(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119562945 A
(43)申请公布日 2025.03.04

(21)申请号 202380053552.6
(22)申请日 2023.05.11
(30)优先权数据
2206901.7 2022.05.11 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.13
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2023/051242 2023.05.11
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/218201 EN 2023.11.16
(71)申请人 癌症研究技术有限公司
地址 英国
(72)发明人 西蒙·P·麦凯
艾莎·A·阿尔斯福克
乌萨马·阿马尔
纳乌姆·G·安东尼
杰西卡·拜赫特 贾科莫·贝雷塔
大卫·布林 朱迪思·哈甘
克里斯多夫·劳森
多米齐亚娜·马希
萨宾·洛纳-明格斯
克里斯多夫·莱利
科林·J·萨克林
克里斯多夫·韦斯特
(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司 11332
专利代理师 刘明海 胡彬
(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)

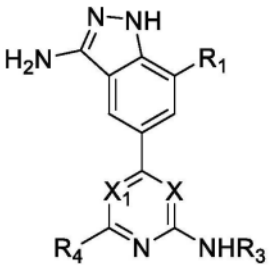
权利要求书21页 说明书375页 附图13页

(54)发明名称

IKK抑制剂

(57)摘要

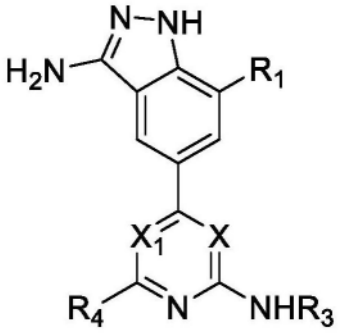
本发明涉及IKK-α抑制性化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其具有如下所示的结构式(I):其中R_1、X、R_3、R_4和X_1各自如本文所定义。本发明还涉及制备这些化合物的方法,包含它们的药物组合物,以及它们在治疗增殖性病症如癌症以及涉及IKK-α活性的其他疾病或病况中的用途。



(I)

CN 119562945 A

1.一种化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其具有以下所示结构式(I):



(I)

其中:

R_1选自氢、卤素、(1-6C)烷基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、芳基、杂芳基和杂环基,

并且其中所述(1-6C)烷基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选地被一个或多个R_{100}取代基取代;

其中R_{100}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_f$、$(CH_2)_zC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)OR_f$、$(CH_2)_zOC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)C(O)R_f$、$(CH_2)_zS(O)_yR_f$、$(CH_2)_zSO_2N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)SO_2R_f$、$(CH_2)_zNR_jR_h$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$杂环基、$(CH_2)_z$杂芳基或$(CH_2)_z$芳基;

并且其中:

(i)R_f和R_g各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基;并且其中R_h和R_j各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基,或者R_h和R_j与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子,并且任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代;和

(ii)R_{100}取代基中的任何(1-4C)烷基、(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_k、$C(O)R_k$、$C(O)OR_k$、$OC(O)R_k$、$C(O)N(R_1)R_k$、$N(R_1)C(O)R_k$、$S(O)_yR_k$、$SO_2N(R_1)R_k$、$N(R_1)SO_2R_k$或NR_1R_k的取代基取代,其中R_k和R_1选自氢或(1-2C)烷基;

X是N或CR_2;其中R_2选自氢、卤素、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(3-7C)环烷基、芳基、杂芳基和杂环基,

其中所述(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(3-7C)环烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选地被一个或多个R_{200}取代基取代;

其中R_{200}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$杂环基、$(CH_2)_z$杂芳基或$(CH_2)_z$芳基;

并且其中:

(i)R_m和R_n各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基;R_o和R_p各自独立地选自氢、(1-6C)烷

基或苯基,或者R_o和R_p与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子,并且任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代;和

(ii)R_{200}取代基中的任何(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或芳基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$或NR_rR_q的取代基取代,其中R_q是氢、(1-2C)烷基或苯基,并且R_r选自氢或(1-2C)烷基;

R_3选自氢、氰基、(1-8C)烷基、(3-7C)环烷基、$(CH_2)_{1-3}$(3-7C)环烷基、碳连接的4-7元杂环基、碳连接的5-6元杂芳基、-C(O)-(1-8C)烷基、-C(O)$(CH_2)_{0-3}$(3-7C)环烷基、-C(O)[5或6元杂芳基]、-C(O)苯基、-C(O)O(1-8C)烷基、-C(O)O(3-7C)环烷基、-C(O)O$(CH_2)_{1-3}$(3-7C)环烷基、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-(1-8C)烷基、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$(3-7C)环烷基、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$杂环基、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$[5或6元杂芳基]、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$苯基、$-S(O)_2H$或$-S(O)_2$-(1-8C)烷基;

其中任何烷基、环烷基、苯基、杂芳基或杂环基部分任选地被一个或多个R_{300}取代基取代;

其中R_{300}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_s$、$(CH_2)_zC(O)R_s$、$(CH_2)_zC(O)OR_s$、$(CH_2)_zOC(O)R_s$、$(CH_2)_zC(O)N(R_v)R_u$、$(CH_2)_zN(R_t)C(O)R_s$、$(CH_2)_zN(R_t)C(O)OR_s$、$(CH_2)_zS(O)_yR_s$、$(CH_2)_zSO_2N(R_v)R_u$、$(CH_2)_zN(R_t)SO_2R_s$、$(CH_2)_zNR_uR_v$;

并且其中:

(i)R_s和R_t各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或$(CH_2)_z$苯基;R_u和R_v各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或$(CH_2)_z$苯基,或者R_u和R_v与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子,并且其中R_o和R_p形成的任何3-7元环,以及对于R_s、R_t、R_u和R_v存在的任何烷基或苯基,任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代;和

(ii)R_{300}取代基中的任何烷基、环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_w、$C(O)R_w$、$C(O)OR_w$、$OC(O)R_w$、$C(O)N(R_w)R_x$、$N(R_x)C(O)R_w$、$S(O)_yR_w$、$SO_2N(R_x)R_w$、$N(R_x)SO_2R_w$或NR_wR_x的取代基取代,其中R_w是氢、(1-2C)烷基或苯基,并且R_x选自氢或(1-2C)烷基;

或者R_2和R_3连接在一起形成-CH=CQ-或-N=CQ-基团;

Q是氢、卤素、氰基或下式的基团:

$-L_1-Y_1-L_2-Q_1$

其中:

L_1不存在或为(1-3C)亚烷基;

Y_1不存在或为O、S、SO、SO_2、$N(R_{y1})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)$N(R_{y1})$或$N(R_{y1})$C(O),其中R_{y1}选自氢或(1-4C)烷基;

L_2不存在或为(1-3C)亚烷基;并且

Q_1是氢、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、苯基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基;

其中Q任选地进一步被一个或多个独立地选自氧代、羟基、(1-6C)烷基、卤素、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)氨基烷基、(1-4C)羟烷基、氰基的取代基取代,或者被一个或多个下式的基团取代:

$-L_3-Y_2-L_4-W_1$

其中:

L_3不存在或为(1-3C)亚烷基;

Y_2不存在或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{y2})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)$N(R_{y2})$或$N(R_{y2})C(O)$、$S(O)_2N(R_{y2})$、$N(R_{y2})SO_2$,其中R_{y2}选自氢或(1-3C)烷基;

L_4不存在或为(1-3C)亚烷基;并且

W_1是氢、(1-6C)烷基、苯基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基;

其中W_1任选地被一个或多个选自氧代、(1-4C)烷基、卤素、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基、氨基、(1-4C)烷基氨基、二[(1-4C)烷基]氨基C(O)OH、C(O)O(1-4C)烷基、$(CH_2)_{0-3}$-杂环基或氰基的取代基取代;

R_4选自氢、卤素、氰基或氨基;

当R_2和R_3连接在一起形成-CH=CH-基团时,X_1是N;或X_1是CR_5,其中R_5选自氢、卤素、氰基或氨基;

y独立地选自0、1或2;

z独立地选自0、1、2或3;

条件是:

(i)当R_2和R_3都是氢时,R_1不是氢;

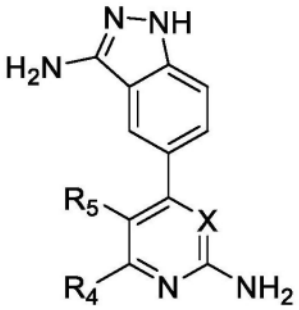
(ii)当R_1和R_3都是氢时,R_2不是氢;

(iii)当R_2和R_3连接形成-CH=CH-基团时,R_1不是氢;

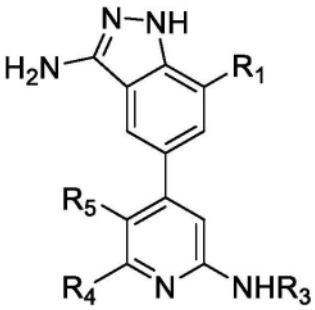
(iv)当X是N且R_3是氢时,R_1不是氢;和

(v)当L_1、Y_1和L_2都不存在时,Q_1不是芳基或杂芳基。

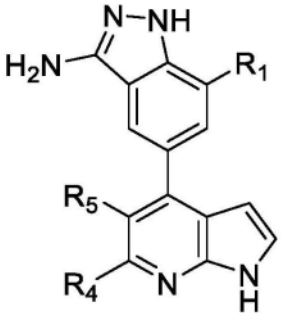
2.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述化合物是具有以下所示结构式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)的化合物:



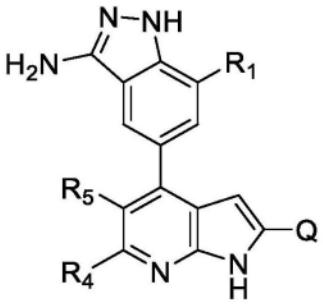
(Ia)



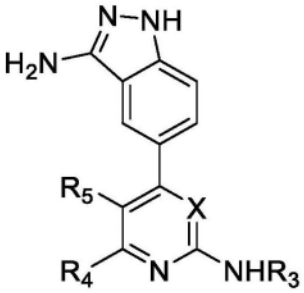
(Ib)



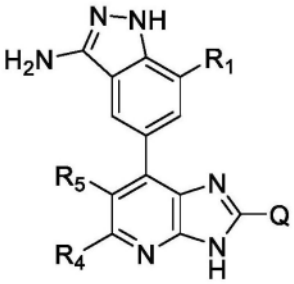
(Ic)



(Id)



(Ie)



(If)

其中R_1、X、R_3、R_4、R_5和Q各自如权利要求1中所定义。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1选自氢、卤素、(1-6C)烷基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、苯基、5或6元杂芳基或4-7元杂环基,

其中所述(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、苯基、杂芳基和杂环基任选地被一个或多个R_{100}取代基取代;

并且其中R_{100}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_f$、$(CH_2)_zC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)OR_f$、$(CH_2)_zOC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)C(O)R_f$、$(CH_2)_zS(O)_yR_f$、$(CH_2)_zSO_2N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)SO_2R_f$、$(CH_2)_zNR_jR_h$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$杂环基、$(CH_2)_z$杂芳基或$(CH_2)_z$苯基;

并且其中:

(i)R_f和R_g各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;并且其中R_h和R_j各自独立地选自氢或(1-2C)烷基,或者R_h和R_j与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子;和

(ii)R_{100}取代基中的任何(1-4C)烷基、(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_k、$C(O)R_k$、$C(O)OR_k$、$OC(O)R_k$、$C(O)N(R_1)R_k$、$N(R_1)C(O)R_k$、$S(O)_yR_k$、$SO_2N(R_1)R_k$、$N(R_1)SO_2R_k$或NR_1R_k的取代基取代,其中R_k和R_1选自氢或(1-2C)烷基。

4.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1选自氢、卤素、(1-6C)烷基、(2-6C)炔基、苯基或5或6元杂芳基,其中所述(2-6C)炔基、苯基或杂芳基任选地被一个或多个R_{100}取代基取代;

并且其中R_{100}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_f$、$(CH_2)_zC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)OR_f$、$(CH_2)_zOC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)C(O)R_f$、$(CH_2)_zS(O)_yR_f$、$(CH_2)_zSO_2N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)SO_2R_f$、$(CH_2)_zNR_jR_h$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$-[4-6元杂环基]、$(CH_2)_z$-[5或6元杂芳基]或$(CH_2)_z$苯基;

并且其中:

(i)R_f和R_g各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;并且其中R_h和R_j各自独立地选自氢或(1-2C)烷基,或者R_h和R_j与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子;和

(ii)R_{100}取代基中的任何(1-4C)烷基、(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)

卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_k、$C(O)R_k$、$C(O)OR_k$、$OC(O)R_k$、$C(O)N(R_1)R_k$、$N(R_1)C(O)R_k$、$S(O)_yR_k$、$SO_2N(R_1)R_k$、$N(R_1)SO_2R_k$或NR_1R_k的取代基取代,其中R_k和R_1选自氢或(1-2C)烷基。

5.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

R_1选自氢、卤素、(1-6C)烷基、(2-6C)炔基、苯基或5或6元杂芳基,

其中所述(2-6C)炔基、苯基或杂芳基任选地被一个或多个R_{100}取代基取代;

并且其中R_{100}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_f$、$(CH_2)_zC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)OR_f$、$(CH_2)_zOC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)C(O)R_f$、$(CH_2)_zS(O)_yR_f$、$(CH_2)_zSO_2N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)SO_2R_f$、$(CH_2)_zNR_jR_h$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$-[4-6元杂环基]、$(CH_2)_z$-[5或6元杂芳基]或$(CH_2)_z$苯基;

并且其中:

(i)R_f和R_g各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;和

(ii)R_{100}取代基中的任何(1-4C)烷基、(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或芳基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基或OR_k的取代基取代,其中R_k选自氢或(1-2C)烷基。

6.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

R_1选自氢、(2-6C)炔基、苯基或5或6元杂芳基,

其中所述(2-6C)炔基、苯基或杂芳基任选地被一个或多个R_{100}取代基取代;

并且其中R_{100}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_f$、$C(O)R_f$、$C(O)OR_f$、$OC(O)R_f$、$C(O)N(R_j)R_h$、$N(R_g)C(O)R_f$、$S(O)_yR_f$、$SO_2N(R_j)R_h$、$N(R_g)SO_2R_f$、NR_jR_h、$(CH_2)_z$-[4-6元杂环基]或$(CH_2)_z$苯基;

并且其中:

(i)R_f和R_g各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;和

(ii)R_{100}取代基中的任何(1-4C)烷基、杂环基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基或OR_k的取代基取代,其中R_k选自氢或(1-2C)烷基。

7.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

R_1选自:

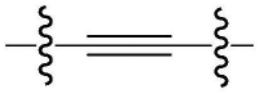
(i)氢;

(ii)卤素;

(iii)甲基;

(iv)CF_3;

(v)乙炔基,即



其任选地被R_{100}取代;

(vi)任选地被R_{100}取代的苯基;

(vii)任选地被R_{100}取代的5或6元杂芳基;

并且其中R_{100}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_f$、$C(O)R_f$、$C(O)OR_f$、$OC(O)R_f$、$C(O)N(R_j)R_h$、$N(R_g)C(O)R_f$、$S(O)_yR_f$、$SO_2N(R_j)R_h$、N

$(R_g)SO_2R_f$、NR_jR_h、$(CH_2)_z$-[4-6元杂环基]或$(CH_2)_z$苯基;

并且其中:

(i)R_f和R_g各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;和

(ii)R_{100}取代基中的任何(1-4C)烷基、(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或芳基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基或OR_k的取代基取代,其中R_k选自氢或(1-2C)烷基。

8.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1选自:

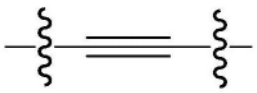
(i)氢;

(ii)卤素;

(iii)甲基;

(iv)CF_3;

(v)乙炔基,即



其任选地被R_{100}取代;

(vi)任选地被R_{100}取代的苯基;

(vii)任选地被R_{100}取代的5或6元杂芳基;

并且其中R_{100}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_f$、$C(O)R_f$、$C(O)OR_f$、$OC(O)R_f$、$C(O)N(R_j)R_h$、$N(R_g)C(O)R_f$、$S(O)_yR_f$、$SO_2N(R_j)R_h$、$N(R_g)SO_2R_f$、NR_jR_h、$(CH_2)_z$-[4-6元杂环基]或$(CH_2)_z$苯基;

并且其中:

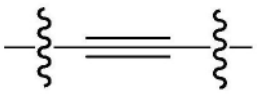
(i)R_f和R_g各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;和

(ii)R_{100}取代基中的任何(1-4C)烷基、杂环基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基或OR_k的取代基取代,其中R_k选自氢或(1-2C)烷基。

9.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_1选自:

(i)氢;

(ii)乙炔基,即



其任选地被R_{100}取代;

(iii)任选地被R_{100}取代的苯基;

(iv)5或6元杂芳基;

并且其中R_{100}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_f$、$C(O)R_f$、$C(O)OR_f$、$OC(O)R_f$、$C(O)N(R_j)R_h$、$N(R_g)C(O)R_f$、$S(O)_yR_f$、$SO_2N(R_j)R_h$、$N(R_g)SO_2R_f$、NR_jR_h、$(CH_2)_z$-[4-6元杂环基]或$(CH_2)_z$苯基;

并且其中：

(i)R_f和R_g各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;和

(ii)R_{100}取代基中的任何(1-4C)烷基、杂环基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基或OR_k的取代基取代,其中R_k选自氢或(1-2C)烷基。

10.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为N或CR_2;其中R_2选自氢、卤素、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(3-7C)环烷基、苯基、5或6元杂芳基或4-7元杂环基,

其中所述(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、苯基、5或6元杂芳基或4-7元杂环基任选地被一个或多个R_{200}取代基取代;

并且其中R_{200}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$杂环基、$(CH_2)_z$杂芳基或$(CH_2)_z$苯基;

并且其中：

(i)R_m和R_n各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基;R_o和R_p各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基,或者R_o和R_p与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子,并且任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代;和

(ii)R_{200}取代基中的任何(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$或NR_rR_q的取代基取代,其中R_q是氢、(1-2C)烷基或苯基,并且R_r选自氢或(1-2C)烷基。

11.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为N或CR_2;其中R_2选自氢、卤素、(1-8C)烷基、(2-8C)炔基、(3-7C)环烷基、苯基、5或6元杂芳基或4-7元杂环基,

其中所述(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、苯基、杂芳基和杂环基任选地被一个或多个R_{200}取代基取代;

并且其中R_{200}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$杂环基、$(CH_2)_z$杂芳基或$(CH_2)_z$苯基;

并且其中：

(i)R_m和R_n各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基;R_o和R_p各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基,或者R_o和R_p与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子,并且任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代;和

(ii)R_{200}取代基中的任何(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一

个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$或NR_rR_q的取代基取代,其中R_q是氢、(1-2C)烷基或苯基,并且R_r选自氢或(1-2C)烷基。

12.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

X是N或CR_2;其中R_2选自氢、氟、(1-8C)烷基、(2-8C)炔基、(3-7C)环烷基、苯基或5或6元杂芳基,

其中所述(1-6C)炔基、(3-7C)环烷基、苯基、杂芳基和杂环基任选地被一个或多个R_{200}取代基取代;

并且其中R_{200}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$杂环基、$(CH_2)_z$杂芳基或$(CH_2)_z$苯基;

并且其中:

(i)R_m和R_n各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基;R_o和R_p各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基,或者R_o和R_p与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子,并且任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代;和

(ii)R_{200}取代基中的任何(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$或NR_rR_q的取代基取代,其中R_q是氢、(1-2C)烷基或苯基,并且R_r选自氢或(1-2C)烷基。

13.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为N或CR_2;其中R_2选自氢、氟、(1-8C)烷基、(3-7C)环烷基或(2-6C)炔基,

其中所述(2-6C)炔基任选地被一个或多个R_{200}取代基取代;

并且其中R_{200}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$杂环基、$(CH_2)_z$杂芳基或$(CH_2)_z$苯基;

并且其中:

(i)R_m和R_n各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基;R_o和R_p各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基,或者R_o和R_p与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子,并且任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代;和

(ii)R_{200}取代基中的任何(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、N

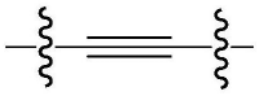
$(R_r)SO_2R_q$或NR_rR_q的取代基取代,其中R_q是氢、(1-2C)烷基或苯基,并且R_r选自氢或(1-2C)烷基。

14.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为N或CR_2;其中R_2选自:

(i)氢;

(ii)氟;

(iii)乙炔基,即



其任选地被R_{200}取代;

(iv)任选地被R_{200}取代的苯基;

(v)任选地被R_{200}取代的5或6元杂芳基;

并且其中R_{200}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$杂环基、$(CH_2)_z$杂芳基或$(CH_2)_z$苯基;

并且其中:

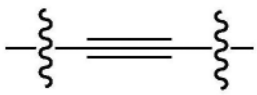
(i)R_m和R_n各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基;R_o和R_p各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基,或者R_o和R_p与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子,并且任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代;和

R_{200}取代基中的任何(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$或NR_rR_q的取代基取代,其中R_q是氢、(1-2C)烷基或苯基,并且R_r选自氢或(1-2C)烷基。

15.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为N或CR_2;其中R_2选自:

(i)氢;或

(ii)乙炔基,即



其任选地被R_{200}取代;

并且其中R_{200}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$杂环基、$(CH_2)_z$杂芳基或$(CH_2)_z$苯基;

并且其中:

(i)R_m和R_n各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基;R_o和R_p各自独立地选自氢、(1-6C)烷

基或苯基,或者R_o和R_p与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子,并且任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代;和

(ii)R_{200}取代基中的任何(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$或NR_rR_q的取代基取代,其中R_q是氢、(1-2C)烷基或苯基,并且R_r选自氢或(1-2C)烷基。

16.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X是CR_2。

17.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_3选自氢、氰基、(1-8C)烷基、(3-7C)环烷基、碳连接的4-7元杂环基、碳连接的5-6元杂芳基、$-(CH_2)_{1-3}$(3-7C)环烷基、-C(O)-(1-8C)烷基、$-C(O)-(CH_2)_{0-3}$(3-7C)环烷基、-C(O)苯基、-C(O)O(1-8C)烷基、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-(1-8C)烷基、$-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$(3-7C)环烷基、$-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$[5或6元杂芳基]、$-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$苯基、$-S(O)_2H$或$-S(O)_2-$(1-6C)烷基;

其中任何烷基、环烷基、苯基或杂芳基部分任选地被一个或多个R_{300}取代基取代;

其中R_{300}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、OR_s、$C(O)R_s$、$C(O)OR_s$、$OC(O)R_s$、$C(O)N(R_v)R_u$、$N(R_t)C(O)R_s$、$N(R_t)C(O)OR_s$、$S(O)_yR_s$、$SO_2N(R_v)R_u$、$N(R_t)SO_2R_s$、$(CH_2)_zNR_uR_v$;

并且其中:

(i)R_s和R_t各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或$(CH_2)_z$苯基;R_u和R_v各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或$(CH_2)_z$苯基,或者R_u和R_v与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子,并且其中R_o和R_p形成的任何3-7元环,以及对于R_s、R_t、R_u和R_v存在的任何烷基或苯基,任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代;和

(ii)R_{300}取代基中的任何环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基或(1-2C)烷基的取代基取代。

18.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_3选自氢、氰基、(1-8C)烷基、(3-7C)环烷基、$-(CH_2)_{1-3}$(3-7C)环烷基、碳连接的4-7元杂环基、碳连接的5-6元杂芳基、-C(O)-(1-8C)烷基、-C(O)(3-7C)环烷基、-C(O)苯基、-C(O)O(1-8C)烷基、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-(1-8C)烷基、$-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$(3-7C)环烷基、$-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$[5或6元杂芳基]、$-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$苯基、$-S(O)_2H$或$-S(O)_2-$(1-6C)烷基;

其中任何烷基、环烷基、苯基或杂芳基部分任选地被一个或多个R_{300}取代基取代;

其中R_{300}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、OR_s、$C(O)N(R_v)R_u$、$S(O)_yR_s$、$(CH_2)_zNR_uR_v$;

并且其中:

(i)R_s和R_t各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或$(CH_2)_z$苯基;R_u和R_v各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或$(CH_2)_z$苯基,或者R_u和R_v与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子;并且

(ii)R_{300}取代基中的任何环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基或(1-2C)烷基的取代基取代。

19.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_3选自氢或乙酰基。

20.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_4选自氢或氟。

21.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_5选自氢、氰基或氟。

22.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Q为氢或下式的基团:

$-L_1-Y_1-L_2-Q_1$

其中:

L_1不存在或为(1-3C)亚烷基;

Y_1不存在或为O、S、SO、SO_2、$N(R_{y1})$、C(O)、C(O)O、C(O)$N(R_{y1})$或$N(R_{y1})$C(O),其中R_{y1}选自氢或(1-4C)烷基;

L_2不存在或为(1-3C)亚烷基;并且

Q_1是氢、(1-6C)烷基、苯基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基;

其中Q任选地进一步被一个或多个独立地选自氧代、羟基、(1-6C)烷基、卤素、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)氨基烷基、(1-4C)羟烷基、氰基的取代基取代,或者被一个或多个下式的基团取代:

$-L_3-Y_2-L_4-W_1$

其中:

L_3不存在;

Y_2不存在或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{y2})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)$N(R_{y2})$或$N(R_{y2})$C(O)、$S(O)_2N(R_{y2})$、$N(R_{y2})SO_2$,其中R_{y2}选自氢或(1-3C)烷基;

L_4不存在或为(1-3C)亚烷基;并且

W_1是氢、(1-6C)烷基或苯基;

其中W_1任选地被一个或多个选自(1-2C)烷基或卤素的取代基取代;

条件是当L_1、Y_1和L_2不存在时,Q_1不是芳基或杂芳基。

23.根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其选自

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-氯-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-甲基-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(三氟甲基)-1H-吲唑-3-胺;

7-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

7-溴-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

7-乙炔基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

7-苯基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(叔丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸;
7-溴-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺
5-(2-(乙氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-(丙氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-(异丙基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-((环丙基甲基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-(异戊基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-(己基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-(环己基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-{2-[(反式-4-甲基环己基)氨基]吡啶-4-基}-1H-吲唑-3-胺;
2-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)乙-1-醇;
3-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)丙-1-醇;
4-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)丁-1-醇;
5-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)戊-1-醇;
5-{2-[(反式-4-羟基环己基)氨基]吡啶-4-基}-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-((3-甲氧基丙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-((3-异丙氧基丙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
3-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)丙-1-醇;
3-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)(甲基)氨基)丙-1-醇;
5-(2-((2-吗啉代乙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-((2-(哌啶-1-基)乙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
N^1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-N3-甲基丙烷-1,3-二胺;
N-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;
N-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;
(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-乙基脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-乙基脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-丙基脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-异戊基脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-环戊基脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-环己基脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(2-羟乙基)脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-羟丙基)脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(2-甲氧基乙基)脲;
3-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-1-(2-羟乙基)-1-甲基脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-苄基脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-苯乙基脲;

1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-2-基甲基)脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-3-基甲基)脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-4-基甲基)脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-苯基脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-氟苯基)脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-氯苯基)脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-异丙基苯基)脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-(羟甲基)苯基)脲;
3-(3-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)脲基)苯甲酰胺;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-苯氧基苯基)脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-(苄氧基)苯基)脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-((4-氟苄基)氧基)苯基)脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-((3-氟苄基)氧基)苯基)脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-((2-氟苄基)氧基)苯基)脲;
3-(3-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)脲基)-N-苯基苯甲酰胺;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(4-氟苯基)脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(4-氯苯基)脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(4-(叔丁基)苯基)脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(4-(甲磺酰基)苯基)脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(邻甲苯基)脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(2-乙基苯基)脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(2-异丙基苯基)脲;
1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-3-基)脲;
5-(2-氨基-3-乙炔基吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-氨基-3-(环丙基乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-氨基-3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-氨基-3-(环戊基乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-氨基-3-(环己基乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-氨基-3-(苯乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-氨基-3-((4-氨基苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-氨基-3-((3-氨基苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-氨基-3-((2-氨基苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
3-((2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酸甲酯;
4-((2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酸甲酯;
5-(2-氨基-3-((2-甲氧基苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-1-苯基戊-4-炔-1-酮;
3-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-醇;
4-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇;
5-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇;

6-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-2-甲基己-5-炔-2-醇;
4-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇;
5-(2-氨基-3-(3-(叔丁氧基)丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
1-((2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)环戊烷-1-醇;
1-((2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)环己烷-1-醇;
1-((2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)环庚烷-1-醇;
5-(2-氨基-3-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-氨基-3-(4-(哌啶-1-基)丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-氨基-3-(4-吗啉代丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-氨基-3-(5-(哌啶-1-基)戊-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-氨基-3-(5-吗啉代戊-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-氨基-3-(3-(哌啶-4-基)丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
3-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-N-甲基丙酰胺;
5-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-1-吗啉代戊-4-炔-1-酮;
5-(2-氨基-3-环丙基吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
4-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)丁-1-醇;
1-(2-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙基)环己烷-1-醇;
5-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)戊-1-醇;
5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-苯基-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-氟苯基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吲唑-3-胺;
7-(3-氨基苯基)-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;
3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯酚;
5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-甲氧基苯基)-1H-吲唑-3-胺;
(3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯基)甲醇;
3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯甲醛;
3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯甲酸乙酯;
3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯甲酰胺;
3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯磺酰胺;
5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-(甲磺酰基)苯基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吲唑-3-胺;
4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯酚;
(4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯基)甲醇;
5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-(二甲氨基)苯基)-1H-吲唑-3-胺;
4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯甲酰胺;
4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯磺酰胺;
5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-(叔丁基)苯基)-1H-吲唑-3-胺;
5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(2-氯苯基)-1H-吲唑-3-胺;

(2-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯基)甲醇;

4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)-3-甲基苯磺酰胺;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(呋喃-3-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(噻吩-3-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(噻吩-2-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(噻唑-5-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(1H-吡唑-5-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(戊-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(环丙基乙炔基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(苯乙炔基)-1H-吲唑-3-胺;

4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)丁-3-炔-1-醇;

4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基嘧啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(2-环己基乙基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(2-环丙基乙基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-苯乙基-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基-5-氟吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-氨基-6-氟吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2,6-二胺;

6-氨基-4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)烟腈;

5-(2-(环丙基氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(环丁氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(环戊基氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-((环丙基甲基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

3-((4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)丙腈;

2-((4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)乙-1-醇;

N1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙烷-1,2-二胺;

7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((3-甲氧基丙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺;

N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)丙酰胺;

N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3,3,3-三氟丙酰胺;

N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)异丁酰胺;

N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)新戊酰胺;

N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-2-环丙基乙酰胺;

N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-甲基丁酰胺;

N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丁烷甲酰胺;

N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环戊烷甲酰胺;

N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

5-(2-(环丙基氨基)吡啶-4-基)-7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1H-吲唑-3-胺;

N-(4-(3-氨基-7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺;

N-(4-(3-氨基-7-(苯乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺;

(4-(3-氨基-7-(环丙基乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

(4-(3-氨基-7-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

(4-(3-氨基-7-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

(4-(3-氨基-7-(3-甲氧基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲

酸甲酯;

(4-(3-氨基-7-(3-吗啉代丙-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

(4-(3-氨基-7-(4-吗啉代丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)脲;

1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-甲基脲;

1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-乙基脲;

1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-丙基脲;

1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-苯基脲;

(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯;

(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯;

(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基磺酸;

N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)甲磺酰胺;

N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)-6-氟吡啶-2-基)乙酰胺;

N-(4-(3-氨基-7-苯基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺;

N-(4-(3-氨基-7-(吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺;

7-(呋喃-3-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

7-乙炔基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

7-(环丙基乙炔基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

7-(环戊基乙炔基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

7-(环己基乙炔基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

3-(3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)丙-2-炔-1-醇;

4-(3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇;

1-((3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)乙炔基)环戊烷-1-醇;

1-((3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)乙炔基)环己烷-1-醇;

1-((3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)乙炔基)环庚烷-1-醇;

7-(5-吗啉代戊-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

7-(4-(哌啶-1-基)丁-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

7-(5-(哌啶-1-基)戊-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

7-(6-(哌啶-1-基)己-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

6-(3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)己-5-炔酸;

7-(3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)庚-6-炔酸;

7-(4-苯氧基丁-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

7-(6-苯氧基己-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(叔丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-新戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(环己基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(2-环己基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-苄基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲醇;

2-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)丙-2-醇;

3-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)戊-3-醇;

5-(2-(叔丁氧基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸;

4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯;

4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯;

4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮;

4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-异戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(3-苯丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-氨基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;

4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-(丁基(乙基)氨基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-(二异丙基氨基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(3-(二甲氨基)丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

5-(2-((叔丁氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-((异戊基氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(哌啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-((环己基氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-((苯氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(((2-(苄氧基)苯基)氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(((2-甲氧基乙基)氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

N^1-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)-N^2,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺;

5-(2-(((3-甲氧基丙基)氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(((3-异丙氧基丙基)氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

N^1-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺;

5-(2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(哌啶-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(吗啉代甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-((4-(叔丁基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(氮杂环庚烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-((4-甲基-1,4-二氮杂卓-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(2-吗啉代乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(3-(环己基氨基)丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(3-吗啉代丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-((1-苄基哌啶-4-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)噁唑-2-胺;

7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((3,3,3-三氟丙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

7-(环丙基乙炔基)-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

(4-(3-氨基-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

(4-(3-氨基-7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

4-(3-氨基-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)-2-甲基丁-3-

炔-2-醇;

5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑-3-胺;

N-(4-(3-氨基-7-(环丙基乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(4-(3-氨基-7-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

(4-(3-氨基-7-(5-吗啉代戊-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

N-(4-(3-氨基-7-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

5-(2-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-(叔丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲醇;

2-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)丙-2-醇;

4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯;

5-(2-(二氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-环丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基氰;

5-(2-((1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺;

N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-4-甲基噁唑-2-胺;

N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)噁唑-2-胺;

N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3,5-二甲基异噁唑-4-胺;

5-(2-((1H-咪唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

5-(2-((4H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((2-甲基-2H-四唑-5-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-(嘧啶-2-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

(4-(3-氨基-7-(4-羟基苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

4-(3-氨基-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯酚;

(4-(3-氨基-7-(4-氨基苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

(4-(7-(4-乙酰氨基苯基)-3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

(4-(3-氨基-7-(4-氨基甲酰基苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

(4-(3-氨基-7-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-(2-吗啉代乙基)苯基)-1H-吲唑-3-胺;

(4-(3-氨基-7-(4-(2-吗啉代乙基)苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

(4-(3-氨基-7-(4-(甲磺酰基)苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

(4-(3-氨基-7-(3-羟基苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

(4-(3-氨基-7-(3-氨基甲酰基苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

(4-(3-氨基-7-(3-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

N-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-2-环已基乙酰胺;

6-氨基-4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)烟腈。

24.一种药物组合物,其包含根据权利要求1-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的赋形剂。

25.根据权利要求1-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或根据权利要求24所述的药物制剂:

(i)用于治疗;

(ii)用于治疗对IKKα调节有反应的疾病或病况;

(iii)用于治疗增殖性病症(例如癌症);或者

(iv)用于治疗炎症。

IKK抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及起抑制性κB激酶(IKK)活性抑制剂作用的某些化合物,尤其是IKK的α亚单位(IKKα)。因此,本发明的化合物可用于治疗至少部分由异常或不适当的IKK(尤其是IKKα)活性介导的疾病或病况。癌症是与异常或不适当的IKK(尤其是IKKα)活性相关的病况的一个例子。本发明还涉及所述化合物用于治疗涉及IKK(尤其是IKKα)活性的疾病或病况的用途,涉及制备这些化合物的方法,以及涉及包含它们的药物组合物。

背景技术

[0002] 癌症是由细胞增殖改变引起的。近几十年来,究竟是什么导致细胞恶性化,并以不受控制和调节的方式增殖,一直是密集研究的焦点。该研究使得与导致这种恶性肿瘤的关键途径相关的分子靶标的识别。

[0003] 核因子κ-B(NF-κB)来自B细胞的核因子κ-轻链增强子,代表一个由五个转录因子组成的家族,参与支持炎症、免疫反应调节、细胞生长、增殖、凋亡以及分化和发育方面的表型结果的各种生物反应[1-5]。NF-κB信号传导现在被认为是通过动员这些家族成员的同型和异型二聚体复合物的典型(经典)或非典型(替代)途径(图1;[1-5])。总的来说,NF-κB蛋白有五种不同的亚型;RelA(p65)、RelB、c-Rel、NF-κB1(p105/p50)和NF-κB2(p100/p52)[1-5]。在无活性状态下,这些蛋白通常与抑制性κB(IκB)蛋白(包括IκBα、IκBβ和IκBε的亚型)相关,在p105和p100蛋白的情况下,是通过其由锚蛋白重复序列组成的C-末端IκB样结构(分别为IκBδ和IκBγ)使其保持自结合抑制形式的内在蛋白结构[1-5]。NF-κB蛋白的激活和释放通常响应于许多细胞外配体以及产生DNA损伤反应(DDR)的试剂而发生,导致DNA结合蛋白二聚体在与IκB分子分离后的核定位[1-5]。

[0004] 典型途径可响应于细胞因子(如TNFα和IL-1β)和病原体相关分子谱(PAMP)(如细菌内毒素脂多糖(LPS))而被激活[6,7]。这种反应通常是快速和短暂的,由经典的抑制性κB激酶(IKK)复合物(IKKα/β/γ)介导,需要IKKβ介导的选定IκB蛋白的磷酸化[6,7]。相比之下,非典型NF-κB通路的激活相对较慢,经过数小时后导致IKKα介导的主要为p52-RelB二聚体的释放,从而驱动基因转录[1-7]。这种较慢的反应反映了对该途径上游组分中蛋白质表达/稳定的依赖。虽然TNFα和IL-1β具有激活非典型NF-κB通路的能力,但通常是更大的TNF超家族的替代成员驱动激活[3,4]。这包括淋巴毒素-β(LT-β)、被称为LIGHT的相关肿瘤坏死因子超家族成员14(TNFSF14)、TNF样凋亡弱诱导剂(TWEAK)、CD40配体(CD40L)、NF-κB配体的受体激活剂(RANKL)和B细胞激活因子(BAFF)[1,3,4]。

[0005] 分子和遗传研究的结合表明,受体介导的非典型NF-κB激活是围绕TNF超家族配体通过募集TNF受体相关因子(TRAF)家族的一系列可识别衔接分子(特别是TRAF2和TRAF3,细胞凋亡抑制剂(cIAP)形式的泛素化和相关蛋白降解的调节剂)激活其同源受体的范例建立的。这些蛋白质引起细胞激酶NF-κB诱导激酶(NIK),MAP激酶激酶激酶(MAP3K)家族的第14个成员,和IKKα的参与和激活,以决定p52-RelB蛋白复合物的释放(图1;[1-5])。

[0006] 在细胞环境中,在静息的非刺激条件下,基于NIK聚焦的蛋白酶体降解,NIK维持在

低表达水平。然而,当受体激活时,NIK被稳定,蛋白质表达增加以激活通路[16]。TRAF3通过控制其蛋白酶体介导的降解程度,充当NIK表达的关键调节因子[16]。受体激活后,蛋白酶体介导的蛋白质降解的焦点从NIK转移到TRAF2和TRAF3,TRAF2和TRAF3稳定了NIK的表达,从而启动了向p100加工的信号传导的一系列事件[17-20]。cIAP蛋白作为泛素连接酶起作用,使NIK泛素化,然后靶向TRAF3供降解以增加NIK蛋白水平。

[0007] NIK蛋白稳定后,作为非典型NF-κB通路的第一个组分,它催化IKKα的磷酸化,并支持IKKα募集和p100的磷酸化,以驱动随后的p100泛素化和蛋白酶体介导的降解,释放p52[16]。在基础条件下,p100通常存在于与RelB的二聚体复合物中,并在刺激降解时产生p52-RelB二聚体,能够易位到细胞核中以启动不同基因的转录(图1)。

[0008] NIK和IKKα在p100磷酸化以释放成熟的p52-RelB蛋白二聚体中起关键作用。然而,虽然IKKα现在被认为是p100磷酸化的关键调节剂,但它也协同依赖于NIK来传递p100的偶联磷酸化和加工,以产生具有转录活性的成熟p52[22]。在转染的细胞中,NIK可以刺激p100的磷酸化、泛素化和加工[23,24],然而重组NIK本身在体外不显示p100的任何磷酸化[24,25]。在基于细胞的环境中,NIK通过参与和激活IKKα介导下游信号传导,导致p100的C-末端区域磷酸化[25],这独立于与典型NF-κB激活相关的其他IKK亚型β和γ[26,27]。虽然IKKα单独磷酸化p100并调节非典型NF-κB激活,但它在诱导p100加工方面不如NIK有效[23]。根据这些观察,进一步的研究发现NIK通过募集IKKα并与p100结合作为蛋白质底物,在调节p100加工中起着关键作用[22]。总的来说,NIK-IKKα与p100的相互作用导致p100在特定丝氨酸残基上的磷酸化,主要是Ser868/870[24]。这些位点是p100 C-末端NIK反应结构域(NRD)内磷酸化降解决定子(phosphor-degron)的组分,当磷酸化时导致βTrCP结合,作为$SCF^{\beta TrCP}$泛素连接酶复合物的一部分,驱动p100最终加工生成p52。

[0009] 独立于非典型NF-κB通路,许多研究已经确定在NIK-IKKα激酶水平也有信号分叉的例子。这些可能依赖于不同的细胞外条件[29],并证明p100不是IKKα介导的磷酸化的唯一底物。IKKα通过催化磷酸化,直接调节许多细胞蛋白,然后直接或间接调节细胞转录[6,7]。这包括不同于NF-κB家族的转录因子,例如E2F1[30,31]、β-连环蛋白[32]、CBP[33],以及转录抑制因子,例如视黄酸和甲状腺激素受体的沉默介质(SMRT)[34]和细胞周期调节因子细胞周期蛋白D1[35]。其他底物还包括作为转录/炎症调节剂的活化STAT1的蛋白抑制剂(PIAS1)[36]、类固醇激素家族受体的雌激素受体(ER)[37]和雄激素受体(AR)[38]及其相关类固醇受体辅因子(SRC)-3[37,39,40]和促进有丝分裂过程的极光激酶A [41,42]。IKKα对这些蛋白状态的直接调节与其他调节蛋白的转录有关,如p53[43,44]和EZH2[44]以及其他有丝分裂激酶Polo样激酶(PLK)4[45]。因此,IKKα在NF-κB依赖性和NF-κB非依赖性基因转录的协调调节中起着关键开关的作用,这巩固了与启动和/或维持获得性特征或表型发展的事件相关的结果,我们现在将Hanahan和Weinberg所识别并定义的癌症特征称为“标志(Hallmarks)”[46,47]。使用许多实验方法如基因删除和重建[48,49]、siRNA“耗尽”[35]和过表达策略[50]揭示,IKKα介导的信号传导驱动的转录调节可能超过200个基因,并且这些基因/蛋白诱导/抑制事件支持获得特定“标志”的特征,特别是肿瘤“维持增殖信号传导”、“抵抗细胞死亡”、“逃避生长抑制因子”和促进“基因组不稳定性和突变”的能力。更引人注目的是IKKα在调节基因/蛋白中的作用,这些基因/蛋白有助于巩固与长期肿瘤发展相关的表型:通过调节细胞因子(例如IL-1β、IL-6[48,49])和趋化因子(例如CCL19、CCL21、

CXCL12、CXCL13和BAFF[27,51,52])诱导和调节粘附分子(例如VCAM;[48-50]),乳腺丝抑蛋白(maspin)[50;53]和MMP[50]在不同细胞/组织情况下的表达,“诱导血管生成”并“激活侵袭和转移”。同样显而易见的是,在特定的癌症亚型中,支持肿瘤再激活的hTERT启动子[54]中的特定突变C250T的获得已经确定了肿瘤对IKKα介导的非典型NF-κB信号转导“成瘾”的可能性,从而“实现了复制潜力”。总的来说,这种酶的干扰可能对上述肿瘤细胞的多种标志产生广泛的影响。此外,考虑到IKKα在调节主要细胞因子、趋化因子和基质金属蛋白酶同工型中的作用,针对这种酶的干预可能对肿瘤微环境中的肿瘤-基质通讯和基质成分有显著影响,并定义了对“肿瘤促进炎症”的更好理解。

[0010] IKKα依赖性、NF-κB依赖性和非依赖性基因转录调节的额外复杂性现在在癌症环境中也很明显,因为我们现在认识到这种转录过程不完全由受体介导的激活驱动。对于实体瘤(例如胰腺腺癌)和血液学情况(例如多发性骨髓瘤),据报道,由于通路中上游TRAF和cIAP成分的表达调控或这些非常相同的成分的突变,导致IKKα介导的信号传导发生组成性激活,最终在没有激动剂存在的情况下,该通路也会发生组成性激活。此外,已在许多结肠直肠癌[55,56]中鉴定了截短的p45形式的IKKα,特别是那些具有公认的B-Raf^{V600E}突变背景的结肠直肠癌。这驱动p45 IKKα介导的核信号传导以TNF超家族成员非依赖性的方式传递,从而为肿瘤发展带来额外的机制和转录多样性,这意味着潜在的治疗干预。

[0011] 近年来,非典型NF-κB通路及其中的IKKα在多种实体瘤和血液系统癌症的发生和发展中扮演着越来越重要的角色。因此,需要并期望鉴定潜在有用的IKKα抑制剂

[0012] 本发明是考虑到前述内容而设计的。

[0013] 参考文献

[0014] [1]Sun SC.Non-canonical NF-κB signaling pathway.Cell Res.2011Jan;21(1):71-85.

[0015] [2]Razani B,Reichardt AD,Cheng G.Non-canonical NF-κB signaling activation and regulation:principles and perspectives.Immunol Rev.2011Nov;244(1):44-54.

[3]Cildir G,Low KC,Tergaonkar V.Noncanonical NF-κB Signaling in Health andDisease.Trends Mol Med.2016 May;22(5):414-429.

[0016] [4]Sun SC.The non-canonical NF-κB pathway in immunity and inflammation.NatRev Immunol.2017 Sep;17(9):545-558.

[0017] [5]Xia L,Tan S,Zhou Y,Lin J,Wang H,Oyang L,Tian Y,Liu L,Su M,Wang H,Cao D,Liao Q.Role of the NFκB-signaling pathway in cancer.Onco Targets Ther.2018 Apr 11;11:2063-2073.

[0018] [6]Perkins ND.Integrating cell-signalling pathways with NF-kappaB and IKKfunction.Nat Rev Mol Cell Biol.2007 Jan;8(1):49-62.

[0019] [7]Gamble C,McIntosh K,Scott R,Ho KH,Plevin R,Paul A.Inhibitory kappa BKinases as targets for pharmacological regulation.Br J Pharmacol.2012Feb;165(4):802-19.

[0020] [16]Liao G,Zhang M,Harhaj EW,Sun SC.Regulation of the NF-kappaB-inducingkinase by tumor necrosis factor receptor-associated factor 3-induced

degradation.JBiol Chem.2004 Jun 18;279(25):26243-50.

[0021] [17]Vallabhapurapu S,Matsuzawa A,Zhang W,Tseng PH,Keats JJ,Wang H,Vignali DA,Bergsagel PL,Karin M.Nonredundant and complementary functions ofTRAF2 and TRAF3 in a ubiquitination cascade that activates NIK-dependentalternative NF-kappaB signaling.Nat Immunol.2008 Dec;9(12):1364-70.

[0022] [18]Vince JE,Wong WW,Khan N,Feltham R,Chau D,Ahmed AU,Benetatos CA,Chunduru SK,Condon SM,McKinlay M,Brink R,Leverkus M,Tergaonkar V,Schneider P,Callus BA,Koentgen F,Vaux DL,Silke J.IAP antagonists target cIAP1to induce TNFalpha-dependent apoptosis.Cell.2007 Nov 16;131(4):682-93.

[0023] [19]Varfolomeev E,Blankenship JW,Wayson SM,Fedorova AV,Kayagaki N,GargP,Zobel K,Dynek JN,Elliott LO,Wallweber HJ,Flygare JA,Fairbrother WJ,Deshayes K,Dixit VM,Vucic D.IAP antagonists induce autoubiquitination ofc-IAPs,NF-kappaB activation,and TNFalpha-dependent apoptosis.Cell.2007 Nov16;131(4):669-81

[0024] [20]Zarnegar BJ,Wang Y,Mahoney DJ,Dempsey PW,Cheung HH,He J,Shiba T,Yang X,Yeh WC,Mak TW,Korneluk RG,Cheng G.Noncanonical NF-kappaBactivation requires coordinated assembly of a regulatory complex of the adaptorscIAP1,cIAP2,TRAF2 and TRAF3 and the kinase NIK.Nat Immunol.2008Dec;9(12):1371-8

[0025] [22]Xiao G,Fong A,Sun SC.Induction of p100 processing by NF-kappaB-inducingkinase involves docking IkappaB kinase alpha(IKKalpha)to p100 andIKKalpha-mediated phosphorylation.J Biol Chem.2004 Jul 16;279(29):30099-105

[0026] [23]Xiao G,Harhaj EW,Sun SC.NF-kappaB-inducing kinase regulates theprocessing of NF-kappaB2 p100.Mol Cell.2001 Feb;7(2):401-9.

[0027] [24]Liang C,Zhang M,Sun SC.beta-TrCP binding and processing ofNF-kappaB2/p100 involve its phosphorylation at serines 866 and 870.Cell Signal.2006 Aug;18(8):1309-17

[0028] [25]Senftleben U,Cao Y,Xiao G,Greten FR,Krähn G,Bonizzi G,Chen Y,Hu Y,Fong A,Sun SC,Karin M.Activation by IKKalpha of a second,evolutionaryconserved,NF-kappa B signaling pathway.Science.2001 Aug 24;293(5534):1495-9.

[0029] [26]Claudio E,Brown K,Park S,Wang H,Siebenlist U.BAFF-inducedNEMO-independent processing of NF-kappa B2 in maturing B cells.Nat Immunol.2002 Oct;3(10):958-65

[0030] [27]Dejardin E,Droin NM,Delhase M,Haas E,Cao Y,Makris C,Li ZW,Karin M,Ware CF,Green DR.The lymphotoxin-beta receptor induces different patterns ofgene expression via two NF-kappaB pathways.Immunity.2002 Oct;17(4):525-35.

[0031] [29]Wang RP,Zhang M,Li Y,Diao FC,Chen D,Zhai Z,Shu HB.Differentialregulation of IKK alpha-mediated activation of IRF3/7 by

NIK.Mol Immunol.2008Apr;45(7):1926-34.

[0032] [30]Tu Z,Prajapati S,Park KJ,Kelly NJ,Yamamoto Y,Gaynor RB.IKK alpharegulates estrogen-induced cell cycle progression by modulating E2F1 expression.JBiol Chem.2006 Mar 10;281(10):6699-706.

