(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115605460 A
(43)申请公布日 2023.01.13

(21)申请号 202180031962.1
(22)申请日 2021.04.28
(30)优先权数据
63/017,587 2020.04.29 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.10.28
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/029699 2021.04.28
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/222442 EN 2021.11.04
(71)申请人 普莱希科公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 J.林 J.沃尔特斯
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 牟科
(51)Int.Cl.
C07D 213/76(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)

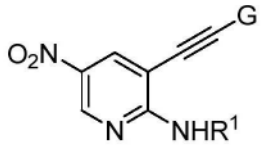
权利要求书3页 说明书26页

(54)发明名称

杂环化合物的合成

(57)摘要

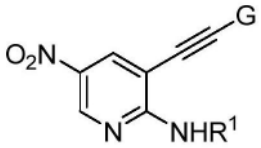
本文提供了可用于简便合成式2化合物的中间体和方法:其中R^1是C(O)R^2;R^2是任选地被1-5个卤素取代的烷基;G是任选地被1-2个R^3取代的苯基或5-6元杂芳基;并且每个R^3独立地为C_1-C_6烷基、CN、C_1-C_6烷基-CN、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基。



2

CN 115605460 A

1.一种式2化合物：



2

或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物，其中：

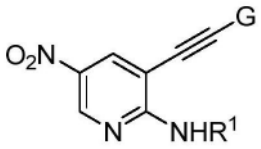
R^1是C(O)R^2；

R^2是任选地被1-5个卤素取代的烷基；

G是任选地被1-2个R^3取代的苯基或5-6元杂芳基；并且

每个R^3独立地为C_1-C_6烷基、CN、C_1-C_6烷基-CN、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基。

2.一种用于制备式2化合物：

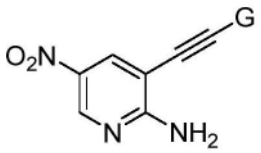


2

，

或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物的方法，所述方法包括：

使式(I)化合物或其盐：



(I)

与乙酸酐或其衍生物接触，以形成所述式2化合物，其中

R^1是C(O)R^2；

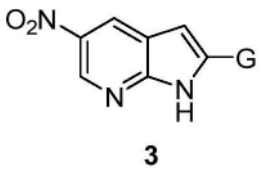
R^2是任选地被1-5个卤素取代的烷基；

G是任选地被1-2个R^3取代的苯基或5-6元杂芳基；并且

每个R^3独立地为C_1-C_6烷基、CN、C_1-C_6烷基-CN、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基。

3.根据权利要求2所述的方法，其中所述乙酸酐是三氟乙酸酐。

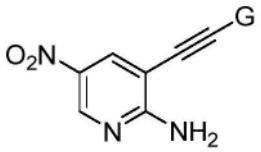
4.一种用于制备式3化合物：



3

或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物的方法，所述方法包括：

使式(I)化合物或其盐：



(I)

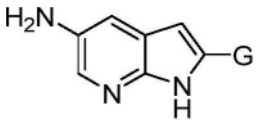
与乙酸酐或其衍生物接触,以形成权利要求2的式2化合物;以及

使式2化合物与乙酸酐或其衍生物在合适的溶剂中回流以形成式3化合物。

5.根据权利要求4所述的方法,其中所述乙酸酐是三氟乙酸酐。

6.根据权利要求4或5所述的方法,其中所述合适的溶剂是乙腈。

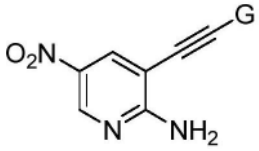
7.一种用于制备式4化合物:



4

或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物的方法,所述方法包括:

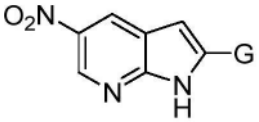
使式(I)化合物或其盐:



(I)

与乙酸酐或其衍生物接触,以形成权利要求2的式2化合物;

使式2化合物与乙酸酐或其衍生物在合适的溶剂中回流以形成式3化合物或其盐



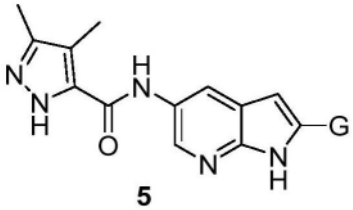
以及

3

;

还原式3化合物以形成式4化合物。

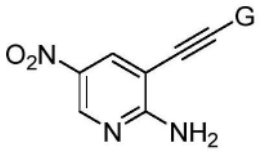
8.一种用于制备式5化合物:



5

或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物的方法,所述方法包括:

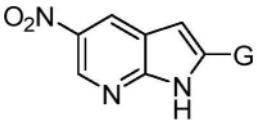
使式(I)化合物或其盐:



(I)

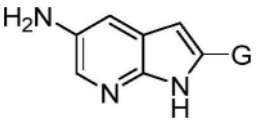
与乙酸酐或其衍生物接触，以形成权利要求2的式2化合物；

使式2化合物与乙酸酐或其衍生物在合适的溶剂中回流以形成式3或其盐



3 ；

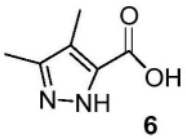
还原式3化合物以形成式4化合物或其盐



以及

4 ；

将式4化合物与式6化合物或其盐：



6 ，

与合适的偶联剂组合以形成式5化合物。

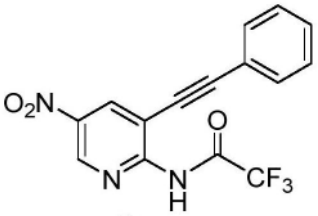
9.根据权利要求8所述的方法，其中所述乙酸酐是三氟乙酸酐。

10.根据权利要求8或9所述的方法，其中所述合适的溶剂是乙腈。

11.根据权利要求8、9或10中任一项所述的方法，其中所述合适的偶联剂是BOP、PyBOP、PyBrOP、TBTU、HBTU、HATU、COMU或TFFH。

12.根据权利要求11所述的方法，其中所述合适的偶联剂是PyBOP。

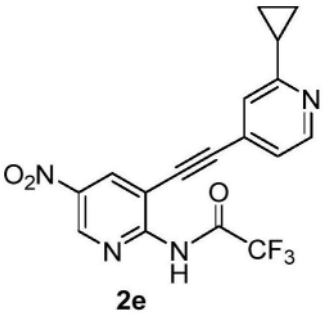
13.一种式2a化合物：



2a

或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物。

14.一种式2e化合物：



2e

或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物。

杂环化合物的合成

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35 U.S.C.§119(e)要求于2020年4月29日提交的美国临时申请63/017,587的权益,所述美国临时申请特此以全文引用的方式并入。

技术领域

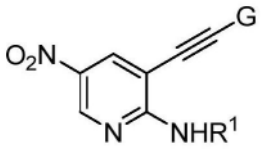
[0003] 本公开涉及杂环化合物、其制备方法以及使用所述方法制备的化合物。

背景技术

[0004] 本公开的化合物是c-Kit突变形式的强效抑制剂,并且可用于治疗c-Kit突变体介导的疾病,如胃肠道间质瘤(GIST)或肥大细胞增生症。已经在WO 2014/100620中描述了所述化合物及其合成。仍然有兴趣开发其它通用和简便的用于有效制备这种化合物和其它生物活性分子的方法,特别是在工业规模上。

发明内容

[0005] 在一个实施例中,本公开提供了一种式2化合物:

[0006] 

2

[0007] 或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物,其中:

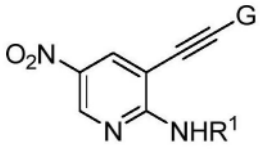
[0008] R^1是C(O)R^2;

[0009] R^2是任选地被1-5个卤素取代的烷基;

[0010] G是任选地被1-2个R^3取代的苯基或5-6元杂芳基;并且

[0011] 每个R^3独立地为C_1-C_6烷基、CN、C_1-C_6烷基-CN、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基。

[0012] 在另一个实施例中,本公开提供了一种用于制备式2化合物:

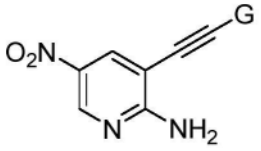
[0013] 

2

,

[0014] 或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物的方法,所述方法包括:

[0015] 使式(I)化合物或其盐:

[0016] 

(I)

[0017] 与乙酸酐或其衍生物接触，以形成所述式2化合物，其中

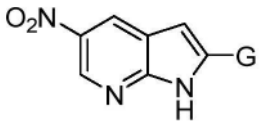
[0018] R^1是C(O)R^2；

[0019] R^2是任选地被1-5个卤素取代的烷基；

[0020] G是任选地被1-2个R^3取代的苯基或5-6元杂芳基；并且

[0021] 每个R^3独立地为C_1-C_6烷基、CN、C_1-C_6烷基-CN、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基。

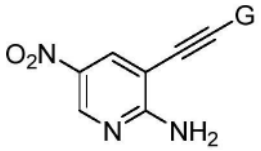
[0022] 在另一个实施例中，本公开提供了一种用于制备式3化合物：

[0023] 

3

[0024] 或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物的方法，所述方法包括：

[0025] 使式(I)化合物或其盐：

[0026] 

(I)

[0027] 与乙酸酐或其衍生物接触，以形成式2化合物；以及使所述式2化合物与乙酸酐或其衍生物在合适的溶剂中回流以形成式3化合物，其中

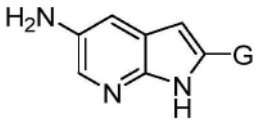
[0028] R^1是C(O)R^2；

[0029] R^2是任选地被1-5个卤素取代的烷基；

[0030] G是任选地被1-2个R^3取代的苯基或5-6元杂芳基；并且

[0031] 每个R^3独立地为C_1-C_6烷基、CN、C_1-C_6烷基-CN、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基。

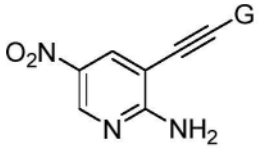
[0032] 在又另一个实施例中，本公开提供了一种用于制备式4化合物：

[0033] 

4

[0034] 或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物的方法，所述方法包括：

[0035] 使式(I)化合物或其盐：

[0036] 

(I)

[0037] 与乙酸酐或其衍生物接触，以形成式2化合物；使式2化合物与乙酸酐或其衍生物在合适的溶剂中回流以形成式3化合物；以及还原式3化合物以形成式4化合物，其中

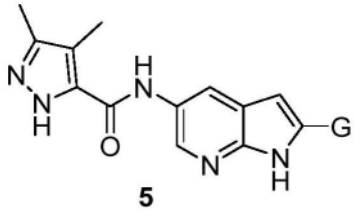
[0038] R^1是C(O)R^2；

[0039] R^2是任选地被1-5个卤素取代的烷基；

[0040] G是任选地被1-2个R^3取代的苯基或5-6元杂芳基；并且

[0041] 每个R^3独立地为C_1-C_6烷基、CN、C_1-C_6烷基-CN、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基。

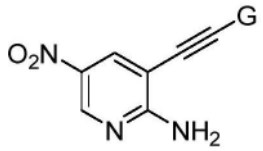
[0042] 在又另一个实施例中，本公开提供了一种用于制备式5化合物：

[0043] 

5

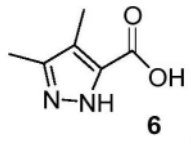
[0044] 或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物的方法，所述方法包括：

[0045] 使式(I)化合物或其盐：

[0046] 

(I)

[0047] 与乙酸酐或其衍生物接触，以形成式2化合物；使化合物式2与乙酸酐或其衍生物在合适的溶剂中回流以形成式3化合物；还原式3化合物以形成式4化合物；以及将式4化合物与式6化合物：

[0048] 

6，

[0049] 或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物与合适的偶联剂组合以形成式5化合物，其中

