



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102224153 B

(45) 授权公告日 2014. 04. 30

(21) 申请号 200980146463. 6

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 09. 21

C07D 471/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/5025 (2006. 01)

61/099, 030 2008. 09. 22 US

A61P 29/00 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2011. 05. 23

W0 2006087538 A1, 2006. 08. 24, 全文.

(86) PCT国际申请的申请数据

审查员 解佳烨

PCT/US2009/057729 2009. 09. 21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/033941 EN 2010. 03. 25

(73) 专利权人 阵列生物制药公司

地址 美国科罗拉多州

(72) 发明人 史蒂文. W. 安德鲁斯 朱莉娅. 哈斯

蒋于桐 张敢

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

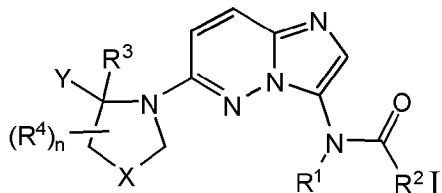
权利要求书6页 说明书50页

(54) 发明名称

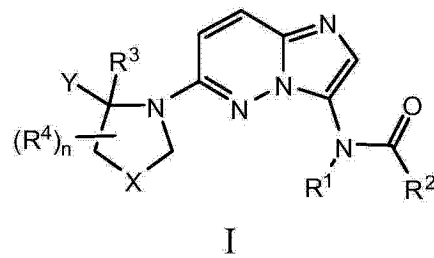
作为 TRK 激酶抑制剂的取代的咪唑并 [1, 2-B] 哒嗪化合物

(57) 摘要

本发明披露式 I 化合物, 其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y 及 n 具有说明书中所给出的含义, 其是 Trk 激酶的抑制剂且可用于治疗可用 Trk 激酶抑制剂治疗的疾病。



## 1. 具有通式 I 的化合物



或其药学上可接受的盐,其中:

$R^1$  是 H 或 ( $C_{1-6}$  烷基);

$R^2$  是  $NR^bR^c$ 、( $C_{1-4}$ ) 烷基、 $CF_3$ 、hetCyc<sup>2</sup> 或任选地经  $NHSO_2$  ( $C_{1-4}$  烷基) 取代的苯基;

$R^b$  是 H 或 ( $C_{1-6}$  烷基);

$R^c$  是 H、( $C_{1-4}$ ) 烷基、( $C_{1-4}$ ) 羟基烷基、hetAr<sup>3</sup> 或苯基,其中该苯基任选地经一或多个独立选自卤素、CN、 $CF_3$  及  $-O$ ( $C_{1-4}$  烷基) 的取代基取代,

或  $NR^bR^c$  形成具有环氮原子的 4 元杂环,其中该杂环任选地经一或多个独立选自以下的取代基取代:OH、( $C_{1-4}$  烷基)、( $C_{1-4}$ ) 烷氧基、 $-OC(=O)$  ( $C_{1-4}$  烷基)、 $NH_2$ 、 $-NHC(=O)O$  ( $C_{1-4}$  烷基) 及 ( $C_{1-4}$ ) 羟基烷基,

或  $NR^bR^c$  形成 5 至 6 元杂环,其具有氮环杂原子且任选地具有选自 N、O 及  $SO_2$  的第二环杂原子或基团,其中该杂环任选地经一或多个独立选自以下的取代基取代:OH、卤素、 $CF_3$ 、( $C_{1-4}$ ) 烷基、 $CO_2$  ( $C_{1-4}$  烷基)、 $CO_2H$ 、 $NH_2$ 、 $NHC(=O)O$  ( $C_{1-4}$  烷基) 及氧代,

或  $NR^bR^c$  形成 7 至 8 元桥联杂环,其具有 1 至 2 个环氮原子且任选地经  $CO_2$  ( $C_{1-4}$  烷基) 取代;

hetCyc<sup>2</sup> 是经选自 ( $C_{1-4}$ ) 烷基的取代基取代的吡啶酮或哒嗪酮环;

hetAr<sup>3</sup> 是 5 至 6 元杂芳基环,其具有 1 至 2 个独立选自 N 及 O 的环杂原子且任选地经一或多个独立选自 ( $C_{1-4}$ ) 烷基的取代基取代;

Y 是任选地经一或多个独立选自卤素的取代基取代的苯基环;

X 是  $-CH_2-$ ;

$R^3$  是 H;且

n 是 0。

2. 如权利要求 1 的化合物,其中  $R^2$  是  $NR^bR^c$ 。

3. 如权利要求 1 或 2 的化合物,其中:

$NR^bR^c$  形成具有环氮原子的 4 元杂环,该杂环任选地经一或多个独立选自以下的取代基取代:OH、( $C_{1-4}$  烷基)、( $C_{1-4}$ ) 烷氧基、 $-OC(=O)$  ( $C_{1-4}$  烷基)、 $NH_2$ 、 $-NHC(=O)O$  ( $C_{1-4}$  烷基) 及 ( $C_{1-4}$ ) 羟基烷基,

或  $NR^bR^c$  形成 5 至 6 元杂环,其具有氮环杂原子且任选地具有选自 N、O 及  $SO_2$  的第二环杂原子或基团,其中该杂环任选地经一或多个独立选自以下的取代基取代:OH、卤素、 $CF_3$ 、( $C_{1-4}$ ) 烷基、 $CO_2$  ( $C_{1-4}$  烷基)、 $CO_2H$ 、 $NH_2$ 、 $NHC(=O)O$  ( $C_{1-4}$  烷基) 及氧代,

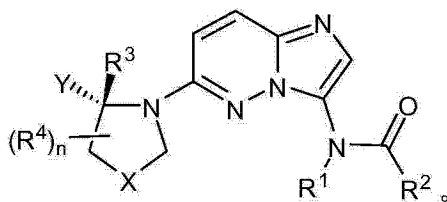
或  $NR^bR^c$  形成 7 至 8 元桥联杂环,其具有 1 至 2 个环氮原子且任选地经  $CO_2$  ( $C_{1-4}$  烷基) 取代。

4. 如权利要求 1 或 2 的化合物,其中:

$R^b$  是 H 或 ( $C_{1-6}$  烷基) ; 且

$R^c$  是 H、( $C_{1-4}$ ) 烷基、( $C_{1-4}$ ) 羟基烷基、hetAr<sup>3</sup> 或苯基, 其中该苯基任选地经一或多个独立选自卤素、CN、CF<sub>3</sub> 及 -O( $C_{1-4}$  烷基) 的取代基取代。

5. 如权利要求 1 的化合物, 其中  $R^2$  是 ( $C_{1-4}$ ) 烷基或 CF<sub>3</sub>。
6. 如权利要求 1 的化合物, 其中  $R^2$  是 hetCyc<sup>2</sup>。
7. 如权利要求 1 的化合物, 其中  $R^2$  是任选地经 NHSO<sub>2</sub>( $C_{1-4}$  烷基) 取代的苯基。
8. 如权利要求 1-7 中任一项的化合物, 其中 Y 是 2, 5- 二氟苯基。
9. 如权利要求 1-7 中任一项的化合物, 其中 Y 具有图 Ia 的绝对构型:



Ia

10. 如权利要求 1 的化合物, 其是盐酸盐或三氟乙酸盐。
11. 如权利要求 1 的化合物, 其中:
 

$R^2$  是  $NR^bR^c$ ; 以及

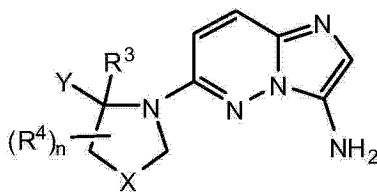
$NR^bR^c$  形成 5 至 6 元杂环, 其具有氮杂原子且任选地具有选自 N、O 及 SO<sub>2</sub> 的第二环杂原子或基团, 其中该杂环任选地经一或多个独立选自以下的取代基取代: OH、卤素、CF<sub>3</sub>、( $C_{1-4}$ ) 烷基、CO<sub>2</sub>( $C_{1-4}$  烷基)、CO<sub>2</sub>H、NH<sub>2</sub>、NHC(=O)O( $C_{1-4}$  烷基) 及氧代。
12. 如权利要求 11 的化合物, 其中由  $NR^bR^c$  所形成的该杂环任选地经一或两个独立选自以下的取代基取代: OH、F、NH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>Et、NHC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、甲基、乙基、异丙基、CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 及氧代。
13. 如权利要求 12 的化合物, 其中  $NR^bR^c$  形成 5 至 6 元氮杂环。
14. 如权利要求 13 的化合物, 其中 Y 是任选地经一或两个氟原子取代的苯基。
15. 如权利要求 1 的化合物, 其中
 

$R^2$  是  $NR^bR^c$ ; 以及

$NR^bR^c$  形成具有环氮原子的 4 元杂环, 其中该环任选地经一或多个独立选自以下的取代基取代: 卤素、OH、( $C_{1-4}$  烷基)、( $C_{1-4}$ ) 烷氧基、-OC(=O)( $C_{1-4}$  烷基)、NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)O( $C_{1-4}$  烷基) 及 ( $C_{1-4}$ ) 羟基烷基。
16. 如权利要求 15 的化合物, 其中由  $NR^bR^c$  所形成的该杂环任选地经一或两个独立选自以下的取代基取代: OH、甲基、OMe、OC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 及 CH<sub>2</sub>OH。
17. 如权利要求 16 的化合物, 其中 Y 是任选地经一或两个氟原子取代的苯基。
18. 一种药物组合物, 其包含如权利要求 1 至 17 中任一项的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、及药学上可接受的稀释剂或载体。
19. 如权利要求 1 至 17 中任一项的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物中的疼痛、癌症、炎症、神经变性疾病或克氏锥虫感染的药物中的用途。
20. 如权利要求 1 至 17 中任一项的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物中的溶骨性疾病的药物中的用途。

21. 一种制备如权利要求 1 的化合物的方法,其包括:

(a) 制备式中  $R^2$  为  $NR^bR^c$  的式 I 化合物时,使式 II 的相应化合物



II

与式  $HNR^bR^c$  化合物在偶合剂存在下反应;或

(b) 制备式中  $R^2$  为  $NR^bR^c$  且  $R^b$  为 H 的式 I 化合物时,使式 II 的相应化合物与式  $O=C=N-R^c$  化合物反应;或

(c) 制备式中  $R^2$  为  $(C_{1-4})$  烷基或  $CF_3$  的式 I 化合物时,使式 II 的相应化合物与式  $(R^2CO)_2O$  的相应化合物在碱存在下反应;及

若需要,去除或添加任何保护基团,且若需要,形成盐。

22. 权利要求 1 的化合物,其选自:

(R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-苯基脲;

(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吗啉-4-甲酰胺;

(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙酰胺;

(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-4-(甲基磺酰胺基)苯甲酰胺;

(R)-1-(3-氰基苯基)-3-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)脲;

(R)-1-(4-氰基苯基)-3-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)脲;

(R)-1-(2,4-二氯苯基)-3-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)脲;

(R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲;

(R)-1-(3,5-二氯苯基)-3-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)脲;

(S)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-羟基吡咯啶-1-甲酰胺;

(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-羟基吡咯啶-1-甲酰胺;

1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)哌啶-4-基氨基甲酸(R)-叔丁基酯;

(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酰胺;

1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)氮杂环丁-3-基氨基甲酸(R)-叔丁基酯;

4-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)哌嗪-1-甲酸(R)-叔丁基酯;

(R)-3-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1,1-二甲基脲;

1-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁基酯;

(R)-4-氨基-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酰胺;

(R)-3-氨基-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺;

(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酰胺;

3-氨基-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酰胺;

(R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)脲;

3-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁基酯;

N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺;

(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-4-羟基哌啶-1-甲酰胺;

(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酰胺;

(R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)脲;

(R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-甲基脲;

(R)-1-叔丁基-3-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)脲;

(R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-(4-甲氧基苯基)脲;

(R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)哌啶-4-甲酸乙基酯;

(R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)脲;

(R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)脲;

(R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)哌啶-4-甲酸;

N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺;

4-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸(R)-叔丁基酯;

4-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁基酯;

(R)-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酰胺;

(S)-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酰胺;

(3R,4R)-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,4-二羟基吡咯啉-1-甲酰胺;

(R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)哌啶-4-砜;

(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酰胺;

N-(6-(2-(3-氟苯基)哌啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酰胺;

(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,3-二氟吡咯啉-1-甲酰胺;

(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,3-二氟氮杂环丁烷-1-甲酰胺;

(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺;

(R)-3-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1-(2-羟基乙基)-1-甲基脒;

4-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸(R)-叔丁基酯;

4-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)-2-异丙基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁基酯;

(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酰胺;

(S)-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-异丙基哌嗪-1-甲酰胺;

(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺;

(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-甲氧

基氮杂环丁烷-1-甲酰胺；

(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酰胺；

异丁酸(R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)氮杂环丁-3-基酯；

(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺；

(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺；

(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酰胺；

(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺；

及其药用盐。

## 作为 TRK 激酶抑制剂的取代的咪唑并 [1,2-b] 哒嗪化合物

### 技术领域

[0001] 本发明是关于新颖化合物、包含这些化合物的药物组合物、制备这些化合物的方法及这些化合物在治疗中的用途。更具体而言,本发明是关于某些经取代的咪唑并 [1,2-b] 哒嗪化合物,其表现 Trk 家族蛋白酪氨酸激酶抑制且可用于治疗疼痛、炎症、癌症及某些传染性疾病。

### 背景技术

[0002] 疼痛病况的现行治疗方案利用了若干类化合物。类鸦片物质(例如吗啡)具有包括引起呕吐、便秘及负面呼吸效应以及可能成瘾在内的若干缺陷。非类固醇抗炎镇痛药(NSAID,例如 COX-1 型或 COX-2 型)亦具有包括治疗重度疼痛的效力不足在内的缺陷。另外,COX-1 抑制剂可造成黏膜溃疡。因此,一直需要新颖且更加有效的治疗用以减轻疼痛、尤其慢性疼痛。

[0003] Trk 是由一组称为神经营养因子(NT)的可溶性生长因子激活的高亲和性受体酪氨酸激酶。Trk 受体家族具有 3 个成员,即,TrkA、TrkB 及 TrkC。神经营养因子中有(i)可激活 TrkA 的神经生长因子(NGF),(ii)可激活 TrkB 的脑源性神经营养因子(BDNF)及 NT-4/5,及(iii)可激活 TrkC 的 NT3。Trk 广泛表现于神经元组织中且与神经元细胞的维持、信号传导及存活有关(Patapoutian, A. 等人, *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280)。

[0004] 人们已证明 Trk/ 神经营养因子途径的抑制剂在疼痛的多种临床前动物模式中有效。举例而言,已显示拮抗性 TrkA/NGF 途径抗体(例如, RN-624)在炎症性及神经性疼痛动物模式中及在人类临床试验中有效(Woolf, C. J. 等人(1994) *Neuroscience* 62, 327-331; Zahn, P. K. 等人(2004) *J. Pain* 5, 157-163; McMahon, S. B. 等人, (1995) *Nat. Med.* 1, 774-780; Ma, Q. P. 及 Woolf, C. J. (1997) *Neuroreport* 8, 807-810; Shelton, D. L. 等人(2005) *Pain* 116, 8-16; Delafoy, L. 等人(2003) *Pain* 105, 489-497; Lamb, K. 等人(2003) *Neurogastroenterol. Motil.* 15, 355-361; Jaggar, S. I. 等人(1999) *Br. J. Anaesth.* 83, 442-448)。另外,最近文献显示,发炎后,在背根神经节中 BDNF 含量及 TrkB 信号传导会增加(Cho, L. 等人 *Brain Research* 1997, 749, 358),且若干研究显示使借助 BDNF/TrkB 途径的信号传导降低的抗体可抑制神经元过敏作用及有关疼痛(Chang-Qi, L 等人 *Molecular Pain* 2008, 4 :27)。

[0005] 另外,据显示,肿瘤细胞及肿瘤侵入性巨噬细胞可分泌直接刺激位于外周疼痛纤维上的 TrkA 的 NGF。在小鼠与大鼠二者中使用各种肿瘤模式显示用单克隆抗体中和 NGF 可抑制与癌症有关的疼痛达到类似于或高于吗啡最高耐受剂量的程度。因此,可使用 TrkA 的抑制剂治疗包括与癌症有关的疼痛在内的疼痛。

[0006] 最近文献亦已显示 Trk 的过表现、激活、扩增及 / 或突变与许多癌症有关,这些癌症包括神经母细胞瘤(Brodeur, G. M., *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3, 203-216)、卵巢癌(Davidson, B. 等人, *Clin. Cancer Res.* 2003, 9, 2248-2259)、乳癌(Kruettgen 等人, *Brain*



Pathology 2006,16 :304-310)、前列腺癌 (Dionne 等人, Clin. Cancer Res. 1998,4(8) : 1887-1898)、胰腺癌 (Dang 等人, Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006, 21(5) :850-858)、多发性骨髓瘤 (Hu 等人, Cancer Genetics and Cytogenetics 2007,178 : 1-10)、星形细胞瘤与髓母细胞瘤 (Kruettgen 等人, Brain Pathology 2006,16 :304-310)、神经胶质瘤 (Hansen 等人, Journal of Neurochemistry 2007,103 :259-275)、黑素瘤 (Truzzi 等人, Journal of Investigative Dermatology 2008,128(8) :2031-2040)、甲状腺癌 (Brzezianska 等人, Neuroendocrinology Letters 2007,28(3),221-229)、胰腺癌 (Perez-Pihera 等人, Molecular and Cellular Biochemistry 2007,295(1&2), 19-26)、大细胞神经内分泌瘤 (Marchetti 等人, Human Mutation 2008,29(5),609-616)、及结直肠癌 (Bardelli, A., Science 2003,300,949)。在癌症的临床前模式中, TrkA、B 及 C 以及 Trk/Fc 嵌合体的非选择性小分子抑制剂在抑制肿瘤生长与阻止肿瘤转移二个方面有效 (Nakagawara, A. (2001) Cancer Letters 169 :107-114; Meyer, J. 等人 (2007) Leukemia,1-10; Pierottia, M. A. 及 Greco A., (2006) Cancer Letters 232 :90-98; Eric Adriaenssens, E. 等人 Cancer Res(2008)68 : (2) 346-351; Truzzi 等人, Journal of Investigative Dermatology 2008,128(8) :2031-2040)。

[0007] 另外,已显示抑制神经营养因子 /Trk 途径可在临床前模式中有效治疗炎症性疾病。举例而言,抑制神经营养因子 /Trk 途径与下述疾病的临床前模式有关:包括哮喘在内的炎性肺病 (Freund-Michel, V; Frossard, N.; Pharmacology&Therapeutics(2008), 117(1),52-76)、间质性膀胱炎 (Hu Vivian Y 等人, The Journal of Urology(2005), 173(3),1016-21)、包括溃疡性结肠炎及克隆氏病 (Crohn' s disease) 在内的炎性肠病 (Di Mola, F. F 等人, Gut(2000),46(5),670-678) 及炎性皮肤病,例如异位性皮炎 (Dou, Y.-C. 等人, Archives of Dermatological Research(2006),298(1),31-37)、湿疹及干癣 (Raychaudhuri, S. P. 等人, Journal of Investigative Dermatology(2004),122(3), 812-819)。

