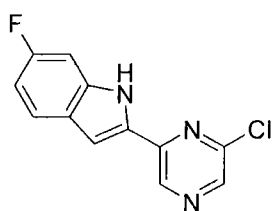
间)

MS (ESI⁺)对于 C₂₄H₂₂FN₅O₂ *m/z* 432 (M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) ppm 2.29 (s, 3H); 3.40-3.53 (m, 4H); 3.71-3.82 (m, 4H); 5.95 (s, 1H); 7.22-7.33 (m, 2H); 7.47-7.55 (m, 2H); 7.62 (d, *J*=7.03, 2H); 8.07-8.11 (m, 1H); 8.52 (s, 1H)

中间体 4

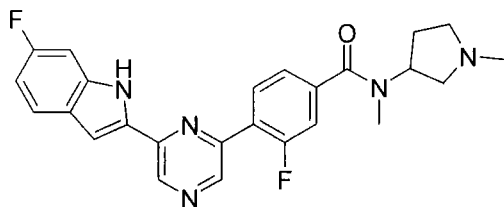
2-(6-氯吡嗪-2-基)-5-氟-1H-吲哚



将 530 mg(3.6 mmol)的 2, 6-二氯吡嗪与 1 g (3.6 mmol)的 1-Boc-5-氟吲哚-2-硼酸, 390 mg (12.6 mmol)的 NaHCO₃ 和 20 mg 的 Pd(tetrakis)在 10 mL DME 和 2 mL H₂O 中混合。将所述混合物在 100°C 加热过夜, 接着将其通过 C 盐过滤并浓缩以得到作为黄色固体的 2-(6-氯吡嗪-2-基)-5-氟-1H-吲哚, 其产量为 850 mg。

实施例 55

3-氟-4-[6-(6-氟-1H-吲哚-2-基)吡嗪-2-基]-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺



将 40 mg(0.18 mmol)的 4-溴-3-氟苯甲酸溶解于 2 mL DMF 中并加入 21 mg (0.22 mmol)的 N,N'-二甲基-3-氨基吡咯烷, 88 mg (0.27 mmol) TBTU 和 22 mg (0.22 mmol)的 TEA。将所述混合物在室温搅拌过夜, 接着浓缩并用制备 HPLC 纯化, 得到 4-溴-3-氟-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺, 其为黄色胶质, 产量为 81 mg。

将 20 mg (0.063 mmol) 的 4-溴-3-氟-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺, 22 mg (0.1 mmol) 的联硼酸新戊二醇酯, 30 mg (0.30 mmol) 的 KOAc 和 4 mg 的 PdCl_2 在微波中在 125°C 加热 900 秒。接着向相同的微波管中加入 15 mg (0.06 mmol) 的 2-(6-氯吡嗪-2-基)-5-氟-1H-吡啶, 4 mg (0.12 mmol) 的 NaHCO_3 和 4 mg 的 $\text{Pd}(\text{tetrakis})$ 。将所述混合物在 120°C 加热 700 秒, 接着通过 C 盐过滤。最终使用制备 HPLC 进行纯化以得到产物, 其为棕色胶质, 产量为 1 mg (收率 3.5%)。

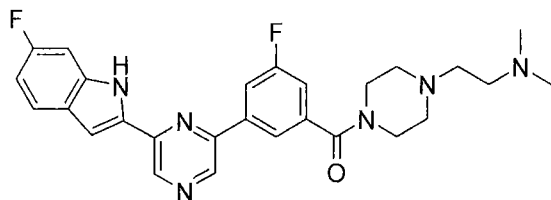
HPLC (系统 A) 90 %, 室温 1.983 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 94 %, 室温 1.862 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI^+) 对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ m/z 448($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 56

2-(4-{3-氟-5-[6-(6-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰基}哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙胺



将 40 mg (0.18 mmol) 的 3-溴-5-氟苯甲酸溶解于 2 mL DMF 并加入 29 mg (0.22 mmol) 的 1-[2-(二甲基氨基)乙基]哌嗪, 88 mg (0.27 mmol) TBTU 和 22 mg (0.22 mmol) 的 TEA。将所述混合物在室温搅拌过夜, 接着浓缩并用制备 HPLC 进行纯化, 得到 2-[4-(3-溴-5-氟苯甲酰基)哌嗪-1-基]-N,N-二甲基乙胺, 其为黄色胶质, 产量为 85 mg。

将 21 mg (0.062 mmol) 的 2-[4-(3-溴-5-氟苯甲酰基)哌嗪-1-基]-N,N-二甲基乙胺, 22 mg (0.1 mmol) 的联硼酸新戊二醇酯, 30 mg (0.30 mmol) 的 KOAc 和 4 mg 的 PdCl_2 在微波中, 在 125°C 加热 900 秒。接着, 向相同的微波管中加入 15 mg (0.06 mmol) 的 2-(6-氯吡嗪-2-基)-5-氟-1H-吡啶, 4

mg(0.12 mmol)的 NaHCO_3 和 4 mg 的 $\text{Pd}(\text{tetrakis})$ 。将所述混合物在 120°C 加热 700 秒,接着通过 C 盐过滤。最终使用制备 HPLC 纯化,以得到产物,其为浅棕色胶质,产量为 0.9 mg (收率 3%)。

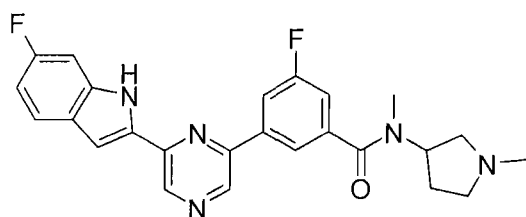
HPLC (系统 A) 94 %, 室温 1.874 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 98 %, 室温 1.748 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI^+)对于 $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$ m/z 491($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 57

3-氟-5-[6-(6-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺



将 40 mg(0.18 mmol)的 3-溴-5-氟苯甲酸溶解于 2 mL DMF 并加入 21 mg (0.22 mmol)的 $\text{N,N}'$ -二甲基-3-氨基吡咯烷, 88 mg (0.27 mmol) TBTU 和 22 mg (0.22 mmol)的 TEA。将所述混合物在室温搅拌过夜,接着浓缩并用制备 HPLC 进行纯化,得到 3-溴-5-氟-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺,其为黄色胶质,产量为 81 mg。

将 20 mg (0.063 mmol)的 4-溴-3-氟-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺, 22 mg (0.1 mmol)的联硼酸新戊二醇酯, 30 mg (0.30 mmol) 的 KOAc 和 4 mg 的 PdCl_2 在微波中在 125°C 加热 900 秒。接着向相同的微波管中加入 15 mg (0.06 mmol)的 2-(6-氯吡嗪-2-基)-5-氟-1H-吡啶, 4 mg (0.12 mmol)的 NaHCO_3 和 4mg 的 $\text{Pd}(\text{tetrakis})$ 。将所述混合物在 120°C 加热 700 秒,接着通过 C 盐过滤。最终使用制备 HPLC 进行纯化,以得到产物,其为棕色胶质,产量为 2.2 mg (收率 8%)。

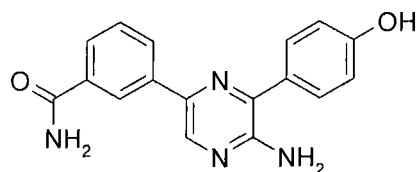
HPLC (系统 A) 95 %, 室温 1.997 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

HPLC (系统 B) 97 %, 室温 1.885 分钟(10-97 % MeCN 在 3 分钟期间)

MS (ESI⁺) 对于 C₂₅H₂₃F₂N₅O *m/z* 448(M+H⁺)

实施例58

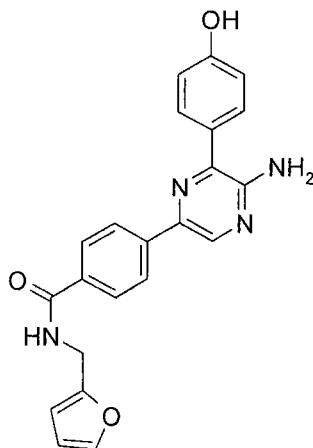
3-[5-氨基-6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]苯甲酰胺



将4-(2-氨基-5-溴吡嗪-3-基)苯酚(15 mg, 0.06 mmol), (3-氨基羰基苯基)硼酸(15 mg, 0.086 mmol), 四(三苯膦)钯(4 mg, 0.0034 mmol)和Na₂CO₃ (水性)(0.2 ml, 0.2 mmol)悬浮在DME (1 ml)中并在微波中加热到120°C达15分钟。将所述混合物蒸发并溶解于 MeOH(1 ml)并通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用XTerra Prep MS C18 5μm 19 x 50 mm, 流速25 ml/分钟, 50 mM pH10 NH₄HCO₃ / ACN, 基于UV信号(254 nm)收集级分。收率: 10.6 mg (62%)。浅黄色固体。MS (电喷雾) M+H⁺ *m/z* 307.1。

实施例59

4-[5-氨基-6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]-N-(2-呋喃基甲基)苯甲酰胺

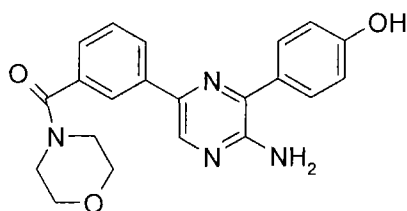


将4-(2-氨基-5-溴吡嗪-3-基)苯酚(15 mg, 0.06 mmol), ([4-(糠基氨基羰基

基]苯基]硼酸(21 mg, 0.086 mmol), 四(三苯膦)钯(4 mg, 0.0034 mmol)和 Na_2CO_3 (水性)(0.2 ml, 0.2 mmol)悬浮在DME (1 ml)中并在120°C在微波中加热15分钟。将所述混合物蒸发并溶解于MeOH(1 ml), 并通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用XTerra Prep MS C18 5 μm 19 x 50 mm, 流速25 ml/分钟, 50 mM pH10 NH_4HCO_3 / ACN, 基于UV信号(254 nm)收集级分。收率: 6.9 mg (33%)。浅黄色固体。MS (电喷雾) $\text{M}+\text{H}^+$ m/z 387.0。

实施例60

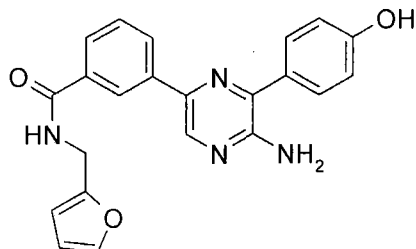
4-{3-氨基-6-[3-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}苯酚



将4-(2-氨基-5-溴吡嗪-3-基)苯酚(15 mg, 0.06 mmol), [3-(吗啉-4-羰基)苯基]硼酸(20 mg, 0.086 mmol), 四(三苯膦)钯(4 mg, 0.0034 mmol)和 Na_2CO_3 (水性)(0.2 ml, 0.2 mmol)悬浮于DME(1 ml)中并在微波中加热到120°C达15分钟。将所述混合物蒸发, 溶解于MeOH (1 ml), 并通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用XTerra Prep MS C18 5 μm 19 x 50 mm, 流速25 ml/分钟, 50 mM pH10 NH_4HCO_3 / ACN, 基于UV信号(254 nm)收集级分。收率: 12.0 mg (57%)。浅黄色固体。MS (电喷雾) $\text{M}+\text{H}^+$ m/z 377.1

实施例61

3-[5-氨基-6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]-N-(2-呋喃基甲基)苯甲酰胺

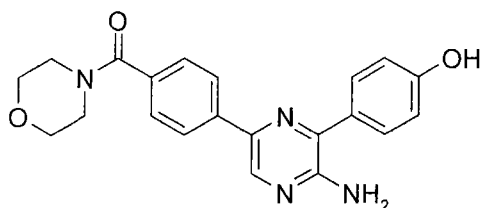


将4-(2-氨基-5-溴吡嗪-3-基)苯酚(15 mg, 0.06 mmol), [3-(糠基氨基羰基)苯基]硼酸(21 mg, 0.086 mmol), 四(三苯膦)钯(4 mg, 0.0034 mmol)和

Na₂CO₃ (水性)(0.2 ml, 0.2 mmol)悬浮于DME (1 ml)并在微波中加热到120°C达15分钟。将所述混合物蒸发并溶解于MeOH(1 ml), 并通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用XTerra Prep MS C18 5μm 19 x 50 mm, 流速25 ml/分钟, 50 mM pH10 NH₄HCO₃ / ACN, 基于UV信号(254 nm)收集级分。收率: 13.2 mg (61%)。浅黄色固体。MS (电喷雾) M+H⁺ m/z 387.0。

实施例62

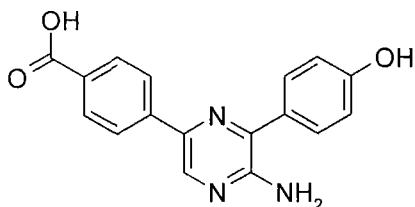
4-{3-氨基-6-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}苯酚



将4-(2-氨基-5-溴吡嗪-3-基)苯酚(15 mg, 0.06 mmol), [4-(吗啉-4-羰基)苯基]硼酸(20.2 mg, 0.086 mmol), 四(三苯膦)钯(4 mg, 0.0034 mmol)和Na₂CO₃(水性)(0.2 ml, 0.2 mmol)悬浮于DME(1 ml)中并在微波中加热到120°C达15分钟。将所述混合物蒸发并溶解于MeOH(1 ml), 并通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用XTerra Prep MS C18 5μm 19 x 50 mm, 流速25 ml/分钟, 50 mM pH10 NH₄HCO₃ / ACN, 基于UV信号(254 nm)收集级分。收率: 3.2 mg (15%)。浅黄色固体。MS (电喷雾) M+H⁺ m/z 377.1。

中间体5

4-[5-氨基-6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]苯甲酸



将4-(2-氨基-5-溴吡嗪-3-基)苯酚(15 mg, 0.06 mmol), (4-羧基苯硼酸(21 mg, 0.086 mmol), 四(三苯膦)钯(4 mg, 0.0034 mmol)和Na₂CO₃ (水性) (0.2 ml, 0.2 mmol)悬浮于DME(1 ml)中, 并在微波中加热到120°C达15分钟。将所述混合物蒸发并溶解于MeOH (1 ml), 通过反相制备HPLC进行纯化,

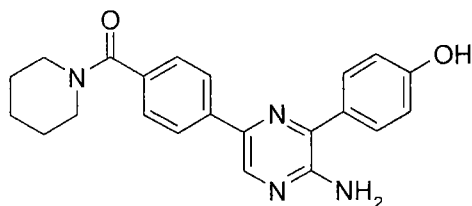
所述 HPLC 使用 XTerra Prep MS C18 5 μ m 19 x 50 mm, 流速 25 ml/分钟, 50 mM pH10 NH₄HCO₃ / ACN, 基于 UV 信号(254 nm)收集级分。收率: 8.8 mg (51%)。浅黄色固体。MS (电喷雾) M+H⁺ m/z 308.1。

制备实施例63-76的一般方法:

将4-[5-氨基-6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]苯甲酸(中间体5)溶解于THF (15.5 ml)中, 并将(1 ml, 0.033 mmol)移取到15个单独的小瓶中。向每个瓶中加入需要的胺(0.066 mmol), 三乙胺(10 mg, 0.1 mmol), 羟基苯并三唑 (6.76 mg, 0.050 mmol)和EDC (9.59 mg, 0.050 mmol)。将所述反应在室温搅拌过夜。将所述混合物蒸发并溶解于MeOH 水(9:1) (1.5 ml), 过滤并如下所述进行纯化。

实施例63

4-{3-氨基-6-[4-(哌啶-1-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}苯酚

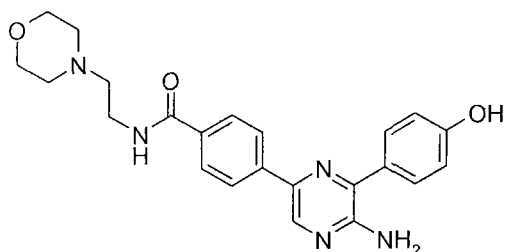


胺: 哌啶 (5.6 mg)。通过反相制备 HPLC 进行纯化, 所述 HPLC 使用 XTerra Prep MS C18 5 μ m 19 x 50 mm, 流速 25 ml/分钟, 50 mM pH10 NH₄HCO₃ / ACN, 基于 UV 信号(254 nm)收集级分。收率: 5.6 mg (45%)。黄色固体。

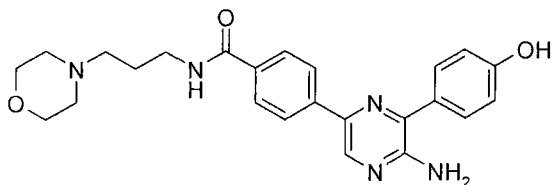
HPLC 100% (系统 A. 10-97% MeCN, 在3分钟期间。MS (电喷雾) M+H⁺ m/z 375.4。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.39 - 1.71 (m, J =3.65 Hz, 8 H) 2.73 - 3.10 (m, 2 H) 6.22 (s, 2 H) 6.90 (d, J =8.53 Hz, 2 H) 7.42 (d, J =7.92 Hz, 2 H) 7.65 (d, J =8.53 Hz, 2 H) 8.03 (d, J =8.53 Hz, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 9.69 (s, 1 H)

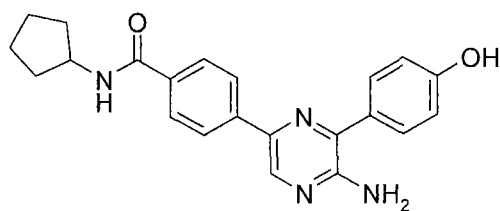
实施例64

4-[5-氨基-6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]-N-(2-吗啉-4-基乙基)苯甲酰胺

胺: N-(2-氨基乙基)吗啉(8.6 mg)。通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用XTerra Prep MS C18 5 μ m 19 x 50 mm, 流速25 ml/分钟, 50 mM pH10 NH₄HCO₃ / ACN, 基于UV信号(254 nm)收集级分。收率: 9.2 mg (66%)。黄色固体。HPLC 100%(系统 A. 在3分钟期间 10-97% MeCN。MS (电喷雾) M+H⁺ m/z 420.4

实施例65**4-[5-氨基-6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]-N-(3-吗啉-4-基丙基)苯甲酰胺**

胺: N-(3-氨基丙基)吗啉(9.5 mg)。通过反相制备 HPLC 进行纯化, 所述 HPLC 使用 XTerra Prep MS C18 5 μ m 19 x 50 mm, 流速 25 ml/分钟, 50 mM pH10 NH₄HCO₃ / ACN, 基于 UV 信号(254 nm)收集级分。收率: 2.3 mg (16%)。黄色固体。HPLC 100% (系统 A. 在 3 分钟期间 10-97% MeCN。MS (电喷雾) M+H⁺ m/z 434.4。

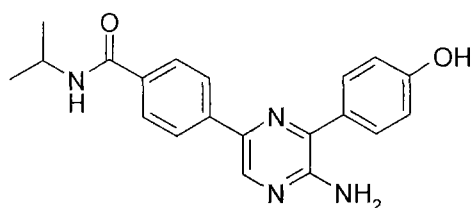
实施例66**4-[5-氨基-6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]-N-环戊基苯甲酰胺**

胺: 环戊胺(5.6 mg)。通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用

XTerra Prep MS C18 5 μ m 19 x 50 mm, 流速25 ml/分钟, 50 mM pH10 NH₄HCO₃ / ACN, 基于UV信号(254 nm)收集级分。收率: 6.7 mg (54%)。浅黄色固体。HPLC 100% (系统 A. 在3分钟期间 10-97% MeCN。MS (电喷雾) M+H⁺ m/z 375.4。

实施例67

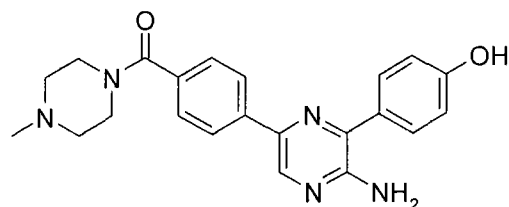
4-[5-氨基-6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]-N-异丙基苯甲酰胺



胺: 异丙胺 (3.9 mg)。通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用XTerra Prep MS C18 5 μ m 19 x 50 mm, 流速25 ml/分钟, 50 mM pH10 NH₄HCO₃ / ACN, 基于UV信号(254 nm)收集级分。收率: 6.7 mg (58%)。黄色固体。HPLC 100% (系统 A. 在3分钟期间 10-97% MeCN。MS (电喷雾) M+H⁺ m/z 349.4。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.18 (d, J =6.70 Hz, 6 H) 4.07 - 4.16 (m, 1 H) 6.25 (s, 2 H) 6.90 (d, J =8.53 Hz, 2 H) 7.64 (d, J =8.53 Hz, 2 H) 7.90 (d, J =8.53 Hz, 2 H) 8.04 (d, J =7.92 Hz, 2 H) 8.17 (d, J =7.92 Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 9.70 (s, 1 H)。

实施例68

4-(3-氨基-6-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-基)苯酚

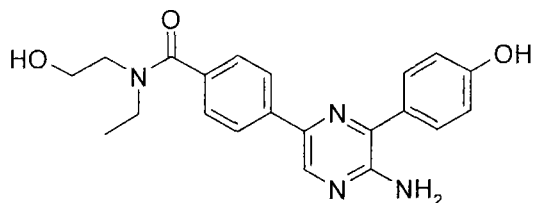


胺: 1-甲基哌嗪 (6.6 mg)。通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用XTerra Prep MS C18 5 μ m 19 x 50 mm, 流速25 ml/分钟, 50 mM pH10 NH₄HCO₃ / ACN, 基于UV信号(254 nm)收集级分。收率: 8.1 mg (63%)。黄色固体。HPLC 100% (系统 A. 在3分钟期间 10-97% MeCN。MS (电喷雾)

M+H⁺ m/z 390.4。

实施例69

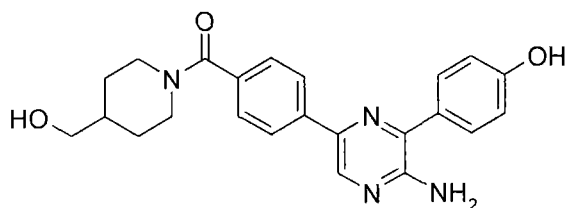
4-[5-氨基-6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]-N-乙基-N-(2-羟基乙基)苯甲酰胺



胺: 2-(乙基氨基)乙醇(5.9 mg)。通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用XTerra Prep MS C18 5 μ m 19 x 50mm, 流速25 ml/分钟, 50 mM pH10 NH₄HCO₃ / ACN, 基于UV-信号(254 nm)收集级分。收率: 0.9 mg (7%)。浅黄色固体。HPLC 95% (系统 A. 在3分钟期间 10-97% MeCN。MS (电喷雾) M+H⁺ m/z 379.4。

实施例70

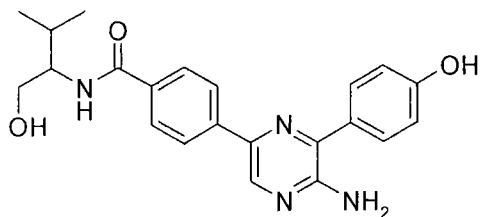
4-[3-氨基-6-(4-{[4-(羟基甲基)哌啶-1-基]羰基}苯基)吡嗪-2-基]苯酚



胺: 4-哌啶甲醇(7.6 mg)。通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用XTerra Prep MS C18 5 μ m 19 x 50mm, 流速25 ml/分钟, 50 mM pH10 NH₄HCO₃ / ACN, 基于UV-信号(254 nm)收集级分。收率: 5.6 mg (45%)。浅黄色固体。HPLC 95% (系统 A. 在3分钟期间 10-97% MeCN。MS (电喷雾) M+H⁺ m/z 375.4

实施例71

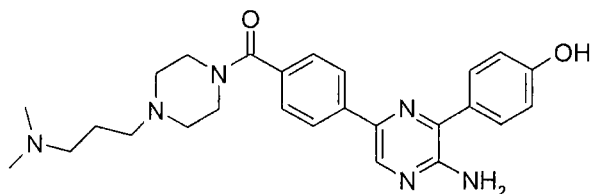
R-4-[5-氨基-6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]-N-[1-(羟基甲基)-2-甲基丙基]苯甲酰胺



胺: R-2-氨基-3-甲基-1-丁醇(6.8 mg)。通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用XTerra Prep MS C18 5 μ m 19 x 50 mm, 流速25 ml/分钟, 50 mM pH10 NH_4HCO_3 / ACN, 基于UV-信号(254 nm)收集级分。收率: 7.1 mg (55%)。黄色固体。HPLC 99% (系统 A. 在3分钟期间 10-97% MeCN。MS (电喷雾) $\text{M}+\text{H}^+$ m/z 393.4。

实施例72

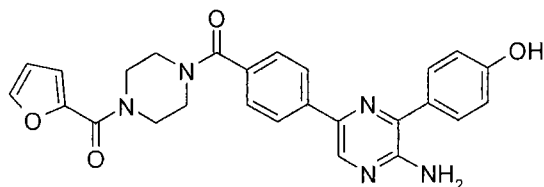
4-[3-氨基-6-[4-({4-[3-(二甲基氨基)丙基]哌嗪-1-基}羰基)苯基]吡嗪-2-基]苯酚



胺:1-(3-二甲基氨基丙基)-哌嗪(11.3 mg)。通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用XTerra Prep MS C18 5 μ m 19 x 50 mm, 流速25 ml/分钟, 50 mM pH10 NH_4HCO_3 / ACN, 基于UV-信号(254 nm)收集级分。收率: 6.2 mg (41%)。黄色固体。HPLC 100% (系统 A. 在3分钟期间 10-97% MeCN。MS (电喷雾) $\text{M}+\text{H}^+$ m/z 461.4。

实施例73

4-[3-氨基-6-(4-({4-(2-糠酰)哌嗪-1-基}羰基)苯基)吡嗪-2-基]苯酚



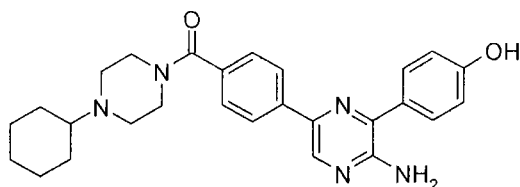
胺: 1-(2-糠酰)-哌嗪 (11.9 mg)。通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用XTerra Prep MS C18 5 μ m 19 x 50mm, 流速25 ml/分钟, 50 mM

pH10 NH_4HCO_3 / ACN, 基于UV-信号(254 nm)收集级分。收率: 8.2 mg (53%)。灰白色固体。HPLC 99% (系统 A. 在3分钟期间 10-97% MeCN。MS (电喷雾) $\text{M}+\text{H}^+$ m/z 470.4。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.42 - 3.87 (m, 8 H) 6.25 (s, 2 H) 6.63 (s, 1 H) 6.90 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 7.02 (d, $J=3.05$ Hz, 1 H) 7.51 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 7.63 - 7.69 (m, $J=8.53$ Hz, 2 H) 7.81 - 7.87 (m, 1 H) 8.06 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 8.54 (s, 1 H) 9.70 (s, 1 H)。

实施例74

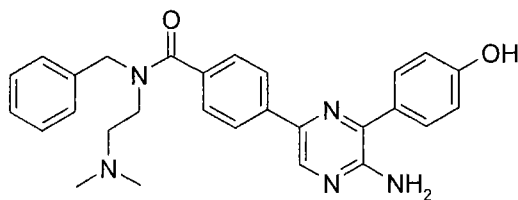
4-(3-氨基-6-{4-[(4-环己基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-基)苯酚



胺: 1-环己基哌嗪(11.1 mg)。通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用XTerra Prep MS C18 5 μm 19 x 50mm, 流速25 ml/分钟, 50 mM pH10 NH_4HCO_3 / ACN, 基于UV-信号(254 nm)收集级分。收率: 7.6 mg (50%)。黄色固体。HPLC 99% (系统 A. 在3分钟期间 10-97% MeCN。MS (电喷雾) $\text{M}+\text{H}^+$ m/z 458.4。

实施例75

4-[5-氨基-6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]-N-苄基-N-[2-(二甲基氨基)乙基]苯甲酰胺

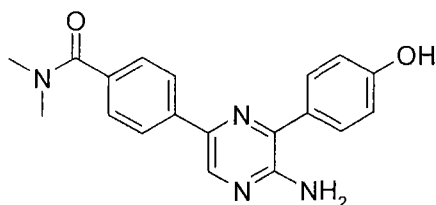


胺: N-苄基-N,N-二甲基乙二胺(11.8 mg)。通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用XTerra Prep MS C18 5 μm 19 x 50 mm, 流速25 ml/分钟, 50 mM pH10 NH_4HCO_3 / ACN, 基于UV-信号(254 nm)收集级分。收率: 7.6 mg (51%)。黄色固体。HPLC 94% (系统 A. 在3分钟期间 10-97%

MeCN。MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 468.4。

实施例76

4-[5-氨基-6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺

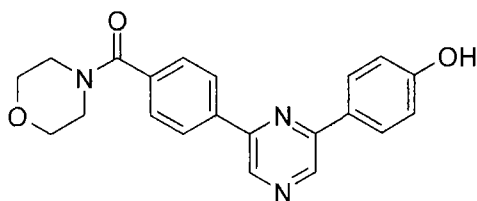


胺: 二甲基胺盐酸盐(5.4 mg)。通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用XTerra Prep MS C18 5 μ m 19 x 50mm, 流速25 ml/分钟, 50 mM pH10 NH_4HCO_3 / ACN, 基于UV-信号(254 nm)收集级分。收率: 9.5 mg (86%)。浅黄色固体。HPLC 100% (系统 A. 在3分钟期间 10-97% MeCN。MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 335.4。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.97 (s, 6 H) 6.22 (s, 2 H) 6.90 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 7.46 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 7.65 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 8.03 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 9.69 (s, 1 H)。

实施例77

4-{6-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}苯酚



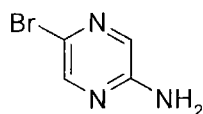
将4-(6-氯吡嗪-2-基)苯酚(200 mg, 0.97 mmol), 4-(吗啉-4-羰基)苯基]硼酸, (300 mg, 1.27 mmol), 四(三苯膦)钯(20 mg, 0.017), NaHCO_3 (200 mg, 2.38 mmol)和水(1 ml)悬浮于DME (3 ml)并在微波中加热到130°C达10分钟。将所述混合物用二氯甲烷稀释, 过滤并转移到分离漏斗中。将有机相用水(1x), 盐水(1x)洗涤, 干燥(MgSO_4)并蒸发。将粗制产物通过用二氯甲烷(微溶)悬浮并过滤来纯化。灰色粉末用二氯甲烷(2x)进行洗涤并在真空中干燥。收率118 mg (33%)。灰色固体。HPLC 96% $R_t=1.74$ (系统 A. 在3分钟期间 10-97% MeCN)。HPLC 95% $R_t=1.62$ (系统 B. 在3分钟期间

10-97% MeCN)。MS (电喷雾; $[M+H]^+$) m/z 362.4。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.49 - 3.75 (m, 6 H) 6.93 (d, $J=8.78$ Hz, 2 H) 7.58 (d, $J=8.28$ Hz, 2 H) 8.13 (d, $J=8.78$ Hz, 2 H) 8.30 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 9.13 (s, 2 H) 9.95 (s, 1 H)。

中间体6

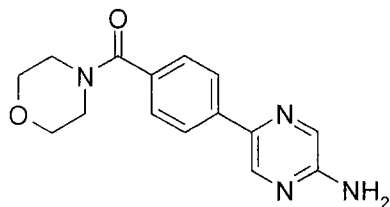
5-溴吡嗪-2-胺



在2小时的时期期间, 将NBS (45 g, 253 mmol)以多个部分加入2-氨基吡嗪 (25 g, 263 mmol)在二氯甲烷(500 ml)的混悬液中。将所述混合物过滤并蒸发。将残余物悬浮在二氯甲烷 (60 ml)中并搅拌达10分钟, 之后加入己烷(60 ml)。将所述混合物剧烈搅拌达15分钟并过滤。将黄色粉末用 CH_2Cl_2 /己烷 1:1 (3x)进行洗涤。将所述固体溶解于二乙醚并用水(3x)洗涤, 干燥($MgSO_4$)并蒸发。收率: 15.0 g (33%)。浅黄色固体。HPLC 95% $R_t=1.04$ (系统 A. 在3分钟期间 10-97% MeCN)。HPLC 95% $R_t=0.78$ (系统 B. 在3分钟期间 10-97% MeCN)。MS (电喷雾; $[M+H]^+$) 174.4。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- D) δ ppm 4.60 (s, 2 H) 7.76 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 8.08 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H)。

中间体7

5-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-胺



将5-溴-2-氨基吡嗪(100 mg, 0.57 mmol), 4-(吗啉-4-羰基)苯基]硼酸-频哪醇酯, (220 mg, 0.69 mmol), 四(三苯膦)钯 (10 mg, 0.0086), $NaHCO_3$ (70 mg, 0.833 mmol)和水(2 ml)悬浮于DME (1 ml)并在微波中加热到140°C达

10分钟。将所述混合物蒸发并将所述残余物在水和二氯甲烷之间分配，用二氯甲烷(2x)提取。用盐水洗涤合并的有机物并蒸发。将粗制产物通过快速色谱法纯化，使用2.5%-5%的在二氯甲烷中的MeOH作为洗脱剂。

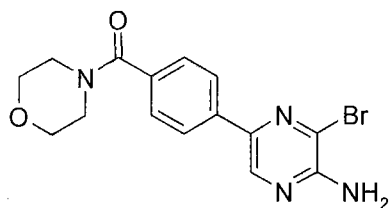
收率90 mg (55%)。浅黄色固体。HPLC 100% (系统 A. 在3分钟期间 10-97% MeCN)。HPLC 100% (系统 B. 在3分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 285.1

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- D) δ ppm 3.49 - 3.87 (m, 8 H) 4.66 (s, 2 H) 7.46 - 7.51 (m, 2 H) 7.90 - 7.95 (m, 2 H) 8.06 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 8.46 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H)

中间体8

3-溴-5-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-胺



在室温，将NBS (0.95 g, 5.3 mmol)在DMF (30 ml)中的溶液逐滴加入5-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-胺(1.4 g, 4.9 mmol)在DMF (55 ml)中的溶液。将所述混合物用110 ml的水稀释，并搅拌1小时(沉淀)。过滤红色的固体，用二乙醚(2x)洗涤并重新溶解在二氯甲烷(300 ml)中。用盐水和1N Na_2CO_3 1:1的混合物提取有机相，干燥($MgSO_4$)并蒸发。将粗制产物悬浮在二氯甲烷(20 ml)中，并加入100 ml 二乙醚。过滤粉末，用二乙醚(2x)洗涤，并在真空中干燥。

收率0.95 g (53%)。黄色固体。HPLC 98%(系统 A. 在3分钟期间 10-97% MeCN)。HPLC 98%(系统 B. 在3分钟期间 10-97% MeCN)。MS (电喷雾; $[M+H]^+$) m/z 363.4。

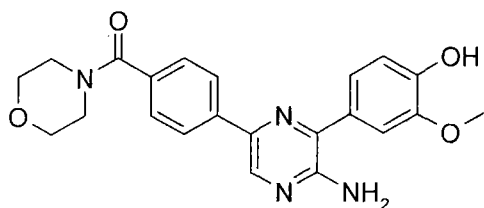
^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.38 - 3.79 (m, 8 H) 6.97 (s, 2 H) 7.47 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 7.95 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 8.64 (s, 1 H)。

合成实施例78和79的一般方法:

将3-溴-5-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-胺(15 mg, 0.041 mmol), 需要的硼酸, (0.050 mmol), 四(三苯膦)钯(3 mg, 0.0026 mmol), NaHCO_3 (10 mg, 0.12 mmol)和水(0.5 ml)悬浮于DME (1 ml)并在微波中加热到120°C达10分钟。

实施例 78

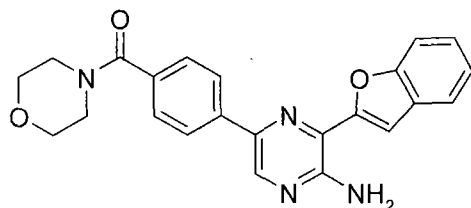
4-{3-氨基-6-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}-2-甲氧基苯酚



硼酸: 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷-2-基)苯酚 (2-methoxy-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol) (12.5 mg)。粗制产物通过 XTerra Prep MS C18 5 μm 19 x 50mm, 流速25 ml/分钟, 50 mM pH10 NH_4HCO_3 / ACN纯化, 基于UV-信号(254 nm)收集级分。收率1.7 mg (10%)。棕色固体。HPLC 纯度 95%。MS (电喷雾) $\text{M}+\text{H}^+$ m/z 407.4。

实施例 79

3-(1-苯并呋喃-2-基)-5-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-胺



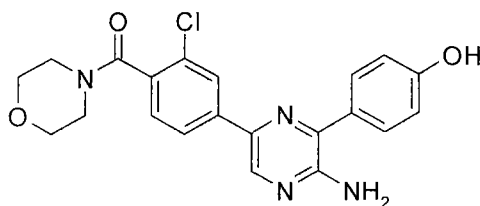
硼酸: 苯并[b]呋喃-2-硼酸(8.1 mg)。粗制产物通过XTerra Prep MS C18 5 μm 19 x 50mm, 流速25 ml/分钟, 50 mM pH10 NH_4HCO_3 / ACN纯化, 基于UV-信号(254 nm)收集级分。收率3.2 mg (19%)。黄色固体。HPLC 纯度 100%。MS (电喷雾) $\text{M}+\text{H}^+$ m/z 401.4。

合成实施例80, 81和82的一般方法:

将4-(2-氨基-5-溴吡嗪-3-基)苯酚(10 mg, 0.038 mmol), 需要的硼酸, (0.050 mmol), 四(三苯膦)钯(2 mg, 0.0026 mmol), NaHCO_3 (10 mg, 0.12 mmol)和水(0.5 ml)悬浮于DME(1 ml)并在微波中加热到120°C达15分钟。将所述混合物蒸发并溶解于MeOH 水(9:1) (1.5 ml), 过滤并如下述纯化。

实施例 80

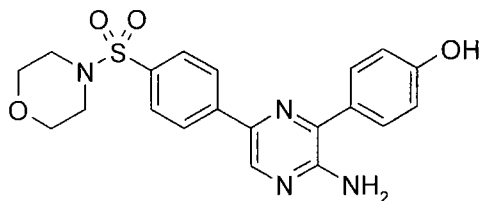
4-{3-氨基-6-[3-氯-4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}苯酚



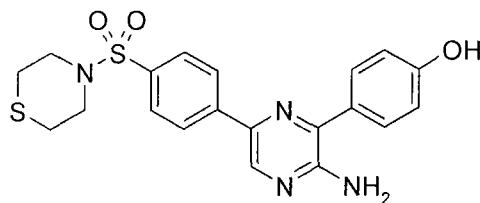
硼酸: 3-氯-4-(吗啉-4-羰基)苯基]硼酸 (13.47 mg, 0.05 mmol)。通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用ACE Prep 5 C8 5 μm 50 x 21.2 mm, 流速25 ml/分钟, pH 7, 1% NH_4OAc / ACN, 基于UV-信号(254 nm)收集级分。收率: 2.0 mg (13%)。浅黄色固体。HPLC 99% (系统 A. 在3分钟期间 10-97% MeCN)。HPLC 99% (系统 B. 在3分钟期间 10-97% MeCN)。MS (电喷雾; $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z 411.4。