[0050] R^1是C(O)R^2；

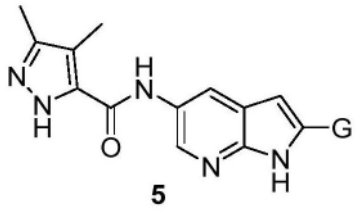
[0051] R^2是任选地被1-5个卤素取代的烷基；

[0052] G是任选地被1-2个R^3取代的苯基或5-6元杂芳基；并且

[0053] 每个R^3独立地为C_1-C_6烷基、CN、C_1-C_6烷基-CN、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基。

具体实施方式

[0054] 本公开涉及用于大规模制备式5化合物：

[0055] 

5，

[0056] 或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物的新颖合成中间体和方法，其中：

[0057] G是任选地被1-2个R^3取代的苯基或5-6元杂芳基，并且每个R^3独立地为C_1-C_6烷基、CN、C_1-C_6烷基-CN、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基。

[0058] 在一些实施例中，式5化合物的盐是其药学上可接受的盐。

[0059] 有利地，本公开提供了合成中间体和通用方法，所述合成中间体和通用方法允许

高效率、低成本和大规模简便合成具有高纯度的生物活性分子。

[0060] 定义

[0061] 应当指出，如在本说明书和所附权利要求书中所使用的，单数形式“一个/一种(a/an)”和“所述(the)”包含复数指代，除非上下文另有明确规定。

[0062] 除取代外，基团中的原子数目可以表示为“x至y元”、“x-y元”、“C_{x-y}”或“C_x-C_y”，其中x是所述基团中的最小原子数目，并且y是所述基团中的最大原子数目。

[0063] “卤素”或“卤基”是指任何卤素，包含氯(Cl)、氟(F)、溴(Br)或碘(I)。

[0064] 除非另外说明，否则术语“烷基”本身或作为另一个取代基的一部分意指具有指定碳原子数目的直链或支链烃(即C_{1-6}和C_1-C_6意指除取代外一至六个碳原子)。代表性烷基包含具有1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个或12个碳原子的直链和支链烷基。另外的代表性烷基包含具有1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个碳原子的直链和支链烷基。烷基的实例包含甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。当不包含前缀以指示烷基部分中的碳原子数目时，烷基部分或其部分将具有12个或更少的链碳原子(包括C_{1-12}烷基)、或8个或更少的链碳原子(包括C_{1-8}烷基)或6个或更少的链碳原子(包括$_{C1-6}$烷基)。例如，C_{1-6}烷基是指具有1个、2个、3个、4个、5个或6个碳原子的直链或支链烃，并且包含但不限于C_{1-2}烷基、C_{1-4}烷基、C_{2-6}烷基、C_{2-4}烷基、C_{1-3}烷基和C_{3-6}烷基。“氟取代的烷基”表示被一个或多个氟取代的烷基，例如全氟烷基，例如，其中优选地低级烷基被1个、2个、3个、4个或5个氟或1个、2个或3个氟取代。虽然应当理解，取代连接在任何可用的原子处以产生稳定的化合物，但是当任选地经取代的烷基是部分的R基团时，如-OR(例如，烷氧基)、SR(例如，硫代烷基)、NHR(例如，烷基氨基)、C(O)NHR等，烷基R基团的取代使得与所述部分的任何O、S或N结合的烷基碳的取代(除非N是杂芳基环原子)不包括将产生取代基的任何O、S或N的取代基(除非N是杂芳基环原子)。

[0065] “环烷基”是指具有指示环原子数目的饱和或不饱和的非芳香族单环、双环或三环碳环系统。环烷基可以包含例如3-10个、3-8个或3-6个环原子，如环丙基、环戊基、环己基、1-环己烯基、金刚烷基等(例如，C_{3-8}环烷基和3-8元环烷基意指具有三至八个环碳原子的环系统)。“环烷基”或“碳环”包含稠合、桥接和螺双环或多环基团，如双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷等。环烷基可以具有一个或多个双键或三键。

[0066] “杂芳基”是指含有5或6个环原子的单环结构或具有8至10个原子的双环，所述单环结构或双环含有一个或多个，优选地14个，更优选地13个，甚至更优选地12个独立地选自由以下组成的组的环杂原子：O、S和N，其中任何环是芳香族的。杂芳基还旨在包含氧化S或N，如亚磺酰基、磺酰基和三级环氮的N-氧化物。杂芳基可以通过环碳或杂原子与分子的其余部分连接。杂芳基的实例包含但不限于吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、吲哚嗪基、苯并[b]噻吩基、喹唑啉基、噌呤基、吲哚基、喹啉基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、噻吩基、异噁唑基、噁噻二唑基、异噻唑基、四唑基、咪唑基、三唑基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基、三嗪基、喹喔啉基、噌啉基、酞嗪基、苯并三嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、异苯并呋喃基、异吲哚基、吲嗪基、苯并三嗪基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、咪唑并吡啶、苯并噻唑基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、吲唑基、蝶啶基和噻二唑基。“含氮杂芳基”是指其中至少一个环杂原子是N的杂芳基。

[0067] “杂环烷基”是指具有含有一至五个杂原子或1至2个杂原子的环的饱和或不饱和

的非芳香族环状基团，所述杂原子独立地选自N、O和S，其中氮和硫原子任选地被氧化以形成三级环氮的亚磺酰基、磺酰基和/或N-氧化物，并且氮原子任选地被季铵化，剩余的环原子是C，其中一个或两个C原子可以任选地作为羰基存在。杂环烷基包含具有带形式上电荷分离的芳香族共振结构的环的那些基团，例如N-甲基吡啶酮基。杂环烷基可以是3至12个、4至10个环原子、或5至10个环原子或5至6个环原子的单环、双环或多环系统。在一些实施例中，杂环烷基包含一至五个选自以下的环原子或基团：-N＝、-NH-、-O-、-S(O)-或-$S(O)_2$-和-C(O)。作为实例，4至6元杂环烷基是具有4-6个具有至少一个杂原子的环成员的杂环烷基。杂环烷基的非限制性实例包含吡咯烷基、哌啶基、咪唑烷基、吡唑烷基、丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑啉酮、乙内酰脲、二氧戊环、邻苯二甲酰亚胺、哌啶、1,4-二噁烷、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基-S-氧化物、硫代吗啉基-S,S-二氧化物、哌嗪基、吡喃基、3-吡咯啉基、硫代吡喃基、吡喃酮、四氢呋喃基、四氢苯硫基、吡啶酮、奎宁环基等。杂环烷基可以通过环碳或杂原子与分子的其余部分连接。

[0068] 术语“任选地经取代的”是指可以是未经取代的或被所指示的取代基取代的基团。通常，取代指示氢原子被所指示的基团替代。在一些实施例中，任选地经取代的基团是未经取代的。在一些实施例中，任选地经取代的基团被所指示的取代基取代。

[0069] “保护基团”是指当与分子中的反应性基团连接时掩蔽、降低或阻止基团的反应性的一组原子。保护基团的实例可以在T.W.Greene和P.G.Wuts，《有机化学中的保护基团(Protective Groups in Organic Chemistry)》，(威利公司(Wiley)，第4版2006)；Beaucage和Iyer，《四面体(Tetrahedron)》48:2223-2311(1992)；以及Harrison和Harrison等人，《有机合成方法纲要(Synthetic Organic Methods)》，第1-8卷(约翰威利父子出版公司(John Wiley and Sons)1971-1996)中找到。代表性氨基保护基团包含甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苄基、苄氧羰基(CBZ)、叔丁氧基羰基(Boc)、三甲基甲硅烷基(TMS)、2-三甲基甲硅烷基-乙磺酰基(SES)、三苯甲基和经取代的三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基(FMOC)、硝基-藜芦基氧基羰基(NVOC)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、苯基磺酰基等(还参见Boyle,A.L.(编辑)，氨基甲酸酯、酰胺、N-磺酰基衍生物、式-C(O)OR基团，其中R是例如甲基、乙基、叔丁基、苄基、苯乙基、CH_2＝$CHCH_2$-等，式-C(O)R'的基团，其中R'是例如甲基、苯基、三氟甲基等，式-SO_2R″的基团，其中R″是例如甲苯基、苯基、三氟甲基、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-基、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯基等，以及含硅烷基的基团，如2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基等，《核酸化学实验室指南(Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry)》，纽约的约翰威利父子出版公司，第1卷，2000)。

[0070] 术语“离去基团”具有合成有机化学中通常与其相关的含义，即能够被亲核试剂置换的原子或基团，并且包含卤基(如氯、溴和碘)、烷烃磺酰基氧基、芳烃磺酰基氧基、烷基羰酰氧基(例如，乙酰氧基、三氟乙酰氧基)、芳基羰基氧基、甲磺酰基氧基、甲苯磺酰基氧基、三氟甲烷磺酰基氧基、芳氧基(例如，2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基)、甲氧基、N,O-二甲基-N-羟氨基等。

[0071] 术语“盐”在本领域中被赋予其可接受的含义，并且通常指携带电荷并且可以与抗衡离子缔合的分子。在某些实施例中，给定化合物的盐是药学上可接受的盐。

[0072] “药学上可接受的盐”是指向患者(如哺乳动物)施用可接受的盐(例如，对于给定

剂量方案具有可接受的哺乳动物安全性的盐)。所考虑的药学上可接受的盐形式包含但不限于单盐、双盐、三盐、四盐等。药学上可接受的盐在其被施用的量和浓度下是无毒的。此类盐的制备可以通过改变化合物的物理特性而不妨碍其发挥其生理作用来促进药理学使用。物理性质的有用改变包含降低熔点以促进经粘膜施用以及增加溶解度以促进施用更高浓度的药物。此类盐可以衍生自药学上可接受的无机碱或有机碱并且衍生自药学上可接受的无机酸或有机酸,这取决于在本文所描述的化合物上发现的特定取代基。

[0073] 药学上可接受的盐可以通过标准技术制备。例如,化合物的游离碱形式可以溶解在合适的溶剂(如含有适当的酸的水溶液或水-醇溶液)中,并且然后通过蒸发溶液来分离。在另一个实例中,盐可以通过使游离碱和酸在有机溶剂中反应来制备。

[0074] 当本公开的化合物含有相对酸性的官能团时,碱加成盐可以通过使中性形式的此类化合物与足够量的所期望的碱(即伯胺、仲胺、叔胺、季胺或环胺;碱金属氢氧化物;碱土金属氢氧化物等)纯净地或在适合的惰性溶剂中接触来获得。所期望的酸可以是例如吡喃糖基酸(如葡糖醛酸或半乳糖醛酸)、α-羟基酸(如柠檬酸或酒石酸)、氨基酸(如天冬氨酸或谷氨酸)、芳香族酸(如苯甲酸或肉桂酸)、磺酸(如对甲苯磺酸或乙磺酸)等。在一些实施例中,盐可以衍生自药学上可接受的酸,如乙酸、三氟乙酸、丙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、乙醇酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、草酸、甲磺酸、粘酸、萘磺酸、烟酸、硝酸、帕莫酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、氨基磺酸、氢碘酸、碳酸、酒石酸、对甲苯磺酸、丙酮酸、天冬氨酸、苯甲酸、肉桂酸、邻氨基苯甲酸、甲磺酸、水杨酸、对羟基苯甲酸、苯乙酸、扑酸(帕莫酸)、乙磺酸、苯磺酸、2-羟基乙磺酸、对氨基苯磺酸、硬脂酸、环己基氨基磺酸、环己胺磺酸、奎尼酸、海藻酸、羟丁酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸等。

[0075] 还包含氨基酸(如精氨酸盐等)的盐,以及有机酸(如葡糖醛酸或半乳糖醛酸等)的盐(参见例如Berge,S.M.等人,“药用盐(Pharmaceutical Salts)”,《药物科学杂志(J.Pharmaceutical Science)》,1977,66:1-19)。本公开的某些特定化合物含有允许这些化合物转化为碱加成盐或酸加成盐的碱性官能团和酸性官能团两者。

[0076] 化合物的中性形式可以通过使盐与碱或酸接触并且以常规方式分离母体化合物而再生。化合物的母体形式在某些物理特性(如在极性溶剂中的溶解度)方面不同于各种盐形式,但是出于本公开的目的,盐等效于化合物的母体形式。