[0008] 神经营养因子 /Trk 途径,具体而言 BDNF/TrkB 途径亦与神经变性疾病的病源学有关,这些疾病包括多发性硬化、帕金森氏病 (Parkinson' s disease) 及阿兹海默氏病 (Alzheimer' s disease) (Sohrabji, Farida; Lewis, Danielle K. Frontiers in Neuroendocrinology(2006),27(4),404-414)。调节神经营养因子 /Trk 途径可用于治疗这些疾病及相关疾病。

[0009] 据认为 TrkA 受体对于克氏锥虫 (*Typanosoma cruzi*) (查加斯氏病 (Chagas disease)) 在人类宿主中的寄生虫感染的感染中的疾病过程至关重要 (de Melo-Jorge, M. 等人, Cell Host&Microbe(2007),1(4),251-261)。因此,抑制 TrkA 可用于治疗查加斯氏病及相关的原虫感染。

[0010] Trk 抑制剂亦可用于治疗与骨重建调节失衡有关的疾病,例如骨质疏松症、类风湿性关节炎及骨转移。骨转移是癌症的频发性并发症,晚期乳癌或前列腺癌 (1) 患者中高达 70% 及肺癌、结肠癌、胃癌、膀胱癌、子宫癌、直肠癌、甲状腺癌或肾癌患者中约 15 至 30% 可发生该并发症。溶骨性转移可造成重度疼痛、病理性骨折、危及生命的高血钙症、脊髓压迫症及其它神经压迫症候群。出于这些原因,骨转移是花费高的严重癌症并发症。因此,可诱发增殖性成骨细胞凋亡的药剂将极为有利。已在骨折小鼠模式的成骨区域中观察到 TrkA

受体及 TrkC 受体的表现 (K. Asaumi 等人, Bone (2000) 26 (6) 625-633)。另外, 在几乎所有的成骨细胞中均观察到 NGF 的分布 (K. Asaumi 等人)。最近, 已证明 pan-Trk 抑制剂可在人类 hFOB 成骨细胞中, 抑制由神经营养因子与所有 3 个 Trk 受体结合后所激活的酪氨酸信号传导 (J. Pinski 等人, (2002) 62, 986-989)。这些数据支持使用 Trk 抑制剂治疗骨重建疾病 (例如癌症患者中的骨转移) 的理论。

[0011] 已知若干类据称可用于治疗疼痛或癌症的 Trk 激酶的小分子抑制剂 (Expert Opin. Ther. Patents (2009) 19 (3))。国际专利申请公开案第 WO2006/115452 号及第 WO 2006/087538 号阐述了若干类据称为抑制剂或 Trk 激酶的小分子, 其可用于治疗疼痛或癌症。

[0012] 美国专利公开案第 2007/025540 号揭示了某些经取代的咪唑并 [1,2-b] 哒嗪, 其在 6 位具有仲氨基或 BOC- 保护的哌嗪基。这些化合物是揭示为蛋白激酶 C (PKC) 的抑制剂。

[0013] 国际公开案第 WO 2008/052734 号揭示了 (R)-4-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-3-基) 苄腈, 即, 咪唑并 [1,2b] 哒嗪化合物, 其在 6 位具有芳基-取代的杂环基团且在 3 位具有苄腈基团。该化合物不属于本文所揭示表示 3-芳基取代的咪唑并 [1,2-b] 哒嗪的通式。据称该化合物适于治疗由 PI3K 受体、JAK-2 受体及 Trk 受体介导的疾病。

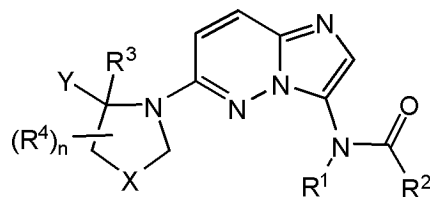
[0014] 国际公开案第 WO 2007/013673 号揭示了 1-苯基-3-(6-(1-苯基乙基氨基)咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-3-基) 脲及 N-(6-(4-羟基环己基氨基)咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-3-基) 苯甲酰胺, 即, 咪唑并 [1,2b] 哒嗪化合物, 其在 6 位具有氨基且在 3 位具有酰胺或脲部分。这些化合物据称为 Lck 抑制剂。持续需要新颖且更加有效的治疗用以减轻疼痛、尤其慢性疼痛。由于 TrkA 及其它 Trk 激酶可用作 NGF 驱动的生物反应的介体, 故 TrkA 及其它 Trk 激酶的抑制剂可为慢性疼痛状态提供有效治疗。

[0015] 发明概述

[0016] 现已发现某些咪唑并 [1,2-b] 哒嗪化合物 (其在 6 位具有芳基或杂芳基-取代的杂环基团且在 3 位具有具式  $\text{NR}^1\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$  的基团, 其中  $\text{R}^1$  及  $\text{R}^2$  是如本文所定义) 是 Trk 激酶的抑制剂、具体而言 TrkA 及 / 或 TrkB 的抑制剂, 其可用于治疗可藉由抑制 Trk-A 及 / 或 TrkB 激酶来治疗的病症及疾病, 例如包括慢性及急性疼痛在内的疼痛、或癌症。某些作为 TrkA 及 / 或 TrkB 的抑制剂的本发明化合物可用于治疗多类疼痛 (包括急性及慢性疼痛), 其包括炎症性疼痛、神经性疼痛及与癌症、手术及骨折有关的疼痛。另外, 本发明化合物可用于治疗癌症、炎症、神经变性疾病及某些传染性疾病。

[0017] 因此, 本发明的一个实施例提供通式 I 的化合物:

[0018]



[0019] I

[0020] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0021]  $\text{R}^1$  是 H 或 (1-6C 烷基);

[0022]  $R^2$  是  $NR^bR^c$ 、(1-4C) 烷基、(1-4C) 氟烷基、 $CF_3$ 、(1-4C) 羟基烷基、-(1-4C 烷基)  $hetAr^1$ 、-(1-4C 烷基)  $NH(1-4C 烷基)$ 、 $hetAr^2$ 、 $hetCyc^1$ 、 $hetCyc^2$ 、任选地经  $NHSO_2(1-4C 烷基)$  取代的苯基或任选地经 (1-4C 烷基)、 $CN$ 、 $OH$ 、 $CF_3$ 、 $CO_2(1-4C 烷基)$  或  $CO_2H$  取代的 (3-6C) 环烷基；

[0023]  $R^b$  是 H 或 (1-6C 烷基)；

[0024]  $R^c$  是 H、(1-4C) 烷基、(1-4C) 羟基烷基、 $hetAr^3$  或苯基，其中该苯基任选地经一或多个独立选自卤素、 $CN$ 、 $CF_3$  及  $-O(1-4C 烷基)$  的取代基取代，

[0025] 或  $NR^bR^c$  形成具有环氮原子的 4 元杂环，其中该杂环任选地经一或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、 $OH$ 、(1-4C 烷基)、(1-4C) 烷氧基、 $-OC(=O)(1-4C 烷基)$ 、 $NH_2$ 、 $-NHC(=O)O(1-4C 烷基)$  及 (1-4C) 羟基烷基，

[0026] 或  $NR^bR^c$  形成 5 至 6 元杂环，其具有氮环杂原子且任选地具有选自  $N$ 、 $O$  及  $SO_2$  的第二环杂原子或基团，其中该杂环任选地经一或多个独立选自以下的取代基取代： $OH$ 、卤素、 $CF_3$ 、(1-4C) 烷基、 $CO_2(1-4C 烷基)$ 、 $CO_2H$ 、 $NH_2$ 、 $NHC(=O)O(1-4C 烷基)$  及氧代，

[0027] 或  $NR^bR^c$  形成 7 至 8 元桥联杂环，其具有 1 至 2 个环氮原子且任选地经  $CO_2(1-4C 烷基)$  取代；

[0028]  $hetAr^1$  是具有 1 至 3 个环氮原子的 5 元杂芳基环；

[0029]  $hetAr^2$  是 5 至 6 元杂芳基环，其具有至少一个氮环原子且任选地具有独立选自  $N$  及  $S$  的第二环杂原子，其中该杂芳基环任选地经一或多个独立选自 (1-4C 烷基)、卤素、-(1-4C) 烷氧基及  $NH(1-4C 烷基)$  的取代基取代；

[0030]  $hetCyc^1$  是碳连接的 4 至 6 元氮杂环，其任选地经一或多个独立选自 (1-4C 烷基)、 $CO_2H$  及  $CO_2(1-4C 烷基)$  的取代基取代；

[0031]  $hetCyc^2$  是经选自 (1-4C) 烷基的取代基取代的吡啶酮或哒嗪酮环；

[0032]  $hetAr^3$  是 5 至 6 元杂芳基环，其具有 1 至 2 个独立选自  $N$  及  $O$  的环杂原子且任选地经一或多个独立选自 (1-4C) 烷基的取代基取代；

[0033]  $Y$  是任选地经一或多个独立选自卤素、(1-4C) 烷氧基、 $CF_3$  及  $CHF_2$  的取代基取代的苯基环或具有选自  $N$  及  $S$  的环杂原子的 5 至 6 元杂芳基环；

[0034]  $X$  是不存在、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$  或  $-CH_2NR^d-$ ；

[0035]  $R^d$  是 H 或 (1-4C 烷基)；

[0036]  $R^3$  是 H 或 (1-4C 烷基)；

[0037] 各  $R^4$  是独立选自卤素、(1-4C) 烷基、 $OH$ 、(1-4C) 烷氧基、 $NH_2$ 、 $NH(1-4C 烷基)$  及  $CH_2OH$ ；且

[0038]  $n$  是 0、1、2、3、4、5 或 6。

[0039] 在式 I 的某些实施例中， $R^1$  是氢。

[0040] 在式 I 的某些实施例中， $R^1$  是 (1-6C) 烷基。特定实例是甲基。

[0041] 在式 I 的某些实施例中， $R^2$  是具有式  $NR^bR^c$  的基团，以使式 I 的咪唑并 [1, 2b] 哒嗪核的 3 位的基团具有式  $-NR^1C(=O)NR^bR^c$ 。

[0042] 在某些实施例中， $R^b$  是 H。在某些实施例中， $R^b$  是 (1-6C 烷基)，例如 Me。在某些实施例中， $R^c$  是 H、(1-4C) 烷基、(1-4C) 羟基烷基、 $hetAr^3$  或苯基，其中该苯基任选地经一或多个独立选自卤素、 $CN$ 、 $CF_3$  及  $-O(1-4C 烷基)$  的取代基取代。

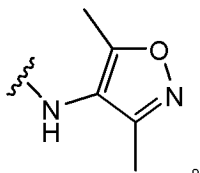
[0043] 在某些实施例中,  $R^2$  是  $NR^bR^c$ , 其中  $R^c$  是氢。在特定实施例中, 由  $NR^bR^c$  表示的基团是  $NH_2$ 。

[0044] 在某些实施例中,  $R^2$  是  $NR^bR^c$ , 其中  $R^c$  是 (1-4C) 烷基。各实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基等。在特定实施例中, 由  $NR^bR^c$  表示的基团包括  $NHMe$ 、 $NMe_2$  及  $NH$ (叔丁基)。

[0045] 在某些实施例中,  $R^2$  是  $NR^bR^c$ , 其中  $R^c$  是 (1-4C) 羟基烷基。各实例包括  $CH_2CH_2OH$  及  $CH_2CH_2CH_2OH$ 。在特定实施例中, 由  $NR^bR^c$  表示的基团包括  $NMe(CH_2CH_2OH)$ 。

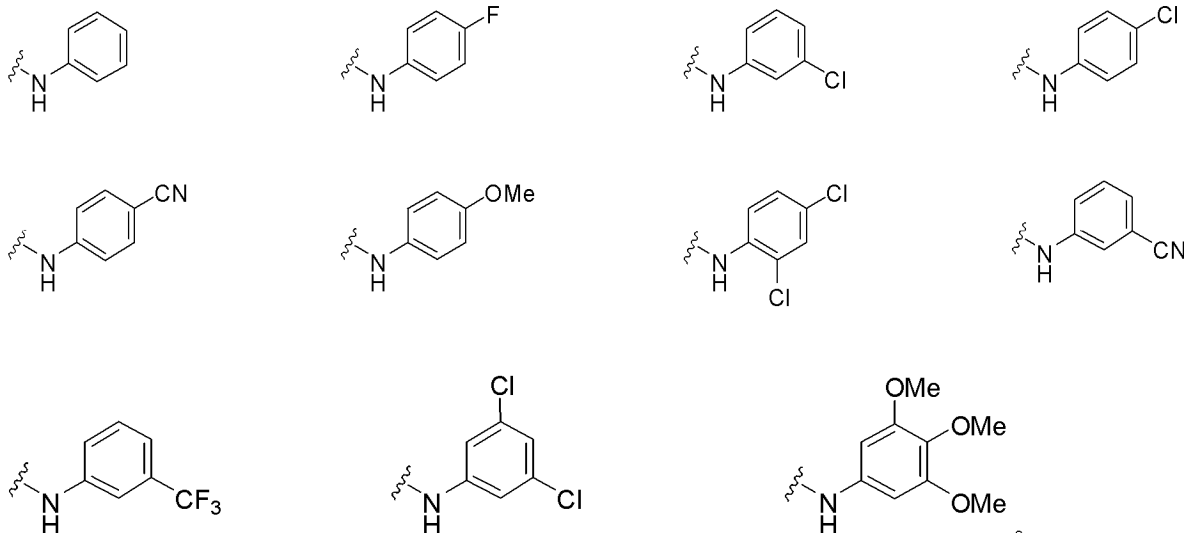
[0046] 在某些实施例中,  $R^2$  是  $NR^bR^c$ , 其中  $R^c$  是  $hetAr^3$ , 且  $hetAr^3$  是任选地经取代的 5 至 6 元杂芳基环, 其具有 1 至 2 个独立选自 N 及 O 的环杂原子。 $hetAr^3$  的实例包括异恶唑环。在某些实施例中,  $hetAr^3$  未经取代。在其它实施例中,  $hetAr^3$  经一或多个独立选自 (1-4C) 烷基的取代基 (例如一或多个独立选自甲基及乙基的取代基) 取代。 $hetAr^3$  的实例包括二甲基异恶唑基。在特定实施例中, 由  $NR^bR^c$  表示的基团包括具有以下结构的基团:

[0047]



[0048] 在某些实施例中,  $R^2$  是  $NR^bR^c$ , 其中  $R^c$  是任选地经一或多个独立选自卤素、 $CN$ 、 $CF_3$  及 0-(1-4C 烷基) 的取代基取代的苯基。 $R^c$  的实例包括苯基、氟苯基、氯苯基、氰基苯基、甲氧基苯基、三氟甲基苯基、二氯苯基及三甲氧基苯基。更特定实例包括 4-氟苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二氯苯基、3-(三氟甲基)苯基、3,5-二氯苯基及 3,4,5-三甲氧基苯基。在特定实施例中, 由  $NR^bR^c$  表示的基团包括具有以下结构的基团:

[0049]



[0050] 在某些实施例中,  $R^2$  是  $-NR^bR^c$ , 其中:

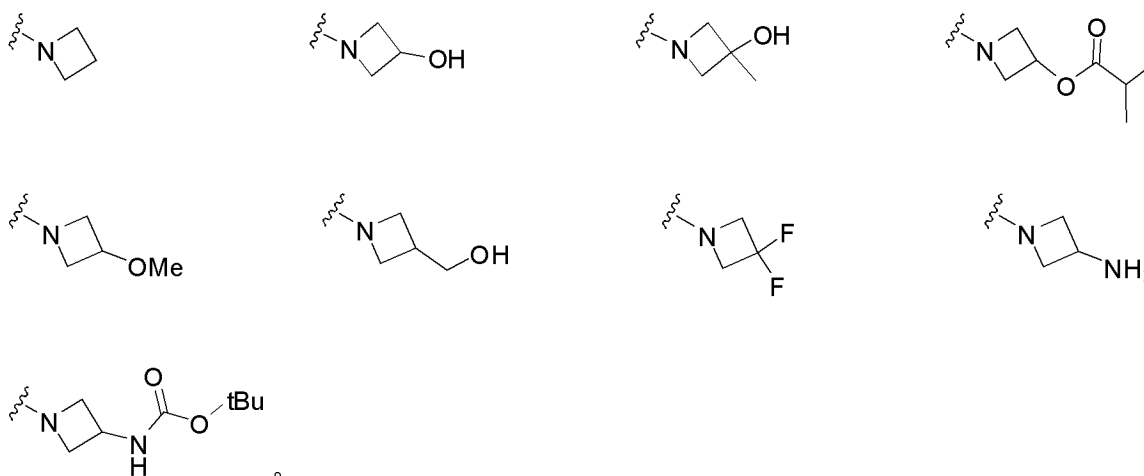
[0051] (i)  $NR^bR^c$  形成具有环氮原子的 4 元杂环, 该杂环任选地经一或多个独立选自以下的取代基取代: 卤素、 $OH$ 、(1-4C 烷基)、(1-4C) 烷氧基、 $-OC(=O)$  (1-4C 烷基)、 $NH_2$ 、 $-NHC(=O)$  (1-4C 烷基) 及 (1-4C) 羟基烷基, 或

[0052] (ii)  $\text{NR}^b\text{R}^c$  形成 5 至 6 元杂环, 其具有氮环杂原子且任选地具有选自 N、O 及  $\text{SO}_2$  的第二环杂原子或基团, 其中该杂环任选地经一或多个独立选自以下的取代基取代: OH、卤素、 $\text{CF}_3$ 、(1-4C) 烷基、 $\text{CO}_2$ (1-4C 烷基)、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}$ (1-4C 烷基) 及氧代, 或

[0053] (iii)  $\text{NR}^b\text{R}^c$  形成 7 至 8 元桥联杂环, 其具有 1 至 2 个环氮原子且任选地经  $\text{CO}_2$ (1-4C 烷基) 取代。