实施例 81

4-{3-氨基-6-[4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]吡嗪-2-基}苯酚



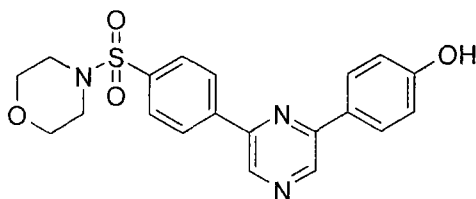
硼酸: 4-(N-吗啉基磺酰胺基苯基)硼酸(13.6 mg, 0.05 mmol)。通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用ACE Prep 5 C8 5 μm 50 x 21.2 mm, 流速25 ml/分钟, pH7, 1% NH_4OAc / ACN, 基于UV-信号(254 nm)收集级分。收率: 2.3 mg (15%)。浅黄色固体。HPLC 98% (系统 A. 在3分钟期间 10-97% MeCN)。HPLC 98% (系统 B. 在3分钟期间 10-97% MeCN)。MS (电喷雾; $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z 413.4。

实施例 82**4-{3-氨基-6-[4-(硫代吗啉-4-基磺酰基)苯基]吡嗪-2-基}苯酚**

硼酸: 4-(N-硫代吗啉基磺酰胺基苯基)硼酸(14.4 mg, 0.05 mmol)。通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用ACE Prep 5 C8 5 μ m 50 x 21.2 mm, 流速25 ml/分钟, pH 7, 1% NH₄OAc / ACN, 基于UV-信号(254 nm)收集级分。收率: 0.8 mg (5%)。浅黄色固体。HPLC 90% (系统 A. 在3分钟期间 10-97% MeCN)。HPLC 90% (系统 B. 在3分钟期间 10-97% MeCN)。MS (电喷雾; [M+H]⁺) m/z 429.4。

合成实施例 83, 84 和 85 的一般方法:

通过在14 ml DME中溶解210 mg的4-(6-氯吡嗪-2-基)苯酚制备4-(6-氯吡嗪-2-基)苯酚的贮存溶液并将1 ml加入每个瓶中(15 mg, 0.073 mmol)。通过在6.76 ml H₂O中溶解260 mg NaHCO₃来制备贮存溶液, 并将0.5 ml (0.24 mmol)加入每个小瓶中, 随后加入需要的硼酸(0.1 mmol)和四(三苯膦)钯(3 mg, 0.0026 mmol)。将所述混合物在130°C加热600秒, 蒸发并溶解于MeOH水(9:1) (1.5 ml)中, 过滤并如下所述纯化。

实施例 83**4-{6-[4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]吡嗪-2-基}苯酚**

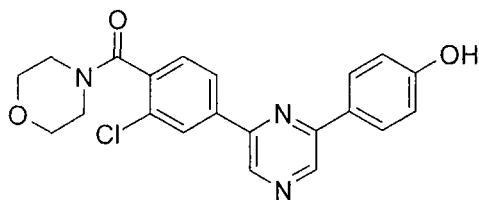
硼酸: 4-(N-吗啉基磺酰胺基苯基)硼酸(27 mg, 0.1 mmol)。

通过反相制备 HPLC 进行纯化, 所述 HPLC 使用 ACE Prep UV C18 5

μm 19 x 50 mm, 流速 25 ml/分钟, 50 mM pH 7 NH_4OAc / ACN, 基于 UV-信号(254 nm)收集级分。收率 4.0 mg (14%). 白色固体。MS (电喷雾) $\text{M}+\text{H}^+$ m/z 398.4。

实施例84

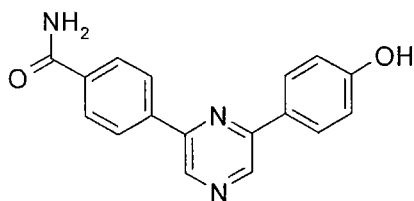
4-{6-[3-氯-4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}苯酚



硼酸: N-吗啉基 2-氯-4-二羟硼基苯甲酰胺 (26.9 mg, 0.1 mmol)。通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用ACE Prep UV C18 5 μm 19 x 50 mm, 流速25 ml/分钟, 50 mM pH 7 NH_4OAc / ACN, 基于UV-信号(254 nm)收集级分。收率7.1 mg (25%)。白色固体。MS (电喷雾) $\text{M}+\text{H}^+$ m/z 396.6。

实施例85

4-[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]苯甲酰胺

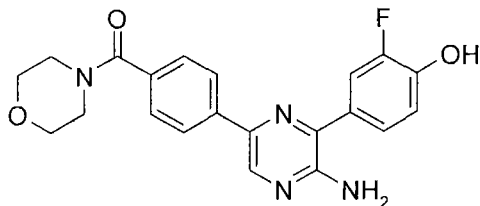


硼酸: 4-氨基羰基苯基硼酸 (16.5 mg, 0.1 mmol)。

通过反相制备 HPLC 进行纯化, 所述 HPLC 使用 ACE Prep UV C18 5 μm 19 x 50mm, 流速 25 ml/分钟, 50 mM pH 7 NH_4OAc / ACN, 基于 UV-信号(254 nm)收集级分。收率 0.7 mg (3%)。白色固体。MS (电喷雾) $\text{M}+\text{H}^+$ m/z 292.4。

实施例 86

4-{3-氨基-6-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}-2-氟苯酚



将3-溴-5-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-胺(中间体8)(10 mg, 0.028 mmol), 3-氟-4-羟基硼酸(7.8 mg, 0.050 mmol), 四(三苯膦)钯(3 mg, 0.0026 mmol), NaHCO_3 (10 mg, 0.12 mmol)和水(0.5 ml)悬浮于DME (1 ml)并在微波中加热到120°C达10分钟。蒸发所述混合物并溶解于 MeOH 水(9:1) (1.5 ml), 过滤, 通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用ACE Prep UV C18 5 μm 19 x 50mm, 流速25 ml/分钟, 50 mM pH 7 NH_4OAc / ACN, 基于UV-信号(254 nm)收集级分。收率3.2 mg (29%)。黄色固体。MS (电喷雾) $\text{M}+\text{H}^+$ m/z 395.4。

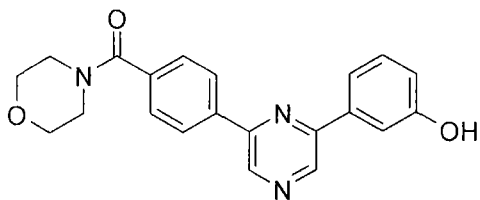
^1H NMR (400 MHz, 氯仿- D) δ ppm 2.09 (s, 1 H) 3.38 - 3.91 (m, 8 H) 5.14 (s, 2 H) 7.12 (t, $J=8.53$ Hz, 1 H) 7.47 - 7.54 (m, 3 H) 7.58 (dd, $J=11.29$, 2.01 Hz, 1 H) 7.97 - 8.01 (m, 2 H) 8.39 (s, 1 H)。

合成实施例87和88的一般方法:

将 4-[4-(6-氯吡嗪-2-基)苯甲酰基]吗啉(10 mg, 0.033 mmol), 需要的硼酸, (0.050 mmol), 四(三苯膦)钯(3 mg, 0.0026 mmol), NaHCO_3 (10 mg, 0.12 mmol)和水(0.2 ml)悬浮于 DME (1 ml)并在微波中加热到 120°C 达 10 分钟。蒸发所述混合物并溶解于 MeOH 水(9:1) (1.5 ml), 过滤并如下所述进行纯化。

实施例 87

3-{6-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}苯酚

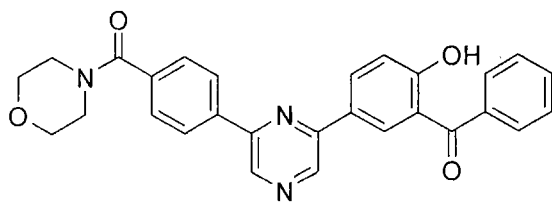


硼酸: 3-羟基苯基硼酸 (6.9 mg, 0.050 mmol)。通过反相制备 HPLC 进行纯化, 所述 HPLC 使用 ACE Prep UV C18 5 μ m 19 x 50 mm, 流速 25 ml/分钟, 25 mM pH10 NH_4CO_3 / ACN, 基于 UV-信号(254 nm)收集级分。收率 3.6 mg (30%)。白色固体。HPLC 95% $R_t=1.79$ (系统 A. 在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。HPLC 95% $R_t=1.67$ (系统 B. 在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 362.4。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.41 - 3.77 (m, 9 H) 6.93 (d, $J=7.31$ Hz, 1 H) 7.34 - 7.40 (m, 1 H) 7.61 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 7.65 - 7.70 (m, 2 H) 8.32 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 9.16 (s, 1 H) 9.23 (s, 1 H)。

实施例 88

(2-羟基-5-{6-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-基}苯基)(苯基)甲酮

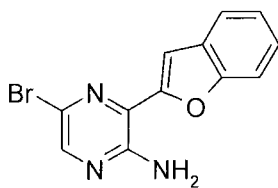


硼酸: [2-羟基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷-2-基)苯基](苯基)甲酮 (16.2 mg, 0.05 mmol)。通过反相制备 HPLC 进行纯化, 所述 HPLC 使用 ACE Prep UV C18 5 μ m 19x50mm, 流速 25 ml/分钟, 25 mM pH10 NH_4CO_3 / ACN, 基于 UV-信号(254 nm)收集级分。收率 5.4 mg (35%)。白色固体。HPLC 95% $R_t=2.36$ (系统 A. 在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。HPLC 95% $R_t=2.39$ (系统 B. 在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 466.4。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.42 - 3.77 (m, 9 H) 7.15 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 7.53 - 7.60 (m, 4 H) 7.68 (t, $J=7.31$ Hz, 1 H) 7.81 (d, $J=7.31$ Hz, 2 H) 8.25 - 8.31 (m, $J=7.92$ Hz, 3 H) 8.35 (d, $J=9.14$ Hz, 1 H) 9.18 (d, $J=6.70$ Hz, 2 H)。

中间体 9

3-(1-苯并呋喃-2-基)-5-溴吡嗪-2-胺

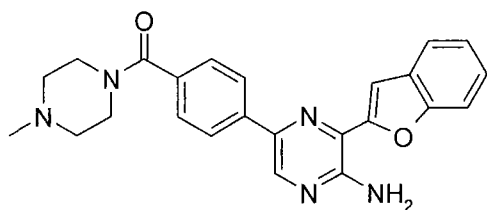


将3,5-二溴-2-氨基吡嗪(100 mg, 0.395 mmol), 苯并[b]呋喃-2-硼酸, (72.9 mg, 0.45 mmol), 四(三苯膦)钯(5 mg, 0.0043 mmol), NaHCO_3 (126 mg, 1.5 mmol)和水(1 ml)悬浮于DME(1 ml)中并在微波中加热到120°C达10分钟。将所述粗制产物蒸发, 溶解在MeOH中并通过制备HPLC纯化。通过反相制备HPLC进行纯化, 所述HPLC使用ACE Prep UV C18 5 μm 19 x 50mm, 流速25 ml/分钟, 25 mM pH10 NH_4CO_3 / ACN, 基于UV-信号(254 nm)收集级分。收率7.2 mg (15%)。浅黄色固体。HPLC 95% $R_t=1.5$ (系统 A. 在3分钟期间 10-97% MeCN)。HPLC 95% $R_t=2.31$ (系统 B. 在3分钟期间 10-97% MeCN)。MS (电喷雾) $\text{M}+\text{H}^+$ m/z 291.4。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- D) δ ppm 5.74 (s, 2 H) 7.27 - 7.40 (m, 2 H) 7.51 - 7.56 (m, 2 H) 7.65 (d, $J=7.53$ Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H)。

实施例 89

3-(1-苯并呋喃-2-基)-5-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-胺



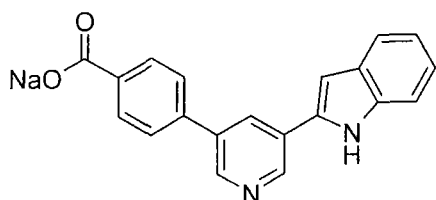
将 3-(1-苯并呋喃-2-基)-5-溴吡嗪-2-胺(7.2 mg, 0.025 mmol), 1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷-2-基)苯甲酰基]哌嗪, (16.5 mg, 0.05 mmol), 四(三苯膦)钯(2 mg, 0.0017 mmol), NaHCO_3 (8.4 mg, 0.1 mmol)和水(0.1 ml)悬浮于 DME (1 ml)中并在微波中加热到 120°C 达 10 分钟。加入另外的 Pd(1 mg)并将所述混合物在 120°C 加热 5 分钟。将所述混合物蒸发, 溶解在 MeOH 中并过滤。通过反相制备 HPLC 进行纯化, 所述 HPLC 使用 ACE Prep UV C18 5 μm 19 x 50mm, 流速 25 ml/分钟, 25 mM pH10 NH_4CO_3 / ACN, 基于 UV-信号(254 nm)收集级分。收率 2.2 mg (21%)。浅

黄色固体。HPLC 99% $R_t=1.80$ (系统 A. 在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。HPLC 99% $R_t=1.61$ (系统 B. 在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 413.4。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- D) δ ppm 2.33 (s, 3 H) 2.36 - 2.55 (m, $J=39.15$ Hz, 4 H) 3.44 - 3.57 (m, 2 H) 3.76 - 3.90 (m, 2 H) 5.85 (s, 2 H) 7.28 - 7.40 (m, 2 H) 7.49 - 7.59 (m, 3 H) 7.63 - 7.70 (m, 2 H) 8.04 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 8.50 (s, 1 H)。

中间体 10

4-[5-(1*H*-吲哚-2-基)吡啶-3-基]苯甲酸钠

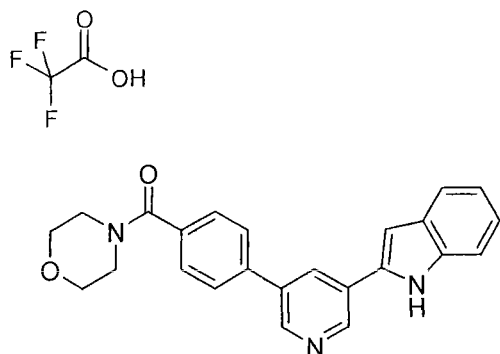


步骤 i) 将3,5-二溴吡啶(250 mg, 1.05 mmol) 300 mg) *N*-Boc-吲哚-2-基硼酸(300 mg, 1.15 mmol), 四(三苯膦)钯(6 mg), 碳酸氢钠(113 mg, 3.6 mmol)在DME (3.5 ml)和水(1 ml)中的混合物在微波反应器中在120°C加热900秒以进行铃木(Suzuki)偶联。将所述物质进一步在微波中加热到150°C达300秒并随后再加热到180°C达300秒以将BOC基团去除。将有机相从两相反应混合物中移去并在真空中减少, 之后通过制备HPLC纯化粗制物质以得到2-(5-溴吡啶-3-基)-1*H*-吲哚三氟乙酸盐210 mg, 52%。

步骤 ii) 将2-(5-溴吡啶-3-基)-1*H*-吲哚三氟乙酸盐(100 mg, 0.26 mmol), 4-羧基-苯基硼酸(47 mg, 0.28 mmol), $NaHCO_3$ (84 mg, 1 mmol)和四(三苯膦)钯(6 mg, 0.005 mmol)在DME (3.5 mL)和水(1 mL)中的混合物在微波中加热到120°C达600秒。将反应混合物用甲醇稀释并通过C盐过滤以去除不溶性的盐, 之后在真空中浓缩。在不经进一步纯化的情况下使用所述物质, 其因此以 Na^+ 盐的形式存在。

实施例 90

2-{5-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡啶-3-基}-1*H*-吲哚三氟乙酸盐



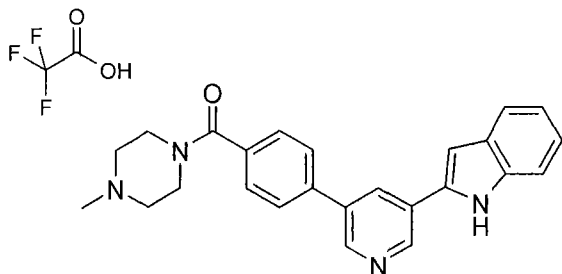
使用一般方法3，从在0.5 ml THF中的粗制4-[5-(1*H*-吲哚-2-基)吡啶-3-基]苯甲酸钠(中间体10)(10 mg 0.03 mmol)，吗啉(10 μ l)，HOBt (6 mg, 0.044 mmol)，EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol)开始合成标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到黄色胶质(3.7 mg, 25%)。

HPLC 98% R_T =1.95 (系统 A 在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z ($M+H^+$) 384。

实施例 91

2-(5-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡啶-3-基)-1*H*-吲哚三氟乙酸盐



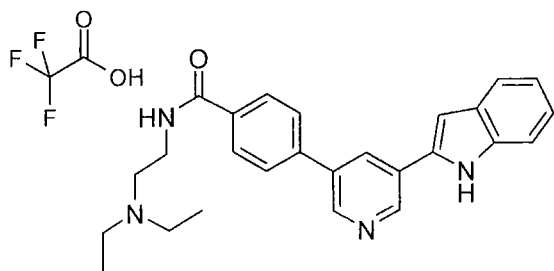
使用一般方法3，从在0.5 ml THF中的4-[5-(1*H*-吲哚-2-基)吡啶-3-基]苯甲酸钠(中间体10) (10 mg 0.03 mmol)，1-甲基哌嗪 (10 μ l)，HOBt (6 mg, 0.044 mmol)，EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol)开始合成标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到黄色胶质(4.4 mg, 29%)。

HPLC 99% R_T =1.96 (系统 A 在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 199 (100%), ($M+H^+$) 397 (80%)。

实施例 92

N-[2-(二乙氨基)乙基]-4-[5-(1*H*-吲哚-2-基)吡啶-3-基]苯甲酰胺三氟乙酸盐

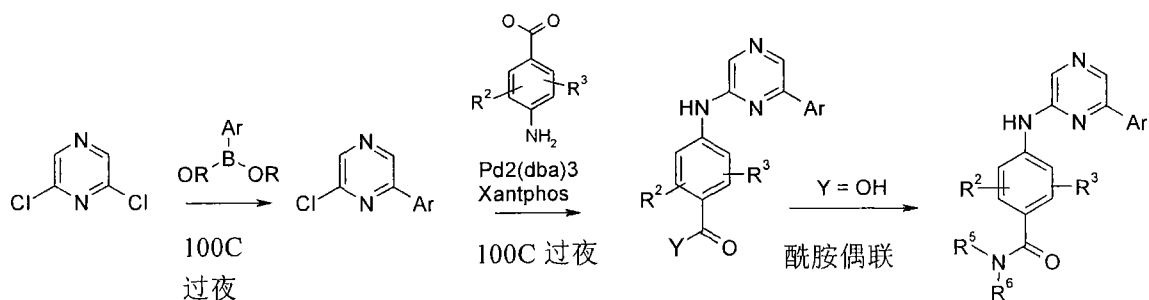


从在0.5 ml THF中的4-[5-(1*H*-吲哚-2-基)吡啶-3-基]苯甲酸钠(中间体10) (10 mg 0.03 mmol), *N,N*-二乙基乙烷-1,2-二胺(10 μ l), HOBt(6 mg, 0.044 mmol), EDC(8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol)合成标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到黄色胶质(4.5 mg, 29%)。

HPLC 97% $R_T=2.09$ (系统 A 在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。

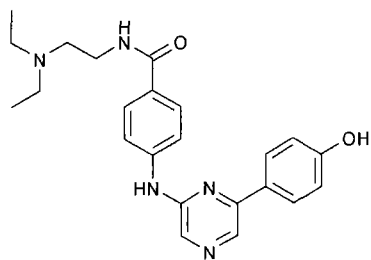
MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 207, $(M+H^+)$ 413。

一般方案 2



实施例 93

N-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酰胺



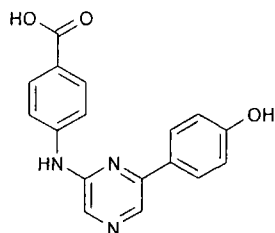
向测试管中加入 4-(6-氯吡嗪-2-基)苯酚(19 mg, 0.0920 mmol), 4-氨基-*N*-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺(23 mg, 0.101 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (3 mg,

0.00368 mmol), Xantphos(4 mg, 0.00736 mmol), Na^tBuO (12 mg, 0.129 mmol) 和 1,4-二噁烷(3 ml)。将所述反应在 Stemblock 中, 在 100°C 加热过周末, 接着通过制备 HPLC 纯化。收率 5%, HPLC 纯度 = 98%, $m/z = 312$ ($M+H$)⁺。

收率 17%, HPLC 纯度 = 100%, $m/z = 406$ ($M+H$)⁺。

中间体 11

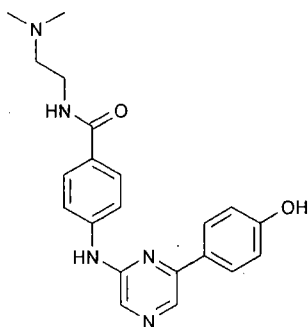
4-{{6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基}氨基}苯甲酸



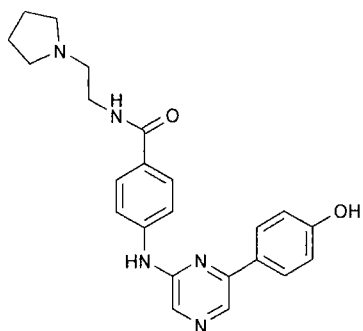
根据与实施例 93 所述的相同方法制备标题化合物。收率 84%, HPLC 纯度 = 75%, $m/z = 308$ ($M+H$)⁺。

实施例 94

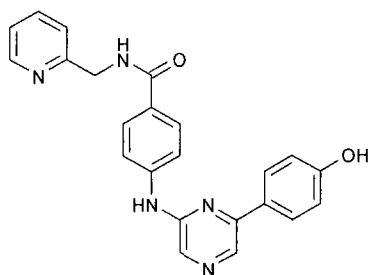
N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-{{6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基}氨基}苯甲酰胺



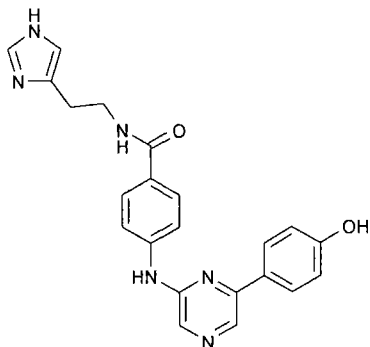
向包含 4-氨基-N-[2-(二甲基氨基)乙基]苯甲酰胺(28 mg, 0.137 mmol) 的管中加入 4-{{6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基}氨基}苯甲酸(20 mg, 0.0684 mmol 在 2 ml 无水 THF 中)和三乙胺(38 ml, 0.274 mmol)。在数分钟后, 将 HOBT (19 mg, 0.137 mmol)和 EDC (26 mg, 0.137 mmol)加入溶液中并在室温搅拌过夜。通过制备 HPLC 纯化。收率 13%, HPLC 纯度 = 100%, $m/z = 378$ ($M+H$)⁺。

实施例 95**4-{{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯甲酰胺}**

根据与实施例 94 所述的相同方法制备标题化合物。收率 36%, HPLC 纯度 = 100%, $m/z = 404 (M+H)^+$ 。

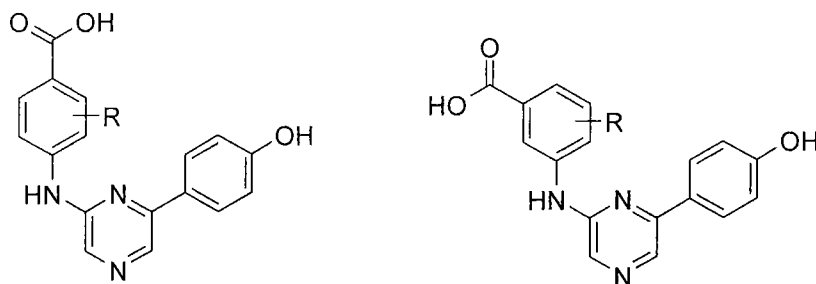
实施例 96**4-{{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-N-(吡啶-2-基甲基)苯甲酰胺}**

根据与实施例 94 所述的相同方法制备标题化合物。收率 37%, HPLC 纯度 = 96%, $m/z = 398 (M+H)^+$ 。

实施例 97**4-{{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]苯甲酰胺}**

根据与实施例 94 所述的相同方法制备标题化合物。收率 3%, HPLC 纯度 = 98%, $m/z = 401 (M+H)^+$ 。

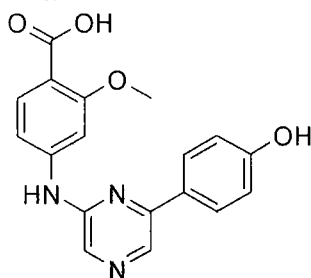
一般方法1: 合成中间体4-{{6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基}氨基}-2-苯甲酸和3-{{6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基}氨基}-2-苯甲酸



典型的实验方法: 将4-(6-氯吡嗪-2-基)苯酚(100 mg, 0.84 mmol), 氨基苯甲酸(1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (10 mg), Xantphos (15 mg), $NaOtBu$ (200 mg, 2.03 mmol)和二噁烷(10 ml)的混合物在封闭的管中, 在氮气氛下, 在130°C加热。使反应混合物冷却, 接着用二噁烷(5 ml)和水(5 ml)稀释。将所述溶液调节到pH=7以产生沉淀物, 将其通过在Whatman滤瓶中离心混悬液, 随后用甲醇洗涤残余物, 并干燥来进行分离以得到产物, 其纯度>90%。随后不经过进一步纯化即使用物质。

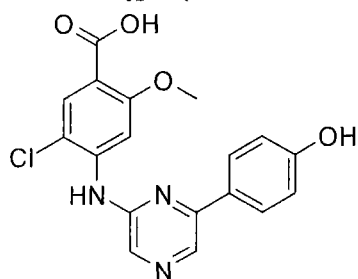
中间体12

4-{{6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基}氨基}-2-甲氧基苯甲酸

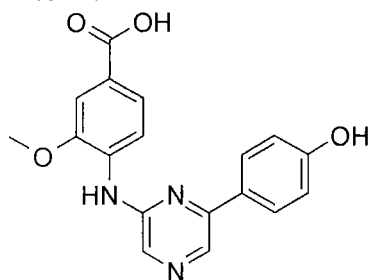


使用一般方法 1, 从 4-(6-氯吡嗪-2-基)苯酚(300 mg, 1.45 mmol), 4-氨基 2-甲氧基苯甲酸(267 mg, 1.60 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (30 mg, 0.0363 mmol), Xantphos (40 mg, 0.0725 mmol), $NaOtBu$ (200 mg, 2.03 mmol)和二噁烷(20 ml)开始合成标题化合物。随后不经过进一步纯化即使用粗制物质。

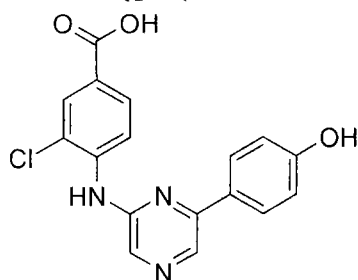
中间体13

5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸

使用一般方法 1，从 4-(6-氯吡嗪-2-基)苯酚(300 mg, 1.45 mmol), 4-氨基 2-甲氧基 5-氯苯甲酸(322 mg, 1.60 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 mg, 0.0363 mmol), Xantphos (40 mg, 0.0725 mmol), Na^tBuO (200 mg, 2.03 mmol)和二噁烷(20 ml)开始合成标题化合物。随后不经过进一步纯化即使用粗制物质。。

中间体14**4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸**

使用一般方法 1，从 4-(6-氯吡嗪-2-基)苯酚(300 mg, 1.45 mmol), 4-氨基 3-甲氧基苯甲酸(267 mg, 1.60 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 mg, 0.0363 mmol), Xantphos (40 mg, 0.0725 mmol), Na^tBuO (200 mg, 2.03 mmol)和二噁烷 (20 ml)开始合成标题化合物。随后不经过进一步纯化即使用粗制物质。

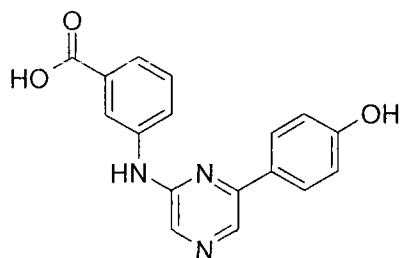
中间体15**3-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸**

使用一般方法 1，从 4-(6-氯吡嗪-2-基)苯酚(300 mg, 1.45 mmol), 4-氨基

基 3-氯苯甲酸(274 mg, 1.60 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 mg, 0.0363 mmol), Xantphos (40 mg, 0.0725 mmol), $\text{Na}t\text{BuO}$ (200 mg, 2.03 mmol)和二噁烷 (20 ml)开始合成标题化合物。随后不经过进一步纯化即使用粗制物质。

中间体16

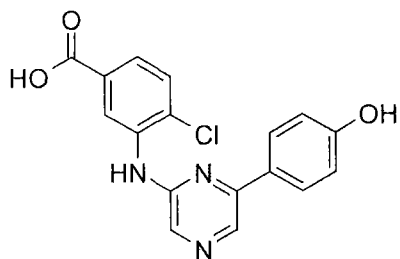
3-[[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基]苯甲酸



使用一般方法 1, 从 4-(6-氯吡嗪-2-基)苯酚(300 mg, 1.45 mmol), 3-氨基苯甲酸(220 mg, 1.60 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 mg, 0.0363 mmol), Xantphos (40 mg, 0.0725 mmol), $\text{Na}t\text{BuO}$ (200 mg, 2.03 mmol)和二噁烷(20 ml)开始合成标题化合物。随后不经过进一步纯化即使用粗制物质。

中间体17

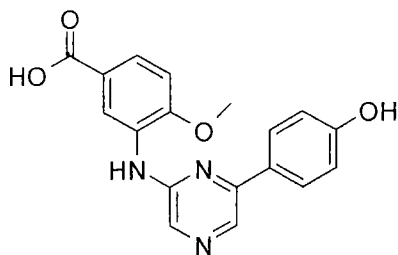
4-氯-3-[[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基]苯甲酸



使用一般方法 1, 从 4-(6-氯吡嗪-2-基)苯酚(100 mg, 0.84 mmol), 3-氨基 4-氯苯甲酸(171 mg, 1 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mg), Xantphos(15 mg), $\text{Na}t\text{BuO}$ (200 mg, 2.03 mmol)和二噁烷 (10 ml)开始合成标题化合物。随后不经过进一步纯化即使用粗制物质。

中间体18

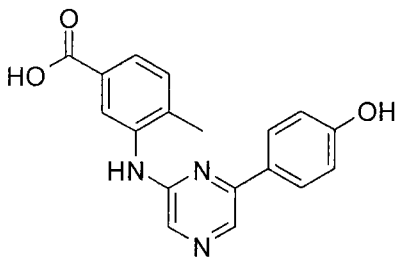
3-[[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基]-4-甲氧基苯甲酸



使用一般方法 1, 从 4-(6-氯吡嗪-2-基)苯酚(100 mg, 0.84 mmol), 3-氨基 4-甲氧基苯甲酸(168mg, 1 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mg), Xantphos (15 mg), Na^tBuO (200 mg, 2.03 mmol)和二噁烷(10 ml)开始合成标题化合物。随后不经过进一步纯化即使用粗制物质。

中间体19

3-[[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基]-4-甲基苯甲酸



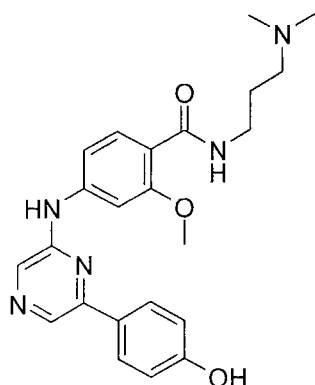
使用一般方法 1, 从 4-(6-氯吡嗪-2-基)苯酚 (100 mg, 0.84 mmol), 3-氨基 4-甲基苯甲酸(151 mg, 1 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mg), Xantphos (15 mg), Na^tBuO (200 mg, 2.03 mmol)和二噁烷(10 ml)开始合成标题化合物。随后不经过进一步纯化即使用粗制物质。

一般方法 2: 使用 4-[[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基]-2-苯甲酸和 3-[[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基]-2-苯甲酸的并行酰胺偶联

将需要的苯甲酸(1 当量)用三乙胺(3.0 当量)和 *O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU) (1.2 当量)处理, 溶解于DMF (约5 ml/mmol 的原材料), 并用需要的胺(1.25 当量)处理。使所述混合物在室温保持过夜。将另外等量的试剂加入不完全的反应并且将所述混合物在60°C加热过夜以使转化完成。随后, 使用制备HPLC (高通量)纯化所述产物。

实施例 98

N-[3-(二甲基氨基)丙基]-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酰胺



使用一般方法2从4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体12) (20 mg, 0.059 mmol), *N,N*-二甲基丙烷-1,3-二胺(10 μ l),三乙胺(25 μ l, 0.177 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制材料以得到灰白色固体, (10.5 mg)。

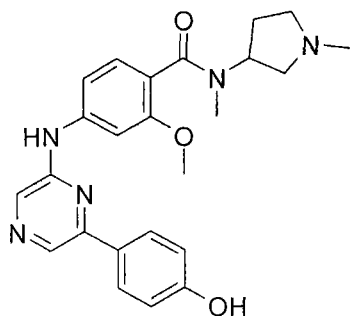
^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.60 - 1.71 (m, 2 H) 2.11 - 2.18 (m, 6 H) 2.28 (t, $J=6.70$ Hz, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 6.91 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 7.23 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 7.85 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 7.92 - 8.02 (m, 3 H) 8.09 - 8.18 (m, 2 H) 8.49 (s, 1 H) 9.77 - 9.84 (m, 2 H) (1xCH₂ 由于溶剂峰的干扰显得模糊)

HPLC 99% $R_T=1.92$ (在 3.2 分钟期间 5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $\text{M}+\text{H}^+$ m/z 421。

实施例 99

4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺



使用一般方法2从4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体12) (20 mg, 0.059 mmol), *N*,1-二甲基吡咯烷-3-胺 (10 μ l),三乙胺

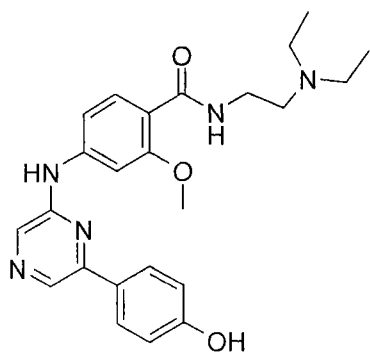
(25 μ l, 0.177 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制材料以得到黄色固体(12.3 mg)。

HPLC 96% $R_T=1.87$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 433。

实施例 100

N-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酰胺



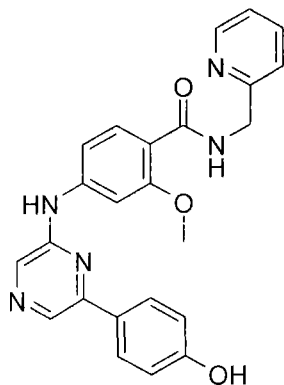
使用一般方法2从4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体12) (20 mg, 0.059 mmol), *N,N*-二乙基乙烷-1,2-二胺(10 μ l),三乙胺(25 μ l, 0.177 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制材料以得到黄色固体(12.2 mg)。

HPLC 99% $R_T=1.99$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 435。

实施例 101

4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基-N-(吡啶-2-基甲基)苯甲酰胺



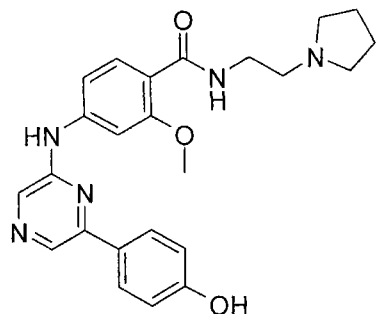
使用一般方法2, 从4-{[6-(4-羟基苯基)吡啶-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体12) (20 mg, 0.059 mmol), 1-吡啶-2-基甲胺 (10 μ l), 三乙胺 (25 μ l, 0.177 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制材料以得到米色固体(1.6 mg)。

HPLC 94% $R_T=2.11$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 427。

实施例 102

4-{[6-(4-羟基苯基)吡啶-2-基]氨基}-2-甲氧基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯甲酰胺



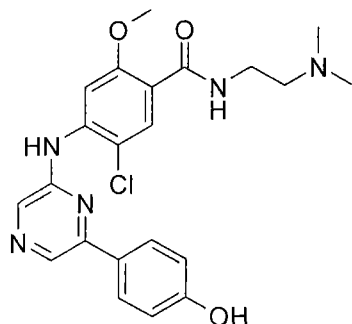
使用一般方法2, 从4-{[6-(4-羟基苯基)吡啶-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体12) (20 mg, 0.059 mmol), 2-吡咯烷-1-基乙胺 (10 μ l), 三乙胺 (25 μ l, 0.177 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制材料以得到黄色固体(10.3mg)。

HPLC 99% $R_T=1.96$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 433。

实施例 103

5-氯-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酰胺



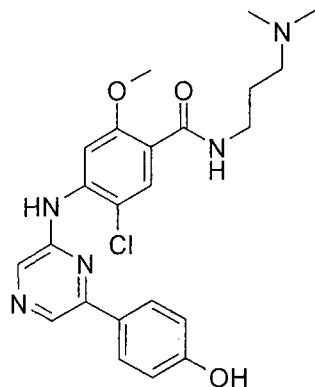
使用一般方法2, 从5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体13) (20 mg, 0.54 mmol), *N,N*-二甲基乙烷-1,2-二胺(10 μ l), 三乙胺(22 μ l, 0.16 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制材料以得到黄色固体(2.6mg)。

HPLC 100% $R_T=2.09$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 441。

实施例 104

5-氯-N-[3-(二甲基氨基)丙基]-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酰胺



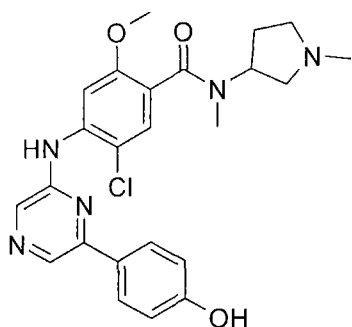
使用一般方法2, 从5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体13) (20 mg, 0.54 mmol), *N,N*-二甲基丙烷-1,3-二胺(10 μ l), 三乙胺(22 μ l, 0.16 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制材料以得到黄色固体(3.1mg)。

HPLC 100% $R_T=2.09$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 455。

实施例 105

5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺



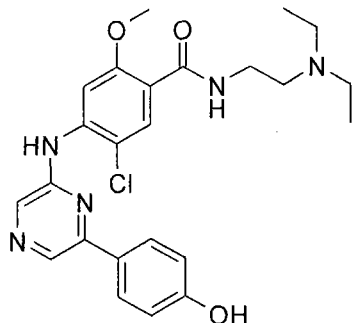
使用一般方法2, 从5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体13) (20 mg, 0.54 mmol), *N*,1-二甲基吡咯烷-3-胺(10 μ l), 三乙胺(22 μ l, 0.16 mmol)和TBTU (23mg, 0.071mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制材料以得到浅棕色固体(4.2mg)。