[0077] 不同化合物的药学上可接受的盐可以以复合物形式存在。复合物的实例包含8-氯茶碱复合物(类似于例如茶苯海明(dimenhydrinate):苯海拉明8-氯茶碱(1:1)复合物;晕海宁(Dramamine))和各种环糊精包合物。

[0078] 如本文单独或作为基团的一部分使用的术语“氘化”意指经取代的氘原子。如本文单独使用或作为基团的一部分使用的术语“氘化类似物”意指含有代替氢原子的经取代的氘原子的化合物。本公开的氘化类似物可以是完全或部分地经氘取代的衍生物。在一些实施例中,本公开的经氘取代的衍生物包括完全或部分地经氘取代的烷基、芳基或杂芳基。当化合物为氘化类似物时,任何取代基(例如,G、R^1、R^2或R^3)或取代基的组合可以包含指定数目的作为替代氢原子的氘原子。

[0079] 本公开还涵盖本公开的同位素标记的化合物,除了一个或多个原子被原子质量或质量数不同于在自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子替代这一事实之外,这些化

合物与本文所述的化合物相同。本公开的化合物的所有同位素变化不论是放射性的还是不是放射性的，均旨在涵盖在本公开的范围内。可以并入到本公开的化合物中的同位素的实例包含氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，如但不限于^{2}H(氘，D)、^{3}H(氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl和^{125}I。除非另有说明，否则当位置被具体指定为“H”或“氢”时，所述位置应被理解为具有按照其天然丰度同位素组成或其同位素的氢，如氘(D)或氚(^{3}H)。本公开的某些同位素标记的化合物(例如，用^{3}H和^{14}C标记的那些化合物)可用于化合物和/或底物组织分布测定中。氚化(即，^{3}H)同位素和碳-14(即，^{14}C)同位素以及氟-18(^{18}F)同位素因其易于制备和可检测性而是有用的。进一步地，用较重的同位素如氘(即，^{2}H)进行取代可以提供由更好的代谢稳定性引起的某些治疗优势(例如，增加的体内半衰期或降低的剂量需求)，并且因此在某些情况下可能是优选的。本公开的同位素标记的化合物通常可以通过以下与本文下文方案和实例中所描述那些程序类似的程序通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

[0080] 关于化学反应的术语“条件”是指反应环境和影响化学反应进行的其它因素。术语“在足以……的条件下”或“在足以……的反应条件下”是指引起所指示的化学转化的因素。反应条件的实例包含但不限于以下中的一种或多种：温度、溶剂、pH(例如，受离散的酸性或碱性分子的影响)、压力、时间、与催化剂或促进剂的接触、反应物和/或催化剂的比率、辐射或无辐射等。这些条件可以指预期的转化，例如偶联条件、氧化条件、还原条件等。本文提供了足以引起化学转化的示例性反应条件。还设想到反应条件可以包含除了所描述条件的之外的条件，如试剂。

[0081] 术语“互变异构体”意指由分子中的一个原子的质子转移到另一个原子而分子式不变的现象产生的化合物。参见Jerry March，《高等有机化学：反应、机理与结构(Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms and Structures)》，第四版，约翰威利父子出版公司，第69-74页(1992)。术语互变异构体还指两种或更多种互变结构异构体中的一种。实例包含：酮-烯醇互变异构体，如丙酮/丙烯-2-醇、亚胺-烯胺互变异构体等；环-链互变异构体，如葡萄糖/2,3,4,5,6-五羟基-己醛等；含有至少两个氮原子，其中一个氮以-NH-形式存在的杂芳基的互变异构形式，如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑和四唑。本文所描述的化合物可以具有一个或多个互变异构体。本领域普通技术人员将认识到其它互变异构重排是可能的。互变异构化合物的所有此类异构体形式明确地包含在本文中。非限制性地，设想了1H-吡唑和2H-吡唑的互变异构形式。

[0082] “立体异构体”是针对具有相同分子式但组成原子的空间排列不同的两种或更多种化合物中的每一种化合物的术语。本公开的化合物可以含有一个或多个非对称中心或手性中心。因此，如果期望，此类化合物可以制备或分离为纯立体异构体，即单独的对映异构体或非对映异构体或富集立体异构体的混合物。除非另有指示，否则所有此类立体异构体(和富集的混合物)都包含在本公开的范围内。纯立体异构体(或富集的混合物)可以使用例如本领域众所周知的光学活性起始材料或立体选择性试剂来制备。可替代地，此类化合物的外消旋混合物可以使用例如手性柱色谱法、超临界流体色谱法、用手性晶体接种、手性拆分剂等来分离。

[0083] 本公开的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式(包含水合形式)存在。“水合物”是指由水分子与溶质的分子或离子的组合形成的复合物。“溶剂化物”是指由溶剂

分子与溶质的分子或离子组合形成的复合物。溶剂可以是有机化合物、无机化合物或两者的混合物。溶剂化物意指包含水合物。溶剂的一些实例包含但不限于甲醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二甲亚砜和水。通常，溶剂化形式等同于非溶剂化形式，并且被涵盖在本公开的范围内。本公开的某些化合物可以多种结晶或无定形形式存在。通常，所有物理形式对于由本公开所设想的用途是等效的，并且旨在处于本公开的范围内。

[0084] 此外，如本文所使用的缩写具有如下相应含义：

[0085]

ACN	乙腈
AUC	曲线下面积
BOP	六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲氨基)磷
COMU	六氟磷酸(1-氰基-2-乙氧基-2-氧亚乙基亚氨基氧基)二甲基氨基-吗啉代碳

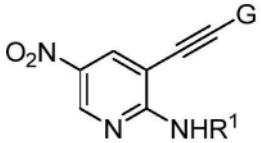
[0086]

DIPA	二异丙胺
DMF	二甲基甲酰胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
ESI	电喷射离子化
Et	乙基
HATU	1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶 3-六氟磷酸氧化物
HBTU	六氟磷酸 N,N,N',N'-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)脲，六氟磷酸 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲
MeOH	甲醇
MS	质谱法
NMR	核磁共振
NMP	N-甲基吡咯烷酮
Pd/C	钯碳
Ph	苯基
PyBOP	六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷磷
PyBrOP	六氟磷酸溴三吡咯烷磷
TBTU	四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
TFFH	六氟磷酸四甲基氟甲脒
THF	四氢呋喃
UPLC	超高效液相色谱法

[0087] 化合物

[0088] 在一个实施例中，本公开提供了一种式2化合物：

[0089]



2

[0090] 或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物，其中：

[0091] R^1是C(O)R^2；

[0092] R^2是任选地被1-5个卤素取代的烷基；

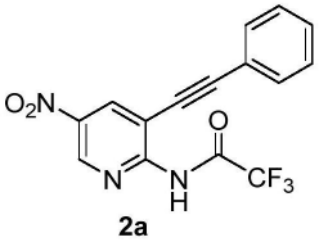
[0093] G是任选地被1-2个R^3取代的苯基或5-6元杂芳基;并且

[0094] 每个R^3独立地为C_1-C_6烷基、CN、C_1-C_6烷基-CN、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基。

[0095] 在一些实施例中,R^2是CF_3。

[0096] 在一些实施例中,G选自苯基、4-氰基-2-甲基苯基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、2-(4-吗啉基)吡啶-4-基和2-环丙基吡啶-4-基。

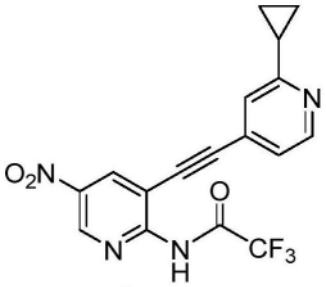
[0097] 在一些实施例中,提供了一种式2a化合物:

[0098] 

2a

[0099] 或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物。

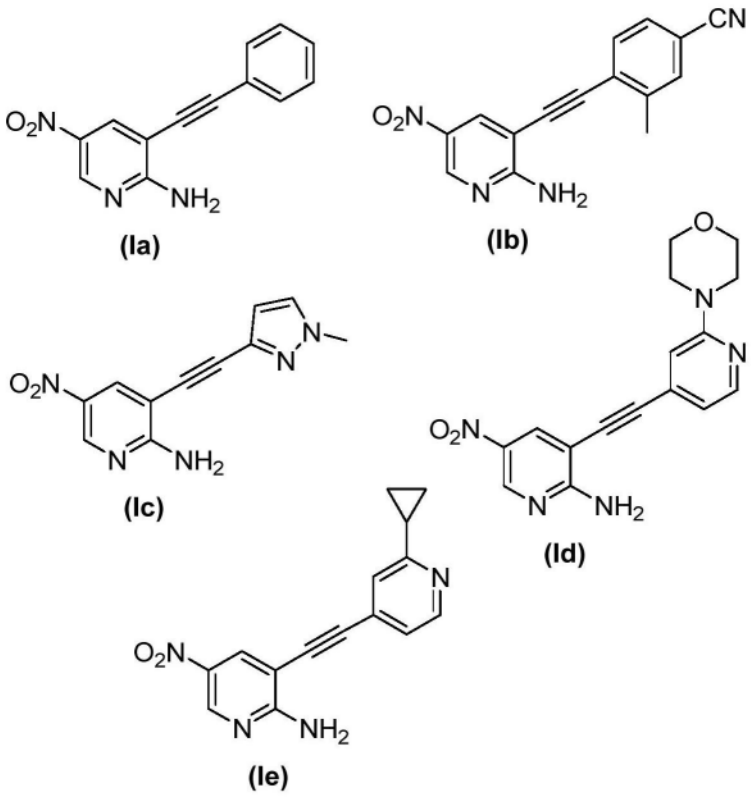
[0100] 在一些实施例中,提供了一种式2e化合物:

[0101] 

2e

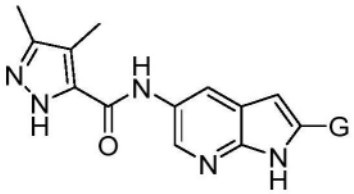
[0102] 或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物。

[0103] 在一些实施例中,式(I)化合物是式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)或式(Ie)化合物:

[0104] 

[0105] 或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物。

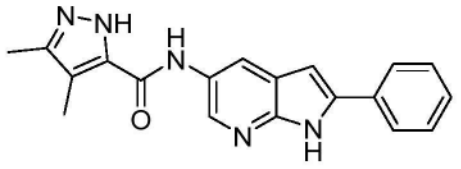
[0106] 式2化合物是用于合成各种生物活性分子的有用中间体，例如式5化合物：

[0107] 

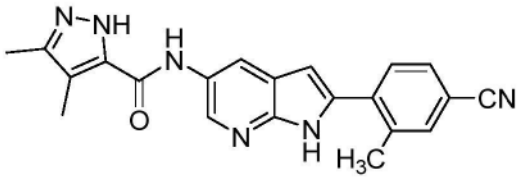
[0108] 或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物，其中G如本公开中所定义。

[0109] 在一些实施例中，式5化合物是式5a、式5b、式5c、式5d或式5e化合物：

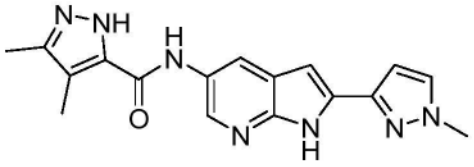
[0110]



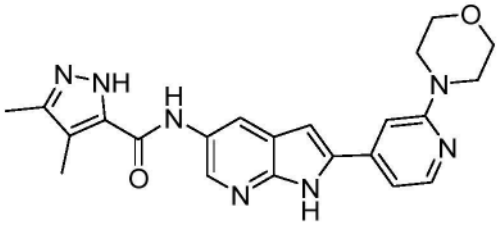
5a



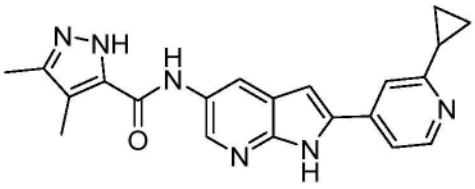
5b



5c



5d



5e

[0111] 或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物。在一些实施例中，式5a、式5b、式5c、式5d或式5e化合物的盐是药学上可接受的盐。