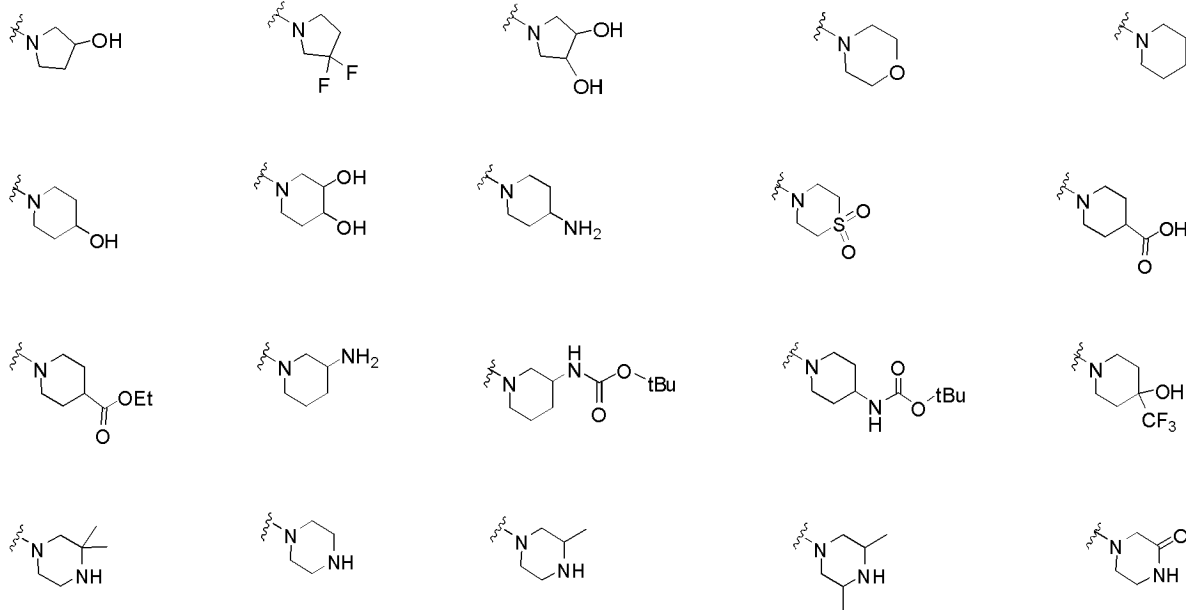
[0054] 在某些实施例中,  $\text{R}^2$  是  $-\text{NR}^b\text{R}^c$ , 其中  $-\text{NR}^b\text{R}^c$  形成 4 元杂环, 其具有环氮原子且任选地经一或多个独立选自以下的取代基取代: F、OH、(1-4C 烷基)、 $-\text{O}$ (1-4C 烷基)、 $-\text{OC}(=\text{O})$ (1-4C 烷基)、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}$ (1-4C 烷基) 及 (1-4C) 羟基烷基。各实例包括任选地经一或多个独立选自以下的基团取代的氮杂环丁基环: OH、甲基、OMe、 $\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$  及  $\text{CH}_2\text{OH}$ 。由  $-\text{NR}^b\text{R}^c$  (其中  $-\text{NR}^b\text{R}^c$  形成 4 元杂环) 表示的  $\text{R}^2$  的特定实例包括以下结构:

[0055]

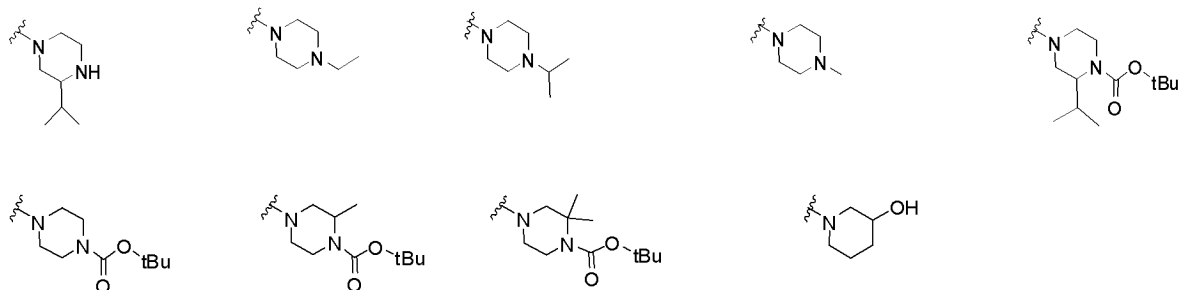


[0056] 在某些实施例中,  $\text{R}^2$  是  $-\text{NR}^b\text{R}^c$ , 其中  $-\text{NR}^b\text{R}^c$  形成 5 至 6 元杂环, 其具有氮环杂原子且任选地具有选自 N、O 及  $\text{SO}_2$  的第二环杂原子或基团, 其中该杂环任选地经一或多个独立选自以下的取代基取代: OH、卤素、 $\text{CF}_3$ 、(1-4C) 烷基、 $\text{CO}_2$ (1-4C 烷基)、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}$ (1-4C 烷基) 及氧代。各实例包括任选地经取代的吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、吗啉基及哌啶酮环。5 至 6 元杂环上的取代基的实例包括 OH、F、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{Et}$ 、 $\text{NHC}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、甲基、乙基、异丙基、 $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$  及氧代。在一个实施例中, 该杂环任选地经一或两个所述取代基取代。由  $-\text{NR}^b\text{R}^c$  (其中  $-\text{NR}^b\text{R}^c$  形成 5 至 6 元杂环) 表示的  $\text{R}^2$  的特定实例包括以下结构:

[0057]

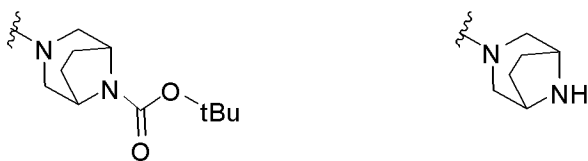


[0058]



[0059] 在某些实施例中,  $R^2$  是  $-NR^bR^c$ , 其中  $NR^bR^c$  形成 7 至 8 元桥联杂环, 其具有 1 至 2 个环氮原子且任选地经  $CO_2$  (1-4C 烷基) 取代。桥联杂环的实例包括二氮杂二环辛烷环, 例如 3,8-二氮杂二环 [3.2.1] 辛烷环, 其任选地经  $CO_2$  (1-4C 烷基) (例如  $CO_2C(CH_3)_3$ ) 取代。由  $-NR^bR^c$  (其中  $-NR^bR^c$  形成 7 至 8 元桥联杂环) 表示的  $R^2$  的特定实例包括以下结构:

[0060]



[0061] 在某些实施例中,  $R^2$  是选自 (1-4C) 烷基、(1-4C) 氟烷基、 $CF_3$ 、-(1-4C 烷基) hetAr<sup>1</sup> 及 -(1-4C 烷基) NH(1-4C 烷基)。在某些实施例中,  $R^2$  是选自 (1-4C) 烷基、(1-4C) 氟烷基、 $CF_3$ 、-(1-4C) 羟基烷基、(1-4C 烷基) hetAr<sup>1</sup> 及 -(1-4C 烷基) NH(1-4C 烷基)。

[0062] 在某些实施例中,  $R^2$  是 (1-4C) 烷基。特定实例包括甲基、异丙基及叔丁基。

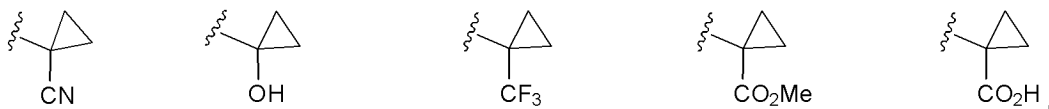
[0063] 在某些实施例中,  $R^2$  是 (1-4C) 氟烷基。特定实例包括  $CF(CH_3)_2$ 。

[0064] 在某些实施例中,  $R^2$  是  $CF_3$ 。

[0065] 在某些实施例中,  $R^2$  是 (1-4C) 羟基烷基。特定实例包括  $C(CH_3)_2OH$  及  $C(CH_3)_2CH_2OH$ 。

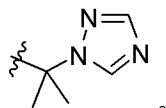
[0066] 在某些实施例中,  $R^2$  是任选地经 (1-4C) 烷基、CN、OH、 $CF_3$ 、 $CO_2$  (1-4C 烷基) 或  $CO_2H$  取代的 (3-6C 环烷基)。在某些实施例中,  $R^2$  是任选地经取代的环丙基环。  $R^2$  的特定实例包括以下结构:

[0067]



[0068] 在某些实施例中,  $R^2$  是  $-(1-4C \text{ 烷基})\text{hetAr}^1$ , 其中  $\text{hetAr}^1$  是具有 1 至 3 个环氮原子的 5 元杂芳基环。 $\text{hetAr}^1$  的一实例是三唑环, 例如 1,2,4-三唑环。(1-4C) 烷基部分的实例包括亚甲基、伸乙基、二甲基亚甲基等。由  $-(1-4C \text{ 烷基})\text{hetAr}^1$  表示的  $R^2$  的特定值是以下结构:

[0069]

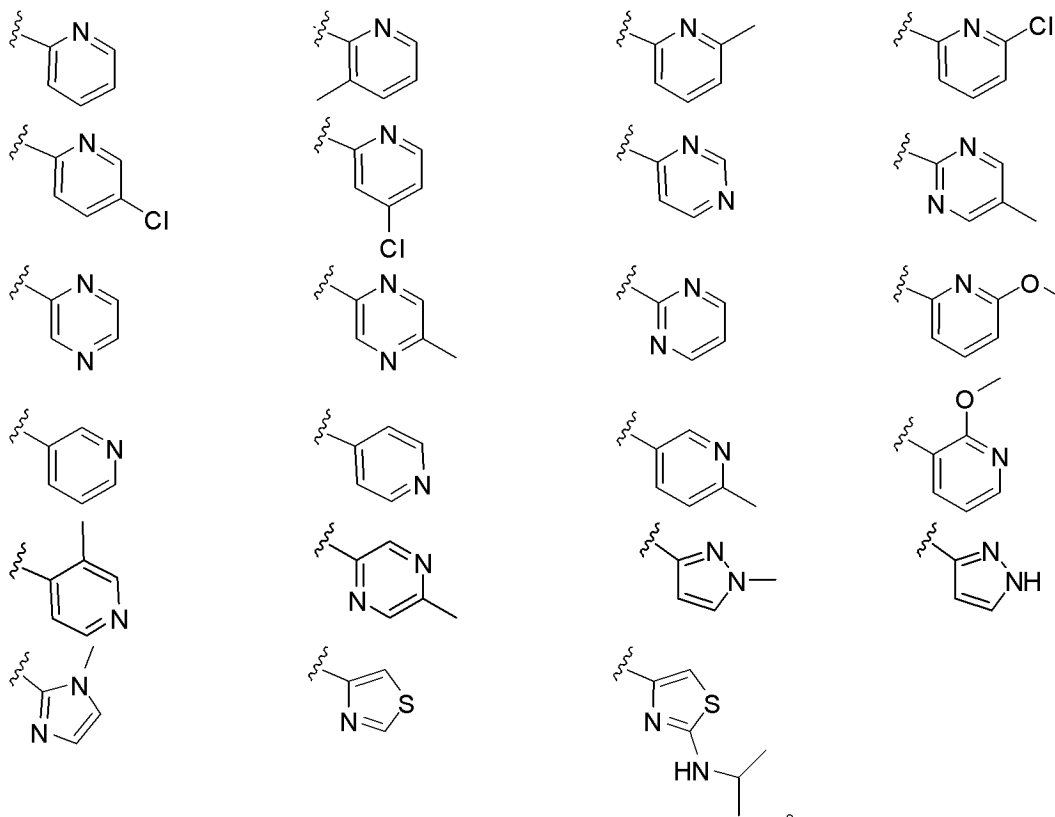


[0070] 在某些实施例中,  $R^2$  是  $-(1-4C \text{ 烷基})\text{NH}(1-4C \text{ 烷基})$ 。各实例包括具有式  $(1-4C \text{ 烷基})\text{NHCH}_3$  的基团。特定值包括  $-(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$ 。

[0071] 在某些实施例中,  $R^2$  是选自  $\text{hetAr}^2$ 、 $\text{hetCyc}^1$ 、 $\text{hetCyc}^2$  及  $\text{hetAr}^3$ 。在某些实施例中,  $R^2$  是选自  $\text{hetAr}^2$ 、 $\text{hetCyc}^1$  及  $\text{hetCyc}^2$ 。

[0072] 在某些实施例中,  $R^2$  是  $\text{hetAr}^2$ 。 $\text{hetAr}^2$  的实例包括吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、咪唑基及噻唑基环, 其任选地经一或多个独立选自 (1-4C 烷基)、卤素、 $-O(1-4C \text{ 烷基})$  及  $\text{NH}(1-4C \text{ 烷基})$  的取代基取代。 $\text{hetAr}^2$  的取代基的实例包括甲基、乙基、氯、OMe 及  $\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 。 $R^2$  的特定值包括以下结构:

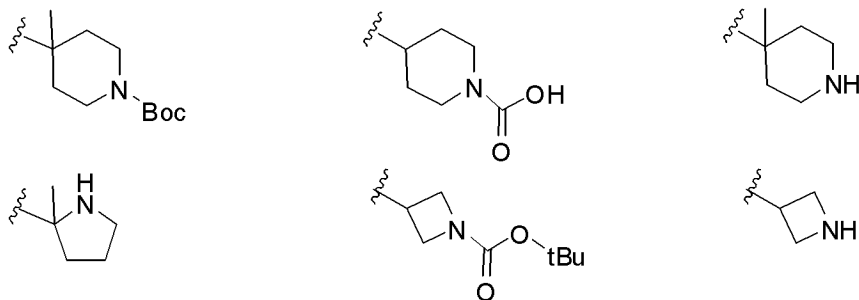
[0073]



[0074] 在某些实施例中,  $R^2$  是  $\text{hetCyc}^1$ 。 $\text{hetCyc}^1$  的实例包括碳连接的氮杂环丁基、吡咯啉基及哌啉基环, 其任选地经一或多个独立选自 (1-4C 烷基)、 $\text{CO}_2\text{H}$  及  $\text{CO}_2(1-4C \text{ 烷基})$  的取代

基取代。各取代基的实例包括甲基、乙基、丙基、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{Me}$ 、 $\text{CO}_2\text{Et}$  及  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。在一个实施例中， $\text{hetCyc}^1$  任选地经一或两个所述取代基取代。由  $\text{hetCyc}^1$  表示的  $\text{R}^2$  的特定值包括以下结构：

[0075]



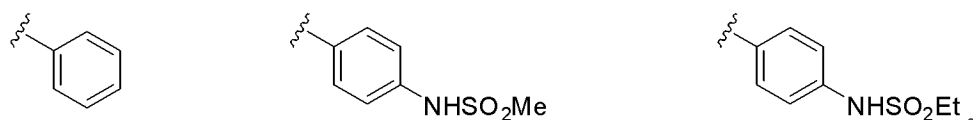
[0076] 在某些实施例中， $\text{R}^2$  是  $\text{hetCyc}^2$ 。各实例包括经选自 (1-4C) 烷基（例如甲基或乙基）的取代基取代的吡啶酮或哒嗪酮环。由  $\text{hetCyc}^2$  表示的  $\text{R}^2$  的特定值包括以下结构：

[0077]



[0078] 在某些实施例中， $\text{R}^2$  是任选地经  $\text{NHSO}_2$  (1-4C 烷基) 基团（例如甲烷磺酰胺基或乙烷磺酰胺基）取代的苯基。 $\text{R}^2$  的特定值包括以下结构：

[0079]

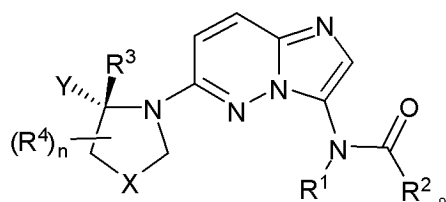


[0080] 现在参照式 I 的 6 位环上的取代基，在一个实施例中，Y 是任选地经一或多个独立选自卤素、(1-4C) 烷氧基、 $\text{CF}_3$  及  $\text{CHF}_2$  的取代基取代的苯基。在一个实施例中，Y 是任选地经一或多个独立选自 F、Cl、OMe、 $\text{CF}_3$  及  $\text{CHF}_2$  的取代基取代的苯基。在某些实施例中，Y 是任选地经一或两个所述取代基取代的苯基。Y 的特定值包括苯基、3-氟苯基、2,5-二氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-甲氧基苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-三氟甲基-5-氟苯基、2-二氟甲基-5-氟苯基及 3-氯-5-氟苯基。

[0081] 在一个实施例中，Y 是具有选自 N 及 S 的环杂原子的 5 至 6 元杂芳基环。各实例包括吡啶基及噻吩基。Y 的特定值包括 2-吡啶基、3-吡啶基及 2-噻吩基。

[0082] 在一个实施例中，Y 基团具有图 Ia 中所展示的绝对构型：

[0083]



Ia

[0084] 参照  $\text{R}^3$  取代基，在一个实施例中， $\text{R}^3$  是 H。在一个实施例中， $\text{R}^3$  是 (1-4C) 烷基，例



如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基。 $R^3$  的特定值包括氢及甲基。

[0085] 参照  $R^4$  取代基,在一个实施例中, $R^4$  是卤素。特定实例是氟及氯。

[0086] 在一个实施例中, $R^4$  是 (1-4C) 烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基。特定实例是甲基。

[0087] 在一个实施例中, $R^4$  是 OH。

[0088] 在一个实施例中, $R^4$  是 (1-4C) 烷氧基,例如 OMe 及 OEt。

[0089] 在一个实施例中, $R^4$  是  $NH_2$ 。

[0090] 在一个实施例中, $R^4$  是  $NH(1-4C \text{ 烷基})$ ,例如 NHMe、NHEt、NHPr、NH*i*Pr 及 NHBu。特定实例是 NHMe。

[0091] 在一个实施例中, $R^4$  是  $CH_2OH$ 。

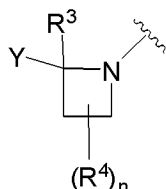
[0092] 在一个实施例中,各  $R^4$  是独立选自 F、Cl、OH、OMe、 $NH_2$ 、Me、 $CH_2OH$  及 NHMe。

[0093] 在一个实施例中, $n$  是 0、1、2、3 或 4。在一个实施例中, $n$  是 0、1、2 或 3。在一个实施例中, $n$  是 0、1 或 2。

[0094] 继续参照式 I 的 6 位环,在某些实施例中, $X$  是不存在、 $-CH_2-$  或  $-CH_2CH_2-$ 。

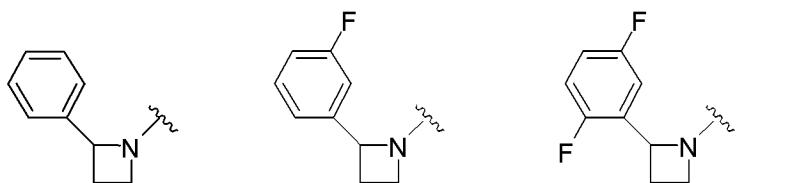
[0095] 在一个实施例中, $X$  不存在以使式 I 的 6 位杂环具有以下结构:

[0096]