HPLC 97% $R_T=2.04$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 467。

实施例 106

5-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酰胺



使用一般方法2, 从5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体13) (20 mg, 0.54 mmol), *N,N*-二乙基乙烷-1,2-二胺(10 μ l), 三乙胺(22 μ l, 0.16 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。

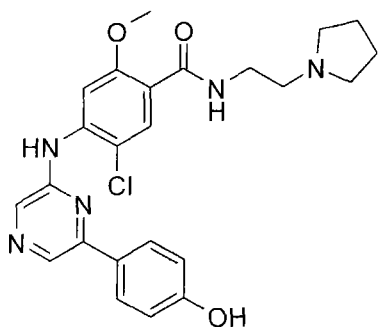
使用制备HPLC纯化粗制材料以得到浅棕色固体(3.4mg)。

HPLC 97% $R_T=2.16$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 469。

实施例 107

5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯甲酰胺



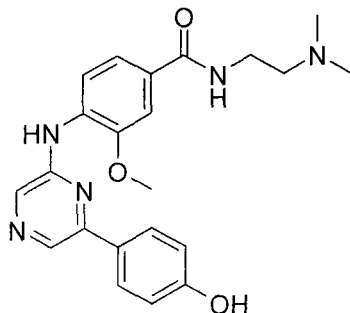
使用一般方法2, 从5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体13) (20 mg, 0.54 mmol), 2-吡咯烷-1-基乙胺(10 μ l), 三乙胺 (22 μ l, 0.16 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制材料以得到灰白色固体, (3.8 mg)。

HPLC 99% $R_T=2.16$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 467。

实施例 108

N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酰胺



使用一般方法2, 从4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸(中间体14) (20 mg, 0.059 mmol), *N,N*-二甲基乙烷-1,2-二胺 (10 μ l), 三乙

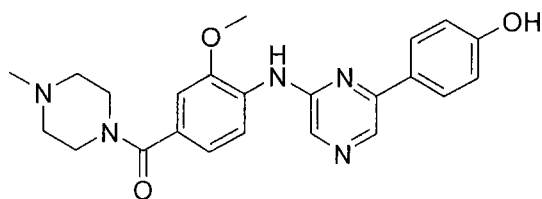
胺 (25 μ l, 0.177 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。
使用制备HPLC纯化粗制材料以得到黄色固体, (5.8 mg)。

HPLC 95% $R_T=1.92$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 407。

实施例 109

4-[6-([2-甲氧基-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基]氨基)吡嗪-2-基]苯酚



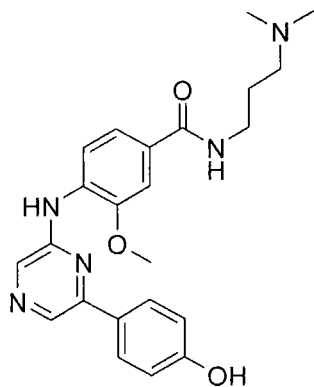
使用一般方法2, 从4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸(中间体14) (20 mg, 0.059 mmol), 1-甲基哌嗪 (10 μ l), 三乙胺(25 μ l, 0.177 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制材料以得到白色固体, (7.3 mg)。

HPLC 99% $R_T=1.97$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 419。

实施例 110

N-[3-(二甲基氨基)丙基]-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酰胺



使用一般方法2, 从4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸(中间体14) (20 mg, 0.059 mmol), *N,N*-二甲基丙烷-1,3-二胺(10 μ l), 三乙胺

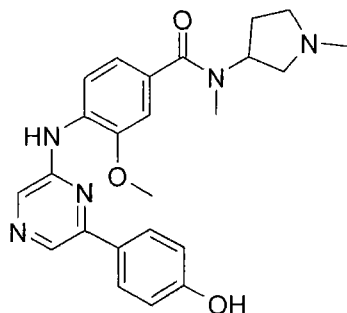
(25 μ l, 0.177 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制材料以得到黄色固体, (6.4 mg)。

HPLC 97% $R_T=1.93$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 421。

实施例 111

4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺



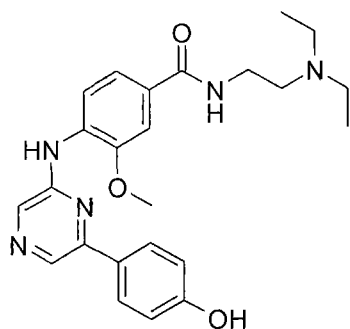
使用一般方法2, 从4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸(中间体14)(20 mg, 0.059 mmol), *N*,1-二甲基吡咯烷-3-胺(10 μ l),三乙胺(25 μ l, 0.177 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制材料以得到黄色固体, (8.9 mg)。

HPLC 95% $R_T=1.96$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 433。

实施例 112

N-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酰胺



使用一般方法2, 从4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲

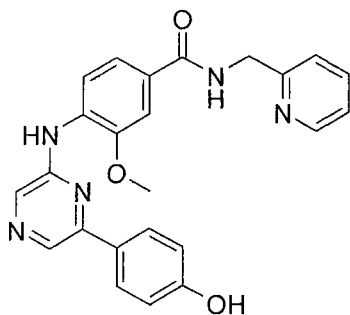
酸(中间体14) (20 mg, 0.059 mmol), *N,N*-二乙基乙烷-1,2-二胺 (10 μ l), 三乙胺 (25 μ l, 0.177 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制材料以得到黄色固体, (7.4mg)。

HPLC 99% $R_T=1.99$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 435。

实施例 113

4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基-N-(吡啶-2-基甲基)苯甲酰胺



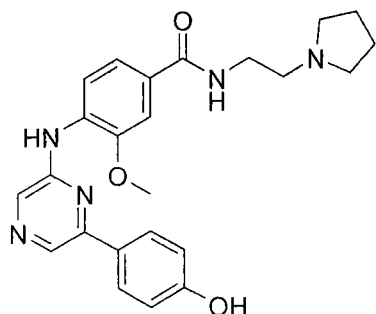
使用一般方法2, 从4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸(中间体14) (20 mg, 0.059 mmol), 1-吡啶-2-基甲胺(10 μ l), 三乙胺 (25 μ l, 0.177 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制材料以得到黄色固体, (5.0mg)。

HPLC 96% $R_T=2.10$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 427。

实施例 114

4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯甲酰胺



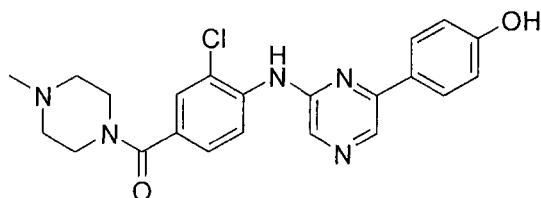
使用一般方法2, 从4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸(中间体14) (20mg, 0.059mmol), 2-吡咯烷-1-基乙胺(10 μ l), 三乙胺(25 μ l, 0.177mmol)和TBTU (23mg, 0.071mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到黄色固体, (7.0mg)。

HPLC 91% $R_T=1.95$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 433。

实施例 115

4-[6-({2-氯-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}氨基)吡嗪-2-基]苯酚



使用一般方法2, 从3-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸(中间体15) (20 mg, 0.59 mmol), 1-甲基哌嗪(10 μ l),三乙胺(24 μ l, 0.18 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol) 开始制备标题化合物, 使用制备HPLC纯化粗制材料以得到灰白色固体, (8.1 mg)。

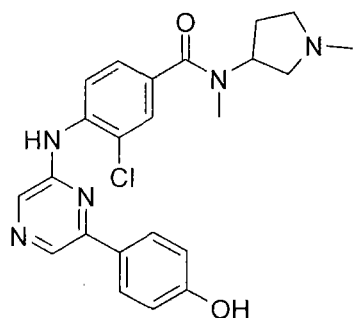
^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.21 (s, 3 H) 3.43 - 3.63 (m, 4 H) 6.87 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 7.41 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.88 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 8.28 (d, $J=7.92$ Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 8.95 (s, 1 H) 9.80 (s, 1 H) (2xCH₂ 由于溶剂峰干扰而显得模糊)。

HPLC 99% $R_T=2.04$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 423。

实施例 116

3-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺



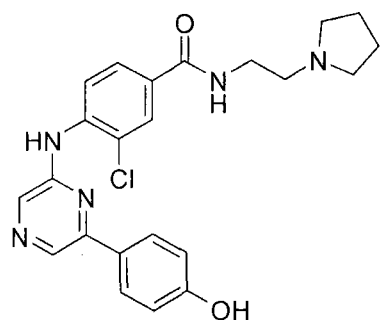
使用一般方法2, 从3-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸(中间体15) (20 mg, 0.59 mmol), *N*,1-二甲基吡咯烷-3-胺(10 μ l),三乙胺(24 μ l, 0.18 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到浅黄色固体, (8.9 mg)。

HPLC 91% $R_T=2.01$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 437。

实施例 117

3-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-*N*-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯甲酰胺



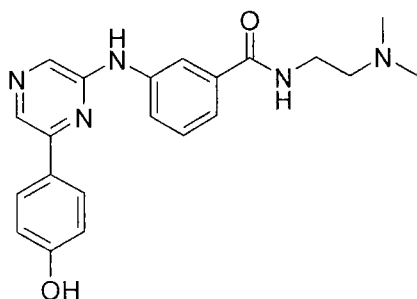
使用一般方法2, 从3-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸(中间体15) (20 mg, 0.59 mmol), 2-吡咯烷-1-基乙胺(10 μ l),三乙胺 (24 μ l, 0.18 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到黄色固体, (4.4 mg)。

HPLC 90% $R_T=2.00$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 437。

实施例 118

N-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-{{6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基}氨基}苯甲酰胺



使用一般方法2，从3-{{6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基}氨基}苯甲酸(中间体 16) (20 mg, 0.065 mmol), *N,N*-二甲基乙烷-1,2-二胺(10 μ l), 三乙胺 (27 μ l, 0.20 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到黄色固体, (4.4 mg)。

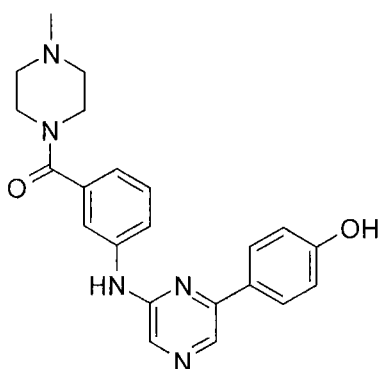
^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.18 (s, 6 H) 6.89 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 7.34 - 7.46 (m, 2 H) 7.90 (d, $J=6.70$ Hz, 1 H) 7.99 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.26 (t, $J=5.18$ Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 9.61 (s, 1 H) ($2\times\text{CH}_2$ 由于溶剂峰干扰而显得模糊)。

HPLC 98% $R_T=1.86$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $\text{M}+\text{H}^+$ m/z 377。

实施例 119

4-[6-{{3-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}氨基}吡嗪-2-基]苯酚



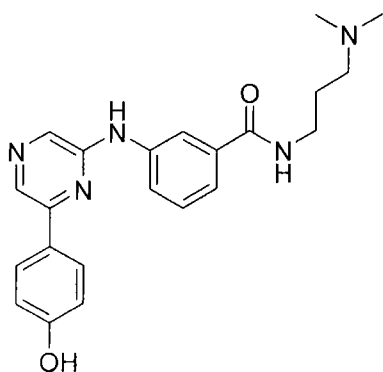
使用一般方法2，从3-{{6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基}氨基}苯甲酸(中间体 16) (20 mg, 0.065 mmol), 1-甲基哌嗪(10 μ l), 三乙胺 (27 μ l, 0.20 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制材料以得到灰白色固体, (6.4 mg)。

HPLC 95% $R_T=1.92$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 389。

实施例 120

N-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酰胺



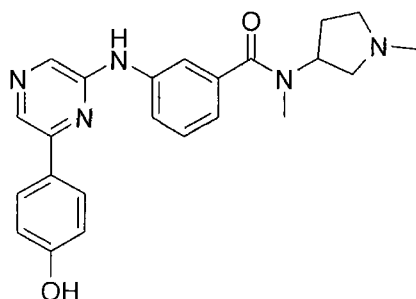
使用一般方法2, 从3-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸(中间体 16) (20 mg, 0.065 mmol), *N,N*-二甲基丙烷-1,3-二胺(10 μ l), 三乙胺(27 μ l, 0.20 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到浅黄色固体, (5.2 mg)。

HPLC 97% $R_T=1.87$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 391。

实施例 121

3-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-*N*-甲基-*N*-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺



使用一般方法2, 从3-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸(中间体 16) (20 mg, 0.065 mmol), *N*,1-二甲基吡咯烷-3-胺(10 μ l), 三乙胺(27 μ l, 0.20 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC

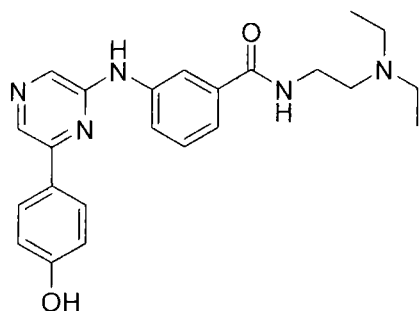
纯化粗制物质以得到白色固体, (5.9 mg)。

HPLC 92% $R_T=1.94$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 403。

实施例 122

N-[2-(二乙基氨基)乙基]-3-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酰胺



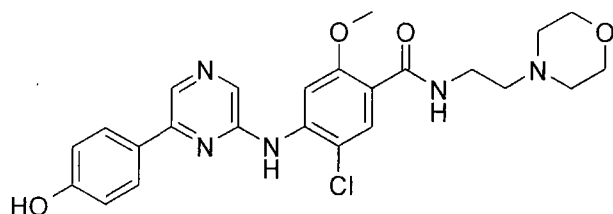
使用一般方法2, 从3-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸(中间体 16) (20 mg, 0.065 mmol), *N,N*-二乙基乙烷-1,2-二胺 (10 μ l), 三乙胺 (27 μ l, 0.20 mmol)和TBTU (23 mg, 0.071 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到浅黄色固体, (6.2 mg)。

HPLC 90% $R_T=1.93$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 405。

实施例 123

5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基-N-(2-吗啉-4-基乙基)苯甲酰胺



使用一般方法2, 从5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体13)(20 mg, 0.54 mmol), 2-吗啉-4-基乙胺(15 mg),三乙胺 (22 μ l, 0.16 mmol)和TBTU (21 mg, 0.065 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到浅黄色固体(4.5 mg)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.43 (m, 2 H) 3.62 (m, 4 H) 3.96

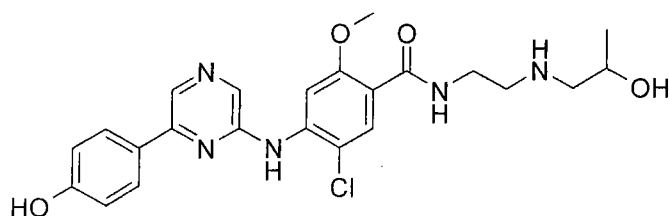
(s, 3 H) 6.89 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 7.93 (s, 1 H) 7.96 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 8.30 (t, $J=5.18$ Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 8.96 (s, 1 H) 9.83 (s, 1 H) ($3\times\text{CH}_2$ 由于溶剂峰干扰而显得模糊)。

HPLC 99% $R_T=2.17$ (在3分钟期间, 10-90% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 483。

实施例 124

5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-N-{2-[(2-羟基丙基)氨基]乙基}-2-甲氧基苯甲酰胺



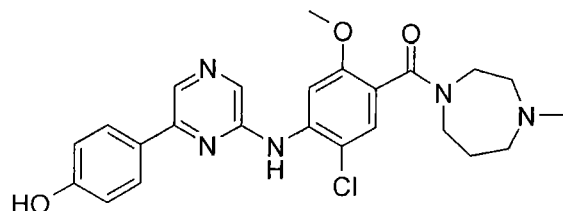
使用一般方法2, 从5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体13) (20 mg, 0.54 mmol), 1-[(2-氨基乙基)氨基]丙-2-醇(15 mg), 三乙胺(22 μl , 0.16 mmol)和TBTU (21 mg, 0.065 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到浅黄色固体 (4.1 mg)。

HPLC 100% $R_T=2.07$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 471。

实施例 125

4-[6-({2-氯-5-甲氧基-4-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)羰基]苯基}氨基)吡嗪-2-基]苯酚



使用一般方法2, 从5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体13) (20 mg, 0.54 mmol), 1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷(15 mg), 三乙胺 (22 μl , 0.16 mmol)和TBTU (21 mg, 0.065 mmol)开始制备标题化合

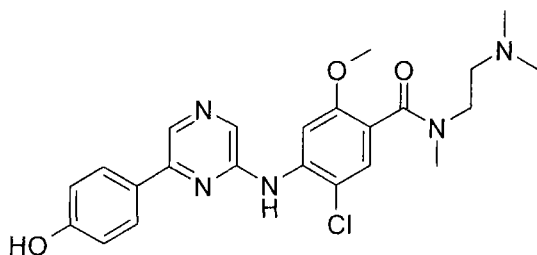
物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到浅黄色固体 (11.8 mg)。

HPLC 100% $R_T=2.07$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 467。

实施例 126

5-氯-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺



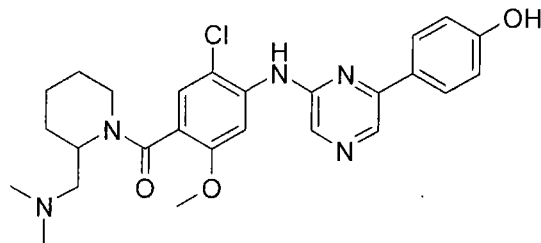
使用一般方法2, 从5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体13)(20 mg, 0.54 mmol), *N,N,N'*-三甲基乙烷-1,2-二胺(15 mg), 三乙胺(22 μ l, 0.16 mmol)和TBTU (21 mg, 0.065 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到白色固体 (13.5 mg)。

HPLC 74% $R_T=2.08$ (在3分钟期间, 10-90% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 455。

实施例 127

4-(6-{[2-氯-4-({2-[(二甲基氨基)甲基]哌啶-1-基}羰基)-5-甲氧基苯基]氨基}吡嗪-2-基)苯酚



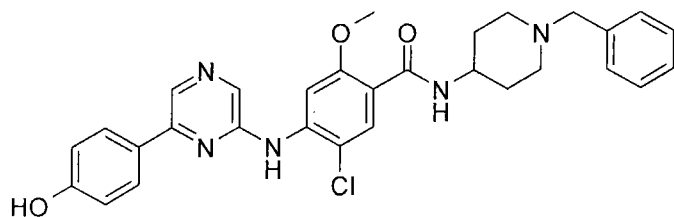
使用一般方法2, 从5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体13) (20 mg, 0.54 mmol), *N,N*-二甲基-1-哌啶-2-基甲胺(15 mg), 三乙胺(22 μ l, 0.16 mmol)和TBTU (21 mg, 0.065 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到浅棕色固体 (12.6 mg)。

HPLC 100% $R_T=2.22$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 495。

实施例 128

N-(1-苄基哌啶-4-基)-5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酰胺



使用一般方法2，从5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体13)(20 mg, 0.54 mmol)，1-苄基哌啶-4-胺(15 mg)，三乙胺(22 μ l, 0.16 mmol)和TBTU (21 mg, 0.065 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到浅黄色固体(13.5 mg)。

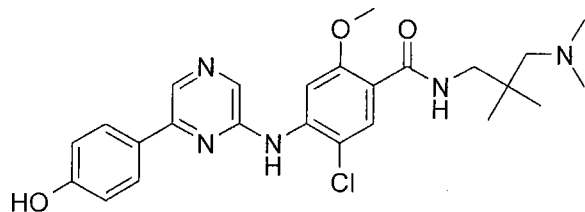
^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.49 - 1.65 (m, $J=10.36$, 10.36, 10.36 Hz, 2 H) 1.76 - 1.89 (m, $J=10.36$ Hz, 2 H) 2.07 - 2.19 (m, $J=10.66$, 10.66 Hz, 2 H) 2.71 - 2.78 (m, 2 H) 3.48 (s, 2 H) 3.78 - 3.88 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 6.89 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 7.21 - 7.36 (m, 5 H) 7.83 (s, 1 H) 7.93 (d, $J=7.92$ Hz, 1 H) 7.96 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 8.33 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 8.95 (s, 1 H) 9.84 (s, 1 H) (一些峰可能由于溶剂干扰显得模糊)。

HPLC 98% $R_T=2.49$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 543。

实施例 129

5-氯-N-[3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙基]-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酰胺



使用一般方法2, 从5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体13) (20 mg, 0.54 mmol), *N,N*,2,2-四甲基丙烷-1,3-二胺 (15 mg),三乙胺(22 μ l, 0.16 mmol)和TBTU (21 mg, 0.065 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到浅黄色固体 (10.8 mg)。

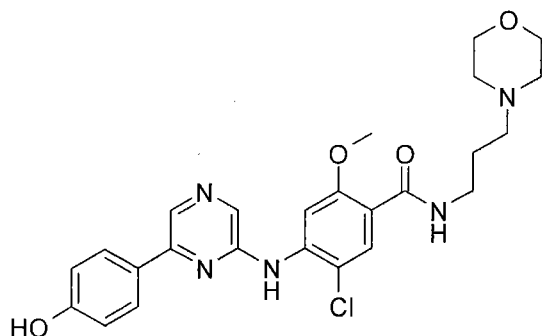
^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.17 (s, 2 H) 2.27 (s, 6 H) 3.95 (s, 3 H) 6.89 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 7.90 (s, 1 H) 7.96 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 8.28 - 8.35 (m, $J=5.18, 5.18$ Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 8.96 (s, 1 H) 9.82 (s, 1 H) (1x CH_2 由于溶剂峰干扰而显得模糊)。

HPLC 93% $R_T=2.26$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $\text{M}+\text{H}^+$ m/z 483。

实施例 130

5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基-N-(3-吗啉-4-基丙基)苯甲酰胺



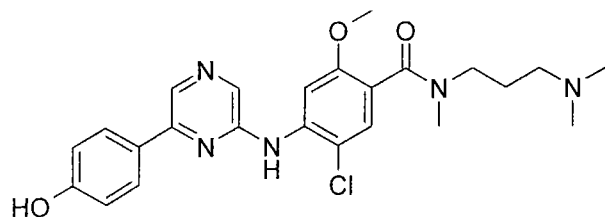
使用一般方法 2, 从 5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体 13) (20 mg, 0.54 mmol), 3-吗啉-4-基丙烷-1-胺 (15 mg),三乙胺 (22 μ l, 0.16 mmol)和 TBTU (21 mg, 0.065 mmol)开始制备标题化合物。使用制备 HPLC 纯化粗制物质以得到白色固体(10.7 mg)。

HPLC 52% $R_T=2.16$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。包含48% 二甲基酰胺

MS (电喷雾) $\text{M}+\text{H}^+$ m/z 497。

实施例 131

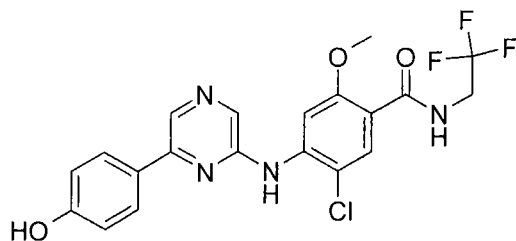
5-氯-N-[3-(二甲基氨基)丙基]-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲

氧基-N-甲基苯甲酰胺

使用一般方法2, 从5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体13)(20 mg, 0.54 mmol), *N,N,N'*-三甲基丙烷-1,3-二胺(15 mg), 三乙胺(22 μ l, 0.16 mmol)和TBTU (21 mg, 0.065 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到白色固体(12.7 mg)。

HPLC 72% $R_T=2.10$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。包含28% 二甲基酰胺。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 469。

实施例 1325-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺

使用一般方法2, 从5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体13) (20 mg, 0.54 mmol), 2,2,2-三氟乙胺(15 mg), 三乙胺(22 μ l, 0.16 mmol)和TBTU (21 mg, 0.065 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到白色固体 (13.0 mg)。

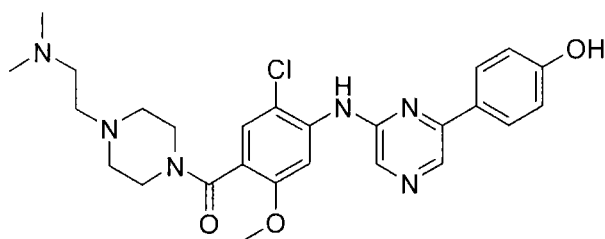
^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.94 (s, 3 H) 4.15 (m, 2 H) 6.89 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 7.88 (s, 1 H) 7.97 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.52 - 8.59 (m, $J=6.40, 6.40$ Hz, 1 H) 8.61 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 9.84 (s, 1 H)。

HPLC 98% $R_T=2.47$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 452。

实施例 133

4-(6-{[2-氯-4-({4-[2-(二甲基氨基)乙基]哌嗪-1-基}羰基)-5-甲氧基苯基]氨基}吡嗪-2-基)苯酚



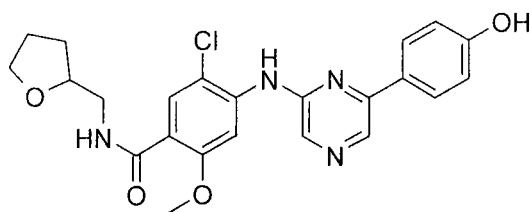
使用一般方法2，从5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体13)(20 mg, 0.54 mmol), *N,N*-二甲基-2-哌嗪-1-基乙胺 (15 mg), 三乙胺(22 μ l, 0.16 mmol)和TBTU (21 mg, 0.065 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到浅黄色固体 (11.9 mg)。

HPLC 96% $R_T=2.05$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 510。

实施例 134

5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基-N-(四氢呋喃-2-基)苯甲酰胺



使用一般方法2，从5-氯-4-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸(中间体13) (20 mg, 0.54 mmol), 1-(四氢呋喃-2-基)甲胺(15 mg), 三乙胺(22 μ l, 0.16 mmol)和TBTU (21 mg, 0.065 mmol)开始制备标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到白色固体 (7.4 mg)。

HPLC 98% $R_T=2.30$ (在3.2分钟期间5-100% MeCN)。

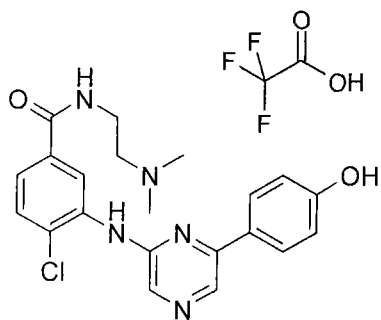
MS (电喷雾) $M+H^+$ m/z 454。

一般方法 3: 使用 3- $\{[6-(4\text{-羟基苯基})\text{吡嗪-2-基}]\text{氨基}\}$ -2-苯甲酸的并行酰胺偶联(EDC/HOBt 方法)

将起始氨基苯甲酸 (10 mg, 约 0.03 mmol)称取到 1.5 ml 的瓶中并加入 HOBt (6 mg, 0.044 mmol)和 EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)。将所述混合物用 0.5 ml THF 稀释并用三乙胺 (14 μl , 0.1 mmol)处理, 之后用需要的胺(10 μl)处理。将所述混合物在室温振摇过夜。将另外的等量的试剂加入不完全的反应中, 并将所述混合物在 60°C 加热过夜以使转化完成。随后, 使用制备 HPLC 纯化产物, 分离作为 TFA 盐的产物。

实施例 135

4-氯-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-3- $\{[6-(4\text{-羟基苯基})\text{吡嗪-2-基}]\text{氨基}\}$ 苯甲酰胺三氟乙酸盐(盐)



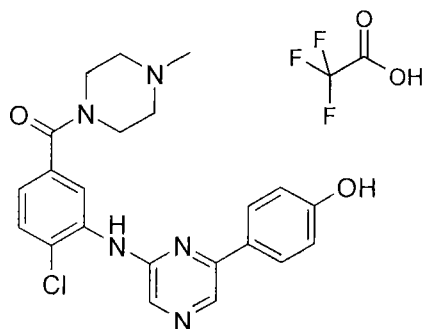
使用一般方法3, 从在0.5 ml THF 中的4-氯-3- $\{[6-(4\text{-羟基苯基})\text{吡嗪-2-基}]\text{氨基}\}$ 苯甲酸(中间体17) (10 mg 0.029 mmol), *N,N*-二甲基乙烷-1,2-二胺 (10 μl), HOBt (6 mg, 0.044 mmol), EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μl , 0.1 mmol)开始合成标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到黄色胶质(6.7 mg)。

HPLC 100% $R_T=1.48$ (在3分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 207 (70%), $M+H^+$ 412 (100%)。

实施例 136

4-[6- $\{[2\text{-氯-5-}[(4\text{-甲基哌嗪-1-基})\text{羰基}]\text{苯基}\}\text{氨基}\}$ 吡嗪-2-基]苯酚三氟乙酸盐(盐)



使用一般方法3, 从在0.5 ml THF中的4-氯-3-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸(中间体17) (10 mg 0.029 mmol), 1-甲基哌嗪 (10 μ l), HOBt (6 mg, 0.044 mmol), EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol)开始合成标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到黄色胶质(8.3 mg)。

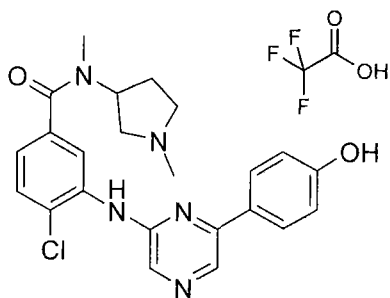
^1H NMR (400 MHz, METHANOL- D_4) δ ppm 2.81 (s, 3 H) 2.90 - 3.16 (m, 4 H) 3.18 - 3.48 (m, 4 H) 6.82 - 7.00 (m, 2 H) 7.20 (dd, $J=8.30$, 1.95 Hz, 1 H) 7.50 - 7.68 (m, $J=8.06$ Hz, 1 H) 7.77 - 7.95 (m, 2 H) 8.18 - 8.27 (m, 1 H) 8.39 - 8.44 (m, 1 H) 8.47 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H)。

HPLC 100% $R_T=1.54$ (在3分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 213 (100%), $M+H^+$ 424 (90%)。

实施例 137

4-氯-3-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐(盐)



使用一般方法3, 从在0.5 ml THF中的4-氯-3-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸(中间体17) (10 mg 0.029 mmol), *N*,1-二甲基吡咯烷-3-胺 (10 μ l), HOBt (6 mg, 0.044 mmol), EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol)开始合成标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到黄色

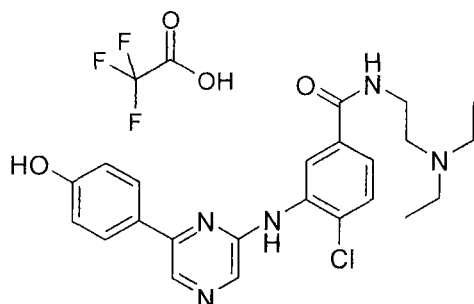
胶质(4.9 mg)。

HPLC 100% $R_T=1.63$ (在3分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 220 (100%), $M+H^+$ 438 (95%)。

实施例 138

4-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]-3-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酰胺三氟乙酸盐(盐)



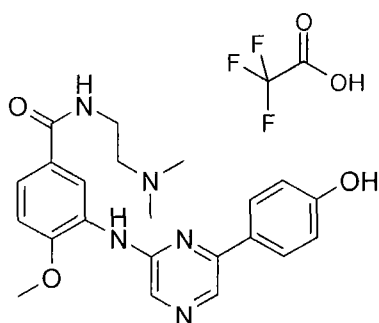
使用一般方法3, 从在0.5 ml THF中的4-氯-3-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸(中间体17) (10 mg 0.029 mmol), *N,N*-二乙基乙烷-1,2-二胺 (10 μ l), HOBt (6 mg, 0.044 mmol), EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol)开始合成标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到黄色胶质(7.2 mg)。

HPLC 97% $R_T=1.67$ (在3分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 221 (60%), $M+H^+$ 440 (100%)。

实施例 139

N-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-4-甲氧基苯甲酰胺三氟乙酸盐 (盐)



使用一般方法3, 从在0.5 ml THF中的3-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}

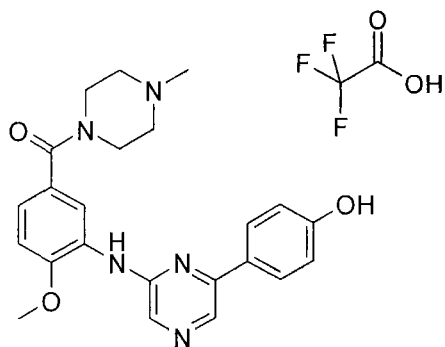
基}-4-甲氧基苯甲酸(中间体18) (10 mg 0.029 mmol), *N,N*-二甲基乙烷-1,2-二胺 (10 μ l), HOBt (6 mg, 0.044 mmol), EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺 (14 μ l, 0.1 mmol)开始合成标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到黄色胶质(5.1 mg)。

HPLC 100% $R_T=1.48$ (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 205 (40%), $M+H^+$ 408 (100%)。

实施例 140

4-[6-({2-甲氧基-5-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}氨基)吡嗪-2-基]苯酚三氟乙酸盐 (盐)



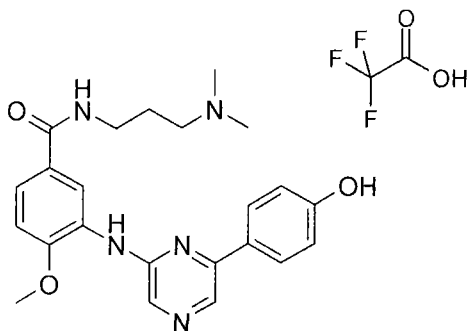
使用一般方法3, 从在0.5 ml THF中的3-{{6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基}氨基}-4-甲氧基苯甲酸(中间体18) (10 mg 0.029 mmol), 1-甲基哌嗪 (10 μ l), HOBt (6 mg, 0.044 mmol), EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol) 开始合成标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到黄色胶质(6.8 mg)。

HPLC 100% $R_T=1.43$ (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 211 (100%), $M+H^+$ 420 (90%)。

实施例 141

N-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-{{6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基}氨基}-4-甲氧基苯甲酰胺三氟乙酸盐 (盐)



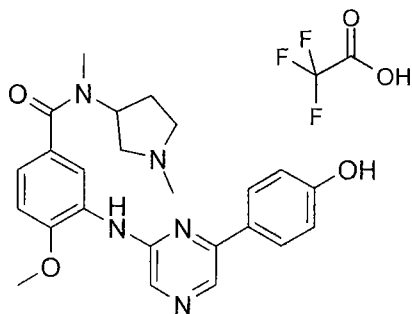
使用一般方法3，从在0.5 ml THF中的3-{[6-(4-羟基苯基)吡啶-2-基]氨基}-4-甲氧基苯甲酸(中间体18) (10 mg 0.029 mmol), *N,N*-二甲基丙烷-1,3-二胺(10 μ l), HOBt (6 mg, 0.044 mmol), EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol)开始合成标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到黄色胶质(8.2 mg)。

HPLC 100% R_T =1.49 (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 212 (40%), $M+H^+$ 422 (100%)。

实施例 142

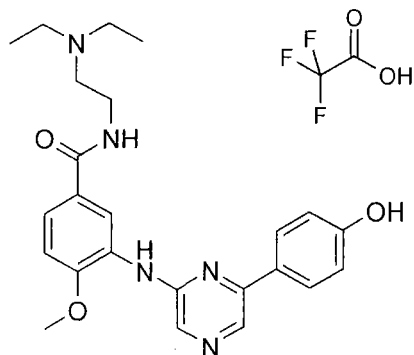
3-{[6-(4-羟基苯基)吡啶-2-基]氨基}-4-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐 (盐)



使用一般方法3，从在0.5 ml THF中的3-{[6-(4-羟基苯基)吡啶-2-基]氨基}-4-甲氧基苯甲酸(中间体18) (10 mg 0.029 mmol), *N*,1-二甲基吡咯烷-3-胺 (10 μ l), HOBt (6 mg, 0.044 mmol), EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol) 开始合成标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到黄色胶质(4.9 mg)。

HPLC 98% R_T =1.53 (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。

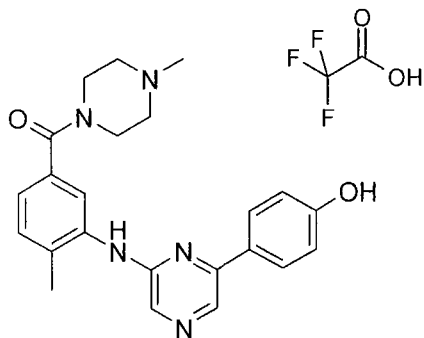
MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 218 (90%), $M+H^+$ 434 (100%)。

实施例 143**N-[2-(二乙基氨基)乙基]-3-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-4-甲氧基苯甲酰胺三氟乙酸盐 (盐)**

使用一般方法3，从在0.5 ml THF中的3-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-4-甲氧基苯甲酸(中间体18) (10 mg 0.029 mmol), *N,N*-二乙基乙烷-1,2-二胺(10 μ l), HOBt (6 mg, 0.044 mmol), EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol) 开始合成标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到黄色胶质(4.3 mg)。

HPLC 98% $R_T=1.58$ (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 219 (45%), $M+H^+$ 436 (100%)。

实施例 144**4-[6-({2-甲基-5-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}氨基)吡嗪-2-基]苯酚三氟乙酸盐 (盐)**

使用一般方法3，从在0.5 ml THF中的3-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-4-甲基苯甲酸(中间体19) (10 mg 0.031 mmol), 1-甲基哌嗪(10 μ l), HOBt (6 mg, 0.044 mmol), EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol) 开始合成标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到黄色胶质(6.3

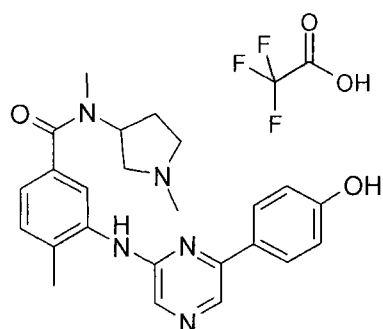
mg)。

HPLC 100% $R_T=1.44$ (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 203 (100%), $M+H^+$ 404 (80%), $2M+H^+$ 807 (90%), $2M+Na^+$ 829 (25%)。

实施例 145

{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-N,4-二甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐 (盐)



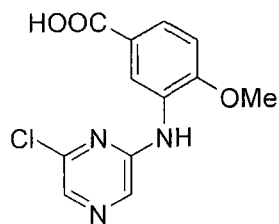
使用一般方法3, 从在0.5 ml THF中的3-{[6-(4-羟基苯基)吡嗪-2-基]氨基}-4-甲基苯甲酸(中间体19) (10 mg 0.031 mmol), *N*,1-二甲基吡咯烷-3-胺 (10 μ l), HOBt (6 mg, 0.044 mmol), EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol) 开始合成标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到黄色胶质(5.3 mg)。

HPLC 96% $R_T=1.52$ (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 210 (80%), $M+H^+$ 418 (100%)。

中间体 20

3-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-4-甲氧基苯甲酸

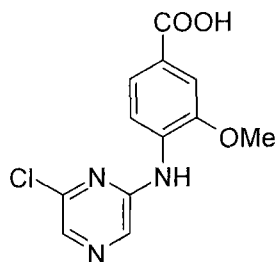


将 2,6-二氯吡嗪(200 mg, 1.35 mmol), 3-氨基 4-甲氧基苯甲酸(251 mg, 1.5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (10 mg), Xantphos (20 mg)和 NaOtBu (288 mg, 3 mmol)