[0112] 合成

[0113] 可以使用本文所公开的方法以及其常规修改来制备化合物，这在考虑到本文中的公开内容和本领域众所周知的方法的情况下将是显而易见的。除本文中的教示外，还可以使用常规且众所周知的合成方法。本文所描述的典型化合物的合成可以如下文实例中所描述的来实现。如果可获得，则可以从例如西格玛奥德里奇(Sigma Aldrich)或其它化学供应商处商业购买试剂。

[0114] 本公开的化合物可以使用例如以下通用方法和程序由容易获得的起始材料制备。应当理解，在给出典型或优选的工艺条件(即，反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下，除非另有说明，否则也可以使用其它工艺条件。最佳反应条件可以随所使用的特定反应物或溶剂而变化，但此类条件可以由本领域技术人员通过常规优化程序确定。

[0115] 此外，如对于本领域技术人员而言将显而易见的是，常规的保护基团可能是防止某些官能团经历不期望的反应所必需的。用于各种官能团的合适保护基团以及用于保护和脱保护特定官能团的合适条件是本领域众所周知的。例如，Wuts,P.G.M.,Greene,T.W.和Greene,T.W.(2006).《格林氏有机合成中的保护基团(Greene's protective groups in organic synthesis.)》新泽西州霍博肯的威利-国际科学出版社(Hoboken,N.J.,Wiley-Interscience)以及其中引用的参考文献中描述了许多保护基团。

[0116] 以下反应的起始材料通常是已知的化合物，或者可以通过已知的程序或其明显的修改来制备。例如，许多起始材料可从商业供应商，如奥德里奇化学公司(Aldrich Chemical Co.)(美国威斯康星州密尔沃基(Milwaukee,Wisconsin,USA))、巴亨公司(Bachem)(美国加利福尼亚州托兰斯(Torrance,California,USA))、依姆卡-凯米克(Emka-Chemce)或西格玛公司(Sigma)(美国密苏里州圣路易斯(St.Louis,Missouri,USA))获得。

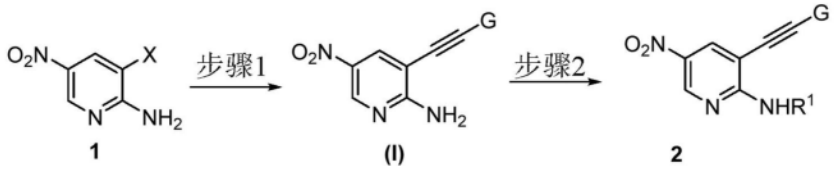
其它化合物可以通过如下标准参考文本中描述的程序或其明显的修改制备:《用于有机合成的费舍尔和费舍尔氏试剂(Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis)》,第1-15卷(约翰威利父子出版公司,1991)、《罗德氏碳化合物化学(Rodd's Chemistry of Carbon Compounds)》,第1-5卷以及增刊(爱思唯尔科学出版社(Elsevier Science Publishers),1989)、《有机反应(organic Reactions)》,第1-40卷(约翰威利父子出版公司,1991)、《马奇高等有机化学(March's Advanced Organic Chemistry)》(约翰威利父子出版公司,第5版,2001)以及《拉罗克综合有机转化(Larock's Comprehensive Organic Transformations)》(VCH出版社公司(VCH Publishers Inc.),1989)。

[0117] 术语"溶剂"、"惰性有机溶剂"或"惰性溶剂"是指在结合其描述的反应条件下呈惰性的溶剂(包含例如苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃("THF")、二甲基甲酰胺("DMF")、氯仿、亚甲基氯(或二氯甲烷)、乙醚、甲醇、吡啶等),其中惰性是指溶剂中没有非氢原子并入到底物分子中。除非相反地指出,否则本公开的反应中使用的溶剂是惰性有机溶剂,并且反应在惰性气体,优选地氮气下进行。

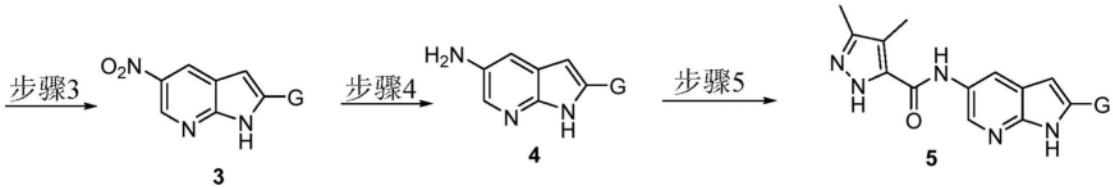
[0118] 还应该理解,在上述方案中的每一个方案中,任何取代基的加入都可能导致许多异构体产物(包含但不限于对映异构体或一种或多种非对映异构体)的产生,其中的任何一种或全部都可以用常规技术分离和纯化。当期望对映体纯的或富集的化合物时,可以使用如本领域中常规使用的或如实例中所述的手性色谱法和/或对映体纯的或富集的起始材料。

[0119] 本公开的化合物可以根据下文描述的通用反应方案和/或实例来合成。可以通过用具有类似结构的其它材料取代起始材料来改变通用方案,从而产生对应的产物。所期望产物的结构通常将使本领域技术人员清楚所需的起始材料。

[0120] 方案1:



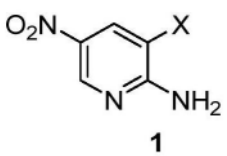
[0121]



[0122] 其中G和X如本文所定义。

[0123] 在步骤1中,式(I)或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物可以通过使式1或其盐:

[0124]

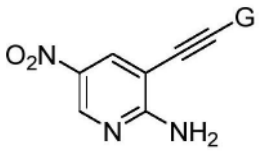


1

[0125] 与末端炔烃≡—G在足以形成式(I)化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体、立

体异构体或氘化类似物的条件下接触来制备，其中X是合适的离去基团并且G如本文中所描述。在一些实施例中，X选自Cl、Br、I和磺酸酯(例如，三氟甲磺酸酯)。在一些实施例中，X为Br。

[0126] 在步骤2中，式2化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物可以通过使式(I)化合物或其盐：

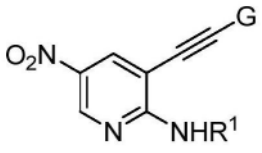
[0127] 

(I)

[0128] 与乙酸酐或其衍生物在足以形成式2化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物的条件下接触来制备，其中G如本文中所描述。

[0129] 乙酸酐衍生物的非限制性实例包含三氟乙酸酐、三氯乙酸酐、二氟乙酸酐、三氟丙酸酐、五氟丙酸酐和三氟乙酸乙酸酐。在一些实施例中，乙酸酐衍生物是三氟乙酸酐。

[0130] 在步骤3中，式3化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物可以通过使式2化合物或其盐：

[0131] 

2

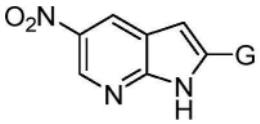
[0132] 与乙酸酐或其衍生物在足以形成式3化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物的条件下接触来制备，其中G如本文中所描述。乙酸酐衍生物的非限制性实例包含本文提供的那些。

[0133] 足以形成式3化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物的条件可以包含合适的溶剂。可以使用的合适的溶剂的非限制性实例包含2-甲基四氢呋喃、乙酸异丙酯、1,4-二噁烷、乙腈以及乙腈(ACN)/N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)的混合物。在一些实施例中，条件包括70℃至90℃或81℃至85℃的温度。

[0134] 在一些实施例中，步骤2和步骤3在一锅法中进行。在一些实施例中，式3化合物由式(I)化合物在不分离式2化合物的方法中制备。在一些实施例中，步骤2和/或步骤3在无铜法中进行。在一锅法的一些实施例中，式2化合物或其盐与乙酸酐或其衍生物在足以形成式3化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物的条件下接触，其中所述条件包括酸。在一些实施例中，所述酸选自乙酸、甲酸和三氟乙酸。在一些实施例中，所述酸是三氟乙酸。在一些实施例中，一锅法条件包括三氟乙酸、乙腈溶剂和加热至回流。

[0135] 在一些实施例中，相对于式I和/或式2化合物，乙酸酐或其衍生物以1当量至1.5当量使用。在一些实施例中，相对于式I和/或式2化合物，乙酸酐或其衍生物以1当量至1.2当量使用。在一些实施例中，相对于式I和/或式2化合物，乙酸酐或其衍生物以1当量至1.2当量使用。在一些实施例中，相对于式I和/或式2化合物，三氟乙酸酐(TFAA)以1当量至1.2当量使用。在一些实施例中，相对于式I和/或式2化合物，TFAA以约1当量使用。在一些实施例中，所述条件包括三氟乙酸、三氟乙酸酐乙腈溶剂和加热至回流。

[0136] 在步骤4中，式4或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物可以通过还原式3化合物，例如通过使式3化合物或其盐：

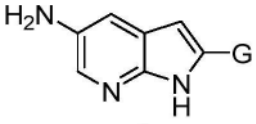
[0137] 

3

[0138] 与还原剂在足以形成式4化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物的条件下接触来制备，其中G如本文中所描述。

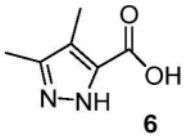
[0139] 在一些实施例中，还原剂选自雷尼镍(Raney Ni)、催化还原(例如，Pd/C和氢)、铁、锌和氢化铝(例如，氢化铝锂)。在一些实施例中，所述还原剂是Pd/C和在大气压下压力达到5000psi的氢气。在一些实施例中，所述还原剂是Pd/C和压力为25psi至1000psi或25psi至50psi的氢气。

[0140] 在步骤5中，式5化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物可以通过使式4化合物或其盐：

[0141] 

4

[0142] 与式6化合物或其盐

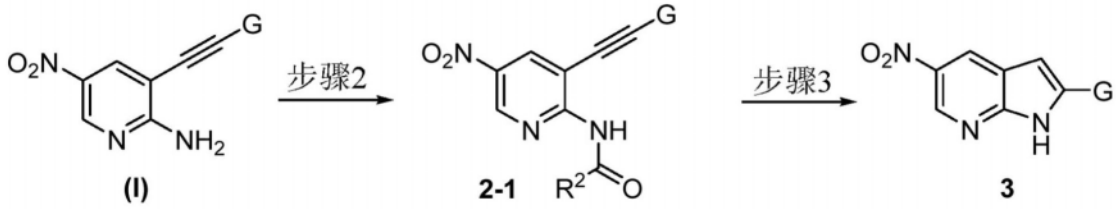
[0143] 

6

[0144] 以及偶联剂在足以形成式5化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或氘化类似物的条件下接触来制备，其中G如本文中所描述。在一些实施例中，式6化合物以互变异构体的形式存在。在一些实施例中，偶联条件包括：溶剂，例如二甲亚砜或N,N-二甲基甲酰胺；以及碱，例如三乙胺或二异丙基乙胺。在一些实施例中，偶联条件包括二甲亚砜溶剂。具体地，在偶联过程中二甲亚砜作为溶剂有助于将式5化合物的残留溶剂减少到ICH指南内的水平。对于二甲亚砜，ICH指南允许5000ppm的残留量。在一些实施例中，分离的化合物5包括少于5000ppm的二甲亚砜。

[0145] 可以使用的偶联剂的非限制性实例包含BOP(六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷)、PyBOP(六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷磷)、PyBrOP(六氟磷酸溴三吡咯烷磷)、TBTU(四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲)、HBTU(六氟磷酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲)、HATU(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-六氟磷酸氧化物)、COMU(六氟磷酸(1-氰基-2-乙氧基-2-氧亚乙基亚氨基氧基)二甲基氨基-吗啉代碳)或TFFH(六氟磷酸四甲基氟甲脒)。在另一个实施例中，偶联剂是PyBOP。

[0146] 本公开进一步提供了一种用于合成式3、式4和/或式5化合物的方法，所述方法包括以下过程：

[0147] 