[0033] [31]Ammirante M,Kuraishy AI,Shalapour S,Strasner A,Ramirez-Sanchez C,Zhang W,Shabaik A,Karin M.An IKKα-E2F1-BMI1 cascade activated byinfiltrating B cells controls prostate regeneration and tumor recurrence.Genes Dev.2013 Jul 1;27(13):1435-40.

[0034] [32]Lamberti C,Lin KM,Yamamoto Y,Verma U,Verma IM,Byers S,Gaynor RB.Regulation of beta-catenin function by the IkappaB kinases.J Biol Chem.2001 Nov9;276(45):42276-86

[0035] [33]Huang WC,Ju TK,Hung MC,Chen CC.Phosphorylation of CBP by IKKalphapromotes cell growth by switching the binding preference of CBP from p53 toNF-kappaB.Mol Cell.2007 Apr 13;26(1):75-87

[0036] [34]Hoberg JE,Popko AE,Ramsey CS,Mayo MW.IkappaB kinase alpha-mediatedderepression of SMRT potentiates acetylation ofRelA/p65 by p300.Mol Cell Biol.2006 Jan;26(2):457-71.

[0037] [35]Kwak YT,Li R,Becerra CR,Tripathy D,Frenkel EP,Verma UN.IkappaBkinase alpha regulates subcellular distribution and turnover of cyclin D1 byphosphorylation.J Biol Chem.2005 Oct 7;280(40):33945-52.

[0038] [36]Liu B,Yang Y,Chernishof V,Loo RR,Jang H,Tahk S,Yang R,Mink S,ShultzD,Bellone CJ,Loo JA,Shuai K.Proinflammatory stimuli induce IKKalpha-mediatedphosphorylation of PIAS1 to restrict inflammation and immunity.Cell.2007 Jun1;129(5):903-14

[0039] [37]Park KJ,Krishnan V,O'Malley BW,Yamamoto Y,Gaynor RB.Formation of anIKKalpha-dependent transcription complex is required for estrogenreceptor-mediated gene activation.Mol Cell.2005 Apr 1;18(1):71-82

[0040] [38]Jain G,Voogdt C,Tobias A,Spindler KD,Möller P,Cronauer MV,MarienfeldRB.IκB kinases modulate the activity of the androgen receptor in prostate carcinomacell lines.Neoplasia.2012 Mar;14(3):178-89.

[0041] [39]Wu RC,Qin J,Hashimoto Y,Wong J,Xu J,Tsai SY,Tsai MJ,O'Malley BW.Regulation of SRC-3(pCIP/ACTR/AIB-1/RAC-3/TRAM-1)Coactivator activity by Ikappa B kinase.Mol Cell Biol.2002 May;22(10):3549-61.

[0042] [40]Wu RC,Qin J,Yi P,Wong J,Tsai SY,Tsai MJ,O'Malley BW.Selectivephosphorylations of the SRC-3/AIB1 coactivator integrate genomic reponses tomultiple cellular signaling pathways.Mol Cell.2004 Sep 24;15(6):937-49.

[0043] [41]Prajapati S,Tu Z,Yamamoto Y,Gaynor RB.IKKalpha regulates the mitoticphase of the cell cycle by modulating Aurora A phosphorylation.Cell

Cycle.20060ct;5(20):2371-80.

[0044] [42]Irelan JT,Murphy TJ,DeJesus PD,Teo H,Xu D,Gomez-Ferreria MA,Zhou Y,Miraglia LJ,Rines DR,Verma IM,Sharp DJ,Tergaonkar V,Chanda SK.A role forIkappaB kinase 2 in bipolar spindle assembly.Proc Natl Acad Sci U S A.2007 Oct23;104(43):16940-5.

[0045] [43]Schumm K,Rocha S,Caamano J,Perkins ND.Regulation of p53 tumoursuppressor target gene expression by the p52 NF-kappaB subunit.EMBO J.2006 Oct18;25(20):4820-32.

[0046] [44]Iannetti A,Ledoux AC,Tudhope SJ,Sellier H,Zhao B,Mowla S,Moore A,Hummerich H,Gewurz BE,Cockell SJ,Jat PS,Willmore E,Perkins ND.Regulationof p53 and Rb links the alternative NF-κB pathway to EZH2 expression and cellsenescence.PLoS Genet.2014 Sep 25;10(9):e1004642

[0047] [45]Ledoux AC,Sellier H,Gillies K,Iannetti A,James J,Perkins ND.NFκBregulates expression of Polo-like kinase 4.Cell Cycle.2013 Sep 15;12(18):3052-62

[0048] [46]Hanahan D,Weinberg RA.The hallmarks of cancer.Cell.2000 Jan7;100(1):57-70.

[0049] [47]Hanahan D,Weinberg RA.Hallmarks of cancer:the next generation.Cell.2011Mar 4;144(5):646-74.

[0050] [48]Li X,Massa PE,Hanidu A,Peet GW,Aro P,Savitt A,Mische S,Li J,MarcuKB.IKKalpha,IKKbeta,and NEMO/IKKgamma are each required for the NF-kappaB-mediated inflammatory response program.J Biol Chem.2002 Nov22;277(47):45129-40.

[0051] [49]Massa PE,Li X,Hanidu A,Siamas J,Pariali M,Pareja J,Savitt AG,Catron KM,Li J,Marcu KB.Gene expression profiling in conjunction with physiological rescuesof IKKalpha-null cells with wild type or mutant IKKalpha reveals distinct classes ofIKKalpha/NF-kappaB-dependent genes.J Biol Chem.2005 Apr 8;280(14):14057-69

[0052] [50]Nadiminty N,Dutt S,Tepper C,Gao AC.Microarray analysis reveals potentialtarget genes ofNF-kappaB2/p52 in LNCaP prostate cancer cells.Prostate.2010 Feb15;70(3):276-87.

[0053] [51]Wharry CE,Haines KM,Carroll RG,May MJ.Constitutive non-canonicalNFkappaB signaling in pancreatic cancer cells.Cancer Biol Ther.2009Aug;8(16):1567-76.

[0054] [52]Ammirante M,Shalapour S,Kang Y,Jamieson CA,Karin M.Tissue injury andhypoxia promote malignant progression of prostate cancer by inducing CXCL13expression in tumor myofibroblasts.Proc Natl Acad Sci U S A.2014 Oct14;111(41):14776-81.

[0055] [53]Ammirante M,Luo JL,Grivennikov S,Nedospasov S,Karin M.B-cell-

derivedlymphotoxin promotes castration-resistant prostate cancer.Nature.2010 Mar11;464(7286):302-5.

[0056] [54]Li Y,Zhou QL,Sun W,Chandrasekharan P,Cheng HS,Ying Z,Lakshmanan M,Raju A,Tenen DG,Cheng SY,Chuang KH,Li J,Prabhakar S,Li M,Tergaonkar V.Non-canonical NF-κB signalling and ETS1/2 cooperatively drive C250T mutantTERT promoter activation.Nat Cell Biol.2015 Oct;17(10):1327-38.

[0057] [55]Margalef P,Fernández-Majada V,Villanueva A,Garcia-Carbonell R,Iglesias M,López L,Martínez-Iniesta M,Villà-Freixa J,Mulero MC,Andreu M,Torres F,MayoMW,Bigas A,Espinosa L.A truncated form of IKKαis responsible for specificnuclear IKK activity in colorectal cancer.Cell Rep.2012 Oct 25;2(4):840-54.

[0058] [56]Margalef P,Colomer C,Villanueva A,Montagut C,Iglesias M,Bellosillo B,Salazar R,Martínez-Iniesta M,Bigas A,Espinosa L.BRAF-induced tumorigenesis is IKKα-dependent but NF-κB-independent.Sci Signal.2015Apr 21;8(373):ra38.

发明内容

[0059] 根据本发明的第一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0060] 根据本发明的另一方面,提供了一种药物组合物,其包含如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[0061] 根据本发明的另一方面,提供了体外或体内抑制IKKα活性的方法,所述方法包括将细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物接触。

[0062] 根据本发明的另一方面,提供了一种在需要这种治疗的患者中治疗涉及IKKα活性的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0063] 根据本发明的另一方面,提供了一种在需要这种治疗的患者中治疗增殖性病症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0064] 根据本发明的另一方面,提供了一种治疗需要这种治疗的患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0065] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物,其用于治疗。

[0066] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物,其用作药物。

[0067] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物,其用于治疗增殖性病症。

[0068] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物,其用于治疗癌症。在一个特定的实施方案中,所述癌症是人类癌症。

[0069] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其用于抑制IKKα活性。

[0070] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其用于治疗涉及IKKα活性的疾病或病症。

[0071] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制备用于治疗增殖性病症的药物中的用途。

[0072] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0073] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制备用于抑制IKKα活性的药物中的用途。

[0074] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制备用于治疗涉及IKKα活性的疾病或病症的药物中的用途。

[0075] 根据本发明的另一方面,提供了制备如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的方法。

[0076] 根据本发明的另一方面,提供了一种化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其可通过制备如本文所定义的化合物的方法获得,或通过制备如本文所定义的化合物的方法获得,或通过制备如本文所定义的化合物的方法直接获得。

[0077] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的新中间体,其适用于本文列出的任何一种合成方法。

[0078] 与本发明的一个方面相关的特征,包括可选的、合适的和优选的特征,也可以是与本发明的任何其他方面相关的特征,包括可选的、合适的和优选的特征。

具体实施方式

[0079] 定义

[0080] 除非另有说明,否则说明书和权利要求书中使用的下列术语具有以下含义。

[0081] 应当理解,提及“治疗”或“处理”包括预防以及减轻病况的既定症状。因此,“治疗”或“处理”一种状态、病症或病况包括:(1)预防或延迟在可能患有或易患该状态、病症或病况但尚未经历或表现出该状态、病症或病况的临床或亚临床症状的人中发展的该状态、病症或病况的临床症状的出现,(2)抑制该状态、病症或病况,即,阻止、减少或延迟疾病的发展或其复发(在维持治疗的情况下)或其至少一种临床或亚临床症状,或(3)缓解或减轻疾病,即引起状态、病症或病况或其至少一种临床或亚临床症状的消退。

[0082] “治疗有效量”是指当给哺乳动物施用以治疗疾病时,足以实现该疾病治疗的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、疾病及其严重程度以及被治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。应该理解的是,在例如人类或其他哺乳动物中,治疗有效量可以在实验室或临床环境中通过实验确定,或者治疗有效量可以是美国食品药品监督管理局(FDA)或等效的外国监管机构的指南针对特定疾病和被治疗的受试者所要求的量。应当理解,确定合适的

剂型、剂量和施用途径在药学和医学领域的普通技术水平范围内。

[0083] 本文中单独使用或与另一个或多个术语结合使用的,“受试者”和“患者”是指动物(例如哺乳动物),尤其是人类。合适地,“受试者”和“患者”可以是非人类动物(例如家畜和家养宠物)或人类。

[0084] 如本文中单独使用或与另一个或多个术语结合使用的,“药学上可接受的”是指通常与其它成分(例如,关于制剂)化学和/或物理相容的物质,和/或通常与其接受者(例如,受试者)生理相容的物质。

[0085] 在本说明书中,术语“烷基”包括直链和支链烷基。提到单个烷基如“丙基”时,仅针对直链形式,提到单个支链烷基如“异丙基”时,仅针对支链形式。例如,“(1-6C)烷基”包括(1-4C)烷基、(1-3C)烷基、丙基、异丙基和叔丁基。

[0086] 单独使用或作为前缀使用的术语“(m-nC)”或“(m-nC)基团”是指具有m至n个碳原子的任何基团。

[0087] “亚烷基”是位于两个其它化学基团之间并用于连接它们的烷基。因此,“(1-6C)亚烷基”是指1-6个碳原子的直链饱和二价烃基或3-6个碳原子的支链饱和二价烃基,例如亚甲基(-CH_2-)、亚乙基异构体(-CH(CH_3)-和-CH_2CH_2-)、亚丙基异构体(-CH(CH_3)CH_2-、-CH(CH_2CH_3)-、-C(CH_3)$_2$-和-$CH_2CH_2CH_2$-)、亚戊基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-)等。

[0088] 术语“烯基”是指包含2个或更多个碳原子的直链和支链烷基,其中该基团中存在至少一个碳-碳双键。烯基的例子包括乙烯基、丙烯基和丁-2,3-烯基,并包括所有可能的几何(E/Z)异构体。

[0089] 术语“炔基”是指包含2个或更多个碳原子的直链和支链烷基,其中该基团中存在至少一个碳-碳三键。炔基的例子包括乙炔基和丙炔基。

[0090] “(m-nC)环烷基”是指含有m至n个碳原子的饱和烃环系统。示例性的环烷基包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和双环[2.2.1]庚基。

[0091] 术语“烷氧基”是指O-连接的直链和支链烷基。烷氧基的例子包括甲氧基、乙氧基和叔丁氧基。

[0092] 本文使用的术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子被卤素(例如氟)原子取代的烷基。卤代烷基的例子包括-CH_2F、-CHF_2和-CF_3。

[0093] 术语“卤素”或“卤基”是指氟、氯、溴和碘,合适地是氟、氯和溴,更合适地是氟和氯。

[0094] 术语“碳环基”、“碳环的”或“碳环”是指非芳族饱和或部分饱和的单环、稠合、桥连或螺环双环含碳环系统。单环碳环包含约3至12个(合适地3至7个)环原子。双环碳环在环中含有6至17个成员原子,合适地是7至12个成员原子。双环碳环可以是稠环、螺环或桥环系统。碳环基团的例子包括环丙基、环丁基、环己基、环己烯基和螺环[3.3]庚基。

[0095] 术语“杂环基”、“杂环的”或“杂环”是指非芳族饱和或部分饱和的单环、稠合、桥连或螺双环杂环系统。单环杂环包含约3至12个(合适地3至7个)环原子,在环中具有1至5个(合适地1、2或3个)选自氮、氧或硫的杂原子。双环杂环在环中含有7至17个成员原子,合适地是7至12个成员原子。双环杂环可以是稠环、螺环或桥环系统。杂环基团的例子包括环醚,例如环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、二氧杂环己烷基(dioxanyl)和取代的环醚。含氮杂环包括例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢三嗪基、四氢吡唑基等。

典型的含硫杂环包括四氢噻吩基、二氢-1,3-二硫醇、四氢-2H-噻喃和六氢噻呯(hexahydrothiepine)。其他杂环包括二氢-氧硫杂戊环基(oxathiolyl)、四氢噁唑基、四氢噁二唑基、四氢二噁唑基、四氢-氧杂噻唑基(oxathiazolyl)、六氢三嗪基、四氢噁嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢嘧啶基、二氧杂环戊烷基(dioxolinyl)、八氢苯并呋喃基、八氢苯并咪唑基和八氢苯并噻唑基。对于含硫杂环,还包括含有SO或SO_2基团的氧化硫杂环。例子包括四氢噻吩基和硫代吗啉基的亚砜和砜形式,例如四氢噻吩1,1-二氧化物和硫代吗啉基1,1-二氧化物。杂环可以包含1或2个氧代(=O)或硫代(=S)取代基。带有1或2个氧代(=O)或硫代(=S)取代基的杂环基的合适值是例如2-氧代吡咯烷基、2-硫代吡咯烷基、2-氧代咪唑烷基、2-硫代咪唑烷基、2-氧代哌啶基、2,5-二氧代吡咯烷基、2,5-二氧代咪唑烷基或2,6-二氧代哌啶基。具体的杂环基是含有1、2或3个选自氮、氧或硫的杂原子的饱和单环3-7元杂环基,例如氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吗啉基、四氢噻吩基、四氢噻吩基1,1-二氧化物、硫代吗啉基、硫代吗啉基1,1-二氧化物、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基或高哌嗪基。如技术人员将理解的,任何杂环可以通过任何合适的原子,例如通过碳或氮原子连接到另一个基团上。然而,本文提及的哌啶基或吗啉代是指通过环氮连接的哌啶-1-基或吗啉-4-基环。

[0096] “桥环系统”是指其中两个环共享两个以上原子的环系统,参见例如Jerry March的《高级有机化学》(Advanced Organic Chemistry),第4版,Wiley Interscience,第131-133页,1992。桥接的杂环基环系统的例子包括氮杂双环[2.2.1]庚烷、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷、氮杂双环[2.2.2]辛烷、氮杂双环[3.2.1]辛烷和奎宁环。

[0097] “螺环双环系统”是指两个环系统共享一个共同的螺碳原子,即杂环通过一个共同的螺碳原子与另一个碳环或杂环相连。螺环系统的例子包括6-氮杂螺[3.4]辛烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷和2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷。

[0098] 如本文中单独使用或与另一个或多个术语结合使用的,“芳族”是指含有4n+2π电子的单环和多环系统,其中n是整数。芳族应理解为是指并包括仅含有碳原子的环系统(即“芳基”)以及含有至少一个选自N、O或S的杂原子的环系统(即“杂芳族”或“杂芳基”)。芳香环系统可以是取代的或未取代的。

[0099] 如本文中单独使用或与另一个或多个术语结合使用的,“非芳族”是指具有至少一个双键的单环或多环系统,其不是延伸共轭π体系的一部分。如本文所用,非芳族是指并包括仅含有碳原子的环系统以及含有至少一个选自N、O或S的杂原子的环系统。非芳族环系统可以是取代的或未取代的。

[0100] 术语“杂芳基”或“杂芳族”是指并入一个或多个(例如1-4个,特别是1、2或3个)选自氮、氧或硫的杂原子的芳族单环、双环或多环。术语杂芳基包括单价物质和二价物质。杂芳基的例子是含有5-12个环成员,更通常是5-10个环成员的单环和双环基团。杂芳基可以是例如5或6元单环或9或10元双环,例如由稠合的5元环和6元环或两个稠合的6元环形成的双环结构。每个环可以含有最多约4个通常选自氮、硫和氧的杂原子。典型地,杂芳基环将包含最多3个杂原子,更通常最多2个,例如单个杂原子。在一个实施方案中,杂芳基环包含至少一个环氮原子。杂芳基环中的氮原子可以是碱性的,如在咪唑或吡啶的情况下,或者基本

上是非碱性的,如在吲哚或吡咯氮的情况下。通常,杂芳基中存在的碱性氮原子数,包括环上的任何氨基取代基,将少于五个。

[0101] 杂芳基的例子包括呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三氮烯基(triazenyl)、苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、吲唑基、嘌呤基、苯并呋咱基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌嗪基、蝶啶基、萘啶基、咔唑基、吩嗪基、苯并异喹啉基、吡啶并哒嗪基、噻吩并[2,3-b]呋喃基、2H-呋喃并[3,2-b]吡喃基、5H-吡啶并[2,3-d]-o-噁嗪基、1H-吡唑并[4,3-d]噁唑基、4H-咪唑并[4,5-d]噻唑基、吡嗪并[2,3-d]哒嗪基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基。“杂芳基”还包括部分芳族的双环或多环系统,其中至少一个环是芳环,一个或多个其它环是非芳族的饱和或部分饱和的环,条件是至少一个环含有一个或多个选自氮、氧或硫的杂原子。部分芳族杂芳基的例子包括,例如,四氢异喹啉基、四氢喹啉基、2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基(dioxinyl)、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基(dioxolyl)、2,2-二氧代-1,3-二氢-2-苯并噻吩基、4,5,6,7-四氢苯并呋喃基、吲哚啉基、1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶基、1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪基和3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基。

[0102] 五元杂芳基的例子包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、呋咱基、噁唑基、噁二唑基、噁三唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基和四唑基。

[0103] 六元杂芳基的例子包括但不限于吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基和三嗪基。

[0104] 双环杂芳基可以是例如选自以下的基团:

[0105] 与含有1、2或3个环杂原子的5或6元环稠合的苯环;

[0106] 与含有1、2或3个环杂原子的5或6元环稠合的吡啶环;

[0107] 与含有1或2个环杂原子的5或6元环稠合的嘧啶环;

[0108] 与含有1、2或3个环杂原子的5或6元环稠合的吡咯环;

[0109] 与含有1或2个环杂原子的5或6元环稠合的吡唑环;

[0110] 与含有1或2个环杂原子的5或6元环稠合的吡嗪环;

[0111] 与含有1或2个环杂原子的5或6元环稠合的咪唑环;

[0112] 与含有1或2个环杂原子的5或6元环稠合的噁唑环;

[0113] 与含有1或2个环杂原子的5或6元环稠合的异噁唑环;

[0114] 与含有1或2个环杂原子的5或6元环稠合的噻唑环;

[0115] 与含有1或2个环杂原子的5或6元环稠合的异噻唑环;

[0116] 与含有1、2或3个环杂原子的5或6元环稠合的噻吩环;

[0117] 与含有1、2或3个环杂原子的5或6元环稠合的呋喃环;

[0118] 与含有1、2或3个环杂原子的5或6元杂芳环稠合的环己基环;和

[0119] 与含有1、2或3个环杂原子的5或6元杂芳环稠合的环戊基环。

[0120] 含有与五元环稠合的六元环的双环杂芳基的具体例子包括但不限于苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、吲哚嗪基(indolizinyl)、吲哚啉基、异吲哚啉基、嘌呤基(例如腺嘌呤基、鸟嘌呤基)、吲唑基、苯并二氧杂环戊烯基和吡唑并吡啶基。

[0121] 含有两个稠合六元环的双环杂芳基的具体例子包括但不限于喹啉基、异喹啉基、色满基(chromanyl)、硫色满基、色烯基(chromenyl)、异色烯基、色满基、异色满基、苯并二氧杂环己烷基、喹嗪基(quinolizinyl)、苯并噁嗪基、苯并二嗪基、吡啶并吡啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、萘啶基和蝶啶基。

[0122] 术语“芳基”是指具有5至12个碳原子的环状或多环芳香环。术语芳基包括单价物质和二价物质。芳基的例子包括但不限于苯基、联苯基、萘基等。在一个特定的实施方案中,芳基是苯基。

[0123] 本说明书还使用几个复合术语来描述包含一个以上官能性的基团。本领域技术人员将理解这样的术语。例如,(3-6C)环烷基(m-nC)烷基包括被(3-6C)环烷基取代的(m-nC)烷基。

[0124] 术语“任选取代的”是指取代的和未取代的基团、结构或分子。术语“其中R^1基团中的一个/任何CH、CH_2、CH_3基团或杂原子(即NH)任选地被取代”合适地表示R^1基团中的(任何)一个氢基团被相关的规定基团取代。

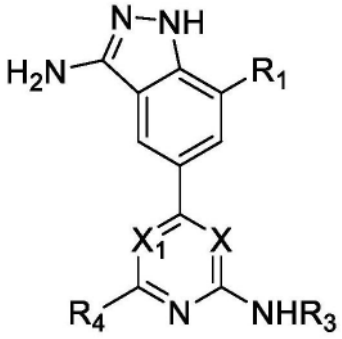
[0125] 当任选的取代基选自“一个或多个”基团时,应理解该定义包括选自一个特定基团的所有取代基或选自两个或多个特定基团的取代基。在一些实施方案中,一个或多个是指一个、两个或三个。在另一个实施方案中,一个或多个是指一个或两个。在特定实施方案中,一个或多个是指一个。

[0126] 短语“本发明的化合物”是指本文公开的那些化合物,包括一般的和具体的。

[0127] “约”在本文中与可测量的值如数量或一段时间等结合使用时,意在包括该值的合理变化,例如,考虑到所述值的测量中的实验误差。

[0128] 化合物

[0129] 一方面,本发明涉及具有结构式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,如下所示:

[0130] 

(I)

[0131] 其中:

[0132] R_1选自氢、卤素、(1-6C)烷基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、芳基、杂芳基和杂环基,

[0133] 并且其中所述(1-6C)烷基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选地被一个或多个R_{100}取代基取代;

[0134] 其中R_{100}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_f$、$(CH_2)_zC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)OR_f$、$(CH_2)_zOC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)$

C(O)R_f、$(CH_2)_zS(O)_yR_f$、$(CH_2)_zSO_2N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)SO_2R_f$、$(CH_2)_zNR_jR_h$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$杂环基、$(CH_2)_z$杂芳基或$(CH_2)_z$芳基;

[0135] 并且其中:

[0136] (i)R_f和R_g各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基;并且其中R_h和R_j各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基,或者R_h和R_j与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子,并且任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代;和

[0137] (ii)R_{100}取代基中的任何(1-4C)烷基、(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或芳基任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_k、C(O)R_k、C(O)OR_k、OC(O)R_k、C(O)N(R_1)R_k、N(R_1)C(O)R_k、S(O)$_yR_k$、$SO_2N(R_1)R_k$、$N(R_1)SO_2R_k$或NR_1R_k的取代基取代,其中R_k和R_1选自氢或(1-2C)烷基;

[0138] X是N或CR_2;其中R_2选自氢、卤素、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(3-7C)环烷基、芳基、杂芳基和杂环基,

[0139] 其中所述(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(3-7C)环烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选地被一个或多个R_{200}取代基取代;

[0140] 其中R_{200}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$杂环基、$(CH_2)_z$杂芳基或$(CH_2)_z$芳基;

[0141] 并且其中:

[0142] (i)R_m和R_n各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基;R_o和R_p各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基,或者R_o和R_p与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子,并且任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代;和

[0143] (ii)R_{200}取代基中的任何(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或芳基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_q、C(O)R_q、C(O)OR_q、OC(O)R_q、C(O)N(R_q)R_r、N(R_r)C(O)R_q、S(O)$_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$或NR_rR_q的取代基取代,其中R_q是氢、(1-2C)烷基或苯基,并且R_r选自氢或(1-2C)烷基;

[0144] R_3选自氢、(1-8C)烷基、(3-7C)环烷基、$(CH_2)_{1-3}$(3-7C)环烷基、碳连接的4-7元杂环基、碳连接的5-6元杂芳基、-C(O)-(1-8C)烷基、-C(O)(3-7C)环烷基、-C(O)[5或6元杂芳基]、-C(O)苯基、-C(O)O(1-8C)烷基、C(O)O(3-7C)环烷基、C(O)O$(CH_2)_{1-3}$(3-7C)环烷基、-C(O)NH_2、-C(O)NH-(1-8C)烷基、

[0145] -C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$(3-7C)环烷基、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$杂环基、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$[5或6元杂芳基]、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$苯基、-S(O)$_2$H或-S(O)$_2$-(1-8C)烷基;

[0146] 其中任何烷基、环烷基、苯基、杂芳基或杂环基部分任选地被一个或多个R_{300}取代基取代;

[0147] 其中R_{300}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_s$、$(CH_2)_zC(O)R_s$、$(CH_2)_zC(O)OR_s$、$(CH_2)_zOC(O)R_s$、$(CH_2)_zC(O)N(R_v)R_u$、$(CH_2)_zN(R_t)$

$C(O)R_s$、$(CH_2)_zN(R_t)C(O)OR_s$、$(CH_2)_zS(O)_yR_s$、$(CH_2)_zSO_2N(R_v)R_u$、$(CH_2)_zN(R_t)SO_2R_s$、$(CH_2)_zNR_uR_v$；

[0148] 并且其中：

[0149] (i)R_s和R_t各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或$(CH_2)_z$苯基；R_u和R_v各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或$(CH_2)_z$苯基，或者R_u和R_v与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环，该环可以任选地包括另外的杂原子，并且其中R_o和R_p形成的任何3-7元环，以及对于R_s、R_t、R_u和R_v存在的任何烷基或苯基，任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代；和

[0150] (ii)R_{300}取代基中的任何烷基、环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_w、$C(O)R_w$、$C(O)OR_w$、$OC(O)R_w$、$C(O)N(R_w)R_x$、$N(R_x)C(O)R_w$、$S(O)_yR_w$、$SO_2N(R_x)R_w$、$N(R_x)SO_2R_w$或NR_wR_x的取代基取代，其中R_w是氢、(1-2C)烷基或苯基，并且R_x选自氢或(1-2C)烷基；

[0151] 或者R_2和R_3连接在一起形成-CH=CQ-或-N=CQ-基团；

[0152] Q是氢、卤素、氰基或下式的基团：

[0153] $-L_1-Y_1-L_2-Q_1$

[0154] 其中：

[0155] L_1不存在或为(1-3C)亚烷基；

[0156] Y_1不存在或为O、S、SO、SO_2、$N(R_{y1})$、C(O)、C(O)O、OC(O)、

[0157] $C(O)N(R_{y1})$或$N(R_{y1})C(O)$，其中R_{y1}选自氢或(1-4C)烷基；

[0158] L_2不存在或为(1-3C)亚烷基；并且

[0159] Q_1是氢、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、苯基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基；

[0160] 其中Q任选地进一步被一个或多个独立地选自氧代、羟基、(1-6C)

[0161] 烷基、卤素、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)氨基烷基、

[0162] (1-4C)羟烷基、氰基的取代基取代，或者被一个或多个下式的基团取代：

[0163] $-L_3-Y_2-L_4-W_1$

[0164] 其中：

[0165] L_3不存在或为(1-3C)亚烷基；

[0166] Y_2不存在或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{y2})$、C(O)、C(O)O、

[0167] OC(O)、$C(O)N(R_{y2})$或$N(R_{y2})C(O)$、$S(O)_2N(R_{y2})$、$N(R_{y2})SO_2$，

[0168] 其中R_{y2}选自氢或(1-3C)烷基；

[0169] L_4不存在或为(1-3C)亚烷基；并且

[0170] W_1是氢、(1-6C)烷基、苯基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基；

[0171] 其中W_1任选地被一个或多个选自氧代、(1-4C)烷基、卤素、

[0172] (1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基、氨基、(1-4C)烷基氨基、二[(1-4C)烷基]氨基C(O)OH、C(O)O(1-4C)烷基、

[0173] $(CH_2)_{0-3}$-杂环基或氰基的取代基取代；

[0174] R_4选自氢、卤素、氰基或氨基；

[0175] 当R_2和R_3连接在一起形成-CH=CH-基团时,X_1是N;或X_1是CR_5,其中R_5选自氢、卤素、氰基或氨基;

[0176] y独立地选自0、1或2;

[0177] z独立地选自0、1、2或3;

[0178] 条件是:

[0179] (i)当R_2和R_3都是氢时,R_1不是氢;

[0180] (ii)当R_1和R_3都是氢时,R_2不是氢;

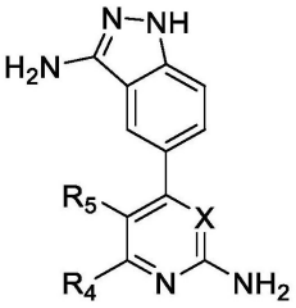
[0181] (iii)当R_2和R_3连接形成-CH=CH-基团时,R_1不是氢;

[0182] (iv)当X是N且R_3是氢时,R_1不是氢;和

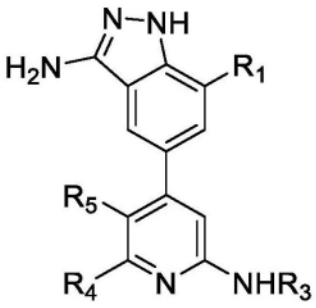
[0183] (v)当L_1、Y_1和L_2都不存在时,Q_1不是芳基或杂芳基。

[0184] 在另一方面,本发明涉及以上定义的式I的化合物,其中R_3选自氢、氰基、(1-8C)烷基、(3-7C)环烷基、$(CH_2)_{1-3}$(3-7C)环烷基、碳连接的4-7元杂环基、碳连接的5-6元杂芳基、-C(O)-(1-8C)烷基、-C(O)$(CH_2)_{0-3}$(3-7C)环烷基、-C(O)[5或6元杂芳基]、-C(O)苯基、-C(O)O(1-8C)烷基、-C(O)O(3-7C)环烷基、-C(O)O$(CH_2)_{1-3}$(3-7C)环烷基、-C(O)NH_2、-C(O)NH-(1-8C)烷基、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$(3-7C)环烷基、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$杂环基、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$[5或6元杂芳基]、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$苯基、-S(O)$_2$H或-S(O)$_2$-(1-8C)烷基;其中任何烷基、环烷基、苯基、杂芳基或杂环基部分任选地被一个或多个如本文所定义的R_{300}取代基取代。

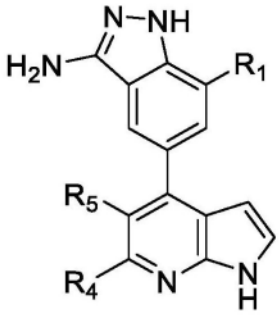
[0185] 本发明的具体化合物包括,例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物,在本文中定义为具有下面所示的结构式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)之一:



(Ia)

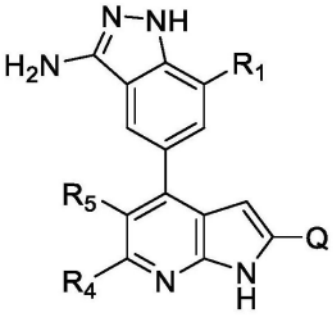


(Ib)

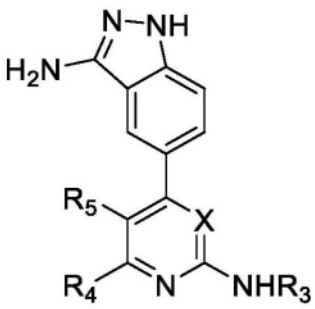


(Ic)

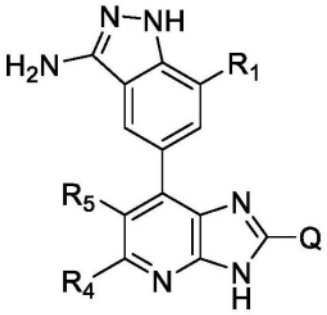
[0186]



(Id)



(Ie)



(If)

[0187] 其中R_1、X、R_3、R_4、R_5和Q各自如本文所定义。

[0188] 本发明的具体化合物包括,例如,式(I)的化合物[包括子式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)],或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物,其中,除非另有说明,否则R_1、X、R_2、R_3、R_4、X_1、R_5和Q,以及任何相关的取代基各自具有上文或下文段落(1)至(43)中任一段中定义的任何含义:

[0189] (1)R_1选自氢、卤素、(1-6C)烷基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、苯基、5或6元杂芳基或4-7元杂环基,

[0190] 其中所述(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、苯基、杂芳基和杂环基任选地被一个或多个R_{100}取代基取代;

[0191] 并且其中R_{100}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_f$、$(CH_2)_zC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)OR_f$、$(CH_2)_zOC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)C(O)R_f$、$(CH_2)_zS(O)_yR_f$、$(CH_2)_zSO_2N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)SO_2R_f$、$(CH_2)_zNR_jR_h$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$杂环基、$(CH_2)_z$杂芳基或$(CH_2)_z$苯基;

[0192] 并且其中:

[0193] (i)R_f和R_g各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;并且其中R_h和R_j各自独立地选自氢或(1-2C)烷基,或者R_h和R_j与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子;和

[0194] (ii)R_{100}取代基中的任何(1-4C)烷基、(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_k、$C(O)R_k$、$C(O)OR_k$、$OC(O)R_k$、$C(O)N(R_1)R_k$、$N(R_1)C(O)R_k$、$S(O)_yR_k$、$SO_2N(R_1)R_k$、$N(R_1)SO_2R_k$或NR_1R_k的取代基取代,其中R_k和R_1选自氢或(1-2C)烷基

[0195] (2)R_1选自氢、卤素、(1-6C)烷基、(2-6C)炔基、苯基或5或6元杂芳基,

[0196] 其中所述(2-6C)炔基、苯基或杂芳基任选地被一个或多个R_{100}取代基取代;

[0197] 并且其中R_{100}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_f$、$(CH_2)_zC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)OR_f$、$(CH_2)_zOC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)C(O)R_f$、$(CH_2)_zS(O)_yR_f$、$(CH_2)_zSO_2N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)SO_2R_f$、$(CH_2)_zNR_jR_h$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$-[4-6元杂环基]、$(CH_2)_z$-[5或6元杂芳基]或$(CH_2)_z$苯基;

[0198] 并且其中:

[0199] (i)R_f和R_g各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;并且其中R_h和R_j各自独立地选自氢或(1-2C)烷基,或者R_h和R_j与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子;和

[0200] (ii)R_{100}取代基中的任何(1-4C)烷基、(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_k、$C(O)R_k$、$C(O)OR_k$、$OC(O)R_k$、$C(O)N(R_1)R_k$、$N(R_1)C(O)R_k$、$S(O)_yR_k$、$SO_2N(R_1)R_k$、$N(R_1)SO_2R_k$或NR_1R_k的取代基取代,其中R_k和R_1选自氢或(1-2C)烷基。

[0201] (3)R_1选自氢、卤素、(1-6C)烷基、(2-6C)炔基、苯基或5或6元杂芳基,

[0202] 其中所述(2-6C)炔基、苯基或杂芳基任选地被一个或多个R_{100}取代基取代;

[0203] 并且其中R_{100}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_f$、$(CH_2)_zC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)OR_f$、$(CH_2)_zOC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN$

$(R_g)C(O)R_f$、$(CH_2)_zS(O)_yR_f$、$(CH_2)_zSO_2N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)SO_2R_f$、$(CH_2)_zNR_jR_h$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$-[4-6元杂环基]、$(CH_2)_z$-[5或6元杂芳基]或$(CH_2)_z$苯基;

[0204] 并且其中:

[0205] (i)R_f和R_g各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;和

[0206] (ii)R_{100}取代基中的任何(1-4C)烷基、(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或芳基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基或OR_k的取代基取代,其中R_k选自氢或(1-2C)烷基;

[0207] (4)R_1选自氢、(2-6C)炔基、苯基或5或6元杂芳基,

[0208] 其中所述(2-6C)炔基、苯基或杂芳基任选地被一个或多个R_{100}取代基取代;

[0209] 并且其中R_{100}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_f$、$C(O)R_f$、$C(O)OR_f$、$OC(O)R_f$、$C(O)N(R_j)R_h$、$N(R_g)C(O)R_f$、$S(O)_yR_f$、$SO_2N(R_j)R_h$、$N(R_g)SO_2R_f$、NR_jR_h、$(CH_2)_z$-[4-6元杂环基]或$(CH_2)_z$苯基;

[0210] 并且其中:

[0211] (i)R_f和R_g各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;和

[0212] (ii)R_{100}取代基中的任何(1-4C)烷基、杂环基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基或OR_k的取代基取代,其中R_k选自氢或(1-2C)烷基;

[0213] (5)R_1选自:

[0214] (i)氢;

[0215] (ii)卤素;

[0216] (iii)甲基;

[0217] (iv)CF_3;

[0218] (v)乙炔基,即

[0219] 

[0220] 其任选地被R_{100}取代;

[0221] (vi)任选地被R_{100}取代的苯基;

[0222] (vii)任选地被R_{100}取代的5或6元杂芳基;

[0223] 并且其中R_{100}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_f$、$C(O)R_f$、$C(O)OR_f$、$OC(O)R_f$、$C(O)N(R_j)R_h$、$N(R_g)C(O)R_f$、$S(O)_yR_f$、$SO_2N(R_j)R_h$、$N(R_g)SO_2R_f$、NR_jR_h、$(CH_2)_z$-[4-6元杂环基]或$(CH_2)_z$苯基;

[0224] 并且其中:

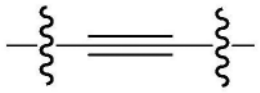
[0225] (i)R_f和R_g各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;和

[0226] (ii)R_{100}取代基中的任何(1-4C)烷基、杂环基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基或OR_k的取代基取代,其中R_k选自氢或(1-2C)烷基。

[0227] (6)R_1选自:

[0228] (i)氢;

[0229] (ii)乙炔基,即

[0230] 

[0231] 其任选地被R_{100}取代;

[0232] (iii)任选地被R_{100}取代的苯基;

[0233] (iv)5或6元杂芳基;

[0234] 并且其中R_{100}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_f$、$C(O)R_f$、$C(O)OR_f$、$OC(O)R_f$、$C(O)N(R_j)R_h$、$N(R_g)C(O)R_f$、$S(O)_yR_f$、$SO_2N(R_j)R_h$、$N(R_g)SO_2R_f$、NR_jR_h、$(CH_2)_z$-[4-6元杂环基]或$(CH_2)_z$苯基;

[0235] 并且其中:

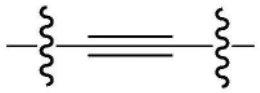
[0236] (i)R_f和R_g各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;和

[0237] (ii)R_{100}取代基中的任何(1-4C)烷基、杂环基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基或OR_k的取代基取代,其中R_k选自氢或(1-2C)烷基;

[0238] (7)R_1选自:

[0239] (i)氢;

[0240] (ii)乙炔基,即

[0241] 

[0242] 其任选地被R_{100}取代;

[0243] (iii)任选地被R_{100}取代的苯基;

[0244] (iv)5或6元杂芳基;

[0245] 并且其中R_{100}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_f$、$C(O)R_f$、$C(O)OR_f$、$OC(O)R_f$、$C(O)N(R_j)R_h$、$N(R_g)C(O)R_f$、$S(O)_yR_f$、$SO_2N(R_j)R_h$、NR_jR_h、$(CH_2)_z$-[4-6元杂环基]或$(CH_2)_z$苯基;

[0246] 并且其中:

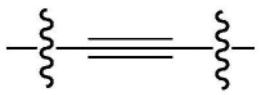
[0247] (i)R_f和R_g各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;和

[0248] (ii)R_{100}取代基中的任何(1-4C)烷基、杂环基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基或OR_k的取代基取代,其中R_k选自氢或(1-2C)烷基;

[0249] (8)R_1选自:

[0250] (i)氢;

[0251] (ii)乙炔基,即

[0252] 

[0253] 其任选地被R_{100}取代;

[0254] (iii)任选地被R_{100}取代的苯基;

[0255] (iv)5或6元杂芳基;

[0256] 并且其中R_{100}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟

烷基、$(CH_2)_zOR_f$、$C(O)R_f$、$C(O)OR_f$、$C(O)N(R_j)R_h$、$S(O)_yR_f$、$SO_2N(R_j)R_h$、NR_jR_h、$(CH_2)_z$-[4-6元杂环基]或$(CH_2)_z$苯基;

[0257] 并且其中:

[0258] (i)R_f和R_g各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;和

[0259] (ii)R_{100}取代基中的任何(1-4C)烷基、杂环基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基或OR_k的取代基取代,其中R_k选自氢或(1-2C)烷基;

[0260] (9)R_1选自:

[0261] (i)氢;

[0262] (ii)乙炔基,即

[0263] 

[0264] 其任选地被R_{100}取代;

[0265] (iii)任选地被R_{100}取代的苯基;

[0266] (iv)5或6元杂芳基;

[0267] 并且其中R_{100}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_f$、$C(O)R_f$、$C(O)OR_f$、$C(O)N(R_j)R_h$、$S(O)_yR_f$、$SO_2N(R_j)R_h$、NR_jR_h、$(CH_2)_z$-[4-6元杂环基]或$(CH_2)_z$苯基;

[0268] 并且其中:

[0269] (i)R_f和R_g各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;和

[0270] (ii)R_{100}取代基中的任何(1-4C)烷基、杂环基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、(1-2C)烷基或OR_k的取代基取代,其中R_k选自氢或甲基;

[0271] (10)X是N或CR_2;其中R_2选自氢、卤素、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(3-7C)环烷基、苯基、5或6元杂芳基或4-7元杂环基,

[0272] 其中所述(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、苯基、5或6元杂芳基或4-7元杂环基任选地被一个或多个R_{200}取代基取代;

[0273] 并且其中R_{200}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$杂环基、$(CH_2)_z$杂芳基或$(CH_2)_z$苯基;

[0274] 并且其中:

[0275] (i)R_m和R_n各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基;R_o和R_p各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基,或者R_o和R_p与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子,并且任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代;和

[0276] (ii)R_{200}取代基中的任何(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$或NR_rR_q的取代基取代,其中R_q是氢、(1-2C)烷基或苯基,并且R_r选自氢或(1-

2C)烷基

[0277] (11)X是N或CR_2;其中R_2选自氢、卤素、(1-8C)烷基、(2-8C)炔基、(3-7C)环烷基、苯基、5或6元杂芳基或4-7元杂环基,

[0278] 其中所述(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、苯基、杂芳基和杂环基任选地被一个或多个R_{200}取代基取代;

[0279] 并且其中R_{200}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$杂环基、$(CH_2)_z$杂芳基或$(CH_2)_z$苯基;

[0280] 并且其中:

[0281] (i)R_m和R_n各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基;R_o和R_p各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基,或者R_o和R_p与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子,并且任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代;和

[0282] (ii)R_{200}取代基中的任何(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$或NR_rR_q的取代基取代,其中R_q是氢、(1-2C)烷基或苯基,并且R_r选自氢或(1-2C)烷基

[0283] (12)X是N或CR_2;其中R_2选自氢、氟、(1-8C)烷基、(2-8C)炔基、(3-7C)环烷基、苯基或5或6元杂芳基,

[0284] 其中所述(1-6C)炔基、(3-7C)环烷基、苯基、杂芳基和杂环基任选地被一个或多个R_{200}取代基取代;

[0285] 并且其中R_{200}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$杂环基、$(CH_2)_z$杂芳基或$(CH_2)_z$苯基;

[0286] 并且其中:

[0287] (i)R_m和R_n各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基;R_o和R_p各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基,或者R_o和R_p与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子,并且任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代;和

[0288] (ii)R_{200}取代基中的任何(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$或NR_rR_q的取代基取代,其中R_q是氢、(1-2C)烷基或苯基,并且R_r选自氢或(1-2C)烷基

[0289] (13)X是N或CR_2;其中R_2选自氢、氟、(1-8C)烷基、(3-7C)环烷基或(2-6C)炔基,

[0290] 其中所述(2-6C)炔基任选地被一个或多个R_{200}取代基取代;

[0291] 并且其中R_{200}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$杂环基、$(CH_2)_z$杂芳基或$(CH_2)_z$苯基;

[0292] 并且其中:

[0293] (i)R_m和R_n各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基;R_o和R_p各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基,或者R_o和R_p与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子,并且任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代;和

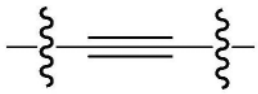
[0294] (ii)R_{200}取代基中的任何(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$或NR_rR_q的取代基取代,其中R_q是氢、(1-2C)烷基或苯基,并且R_r选自氢或(1-2C)烷基;

[0295] (14)X是N或CR_2;其中R_2选自:

[0296] (i)氢;

[0297] (ii)氟;

[0298] (iii)乙炔基,即

[0299] 

[0300] 其任选地被R_{200}取代;

[0301] (vi)任选地被R_{200}取代的苯基;

[0302] (vii)任选地被R_{200}取代的5或6元杂芳基;

[0303] 并且其中R_{200}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$杂环基、$(CH_2)_z$杂芳基或$(CH_2)_z$苯基;

[0304] 并且其中:

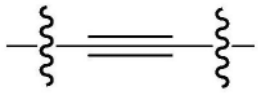
[0305] (i)R_m和R_n各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基;R_o和R_p各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基,或者R_o和R_p与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子,并且任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代;和

[0306] (ii)R_{200}取代基中的任何(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$或NR_rR_q的取代基取代,其中R_q是氢、(1-2C)烷基或苯基,并且R_r选自氢或(1-2C)烷基;

[0307] (15)X是N或CR_2;其中R_2选自:

[0308] (i)氢;或

[0309] (ii)乙炔基,即

[0310] 

[0311] 其任选地被R_{200}取代;

[0312] 并且其中R_{200}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$杂环基、$(CH_2)_z$杂芳基或$(CH_2)_z$苯基;

[0313] 并且其中:

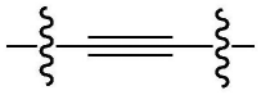
[0314] (i)R_m和R_n各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基;R_o和R_p各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基,或者R_o和R_p与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子,并且任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代;和

[0315] (ii)R_{200}取代基中的任何(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$或NR_rR_q的取代基取代,其中R_q是氢、(1-2C)烷基或苯基,并且R_r选自氢或(1-2C)烷基;

[0316] (16)X是N或CR_2;其中R_2选自:

[0317] (i)氢;或

[0318] (ii)乙炔基,即

[0319] 

[0320] 其任选地被R_{200}取代;

[0321] 并且其中R_{200}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$杂环基、$(CH_2)_z$杂芳基或$(CH_2)_z$苯基;

[0322] 并且其中:

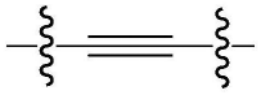
[0323] (i)R_m和R_n各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基;R_o和R_p各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基,或者R_o和R_p与它们所连接的氮原子一起形成3-6元环,该环可以任选地包括另外的杂原子,并且任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代;和

[0324] (ii)R_{200}取代基中的任何(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$或NR_rR_q的取代基取代,其中R_q是氢、(1-2C)烷基或苯基,并且R_r选自氢或(1-2C)烷基;

[0325] (17)X是N或CR_2;其中R_2选自:

[0326] (i)氢;或

[0327] (ii)乙炔基,即

[0328] 

[0329] 其任选地被R_{200}取代;

[0330] 并且其中R_{200}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$(3-7C)环烷基、$(CH_2)_z$杂环基、$(CH_2)_z$杂芳基或$(CH_2)_z$苯基;

[0331] 并且其中:

[0332] (i)R_m和R_n各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基;R_o和R_p各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或苯基,或者R_o和R_p与它们所连接的氮原子一起形成3-6元环;和

[0333] (ii)R_{200}取代基中的任何(3-7C)环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)羟烷基、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$或NR_rR_q的取代基取代,其中R_q是氢、(1-2C)烷基或苯基,并且R_r选自氢或甲基;

[0334] (18)X是CR_2,并且R_2如以上段落(10)至(17)中任一段所定义;

[0335] (19)R_3选自氢、(1-8C)烷基、(3-7C)环烷基、碳连接的4-7元杂环基、碳连接的5-6元杂芳基、$(CH_2)_{1-3}$(3-7C)环烷基、-C(O)-(1-8C)烷基、-C(O)(3-7C)环烷基、-C(O)苯基、-C(O)O(1-8C)烷基、-C(O)NH_2、-C(O)NH-(1-8C)烷基、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$(3-7C)环烷基、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$[5或6元杂芳基]、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$苯基、-S(O)$_2$H或-S(O)$_2$-(1-6C)烷基;

[0336] 其中任何烷基、环烷基、苯基或杂芳基部分任选地被一个或多个R_{300}取代基取代;

[0337] 其中R_{300}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、OR_s、$C(O)R_s$、$C(O)OR_s$、$OC(O)R_s$、$C(O)N(R_v)R_u$、$N(R_t)C(O)R_s$、$N(R_t)C(O)OR_s$、$S(O)_yR_s$、$SO_2N(R_v)R_u$、$N(R_t)SO_2R_s$、$(CH_2)_zNR_uR_v$;

[0338] 并且其中:

[0339] (i)R_s和R_t各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或$(CH_2)_z$苯基;R_u和R_v各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或$(CH_2)_z$苯基,或者R_u和R_v与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环,该环可以任选地包括另外的杂原子,并且其中R_o和R_p形成的任何3-7元环,以及对于R_s、R_t、R_u和R_v存在的任何烷基或苯基,任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代;和

[0340] (ii)R_{300}取代基中的任何环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基或(1-2C)烷基的取代基取代;