的混合物悬浮于二噁烷(10 ml)中并在封闭的管中在 135°C 在氮气下搅拌 3 小时。将得到的混悬液在乙酸乙酯和水之间分配。用数滴浓盐酸中和水相以产生沉淀物。用乙酸乙酯反萃取混合物随后干燥并浓缩有机相，得到棕色固体的标题产物，不经过进一步纯化即使用所述产物。

中间体 21

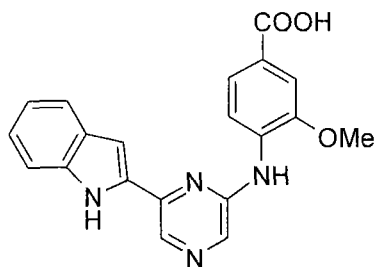
4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-3-甲氧基苯甲酸



将 2,6-二氯吡嗪(200 mg, 1.35 mmol), 4-氨基 3-甲氧基苯甲酸(251 mg, 1.5 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mg), Xantphos (20 mg)和 NaOtBu (288 mg, 3 mmol)的混合物悬浮于二噁烷(10 ml)，并在封闭的管中在 135°C 在氮气下搅拌 3 小时。将得到的混悬液在乙酸乙酯和水之间分配。用数滴浓盐酸中和水相以产生沉淀物。用乙酸乙酯反萃取混合物随后干燥，并浓缩有机相，得到棕色固体的标题产物 (289 mg, 77%, >90% 纯度)。

中间体 22

4-[[6-(1H-吲哚-2-基)吡嗪-2-基]氨基]-3-甲氧基苯甲酸

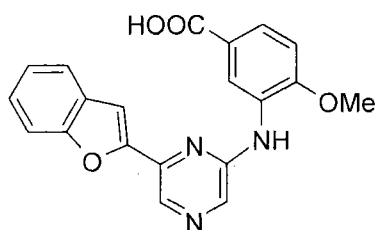


将在 DME (3.5 ml)和水(1 ml)中的粗制 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-3-甲氧基苯甲酸(中间体 21)(125 mg, 0.45 mmol), *N*-Boc-吲哚-2-基硼酸(155 mg, 0.6 mmol), 四(三苯膦)钯 (10 mg), 碳酸氢钠(150 mg)的混合物在微波反应器中，在 120°C 加热 900 秒以进行 Suzuki 偶联。随后，再将反应混合物加热到 150°C 达 300 秒从而进行去保护步骤。将反应混合物在乙酸乙酯和 K_2CO_3 (2x20ml)之间分配，并将合并的水相的 pH 调节到 pH 7。将水相用

乙酸乙酯(2 x 25 ml)进行提取,干燥合并的有机相(MgSO_4)并过滤。在真空中浓缩溶液,并且在不经进一步纯化的情况下即使用粗制产物(55 mg, 90%+ 纯)。

中间体 23

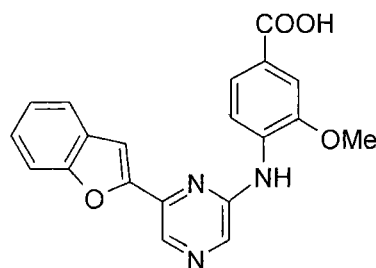
3-[(6-(1-苯并呋喃-2-基)吡嗪-2-基)氨基]-4-甲氧基苯甲酸



将粗制 3-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-4-甲氧基苯甲酸(中间体 20) (125 mg, 0.45 mmol), 1-苯并呋喃 2-基硼酸 (97 mg, 0.6 mmol), 四(三苯膦)钯 (10 mg), 碳酸氢钠(150 mg)在 DME (3.5 ml)和水(1 ml)中的混合物在 120°C 在微波反应器中加热 900 秒。将反应混合物在乙酸乙酯和 K_2CO_3 (2 x 20 ml) 之间分配,并将所述合并的水相的 pH 调节到 pH 7。将所述水相用乙酸乙酯(2 x 25 ml)提取并干燥合并的有机相(MgSO_4)并过滤。在真空中浓缩溶液,并且在不经进一步纯化的情况下即使用粗制产物(44 mg, 90%+ 纯)。

中间体 24

4-[(6-(1-苯并呋喃-2-基)吡嗪-2-基)氨基]-3-甲氧基苯甲酸

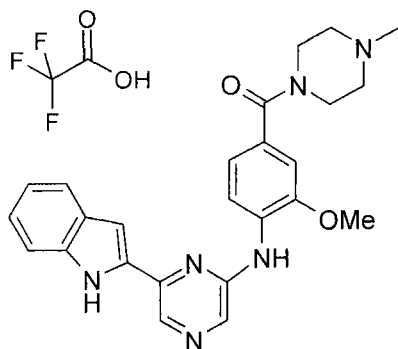


将粗制 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-3-甲氧基苯甲酸(中间体 21) (125 mg, 0.45 mmol), 1-苯并呋喃 2-基硼酸 (97 mg, 0.6 mmol), 四(三苯膦)钯 (10 mg), 碳酸氢钠(150 mg)在 DME (3.5 ml)和水(1 ml)中的混合物在 120°C 在微波反应器中加热 900 秒。将反应混合物在乙酸乙酯和 K_2CO_3 (2 x 20 ml)

之间分配，并将所述合并的水相的 pH 调节到 pH 7。将所述水相用乙酸乙酯(2 x 25 ml)提取并干燥合并的有机相(MgSO₄) 并过滤。在真空中浓缩溶液，并且在不经进一步纯化的情况下即使用粗制产物(36 mg, 90%+ 纯)。

实施例 146

6-(1H-吡啶-2-基)-N-{2-甲氧基-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-胺三氟乙酸盐



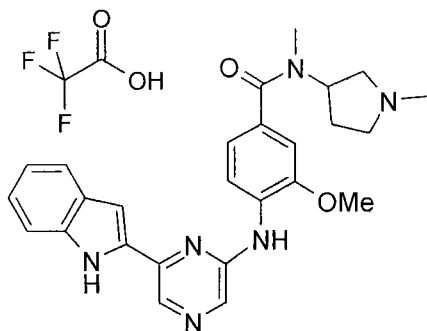
使用一般方法 3，从在 0.5 ml THF 中的 4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸(中间体 22) (10 mg 0.03 mmol), 1-甲基哌嗪 (10 μ l), HOBt (6 mg, 0.044 mmol), EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol) 开始合成标题化合物。使用制备 HPLC 纯化粗制物质以得到黄色胶质(8.6 mg, 56%)。

HPLC 97% R_T =1.79 (系统 A 在 3 分钟期间 10-97% MeCN); 98% R_T =1.61 (系统 B 在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 222, $(M+H^+)$ 443, $(2M+H^+)$ 885。

实施例 147

4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐



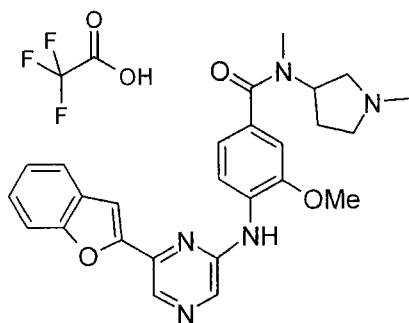
使用一般方法 3, 从在 0.5 ml THF 中的 4-{[6-(1H-吲哚-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸, (中间体 22) (10 mg 0.03 mmol), *N*,1-二甲基吡咯烷-3-胺 (10 μ l), HOBt (6 mg, 0.044 mmol), EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol) 开始合成标题化合物。使用制备 HPLC 纯化粗制物质以得到黄色胶质(6.6 mg, 41%)。

HPLC 95% $R_T=1.87$ (系统 A 在 3 分钟期间 10-97% MeCN); 96% $R_T=1.69$ (系统 B 在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 229, $M+H^+$ 457 (100%)。

实施例 148

4-{[6-(1-苯并呋喃-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐



使用一般方法 3, 从在 0.5 ml THF 中的 4-{[6-(1-苯并呋喃-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸(中间体 24) (10 mg 0.03 mmol), *N*,1-二甲基吡咯烷-3-胺 (10 μ l), HOBt (6 mg, 0.044 mmol), EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol) 开始合成标题化合物。使用制备 HPLC 纯化粗制物质以得到黄色胶质(4.2mg, 27%)。

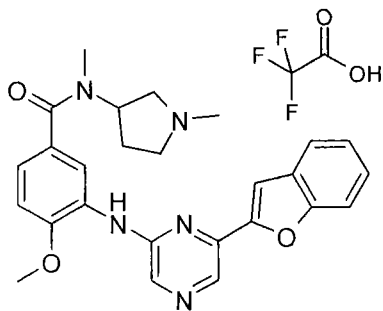
HPLC 90% $R_T=1.99$ (系统 A 在 3 分钟期间 10-97% MeCN); 90%

$R_T=1.80$ (系统 B 在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 230 (70%), $(M+H^+)$ 458 (100%)。

实施例 149

3-{[6-(1-苯并呋喃-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-4-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐



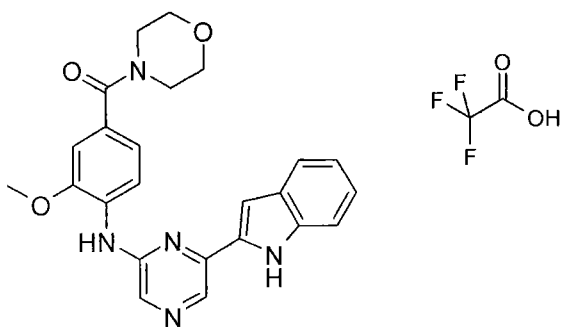
使用一般方法3, 从在0.5 ml THF中的粗制3-{[6-(1-苯并呋喃-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-4-甲氧基苯甲酸(中间体23) (10 mg 0.03 mmol), *N*,1-二甲基吡咯烷-3-胺(10 μ l), HOBt (6 mg, 0.044 mmol), EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol)开始合成标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到黄色胶质(3.7 mg, 23%)。

HPLC 96% $R_T=1.88$ (系统 A 在 3 分钟期间 10-97% MeCN); 97% $R_T=1.70$ (系统 B 在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 230, $(M+H^+)$ 458。

实施例 150

6-(1H-吡啶-2-基)-N-[2-甲氧基-4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-胺三氟乙酸盐



使用一般方法 3, 从在 0.5 ml THF 中的 4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-

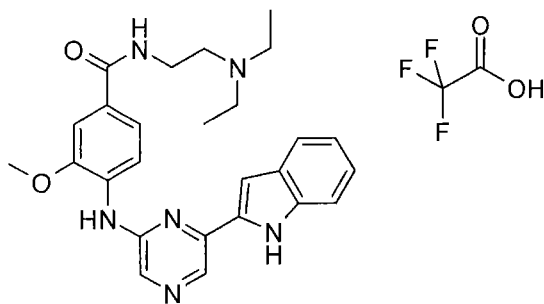
基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸, (中间体 22) (10 mg 0.03 mmol), 吗啉 (10 μ l), HOBT (6 mg, 0.044 mmol), EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol)开始合成标题化合物。使用制备 HPLC 纯化粗制物质以得到黄色胶质(4.0 mg, 27%)。

HPLC 96% $R_T=2.19$ (系统 A 在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z (M+H⁺) 430。

实施例 151

N-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酰胺三氟乙酸盐



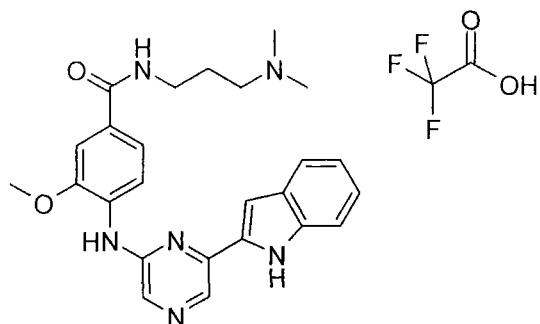
使用一般方法3, 从在0.5 ml THF中的4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸, (中间体22) (10 mg 0.03 mmol), *N,N*-二乙基乙烷-1,2-二胺(10 μ l), HOBT (6 mg, 0.044 mmol), EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol)开始合成标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到黄色胶质(7.6 mg, 48%)。

HPLC 99% $R_T=1.95$ (系统 A 在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 230 (40%), (M+H⁺) 459。

实施例 152

N-[3-(二甲基氨基)丙基]-4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酰胺三氟乙酸盐



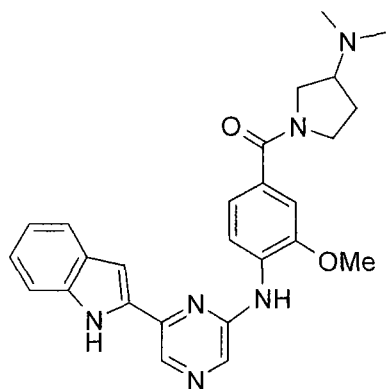
使用一般方法3, 从在0.5 ml THF中的4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸, (中间体22) (10 mg 0.03 mmol), *N,N*-二甲基丙烷-1,3-二胺(10 μ l), HOBt (6 mg, 0.044 mmol), EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol) 开始合成标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到黄色胶质(6.7 mg, 43%)。

HPLC 99% $R_T=1.97$ (系统 A 在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 223 (35%), $(M+H^+)$ 445。

实施例 153

N-(4-{[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}-2-甲氧基苯基)-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺



将 1.6 g (11.0 mmol)的 2,6-二氯吡嗪溶解于 150 mL 二噁烷, 并向所述溶液加入 2.0 g (12.0 mmol)的 4-氨基-3-甲氧基苯甲酸, 2.1 g (22.0 mmol)的 NaOtBu, 160 mg Xantphos 和 80 mg Pd_2dba_3 。将所述混合物在 135°C 加热过夜, 接着在水和 EtOAc 之间分配, 并将水相用数滴浓盐酸处理, 接着用 EtOAc 提取几次。合并酸化后收集的有机相, 过滤并浓缩以得到 4-[(6-氯吡啶-2-基)氨基]-3-甲氧基苯甲酸, 其为黄色固体, 量为 2.5 g。

将 2.5 g (9.0 mmol) 的 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-3-甲氧基苯甲酸溶解于 150 mL DME, 并加入 2.6 g (10.0 mmol) 1-Boc-吡啶-2-硼酸, 960 mg (31.0 mmol) NaHCO_3 和 125 mg 的 $\text{Pd}(\text{tetrakis})$ 以及 25 mL 水。在 100°C 搅拌 5 小时。将所述混合物在水和 EtOAc 之间分配, 并收集有机相, 接着浓缩。最终重新溶解在 50:50 MeOH/ACN 中以得到棕色沉淀物, 4-({6-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡啶-2-基]吡嗪-2-基}氨基)-3-甲氧基苯甲酸, 量 4.0 g。

将 1.91 g (4.2 mmol) 的 4-({6-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡啶-2-基]吡嗪-2-基}氨基)-3-甲氧基苯甲酸溶解于 100 mL DMF 并加入 568 mg (5.0 mmol) 的 3-(二甲基氨基)吡咯烷, 2.0 mg (6.3 mmol) TBTU 和 505 mg (5.0 mmol) TEA。将所述混合物在室温搅拌过夜。向所述溶液中加入水和 DCM 并收集有机相, 浓缩到棕色胶质, 其接着通过在 MeOH 中的 10 体积%的浓盐酸, 在 75°C 加热 30 分钟进行去保护。最终通过制备 HPLC 纯化以得到产物, 其为棕色胶质, 量为 1.01 g (收率 52%)。

HPLC (系统 A) 99 %, RT 1.851 分钟(在 3 分钟期间 10-97 % MeCN)

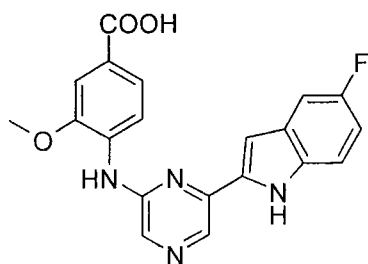
HPLC (系统 B) 97 %, RT 1.643 分钟(在 3 分钟期间 10-97 % MeCN)

MS (ESI^+) 对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 457 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H NMR (400MHz, MeOD) ppm 1.89-1.95 (m, 2H); 2.06 (s, 6H); 2.25-2.29 (m, 2H); 2.33-2.38 (m, 2H); 3.30-3.35 (m, 4H); 7.05-7.10 (m, 1H); 7.16-7.21 (m, 2H); 7.23-7.27 (m, 1H); 7.29-7.33 (m, 1H); 7.49-7.53 (m, 1H); 7.62 (d, $J=8.03$, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.59-8.64 (m, 1H)

中间体 25

4-{{6-[5-氟-1H-吡啶-2-基]吡嗪-2-基}氨基}-3-甲氧基苯甲酸

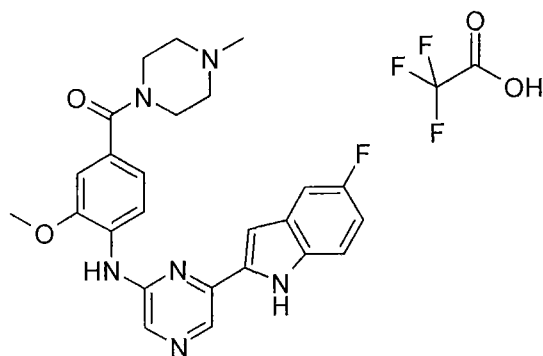


将粗制 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-3-甲氧基苯甲酸(中间体 21) (125mg,

0.45mmol), *N*-Boc-5-氟-吲哚-2-基硼酸 (155 mg, 0.6 mmol), 四(三苯膦)钯 (10 mg), 碳酸氢钠(150 mg)在 DME (3.5 ml)和水(1 ml)中的混合物在微波反应器中在 120°C 加热 900 秒以进行 Suzuki 偶联。随后再将反应混合物再加热到 160°C 达 600 秒从而进行去保护步骤。将反应混合物在乙酸乙酯和 K_2CO_3 (2 x 20 ml)之间分配, 并将合并的水相的 pH 调节到 pH 7。将水相用乙酸乙酯(2 x 25 ml)提取, 干燥合并的有机相并过滤。在真空中浓缩溶液, 并在不经过进一步纯化的情况下使用粗制产物。

实施例 154

6-(5-氟-1*H*-吲哚-2-基)-*N*-{2-甲氧基-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-胺三氟乙酸盐



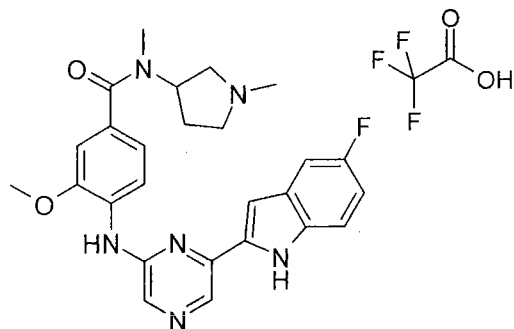
使用一般方法3, 从在0.5 ml THF中的4-{[6-(5-氟-1*H*-吲哚-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸(中间体25) (10 mg 0.03 mmol), 1-甲基哌嗪 (10 μ l), HOBt (6 mg, 0.044 mmol), EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol) 开始合成标题化合物。使用制备HPLC纯化粗制物质以得到黄色胶质(5.0 mg, 33%)。

HPLC 98% R_T =1.97 (系统 A 在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 231 (100%), $(M+H^+)$ 461 (90%)。

实施例 155

4-{[6-(5-氟-1*H*-吲哚-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐



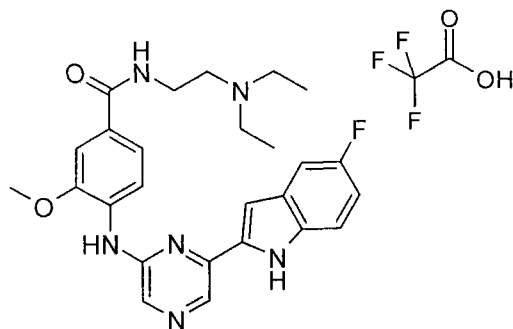
使用一般方法 3, 从在 0.5 ml THF 中的 4-{[6-(5-氟-1*H*-吲哚-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸(中间体 25) (10 mg 0.03 mmol), *N*,1-二甲基吡咯烷-3-胺(10 μ l), HOBt (6 mg, 0.044 mmol), EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol)开始合成标题化合物。使用制备 HPLC 纯化粗制物质以得到黄色胶质(3.5 mg, 23%)。

HPLC 99% R_T =2.06 (系统 A 在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 238 (80%), $(M+H^+)$ 475。

实施例 156

***N*-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-{[6-(5-氟-1*H*-吲哚-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酰胺三氟乙酸盐**



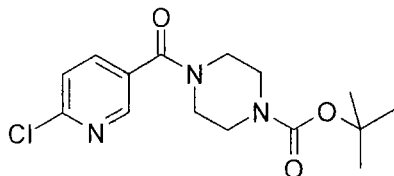
使用一般方法 3, 从在 0.5 ml THF 中的 4-{[6-(5-氟-1*H*-吲哚-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸(中间体 25) (10 mg 0.03 mmol), *N,N*-二乙基乙烷-1,2-二胺 (10 μ l), HOBt (6 mg, 0.044 mmol), EDC (8.6 mg, 0.44 mmol)和三乙胺(14 μ l, 0.1 mmol)开始合成标题化合物。使用制备 HPLC 纯化粗制物质以得到黄色胶质(4.4 mg, 28%)。

HPLC 97% R_T =2.17 (系统 A 在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。

MS (电喷雾) m/z $\frac{1}{2}(M+2H^+)$ 239 (40%), $(M+H^+)$ 477。

中间体 26

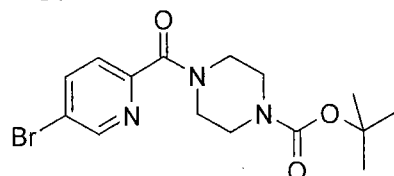
4-[(6-氯吡啶-3-基)羰基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯



向 *N*-Boc-哌嗪 (7.8 mmol) 加入 10 mL 5M NaOH, 并将所述混合物搅拌 5 分钟。加入溶解于 1 mL 无水 THF 中的 6-氯烟酰氯 (9.1 mmol) 并将所述反应搅拌 5 分钟。通过过滤收集沉淀物。将固体溶解于 25 mL DCM 并通过 MgSO₄ 干燥。在真空中去除溶剂以得到标题化合物 (1.78 g, 70%) ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*D*) δ ppm 1.46 (s, 9 H) 3.30 - 3.82 (m, 8 H) 7.40 (dd, $J=8.16, 0.63$ Hz, 1 H) 7.72 (dd, $J=8.16, 2.38$ Hz, 1 H) 8.43 (dd, $J=2.38, 0.63$ Hz, 1 H)。

中间体 27

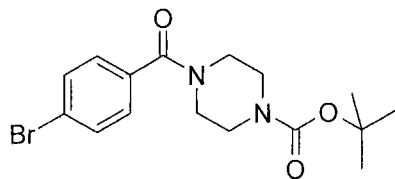
4-[(6-溴吡啶-3-基)羰基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯



向 5-溴-2-吡啶羧酸 (6.1 mmol) 中加入 SOCl₂ (5 ml) 并将所述反应回流 1 小时。将 SOCl₂ 在真空下去除。将残余的酰基氯悬浮于 3 mL 无水 THF 并在搅拌下加入 *N*-Boc-哌嗪 (5.4 mmol) 和 10 mL 5M NaOH 的混合物。在 5 分钟后, 加入 40 mL H₂O 并在另外 5 分钟后, 通过过滤收集沉淀物。将固体溶解于 25 mL DCM 并通过 MgSO₄ 干燥。将所述溶剂在真空中去除以得到标题化合物 (1.18 g, 67%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*D*) ppm 1.46 (s, 9 H) 3.42 - 3.79 (m, 8 H) 7.60 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.93 (dd, $J=8.28, 2.26$ Hz, 1 H) 8.62 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H)。

中间体 28

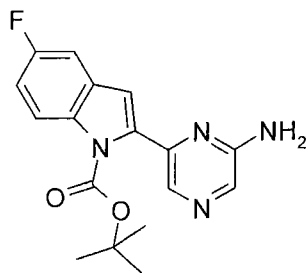
4-[(4-溴苯基)羰基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯



向 *N*-Boc-哌嗪 (7.8 mmol) 中加入 10 mL 5 M NaOH (水性) 并搅拌混合物达 5 分钟。加入溶解于 1 mL 无水 THF 中的 4-溴苯甲酰氯 (9.1 mmol), 并将所述反应物搅拌 5 分钟, 通过过滤收集沉淀物。将固体溶解于 25 mL DCM 并通过 MgSO_4 干燥。将溶剂在真空中去除以得到化合物 (0.93 g, 32%)。

中间体 29

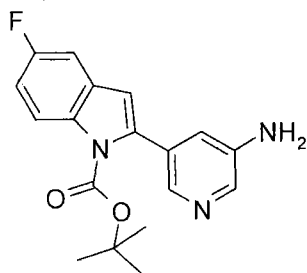
2-(6-氨基吡嗪-2-基)-5-氟-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯



向 2-氨基-6-氯吡嗪 (3.1 mmol), 1-Boc-5-氟吲哚-2-硼酸 (3.1 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 mg, 0.0865 mmol) 和 K_2CO_3 (7.2 mmol) 中加入 7 mL MeCN 和 3 mL H_2O , 并将所述混合物在封闭的管中在 80 °C 加热 1 小时。分离水层并通过 MgSO_4 干燥有机相。过滤和去除溶剂得到 1.05 g 的标题化合物。

中间体 30

2-(5-氨基吡啶-3-基)-5-氟-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯

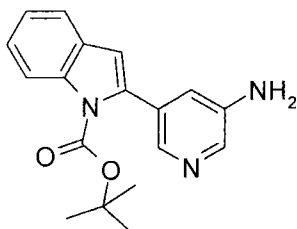


向 3-氨基-5-溴-吡啶 (2.9 mmol), 1-Boc-5-氟吲哚-2-硼酸 (2.9 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 mg, 0.0865 mmol) 和 K_2CO_3 (7.2 mmol) 中加入 7 mL MeCN

和 3 mL H₂O, 并将所述混合物在封闭的管中在 80 °C 加热 1 小时。分离水层并通过 MgSO₄ 干燥有机相。过滤和去除溶剂得到 1.11g 的标题化合物。

中间体 31

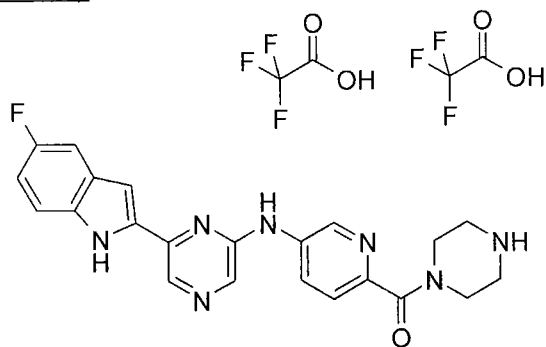
2-(5-氨基吡啶-3-基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯



向 3-氨基-5-溴-吡啶 (2.2 mmol), 1-Boc-吲哚-2-硼酸 (2.2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (70 mg, 0.061 mmol) 和 K₂CO₃ (7.2 mmol) 中加入 7 mL MeCN 和 3 mL H₂O 并将所述混合物在封闭的管中在 80 °C 加热 1 小时。分离水层并通过 MgSO₄ 干燥有机相。过滤和去除溶剂得到 0.80g 的标题化合物。

实施例 157

6-(5-氟-1H-吲哚-2-基)-N-[6-(哌嗪-1-基羰基)吡啶-3-基]吡嗪-2-胺双(三氟乙酸盐)



将 Pd(OAc)₂ (3 mg, 0.01 mmol) 和 (±)-BINAP (8 mg, 0.01 mmol) 溶解于 5 mL 无水甲苯。将所述溶液加入中间体 29 (50 mg, 0.15 mmol), 中间体 27 (60 mg, 0.16 mmol) 和 K₂CO₃ (700 mg, 5.06 mmol) 在 10 mL 无水甲苯中的混合物。将所述反应在 120 °C 在封闭的管中加热。在 3 小时后, 过滤混合物, 并将所述溶剂在真空中去除。将粗制物质溶解于 0.5 mL DCM 和 0.5 mL TFA 的混合物。1 小时后, 将溶剂在真空中去除, 并使用制备 HPLC 系统 A 纯化约一半的残余物。

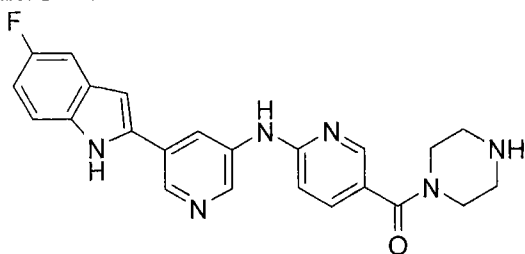
收率 7 mg (14%) ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.36 - 3.42 (m, 4 H) 4.02 - 4.10 (m, 4 H) 6.94 - 7.04 (m, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.29 (dd, $J=9.54$, 2.51 Hz, 1 H) 7.47 (dd, $J=8.91$, 4.39 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.62 (dd, $J=8.53$, 2.01 Hz, 1 H) 9.03 (s, 1 H)。HPLC 100%, $t_{\text{R}} = 1.75$ 分钟(系统 A), 100%, $t_{\text{R}} = 1.36$ 分钟(系统 B)。MS(电喷雾) $\text{M}+\text{H}^+$ m/z 418

合成实施例 158-160 的一般方法 4.

将 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mg, 0.02 mmol) 和(±)-BINAP (15 mg, 0.024 mmol) 溶解于 2 mL 无水甲苯。向所述溶液加入中间体 30 (50 mg, 0.15 mmol), 需要的芳基-或杂芳基卤化物(0.15 mmol)和 K_2CO_3 (500 mg, 3.6 mmol) 和另外的 5 mL 的无水甲苯的混合物。将所述混合物在封闭的管中, 在 120°C 加热 1 小时。过滤反应混合物, 并将溶剂在真空下去除。将所述残余物溶解于 0.5 mL DCM 和 0.5 mL TFA 的混合物。1 小时后, 在真空中去除溶剂, 并使用制备 HPLC 系统 E 纯化约一半的粗制物质。

实施例 158

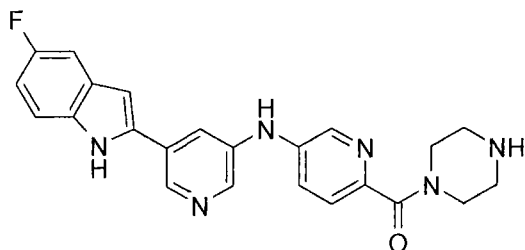
N-[5-(5-氟-1H-吲哚-2-基)吡啶-3-基]-5-(哌嗪-1-基羰基)吡啶-2-胺



根据一般方法 4, 从中间体 30 和中间体 26 制备标题化合物。收率 5 mg。
 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.87 (s, 4 H) 3.58 - 3.70 (m, 4 H) 6.87 - 6.95 (m, 3 H) 7.23 (dd, $J=9.54$, 2.51 Hz, 1 H) 7.38 (dd, $J=9.03$, 4.52 Hz, 1 H) 7.70 (dd, $J=8.53$, 2.51 Hz, 1 H) 8.37 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 8.69 (s, 1 H) 8.74 (t, $J=2.13$ Hz, 1 H) HPLC 100%, $t_{\text{R}} = 1.48$ 分钟(系统 A), 96%, $t_{\text{R}} = 1.27$ 分钟(系统 B)。MS(电喷雾) $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z 417

实施例 159

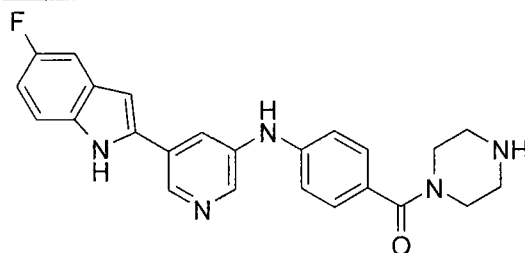
5-(5-氟-1H-吲哚-2-基)-N-[6-(哌嗪-1-基羰基)吡啶-3-基]吡啶-3-胺



根据一般方法 4, 从中间体 30 和中间体 27 制备标题化合物。收率 11 mg。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.78 - 2.95 (m, 4 H) 3.57 - 3.79 (m, 4 H) 6.87 - 6.94 (m, 2 H) 7.21 (dd, $J=9.66$, 2.38 Hz, 1 H) 7.35 (dd, $J=8.91$, 4.39 Hz, 1 H) 7.58 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 7.67 - 7.72 (m, $J=8.53$, 2.76 Hz, 1 H) 7.97 - 8.00 (m, 1 H) 8.28 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H) 8.38 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 8.57 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H)。HPLC 100%, t_R = 1.43 分钟(系统 A), 100%, t_R = 1.23 分钟(系统 B)。MS(电喷雾) (M+H)⁺ m/z 417

实施例 160

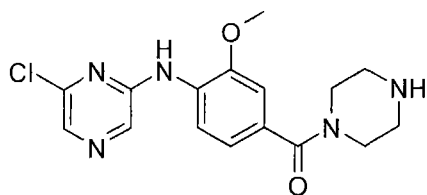
5-(5-氟-1H-吲哚-2-基)-N-[4-(哌嗪-1-基羰基)苯基]吡啶-3-胺



根据一般方法 A, 从中间体 30 和中间体 28 制备标题化合物。收率 8 mg (25%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.79 - 2.90 (m, 4 H) 3.54 - 3.71 (m, 4 H) 6.86 - 6.93 (m, 2 H) 7.18 - 7.25 (m, 3 H) 7.35 (dd, $J=8.78$, 4.52 Hz, 1 H) 7.37 - 7.43 (m, 2 H) 7.94 - 7.98 (m, 1 H) 8.25 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H) 8.50 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H)。HPLC 100%, t_R = 1.48 分钟(系统 A), 96%, t_R = 1.27 分钟(系统 B)。MS(电喷雾) (M+H)⁺ m/z 416

中间体 32

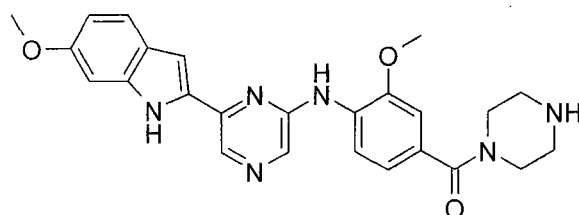
6-氯-N-[2-甲氧基-4-(哌嗪-1-基羰基)苯基]吡啶-2-胺



将 6-氯-N-(4-{4-(boc-哌嗪基)羰基}-2-甲氧基苯基)吡嗪-2-胺(其使用与中间体 45 相同的一般方法合成) (100 mg, 0.223 mmol)溶解于 1 mL DCM。加入 1 mL TFA, 并将反应混合物在封闭的管中搅拌 90 分钟。在真空中去除溶剂, 将产物溶解于 20 mL DCM 并用 NaHCO₃ (水性)洗涤。干燥溶液 (MgSO₄)并将溶剂在真空中去除以得到 30 mg (39%)的标题化合物。

实施例 161

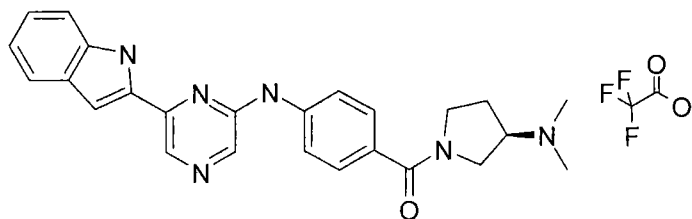
6-(6-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-N-[2-甲氧基-4-(哌嗪-1-基羰基)苯基]吡嗪-2-胺



向中间体 34 (15 mg, 0.052 mmol), 中间体 32 (15 mg, 0.043 mmol), Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0.013 mmol)和 K₂CO₃ (50 mg, 0.36 mmol)加入 0.5 mL MeCN 和 0.2 mL H₂O。将反应在微波炉 (micro oven) 中在 120 °C 加热 5 分钟。将水层用吸液管移去, 并在 160 °C 加热剩余的混合物达 5 分钟。过滤粗制反应混合物并使用制备 HPLC 系统 E 纯化残余物以得到标题化合物 (7 mg, 29%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) □ppm 2.82 - 2.91 (m, 4 H) 3.58 - 3.72 (m, 4 H) 3.85 (s, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 6.72 (dd, *J*=8.53, 2.26 Hz, 1 H) 7.01 (d, *J*=2.26 Hz, 1 H) 7.09 (d, *J*=1.00 Hz, 1 H) 7.11 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H) 7.15 (dd, *J*=8.28, 1.76 Hz, 1 H) 7.46 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.63 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H)。HPLC 100%, *t*_R = 1.79 分钟(系统 A), 100%, *t*_R = 1.60 分钟(系统 B)。MS(电喷雾) (M+H)⁺ *m/z* 459。

实施例 162

N-(4-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基)苯基)-6-(1H-吲哚-2-基)

吡嗪-2-胺三氟乙酸盐

将 2,6-二氯吡嗪 (0.40 g, 2.7 mmol), 4-氨基苯甲酸(0.41 g, 3.0 mmol), NaO^tBu (0.52 g, 5.3 mmol), Xantphos (45 mg, 0.08 mmol)和 Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0.027 mmol)在无水二噁烷 (10 mL)中搅拌。将所述反应混合物在 135 °C 回流 4 小时, 接着使其达到室温。在减压下浓缩混合物以得到粗制 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]苯甲酸。将一半获得的粗制 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]苯甲酸 (理论上包含 335 mg, 1.34 mmol)溶解于 DME/水。加入[1-(叔丁氧基羰基)-H-吡啶-2-基]硼酸 (350 mg, 1.34 mmol), NaHCO₃ (394 mg, 4.69 mmol)和 Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0.03 mmol)。将反应混合物在 100 °C 搅拌 7 小时, 在室温搅拌 8 小时。加入 MeOH (5mL), 随后过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解于 EtOAc (15 mL)和 1 M NaOH 水溶液 (20 mL)。分离所述相, 并用 EtOAc (15 mL)提取水层。将水相用 1 M HCl (水性)酸化并用 EtOAc (10 mL)提取。浓缩合并的有机相, 并将剩余的物质溶解于 DCM/TFA (4:1, 10 mL), 并在室温搅拌 5 小时。蒸发溶剂, 并通过制备 HPLC (YMC ODS-AQ, 0.1% TFA-MeCN)纯化残余物以得到 4-[[6-(H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基]苯甲酸(30 mg)。C₁₉H₁₄N₄O₂ m/z 331 (M+H)⁺。

向在无水 DMF (1.5 mL)中的 4-[[6-(H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基]苯甲酸(10 mg, 0.03 mmol)中加入 NEt₃ (13 μL, 0.09 mmol), 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三噁三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(50%在 EtOAc 中, 54 μL, 0.09 mmol)和(3*R*)-*N,N*-二甲基吡咯烷-3-胺(10 mg, 0.09 mmol)。将所述混合物在室温搅拌过夜。加入 1 滴水, 并将混合物在真空中浓缩。通过制备 HPLC 进行纯化 (ACE C8, 0.1% TFA, MeCN)以得到标题化合物, 其为棕色胶质 (4 mg)。