[0148] 其中G和R^2如本文所定义。

[0149] 发现在上述方案中，通过用三氟乙酰基活化胺来提高胺环化的能力。在一个实例中，在步骤2中，通过使式(I)化合物与三氟乙酸酐(TFAA)在合适的溶剂中接触或使TFAA和三氟乙酸(TFA)在合适的溶剂中接触来将三氟乙酰基添加到式(I)化合物中。可以用于本实施例中的合适的溶剂的非限制性实例包含2-甲基四氢呋喃、乙酸异丙酯、1,4-二噁烷、乙腈(ACN)/N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)的混合物、三氟乙酸和乙腈。在一些实施例中，合适的溶剂是乙腈。在步骤2的另一个实施例中，将TFAA添加到含式(I)化合物的ACN/NMP混合物中以形成式2-1化合物。在步骤2的另一个实施例中，将TFAA以1:1摩尔添加到含式(I)的ACN/NMP混合物中以形成式2-1化合物。在步骤2的另一个实施例中，将TFAA添加到含式(I)化合物的乙腈中以形成式2-1化合物。在步骤2的另一个实施例中，将TFAA添加到含式(I)化合物的乙腈中以形成式2-1。在步骤2的另一个实施例中，将TFAA以溶液形式添加在乙腈中。在一些实施例中，步骤2和步骤3在不分离式2-1化合物的情况下同时进行。

[0150] 在本公开的步骤3中，由式2-1化合物形成式3化合物可以通过各种条件完成，包含试剂，如金属催化的反应(铜、金、钯、锌等)，或在基本条件下完成。在另一个实施例中，CuI用于催化式2-1化合物环化成式3化合物。

[0151] 然而，发现使用铜导致处理难度大，由于需要大量铜来确保反应完成而进一步复杂化。发现铜催化的反应产率低，其中平均产率为约37重量%。对于CuI，发现这些困难主要是由金属催化剂引起的，其中铜由于在TFAA存在下功效降低而具有负载可变性。这要求反应中CuI的当量出乎意料地高，从而导致杂质水平更高，并且去除铜的处理难度大。去除铜是重要的，因为发现铜会抑制下一步将式3中的硝基转化为式4中的胺的还原。

[0152] 另一个实施例涉及将式(I)直接转化为式3，而不使用金属或碱催化剂，也不分离式2-1。一个实例包含加热含式I和乙酸酐或其衍生物的合适的溶剂。例如，可以将合适的溶剂加热至回流。可以用于本实施例中的合适的溶剂的非限制性实例包含2-甲基四氢呋喃、乙酸异丙酯、1,4-二噁烷、1:1乙腈/N-甲基-2-吡咯烷酮和乙腈。在另一个实施例中，通过使式(I)与TFAA在乙腈中在回流条件下接触来将式(I)转化为式3。任选地，可以添加酸以促进该反应。可以用于该步骤中的酸的非限制性实例包含TFA、乙酸(HOAc)和甲酸。在一些实施例中，酸是TFA。在另一个实施例中，在回流条件下，使用含TFA与TFAA的乙腈将式(I)转化为式3。由于大量的文献参考使用金属催化剂如CuI或碱进行此类环化，令人惊讶的是在不使用这些催化剂的情况下看到了更成功的结果。此外，与使用铜的催化反应相比，以令人惊讶的更高产率分离出式3。在一些实施例中，式3的形成以至少约60%的产率进行。

[0153] 在步骤2和步骤3的另一个实施例中，选择温度范围和速率以在低于溶剂回流的温度下添加大部分TFAA溶液。在步骤2和步骤3的另一个实施例中，在回流下添加10%至50%的TFAA以避免式2-1的沉淀。在步骤3的另一个实施例中，TFAA添加在约40℃下开始，并且温度以每分钟约1.4℃的间隔升高至80℃±10℃的最终温度。在一些实施例中，最终温度为83

℃±2℃。在一些实施例中，最终温度是乙腈的回流温度。发现经改进的方法以至少50％的分离产率从式(I)提供了式3。

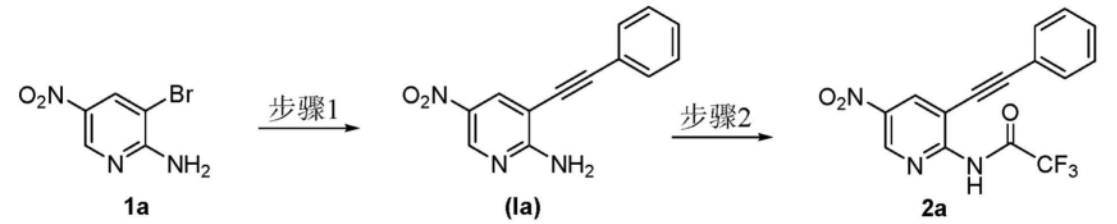
[0154] 实例

[0155] 提供以下实例以说明而非限制本文所描述的主题。

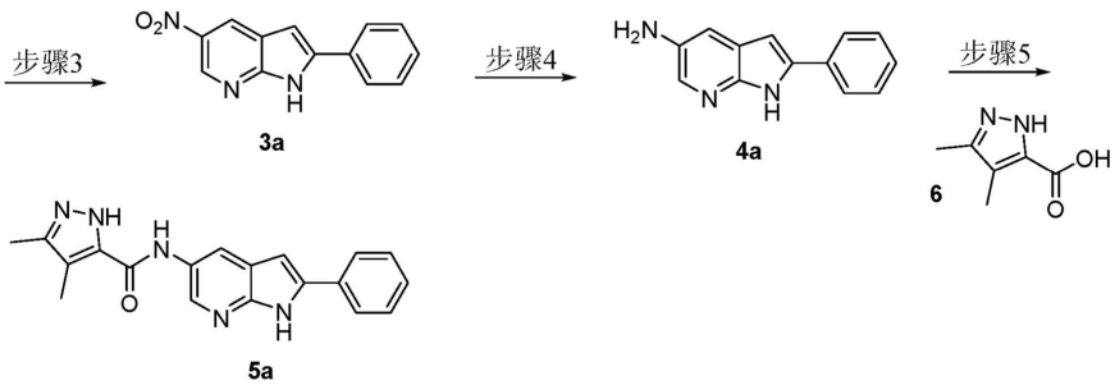
[0156] 本公开中要求保护的某些分子可以以不同的对映异构体和非对映异构体形式存在，并且这些化合物的所有此类变体都是预期的。

[0157] 本领域技术人员还将认识到，在有机化学的标准处理程序期间，经常使用酸和碱。在本公开所描述的实验程序期间，如果母体化合物具有必要的固有酸度或碱度，那么有时会产生母体化合物的盐。进一步地，使用标准方法，如质谱法、核磁共振(NMR)光谱法等对化合物进行表征。使用在300MHz下操作的光谱仪进行^{1}H核磁共振(NMR)光谱法。

[0158] 实例1：



[0159]



[0160] 步骤1-5-硝基-3-(苯基乙炔基)吡啶-2-胺(Ia)的制备

[0161] 在室温下用氩气吹扫3-溴-5-硝基-吡啶-2-基胺(1a，2.18g，10.0mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.071g，0.1mmol)、CuI(0.019g，0.1mmol)于乙腈(4.4mL)和DIPA(10.9mL)中的混合物。在50℃下将乙炔基苯(1.32mL，12.0mmol)于乙腈(2.2mL)中的溶液在2小时内添加到反应混合物中。将反应混合物在50℃下搅拌16小时，并且然后冷却到10℃。通过过滤收集固体，并且用MeOH-H_2O(3:1)洗涤，并且然后用MeOH洗涤。将固体在真空下干燥以得到纯的5-硝基-3-(苯基乙炔基)吡啶-2-胺Ia(2.126g，89％产率)。

[0162] 步骤2-2,2,2-三氟-N-(5-硝基-3-(苯基乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺(2a)的制备

[0163] 在30℃下，向5-硝基-3-(苯基乙炔基)吡啶-2-胺(Ia，1.0g，4.18mmol)于乙腈(20mL)中的溶液中添加TFAA(0.65mL，4.60mmol)。将反应在相同温度下搅拌1小时，并且然后冷却到0℃。通过过滤收集固体并在真空下干燥以得到2,2,2-三氟-N-(5-硝基-3-(苯基乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺2a(0.602g，43％产率)。

[0164] 步骤3-5-硝基-2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(3a)的制备

[0165] 向2,2,2-三氟-N-(5-硝基-3-(苯基乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺(2a，0.602g，

1.796mmol)于NMP(6.6mL)中的溶液中添加CuI(0.034g,0.18mmol)。在90℃下将反应在氩气气氛下搅拌16小时。将冷却的反应混合物倒入水(30mL)中,并且通过过滤收集沉淀物。使用0-20% DCM-乙酸乙酯通过硅胶色谱法纯化固体。用乙酸乙酯研磨分离的固体,以得到5-硝基-2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶3a(182mg,42%产率)。

[0166] 步骤4-2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺(4a)的制备

[0167] 向5-硝基-2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(3a,0.182g,0.761mmol)于四氢呋喃(30mL)中的溶液中添加5%钯碳(0.12g)。将反应混合物在1atm的氢气下搅拌3小时。滤出催化剂,并在减压下浓缩滤液,以得到2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺4a(160mg,100%产率)。

[0168] 步骤5-4,5-二甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(5a)的制备

[0169] 在0℃下,向2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基胺(4a,0.160g,0.765mmol)、4,5-二甲基-2H-吡唑-3-甲酸(6,0.118g,0.841mmol)和二异丙基乙胺(0.16mL,0.918mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中逐滴添加PyBOP(0.437g,0.841mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液。将反应在0℃下搅拌3小时,并且然后在室温下过夜。将反应混合物倒入水(15mL)中,并通过过滤收集沉淀物。用丙酮和乙酸乙酯研磨固体,并通过过滤收集以得到4,5-二甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺5a(179mg,70%产率)。

[0170] 步骤2和步骤3-5-硝基-2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(3a)的经改进的制备

[0171] 向5-硝基-3-(苯基乙炔基)吡啶-2-胺(Ia)于乙腈(30体积)中的溶液中添加TFA(1当量)。将混合物加热至回流,并且在40分钟内缓慢添加含TFAA(1.2当量)的1体积乙腈,同时保持反应回流。分离出5-硝基-2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(3a),产率为60%,纯度为99% AUC(UPLC)。

[0172] 步骤2和步骤3-5-硝基-2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(3a)的第二经改进的制备

[0173] 向5-硝基-3-(苯基乙炔基)吡啶-2-胺(Ia,100.0g,1当量)于乙腈(1.4L,14体积)中的溶液中一次性添加TFA(24mL,0.31mol,0.75当量)。将混合物缓慢加热,并在40℃下在40分钟内添加TFAA(61.9mL,0.44mol,1.05当量)于乙腈(100mL,1体积)中的溶液,在此期间混合物达到82℃。将反应在回流下搅拌48小时,在此期间一次性添加另外等分试样的TFA(8mL,1当量)。将反应监测另外72小时,在此期间加入另外等分试样的TFA(0.25当量)。将反应混合物冷却到室温并搅拌另外38小时。将混合物过滤,用甲醇(3x80mL)洗涤,并在70℃下在真空下干燥20小时。分离出5-硝基-2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶3a,产率为64%。