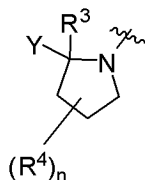
[0097] 其中  $R^3$ 、 $R^4$ 、Y 及  $n$  是如本文所定义。在一个实施例中,Y 是任选地经一或两个 F 取代的苯基。在一个实施例中,Y 是 5 至 6 元杂芳基环。在一个实施例中, $R^3$  是氢。在另一实施例中, $R^3$  是甲基。当  $X$  不存在时,式 I 的 6 位环的特定实例包括以下结构:

[0098]



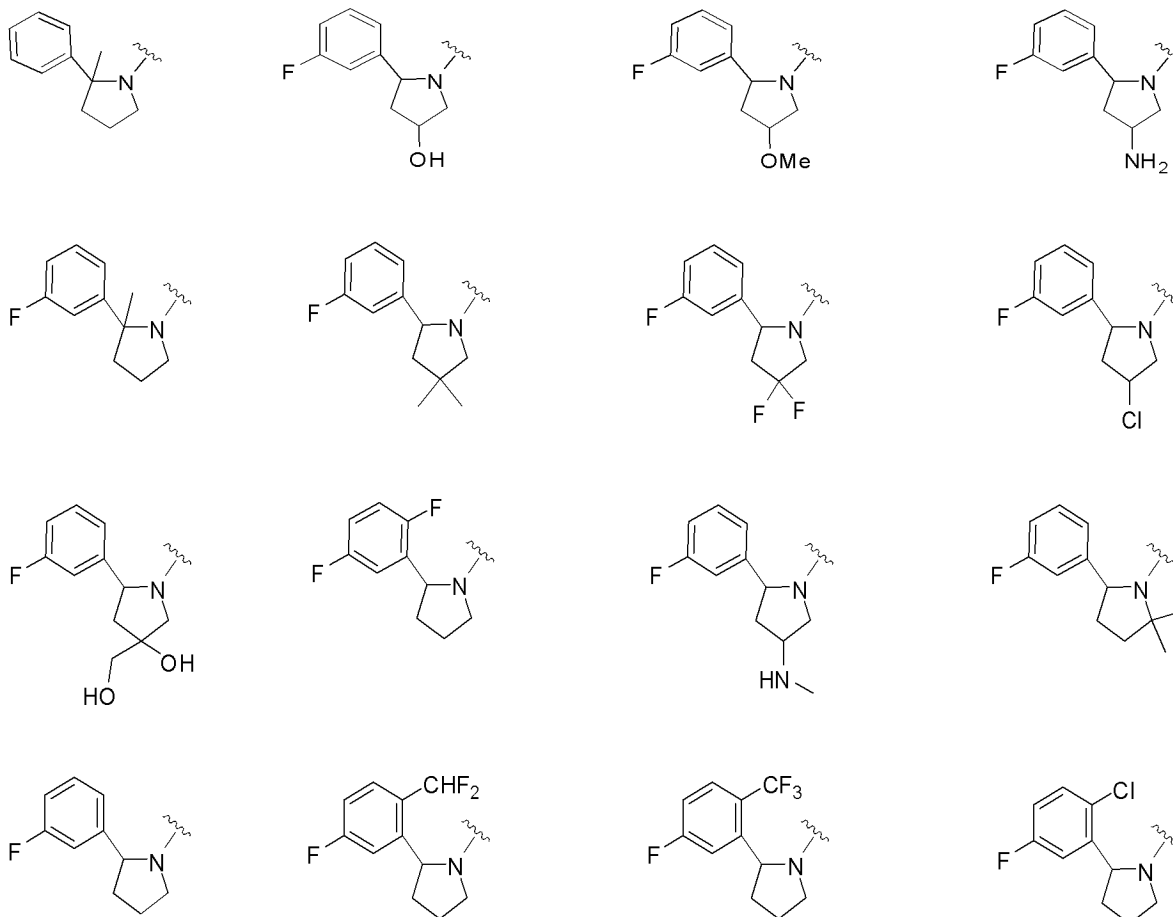
[0099] 在一个实施例中, $X$  是  $CH_2$ ,以使式 I 的 6 位杂环具有以下结构:

[0100]

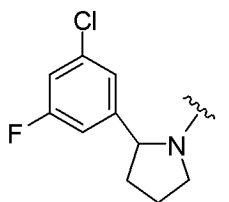


[0101] 其中  $R^3$ 、 $R^4$ 、Y 及  $n$  是如本文所定义。在一个实施例中,Y 是经一或两个氟原子取代的苯基。在一个实施例中, $R^3$  是氢。在另一实施例中, $R^3$  是甲基。在一个实施例中,各  $R^4$  是独立选自 F、Cl、Me、OH、OMe、 $NH_2$ 、NHMe、 $CH_2OH$ 、 $CHF_2$  及  $CF_3$ 。在一个实施例中, $n$  是 0、1 或 2。当  $X$  是  $CH_2$  时,式 I 的 6 位环的特定实例包括以下结构:

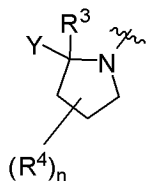
[0102]



[0103]

[0104] 在一个实施例中, X 是 CH<sub>2</sub>, 以使式 I 的 6 位杂环具有以下结构:

[0105]



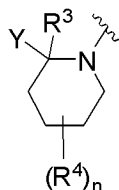
[0106] 其中 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Y 及 n 是如本文所定义。在一个实施例中, Y 是具有选自 N 及 S 的环杂原子的 5 至 6 元杂芳基环。5 至 6 元杂芳基环的实例包括吡啶基及噻吩基。在一个实施例中, R<sup>3</sup> 是氢。在另一实施例中, R<sup>3</sup> 是甲基。在一个实施例中, 各 R<sup>4</sup> 是独立选自 F、Cl、Me、OH、OMe、NH<sub>2</sub>、NHMe 及 CH<sub>2</sub>OH。在一个实施例中, n 是 0、1 或 2。在一个实施例中, n 是 0。当 X 是 CH<sub>2</sub> 时, 式 I 的 6 位环的特定实例包括以下结构:

[0107]



[0108] 在一个实施例中, X 是  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , 以使式 I 的 6 位杂环具有以下结构:

[0109]



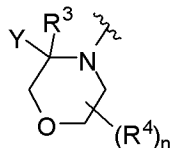
[0110] 其中  $R^3$ 、 $R^4$ 、Y 及 n 是如本文所定义。在一个实施例中, Y 是任选地经一或两个氟原子取代的苯基。在一个实施例中, Y 是吡啶基环。在一个实施例中,  $R^3$  是氢。在另一实施例中,  $R^3$  是甲基。在一个实施例中, n 是 0、1 或 2。在一个实施例中, n 是 0。当 X 是  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  时, 式 I 的 6 位环的特定实例包括以下结构:

[0111]



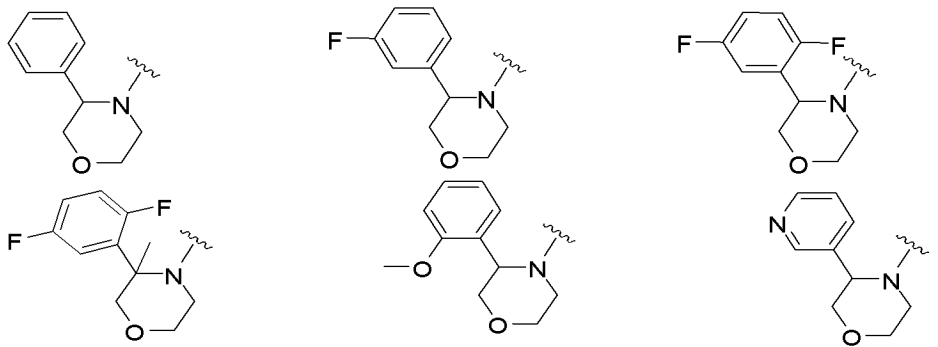
[0112] 在一个实施例中, X 是  $-\text{CH}_2\text{O}-$ , 以使式 I 的 6 位杂环具有以下结构:

[0113]



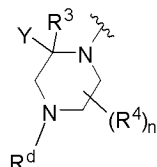
[0114] 其中  $R^3$ 、 $R^4$ 、Y 及 n 是如本文所定义。在一个实施例中, Y 任选地经一或多个独立选自 F 及 (1-4C) 烷氧基的取代基 (例如一或两个独立选自 F 及 OMe 的取代基) 取代。在一个实施例中, Y 是氟苯基、二氟苯基或甲氧基苯基。在一个实施例中, Y 是吡啶基。在一个实施例中,  $R^3$  是氢。在另一实施例中,  $R^3$  是甲基。在一个实施例中, n 是 0、1 或 2。当 X 是  $-\text{CH}_2\text{O}-$  时, 式 I 的 6 位环的特定实例包括以下结构:

[0115]



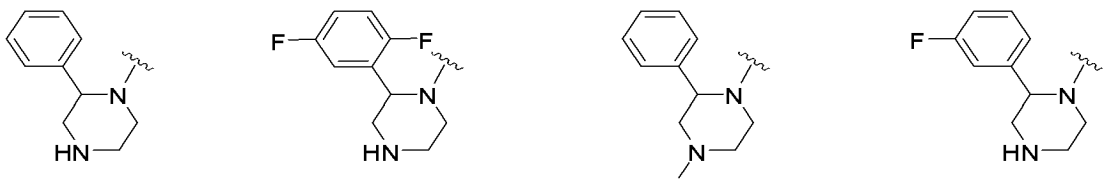
[0116] 在一个实施例中, X 是  $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$ , 以使式 I 的 6 位杂环具有以下结构:

[0117]



[0118] 其中 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Y、R<sup>d</sup> 及 n 是如本文所定义。在一个实施例中，R<sup>d</sup> 是 H。在一个实施例中，R<sup>d</sup> 是 (1-4C 烷基)，例如甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基。特定实例是甲基。在一个实施例中，Y 是任选地经一或两个 F 取代的苯基。在一个实施例中，n 是 0。当 X 是 -CH<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>- 时，式 I 的 6 位环的特定实例包括以下结构：

[0119]



[0120] 式 I 的化合物包括式 Ib 的化合物，其中：

[0121] R<sup>1</sup> 是 H 或 (1-6C 烷基)；

[0122] R<sup>2</sup> 是 NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>；

[0123] NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> 形成具有环氮原子的 4 元杂环，其中该杂环任选地经一或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、OH、(1-4C 烷基)、(1-4C) 烷氧基、-OC(=O)(1-4C 烷基)、NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)O(1-4C 烷基) 及 (1-4C) 羟基烷基，

[0124] 或 NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> 形成 5 至 6 元杂环，其具有氮环杂原子且任选地具有选自 N、O 及 SO<sub>2</sub> 的第二环杂原子或基团，其中该杂环任选地经一或多个独立选自以下的取代基取代：OH、卤素、CF<sub>3</sub>、(1-4C) 烷基、CO<sub>2</sub>(1-4C 烷基)、CO<sub>2</sub>H、NH<sub>2</sub>、NHC(=O)O(1-4C 烷基) 及氧代；

[0125] Y 是任选地经一或多个独立选自卤素、(1-4C) 烷氧基、CF<sub>3</sub> 及 CHF<sub>2</sub> 的取代基取代的苯基；

[0126] X 是不存在、-CH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；

[0127] R<sup>3</sup> 是 H 或 (1-4C 烷基)；

[0128] 各 R<sup>4</sup> 是独立选自卤素、(1-4C) 烷基、OH、(1-4C) 烷氧基、NH<sub>2</sub>、NH(1-4C 烷基) 及 CH<sub>2</sub>OH；且

[0129] n 是 0、1 或 2。

[0130] 在式 Ib 的一个实施例中，Y 是任选地经一或多个卤素原子取代的苯基。在式 Ib 的一个实施例中，Y 是任选地经一或两个氟原子取代的苯基。

[0131] 在式 Ib 的一个实施例中，(i) NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> 形成具有环氮原子的 4 元杂环，其中该环任选地经一或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、OH、(1-4C 烷基)、(1-4C) 烷氧基、-OC(=O)(1-4C 烷基)、NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)O(1-4C 烷基) 及 (1-4C) 羟基烷基，或 (ii) NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> 形成 5 至 6 元杂环，其具有氮环杂原子且任选地具有选自 N、O 及 SO<sub>2</sub> 的第二环杂原子或基团，其中该杂环任选地经一或多个独立选自以下的取代基取代：OH、卤素、CF<sub>3</sub>、(1-4C) 烷基、CO<sub>2</sub>(1-4C 烷基)、CO<sub>2</sub>H、NH<sub>2</sub>、NHC(=O)O(1-4C 烷基) 及氧代。

[0132] 在式 Ib 的一个实施例中，n 是 0 或 1。

[0133] 在式 Ib 的一个实施例中，R<sup>3</sup> 是氢。

[0134] 式 Ib 化合物包括式 Ic 化合物，其中：

- [0135]  $R^1$  是 H 或 (1-6C 烷基)；
- [0136]  $R^2$  是  $NR^bR^c$ ；
- [0137]  $NR^bR^c$  形成具有环氮原子的 4 元杂环,其中该杂环任选地经一或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、OH、(1-4C 烷基)、(1-4C) 烷氧基、 $-OC(=O)$  (1-4C 烷基)、 $NH_2$ 、 $-NHC(=O)O$ (1-4C 烷基) 及 (1-4C) 羟基烷基；
- [0138] Y 是任选地经一或多个独立选自卤素、(1-4C) 烷氧基、 $CF_3$  及  $CHF_2$  的取代基取代的苯基；
- [0139] X 是  $-CH_2-$ ；
- [0140]  $R^3$  是 H 或 (1-4C 烷基)；
- [0141] 各  $R^4$  是独立选自卤素、(1-4C) 烷基、OH、(1-4C) 烷氧基、 $NH_2$ 、 $NH$ (1-4C 烷基) 及  $CH_2OH$ ；且
- [0142] n 是 0、1 或 2。
- [0143] 在式 Ic 的一个实施例中,由  $NR^bR^c$  所形成的杂环任选地经一或两个独立选自以下的取代基取代:F、OH、甲基、OMe、 $OC(=O)C(CH_3)_2$ 、 $NH_2$ 、 $-NHC(=O)OC(CH_3)_3$  及  $CH_2OH$ 。
- [0144] 在式 Ic 的一个实施例中,Y 是任选地经一或多个卤素原子取代的苯基。在式 Ic 的一个实施例中,Y 是任选地经一或两个氟原子取代的苯基。
- [0145] 式 Ib 化合物亦包括式 Id 化合物,其中：
- [0146]  $R^1$  是 H 或 (1-6C 烷基)；
- [0147]  $R^2$  是  $NR^bR^c$ ；
- [0148]  $NR^bR^c$  形成 5 至 6 元杂环,其具有氮环杂原子且任选地具有选自 N、O 及  $SO_2$  的第二环杂原子或基团,其中该杂环任选地经一或多个独立选自以下的取代基取代:OH、卤素、 $CF_3$ 、(1-4C) 烷基、 $CO_2$ (1-4C 烷基)、 $CO_2H$ 、 $NH_2$ 、 $NHC(=O)O$ (1-4C 烷基) 及氧代；
- [0149] Y 是任选地经一或多个独立选自卤素、(1-4C) 烷氧基、 $CF_3$  及  $CHF_2$  的取代基取代的苯基；
- [0150] X 是  $-CH_2-$ ；
- [0151]  $R^3$  是 H 或 (1-4C 烷基)；
- [0152] 各  $R^4$  是独立选自卤素、(1-4C) 烷基、OH、(1-4C) 烷氧基、 $NH_2$ 、 $NH$ (1-4C 烷基) 及  $CH_2OH$ ；且
- [0153] n 是 0、1 或 2。
- [0154] 在式 Id 的一个实施例中,由  $NR^bR^c$  所形成的杂环任选地经一或两个独立选自以下的取代基取代:OH、F、 $NH_2$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2Et$ 、 $NHCO_2C(CH_3)_3$ 、 $CF_3$ 、甲基、乙基、异丙基、 $CO_2C(CH_3)_3$  及氧代。
- [0155] 在式 Id 的一个实施例中,由  $NR^bR^c$  所形成的杂环是 5 至 6 元氮杂环。
- [0156] 在式 Id 的一个实施例中,Y 是任选地经一或多个卤素原子取代的苯基。
- [0157] 在式 Id 的一个实施例中,Y 是任选地经一或两个氟原子取代的苯基。
- [0158] 在式 Ic 或 Id 的一个实施例中,n 是 0 或 1。
- [0159] 在式 Ic 或 Id 的一个实施例中, $R^3$  是氢。
- [0160] 在式 Ic 或 Id 的一个实施例中, $R^1$  是氢。
- [0161] 应了解某些本发明化合物可含有一或多个不对称中心且因此可以异构体混合物

(例如外消旋混合物)、或以对映异构体纯形式制备及分离。意欲本发明化合物的所有立体异构形式(包括但不限于非对映异构体、对映异构体及阻转异构体以及其混合物,例如外消旋混合物)构成本发明的一部分。

[0162] 在本文所示的结构中,若不说明任何特定对手性原子的立体化学,则将涵盖且包括作为本发明化合物的所有立体异构体。若由表示特定构型的实心楔形或虚线说明立体化学,则其亦说明且界定该立体异构体。

[0163] 亦应了解某些式 I 化合物可用作其它式 I 化合物的中间体。

[0164] 式 I 化合物包括其药学上可接受的盐。另外,式 I 化合物亦包括这些化合物的其它盐,其未必是药学上可接受的盐,且其可用作制备及/或纯化式 I 化合物及/或分离式 I 化合物的对映异构体的中间体。特定实例包括式 I 化合物的盐酸盐及三氟乙酸盐。

[0165] 应进一步了解,式 I 化合物或其盐可以溶剂合物形式分离,且因此任何此溶剂合物皆纳入本发明范围内。

[0166] 本文所用术语“(1-4C)烷基”是指分别为 1 至 4 个碳原子的饱和直链或具支链单价烃基团。实例包括(但不限于)甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基、2-丁基及 2-甲基-2-丙基。

[0167] 本文所用术语“(1-4C)烷氧基”是指分别为 1 至 4 个碳原子的饱和直链或具支链单价基团,其中该基团是在氧原子上。

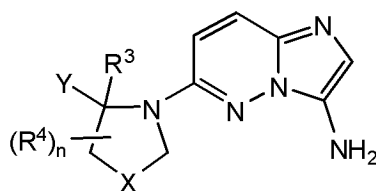
[0168] 本文所用术语“(1-4C)羟基烷基”是指分别为 1 至 4 个碳原子的饱和直链或具支链单价烃基团,其中 1 个氢原子是经 OH 基取代。

[0169] 术语“卤素”包括氟、氯、溴及碘。

[0170] 根据另一方面,本发明提供制备如本文所定义式 I 化合物或其药学上可接受的盐的方法,其包含:

[0171] (a) 对于其中  $R^2$  为  $NR^bR^c$  的式 I 化合物,使式 II 的相应化合物

[0172]



II

[0173] 与具有式  $HNR^bR^c$  的化合物在偶合剂存在下反应;或

[0174] (b) 对于其中  $R^2$  为  $NR^bR^c$  且  $R^b$  为 H 的式 I 化合物,使式 II 的相应化合物与具有式  $O=C=N-R^c$  的化合物反应;或

[0175] (c) 对于其中  $R^2$  为  $hetAr^2$  或任选地经  $NHSO_2$ (1-4C 烷基)取代的苯基环的式 I 化合物,使式 II 的相应化合物与具有式  $HOC(=O)R^2$  的相应化合物在偶合剂及碱存在下反应;或

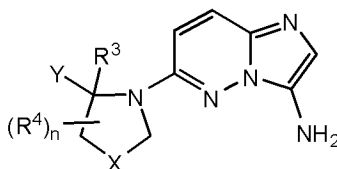
[0176] (d) 对于其中  $R^2$  为 (1-4C)烷基、(1-4C)氟烷基、 $CF_3$ 、(1-4C)羟基烷基或任选地经 (1-4C 烷基)、CN、OH、 $CF_3$ 、 $CO_2$ (1-4C 烷基)或  $CO_2H$  取代的 (3-6C)环烷基的式 I 化合物,使式 II 的相应化合物与具有式  $(R^2CO)_2O$  的相应化合物在碱存在下反应;及

[0177] (e) 若需要,去除或添加任何保护基团,且若需要,形成盐。

[0178] 参照方法 (a), 偶合剂的实例包括任何已知偶合剂, 例如肽偶合剂, 例如 CDI (羰基二咪唑)、DCC (N,N'-二环己基碳二亚胺) 及 EDCI (1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺)。任选地在诸如 DIEA (二异丙基乙胺) 等胺碱存在下实施该反应。适宜溶剂包括二氯甲烷、二氯乙烷、THF 及 DMF。方便地, 在环境温度下实施该反应。

[0179] 式 II 化合物

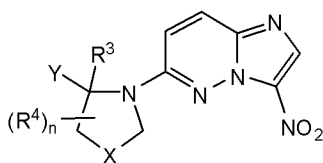
[0180]



II

[0181] 可藉由在标准还原条件下使式 III 的相应化合物还原来制备

[0182]

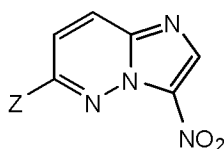


III

[0183] 例如在酸性条件下 (例如在诸如  $\text{NH}_4\text{Cl}$  等酸存在下) 使式 III 化合物与锌粉反应来制备。

[0184] 式 III 化合物可藉由使具有式 IV 的相应化合物

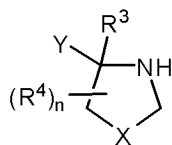
[0185]



IV

[0186] (其中 Z 是诸如卤素 (例如 Cl) 等离去原子或基团) 与具有式 V 的相应化合物

[0187]

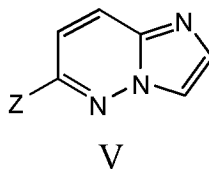


V

[0188] (其中  $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、n、X 及 Y 是如本文所定义) 在诸如醇 (例如正丁醇或异丙醇) 等适宜溶剂中于高温下 (例如于  $100^\circ\text{C}$  与  $180^\circ\text{C}$  间的温度下 (例如于约  $140^\circ\text{C}$  的温度下)) 偶合来制备。

[0189] 式 IV 化合物可自式 V 的相应化合物

[0190]



[0191] 使用业内已知的标准硝化条件制备,例如藉由在诸如 TFA 或浓硫酸等活化剂存在下使式 V 的相应化合物与硝酸反应来制备。式 V 化合物可自市面购得或可藉由业内已知的标准方法制备。

[0192] 据信,式 II 及 III 的化合物亦是新颖的且提供本发明的又一实施例。

[0193] 参照方法 (b), 适宜溶剂包括二氯甲烷、二氯乙烷、THF 及 DMF。方便地, 在环境温度下实施该反应。

[0194] 参照方法 (c), 适宜偶合剂包括 HATU、HBTU 及熟练技术人员所熟知的其它偶合剂。适宜碱包括胺碱, 例如二异丙基乙胺 (DIEA) 及三乙胺。适宜溶剂包括 DMF 及 CH<sub>3</sub>CN。方便地, 在 0°C 与环境温度间的温度下实施该反应。

[0195] 参照方法 (d), 适宜碱包括胺碱, 例如吡啶或三乙胺。适宜溶剂包括二氯甲烷及二氯乙烷。方便地, 在 0°C 与环境温度间的温度下实施该反应。

[0196] 参照方法 (e), 适宜碱包括胺碱 (例如 DIEA 或三乙胺) 及碱金属碳酸盐的碱 (例如, 碳酸钾或碳酸钠)。在某些实施例中, 用胺碱处理式 II 化合物, 且随后添加氯甲酸化合物, 之后添加碱金属碳酸盐的碱。适宜溶剂包括 DCM、DCE 及 THF。方便地, 在环境温度下实施该反应。

[0197] 实例 A 及 B 中所述的分析可证明拟用作 Trk-A 抑制剂的化合物的能力。实例 B 中所述的分析可证明拟用作 Trk-A 抑制剂的化合物的能力。

[0198] 式 I 化合物可用于治疗包括与癌症有关的疼痛在内的慢性及急性疼痛。某些作为 TrkA 及 / 或 TrkB 的抑制剂的化合物可用于治疗多类疼痛, 其包括炎症性疼痛、神经性疼痛及与癌症、手术及骨折有关的疼痛。

[0199] 式 I 化合物亦可用于治疗包括神经母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌及结直肠癌在内的癌症。

[0200] 式 I 化合物亦可用于治疗炎症及某些传染性疾病。

[0201] 另外, 式 I 化合物亦可用于治疗间质性膀胱炎 (IC)、膀胱疼痛症候群 (PBS)、尿失禁、哮喘、厌食症、异位性皮炎及干癣。

[0202] 式 I 化合物亦可藉由经由阻断 Sp35-TrkA 相互作用促进髓鞘形成、神经元存活及寡树突胶质细胞分化用来治疗去髓鞘及髓鞘形成障碍。

[0203] 式 I 化合物具有用于治疗与骨有关的疾病 (例如与骨吸收有关的彼等疾病) 的治疗价值。与骨有关的疾病的实例包括转移性骨病、因治疗所诱发的骨流失、骨质疏松症、类风湿性关节炎、僵直性脊椎炎、佩吉特氏病 (Paget's disease) 及牙周病。骨质疏松症可归因于 (1) 女性的停经, (2) 男性或女性的衰老, (3) 在童年期及青春期期间低于最佳骨生长所致无法达到巅峰骨质, 及 / 或 (4) 因其它疾病状况、进食病症、药物治疗及 / 或医学治疗继发的骨流失。

[0204] 根据本发明可治疗的其它溶骨性疾病更具局部性。特定实例是肿瘤诱发性转移性骨质溶解。在该病况中, 骨癌或骨转移可诱发造成疼痛、骨软弱及骨折的局部骨质溶解。此



局部骨质溶解亦可藉由在骨中为肿瘤形成更大空间并自骨基质释放生长因子,而使其生长得更大。目前已知造成肿瘤诱发性骨质溶解的癌症包括血液恶性肿瘤(例如,骨髓瘤及淋巴瘤)及实体瘤(例如,乳腺癌、前列腺瘤、肺癌、肾瘤及甲状腺瘤),本发明涵盖治疗所有这些肿瘤。

[0205] 本文所用术语治疗包括现有病况的预防以及治疗。

[0206] 因此,本发明的另一方面提供一种治疗哺乳动物的疾病或医学病况的方法,其中该疾病或病况可用 Trk-A 及 / 或 Trk-B 的抑制剂治疗,该方法包括向该哺乳动物施用一或多种可有效治疗或预防该病症的量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。在一特定实施例中,本发明提供一种治疗哺乳动物的疼痛、癌症、炎症、神经变性疾病或克氏锥虫感染的方法,其包括向该哺乳动物施用治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。在另一实施例中,本发明提供一种治疗哺乳动物的溶骨性疾病的方法,其包括向该哺乳动物施用治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0207] 本发明化合物可与一或多种藉由相同或不同的作用机制发挥作用的额外药物组合使用。各实例包抗炎化合物;类固醇(例如,地塞米松(dexamethasone)、可的松(cortisone)及氟替卡松(fluticasone));镇痛药,例如 NSAID(例如,阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indomethacin)及酮洛芬(ketoprofen))及类鸦片物质(例如吗啡);及化学治疗剂。

[0208] 词组“有效量”意指当向需要此治疗的哺乳动物施用时足以达成下述目的的化合物的量:(i) 治疗或预防可用抑制剂或 Trk-A 及 / 或 Trk-B 治疗的特定疾病、病况或病症,(ii) 减弱、改善或消除该特定疾病、病况或病症的一或多种症状,或 (iii) 预防或延迟本文所述特定疾病、病况或病症的一或多种症状的发作。

[0209] 对应此一量的式 I 化合物的量可端视诸如特定化合物、疾病状况及其严重性、需要治疗的哺乳动物的特性(例如,重量)等因素而改变,尽管如此,但其仍可由熟练技术人员依照常规方法确定。

[0210] 本文所用术语“哺乳动物”是指具有罹患本文所述疾病的风险或处于该风险下的温血动物,且包括(但不限于)豚鼠、狗、猫、大鼠、小鼠、仓鼠及包括人类在内的灵长类动物。

[0211] 本发明化合物可藉由任何方便途径施用,例如,经胃肠道(例如经直肠或口)、经鼻、经肺、经肌肉组织或脉管系统或经皮或经皮肤。这些化合物可以任何方便施用形式施用,例如锭剂、粉剂、胶囊、溶液、分散液、悬浮液、糖浆、喷雾剂、栓剂、凝胶、乳液、贴片等。这些组合物可含有医药制剂中的常规组份,例如稀释剂、载体、pH 调节剂、甜味剂、膨胀剂及其它活性剂。若期望非经肠施用,则这些组合物将为无菌的并且呈适于注射或输注的溶液或悬浮液形式。这些组合物构成本发明的又一方面。

[0212] 根据另一方面,本发明提供包含如上文所定义的式 I 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一个实施例中,该药物组合物包括式 I 化合物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[0213] 根据另一方面,本发明提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐用于治疗,例如用于治疗可用抑制剂或 Trk-A 及 / 或 Trk-B 治疗的病况,例如一或多种本文所述的病况。

[0214] 根据又一方面,本发明提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐在治疗可用抑制剂

或 Trk-A 及 / 或 Trk-B 治疗的病况（例如上文所述的病况）中的用途。在一个实施例中，本发明提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐用于治疗疼痛、癌症、炎症、神经变性疾病或克氏锥虫感染。

[0215] 在一个实施例中，本发明化合物是选自任一下化合物：

[0216] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-苯基脲；

[0217] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吗啉-4-甲酰胺；

[0218] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙酰胺；

[0219] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-4-(甲基磺酰胺基)苯甲酰胺；

[0220] (R)-1-(3-氰基苯基)-3-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)脲；

[0221] (R)-1-(4-氰基苯基)-3-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)脲；

[0222] (R)-1-(2,4-二氯苯基)-3-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)脲；

[0223] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲；

[0224] (R)-1-(3,5-二氯苯基)-3-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)脲；

[0225] (S)-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-羟基吡咯啉-1-甲酰胺；

[0226] (R)-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-羟基吡咯啉-1-甲酰胺；

[0227] 1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)哌啶-4-基氨基甲酸(R)-叔丁基酯；

[0228] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-羟基氨基杂环丁烷-1-甲酰胺；

[0229] 1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)氮杂环丁-3-基氨基甲酸(R)-叔丁基酯；

[0230] 4-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸(R)-叔丁基酯；

[0231] (R)-3-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1,1-二甲基脲；

[0232] 1-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁基酯；

[0233] (R)-4-氨基-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒

嗪-3-基)哌啶-1-甲酰胺;

[0234] (R)-3-氨基-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺;

[0235] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酰胺;

[0236] 3-氨基-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酰胺;

[0237] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-(4-氟苯基)脲;

[0238] 3-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)氨基甲酰基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁基酯;

[0239] N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺;

[0240] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-4-羟基哌啶-1-甲酰胺;

[0241] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酰胺;

[0242] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)脲;

[0243] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-甲基脲;

[0244] (R)-1-叔丁基-3-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)脲;

[0245] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-(4-甲氧基苯基)脲;

[0246] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)氨基甲酰基)哌啶-4-甲酸乙基酯;

[0247] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)脲;

[0248] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)脲;

[0249] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)氨基甲酰基)哌啶-4-甲酸;

[0250] N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺;

[0251] 4-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸(R)-叔丁基酯;

[0252] 4-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁基酯;

[0253] (R)-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒

- 嗪-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酰胺；
- [0254] (S)-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酰胺；
- [0255] (3R,4R)-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,4-二羟基吡咯啉-1-甲酰胺；
- [0256] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)哌啶-4-砜；
- [0257] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酰胺；
- [0258] N-(6-(2-(3-氟苯基)哌啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酰胺；
- [0259] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,3-二氟吡咯啉-1-甲酰胺；
- [0260] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,3-二氟氮杂环丁烷-1-甲酰胺；
- [0261] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺；
- [0262] (R)-3-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1-(2-羟基乙基)-1-甲基脲；
- [0263] 4-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸(R)-叔丁基酯；
- [0264] 4-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)-2-异丙基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁基酯；
- [0265] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酰胺；
- [0266] (S)-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-异丙基哌嗪-1-甲酰胺；
- [0267] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺；
- [0268] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-甲酰胺；
- [0269] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酰胺；
- [0270] 异丁酸(R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)氮杂环丁-3-基酯；
- [0271] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；
- [0272] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺；

- [0273] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺；
- [0274] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酰胺；
- [0275] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺；
- [0276] 及其盐。各盐的特定实例包括盐酸盐及三氟乙酸盐。

## 实施例

[0277] 以下实例阐释本发明。在下述实例中，除非另有说明，否则所有温度皆以摄氏度给出。除非另有说明，否则试剂是自商业供货商（例如 Aldrich Chemical 公司、Lancaster、TCI 或 Maybridge）购得且未经进一步纯化即使用。四氢呋喃（THF）、二氯甲烷（DCM，亚甲基氯化物）、甲苯及二恶烷是购自 Aldrich，其存于可靠密封的瓶中且如此使用。

[0278] 通常在氮或氩的正压下或使用干燥管（除非另有说明）于无水溶剂中实施下述反应，且反应烧瓶通常配备有橡胶隔片用以经由注射器引入底物及试剂。用烘箱干燥及 / 或加热干燥玻璃器皿。

[0279] 在具有硅胶柱的 Biotage 系统（制造商：Dyx 公司）上或在氧化硅 SepPak 滤筒（Waters）上实施柱层析。

[0280] 在实例中所用的缩写具有以下含义：

[0281] CDI：羰基二咪唑

[0282] HATU：六氟磷酸 2(1H-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓四甲基铵 (methanaminium)

[0283] DIEA：二异丙基乙胺

[0284] DMF：二甲基甲酰胺

[0285] MTBE：甲基叔丁基醚

[0286] TFA：三氟乙酸

[0287] ACN：乙腈

[0288] IPA：异丙醇

[0289] 实例 A

[0290] TrkA ELISA 分析

[0291] 在抑制剂存在下使用酶联免疫吸附分析 (ELISA) 评价 TrkA 激酶活性。用 0.025mg/mL 聚 (Glu, Ala, Tyr ;6 : 3 : 1 ;Sigma P3899) 溶液涂布 Immulon 4HBX384-孔微量滴定板 (Thermo 部件编号 8755)。在经涂布板中于环境温度下将各浓度的测试化合物、2.5nM TrkA (Invitrogen 公司, 组胺酸标记的重组人类 TrkA, 胞质结构域) 及 500 μ M ATP 培养 25 分钟, 同时实施振荡。分析缓冲液由 25mM MOPS pH 7.5, 0.005% (v/v) Triton X-100 与 5mM MgCl<sub>2</sub> 组成。藉由用含 0.1% (v/v) 吐温 (Tween) 20 的 PBS 实施洗涤自板去除反应混合物。使用结合至辣根过氧化物酶的 0.2 μ g/mL 磷酸酪氨酸特异性单克隆抗体 (仅是 PY20) 连同 TMB 过氧化物酶底物系统 (KPL) 检测磷酸化反应产物。在添加 1M 磷酸后, 经由 450nm 下的吸光率定量显色底物颜色强度。使用 4 或 5- 参数逻辑曲线拟合计算 IC<sub>50</sub> 值。

[0292] 在该分析中,本发明化合物具有低于 1000nM 的平均  $IC_{50}$ 。某些化合物具有低于 100nM 的平均  $IC_{50}$ 。

[0293] 表 1 提供本发明化合物在该分析中测试的  $C_{50}$  值。

[0294] 表 1

[0295]

实例号	TrkA Elisa 酶
	$IC_{50}$ (nM)
1	8.3
2	23.7
3	5.4
4	2.1
5	74.2
6	10.7
7	39.4
8	507.8
9	716.7
10	3.8
11	15.5
12	17.2
13	9.4
14	23.2

[0296]

实例号	TrkA Elisa 酶 IC <sub>50</sub> (nM)
15	33.6
16	18
17	13.8
18	52.9
19	126.3
20	94.7
21	42
22	10
23	75.5
24	107.1
25	13.8
26	7.1
27	77.1
28	65.7
29	9.8
30	5.5
31	20.1
32	175.6
33	901
34	64.4
35	49.6
36	13
37	40.6
38	47.9
39	29.9
40	2.2
41	884.4
42	26.2

[0297]

实例号	TrkA Elisa 酶 IC <sub>50</sub> (nM)
43	215.6
44	22.7
45	92
46	17.9
47	10.3
48	8.3
49	857
50	60.6
51	27.7
52	14
53	16.4
54	8.9
55	19.4
56	10.2
57	2.3
58	53.2
59	16.5
60	22