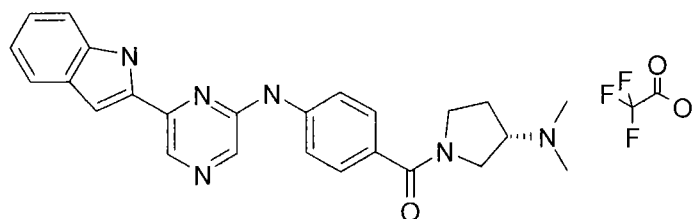
HPLC 99% (系统 A), 99% (系统 B)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) .
□ppm 2.13 - 2.27 (m, 1 H) 2.42 - 2.57 (m, 1 H) 3.16 - 3.24 (m, 1 H) 3.73 - 3.93 (m, 3 H) 4.05 - 4.13 (m, 1 H) 7.02 - 7.08 (m, 1 H) 7.14 - 7.21 (m, 2 H)

7.46 - 7.51 (m, 1 H) 7.58 - 7.62 (m, 1 H) 7.62 - 7.67 (m, 2 H) 7.92 - 7.99 (m, 2 H) 8.05 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H)。

MS (ESI+) 对于 $C_{25}H_{26}N_6O$ 计算值 426.2168, 实测值 426.2160。

实施例 163

N-(4-{[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}苯基)-6-(1H-吡啶-2-基)吡啶-2-胺三氟乙酸盐



将 2,6-二氯吡啶 (0.40 g, 2.7 mmol), 4-氨基苯甲酸(0.41 g, 3.0 mmol), NaOtBu (0.52 g, 5.3 mmol), Xantphos (45 mg, 0.08 mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (25 mg, 0.027 mmol)在无水二噁烷 (10 mL)中搅拌 XX 分钟?。将反应混合物在 135 °C 回流 4 小时,接着使其达到室温。将混合物在减压下浓缩以得到粗制 4-[(6-氯吡啶-2-基)氨基]苯甲酸。将一半获得的粗制 4-[(6-氯吡啶-2-基)氨基]苯甲酸(理论上包含 335 mg, 1.34 mmol)溶解于 DME/水。加入[1-(叔丁氧基羰基)-H-吡啶-2-基]硼酸(350 mg, 1.34 mmol), $NaHCO_3$ (394 mg, 4.69 mmol)和 $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg, 0.03 mmol)。将反应混合物在 100°C 搅拌 7 小时,在室温搅拌 8 小时。加入 MeOH (5mL)随后进行过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解于 EtOAc (15 mL)和 1 M NaOH 水溶液 (20 mL)。分离相,并用 EtOAc (15 mL)提取水层。将水相用 1M HCl(水性)酸化并用 EtOAc(10 mL)提取。浓缩合并的有机相,将剩余物质溶解于 DCM/TFA (4:1, 10 mL)并在室温搅拌 5 小时。蒸发溶剂,并将残余物通过制备 HPLC 纯化(YMC ODS-AQ, 0.1% TFA-MeCN)以得到 4-{[6-(H-吡啶-2-基)吡啶-2-基]氨基}苯甲酸(30 mg)。 $C_{19}H_{14}N_4O_2$ m/z 331 (M+H)⁺。向在无水 DMF (1.5 mL)中的 4-{[6-(H-吡啶-2-基)吡啶-2-基]氨基}苯甲酸(10 mg, 0.03 mmol), 加入 NEt_3 (13 μ L, 0.09 mmol), 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三噁三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(50%在 EtOAc 中, 54 μ L, 0.09 mmol)和(3S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (10 mg, 0.09 mmol)。将所述混合物在室温搅拌过夜。加入 1 滴水并将

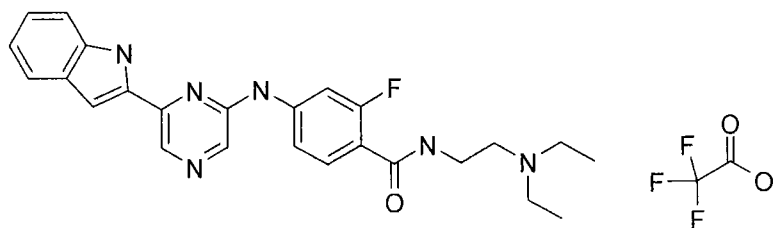
所述混合物在真空中浓缩。通过制备 HPLC 进行纯化(ACE C8, 0.1% TFA, MeCN)以得到标题化合物其为棕色胶质(4 mg)。

HPLC 99%(系统 A), 99%(系统 B)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) . . ppm 2.14 - 2.26 (m, 1 H) 2.45 - 2.54 (m, 1 H) 3.16 - 3.26 (m, 1 H) 3.71 - 3.97 (m, 3 H) 4.04 - 4.16 (m, 1 H) 7.02 - 7.08 (m, 1 H) 7.15 - 7.21 (m, 2 H) 7.46 - 7.51 (m, 1 H) 7.58 - 7.62 (m, 1 H) 7.62 - 7.70 (m, 2 H) 7.96 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 8.03 - 8.07 (m, 1 H) 8.48 (s, 1 H)。

MS (ESI+)对于 C₂₅H₂₆N₆O 计算值 426.2168, 实测值 426.2160。

实施例 164

N-[2-(二乙基氨基)乙基]-2-氟-4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酰胺三氟乙酸盐



将 2,6-二氯吡嗪 (0.40 g, 2.7 mmol), 4-氨基-2-氟苯甲酸(0.46 g, 3.0 mmol), NaO^tBu (0.52 g, 5.3 mmol), Xantphos (45 mg, 0.08 mmol)和 Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0.027 mmol)在无水二噁烷 (10 mL)中搅拌。将反应混合物在 135 °C 回流 4 小时,接着使其达到室温。将混合物在减压下浓缩以得到粗制 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-2-氟苯甲酸。将一半获得的粗制 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-2-氟苯甲酸(理论上包含 342 mg, 1.28 mmol)溶解于 DME/水。加入[1-(叔丁氧基羰基)-H-吡啶-2-基]硼酸 (350 mg, 1.34 mmol), NaHCO₃ (394 mg, 4.69 mmol)和 Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0.03 mmol)。将反应混合物在 100°C 搅拌 7 小时,在室温搅拌 8 小时。加入 MeOH (5mL)随后进行过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解于 EtOAc (15 mL)和 1 M NaOH 水溶液 (20 mL)。分离相,并用 EtOAc (15 mL)提取水层。将水相用 1M HCl (水性)酸化并用 EtOAc(10 mL)提取。浓缩合并的有机相并将剩余物质溶解于 DCM/TFA (4:1, 10 mL)并在室温搅拌 5 小时。蒸发溶剂,并将残余物通过制备 HPLC 纯化(YMC ODS-AQ, 0.1% TFA-MeCN)以得到 2-氟-4-{[6-(1H-吡

啉-2-基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸(36 mg)。MS (ESI+)对于 C₁₉H₁₃FN₄O₂ m/z 349 (M+H)⁺。

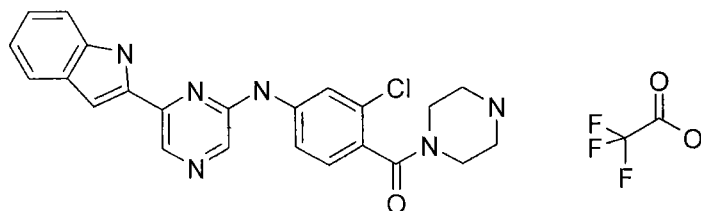
向在无水 DMF (1.5 mL)中的 2-氟-4-{{6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸(13 mg, 0.04 mmol)中加入 NEt₃ (16 μL, 0.11 mmol), 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三噁三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(50% 在 EtOAc 中, 89 μL, 0.15 mmol)和 *N,N*-二乙基乙烷-1,2-二胺(16 mg, 0.11 mmol)。将所述混合物在室温搅拌过夜。加入 TBTU (2 当量)并将所述反应混合物搅拌过夜。加入 1 滴水并将所述混合物在真空中浓缩。通过制备 HPLC 进行纯化(ACE C8, 0.1% TFA, MeCN)以得到标题化合物, 其为棕色胶质 (4 mg)。

HPLC 95%(系统 A), 95%(系统 B)。

MS (ESI+) 计算值对于 C₂₅H₂₇FN₆O 446.223, 实测值 446.2224。

实施例 165

N-[3-氯-4-(哌嗪-1-基羰基)苯基]-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺三氟乙酸盐



将 2,6-二氯吡嗪 (0.40 g, 2.7 mmol), 4-氨基-2-氯苯甲酸(0.51 g, 3.0 mmol), NaOtBu (0.52 g, 5.3 mmol), Xantphos (45 mg, 0.08 mmol)和 Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0.027 mmol)在无水二噁烷 (10 mL) 中搅拌。将反应混合物在 135 °C 回流 4 小时, 接着使其达到室温。将混合物在减压下浓缩以得到粗制 2-氯-4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]苯甲酸。将一半获得的粗制 2-氯-4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]苯甲酸(理论上包含 381 mg, 1.34 mmol)溶解于 DME/水。加入 [1-(叔丁氧基羰基)-H-吡啶-2-基]硼酸 (350 mg, 1.34 mmol), NaHCO₃ (394 mg, 4.69 mmol)和 Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0.03 mmol)。将反应混合物在 100°C 搅拌 7 小时, 在室温搅拌 8 小时。加入 MeOH (5mL)随后进行过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解于 EtOAc (15 mL)和 1 M NaOH 水溶液 (20 mL)。分离相,并用 EtOAc (15 mL)提取水层。将水相用 1M HCl (水性)酸化并

用 EtOAc(10 mL)提取。浓缩合并的有机相并将剩余物质溶解于 DCM/TFA (4:1, 10 mL)并在室温搅拌 5 小时。蒸发溶剂,并将残余物通过制备 HPLC 纯化(YMC ODS-AQ, 0.1% TFA-MeCN)以得到 2-氯-4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸(22 mg)。MS (ESI+)对于 C₁₉H₁₃ClN₄O₂ m/z 365 (M+H)⁺。

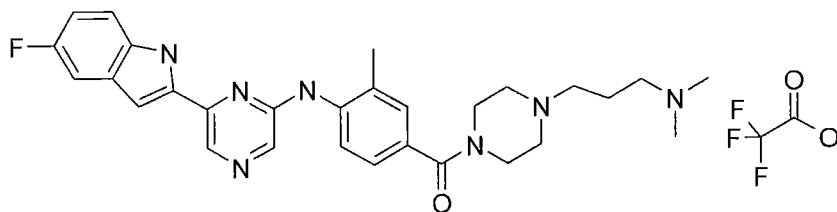
向在无水 DMF (1.5 mL)中的 2-氯-4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸(11 mg, 0.03 mmol)加入 NEt₃ (16 μL, 0.11 mmol), 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三噁三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(50% 在 EtOAc 中, 89 μL, 0.15 mmol)和哌嗪 (78 mg, 0.91 mmol)。将所述混合物在室温搅拌过夜。加入 TBTU (2 当量), 并将所述反应混合物搅拌过夜。加入 1 滴水并将所述混合物在真空中浓缩。通过制备 HPLC 进行纯化(ACE C8, 0.1% TFA, MeCN)以得到标题化合物 (1 mg)。

HPLC 95%(系统 A), 98%(系统 B)。

MS (ESI+)对于 C₂₃H₂₁ClN₆O 计算值 432.1465, 实测值 432.1456。

实施例 166

N-[4-({4-[3-(二甲基氨基)丙基]哌嗪-1-基}羰基)-2-甲基苯基]-6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺三氟乙酸盐



将 2,6-二氯吡嗪 (0.40 g, 2.7 mmol), 4-氨基-3-甲基苯甲酸(0.45 g, 3.0 mmol), NaOtBu (0.52 g, 5.3 mmol), Xantphos (45 mg, 0.08 mmol)和 Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0.027 mmol)在无水二噁烷 (10 mL)中搅拌。将反应混合物在 135 °C 回流 4 小时,接着使其达到室温。将混合物在减压下浓缩以得到粗制 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-3-甲基苯甲酸。将一半获得的粗制 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-3-甲基苯甲酸(理论上包含 335 mg, 1.34 mmol)溶解于 DME/水。加入[1-(叔丁氧基羰基)-H-吡啶-2-基]硼酸 (355 mg, 1.34 mmol), NaHCO₃ (394 mg, 4.69 mmol)和 Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0.03 mmol)。将反应混合物在

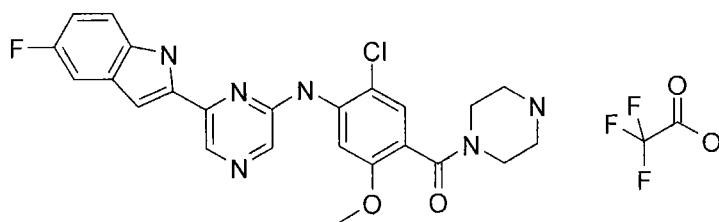
100°C 搅拌 7 小时, 在室温搅拌 8 小时。加入 MeOH (5mL)随后进行过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解于 EtOAc (15 mL)和 1 M NaOH 水溶液 (20 mL)。分离相, 并用 EtOAc (15 mL)提取水层。将水相用 1M HCl (水性)酸化并用 EtOAc(10 mL)提取。浓缩合并的有机相并将剩余物质溶解于 DCM/TFA (4:1, 10 mL)并在室温搅拌 5 小时。蒸发溶剂, 并将残余物通过制备 HPLC 纯化(YMC ODS-AQ, 0.1% TFA-MeCN)以得到 4-{{6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基}氨基}-3-甲基苯甲酸(45 mg)。MS (ESI+)对于 C₂₀H₁₅FN₄O₂ m/z 363 (M+H)⁺。

向在无水 DMF (1.5 mL)中的 4-{{6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基}氨基}-3-甲基苯甲酸(15 mg, 0.04 mmol)加入 NEt₃ (17 µL, 0.12 mmol), 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三噁三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(50%在 EtOAc 中, 99 µL, 0.17 mmol)和 *N,N*-二甲基-3-哌嗪-1-基丙烷-1-胺(21 mg, 0.12 mmol)。将所述混合物在室温搅拌过夜。加入 TBTU (2 当量), 并将所述反应混合物搅拌过夜。加入 1 滴水并将所述混合物在真空中浓缩。通过制备 HPLC 进行纯化(ACE C8, 0.1% TFA, MeCN)以得到标题化合物(12 mg)。HPLC 99%(系统 A), 99%(系统 B)。

MS (ESI+)对于 C₂₉H₃₄FN₇O 计算值 515.2809, 实测值 515.2800。

实施例 167

N-[2-氯-5-甲氧基-4-(哌嗪-1-基羰基)苯基]-6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺三氟乙酸盐



将 2,6-二氯吡嗪(0.40 g, 2.7 mmol), 4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸(0.60 g, 3.0 mmol), NaOtBu (0.52 g, 5.3 mmol), Xantphos (45 mg, 0.08 mmol)和 Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0.027 mmol)在无水二噁烷(10 mL)中搅拌。将反应混合物在 135 °C 回流 4 小时, 接着使其达到室温。将混合物在减压下浓缩以得到粗制 5-氯-4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-2-甲氧基苯甲酸。将一半获得的粗制

5-氯-4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-2-甲氧基苯甲酸(理论上包含 421 mg, 1.34 mmol)溶解于 DME/水。加入 [1-(叔丁氧基羰基)-H-吡啶-2-基]硼酸 (350 mg, 1.34 mmol), NaHCO_3 (394 mg, 4.69 mmol)和 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (31 mg, 0.03 mmol)。将反应混合物在 100°C 搅拌 7 小时,在室温搅拌 8 小时。加入 MeOH (5mL)随后进行过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解于 EtOAc (15 mL)和 1 M NaOH 水溶液 (20 mL)。分离相,并用 EtOAc (15 mL)提取水层。将水相用 1M HCl (水性)酸化并用 EtOAc(10 mL)提取。浓缩合并的有机相并将剩余物质溶解于 DCM/TFA (4:1, 10 mL)并在室温搅拌 5 小时。蒸发溶剂,并将残余物通过制备 HPLC 纯化(YMC ODS-AQ, 0.1% TFA-MeCN)以得到 5-氯-4-[[6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基]-2-甲氧基苯甲酸(26 mg)。

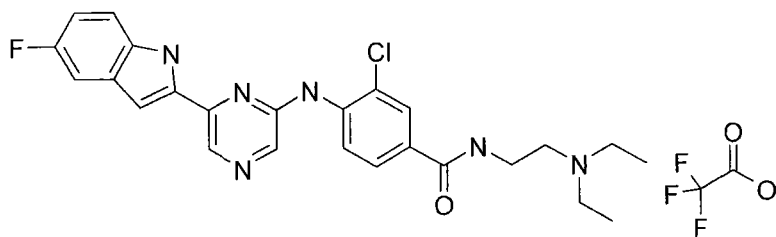
向在无水 DMF (1.5 mL)中的 5-氯-4-[[6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基]-2-甲氧基苯甲酸(13 mg, 0.03 mmol)中加入 NEt_3 (14 μL , 0.09 mmol), 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三噁三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(50%在 EtOAc 中, 75 μL , 0.13 mmol)和哌嗪 (81 mg, 0.95 mmol)。将所述混合物在室温搅拌过夜。加入 TBTU (2 当量), 并将所述反应混合物搅拌过夜。加入 1 滴水并将所述混合物在真空中浓缩。通过制备 HPLC 进行纯化(ACE C8, 0.1% TFA, MeCN)以得到标题化合物 (2 mg)。MS (ESI+)对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClFN}_6\text{O}_2$ m/z 481 (M+H)+。

HPLC 97%(系统 A), 98%(系统 B)。

MS (ESI+)对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClFN}_6\text{O}_2$ 计算值 480.1477, 实测值 480.1469。

实施例 168

3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-[[6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基]苯甲酰胺三氟乙酸盐



将 2,6-二氯吡嗪 (0.35 g, 2.3 mmol), 4-氨基-3-氯苯甲酸(0.35 g, 2.0 mmol), NaOtBu (0.44 g, 4.6 mmol), Xantphos (45 mg, 0.08 mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$

(25 mg, 0.027 mmol)在无水二噁烷(10 mL)中搅拌。将反应混合物在 135 °C 回流 4 小时,接着使其达到室温。将混合物在减压下浓缩以得到粗制 3-氯-4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]苯甲酸。将一半获得的粗制 3-氯-4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]苯甲酸(理论上包含 335 mg, 1.34 mmol)溶解于 DME/水。加入 [1-(叔丁氧基羰基)-H-吡啶-2-基]硼酸 (381 mg, 1.34 mmol), NaHCO₃ (394 mg, 4.69 mmol)和 Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0.03 mmol)。将反应混合物在 100°C 搅拌 7 小时, 在室温搅拌 8 小时。加入 MeOH (5mL), 随后进行过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解于 EtOAc (15 mL)和 1 M NaOH 水溶液 (20 mL)。分离相, 并用 EtOAc (15 mL)提取水层。将水相用 1M HCl (水性)酸化并用 EtOAc(10 mL)提取。浓缩合并的有机相, 将剩余物质溶解于 DCM/TFA (4:1, 10 mL)并在室温搅拌 5 小时。蒸发溶剂, 并将残余物通过制备 HPLC 纯化(YMC ODS-AQ, 0.1% TFA-MeCN)以得到 3-氯-4-{[6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸(30 mg)。

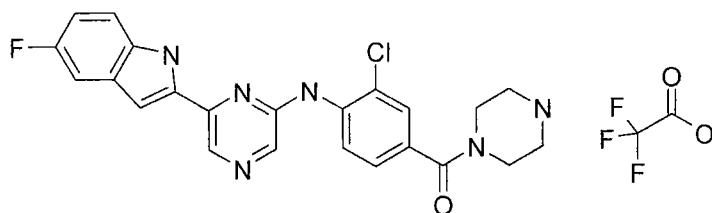
向在无水 DMF (1.5 mL)中的 3-氯-4-{[6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸(15 mg, 0.04 mmol)中加入 NEt₃ (14 µL, 0.09 mmol), 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三噁三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(50%在 EtOAc 中, 75 µL, 0.13 mmol)和 N,N-二乙基乙烷-1,2-二胺 (14 mg, 0.83 mmol)。将所述混合物在室温搅拌过夜。加入 TBTU (2 当量), 并将所述反应混合物搅拌过夜。加入 1 滴水并将所述混合物在真空中浓缩。通过制备 HPLC 进行纯化(ACE C8, 0.1% TFA, MeCN)以得到标题化合物 (1 mg)。

HPLC 95%(系统 A), 95%(系统 B)。

MS (ESI+)对于 C₂₅H₂₆ClFN₆O 计算值 480.1841, 实测值 480.1838。

实施例 169

N-[2-氯-4-(吡嗪-1-基羰基)苯基]-6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺三氟乙酸盐



将 2,6-二氯吡嗪 (0.35 g, 2.3 mmol), 4-氨基-3-氯苯甲酸(0.35 g, 2.0 mmol), NaOtBu (0.44 g, 4.6 mmol), Xantphos (45 mg, 0.08 mmol)和 Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0.027 mmol) 在无水二噁烷(10 mL)中搅拌。将反应混合物在 135 °C 回流 4 小时, 接着使其达到室温。将混合物在减压下浓缩以得到粗制 3-氯-4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]苯甲酸。将一半获得的粗制 3-氯-4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]苯甲酸(理论上包含 335 mg, 1.34 mmol)溶解于 DME/水。加入 [1-(叔丁氧基羰基)-H-吡啶-2-基]硼酸 (381 mg, 1.34 mmol), NaHCO₃ (394 mg, 4.69 mmol)和 Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0.03 mmol)。将反应混合物在 100°C 搅拌 7 小时, 在室温搅拌 8 小时。加入 MeOH (5mL), 随后进行过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解于 EtOAc (15 mL)和 1 M NaOH 水溶液 (20 mL)。分离相, 并用 EtOAc (15 mL)提取水层。将水相用 1M HCl (水性)酸化并用 EtOAc(10 mL)提取。浓缩合并的有机相, 将剩余物质溶解于 DCM/TFA (4:1, 10 mL)并在室温搅拌 5 小时。蒸发溶剂, 并将残余物通过制备 HPLC 纯化(YMC ODS-AQ, 0.1% TFA-MeCN)以得到 3-氯-4-{[6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸(30 mg)。

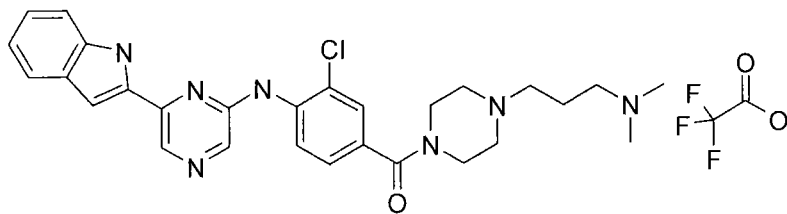
向在无水 DMF (1.5 mL)中的 3-氯-4-{[6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸(15 mg, 0.04 mmol)加入 NEt₃ (14 µL, 0.09 mmol), 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三噁三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(50%在 EtOAc 中, 75 µL, 0.13 mmol)和哌嗪(101 mg, 1.2 mmol)。将所述混合物在室温搅拌过夜。加入 TBTU (2 当量), 并将所述反应混合物搅拌过夜。加入 1 滴水并将所述混合物在真空中浓缩。通过制备 HPLC 进行纯化(ACE C8, 0.1% TFA, MeCN)以得到标题化合物 (1 mg)。

HPLC 99%(系统 A), 99%(系统 B)。

MS (ESI+)对于 C₂₃H₂₀ClFN₆O 计算值 450.1371, 实测值 450.1373。

实施例 170

N-[2-氯-4-({4-[3-(二甲基氨基)丙基]哌嗪-1-基}羰基)苯基]-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺三氟乙酸盐



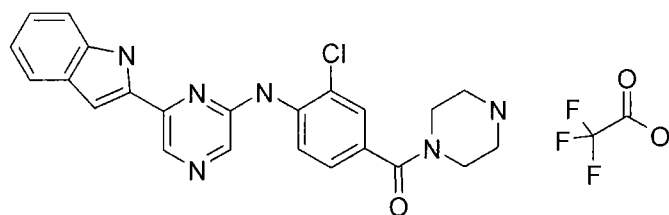
将 2,6-二氯吡嗪 (0.35 g, 2.3 mmol), 4-氨基-3-氯苯甲酸(0.35 g, 2.0 mmol), NaOtBu (0.44 g, 4.6 mmol), Xantphos (45 mg, 0.08 mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 mg, 0.027 mmol)在无水二噁烷(10 mL)中搅拌。将反应混合物在 135 °C 回流 4 小时,接着使其达到室温。将混合物在减压下浓缩以得到粗制 3-氯-4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]苯甲酸。将一半获得的粗制 3-氯-4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]苯甲酸(理论上包含 335 mg, 1.34 mmol)溶解于 DME/水。加入 [1-(叔丁氧基羰基)-H-吡啶-2-基]硼酸(381 mg, 1.34 mmol), NaHCO_3 (394 mg, 4.69 mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (31 mg, 0.03 mmol)。将反应混合物在 100°C 搅拌 7 小时,在室温搅拌 8 小时。加入 MeOH (5mL),随后进行过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解于 EtOAc (15 mL)和 1 M NaOH 水溶液 (20 mL)。分离相,并用 EtOAc (15 mL)提取水层。将水相用 1M HCl (水性)酸化并用 EtOAc(10 mL)提取。浓缩合并的有机相并将剩余物质溶解于 DCM/TFA (4:1, 10 mL)并在室温搅拌 5 小时。蒸发溶剂,并将残余物通过制备 HPLC 纯化(YMC ODS-AQ, 0.1% TFA-MeCN)以得到 3-氯-4-[[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸(45 mg)。

向在无水 DMF (1.5 mL)中的 3-氯-4-[[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸(15 mg, 0.04 mmol)加入 NEt_3 (17 μL , 0.12 mmol), 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三噁三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(50%在 EtOAc 中, 97 μL , 0.16 mmol)和 N,N-二甲基-3-哌嗪-1-基丙烷-1-胺 (21 mg, 0.12 mmol)。将所述混合物在室温搅拌过夜。加入 TBTU (2 当量)伴随持续搅拌过夜。加入 1 滴水并将所述混合物在真空中浓缩。通过制备 HPLC 进行纯化(ACE C8, 0.1% TFA, MeCN)以得到标题化合物 (9 mg)。HPLC 99% (系统 A), (系统 B)。MS (ESI+)对于 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}$ 计算值 517.2357, 实测值 517.2353。

实施例 171

N-[2-氯-4-(哌嗪-1-基羰基)苯基]-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺三氟乙酸

盐

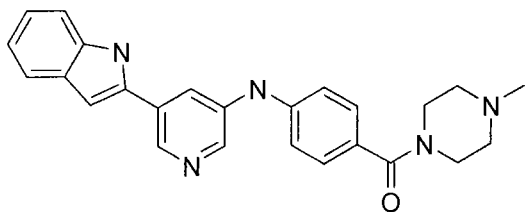


将 2,6-二氯吡嗪 (0.35 g, 2.3 mmol), 4-氨基-3-氯苯甲酸(0.35 g, 2.0 mmol), NaOtBu (0.44 g, 4.6 mmol), Xantphos (45 mg, 0.08 mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 mg, 0.027 mmol)在无水二噁烷(10 mL)中搅拌。将反应混合物在 135 °C 回流 4 小时,接着使其达到室温。将混合物在减压下浓缩以得到粗制 3-氯-4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]苯甲酸。将一半获得的粗制 3-氯-4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]苯甲酸(理论上包含 335 mg, 1.34 mmol)溶解于 DME/水。加入 [1-(叔丁氧基羰基)-H-吡啶-2-基]硼酸(381 mg, 1.34 mmol), NaHCO_3 (394 mg, 4.69 mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (31 mg, 0.03 mmol)。将反应混合物在 100°C 搅拌 7 小时,在室温搅拌 8 小时。加入 MeOH (5mL)随后进行过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解于 EtOAc (15 mL)和 1 M NaOH 水溶液 (20 mL)。分离相,并用 EtOAc (15 mL)提取水层。将水相用 1M HCl (水性)酸化并用 EtOAc(10 mL)提取。浓缩合并的有机相,将剩余物质溶解于 DCM/TFA (4:1, 10 mL)并在室温搅拌 5 小时。蒸发溶剂,并将残余物通过制备 HPLC 纯化(YMC ODS-AQ, 0.1% TFA-MeCN)以得到 3-氯-4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸(45 mg)。

向在无水 DMF (1.5 mL)中的 3-氯-4-{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}苯甲酸(15 mg, 0.04 mmol)加入 NEt_3 (17 μL , 0.12 mmol), 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三噁三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(50%在 EtOAc 中, 97 μL , 0.16 mmol)和哌嗪 (106 mg, 1.23 mmol)。将所述混合物在室温搅拌过夜。加入 TBTU (2 当量)伴随持续搅拌过夜。加入 1 滴水并将所述混合物在真空中浓缩。通过制备 HPLC 进行纯化(ACE C8, 0.1% TFA, MeCN)以得到标题化合物(5 mg)。HPLC 98%(系统 A), 98%(系统 B)。

MS (ESI+)对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}$ 计算值 432.1465, 实测值 432.1458。

实施例 172

5-(1H-吡啶-2-基)-N-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡啶-3-胺

将在 DME/水(3.5:1, 4.5 mL)中的 3,5-二溴吡啶 (249 mg, 1.05 mmol), [1-(叔丁氧基羰基)-H-吡啶-2-基]硼酸(302 mg, 1.16 mmol), Pd(PPh₃)₄ (61 mg, 0.05 mmol)和 NaHCO₃ (309 mg, 3.68 mmol)用微波在 120 °C 照射 5 分钟, 随后在 180 °C 照射 12 分钟。将反应混合物用 DCM (2x10 mL)和水(10 mL)提取。合并有机层, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩。将残余物通过制备 HPLC 纯化(YMC ODS-AQ, 0.1% TFA-MeCN)以得到 2-(5-溴吡啶-3-基)-1H-吡啶。将在甲苯/tBuOH (5:1, 1mL)中的 2-(5-溴吡啶-3-基)-1H-吡啶(10 mg, 0.04 mmol), {4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}胺(12 mg, 0.06 mmol), Pd(OAc)₂ (2 mg, 0.01 mmol), NaOtBu (12 mg, 0.13 mmol)和 Xantphos (9 mg, 0.018 mmol)用微波在 160 °C 照射 20 分钟。加入另外的 Pd(OAc)₂ (5 mg, 0.02 mmol)并将得到的混合物用微波在 160 °C 再照射 20 分钟。用 EtOAc 和 1M NaOH 水溶液提取粗制混合物, 沉淀产物, 并滤去。将所述粗制产物通过制备 HPLC (ACE C8, 0.1% TFA, MeCN), 随后(XTerra C18, 50mM NH₄HCO₃ pH 10, MeCN) 纯化。得到作为白色固体 (0.7 mg)的标题化合物。MS (ESI+)对于 C₂₅H₂₅N₅O m/z 412 (M+H)⁺。

HPLC 100%(系统 A), 96%(系统 B)。

合成中间体 33-42 的一般方法。

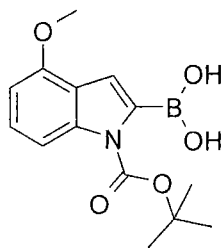
将吡啶 (1 当量, ~1.5 - 6 mmol)溶解于 2 mL 无水 DCM 并加入 1M 在 DCM 中的二-叔丁基二碳酸酯(1.2 当量)和 1M 在 DCM 中的 DMAP (1.2 当量), 将所述反应混合物搅拌 20 分钟。将所述混合物用 1M HCl 洗涤, 干燥(MgSO₄)并将所述溶剂在真空中去除, 以得到需要的 N-t-BOC 吡啶衍生物。

将 N-t-BOC 吡啶(1 当量)溶解于 THF(~5-10 mL)并加入硼酸三异丙酯 (1.5 当量)。将反应混合物保持在 N₂ 下, 在冰浴中冷却, 并加入 2M LDA (1.2 当量) (在 10 分钟的时期内)。在 60 分钟后, 加入 0.2 mL 2M LDA 并将所

述反应混合物在室温保持 10 分钟，随后加入 20 mL 2M HCl，并将所述反应再搅拌 2 分钟。将所述混合物用 15 mL Et₂O 提取并通过 MgSO₄ 干燥。将所述溶剂在真空中去除，直到余下少量。通过加入水沉淀产物。或者，直接将粗制乙醚溶液用在下一个步骤中。

中间体 33

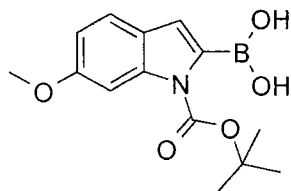
[1-(叔丁氧基羰基)-4-甲氧基-H-吡啶-2-基]硼酸



根据上述一般方法，从 4-甲氧基吡啶(821 mg, 5.60 mmol)制备标题化合物。收率 751 mg (46%)。

中间体 34

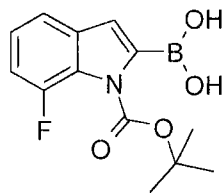
[1-(叔丁氧基羰基)-6-甲氧基-H-吡啶-2-基]硼酸



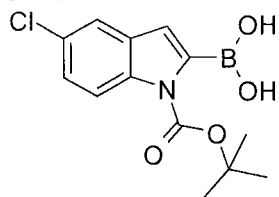
根据上述一般方法，从 6-甲氧基吡啶 (233 mg, 1.60 mmol)制备标题化合物。收率 51 mg (11%)。

中间体 35

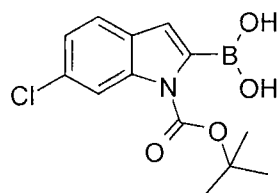
[1-(叔丁氧基羰基)-7-氟-H-吡啶-2-基]硼酸



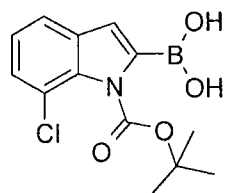
根据上述一般方法，从 7-氟吡啶(122 mg, 0.90 mmol)制备标题化合物。

中间体 36**[1-(叔丁氧基羰基)-5-氯-H-吡啶-2-基]硼酸**

根据上述一般方法，从 5-氯吡啶 (1.02 g, 6.70 mmol) 制备标题化合物。
收率 731 mg (37%)。

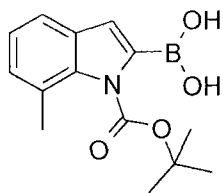
中间体 37**[1-(叔丁氧基羰基)-6-氯-H-吡啶-2-基]硼酸**

根据上述一般方法，从 6-氯吡啶 (921 mg, 6.10 mmol) 制备标题化合物。收率 489 mg (27%)。

中间体 38**[1-(叔丁氧基羰基)-7-氯-H-吡啶-2-基]硼酸**

根据上述一般方法，从 7-氯吡啶 (909 mg, 6.00 mmol) 制备标题化合物。收率 265 mg (15%)。

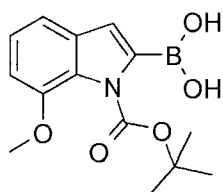
中间体 39**[1-(叔丁氧基羰基)-7-甲基-H-吡啶-2-基]硼酸**



根据上述一般方法, 从 7-甲基吲哚 (816 mg, 6.20 mmol) 制备标题化合物。

中间体 40

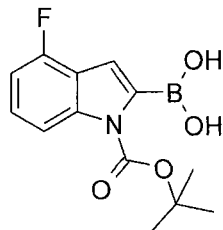
[1-(叔丁氧基羰基)-7-甲氧基-H-吲哚-2-基]硼酸



根据上述一般方法, 从 7-甲氧基吲哚 (740 mg, 5.00 mmol) 制备标题化合物。

中间体 41

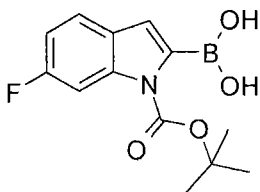
[1-(叔丁氧基羰基)-4-氟-H-吲哚-2-基]硼酸



根据上述一般方法, 从 4-氟吲哚 (784 mg, 5.80 mmol) 制备标题化合物。收率 325 mg (20%)。

中间体 42

[1-(叔丁氧基羰基)-6-氟-H-吲哚-2-基]硼酸

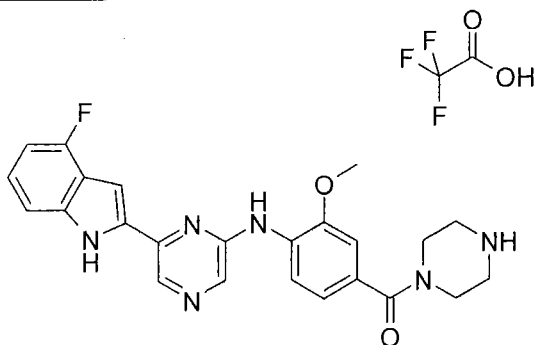


根据上述一般方法, 从 6-氟吲哚 (1.04 g, 7.70 mmol) 制备标题化合物。

收率 575 mg (27%)。

实施例 173

6-(4-氟-1H-吡啶-2-基)-N-[2-甲氧基-4-(哌嗪-1-基羰基)苯基]吡嗪-2-胺三氟乙酸盐

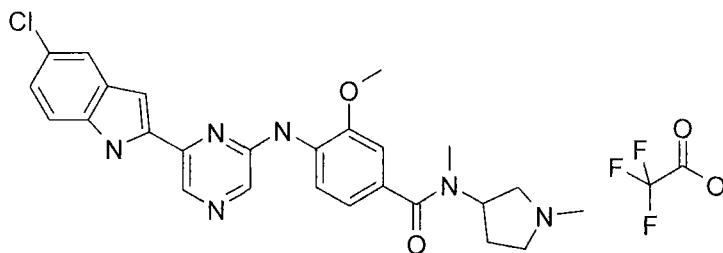


向中间体 41(30 mg, 0.11 mmol), 中间体 32(30 mg, 0.086 mmol), Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0.013 mmol)和 K₂CO₃ (50 mg, 0.36 mmol)中加入 0.5 mL MeCN 和 0.2 mL H₂O。将所述反应用微波在 120 °C 加热 5 分钟。将水相用移液管移去, 并将反应混合物在 160 °C 加热 5 分钟。过滤粗制物质并使用制备 HPLC 系统 A 进行纯化。收率 12 mg (20%) ¹H NMR (400 MHz, MeOD)

□ ppm 3.31 - 3.35 (m, 4 H) 3.89 - 3.97 (m, 4 H) 4.00 (s, 3 H) 6.73 (dd, *J*=10.54, 7.78 Hz, 1 H) 7.09 - 7.16 (m, 1 H) 7.18 - 7.24 (m, 3 H) 7.29 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.68 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H)。HPLC 100%, *t*_R = 1.86 分钟(系统 A), 100%, *t*_R = 1.67 分钟(系统 B)。MS (电喷雾) M+H⁺ *m/z* 447。

实施例 174

4-[[6-(5-氯-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基]-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐



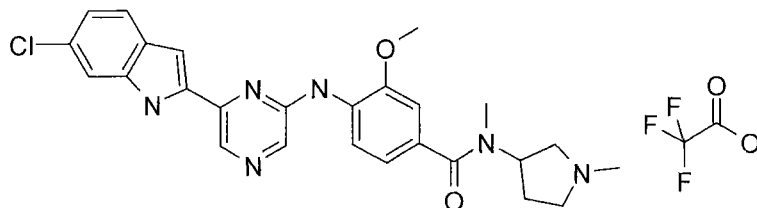
将 2,6-二氯吡嗪 (3.30 g, 22.2 mmol), 4-氨基-3-甲氧基苯甲酸(4.07 g,