[0174] 步骤4-2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺(4a)的经改进的制备

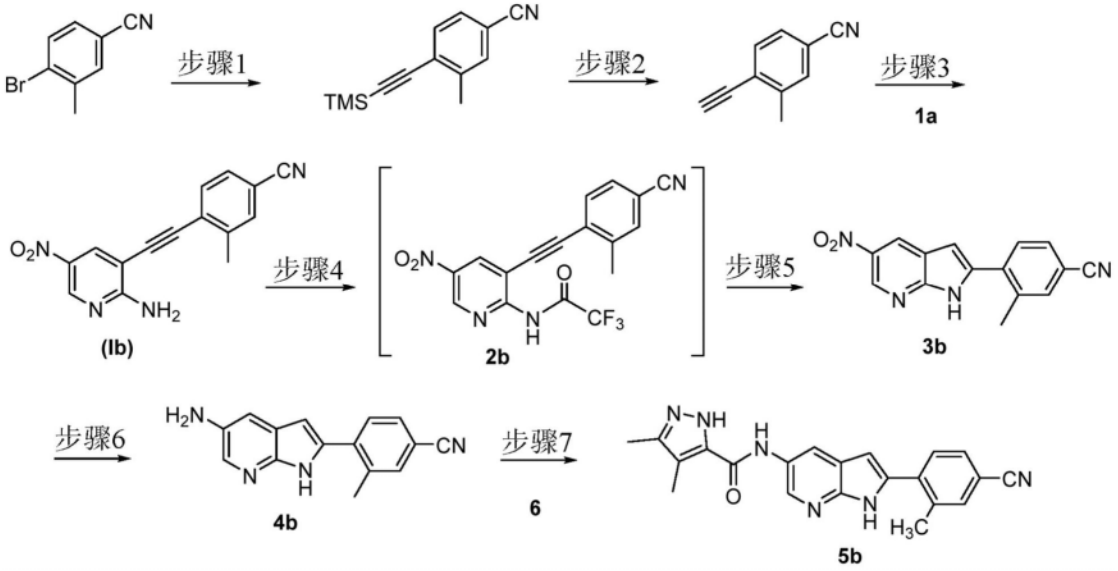
[0175] 向不锈钢高压釜中5-硝基-2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(3a,54.0g,1当量)于四氢呋喃(594mL,11体积)中的溶液中添加5%钯碳(5.4g,10wt%)和二甲基甲酰胺(27mL,0.5体积)作为漂洗液。然后添加乙醇(486mL,9体积)。用氮气吹扫该反应,并加入2巴氢气,在25℃下保持1小时,然后加热到40℃并搅拌1小时,然后将氢气压力升高到3巴,将温度降低到20℃并将反应搅拌过夜。然后添加另外6.4体积的四氢呋喃,并且将反应在40℃下搅拌30分钟。用硅藻土过滤催化剂以去除催化剂,并将滤液在减压下浓缩到5体积,用4体积的甲苯稀释,再次浓缩到5体积,用另外4体积的甲苯稀释,并过滤以得到固体,用甲苯(2x3体积)

洗涤所述固体并干燥以得到产物2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺4a(93%产率)。

[0176] 步骤5-4,5-二甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(5a)的经改进的制备

[0177] 向2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基胺(4a,0.191mol,1当量)、4,5-二甲基-2H-吡唑-3-甲酸(6,0.229mol,1.2当量)和二异丙基乙胺(43.3mL,0.249mol,1.3当量)于二甲亚砜(360mL,9体积)中的溶液中,并将混合物调节到18℃。PyBOP(0.229mol)于二甲亚砜(240mL,6体积)中的溶液在50分钟内,此时反应温度不超过21℃。将反应混合物在18℃下搅拌1.5小时。将反应混合物精制过滤,并添加15体积的二氯甲烷,将混合物搅拌3小时,并收集固体。用DCM洗涤滤饼,并将固体在过滤器上干燥1小时,然后在60℃下在真空下干燥20小时,以得到4,5-二甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺5a(57%产率)。

[0178] 实例2:

[0179] 

[0180] 步骤1-3-甲基-4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苄腈的制备

[0181] 向4-溴-3-甲基苄腈(6.13g,31.28mmol)于无水THF(100mL)中的溶液中加入CuI(298mg,1.564mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(1.10g,1.564mmol)和Et_3N(6.33g,8.7mL,62.56mmol)。用氩气吹扫反应溶液持续10分钟,此时添加乙炔基三甲基硅烷(15.36g,22mL,0.156mol)。将反应混合物在氩气下在70℃下加热16小时并且然后冷却到室温。添加饱和的氯化铵水溶液(100mL),并且分离有机层。将水层用乙醚(3x200mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。使用0-30%二氯甲烷/己烷通过ISCO硅胶色谱法纯化所获得的残余物,以得到3-甲基-4-(2-三甲基甲硅烷基)乙炔基)苄腈(6.43g,96%产率)。ESI-MS m/z计算值:213.1,实测值:214.3(M+H)+。

[0182] 步骤2-4-乙炔基-3-甲基苄腈的制备

[0183] 向3-甲基-4-(2-三甲基甲硅烷基)乙炔基)苄腈(6.43g,30.13mmol)于甲醇(100mL)中的溶液中添加K_2CO_3(8.32g,60.26mmol)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。在减压下去除所有溶剂,并将如此获得的残余物在乙醚(300mL)与水(150mL)之间分配。将有机层分离并且将水层用乙醚(2x100mL)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经硫酸镁干燥、过滤并在减压下浓缩。使用0-30%二氯甲烷/己烷通过ISCO

硅胶色谱法纯化残余物，以得到4-乙炔基-3-甲基苄腈(3.82g，90％产率)。ESI-MS m/z计算值：141.1，实测值：141.8(M+H)+。

[0184] 步骤3-4-((2-氨基-5-硝基吡啶-3-基)乙炔基)-3-甲基苄腈(Ib)的制备

[0185] 将4-乙炔基-3-甲基苄腈(1.07g，7.59mmol)、3-溴-5-硝基吡啶-2-胺(1a，1.38g，6.33mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(44.4mg，0.0633mmol)和CuI(12mg，0.0633mmol)溶解在CH_3CN(12mL)和i-Pr_2NH(30mL)的混合物中。将溶液用氩气吹扫5分钟，然后在氩气下在52℃下加热24小时。LCMS分析指示不完全反应。然后将反应混合物在80℃下加热另外16小时。将反应溶液冷却到室温，过滤，用乙腈(6mL)、MeOH/H_2O(3/1，2x18mL)洗涤，随后用MeOH(12mL)洗涤。然后将所获得的固体在60℃在高真空下干燥，以得到4-(2-(2-氨基-5-硝基吡啶-3-基)乙炔基)-3-甲基苄腈Ib(949mg，54％产率)。ESI-MS m/z计算值：278.1，实测值：279.0(M+H)+。

[0186] 步骤4和5-3-甲基-4-(5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)苄腈(3b)的制备

[0187] 在0℃下，向4-(2-(2-氨基-5-硝基吡啶-3-基)乙炔基)-3-甲基苄腈(Ib，945mg，3.40mmol)于NMP(7.5mL)和CH_3CN(7.5mL)的混合物中的溶液中添加TFAA(784mg，3.74mmol)。将所得溶液在该温度下搅拌30分钟。反应完成后，在减压下去除大部分乙腈。添加乙腈(4.5mL)，并在减压下再次浓缩直到溶液体积为约7.5mL。向该溶液中添加CuI(65mg，0.34mmol)和NMP(7.5mL)。将反应混合物在90-95℃下加热40小时并且然后冷却到室温。添加饱和氯化铵水溶液(50mL)和2-甲基四氢呋喃(100mL)。将混合物超声处理20分钟，过滤，用含有1％氢氧化铵(50mL)、水(50mL)和己烷的饱和氯化铵水溶液洗涤。将如此获得的固体在60℃下在高真空下干燥，以得到3-甲基-4-(5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)苄腈3b(549mg，58％产率)。ESI-MS m/z计算值：278.1，实测值：279.1(M+H)+。

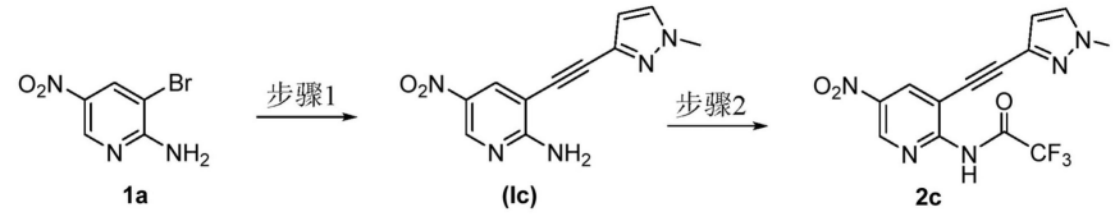
[0188] 步骤6-4-(5-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苄腈(4b)的制备

[0189] 向3-甲基-4-(5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)苄腈(538mg，1.93mmol)于乙醇(120mL)和四氢呋喃(120mL)的混合物中的溶液中加入5％钯碳(110mg)。将所得悬浮液在帕尔振荡器中在60psig下氢化16小时。通过硅藻土过滤溶液，用THF洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液，并将如此获得的固体悬浮在乙醇(5mL)中，超声处理10分钟并过滤，以得到4-(5-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苄腈4b(100mg，21％产率)。ESI-MS m/z计算值：248.1，实测值：249.2(M+1)+。

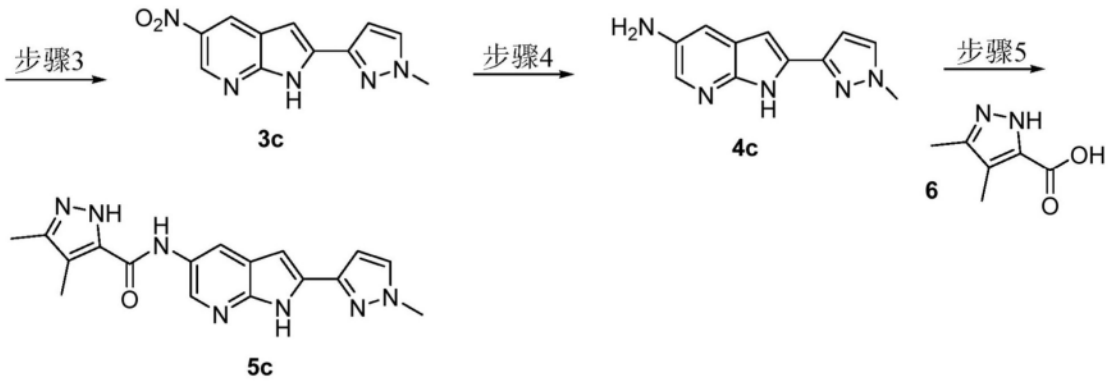
[0190] 步骤7-N-(2-(4-氰基-2-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3,4-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(5b)的制备

[0191] 向4-(5-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苄腈(4b，100mg，0.403mmol)和3,4-二甲基-1H-吡唑-5-甲酸(6，56.5mg，0.403mmol)于无水DMF(2mL)中的溶液中添加二异丙基乙胺(57.3mg，77.2μl，0.443mmol)。将溶液冷却到0℃，并且添加PyBOP(220mg，0.423mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌16小时。添加乙酸乙酯(4mL)，将混合物超声处理、过滤并用水(10mL)和己烷洗涤。将如此获得的材料在60℃下在高真空下干燥，以得到N-(2-(4-氰基-2-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3,4-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺5b(70mg，47％产率)。ESI-MS m/z计算值：370.2，实测值：371.1(M+1)+。^{1}HNMR(250MHz，DMSO-d6)δ(ppm)：12.93(s，1H)，12.00(s，1H)，10.00(s，1H)，8.59(s，1H)，8.43(s，1H)，7.96-7.78(m，3H)，6.75(s，1H)，2.55(s，3H)，2.21(s，3H)，2.19(s，3H)。

[0192] 实例3：



[0193]



[0194] 步骤1-3-((1-甲基-1H-吡唑-3-基))-5-硝基吡啶-2-胺(Ic)的制备

[0195] 将3-溴-5-硝基吡啶-2-胺(1a,3.79g,17.5mmol)、1-甲基-4-乙炔基吡唑(2.5g,23.6mmol,根据《药物化学杂志(J.Med.Chem.)》,2013,56(24),第10045-10065页制备)、Xphos(250mg,0.53mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(370mg,0.91mmol)、Cs_2CO_3(14.2g,43.7mmol)于乙腈(35mL)中的混合物用氩气吹扫5分钟,并且将所得混合物在55℃下搅拌3小时。将混合物在冰水浴中冷却10分钟并过滤。将滤饼用冷乙腈和甲醇洗涤,然后悬浮并在水中超声处理(100mL)。通过过滤收集固体并用一些冷乙腈和甲醇洗涤,以得到3-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙炔基)-5-硝基吡啶-2-胺Ic(4.3g,100％产率)。ESI-MS m/z计算值:243.08,实测值:244.1(M+H)+。