[0341] (19a)R_3选自氢、氰基、(1-8C)烷基、(3-7C)环烷基、碳连接的4-7元杂环基、碳连接的5-6元杂芳基、$(CH_2)_{1-3}$(3-7C)环烷基、-C(O)-(1-8C)烷基、-C(O)(3-7C)环烷基、-C(O)苯基、-C(O)O(1-8C)烷基、-C(O)NH_2、-C(O)NH-(1-8C)烷基、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$(3-7C)环烷基、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$[5或6元杂芳基]、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$苯基、-S(O)$_2$H或-S(O)$_2$-(1-6C)烷基;

[0342] 其中任何烷基、环烷基、苯基或杂芳基部分任选地被一个或多个R_{300}取代基取代;

[0343] 其中R_{300}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、OR_s、$C(O)R_s$、$C(O)OR_s$、$OC(O)R_s$、$C(O)N(R_v)R_u$、$N(R_t)C(O)R_s$、$N(R_t)C(O)OR_s$、$S(O)_yR_s$、$SO_2N(R_v)R_u$、$N(R_t)SO_2R_s$、$(CH_2)_zNR_uR_v$;

[0344] 并且其中：

[0345] (i)R_s和R_t各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或$(CH_2)_z$苯基；R_u和R_v各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或$(CH_2)_z$苯基，或者R_u和R_v与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环，该环可以任选地包括另外的杂原子，并且其中R_o和R_p形成的任何3-7元环，以及对于R_s、R_t、R_u和R_v存在的任何烷基或苯基，任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基和(1-2C)烷基的取代基取代；和

[0346] (ii)R_{300}取代基中的任何环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基或(1-2C)烷基的取代基取代；

[0347] (20)R_3选自氢、(1-8C)烷基、(3-7C)环烷基、$(CH_2)_{1-3}$(3-7C)环烷基、碳连接的4-7元杂环基、碳连接的5-6元杂芳基、-C(O)-(1-8C)烷基、-C(O)(3-7C)环烷基、-C(O)苯基、-C(O)O(1-8C)烷基、-C(O)NH_2、-C(O)NH-(1-8C)烷基、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$(3-7C)环烷基、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$[5或6元杂芳基]、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$苯基、-S(O)$_2$H或-S(O)$_2$-(1-6C)烷基；

[0348] 其中任何烷基、环烷基、苯基或杂芳基部分任选地被一个或多个R_{300}取代基取代；

[0349] 其中R_{300}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、OR_s、C(O)N(R_v)R_u、S(O)$_y$$R_s$、$(CH_2)_zNR_u$$R_v$；

[0350] 并且其中：

[0351] (i)R_s和R_t各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或$(CH_2)_z$苯基；R_u和R_v各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或$(CH_2)_z$苯基，或者R_u和R_v与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环，该环可以任选地包括另外的杂原子；并且

[0352] (ii)R_{300}取代基中的任何环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基或(1-2C)烷基的取代基取代；

[0353] (20a)R_3选自氢、氰基、(1-8C)烷基、(3-7C)环烷基、$(CH_2)_{1-3}$(3-7C)环烷基、碳连接的4-7元杂环基、碳连接的5-6元杂芳基、-C(O)-(1-8C)烷基、-C(O)(3-7C)环烷基、-C(O)苯基、-C(O)O(1-8C)烷基、-C(O)NH_2、-C(O)NH-(1-8C)烷基、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$(3-7C)环烷基、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$[5或6元杂芳基]、-C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$苯基、-S(O)$_2$H或-S(O)$_2$-(1-6C)烷基；

[0354] 其中任何烷基、环烷基、苯基或杂芳基部分任选地被一个或多个R_{300}取代基取代；

[0355] 其中R_{300}选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)羟烷基、OR_s、C(O)N(R_v)R_u、S(O)$_y$$R_s$、$(CH_2)_zNR_u$$R_v$；

[0356] 并且其中：

[0357] (i)R_s和R_t各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或$(CH_2)_z$苯基；R_u和R_v各自独立地选自氢、(1-6C)烷基或$(CH_2)_z$苯基，或者R_u和R_v与它们所连接的氮原子一起形成3-7元环，该环可以任选地包括另外的杂原子；并且

[0358] (ii)R_{300}取代基中的任何环烷基、杂环基、杂芳基或苯基部分任选地进一步被一个或多个选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、羟基或(1-2C)烷基的取代基取代；

[0359] (21)R_3选自氢或乙酰基；

[0360] (22)R_4选自氢或氟；

[0361] (23)R_4是氢；

[0362] (24)当R_2和R_3连接在一起形成-CH=CH-基团时，X_1是N；或X_1是CR_5，其中R_5选自氢、卤素或氰基；

[0363] (25)当R_2和R_3连接在一起形成-CH=CH-基团时,X_1是N;或X_1是CR_5,其中R_5选自氢、氟或氰基;

[0364] (26)当R_2和R_3连接在一起形成-CH=CH-基团时,X_1是N;或X_1是CR_5,其中R_5选自氢或氰基;

[0365] (27)当R_2和R_3连接在一起形成-CH=CH-基团时,X_1是N;

[0366] (28)X_1是CR_5,其中R_5选自氢、卤素或氰基;

[0367] (29)X_1是CR_5,其中R_5选自氢、氟或氰基;

[0368] (30)X_1是CR_5,其中R_5选自氢或氰基;

[0369] (31)R_2和R_3连接在一起形成-CH=CQ-基团;

[0370] (32)Q是氢或下式的基团:

[0371] $-L_1-Y_1-L_2-Q_1$

[0372] 其中:

[0373] L_1不存在或为(1-3C)亚烷基;

[0374] Y_1不存在或为O、S、SO、SO_2、$N(R_{y1})$、C(O)、C(O)O、C(O)$N(R_{y1})$

[0375] 或$N(R_{y1})$C(O),其中R_{y1}选自氢或(1-4C)烷基;

[0376] L_2不存在或为(1-3C)亚烷基;并且

[0377] Q_1是氢、(1-6C)烷基、苯基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基;其中Q任选地进一步被一个或多个独立地选自氧代、羟基、(1-6C)烷基、卤素、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)氨基烷基、(1-4C)羟烷基、氰基的取代基取代,或者被一个或多个下式的基团取代:

[0378] $-L_3-Y_2-L_4-W_1$

[0379] 其中:

[0380] L_3不存在;

[0381] Y_2不存在或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{y2})$、C(O)、C(O)O、

[0382] OC(O)、C(O)$N(R_{y2})$或$N(R_{y2})$C(O)、$S(O)_2N(R_{y2})$、$N(R_{y2})SO_2$,其中R_{y2}选自氢或(1-3C)烷基;

[0383] L_4不存在或为(1-3C)亚烷基;并且

[0384] W_1是氢、(1-6C)烷基或苯基;

[0385] 其中W_1任选被一个或多个选自(1-2C)烷基或卤素的取代基取代;

[0386] 条件是当L_1、Y_1和L_2都不存在时,Q_1不是芳基或杂芳基;

[0387] (33)Q是氢或下式的基团:

[0388] $-L_1-Y_1-L_2-Q_1$

[0389] 其中:

[0390] L_1不存在或为(1-3C)亚烷基;

[0391] Y_1不存在或为O、S、SO、SO_2、$N(R_{y1})$、C(O)、C(O)O或C(O)$N(R_{y1})$,其中R_{y1}选自氢或(1-3C)烷基;

[0392] L_2不存在或为(1-3C)亚烷基;并且

[0393] Q_1是氢、(1-6C)烷基、苯基、(3-6C)环烷基、5或6元杂芳基或4-7元杂环基;

[0394] 其中Q任选地进一步被一个或多个独立地选自氧代、羟基、(1-6C)烷基、卤素、(1-

4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)氨基烷基、(1-4C)羟烷基、氰基的取代基取代,或者被一个或多个下式的基团取代:

[0395] $-L_3-Y_2-L_4-W_1$

[0396] 其中:

[0397] L_3不存在;

[0398] Y_2不存在或选自O、S、SO、SO_2、$N(R_{y2})$、C(O)、C(O)O、

[0399] OC(O)、C(O)$N(R_{y2})$或$N(R_{y2})$C(O)、$S(O)_2N(R_{y2})$、$N(R_{y2})SO_2$,其中R_{y2}选自氢或(1-3C)烷基;

[0400] L_4不存在或为(1-3C)亚烷基;并且

[0401] W_1是氢、(1-6C)烷基或苯基;

[0402] 条件是当L_1、Y_1和L_2都不存在时,Q_1不是苯基或杂芳基;

[0403] (34)Q是氢或下式的基团:

[0404] $-L_1-Y_1-L_2-Q_1$

[0405] 其中:

[0406] L_1不存在或为(1-3C)亚烷基;

[0407] Y_1不存在或为O、$N(R_{y1})$、C(O)、C(O)O或C(O)$N(R_{y1})$,其中R_{y1}选自氢或(1-3C)烷基;

[0408] L_2不存在或为(1-3C)亚烷基;并且

[0409] Q_1是氢、(1-6C)烷基、苯基、(3-6C)环烷基、5或6元杂芳基或4-7元杂环基;

[0410] 其中Q任选地进一步被一个或多个独立地选自氧代、羟基、(1-6C)烷基、卤素、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氰基的取代基取代,或者被一个或多个下式的基团取代:

[0411] $-L_3-Y_2-L_4-W_1$

[0412] 其中:

[0413] L_3不存在;

[0414] Y_2不存在或选自O、$N(R_{y2})$、C(O)、C(O)$N(R_{y2})$或$N(R_{y2})$C(O),其中R_{y2}选自氢或(1-3C)烷基;

[0415] L_4不存在或为(1-3C)亚烷基;并且

[0416] W_1是氢、(1-6C)烷基或苯基;

[0417] 条件是当L_1、Y_1和L_2都不存在时,Q_1不是苯基或杂芳基;

[0418] (35)Q是氢或下式的基团:

[0419] $-L_1-Y_1-L_2-Q_1$

[0420] 其中:

[0421] L_1不存在或为(1-3C)亚烷基;

[0422] Y_1不存在或为O、$N(R_{y1})$、C(O)、C(O)O或C(O)$N(R_{y1})$,其中R_{y1}选自氢或(1-3C)烷基;

[0423] L_2不存在或为(1-3C)亚烷基;并且

[0424] Q_1是氢、(1-6C)烷基、苯基、(3-6C)环烷基、5或6元杂芳基或4-7元杂环基;

[0425] 其中Q任选地进一步被一个或多个独立地选自氧代、羟基、(1-6C)烷基、卤素、氰基的取代基取代,或者被一个或多个下式的基团取代:

[0426] $-L_3-Y_2-L_4-W_1$

[0427] 其中:

[0428] L_3不存在;

[0429] Y_2不存在或选自O或N(R_{y2}),其中R_{y2}选自氢或(1-3C)烷基;

[0430] L_4不存在或为(1-2C)亚烷基;并且

[0431] W_1是氢、(1-6C)烷基或苯基;

[0432] 条件是当L_1、Y_1和L_2都不存在时,Q_1不是苯基或杂芳基;

[0433] (36)y独立地选自0、1或2;

[0434] (37)y为0;

[0435] (38)y为1;

[0436] (39)y为2;

[0437] (40)z独立地选自0、1或2;

[0438] (41)z为0;

[0439] (42)z为1;

[0440] (43)z为2;

[0441] 合适地,R_1如以上编号的段落(1)至(9)中任一段所定义。更合适地,R_1如以上编号的段落(5)至(9)中任一段所定义。最合适地,R_1如以上编号的段落(7)至(9)中任一段所定义。

[0442] 合适地,X如以上编号的段落(10)至(18)中任一段所定义。更合适地,X如以上编号的段落(14)至(18)中任一段所定义。最合适地,X如以上编号的段落(16)至(18)中任一段所定义。

[0443] 合适地,R_2如以上编号的段落(10)至(17)中任一段所定义,R_3如以上编号的段落(19)至(21)(包括(19a)和(20a))中任一段所定义,或者R_2和R_3连接在一起形成-CH=CQ-基团,并且Q如以上段落(31)至(35)中任一段所定义。更合适地,R_2如以上编号的段落(14)至(17)中任一段所定义,R_3如以上编号的段落(20)或(21)中任一段所定义,或者R_2和R_3连接在一起形成-CH=CQ-基团,并且Q如以上段落(33)至(35)中任一段所定义。最合适地,R_2如以上编号的段落(16)或(17)中所定义,R_3如以上编号的段落(20)或(21)中所定义,或者R_2和R_3连接在一起形成-CH=CQ-基团,并且Q如以上编号的段落(34)或(35)中所定义。

[0444] 合适地,R_4如以上编号的段落(23)中所定义。

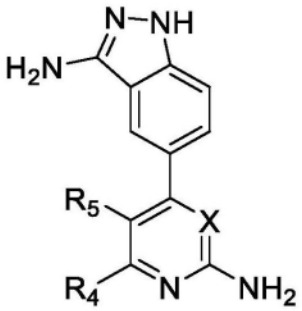
[0445] 合适地,X_1如以上编号的段落(24)至(30)中任一段所定义。更合适地,X_1如以上编号的段落(28)至(30)中所定义。最合适地,X_1如以上编号的段落(29)或(30)中任一段所定义。

[0446] 合适地,R_5如以上编号的段落(28)至(30)中任一段所定义。更合适地,R_5如以上编号的段落(29)或(30)中所定义。最合适地,R_5如以上编号的段落(30)中所定义。

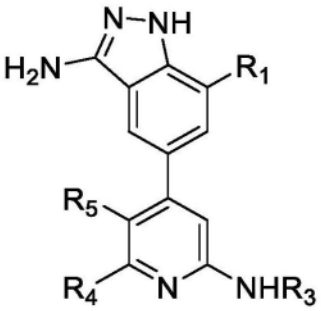
[0447] 合适地,y如以上编号的段落(36)中所定义。

[0448] 合适地,x如以上编号的段落(40)中所定义。

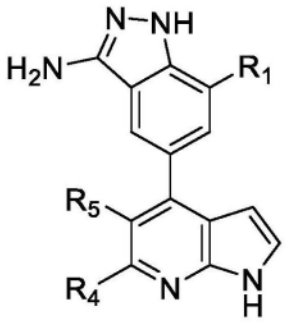
[0449] 如上所述,本发明的具体化合物包括,例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物,在本文中定义为具有下面所示的结构式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)之一:



(Ia)

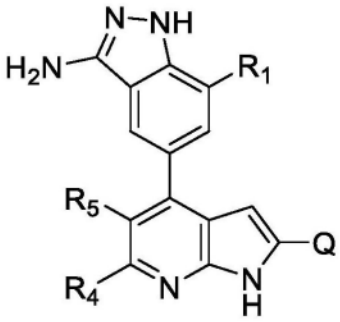


(Ib)

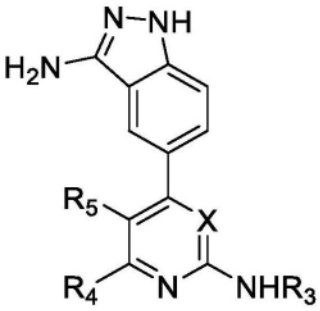


(Ic)

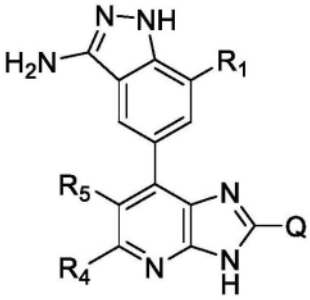
[0450]



(Id)



(Ie)



(If)

[0451] 其中R_1、X、R_3、R_4、R_5和Q各自如本文所定义。

[0452] 在本发明的一组特定化合物中,化合物具有根据式Ia(其是式I的子定义)的结构,或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物,其中X、R_4和R_5各自具有本文给出的任一定义。

[0453] 在式Ia的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中:

[0454] X如以上编号的段落(10)至(18)中任一段所定义;

[0455] R_4如以上编号的段落(23)中所定义;并且

[0456] R_5如以上编号的段落(28)至(30)中任一段所定义。

[0457] 在式Ia的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中:

[0458] X如以上编号的段落(14)至(18)中任一段所定义;

[0459] R_4如以上编号的段落(23)中所定义;并且

[0460] R_5如以上编号的段落(29)或(30)中所定义。

[0461] 在式Ia的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中:

[0462] X如以上编号的段落(14)中所定义;

[0463] R_4如以上编号的段落(23)中所定义;并且

[0464] R_5如以上编号的段落(28)中所定义。

[0465] 在式Ia的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中:

[0466] X如以上编号的段落(15)中所定义;

[0467] R_4如以上编号的段落(23)中所定义;并且

[0468] R_5如以上编号的段落(28)中所定义。

[0469] 在式Ia的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0470] X如以上编号的段落(16)中所定义；

[0471] R_4如以上编号的段落(23)中所定义；并且

[0472] R_5如以上编号的段落(29)中所定义。

[0473] 在式Ia的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0474] X如以上编号的段落(17)中所定义；

[0475] R_4如以上编号的段落(23)中所定义；并且

[0476] R_5如以上编号的段落(30)中所定义。

[0477] 在本发明的一组特定化合物中，化合物具有根据式Ib(其是式I的子定义)的结构，或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物，其中R_1、R_3、R_4和R_5各自具有本文给出的任一定义。

[0478] 在式Ib的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0479] R_1如以上编号的段落(1)至(9)中任一段所定义；

[0480] R_3如以上编号的段落(19)至(21)(包括(19a)和(20a))中任一段所定义；

[0481] R_4如以上编号的段落(23)中所定义；并且

[0482] R_5如以上编号的段落(28)至(30)中任一段所定义。

[0483] 在式Ib的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0484] R_1如以上编号的段落(5)至(9)中任一段所定义；

[0485] R_3如以上编号的段落(19)至(21)(包括(19a)和(20a))中任一段所定义；

[0486] R_4如以上编号的段落(23)中所定义；并且

[0487] R_5如以上编号的段落(29)或(30)中所定义。

[0488] 在式Ib的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0489] R_1如以上编号的段落(5)中所定义；

[0490] R_3如以上编号的段落(19)中所定义；

[0491] R_4如以上编号的段落(23)中所定义；并且

[0492] R_5如以上编号的段落(28)中所定义。

[0493] 在式Ib的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0494] R_1如以上编号的段落(6)中所定义；

[0495] R_3如以上编号的段落(20)中所定义；

[0496] R_4如以上编号的段落(23)中所定义；并且

[0497] R_5如以上编号的段落(29)中所定义。

[0498] 在式Ib的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0499] R_1如以上编号的段落(7)中所定义；

[0500] R_3如以上编号的段落(20)中所定义；

[0501] R_4如以上编号的段落(23)中所定义；并且

[0502] R_5如以上编号的段落(29)中所定义。

[0503] 在式Ib的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0504] R_1如以上编号的段落(8)中所定义；

[0505] R_3如以上编号的段落(21)中所定义；

[0506] R_4如以上编号的段落(23)中所定义;并且

[0507] R_5如以上编号的段落(30)中所定义。

[0508] 在式Ib的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中:

[0509] R_1如以上编号的段落(9)中所定义;

[0510] R_3如以上编号的段落(21)中所定义;

[0511] R_4如以上编号的段落(23)中所定义;并且

[0512] R_5如以上编号的段落(30)中所定义。

[0513] 在本发明的一组特定化合物中,化合物具有根据式Ic(其是式I的子定义)的结构,或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物,其中R_1、R_4和R_5各自具有本文给出的任一定义。

[0514] 在式Ic的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中:

[0515] R_1如以上编号的段落(1)至(9)中任一段所定义;

[0516] R_4如以上编号的段落(23)中所定义;并且

[0517] R_5如以上编号的段落(28)至(30)中任一段所定义。

[0518] 在式Ic的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中:

[0519] R_1如以上编号的段落(5)至(9)中任一段所定义;

[0520] R_4如以上编号的段落(23)中所定义;并且

[0521] R_5如以上编号的段落(29)或(30)中所定义。

[0522] 在式Ic的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中:

[0523] R_1如以上编号的段落(5)中所定义;

[0524] R_4如以上编号的段落(23)中所定义;并且

[0525] R_5如以上编号的段落(28)中所定义。

[0526] 在式Ic的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中:

[0527] R_1如以上编号的段落(6)中所定义;

[0528] R_4如以上编号的段落(23)中所定义;并且

[0529] R_5如以上编号的段落(29)中所定义。

[0530] 在式Ic的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中:

[0531] R_1如以上编号的段落(7)中所定义;

[0532] R_4如以上编号的段落(23)中所定义;并且

[0533] R_5如以上编号的段落(29)中所定义。

[0534] 在式Ic的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中:

[0535] R_1如以上编号的段落(8)中所定义;

[0536] R_4如以上编号的段落(23)中所定义;并且

[0537] R_5如以上编号的段落(30)中所定义。

[0538] 在式Ic的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中:

[0539] R_1如以上编号的段落(9)中所定义;

[0540] R_4如以上编号的段落(23)中所定义;并且

[0541] R_5如以上编号的段落(30)中所定义。

[0542] 在本发明的一组特定化合物中,化合物具有根据式Id(其是式I的子定义)的结构,

或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物,其中R_1、Q、R_4和R_5各自具有本文给出的任一定义。

[0543] 在式Id的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中:

[0544] R_1如以上编号的段落(1)至(9)中任一段所定义;

[0545] Q如以上编号的段落(32)至(35)中任一段所定义;

[0546] R_4如以上编号的段落(23)中所定义;并且

[0547] R_5如以上编号的段落(28)至(30)中任一段所定义。

[0548] 在式Id的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中:

[0549] R_1如以上编号的段落(5)至(9)中任一段所定义;

[0550] Q如以上编号的段落(33)至(35)中任一段所定义;

[0551] R_4如以上编号的段落(23)中所定义;并且

[0552] R_5如以上编号的段落(29)或(30)中所定义。

[0553] 在式Id的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中:

[0554] R_1如以上编号的段落(5)中所定义;

[0555] Q如以上编号的段落(32)中所定义;

[0556] R_4如以上编号的段落(23)中所定义;并且

[0557] R_5如以上编号的段落(28)中所定义。

[0558] 在式Id的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中:

[0559] R_1如以上编号的段落(6)中所定义;

[0560] Q如以上编号的段落(33)中所定义;

[0561] R_4如以上编号的段落(23)中所定义;并且

[0562] R_5如以上编号的段落(29)中所定义。

[0563] 在式Id的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中:

[0564] R_1如以上编号的段落(7)中所定义;

[0565] Q如以上编号的段落(33)中所定义;

[0566] R_4如以上编号的段落(23)中所定义;并且

[0567] R_5如以上编号的段落(29)中所定义。

[0568] 在式Id的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中:

[0569] R_1如以上编号的段落(8)中所定义;

[0570] Q如以上编号的段落(34)中所定义;

[0571] R_4如以上编号的段落(23)中所定义;并且

[0572] R_5如以上编号的段落(30)中所定义。

[0573] 在式Id的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中:

[0574] R_1如以上编号的段落(9)中所定义;

[0575] Q如以上编号的段落(35)中所定义;

[0576] R_4如以上编号的段落(23)中所定义;并且

[0577] R_5如以上编号的段落(30)中所定义。

[0578] 在本发明的一组特定化合物中,化合物具有根据式Ie(其是式I的子定义)的结构,或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物,其中X、R_3、R_4和R_5各自具有本文给出的任一

定义。

[0579] 在式Ie的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0580] X如以上编号的段落(10)至(18)中任一段所定义；

[0581] R_3如以上编号的段落(19)至(21)(包括(19a)和(20a))中任一段所定义；

[0582] R_4如以上编号的段落(23)中所定义；并且

[0583] R_5如以上编号的段落(28)至(30)中任一段所定义。

[0584] 在式Ie的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0585] X如以上编号的段落(14)至(18)中任一段所定义；

[0586] R_3如以上编号的段落(19)至(21)(包括(19a)和(20a))中任一段所定义；

[0587] R_4如以上编号的段落(23)中所定义；并且

[0588] R_5如以上编号的段落(29)或(30)中所定义。

[0589] 在式Ie的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0590] X如以上编号的段落(14)中所定义；

[0591] R_3如以上编号的段落(19)中所定义；

[0592] R_4如以上编号的段落(23)中所定义；并且

[0593] R_5如以上编号的段落(28)中所定义。

[0594] 在式Ie的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0595] X如以上编号的段落(14)中所定义；

[0596] R_3如以上编号的段落(20)中所定义；

[0597] R_4如以上编号的段落(23)中所定义；并且

[0598] R_5如以上编号的段落(29)中所定义。

[0599] 在式Ie的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0600] X如以上编号的段落(15)中所定义；

[0601] R_3如以上编号的段落(20)中所定义；

[0602] R_4如以上编号的段落(23)中所定义；并且

[0603] R_5如以上编号的段落(29)中所定义。

[0604] 在式Ie的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0605] X如以上编号的段落(16)中所定义；

[0606] R_3如以上编号的段落(21)中所定义；

[0607] R_4如以上编号的段落(23)中所定义；并且

[0608] R_5如以上编号的段落(30)中所定义。

[0609] 在式Ie的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0610] X如以上编号的段落(17)中所定义；

[0611] R_3如以上编号的段落(21)中所定义；

[0612] R_4如以上编号的段落(23)中所定义；并且

[0613] R_5如以上编号的段落(30)中所定义。

[0614] 在本发明的一组特定化合物中，化合物具有根据式If(其是式I的子定义)的结构，或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物，其中R_1、Q、R_4和R_5各自具有本文给出的任一定义。

[0615] 在式If的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0616] R_1如以上编号的段落(1)至(9)中任一段所定义；

[0617] Q如以上编号的段落(32)至(35)中任一段所定义；

[0618] R_4如以上编号的段落(23)中所定义；并且

[0619] R_5如以上编号的段落(28)至(30)中任一段所定义。

[0620] 在式If的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0621] R_1如以上编号的段落(5)至(9)中任一段所定义；

[0622] Q如以上编号的段落(33)至(35)中任一段所定义；

[0623] R_4如以上编号的段落(23)中所定义；并且

[0624] R_5如以上编号的段落(29)或(30)中所定义。

[0625] 在式If的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0626] R_1如以上编号的段落(5)中所定义；

[0627] Q如以上编号的段落(32)中所定义；

[0628] R_4如以上编号的段落(23)中所定义；并且

[0629] R_5如以上编号的段落(28)中所定义。

[0630] 在式If的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0631] R_1如以上编号的段落(6)中所定义；

[0632] Q如以上编号的段落(33)中所定义；

[0633] R_4如以上编号的段落(23)中所定义；并且

[0634] R_5如以上编号的段落(29)中所定义。

[0635] 在式If的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0636] R_1如以上编号的段落(7)中所定义；

[0637] Q如以上编号的段落(33)中所定义；

[0638] R_4如以上编号的段落(23)中所定义；并且

[0639] R_5如以上编号的段落(29)中所定义。

[0640] 在式If的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0641] R_1如以上编号的段落(8)中所定义；

[0642] Q如以上编号的段落(34)中所定义；

[0643] R_4如以上编号的段落(23)中所定义；并且

[0644] R_5如以上编号的段落(30)中所定义。

[0645] 在式If的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中：

[0646] R_1如以上编号的段落(9)中所定义；

[0647] Q如以上编号的段落(35)中所定义；

[0648] R_4如以上编号的段落(23)中所定义；并且

[0649] R_5如以上编号的段落(30)中所定义。

[0650] 本发明的特定化合物包括在本申请中举例说明的任何化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，特别是下列任何化合物：

[0651] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-氯-1H-吲唑-3-胺；

[0652] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-甲基-1H-吲唑-3-胺；

[0653] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(三氟甲基)-1H-吲唑-3-胺;

[0654] 7-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0655] 7-溴-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0656] 7-乙炔基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0657] 7-苯基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0658] 5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0659] 5-(2-(叔丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0660] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸;

[0661] 7-溴-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[0662] 5-(2-(乙氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0663] 5-(2-(丙氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0664] 5-(2-(异丙基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0665] 5-(2-((环丙基甲基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0666] 5-(2-(异戊基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0667] 5-(2-(己基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0668] 5-(2-(环己基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0669] 5-{2-[(反式-4-甲基环己基)氨基]吡啶-4-基}-1H-吲唑-3-胺;

[0670] 2-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)乙-1-醇;

[0671] 3-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)丙-1-醇;

[0672] 4-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)丁-1-醇;

[0673] 5-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)戊-1-醇;

[0674] 5-{2-[(反式-4-羟基环己基)氨基]吡啶-4-基}-1H-吲唑-3-胺;

[0675] 5-(2-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0676] 5-(2-((3-甲氧基丙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0677] 5-(2-((3-异丙氧基丙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0678] 3-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)丙-1-醇;

[0679] 3-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)(甲基)氨基)丙-1-醇;

[0680] 5-(2-((2-吗啉代乙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0681] 5-(2-((2-(哌啶-1-基)乙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0682] N^1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-N3-甲基丙烷-1,3-二胺;

[0683] N-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0684] N-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;

[0685] (4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯;

[0686] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-乙基脲;

[0687] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-乙基脲;

[0688] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-丙基脲;

[0689] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-异戊基脲;

[0690] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-环戊基脲;

[0691] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-环己基脲;

[0692] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(2-羟乙基)脲;

[0693] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-羟丙基)脲;

[0694] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(2-甲氧基乙基)脲;

[0695] 3-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-1-(2-羟乙基)-1-甲基脲;

[0696] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-苄基脲;

[0697] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-苯乙基脲;

[0698] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-2-基甲基)脲;

[0699] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-3-基甲基)脲;

[0700] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-4-基甲基)脲;

[0701] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-苯基脲;

[0702] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-氟苯基)脲;

[0703] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-氯苯基)脲;

[0704] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-异丙基苯基)脲;

[0705] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-(羟甲基)苯基)脲;

[0706] 3-(3-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)脲基)苯甲酰胺;

[0707] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-苯氧基苯基)脲;

[0708] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-(苄氧基)苯基)脲;

[0709] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-((4-氟苄基)氧基)苯基)脲;

[0710] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-((3-氟苄基)氧基)苯基)脲;

[0711] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-((2-氟苄基)氧基)苯基)脲;

[0712] 3-(3-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)脲基)-N-苯基苯甲酰胺;

[0713] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(4-氟苯基)脲;

[0714] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(4-氯苯基)脲;

[0715] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(4-(叔丁基)苯基)脲;

[0716] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(4-(甲磺酰基)苯基)脲;

[0717] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(邻甲苯基)脲;

[0718] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(2-乙基苯基)脲;

[0719] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(2-异丙基苯基)脲;

[0720] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-3-基)脲;

[0721] 5-(2-氨基-3-乙炔基吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0722] 5-(2-氨基-3-(环丙基乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0723] 5-(2-氨基-3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0724] 5-(2-氨基-3-(环戊基乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0725] 5-(2-氨基-3-(环己基乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0726] 5-(2-氨基-3-(苯乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0727] 5-(2-氨基-3-((4-氨基苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0728] 5-(2-氨基-3-((3-氨基苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0729] 5-(2-氨基-3-((2-氨基苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0730] 3-((2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酸甲酯;

[0731] 4-((2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酸甲酯;

[0732] 5-(2-氨基-3-((2-甲氧基苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0733] 5-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-1-苯基戊-4-炔-1-酮;

[0734] 3-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-醇;

[0735] 4-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇;

[0736] 5-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇;

[0737] 6-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-2-甲基己-5-炔-2-醇;

[0738] 4-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇;

[0739] 5-(2-氨基-3-(3-(叔丁氧基)丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0740] 1-((2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)环戊烷-1-醇;

[0741] 1-((2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)环己烷-1-醇;

[0742] 1-((2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)环庚烷-1-醇;

[0743] 5-(2-氨基-3-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0744] 5-(2-氨基-3-(4-(哌啶-1-基)丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0745] 5-(2-氨基-3-(4-吗啉代丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0746] 5-(2-氨基-3-(5-(哌啶-1-基)戊-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0747] 5-(2-氨基-3-(5-吗啉代戊-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0748] 5-(2-氨基-3-(3-(哌啶-4-基)丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0749] 3-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-N-甲基丙酰胺;

[0750] 5-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-1-吗啉代戊-4-炔-1-酮;

[0751] 5-(2-氨基-3-环丙基吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0752] 4-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)丁-1-醇;

[0753] 1-(2-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙基)环己烷-1-醇;

[0754] 5-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)戊-1-醇;

[0755] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-苯基-1H-吲唑-3-胺;

[0756] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-氟苯基)-1H-吲唑-3-胺;

[0757] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吲唑-3-胺;

[0758] 7-(3-氨基苯基)-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0759] 3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯酚;

[0760] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-甲氧基苯基)-1H-吲唑-3-胺;

[0761] (3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯基)甲醇;

[0762] 3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯甲醛;

[0763] 3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯甲酸乙酯;

[0764] 3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯甲酰胺;

[0765] 3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯磺酰胺;

[0766] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-(甲磺酰基)苯基)-1H-吲唑-3-胺;

[0767] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吲唑-3-胺;

[0768] 4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯酚;

[0769] (4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯基)甲醇;

[0770] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-(二甲氨基)苯基)-1H-吲唑-3-胺;

[0771] 4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯甲酰胺;

[0772] 4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯磺酰胺;

[0773] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吲唑-3-胺;

[0774] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-(叔丁基)苯基)-1H-吲唑-3-胺;

[0775] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(2-氯苯基)-1H-吲唑-3-胺;

[0776] (2-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯基)甲醇;

[0777] 4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)-3-甲基苯磺酰胺;

[0778] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0779] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0780] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(呋喃-3-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0781] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(噻吩-3-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0782] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(噻吩-2-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0783] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(噻唑-5-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0784] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(1H-吡唑-5-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0785] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0786] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(戊-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0787] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(环丙基乙炔基)-1H-吲唑-3-胺;

[0788] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0789] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(苯乙炔基)-1H-吲唑-3-胺;

[0790] 4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)丁-3-炔-1-醇;

[0791] 4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇;

[0792] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1H-吲唑-3-胺;

[0793] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑-3-胺;

[0794] 5-(2-氨基嘧啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0795] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁基)-1H-吲唑-3-胺;

[0796] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(2-环己基乙基)-1H-吲唑-3-胺;

[0797] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(2-环丙基乙基)-1H-吲唑-3-胺;

[0798] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-苯乙基-1H-吲唑-3-胺;

[0799] 5-(2-氨基-5-氟吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0800] 5-(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0801] 5-(2-氨基-6-氟吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0802] 4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2,6-二胺;

[0803] 6-氨基-4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)烟腈;

[0804] 5-(2-(环丙基氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0805] 5-(2-(环丁氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0806] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0807] 5-(2-(环戊基氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0808] 5-(2-((环丙基甲基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0809] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0810] 3-((4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)丙腈;

[0811] 2-((4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)乙-1-醇;

[0812] N1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙烷-1,2-二胺;

[0813] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0814] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((3-甲氧基丙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0815] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺;

[0816] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)丙酰胺;

[0817] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3,3,3-三氟丙酰胺;

[0818] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0819] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)异丁酰胺;

[0820] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)新戊酰胺;

[0821] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-2-环丙基乙酰胺;

[0822] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-甲基丁酰胺;

[0823] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丁烷甲酰胺;

[0824] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环戊烷甲酰胺;

[0825] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-2-羟基乙酰胺;

[0826] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0827] 5-(2-(环丙基氨基)吡啶-4-基)-7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1H-吲

唑-3-胺；

[0828] N-(4-(3-氨基-7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺；

[0829] N-(4-(3-氨基-7-(苯乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺；

[0830] (4-(3-氨基-7-(环丙基乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯；

[0831] (4-(3-氨基-7-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯；

[0832] (4-(3-氨基-7-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯；

[0833] (4-(3-氨基-7-(3-甲氧基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯；

[0834] (4-(3-氨基-7-(3-吗啉代丙-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯；

[0835] (4-(3-氨基-7-(4-吗啉代丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯；

[0836] 1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)脲；

[0837] 1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-甲基脲；

[0838] 1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-乙基脲；

[0839] 1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-丙基脲；

[0840] 1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-苯基脲；

[0841] (4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯；

[0842] (4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯；

[0843] (4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯；

[0844] (4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基磺酸；

[0845] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)甲磺酰胺；

[0846] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)-6-氟吡啶-2-基)乙酰胺；

[0847] N-(4-(3-氨基-7-苯基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺；

[0848] N-(4-(3-氨基-7-(吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺；

[0849] 7-(呋喃-3-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺；

[0850] 7-乙炔基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0851] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0852] 7-(环丙基乙炔基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0853] 7-(环戊基乙炔基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0854] 7-(环己基乙炔基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0855] 3-(3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)丙-2-炔-1-醇;

[0856] 4-(3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇;

[0857] 1-((3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)乙炔基)环戊烷-1-醇;

[0858] 1-((3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)乙炔基)环己烷-1-醇;

[0859] 1-((3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)乙炔基)环庚烷-1-醇;

[0860] 7-(5-吗啉代戊-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0861] 7-(4-(哌啶-1-基)丁-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0862] 7-(5-(哌啶-1-基)戊-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0863] 7-(6-(哌啶-1-基)己-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0864] 6-(3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)己-5-炔酸;

[0865] 7-(3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)庚-6-炔酸;

[0866] 7-(4-苯氧基丁-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0867] 7-(6-苯氧基己-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0868] 5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0869] 5-(2-(叔丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0870] 5-(2-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0871] 5-(2-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0872] 5-(2-新戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0873] 5-(2-(环己基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0874] 5-(2-(2-环己基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0875] 5-(2-苄基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0876] (4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲醇;

[0877] 2-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)丙-2-醇;

[0878] 3-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)戊-3-醇;

[0879] 5-(2-(叔丁氧基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0880] 5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0881] 5-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0882] 5-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0883] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸;

[0884] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯;

[0885] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯;

[0886] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

[0887] (4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮;

[0888] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

[0889] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

[0890] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-异戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

[0891] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

[0892] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(3-苯丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

[0893] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

[0894] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-氨基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

[0895] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

[0896] (4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;

[0897] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

[0898] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-(丁基(乙基)氨基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

[0899] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-(二异丙基氨基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

[0900] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(3-(二甲氨基)丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

[0901] 5-(2-((叔丁氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0902] 5-(2-((异戊基氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0903] 5-(2-(哌啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0904] 5-(2-((环己基氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0905] 5-(2-((苯氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0906] 5-(2-(((2-(苄氧基)苯基)氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0907] 5-(2-(((2-甲氧基乙基)氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0908] N^1-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)-N^2,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺;

[0909] 5-(2-(((3-甲氧基丙基)氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0910] 5-(2-(((3-异丙氧基丙基)氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0911] N^1-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺;

[0912] 5-(2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0913] 5-(2-(哌啶-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0914] 5-(2-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0915] 5-(2-(吗啉代甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0916] 5-(2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0917] 5-(2-((4-(叔丁基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0918] 5-(2-(氮杂环庚烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0919] 5-(2-((4-甲基-1,4-二氮杂卓-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0920] 5-(2-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0921] 5-(2-(2-吗啉代乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0922] 5-(2-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0923] 5-(2-(3-(环己基氨基)丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0924] 5-(2-(3-吗啉代丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0925] 5-(2-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0926] 5-(2-((1-苄基哌啶-4-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0927] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)噁唑-2-胺;

[0928] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((3,3,3-三氟丙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0929] 7-(环丙基乙炔基)-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0930] (4-(3-氨基-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

[0931] (4-(3-氨基-7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

[0932] 4-(3-氨基-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇;

[0933] 5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑-3-胺;

[0934] N-(4-(3-氨基-7-(环丙基乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0935] N-(4-(3-氨基-7-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0936] (4-(3-氨基-7-(5-吗啉代戊-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

[0937] N-(4-(3-氨基-7-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

[0938] (4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

[0939] 5-(2-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0940] 5-(2-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0941] 5-(2-(叔丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0942] (4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲醇;

[0943] 2-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)丙-2-醇;

[0944] 4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯;

[0945] 5-(2-(二氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0946] 5-(2-环丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0947] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基氰;

[0948] 5-(2-((1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0949] 5-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0950] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0951] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0952] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺;

[0953] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-4-甲基噁唑-2-胺;

[0954] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)噁唑-2-胺;

[0955] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3,5-二甲基异噁唑-4-胺;

[0956] 5-(2-((1H-咪唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0957] 5-(2-((4H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0958] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((2-甲基-2H-四唑-5-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0959] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-(嘧啶-2-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0960] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[0961] (4-(3-氨基-7-(4-羟基苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

[0962] 4-(3-氨基-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯酚;

[0963] (4-(3-氨基-7-(4-氨基苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

[0964] (4-(7-(4-乙酰氨基苯基)-3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

[0965] (4-(3-氨基-7-(4-氨基甲酰基苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

[0966] (4-(3-氨基-7-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

[0967] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-(2-吗啉代乙基)苯基)-1H-吲唑-3-胺;

[0968] (4-(3-氨基-7-(4-(2-吗啉代乙基)苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

[0969] (4-(3-氨基-7-(4-(甲磺酰基)苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

[0970] (4-(3-氨基-7-(3-羟基苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

[0971] (4-(3-氨基-7-(3-氨基甲酰基苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

[0972] (4-(3-氨基-7-(3-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

[0973] N-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-2-环己基乙酰胺;或者

[0974] 6-氨基-4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)烟腈。

[0975] 通常选择构成式(I)或子式(Ia)至(Ie)的化合物的各种官能团和取代基,使得式(I)的化合物的分子量不超过1000。更通常地,化合物的分子量将小于900,例如小于800,或小于750,或小于700,或小于650。更优选地,分子量小于600,例如为550或更小。

[0976] 本发明化合物的合适的药学上可接受的盐是例如具有足够的碱性的本发明化合物的酸加成盐,例如,与例如无机酸或有机酸,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、甲酸、柠檬酸、甲烷磺酸或马来酸的酸加成盐。此外,足够酸性的本发明化合物的合适的药学上可接受的盐是碱金属盐,例如钠盐或钾盐,碱土金属盐,例如钙盐或镁盐,铵盐或与提供药学上可接受的阳离子的有机碱形成的盐,例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟乙基)胺形成的盐。

[0977] 具有相同分子式但其原子的键合性质或顺序或原子在空间的排列不同的化合物

被称为“异构体”。空间原子排列不同的异构体被称为“立体异构体”。彼此不为镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,而彼此为非重叠镜像的那些被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心,例如它键合到四个不同基团时,可能存在一对对映异构体。对映异构体可通过其不对称中心的绝对构型来表征并且通过Cahn和Prelog的R-和S-顺序法则,或通过其中分子使偏振光平面旋转并且被指定为右旋或左旋的方式(即,分别以(+)或(-)-异构体)来描述。手性化合物可以以单独的对映异构体或以其混合物存在。含有等比例对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0978] 本发明的化合物可以具有一个或多个不对称中心;因此,这种化合物可以以单独的(R)或(S)立体异构体或其混合物的形式生产。除非另有说明,说明书和权利要求书中对特定化合物的描述或命名旨在包括其单个对映异构体及其混合物、外消旋或其他形式。测定立体化学和分离立体异构体的方法是本领域众所周知的(参见“高级有机化学”第4章的讨论,第4版,J.March,John Wiley and Sons,New York,2001),例如通过从光学活性原料合成或通过拆分外消旋形式。本发明的一些化合物可以具有几何异构中心(E和Z异构体)。

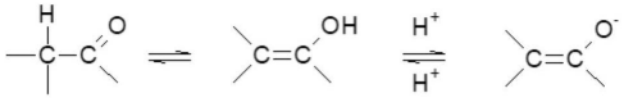
[0979] 应当理解,本发明包括所有具有活性的旋光异构体、非对映异构体和几何异构体及其混合物。

[0980] 本发明还包括如本文所定义的包含一个或多个同位素取代的本发明化合物。例如,H可以是任何同位素形式,包括1H、2H(D)和3H(T);C可以是任何同位素形式,包括12C、13C和14C;以及O可以是任何同位素形式,包括160和180;等。

[0981] 还应当理解,某些式(I)或子式(Ia)至(Ie)的化合物可以以溶剂化和非溶剂化形式存在,例如水合形式。应当理解,本发明包括所有这些具有活性的溶剂化形式。

[0982] 还应当理解,某些式(I)或子式(Ia)至(Ie)的化合物可能表现出多态性,并且本发明包括所有这些具有活性的形式。

[0983] 式(I)或子式(Ia)至(Ie)的化合物可以以许多不同的互变异构形式存在,提及式(I)或子式(Ia)至(Ie)的化合物时,包括所有这些形式。为了避免疑问,当化合物可以以几种互变异构形式中的一种存在,并且只具体描述或显示了一种时,所有其它的都包括在式(I)或子式(Ia)至(Ie)中。互变异构形式的例子包括酮-、烯醇-和烯醇盐-形式,例如以下互变异构体对:酮/烯醇(如下所示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇和硝基/酸性硝基。

[0984] 

[0985] 含有胺官能团的式(I)或子式(Ia)至(Ie)的化合物也可以形成N-氧化物。本文提及的含有胺官能团的式(I)或子式(Ia)至(Ie)的化合物也包括N-氧化物。当化合物含有几个胺官能团时,一个或一个以上的氮原子可以被氧化形成N-氧化物。N-氧化物的具体例子是叔胺或含氮杂环的氮原子的N-氧化物。N-氧化物可以通过用氧化剂如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理相应的胺来形成,参见例如Jerry March的《高级有机化学》,第4版,Wiley Interscience,pages。更具体地说,N-氧化物可以通过L.W.Deady(Syn.Comm.1977,7,509-514)的程序制备,其中胺化合物与间氯过氧苯甲酸(mCPBA)在例如惰性溶剂如二氯

甲烷中反应。

[0986] 式(I)或子式(Ia)至(Ie)的化合物可以以前药的形式施用,该前药在人体或动物体内分解释放出本发明的化合物。前药可用于改变本发明化合物的物理性质和/或药物代谢动力学性质。当本发明的化合物含有合适的基团或取代基时,可以形成前药,改性基团可以连接到该基团或取代基上。前药的例子包括可在式(I)或子式(Ia)至(Ie)的化合物的羧基或羟基形成的体内可裂解的酯衍生物,以及可在式(I)或子式(Ia)至(Ie)的化合物的羧基或氨基形成的体内可裂解的酰胺衍生物。

[0987] 因此,本发明包括如上定义的式(I)或子式(Ia)至(Ie)的那些化合物,当通过有机合成获得时,以及当通过其前药的裂解在人体或动物体内获得时。因此,本发明包括通过有机合成方法产生的式(I)或子式(Ia)至(Ie)的那些化合物,以及通过前体化合物的代谢在人体或动物体内产生的此类化合物,即式(I)或子式(Ia)至(Ie)的化合物可以是合成产生的化合物或代谢产生的化合物。

[0988] 式(I)或子式(Ia)至(Ie)的化合物的合适的药学上可接受的前药是基于合理的医学判断的药物,其适于对人或动物体施用,而没有不期望的药理活性和过度的毒性。

[0989] 已经描述了各种形式的前药,例如在以下文件中:

[0990] a)Methods in Enzymology,Vol.42,p.309-396,edited by K.Widder,etal.(Academic Press,1985);

[0991] b)Design of Pro-drugs,edited by H.Bundgaard,(Elsevier,1985);

[0992] c)A Textbook of Drug Design and Development,edited by Krogsgaard-Larsen and

[0993] H.Bundgaard,Chapter 5“Design and Application of Pro-drugs”,by H.Bundgaard p.113-191(1991);

[0994] d)H.Bundgaard,Advanced Drug Delivery Reviews,8,1-38(1992);

[0995] e)H.Bundgaard,et al.,Journal of Pharmaceutical Sciences,77,285(1988);

[0996] f)N.Kakeya,et al.,Chem.Pharm.Bull.,32,692(1984);

[0997] g)T.Higuchi and V.Stella,“Pro-Drugs as Novel Delivery Systems”,A.C.S.Symposium Series,Volume 14;和

[0998] h)E.Roche(editor),“Bioreversible Carriers in Drug Design”,Pergamon Press,1987。

[0999] 具有羧基的式(I)或子式(Ia)至(Ie)的化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其体内可裂解的酯。含有羧基的式I或子式(Ia)至(Ie)的化合物的体内可裂解的酯是例如药学上可接受的酯,其在人体或动物体内裂解产生母体酸或母体醇。羧基的合适的药学上可接受的酯包括(1-6C)烷基酯,例如甲基、乙基和叔丁基酯,(1-6C)烷氧基甲基酯,例如甲氧基甲基酯,(1-6C)烷酰氧基甲基酯,例如新戊酰氧基甲基酯、3-邻苯二甲酰基酯(3-phthalidyl ester),(3-8C)环烷基羰基氧基-(1-6C)烷基酯,例如环戊基羰基氧基甲基酯和1-环己基羰基氧基乙基酯,2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯基甲基酯(2-oxo-1,3-dioxolenylmethyl ester),例如5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基甲酯和(1-6C)烷氧基羰基氧基-(1-6C)烷基酯,例如甲氧基羰基氧基甲酯和1-甲氧基羰基氧基乙酯。

[1000] 具有羟基的式(I)或子式(Ia)至(Ie)的化合物的合适的药学上可接受的前药是例

如其体内可裂解的酯或醚。含有羟基的式(I)或子式(Ia)至(Ie)的化合物的体内可裂解的酯或醚是例如药学上可接受的酯或醚,其在人体或动物体内裂解产生母体羟基化合物。羟基的合适的药学上可接受的成酯基团包括无机酯,如磷酸酯(包括磷酰胺环酯)。羟基的其它合适的药学上可接受的成酯基团包括(1-10C)烷酰基,如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基和取代的苯甲酰基和苯乙酰基,(1-10C)烷氧羰基,如乙氧羰基、N,N-(1-6C)$_2$氨基甲酰基、2-二烷基氨基乙酰基和2-羧基乙酰基。苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的例子包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(1-4C)烷基哌嗪-1-基甲基。羟基的合适的药学上可接受的成醚基团包括α-酰氧基烷基,例如乙酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基。

[1001] 具有羧基的式(I)或子式(Ia)至(Ie)的化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其体内可裂解的酰胺,例如与胺形成的酰胺,所述胺例如氨,1-4C烷基胺如甲胺,[(1-4C)烷基]$_2$胺如二甲胺、N-乙基-N-甲胺或二乙胺,(1-4C)烷氧基-(2-4C)烷基胺如2-甲氧基乙胺,苯基-(1-4C)烷基胺如苄胺,和氨基酸如甘氨酸或其酯。

[1002] 具有氨基的式(I)或子式(Ia)至(Ie)的化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其体内可裂解的酰胺衍生物。氨基的合适的药学上可接受的酰胺包括,例如由(1-10C)烷酰基形成的酰胺,所述烷酰基如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基和取代的苯甲酰基和苯乙酰基。苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的例子包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(1-4C)烷基)哌嗪-1-基甲基。

[1003] 式(I)的化合物或子式(Ia)至(Ie)的化合物的体内作用可部分通过施用式(I)的化合物或子式(Ia)至(Ie)的化合物后在人体或动物体内形成的一种或多种代谢物来发挥。如上所述,式(I)或子式(Ia)至(Ie)的化合物的体内作用也可以通过前体化合物(前药)的代谢来发挥。