[0298] 实例 B

[0299] TrkA 及 TrkB 的 Omnia 分析

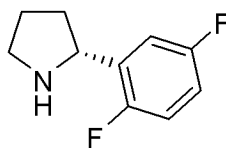
[0300] 使用 Invitrogen 公司的 Omnia™ 激酶分析试剂评价 Trk 酶的选择性。在 384- 孔白色聚丙烯板 (Nunc 目录编号 267462) 中于环境温度下将酶 (Invitrogen 公司的 TrkA 或 TrkB) 与测试化合物 (各浓度) 培养 10 分钟。随后向该板添加 4 号 (TrkA) 或 5 号 (TrkB) Omnia Tyr 肽以及 ATP。最终浓度如下: 20nM 酶, 500 μM TrkA 分析用 ATP 或 1mM TrkB 分析用 ATP, 10 μM 肽底物。分析缓冲液由 25mM MOPS pH 7.5, 0.005% (v/v) Triton X-100 与 5mM MgCl<sub>2</sub> 组成。使用 Molecular Devices FlexStation II<sup>384</sup> 微量板阅读器 (激发 = 360nm; 发射 = 485nm) 对磷酸化肽的产生实施 70 分钟连续监测。自进度曲线计算初始速率。随后使用 4 或 5- 参数逻辑曲线拟合自这些速率计算 IC<sub>50</sub> 值。

[0301] 在该分析中, 本发明化合物具有低于 1000nM 的平均 IC<sub>50</sub>。某些化合物具有低于 100nM 的平均 IC<sub>50</sub>。



[0302] 制备 A

[0303]



[0304] (R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉的制备

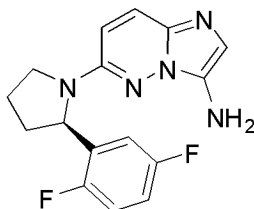
[0305] 步骤 A : 2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-甲酸 (R)-叔丁基酯的制备 : 将吡咯啉-1-甲酸叔丁基酯 (20g, 116.8mmol) 与 (-) 金雀花碱 (32.9, 140mmol) 存于 MTBE (360mL) 中的溶液冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ , 且经由套管逐滴引入仲丁基锂 (100mL, 140mmol, 1.4M, 存于环己烷中), 并使内部温度保持在  $-70^{\circ}\text{C}$  以下。在  $-78^{\circ}\text{C}$  下将所得溶液搅拌 3 小时, 之后逐滴添加  $\text{ZnCl}_2$  (93.4mL, 93.4mmol, 1M, 在  $\text{Et}_2\text{O}$  中) 溶液, 同时快速搅拌, 并使内部温度保持在  $-65^{\circ}\text{C}$  以下。在  $-78^{\circ}\text{C}$  下将所得浅色悬浮液搅拌 30 分钟并随后升温至环境温度。将 2-溴-1,4-二氟苯 (14.5mL, 128mmol) 加入所得混合物中, 之后一次性添加  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1.31g, 5.8mmol) 及  $t\text{-Bu}_3\text{P-HBF}_4$  (2.03g, 7.0mmol)。在环境温度下搅拌过夜后, 添加 10.5mL  $\text{NH}_4\text{OH}$  溶液并将反应物再搅拌 1 小时。经由硅藻土过滤所得浆液并用  $\text{Et}_2\text{O}$  (1L) 洗涤的。用 HCl (0.5L, 1M 水溶液) 及盐水洗涤滤液。过滤并浓缩有机层, 且藉由氧化硅柱层析用 5-10%  $\text{EtOAc}$ /己烷实施洗脱来纯化粗制产物以得到呈黄色油的产物 2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-甲酸 (R)-叔丁基酯 (23.9g, 72% 产率)。

[0306] 步骤 B : (R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉的制备 : 向 2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-甲酸 (R)-叔丁基酯 (23.9g, 84.4mmol) 中添加 56.2mL 4N HCl (二恶烷)。在环境温度下搅拌 2 小时后, 添加 200mL 醚并将混合物搅拌 10 分钟。过滤所得浆液, 生成呈白色固体的产物盐酸盐 (17.2g)。为了获得游离碱, 使 HCl 盐产物分散于  $\text{EtOAc}$  (200mL) 与 NaOH 溶液 (100mL, 2N 水溶液) 的混合物中。分离各层且用  $\text{EtOAc}$  萃取水层。过滤合并的有机萃取物并将其浓缩以得到呈液体的期望产物 (13.2g, 85% 产率)。

[0307] (R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉的对映异构体过量 (ee %) 确定如下 : 向 (R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉的乙醇溶液中添加过量 N-(2,4-二硝基-5-氟苯基)-L-丙氨酸酰胺 (FDAA, Marfey 试剂)。将混合物加热至回流并保持约 2 分钟。在冷却至环境温度后, 用乙腈稀释反应混合物并将其注射至 HPLC (YMCODS-AQ  $4.6 \times 50\text{mm}$   $3 \mu\text{m}$   $120 \text{ \AA}$  柱; 流动相 : 存于 A 中的 5-95% 溶剂 B; 溶剂 A :  $\text{H}_2\text{O}/1\%$  IPA/10mM 乙酸铵, 及溶剂 B : ACN/1% IPA/10mM 乙酸铵; 流速 : 2mL/min) 上以藉由计算所形成两种非对映异构体衍生物的峰面积来确定产物的对映异构体过量。根据本文所述的相同程序用 (外消旋)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉替换 (R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉制备 1 : 1 外消旋试样。确定上文所述所获得产物的 ee% 为  $> 93\%$ 。

[0308] 制备 B

[0309]



[0310] (R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)

[0311] 咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-胺的制备

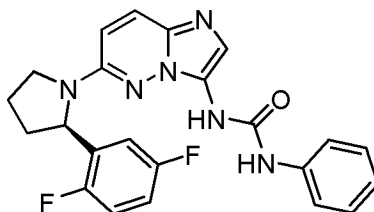
[0312] 步骤1:6-氯-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备:将6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(4.95g,31.6mmol)[购自Combi-Blocks]溶解于60mL浓硫酸中,在冰浴中冷却,且逐滴添加硝酸(9.9mL,158mmol),同时实施搅拌。在0℃下将反应物搅拌30分钟,然后在环境温度下搅拌4.5小时以完成反应。将反应物倒至冰上,并用50%NaOH水溶液中和所得水性混合物且随后用EtOAc(3×400mL)萃取的。合并有机层且用水(2×400mL)及盐水(400mL)洗涤,实施干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并浓缩以生成呈浅黄色粉末的产物(5.7g,91%产率)。

[0313] 步骤2:(R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备:将6-氯-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪(1.0g,5.0mmol)与(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉(依照制备A中所述制得;1.9g,11mmol)存于正丁醇(4.6mL,50mmol)中的悬浮液密封于压力反应管中并在140℃油浴中搅拌过夜。在冷却至环境温度后,用EtOAc(250mL)稀释反应混合物且随后用水(2×150mL)及盐水(150mL)洗涤,借助Biotage Phase Separator过滤纸过滤并浓缩。藉由硅胶层析用2:1EtOAc/己烷实施洗脱来纯化粗制材料以生成呈泡沫状黄色粉末的产物(1.3g,75%产率)。

[0314] 步骤3:(R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-胺的制备:向(R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪(4.17g,12.1mmol)与SnCl<sub>2</sub>二水合物(10.9g,48.4mmol)存于烧瓶中的混合物中添加200mLEtOH以形成悬浮液。在70℃下将反应物加热1小时以完成反应。在冷却至环境温度后,浓缩反应混合物。向所得粗制固体残余物中添加水(200mL),且对该混合物实施短暂超音波处理并且随后实施真空过滤。用6NNaOH溶液中和滤液pH且用DCM(3×250mL)实施萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并浓缩以生成呈浅黄色泡沫状固体的粗制产物。藉由C-18反相柱层析(洗脱液=5-60%乙腈/水)纯化粗制材料以提供呈浅黄色粉末的纯产物(3g,78%产率)。

[0315] 实例1

[0316]



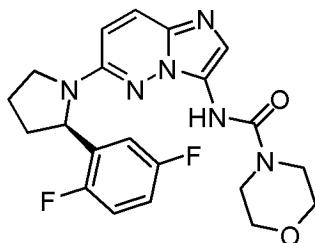
[0317] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-苯基脲的制备

[0318] 向(R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-胺(制备B;6mg,0.019mmol)冷却于冰浴中的DCM(0.1mL)溶液中逐滴添加存于DCM(0.1mL)中的异

氰酸基苯 (2.5mg, 0.021mmol)。将反应物缓慢升温至环境温度并搅拌 1 小时。将反应物用 DCM(2mL) 稀释, 用水洗涤, 并浓缩。藉由硅胶层析 (洗脱液=首先 50% EtOAc/ 己烷, 随后存于 DCM 中的 5% MeOH) 纯化粗制产物以生成呈固体的纯的终产物 (5mg, 60%)。MS(apci)  $m/z = 435.2 (M+H)$ 。

[0319] 实例 2

[0320]

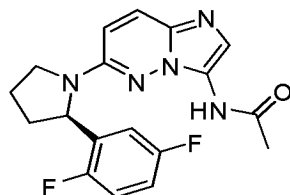


[0321] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吗啉-4-甲酰胺

[0322] 在环境温度下向 (R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-胺 (制备 B; 72mg, 0.19mmol) 的 DCM(1.9mL) 溶液中一次性添加 1,1'-羰基二咪唑 (CDI) (47mg, 0.29mmol)。在搅拌 2 小时后, 一次性添加吗啉 (34mg, 0.39mmol)。将反应物再搅拌 1 小时, 之后实施浓缩, 然后藉由反相柱层析用 5-60% 乙腈/水实施洗脱来直接纯化以生成呈固体的 (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吗啉-4-甲酰胺 (64mg, 77% 产率)。MS(apci)  $m/z = 429.1 (M+H)$ 。

[0323] 实例 3

[0324]

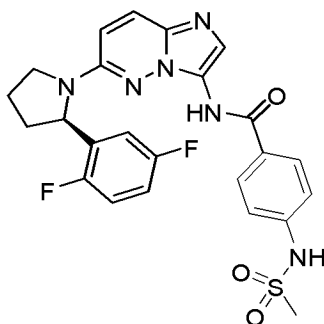


[0325] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙酰胺

[0326] 向 (R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-胺 (制备 B; 6mg, 0.019mmol) 冷却于冰浴中的 DCM(0.1mL) 溶液中添加乙酸酐 (2.1mg, 0.021mmol), 之后添加吡啶 (2mg, 0.025mmol)。将反应物升温至环境温度并搅拌 1 小时, 之后实施浓缩并藉由反相柱层析用 5-60% 乙腈/水实施洗脱来直接纯化以生成呈灰白色固体的 (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙酰胺 (6mg, 81% 产率)。MS(apci)  $m/z = 358.2 (M+H)$ 。

[0327] 实例 4

[0328]

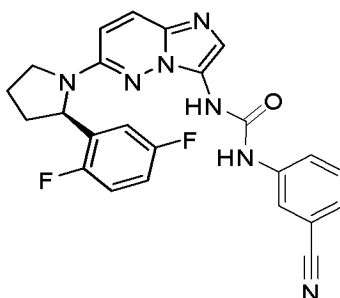


[0329] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-4-(甲基磺酰胺基)苯甲酰胺

[0330] 将 (R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-胺 (制备 B; 30mg, 0.095mmol)、4-(甲基磺酰胺基)苯甲酸 (41mg, 0.19mmol) 及六氟磷酸 2(1H-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓四甲基铵 (HATU; 72mg, 0.19mmol) 装入反应小瓶中。将 DMF (0.8mL) 添加至混合物中以制成溶液。在冰浴中将反应混合物冷却 10 分钟, 之后逐滴添加 DIEA (0.05mL, 0.29mmol)。在添加后, 将反应物升温至环境温度并搅拌过夜。将反应混合物用 EtOAc (20mL) 稀释, 用水及盐水 (各 10mL) 洗涤, 并浓缩。藉由反相柱层析用 5-60% 乙腈 / 水实施洗脱来纯化粗制材料以生成呈浅黄色固体的 (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-4-(甲基磺酰胺基)苯甲酰胺 (13mg, 27% 产率)。MS (负离子 apci)  $m/z = 511.4 (M-H)$ 。

[0331] 实例 5

[0332]

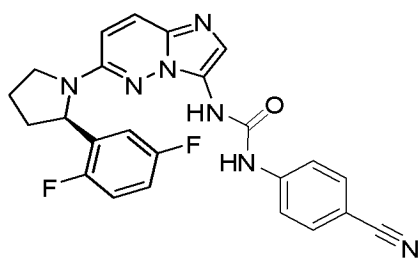


[0333] (R)-1-(3-氰基苯基)-3-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)脲

[0334] 向 (R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-胺 (制备 B; 6mg, 0.019mmol) 冷却于冰浴中的 DCM (0.1mL) 溶液中逐滴添加存于 DCM (0.1mL) 中的 3-氰基苯基异氰酸酯 (14mg, 0.095mmol)。将反应物缓慢升温至环境温度并搅拌 1 小时。将反应物用 DCM (2mL) 稀释, 用水洗涤, 并浓缩。藉由反相柱层析用 5-85% 乙腈 / 水实施洗脱来纯化粗制材料以生成呈固体的纯的终产物 (3.2mg, 37% 产率)。MS (apci)  $m/z = 460.2 (M+H)$ 。

[0335] 实例 6

[0336]

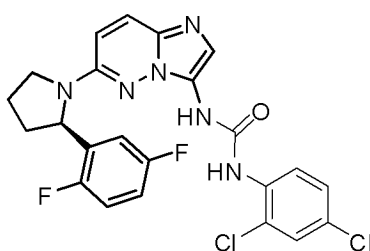


[0337] (R)-1-(4-氰基苯基)-3-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)脲

[0338] 根据实例 5 用 4-氰基苯基异氰酸酯替换 3-氰基苯基异氰酸酯进行制备,生成呈固体的终产物。MS(apci)m/z = 460.2(M+H)。

[0339] 实例 7

[0340]

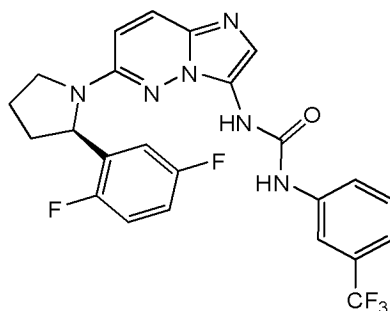


[0341] (R)-1-(2,4-二氯苯基)-3-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)脲

[0342] 根据实例 5 用 2,4-二氯苯基异氰酸酯替换 3-氰基苯基异氰酸酯进行制备,生成呈固体的终产物。MS(apci)m/z = 503.1,505.1(M+H, M+3H)。

[0343] 实例 8

[0344]

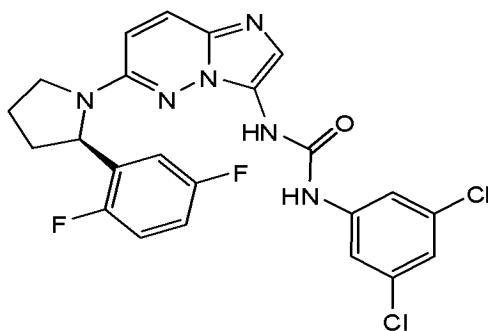


[0345] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

[0346] 根据实例 5 用 3-三氟甲基苯基异氰酸酯替换 3-氰基苯基异氰酸酯进行制备,生成呈固体的终产物(6.5mg,68%产率)。MS(apci)m/z = 503.2(M+H)。

[0347] 实例 9

[0348]

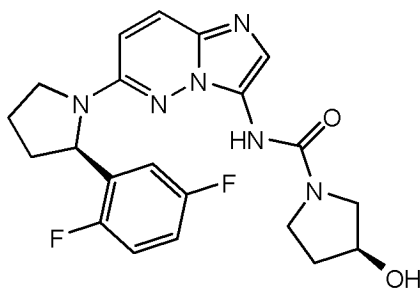


[0349] (R)-1-(3,5-二氯苯基)-3-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)脲

[0350] 根据实例 5 用 3,5-二氯苯基异氰酸酯替换 3-氰基苯基异氰酸酯进行制备,生成呈固体的终产物。MS(apci)m/z = 503.1 (M+H), 505.1 (M+3H)。

[0351] 实例 10

[0352]

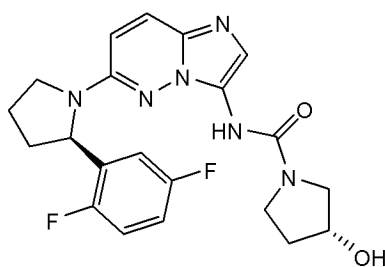


[0353] (S)-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-羟基吡咯啉-1-甲酰胺

[0354] 根据实例 2 的方法用 (S)-吡咯啉-3-醇 [购自 SUVEN Life Sciences] 替换吗啉进行制备,生成呈固体的终产物 (79mg, 68%产率)。MS(apci)m/z = 429.2 (M+H)。

[0355] 实例 11

[0356]

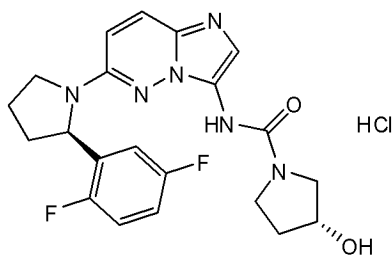


[0357] (R)-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-羟基吡咯啉-1-甲酰胺

[0358] 根据实例 2 的方法用 (R)-吡咯啉-3-醇替换吗啉进行制备,生成呈固体的终产物 (8mg, 77%产率)。MS(apci)m/z = 429.2 (M+H)。

[0359] 实例 11A

[0360]

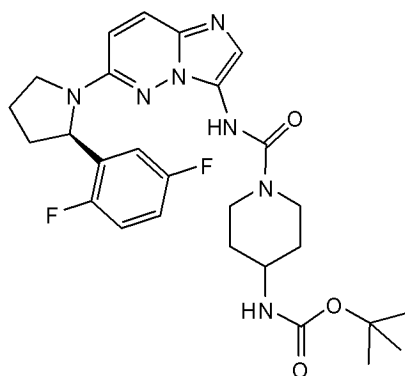


[0361] (R)-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-羟基吡咯啉-1-甲酰胺盐酸盐

[0362] 向(S)-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-羟基吡咯啉-1-甲酰胺(10.1mg,0.0236mmol)的甲醇(1mL)溶液中添加HCl的二恶烷溶液(30 $\mu$ L)。在30分钟后,浓缩反应物以提供呈黄色固体的(S)-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-羟基吡咯啉-1-甲酰胺盐酸盐。

[0363] 实例 12

[0364]

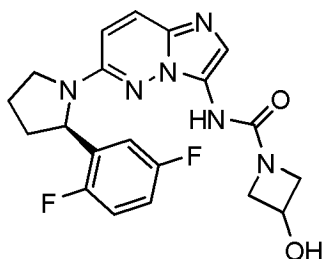


[0365] 1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)哌啶-4-基氨基甲酸(R)-叔丁基酯

[0366] 根据实例 2 的方法用哌啶-4-基氨基甲酸叔丁基酯替换吗啉进行制备,生成呈固体的终产物(10mg,76%产率)。MS(apci)m/z = 542.2(M+H)。

[0367] 实例 13

[0368]