[0196] 步骤2-2,2,2-三氟-N-(3-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙炔基)-5-硝基-吡啶-2-基)乙酰胺(2c)的制备

[0197] 在10分钟内向3-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙炔基)-5-硝基吡啶-2-胺(Ic,4.05g,16.66mmol)于1:1乙腈:NMP(18:18mL)的混合物中的溶液中逐滴添加TFAA(2.9mL,20.53mmol),并将反应混合物在室温下搅拌3小时。将混合物浓缩以去除乙腈,并且然后用冷水(200mL)稀释。通过过滤收集由此形成的沉淀物,以得到2,2,2-三氟-N-(3-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙炔基)-5-硝基吡啶-2-基)乙酰胺2c(5.15g,74％产率)。ESI-MS m/z计算值:339.06,实测值:340.0(M+H)+。

[0198] 步骤3-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(3c)的制备

[0199] 将2,2,2-三氟-N-(3-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙炔基)-5-硝基吡啶-2-基)-乙酰胺(2c,5.03g,14.8mmol)和CuI(0.422g,2.22mmol)于NMP(20mL)中的混合物在74℃下搅拌4小时。将冷却的反应混合物倒入10％ NH_4Cl水溶液(120mL)和28％ NH_4OH(20mL)的溶液中,并将混合物在室温下搅拌5小时。通过过滤收集由此形成的固体,并用水和甲醇洗涤,以得到2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.25g,63％产率)3c。ESI-MS m/z计算值:234.08,实测值:244.2(M+H)+。

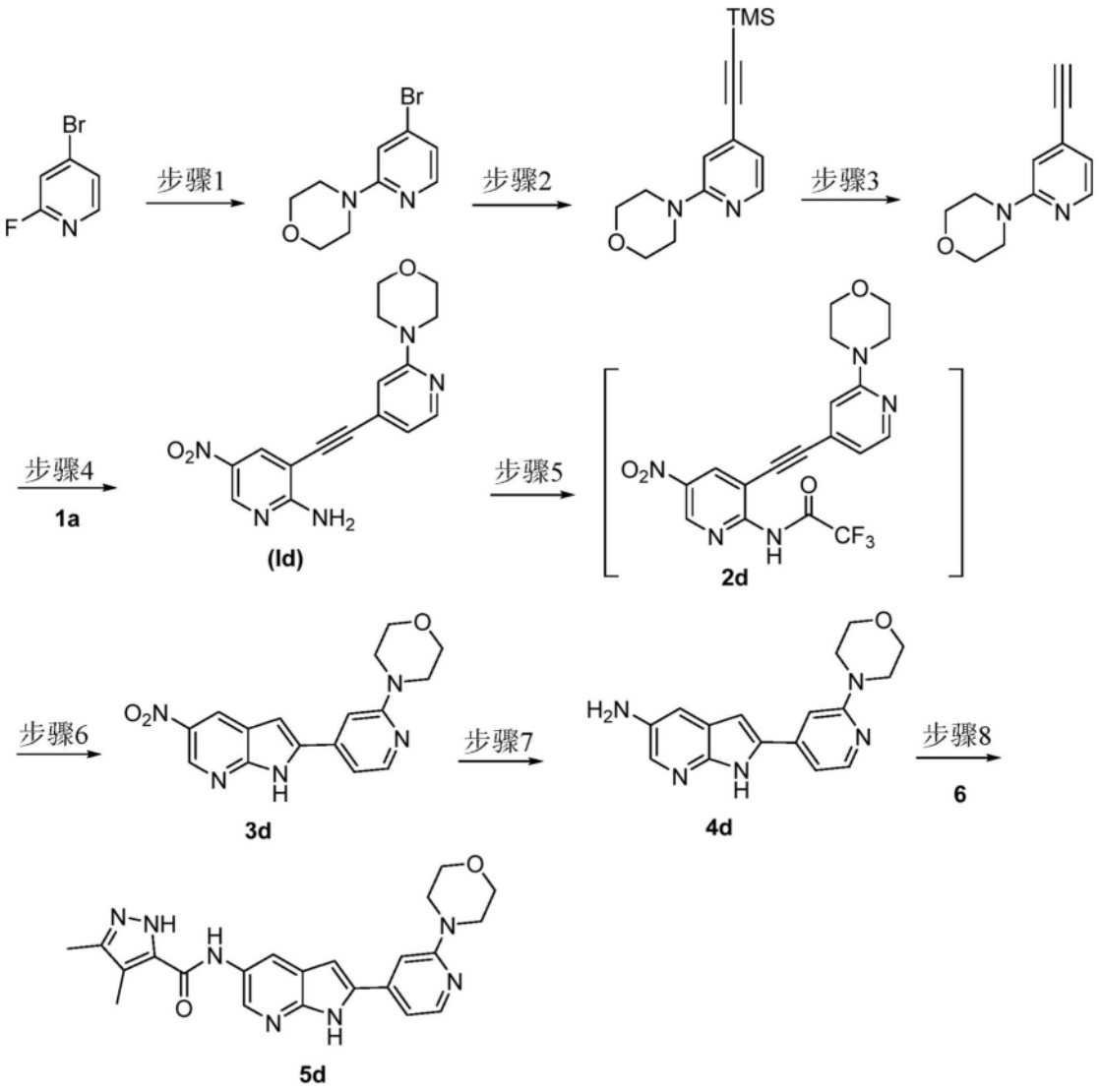
[0200] 步骤4-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺(4c)的制备

[0201] 向2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(3c,1g,4.12mmol)于四氢呋喃(20mL)和DMF(7mL)中的溶液中添加5％ Pd/C(250mg),并将混合物在帕尔振荡器中在45psig下氢化18小时。滤出Pd催化剂,并将反应混合物浓缩以去除所有溶剂。添加二乙醚(10mL),并通过过滤收集由此形成的固体,以得到2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺4c(0.84g,96％产率)。ESI-MS m/z计算值:213.1,实测值:214.0(M+H)+。

[0202] 步骤5-3,4-二甲基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺(5c)的制备

[0203] 将2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺(4c,0.72g,3.38mmol)、3,4-二甲基-1H-吡唑-5-甲酸(6,0.54g,3.88mmol)和BOP(1.715g,3.88mmol)于DMF(6mL)中的溶液在冰水浴中冷却。逐滴添加二异丙基乙胺(0.8mL,4.56mmol),并将反应混合物在室温下搅拌6小时,此时在0-5℃下向反应中加入另一当量的BOP、3,4-二甲基-1H-吡唑-5-甲酸6和二异丙基乙胺,并搅拌4小时。重复添加,直到观察到起始胺完全消耗为止。将反应混合物倒入水(60mL)中并通过过滤收集。用MeOH和二乙醚洗涤材料,以得到3,4-二甲基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺5c(409mg,36.1％产率)。ESI-MS m/z计算值:335.15,实测值:336.2(M+H)+。

[0204] 实例4:

[0205] 

[0206] 步骤1-4-(4-溴吡啶-2-基)吗啉的制备

[0207] 将4-溴-2-氟代吡啶(3.1mL,30.0mmol)、吗啉(2.6mL,30.0mmol)和碳酸钾(4.15g,30.0mmol)于DMF(30mL)中的混合物在氮气下在100℃下加热过夜。在减压下去除DMF,并且添加EtOAc(100mL)。将反应用水(50mL)和盐水(25mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩。使用0-20%己烷-EtOAc通过硅胶柱色谱法纯化粗残余物,以得到4-(4-溴吡啶-2-基)吗啉(5.56g,72%产率)。ESI-MS m/z计算值:242.01,实测值:243.0(M+H)+。

[0208] 步骤2-4-(4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-基)吗啉的制备

[0209] 在氮气下将4-(4-溴吡啶-2-基)吗啉(5.32g,21.9mmol)、PdCl2(PPh3)2(768mg,1.09mmol)、碘化铜(207mg,1.09mmol)、三乙胺(5.8mL,42.0mmol)和TMS-乙炔(15.0mL,109.5mmol)于THF(42mL)中的混合物在70℃下加热1小时。添加EtOAc(100mL),并用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤反应混合物。去除溶剂后,使用0-30%己烷:EtOAc通过硅胶柱色谱纯化粗残余物,以得到4-(4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-基)吗啉(5.96g,100%产率)。ESI-MS m/z计算值:260.13,实测值:261.1(M+H)+。

[0210] 步骤3-4-(4-乙炔基吡啶-2-基)吗啉的制备

[0211] 向4-(4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-基)吗啉(4.48g,17.2mmol)于甲醇

(50mL)中的溶液中添加碳酸钾(4.76g,34.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,此时通过旋转蒸发去除甲醇。添加水(35mL)并通过过滤收集由此形成的沉淀物,以得到4-(4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-基)吗啉(1.85g,57%产率)。

[0212] 步骤4-3-((2-吗啉代吡啶-4-基)乙炔基)-5-硝基吡啶-2-胺(Id)的制备

[0213] 用氩气吹扫3-溴-5-硝基吡啶-2-胺(1.59g,7.33mmol)、PdCl2(PPh3)2(0.154g,0.22mmol)、X-Phos(2-二环已基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯)(0.174g,0.365mmol)和Cs2CO3(6.23g,19.17mmol)于干燥乙腈(35mL)中的混合物,并在室温下搅拌30分钟。添加4-(4-乙炔基吡啶-2-基)吗啉(1.379g,7.33mmol),并将混合物在60℃下搅拌20小时。将混合物冷却到室温,过滤,用20mL冷乙腈洗涤滤饼,并用水(3x20mL)研磨,直到滤液的pH为约7为止。将滤饼干燥,以得到粗3-(2-(2-吗啉代吡啶-4-基)乙炔基)-5-硝基吡啶-2-胺Id(1.263g),所述粗产物在不进行进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0214] 步骤5-2,2,2-三氟-N-(3-((2-吗啉代吡啶-4-基)乙炔基)-5-硝基-吡啶-2-基)乙酰胺(2d)的制备

[0215] 在10分钟内向3-((2-吗啉代吡啶-4-基)乙炔基)-5-硝基吡啶-2-胺(Id,1.02g,3.13mmol)于1:1乙腈:NMP(3:3mL)的混合物中的溶液中逐滴添加TFAA(0.567mL,4.08mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1小时。将溶液浓缩以去除乙腈,并且然后用冷水(20mL)稀释。通过过滤收集材料,以得到2,2,2-三氟-N-(3-((2-吗啉代吡啶-4-基)乙炔基)-5-硝基吡啶-2-基)乙酰胺2d(1.23g,94%产率)。ESI-MS m/z计算值:421.1,实测值:422.5(M+H)+。

[0216] 步骤6-4-(4-(5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)吗啉(3d)的制备

[0217] 将2,2,2-三氟-N-(3-((2-吗啉代吡啶-4-基)乙炔基)-5-硝基吡啶-2-基)乙酰胺(2d,1g,2.37mmol)和CuI(90mg,0.48mmol)于NMP(6mL)中的混合物在95℃下搅拌4小时。将反应混合物倒入10% NH_4Cl水溶液(20mL)和28% NH_4OH(6mL)中,并将混合物在室温下搅拌1小时。通过过滤收集由此形成的固体,并用水和甲醇洗涤,以得到期望的4-(4-(5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)吗啉和3-((2-吗啉代吡啶-4-基)乙炔基)-5-硝基吡啶-2-胺(634mg)的混合物,通过^1H NMR测得摩尔比为1:1。ESI-MS m/z计算值:325.12,实测值:326.1(M+H)+。

[0218] 将4-(4-(5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)吗啉和3-((2-吗啉代吡啶-4-基)乙炔基)-5-硝基吡啶-2-胺(634mg)的混合物溶解在NMP(8mL)中,并添加碳酸铯(1.5g,4.6mmol)。使混合物脱气并在氮气下在90℃下搅拌16小时。添加水(40ml)并收集材料,并用水和甲醇洗涤,以得到纯4-(4-(5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)吗啉3d(611mg,96%产率)。ESI-MS m/z计算值:325.12,实测值:326.0(M+H)+。