[1004] 尽管本发明可以通过任选的、优选的或合适的特征或以特定实施方案的方式涉及本文定义的任何化合物或特定化合物组,但是本发明也可以涉及明确排除所述任选的、优选的或合适的特征或特定实施方案的任何化合物或特定化合物组。

[1005] 合适地,本发明排除了不具有本文定义的生物活性的任何单个化合物。

[1006] 合成

[1007] 本发明的化合物可以通过本领域已知的任何合适的技术制备。制备这些化合物的具体方法在所附实施例中进一步描述。

[1008] 在本文所述合成方法的描述中和在用于制备原料的任何参考合成方法中,应该理解的是,本领域技术人员可以选择所有提出的反应条件,包括选择溶剂、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理程序。

[1009] 有机合成领域的技术人员可以理解,分子不同部分上存在的官能性必须与所用的试剂和反应条件相适应。

[1010] 应当理解,在本文定义的方法中合成本发明化合物的过程中,或者在合成某些原料的过程中,可能需要保护某些取代基以防止它们发生不希望的反应。熟练的化学家会理解何时需要这种保护,以及如何将这种保护基团置于适当的位置,然后再除去。

[1011] 有关保护基团的例子,请参阅有关该主题的许多一般文本之一,例如Theodora Green的《有机合成中的保护基团》(Protective Groups in Organic Synthesis);(出版

商:John Wiley&Sons)。保护基团可以通过文献中描述的或熟练的化学家已知的适合于除去所讨论的保护基团的任何方便的方法除去,选择这样的方法以便在对分子中其他基团的干扰最小的情况下实现保护基团的去除。

[1012] 因此,如果反应物包括例如氨基、羧基或羟基等基团,则在本文提及的一些反应中可能需要保护该基团。

[1013] 举例来说,氨基或烷基氨基的合适保护基团是例如酰基,例如烷酰基,例如乙酰基,烷氧羰基,例如甲氧羰基、乙氧羰基或叔丁氧羰基,芳基甲氧羰基,例如苄氧羰基,或芳酰基,例如苯甲酰基。上述保护基团的去保护条件必然随着保护基团的选择而变化。因此,例如,酰基如烷酰基或烷氧羰基或芳酰基可通过例如用合适的碱如碱金属氢氧化物如氢氧化锂或氢氧化钠水解来除去。或者,酰基如叔丁氧羰基可例如通过用合适的酸如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸处理而除去,芳基甲氧羰基如苄氧羰基可例如通过在催化剂如碳载钯上氢化,或通过用路易斯酸如三(三氟乙酸)硼烷处理而除去。伯氨基的合适的替代保护基团是例如邻苯二甲酰基,其可以通过用烷基胺,例如二甲基氨基丙胺,或用肼处理来除去。

[1014] 羟基的合适保护基团是例如酰基,例如烷酰基如乙酰基,芳酰基如苯甲酰基,或芳基甲基如苄基。上述保护基团的去保护条件将必然随着保护基团的选择而变化。因此,例如,酰基如烷酰基或芳酰基可以例如通过用合适的碱如碱金属氢氧化物如氢氧化锂、氢氧化钠或氨水解来除去。或者,可以通过例如在催化剂如碳载钯上氢化来除去芳基甲基如苄基。

[1015] 羧基的合适保护基团是例如酯化基团,例如可以通过例如用碱如氢氧化钠水解除去的甲基或乙基,或者例如可以通过例如用酸如有机酸如三氟乙酸处理除去的叔丁基,或者例如可以通过例如在催化剂如碳载钯上氢化除去的苄基。

[1016] 树脂也可以用作保护基团。

[1017] 用于合成式(I)或子式(Ia)至(Ie)的化合物的方法将根据R^1、R^2、R^3、R^4、R^6和R^{10}以及与其相关的任何取代基或亚基的性质而变化。在随附的实施例中进一步描述了制备它们的合适方法。

[1018] 一旦通过本文定义的任何一种方法合成了式(I)或子式(Ia)至(Ie)的化合物,则该方法可以进一步包括额外的步骤:

[1019] (i)除去任何存在的保护基团;

[1020] (ii)将式(I)的化合物转化成另一种式(I)的化合物;

[1021] (iii)形成其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物;和/或

[1022] (iv)形成其前药。

[1023] 上述(ii)的一个例子是当合成式(I)的化合物时,然后一个或多个基团可以进一步反应以改变该基团的性质并提供替代的式(I)的化合物。

[1024] 可以使用本领域公知的技术分离和纯化所得的式(I)或子式(Ia)至(Ie)的化合物。

[1025] 式(I)的化合物可以通过以下实施例部分所示的合成路线合成。

[1026] 生物活性

[1027] 本文实施例部分描述的生物测定可用于测量本发明化合物的药理作用。

[1028] 尽管如预期的那样,式(I)的化合物的药理学性质随结构变化而变化,但发现本发

明的化合物在实施例部分所述的IKK-α体外试验中是有活性的,优选的化合物显示出对IKK-α的选择性优于IKK-β。

[1029] 药物组合物

[1030] 根据本发明的另一方面,提供了一种药物组合物,其包含上文定义的本发明化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[1031] 本发明的组合物可以是适合于口服使用的形式(例如作为片剂、锭剂、硬胶囊或软胶囊、水悬浮液或油性悬浮液、乳剂、可分散的粉末或颗粒、糖浆或酏剂)、适合于局部使用的形式(例如作为乳膏、软膏、凝胶或水或油性溶液或悬浮液)、适合于通过吸入施用的形式(例如作为细碎粉末或液体气雾剂)、适合于通过吹入施用的形式(例如作为细碎粉末)或适合于肠胃外施用的形式(例如作为用于静脉内、皮下、肌内、腹腔内或肌内给药的无菌水溶液或油性溶液,或作为用于直肠给药的栓剂)。

[1032] 本发明的组合物可以通过使用本领域公知的常规药物赋形剂的常规方法获得。因此,用于口服的组合物可以包含例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[1033] 用于治疗的本发明化合物的有效量是足以治疗或预防本文所指的增殖性病况、减缓其进展和/或减轻与该病况相关的症状的量。

[1034] 与一种或多种赋形剂组合以产生单一剂型的活性成分的量必然根据所治疗的个体和特定的施用途径而变化。例如,用于人类口服施用的制剂通常包含例如0.5mg至0.5g的活性剂(更合适地0.5至100mg,例如1至30mg),与适当且方便量的赋形剂混合,所述赋形剂可以占总组合物重量的约5%至约98%。

[1035] 根据众所周知的医学原理,用于治疗或预防目的的式I化合物的剂量大小将根据病况的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别以及施用途径而自然变化。

[1036] 在将本发明的化合物用于治疗或预防目的时,通常施用所述化合物,以便获得例如0.1mg/kg至75mg/kg体重范围内的每日剂量(如果需要的话以分剂量给药)。一般来说,当采用胃肠外途径时,将施用较低的剂量。因此,例如,对于静脉内或腹腔内施用,通常使用0.1mg/kg至30mg/kg体重范围内的剂量。同样,对于吸入施用,将使用例如0.05mg/kg至25mg/kg体重范围内的剂量。口服施用也是合适的,尤其是片剂形式。通常,单位剂型将含有约0.5mg至0.5g的本发明的化合物。

[1037] 治疗用途和应用

[1038] 本发明提供了用作IKK活性,特别是IKKα活性的抑制剂的化合物。因此,本发明的化合物适用于治疗抑制IKKα活性可能有益的任何疾病或病况。

[1039] 已知IKKα活性在癌症中起作用。

[1040] IKKα在癌症中的作用

[1041] 实体瘤中的IKKα

[1042] 近年来,非典型NF-κB通路和其中的IKKα在多种实体瘤的发展和进展中的作用越来越明显。非典型NF-κB通路与胶质母细胞瘤的不良预后相关[57],并且小鼠原位模型已经证明该通路的上调与侵袭性胶质母细胞瘤亚型相关[57]。在前列腺癌中,RelB的核定位与更高级别的肿瘤相关[58],并且用雄激素治疗前列腺癌细胞诱导了核p52的积累[59]。此外,IKKα的沉默降低了雄激素受体活性和基因表达,提供了IKKα与前列腺癌生长相关的证据[58]。因此,IKKα是前列腺癌的一个有吸引力的靶点,因为雄激素受体是前列腺癌增殖和

抑制细胞死亡的主要驱动力。

[1043] 在胰腺癌中,非典型NF-κB通路被组成性激活,并与细胞增殖增加相关[60]。NIK在胰腺癌中升高并与增殖增加相关[61,62],RelB和p52的上调与突变的KRAS胰腺癌相关[63],观察到IKKα依赖性基因表达。在胃肠道肿瘤中,NF-κB2$^{DCT/DCT}$小鼠自发形成肿瘤,提供了p100/p52在这种情况下驱动肿瘤发生的证据[64]。在肾癌中,非典型NF-κB通路的成员与预后不良、疾病分期增加和局部炎症减少相关[65]。在肺癌中,RelB与较短的总生存期、分化、肿瘤侵袭、淋巴结转移、远处转移和"肿瘤、淋巴结、转移"(TNM)分期相关[68]。在膀胱癌中,RelB和p52的上调与组织学分级、分期和淋巴结转移相关[69]。

[1044] 也有大量研究调查IKKα在乳腺癌中的作用。IKKα、RelB和p52与ER阳性乳腺疾病中癌症特异性生存率下降相关[70,71]。Bc13可以与p52形成DNA结合复合物,并且在乳腺癌样本中被观察到过表达。IKKα被证明在乳腺上皮细胞的增殖中起着重要作用,因此在乳腺癌中报告的异常IKKα信号传导并不令人惊讶[72]。Yang等人2013报道,在HER2阳性上皮细胞中,核IKKα可通过p27促进肿瘤发生进程[73]。在转基因小鼠中,p100/52的过表达导致乳腺发育延迟,这伴随着细胞周期蛋白D1、MMP2、MMP9和COX-2表达的过表达,并导致小鼠发生多种肿瘤[74]。此外,组成型RANK信号传导导致乳腺癌细胞系中非典型NF-κB信号传导的升高,这随后通过细胞周期蛋白D1转录的增加刺激细胞增殖[75-77],并在浸润性导管癌中观察到核IKKα表达,并与无病生存期相关。免疫组织化学研究已经证明,与正常的邻近组织相比,p52亚单位在乳腺癌组织中以更高的水平表达[78],从癌性和邻近正常乳腺组织中提取的核部分的蛋白质印迹证实了肿瘤细胞中p52水平的增加[78]。这伴随着p52、Bcl-3和细胞周期蛋白D1的mRNA水平的增加,所有这些基因都受IKKα调节[78]。此外,IKKα已在子宫颈、肺、前列腺和胰腺细胞系中被证实调节控制肿瘤细胞增殖的mTORC1和mTORC2[79]。总的来说,现在有大量证据支持IKKα-NF-κB非典型通路在实体瘤发展和进展中的作用。

[1045] 实体肿瘤中不依赖于NF-κB通路的IKKα信号传导

[1046] 除了IKKα在NF-κB通路中的作用外,据报道它还具有不依赖于典型和非典型NF-κB通路的作用。IKKα在细胞核中积累,在那里它可以磷酸化多种底物,包括组蛋白H3、SMRT和核辅阻遏物(NCoR)[80]。在结肠直肠癌中,IKKα磷酸化SMRT,导致Notch依赖性基因表达增加[80]。此外,据报道,IKKα与乳腺癌中抗雌激素存在时的NOTCH激活有关,导致ER依赖性基因表达上调,并以NF-κB非依赖性方式提供激素抵抗的机制[81,82]。Bennett等人报道,IKKα的表达(而非NIK或RelB)与Luminal A型乳腺癌的复发相关,这表明它不依赖于非典型NF-κB通路[71]。在第二组接受他莫昔芬治疗的患者中,作者报道了细胞质IKKα与Luminal A病中接受他莫昔芬治疗后的无病生存率和无复发生存率相关,这可能预示着患者可能对他莫昔芬或IKKα靶向治疗产生耐药性[71],再次支持IKKα在他莫昔芬耐药性乳腺癌中的作用。然而,与此相反,Roseweir等人在他莫昔芬和依西美坦辅助多国(TEAM)临床试验队列中报道,低IKKα表达与他莫昔芬/依西美坦序贯治疗的复发风险增加相关,这表明IKKα在激素治疗耐药性中的作用可能会根据患者接受的治疗的作用机制而改变[83]。

[1047] 在胃癌中,幽门螺杆菌介导的NF-κB活化据认为是通过与IKKα相关的途径发生的,该途径不依赖于非典型NF-κB通路,但涉及IKKα和NIK上调炎性浸润并促进肿瘤发生[84]。关于IKKα在结肠直肠癌和皮肤鳞状细胞癌中不依赖于非典型NF-κB通路的研究主要集中在一种持续激活并特异性定位于细胞核的截短形式的IKKα(p45 IKKα)[55,56]。Bennett等人

观察到乳腺癌中核IKKα比细胞质IKKα具有更强的预测能力,并提出这可能是由于检测到p45 IKKα的截短活化形式,因为所用的抗体不能区分全长IKKα和截短的p45 IKKα形式[71]。在结肠直肠癌中不依赖于非典型NF-κB通路的IKKα信号传导的其他研究提供了额外的证据,即IKKα结合Notch依赖性基因启动子,上调它们并释放染色质结合的SMRT,这可以通过抑制IKKα来恢复,并导致结肠直肠癌异种移植物尺寸缩小[56]。据报道,截短的p45 IKKα与全长IKKα和NEMO形成复合物,并以不依赖于NF-κB的方式负责调节SMRT和组蛋白H3的磷酸化。此外,在$BRAF^{V600E}$突变型结肠直肠肿瘤中,p45 IKKα可能以TAK1依赖性但NF-κB非依赖性的方式被磷酸化[56],因此支持了核IKKα不依赖于非典型NF-κB信号传导的作用。

[1048] 据一贯报道,IKKα的核作用不依赖于NF-κB,它通过激活NOTCH等替代途径发挥作用[85]。这已经在乳腺癌、皮肤癌和骨肉瘤中观察到[86]。在肝癌中,乙型肝炎病毒X蛋白通过核IKKα下调maspin表达,导致化疗耐药性,这表明靶向IKKα可以使HCC肿瘤对化疗重新敏感[87]。在前列腺癌的转基因小鼠前列腺腺癌(TRAMP)模型中,IKKα可以易位至细胞核,以maspin依赖性的方式促进去势抵抗性疾病的转移和发展,这伴随着局部炎症反应[88]。类似于乳腺癌,在前列腺癌中,核IKKα似乎提供了激素抵抗的机制,因为IKKα与去势抵抗性前列腺癌的发展有关[53],并且IKKα核转移所需的BAG3的缺失延缓了去势抵抗性疾病的发展[89]。

[1049] IKKα与人类肿瘤中癌症的标志相关

[1050] NF-κB通路调节参与炎症、增殖和凋亡的多种基因的转录。这些过程中有许多是癌症的标志[46,47],并且NF-κB被假设是炎症和肿瘤发生之间的联系。无论IKKα是作为非典型NF-κB通路的一员发挥功能,还是以其NF-κB非依赖性的作用发挥功能,很明显它与癌症的多个标志有关,包括在先天和适应性免疫反应、细胞存活、细胞死亡和炎症中的关键作用[90,91]。非典型NF-κB通路在调节包括淋巴器官的产生(负责B和T淋巴细胞产生)、B细胞发育和存活、树突细胞功能和骨代谢的过程中具有关键作用[92],并且已经报道通过促进炎性浸润来促进癌症的发展和进展。小鼠模型研究表明,当用致癌物处理时,具有显性阴性、无催化活性的IKKα的小鼠的腺瘤形成减少,结肠直肠肿瘤较小,增殖指数较低,这与巨噬细胞和其他免疫细胞类型的募集增加有关[93]。在皮肤癌研究中,IKKα已被证明诱导炎症相关基因[94]。在另一项使用免疫活性小鼠腹膜转移模型的研究中,腹腔内注射IκBα抑制的结肠细胞诱导了M1样巨噬细胞表型,体内肝和腹膜转移减少。这与肿瘤内活化的$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞增加和血管生成减少有关[93],证明NF-κB通路与局部炎症浸润一起促进结肠直肠癌进展。在肾癌中,NF-κB通路的炎症效应主要归因于与STAT3结合的典型p65/p50亚单位。然而,NIK和RelB先前已经被证明对B细胞的发育至关重要[2],表明非典型NF-κB通路也起作用,并且RelB可以调节肾细胞癌中的局部炎症浸润。IKKα还与促进前列腺癌中促炎细胞因子如IL-8的表达有关[95]。

[1051] Kong等人提出,IKKα可以通过在乳腺癌1(DBC1)中缺失而磷酸化,从而通过RelB活性调节B细胞活化,并导致小鼠细胞增殖增加[96]。此外,基于聚合酶链式反应(PCR)阵列的基因转录谱实验证明,减少细胞IKKα表达对诱导凋亡相关基因(特别是BAK1和BBC3)的表达增加有显著影响,这提供了IKKα参与调节ER阳性乳腺癌细胞增殖和凋亡的证据。Dan等人证明了IKKα通过mTORC可以在子宫颈、肺、前列腺和胰腺细胞系中诱导细胞增殖[79],并且在基底细胞癌中,IKKα与增殖和EMT相关[94]。体外研究还表明,卵巢癌上皮细胞的增殖、迁移

和癌症的侵袭表型通过IKKα的上调而得到促进。此外,NIK水平与调节结肠直肠癌中的细胞增殖和凋亡相关,表明非典型NF-κB通路与细胞活力和肿瘤生长有关[97]。

[1052] IKKα在血液恶性肿瘤中的作用

[1053] 调节参与人类恶性肿瘤的发生、维持和进展的细胞过程的异常的NF-κB信号传导和相关的基因转录在血液细胞和癌症中也很常见。在这方面,许多B细胞白血病和淋巴瘤表现出异常的NF-κB活化,暗示这一转录因子家族与这些疾病有关,并提示这些蛋白的调节可能是有希望的治疗靶点。此外,现在认识到,传统的细胞毒性剂可以增加NF-κB的活化,通过许多不同的机制促进耐药性的发展。因此,靶向NIK-IKKα介导的信号传导的抑制剂可能被证明在临床上作为单一药物是有用的,也可以使患者对化疗药物重新敏感。鉴于非典型NF-κB通路中基因突变的频率及其在肿瘤微环境信号传导中的关键作用,IKKα代表了一个有吸引力的抗癌靶点。

[1054] 慢性淋巴细胞白血病(CLL)是欧洲和北美最常见的白血病。其特征在于外周血、骨髓和淋巴组织中成熟的CD5+/CD19+B淋巴细胞的积聚[105]。在许多CLL患者中,NF-κB被组成性激活,这与更具侵袭性的疾病相关[106,107]。已经在CLL中描述了许多NF-κB相关基因的复发性基因突变。其中最常见的是编码负NF-κB调节因子IκBε的NFκBIE失活突变。这些NFKBIE异常在大约7%的CLL病例中发现,并且主要发生在预后不良的亚组中。这可能是因果关系,因为NFKBIE的突变导致RelA的核转位增加[108]。在CLL中,NOTCH1突变发生的频率甚至更高(~11%)。这些激活突变与对化疗的不良反应有关[109],这可能是由NOTCH1介导的NF-κB通路激活引起的[110-112]。在一小部分CLL患者中发现了BIRC3突变(~4%),但是由于BIRC3编码的蛋白产物cIAP2的过早截短,这些突变会影响非典型NF-κB通路,导致cIAP2的E3泛素连接酶活性的丧失,而这种活性是NIK蛋白酶体降解所必需的。因此,NIK水平增加,导致IKKα、NF-κB2的磷酸化,p100到p52的加工以及非典型NF-κB信号传导的组成型激活[113]。重要的是,BIRC3突变与化疗敏感性丧失和预后不良相关[114]。

[1055] 除了CLL中NF-κB失调的遗传原因之外,现在已经知道淋巴结微环境在调节这种疾病的自然病理中起着关键作用。通过B细胞受体(BCR)、toll样受体(TLR)和CD40的信号传导,以及BAFF和增殖诱导配体(APRIL)受体TACI、BAFF-R和BCMA的参与,创建了由NF-κB激活介导的促存活、促增殖小生境(niche)[116,117]。布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂依鲁替尼(ibrutinib)的显著临床效果也许是这种微环境的重要性的最好例证。用这种药物治疗会产生显著的组织再分布效应,白血病细胞被排除在淋巴组织之外[118]。将肿瘤与NF-κB信号增强的部位分隔开,可实现持久缓解,但这种效果在停药后会逆转。

[1056] 弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤中最常见的类型。它们分为三种分子亚型:ABC(活化的B细胞)、GCB(生发中心B细胞)和PMBL(原发性纵隔B细胞淋巴瘤)。经典NF-κB通路在DLBCL中的作用的最初证据来自基因表达谱研究,该研究显示ABC亚型中NF-κB靶基因的富集。该组预后最差,暗示NF-κB是DLBCL临床结果的调节剂[123]。ABC亚型中的组成型NF-κB激活可由BCR信号传导级联的成分突变引起,这导致慢性BCR激活。这些突变通常发生在免疫受体酪氨酸基序(ITAM)中,但也发生在CARD11/CARMA1基因的卷曲螺旋结构域中[124]。最后,在大约30%的ABC亚型中发现MYD88基因突变,导致下游IRAK复合体的自发激活和NF-κB激活[125]。由于TRAF2和TRAF3突变,非典型NF-κB通路在10-15%的DLBCL病例中也异常失调[126],因此确定了可能通过IKKα靶向的肿瘤亚群。

[1057] 多发性骨髓瘤(MM)是一种不可治愈的浆细胞恶性肿瘤,约占所有血液癌症的13%。疾病进展涉及骨髓中转化浆细胞的克隆扩增。总体而言,在大约20%的MM患者和40%的MM细胞系中发现了导致组成型NF-κB活性的遗传异常[127-129]。大多数与MM中NF-κB失调相关的遗传异常涉及非典型NF-κB通路,包括NIK、CD40、TRAF2、TRAF3、跨膜激活因子和CAML相互作用因子(TACI)和cIAP1/2的异常表达[127,128]。在这些研究中,大多数MM病例具有阳性NF-κB调节因子NIK、TACI和CD40的过表达,或阴性NF-κB调节因子TRAF2、TRAF3和cIAP1/2的活性降低或沉默。所有这些表型都有助于增加NF-κB信号传导,并优先考虑非典型的NF-κB信号传导[128,129]。此外,还发现了其他不太常见的遗传异常,它们也导致MM中的组成型NF-κB信号传导。这些包括NFκB1基因(p105)的高表达和NFκB2基因(p100)中的异常,分别导致典型和非典型NFκB信号传导的增加[127-129]。

[1058] 尽管遗传异常可以一定程度上解释MM中NF-κB的高活性,但很可能这种疾病中的大部分NF-κB信号传导是由于骨髓微环境内的相互作用而产生的[129]。NF-κB激活的一种机制是通过CD40-CD40L相互作用[130,131]。CD40是一种细胞表面标记,通常不在正常浆细胞上表达,但已显示在MM早期增加[132]。此外,阻断CD40与CD40L的相互作用会降低NF-κB的活化[127]。这导致IL-6和血管内皮生长因子(VEGF)分泌的抑制,进而导致MM细胞的生长停滞和细胞死亡[133]。此外,还发现在MM肿瘤微环境中发现的骨髓基质细胞(BMSC)表达高水平的NF-κB活化,这有助于支持骨髓小生境内恶性浆细胞的增殖、存活和耐药性[134]。MM细胞对BMSC的粘附诱导NF-κB依赖性细胞因子转录和分泌TNFα、IL-6、VEGF、RANKL和BAFF,通过MM细胞NF-κB激活促进MM细胞存活和生长[135,136]。

[1059] 参考文献:

[1060] [57]Duran CL,Lee DW,Jung JU,Ravi S,Pogue CB,Toussaint LG,Bayless KJ,Sitcheran R.NIK regulates MT1-MMP activity and promotes glioma cell invasion independently of the canonical NF-κB pathway.Oncogenesis.2016Jun 6;5(6):e231.

[1061] [58]Cherry E,Lee D,Jung J,Sitcheran R.Non-canonical nf-kb signaling drives the aggressive invasiveness of glioblastoma Neuro-oncology 2014 16 (Suppl 5),v2.

[1062] [59]Lessard L,Bégin LR,Gleave ME,Mes-Masson AM,Saad F.Nuclearlocalisation of nuclear factor-kappaB transcription factors in prostate cancer:animmunohistochemical study.Br J Cancer.2005 Oct 31;93(9):1019-23.

[1063] [60]Lessard L,Saad F,Le Page C,Diallo JS,Péant B,Delvoye N,Mes-Masson AM.NF-kappaB2 processing and p52 nuclear accumulation after androgenic stimulationof LNCaP prostate cancer cells.Cell Signal.2007 May;19(5):1093-100.

[1064] [61]DöpplerH,Liou GY,Storz P.Downregulation of TRAF2 mediates NIK-inducedpancreatic cancer cell proliferation and tumorigenicity.PLoS One.2013;8(1):e53676.

[1065] [61]Thu YM,Richmond A.NF-κB inducing kinase:a key regulator in the immunesystem and in cancer.Cytokine Growth Factor Rev.2010 Aug;21(4):213-26.

[1066] [62]Nishina T,Yamaguchi N,Gohda J,Semba K,Inoue J.NIK is involved inconstitutive activation of the alternative NF-kappaB pathway and proliferation ofpancreatic cancer cells.Biochem Biophys Res Commun.2009 Oct 9;388(1):96-101.

[1067] [63]Chandler NM,Canete JJ,Callery MP.Increased expression of NF-kappa Bsubunits in human pancreatic cancer cells.J Surg Res.2004 May 1;118(1):9-14

[1068] [64]Ishikawa H,Akedo I,Suzuki T,Narahara H,Otani T.Adverse effects ofsulindac used for prevention of colorectal cancer.J Natl Cancer Inst.1997 Sep17;89(18):1381.

[1069] [65]Lua J,Qayyum,T.,Edwards,J.and Roseweir,A.K.The prognostic role of thenon-canonical NF-kappa B pathway in renal cell carcinoma patients.Urologi aInternationalis.2018:accepted.

[1070] [66]Jamieson S,Fuller PJ.Characterization of the inhibitor of kappaB kinase(IKK)complex in granulosa cell tumors of the ovary and granulosa cell tumor-derived celllines.Horm Cancer.2013 Oct:4:277-92.

[1071] [67]Cildir G,Low KC,Tergaonkar V.Noncanonical NF-kappa B Signaling inHealth and Disease.Trends Mol Med.2016 May:22:414-29.

[1072] [68]Qin H,Zhou J,Zhou P,Xu J,Tang Z,Ma H,Guo F.Prognostic significance ofRelB overexpression in non-small cell lung cancer patients.Thorac Cancer.2016Jul;7(4):415-21

[1073] [69]Shen M,Duan X,Zhou P,Zhou W,Wu X,Xu S,Chen Y,Tao Z.Lymphotoxinβ receptor activation promotes bladder cancer in a nuclear factor-κB-dependentmanner.Mol Med Rep.2015 Feb;11(2):783-90.

[1074] [70]Sovak MA,Bellas RE,Kim DW,Zanieski GJ,Rogers AE,Traish AM,Sonenshein GE.Aberrant nuclear factor-kappaB/Rel expression and the pathogenesisof breast cancer.J Clin Invest.1997 Dec 15;100(12):2952-60.

[1075] [71]Bennett L,Quinn J,McCall P,Mallon EA,Horgan PG,McMillan DC,Paul A,Edwards J.High IKKαexpression is associated with reduced time to recurrence andcancer specific survival in oestrogen receptor(ER)-positive breast cancer.Int JCancer.2017 Apr 1;140(7):1633-1644.

[1076] [72]Cao Y,Bonizzi G,Seagroves TN,Greten FR,Johnson R,Schmidt EV,Karin M.IKKalpha provides an essential link between RANK signaling and cyclin D1expression during mammary gland development.Cell.2001 Dec 14;107(6):763-75.

[1077] [73]Yang Z,Wang XL,Bai R,Liu WY,Li X,Liu M,Tang H.miR-23a promotesIKKαexpression but suppresses ST7L expression to contribute to the malignancy ofepithelial ovarian cancer cells.Br J Cancer.2016 Sep 6;115(6):731-40.

[1078] [74]Connelly L,Robinson-Benion C,Chont M,Saint-Jean L,Li H,Polosukhin VV,Blackwell TS,Yull FE.A transgenic model reveals important roles for the NF-kappaB alternative pathway(p100/p52)in mammary development and links

totumorigenesis.J Biol Chem.2007 Mar 30;282(13):10028-35.

[1079] [75]Karin M,Bonnizi G,Cao Y.NF-kB:a factor that provides a link between stress,inflammation and cancer.European Journal of Cancer.2002 Nov:38:S116.

[1080] [76]Karin M,Cao YX,Greten FR,Li ZW.NF-kappa B in cancer:From innocentbystander to major culprit.Nature Reviews Cancer.2002 Apr:2:301-10.

[1081] [77]Karin M,Lin A.NF-kappa B at the crossroads of life and death.Nat Immunol.2002 Mar:3:221-7.

[1082] [78]Cogswell PC,Guttridge DC,Funkhouser WK,Baldwin AS,Jr.Selectiveactivation of NF-kappa B subunits in human breast cancer:potential roles forNF-kappa B2/p52 and for Bcl-3.Oncogene.2000 Feb 24:19:1123-31.

[1083] [79]Dan HC,Antonia RJ,Baldwin AS.PI3K/Akt promotes feedforward mTORC2activation through IKK alpha.Oncotarget.2016 Apr 19:7:21064-75.

[1084] [80]Espinosa L,Margalef P,Bigas A.Non-conventional functions for NF-kappa Bmembers:the dark side of NF-kappa B.Oncogene.2015 Apr 30:34:2279-87.

[1085] [81]Rizzo P,Miao H,D'Souza G,Osipo C,Song LL,Yun J,Zhao H,Mascarenhas J,Wyatt D,Antico G,Hao L,Yao K,Rajan P,Hicks C,Siziopikou K,Selvaggi S,Bashir A,Bhandari D,Marchese A,Lendahl U,Qin JZ,Tonetti DA,Albain K,Nickoloff BJ,Miele L.Cross-talk between notch and the estrogen receptor in breastcancer suggests novel therapeutic approaches.Cancer Res.2008 Jul1;68(13):5226-35.

[1086] [82]Hao L,Rizzo P,Osipo C,Pannuti A,Wyatt D,Cheung LW,Sonenshein G,Osborne BA,Miele L.Notch-1 activates estrogen receptor-alpha-dependenttranscription via IKKalpha in breast cancer cells.Oncogene.2010 Jan14;29(2):201-13.

[1087] [83]Roseweir AK,Bennett L,Dickson A,Cheng K,Quintayo MA,Bayani J,McMillan DC,Horgan PG,van de Velde CJH,Seynaeve C,Hasenburg A,KiebackDG,Markopoulos C,Dirix LY,Rea DW,Mallon EA,Bartlett JMS,EdwardsJ.Predictive Biomarkers for Endocrine Therapy:Retrospective Study in Tamoxifenand Exemestane Adjuvant Multinational(TEAM)Trial.J Natl Cancer Inst.2018 Jun1;110(6):616-627.

[1088] [84]Merga YJ,O'Hara A,Burkitt MD,Duckworth CA,Probert CS,Campbell BJ,Pritchard DM.Importance of the alternative NF-κB activation pathway ininflammation-associated gastrointestinal carcinogenesis.Am J Physiol GastrointestLiver Physiol.2016 Jun 1;310(11):G1081-90.

[1089] [85]STRAP Promotes Stemness of Human Colorectal Cancer via EpigeneticRegulation of the NOTCH Pathway.Jin L,Vu T,Yuan G,Datta PK.Cancer Res.2017 Oct 15;77(20):5464-5478.

[1090] [86]Leopizzi M,Cocchiola R,Milanetti E,Raimondo D,Politi L,Giordano

C,Scandurra R,Scotto d'Abusco A.IKKαinibition by a glucosamine derivativeenhances Maspin expression in osteosarcoma cell line.Chem Biol Interact.2017 Jan25;262:19-28.

[1091] [87]Cheng KKW,Bennett L,Edwards J.Identification of a novel biomarker of IKKalpha-dependent NF-kappa B signalling in oestrogen receptor(ER)-positive breastcancer.Scot Med J.2016 Nov:61:Np55.

[1092] [88]Luo JL,Tan W,Ricono JM,Korchynskyi O,Zhang M,Gonias SL,Cheresh DA,Karin M.Nuclear cytokine-activated IKKalpha controls prostate cancer metastasis byrepressing Maspin.Nature.2007 Apr 5;446(7136):690-4.

[1093] [89]Ammirante M,De Laurenzi V,Graziano V,Turco MC,Rosati A.BAG3 isrequired for IKKαnuclear translocation and emergence of castration resistant prostatecancer.Cell Death Dis.2011 Mar 31;2:e139.

[1094] [90]Rizel L,Safieh C,Shalev SA,Mezer E,Jabaly-Habib H,Ben-Neriah Z,Chervinsky E,Briscoe D,Ben-Yosef T.Novel mutations of MYO7A and USH1G inIsraeli Arab families with Usher syndrome type 1.Mol Vis.2011;17:3548-55.

[1095] [91]Ben-Neriah Y,Karin M.Inflammation meets cancer,with NF-kappa B as thematchmaker.Nat Immunol.2011 Aug:12:715-23.

[1096] [92]Karin M,Greten FR.NF kappa B:Linking inflammation and immunity to cancerdevelopment and progression.Nature Reviews Immunology.2005 Oct:5:749-59

[1097] [93]Sepulveda A,Soriano H,Espino A.Gastrointestinal tract involvement inKlippel-Trénaunay syndrome.Lancet Gastroenterol Hepatol.2018 Jul;3(7):518.

[1098] [94]Jia J,Shi Y,Yan B,Xiao D,Lai W,Pan Y,Jiang Y,Chen L,Mao C,Zhou J,XiS,Cao Y,Liu S,Tao Y.LGR5 expression is controled by IKKαin basal cellcarcinoma through activating STAT3 signaling pathway.Oncotarget.2016 May10;7(19):27280-94.

[1099] [95]Manna S,Singha B,Phyo SA,Gatla HR,Chang TP,Sanacora S,Ramaswami S,Vancurova I.Proteasome inhibition by bortezomib increases IL-8 expression inandrogen-independent prostate cancer cells:the role of IKKα.J Immunol.2013 Sep1;191(5):2837-46.

[1100] [96]Kong S,Dong H,Song J,Thiruppathi M,Prabhakar BS,Qiu Q,Lin Z,Chini E,Zhang B,Fang D.Deleted in Breast Cancer 1 Suppresses B Cell Activation throughRelB and Is Regulated by IKKαPhosphorylation.J Immunol.2015 Oct15;195(8):3685-93.

[1101] [97]Qu LL,He L,Zhao X,Xu W.Downregulation of miR-518a-3p activates theNIK-dependent NF-kappa B pathway in colorectal cancer.Int J Mol Med.2015 May:35:1266-72.

[1102] [98]Frelin C,Imbert V,Griessinger E,Peyron AC,Rochet N,Philip P,Dageville C,Sirvent A,Hummelsberger M,Bérard E,Dreano M,Sirvent N,Peyron JF.TargetingNF-kappaB activation via pharmacologic inhibition of IKK2-induced

apoptosis ofhuman acute myeloid leukemia cells.Blood.2005 Jan 15;105(2):804-11

[1103] [99]Hehner SP,Hofmann TG,Dröge W,Schmitz ML.The antiinflammatorysesquiterpene lactone parthenolide inhibits NF-kappa B by targeting the I kappa Bkinase complex.J Immunol.1999 Nov 15;163(10):5617-23

[1104] [100]Hideshima T,Chauhan D,Kiziltepe T,Ikeda H,Okawa Y,Podar K,Raje N,Protopopov A,Munshi NC,Richardson PG,Carrasco RD,Anderson KC.Biologicsequelae of I{kappa}B kinase(IKK)inhibition in multiple myeloma:therapeuticimplications.Blood.2009 May 21;113(21):5228-36.

[1105] [101]Coope HJ,Atkinson PG,Huhse B,Belich M,Janzen J,Holman MJ,Klaus GG,Johnston LH,Ley SC.CD40 regulates the processing ofNF-kappaB2 p100 to p52. ~~EMBO J~~.2002 Oct 15;21(20):5375-85.

[1106] [102]Kayagaki N,Yan M,Seshasayee D,Wang H,Lee W,French DM,Grewal IS,Cochran AG,Gordon NC,Yin J,Starovasnik MA,Dixit VM.BAFF/BLyS receptor 3binds the B cell survival factor BAFF ligand through a discrete surface loop andpromotes processing of NF-kappaB2. ~~Immunity~~.2002 Oct;17(4):515-24

[1107] [103]Novack DV,Yin L,Hagen-Stapleton A,Schreiber RD,Goeddel DV,Ross FP,Teitelbaum SL.The IkappaB function of NF-kappaB2 p100 controls stimulatedosteoclastogenesis. ~~J Exp Med~~.2003 Sep 1;198(5):771-81

[1108] [104]Sun S.C.The non-canonical NF-κB pathway.Immunol.Rev.2012;246:125-140.

[1109] [105]ScarfòL,Ferreri AJ,Ghia P.Chronic lymphocytic leukaemia.Crit Rev OncolHematol.2016;104:169-82.

[1110] [106]CuníS.,Pérez-Aciego P.,Pérez-Chacón G.,Vargas J.A.,Sánchez A.,Martín-Saavedra F.M.,Ballester S.,García-Marco J.,JordáJ.,Durántez A.Asustained activation of PI3K/NF-κB pathway is critical for the survival of chroniclymphocytic leukemia B cells.Leukemia.2004;18:1391-1400.

[1111] [107]Hewamana S,Alghazal S,Lin TT,Clement M,Jenkins C,Guzman ML,JordanCT,Neelakantan S,Crooks PA,Burnett AK,Pratt G,Fegan C,Rowntree C,BrennanP,Pepper C.The NF-kappaB subunit Rel A is associated with in vitro survival andclinical disease progression in chronic lymphocytic leukemia and represents apromising therapeutic target.Blood.2008 May 1;111(9):4681-9.

[1112] [108]Mansouri L,Sutton LA,Ljungström V,Bondza S,Arngården L,Bhoi S,Larsson J,Cortese D,Kalushkova A,Plevova K,Young E,Gunnarsson R,Falk-Sörqvist E,Lönn P,Muggen AF,Yan XJ,Sander B,Enblad G,Smedby KE,Juliusson G,Belessi C,Rung J,Chiorazzi N,Strefford JC,Langerak AW,PospisilovaS,Davi F,Hellström M,Jernberg-Wiklund H,Ghia P,Söderberg O,StamatopoulosK,Nilsson M,Rosenquist

R.Functional loss of IκBεleads to NF-κB deregulation inaggressive chronic lymphocytic leukemia.J Exp Med.2015 Jun 1;212(6):833-43

[1113] [109]Fabbri G,Rasi S,Rossi D,Trifonov V,Khiabanian H,Ma J,Grunn A,Fangazio M,Capello D,Monti S,Cresta S,Gargiulo E,Forconi F,Guarini A,ArcainiL,Paulli M,Laurenti L,Larocca LM,Marasca R,Gattei V,Oscier D,Bertoni F,Mullighan CG,FoáR,Pasqualucci L,Rabadan R,Dalla-Favera R,Gaidano G.Analysis of the chronic lymphocytic leukemia coding genome:role of NOTCH1mutational activation.J Exp Med.2011 Jul 4;208(7):1389-401.

[1114] [110]Rosati E,Sabatini R,Rampino G,Tabilio A,Di Ianni M,Fettucciari K,BartoliA,Coaccioli S,Screpanti I,Marconi P.Constitutively activated Notch signaling isinvolved in survival and apoptosis resistance of B-CLL cells.Blood.2009 Jan22;113(4):856-65

[1115] [111]Baliakas P,Hadzidimitriou A,Sutton LA,Rossi D,Minga E,Villamor N,Larrayoz M,Kminkova J,Agathangelidis A,Davis Z,Tausch E,Stalika E,Kantorova B,Mansouri L,ScarfòL,Cortese D,Navrkalova V,Rose-Zerilli MJ,Smedby KE,Juliusson G,Anagnostopoulos A,Makris AM,Navarro A,Delgado J,Oscier D,Belessi C,Stilgenbauer S,Ghia P,Pospisilova S,Gaidano G,Campo E,Strefford JC,Stamatopoulos K,Rosenquist R.Recurrent mutations refine prognosisin chronic lymphocytic leukemia.European Research Initiative on CLL(ERIC).Leukemia.2015 Feb;29(2):329-36

[1116] [112]Chiaretti S,Marinelli M,Del Giudice I,Bonina S,Piciocchi A,Messina M,Vignetti M,Rossi D,Di Maio V,Mauro FR,Guarini A,Gaidano G,Foà R.NOTCH1,SF3B1,BIRC3 and TP53 mutations in patients with chronic lymphocytic leukemiaundergoing first-line treatment:correlation with biological parameters and responseto treatment.Leuk Lymphoma.2014 Dec;55(12):2785-92

[1117] [113]Dejardin E.Biochem Pharmacol.The alternative NF-kappaB pathway frombiochemistry to biology:pitfalls and promises for future drug development.2006;72(9):1161-79.

[1118] [114]Rossi D1,Rasi S,Fabbri G,Spina V,Fangazio M,Forconi F,Marasca R,Laurenti L,Bruscaggin A,Cerri M,Monti S,Cresta S,FamàR,De Paoli L,Bulian P,Gattei V,Guarini A,Deaglio S,Capello D,Rabadan R,Pasqualucci L,Dalla-FaveraR,FoàR,Gaidano G.Mutations of NOTCH1 are an independent predictor ofsurvival in chronic lymphocytic leukemia.Blood.2012 Jan 12;119(2):521-9.

[1119] [115]Puente XS,Pinyol M,Quesada V,Conde L,Ordóñez GR,Villamor N,Escaramis G,Jares P,BeàS,González-Díaz M,Bassaganyas L,Baumann T,Juan M,López-Guerra M,Colomer D,Tubío JM,López C,Navarro A,Tornador C,Aymerich M,Rozman M,Hernández JM,Puente DA,Freije JM,Velasco G,Gutiérrez-Fernández A,Costa D,CarrióA,Guijarro S,Enjuanes A,Hernández L,Yagüe J,Nicolás P,Romeo-Casabona CM,Himmelbauer H,Castillo E,Dohm JC,deSanjoséS,Piris MA,de Alava E,

San Miguel J,Royo R,GelpíJL,Torrents D,Orozco M,Pisano DG,Valencia A,GuigóR, Bayés M,Heath S,Gut M,Klatt P,Marshall J,Raine K,Stebbings LA,Futreal PA, Stratton MR,Campbell PJ,Gut I,López-Guillermo A,Estivill X,Montserrat E,López-Otín C,Campo E.Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocyticleukaemia.Nature.2011 Jun 5;475(7354):101-5.

[1120] [116]Herishanu Y,Pérez-Galán P,Liu D,Biancotto A,Pittaluga S,Vire B, GibelliniF,Njuguna N,Lee E,Stennett L,Raghavachari N,Liu P,McCoy JP,Raffeld M,Stetler-Stevenson M,Yuan C,Sherry R,Arthur DC,Maric I,White T,Marti GE, Munson P,Wilson WH,Wiestner A.The lymph node microenvironment promotesB-cell receptor signaling,NF-kappaB activation,and tumor proliferation in chroniclymphocytic leukemia.Blood.2011 Jan 13;117(2):563-74.

[1121] [117]Rosén A.,Murray F.,Evaldsson C.,Rosenquist R.Antigens in chroniclymphocytic leukemia—Implications for cell origin and leukemogenesis.Semin.Cancer Biol.2010;20:400-409.

[1122] [118]Wodarz D,Garg N,Komarova NL,Benjamini O,Keating MJ,Wierda WG, Kantarjian H,James D,O'Brien S,Burger JA.Kinetics of CLL cells in tissues andblood during therapy with the BTK inhibitor ibrutinib.Blood.2014 Jun26;123(26):4132-5.

[1123] [119]Lucas PC,Kuffa P,Gu S,Kohrt D,Kim DS,Siu K,Jin X,Swenson J, McAllister-Lucas LM.A dual role for the API2 moiety in API2-MALT1-dependentNF-kappaB activation:heterotypic oligomerization and TRAF2 recruitment.Oncogene.2007 Aug 16;26(38):5643-54.

[1124] [120]Rosebeck S,Madden L,Jin X,Gu S,Apel IJ,Appert A,Hamoudi RA,Noels H,Sagaert X,Van Loo P,Baens M,Du MQ,Lucas PC,McAllister-Lucas LM.Cleavageof NIK by the API2-MALT1 fusion oncoprotein leads to noncanonical NF-kappaBactivation.Science.2011 Jan 28;331(6016):468-72.

[1125] [121]Spina V,Rossi D.NF-κB deregulation in splenic marginal zone lymphoma.Semin.Cancer Biol.2016;39:61-67.

[1126] [122]Thu YM,Richmond A.NF-κB inducing kinase:a key regulator in the immunesystem and in cancer.Cytokine Growth Factor Rev.2010;21(4):213-26.

[1127] [123]Davis RE,Brown KD,Siebenlist U,Staudt LM.Constitutive nuclear factorκBactivity is required for survival of activated B cell-like diffuse large B cell lymphomacells.J.Exp.Med.2001;194:1861-1874.

[1128] [124]Lenz G,Davis RE,Ngo VN,Lam L,George TC,Wright GW,Dave SS,ZhaoH, Xu W,Rosenwald A,Ott G,Muller-Hermelink HK,Gascoyne RD,Connors JM,Rimsza LM, Campo E,Jaffe ES,Delabie J,Smeland EB,Fisher RI,Chan WC,StaudtLM.Oncogenic CARD11 mutations in human diffuse large B cell lymphoma.Science.2008 Mar 21;319(5870):1676-9.

[1129] [125]Ngo VN,Young RM,Schmitz R,Jhavar S,Xiao W,Lim KH,Kohlhammer H,Xu

W,Yang Y,Zhao H,Shaffer AL,Romesser P,Wright G,Powell J,Rosenwald A,Muller-Hermelink HK,Ott G,Gascoyne RD,Connors JM,Rimsza LM,Campo E,Jaffe ES,Delabie J,Smeland EB,Fisher RI,Braziel RM,Tubbs RR,Cook JR,Weisenburger DD,Chan WC,Staudt LM.Oncogenically active MYD88 mutations inhuman lymphoma.Nature.2011 Feb 3;470(7332):115-9.

[1130] [126]Zhang B,Calado DP,Wang Z,Fröhler S,Köchert K,Qian Y,Koralov SB,Schmidt-Supprian M,Sasaki Y,Unitt C,Rodig S,Chen W,Dalla-Favera R,Alt FW,Pasqualucci L,Rajewsky K.An oncogenic role for alternative NF-κB signaling inDLBCL revealed upon deregulated BCL6 expression.Cell Rep.2015 May5;11(5):715-26.

[1131] [127]Annunziata CM,Davis RE,Demchenko Y,Bellamy W,Gabrea A,Zhan F,Lenz G,Hanamura I,Wright G,Xiao W,Dave S,Hurt EM,Tan B,Zhao H,StephensO,Santra M,Williams DR,Dang L,Barlogie B,Shaughnessy JD Jr,Kuehl WM,Staudt LM.Frequent engagement of the classical and alternative NF-kappaBpathways by diverse genetic abnormalities in multiple myeloma.Cancer Cell.2007;12(2):115-30.

[1132] [128]Keats JJ,Fonseca R,Chesi M,Schop R,Baker A,Chng WJ,Van Wier S,Tiedemann R,Shi CX,Sebag M,Braggio E,Henry T,Zhu YX,Fogle H,Price-Troska T,Ahmann G,Mancini C,Brents LA,Kumar S,Greipp P,DispenzieriA,Bryant B,Mulligan G,Bruhn L,Barrett M,Valdez R,Trent J,Stewart AK,Carpten J,Bergsagel PL.Promiscuous mutations activate the noncanonicalNF-kappaB pathway in multiple myeloma.Cancer Cell.2007;12(2):131-44.

[1133] [129]Demchenko YN,Glebov OK,Zingone A,Keats JJ,Bergsagel PL,Kuehl WM.Classical and/or alternative NF-kappaB pathway activation in multiple myeloma.Blood.2010;115(17):3541-52.

[1134] [130]Coope HJ1,Atkinson PG,Huhse B,Belich M,Janzen J,Holman MJ,KlausGG,Johnston LH,Ley SC.CD40 regulates the processing of NF-kappaB2 p100 top52.EMBO J.2002;21(20):5375-85.

[1135] [131]Hauer J,Püschner S,Ramakrishnan P,Simon U,Bongers M,Federle C,Engelmann H.TNF receptor(TNFR)-associated factor(TRAF)3 serves as aninhibitor of TRAF2/5-mediated activation of the noncanonical NF-kappaB pathwayby TRAF-binding TNFRs.Proc Natl Acad Sci U S A.2005;102(8):2874-9.

[1136] [132]Perez-Andres M1,Almeida J,Martin-Ayuso M,De Las Heras N,Moro MJ,Martin-NuñezG,Galende J,Cuello R,Abuín I,Moreno I,Domínguez M,Hernandez J,Mateo G,San Miguel JF,Orfao A.Soluble and membrane levels of molecules involved in the interaction between clonal plasma cells and the immunological microenvironment in multiple myeloma and their association with the characteristics of the disease.Int J Cancer.2009;124(2):367-75.

[1137] [133]Richardson P,Schlossman R,Jagannath S,Alsina M,Desikan R,Blood

E,Weller E,Mitsiades C,Hideshima T,Davies F,Doss D,Freeman A,Bosch J,Patin J,Knight R,Zeldis J,Dalton W,Anderson K.Thalidomide for patients with relapsed multiple myeloma after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation:results of an open-label multicenter phase 2study of efficacy,toxicity,and biological activity.Mayo Clin Proc.2004;79(7):875-82.

[1138] [134]McMillin DW,Negri JM,Mitsiades CS.The role of tumour-stromal interactions in modifying drug response:challenges and opportunities.Nat Rev Drug Discov.2013;12(3):217-28.

[1139] [135]Chauhan D,Uchiyama H,Akbarali Y,Urashima M,Yamamoto K,Libermann TA,Anderson KC.Multiple myeloma cell adhesion-induced interleukin-6expression in bone marrow stromal cells involves activation ofNF-kappa B.Blood.1996;87(3):1104-12.

[1140] [136]Bommert K,Bargou RC,Stühmer T.Signalling and survival pathways in multiple myeloma.Eur J Cancer.2006;42(11):1574-80.