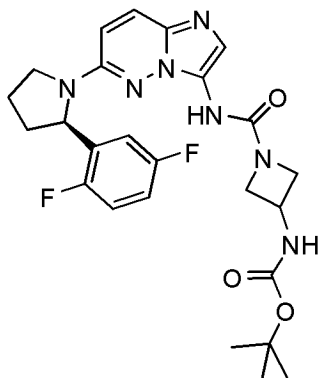
[0369] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酰胺

[0370] 在环境温度下向(R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-胺(制备B;50mg,0.16mmol)的DCM(1mL)溶液中一次性添加CDI(39mg,0.24mmol),同时实施搅拌。在搅拌1小时后,一次性添加氮杂环丁-3-醇盐酸盐(35mg,0.32mmol)[购

自 Oakwood], 之后添加 DIEA (83  $\mu$  L, 0.48 mmol)。对反应混合物实施短暂超音波处理以帮助破碎来自氮杂环丁烷材料的固体颗粒。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 浓缩反应物并藉由反相柱层析用 5-50% 乙腈 / 水实施洗脱来直接纯化以生成呈淡黄色固体的终产物 (65mg, 99% 产率)。MS(apci)m/z = 415.2 (M+H)。

[0371] 实例 14

[0372]

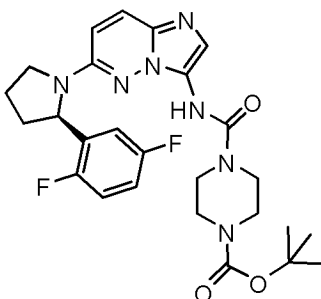


[0373] 1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)氮杂环丁-3-基氨基甲酸(R)-叔丁基酯

[0374] 根据实例 2 的方法用氮杂环丁-3-基氨基甲酸叔丁基酯替换吗啉进行制备, 生成呈固体的终产物 (10mg, 80% 产率)。MS(apci)m/z = 514.2 (M+H)。

[0375] 实例 15

[0376]

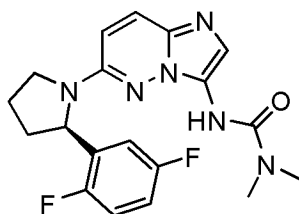


[0377] 4-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)哌嗪-1-甲酸(R)-叔丁基酯

[0378] 根据实例 2 的方法用哌嗪-1-甲酸叔丁基酯替换吗啉进行制备, 生成呈固体的终产物 (10mg, 78% 产率)。MS(apci)m/z = 528.2 (M+H)。

[0379] 实例 16

[0380]



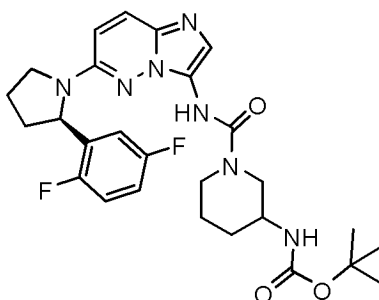
[0381] (R)-3-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1,1-二甲基脲



[0382] 根据实例 2 的方法用二甲基胺替换吗啉进行制备,生成呈固体的终产物 (8mg, 85%产率)。MS(apci)m/z = 387.2(M+H)。

[0383] 实例 17

[0384]

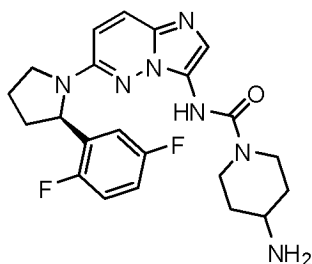


[0385] 1-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]咕嗪-3-基氨基甲酸叔丁基酯

[0386] 根据实例 2 的方法用哌啶-3-基氨基甲酸叔丁基酯替换吗啉进行制备,生成呈固体的终产物 (10mg, 76%产率)。MS(apci)m/z = 542.3(M+H)。

[0387] 实例 18

[0388]

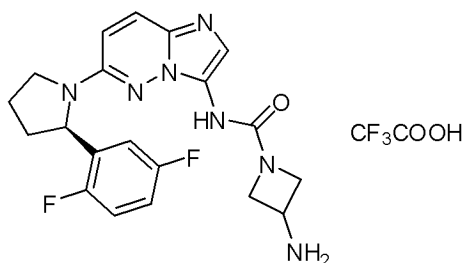


[0389] (R)-4-氨基-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]咕嗪-3-基)哌啶-1-甲酰胺

[0390] 将(实例 12, 10mg, 0.018mmol) 溶解于 0.2mL DCM, 之后一次性添加 0.5mL 4N HCl(二恶烷)溶液。在环境温度下搅拌过夜后,浓缩反应物以生成呈浅黄色固体的终产物盐形式。MS(apci)m/z = 442.1(M+H)。

[0391] 实例 19

[0392]



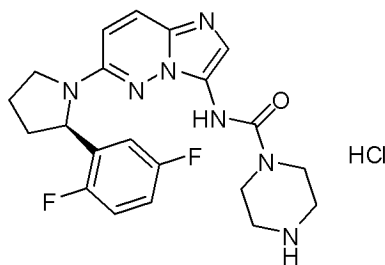
[0393] (R)-3-氨基-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]咕嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺三氟乙酸酯

[0394] 将 1-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]咕嗪-3-基氨基甲酸叔丁基酯(实例 14; 10mg, 0.019mmol) 溶解于存于 DCM 中的 0.5mL 50% TFA 中并在环境温度下搅拌 2 小时。将反应物浓缩,用醚处理,且再次

浓缩以生成呈白色固体的终产物盐形式。MS(apci)m/z = 414.2 (M+H)。

[0395] 实例 20

[0396]

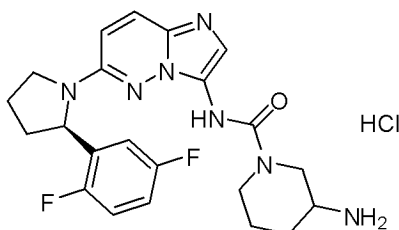


[0397] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]喹啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0398] 将 4-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]喹啶-3-基氨基甲酰基)哌嗪-1-甲酸 (R)-叔丁基酯 (实例 15 ;10mg,0.019mmol) 溶解于 0.2mL DCM 中,之后一次性添加 0.5mL 4N HCl (二恶烷) 溶液。在环境温度下搅拌过夜后,浓缩反应物以生成呈浅黄色固体的终产物盐形式。MS(apci)m/z = 428.2 (M+H)。

[0399] 实例 21

[0400]

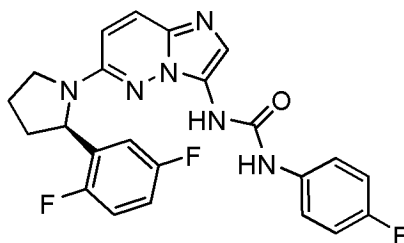


[0401] 3-氨基-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]喹啶-3-基)哌啶-1-甲酰胺盐酸盐

[0402] 将 1-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]喹啶-3-基氨基甲酰基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁基酯 (实例 17 ;10mg,0.018mmol) 溶解于 0.1mLDCM 中,之后一次性添加 0.5mL 4N HCl (二恶烷) 溶液。在环境温度下搅拌过夜后,浓缩反应物以生成呈浅黄色固体的终产物盐形式。MS(apci)m/z = 442.1 (M+H)。

[0403] 实例 22

[0404]

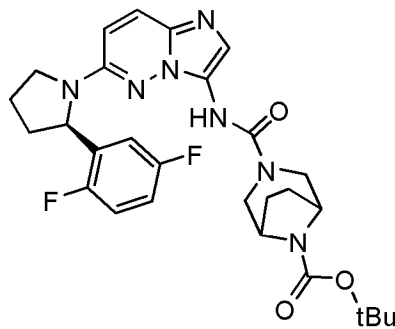


[0405] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]喹啶-3-基)-3-(4-氟苯基)脲

[0406] 根据实例 5 用 1-氟-4-异氰酸基苯替换 3-氰基苯基异氰酸酯进行制备,生成呈固体的终产物。MS(apci)m/z = 453.2 (M+H)。

[0407] 实例 23

[0408]

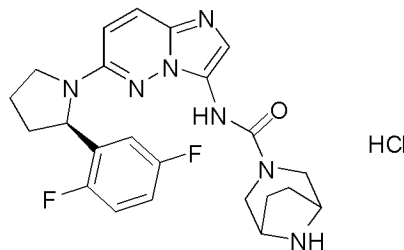


[0409] 3-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁基酯

[0410] 根据实例 2 的方法用 3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁基酯替换吗啉进行制备,生成呈固体的终产物。MS(apci)m/z = 554.2(M+H)。

[0411] 实例 24

[0412]

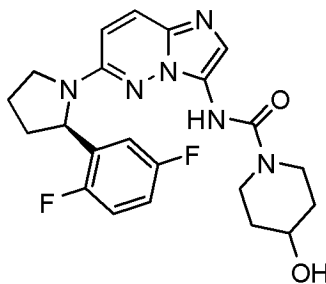


[0413] N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺盐酸盐

[0414] 将 3-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁基酯(实例 23;10mg,0.018mmol)溶解于 0.1mL DCM 中,之后一次性添加 0.5mL 4N HCl(二恶烷)溶液。在环境温度下搅拌过夜后,浓缩反应物以生成呈浅黄色固体的终产物盐形式。MS(apci)m/z = 454.1(M+H)。

[0415] 实例 25

[0416]

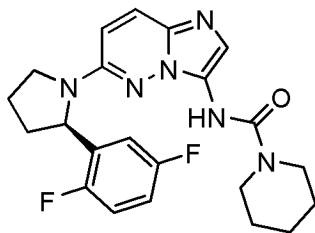


[0417] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-4-羟基哌啶-1-甲酰胺

[0418] 根据实例 2 的方法用哌啶-4-醇替换吗啉进行制备,生成呈固体的终产物。MS(apci)m/z = 443.2(M+H)。

[0419] 实例 26

[0420]

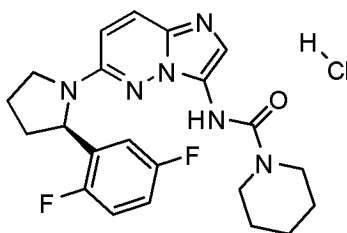


[0421] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酰胺

[0422] 根据实例 2 的方法用哌啶替换吗啉进行制备,生成呈固体的终产物。MS(apci)m/z = 427.2 (M+H)。

[0423] 实例 26A

[0424]

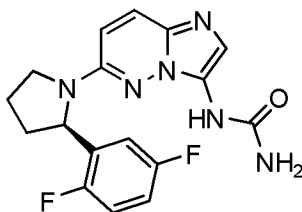


[0425] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酰胺盐酸盐

[0426] 向 (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酰胺 (4.9mg, 0.011mmol) 的甲醇 (1mL) 溶液中添加 HCl 的二恶烷溶液 (30 μL)。在 30 分钟后,浓缩反应物以提供呈黄色固体的 (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酰胺盐酸盐 (4.2mg, 0.0091mmol, 79% 产率)。MS(apci)m/z = 427.4 (M+H)。

[0427] 实例 27

[0428]

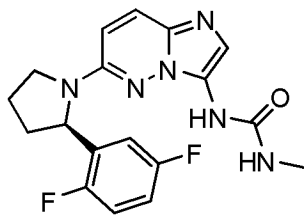


[0429] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)脲

[0430] 根据实例 2 的方法用氨替换吗啉进行制备,生成呈固体的终产物。MS(apci)m/z = 359.2 (M+H)。

[0431] 实例 28

[0432]

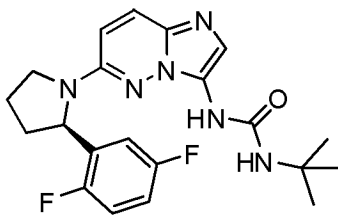


[0433] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-甲基脲

[0434] 根据实例 2 的方法用甲基胺替换吗啉进行制备,生成呈固体的终产物。MS(apci)  $m/z = 373.2(M+H)$ 。

[0435] 实例 29

[0436]

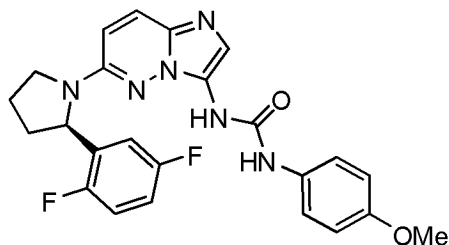


[0437] (R)-1-叔丁基-3-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)脲

[0438] 根据实例 5 用 2-异氰酸基-2-甲基丙烷替换 3-氰基苯基异氰酸酯进行制备,生成呈固体的终产物。MS(apci)  $m/z = 415.2(M+H)$ 。

[0439] 实例 30

[0440]

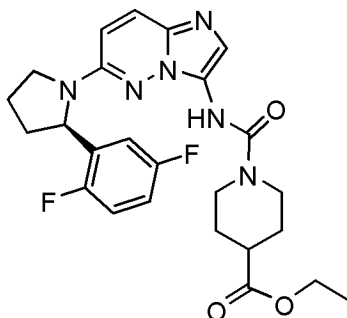


[0441] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-(4-甲氧基苯基)脲

[0442] 根据实例 5 用 1-异氰酸基-4-甲氧基苯替换 3-氰基苯基异氰酸酯进行制备,生成呈固体的终产物 (7.5mg, 85%产率)。MS(apci)  $m/z = 465.2(M+H)$ 。

[0443] 实例 31

[0444]

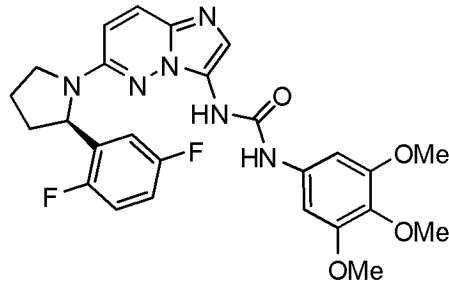


[0445] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)哌啶-4-甲酸乙基酯

[0446] 根据实例 2 的方法用哌啶-4-甲酸乙基酯替换吗啉进行制备,生成呈固体的终产物。MS(apci)m/z = 499.2(M+H)。

[0447] 实例 32

[0448]

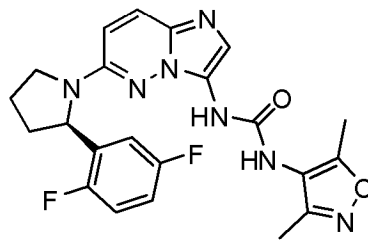


[0449] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)脲

[0450] 根据实例 5 用 5-异氰酸基-1,2,3-三甲氧基苯替换 3-氰基苯基异氰酸酯进行制备,生成呈固体的终产物 (3.2mg, 32%产率)。MS(apci)m/z = 525.2(M+H)。

[0451] 实例 33

[0452]

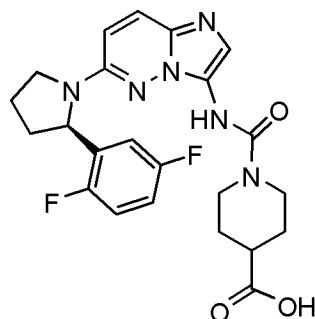


[0453] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)脲

[0454] 根据实例 5 用 4-异氰酸基-3,5-二甲基异恶唑替换 3-氰基苯基异氰酸酯进行制备,生成呈固体的终产物 (8.1mg, 94%产率)。MS(apci)m/z = 454.2(M+H)。

[0455] 实例 34

[0456]



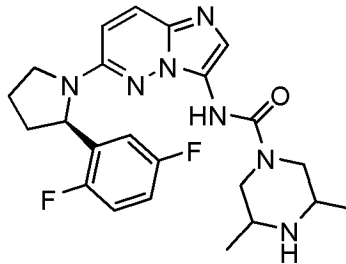
[0457] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)哌啶-4-甲酸

[0458] 将 (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基

基甲酰基)哌啶-4-甲酸乙基酯(实例 31, 9.2mg, 0.018mmol) 溶解于 THF : MeOH : 水的混合物溶剂(2 : 2 : 1v/v ; 0.2mL) 中, 之后添加氢氧化锂单水合物(2.3mg, 0.055mmol)。在环境温度下搅拌过夜后, 将反应物用水(1mL) 稀释, 用 10% 柠檬酸酸化, 且用 EtOAc(3×1mL) 萃取。浓缩合并的有机层, 且藉由反相柱层析用 5-55% MeOH/ 水实施洗脱来纯化粗制材料以生成呈固体的终产物。MS(apci)m/z = 471.2 (M+H)。

[0459] 实例 35

[0460]

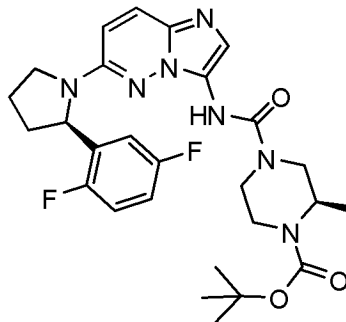


[0461] N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺

[0462] 根据实例 2 的方法用 2,6-二甲基哌嗪胺替换吗啉进行制备, 生成呈浅黄色泡沫状粉末的终产物(7.5mg, 61% 产率)。MS(apci)m/z = 456.2 (M+H)。

[0463] 实例 36

[0464]

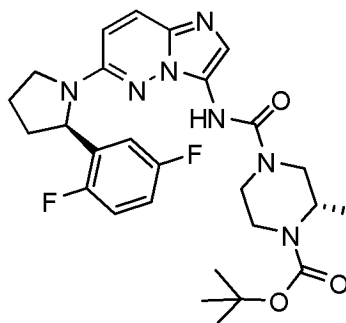


[0465] 4-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸(R)-叔丁基酯

[0466] 根据实例 2 的方法用 2-甲基哌嗪-1-甲酸(R)-叔丁基酯替换吗啉进行制备, 生成呈灰白色泡沫状粉末的终产物(12mg, 82% 产率)。MS(apci)m/z = 542.2 (M+H)。

[0467] 实例 37

[0468]



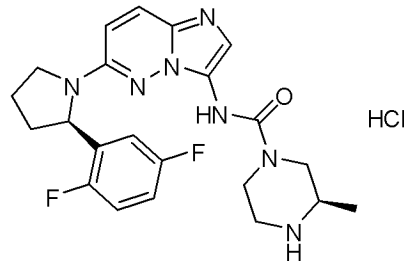
[0469] 4-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基

甲酰基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁基酯

[0470] 根据实例 2 的方法用 2-甲基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁基酯替换吗啉进行制备,生成呈灰白色泡沫状粉末的期望产物(10mg,69%产率)。MS(apci)m/z = 542.2(M+H)。

[0471] 实例 38

[0472]