24.4 mmol), NaOtBu (4.47 g, 46.5 mmol), Xantphos (390 mg, 0.7 mmol)和 Pd₂(dba)₃ (203 mg, 0.2 mmol)的混合物在无水二噁烷 (200 mL)中搅拌。将反应混合物在 135 °C 回流 4 小时,接着使其达到室温并贮存过夜。将得到的混合物在减压下浓缩并将残余物溶解于 125 mL EtOAc 和 150 mL 1 M HCl 水溶液。分离相,并将水层用 EtOAc (2x125 mL)提取。将合并的有机相进行干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩以得到 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-3-甲氧基苯甲酸的棕红色固体(5.24 g)。将所述物质不经过进一步纯化即使用。MS (ESI+)对于 C₁₂H₁₀ClN₃O₃ m/z 280 (M+H)⁺。向 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-3-甲氧基苯甲酸(1.40g, 5.00 mmol)在无水 MeCN (50 mL)中的溶液加入 NEt₃ (1.39 mL, 10.0 mmol), 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三噁三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(50%在 EtOAc 中, 5.96 mL, 10.0 mmol)和 N,1-二甲基吡咯烷-3-胺 (857 mg, 7.51 mmol)。将混合物在 60 °C 加热 100 分钟。在真空中浓缩混合物并将残余物溶解于 EtOAc (100 mL)和 1 M NaOH 水溶液 (150 mL)。分离相,并将水层用 EtOAc (2x100 mL)提取。将合并的有机相进行干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩以得到 1.8 g 的深棕色胶质。通过快速色谱法进行纯化(DCM/NEt₃/MeOH, 98:1:1)。得到 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺,其为浅棕色固体(930 mg)。MS (ESI+)对于 C₁₈H₂₂ClN₅O₂ m/z 376 (M+H)⁺。将在 DME/水(3.5:1, 1 mL)中的 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(20 mg, 0.05 mmol), [1-(叔丁氧基羰基)-5-氯-1H-吡啶-2-基]硼酸(17 mg, 0.06 mmol), NaHCO₃ (16 mg, 0.19 mmol)和 Pd(PPh₃)₄ (3 mg, 0.003 mmol)的混合物在微波炉中在 120 °C 照射 10 分钟。加入另外的[1-(叔丁氧基羰基)-5-氯-1H-吡啶-2-基]硼酸(1 当量), NaHCO₃ (3 当量)和 Pd(PPh₃)₄ (5 mg)并在 120 °C 反应 10 分钟。将反应混合物用 EtOAc (2x3 mL)提取并用 1M 水性 NaOH (3 mL)洗涤。合并有机层并在真空中浓缩。将粗制物质通过制备 HPLC 纯化 (ACE C8, 0.1% TFA, MeCN)以得到标题化合物,其为棕色胶质 (2 mg)。HPLC 99% (系统 A), 99% (系统 B)。

MS (ESI+)对于 C₂₆H₂₇ClN₆O₂ 计算值 490.1884, 实测值 490.1880。

实施例 175

4-[[6-(6-氯-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基]-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

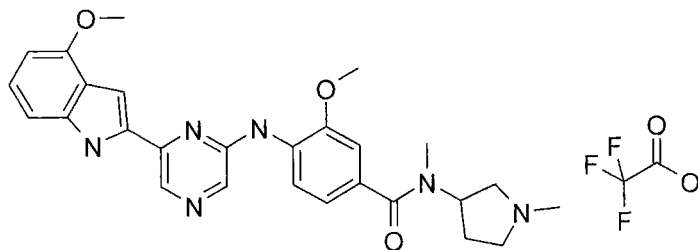


根据与实施例 174 中所述相同的一般方法合成标题化合物。将 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(20 mg, 0.05 mmol), [1-(叔丁氧基羰基)-6-氯-1H-吡啶-2-基]硼酸 (17 mg, 0.06 mmol), NaHCO₃(16 mg, 0.19 mmol)和 Pd(PPh₃)₄ (3 mg, 0.003 mmol)在 DME/水(3.5:1; 1 mL)中的混合物在微波炉中在 120 °C 照射 10 分钟。将反应混合物用 EtOAc (2x3 mL)提取并用 1M NaOH 水溶液 (3 mL)洗涤。合并有机层并在真空中浓缩。将残余物通过制备 HPLC 纯化(ACE C8, 0.1% TFA, MeCN)以得到标题化合物, 其为棕色胶质 (5 mg)。HPLC 98% (系统 A), 97% (系统 B)。

MS (ESI⁺)对于 C₂₆H₂₇ClN₆O₂ 计算值 490.1884, 实测值 490.1880。

实施例 176

3-甲氧基-4-[[6-(4-甲氧基-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基]-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐



根据与实施例 174 中所述相同的一般方法合成标题化合物。将 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(20 mg, 0.05 mmol), [1-(叔丁氧基羰基)-4-甲氧基-1H-吡啶-2-基]硼酸(17 mg, 0.06 mmol), NaHCO₃ (16 mg, 0.19 mmol)和 Pd(PPh₃)₄ (3 mg, 0.003 mmol)在 DME/水(3.5:1; 1 mL)中的混合物在微波炉中在 120 °C 照射 10 分钟。将反应混合物用 EtOAc (2x3 mL)提取并用 1M NaOH 水溶液 (3 mL)洗涤。合

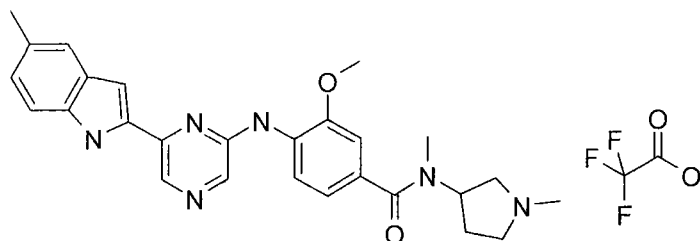
并有机层并在真空中浓缩。将残余物通过制备 HPLC 纯化(ACE C8, 0.1% TFA, MeCN)以得到标题化合物, 其为棕色胶质 (8 mg)。

HPLC 100% (系统 A), 100% (系统 B)。

MS (ESI+) 对于 $C_{27}H_{30}N_6O_3$ 计算值 486.2379, 实测值 486.2374。

实施例 177

3-甲氧基-N-甲基-4-[[6-(5-甲基-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基]-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐



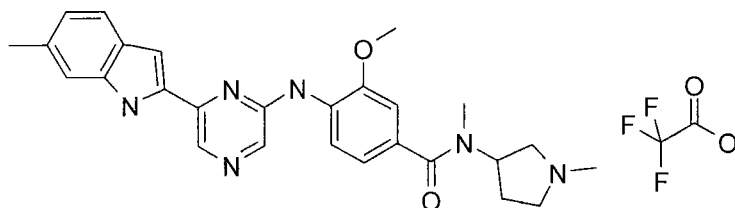
根据与实施例 174 中所述相同的一般方法合成标题化合物。将 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(20 mg, 0.05 mmol), [1-(叔丁氧基羰基)-5-甲基-1H-吡啶-2-基]硼酸(16 mg, 0.06 mmol), $NaHCO_3$ (16 mg, 0.19 mmol)和 $Pd(PPh_3)_4$ (3 mg, 0.003 mmol)在 DME/水(3.5:1; 1 mL)中的混合物在微波炉中在 120 °C 照射 10 分钟。将反应混合物用 EtOAc (2x3 mL)提取, 并用 1M NaOH 水溶液 (3 mL)洗涤。合并有机层并在真空中浓缩。将残余物通过制备 HPLC 纯化(ACE C8, 0.1% TFA, MeCN)以得到标题化合物, 其为棕色胶质 (9 mg)。

HPLC 98% (系统 A), 96% (系统 B)。

MS (ESI+) 对于 $C_{27}H_{30}N_6O_2$ 计算值 470.2430, 实测值 470.2427。

实施例 178

3-甲氧基-N-甲基-4-[[6-(6-甲基-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基]-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐



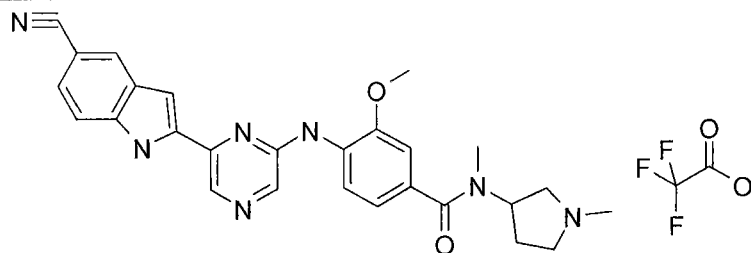
根据与实施例 174 中所述相同的一般方法合成标题化合物。将 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(20 mg, 0.05 mmol), [1-(叔丁氧基羰基)-6-甲基-1H-吡啶-2-基]硼酸(16 mg, 0.06 mmol), NaHCO_3 (16 mg, 0.19 mmol)和 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (3 mg, 0.003 mmol)在 DME/水(3.5:1; 1 mL)中的混合物在微波炉中在 120 °C 照射 10 分钟。将反应混合物用 EtOAc (2x3 mL)提取, 并用 1M NaOH 水溶液 (3 mL)洗涤。合并有机层并在真空中浓缩。将残余物通过制备 HPLC 纯化(ACE C8, 0.1% TFA, MeCN)以得到标题化合物, 其为棕色胶质 (9 mg)。

HPLC 97% (系统 A), 99% (系统 B)。

MS (ESI+)对于 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$ 计算值 470.2430, 实测值 470.2426。

实施例 179

4-[[6-(5-氰基-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基]-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐



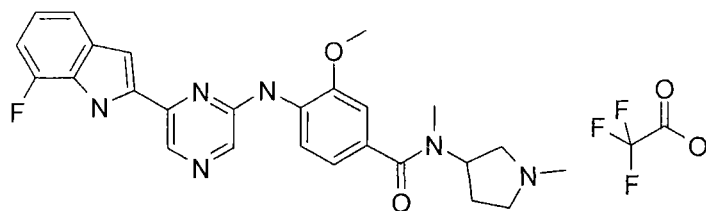
根据与实施例 174 中所述相同的一般方法合成标题化合物。将 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺 (20 mg, 0.05 mmol), [1-(叔丁氧基羰基)-5-氰基-1H-吡啶-2-基]硼酸(17 mg, 0.06 mmol), NaHCO_3 (16 mg, 0.19 mmol)和 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (3 mg, 0.003 mmol)在 DME/水(3.5:1; 1 mL)中的混合物在微波炉中在 120 °C 照射 10 分钟。将反应混合物用 EtOAc (2x3 mL)提取并用 1M NaOH 水溶液(3 mL)洗涤。合并有机层并在真空中浓缩。将残余物通过制备 HPLC 纯化 (ACE C8, 0.1% TFA, MeCN)以得到标题化合物, 其为棕色胶质(3 mg)。

HPLC 96% (系统 A), 96% (系统 B)。

MS (ESI+)对于 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2$ 计算值 481.2226, 实测值 481.2219。

实施例 180

4-[[6-(7-氟-1H-吲哚-2-基)吡嗪-2-基]氨基]-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐



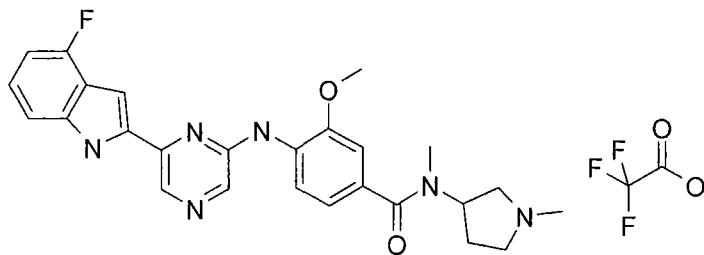
根据与实施例 174 中所述相同的一般方法合成标题化合物。将 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺 (20 mg, 0.05 mmol), [1-(叔丁氧基羰基)-7-氟-1H-吲哚-2-基]硼酸 (16 mg, 0.06 mmol), NaHCO_3 (16 mg, 0.19 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3 mg, 0.003 mmol) 在 DME/水 (3.5:1; 1 mL) 中的混合物在微波炉中在 120 °C 照射 10 分钟。将反应混合物用 EtOAc (2x3 mL) 提取并用 1M NaOH 水溶液 (3 mL) 洗涤。合并有机层并在真空中浓缩。将残余物通过制备 HPLC 纯化 (ACE C8, 0.1% TFA, MeCN) 以得到标题化合物, 其为棕色胶质 (6 mg)。

HPLC 94% (系统 A), 92% (系统 B)。

MS (ESI+) 对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_2$ 计算值 474.2180, 实测值 474.2174。

实施例 181

4-[[6-(4-氟-1H-吲哚-2-基)吡嗪-2-基]氨基]-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐



根据与实施例 174 中所述相同的一般方法合成标题化合物。将 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺 (20 mg, 0.05 mmol), [1-(叔丁氧基羰基)-4-氟-1H-吲哚-2-基]硼酸 (16 mg, 0.06 mmol), Na_2CO_3 (17 mg, 0.18 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3 mg, 0.003 mmol) 在 MeCN/水 (3:1; 1.3 mL) 中的混合物在微波炉中在 120 °C 照射 10 分钟。将反应混合物用 EtOAc (2x3 mL) 和 1M NaOH 水溶液 (3 mL) 提取。合并有机

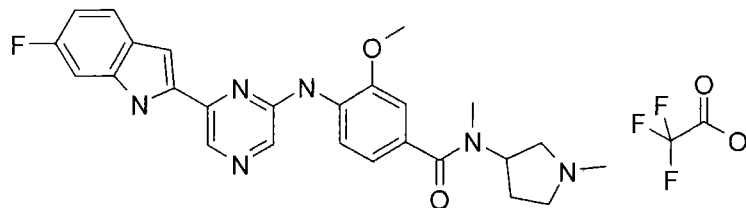
层并在真空中浓缩。将残余物通过制备 HPLC 纯化(ACE C8, 0.1% TFA, MeCN)以得到标题化合物, 其为棕色胶质 (5 mg)。

HPLC 97%(系统 A), 95%(系统 B)。

MS (ESI+)对于 $C_{26}H_{27}FN_6O_2$ 计算值 474.2180, 实测值 474.2174。

实施例 182

4-[[6-(6-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基]-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐



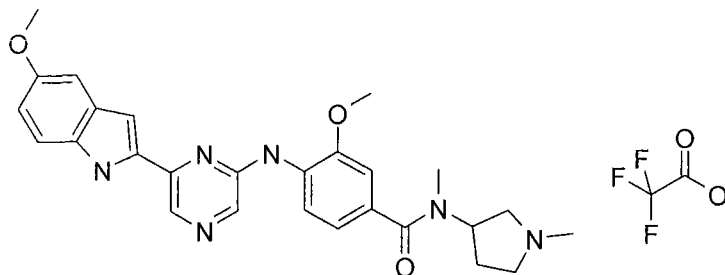
根据与实施例 174 中所述相同的一般方法合成标题化合物。将 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺 (20 mg, 0.05 mmol), [1-(叔丁氧基羰基)-6-氟-1H-吡啶-2-基]硼酸 (16 mg, 0.06 mmol), Na_2CO_3 (17 mg, 0.18 mmol)和 $Pd(PPh_3)_4$ (3 mg, 0.003 mmol)在 MeCN/水(3:1; 1.3 mL)中的混合物在 120 °C 在微波炉中加热 10 分钟。将反应混合物用 EtOAc (2x3 mL)和 1M NaOH 水溶液 (3 mL) 提取。合并有机层并在真空中浓缩。将残余物通过制备 HPLC 纯化(ACE C8, 0.1% TFA, MeCN)以得到标题化合物, 其为棕色胶质 (5 mg)。

HPLC 98% (系统 A), 90% (系统 B)。

MS (ESI+)对于 $C_{26}H_{27}FN_6O_2$ 计算值 474.2180, 实测值 474.2174。

实施例 183

3-甲氧基-4-[[6-(5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基]-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐



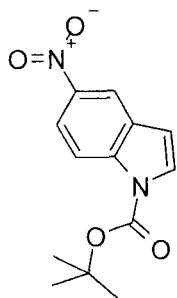
根据与实施例 174 中所述相同的一般方法合成标题化合物。将 4-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺 (15 mg, 0.04 mmol), [1-(叔丁氧基羰基)-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基]硼酸 (13 mg, 0.04 mmol), NaHCO_3 (12 mg, 0.14 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2 mg, 0.002 mmol) 在 DME/水(3.5:1; 1 mL) 中的混合物在微波炉中在 120°C 照射 10 分钟。将反应混合物用 EtOAc (2x10 mL) 提取并用 1M NaOH 水溶液 (10 mL) 洗涤。合并有机层并在真空中浓缩。将残余物通过制备 HPLC 纯化 (ACE C8, 0.1% TFA, MeCN) 以得到标题化合物, 其为棕色胶质 (2 mg)。

HPLC 98% (系统 A), 98% (系统 B)。

MS (ESI+) 对于 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$ 计算值 486.2379, 实测值 486.2375。

中间体 43

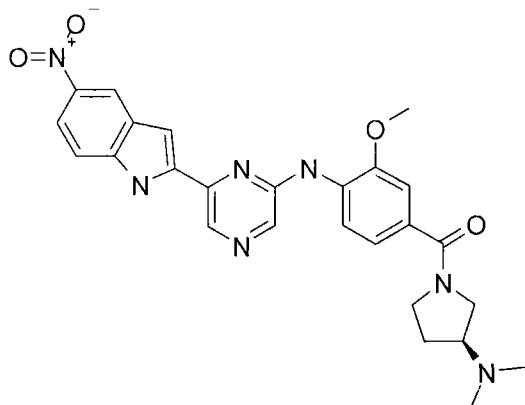
5-硝基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯



将 4-DMAP (414.4 mg, 3.4 mmol) 和二-叔丁基二碳酸酯 (740.3 mg, 3.4 mmol) 加入在 DCM (5 mL) 中的 5-硝基-1H-吡啶 (500.0 mg, 3.1 mmol), 在环境温度搅拌 1 小时, 加入 2 M HCL 随后用 DCM 提取, 收集有机相并在减压下去除溶剂。收率 724.0 mg (89%)。HPLC 100%。LC-MS 263 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

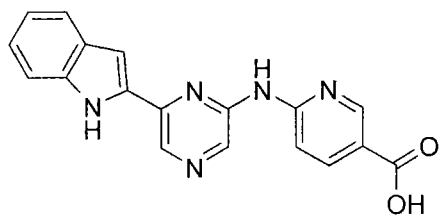
实施例 184

N-(4-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}-2-甲氧基苯基)-6-(5-硝

基-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺

在 0 °C, 在氮气气氛下, 将 LDA (0.8 μ L, 3.3 mmol) 逐滴加入 5-硝基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (724.0 mg, 2.8 mmol) 和硼酸三异丙酯 (0.8 μ L, 3.3 mmol) 在无水 THF (15 mL) 中的混悬液。将反应在 0 °C 搅拌 2 小时。加入另外份的 LDA (0.8 μ L, 3.3 mmol) 和硼酸三异丙酯 (0.8 μ L, 3.3 mmol)。将得到的混合物在 0 °C 搅拌 1 小时。加入更多的 LDA 2 x (0.8 μ L, 3.3 mmol)。将反应用 2M HCl 猝灭, 用饱和的 NaHCO₃ 碱化, 用 DCM 提取, 通过 MgSO₄ 干燥并去除溶剂以得到 [1-(叔丁氧基羰基)-5-硝基-1H-吡啶-2-基] 硼酸。将在 DME (3 mL) 和水 (1 mL) 中的 6-氯-N-(4-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}-2-甲氧基苯基) 吡嗪-2-胺 (56.0 mg, 0.15 mmol), [1-(叔丁氧基羰基)-5-硝基-1H-吡啶-2-基] 硼酸 (43.5 mg, 0.14 mmol), NaHCO₃ (60.4 mg, 0.52 mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (1.7 mg, 0.0002 mmol) 在微波炉中在 120 °C 加热 10 分钟。加入更多的 [1-(叔丁氧基羰基)-5-硝基-1H-吡啶-2-基] 硼酸 (724.0 mg, 2.8 mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (1.7 mg, 0.0002 mmol), 随后在微波炉中在 120 °C 再加热 10 分钟。过滤反应混合物, 在减压下去除溶剂。使用制备 HPLC 系统 B 随后是系统 C 纯化少量的获得的物质以得到 1.4 mg 的标题化合物。HPLC 99%。MS (ESI+) 对于 C₂₆H₂₇N₇O₄ 计算值 501.2125, 实测值 501.2118。

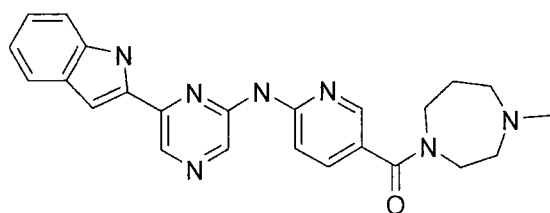
中间体 44**6-[(6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基)氨基]烟酸**



将[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吲哚-2-基]硼酸(2.22 g, 8.49 mmol), 6-氯吡嗪-2-胺 (1.00 g, 7.72 mmol), K_2CO_3 (2.67 g, 19.3 mmol)和 $Pd(PPh_3)_4$ (180 mg, 0.15 mmol)在 MeCN/水(3.5:1)中混合并在 85 °C 搅拌 20 小时。将反应混合物浓缩并将残余物用 EtOAc (2x 40 mL)和水(50 mL)提取。合并有机层, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩以得到 2.5 g 的 2-(6-氨基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯的棕色固体。不经过进一步纯化将所述物质用在下一个步骤中。向在无水甲苯 (10 mL)中的 2-(6-氨基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯 (1.1 g, 3.5 mmol)加入 6-氯烟酸甲酯(0.67 g, 3.90 mmol), K_2CO_3 (7.35 g, 53.2 mmol), (±)-BINAP (0.11 g, 0.18 mmol)和 $Pd(OAc)_2$ (40 mg, 0.18 mmol)。将所述混合物回流 50 分钟。蒸发溶剂并将残余物用 EtOAc (2x100 mL)提取, 并用水/盐水(1:1; 100 mL)洗涤。合并有机层, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩以得到 2 g 的粗制产物。通过快速色谱法进行纯化 (1% NEt_3 在 DCM-> 1% NEt_3 中, 1% MeOH 在 DCM 中)。得到 2-(6-{[5-(甲氧基羰基)吡啶-2-基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯 (620 mg)。将所述物质分到四个微波管(每个 155 mg, 0.35 mmol)中并溶解于 MeOH。加入 2M NaOH 水溶液 (0.35 mL, 0.70 mmol)并将反应混合物在微波炉中在 110 °C 加热达 15 分钟。加入 6M HCl 水溶液(0.12 mL, 0.70 mmol)。合并反应物并在真空中浓缩以得到粗制标题化合物, 其为棕色固体 (720 mg)。MS (ESI+) 对于 $C_{18}H_{13}N_5O_2$ m/z 332 ($M+H$)⁺。

实施例 185

6-(1H-吲哚-2-基)-N-{5-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)羰基]吡啶-2-基}吡嗪-2-胺



向在 MeCN (1.5 mL) 中的粗制 6-{{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}烟酸 (中间体 44) (30 mg) 中加入无水 NEt_3 (29 μL , 0.21 mmol) 和 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三噁三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物 (50% 在 EtOAc 中, 0.12 mL, 0.21 mmol)。将所述混合物搅拌 3 分钟, 随后加入 1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷 (16 mg, 0.14 mmol), 并将反应混合物在 60 °C 加热 1 小时。将所述物质通过制备 HPLC 纯化 (XTerra C18, 50 mM NH_4HCO_3 pH 10, MeCN)。获得标题化合物, 其为棕色固体 (8 mg)。

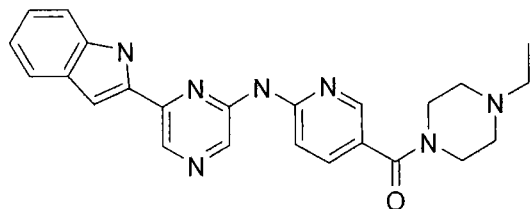
HPLC 100% (系统 A), 100% (系统 B)。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) . ppm 1.86 - 2.05 (m, 2 H) 2.32 - 2.46 (m, 3 H) 2.60 - 2.74 (m, 3 H) 2.77 - 2.87 (m, 1 H) 3.59 - 3.71 (m, 2 H) 3.71 - 3.86 (m, 2 H) 7.01 - 7.08 (m, 1 H) 7.14 - 7.22 (m, 2 H) 7.47 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.60 (d, $J=7.78$ Hz, 1 H) 7.74 - 7.80 (m, 1 H) 7.81 - 7.87 (m, 1 H) 8.36 - 8.44 (m, 1 H) 8.61 (s, 1 H) 8.91 (s, 1 H)

.MS (ESI+) 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}$ 计算值 427.2121, 实测值 427.2122。

实施例 186

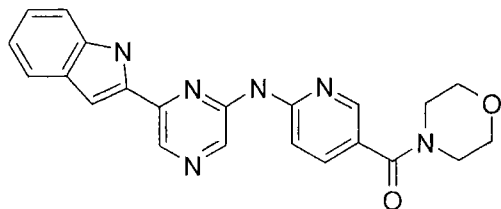
N-{{[5-[(4-乙基哌嗪-1-基)羰基]吡啶-2-基]-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺}



向在 MeCN (1.5 mL) 中的粗制 6-{{[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}烟酸 (中间体 44) (30 mg) 中, 加入无水 NEt_3 (29 μL , 0.21 mmol) 和 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三噁三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物 (50% 在 EtOAc 中, 0.12 mL, 0.21 mmol)。将所述混合物搅拌 3 分钟, 随后加入 1-乙基哌嗪 (16 mg, 0.14 mmol), 并将反应混合物在 60 °C 加热 1 小时。将所述物质通过制备 HPLC 纯化 (XTerra C18, 50 mM NH_4HCO_3 pH 10, MeCN)。获得标题化合物, 其为棕色固体 (10 mg)。

HPLC 97% (系统 A), 99% (系统 B)。

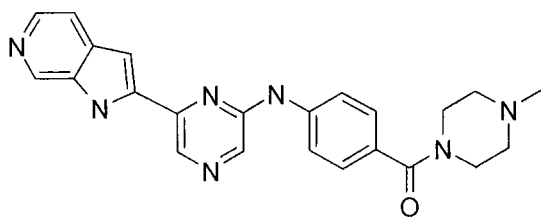
MS (ESI+) 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}$ 计算值 427.2121, 实测值 427.2123。

实施例 187**6-(1H-吲哚-2-基)-N-[5-(吗啉-4-基羰基)吡啶-2-基]吡嗪-2-胺**

向在 MeCN (1.5 mL) 中的粗制 6-[[6-(1H-吲哚-2-基)吡嗪-2-基]氨基]烟酸 (中间体 44) (30 mg) 中加入无水 NEt₃ (29 μ L, 0.21 mmol) 和 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三噁三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物 (50% 在 EtOAc 中, 0.12 mL, 0.21 mmol)。将所述混合物搅拌 3 分钟, 随后加入吗啉 (12 mg, 0.14 mmol) 并将反应混合物在 60 $^{\circ}$ C 加热 1 小时。将所述物质通过制备 HPLC 纯化 (XTerra C18, 50 mM NH₄HCO₃ pH 10, MeCN)。获得标题化合物, 其为棕色固体 (3 mg)。

HPLC 99%(系统 A), 99%(系统 B)。

MS (ESI+) 对于 C₂₂H₂₀N₆O₂ 计算值 400.1648, 实测值 400.1657。

实施例 188**N-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基]-6-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)吡嗪-2-胺**

向在无水 DCM (2 mL) 中的 1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 (500 mg, 4.2 mmol) 中, 加入 DMAP (569 mg, 4.7 mmol, 在 2 mL 无水 DCM 中) 和二叔丁基碳酸酯 (1.02 g, 4.7 mmol, 在 2 mL 无水 DCM 中)。将所述混合物搅拌 1 小时 15 分钟, 并随后用 1M HCl 水溶液 (20 mL) 和 DCM (3x 20 mL) 提取。合并有机层, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩以得到 675 mg 的白色固体, 1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯。MS (ESI+) 对于 C₁₂H₁₄N₂O₂ m/z 219 (M+H)⁺。将所述物质悬浮于无水 THF (10 mL), 加入硼酸三异丙酯 (0.85

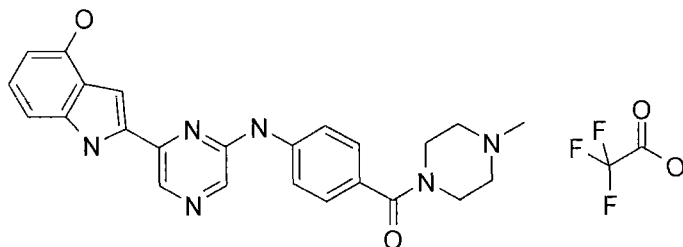
mL, 3.71 mmol) , 并将所述混合物在冰上冷却。在 40 分钟期间, 逐滴加入 LDA (1.86 mL, 3.71 mmol, 1.8M)。在 6 小时期间, 分部分加入另外的 LDA (总的 2.9 mL, 5.2 mmol)和硼酸三异丙酯(0.5 mL, 2.2 mmol)以完成反应。将 0.9 mL 的等分试样加入 6-氯-*N*-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-胺 (根据对于中间体 45 所述的方法合成) (40 mg, 0.12 mmol), K_2CO_3 (25 mg, 0.30 mmol)和 $Pd(PPh_3)_4$ (7 mg, 0.06 mmol)在 MeCN/水(7:3, 4 mL)中的混合物。将所述混合物在微波炉中在 120 °C 照射 10 分钟。蒸发溶剂并将残余物用 DCM (2x 10 mL)和饱和 Na_2CO_3 水溶液(10 mL)提取。合并有机层, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩。将所述物质通过制备 HPLC 纯化(XTerra C18, 50 mM NH_4HCO_3 pH 10, MeCN)。获得标题化合物, 其为浅黄色固体 (6 mg)。

HPLC 98% (系统 A), 99% (系统 B)。

MS (ESI+)对于 $C_{23}H_{23}N_7O$ 计算值 413.1964, 实测值 413.1966。

实施例 189

2-[6-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}氨基)吡嗪-2-基]-1H-吡啶-4-醇三氟乙酸盐(盐)



将[4-(苄氧基)-1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡啶-2-基]硼酸 (121 mg, 0.33 mmol)加入 6-氯-*N*-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-胺(按照对于中间体 45 所述的方法合成) (100 mg, 0.30 mmol), K_2CO_3 (104 mg, 0.75 mmol)和 $Pd(PPh_3)_4$ (17 mg, 0.015 mmol)在 MeCN/水(7:3, 4 mL)中的混合物。将所述混合物在 85 °C 搅拌 2 小时, 随后过滤并浓缩。将残余物用 EtOAc (2x 20 mL)和饱和的 Na_2CO_3 水溶液(20 mL)提取。合并有机层, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩以得到棕色固体。将 75%的粗制物质溶解于 MeOH (7 mL)并加入 Pd/C (5%, 200 mg)。将所述混合物在氢气(球)下搅拌过夜。将反应混合物过滤和浓缩。将残余物溶解于 DCM/TFA (7:1, 8 mL)中并在 50 °C 搅拌 3 小

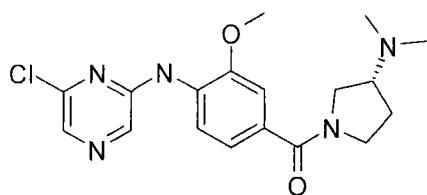
时,随后用饱和的 Na_2CO_3 水溶液和 DCM (x2)提取。合并有机层并浓缩。通过制备 HPLC (ACE C8, 0.1% TFA, MeCN)纯化得到标题化合物(24 mg), 其为黄色胶质。

HPLC 98% (系统 A), 98% (系统 B)。

.MS (ESI+)对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$ 计算值 428.1961, 实测值 428.1962。

中间体 45

6-氯-N-(4-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基)-2-甲氧基苯基)吡嗪-2-胺

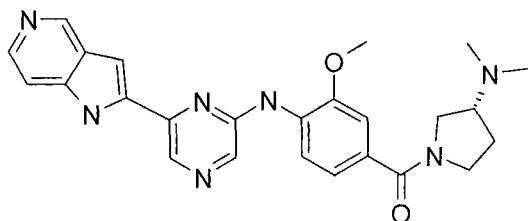


将 2,6-二氯吡嗪 (2.00 g, 13.4 mmol), 4-氨基-3-甲氧基苯甲酸(2.47 g, 14.8 mmol), NaOtBu (2.71 g, 28.2 mmol), Xantphos (233 mg, 0.40 mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (123 mg, 0.13 mmol)在无水二噁烷(100 mL)中搅拌。将反应混合物在 135 °C 回流过夜。将混合物用 EtOAc (3x 100 mL)和 1M HCl 水溶液 (125 mL)提取。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩以得到 3.22 g 的棕色固体。不经过进一步纯化将所述物质用在下一个步骤中。将一半所述物质悬浮在无水 MeCN (50 mL)中并加入 NEt_3 (1.58 mL, 11.4 mmol), 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三噁三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(50%在 EtOAc 中, 6.81 mL, 11.4 mmol)和(3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (0.98 g, 8.58 mmol)。将所述混合物在 60 °C 搅拌过夜。加入水(2 mL)并将所述混合物在真空中浓缩。将所述物质用 EtOAc (3x 100 mL)和饱和的 Na_2CO_3 /水 (1:1, 150 mL)提取。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩以得到 1.6 g 的棕色固体。通过快速柱色谱法进行纯化(2% NEt_3 , 1.5% MeOH 在 DCM 中)。得到标题化合物, 其为米色固体(582 mg)。MS (ESI+)对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_2$ m/z 376 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

HPLC 88% (系统 A)。

实施例 190

N-(4-{[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}-2-甲氧基苯基)-6-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡嗪-2-胺



向在无水 DCM (2 mL) 中的 1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(500 mg, 4.2 mmol) 中加入 DMAP (569 mg, 4.7 mmol, 在 2 mL 无水 DCM 中) 和二-叔丁基碳酸酯(1.02 g, 4.7 mmol, 在 2 mL 无水 DCM 中)。将所述混合物搅拌过夜并用 1M HCl 水溶液(20 mL)和 DCM (3x 20 mL)提取。合并有机层, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩以得到 333 mg 的白色固体, 1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯。MS (ESI+) 对于 C₁₂H₁₄N₂O₂ m/z 219 (M+H)⁺。将所述物质的部分 (163 mg, 0.75 mmol) 悬浮在无水 THF (5 mL) 中, 加入硼酸三异丙酯 (0.21 mL, 0.90 mmol), 并将所述混合物在冰上冷却。在 20 分钟期间, 逐滴加入 1.8 M LDA (0.50 mL, 0.90 mmol)。在 45 分钟期间加入另外的 LDA (0.85 mL, 1.52 mmol, 加入 2 次) 以完成反应。将 0.9 mL 的等分试样加入 6-氯-N-(4-{[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}-2-甲氧基苯基)吡嗪-2-胺 (20 mg, 0.05 mmol), K₂CO₃ (11 mg, 0.13 mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (6 mg, 0.05 mmol) 在 MeCN/水(7:3, 4 mL) 中的混合物。将所述混合物在微波炉中, 在 120 °C 照射 10 分钟。这进行两次, 使用总量 40 mg 的 6-氯-N-(4-{[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}-2-甲氧基苯基)吡嗪-2-胺。合并反应物, 蒸发溶剂并将残余物用 DCM (2x 10 mL) 和饱和的 Na₂CO₃ 水溶液(10 mL)提取。合并有机层, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩。将所述物质通过制备 HPLC 纯化两次(XTerra C18, 50 mM NH₄HCO₃ pH 10, MeCN)。获得标题化合物, 其为浅黄色固体 (7 mg)。

HPLC 99%(系统 A), 100%(系统 B)。

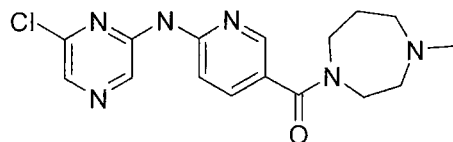
¹H NMR (400 MHz, MeOD). □ppm 1.75 - 1.95 (m, 1 H) 2.12 - 2.24 (m, 1 H) 2.25 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 2.75 - 2.96 (m, 1 H) 3.41 - 3.54 (m, 1 H) 3.57 - 3.91 (m, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 7.22 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.48 - 7.52 (m, 1 H) 8.17 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.51 (s,

1 H) 8.58 - 8.68 (m, 1 H) 8.84 (d, J=1.00 Hz, 1 H)。

MS (ESI+)对于 $C_{25}H_{27}N_7O_2$ 计算值 457.2226, 实测值 457.2222。

中间体 46

6-氯-N-{5-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)羰基]吡啶-2-基}吡嗪-2-胺



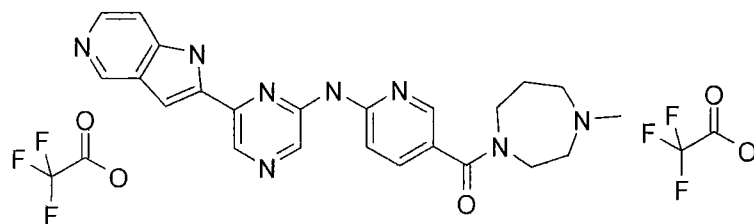
将在无水 DCM (4 mL)中的 6-氯烟酰氯(1.00 g, 5.68 mmol)逐滴加入 1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷(648 mg, 5.68 mmol)和 NEt_3 (1.18 mL, 8.52 mmol)在无水 DCM (16 mL)中的冰冷溶液。使所述混合物达到室温并搅拌 2 小时。加入饱和的 Na_2CO_3 /水(1:1, 40 mL), 并将所述混合物用 DCM (2x 30 mL)提取。合并有机层, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩到 1.33 g 的浅黄色油。

MS (ESI+)对于 $C_{12}H_{16}ClN_3O$ m/z 254 $(M+H)^+$ 。将所述物质 (294 mg, 1.16 mmol)的部分加入在无水甲苯(12 mL)中的 6-氯吡嗪-2-胺 (150 mg, 1.16 mmol), 乙酸钯(13 mg, 0.06 mmol), ($\pm$)-BINAP (36 mg, 0.06)和 K_2CO_3 (2.40 g, 17.4 mmol), 并在 120 °C 搅拌 1.5 小时。蒸发溶剂并将所述粗制物质用水/盐水(1:1; 50 mL)和 EtOAc (2x 50 mL)进行提取。合并有机层并浓缩。在通过制备 HPLC (XTerra C18, 50 mM NH_4HCO_3 pH 10, MeCN)纯化后获得标题化合物, 其为浅棕色固体 (55 mg)。MS (ESI+)对于 $C_{16}H_{19}ClN_6O$ m/z 347 $(M+H)^+$ 。

HPLC 92%(系统 A), 85%(系统 B)。

实施例 191

N-{5-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)羰基]吡啶-2-基}-6-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡嗪-2-胺双(三氟乙酸盐)



在 20 分钟期间, 向 1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯 (165 mg, 0.76