[1141] 因此,根据本发明的另一方面,提供了体外或体内抑制IKKα活性的方法,所述方法包括将细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物接触。

[1142] 根据本发明的另一方面,提供了一种在需要这种治疗的患者中治疗涉及IKKα活性的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[1143] 根据本发明的另一方面,提供了一种在需要这种治疗的患者中治疗增殖性病症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[1144] 根据本发明的另一方面,提供了一种治疗需要这种治疗的患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[1145] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物,其用于治疗。

[1146] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或药物组合物,其用作药物。

[1147] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物,其用于治疗增殖性病症。

[1148] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物,其用于治疗癌症。在一个特定的实施方案中,所述癌症是人类癌症。

[1149] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其用于抑制IKKα活性。

[1150] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其用于治疗涉及IKKα活性的疾病或病症。

[1151] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制备用于治疗增殖性病症的药物中的用途。

[1152] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[1153] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制备用于抑制IKKα活性的药物中的用途。

[1154] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制备用于治疗涉及IKKα活性的疾病或病症的药物中的用途。

[1155] 根据本发明的另一方面,提供了制备如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的方法。

[1156] 根据本发明的另一方面,提供了一种化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其可通过制备如本文所定义的化合物的方法获得,或通过制备如本文所定义的化合物的方法获得,或通过制备如本文所定义的化合物的方法直接获得。

[1157] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的新中间体,其适用于本文列出的任何一种合成方法。

[1158] 术语“增殖性病症”、“增殖性病况”和“增殖性疾病”在本文中可互换使用,且涉及不希望的过量或异常细胞的不希望的或不受控制的细胞增殖,例如肿瘤或增生性生长,无论是在体外还是在体内。

[1159] 在本发明的上述方面,增殖性病症合适地是癌症,并且癌症合适地是人类癌症。特别地,本发明的化合物将用于治疗错配修复抑制有益的任何癌症。可以靶向任何合适的癌症(例如腺样囊性癌、肾上腺肿瘤、淀粉样变性病、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、共济失调-毛细血管扩张症、Beckwith-Wiedemann综合征、胆管癌(胆管细胞癌)、Birt-Hogg-Dubé综合征、膀胱癌、骨癌、脑干神经胶质瘤、脑瘤、乳腺癌、Carney综合征、中枢神经系统肿瘤、宫颈癌、结肠直肠癌、Cowden综合征、颅咽管瘤、促结缔组织增生性婴儿神经节细胞胶质瘤、室管膜瘤、食道癌、尤文肉瘤、眼癌、眼睑癌、家族性腺瘤性息肉病、家族性GIST、家族性恶性黑色素瘤、家族性非VHL透明细胞肾细胞癌、家族性胰腺癌、胆囊癌、胃肠间质瘤-GIST、生殖细胞肿瘤、妊娠滋养细胞疾病、头颈癌、遗传性乳腺癌和卵巢癌、遗传性弥漫性胃癌、遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌、遗传性混合息肉综合征、遗传性胰腺炎、遗传性乳头状肾癌、幼年型息肉综合征、肾癌、泪腺肿瘤、喉癌和下咽癌、白血病(急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、B细胞前淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)、慢性T细胞淋巴细胞白血病、嗜酸性白血病)、Li-Fraumeni综合征、肝癌、肺癌(非小细胞肺癌、小细胞肺癌)、淋巴瘤(霍奇金、非霍奇金)、Lynch综合征、肥大细胞增多症、髓母细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、1型和2型多发性内分泌瘤、多发性骨髓瘤、MUTYH(或MYH)相关息肉病、骨髓增生异常综合征(MDS)、鼻腔和鼻窦癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤、神经内分泌肿瘤(例如胃肠道、肺或胰腺的肿瘤)、1型和2型神经纤维瘤病、痣样基底细胞癌综合征、口腔和口咽癌、骨肉瘤、卵巢/输卵管/腹膜癌、胰腺癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、黑斑息肉综合征、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、垂体肿瘤、胸膜肺母细胞瘤、前列腺癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤(例如卡波西肉瘤或软组织)、皮肤癌、小肠癌、胃癌、睾丸癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、结节性硬化症、子宫癌、阴道癌、Von Hippel-Lindau综合征、外阴

癌、Waldenstrom巨球蛋白血症、Werner综合征、Wilms瘤和着色性干皮病)。感兴趣的特定癌症包括血液癌症,例如淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、伯基特淋巴瘤(BL)和血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL))、白血病(包括急性淋巴细胞白血病(ALL)和慢性髓细胞白血病(CML))、多发性骨髓瘤、乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃食管癌、神经内分泌癌、骨肉瘤、前列腺癌、胰腺癌、小肠癌、膀胱癌、直肠癌、胆管癌、中枢神经系统癌、甲状腺癌、头颈癌、食道癌和卵巢癌。

[1160] 预期IKKα抑制有益的特定癌症包括晚期前列腺癌、多发性骨髓瘤、胰腺癌、结肠直肠癌(尤其是转移性结肠直肠癌)和乳腺癌(尤其是三阴性乳腺癌)。

[1161] 前列腺癌作为IKKα抑制剂的潜在治疗靶点尤其令人感兴趣。不希望囿于任何特定理论,在前列腺癌中,IKKα的有效靶向可通过同时抑制雄激素驱动和雄激素非依赖性AR(雄激素受体)活性来增强雄激素剥夺疗法(ADT)的化疗反应。IKKα抑制也可以消除炎症微环境信号传导并消除来自邻近基质和浸润单核细胞的促肿瘤刺激。因此,IKKα抑制剂有可能改变病程,恢复/延长对AR靶向治疗的敏感性,并提高生存率。此外,它们在激素敏感的新发转移性疾病中的应用可以显著延长传统疗法的受益持续时间,并降低去势抵抗性前列腺癌的总体发病率(CRPC)。因此,IKKα抑制剂可用于以下临床情况:

[1162] • 标准治疗失败的CRPC患者的最后一线治疗

[1163] • 用ADT进行联合治疗以预防CRPC的出现/延长对ADT的敏感性

[1164] • 在CRPC患者中进行联合治疗以恢复对ADT的敏感性/减少对化疗的耐药性发展

[1165] • 预防CRPC出现的单一药物疗法

[1166] 施用途径

[1167] 本发明的化合物或包含这些化合物的药物组合物可以通过任何方便的施用途径施用于受试者,无论是全身/外周还是局部(即,在期望作用的位置)。

[1168] 施用途径包括但不限于口服(例如,通过摄入);颊部;舌下;透皮(包括,例如,通过贴片、石膏等);跨粘膜的(包括,例如,通过贴片、石膏等);鼻内(例如,通过鼻喷剂);眼部(例如,通过滴眼液);肺部(例如,使用例如气溶胶通过吸入或吹入疗法,例如通过嘴或鼻子);直肠(例如,通过栓剂或灌肠剂);阴道(例如,通过阴道栓剂);肠胃外,例如通过注射,包括肿瘤内、皮下、皮内、肌内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、椎管内、囊内、包膜下、眶内、腹腔内、气管内、皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内;通过例如皮下或肌内植入贮库或储库。

[1169] 组合疗法

[1170] 本发明的化合物可以作为单一疗法施用,或者除了本发明的化合物之外,还可以包括常规手术或放疗或化疗或靶向药物。这种化疗或靶向制剂可以包括一种或多种以下类别:

[1171] (i)用于医学肿瘤学的抗增殖/抗肿瘤药物及其组合,例如但不限于烷化剂(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、替莫唑胺和亚硝脲);抗代谢药(例如吉西他滨和抗叶酸药,例如氟嘧啶,如5-氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氨蝶呤、胞嘧啶阿糖胞苷和羟基脲);抗肿瘤抗生素(例如蒽环类抗生素,如阿霉素(Adriamycin)、博莱霉素、阿霉素(doxorubicin)、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、更生霉素和光辉霉素);抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱,如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨,以及紫杉烷类,如紫杉醇和多西紫杉醇,以及多激酶抑制剂);和拓扑异构

酶抑制剂(例如表鬼臼毒素,如依托泊苷和替尼泊苷、安吖啶、托泊替康和喜树碱);

[1172] (ii)细胞生长抑制剂,例如但不限于,抗雌激素(例如他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和碘苯氧芬(iodoxyfene))、抗雄激素(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特(nilutamide)和醋酸环丙孕酮)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林)、类固醇激素,包括孕激素(例如醋酸甲地孕酮)和皮质类固醇(例如地塞米松、泼尼松和泼尼松龙)、芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、福拉唑(vorazole)和依西美坦)和5-还原酶抑制剂,例如非那雄胺;

[1173] (iii)抗侵袭剂,例如但不限于c-Src激酶家族抑制剂4-(6-氯-2,3-亚甲二氧基苯胺)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹唑啉(AZD0530;国际专利申请WO 01/94341)、N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基}噻唑-5-甲酰胺(达沙替尼,BMS-354825;J.Med.Chem.,2004,47,6658-6661)、博舒替尼(SKI-606)和金属蛋白酶抑制剂如马立马司他、尿激酶纤溶酶原激活物受体功能抑制剂或乙酰肝素酶抗体;

[1174] (iv)生长因子功能的抑制剂,例如但不限于生长因子抗体和生长因子受体抗体(例如抗erbB2抗体曲妥珠单抗[Herceptin™]、抗EGFR抗体帕尼单抗、抗erbB1抗体西妥昔单抗[Erbitux,C225]和Stern等人公开的任何生长因子或生长因子受体抗体(Critical reviews in oncology/haematology,2005,Vol.54,pp11-29);此类抑制剂还包括酪氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族的抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂,如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼,ZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃罗替尼,OSI-774)和6-丙烯酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-喹唑啉-4-胺(CI 1033),erbB2酪氨酸激酶抑制剂如拉帕替尼);肝细胞生长因子家族的抑制剂;胰岛素生长因子家族的抑制剂;血小板衍生生长因子家族的抑制剂,例如伊马替尼和/或尼罗替尼(AMN107);丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂(例如Ras/Raf信号传导抑制剂,例如法呢基转移酶抑制剂,例如索拉非尼(BAY 43-9006)、替吡法尼(R115777)和洛那法尼(SCH66336))、通过MEK和/或AKT激酶的细胞信号传导抑制剂、c-kit抑制剂、abl激酶抑制剂、PI3激酶抑制剂、Plt3激酶抑制剂、CSF-1R激酶抑制剂、IGF受体(胰岛素样生长因子)激酶抑制剂;极光激酶抑制剂和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,例如CDK2和/或CDK4抑制剂;

[1175] (v)抗血管生成剂,例如但不限于抑制血管内皮生长因子作用的那些药物,[例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗(Avastin™)和例如VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂,例如凡德他尼(ZD6474)、瓦他拉尼(PTK787)、舒尼替尼(SU11248)、阿昔替尼(AG-013736)和帕唑帕尼(GW 786034)。

[1176] (vi)血管损伤剂,例如但不限于康普瑞汀A4和国际专利申请WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434和WO 02/08213中公开的化合物;

[1177] (vii)内皮素受体拮抗剂,例如齐波坦(ZD4054)或阿曲生坦;

[1178] (viii)反义疗法,例如但不限于针对以上列出的靶标的那些,例如ISIS2503,一种抗ras反义物;

[1179] (ix)免疫疗法,包括例如癌症疫苗、抗体、病毒(溶瘤病毒)和小分子或细胞疗法,以增加患者肿瘤细胞的免疫原性和/或促进细胞介导的抗肿瘤反应。这种疗法可以包括但

不限于OX40激动剂、cGAS-STING激动剂、A2a受体拮抗剂、PI3激酶抑制剂、TLR7/8激动剂、IDO抑制剂、精氨酸酶抑制剂、BTK抑制剂和溴结构域抑制剂;用癌症抗原的微生物载体转导,将癌症抗原直接转导到抗原呈递细胞中,用对癌症抗原特异的免疫细胞(例如CAR-T)处理,用使免疫系统能够识别肿瘤细胞的抗体、抗体片段和抗体药物缀合物处理。

[1180] 预期本发明的化合物与用于治疗前列腺癌,特别是去势抵抗性前列腺癌(CRPC)的雄激素剥夺疗法(ADT)和标准化学疗法组合特别有用。

[1181] 这种组合治疗可以通过同时、依次或分别给予治疗的各个组分来实现。这种组合产品使用上文所述剂量范围内的本发明化合物和其批准剂量范围内的其它药物活性剂。

[1182] 根据本发明的这一方面,提供了一种用于治疗癌症(例如涉及实体瘤的癌症)的组合,其包含如上文所定义的本发明化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及抗肿瘤剂。

[1183] 根据本发明的这一方面,提供了一种用于治疗增殖性病况如癌症(例如涉及实体瘤的癌症)的组合,其包含如上文所定义的本发明化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及上文列出的任何一种抗肿瘤剂。

[1184] 在本发明的另一方面,提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,用于与另一种抗肿瘤剂组合治疗癌症,所述另一种抗肿瘤剂任选选自上文所列的一种。

[1185] 在本发明的另一方面,提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,用于与酪氨酸激酶抑制剂组合治疗癌症,所述酪氨酸激酶抑制剂任选选自上文所列的一种。

[1186] 在本文中,当使用术语“组合”时,应理解为是指同时、分别或依次施用。在本发明的一个方面,“组合”是指同时施用。在本发明的另一个方面,“组合”是指分别施用。在本发明的另一方面,“组合”是指依次施用。当依次或分别施用时,第二种组分的延迟施用不应导致组合的有益效果丧失。

[1187] 根据本发明的另一方面,提供了一种药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,与抗肿瘤剂(任选选自上文所列的一种)以及药学上可接受的稀释剂或载体组合。

[1188] 实施例

[1189] 实验部分

[1190] 常规方法除非另有说明,否则使用未经进一步纯化的市售材料。对空气或水分敏感的反应在氮气气氛下进行。无水溶剂从Sigma-Aldrich获得。在标准技术[1](Acros,60 Å,35-70μm)下使用硅胶或使用Biotage SP4自动色谱系统(SNAP KP-Sil,60 Å,40-63μm柱;检测波长:254nm;监测:280nm)进行快速色谱分离。NMR光谱(^{1}H和^{13}C)记录在JEOL ECX-400(400MHz);Bruker Avance3/DPX400(400MHz)或Bruker Avance/DPX500(500MHz)仪器上。化学位移(δ)以相对于内部溶剂参比的百万分率(ppm)引用。耦合常数(J)用赫兹记录。通过直接注入在ThermoFinnigan LCQ Duo上进行低分辨率质谱分析,在Exactive(thermo scientific)LCMS质谱仪上进行高分辨率质谱分析。反相HPLC纯化在水HPLC系统上进行,该系统包括Waters 1525二元HPLC泵、Waters 717自动取样器、Waters 2487双λ吸光度检测器(254nm),使用半制备型(50×21.2mm)Luna5μC18柱(用乙腈/水梯度洗脱,每种溶剂中含

0.1% TFA,使用以下梯度;

[1191]

时间(min)	流速(mL/min)	%水0.1%TFA	%乙腈0.1%TFA
0	6	90	10
25	6	50	50
30	6	30	70
35	6	90	10
40	0	90	10

[1192] 使用Biotage Initiator-8微波合成器(在2.45GHz下操作)进行微波反应。在铝背SiO_2板上进行薄层色谱(TLC)(Merck,silica gel 60,F_{254}),使用紫外光(254nm)或通过用高锰酸钾染色显现斑点。除非另有说明,所有测试的化合物通过LC-MS和分析型HPLC测定为≥95%纯度。

[1193] 一般程序

[1194] 所用的所有市售试剂和溶剂均购自Sigma-Aldrich、Fluorochem Fisher Scientific、Acros、Alfa Aesar、Apollo scientific和Advanced ChemBlocks,无需进一步纯化即可使用。对空气或水分敏感的反应在氩气或氮气气氛下进行。

[1195] 使用Biotage Initiator系统进行微波反应。

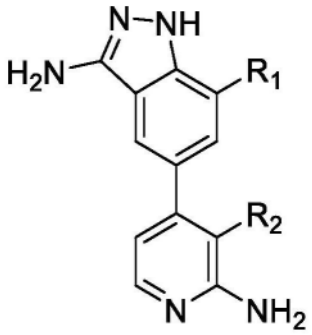
[1196] 使用Biotage SP4自动色谱系统进行快速色谱分离,该系统使用二氧化硅固定相(Fisher Scientific,60 Å,35-70μm;检测波长:254nm;监测:280nm),所用的流动相在正文中有详细说明。

[1197] 使用半制备型(50×21.2mm)Luna 5μm C18柱在40℃下在Shimadzu Prominance HPLC上进行反相HPLC纯化;流速:6mL/min;检测波长:254nm,用含0.1% TFA的乙腈/水梯度洗脱。

[1198] NMR光谱记录在Bruker Avance3/DPX400(400MHz)、Bruker DRX500(500MHz)、Bruker AV400(400MHz)、Bruker AV500HD(500MHz)或Bruker AV600(600MHz)仪器上,并使用高级化学开发实验室(ACD/labs)NMR处理器12.00或MestReNova 10.0软件进行分析。化学位移(δ)以相对于内部溶剂参比(四甲基硅烷)的百万分率(ppm)记录,偶合常数(J)以赫兹(Hz)记录。分裂模式表示为单峰(s)、宽单峰(br.s)、二重态(d)、二重态的二重态(dd)、三重态(t)、四重态(q)和多重态(m)。

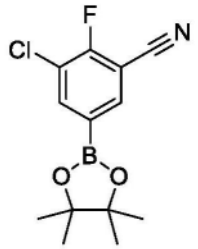
[1199] LCMS在Agilent Technologies 1220系列LC系统和Agilent 6100系列四极杆质谱仪上以ESI/APCI模式进行。使用Agilent Eclipse C18 4.6x50 mm柱实现分离;流速:1mL/min;检测:254nm;样品体积:10μl;流动相:乙腈/5mM醋酸铵:水/5mM醋酸铵;5%,1.48分钟;5-100%,8分钟;100%,13.5分钟;100-5%,16.5分钟;18分钟。HRMS是在Exactive(Thermo scientific)或LTQ轨道阱(Thermo scientific)上进行的。

[1200] 第1节-下式化合物:

[1201] 

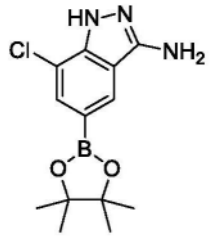
[1202] 实施例1

[1203] 3-氯-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈

[1204] 

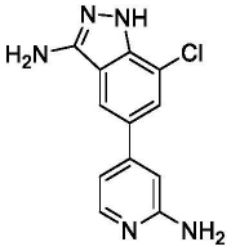
[1205] 从预先制备的溶解在叔丁基甲基醚中的[Ir(OMe)cod]$_2$(104mg,0.312mmol[Ir])、双频哪醇基二硼烷(2644mg,10.4mmol)和4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(84mg,0.312mmol)的25mL催化剂溶液中取出7.2mL,将其加入到10-20mL微波小瓶中。向其中加入3-氯-2-氟苄腈(934mg,6mmol),在微波条件下将溶液加热至90℃保持90分钟。使用10:1的CH_2Cl_2:甲醇通过硅藻土过滤溶液,并且不经进一步纯化继续进行。

[1206] 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-7-氯-3-氨基-1H-吲唑

[1207] 

[1208] 将3-氯-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈的粗混合物在乙醇(20mL)中稀释,向其中加入水合肼(50-60%,1.46mL,30mmol),并将溶液在90℃搅拌28小时。加入水(75mL),并过滤所得沉淀物。用水(20×10mL)和石油醚60-80℃(10×10mL)洗涤固体,并在减压下干燥,得到棕色固体(两步后678mg,39%)。^{1}H(DMSO-d_6,400MHz)δ1.30(s,12H),5.69(br s,2H),7.46(s,1H),8.17(s,1H),12.02(br s,1H);^{13}C(DMSO-d_6,100MHz)δ25.15(4C),84.03(2C),114.27,116.70,118.51,128.10,130.61,140.38,151.12;LR-MS ESI 294.13(100%),296.07(32.6%)。

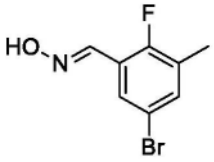
[1209] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-氯-1H-吲唑-3-胺

[1210] 

[1211] 将5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-7-氯-3-氨基-1H-吲唑(176.1mg,0.6mmol)、2-氨基-4-溴吡啶(86.5mg,0.5mmol)和[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(16.3mg,0.025mmol)置于2-5mL微波小瓶中,将该小瓶密封并用氮气吹扫。加入乙醇(1.5mL),在搅拌下使悬浮液达到90℃,然后加入K_3PO_4(无O_2,1M,0.75mL)。搅拌持续24小时。所得溶液在EtOAc中稀释,用水洗涤并在减压下吸附到二氧化硅上。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0%,6CV;0-2%,1CV;2%,3CV;2-10%,1CV;10%,4CV)得到产物,为黄色固体(42mg,32%)。^{1}H(DMSO-d_6,400MHz)δ5.65(s,2H),5.92(s,2H),6.71(s,1H),6.79(dd,J=5.4&1.1Hz,1H),7.57(s,1H),7.95(d,J=5.6Hz,1H),8.07(s,1H),12.01(br s,1H);^{13}C(DMSO-d_6,100MHz)δ104.62,109.89,114.66,116.36,117.67,123.89,129.11,138.48,147.67,148.35,150.63,160.39;LR-MS ESI 260.13(100%),262.13(33.7%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{12}H_{11}N_5Cl$要求260.0697,实测260.0696(100%)&262.0665(32%)。

[1212] 实施例2

[1213] (E)-5-溴-2-氟-3-甲基苯甲醛肟

[1214] 

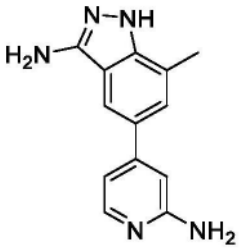
[1215] 将5-溴-2-氟-3-甲基苯甲醛(2.00g,9.30mmol)与盐酸羟胺(1.26g,18.12mmol)和6mL 50%w/w的氢氧化钠溶液一起溶于乙醇:水(1:2)(180mL)中。然后将溶液在室温下搅拌1小时。然后用浓HCl中和该溶液至pH 7。然后用二氯甲烷(150mL)萃取该溶液,然后用盐水(50mL)洗涤有机层,并用硫酸镁干燥。然后除去溶剂,得到标题化合物,为细小的白色针状物(1.92g,8.35mmol,90%产率)。^{1}H NMR(500MHz DMSO-d_6):δ2.23(s,3H),7.52(dd,J=6.5,2.0Hz,1H),7.64(dd,J=6.0,2.5Hz,1H),8.16(s,1H),11.74(s,1H)。LRMS:对于C_8H_7BrFNO要求231.96,实测231.98(M+H)。

[1216] 5-溴-2-氟-3-甲基苄腈

[1217] 

[1218] 将(E)-5-溴-2-氟-3-甲基苯甲醛肟(1.90g,8.26mmol)溶解在乙酸酐(10mL)中,并将溶液加热至140℃保持3小时。然后让溶液冷却,并在高真空下除去溶剂,得到所需产物,为浅棕色针状物(1.55g,7.31mmol,86%)。^{1}H NMR(500MHz DMSO-d_6):δ2.28(d,J=2.0Hz,3H),7.93(m,1H),8.04(m,1H),LRMS:对于C_8H_5BrFN要求212.96,实测213.97(M+H)。

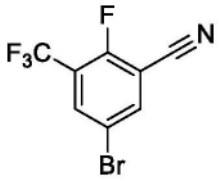
[1219] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-甲基-1H-吲唑-3-胺

[1220] 

[1221] 将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺(0.352g,0.80mmol)、5-溴-2-氟-3-甲基苄腈(0.085g,0.40mmol)和乙酸钠(0.066g,0.80mmol)溶解在10mL微波小瓶中的IPA:水(2:1)(5mL)中,并用N_2将溶液脱气15min。然后加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.040g),并密封小瓶,然后在微波中加热至160℃保持40分钟。然后加入肼(Hyrdazine)水合物(1mL),并将溶液加热至100℃保持1小时。然后在减压下除去溶剂,将残余物溶解在DMF(1mL)中,并通过HPLC纯化,得到所需产物,为白色固体(0.0054g,0.023mmol,6%)。^{1}H NMR(500MHz DMSO-d_6):δ2.47(s,3H),7.21(m,2H),7.45(s,1H),7.93(s,2H),7.99(d,J=7.2Hz,1H),8.14(d,J=1.2Hz,1H),12.10(s,1H)LRMS:对于$C_{13}H_{13}N_5$要求239.12实测240.13(M+H)。

[1222] 实施例3

[1223] 5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苄腈

[1224] 

[1225] 将5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醛肟(1.5g,5.25mmol)溶解在乙酸酐(10mL)中,并平均分配在两个2-5mL微波小瓶中,密封并用氮气吹扫。将小瓶在180℃下微波辐射2小时。将所得溶液合并,在EtOAc(100mL)中稀释,并用饱和碳酸钠(100mL)洗涤。有机物用硫酸镁干燥,并在减压下吸附到二氧化硅上。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:石油醚/EtOAc,等度,5%,8CV)得到标题产物,为白色蜡状固体(920mg,65%)。(^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ8.40(dd,J=6.3&2.2Hz,1H),8.64(dd,J=5.3&2.5Hz,1H);^{13}C(DMSO-d_6,125MHz)δ105.00(d,J=15.6Hz),112.16,117.70(d,J=3.7Hz),119.67(dd,J=34.1&11.1Hz),121.43(d,J=273.9Hz),135.80(d,J=3.7Hz),141.23,159.51(d,J=265.6Hz)。

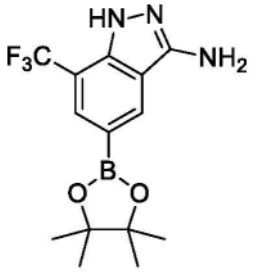
[1226] 5-溴-7-(三氟甲基)-3-氨基-1H-吲唑

[1227] 

[1228] 将5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苄腈(900mg,3.36mmol)、碳酸氢钠(378mg,4.5mmol)和乙醇(4mL)置于10-20mL微波小瓶中,密封并用氮气吹扫。在搅拌下将溶液加热至90℃,此时加入水合肼(0.73mL,15mmol)。将溶液搅拌18小时,然后冷却至室温。加入水(15mL)并过滤沉淀物,用水(10×10mL)和石油醚(5×10mL)洗涤得到标题产物,为结晶白色固体

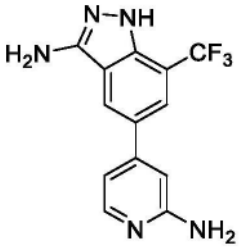
(840mg,89%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ5.72(s,2H),7.69(s,1H),8.28(s,1H),12.17(s,1H);^{13}C(DMSO-d_6,125MHz)δ107.97,112.40(d,J=34.8Hz),118.28,126.61(d,J=4.6Hz),128.26 134.98,149.73。

[1229] 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-7-(三氟甲基)-3-氨基-1H-吲唑

[1230] 

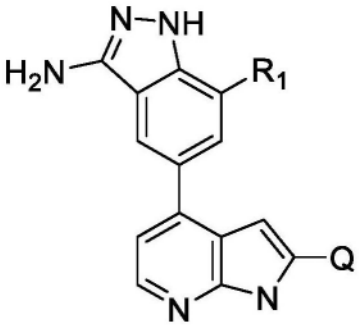
[1231] 将5-溴-7-(三氟甲基)-3-氨基-1H-吲唑(280mg,1mmol)、双(频哪醇基)二硼烷(280mg,1.1mmol)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(36.6mg,0.05mmol)和1,4-二噁烷(5mL)置于10-20mL微波小瓶中,将其密封并用氮气吹扫。加入乙酸钾(264mg,3mmol)的水(0.5mL)溶液,溶液在100℃搅拌24小时。将所得溶液悬浮在EtOAc(150mL)和甲醇(10mL)中,并用水(2×50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机物用硫酸镁干燥,并在减压下吸附到二氧化硅上。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:石油醚/EtOAc,30%,5CV;30-70%,1CV;70%,3CV)得到标题产物,为棕色固体(190mg,58%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ1.31(s,12H),5.80(s,2H),7.72(s,1H),8.45(s,1H),12.10(s,1H);

[1232] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(三氟甲基)-1H-吲唑-3-胺

[1233] 

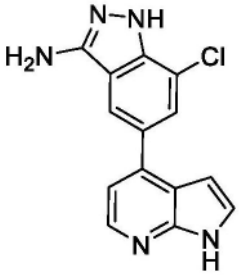
[1234] 将溶解在乙醇(无O_2,0.66mL)中的2-氨基-4-氯吡啶(128mg,1mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(12mg,0.019mmol)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-7-(三氟甲基)-3-氨基-1H-吲唑(120mg,0.37mmol)置于2-5mL微波小瓶中,密封并用氮气吹扫。加入另外的乙醇(无O_2,0.84mL),并将溶液加热至100℃,此时加入K_3PO_4(1M,0.74mL),将溶液搅拌24小时。将溶液冷却,悬浮在EtOAc(100mL)中,用水(2×50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机物用硫酸镁干燥,并在减压下吸附到二氧化硅上。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0%,4CV;0-2%,3CV;2%,2CV;2-10%,1CV;10%,4CV)产生产物,为浅黄色固体(47mg,44%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ5.77(s,2H),5.96(s,2H),6.75(d,J=0.9Hz,1H),6.75(dd,J=5.3&1.6Hz,1H),7.79(s,1H),7.97(d,J=5.3Hz,1H),8.40(s,1H),12.09(s,1H);^{19}F(DMSO-d_6,376MHz)δ-60.34;^{13}C(DMSO-d_6,100MHz)δ105.09,110.26,117.43,119.28(d,J=245.8Hz),122.72(d,J=4.4Hz),123.21,123.88,125.90,127.84,147.87,149.00,150.88,160.97;HRMS(ESI+ve):对于$C_{13}H_{11}F_3N_5$要求294.0961实测294.0961。

[1235] 第2节-下式化合物：

[1236] 

[1237] 实施例4

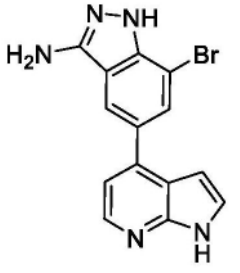
[1238] 7-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1239] 

[1240] 将4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.291g,1.50mmol)与7-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.502g,1.5mmol)、二噁烷(8mL)和磷酸钾(4mL 1M溶液))一起置于20mL微波小瓶中。然后用N_2将溶液脱气10分钟。然后加入[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(118)(0.118g,0.17mmol,5mol%),密封小瓶并加热至90℃保持16小时。然后让溶液冷却,然后在减压下除去溶剂,得到粗产物,通过快速色谱纯化该粗产物,得到所需产物。(321mg,0.98mmol,65%),δ_H(d_6-DMSO):5.57(s,1H),5.69(s,2H),6.70(q,J=1.72 1H),7.21(d,J=5.00,1H)7.56(t,J=2.76,1H),7.84(d,J=1.24,1H),8.22(d,J=1.28Hz,1H),8.27(d,J=5.00Hz,1H),11.76(s,1H),11.96(s,1H)。LRMS:实测:283.2(M+1),计算为$C_{14}H_{10}ClN_5$:284.2。

[1241] 实施例5

[1242] 7-溴-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

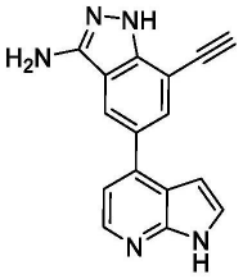
[1243] 

[1244] 将4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.291g,1.50mmol)与7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.502g,1.5mmol)、二噁烷(8mL)和磷酸钾(4mL 1M溶液))一起置于20mL微波小瓶中。然后用N_2将溶液脱气10分钟。然后加入[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.118g,0.17mmol,5mol%),密封小瓶并加热至90℃保持16小时。然后让溶液冷却,然后在减压下除去溶剂,得到粗产物,通过快速色谱纯化该粗产物,得到所需产物。(321mg,0.98mmol,65%),δ_H(d_6-DMSO):5.57(s,1H),5.69

(s,2H),6.70(q,J＝1.72 1H),7.21(d,J＝5.00,1H)7.56(t,J＝2.76,1H),7.84(d,J＝1.24,1H),8.22(d,J＝1.28Hz,1H),8.27(d,J＝5.00Hz,1H),11.76(s,1H),11.96(s,1H)。LRMS:实测:328.17(M+1),计算为$C_{14}H_{10}BrN_5$:327.01。

[1245] 实施例6

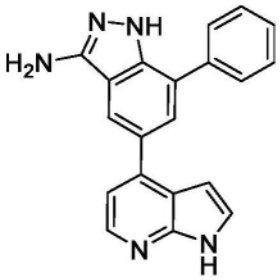
[1246] 7-乙炔基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1247] 

[1248] 将7-溴-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(0.200g,0.61mmol)和乙炔基三甲基硅烷(0.169mL,1.2mmol)加入到含有三乙胺(2mL)和DMF(2mL)的可密封小瓶中,并将溶液用N_2脱气10分钟。加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.064g,0.08mmol)和CuI(0.017g,0.08mmol),密封小瓶并加热至60℃保持16小时。然后让溶液冷却,然后在减压下除去溶剂,得到粗产物,通过快速色谱纯化该粗产物,得到所需产物。(64mg,0.23mmol,38%),δ_H(d_6-DMSO):5.10(s,1H),5.66(s,2H),6.69(q,J＝1.48 1H),7.20(d,J＝4.76,1H)7.55(t,J＝3.28,1H),7.75(d,J＝1.48,1H),8.25(m,2H),11.76(s,1H),11.96(s,1H)。LRMS:实测:274.2(M+1),计算为$C_{14}H_{10}BrN_5$:273.1。

[1249] 实施例7

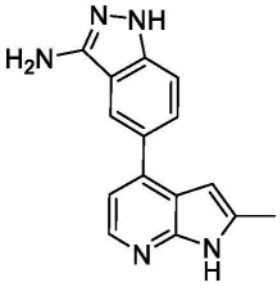
[1250] 7-苯基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1251] 

[1252] 向2-5mL MW管中装入7-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(实施例4)(57mg,0.2mmol,1当量)、苯基硼酸(49mg,1.2当量,2当量)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(6.5mg,5mol%)在1,4-二噁烷(1.2mL)中的混合物,在氩气下搅拌,然后加入1M K_3PO_4(0.6mL,3当量)水溶液。在温和的氩气流下将反应物加热至50℃保持10分钟,然后加热至110℃保持17小时,在此期间最初的橙色溶液变成悬浮液。然后将搅拌的反应混合物冷却至室温,用水(15mL)缓慢稀释并过滤。用水(3×5mL)和己烷(3×5mL)洗涤过滤的固体,得到粗产物(63mg)。通过快速色谱(在己烷中的80-100% AcOEt)纯化,得到标题化合物,为米色固体(19mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ5.60(s,2H),6.76(dd,J＝3.5,1.8Hz,1H),7.28(d,J＝5.1Hz,1H),7.39-7.47(m,1H),7.49-7.58(m,3H),7.69(d,J＝1.7Hz,1H),7.75-7.81(m,2H),8.20(d,J＝1.6Hz,1H),8.27(d,J＝5.1Hz,1H),11.71(s,1H),11.74(s,1H)。

[1253] 实施例8

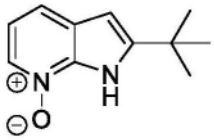
[1254] 5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1255] 

[1256] 将4-氯-2-甲基-7-氮杂吲哚(0.058g,0.35mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.136g,0.53mmol)、1M磷酸钾溶液(0.87mL,0.87mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.011g,0.0175mmol)在1.5mL乙醇/水(1:1)中的悬浮液在密封管中用氮气脱氧,并将混合物在90-100℃搅拌18小时。将反应物冷却至室温后,加入EtOAc和水。萃取的有机层用硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱(80-90% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化,得到标题化合物,为白色固体(35mg,38%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.63(s,3H)5.53(s,2H)6.37(d,J=2.20Hz,1H)7.12(d,J=4.83Hz,1H)7.37(d,J=8.35Hz,1H)7.62(dd,J=8.79,1.76Hz,1H)8.12(s,1H)8.17(d,J=5.27Hz,1H)11.53(s,1H)11.62(s,1H)。m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{15}H_{14}N_5$(M+H$^+$)264.1249实测=264.1253(M+H$^+$)。

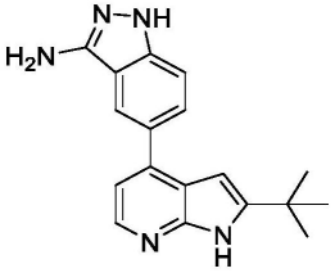
[1257] 实施例9

[1258] 2-(叔丁基)-7-氧化物-7-氮杂吲哚

[1259] 

[1260] 向2-叔丁基氮杂吲哚(0.1g,0.57mmol)的EtOAc冰冷溶液中缓慢加入间氯过氧苯甲酸(0.16g,0.91mmol)。然后,将反应物升温至室温并搅拌1小时。反应完成后,蒸发溶剂,用1M碳酸钠溶液处理,并用EtOAc萃取。然后在真空下浓缩残余物得到产物,为黄色固体(68.4mg,63%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.36(s,9H)6.26(d,J=1.76Hz,1H)7.01(dd,J=7.91,6.15Hz,1H)7.51(d,J=7.91Hz,1H)8.04(d,J=6.15Hz,1H)12.25(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 29.93,32.67,97.14,116.54,119.27,124.58,130.97,139.38,151.47。m/z(ESI-MS)[M]$^+$191.1。

[1261] 2-(叔丁基)-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-7-氮杂吲哚

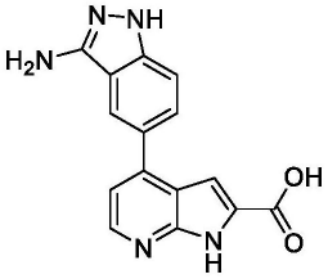
[1262] 

[1263] 将2-(叔丁基)-4-氯-7-氮杂吲哚(0.052g,0.28mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.096g,0.37mmol)、1M磷酸钾溶液(0.49mL,

0.49mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.008g,0.0124mmol)在1.4mL乙醇中的悬浮液在密封管中用氮气脱氧,并将混合物在90-100℃搅拌18小时。将反应物冷却至室温后,加入EtOAc和水。萃取的有机层用硫酸镁干燥,并减压浓缩,残余物用柱色谱(80-90% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化,得到标题化合物,为白色固体(33.5mg,44%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.38(s,9H)5.52(s,2H)6.35(d,J=2.20Hz,1H)7.10(d,J=4.83Hz,1H)7.38(d,J=8.35Hz,1H)7.63(dd,J=8.79,1.76Hz,1H)8.12(s,1H)8.17(d,J=5.27Hz,1H)11.53(s,1H)11.62(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)30.21,32.51,94.00,110.37,114.49,115.12,118.15,120.67,127.23,128.74,140.07,140.93,141.62,142.34,150.40,150.62。m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{18}H_{20}N_5$=306.1713实测=306.1710。

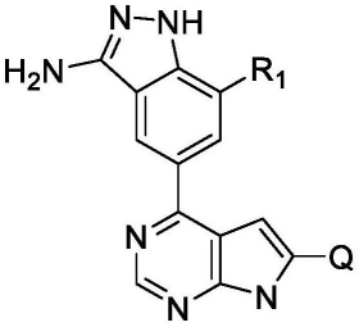
[1264] 实施例10

[1265] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸

[1266] 

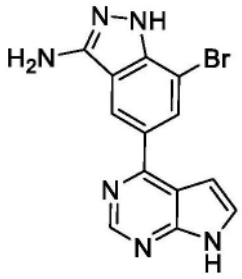
[1267] 通过HPLC纯化用于合成4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-异戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺(实施例237)的反应物,也得到标题化合物,为黄色固体(0.0091g,0.0175mmol,22%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.27(d,J=5.0Hz,1H),7.34(s,1H),7.43(d,J=8.8Hz,1H),7.70(dd,J=8.7,1.6Hz,1H),8.24(s,1H),8.43(d,J=5.0Hz,1H),12.45(s,1H)。HRMS:计算为$C_{15}H_{12}O_2N_5$($M+H^+$)=294.0986;实测:294.0987。

[1268] 第3节-下式化合物:

[1269] 

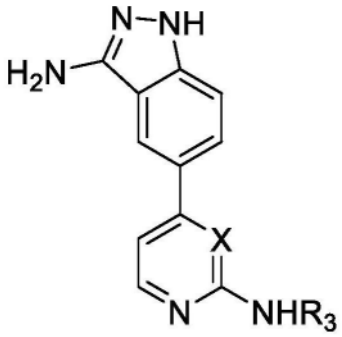
[1270] 实施例11

[1271] 7-溴-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1272] 

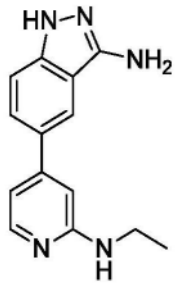
[1273] 将4-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.200g,1.02mmol)与7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.401g,1.20mmol)、二噁烷(6mL)和磷酸钾(3mL 1M溶液))一起置于20mL微波小瓶中。然后用N_2将溶液脱气10分钟。然后加入[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.118g,0.17mmol),密封小瓶并加热至90℃保持16小时。然后让溶液冷却,然后在减压下除去溶剂,得到粗产物,通过快速色谱纯化该粗产物,得到所需产物。(180mg,0.55mmol,53%),δ_H(d_6-DMSO):5.85(s,2H),7.14(d,J=3.5,1H)7.67(d,J=2.90,1H),8.40(s,1H),8.67(s,1H),8.79(s,1H),12.07(s,1H),12.22(s,1H)。LRMS:实测:329.15(M+1),计算为$C_{13}H_9BrN_6$:328.01。

[1274] 第4节-下式化合物:

[1275] 

[1276] 实施例12

[1277] 5-[2-(乙氨基)吡啶-4-基]-1H-吲唑-3-胺

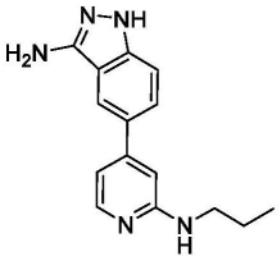
[1278] 

[1279] 将4-氯-N-乙基吡啶-2-胺(0.179g,1.15mmol)、3-氰基-4-氟苯基硼酸(0.446g,1.81mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.062g,0.095mmol)在IPA/H_2O(3:1.5mL)中的悬浮液用氮气脱气。然后加入叔丁胺(0.60mL,5.71mmol),并用氮气脱气。将反应物置于微波中,并在160℃下辐射40分钟。一旦冷却至室温,将反应混合物减压浓缩,然后悬浮在EtOH(4.5mL)中。向该悬浮液中加入水合肼(0.30mL,5.71mmol),并将反应混合物置于微波中,并在165℃下辐射30分钟。用MeOH稀释反应混合物,并减压浓缩。使用柱色谱(100%EtOAc至20% MeOH/EtOAc)对所得固体进行纯化。所得固体用Et_2O和已烷研磨,然后减压过滤,得到标题化合物,为浅黄色固体(0.075g,0.296mmol)。^{1}H NMR(400MHz,

DMSO-d_6):δ1.16(t,3H,J＝7.2,14.4Hz),3.29(q,2H,J＝10.1Hz),5.48(br s,2H),6.45(t,1H,J＝5.6,10.8Hz),6.68(s,1H),6.76(dd,1H,J＝1.2,5.2Hz),7.30(d,1H,J＝8.4Hz),7.52(dd,1H,J＝1.6,8.8Hz),8.00(d,1H,J＝5.2Hz),8.07(s,1H),11.51(br s,1H)。HRMS:对于$C_{14}H_{16}N_5$要求254.1400实测254.1407。

[1280] 实施例13

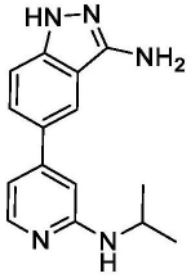
[1281] 5-(2-(丙氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1282] 

[1283] 将4-溴-N-丙基吡啶-2-胺(0.094g,0.44mmol)、3-氰基-4-氟苯基硼酸(0.122g,0.54mmol)、叔丁胺(138μL,1.31mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.024g,0.04mmol)、异丙醇(2mL)和H_2O(1mL)的悬浮液用氮气脱气。将反应物置于微波中,并在160℃下辐射40分钟。一旦冷却至室温,将反应混合物减压浓缩,然后悬浮在EtOH(2mL)中。向该悬浮液中加入水合肼(57μL,1.17mmol)和$NaHCO_3$(0.030g)。将所得悬浮液加热至80℃保持2天,此时添加水合肼(28.5μL,2.5当量)和EtOH(1mL)。继续加热1.5天。然后将反应混合物冷却至40℃,用水(6mL)稀释,在室温下搅拌30分钟,并在冰箱中放置过夜。过滤收集所得沉淀物,用冷H_2O(2×20mL)和1:1EtOH/H_2O(2×20mL)洗涤。合并含水滤液,并用EtOAc(50mL)萃取。将有机层与最初的沉淀物合并,浓缩到硅胶上并通过快速色谱(Biotage SP4,50g SiO_4,EtOAc除去杂质,随后加入在EtOAc中的7% MeOH-1%三乙胺)纯化,得到标题化合物,为浅黄色固体(0.028g,0.105mmol,45%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ0.93(t,J＝7.4Hz,1H),1.50-1.61(m,1H),3.18-3.28(m,1H),5.47(s,1H),6.49(t,J＝5.7Hz,1H),6.69(s,1H),6.75(dd,J＝5.4,1.6Hz,1H),7.30(d,J＝8.8Hz,1H),7.52(dd,J＝8.7,1.9Hz,1H),7.98(d,J＝5.4Hz,1H),8.06(s,1H),11.50(br s,1H)。

[1284] 实施例14

[1285] 5-(2-(异丙基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

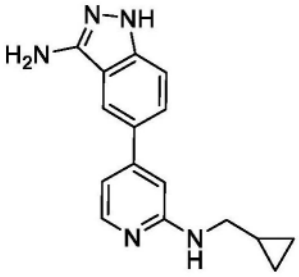
[1286] 

[1287] 将4-溴-N-异丙基吡啶-2-胺(0.050g,0.23mmol)、3-氰基-4-氟苯基硼酸频哪醇酯(0.115g,0.5mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.030g,0.05mmol)在IPA/H_2O(2:1mL)中的悬浮液用氮气脱气。加入叔丁胺(0.25mL,2.32mmol),将混合物在微波中于160℃加热40分钟。将反应混合物浓缩并溶于EtOH(4mL)中,并用氮气脱气。加入水合肼(0.34mL,7.0mmol),并将混合物在微波中于165℃加热30分钟。将反应混合

物浓缩并通过快速柱色谱(硅胶,具有在己烷中的EtOAc(50-100%))纯化,得到标题化合物,为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):1.16(s,3H),1.17(s,3H),3.98-4.08(m,1H),5.46(br s,2H),6.30(d,J=7.6Hz,1H),6.67(s,1H),6.74(dd,J=5.4,1.0Hz,1H),7.30(d,J=8.7Hz,1H),7.51(dd,J=8.7,1.5Hz,1H),7.98(d,J=5.4Hz,1H),8.05(s,1H),11.50(br s,1H)。HRMS:$C_{15}H_{18}N_5$要求268.1557,实测268.1553$(M+H)^+$。

[1288] 实施例15

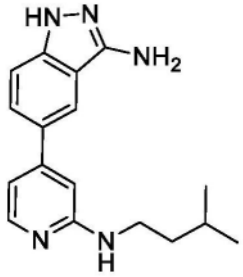
[1289] 5-(2-((环丙基甲基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1290] 

[1291] 将4-溴-N-(环丙基甲基)吡啶-2-胺(0.020g,0.09mmol)、3-氰基-4-氟苯基硼酸(0.04,0.16mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.010g,0.02mmol)在IPA/H_2O(3:1.5mL)中的悬浮液用氮气脱气。然后加入叔丁胺(0.25mL,2.38mmol),并用氮气脱气。将反应物置于微波中,并在160℃下辐射40分钟。用EtOAc稀释反应物,并减压浓缩。加入EtOH(4mL),然后加入水合肼(0.20mL,5.00mmol),混合物在165℃下辐射30分钟。然后在减压下浓缩反应混合物,并用柱色谱(100% EtOAc)纯化,得到所需产物,为黄色固体(0.004g,0.02mmol,17%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ0.22(d,J=4.4Hz,2H),0.44(d,J=8.0Hz,2H),1.07(br s,1H),3.17(t,J=5.8Hz,2H),5.47(br s,2H),6.57(br s,1H),6.73(s,1H),6.77(d,J=5.2Hz,1H),7.30(d,J=8.8Hz,1H),7.52(d,J=8.8Hz,1H),7.98(d,J=4.8Hz,1H),8.06(s,1H),11.51(br s,1H)。

[1292] 实施例16

[1293] 5-(2-(异戊基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

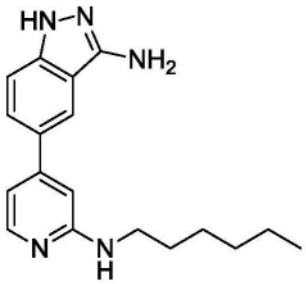
[1294] 

[1295] 将4-溴-N-异戊基吡啶-2-胺(0.05g,0.23mmol)、3-氰基-4-氟苯基硼酸频哪醇酯(0.115g,0.50mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.030g,0.05mmol)在IPA/H_2O(3:1.5mL)中的悬浮液用氮气脱气。加入叔丁胺(0.25mL,2.32mmol),混合物在微波中于160℃加热40分钟。将反应混合物浓缩并溶于EtOH(4mL)中,并用氮气脱气。加入水合肼(0.34mL,7.00mmol),并将混合物在微波中于165℃加热30分钟。将反应混合物浓缩并通过快速柱色谱(硅胶,具有在己烷中的EtOAc(50-100%))纯化,得到标题化合物,为灰白色固体(0.011g,0.04mmol,16%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):0.91(s,3H),0.93(s,3H),1.64-1.72(m,1H),3.24-3.30(m,2H),5.47(br s,2H),6.42(t,J=5.5Hz,1H),6.68

(s,1H),6.76(dd,J＝4.7,1.3Hz,1H),7.30(d,J＝8.5Hz,1H),7.52(dd,J＝7.3,1.6Hz,1H),7.99(d,J＝5.3,1H),8.06(s,1H),11.50(br s,1H)。HRMS:$C_{17}H_{22}N_5$要求296.1870,实测296.1867$(M+H)^+$。

[1296] 实施例17

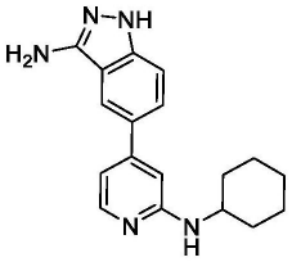
[1297] 5-(2-(已基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1298] 