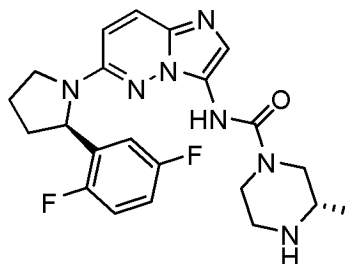


[0473] (R)-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐

[0474] 向含有 4-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸(R)-叔丁基酯(实例 36;12mg,0.022mmol)的反应小瓶中一次性添加 0.5mL 4N HCl(二恶烷)溶液。在环境温度下搅拌 4 小时后,浓缩反应物。用醚处理所得固体残余物并将其再次浓缩以生成呈淡黄色粉末的终产物盐形式。MS(apci)m/z = 442.2(M+H)。

[0475] 实例 39

[0476]



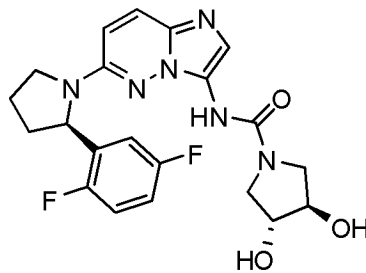
[0477] (S)-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酰胺

[0478] 根据实例 38 的方法用 4-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁基酯(实例 37)替换 4-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸(R)-叔丁基酯进行制备。终产物是淡黄色细粉末。MS(apci)m/z = 442.2(M+H)。

[0479] 实例 40

[0480]



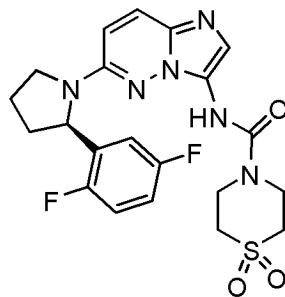


[0481] (3R,4R)-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,4-二羟基吡咯啉-1-甲酰胺

[0482] 根据实例 2 的方法用 (3R,4R)-吡咯啉-3,4-二醇 [得自市售 (3R,4R)-1-苄基吡咯啉-3,4-二醇的苄基去保护] 替换吗啉进行制备,生成呈固体的终产物 (11mg,92%产率)。MS(apci)m/z = 445.2(M+H)。

[0483] 实例 41

[0484]

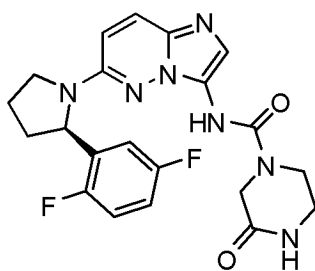


[0485] (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)哌啶-4-磺

[0486] 根据实例 2 的方法用哌啶-4-磺替换吗啉进行制备,生成呈固体的终产物 (10mg,78%产率)。MS(apci)m/z = 477.2(M+H)。

[0487] 实例 42

[0488]

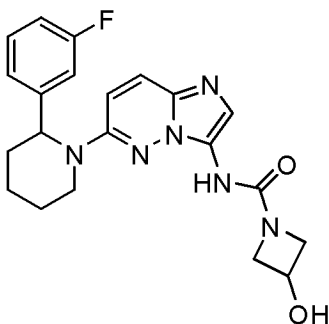


[0489] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酰胺

[0490] 根据实例 2 的方法用哌嗪-2-酮替换吗啉进行制备,生成呈固体的终产物 (10mg,84%产率)。MS(apci)m/z = 442.1(M+H)。

[0491] 实例 43

[0492]



[0493] N-(6-(2-(3-氟苯基)哌啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酰胺

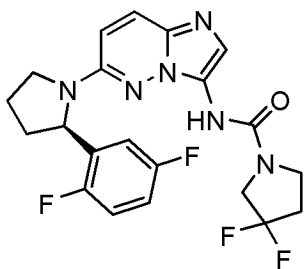
[0494] 步骤 1:6-(2-(3-氟苯基)哌啶-1-基)-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备:向压力反应管中加入 6-氯-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪(450mg, 2.27mmol)、2-(3-氟苯基)哌啶(609mg, 3.40mmol, 购自 ChemBridge)及 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.51mL, 2.95mmol),之后添加 1.0mL 正丁醇。然后密封反应混合物并在 180℃下将其搅拌 24 小时。在完成反应后,将反应物冷却至环境温度并用水及 EtOAc 稀释。分离有机层,并用 EtOAc 萃取水层 2 次。经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层并浓缩的。藉由氧化硅柱层析用存于己烷中的 20-50% EtOAc 实施洗脱来纯化粗制产物以生成用于下一步骤的期望产物。

[0495] 步骤 2:6-(2-(3-氟苯基)哌啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-胺的制备:首先在 70℃下将 6-(2-(3-氟苯基)哌啶-1-基)-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪(50mg, 0.146mmol)与 SnCl<sub>2</sub> 二水合物(165mg, 0.732mmol)存于 5mL EtOH 中的混合物搅拌 30 分钟,随后将其冷却至环境温度并浓缩。向固体残余物中添加 EtOAc 及水(各 10mL),之后添加 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液(2mL×2N)以获得相分离。分离有机层,并用 EtOAc(3×10mL)对水层实施萃取。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层并将其浓缩以提供用于下一步骤的产物。

[0496] 步骤 3:N-(6-(2-(3-氟苯基)哌啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酰胺的制备:在环境温度下向 6-(2-(3-氟苯基)哌啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-胺(45mg, 0.14mmol)的 DCM(2mL)溶液中一次性添加 CDI(35mg, 0.22mmol)。在搅拌 5 小时后,一次性添加氮杂环丁-3-醇盐酸盐(54mg, 0.33mmol),之后添加 DIEA(0.05mL, 0.29mmol),并在环境温度下将反应物搅拌过夜。将反应物用 DCM 稀释,用水洗涤,经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。藉由反相柱用 0-55% CH<sub>3</sub>CN/水实施洗脱来纯化粗制产物以获得呈固体的期望产物(30mg, 51%产率)。MS(apci)m/z = 411.2 (M+H)。

[0497] 实例 44

[0498]



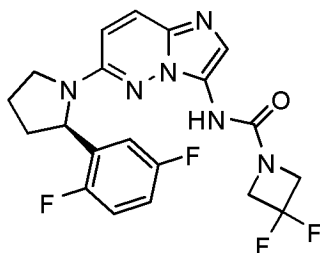
[0499] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,3-二氟吡咯啶-1-甲酰胺

[0500] 根据实例 13 用 3,3-二氟吡咯啶盐酸盐替换氮杂环丁-3-醇盐酸盐进行制备,生

成呈白色固体的终产物。MS(apci)m/z = 449.2 (M+H)。

[0501] 实例 45

[0502]

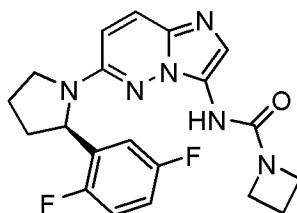


[0503] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,3-二氟氮杂环丁烷-1-甲酰胺

[0504] 根据实例 13 用 3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐替换氮杂环丁-3-醇盐酸盐进行制备,生成呈固体的终产物(20mg,77%产率)。MS(apci)m/z = 435.2 (M+H)。

[0505] 实例 46

[0506]

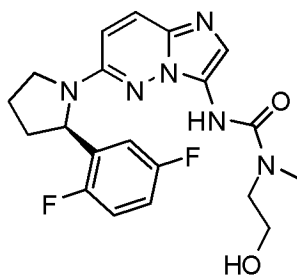


[0507] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺

[0508] 根据实例 13 用氮杂环丁烷替换氮杂环丁-3-醇盐酸盐进行制备,生成呈固体的终产物(20mg,77%产率)。MS(apci)m/z = 399.2 (M+H)。

[0509] 实例 47

[0510]

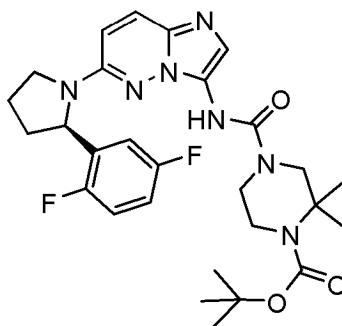


[0511] (R)-3-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1-(2-羟基乙基)-1-甲基脲

[0512] 根据实例 13 用 2-(甲基氨基)乙醇替换氮杂环丁-3-醇盐酸盐进行制备,生成呈固体的终产物(20mg,81%产率)。MS(apci)m/z = 417.2 (M+H)。

[0513] 实例 48

[0514]

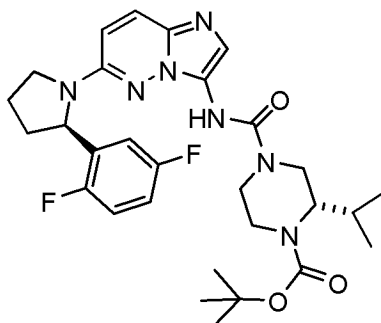


[0515] 4-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸(R)-叔丁基酯

[0516] 根据实例 2 的方法用 2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁基酯替换吗啉进行制备,生成呈固体的终产物(40mg,91%产率)。MS(apci)m/z = 556.3(M+H)。

[0517] 实例 49

[0518]

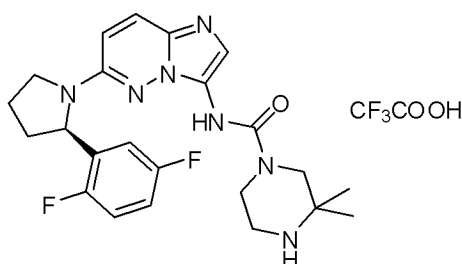


[0519] 4-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)-2-异丙基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁基酯

[0520] 根据实例 2 的方法用 2-异丙基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁基酯替换吗啉进行制备,生成呈白色泡沫状固体的终产物(42mg,93%产率)。MS(apci)m/z = 570.3(M+H)。

[0521] 实例 50

[0522]

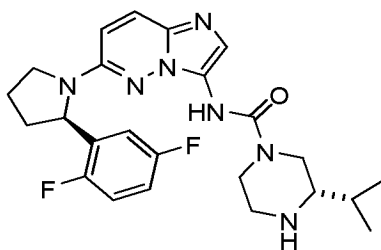


[0523] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酰胺三氟乙酸酯

[0524] 向含有 4-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸(R)-叔丁基酯(实例 48,33.5mg,0.06mmol)的反应小瓶中添加 1mL TFA/DCM(1 : 1v/v)并在环境温度下放置 1 小时。在去除溶剂后,用醚处理粗制油并得到呈白色固体的产物 TFA 盐。MS(apci)m/z = 456.2(M+H)。

[0525] 实例 51

[0526]

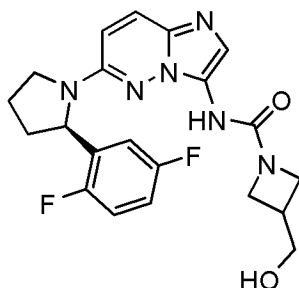


[0527] (S)-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-异丙基哌嗪-1-甲酰胺

[0528] 根据实例 50 的方法用 4-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)-2-异丙基哌嗪-1-甲酸(S)-叔丁基酯(实例 49)替换 4-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)-2,2-二甲基哌嗪-1-甲酸(R)-叔丁基酯进行制备。终产物是细白色固体。MS(apci)m/z = 470.2(M+H)。

[0529] 实例 52

[0530]

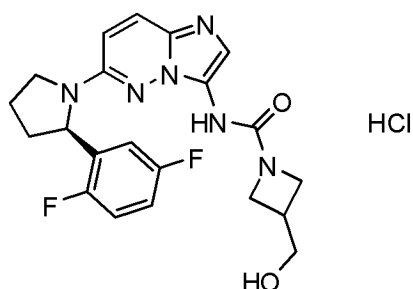


[0531] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺

[0532] 根据实例 13 用氮杂环丁-3-基甲醇盐酸盐替换氮杂环丁-3-醇盐酸盐进行制备,生成呈淡黄色固体的终产物(18mg,53%产率)。MS(apci)m/z = 429.2(M+H)。

[0533] 实例 52A

[0534]



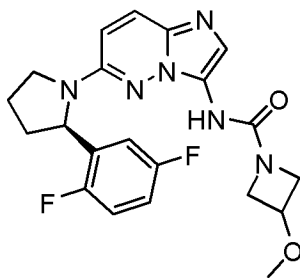
[0535] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺盐酸盐

[0536] 向(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺(9.9mg,0.0231mmol)的甲醇(1mL)溶液中添加HCl溶液(二恶烷)(30μL)。在30分钟后,浓缩反应物以提供呈黄色固体的(R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺盐酸盐(10.2mg,0.0219mmol,94.9%产率)。MS(apci)m/z =

429.4 (M+H)。

[0537] 实例 53

[0538]

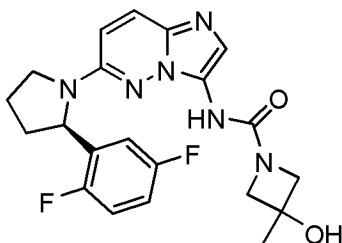


[0539] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-甲酰胺

[0540] 根据实例 13 用 3-甲氧基氮杂环丁烷替换氮杂环丁-3-醇盐酸盐进行制备,生成呈淡黄色固体的终产物 (60mg, 88% 产率)。MS(apci)m/z = 429.2 (M+H)。

[0541] 实例 54

[0542]

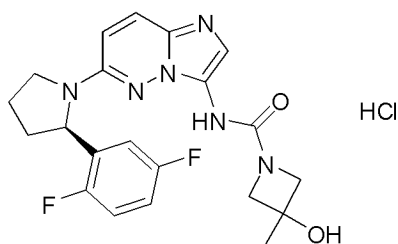


[0543] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酰胺

[0544] 根据实例 13 用 3-甲基氮杂环丁-3-醇盐酸盐替换氮杂环丁-3-醇盐酸盐进行制备,生成呈淡黄色固体的终产物 (63mg, 93% 产率)。MS(apci)m/z = 429.2 (M+H)。

[0545] 实例 54A

[0546]

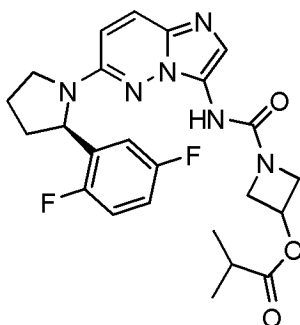


[0547] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酰胺盐酸盐

[0548] 向 (R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酰胺 (10.2mg, 0.0238mmol) 的甲醇 (1mL) 溶液中添加 HCl 溶液 (二恶烷) (30 μL)。在 30 分钟后,浓缩反应物以提供呈黄色固体的 (R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酰胺盐酸盐 (8.3mg, 0.0179mmol, 75.0% 产率)。

[0549] 实例 55

[0550]

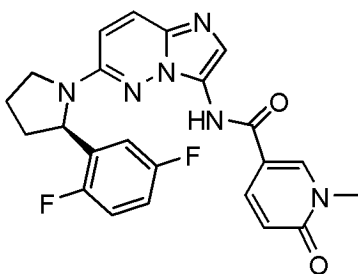


[0551] 异丁酸 (R)-1-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基氨基甲酰基)氮杂环丁-3-基酯

[0552] 首先将 (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酰胺 (实例 13 ;21.5mg,0.05mmol) 溶解于 0.5mLDMF 中,之后添加异丁酸酐 (24mg,0.15mmol) 及数滴 DIEA。在环境温度下搅拌过夜后,浓缩粗制材料并藉由氧化硅层析用存于 DCM 中的 3-8% MeOH 实施洗脱来直接纯化以提供呈浅褐色泡沫状固体的终产物 (12mg,50% 产率)。MS(apci)m/z = 485.2 (M+H)。

[0553] 实例 56

[0554]

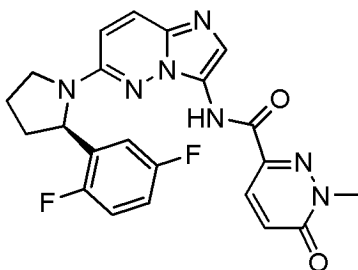


[0555] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0556] 根据实例 4 用 1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸替换 4-(甲基磺酰胺基)苯甲酸进行制备,生成呈浅黄色固体的终产物 (16mg,37% 产率)。MS(apci)m/z = 451.2 (M+H)。

[0557] 实例 57

[0558]



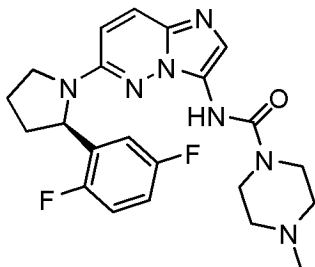
[0559] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0560] 根据实例 4 用 1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酸替换 4-(甲基磺酰胺基)苯甲酸进行制备。真空过滤所得浅黄色重悬浮液,且用乙腈及醚冲洗固体,得到第一批呈黄

色粉末的纯产物 (52mg)。藉助通过反相层析用 5-60% 乙腈 / 水实施洗脱来处理上述浓缩滤液而获得第二批产物 (合并该 2 个批次得到总产物 :65mg, 91% 产率)。MS (apci) m/z = 452. 3 (M+H)。

[0561] 实例 58

[0562]

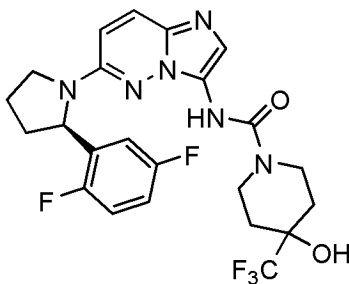


[0563] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺

[0564] 根据实例 2 的方法用 1-甲基哌嗪替换吗啉进行制备,生成呈淡黄色泡沫状固体的终产物 (4.5mg, 63% 产率)。MS (apci) m/z = 442. 1 (M+H)。

[0565] 实例 59

[0566]

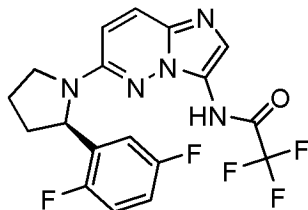


[0567] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酰胺

[0568] 根据实例 13 用 4-(三氟甲基)哌啶-4-醇替换氮杂环丁-3-醇盐酸盐进行制备,生成呈淡黄色固体的终产物 (35mg, 86% 产率)。MS (apci) m/z = 511. 2 (M+H)。

[0569] 实例 60

[0570]



[0571] (R)-N-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺

[0572] 在冰浴中冷却 (R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-胺 (制备 B ;50mg, 0. 16mmol) 的 DCM(1mL) 溶液,之后逐滴添加 2,2,2-三氟乙酸酐 (24 μ l, 0. 17mmol) 及吡啶 (14 μ l, 0. 17mmol)。在添加试剂后去除冰浴并将反应物升温至环境温度。在搅拌 1 小时后,浓缩反应物并藉由反相柱层析用 5-70% 乙腈 / 水实施洗脱来



直接纯化以生成呈灰白色粉末的终产物 (45mg, 69% 产率)。MS (apci)  $m/z = 412.3$  (M+H)。