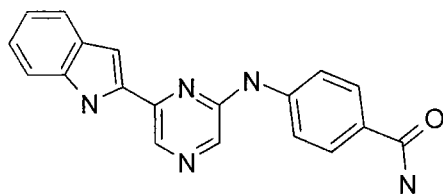
mmol)和硼酸三异丙酯 (0.21 mL, 0.90 mmol)在无水 THF (4 mL)中的冰冷混悬液中逐滴加入 LDA (0.50 mL, 0.90 mmol, 1.8M)。将所述混合物搅拌 30 分钟。在 4 小时内, 分部分加入另外的 LDA (总的 0.70 mL, 1.42 mmol)和硼酸三异丙酯 (0.10 mL, 0.60 mmol)以完成反应。将 0.6 mL 的等分试样加入在 MeCN/水(7:3; 4 mL)中的 6-氯-N-{5-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)羰基]吡啶-2-基}吡嗪-2-胺 (20 mg, 0.06 mmol), K_2CO_3 (12 mg, 0.14 mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (7 mg, 0.06 mmol)的混合物。将所述混合物在微波炉中在 120 °C 加热 15 分钟。这进行三次, 使用总量 50 mg 的 6-氯-N-{5-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)羰基]吡啶-2-基}吡嗪-2-胺。合并反应物, 蒸发溶剂并将残余物用 DCM (2x 20 mL)和饱和的 Na_2CO_3 水溶液(20 mL)提取。合并有机层并浓缩。将所述物质通过制备 HPLC 纯化 (XTerra C18, 50 mM NH_4HCO_3 pH 10, MeCN)。获得作为浅黄色固体的标题化合物(2 mg)。

HPLC 96% (系统 B), 98% (系统 A)。

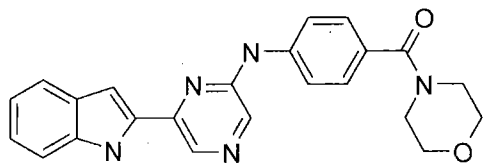
MS (ESI+)对于 $C_{23}H_{24}N_8O$ 计算值 428.2073, 实测值 428.2062。

实施例 192

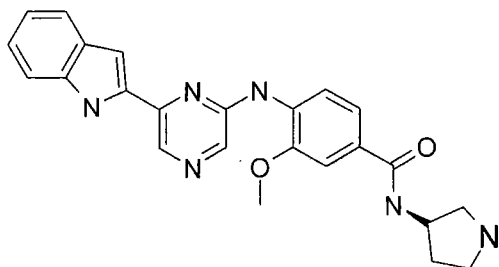
4-[[6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基]苯甲酰胺乙酸盐



将在二噁烷 (8 mL)中的 2-(6-氯吡嗪-2-基)-1H-吡啶(16.7 mg, 0.07 mmol), 4-氨基苯甲酰胺 (24.5 mg, 0.18 mmol), 叔丁醇钠(16.7 mg, 0.17 mmol), xantphos (1.0 mg, 0.002 mol)和双(二亚苄基丙酮)钯(0.5 mg, 0.001 mol), 在 135°C 加热 16 小时, 使其达到环境温度, 过滤并去除溶剂。将粗制产物溶解于甲醇(1 mL)和 DMSO (0.5 mL)并使用制备 HPLC 系统 E 进行纯化。收率 5.4 mg (22%)。HPLC 100%, R_T : 1.96 (在 3 分钟期间 10-97% MeCN). ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 6.92 - 7.00 (m, 1 H) 7.04 - 7.13 (m, 2 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H) 7.51 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 7.81 - 7.84 (m, 4 H) 7.95 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H)。MS 330 ($M+H$)⁺。

实施例 193**6-(1H-吲哚-2-基)-N-[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]吡嗪-2-胺乙酸盐**

将 2-(6-氯吡嗪-2-基)-1H-吲哚 (16.7 mg, 0.07 mmol), 4-(吗啉-4-基羰基)苯胺(37.1 mg, 0.18 mmol), 叔丁醇钠 (16.7 mg, 0.17 mmol), xantphos (1.0 mg, 0.002 mol)和双(二亚苄基丙酮)钯(0.5 mg, 0.001 mol) 在二噁烷 (8 mL) 中, 在 135°C 加热 16 小时, 使其达到环境温度, 过滤并去除溶剂。将粗制产物溶解于甲醇(1 mL)和 DMSO (0.5 mL)并使用制备 HPLC 系统 E 进行纯化。收率 2.0 mg (7%)。HPLC 90%, R_T : 2.38 (在 3 分钟期间 5-100% MeCN)。MS 399.2 (M+H)⁺。

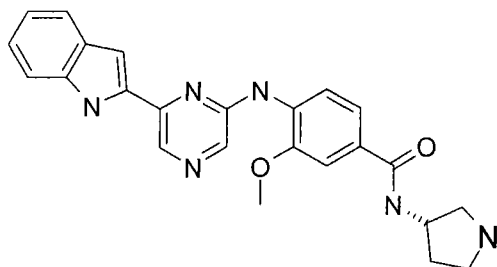
实施例 194**4-{{6-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吲哚-2-基]吡嗪-2-基}氨基}-3-甲氧基-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]苯甲酰胺二盐酸盐**

将在 DMF (1 mL) 中的 4-({6-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吲哚-2-基]吡嗪-2-基}氨基)-3-甲氧基苯甲酸(20.0 mg, 0.04 mmol), (3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(13.5 mg, 0.07 mmol), TBTU (18.1 mg, 0.06 mmol)和 TEA (7.5 μ L, 0.06 mmol) 在环境温度下振荡 48 小时, 接着使温度升高到 140°C 达 6 小时, 使其达到环境温度并使用制备 HPLC 系统 A 进行纯化。将甲醇(2 mL)和在乙醚中的 2M HCl(0.08 mol)加入粗制产物中, 在环境温度振荡混合物达 3 小时, 并在减压下去除溶剂。收率 1.9 mg (11%)。HPLC 97%, R_T : 1.862 (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.17 (d, J =7.03 Hz, 1 H) 2.26 - 2.42 (m, 1 H) 3.27 - 3.44 (m, 2 H) 3.46 - 3.65 (m, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 4.50 - 4.66 (m, 1 H) 6.87 - 7.07 (m, 1 H) 7.08 - 7.23 (m, 1 H)

7.25 (s, 1 H) 7.42 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.47 - 7.72 (m, 3 H) 8.12 (s, 1 H) 8.39 - 8.53 (m, 2 H)。MS 429 (M+H)⁺。

实施例 195

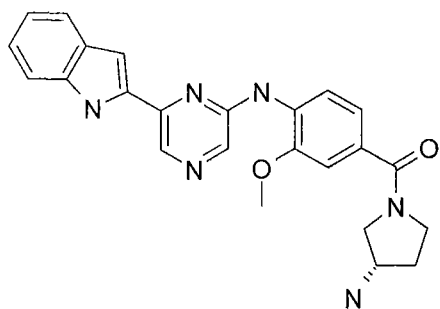
4-([6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基)-3-甲氧基-N-[(3S)-吡咯烷-3-基]苯甲酰胺二盐酸盐



将在 DMF (1 mL)中的 4-([6-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡啶-2-基]吡嗪-2-基]氨基)-3-甲氧基苯甲酸(20.0 mg, 0.04 mmol), (3S)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(13.5 mg, 0.07 mmol), TBTU (18.1 mg, 0.06 mmol)和 TEA (7.5 μ L, 0.06 mmol)在环境温度下振摇 48 小时,并接着将所述温度升高到 140°C 达 6 小时,使其到环境温度并使用制备 HPLC 系统 A 进行纯化。将甲醇(2 mL)和在乙醚中的 2M HCl(0.08 mol)加入残余物并在环境温度将混合物振摇 3 小时,将溶剂在减压下去除。收率 9.5 mg (52%)。HPLC 97%, R_T : 1.855 (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.24 - 2.37 (m, 1 H) 2.39 - 2.53 (m, 1 H) 3.42 - 3.55 (m, 2 H) 3.60 - 3.71 (m, 2 H) 4.06 (s, 3 H) 4.69 - 4.78 (m, 1 H) 7.11 (t, $J=7.53$ Hz, 1 H) 7.24 - 7.32 (m, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.54 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.61 - 7.67 (m, 1 H) 7.68 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 7.76 (dd, $J=8.41, 1.88$ Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.49 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 8.54 (s, 1 H)。MS 429 (M+H)⁺。

实施例 196

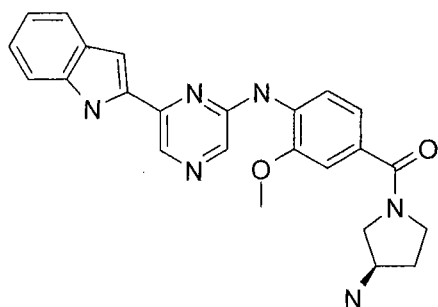
N-(4-([(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基)-2-甲氧基苯基)-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺二盐酸盐



将在 DMF (1 mL) 中的 4-({6-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡啶-2-基]吡嗪-2-基}氨基)-3-甲氧基苯甲酸(20.0 mg, 0.04 mmol), (3S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 (13.5 mg, 0.07 mmol), TBTU (18.1 mg, 0.06 mmol) 和 TEA (7.5 μ L, 0.06 mmol) 在环境温度振摇 48 小时, 并接着将温度升高 140°C 达 6 小时, 使其到环境温度并使用制备 HPLC 系统 A 进行纯化。将甲醇(2 mL)和在乙醚中的 2M HCl (0.08 mol) 加入粗制产物, 并将混合物在环境温度振摇 3 小时, 将溶剂在减压下去除。收率 5.4 mg (29%)。HPLC 90%, R_T : 1.781 (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.08 (s, 1 H) 2.27 - 2.46 (m, 1 H) 3.61 - 4.03 (m, 8 H) 7.00 (t, $J=7.53$ Hz, 1 H) 7.13 - 7.20 (m, 1 H) 7.28 (d, $J=8.53$ Hz, 3 H) 7.43 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.54 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.37 (d, $J=7.53$ Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H)。MS 429 (M+H) $^+$ 。

实施例 197

N-(4-{{(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基}羰基}-2-甲氧基苯基)-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺二盐酸盐

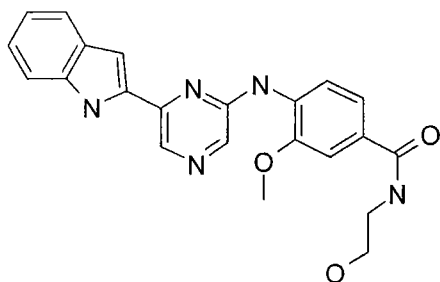


将在 DMF (1 mL) 中的 4-({6-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡啶-2-基]吡嗪-2-基}氨基)-3-甲氧基苯甲酸(20.0 mg, 0.04 mmol), (3R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(13.5 mg, 0.07 mmol), TBTU (18.1 mg, 0.06 mmol) 和 TEA (7.5 μ L, 0.06 mmol) 在环境温度振摇 48 小时, 并接着将温度升高 140°C 达 6 小时,

使其到环境温度并使用制备 HPLC 系统 A 进行纯化。加入甲醇(2 mL)和在乙醚中的 2M HCl(0.08 mol)并将所述粗制混合物在环境温度振摇达 3 小时,随后在减压下去除溶剂。收率 4.2 mg (23%)。HPLC 90%, R_T : 1.776 (10-97% MeCN 在 3 分钟期间)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.19 (s, 1 H) 2.47 (s, 1 H) 3.71 - 4.15 (m, 8 H) 7.12 (t, $J=7.53$ Hz, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 1 H) 7.41 (s, 3 H) 7.55 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.67 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H)。MS 429 ($M+H$) $^+$ 。

实施例 198

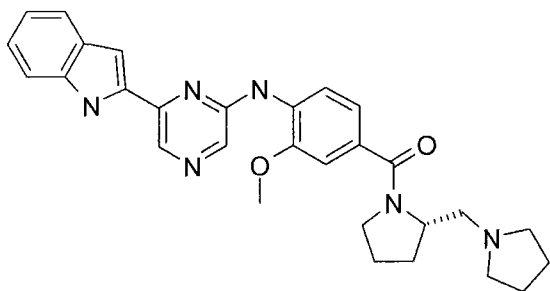
N-(2-羟基乙基)-4-{{6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基}氨基}-3-甲氧基苯甲酰胺



将在 DMF (1 mL)中的 4-({6-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡啶-2-基]吡嗪-2-基}氨基)-3-甲氧基苯甲酸(20.0 mg, 0.04 mmol), 2-氨基乙醇(4.3 μL , 0.07 mmol), TBTU (18.1 mg, 0.06 mmol)和 TEA (7.5 μL , 0.06 mmol)在环境温度振摇 48 小时,并接着将温度升高 140 $^{\circ}\text{C}$ 达 6 小时,使其到环境温度并使用制备 HPLC 系统 A 随后使用系统 E 进行纯化。收率 0.4 mg (2%)。HPLC 100%, R_T : 1.906 (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。MS 404 ($M+H$) $^+$ 。

实施例 199

6-(1H-吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基-4-{{(2S)-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基}羰基}苯基)吡嗪-2-胺三氟乙酸盐

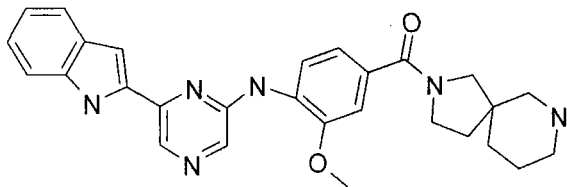


将在 DMF (1 mL)中的 4-({6-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吲哚-2-基]吡嗪-2-基}氨基)-3-甲氧基苯甲酸(20.0 mg, 0.04 mmol), 1-[(2*S*)-吡咯烷-2-基甲基]吡咯烷(11.1 mg, 0.07 mmol), TBTU (18.1 mg, 0.06 mmol)和 TEA (7.5 μ L, 0.06 mmol)在环境温度振摇 48 小时, 随后将温度升高 140° C 达 6 小时。使用制备 HPLC 系统 A 进行纯化, 得到 4.6 mg 的标题化合物 (22%)。

HPLC 90%, R_T : 2.063 (10-97% MeCN 在 3 分钟期间)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\square$ ppm 1.65 - 1.84 (m, 2 H) 1.85 - 2.16 (m, 6 H) 2.19 - 2.33 (m, 1 H) 3.05 - 3.18 (m, 2 H) 3.53 (dd, $J=13.30, 8.28$ Hz, 1 H) 3.60 - 3.70 (m, 3 H) 3.86 - 4.03 (m, 5 H) 4.49 (dd, $J=7.65, 3.14$ Hz, 1 H) 6.96 (t, $J=7.53$ Hz, 1 H) 7.06 - 7.15 (m, 2 H) 7.21 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 7.28 (dd, $J=8.28, 1.76$ Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 7.51 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 8.10 - 8.16 (m, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 8.58 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H)。MS 497 ($M+H$) $^+$ 。

实施例 200

N-[4-(2,7-二氮杂螺[4.5]癸-2-基羰基)-2-甲氧基苯基]-6-(1H-吲哚-2-基)吡嗪-2-胺二盐酸盐

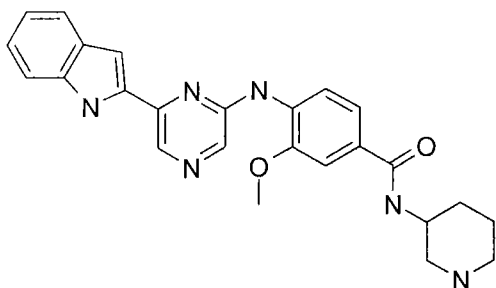


将在 DMF (1 mL)中的 4-({6-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吲哚-2-基]吡嗪-2-基}氨基)-3-甲氧基苯甲酸(20.0 mg, 0.04 mmol), 2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-羧酸叔丁酯(11.1 mg, 0.07 mmol), TBTU (18.1 mg, 0.06 mmol)和 TEA (7.5 μ L, 0.06 mmol)在环境温度振摇 48 小时, 并接着将温度升高到 140°C 达 6 小时,使其到环境温度并使用制备 HPLC 系统 A 进行纯化。将甲醇(2 mL)

和在乙醚中的 2M HCl (0.08 mol) 加入到粗制混合物中, 并在环境温度振摇 3 小时, 随后在减压下去除溶剂。收率 4.2 mg (20%)。HPLC 90%, R_T : 1.883 (10-97% MeCN 在 3 分钟期间)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\square$ ppm 1.63 - 2.18 (m, 8 H) 3.06 - 3.26 (m, 2 H) 3.45 - 3.85 (m, 4 H) 4.04 (s, 3 H) 7.04 - 7.80 (m, 7 H) 8.22 (s, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 8.58 (s, 1 H)。MS 483 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

实施例 201

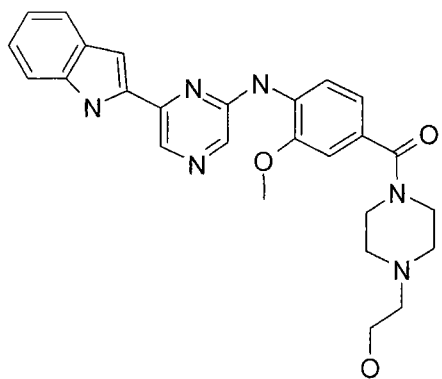
4-([6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基)-3-甲氧基-N-哌啶-3-基苯甲酰胺三氟乙酸盐



将在 DMF (1 mL) 中的 4-([6-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡啶-2-基]吡嗪-2-基]氨基)-3-甲氧基苯甲酸 (20.0 mg, 0.04 mmol), 3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (14.5 mg, 0.07 mmol), TBTU (18.1 mg, 0.06 mmol) 和 TEA (7.5 μL , 0.06 mmol) 在环境温度振摇 48 小时, 随后将温度升高到 140° C 达 6 小时, 使其到环境温度并使用制备 HPLC 系统 A 进行纯化。将甲醇 (2 mL) 和在乙醚中的 2M HCl (0.08 mol) 加入到粗制混合物中并在环境温度振摇 3 小时, 随后在减压下去除溶剂。收率 3.6 mg (19%)。HPLC 98%, R_T : 1.946 (10-97% MeCN 在 3 分钟期间)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\square$ ppm 2.60 (s, 1 H) 2.76 (s, 1 H) 2.85 - 2.92 (m, 1 H) 3.03 (q, $J=2.01$ Hz, 1 H) 3.30 - 3.37 (m, 1 H) 3.78 (s, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 4.20 (s, 2 H) 6.91 - 7.02 (m, 1 H) 7.06 - 7.22 (m, 4 H) 7.40 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.53 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.37 - 8.45 (m, 1 H) 8.50 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H)。MS 443 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

实施例 202

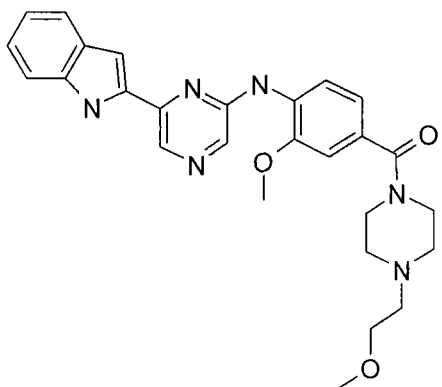
2-[4-(4-([6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基)-3-甲氧基苯甲酰基)哌嗪-1-基]乙醇



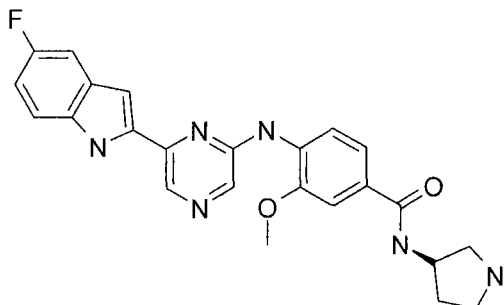
将在 DMF (1 mL) 中的 4-({6-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡啶-2-基]吡嗪-2-基}氨基)-3-甲氧基苯甲酸(20.0 mg, 0.04 mmol), 2-哌嗪-1-基乙醇(8.9 μ L, 0.07 mmol), TBTU (18.1 mg, 0.06 mmol) 和 TEA (7.5 μ L, 0.06 mmol) 在环境温度振摇 48 小时, 并接着将温度升高 140°C 达 6 小时, 使其到环境温度并使用制备 HPLC 系统 A 随后使用系统 E 进行纯化。收率 0.5 mg (2%)。HPLC 100%, R_T : 1.753 (10-97% MeCN 在 3 分钟期间)。MS 473 ($M+H$)⁺。

实施例 203

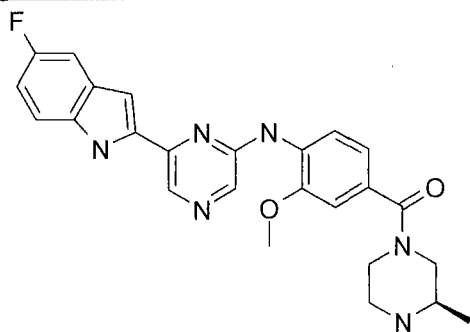
6-(1H-吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基-4-{[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]羰基}苯基)吡嗪-2-胺



将在 DMF (1 mL) 中的 4-({6-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡啶-2-基]吡嗪-2-基}氨基)-3-甲氧基苯甲酸(20.0 mg, 0.04 mmol), 1-(2-甲氧基乙基)哌嗪(10.4 mg, 0.07 mmol), TBTU (18.1 mg, 0.06 mmol) 和 TEA (7.5 μ L, 0.06 mmol) 在环境温度振摇 48 小时, 随后将温度升高到 140°C 达 6 小时, 使其到环境温度并使用制备 HPLC 系统 A 随后使用系统 E 进行纯化。收率 0.4 mg (2%)。HPLC 100%, R_T : 1.854 (10-97% MeCN 在 3 分钟期间)。MS 487 ($M+H$)⁺。

实施例 204**N-(4-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]羰基}-2-甲氧基苯基)-6-(5-氟-1H-吲哚-2-基)吡嗪-2-胺二盐酸盐**

将在 DMF (1 mL)中的 4-({6-[1-(叔丁氧基羰基)-5-氟-1H-吲哚-2-基]吡嗪-2-基}氨基)-3-甲氧基苯甲酸(20.8 mg, 0.04 mmol),和 (3R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 (13.5 mg, 0.07 mmol), TBTU (18.1 mg, 0.06 mmol)和 TEA (7.5 μ L, 0.06 mmol)在环境温度振摇 48 小时, 随后将温度升高到 140°C 达 6 小时, 使其到环境温度并使用制备 HPLC 系统 A 随后使用系统 E 进行纯化。将甲醇(2 mL)和在乙醚中的 2M HCl (0.08 mol)加入到粗制产物中, 将混合物在环境温度振摇达 3 小时, 并将所述溶剂在减压下去除。收率 1.1 mg (6%)。HPLC 100%, R_T : 1.832 (10-97% MeCN 在 3 分钟期间)。MS 447 (M+H)⁺。

实施例 205**6-(5-氟-1H-吲哚-2-基)-N-(2-甲氧基-4-{[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]羰基}苯基)吡嗪-2-胺**

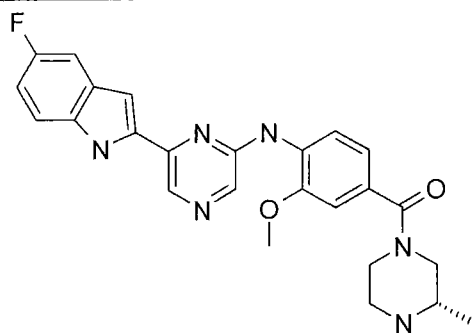
将在 DMF (1 mL)中的 4-({6-[1-(叔丁氧基羰基)-5-氟-1H-吲哚-2-基]吡嗪-2-基}氨基)-3-甲氧基苯甲酸(20.8 mg, 0.04 mmol), (2R)-2-甲基哌嗪 (5.7

mg, 0.06 mmol), TBTU (18.1 mg, 0.06 mmol)和 TEA (7.5 μ L, 0.06 mmol)在环境温度振摇 16 小时, 随后将温度升高到 140°C 达 5 小时, 使其到环境温度并通过使用制备 HPLC 系统 E 进行纯化。收率 2.0 mg (10%)。HPLC 91%, R_T : 1.889 (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD)

$\square$ ppm 1.08 (s, 3 H) 2.82 (s, 3 H) 3.09 (s, 2 H) 3.72 - 3.97 (m, 1 H) 4.01 (s, 3 H) 4.49 (s, 1 H) 6.91 - 7.06 (m, 1 H) 7.09 - 7.23 (m, 3 H) 7.29 (dd, $J=9.54$, 2.51 Hz, 1 H) 7.47 (dd, $J=8.78$, 4.52 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.45 - 8.53 (m, 1 H) 8.67 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H)。MS 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 206

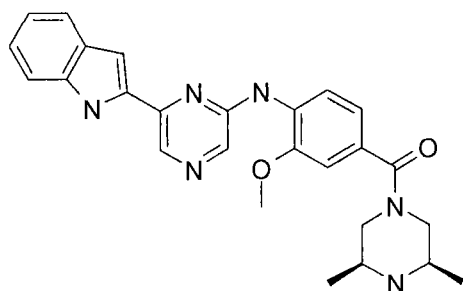
6-(5-氟-1H-吲哚-2-基)-N-(2-甲氧基-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]羰基}苯基)吡嗪-2-胺



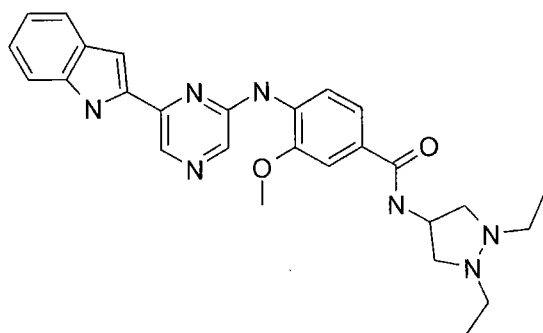
将在 DMF (1 mL)中的 4-({6-[1-(叔丁氧基羰基)-5-氟-1H-吲哚-2-基]吡嗪-2-基}氨基)-3-甲氧基苯甲酸(20.8 mg, 0.04 mmol), (2S)-2-甲基哌嗪 (5.7 mg, 0.06 mmol), TBTU (18.1 mg, 0.06 mmol)和 TEA (7.5 μ L, 0.06 mmol)在环境温度振摇 16 小时。随后将温度升高到 140°C 达 5 小时, 使其到环境温度并使用制备 HPLC 系统 E 进行纯化。收率 1.5 mg (8%)。HPLC 92%, R_T : 1.888 (10-97% MeCN 在 3 分钟期间)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\square$ ppm 0.99 (s, 3 H) 2.71 (d, $J=4.52$ Hz, 2 H) 2.81 - 3.10 (m, 2 H) 3.78 (s, 1 H) 3.85 - 3.95 (m, 3 H) 4.39 (s, 1 H) 6.78 - 6.92 (m, 1 H) 6.97 - 7.11 (m, 3 H) 7.17 (dd, $J=9.54$, 2.51 Hz, 1 H) 7.35 (dd, $J=8.78$, 4.52 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.55 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H)。MS 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 207

N-(4-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]羰基}-2-甲氧基苯基)-6-(1H-吲哚

-2-基)吡嗪-2-胺

将在 DMF (1 mL)中的 4-({6-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡啶-2-基]吡嗪-2-基}氨基)-3-甲氧基苯甲酸(20.0 mg, 0.04 mmol), (2*R*,6*S*)-2,6-二甲基哌嗪 (24.8 mg, 0.22 mmol), TBTU (69.7 mg, 0.22 mmol)和 TEA (29.0 μ L, 0.22 mmol) 在环境温度振摇达 6 小时, 在 140° C 加热达 16 小时并使用制备 HPLC 系统 E 进行纯化。收率 6.7 mg (34%)。HPLC 100%, R_T : 1.871 (10-97% MeCN 在 3 分钟期间)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\square$ ppm 1.11 (s, 6 H) 2.50 (s, 1 H) 2.73 - 3.02 (m, 3 H) 3.72 - 3.92 (m, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 4.55 (s, 1 H) 7.00 - 7.32 (m, 5 H) 7.50 (d, J =8.28 Hz, 1 H) 7.62 (d, J =7.78 Hz, 1 H) 8.14 - 8.24 (m, 1 H) 8.43 - 8.54 (m, 1 H) 8.61 - 8.72 (m, 1 H)。MS 457 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

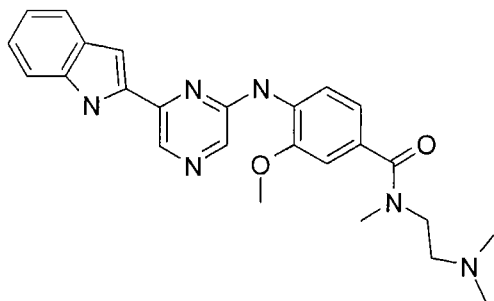
实施例 208**N-(1,2-二乙基吡唑烷-4-基)-4-{{6-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡啶-2-基]吡嗪-2-基}氨基}-3-甲氧基苯甲酰胺**

将在 DMF (1 mL)中的 4-({6-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡啶-2-基]吡嗪-2-基}氨基)-3-甲氧基苯甲酸(20.0 mg, 0.04 mmol), 1,2-二乙基吡唑烷-4-胺 (30.8 mg, 0.22 mmol), TBTU (69.7 mg, 0.22 mmol)和 TEA (29.0 μ L, 0.22 mmol)在环境温度振摇达 6 小时, 在 140°C 加热达 16 小时并使用制备 HPLC 系统 E 进行纯化。收率 10.3 mg (49%)。HPLC 100%, R_T : 2.025 (10-97%

MeCN 在 3 分钟期间)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.14 (t, $J=7.28$ Hz, 6 H) 2.76 (q, $J=7.11$ Hz, 4 H) 2.92 (dd, $J=11.04, 6.53$ Hz, 2 H) 3.34 - 3.40 (m, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 4.74 - 4.82 (m, 1 H) 7.03 - 7.11 (m, 1 H) 7.14 - 7.25 (m, 2 H) 7.49 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.51 - 7.55 (m, $J=2.01$ Hz, 1 H) 7.57 - 7.66 (m, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 8.66 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H)。MS 486 (M+H)⁺。

实施例 209

N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-{{6-(1H-吲哚-2-基)吡嗪-2-基}氨基}-3-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺



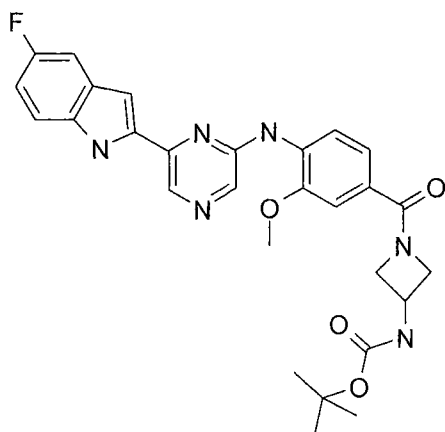
将在 DMF (1 mL)中的 4-({6-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吲哚-2-基]吡嗪-2-基}氨基)-3-甲氧基苯甲酸(20.0 mg, 0.04 mmol), *N,N*-二甲基乙烷-1,2-二胺 (23.9 mg, 0.22 mmol), TBTU (69.7 mg, 0.22 mmol)和 TEA (29.0 μ L, 0.22 mmol)在环境温度振摇达 6 小时,在 140 $^{\circ}$ C 加热达 16 小时并使用制备 HPLC 系统 E 进行纯化。收率 6.8 mg (36%)。HPLC 100%, R_T : 1.886 (10-97% MeCN 在 3 分钟期间)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.08 - 2.51 (m, 6 H) 2.67 (d, $J=3.76$ Hz, 2 H) 3.14 (s, 3 H) 3.52 - 3.80 (m, 2 H) 4.00 (s, 3 H) 7.03 - 7.12 (m, 1 H) 7.12 - 7.26 (m, 4 H) 7.50 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.62 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.64 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H)。

LC-MS 445 (M+H)⁺。

实施例 210

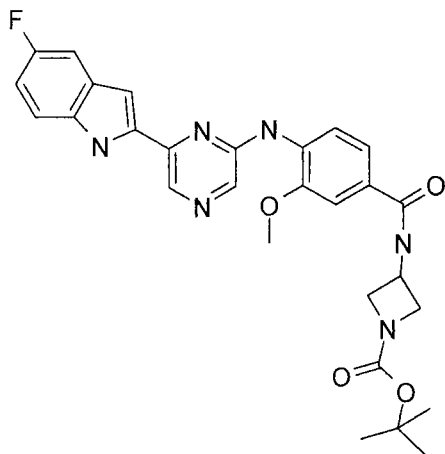
[1-(4-{{6-(5-氟-1H-吲哚-2-基)吡嗪-2-基}氨基}-3-甲氧基苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯



将在 DMF (2 mL) 中的 4-({6-[1-(叔丁氧基羰基)-5-氟-1H-吡啶-2-基]吡嗪-2-基}氨基)-3-甲氧基苯甲酸(100.0 mg, 0.21 mmol), 氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(47.0 mg, 0.27 mmol), TBTU (87.0 mg, 0.27 mmol) 和 TEA (38.0 μ L, 0.27 mmol) 在环境温度搅拌 3 小时, 在 140°C 加热达 16 小时并使用制备 HPLC 系统 E 进行纯化。收率 23.5 mg (21%)。HPLC 97%, R_T : 2.452 (10-97% MeCN 在 3 分钟期间)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.36 (s, 9 H) 3.88 (s, 3 H) 3.91 - 3.99 (m, $J=3.01$ Hz, 1 H) 4.22 (s, 1 H) 4.35 (s, 2 H) 4.59 (s, 1 H) 6.80 - 6.91 (m, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 7.15 (dd, $J=9.66, 2.38$ Hz, 1 H) 7.19 - 7.29 (m, 2 H) 7.34 (dd, $J=8.91, 4.39$ Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.55 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H)。MS 533 ($M+H$) $^+$ 。

实施例 211

3-[(4-{{6-[1-(叔丁氧基羰基)-5-氟-1H-吡啶-2-基]吡嗪-2-基}氨基})-3-甲氧基苯甲酰基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

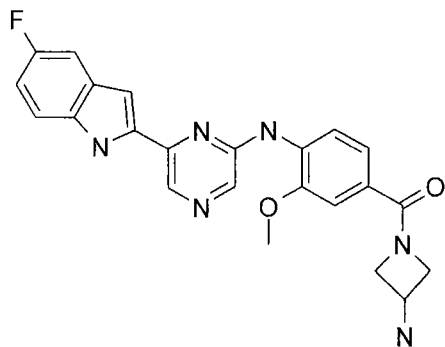


将在 DMF (2 mL) 中的 4-({6-[1-(叔丁氧基羰基)-5-氟-1H-吡啶-2-基]

吡嗪-2-基}氨基)-3-甲氧基苯甲酸(100.0 mg, 0.21 mmol), 3-氨基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (47.0 mg, 0.27 mmol), TBTU (87.0 mg, 0.27 mmol)和 TEA (38.0 μ L, 0.27 mmol)在环境温度搅拌 3 小时, 在 140°C 加热达 3 小时, 使其到环境温度, 并使用制备 HPLC 系统 E 纯化产物。收率 45.5 mg (41%)。HPLC 99%, R_T : 2.004 (10-97% MeCN 在 3 分钟期间)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\square$ ppm 1.48 (s, 9 H) 3.99 (t, 5 H) 4.29 (t, $J=8.41$ Hz, 2 H) 4.72 - 4.81 (m, 1 H) 6.91 - 7.00 (m, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.24 (dd, $J=9.66, 2.38$ Hz, 1 H) 7.42 (dd, $J=9.03, 4.52$ Hz, 1 H) 7.51 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H) 7.59 (dd, $J=8.41, 1.88$ Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.62 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H)。MS 533 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 212

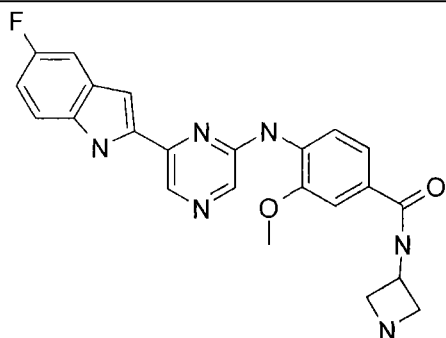
N-{4-[(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)羰基]-2-甲氧基苯基}-6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺盐酸盐



将甲醇(4 mL)和 2M HCl (1 mL)加入 [1-(4-{[6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯, 并将所述混合物在 60°C 加热 2 小时, 使其到环境温度并在减压下去除溶剂。收率 3.8 mg。HPLC 100%, R_T : 1.890 (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\square$ ppm 3.96 - 4.12 (m, 4 H) 4.25 (s, 2 H) 4.55 (s, 2 H) 7.04 (s, 1 H) 7.21 - 7.80 (m, 7 H) 8.26 (s, 1 H) 8.53 (s, 2 H)。MS 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 213

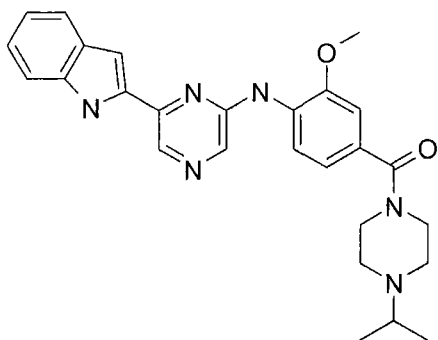
N-氮杂环丁烷-3-基-4-{[6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酰胺三氟乙酸盐



将甲醇(4 mL)和 2M HCl(1 mL)加入 3-[(4-{[6-(5-氟-1H-吲哚-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酰基)氨基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯,随后将所述混合物在 60℃加热 2 小时,使其到环境温度并在减压下去除溶剂。通过制备 HPLC 系统 A 进行纯化得到 3.9 mg 的标题化合物。HPLC 88%, R_T : 1.714 (在 3 分钟 10-97% MeCN 内)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.88 (s, 1 H) 3.90 - 3.97 (m, 4 H) 4.24 - 4.31 (m, 3 H) 6.81 - 6.92 (m, 1 H) 7.04 - 7.10 (m, 1 H) 7.17 (dd, $J=9.66, 2.38$ Hz, 1 H) 7.34 (dd, $J=8.91, 4.39$ Hz, 1 H) 7.47 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H) 7.51 - 7.57 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.58 - 8.62 (m, 1 H)。MS 433 ($M+H$) $^+$ 。

实施例 214

6-(1H-吲哚-2-基)-N-{4-[4-异丙基哌嗪-1-基]羰基]-2-甲氧基苯基}吡嗪-2-胺

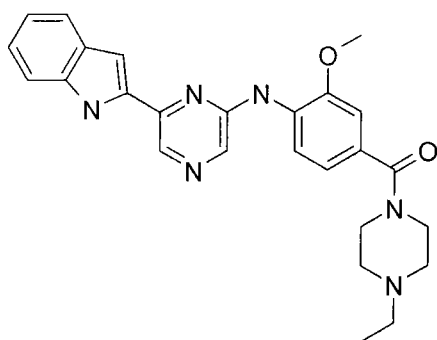


将在 DMF (1 mL)中的 4-({1H-吲哚-2-基}吡嗪-2-基)氨基)-3-甲氧基苯甲酸(15.1 mg, 0.04 mmol), 1-异丙基哌嗪 (16.1 mg, 0.13 mmol), TBTU (40.3 mg, 0.13 mmol)和 TEA (17.0 μL , 0.13 mmol)在环境温度振摇 5 小时,并使用制备 HPLC 系统 E 进行纯化。收率 4.5 mg (24%)。HPLC 100%, R_T : 1.902 (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.12 (d, $J=6.53$ Hz, 6 H) 2.63 (s, 4 H) 2.72 - 2.82 (m, 1 H) 3.57 - 3.86 (m, 4 H) 4.00