[1299] 将4-溴-N-已基吡啶-2-胺(0.090g,0.35mmol)、3-氰基-4-氟苯基硼酸(0.148g,0.60mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.028g,0.04mmol)在IPA/H_2O(3:1.5mL)中的悬浮液用氮气脱气。然后加入叔丁胺(0.25mL,2.38mmol),并用氮气脱气。将反应物置于微波中,并在160℃下辐射40分钟。用EtOAc稀释反应物,并减压浓缩。加入EtOH(4mL),然后加入水合肼(0.2mL,5.0mmol),混合物在165℃下辐射30分钟。然后在减压下浓缩反应混合物,并使用柱色谱(100%己烷-100% EtOAc)纯化。用乙醚研磨所得固体,过滤并干燥,得到标题化合物,为灰白色固体(0.061g,0.20mmol,56.2%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ0.88(br s,3H),1.30-1.35(m,6H),1.54(br s,2H),3.26(br s,2H),5.47(br s,2H),6.46(br s,1H),6.68(br s,1H),6.75(br s,1H),7.29-7.31(m,1H),7.50-7.53(m,1H),7.99(m,1H),8.06(s,1H),11.50(br s,1H)。HRMS:对于$C_{18}H_{24}N_5$要求310.2026实测310.2023。

[1300] 实施例18

[1301] 5-(2-(环已基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

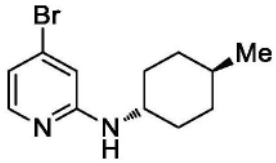
[1302] 

[1303] 将4-溴-N-环已基吡啶-2-胺(0.108g,0.43mmol)、3-氰基-4-氟苯基硼酸(0.168g,0.68mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.029g,0.04mmol)在IPA/H_2O(3:1.5mL)中的悬浮液用氮气脱气。然后加入叔丁胺(0.25mL,2.38mmol),并用氮气脱气。将反应物置于微波中,并在160℃下辐射40分钟。用EtOAc稀释反应物,并减压浓缩。加入EtOH(4mL),然后加入水合肼(0.25mL,5.5mmol),混合物在165℃下辐射30分钟。然后在减压下浓缩反应混合物,并使用柱色谱(100% EtOAc)纯化。用乙醚研磨所得固体,过滤并干燥,得到标题化合物,为灰白色固体(0.059g,0.19mmol,45%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ1.16-1.24(m,3H),1.29-1.38(m,2H),1.58-1.61(m,1H),1.71-1.74(m,2H),1.92-1.95(m,2H),3.70-3.77(m,1H),5.47(br s,1H),6.33(d,J＝8.0Hz,1H),6.69(s,1H),6.71(dd,J＝

1.6,5.6Hz,1H),7.30(d,J＝8.8Hz,1H),7.50(dd,J＝1.6,8.8Hz,1H),7.97(d,J＝5.6Hz,1H),8.04(s,1H),11.50(br s,1H)。

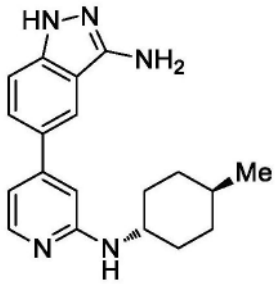
[1304] 实施例19

[1305] 4-溴-N-(反式-4-甲基环己基)吡啶-2-胺

[1306] 

[1307] 将1,4-二噁烷(2.5mL)中的4-溴-2-氟吡啶(0.1mL,0.98mmol)、三乙胺(0.50mL,3.59mmol)、反式-4-甲基环己胺(0.4mL,2.98mmol)在微波中于160℃加热30分钟。一旦冷却至室温,将反应混合物在减压下浓缩。通过柱色谱(100％己烷-75/25己烷/EtOAc-100％EtOAc)纯化,得到标题化合物,为灰白色固体(0.22g,0.82mmol,83.8％)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ0.87(d,J＝6.4Hz,3H),1.01(2H,m),1.13(2H,m),1.34(1H,m),1.68(d,J＝12.4Hz,2H),1.91(d,J＝10.0Hz,2H),3.58(1H,m),6.61(3H,m),7.82(d,J＝5.6Hz,1H)。HRMS:对于$C_{12}H_{18}N_2Br$要求269.0648,实测269.0648。

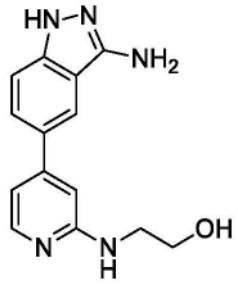
[1308] 5-{2-[(反式-4-甲基环己基)氨基]吡啶-4-基}-1H-吲唑-3-胺

[1309] 

[1310] 将4-溴-N-(反式-4-甲基环己基)吡啶-2-胺(0.118g,0.44mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.169g,0.68mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.026g,0.04mmol)在IPA/H_2O(3:1.5mL)中的悬浮液使用稳定的氮气流脱气5分钟。加入叔丁胺(0.25mL,2.38mmol),混合物在氮气下脱气5分钟。反应混合物在微波中于160℃反应40分钟,然后冷却至室温并减压浓缩。将反应混合物悬浮在EtOH(4.5mL)中,向其中加入水合肼(0.3mL,6.00mmol),然后在微波中于165℃反应30分钟。一旦冷却至室温,将反应混合物在减压下浓缩。通过柱色谱(100％ EtOAc-10％ MeOH/EtOAc)纯化,随后用Et_2O研磨并过滤,得到所需化合物,为灰白色固体(0.11g,0.34mmol,78％)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ0.90(d,J＝6.8Hz,3H),1.05(2H,m),1.18(2H,m),1.36(1H,m),5.46(2H,br s),6.30(d,J＝8.0Hz,1H),6.67(1H,s),6.71(dd,J＝5.2,1.2Hz,1H),7.30(d,J＝8.4Hz,1H),7.50(dd,J＝1.6,8.8Hz,1H),7.97(d,J＝5.6Hz,1H),8.04(1H,s),11.50(1H,br s)。HRMS:对于$C_{19}H_{24}N_5$要求322.2024,实测322.2026。

[1311] 实施例20

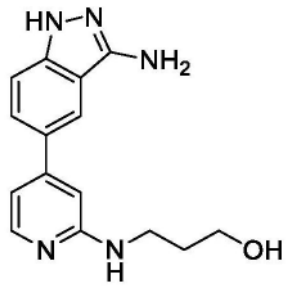
[1312] 2-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)乙-1-醇

[1313] 

[1314] 将2-((4-溴吡啶-2-基)氨基)乙醇(0.117g,0.54mmol)、3-氰基-4-氟苯基硼酸(0.218g,0.88mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.032g,0.049mmol)在IPA/H_2O(3:1.5mL)中的悬浮液用氮气脱气。然后加入叔丁胺(0.30mL,2.85mmol),并用氮气脱气。将反应物置于微波中,并在160℃下辐射40分钟。用EtOAc稀释反应物,并减压浓缩。加入EtOH(4mL),然后加入水合肼(0.3mL,6.00mmol),混合物在165℃下辐射30分钟。然后在减压下浓缩反应混合物,并使用柱色谱(100% EtOAc-20% MeOH/EtOAc)纯化。用Et_2O研磨所得固体,过滤并干燥,得到标题化合物,为灰白色固体(0.128g,0.48mmol,88%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ3.41(q,J=10.0Hz,2H),3.59(t,J=5.6,Hz,2H),5.60(br s,2H),6.94(t,J=3.8Hz,2H),7.21(s,1H),7.33(d,J=8.8Hz,1H),7.58(dd,1H,J=1.6,8.8Hz),7.98(d,1H,J=5.6Hz),8.16(d,1H,J=1.2Hz),11.59(br s,1H)。HRMS:对于$C_{14}H_{16}ON_5$要求270.1349实测270.1346。

[1315] 实施例21

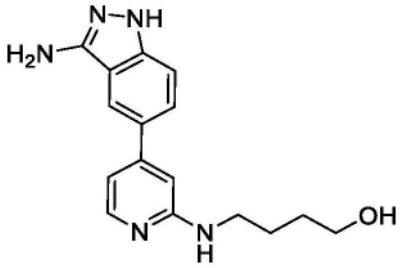
[1316] 3-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)丙-1-醇

[1317] 

[1318] 将3-((-4-溴吡啶-2-基)氨基)丙-1-醇(0.116g,0.72mmol)、3-氰基-4-氟苯基硼酸(0.246g,1.00mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.037g,0.057mmol)在IPA/H_2O(3:1.5mL)中的悬浮液用氮气脱气。然后加入叔丁胺(0.38mL,3.62mmol),并用氮气脱气。将反应物置于微波中,并在160℃下辐射40分钟。用EtOAc稀释反应物,并减压浓缩。加入EtOH(4mL),然后加入水合肼(0.25mL,5.0mmol),混合物在165℃下辐射30分钟。然后在减压下浓缩反应混合物,并使用柱色谱(100% EtOAc-20% MeOH/EtOAc)纯化。用Et_2O研磨所得固体,过滤并干燥,得到标题化合物,为灰白色固体(0.0676g,0.239mmol,47.3%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ1.79(qt,2H,J=6.4Hz),3.45(q,2H,J=6.4Hz),3.55(t,2H,J=6.0Hz),7.18(d,1H,J=6.8Hz),7.24(s,1H),7.39(d,1H,J=8.8Hz),7.67(d,1H,J=8.4Hz),7.98(d,1H,J=6.8Hz),8.33(s,1H),8.51(br s,1H),11.80(br s,1H)。HRMS:对于$C_{15}H_{18}ON_5$要求284.1506实测284.1504。

[1319] 实施例22

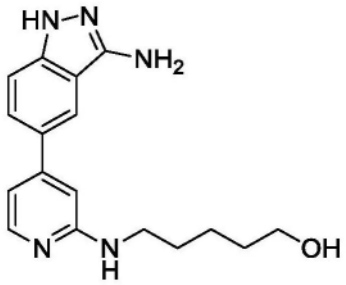
[1320] 4-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基氨基)丁-1-醇

[1321] 

[1322] 将4-((3-溴吡啶-2-基)氨基)丁-1-醇(0.093g,0.38mmol)、3-氰基-4-氟苯基硼酸频哪醇酯(0.187g,0.76mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.040g,0.061mmol)在IPA/H_2O(3:1.5mL)中的悬浮液用氮气脱气。加入叔丁胺(0.4mL,3.8mmol),将混合物在微波中于160℃加热45分钟。将反应混合物浓缩并溶于EtOH(4mL)中,并用氮气脱气。加入水合肼(0.55mL,11.38mmol),混合物在微波中于165℃加热30分钟。将反应混合物浓缩并通过快速柱色谱(硅胶,具有在己烷中的EtOAc 50%-在EtOAc中的MeOH 10%)纯化,得到标题化合物,呈浅色固体(0.070g,0.24mmol,62%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):1.57(m,4H),3.28(q,J=6.8Hz,2H),3.44(q,J=6.4Hz,2H),4.39(t,J=5.2Hz,1H),5.45(br s,2H),6.45(t,J=5.2Hz,1H),6.70(s,1H),6.76(dd,J=1.6,5.6Hz,1H),7.31(d,J=8.4Hz,1H),7.53(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),7.99(d,J=5.6Hz,1H),8.07(s,1H),11.49(br s,1H)。

[1323] 实施例23

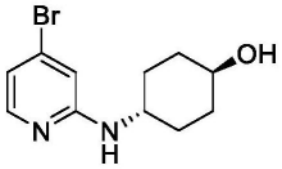
[1324] 5-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)戊-1-醇

[1325] 

[1326] 将5-[(4-溴吡啶-2-基)氨基]戊-1-醇(0.150g,0.58mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.240g,0.96mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.047g,0.072mmol)在IPA/H_2O(3:1.5mL)中的悬浮液使用稳定的氮气流脱气5分钟。加入叔丁胺(0.3mL,2.9mmol),将混合物在氮气下脱气5分钟。反应混合物在微波中于160℃反应40分钟,然后冷却至室温并减压浓缩。将反应混合物悬浮在EtOH(4.5mL)中,向其中加入水合肼(0.3mL,5.99mmol),然后在微波中于165℃反应30分钟。一旦冷却至室温,将反应混合物在减压下浓缩。通过柱色谱(100% EtOAc-15% MeOH/EtOAc)纯化,然后用MeOH(15mL)和已烷(150mL)重结晶,过滤,得到所需化合物,为黄色固体(0.099g,0.32mmol,55%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ1.37-1.40(2H,m),1.41-1.5(2H,m),1.52-1.59(2H,m),3.26(q,J=6.5Hz,2H),3.40(q,J=6.0Hz,2H),4.37(t,J=5.2Hz,1H),5.48(2H,br s),6.55(1H,br s),6.77(d,J=5.2Hz,1H,),7.30(d,J=8.8Hz,1H),7.53(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),7.98(d,J=5.6Hz,1H),8.07(1H,s),11.52(1H,br s)。HRMS:对于$C_{17}H_{22}ON_5$要求312.1813,实测312.1819。

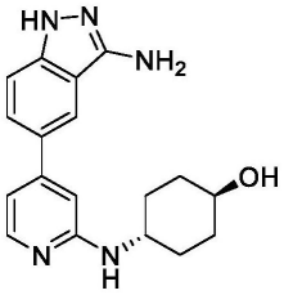
[1327] 实施例24

[1328] 4-溴-N-(反式-4-羟基环己基)吡啶-2-胺

[1329] 

[1330] 将4-溴-2-氟吡啶(0.5mL,4.52mmol)、(1r,4r)-4-氨基环己醇(1.200g,10.60mmol)和三乙胺(0.7mL,5.02mmol)置于含有正丁醇(15mL)的圆底烧瓶中,然后将溶液加热16小时。然后在减压下除去溶剂,将残余物溶于EtOAc(50mL)中,用水(2×50mL)萃取。然后干燥(Mg_2SO_4)有机层,在减压下除去溶剂。然后通过快速色谱使用已烷-已烷:乙酸乙酯(2:1)纯化残余物,得到所需产物。(0.879g,3.2mmol,72.3%),δ_H(d_6-DMSO):1.19(4H,m),1.82(4H,m),3.40(1H,m),3.57(1H,m),4.51(d,J=4.0Hz,1H),6.58(2H,m),6.62(d,J=1.6Hz,1H),7.82(d,J=5.5Hz,1H),9.32(t,J=5.1Hz,1H).δ_C(d_6-DMSO):30.8,34.4,49.0,68.8,110.7,114.2,131.9,149.5,159.7,LRMS:实测:273.00,275.00(M+1),计算为$C_{11}H_{15}BrN_2O$:270.03。

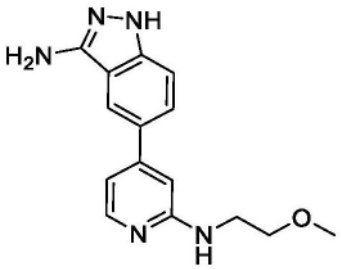
[1331] 5-{2-[(反式-4-羟基环己基)氨基]吡啶-4-基}-1H-吲唑-3-胺

[1332] 

[1333] 将4-溴-N-(反式-4-羟基环己基)吡啶-2-胺(0.143g,0.53mmol)与2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.132g,0.53mmol)和叔丁胺(150μl)一起置于5mL微波小瓶中,向其中加入IPA:H_2O(2:1)(4mL)。然后用N_2将溶液脱气10分钟。然后加入[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.020g,0.03mmol,5mol%),密封小瓶并加热至140℃保持40分钟。然后让溶液冷却,再加入水合肼(1mL),并在微波中将溶液加热至100℃保持1小时。然后让溶液冷却,然后在减压下除去溶剂,得到粗产物,通过HPLC纯化得到所需产物。(0.029g,0.09mmol,16.9%)δ_H(d_6-DMSO):1.32(4H,m),1.88(4H,m),3.47(1H,m),3.64(1H,m),7.15(dd,J=6.9,1.7Hz,1H),7.21(d,J=1.0Hz,1H),7.40(d,J=8.8Hz,1H),7.67(d,J=8.65Hz,1H),7.96(d,J=6.9Hz,1H),8.30(1H,s),8.55(1H,s)。HRMS:$C_{18}H_{21}N_5O$要求323.1746,实测324.1819(M+H)。

[1334] 实施例25

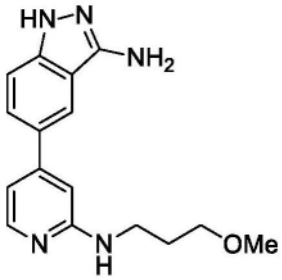
[1335] 5-(2-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺;

[1336] 

[1337] 将4-溴-N-(2-甲氧基乙基)吡啶-2-胺(0.040g,0.17mmol)、3-氰基-4-氟苯基硼酸(0.075g,0.30mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.015g,0.02mmol)在IPA/H_2O(3:1.5mL)中的悬浮液用氮气脱气。然后加入叔丁胺(0.15mL,1.43mmol),并用氮气脱气。将反应物置于微波中,并在160℃下辐射40分钟。用EtOAc稀释反应物,并减压浓缩。加入EtOH(4mL),然后加入水合肼(0.2mL,5.0mmol),混合物在165℃下辐射30分钟。然后在减压下浓缩反应混合物,并使用柱色谱(100% EtOAc-20% MeOH/EtOAc)纯化。所得固体用甲醇和己烷重结晶,过滤并干燥,得到标题化合物,为灰白色固体(0.037g,0.13mmol,49%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ3.28(s,3H),3.48(br s,2H),5.47(br s,2H),6.55(br s,1H),6.76(s,1H),6.78(d,J=5.6Hz,1H),7.31(d,J=8.8Hz,1H),7.51(dd,J=1.2,8.4Hz,1H),7.99(d,J=5.6Hz,1H),8.06(s,1H),11.51(br s,1H)。

[1338] 实施例26

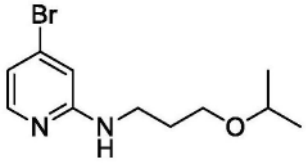
[1339] 5-(2-((3-甲氧基丙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1340] 

[1341] 将4-溴-N-(3-甲氧基丙基)吡啶-2-胺(0.030g,0.12mmol)、3-氰基-4-氟苯基硼酸(0.056g,0.23mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.013g,0.02mmol)在IPA/H_2O(3:1.5mL)中的悬浮液用氮气脱气。然后加入叔丁胺(0.15mL,1.43mmol),并用氮气脱气。将反应物置于微波中,并在160℃下辐射40分钟。用EtOAc稀释反应物,并减压浓缩。加入EtOH(4mL),然后加入水合肼(0.20mL,5.0mmol),混合物在165℃下辐射30分钟。然后在减压下浓缩反应混合物,并使用柱色谱(100% EtOAc-20% MeOH/EtOAc)纯化。所得固体用甲醇和EtOAc重结晶,过滤并在减压下干燥,得到标题化合物,为灰白色固体(0.022g,0.07mmol,60%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ1.79(qt,J=6.6Hz,2H),3.25(s,3H),3.42(t,J=6.3Hz,2H),5.45(br s,2H),6.48(t,J=5.3Hz,1H),6.69(s,1H),6.77(dd,J=1.4,5.4Hz,1H),7.30(d,J=8.6Hz,1H),7.52(dd,J=1.6,8.7Hz,1H),7.99(d,J=5.4Hz,1H),8.06(s,1H),11.49(br s,1H)。HRMS:对于$C_{16}H_{19}ON_5$要求298.1662实测298.1661。

[1342] 实施例27

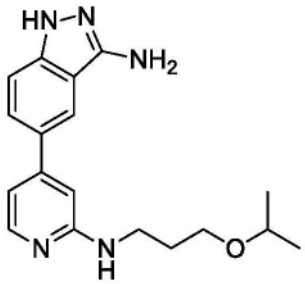
[1343] 4-溴-N-[3-(丙-2-基氧基)丙基]吡啶-2-胺

[1344] 

[1345] 将4-溴-2-氟吡啶(0.1mL,0.98mmol)、三乙胺(0.55mL,3.95mmol)、3-(丙-2-基氧基)丙-1-胺(0.68mL,4.90mmol)的1,4-二噁烷(2.5mL)溶液在微波中于160℃加热30分钟。一旦冷却至室温,将反应混合物在减压下浓缩。通过柱色谱(100%己烷-75/25己烷/EtOAc)

纯化,得到标题化合物,为灰白色固体(0.21g,0.77mmol,79%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ1.07(d,J=6.0Hz,6H),1.69(2H,m),3.24(q,J=6.5Hz,2H),3.41(t,J=2.8Hz,2H),3.49(2H,m),6.63(dd,J=5.2,1.6Hz,1H),6.66(d,J=1.6Hz,1H),6.73(t,J=10.8Hz,1H),7.83(d,J=5.6Hz,1H)。LRMS:实测:273.00,274.93(M+1),计算为$C_{11}H_{17}BrN_2O$:272.05。

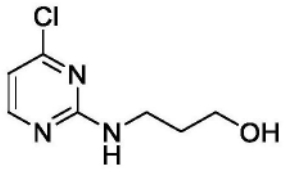
[1346] 5-(2-((3-异丙氧基丙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1347] 

[1348] 将4-溴-N-[3-(丙-2-基氧基)丙基]吡啶-2-胺(0.196g,0.72mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.280g,1.14mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.050g,0.08mmol)在IPA/H_2O(3:1.5mL)中的悬浮液用稳定的氮气流脱气5min。加入叔丁胺(0.38mL,3.6mmol),将混合物在氮气下脱气5分钟。反应混合物在微波中于160℃反应40分钟,然后冷却至室温并减压浓缩。将反应混合物悬浮在EtOH(4.5mL)中,向其中加入水合肼(0.38mL,7.60mmol),然后在微波中于165℃反应30分钟。一旦冷却至室温,将反应混合物在减压下浓缩。通过柱色谱(100%己烷-50/50己烷/EtOAc-100%EtOAc-10% MeOH/EtOAc)纯化,然后用MeOH(15mL)和己烷(150mL)重结晶,过滤,得到所需化合物,为黄色固体(0.114g,0.35mmol,48.7%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ1.09(d,J=6.0Hz,6H),1.77(qt,J=6.5Hz,2H),3.46(t,J=12.4Hz,2H),3.53(qt,J=6.1Hz,1H),5.50(1H,br s),6.81(1H,s),6.89(d,J=3.2Hz,1H),7.32(d,J=8.4Hz,1H),7.56(d,J=8.8Hz,1H),7.99(d,J=5.6Hz,1H),8.12(1H,s).11.56(1H,br s)。HRMS:对于$C_{18}H_{24}ON_5$要求326.1977,实测326.1975。

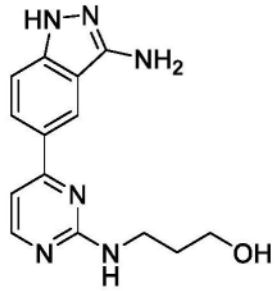
[1349] 实施例28

[1350] 3-((4-氯嘧啶-2-基)氨基)丙-1-醇

[1351] 

[1352] 将2,4-二氯嘧啶(2g,13.42mmol)和三乙胺(1.5mL,21.21mmol)置于装有二氯甲烷(30mL)的圆底烧瓶中。然后滴加3-氨基丙-1-醇(2.5mL,33.50mmol),并将溶液在室温下搅拌过夜。然后加入水(20mL),并用硫酸钠干燥有机层,过滤,在减压下除去溶剂,得到粗产物,通过快速色谱(100%己烷-50/50己烷/EtOAc)纯化粗产物,得到所需产物(I)和(II)(0.562g,3.00mmol,22%),δ_H(d_6-DMSO):1.65(q,J=6.5Hz,2H),3.28(2H,m),3.44(t,J=6.5Hz,2H),4.43(1H,s),6.61(d,J=5.0Hz,1H),7.58(t,J=5.5Hz,1H),8.21(1H,s)。LRMS:实测:188.00(M+1),计算为$C_7H_{10}ClN_3O$:187.05。

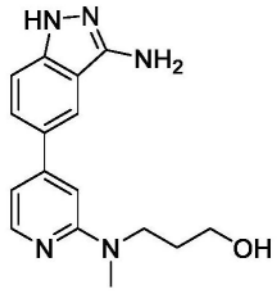
[1353] 3-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)丙-1-醇

[1354] 

[1355] 将3-((4-氯嘧啶-2-基)氨基)丙-1-醇(0.103g,0.53mmol)与2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.132g,0.53mmol)和叔丁胺(150μl)一起置于5mL微波小瓶中,向其中加入IPA:H_2O(2:1)(4mL)。然后用N_2将溶液脱气10分钟。然后加入[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.020g,0.03mmol,5mol%),密封小瓶并加热至140℃保持40分钟。然后让溶液冷却,再加入水合肼(1mL),并在微波中将溶液加热到100℃保持1小时。然后让溶液冷却,然后在减压下除去溶剂,得到粗产物,通过HPLC纯化粗产物得到所需产物。(32mg,0.1mmol,20.8%)δ_H(d_6-DMSO):1.77(t,J=6.1Hz,2H),3.53(4H,m),4.48(1H,s),7.27(1H,s),7.39(d,J=6.2Hz,1H),8.06(1H,s),8.16(1H,m),8.35(d,J=6.2Hz,1H),8.73(1H,s)。HRMS:$C_{14}H_{16}N_6O$要求284.1386,实测285.1458$(M+H)^+$。

[1356] 实施例29

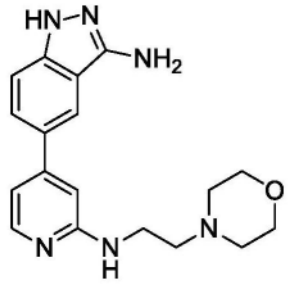
[1357] 3-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)(甲基)氨基)丙-1-醇

[1358] 

[1359] 将3-((4-溴吡啶-2-基)(甲基)氨基)丙-1-醇(0.027g,0.11mmol)、3-氰基-4-氟苯基硼酸频哪醇酯(0.054g,0.22mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.014g,0.02mmol)在IPA/H_2O(3:1.5mL)中的悬浮液用氮气脱气。加入叔丁胺(0.12mL,1.10mmol),混合物在微波中于160℃加热45分钟。将反应混合物浓缩并溶于EtOH(4mL)中,并用氮气脱气。加入水合肼(0.16mL,3.30mmol),并将混合物在微波中于165℃加热30分钟。将反应混合物浓缩并通过快速柱色谱(硅胶,具有在己烷中的50% EtOAc-在EtOAc中的10% MeOH)纯化,得到标题化合物,为灰白色固体(0.008g,0.03mmol,24%)。^{1}H NMR-(500MHz,DMSO-d_6):1.72(m,2H),3.06(m,3H),3.44(q,J=6.0Hz,2H),3.62(t,J=7.1Hz,2H),6.81(s,1H),6.83(dd,J=1.5,5.5Hz,1H),7.29(d,J=9.0Hz,1H),7.61(dd,J=1.5,8.5Hz,1H),8.08(d,J=5.0Hz,1H),8.12(s,1H),11.49(br s,1H)。HRMS:$C_{16}H_{19}ON_5$要求297.1590,实测298.1662$(M+H)^+$。

[1360] 实施例30

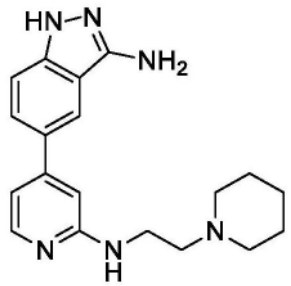
[1361] 5-(2-((2-吗啉代乙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1362] 

[1363] 将4-溴-N-(2-吗啉代乙基)吡啶-2-胺(0.100g,0.35mmol)、3-氰基-4-氟苯基硼酸(0.151g,0.61mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.021g,0.032mmol)在IPA/H_2O(3:1.5mL)中的悬浮液用氮气脱气。然后加入叔丁胺(0.20mL,1.90mmol),并用氮气脱气。将反应物置于微波中,并在160℃下辐射40分钟。用EtOAc稀释反应物,并减压浓缩。加入EtOH(4.5mL),然后加入水合肼(0.3mL,6.0mmol),混合物在165℃下辐射30分钟。然后在减压下浓缩反应混合物,并使用柱色谱(100% EtOAc-20% MeOH/EtOAc)纯化。用Et_2O研磨所得固体,过滤并干燥,得到标题化合物,为灰白色固体(0.0379g,0.11mmol,32.1%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ2.40-2.44(m,4H),3.41(q,J=6.4,12.4Hz,2H),3.59(m,4H),5.48(br s,2H),6.35(t,1H),6.74(s,1H),6.78(dd,J=1.2,5.2Hz,1H),7.30(d,J=8.8Hz,1H),7.54(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),7.99(d,J=5.6Hz,1H),8.08(s,1H),11.52(br s,1H)。HRMS:对于$C_{18}H_{23}ON_6$要求339.1928实测339.1927。

[1364] 实施例31

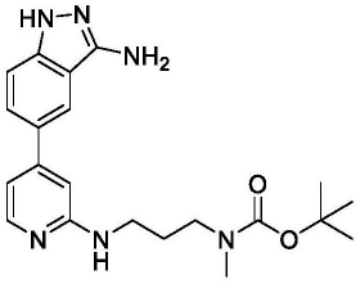
[1365] 5-(2-((2-(哌啶-1-基)乙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1366] 

[1367] 将4-溴-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)吡啶-2-胺(0.110g,0.39mmol)、3-氰基-4-氟苯基硼酸(0.155g,0.63mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.030g,0.05mmol)在IPA/H_2O(3:1.5mL)中的悬浮液用氮气脱气。然后加入叔丁胺(0.15mL,1.43mmol),并用氮气脱气。将反应物置于微波中,并在160℃下辐射40分钟。用EtOAc稀释反应物,并减压浓缩。加入EtOH(4mL),然后加入水合肼(0.2mL,4.0mmol),混合物在165℃下辐射30分钟。然后在减压下浓缩反应混合物,并使用柱色谱(100% EtOAc-20% MeOH/EtOAc)纯化。所得固体用甲醇和己烷重结晶,过滤并干燥,得到标题化合物,为灰白色固体(0.011g,0.003mmol,8.7%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ1.39-1.40(m,2H),150-1.53(m,4H),2.39-2.47(m,4H),3.38(q,J=6.2Hz,2H),5.47(br s,2H),6.29(t,J=4.8Hz,1H),6.73(s,1H),6.77(dd,J=5.2,11.2Hz,1H),7.30(d,J=8.8Hz,1H),7.54(d,J=8.4Hz,1H),7.99(d,J=5.2Hz,1H),8.08(s,1H),11.51(br s,1H)。HRMS:对于$C_{19}H_{24}N_6$要求337.2135实测337.2133。

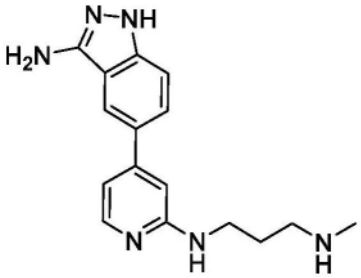
[1368] 实施例32

[1369] 3-(3-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)苯氨基)丙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[1370] 

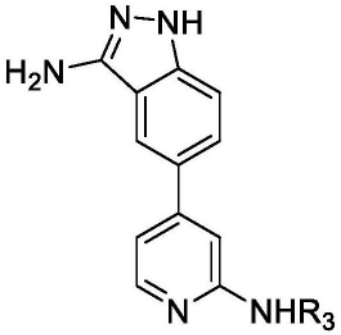
[1371] 将3-(3-溴苯氨基)丙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.105g,0.31mmol)、3-氰基-4-氟苯基硼酸频哪醇酯(0.150g,0.61mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.040g,0.06mmol)在IPA/H_2O(3:1.5mL)中的悬浮液用氮气脱气。加入叔丁胺(0.32mL,3.05mmol),混合物在微波中于160℃加热45分钟。将反应混合物浓缩并溶于EtOH(4mL)中,并用氮气脱气。加入水合肼(0.44mL,9.15mmol),并将混合物在微波中于165℃加热30分钟。将反应混合物浓缩并通过快速柱色谱(硅胶,具有在己烷中的50% EtOAc-在EtOAc中的10% MeOH)纯化,得到标题化合物,为灰白色固体(0.032g.0.08mmol,26%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):1.37(br s,9H),1.75(m,2H),2.80(s,3H),3.26(m,4H),5.45(br s,2H),6.45(br s,1H),6.69(s,1H),6.78(dd,J=1.6,5.6Hz,1H),7.31(d,J=8.4Hz,1H),7.53(d,J=8.8Hz,1H),8.0(d,J=5.2Hz,1H),8.07(s,1H),11.50(br s,1H)。HRMS:$C_{21}H_{28}O_2N_5$要求396.2274,实测397.2347(M+H)。

[1372] N^1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-N^3-甲基丙烷-1,3-二胺

[1373] 

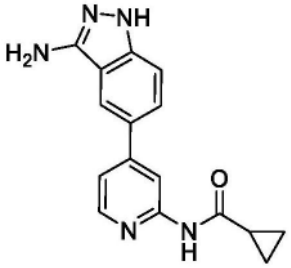
[1374] 在0℃下,向3-(3-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)苯氨基)丙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.02g,0.05mmol)在无水二氯甲烷(0.1mL)中的混合物中加入TFA(0.1mL,1.31mmol)。在0℃下搅拌反应物1小时,然后在室温下搅拌1小时。加入2M NaOH(0.7mL)并继续搅拌10分钟。将反应物萃取并用二氯甲烷(1mL x 2)洗涤。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):1.91(tt,J=7.2Hz,2H),2.60(t,J=5.4Hz,3H),3.01(m,2H),3.47(m,2H),7.19(br s,2H),7.39(d,J=8.8Hz),7.70(d,J=9.5Hz,1H),8.05(d,J=7.2Hz,1H),8.32(s,1H),8.48br s,1H),11.80(br s,1H)。

[1375] 第5节-下式化合物:

[1376] 

[1377] 实施例33

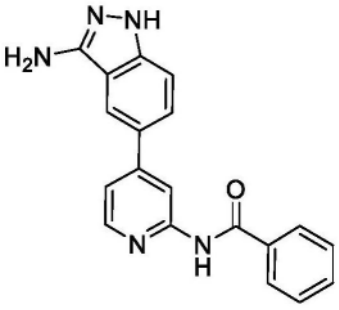
[1378] N-[4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基]环丙烷甲酰胺

[1379] 

[1380] 将N-(4-氯吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺(0.133g,0.678mmol)、3-氰基-4-氟苯基硼酸(0.205g,0.791mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.043g,0.066mmol)在IPA/H_2O(3:1.5mL)中的悬浮液用氮气脱气。然后加入叔丁胺(0.60mL,5.71mmol),并用氮气脱气。将反应物置于微波中,并在160℃下辐射40分钟。用EtOAc稀释反应物,减压浓缩,向该残余物中加入乙醇(5mL)和水合肼(0.25mL,5.0mmol),将反应混合物置于微波中,并在165℃下辐射30分钟。如一般实验部分所述,通过HPLC进行纯化。9分钟时达到峰值。(0.01229g,0.04mmol,6.2%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ0.83-0.86(m,4H),2.04-2.07(m,1H),7.36-7.40(m,2H),7.63(d,J=8.4Hz,1H),8.19(s,1H),8.34(d,J=5.2Hz,1H),8.43(s,1H),10.84(s,1H),11.72(br s,1H)。LRMS:实测:294.13(M+1),计算为$C_{16}H_{15}N_5O$:293.13。

[1381] 实施例34

[1382] N-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺

[1383] 

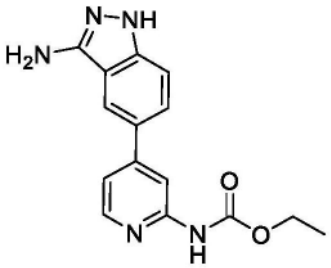
[1384] 向N-(4-溴吡啶-2-基)苯甲酰胺(0.097g,0.35mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.136g,0.525mmol)和四(三苯基膦)钯(0)催化剂(0.02g,0.0175mmol)在EtOH/水(1:1;1.5mL,在氮气下脱气)中的悬浮液加入K_3PO_4(1M,0.88mL),并将反应混合物加热至80℃保持24小时。将反应混合物冷却至室温,过滤,用水(10mL)和Et_2O(8mL)洗涤所得固体,然后干燥。通过柱色谱(100%己烷-2/1己烷/EtOAc-

100％ EtOAc)纯化并用MeOH和己烷研磨,得到标题化合物,为灰色固体(0.05g,43％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ11.60(s,1H),10.81(s,1H),8.57(d,J＝1.7Hz,1H),8.43(d,J＝5.3Hz,1H),8.24(d,J＝1.7Hz,1H),8.11-8.06(m,2H),7.70-7.62(m,1H),7.61(s,1H),7.55(t,J＝7.6Hz,2H),7.48(dd,J＝5.2,1.8Hz,1H),7.39(d,J＝8.7Hz,1H),5.56(s,2H)。

[1385] LRMS:实测:330.13(M+1),计算为$C_{19}H_{16}N_5O$:330.14(M+1)。

[1386] 实施例35

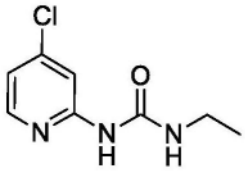
[1387] (4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯

[1388] 

[1389] 将(4-溴吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(0.437g,1.82mmol)与5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.722g,2.16mmol)和磷酸钾(945mg在水(4mL)中)一起置于装有EtOH(10mL)的5mL微波小瓶中。然后用N_2将溶液脱气10分钟。然后加入[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(118)(0.060g,0.10mmol,5mol％),密封小瓶并加热至90℃保持16小时。然后让溶液冷却,然后在减压下除去溶剂,得到粗产物,通过HPLC纯化粗产物得到所需产物。(569mg,1.70mmol,94％),δ_H(d_6-DMSO):1.25(t,J＝7.0Hz,3H),4.02(q,J＝7.0Hz,2H),5.52(s,2H)7.32(m,2H),7.59(dd,J＝8.5和1.5Hz,1H),8.15(m,2H),8.27(d,J＝5.5Hz,1H),10.08(s,1H),11.56(s,1H)。LRMS:实测:298.10(M+1),计算为$C_{15}H_{15}N_5O_2$:297.12。

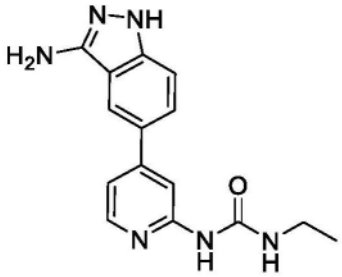
[1390] 实施例36

[1391] 1-(4-氯吡啶-2-基)-3-乙基脲

[1392] 

[1393] 将4-氯吡啶-2-胺(437mg,3.40mg,1当量)和氯仿(1.6mL)装入2-5mL的微波小瓶中,并向所得悬浮液中加入异氰酸酯基乙烷(483mg,538μL,6.80mmol,2当量)。在微波辐射下将反应混合物加热至100℃保持1小时。将所得浅黄色溶液冷却至室温,通过滴加己烷(8mL)稀释,并放置过夜。然后过滤白色沉淀物,并用己烷(8mL×3)洗涤,得到标题化合物(480mg,71％),为白色固体。^{1}H NMR(DMSO-D6)δ:1.07(t,J＝7.2Hz,3H),3.21-3.12(m,2H),7.04(dd,J＝5.5,1.9Hz,1H),7.59(d,J＝1.6Hz,1H),7.62(br s,1H),8.16(d,J＝5.5Hz,1H),9.30(s,1H)。

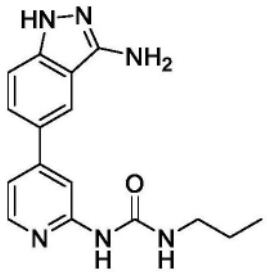
[1394] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-乙基脲

[1395] 

[1396] 将1-(4-氯吡啶-2-基)-3-乙基脲(200mg,1mol,1当量)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(259mg,1.2mmol,1.2当量)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(33mg,0.05mmol,5mol%)装入2-5mL的微波小瓶中,用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封,并用氮气吹扫。加入乙醇(4mL)并将混合物在氮气下搅拌几分钟,然后加入1M K_3PO_4水溶液(2.0mL,无氧)。混合物被加热到约50℃,用氮气吹扫10分钟,然后在60℃搅拌24小时。然后用EtOAc(200mL)稀释反应混合物,用水(40mL×3)洗涤,干燥($MgSO_4$)并通过快速色谱(Biotage SP4,50g SiO_4,5% MeOH在EtOAc中)纯化,得到标题化合物(53mg,18%),为灰白色固体。^1H NMR(DMSO-D6)δ:1.11(t,J=7.2Hz,3H),3.25-3.17(m,2H),5.53(s,2H),7.20(dd,J=5.4,1.6Hz,1H),7.34(d,J=8.7Hz,1H),7.54(dd,J=8.7,1.6Hz,1H),7.67(s,1H),8.12(s,1H),8.15(br s,1H),8.20(d,J=5.4Hz,1H),9.17(s,1H),11.58(s,1H)。HRMS:计算为$C_{15}H_{17}ON_6$($M+H^+$):297.1458;实测:297.1450。

[1397] 实施例37

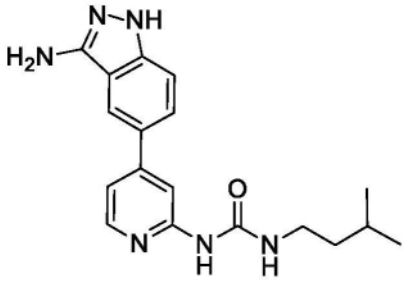
[1398] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-丙基脲

[1399] 

[1400] 将1-(4-溴吡啶-2-基)-3-丙基脲(0.136g,0.53mmol)与2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.132g,0.53mmol)和叔丁胺(150μl)一起置于5mL微波小瓶中,向其中加入IPA:H_2O(2:1)(4mL)。然后用N_2将溶液脱气10分钟。然后加入[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.020g,0.03mmol,5mol%),密封小瓶并加热至140℃保持40分钟。然后让溶液冷却,再加入水合肼(1mL),并在微波中将溶液加热到100℃保持1小时。然后让溶液冷却,然后在减压下除去溶剂,得到粗产物,通过HPLC纯化粗产物得到所需产物。(0.052g,0.17mmol,32.8%)δ_H(d_6-DMSO):0.91(t,J=7.4Hz,3H),1.50(h,J=7.25Hz,2H),3.16(q,J=6.9Hz,2H),7.36(d,J=4.8Hz,1H),7.43(d,J=8.8Hz,1H),7.67(m,2H),7.93(s,1H),8.26(m,2H)。HRMS:$C_{16}H_{18}N_6O$要求310.1542,实测311.1615$(M+H)^+$。

[1401] 实施例38

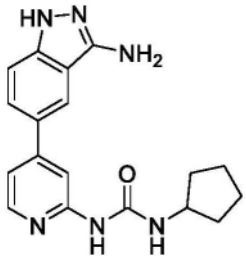
[1402] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-异戊基脲

[1403] 

[1404] 向0.5-2mL微波小瓶中装入(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.030g,0.10mmol,1当量)、3-甲基丁-1-胺(0.264g,352μL,3.03mmol,30当量)和二噁烷(650μL),用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封,并用氮气吹扫。在微波辐射下将反应混合物加热至180℃保持30分钟。然后将反应混合物冷却至约40℃,并通过注射器滴加水(5mL)稀释。将混合物搅拌并超声30分钟,然后冷却至室温。然后除去盖子,过滤出固体,用水(2×4mL)洗涤并干燥,得到标题化合物。(32mg,0.09mmol,94%)^{1}H NMR(DMSO-D6)δ:0.91(d,J=6.6Hz,6H),1.39(dd,J=14.3,7.1Hz,2H),1.67-1.57(m,1H),3.26-3.15(m,2H),5.53(s,2H),7.20(d,J=5.5Hz,1H),7.34(d,J=8.7Hz,1H),7.54(d,J=8.6Hz,1H),7.67(s,1H),8.23-8.09(m,3H),9.16(s,1H),11.58(s,1H),HRMS:计算为$C_{18}H_{23}ON_6$(M+H$^+$):339.1928;实测:339.1925。

[1405] 实施例39

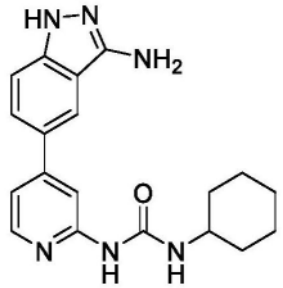
[1406] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-环戊基脲

[1407] 

[1408] 将1-(4-溴吡啶-2-基)-3-环戊基脲(0.149g,0.53mmol)与2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.132g,0.53mmol)和叔丁胺(150μl)一起置于5mL微波小瓶中,向其中加入IPA:H_2O(2:1)(4mL)。然后用N_2将溶液脱气10分钟。然后加入[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.020g,0.03mmol,5mol%),密封小瓶并加热至140℃保持40分钟。然后让溶液冷却,再加入水合肼(1mL),并在微波中将溶液加热到100℃保持1小时。然后让溶液冷却,然后在减压下除去溶剂,得到粗产物,通过HPLC纯化粗产物得到所需产物。(0.028g,0.08mmol,16%)δ_H(d_6-DMSO):1.43(m,2H),1.56(m,2H),1.66(m,2H),1.89(m,2H),4.02(h,J=6.5Hz,1H),7.29(s,1H),7.39(d,J=9.0Hz,1H),7.62(d,J=8.8Hz,1H),7.72(s,1H),8.22(m,2H)。HRMS:$C_{18}H_{20}N_6O$要求336.1699,实测337.1771(M+H)$^+$。

[1409] 实施例40

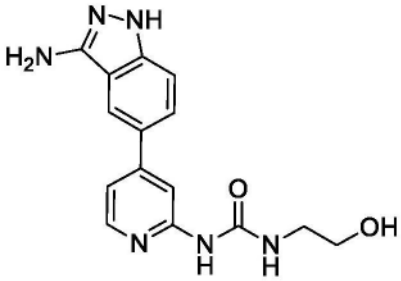
[1410] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-环己基脲

[1411] 

[1412] 将1-(4-溴吡啶-2-基)-3-环戊基脲(0.157g,0.53mmol)与2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.132g,0.53mmol)和叔丁胺(150μl)一起置于5mL微波小瓶中,向其中加入IPA:H_2O(2:1)(4mL)。然后用N_2将溶液脱气10分钟。然后加入[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.020g,0.03mmol,5mol%),密封小瓶并加热至140℃保持40分钟。然后让溶液冷却,再加入水合肼(1mL),并在微波中将溶液加热到100℃保持1小时。然后让溶液冷却,然后在减压下除去溶剂,得到粗产物,通过HPLC纯化粗产物得到所需产物。(0.043g,0.12mmol,22%)δ_H(d_6-DMSO):1.18(m,6H),1.67(m,2H),1.86(m,2H),3.58(m,1H),7.32(s,1H),7.42(d,J=8.7Hz,1H),7.62(dd,J=8.8和1.4Hz,1H),7.71(s,1H),8.24(m,2H)。HRMS:$C_{19}H_{22}N_6O$要求350.1855,实测351.1928$(M+H)^+$。

[1413] 实施例41

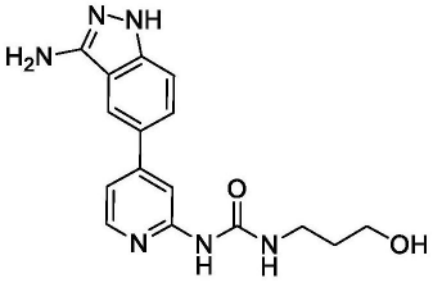
[1414] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(2-羟乙基)脲

[1415] 

[1416] 向0.5-2mL微波小瓶中装入(4-(3-氨基2H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.030g,0.10mmol,1当量)、2-氨基乙醇(0.025g,24.4μL,0.40mmol,4当量)和二噁烷(650μL),用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封,并用氮气吹扫。在微波辐射下将反应混合物加热至160℃保持90分钟。然后真空浓缩反应混合物,并将所得粗产物溶于水(3mL)中。将混合物搅拌并超声30分钟,然后过滤固体,用水(2×3mL)洗涤并干燥,得到标题化合物。(27mg,0.08mmol,84%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D6)δ3.25(app q,J=5.6Hz,2H),3.48(m,2H),4.78(t,J=5.1Hz,1H),5.53(s,2H),7.20(dd,J=5.4,1.5Hz,1H),7.34(d,J=8.7Hz,1H),7.54(dd,J=8.7,1.5Hz,1H),7.68(s,1H),8.12(s,1H),8.20(d,J=5.4Hz,1H),8.27(br s,1H),9.24(s,1H),11.58(s,1H)。HRMS:计算为$C_{15}H_{17}O_2N_6$$(M+H^+)$:313.1408;实测:313.1400。

[1417] 实施例42

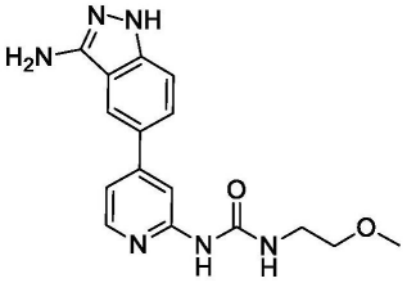
[1418] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-羟丙基)脲

[1419] 

[1420] 向0.5-2mL微波小瓶中装入(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.030g,0.10mmol,1当量)、3-氨基丙-1-醇(0.030g,30.9μL,0.40mmol,4当量)和二噁烷(650μL),用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封,并用氮气吹扫。在微波辐射下将反应混合物加热至180℃保持40分钟。然后将反应混合物冷却至约40℃,并通过注射器滴加水(5mL)稀释。将混合物搅拌并超声30分钟,然后冷却至室温。然后除去盖子,过滤出固体,用水(2×4mL)洗涤并干燥,得到标题化合物。(17mg,0.05mmol,52%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ1.72-1.55(m,2H),3.28-3.21(m,2H),3.52-3.44(m,2H),4.51(t,J=5.1Hz,1H),5.53(s,2H),7.21(d,J=5.5Hz,1H),7.34(d,J=8.8Hz,1H),7.54(d,J=8.8Hz,1H),7.66(s,1H),8.12(s,1H),8.28-8.15(m,2H),9.20(s,1H),11.58(s,1H)。HRMS:计算为$C_{16}H_{19}O_2N_6$(M+H$^+$):327.1564;实测:327.1558。

[1421] 实施例43

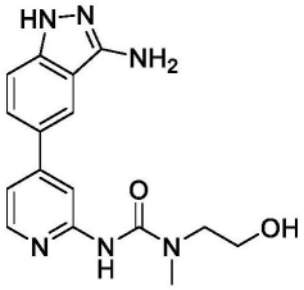
[1422] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(2-甲氧基乙基)脲

[1423] 

[1424] 向0.5-2mL微波小瓶中装入(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.030g,0.10mmol,1当量)、2-甲氧基乙胺(0.264g,352μL,3.03mmol,30当量)和二噁烷(650μL),用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封,并用氮气吹扫。在微波辐射下将反应混合物加热至180℃保持30分钟。然后将反应混合物冷却至约40℃,并通过注射器滴加水(5mL)稀释。将混合物搅拌并超声30分钟,然后冷却至室温。然后除去盖子,过滤出固体,用水(2×4mL)洗涤并干燥,得到标题化合物。(0.029g,0.09mmol,88%),^{1}H NMR(DMSO-D_6)δ:3.29(s,3H),3.38-3.34(m,2H),3.45-3.40(m,2H),5.53(s,2H),7.21(d,J=5.3Hz,1H),7.34(d,J=8.7Hz,1H),7.54(d,J=8.8Hz,1H),7.70(s,1H),8.12(s,1H),8.20(d,J=5.4Hz,1H),8.24(br s,1H),9.24(s,1H),11.58(s,1H)。