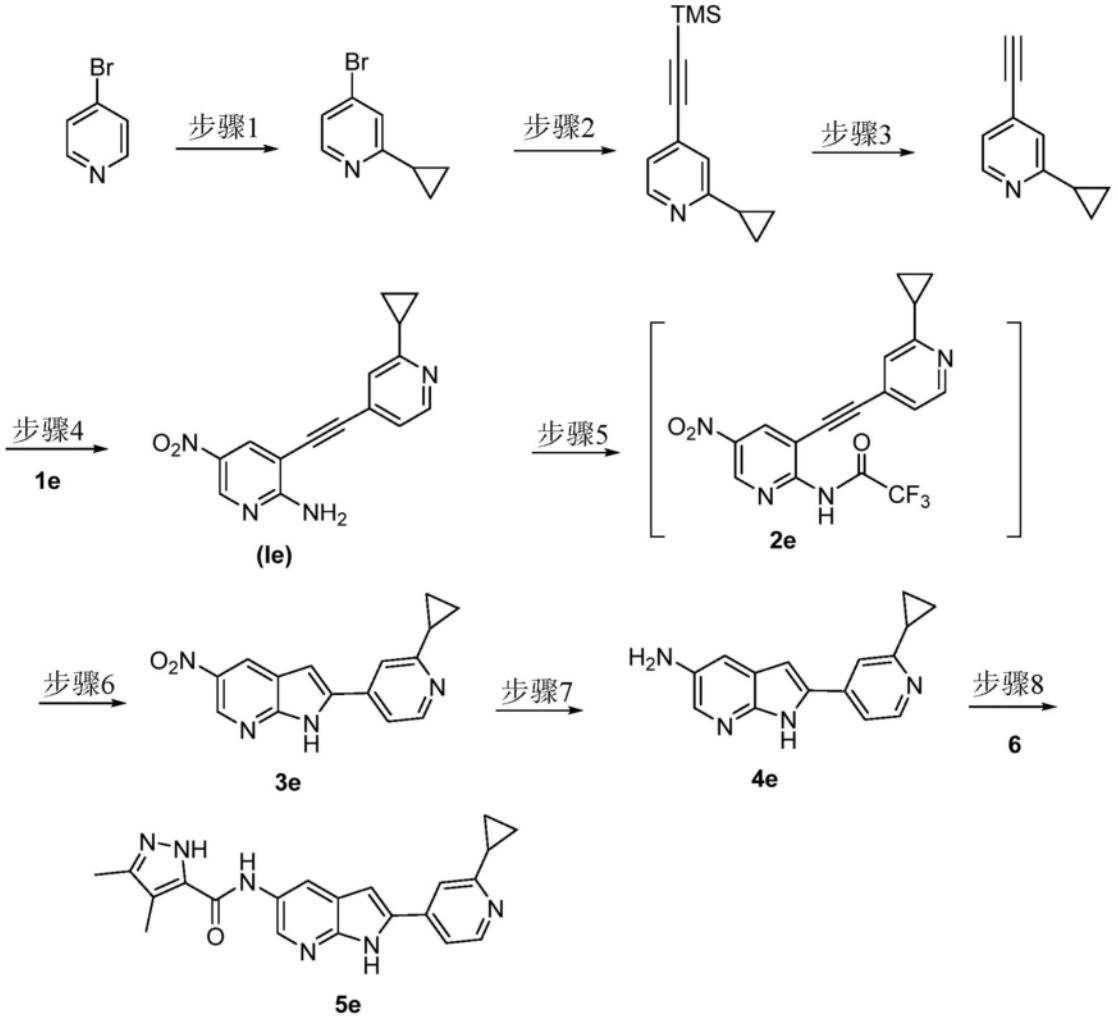
[0219] 步骤7-2-(2-吗啉代吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺(4d)的制备

[0220] 向4-(4-(5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)吗啉(3d,464mg,1.43mmol)于四氢呋喃(20mL)和EtOH(20mL)混合物中的溶液中添加5% Pd/C(150mg),并将混合物在帕尔振荡器中在45psig下氢化18小时。滤出Pd催化剂,并将反应混合物浓缩以去除所有溶剂。添加乙醚(10mL),并通过过滤收集由此形成的固体,以得到2-(2-吗啉代-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺4d(402mg,95%产率)。ESI-MS m/z计算值:296.15,实测值:296.4(M+H)+。

[0221] 步骤8-3,4-二甲基-N-(2-(2-吗啉代吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺(5d)的制备

[0222] 将得到2-(2-吗啉代吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺(4d,0.38g,1.29mmol)、3,4-二甲基-1H-吡唑-5-甲酸(6,0.2g,1.55mmol)和二异丙基乙基胺(0.8mL,4.56mmol)于DMF(2mL)中的溶液在冰水浴中冷却。逐滴添加PyBOP(0.74g,1.42mmol)于DMF(1mL)中的溶液,并将反应混合物在室温下搅拌16小时。添加丙酮(30mL),并通过过滤收集由此形成的沉淀物。用EtOH和二乙醚洗涤固体,以得到3,4-二甲基-N-(2-(2-吗啉代吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺5d(235mg,43.7%产率)。ESI-MS m/z计算值:417.19,实测值:418.2(M+H)+。

[0223] 实例5

[0224] 

[0225] 步骤1-4-溴-2-环丙基吡啶的制备将4-溴吡啶盐酸盐(5.0g,43.27mmol)溶解在THF(145mL)中,并冷却到-78℃。向该溶液中逐滴添加含环丙基溴化镁溶液的THF(135mL,0.7M,95.19mmol)。然后向溶液中添加含氯甲酸苯酯的己烷(5.5mL,1.25M,43.27mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌10分钟,并使其温热至室温。通过添加饱和NH_4Cl(水溶液)溶液(50mL)淬灭反应。分离各层,并将有机层用水(20mL)、2M HCl(15mL)、水(20mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩以得到棕色油状物。将棕色油状物溶解于甲苯(180mL)中并添加DDQ(10.8g,47.60mmol)。使反应搅拌过夜。完成后,通过加入1M NaOH至pH

～7淬灭反应，并将水层用EtOAc(35mL)萃取三次。用水和盐水洗涤合并的有机层，然后经Na_2SO_4干燥并浓缩以得到4-溴-2-环丙基吡啶(3.6g粗产物，42％产率)，所述产物无需进一步纯化即可使用。ESI-MS m/z计算值:197.0，实测值:198.5(M+H)$^+$。

[0226] 步骤2-2-环丙基-4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶的制备

[0227] 将4-溴-2-环丙基吡啶(2.66g，13.5mmol)溶解在THF(27mL)中，并依次添加乙炔基-三甲基硅烷(9.35mL，67.5mmol)、三乙胺(3.76mL，27mmol)、碘化铜(I)(28.6mg，0.675mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯钯(II)(473.8mg，6.75mmol)。将反应物搅拌过夜，并在完成后用水(15mL)稀释并用EtOAc(15mL)萃取三次。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩至干燥。将粗残余物干燥装载到硅胶上，并通过硅胶柱色谱纯化，用0-30％己烷:EtOAc洗脱，以得到2-环丙基-4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶(2.46g，84％产率)。ESI-MS m/z计算值:215.1，实测值:216.5(M+H)$^+$。。

[0228] 步骤3-2-环丙基-4-乙炔基吡啶的制备

[0229] 将2-环丙基-4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶(2.46g，11.44mmol)溶解在甲醇(48mL)中，并向溶液中添加K_2CO_3(3.16g，22.88mmol)。搅拌30分钟后，滤出固体，并将滤液干燥装载到硅胶上。将粗混合物通过硅胶柱色谱法纯化，用0-30％己烷:EtOAc洗脱以得到2-环丙基-4-乙炔基吡啶(550mg，34％产率)。ESI-MS m/z计算值:143.1，实测值:144.2(M+H)$^+$。

[0230] 步骤4-3-((2-环丙基吡啶-4-基)乙炔基)-5-硝基吡啶-2-胺(Ie)的制备

[0231] 将3-溴-5-硝基吡啶-2-胺(1e)(450mg，2.06mmol)溶解在MeCN(5mL)中，并依次添加[1,1'-双-(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(14.5mg，0.02mmol)、碘化铜(I)(3.9mg，0.02mmol)、二异丙胺(1.73mL，12.36mmol)。将溶液用N_2脱气3分钟，并在一小时内缓慢添加2-环丙基-4-乙炔基吡啶(354mg，2.47mmol)于乙腈(1mL)中的溶液。将反应在50℃下搅拌过夜，在此期间形成绿色沉淀物。通过过滤收集沉淀物，并用甲醇洗涤滤饼。通过反相HPLC纯化该绿色固体，以得到3-((2-环丙基-吡啶-4-基)乙炔基)-5-硝基吡啶-2-胺(58mg，10％产率)。ESI-MS m/z计算值:280.1，实测值:281.4(M+H)$^+$

[0232] 步骤5和6-2-(2-环丙基吡啶-4-基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(3e)的制备

[0233] 将3-((2-环丙基吡啶-4-基)乙炔基)-5-硝基吡啶-2-胺(58mg，0.21mmol)溶解在NMP中，并向溶液中添加Cs_2CO_3(135mg，0.42mmol)。将混合物在90℃下搅拌过夜。用水(5mL)稀释反应混合物并离心。将所得沉淀物用水(5mL)洗涤并再次离心。收集沉淀物并干燥，以得到2-(2-环丙基-吡啶-4-基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(36mg，62％产率)。ESI-MS m/z计算值:280.1，实测值:281.3(M+H)$^+$。

[0234] 步骤7-2-(2-环丙基吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺(4e)的制备

[0235] 将2-(2-环丙基吡啶-4-基)-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(36mg，0.13mmol)溶解在THF中，然后添加到Parr容器中的5％ Pd/C(15mg)中。在45psig氢气下，将反应在Parr反应器上振荡过夜。完成后，通过硅藻土过滤混合物，并浓缩滤液以得到2-(2-环丙基吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺(28.3mg，87％产率)。ESI-MS m/z计算值:250.1，实测值:251.5(M+H)$^+$。

[0236] 步骤8-N-(2-(2-环丙基吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3,4-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(化合物5e)的制备

[0237] 将2-(2-环丙基吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺(28.3mg，0.11mmol)溶

解在DMF(2mL)中,并添加3,4-二甲基-1H-吡唑-5-甲酸(6)(17.4mg,0.12mmol)和二异丙基乙胺(0.024mL,0.13mmol)。将溶液在冰浴中冷却到0℃,并逐滴添加六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷磷(PyBOP)(64.5mg,0.12mmol)于DMF(1mL)中的溶液。在室温下搅拌过夜后,对粗反应溶液进行反相HPLC纯化以得到N-(2-(2-环丙基吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3,4-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺(33mg,79%产率)。ESI-MS m/z计算值:372.2,实测值:373.4$(M+H)^+$。

[0238] 说明书中引用的所有专利、专利申请和其它参考文献指示本公开所属领域的技术人员的技术水平,并且均以全文引用的方式并入,包含任何表格和附图,其程度如同每个参考文献已经以全文引用的方式单独地并入。

[0239] 本领域的技术人员将容易了解,本公开非常适于获得所提到的目的和优点,以及其中固有的目的和优点。本文所述的方法、差异和组合物目前作为优选实施例的代表是示例性的而不意欲作为对本发明范围的限制。其中的变化和其它用途将被本领域的技术人员想到,并且涵盖在如由权利要求范围限定的本发明的精神内。

[0240] 尽管已经参照特定实施例公开了本发明,但是显而易见的是,在不偏离本发明的真实精神和范围的情况下,所属领域的其它技术人员可以设计出其它实施例和本发明的变体。

[0241] 此外,除非有相反的指示,否则在为实施例提供各种数值的情况下,通过将任何两个不同的值作为范围的端点来描述另外的实施例。此类范围也在本公开的范围内。

[0242] 因此,另外的实施例在本公开的范围和所附权利要求的范围内。