(s, 3 H) 7.03 - 7.10 (m, 1 H) 7.13 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 7.15 - 7.24 (m, 3 H) 7.51 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.62 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.67 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H)。MS 471 (M+H)⁺。

实施例 215

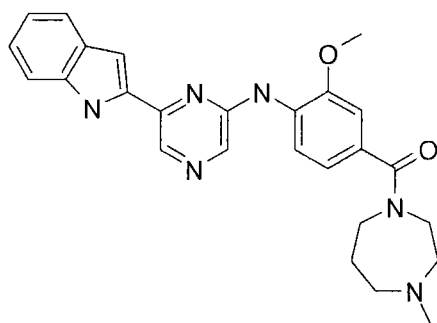
N-{4-[(4-乙基哌嗪-1-基)羰基]-2-甲氧基苯基}-6-(1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-胺



将在 DMF (1 mL)中的 4-({1H-吡啶-2-基}氨基)-3-甲氧基苯甲酸(15.1 mg, 0.04 mmol), 1-乙基哌嗪 (14.3 mg, 0.13 mmol), TBTU (40.3 mg, 0.13 mmol)和 TEA (17.0 μ L, 0.13 mmol)在环境温度振摇 5 小时并将所述产物使用制备 HPLC 系统 E 进行纯化。收率 5.2 mg (28%)。HPLC 100%, R_T : 1.865 (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) $\square$ ppm 1.15 (t, $J=7.28$ Hz, 3 H) 2.39 - 2.71 (m, 6 H) 3.74 (s, 4 H) 4.00 (s, 3 H) 7.07 (t, $J=7.40$ Hz, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.15 - 7.26 (m, 2 H) 7.50 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.62 (d, $J=7.78$ Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.67 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H)。MS 457 (M+H)⁺。

实施例 216

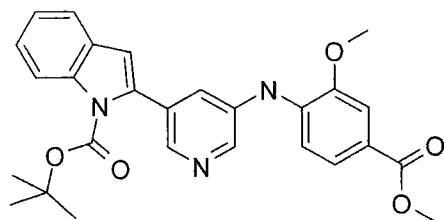
6-(1H-吡啶-2-基)-N-{2-甲氧基-4-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-胺



将在 DMF (1 mL)中的 4-({1H-吲哚-2-基}吡啶-2-基)氨基)-3-甲氧基苯甲酸(15.1 mg, 0.04 mmol), 1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷(14.3 mg, 0.13 mmol), TBTU (40.3 mg, 0.13 mmol)和 TEA (17.0 μ L, 0.13 mmol)在环境温度振摇 5 小时并使用制备 HPLC 系统 E 进行纯化。收率 6.2 mg (34%)。HPLC 100%, R_T : 1.845 (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\square$ ppm 2.05 (s, 2 H) 2.40 - 2.69 (m, 3 H) 2.88 (s, 3 H) 3.06 (s, 1 H) 3.63 - 3.91 (m, 4 H) 4.00 (s, 3 H) 7.07 (t, $J=7.40$ Hz, 1 H) 7.13 - 7.28 (m, 4 H) 7.50 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 7.62 (d, $J=7.28$ Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.66 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H)。MS 457 (M+H) $^+$ 。

中间体 47

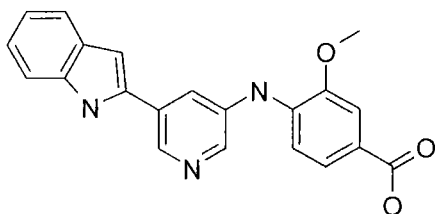
甲基 4-{{5-(1H-吲哚-2-基)吡啶-3-基}氨基}-3-甲氧基苯甲酸酯-1-羧酸叔丁酯



将在二噁烷(50 mL)中的 2-(5-氨基吡啶-3-基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯 (350.0 mg, 1.13 mmol), 3-甲氧基-4-{{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}苯甲酸甲酯 (528.0 mg, 1.68 mol), Xanthpos (26.5 mg, 0.05 mol), 叔丁醇钾 (342.8 mg, 3.05 mmol)和 Pd_2dba_3 (14.0 mg, 0.02 mmol)回流 16 小时, 使其到环境温度, 通过 C 盐垫过滤并在减压下去除溶剂。通过制备 HPLC 系统 D 纯化产物。收率 85.7 mg (12%)。HPLC 96%, R_T : 2.380 (在 3 分钟期间, 10-97% MeCN)。MS 474 (M+H) $^+$ 。

中间体 48

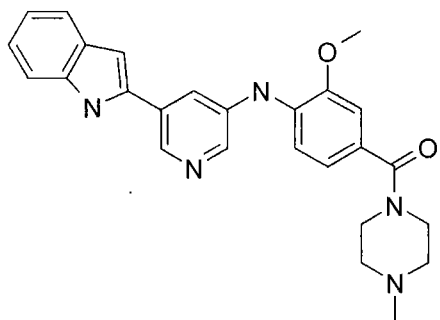
4-{[5-(1*H*-吡啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸



将 THF (8 mL)和 2 M HCl (8 mL)加入甲基 4-{[5-(1*H*-吡啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸酯-1-羧酸叔丁酯(85.7 mg, 0.18 mmol)并将反应回流 1 小时。分离有机相并在减压下去除溶剂。将乙醇(8 mL)和 5 M NaOH(8 mL)加入粗制混合物, 将其回流 1 小时。向所述反应加入乙酸乙酯(ethylacetate)和 2 M HCl 并将所述混合物提取三次。合并有机相, 用 MgSO_4 干燥并在减压下去除溶剂。收率 43.2 mg (67%).HPLC 70%, R_T : 1.748 (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。MS 360 ($M+H$)⁺。

实施例 217

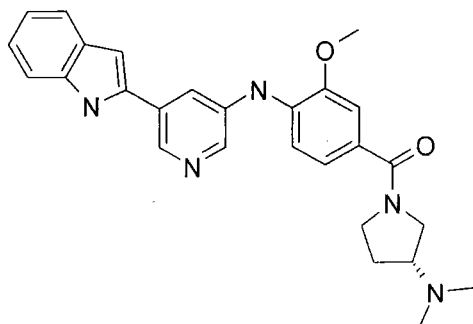
5-(1*H*-吡啶-2-基)-*N*-{2-甲氧基-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡啶-3-胺三氟乙酸盐



将在 DMF (1 mL) 中的 4-{[5-(1*H*-吡啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸(10.0 mg, 0.03 mol), TBTU (44.7 mg, 0.14 mmol), TEA (19.0 μL , 0.14 mmol)和 1-甲基哌嗪 (14.0 mg, 0.14 mmol)在环境温度振摇 3 小时, 并使用制备 HPLC 系统 A 进行纯化。收率 4.9 mg (40%)。HPLC 100%, R_T : 1.512 (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。MS (电喷雾) $M+H$ ⁺ m/z 计算值 441.2165 实测值 441.2162。

实施例 218

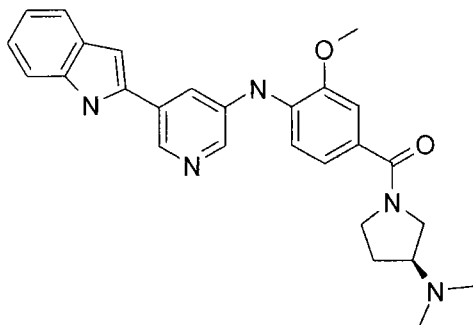
N-(4-{[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}-2-甲氧基苯基)-5-(1H-吡啶-2-基)吡啶-3-胺三氟乙酸盐



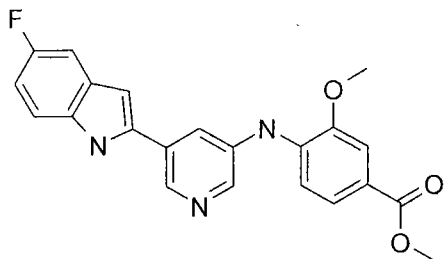
将在 DMF (1 mL)中的 4-{[5-(1H-吡啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸(10.0 mg, 0.03 mol), TBTU (44.7 mg, 0.14 mmol), TEA (19.0 μ L, 0.14 mmol)和(3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (15.9 mg, 0.14 mmol)在环境温度振摇 3 小时, 并使用制备 HPLC 系统 A 进行纯化。收率 4.4 mg (48%)。HPLC 100%, R_T : 1.523 (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。MS 456 (M+H)⁺。MS (电喷雾) M+H+ m/z 计算值 455.2321 实测值 455.2316。

实施例 219

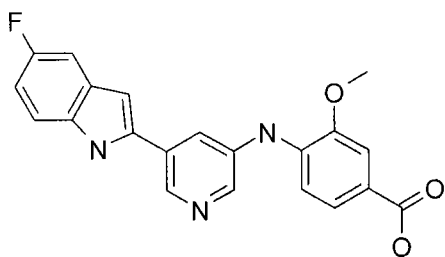
N-(4-{[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}-2-甲氧基苯基)-5-(1H-吡啶-2-基)吡啶-3-胺三氟乙酸盐



将在 DMF (1 mL)中的 4-{[5-(1H-吡啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸(10.0 mg, 0.03 mol), TBTU (44.7 mg, 0.14 mmol), TEA (19.0 μ L, 0.14 mmol)和(3S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(15.9 mg, 0.14 mmol)在环境温度振摇 3 小时, 并使用制备 HPLC 系统 A 进行纯化。收率 5.0 mg (39%)。HPLC 100%, R_T : 1.513 (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。MS 456 (M+H)⁺。MS (电喷雾) M+H+ m/z 计算值 455.2321 实测值 455.2310。

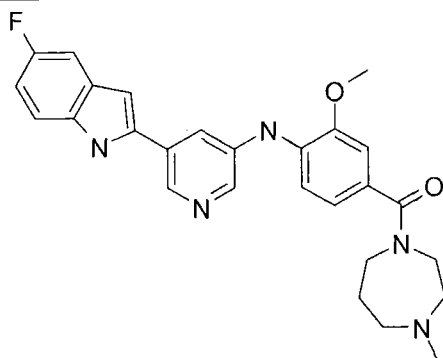
中间体 49**4-{{5-(5-氟-1*H*-吡啶-2-基)吡啶-3-基}氨基}苯甲酸甲酯**

将在二噁烷 (50 mL)中的 5-(5-氟-1*H*-吡啶-2-基)吡啶-3-胺(500.0 mg, 2.20 mmol), 3-甲氧基-4-{{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}苯甲酸甲酯(520.5 mg, 2.42 mol), xanthpos (38.2 mg, 0.07 mol), 叔丁醇钾 (493.8 mg, 4.40 mmol)和 Pd₂dba₃ (20.2 mg, 0.02 mmol) 回流 3 小时, 通过 C 盐垫过滤并在减压下去除溶剂。使用制备 HPLC 系统 D 纯化产物。收率 89.7 mg (11%)。HPLC 100%, R_T: 2.025 (10-97% MeCN 在 3 分钟期间)。MS 362 (M+H)⁺。

中间体 50**4-{{5-(5-氟-1*H*-吡啶-2-基)吡啶-3-基}氨基}苯甲酸**

将 THF (8 mL)和 2 M HCl (8 mL)加入 4-{{5-(5-氟-1*H*-吡啶-2-基)吡啶-3-基}氨基}苯甲酸甲酯(85.7 mg, 0.24 mmol)并将混合物回流 1 小时。加入 HCl (2M) 10 mL 并将所述混合物用乙酸乙酯提取(三次)。合并有机相, 用 MgSO₄ 干燥, 并在减压下去除溶剂。收率: 60 mg (72%)。HPLC 100%, R_T: 1.806 (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。

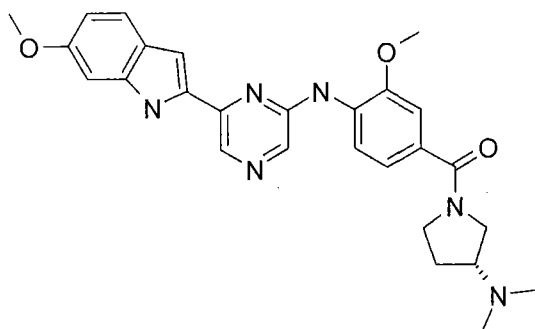
实施例 220**5-(5-氟-1*H*-吡啶-2-基)-N-{{4-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)羰基]苯**

基}吡啶-3-胺三氟乙酸盐

将在 DMF (1 mL)中的 4-{[5-(5-氟-1*H*-吡啶-2-基)吡啶-3-基]氨基}苯甲酸 10.0 mg (0.03 mmol), TBTU (46.2 mg, 0.14 mmol), TEA (19.0 μ L, 0.14 mmol)和 1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷(16.4 mg, 0.14 mmol)在环境温度振摇 3 小时,并使用制备 HPLC 系统 A 进行纯化。收率 2.7 mg (21%)。HPLC 100%, R_T : 1.54 (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。MS 444 ($M+H$)⁺。MS (电喷雾) $M+H$ m/z 计算值 443.2121 实测值 443.2120。

实施例 221

N-(4-{[(3*R*)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}-2-甲氧基苯基)-6-(6-甲氧基-1*H*-吡啶-2-基)吡啶-2-胺



将在 DMF (1 mL)中的 4-({6-[1-(叔丁氧基羰基)-6-甲氧基-1*H*-吡啶-2-基]吡啶-2-基}氨基)-3-甲氧基苯甲酸(8.0 mg, 0.02 mmol), TBTU (26.2 mg, 0.08 mmol), TEA (11 μ L, 0.08 mmol)和(3*R*)-*N,N*-二甲基吡咯烷-3-胺 (9.3 mg, 0.08 mmol)在 140 $^{\circ}$ C 搅拌 16 小时。在减压下去除溶剂。通过制备 HPLC 系统 E 进行纯化,得到 1.3 mg 的标题化合物(16%)。HPLC 100%, R_T : 1.77 (在 3 分钟期间 10-97% MeCN)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.82 - 1.93 (m, 1 H) 2.14 - 2.24 (m, 1 H) 2.28 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.80 - 2.99 (m, 2

H) 3.48 - 3.52 (m, 1 H) 3.60 - 3.84 (m, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 7.02 - 7.07 (m, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.16 - 7.21 (m, 1 H) 7.23 - 7.27 (m, 1 H) 7.32 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 7.50 (t, $J=8.78$ Hz, 1 H) 8.19 (d, $J=22.84$ Hz, 1 H) 8.47 (d, $J=25.60$ Hz, 1 H) 8.67 (d, $J=7.78$ Hz, 1 H)。MS 487 (M+H)⁺。

合成实施例 222-224 的一般方法。

在 0°C, 向在 DCM 中的 4-溴-3-羟基苯甲酸(1g, 4.6mmol)加入 DMF 和草酰氯(409 μ L, 4.6mmol)。10 分钟后, 加入 N-甲基哌嗪(1.02mL, 9.2mmol) 并将所述反应物在环境温度搅拌 30 分钟。滤去得到的 1-甲基哌嗪基羰基-4-溴-3-羟基苯。收率 586mg (42%)。白色固体。

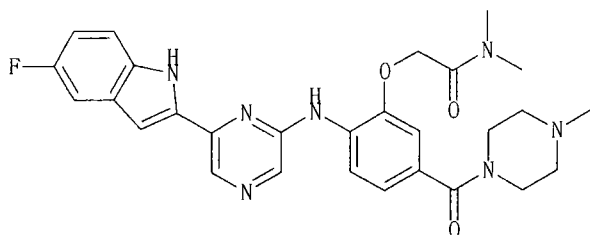
用数滴 MeCN, 用 DMF 中适合的烷基卤 (0.18mmol), K₂CO₃ (47mg, 0.34mmol)进行 0.17mmol 规模的烷基化。将反应物在微波炉中在 150°C 加热 30 分钟。加入水, 并将所述粗制混合物用 EtOAc 提取三次。浓缩合并的有机相并将其用在下一个步骤中, 而不经进一步纯化, 以提供标题化合物, 收率在 31-70 %之间。

根据下列进行 Buchwald 偶联:

将芳基溴(20mg, 0.05mmol), (6-(5-氟-叔丁基吡啶-1-羧酸酯-2-基)吡嗪-2-基)胺(17mg, 0.05mmol), 三(亚苄基丙酮)二钯(0) (3mg, 0.003mmol), xantphos (6mg, 0.009mmol), KO^tBu (18mg, 0.17mmol)在无水二噁烷中的混合物在 120°C 加热 1.5 小时。在 50°C, 使用在 DCM 中的 TFA1:4 (10mL) 进行完全的 Boc-去保护达 1 小时。去除溶剂并将粗制产物使用系统 E 进行纯化。

实施例 222

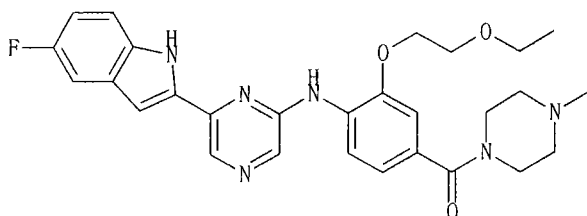
2-{2-[6-(5-氟-1H-吡啶-2-基)吡嗪-2-基]氨基}-5-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯氧基}-N,N-二甲基乙酰胺



烷基卤: 氯-N,N-二甲基乙酰胺(19uL, 0.18mmol)。收率 4mg (8%)。黄色固体。MS (电喷雾) M+H+ m/z 531.2。

实施例 223

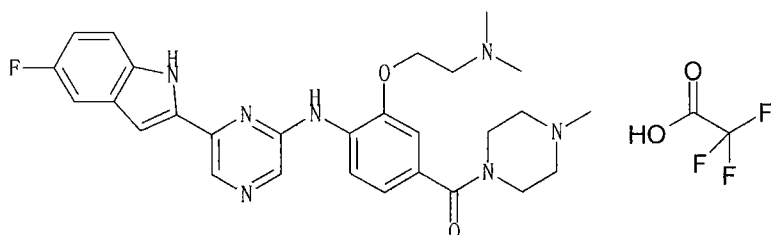
N-{2-[2-(2-乙氧基乙氧基)-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基]-6-(5-氟-1H-吲哚-2-基)吡嗪-2-胺}



烷基卤: 溴乙基乙醚(21uL, 0.18mmol)。收率 7mg (19%)。黄色固体。MS (电喷雾) M+H+ m/z 518.2。

实施例 224

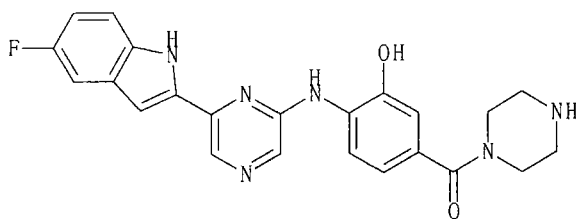
N-{2-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基]-6-(5-氟-1H-吲哚-2-基)吡嗪-2-胺}



烷基卤: 氯-N,N-二甲基乙胺盐酸盐 (104mg, 0.72mmol)。将粗制产物使用系统 D 进一步纯化以得到产物, 其为三氟乙酸盐。收率 16mg (16%)。黄色固体。MS (电喷雾) M+H+ m/z 518.2。

实施例 225

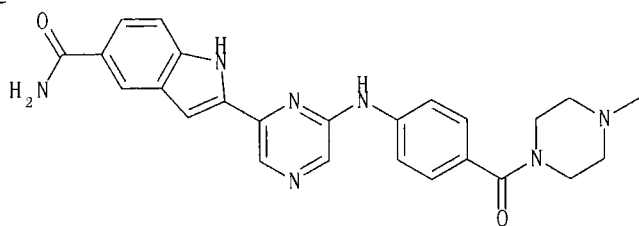
2-[[6-(5-氟-1H-吲哚-2-基)吡嗪-2-基]氨基]-5-(哌嗪-1-基羰基)苯酚



向 6-(5-氟-1H-吲哚-2-基)-N-[2-甲氧基-4-(哌嗪-1-基羰基)苯基]吡嗪-2-胺盐酸盐(其使用与实施例 206 相同的方法进行合成) (25mg, 0.052mmol) 在 1,2-二氯乙烷(4mL)中的溶液中加入 BBr_3 (930uL, 在 DCM 中的 1M, 0.93mmol)并将所述反应在 40°C 搅拌 8 小时, 在环境温度搅拌 5 天。在浓缩溶剂后, 使用系统 E 进行纯化。收率 3mg (13%)。黄色固体。MS (电喷雾) $\text{M}+\text{H}^+$ m/z 432.2。

实施例 226

2-[6-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}氨基)吡嗪-2-基]-1H-吲哚-5-甲酰胺



在 0°, 向在 DCM(200mL)中的 2-(6-氯吡嗪基)-4-氨基苯甲酸 (AF0951001)(1g, 4mmol), 和数滴 DMF 中逐滴加入草酰氯(710uL, 0.8mmol)。10 分钟后, 加入甲基哌嗪 (1.6mL, 14.4mmol)并使混合物搅拌过夜。滤去产物并将所述物质使用系统 E 进行纯化以获得 269 mg 的米色固体。

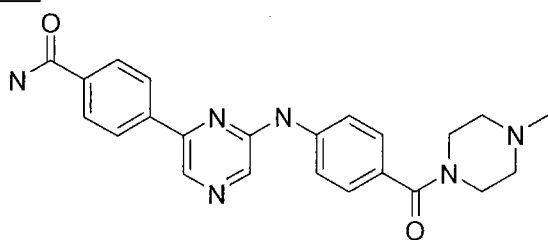
将 1-boc-5-氰基吲哚-2-硼酸(233mg, 0.81mmol), 来自上述的 2-[6-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}氨基)吡嗪(269mg, 0.81mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (46mg, 0.04mmol, 5mol%)和 K_2CO_3 (280mg, 2mmol)的混合物在 MeCN/ H_2O 7:3 (10mL)中在微波中在 120°C 加温 10 分钟。去除溶剂并使用系统 E 纯化粗制混合物以提供 105mg 的黄色固体。

向来自上述的 N-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-苯基}-6-(1H-吲哚-5-氰基-2-基)吡嗪-2-胺(30mg, 0.069mmol)加入浓 HCl (2mL), 并将所述混合物在 50°C 加温过夜。向有机混合物加入水, 用饱和的 NaHCO_3 使其成为碱

性。使用系统 E 纯化产物来提供 3mg (10%)的浅黄色固体。HPLC 100 %, MS (电喷雾) M+H⁺ m/z 456.1。MS (ESI+)对于 C₂₅H₂₅N₇O₂ 计算值 455.2070 实测值 455.2081。

实施例 227

4-[6-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}氨基)吡嗪-2-基]苯甲酰胺三氟乙酸盐



将在 DME (3 mL)和水(1 mL)中的 6-氯-N-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}吡嗪-2-胺(10.0 mg, 0.03 mmol), NaHCO₃ (12.2 mg, 0.11 mmol), 四合钯(palladium tetrakis) (0.4 mg, 0.0003 mmol)和[4-(氨基羰基)苯基]硼酸(4.9 mg, 0.03 mmol) 在微波炉中在 110℃加热 10 分钟, 过滤, 将所述溶剂在减压下去除, 并使用制备 HPLC 系统 E 进行纯化。收率 10.6 mg (85%)。HPLC 98%。MS (ESI+)对于 C₂₃H₂₄N₆O₂ 计算值 416.1961, 实测值 416.1955。

生物学方法

本发明的化合物结合或作用于 MNK2 或 MNK1 的能力可以使用本领域已知的体外和体内测定来确定。

体外 MNK2a 激酶测定 (HTRF)

使用具有 N 端 GST 标记 (谷胱甘肽-S-转移酶; GST-MNK2a) 的重组全长人 MNK2a 确定 MNK2a 抑制剂活性。在 Sf9 细胞中表达蛋白质构建体, 并使用谷胱甘肽 Sepharose 4 FF 柱随后使用凝胶过滤柱进行纯化。

用于 MNK2a 活性的体外激酶测定是均相时间分辨荧光(HTRF)测定。所述测定使用来自转录因子 CREB 的生物素化的 18 个氨基酸肽序列(购自 NeoMPS 的生物素-AGAGKRREILSRPSYRK)。通过 HTRF 量化磷酸化的 CREB-肽的量, 所述 HTRF 使用铕(Eu³⁺)穴状化合物缀合的磷酸特异性的

抗体(来自 Cisbio 国际的 CREB Ser 133)作为供体和用 XL665 (交联的别藻蓝蛋白; 来自 Cisbio 国际的 StrepXLent)标记的链霉抗生物素蛋白(streptavidin)作为受体。所述激酶反应混合物由在缓冲液中的 0.25 nM GST-MNK2a, 160 nM CREB 肽, 0.5 μ M ATP 和 0.05% 牛血清白蛋白(BSA)组成, 所述缓冲液包含 50 mM HEPES pH 7.6, 0.25 mM $MnCl_2$, 1 mM 二硫苏糖醇(DTT)和 0.001 %吐温 20。将所述激酶反应混合物在室温温育 10 分钟。通过加入包含 0.6 M 氟化钾的 Eu^{3+} 穴状化合物缀合的磷酸特异性抗体(CREB Ser 133)终止激酶反应。最终浓度 0.3 M 的氟化钾终止反应。

通过加入链霉抗生物素蛋白标记的 XL665 进行检测步骤。供体和受体的最终浓度分别是 0.2 nM 和 42 nM。检测试剂所用的缓冲液是 50 mM Hepes pH 7.0, 0.6 M 氟化钾和 0.1% BSA。将检测混合物在室温温育 1 小时, 之后用板阅读器(Wallac Victor² V)对于 HTRF 读数进行分析。所用的激发波长是 340 nm, 同时分别在 615 nm 和 665 nm 检测 Eu^{3+} 穴状化合物和受体 XL665 的发射。HTRF 读数是在 665 nm 的发射与在 615 nm 的发射的比率, 这是因为该比率不依赖在激发波长的介质的光学特征。

对于 IC_{50} 测定, 将测试化合物以 10 mM 溶解于 100% DMSO。将所述化合物以 1: 100 的稀释度加入激酶反应混合物中, 并典型地在 11 个点的稀释范围进行测试, 其中每个点进行三次重复。

MNK2a 的细胞测定

MNK 抑制剂对下游底物 eIF4E 的磷酸化作用的分析

根据文献, eIF4E 是对于 MNK1 和 MNK2 的唯一底物。分析目的是将 MNK2a 与 eIF4E 一起过表达, 并随后与本发明的物质一起温育。这将抑制 MNK2a 活性, 由此抑制 eIF4E 的磷酸化。

实验概况:

第1天 将 HEK293 细胞接种在 T162cm2-烧瓶中。

第2天 用 p-eIF4E 和 p-MNK2a 进行瞬时转染

瞬时分批转染:

将 FuGene6 (Roche cat.no.11668-027) 与 Opti-MEM (Invitrogen cat.no. 31985-047)的混合

在室温温育 5 分钟;

加入 DNA ;

在室温混合并温育, 30 分钟;

将所述混合物加入细胞中(而不去除培养基)。在 37°C 温育直到次日。

第 3 天 早晨: 将细胞用胰蛋白酶消化并且重新悬浮在培养基中。将细胞接种在 2x12-孔板中(胶原蛋白-I 涂布的)

午后: 注意到所述细胞已经附着。去除培养基, 并加入 2 ml/孔的饥饿培养基(即, 仅含有 0.5 %血清的培养基)

第 4 天 在饥饿 20 小时后: 去除饥饿培养基并加入 1 ml Opti-MEM 和物质。所测试的浓度是 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.001 和 0.003 μ M。温育 60 分钟后, 收集细胞。

收集细胞:

将培养基小心去除;

用冰冷的 1xPBS 洗涤细胞一次;

加入 200 μ l 裂解缓冲液/孔; 立即在-70°C 冷冻所述板直到进一步分析。

蛋白质测定:

通过将所述板置于冰上来解冻细胞裂解物, 将其转移到 Eppendorf 管中, 并在+4°C, 在 1300 g 离心 10 分钟。

将 12.5 μ l 的上清液直接转移到用于蛋白测定的板上(->dil 1:2)并将剩余的上清液转移到新的预冷的管中, 在-70°C 贮存直到测定。

第5-6天 根据标准方法, 使用特异性磷-eIF4E 抗体进行细胞裂解物的蛋白质印迹分析。

为了量化所述物质对 eIF4E 的磷酸化的影响, 使用光密度计和 Image Gauge 4.0 软件扫描来自蛋白质印迹分析的显影的 X-射线薄膜。将关于 0

μM 物质在 28 kDa 的检测的带设定为 100%。接着分析关于不同浓度的物质在 28 kDa 条带的密度。将物质浓度针对量化值进行作图,并且确定 IC_{50} 。实施例 77 和实施例 6 分别给出 0.9 和 1.9 μM 的 IC_{50} 。

体内 MNK2a 激酶测定

体内生物作用可以例如如下确定。

MNK-抑制剂对葡萄糖体内平衡的作用

动物

将雄性饮食诱导的肥胖(DIO)小鼠(C57B1/6JB; Scanbur, Sweden), 3-8 月龄用于该研究中。在 $23\pm 1^{\circ}\text{C}$, 40-60 % 的湿度, 12/12h-光照/黑暗周期将动物单独容纳在笼中, 并使其自由取用水和高脂肪(60%)实验室饮食。在研究开始前使动物适应至少一周。

将动物随机分为 5 组(阴性对照, 三种不同浓度的化合物和阳性对照)。分别在第一天和最后一天测量体重和食物摄取。一天两次给药小鼠(口服, 皮下或腹膜内), 给药 5-14 天。

进行第 5 天或第 7 天口服葡萄糖耐量测试(oGTT)或胰岛素耐受测试(ITT)。

口服葡萄糖耐量测试

使动物禁食 12 小时 (19-07)。通常在早晨给药动物并在给药后约 30 分钟进行 oGTT。在葡萄糖负载(2 g/kg)后 0, 30, 60 和 120 分钟的时间点, 通过穿刺尾巴取血用于葡萄糖和胰岛素测量。

胰岛素耐受测试

使动物禁食 4 小时(8-12)。在腹膜内胰岛素注射后 0, 30, 60 和 120 分钟的时间点, 通过穿刺尾巴取血用于葡萄糖测量。

终点

在最后一天, 使动物禁食 4 小时。用异氟烷麻醉动物并通过眼眶采血或从腔静脉取血取最终的血液样品用于临床化学。随后通过颈脱位法来处死动物并切下器官(脂肪, 肝和肌肉), 冷冻在液氮中并贮存在 -70°C , 之后进行分析, 即糖原, 甘油三酯, 胆固醇的分析。将血液保持在冰上, 之后离心, 并在分析之前贮存在 -70°C 。临床化学可能包括葡萄糖, 胰岛素, 甘

油三酯，游离脂肪酸，胆固醇，脂连蛋白，瘦蛋白， β 羟丁酸酯，瘦蛋白和细胞因子。

统计学评价

将结果表示为平均值 $\pm$ SD 和 $\pm$ SEM。通过单向 ANOVA 随后 Dunett's 测试或 Kruskal-Wallis 单向 ANOVA 随后 Dunn's 测试来分析数据。接受 p 值小于 0.05 的显著性。

体外 MNK1 激酶测定(HTRF)

如下测试实施例的 13 种化合物的 MNK1 活性

使用具有 N 端 GST 标记（谷胱甘肽-S-转移酶；GST-MNK2A）的重组全长人 MNK1 确定 MNK1 抑制剂活性。在 Sf9 细胞中表达蛋白质构建体，并使用谷胱甘肽 Sepharose 4 FF 柱进行纯化。用于 MNK1 活性的体外激酶测定是均相时间分辨荧光(HTRF)测定。所述测定使用来自转录因子 CREB 的生物素化的 18 个氨基酸肽序列(购自 NeoMPS 的生物素-AGAGKRREILSRRPSYRK)。通过 HTRF 量化磷酸化的 CREB-肽的量，所述 HTRF 使用铕(Eu^{3+})穴状化合物缀合的磷特异性的抗体(来自 Cisbio 国际的 CREB Ser 133)作为供体和用 XL665 (交联的别藻蓝蛋白；来自 Cisbio 国际的 StrepXLent)标记的链霉抗生物素蛋白作为受体。所述激酶反应混合物由在缓冲液中的 0.63 nM GST-MNK1, 100 nM CREB 肽, 7.2 μ M ATP 和 0.05% 牛血清白蛋白(BSA)组成，所述缓冲液包含 50 mM HEPES pH 7.6, 0.25 mM MnCl_2 , 1 mM 二硫苏糖醇(DTT)和 0.001 %吐温 20。将所述激酶反应混合物在室温温育 30 分钟。通过加入包含 0.6 M 氟化钾的 Eu^{3+} 穴状化合物缀合的磷酸特异性抗体(CREB Ser 133)终止激酶反应。最终浓度 0.3 M 的氟化钾终止反应。通过加入链霉抗生物素蛋白标记的 XL665 进行检测步骤。供体和受体的最终浓度分别是 0.2 nM 和 42 nM。检测试剂所用的缓冲液是 50 mM Hepes pH 7.0, 0.6 M 氟化钾和 0.1% BSA。将检测混合物在室温温育 1 小时，之后用板阅读器(Wallac Victor² V)对于 HTRF 读数进行分析。所用的激发波长是 340 nm，同时分别在 615 nm 和 665 nm 检测 Eu^{3+} 穴状化合物和受体 XL665 的发射。HTRF 读数是在 665 nm 的发射与在 615 nm 的发射的比率，这是因为该比率不依赖在激发波长的介质的光

学特征。对于 IC_{50} 测定，将测试化合物以 10 mM 溶解于 100% DMSO。将所述化合物以 1: 100 的稀释度加入激酶反应混合物中，并典型地在 11 个点的稀释范围进行测试，其中每个点进行三次重复。

所述结果显示对于所述化合物 MNK1 与 MNK2a 的活性比率的范围从 11 到 0.1，即约 10:1-1:10。因此，认为本发明的化合物通常显示这样的 MNK1 活性，即其是 MNK2a 活性的 1:20- 20:1。

体外 MNK2a 和 MNK2b 激酶测定 (放射分析)

还可以通过放射分析测量化合物对于 MNK2a 和 MNK2b 的剂量反应，如下面所述。

MNK 测定和剂量反应测定的方法

底物: 来自 Neosystem 的 **ACC2** 肽，产品号 SPO21928

生物素基-Arg-Val-Pro-Thr-Met-Arg-Pro-Ser-Met-Ser-Gly-Leu-His-NH₂
溶解于无菌水到 4mM。等分试样并且贮存在-20°C。

底物: 来自 Perkin Elmer (铂尔金爱尔默) 的 ³³P-ATP, 产品号 NEG3302H001MC

1 mCi (=37 MBq)/100 μ l (半衰期 25.4 天)

来自 Perkin Elmer (铂尔金爱尔默) 的 FlashPlate® PLUS 链霉抗生物素蛋白包被的微量培养板 SMP103A001PK.

测定

1. 测定缓冲液:

60 mM HEPES-KOH, pH 7.4-7.5, 150 mM KCl, 15 mM MgCl₂, 15% 甘油, 0.03% NP-40

在使用前加入:

DTT到终浓度3 mM (300 μ l, 1 M DTT/100 ml 测定缓冲液)。加入完全微型(罗氏蛋白酶抑制剂混合物片剂) – 每100 ml缓冲液1.5个片剂(或在10 ml缓冲液中1个片剂，接着加入15 ml到85 ml 测定缓冲液)。

2. 对于剂量反应测定的化合物:

将60 μl 化合物/孔10 mM (一般地)以1/3系列稀释在100% DMSO中。
在将10 μl 转移到新板中后,加入190 μl 缓冲液。最终测试浓度:200 μM (对于10 mM化合物)和2% DMSO。

3. 反应溶液:

MNK2a测定:酶贮存液, MNK2a BB337, 50 $\mu\text{g/ml}$ (0.6 μM) $\rightarrow$ 稀释1/20 $\rightarrow$
在温育中的12 nM。

酶贮存液, MNK2a BB304, 50 $\mu\text{g/ml}$ (0.6 μM) $\rightarrow$ 稀释1/20 $\rightarrow$
在温育中的12 nM。

MNK2b测定: 酶贮存液, MNK2b, BB170, 8 μM , 稀释1/30 在测定缓冲液中
 $\rightarrow$ 在温育中的107 nM。

4. 底物溶液:

0.20 μCi ^{33}P -ATP/ μl , 12 μM ATP和20 μM ACC2肽

γ - ^{33}P -ATP (3000 Ci/mmol) 0.20 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$ 在底物溶液中

ATP (1 mM ATP 稀释到12 μM $\rightarrow$ 2.4 μM 在测定中)

ACC2 (4 mM $\rightarrow$ 稀释到20 μM $\rightarrow$ 最终4 μM 在测定中)

5. 对于反应进行温育:

将10 μl 的化合物溶液(转移到具有Quadra的V底Costar 96板)与10 μl 反应混合物混合。离心后,加入5 μl 底物溶液。轻微摇动2小时。加入200 μl H_2O (多滴(Multidrop))来终止反应并持续摇动数分钟。

6. 在闪光板(FlashPlate)中的温育

将130 μl 水加入FlashPlate板的每个孔中。转移70 μl 的稀释的反应混合物并伴随温和的搅拌在室温温育45分钟。

7. 洗涤和计数:

去除溶液(倾入池中)并用包含 0.02%吐温 20 的 250 μ l 1xPBS 洗涤 3 次。
去除所有的洗涤缓冲液并用薄膜封闭板孔,之后在 TopCount 中读数。

剂量反应测定的方法

- 从化合物收集

60 μ l 在 100% DMSO 中的化合物,在来自 Nunc 的 500 μ l 的 96 孔板中。

10 mM (在测定中最终 200 μ M), 5 mM (在测定中 100 μ M)或 2 mM (在测定中 40 μ M)和在最终测定中 2% DMSO。

-在 100% DMSO 中 1/3 的系列稀释物,在 Nunc 化合物板(Tecan 或用手)中

- 转移 10 μ l (Quadra)到 Costar U-底聚丙烯板中(VWR 136410-3365)。
- 将对照加到第 12 排(根据测试方法 10 μ l):

A - B, G - H TOTB 10 μ l, 100% DMSO

C-D QC₅₀ 10 μ l, 在 DMSO 中的 10 μ M 星形孢菌素

E-F NSB (QC₁₀₀) 10 μ l, 在 DMSO 中的 1 mM 星形孢菌素。

-加入 190 μ l 测定缓冲液 (多滴(Multidrop)或用手)-混合

- 转移 10 μ l (Quadra)到两个 Costar V 底聚丙烯板中(VWR 136410-3363)。

-手动加入 10 μ l 酶(MNK)。

- 离心(700 rpm, 2 分钟, 去除气泡)。

- 加入 5 μ l Mastermix (ATP, ³³P-ATP, ACC2), 用薄膜覆盖

- 离心(700 rpm, 2 分钟, 以去除气泡)。

- 在室温温育 2 小时, 伴随搅拌($\approx$ 400 rpm)

- 加入 200 μ l H₂O (多滴(Multidrop))到测定混合物中(= 终止反应)-混合

- 加入 130 μ l H₂O (多滴(Multidrop))到空的闪光板(FlashPlate)中。

- 转移 70 μ l 的“终止”反应混合物到每个闪光板(FlashPlate)中。

- 在室温温育 45 分钟, 伴随搅拌($\approx$ 400 rpm)。

- 倒空板(倒入池中)。

-
- 用 230 μ l PBS, 0.02% 吐温-20 洗涤 3 次(多滴(Multidrop)或用手)
 - 最终 – 倒空板并用薄膜覆盖(闪光板盖(FlashPlate Cover)).
 - 在 Topcount 中读数(程序 19)。