[1425] 实施例44

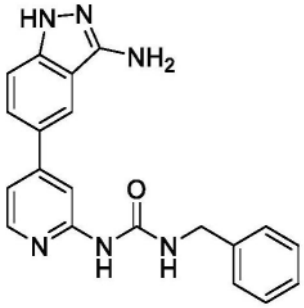
[1426] 3-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-1-(2-羟乙基)-1-甲基脲

[1427] 

[1428] 将(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.030g,0.10mmol)和2-(甲氨基)乙醇(0.5mL)置于0.5-2mL微波小瓶中,然后将其密封并加热至140℃保持40分钟。然后让溶液冷却,并在减压下除去溶剂。然后将粗残余物溶解在DMF(0.5mL)中,用HPLC纯化,得到所需产物。(0.007g,0.02mmol,16%)δ_H(d_6-DMSO):3.04(s,3H),3.48(t,J=5.3Hz,2H),3.62(t,J=5.4Hz,2H)7.42(d,J=8.8Hz,2H),7.52(d,J=5.3Hz,1H),7.68(dd,J=8.5和1.5Hz,1H)8.02(d,J=1.3Hz,1H),8.27(d,J=6.1Hz,1H),8.32(s,1H),9.85(s,1H)。HRMS:$C_{16}H_{18}N_6O_2$要求326.1491,实测327.1564$(M+H)^+$。

[1429] 实施例45

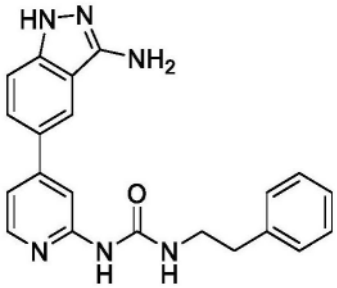
[1430] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-苄基脲

[1431] 

[1432] 将1-苄基-3-(4-溴吡啶-2-基)脲(0.161g,0.53mmol)与2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.132g,0.53mmol)和叔丁胺(150μl)一起置于5mL微波小瓶中,向其中加入IPA:H_2O(2:1)(4mL)。然后用N_2将溶液脱气10分钟。然后加入[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.020g,0.03mmol,5mol%),密封小瓶并加热至140℃保持40分钟。然后让溶液冷却,再加入水合肼(1mL),并在微波中将溶液加热到100℃保持1小时。然后让溶液冷却,然后在减压下除去溶剂,得到粗产物,通过HPLC纯化粗产物得到所需产物。(0.034g,0.10mmol,18%)δ_H(d_6-DMSO):4.41(d,J=5.5Hz,2H),7.23(m,1H),7.26(m,5H),7.42(d,J=9.0Hz,1H),7.64(dd,J=8.8和1.4Hz,1H),7.72(s,1H),8.22(m,2H),8.38(s,1H),9.70(s,1H)。HRMS:$C_{20}H_{18}N_6O$要求358.1542,实测359.1615$(M+H)^+$。

[1433] 实施例46

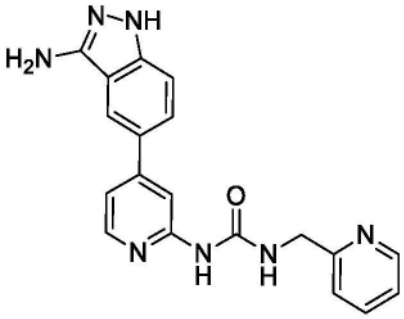
[1434] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-苯乙基脲

[1435] 

[1436] 将1-(4-溴吡啶-2-基)-3-苯乙基脲(0.169g,0.53mmol)与2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.132g,0.53mmol)和叔丁胺(150μl)一起置于5mL微波小瓶中,向其中加入IPA:H_2O(2:1)(4mL)。然后用N_2将溶液脱气10分钟。然后加入[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.020g,0.03mmol,5mol%),密封小瓶并加热至140℃保持40分钟。然后让溶液冷却,再加入水合肼(1mL),并在微波中将溶液加热到100℃保持1小时。然后让溶液冷却,然后在减压下除去溶剂,得到粗产物,通过HPLC纯化粗产物得到所需产物。(0.023g,0.06mmol,12%)δ_H(d_6-DMSO):2.81(t,J=7.0Hz,2H),3.44(q,J=5.5Hz,2H),7.27(m,6H),7.44(d,J=9.0Hz,1H),7.68(m,2H),8.19(d,J=7.5Hz,1H),8.27(s,1H),HRMS:$C_{21}H_{20}N_6O$要求372.1699,实测373.1771$(M+H)^+$。

[1437] 实施例47

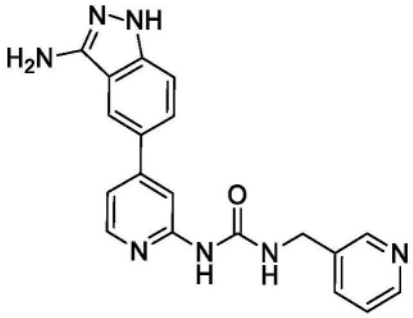
[1438] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-2-基甲基)脲

[1439] 

[1440] 向0.5-2mL微波小瓶中装入(4-(3-氨基-2H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.030g,0.10mmol,1当量)、吡啶-2-基甲胺(0.044g,41.6μL,0.40mmol,4当量)和二噁烷(650μL),用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封,并用氮气吹扫。在微波辐射下将反应混合物加热至180℃保持40分钟。然后真空浓缩反应混合物,并将所得粗产物溶于水(3mL)中。将混合物搅拌并超声30分钟,然后过滤固体,用水(2×3mL)洗涤并干燥,得到标题化合物。(30mg,0.08mmol,83%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ4.52(d,J=5.5Hz,2H),5.53(s,2H),7.23(d,J=5.5Hz,1H),7.31-7.25(m,1H),7.35(t,J=7.7Hz,2H),7.55(d,J=8.8Hz,1H),7.72(s,1H),7.78(t,J=7.7Hz,1H),8.13(br s,1H),8.23(d,J=5.4Hz,1H),8.54(s,1H),8.78(s,1H),9.41(s,1H),11.58(s,1H)。HRMS:计算为$C_{19}H_{18}ON_7$ 360.1567$(M+H^+)$;实测:360.1564。

[1441] 实施例48

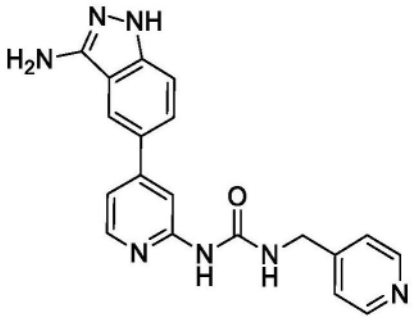
[1442] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-3-基甲基)脲

[1443] 

[1444] 向0.5-2mL微波小瓶中装入(4-(3-氨基-2H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.030g,0.10mmol,1当量)、吡啶-2-基甲胺(0.044g,41.6μL,0.40mmol,4当量)和二噁烷(650μL),用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封,并用氮气吹扫。在微波辐射下将反应混合物加热至180℃保持40分钟。然后将反应混合物冷却至约40℃,并通过注射器滴加水(5mL)稀释。将混合物搅拌并超声30分钟,然后冷却至室温。然后除去盖子,过滤出固体,用水(2×4mL)洗涤并干燥,得到标题化合物。(29mg,0.08mmol,81%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ4.45(d,J=5.9Hz,2H),5.53(s,2H),7.23(d,J=5.4Hz,1H),7.42-7.30(m,2H),7.54(d,J=8.7Hz,1H),7.69(s,1H),7.74(d,J=7.7Hz,1H),8.12(s,1H),8.21(d,J=5.4Hz,1H),8.47(d,J=4.7Hz,1H),8.56(s,1H),8.69(br s,1H),9.37(s,1H),11.59(s,1H)。HRMS:计算为$C_{19}H_{18}ON_7$($M+H^+$):360.1567;实测:360.1564。

[1445] 实施例49

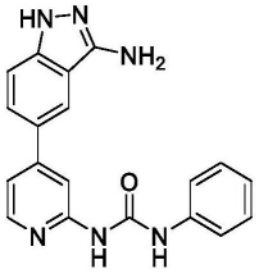
[1446] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-4-基甲基)脲

[1447] 

[1448] 向0.5-2mL微波小瓶中装入(4-(3-氨基-2H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.030g,0.101mmol,1当量)、吡啶-4-基甲胺(0.044g,41.6μL,0.40mmol,4当量)和二噁烷(650μL),用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封,并用氮气吹扫。在微波辐射下将反应混合物加热至180℃保持40分钟。然后将反应混合物冷却至约40℃,并通过注射器滴加水(5mL)稀释。将混合物搅拌并超声30分钟,然后冷却至室温。然后除去盖子,过滤出固体,用水(2×4mL)洗涤并干燥,得到标题化合物。(32mg,0.09mmol,89%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ4.46(d,J=6.0Hz,2H),5.53(s,2H),7.24(d,J=5.3Hz,1H),7.38-7.28(m,3H),7.54(d,J=9.5Hz,1H),7.69(s,1H),8.12(s,1H),8.23(d,J=5.4Hz,1H),8.51(d,J=5.8Hz,2H),8.77(br s,1H),9.44(s,1H),11.58(s,1H)。

[1449] 实施例50

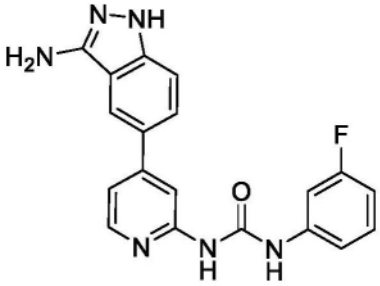
[1450] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-苯基脲

[1451] 

[1452] 将(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.050g,0.17mmol)和苯胺(16μl,0.20mmol,1.2当量)一起置于含有二噁烷(2mL)的0.5-2mL微波小瓶中。然后将溶液用氮气脱气5分钟,然后加入三氟甲磺酸铋(0.006g,0.009mmol,5mol%),然后将小瓶密封并加热至120℃保持60分钟。让溶液冷却,并在减压下除去溶剂。然后将粗残余物溶解在DMF(0.5mL)中,用HPLC纯化,得到所需产物。(5mg,0.02mmol,9%)δ_H(d_6-DMSO):7.01(t,J=7.5Hz,1H),7.30(m,3H),7.40(d,J=9.0Hz,1H),7.54(d,J=7.5Hz,2H),7.64(dd,J=8.5和1.5Hz,1H),7.85(s,1H),8.21(s,1H),8.32(d,J=5.5Hz,1H),9.50(s,1H),10.38(s,1H)。HRMS:$C_{19}H_{16}N_6O$要求344.1386,实测345.1458$(M+H)^+$。

[1453] 实施例51

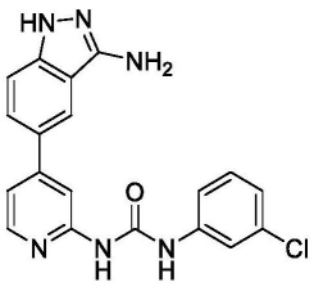
[1454] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-氟苯基)脲

[1455] 

[1456] 将(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(0.050g,0.17mmol)、3-氟苯胺(60μL)在二噁烷(3mL)中的悬浮液用氮气脱气。加入三氟甲磺酸铋(0.008g)并将混合物在微波中于120℃加热80分钟。浓缩反应混合物,残余物通过HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色灰白色固体(0.008g,0.02mmol,13%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ5,55(s,2H),6.85(td,J=8.0,和2.0Hz,1H),7.23(dd,J=7.9,和1.9Hz,1H),7.35(m,3H),7.60(td,J=7.7,和1.80Hz,1H),7.86(s,1H),8.21(s,1H),8.34(d,J=5.6Hz,1H),10.67(s,1H),11.80(s,1H)。LRMS:$C_{19}H_{16}N_6O$要求362.13,实测363.07$(M+H)^+$。

[1457] 实施例52

[1458] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-氯苯基)脲

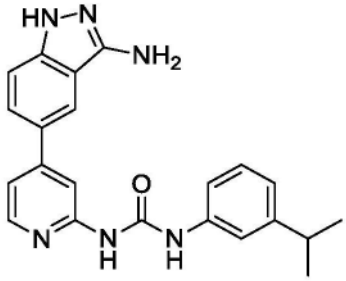
[1459] 

[1460] 将(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.050g,

0.17mmol)和3-氯苯胺(17μl,0.20mmol,1.2当量)一起置于含有二噁烷(2mL)的0.5-2mL微波小瓶中。然后将溶液用氮气脱气5分钟,然后加入三氟甲磺酸铋(0.006g,0.009mmol,5mol%),然后将小瓶密封并加热至120℃保持60分钟。让溶液冷却,并在减压下除去溶剂。然后将粗残余物溶解在DMF(0.5mL)中,用HPLC纯化,得到所需产物。(0.006g,0.01mmol,6%)δ_H(d_6-DMSO):6.97(d,J=7.6Hz,1H),7.23(t,J=8.0Hz,1H),7.32(d,J=5.6Hz,1H),7.40(m,2H),7.52(s,1H),7.66(dd,J=8.5和1.5Hz,1H),7.87(s,1H),8.22(s,1H),8.32(d,J=5.6Hz,1H),9.50(s,1H),10.34(s,1H)。HRMS:$C_{19}H_{15}ClN_6O$要求378.0996,实测379.1069$(M+H)^+$。

[1461] 实施例53

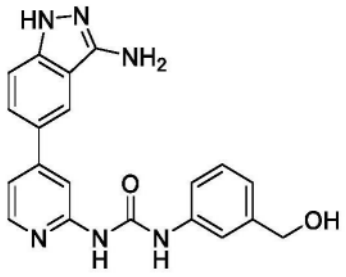
[1462] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-异丙基)苯基)脲

[1463] 

[1464] 将[4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基]氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.050g,0.17mmol)、三氟甲磺酸铋(III)(0.030g,0.05mmol)、3-异丙氧基苯胺(0.050mL,0.36mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的悬浮液使用稳定的氮气流脱气5分钟。反应混合物在微波中于120℃反应1小时,然后冷却至室温并减压浓缩。将粗反应混合物溶于DMF(0.5mL)中,并用HPLC纯化(t_R=22min),得到标题化合物,为TFA盐(0.0018g,0.005mmol,2.9%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ1.23(d,J=6.8Hz,6H),2.88(m,1H),6.93(d,J=7.2Hz,1H),7.24(t,J=8.0Hz,1H),7.34(m,2H),7.40(m,2H),7.65(dd,J=8.8,1.2Hz,1H),7.88(s,1H),8.22(s,1H),8.33(d,J=5.6Hz,1H),9.46(s,1H),10.34(s,1H),11.84(br s,1H)。HRMS:对于$C_{22}H_{23}N_6O$要求387.1928,实测387.1923。

[1465] 实施例54

[1466] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-(羟甲基)苯基)脲

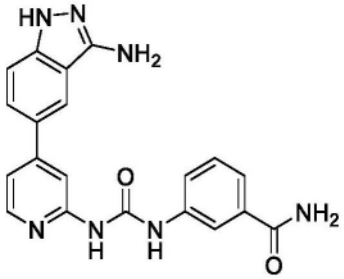
[1467] 

[1468] 将(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.050g,0.17mmol)和(3-氨基苯基)甲醇(0.025g,0.20mmol,1.2当量)一起置于含有二噁烷(2mL)的0.5-2mL微波小瓶中。然后将溶液用氮气脱气5分钟,然后加入三氟甲磺酸铋(0.006g,0.009mmol,5mol%),然后将小瓶密封并加热至120℃保持60分钟。让溶液冷却,并在减压下除去溶剂。然后将粗残余物溶解在DMF(0.5mL)中,用HPLC纯化,得到所需产物。(0.023g,0.06mmol,35%)δ_H(d_6-DMSO):4.49(2H,s),6.97(1H,d,J=7.6Hz),7.23(1H,t,J=8.0Hz),

7.32(1H,d,J＝5.6Hz),7.40(2H,m),7.52(1H,s),7.66(1H,dd,J＝8.5和1.5Hz),7.87(1H,s),8.22(1H,s),8.32(1H,d,J＝5.6Hz),9.50(1H,s),10.34(1H,s)。HRMS:$C_{20}H_{18}N_6O_2$要求374.1491,实测375.1566(M+H)$^+$。

[1469] 实施例55

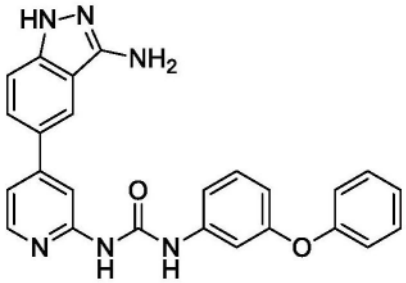
[1470] 3-(3-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)脲基)苯甲酰胺

[1471] 

[1472] 将(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.050g,0.17mmol)和3-氨基苯甲酰胺(0.027g,0.20mmol,1.2当量)一起置于含有二噁烷(2mL)的0.5-2mL微波小瓶中。然后将溶液用氮气脱气5分钟,然后加入三氟甲磺酸铋(0.006g,0.009mmol,5mol%),然后将小瓶密封并加热至120℃保持60分钟。让溶液冷却,并在减压下除去溶剂。然后将粗残余物溶解在DMF(0.5mL)中,用HPLC纯化,得到所需产物。(0.006g,0.02mmol,9%)δ_H(d_6-DMSO):7.32(m,4H),7.59(d,J＝8.9Hz,1H),7.69(dd,J＝8.5和1.5Hz,1H),7.80(s,1H),8.19(s,1H),8.33(d,J＝5.5Hz,1H),9.55(s,1H),10.58(s,1H)。HRMS:$C_{20}H_{17}N_7O_2$要求387.1444,实测388.1516(M+H)$^+$。

[1473] 实施例56

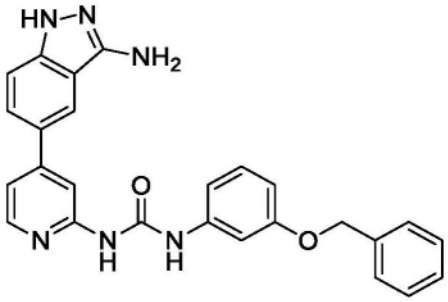
[1474] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-苯氧基苯基)脲

[1475] 

[1476] 将[4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基]氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.051g,0.17mmol)、三氟甲磺酸铋(III)(0.037g,0.056mmol)、3-苯氧基苯胺(0.068g,0.37mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的悬浮液使用稳定的氮气流脱气5分钟。反应混合物在微波中于120℃反应1小时,然后冷却至室温并减压浓缩。将粗反应混合物溶于DMF(0.5mL)中,并用HPLC纯化(t_R＝23min),得到标题化合物,为TFA盐(0.0022g,0.005mmol,2.9%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ5.85(t,J＝2.4Hz,1H),5.90(t,J＝0.6Hz,1H),6.49(br s,3H),6.66(dd,J＝1.6,7.2Hz,1H),7.04(dd,J＝1.2,8.8Hz,2H),7.15(t,J＝7.4Hz,1H),7.22(m,1H),7.38(m,5H),7.58(dd,J＝1.6,8.8Hz,1H),7.84(s,1H),8.16(s,1H),8.30(d,J＝5.6Hz,1H),9.40(s,1H),10.52(br s,1H),11.60(br s,1H)。HRMS:对于$C_{25}H_{21}O_2N_6$要求437.1721实测437.1717,以及$C_{10}H_{11}O_2N_4$要求219.0877实测219.0895(半质量)。

[1477] 实施例57

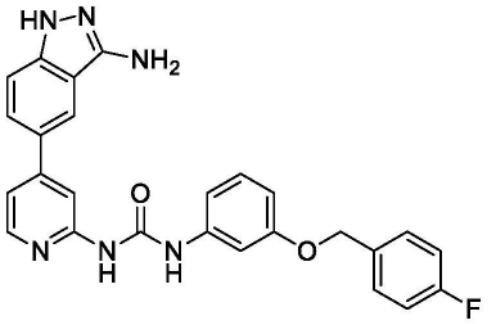
[1478] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5基)吡啶-2-基)-3-(3-(苄氧基)苯基)脲

[1479] 

[1480] 将[4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基]氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.055g,0.19mmol)、三氟甲磺酸铋(III)(0.034g,0.05mmol)、3-苄氧基苯胺(0.048g,0.24mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的悬浮液使用稳定的氮气流脱气5分钟。反应混合物在微波中于120℃反应1小时,然后冷却至室温并减压浓缩。将粗反应混合物溶于DMF(0.5mL)中,并用HPLC纯化(t_R=23min),得到标题化合物,为TFA盐(0.0020g,0.004mmol,2.4%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ5.10(s,2H),6.70(dd,J=7.6,2.0Hz,1H),7.05(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),7.22(t,J=8.2Hz,1H),7.35(m,3H),7.40(m,3H),7.46(m,2H),7.64(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),7.85(s,1H),8.21(s,1H),8.32(d,J=5.6Hz,1H),9.50(s,1H),10.42(s,1H),11.84(br s,1H)。HRMS:对于$C_{26}H_{23}N_6O_2$要求451.1877,实测451.1872。

[1481] 实施例58

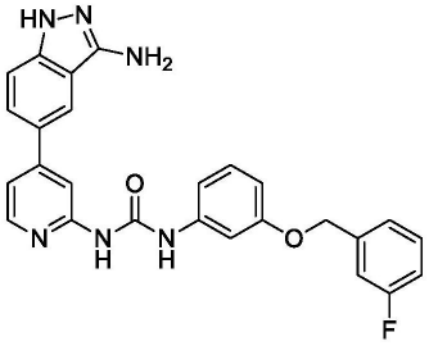
[1482] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-((4-氟苄基)氧基)苯基)脲

[1483] 

[1484] 将[4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基]氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.056g,0.19mmol)、三氟甲磺酸铋(III)(0.052g,0.08mmol)、3-(4-氟苄氧基)苯胺(0.21mL,0.96mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的悬浮液使用稳定的氮气流脱气5分钟。反应混合物在微波中于120℃反应1小时,然后冷却至室温并减压浓缩。将粗反应混合物溶于DMF(0.5mL)中,并用HPLC纯化(t_R=25min),得到标题化合物,为TFA盐(0.0057g,0.012mmol,6.5%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ5.08(s,2H),6.70(m,1H),7.05(m,1H),7.23(m,3H),7.34(m,2H),7.41(m,1H),7.52(m,2H),7.66(d,J=7.6Hz,1H),7.86(s,1H),8.22(s,1H),8.33(d,J=4.4Hz,1H),9.52(br s,1H),10.44(br s,1H),11.85(br s,1H)。HRMS:对于$C_{26}H_{22}O_2N_6F$要求469.1783实测469.1780。

[1485] 实施例59

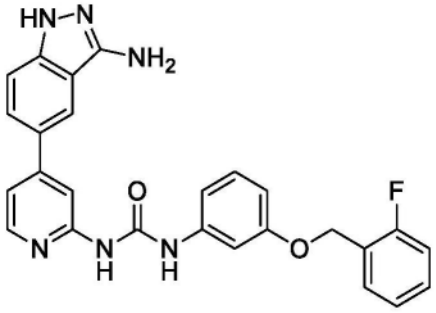
[1486] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-((3-氟苄基)氧基)苯基)脲

[1487] 

[1488] 将[4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基]氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.054g,0.18mmol)、三氟甲磺酸铋(III)(0.050g,0.08mmol)、3-(3-氟苄氧基)苯胺(0.20g,0.91mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的悬浮液使用稳定的氮气流脱气5分钟。反应混合物在微波中于120℃反应1小时,然后冷却至室温并减压浓缩。将粗反应混合物溶于DMF(0.5mL)中,并用HPLC纯化(t_R=24min),得到标题化合物,为TFA盐(0.0032g,0.007mmol,3.8%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ5.13(s,2H),6.70(dd,J=2.0,7.6Hz,1H),7.06(m,1H),7.17(m,1H),7.23(t,J=8.2Hz,2H),7.32(m,4H),7.40(d,J=8.8Hz,1H),7.45(m,1H),7.63(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),7.85(br s,1H),8.20(s,1H),8.32(d,J=5.2Hz,1H),9.50(br s,1H),10.47(br s,1H),11.80(br s,1H)。HRMS:对于$C_{26}H_{22}O_2N_6F$要求469.1783实测469.1781。

[1489] 实施例60

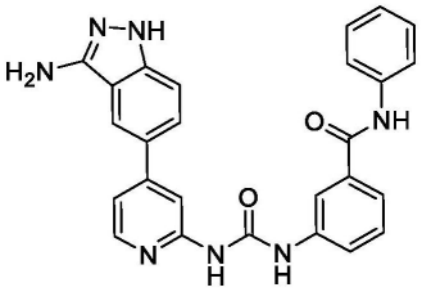
[1490] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-((2-氟苄基)氧基)苯基)脲

[1491] 

[1492] 将[4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基]氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.065g,0.22mmol)、三氟甲磺酸铋(III)(0.061g,0.09mmol)、3-(2-氟苄氧基)苯胺(0.22g,1.01mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的悬浮液使用稳定的氮气流脱气5分钟。反应混合物在微波中于120℃反应1小时,然后冷却至室温并减压浓缩。将粗反应混合物溶于DMF(0.5mL)中,并用HPLC纯化(t_R=25min),得到标题化合物,为TFA盐(0.00656g,0.014mmol,6.4%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ5.14(s,2H),6.72(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),7.07(m,1H),7.25(m,3H),7.34(m,2H),7.43(m,2H),7.58(dt,J=1.6,7.6Hz,1H),7.65(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),7.85(s,1H),8.22(s,1H),8.33(d,J=5.6Hz,1H),9.52(br s,1H),10.44(br s,1H)。HRMS:对于$C_{26}H_{22}O_2N_6F$要求469.1783实测469.1779。

[1493] 实施例61

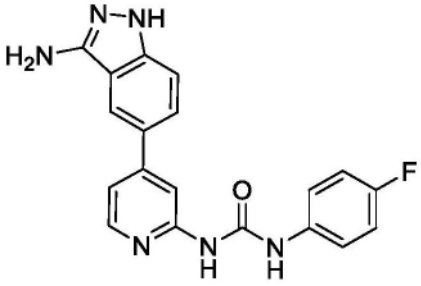
[1494] 3-(3-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)脲基)-N-苯基苯甲酰胺

[1495] 

[1496] 将3-(3-(4-溴吡啶-2-基)脲基)-N-苯基苯甲酰胺(0.060g,0.13mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.054g,0.19mmol)、四(三苯基膦)钯(0)催化剂(0.010g)在EtOH/H_2O(2:1mL)中的悬浮液用氮气脱气。加入磷酸二氢钾(0.050g,0.22mmol),并将混合物加热至80℃保持16小时。浓缩反应混合物,得到粗产物。通过HPLC纯化得到标题化合物,为灰白色固体(0.013g,0.02mmol,22%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ4.50(d,J=5.6Hz,2H),5,56(s,2H),7.4(m,7H),7.38(m,2H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.86(s,1H),8.03(s,1H),8.18(s,1H),8.32(d,J=5.5Hz,1H),9.06(s,1H),9.56(s,1H),10.68(s,1H),11.61(s,1H)。LRMS:$C_{19}H_{16}N_6O$要求463.18,实测464.2(M+H)。

[1497] 实施例62

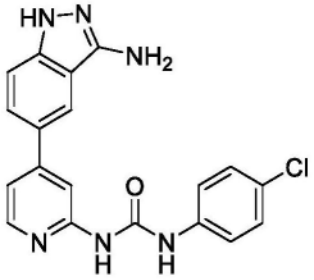
[1498] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(4-氟苯基)脲

[1499] 

[1500] 将(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.050g,0.17mmol)、4-氟苯胺(60μL)在二噁烷(3mL)中的悬浮液用氮气脱气。加入三氟甲磺酸铋(0.008g)并将混合物在微波中于120℃加热80分钟。浓缩反应混合物,残余物通过HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色灰白色固体(0.005g,0.02mmol,13%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.16(m,2H),7.32(d,J=5.52Hz,1H),7.40(d,J=8.44Hz,1H),7.57(m,3H),7.83(s,1H),8.19(s,1H),8.34(d,J=5.5Hz,1H),9.49(s,1H),10.51(s,1H)。LRMS:$C_{19}H_{16}N_6O$要求362.13,实测363.13$(M+H)^+$。

[1501] 实施例63

[1502] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(4-氯苯基)脲

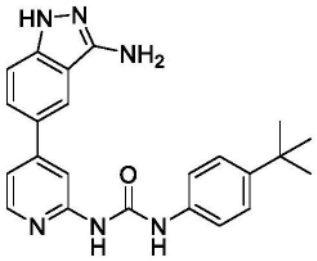
[1503] 

[1504] 将(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.050g,

0.17mmol)和4-氯苯胺(0.026g,0.20mmol,1.2当量)一起置于含有二噁烷(2mL)的0.5-2mL微波小瓶中。然后将溶液用氮气脱气5分钟,然后加入三氟甲磺酸铋(0.006g,0.01mmol,5mol%),然后将小瓶密封并加热至120℃保持60分钟。让溶液冷却,并在减压下除去溶剂。然后将粗残余物溶解在DMF(0.5mL)中,用HPLC纯化,得到所需产物。(0.007g,0.02mmol,11%)δ_H(d_6-DMSO):7.32(m,4H),7.57(d,J=8.9Hz,1H),7.62(dd,J=8.5和1.5Hz,1H),7.84(s,1H),8.20(s,1H),8.32(d,J=5.5Hz,1H),9.54(s,1H),10.55(s,1H)。HRMS:$C_{19}H_{15}ClN_6O$要求378.0996,实测379.1069$(M+H)^+$。

[1505] 实施例64

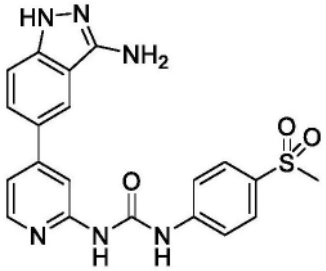
[1506] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(4-(叔丁基)苯基)脲

[1507] 

[1508] 将(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.050g,0.17mmol)和4-叔丁基苯胺(32μl,0.20mmol,1.2当量)一起置于含有二噁烷(2mL)的0.5-2mL微波小瓶中。然后将溶液用氮气脱气5分钟,然后加入三氟甲磺酸铋(0.006g,0.009mmol,5mol%),然后将小瓶密封并加热至120℃保持60分钟。让溶液冷却,并在减压下除去溶剂。然后将粗残余物溶解在DMF(0.5mL)中,用HPLC纯化,得到所需产物。(0.018g,0.05mmol,27%)δ_H(d_6-DMSO):1.29(s,9H),7.33(m,3H),7.41(d,J=8.8Hz,1H),7.45(d,J=6.8Hz,1H),7.66(dd,J=8.5和1.5Hz,1H),7.86(s,1H),8.22(s,1H),8.32(d,J=5.6Hz,1H),9.47(s,1H),10.29(s,1H)。HRMS:$C_{23}H_{24}N_6O$要求400.2012,实测401.2084$(M+H)^+$。

[1509] 实施例65

[1510] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(4-(甲磺酰基)苯基)脲

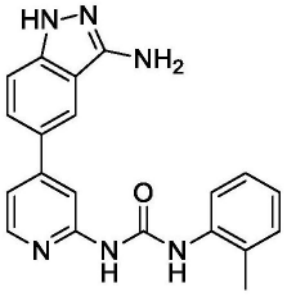
[1511] 

[1512] 将(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.050g,0.17mmol)和4-(甲磺酰基)苯胺(0.034g,0.20mmol,1.2当量)一起置于含有二噁烷(2mL)的0.5-2mL微波小瓶中。然后将溶液用氮气脱气5分钟,然后加入三氟甲磺酸铋(0.006g,0.01mmol,5mol%),然后将小瓶密封并加热至120℃保持60分钟。让溶液冷却,并在减压下除去溶剂。然后将粗残余物溶解在DMF(0.5mL)中,用HPLC纯化,得到所需产物。(0.011g,0.03mmol,15%)δ_H(d_6-DMSO):3.16(s,3H),7.34(dd,J=5.5和1.5Hz,1H),7.40(d,J=9.0Hz,1H),7.64(dd,J=9.0和1.5Hz,1H),7.77(d,J=8.5Hz,2H,),7.85(d,J=8.5Hz,2H),8.21(s,1H),8.34(d,J=5.5Hz,1H),9.61(s,1H),10.80(s,1H),11.80(s,1H)。HRMS:

$C_{20}H_{18}N_6O_3S$要求422.1161,实测423.1234$(M+H)^+$。

[1513] 实施例66

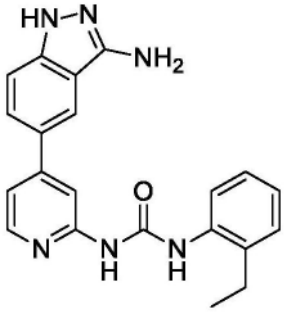
[1514] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(邻甲苯基)脲

[1515] 

[1516] 将[4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基]氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.060g,0.20mmol)、三氟甲磺酸铋(III)(0.043g,0.067mmol)、邻甲苯胺(0.1mL,0.94mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的悬浮液使用稳定的氮气流脱气5分钟。反应混合物在微波中于120℃反应1小时,然后冷却至室温并减压浓缩。将粗反应混合物溶于DMF(0.5mL)中,并用HPLC纯化(t_R=16min),得到标题化合物,为TFA盐(0.0042g,0.011mmol,7.3%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ2.35(s,3H),6.98(dt,J=7.4Hz,1H),7.18(t,J=7.4Hz,1H),7.23(d,J=7.2Hz,1H),7.32(dd,J=1.6,5.6Hz,1H),7.42(d,J=8.8Hz,1H),7.64(m,2H),8.04(d,J=7.6Hz,1H),8.22(s,1H),8.32(d,J=5.2Hz,1H),9.85(br s,1H),10.89(br s,1H)。HRMS:$C_{20}H_{19}ON_6$要求359.1615实测359.1606。

[1517] 实施例67

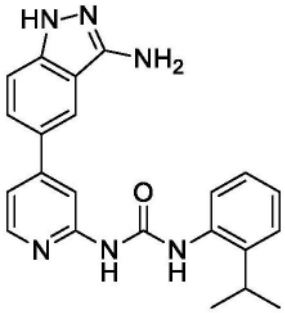
[1518] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(2-乙基苯基)脲

[1519] 

[1520] 将[4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基]氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.054g,0.18mmol)、三氟甲磺酸铋(III)(0.050g,0.08mmol)、2-乙基苯胺(0.11mL,0.89mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的悬浮液使用稳定的氮气流脱气5分钟。反应混合物在微波中于120℃反应1小时,然后冷却至室温并减压浓缩。将粗反应混合物溶于DMF(0.5mL)中,并用HPLC纯化(t_R=18min),得到标题化合物,为TFA盐(0.0043g,0.012mmol,6.4%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ1.25(t,J=7.6Hz,3H),2.72(q,J=7.5Hz,2H),7.02(dt,J=1.2,7.6Hz,1H),7.18(dt,J=2.0,8.0Hz,1H),7.23(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.32(dd,J=1.6,5.6Hz,1H),7.41(d,J=8.8Hz,1H),7.58(br s,1H),7.62(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),8.05(d,J=8.0Hz,1H),8.20(s,1H),8.31(5.2Hz,1H),9.84(br s,1H),11.04(br s,1H),11.85(br s,1H)。HRMS:对于$C_{21}H_{21}ON_6$要求373.1771实测373.1773。

[1521] 实施例68

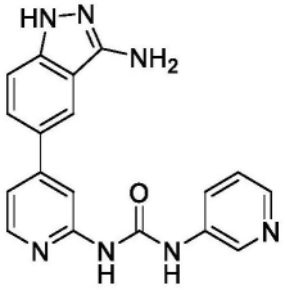
[1522] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(2-异丙基苯基)脲

[1523] 

[1524] 将[4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基]氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.053g,0.18mmol)、三氟甲磺酸铋(III)(0.055g,0.08mmol)、2-异丙基苯胺(0.13mL,0.9mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的悬浮液使用稳定的氮气流脱气5分钟。反应混合物在微波中于120℃反应1小时,然后冷却至室温并减压浓缩。将粗反应混合物溶于DMF(0.5mL)中,并用HPLC纯化(t_R=20min),得到标题化合物,为TFA盐(0.002g,0.005mmol,2.9%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ 1.28(d,J=6.8Hz,6H),3.24(m,1H),7.10(m,1H),7.18(m,1H),7.31(m,1H),7.33(s,1H),7.41(d,J=8.8Hz,1H),7.59(s,1H),7.62(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),7.95(d,J=7.2Hz,1H),8.20(s,1H),8.29(d,J=5.6Hz,1H),9.82(s,1H),11.01(br s,1H),11.79(br s,1H)。HRMS:对于$C_{22}H_{23}ON_6$要求387.1928实测387.1922。

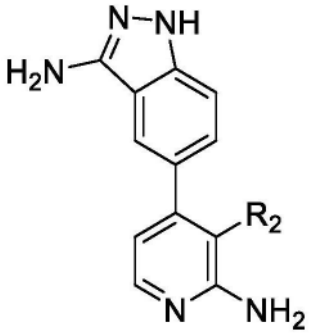
[1525] 实施例69

[1526] 1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-3-基)脲

[1527] 

[1528] 将(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(实施例35)(0.050g,0.17mmol)和3-氨基吡啶(0.019g,0.20mmol,1.2当量)一起置于含有二噁烷(2mL)的0.5-2mL微波小瓶中。然后将溶液用氮气脱气5分钟,然后加入三氟甲磺酸铋(0.006g,0.009mmol,5mol%),然后将小瓶密封并加热至120℃保持60分钟。让溶液冷却,并在减压下除去溶剂。然后将粗残余物溶解在DMF(0.5mL)中,用HPLC纯化,得到所需产物。(0.004g,0.01mmol,7%)δ_H(d_6-DMSO):7.36(dd,J=5.6和1.6Hz,1H),7.43(d,J=8.4Hz,1H),7.63(m,3H),7.84(s,1H),8.22(s,1H),8.35(d,J=5.6Hz,1H),8.91(d,J=2.0Hz,1H),9.77(s,1H),10.89(s,1H)。LRMS:实测:346.00(M+1),计算为$C_{18}H_{15}N_7O$:345.13。HRMS:$C_{18}H_{15}N_7O$要求345.1338,实测346.1352$(M+H)^+$。

[1529] 第6节-下式化合物:

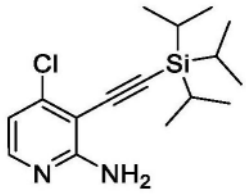
[1530] 

[1531] 一般程序A:

[1532] 将所需的氯芳基(1当量)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(1.2-1.5当量)、碱(2当量)在1:3的溶剂中的悬浮液在密封管中用氮气脱氧。然后加入[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.05当量),然后密封管,将混合物在90-100℃下搅拌18小时。将反应物冷却至室温后,加入EtOAc和水。萃取的有机层用硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱纯化。

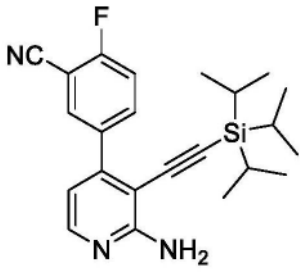
[1533] 实施例70

[1534] 4-氯-3-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-胺

[1535] 

[1536] 将4-氯-3-碘吡啶-2-胺(1.00g,3.9mmol)、碘化铜(I)(38mg,0.20mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.28g,0.4mmol)在16mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(4:1)中的溶液在密封管中脱气,然后加入乙炔基三异丙基硅烷(3.6mL,16.0mmol)。将反应混合物加热至80℃,o/n。用EtOAc稀释所得混合物,通过二氧化硅过滤,减压浓缩,残余物通过柱色谱(石油醚60-80%/丙酮9:1)纯化得到产物,为棕色固体。(1.01g,84%)。^{1}H NMR(500MHz,$(CD_3)_2CO$):δ0.83-0.89(m,3H),1.15-1.19(m,18H),5.88(br s,2H),6.74(d,J=5.4Hz,1H),7.92(d,J=5.4Hz,1H)。LRMS:计算为$C_{16}H_{25}ClN_2Si$ 308.2实测309.2(M+1)。

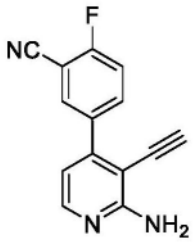
[1537] 5-(2-氨基-3-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈

[1538] 

[1539] 将4-氯-3-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-胺(1.05g,3.9mmol)、K_3PO_4(5.40g,25.5mmol)、Sphos(0.14g,0.34mmol)、氯化钯(II)(0.76g,0.34mmol)和2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(2.10g,8.5mmol)在22mL的二噁烷-水(5:1)中的溶液在密封管中脱气并进行反应。将反应混合物加热至80℃保持4小时。用EtOAc稀释所得混合物,通过二氧化硅过滤,减压浓缩,残余物通过柱色谱(石油醚60-80%/丙酮

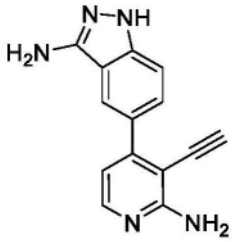
7:3)纯化得到产物,为棕色固体。(0.62g,41%)。^{1}H NMR(500MHz,$(CD_3)_2CO$):δ1.05-1.09(m,21H),5.84(br s,2H),6.72(d,J=5.2Hz,1H),7.55(app t,$J_{H-H;H-F}$=8.8Hz,1H),8.00(ddd,$J_{H-H;H-F;H-H}$=8.8,5.2,2.3Hz,1H),8.07(d,J=5.2Hz,1H),8.09(dd,$J_{H-F;H-H}$=6.2,2.3Hz,1H)。LRMS:计算为$C_{23}H_{28}FN_3Si$ 393.2实测394.1(M+1)。

[1540] 5-(2-氨基-3-乙炔基吡啶-4-基)-2-氟苄腈

[1541] 

[1542] 向5-(2-氨基-3-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈(0.6g,1.53mmol)在6mL THF中的溶液中加入TBAF(2.0g,7.7mmol)。将反应物在室温下搅拌1小时。所得混合物用EtOAc稀释,通过二氧化硅过滤,减压浓缩,残余物用柱色谱(石油醚60-80%/丙酮7:3)纯化得到产物,为棕色固体。(0.323g,89%)^{1}HNMR(400MHz,$(CD_3)_2CO$):4.08(s,1H),5.97(br s,2H),6.71(d,J=5.2Hz,1H),7.55(app t,$J_{H-H;H-F}$=9.0Hz,1H),7.99-8.11(m,3H)。LRMS:计算为$C_{14}H_8FN_3$237.1实测238.1(M+1)。

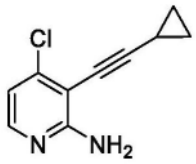
[1543] 5-(2-氨基-3-乙炔基吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1544] 

[1545] 向5-(2-氨基-3-乙炔基吡啶-4-基)-2-氟苄腈(90mg,0.4mmol)在0.5mL EtOH中的溶液中加入肼(1.5mL,1mol EtOH溶液)。在80℃下搅拌反应物,o/n。用EtOAc稀释所得混合物,用水洗涤,减压浓缩,通过HPLC纯化残余物,得到产物,为黄色固体。(11mg,11%)^{1}H NMR(400MHz,MeOD):δ3.88(s,1H),6.74(d,J=5.4Hz,1H),7.34(dd,J=8.7,0.8Hz,1H),7.63(dd,J=8.7,1.7Hz,1H),7.93(d,J=5.4Hz,1H),7.99(dd,J=1.7,0.8Hz,1H),5质子缺失。LRMS:计算为$C_{14}H_{11}N_5$249.1实测250.1(M+1)。

[1546] 实施例71

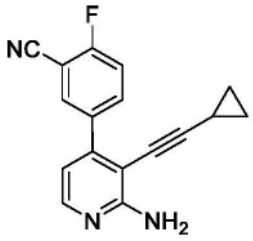
[1547] 4-氯-3-(环丙基乙炔基)吡啶-2-胺

[1548] 

[1549] 将4-氯-3-碘吡啶-2-胺(1.00g,3.9mmol)、碘化铜(I)(38mg,0.2mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.28g,0.4mmol)在16mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(4:1)中的溶液在密封管中脱气,然后加入乙炔基环丙烷(1.35mL,16.0mmol)。将反应混合物加热至80℃保持5小时。用EtOAc稀释所得混合物,通过二氧化硅过滤,减压浓缩,残余物通过柱色谱(石油醚

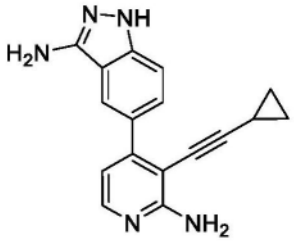
60-80%/丙酮9:1)纯化得到产物,为棕色固体。(0.68g,91%)。^{1}H NMR(400MHz,$(CD_3)_2CO$):δ 0.80-0.86(m,2H),0.90-1.00(m,2H),1.61(tt,J=8.2,5.0Hz,1H),5.88(br s,2H),6.65(d,J=5.5Hz,1H),7.82(d,J=5.5Hz,1H)。LRMS:计算为$C_{10}H_9ClN_2$ 192.1实测193.1(M+1)。

[1550] 5-(2-氨基-3-(环丙基乙炔基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈

[1551] 

[1552] 将4-氯-3-(环丙基乙炔基)吡啶-2-胺(0.70g,3.64mmol)、K_3PO_4(5.80g,27.3mmol)、Sphos(0.14g,0.34mmol)、乙酸钯(II)(76mg,0.34mmol)和2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(2.10g,8.5mmol)在22mL的二噁烷-水(5:1)中的溶液在密封管中脱气并进行反应。将反应混合物加热至80℃保持4小时。用EtOAc稀释所得混合物,通过二氧化硅过滤,减压浓缩,残余物通过柱色谱(石油醚60-80%/丙酮7:3)纯化得到产物,为深黄色固体。(0.82g,81%)。1H NMR(500MHz,$(CD_3)_2CO$):δ0.68-0.73(m,2H),0.85-0.90(m,2H),1.49(tt,J=8.2,5.0Hz,1H),5.83(br s,2H),6.68(d,J=5.2Hz,1H),7.54(app t,$J_{H-H;H-F}$=9.0Hz,1H),7.98(d,J=5.2Hz,1H),8.01(ddd,$J_{H-H;H-F;H-H}$=9.0,5.2,2.4Hz,1H),8.08(dd,$J_{H-F;H-H}$=6.2,2.4Hz,1H)。LRMS:计算为$C_{17}H_{12}FN_3$ 277.1实测278.1(M+1)。

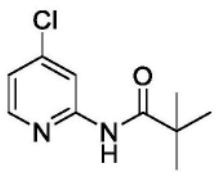
[1553] 5-(2-氨基-3-(环丙基乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1554] 

[1555] 向5-(2-氨基-3-(环丙基乙炔基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈(75mg,0.19mmol)在0.3mL EtOH中的溶液中加入肼(0.75mL,1mol EtOH溶液)。在80℃下搅拌反应物,o/n。用EtOAc稀释所得混合物,用水洗涤,减压浓缩,通过HPLC纯化残余物,得到产物,为黄色固体。(21mg,38%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ0.66-0.72(m,2H),0.76-0.82(m,2H),1.46(tt,J=8.2,5.0Hz,1H),5.49(br s,2H),6.06(br s,2H),6.59(d,J=5.2Hz,1H),7.26(dd,J=8.7,0.8Hz,1H),7.48(dd,J=8.7,1.7Hz,1H),7.89(d,J=5.2Hz,1H),7.96(dd,J=1.7,0.8Hz,1H),11.48(br s,1H)。LRMS:计算为$C_{17}H_{15}N_5$ 289.1实测290.2(M+1)。

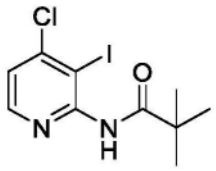
[1556] 实施例72

[1557] N-(4-氯吡啶-2-基)新戊酰胺

[1558] 

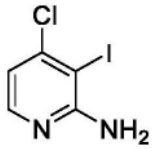
[1559] 向在充有氩气并冷却至0℃的密封烧瓶中的4-氯吡啶-2-胺(4.96g,38.61mmol)、THF 50mL和三乙胺(13.47mL,96.53mmol)的混合物中加入新戊酰氯(5.58g,46.33mmol),并在该温度下剧烈搅拌1小时,然后升温至室温过夜。然后用EtOAC稀释反应物,并用H_2O分配。收集有机层,并萃取(2×30mL)水层。用无水硫酸镁干燥合并的有机层,浓缩并通过快速柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化,得到目标化合物6.4g(78%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.09(s,1H),8.32(d,J=5.4Hz,1H),8.17(d,J=1.8Hz,1H),7.25(dd,J=5.4,1.9Hz,1H),1.24(s,9H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$。对于$C_{10}H_{13}ClN_2O$,分子量212.6770实测213.5。

[1560] N-(4-氯-3-碘吡啶-2-基)新戊酰胺

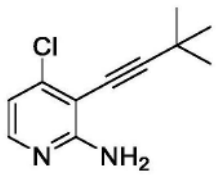
[1561] 

[1562] 向充有氩气并冷却至-78℃的N-(4-氯吡啶-2-基)新戊酰胺(8.0g,37.72mmol)在无水THF中的溶液中加入n-BuLi(38mL,94.4mmol 2.5M已烷溶液)。将所得混合物升温至-20℃并搅拌1小时,然后冷却回-78℃,并加入碘(94.4mmol)和TiMEDA(14.14mL,94.4mmol)。然后让反应物升温至室温,并再搅拌8小时。将反应物冷却至-78℃并通过加入NH_4Cl(水溶液)淬灭。然后将反应物在EtOAC和水之间分配,收集有机层。萃取水层(2×30ML),合并的有机层用无水硫酸镁干燥,浓缩并通过快速柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到目标化合物5.7g(45%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.86(s,1H),8.36(d,J=5.2Hz,1H),7.54(d,J=5.2Hz,1H),1.25(s,9H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$。对于$C_{10}H_{12}ClIN_2O$,分子量338.5735实测339.5。

[1563] 4-氯-3-碘吡啶-2-胺

[1564] 

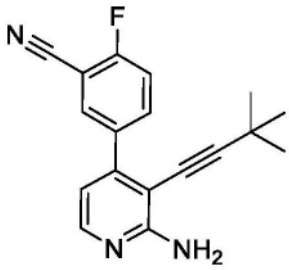
[1565] 向N-(4-氯-3-碘吡啶-2-基)新戊酰胺(0.35g,1.03mmol)在甲醇中的溶液中加入5M HCl(5mL),在回流下搅拌过夜。然后将反应物浓缩并通过快速柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化,以定量收率提供目标化合物。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.85(d,J=5.2Hz,1H),6.73(d,J=5.2Hz,1H),6.41(s,2H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$。对于$C_5H_4ClN_2$,分子量254.4555实测255.3。4-氯-3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-胺

[1566] 

[1567] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.3g,1.18mmol)碘化铜(I)(0.0225g,0.118mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.0829g,0.1181mmol)在3mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入3,3-二甲基丁-1-炔(0.1164g,0.173mL,1.417mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠洗涤。萃取的

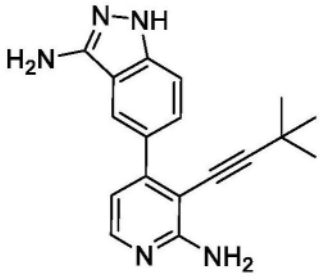
有机层用盐水洗涤,并用无水硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为棕色(0.267g,定量)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.84(d,J=5.4Hz,1H),6.68(d,J=5.4Hz,1H),6.31(s,2H),1.33(s,9H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$。对于$C_{11}H_{13}ClN_2$,分子量208.689实测209.3。

[1568] 5-(2-氨基-3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈

[1569] 

[1570] 向在充有氩气的密封管中的4-氯-3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-胺(0.267g,1.28mmol,1.0当量)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.380g,1.54mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.042g,0.064mmol,5mol%)和碳酸铯(1.33g,4.106mmol)的混合物中加入脱气的二噁烷和水的混合物(18:2,3mL),并在110℃下搅拌18小时,浓缩并通过快速色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到所需产物(0.105g,28%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.20(dd,J=6.3,2.3Hz,1H),8.03-7.96(m,2H),7.65(t,J=9.1Hz,1H),6.67(d,J=5.2Hz,1H),6.19(s,2H),1.22(s,9H)。

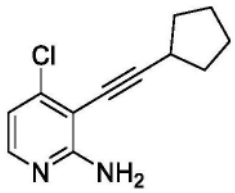
[1571] 5-(2-氨基-3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1572] 

[1573] 然后将5-(2-氨基-3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈(0.09g,0.3mmol)溶解在乙醇(8mL)中,并加入肼(2mL,1mol乙醇溶液)。将所得混合物在回流下搅拌2小时,冷却,浓缩并通过HPLC纯化得到目标化合物,为0.028g(26%)黄色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.21(d,J=1.6Hz,1H),7.98(d,J=6.6Hz,1H),7.69(dd,J=8.8,1.8Hz,1H),7.36(d,J=8.7Hz,1H),6.99(d,J=6.6Hz,1H),2.54-2.48(m,9H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$。对于$C_{18}H_{19}N_5$,分子量:305.3850实测306.3。

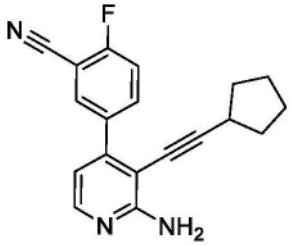
[1574] 实施例73

[1575] 4-氯-3-(环戊基乙炔基)吡啶-2-胺

[1576] 

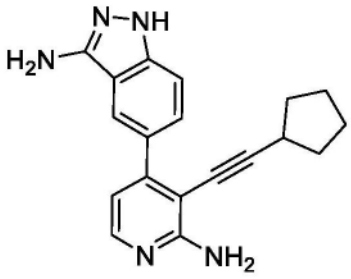
[1577] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.15g,0.59mmol)、碘化铜(I)(0.0113g,0.059mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.059mmol)在3mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入乙炔基环戊烷(0.0667g,0.082mL,0.059mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠洗涤。用盐水洗涤萃取的有机层,用无水硫酸镁干燥,并减压浓缩,残余物用柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为棕色固体(0.061g,47%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.83(d,J=5.5Hz,1H),6.67(d,J=5.5Hz,1H),6.33(s,2H),2.97(p,J=7.4Hz,1H),1.97(dddd,J=12.1,7.1,4.2,1.4Hz,2H),1.76-1.66(m,4H),1.61-1.53(m,2H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$。对于$C_{12}H_{13}ClN_2$,分子量220.7000实测221.1。

[1578] 5-(2-氨基-3-(环戊基乙炔基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈

[1579] 

[1580] 向在充有氩气的密封管中的4-氯-3-(环戊基乙炔基)吡啶-2-胺(0.061g,0.28mmol,1.0当量)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.082g,0.33mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.009g,0.014mmol,5mol%)和碳酸铯(0.27g,0.832mmol)的混合物中加入脱气的二噁烷和水的混合物(18:2,3mL),并在110℃下搅拌18小时,浓缩并通过快速色谱纯化得到5-(2-氨基-3-(环戊基乙炔基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈(0.105g,35%),^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.17(dd,J=6.3,2.3Hz,1H),8.03-7.95(m,2H),7.64(t,J=9.0Hz,1H),6.65(d,J=5.2Hz,1H),6.21(s,2H),2.87(tt,J=8.3,6.3Hz,1H),1.87(ddd,J=10.4,5.2,3.1Hz,2H),1.64-1.50(m,6H)。

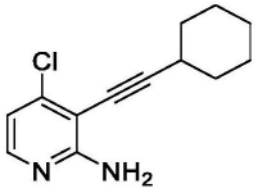
[1581] 5-(2-氨基-3-(环戊基乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1582] 

[1583] 然后将5-(2-氨基-3-(环戊基乙炔基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈(0.09g,0.295mmol)溶解在乙醇(8mL)中,并加入肼(2mL,1mol乙醇溶液)。将所得混合物在回流下搅拌2小时,冷却,浓缩并通过HPLC纯化得到目标化合物,为0.028g(26%)黄色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.20(d,J=1.6Hz,1H),7.98(d,J=6.6Hz,1H),7.81(s,2H),7.66(dd,J=8.7,1.7Hz,1H),7.35(d,J=8.8Hz,1H),6.98(d,J=6.5Hz,1H),2.91(ddd,J=14.3,7.6,6.3Hz,1H),1.88(ddt,J=9.8,7.7,3.2Hz,2H),1.66-1.44(m,6H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$。对于$C_{19}H_{19}N_5$,分子量317.396实测318.3。

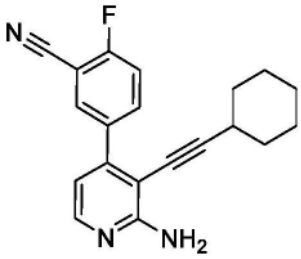
[1584] 实施例74

[1585] 4-氯-3-(环己基乙炔基)吡啶-2-胺

[1586] 

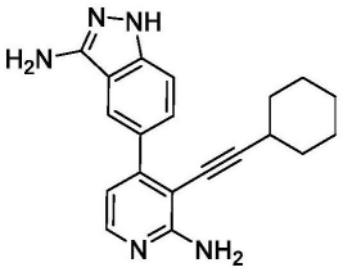
[1587] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.20g/0.855mmol)碘化铜(I)(0.010g/0.051mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.036g/0.051mmol)在3mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入乙炔基环己烷(0.132g/1.23mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠洗涤。用盐水洗涤萃取的有机层,用硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为浅棕色固体(0.181g,75%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=7.85(d,J=5.8,1H),6.68(d,J=5.3,1H),6.33(s,2H),2.76(tt,J=8.4,3.9,1H),1.84(ddd,J=13.0,6.7,3.2,2H),1.70(ddp,J=10.7,6.9,3.8,3.1,2H),1.61-1.43(m,3H),1.43-1.30(m,3H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^{+}$。对于$C_{13}H_{15}ClN_2$,分子量234.7270实测235.5。

[1588] 5-(2-氨基-3-(环己基乙炔基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈

[1589] 

[1590] 向在充有氩气的密封管中的4-氯-3-(环己基乙炔基)吡啶-2-胺(0.20g,0.854mmol,1.0当量)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.0823g,1.025mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.055g,0.0845mmol,5mol%)、碳酸铯(0.918g,2.818mmol)的混合物中加入脱气的二噁烷和水的混合物(18:2,5mL),并在110℃下搅拌18小时,浓缩并通过快速色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到5-(2-氨基-3-(环己基乙炔基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈(0.195g,72%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.18(s,1H),7.96(d,J=6.5Hz,1H),7.74(s,1H),7.67(d,J=8.9Hz,1H),7.33(d,J=8.8Hz,1H),6.96(d,J=6.5Hz,1H),2.67(dt,J=8.7,4.7Hz,1H),1.81-1.70(m,2H),1.58-1.47(m,2H),1.42(dt,J=8.0,3.4Hz,3H),1.30-1.16(m,3H)。

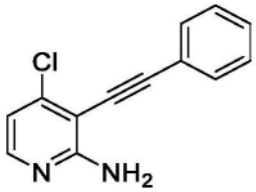
[1591] 5-(2-氨基-3-(环己基乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1592] 

[1593] 然后将5-(2-氨基-3-(环己基乙炔基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈(0.1g,0.31mmol)溶解在乙醇(8mL)中,并加入肼(2mL,1mol乙醇溶液)。将所得混合物在回流下搅拌2小时,冷却,浓缩并通过HPLC纯化得到目标化合物,为0.032g(15%)黄色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.21(d,J=1.6Hz,1H),7.99(d,J=6.6Hz,1H),7.88(s,2H),7.69(dd,J=8.7,1.7Hz,1H),7.35(d,J=8.7Hz,1H),6.99(d,J=6.6Hz,1H),2.68(dt,J=9.2,4.9Hz,1H),1.75(d,J=8.6Hz,2H),1.56-1.48(m,2H),1.44(ddt,J=15.4,10.9,5.3Hz,3H),1.29-1.18(m,3H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$。对于$C_{20}H_{21}N_5$,分子量331.423实测332.3。

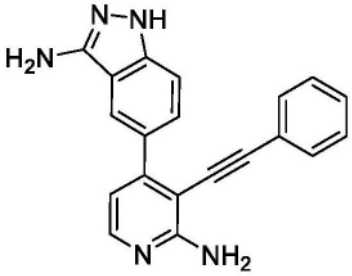
[1594] 实施例75

[1595] 4-氯-3-(苯乙炔基)吡啶-2-胺

[1596] 

[1597] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.265g,1.023mmol)、碘化铜(I)(0.0195g,0.1023mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.036g,0.0512mmol)在3mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入乙炔苯(0.1255g,0.135mL,1.23mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用无水硫酸镁干燥,并减压浓缩,残余物用柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为浅棕色固体(0.22g,93%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.92(d,J=5.4Hz,1H),7.70-7.65(m,2H),7.44(dd,J=5.0,1.9Hz,3H),6.75(d,J=5.4Hz,1H),6.68(s,2H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$。对于$C_{13}H_9ClN_2$,分子量:228.6790实测229.5。

[1598] 5-(2-氨基-3-(苯乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1599] 

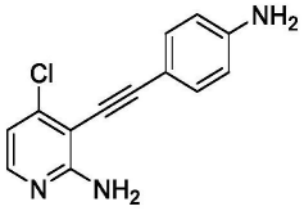
[1600] 将4-氯-3-(苯乙炔基)吡啶-2-胺(0.22g,0.973mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.288g,1.168mmol)、碳酸铯(0.951g,2.92mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.032g,0.049mmol,5mol%)在3mL的脱气的二噁烷和水的混合物(18:2,5mL)中在110℃下搅拌18小时,浓缩并通过快速色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到5-(2-氨基-3-(苯乙炔基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈。

[1601] 然后将得到的氟苄腈溶解在乙醇(8mL)中,并加入肼(2mL,1mol乙醇溶液)。将所得混合物在回流下搅拌2小时,冷却,浓缩并通过HPLC纯化,得到目标化合物,为0.055g(18%)黄色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.31(d,J=1.6Hz,1H),8.05(d,J=6.3Hz,1H),7.80(s,2H),7.72(dd,J=8.7,1.7Hz,1H),7.59-7.55(m,2H),7.44-7.38(m,4H),7.00(d,J=

6.4Hz,1H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$.对于$C_{20}H_{15}N_5$,分子量:325.3750实测326.2。

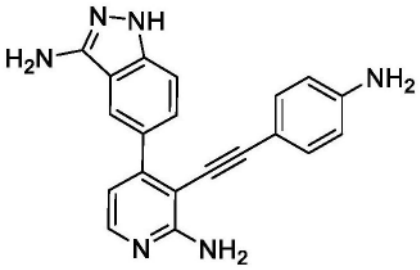
[1602] 实施例76

[1603] 4-氯-3-(4-氨基苯基)乙炔基)吡啶-2-胺

[1604] 

[1605] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.3g,1.18mmol)、碘化铜(I)(0.0225g,0.118mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.083g,0.118mmol)在5mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入4-乙炔基苯胺(0.166g,0.148mL,1.418mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为深棕色油状物(0.077g,27%)。

[1606] 5-(2-氨基-3-((4-氨基苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

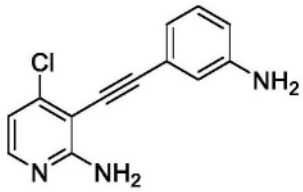
[1607] 

[1608] 将4-氯-3-(4-氨基苯基)乙炔基)吡啶-2-胺(0.077g,0.317mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.35g,1.418mmol)、碳酸铯(1.35g,4.14mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.077g,1.181mmol)在3mL的脱气的二噁烷和水的混合物(18:2,5mL)在110℃下搅拌18小时,浓缩并通过快速色谱纯化得到5-(2-氨基-3-((4-氨基苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.24(dd,J=6.2,2.3Hz,1H),8.09(ddd,J=8.1,5.3,2.4Hz,1H),7.98(d,J=5.2Hz,1H),7.69(t,J=9.0Hz,1H),7.17-7.13(m,2H),6.70(d,J=5.1Hz,1H),6.55-6.50(m,2H),6.34(s,2H),5.57(s,2H)。

[1609] 然后将得到的氟苄腈溶解在乙醇(8mL)中,并加入肼(2mL,1mol乙醇溶液)。将所得混合物在回流下搅拌2小时,冷却,浓缩并通过HPLC纯化得到目标化合物,为0.012g(11%)黄色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.50(s,1H),8.08(d,J=1.6Hz,1H),7.93(d,J=5.2Hz,1H),7.66(d,J=8.4Hz,1H),7.60(dd,J=8.7,1.7Hz,1H),7.32(d,J=8.6Hz,1H),7.15(d,J=8.5Hz,3H),6.69-6.64(m,2H),6.52-6.48(m,2H),6.15(s,2H),5.49(s,2H),5.45(s,2H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$。对于$C_{20}H_{16}N_6$,分子量:340.3900实测341.3。

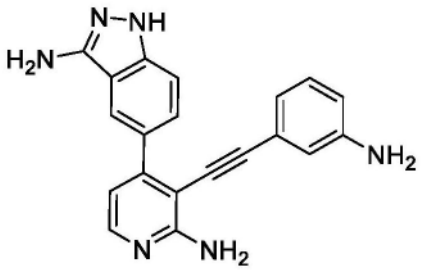
[1610] 实施例77

[1611] 4-氯-3-(3-氨基苯基)乙炔基)吡啶-2-胺

[1612] 

[1613] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.3g,1.18mmol)、碘化铜(I)(0.0225g,0.118mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.083g,0.118mmol)在5mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入3-乙炔基苯胺(0.166g,0.148mL,1.418mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为深棕色油状物(0.103g,36%)。

[1614] 5-(2-氨基-3-((3-氨基苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

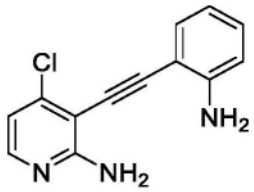
[1615] 

[1616] 将4-氯-3-(3-氨基苯基)乙炔基)吡啶-2-胺(0.103g,0.424mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.35g,1.418mmol)、碳酸铯(1.35g,4.14mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.077g,1.181mmol)在3mL的脱气的二噁烷和水的混合物(18:2,5mL)在110℃下搅拌18小时,浓缩并通过快速色谱纯化得到5-(2-氨基-3-((3-氨基苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.28(dd,J=6.2,2.3Hz,1H),8.18(ddd,J=8.9,5.3,2.4Hz,1H),8.11(d,J=5.2Hz,1H),7.77(t,J=9.0Hz,1H),7.09(t,J=8.0Hz,1H),6.79(d,J=5.1Hz,1H),6.70(dq,J=4.0,1.3Hz,2H),6.65(ddd,J=8.0,2.4,1.1Hz,1H),6.50(s,2H),5.25(s,2H)。

[1617] 然后将得到的氟苄腈溶解在乙醇(8mL)中,并加入肼(2mL,1mol乙醇溶液)。将所得混合物在回流下搅拌2小时,冷却,浓缩并通过HPLC纯化得到目标化合物,为0.010g(10%)黄色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.59(s,1H),8.14-8.10(m,1H),8.03(d,J=5.3Hz,1H),7.66(dd,J=8.7,1.7Hz,1H),7.41-7.35(m,1H),7.04(t,J=7.8Hz,1H),6.76-6.66(m,3H),6.60(ddd,J=8.1,2.4,1.1Hz,1H),5.53(s,2H),5.17(s,2H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$。对于$C_{20}H_{16}N_6$分子量:340.3900实测341.3。

[1618] 实施例78

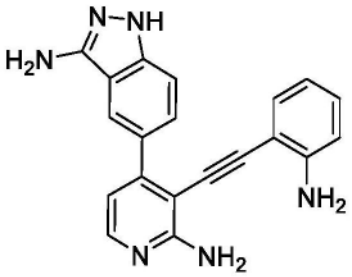
[1619] 4-氯-3-(2-氨基苯基)乙炔基)吡啶-2-胺

[1620] 

[1621] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.3g,1.181mmol)、碘化铜(I)(0.023g,0.1181mmol)和

双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.083g,0.1181mmol)在5mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入2-乙炔基苯胺(0.166g,1.42mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为深棕色油状物(0.093g,32%)。

[1622] 5-(2-氨基-3-((2-氨基苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

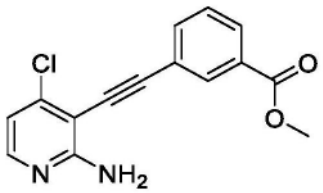
[1623] 

[1624] 将4-氯-3-(2-氨基苯基)乙炔基)吡啶-2-胺(0.093g,0.382mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.113g,0.459mmol)、碳酸铯(0.374g,1.147mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.025g,0.038mmol)在5mL的脱气的二噁烷和水的混合物(18:2,5mL)在110℃下搅拌18小时,浓缩并通过快速色谱纯化得到5-(2-氨基-3-((2-氨基苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈。

[1625] 然后将得到的氟苄腈溶解在乙醇(8mL)中,并加入肼(2mL,1mol乙醇溶液)。将所得混合物在回流下搅拌2小时,冷却,浓缩并通过HPLC纯化得到目标化合物,为黄色粉末(0.008g,6%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.53(s,1H),8.07(d,J=1.5Hz,1H),7.99(d,J=5.2Hz,1H),7.61(dd,J=8.7,1.6Hz,1H),7.33(d,J=8.6Hz,1H),6.99(t,J=7.8Hz,1H),6.68(d,J=5.2Hz,2H),6.64(d,J=7.5Hz,1H),6.55(dd,J=8.0,2.2Hz,1H),6.23(s,2H),5.48(s,2H),5.12(s,2H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^{+}$。对于$C_{20}H_{16}N_6$,分子量:340.3900实测341.3。

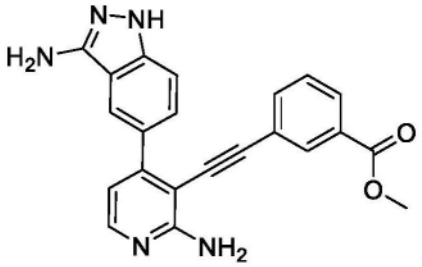
[1626] 实施例79

[1627] 3-((2-氨基-4-氯吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酸甲酯

[1628] 

[1629] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.3g,1.181mmol)、碘化铜(I)(0.023g,0.1181mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.083g,0.1181mmol)在5mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入3-乙炔基苯甲酸甲酯(0.227g,1.417mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为浅棕色固体(0.062g,18%)。

[1630] 3-((2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酸甲酯

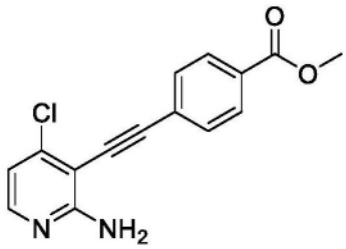
[1631] 

[1632] 将3-((2-氨基-4-氯吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酸甲酯(0.062g,0.216mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.064g,0.259mmol)、碳酸铯(0.211g,0.648mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.014g,0.0216mmol)在5mL的脱气的二噁烷和水的混合物(18:2,5mL)在110℃下搅拌18小时,浓缩并通过快速色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到3-((2-氨基-4-(3-氰基-4-氟苯基)吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酸甲酯。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.26(dd,J=6.3,2.4Hz,1H),8.13-8.05(m,3H),7.94(dt,J=7.9,1.5Hz,1H),7.73-7.66(m,2H),7.55(t,J=7.8Hz,1H),6.74-6.66(m,3H),3.89(s,3H)。

[1633] 然后将得到的氟苄腈溶解在乙醇(8mL)中,并加入肼(2mL,1mol乙醇溶液)。将所得混合物在回流下搅拌2小时,冷却,浓缩并通过HPLC纯化得到目标化合物,为黄色粉末(0.017g,6%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.19(s,1H),11.64(s,1H),8.53(d,J=5.0Hz,1H),7.90-7.85(m,2H),7.74-7.66(m,1H),7.42-7.34(m,2H),7.22(d,J=5.0Hz,1H),6.57(d,J=9.8Hz,1H),5.51(s,2H)。(CH_3隐藏在3.3$H_2$0信号下)。LRMS(ESI)m/z[M]$^{+}$。对于$C_{22}H_{17}N_5O_2$,分子量:383.4110实测384.3。

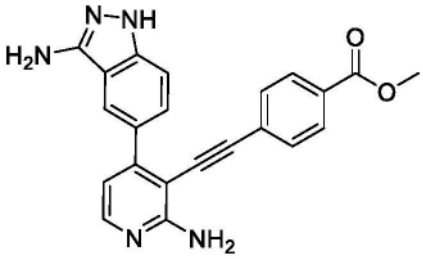
[1634] 实施例80

[1635] 4-((2-氨基-4-氯吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酸甲酯

[1636] 

[1637] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.3g,1.181mmol)、碘化铜(I)(0.023g,0.1181mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.083g,0.1181mmol)在5mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入4-乙炔基苯甲酸甲酯(0.227g,1.417mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为棕色固体。(0.169g,50%)。

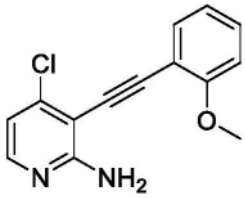
[1638] 4-((2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酸甲酯

[1639] 

[1640] 将3-((2-氨基-4-氯吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酸甲酯(0.169g,0.589mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.175g,0.707mmol)、碳酸铯(0.576g,1.767mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.038g,0.0589mmol)在5mL的脱气的二噁烷和水的混合物(18:2,5mL)在110℃下搅拌18小时,浓缩并通过快速色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到4-((2-氨基-4-(3-氰基-4-氟苯基)吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酸甲酯。

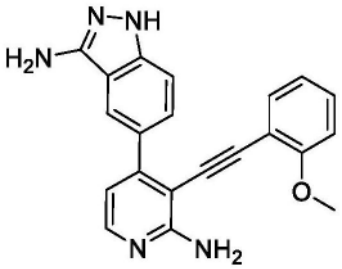
[1641] 然后将得到的4-((2-氨基-4-(3-氰基-4-氟苯基)吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酸甲酯溶解在乙醇(8mL)中,加入肼(2mL,1mol乙醇溶液)。将所得混合物在回流下搅拌2小时,冷却,浓缩并通过HPLC纯化得到目标化合物,为黄色粉末(0.017g,6%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.55(s,1H),9.81(s,1H),8.13(s,1H),8.02(d,J=5.2Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.57(dd,J=20.2,8.3Hz,2H),7.35(d,J=8.7Hz,1H),6.70(d,J=5.2Hz,1H),6.43(s,2H),5.50(s,2H),3.88(s,3H)..。LRMS(ESI)m/z[M]$^{+}$。对于$C_{22}H_{17}N_5O_2$,分子量:383.411实测384.3。

[1642] 实施例81 4-氯-3-(2-甲氧基苯基)乙炔基)吡啶-2-胺

[1643] 

[1644] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.3g,1.181mmol)、碘化铜(I)(0.023g,0.1181mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.083g,0.1181mmol)在5mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入1-乙炔基-2-甲氧基苯(0.187g,1.417mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为深棕色固体(0.215g,70%)。

[1645] 5-(2-氨基-3-((2-甲氧基苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1646] 

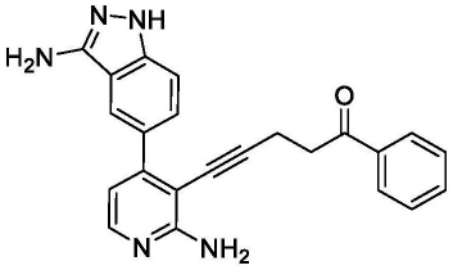
[1647] 将4-氯-3-(2-甲氧基苯基)乙炔基)吡啶-2-胺(0.215g,0.831mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.247g,0.997mmol)、碳酸铯(0.814g,

2.5mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.0543g,0.08327mmol)在5mL的脱气的二噁烷和水的混合物(18:2,5mL)在110℃下搅拌18小时,浓缩并通过快速色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到5-(2-氨基-3-((2-甲氧基苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈。

[1648] 然后将得到的氟苄腈溶解在乙醇(8mL)中,并加入肼(2mL,1mol乙醇溶液)。将所得混合物在回流下搅拌2小时,冷却,浓缩并通过HPLC纯化得到目标化合物,为黄色粉末(0.045g,15%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.26(d,J=1.6Hz,1H),8.06(d,J=6.2Hz,1H),7.78(dd,J=8.8,1.7Hz,1H),7.49(dd,J=7.6,1.7Hz,1H),7.44-7.37(m,3H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.98(t,J=7.0Hz,2H),3.80(s,3H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$。对于$C_{21}H_{17}N_5O$,分子量:355.4010实测356.3。

[1649] 实施例82

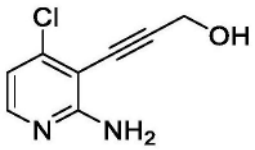
[1650] 5-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-1-苯基戊-4-炔-1-酮

[1651] 

[1652] 将5-(2-氨基-3-溴吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(0.12g,0.48mmol)、碘化铜(I)(0.004g,0.024mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.016g,0.024mmol)在3mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入1-苯基戊-4-炔-1-酮(0.13g,0.58mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物通过柱色谱(20% EtOAc,在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为黄白色固体(0.13g,77%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.75(t,J=12.3Hz,2H),2.75(t,J=12.3Hz,2H),5.41(br.s.,2H)6.25(br.s.,2H),6.63(d,J=5.71Hz,1H),7.28(m,,2H),7.75(s,1H),7.95(m,2H),11.55(s,1H),LRMS:$C_{23}H_{19}N_5O$要求381.2,实测382.1(M+H)。

[1653] 实施例83

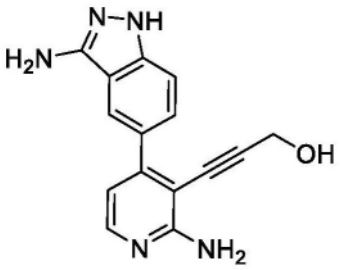
[1654] 3-(2-氨基-4-氯吡啶-3-基)丙-2-炔-1-醇

[1655] 

[1656] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.3g,1.181mmol)、碘化铜(I)(0.023g,0.1181mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.083g,0.1181mmol)在5mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入炔丙醇(propagyl alcohol)(0.0795g,0.083mL,1.42mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用无水硫酸镁干燥,并减压浓缩,残余物用柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为深棕色固体(0.087g,40%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.87(d,J=5.4Hz,1H),6.68(d,J=5.5Hz,1H),6.56(s,2H),5.35

(t,J＝6.0Hz,1H),4.38(d,J＝6.0Hz,2H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$。对于$C_8H_7ClN_2O$,分子量:182.6070实测183.1。

[1657] 3-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-醇

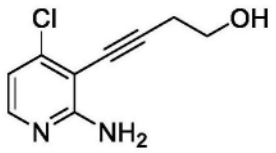
[1658] 

[1659] 将3-(2-氨基-4-氯吡啶-3-基)丙-2-炔-1-醇(0.087g,0.476mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.141g,0.572mmol)、碳酸铯(0.465g,1.428mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.031g,0.0476mmol)在5mL的脱气的二噁烷和水的混合物(18:2,5mL)在110℃下搅拌18小时,浓缩并通过快速色谱(50％ EtOAc和1％三乙胺在60-80％石油醚中)纯化得到5-(2-氨基-3-(3-羟基丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈。

[1660] 然后将得到的氟苄腈溶解在乙醇(8mL)中,并加入肼(2mL,1mol乙醇溶液)。将所得混合物在回流下搅拌2小时,冷却,浓缩并通过HPLC纯化得到目标化合物,为乳脂状粉末(0.060g,45％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.21(d,J＝1.6Hz,1H),8.01(d,J＝6.5Hz,1H),7.80(s,2H),7.69(dd,J＝8.8,1.8Hz,1H),7.36(d,J＝8.8Hz,1H),6.98(d,J＝6.5Hz,1H),4.31(s,2H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$。对于$C_{15}H_{13}N_5O$,分子量:279.3030实测280.1。

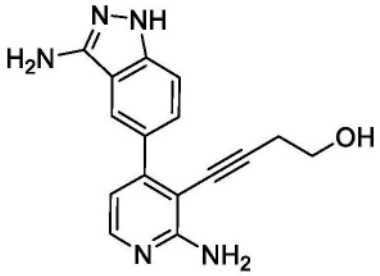
[1661] 实施例84

[1662] 3-(2-氨基-4-氯吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇

[1663] 

[1664] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.3g,1.181mmol)、碘化铜(I)(0.023g,0.1181mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.083g,0.1181mmol)在5mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入3-丁炔-1-醇(0.0993g,0.107mL,1.42mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱(50％ EtOAc和1％三乙胺在60-80％石油醚中)纯化得到产物,为棕色固体(0.184g,79％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.91(s,1H),6.73(d,J＝5.3Hz,1H),6.54(s,2H),5.05(t,J＝5.6Hz,1H),3.68(td,J＝6.6,5.4Hz,2H),2.71(t,J＝6.6Hz,2H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$。对于$C_9H_9ClN_2O$,分子量:196.6340实测197.1。

[1665] 4-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇

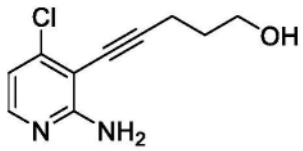
[1666] 

[1667] 将3-(2-氨基-4-氯吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇(0.184g,0.93mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.278g,1.12mmol)、碳酸铯(0.303g,2.79mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.0606g,0.093mmol)在5mL的脱气的二噁烷和水的混合物(18:2,5mL)在110℃下搅拌18小时,浓缩并通过快速色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到5-(2-氨基-3-(4-羟基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.16(dd,J=6.2,2.4Hz,1H),8.05(ddd,J=8.8,5.3,2.4Hz,1H),7.97(d,J=5.2Hz,1H),7.62(t,J=9.0Hz,1H),6.64(d,J=5.2Hz,1H),6.36(s,2H),4.93(t,J=5.6Hz,1H),3.53(td,J=6.7,5.5Hz,2H),2.54(d,J=6.7Hz,2H)。

[1668] 然后将得到的氟苄腈溶解在乙醇(8mL)中,并加入肼(2mL,1mol乙醇溶液)。将所得混合物在回流下搅拌2小时,冷却,浓缩并通过HPLC纯化,得到目标化合物,为乳脂状粉末(0.059g,22%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.26(d,J=1.7Hz,1H),7.70(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),7.36(d,J=8.8Hz,1H),6.99(d,J=6.6Hz,1H),2.59(t,J=6.6Hz,2H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$。对于$C_{16}H_{15}N_5O$,分子量:293.3300实测294.1。

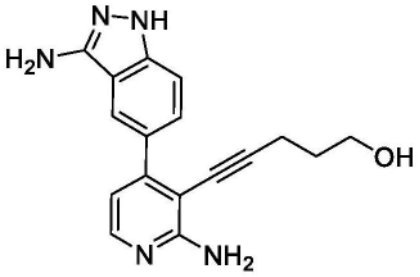
[1669] 实施例85

[1670] 3-(2-氨基-4-氯吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇

[1671] 

[1672] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.3g,1.18mmol)、碘化铜(I)(0.0225g,0.118mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.0829g,0.118mmol)在5mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入4-戊炔-1-醇(0.119g,0.132mL,1.417mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠洗涤。用盐水洗涤萃取的有机层,用无水硫酸镁干燥,并减压浓缩,残余物用柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为棕色固体(0.192g,77%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.84(s,1H),6.67(d,J=5.4Hz,1H),6.44(s,2H),4.59(t,J=5.2Hz,1H),3.54(td,J=6.1,5.1Hz,2H),2.56(t,J=7.0Hz,2H),1.76-1.67(m,2H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$。对于$C_{10}H_{11}ClN_2O$,分子量210.6610实测211.5。

[1673] 5-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇

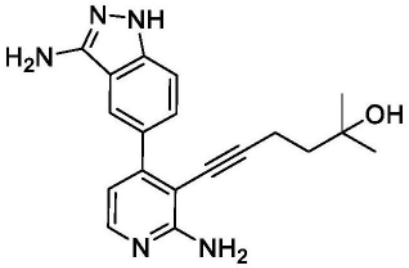
[1674] 

[1675] 向在充有氩气的密封管中的3-(2-氨基-4-氯吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇(0.192g,0.914mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.2709g,1.096mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.0297g,0.0457mmol,5mol%)和碳酸铯(0.952g,2.92mmol)中加入脱气的二噁烷和水的混合物(18:2,7mL),并在110℃下搅拌18小时,浓缩并通过快速色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到5-(2-氨基-3-(5-羟基戊-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈(0.117g,43%)。

[1676] 然后将得到的氟苄腈溶解在乙醇(8mL)中,并加入肼(2mL,1mol乙醇溶液)。将所得混合物在回流下搅拌2小时,冷却,浓缩并通过HPLC纯化得到目标化合物,为黄色粉末(0.090g,32%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.14(dd,J=6.3,2.3Hz,1H),8.02(ddd,J=8.8,5.3,2.4Hz,1H),7.96(d,J=5.2Hz,1H),7.63(t,J=9.1Hz,1H),6.64(d,J=5.2Hz,1H),6.31(s,2H),4.51(t,J=5.2Hz,1H),3.40(q,J=5.9Hz,2H),2.44(t,J=7.0Hz,2H),1.66-1.55(m,2H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$。对于$C_{17}H_{17}N_5O$分子量:307.3570实测308.1。

[1677] 实施例86

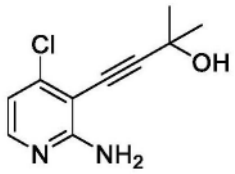
[1678] 6-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-2-甲基己-5-炔-2-醇

[1679] 

[1680] 将6-(2-氨基-4-氯吡啶-3-基)-2-甲基己-5-炔-2-醇(100mg,0.3mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(103mg,0.4mmol,1.3当量)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(9.8mg,0.015mmol,5mol%)和二噁烷(1.8mL)装入2-5mL Biotage Mw管中。用氮气吹扫所得悬浮液5分钟,然后加入1M K_3PO_4水溶液(1.8mL)。将反应混合物加热至110℃保持16小时。然后让反应混合物冷却至室温,然后用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。然后用无水硫酸镁干燥合并的有机级分,过滤,并在减压下除去溶剂。然后通过HPLC纯化粗产物,得到所需产物,为浅黄色固体(23mg)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-D_6)δ1.54(s,6H),2.28(t,J=6.9Hz,1H),2.56(t,J=7.0Hz,1H),6.72(d,J=6.6Hz,1H),7.27(d,J=8.7Hz,1H),7.68(dd,J=8.4和1.6Hz,1H),7.89(d,J=8.0Hz,1H),8.24(s,1H),11.48(s,1H)。LRMS:计算为$C_{19}H_{21}N_5O$ 335.17;实测:336.25。

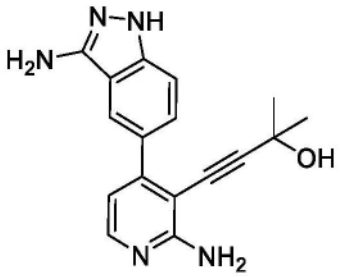
[1681] 实施例87

[1682] 3-(2-氨基-4-氯吡啶-3-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[1683] 

[1684] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.26g,1.02mmol)、碘化铜(I)(0.0097g,0.051mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.0358g,0.051mmol)在3mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入2-甲基-3-丁炔-2-醇(0.103g,0.119mL,1.228mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠洗涤。用盐水洗涤萃取的有机层,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为浅棕色固体。(0.177g,84%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.93(d,J=23.9Hz,1H),6.70(d,J=4.7Hz,1H),6.48(s,2H),5.59(s,1H),1.49(s,6H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$.$C_{10}H_{11}ClN_2O$分子量:210.6610实测221.5。

[1685] 4-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

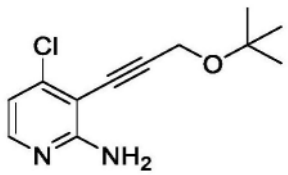
[1686] 

[1687] 向在充有氩气的密封管中的3-(2-氨基-4-氯吡啶-3-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(0.244g,1.161mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.344g,1.39mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.038g,0.058mmol,5mol%)、碳酸铯(0.952g,2.92mmol)中加入脱气的二噁烷和水的混合物(18:2,7mL),并在110℃下搅拌18小时,浓缩并通过快速色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到5-(2-氨基-3-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈(0.231g,67%)。

[1688] 然后将得到的氟苄腈溶解在乙醇(8mL)中,并加入肼(2mL,1mol乙醇溶液)。将所得混合物在回流下搅拌2小时,冷却,浓缩并通过HPLC纯化得到目标化合物,为黄色粉末(0.054g,15%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.25(d,J=1.6Hz,1H),8.02(d,J=6.5Hz,1H),7.68(dd,J=8.8,1.8Hz,1H),7.36(d,J=8.8Hz,1H),7.00(d,J=6.5Hz,1H),1.40(s,6H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$.$C_{17}H_{17}N_5O$分子量:307.3570实测308.1。

[1689] 实施例88

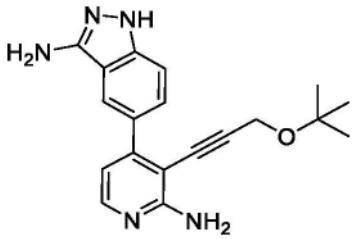
[1690] 3-(3-(叔丁氧基)丙-1-炔-1-基)-4-氯吡啶-2-胺

[1691] 

[1692] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.25g,0.98mmol)、碘化铜(I)(0.01g,0.05mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.03g,0.05mmol)在3mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶

液在密封管中脱气,然后加入3-(叔丁氧基)丙-1-炔(0.2mL,1.4mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为黄色油状物(0.116g,49%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.22(s,9H)4.39(s,2H)6.51(br.s.,2H)6.69(d,J=5.49Hz,1H)7.87(d,J=5.34Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 27.91,40.28,51.31,64.79,77.20,99.49,112.76,115.07,148.83,161.65。m/z(ESI-MS)$[M]^+$239.0。

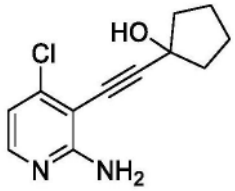
[1693] 5-(2-氨基-3-(3-(叔丁氧基)丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1694] 

[1695] 将3-(3-(叔丁氧基)丙-1-炔-1-基)-4-氯吡啶-2-胺(0.028g,0.11mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.045g,0.17mmol)、1M磷酸钾溶液(0.23mL,0.23mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂$_2$(0.004g,0.005mmol)在0.7mL乙醇中按照一般程序中所述进行反应,并色谱纯化(90% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中),得到标题化合物,为棕色固体(12.3mg,33%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.11(s,9H)4.27(s,2H)5.41(s,2H)6.17(br.s.,2H)6.62(d,J=5.19Hz,1H)7.25(d,J=8.70Hz,1H)7.53(dd,J=8.70,1.53Hz,1H)7.95(m,2H)11.49(s,1H)。^{13}CNMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 27.83,40.27,51.27,80.18,97.07,99.45,109.24,113.28,121.09,127.43,128.32,134.19,141.55,144.83,147.75,150.25,152.16。m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{19}H_{22}ON_5$=336.1819实测=336.1816。

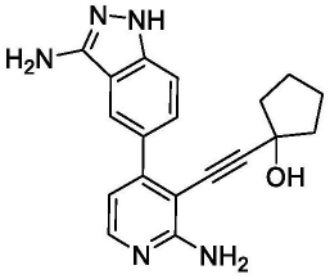
[1696] 实施例89

[1697] 1-((2-氨基-4-氯吡啶-3-基)乙炔基)环戊烷-1-醇

[1698] 

[1699] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.105,0.416mmol)、碘化铜(I)(0.0079g,0.0416mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.029g,0.0416mmol)在5mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入1-乙炔基环戊烷-1-醇(0.055g,0.49mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠洗涤。用盐水洗涤萃取的有机层,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为棕色固体(0.088g,90%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.86(d,J=5.4Hz,1H),6.69(d,J=5.4Hz,1H),6.50-6.32(m,2H),5.45(s,1H),1.92(q,J=5.6,4.6Hz,4H),1.81-1.62(m,4H)。LRMS(ESI)m/z$[M]^+$.$C_{12}H_{13}ClN_2O$分子量:236.6990实测237.1。

[1700] 1-((2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)环戊烷-1-醇

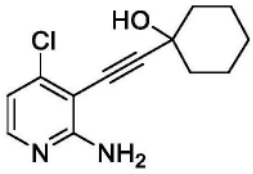
[1701] 

[1702] 向在充有氩气的密封管中的1-((2-氨基-4-氯吡啶-3-基)乙炔基)环戊烷-1-醇(0.088g,0.372mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.1102g,0.44mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.0121g,0.018mmol,5mol%)、碳酸铯(0.363g,1.115mmol)中加入脱气的二噁烷和水的混合物(18:2,7mL),并在110℃下搅拌18小时,浓缩并通过快速色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到5-(2-氨基-3-((1-羟基环戊基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈。

[1703] 然后将得到的氟苄腈溶解在乙醇(8mL)中,并加入肼(2mL,1mol乙醇溶液)。将所得混合物在回流下搅拌2小时,冷却,浓缩并通过HPLC纯化得到目标化合物,为黄色粉末(0.022g,18%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.12(d,J=2.3Hz,1H),8.03(d,J=6.1Hz,1H),7.97(dd,J=8.9,2.4Hz,1H),7.38(d,J=9.0Hz,1H),6.94(d,J=6.1Hz,1H),1.88-1.83(m,4H),1.75-1.70(m,2H),1.61(tq,J=7.1,3.8,2.7Hz,2H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$.$C_{19}H_{19}N_5O$分子量:333.3950实测334.3。

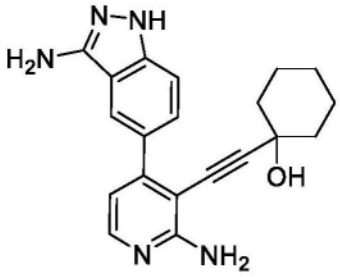
[1704] 实施例90

[1705] 1-((2-氨基-4-氯吡啶-3-基)乙炔基)环己烷-1-醇

[1706] 

[1707] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.4g,1.575mmol)、碘化铜(I)(0.015g,0.079mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.055g,0.079mmol)在5mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入1-乙炔基环己烷-1-醇(0.234g,1.89mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为浅棕色固体(0.282g,71%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.86(d,J=5.5Hz,1H),6.69(d,J=5.5Hz,1H),6.46(s,2H),5.61(s,1H),1.88(dd,J=9.2,5.4Hz,2H),1.74-1.60(m,2H),1.53(d,J=8.6Hz,5H),1.30-1.13(m,1H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$.$C_{13}H_{15}ClN_2O$分子量:250.7260实测251.1。

[1708] 1-((2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)环己烷-1-醇

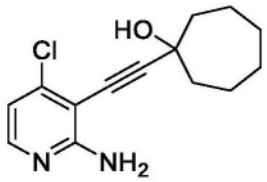
[1709] 

[1710] 向在充有氩气的密封管中的1-((2-氨基-4-氯吡啶-3-基)乙炔基)环己烷-1-醇(0.088g,0.372mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.1102g,0.44mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.0121g,0.018mmol,5mol%)、碳酸铯(0.363g,1.115mmol)中加入脱气的二噁烷和水的混合物(18:2,7mL),并在110℃下搅拌18小时,浓缩并通过快速色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到5-(2-氨基-3-((1-羟基环己基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈(0.332g,88%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.16(dd,J=6.3,2.3Hz,1H),8.00(d,J=5.2Hz,1H),7.97(ddd,J=8.7,5.3,2.3Hz,1H),7.64(t,J=9.1Hz,1H),6.64(d,J=5.2Hz,1H),6.37(s,2H),5.56(s,1H),4.04(q,J=7.1Hz,1H),2.00(s,1H),1.77(d,J=12.4Hz,2H),1.61-1.51(m,2H),1.44(td,J=11.9,11.4,3.6Hz,3H),1.26-1.07(m,3H)。

[1711] 然后将得到的氟苄腈溶解在乙醇(8mL)中,并加入肼(2mL,1mol乙醇溶液)。将所得混合物在回流下搅拌2小时,冷却,浓缩并通过HPLC纯化得到目标化合物,为黄色粉末(0.076g,59%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.18(d,J=1.6Hz,1H),8.03(d,J=6.4Hz,1H),7.80(s,2H),7.68(dd,J=8.7,1.7Hz,1H),7.36(d,J=8.7Hz,1H),6.99(d,J=6.5Hz,1H),1.81(dt,J=9.2,5.0Hz,2H),1.53-1.41(m,4H),1.36-1.28(m,1H),1.26-1.05(m,3H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^{+}$.$C_{20}H_{21}N_5O$分子量:347.4220实测348.1。

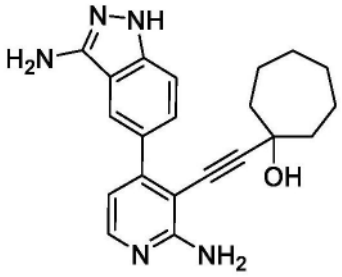
[1712] 实施例91

[1713] 1-((2-氨基-4-氯吡啶-3-基)乙炔基)环庚烷-1-醇

[1714] 

[1715] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.383g,1.50mmol)、碘化铜(I)(0.029g,0.150mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0103g,0.150mmol)在5mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入1-乙炔基环庚烷-1-醇(0.250g,1.81mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为浅棕色固体(0.251g,63%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.96(s,1H),7.87(d,J=5.4Hz,2H),6.70(d,J=5.4Hz,2H),6.46(s,3H),5.49(s,2H),2.00(dd,J=13.8,7.3Hz,2H),1.85-1.72(m,2H),1.68-1.46(m,8H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^{+}$.$C_{14}H_{17}ClN_2O$分子量:264.7530实测265.1。

[1716] 1-((2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)环庚烷-1-醇

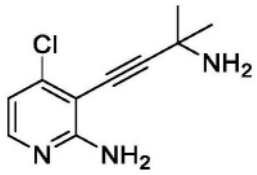
[1717] 

[1718] 向在充有氩气的密封管中的1-((2-氨基-4-氯吡啶-3-基)乙炔基)环庚烷-1-醇(0.251g,0.946mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.3508g,1.42mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.0308g,0.0473mmol,5mol%)、碳酸铯(1.079g,3.313mmol)中加入脱气的二噁烷和水的混合物(18:2,7mL),并在110℃下搅拌18小时,浓缩并通过快速色谱(50%EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到5-(2-氨基-3-((1-羟基环己基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈(0.332g,88%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.16(dd,J=6.2,2.3Hz,1H),8.00(d,J=5.2Hz,1H),7.96(ddd,J=8.7,5.3,2.4Hz,1H),7.64(t,J=9.1Hz,1H),6.65(d,J=5.2Hz,1H),6.36(s,2H),5.42(s,1H),1.87(dd,J=13.7,8.2Hz,2H),1.74-1.66(m,2H),1.57-1.43(m,6H),1.26(td,J=9.3,8.8,4.6Hz,2H)。

[1719] 然后将得到的氟苄腈溶解在乙醇(8mL)中,并加入肼(2mL,1mol乙醇溶液)。将所得混合物在回流下搅拌2小时,冷却,浓缩并通过HPLC纯化得到目标化合物,为黄色粉末(0.049g,14%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.18(d,J=1.6Hz,1H),8.02(d,J=6.4Hz,1H),7.67(dd,J=8.7,1.7Hz,1H),7.35(d,J=8.7Hz,1H),7.15(d,J=51.1Hz,2H),7.02-6.96(m,2H),1.96-1.89(m,2H),1.77-1.68(m,3H),1.50-1.37(m,6H),1.27(d,J=15.3Hz,3H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^{+}$.$C_{21}H_{23}N_5O$分子量:361.4490实测362.3。

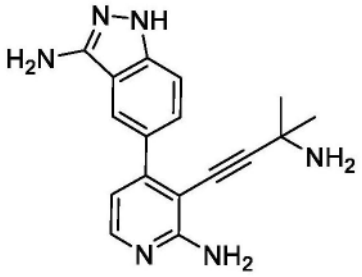
[1720] 实施例92

[1721] 3-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-4-氯吡啶-2-胺

[1722] 

[1723] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.3g,1.181mmol)、碘化铜(I)(0.023g,0.1181mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.083g,0.1181mmol)在5mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入2-甲基丁-3-炔-2-胺(0.116g,0.147mL,1.42mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。萃取的有机层用盐水洗涤,并用无水硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为(0.1941g,78%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.84(d,J=5.5Hz,1H),6.67(d,J=5.5Hz,1H),6.48(s,2H),2.90(s,2H),1.40(s,6H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^{+}$.$C_{10}H_{12}ClN_3$分子量:209.6770实测210.1。

[1724] 5-(2-氨基-3-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

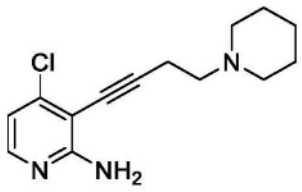
[1725] 

[1726] 向在充有氩气的密封管中的3-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-4-氯吡啶-2-胺(0.194g,0.93mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.275g,1.11mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.0325g,0.0464mmol,5mol%)、碳酸铯(0.907g,2.784mmol)中加入脱气的二噁烷和水的混合物(18:2,7mL),并在110℃下搅拌18小时,浓缩并通过快速色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到5-(2-氨基-3-((1-羟基环己基)乙炔基)吡啶-4-基)-2-氟苄腈(0.199g,88%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.21(dd,J=6.2,2.4Hz,1H),8.03(ddd,J=8.8,5.2,2.4Hz,1H),7.98(d,J=5.2Hz,1H),7.64(t,J=9.1Hz,1H),6.67(d,J=5.2Hz,1H),6.35(s,2H),1.29(s,6H)。

[1727] 然后将得到的氟苄腈溶解在乙醇(8mL)中,并加入肼(2mL,1mol乙醇溶液)。将所得混合物在回流下搅拌2小时,冷却,浓缩并通过HPLC纯化,得到目标化合物,为黄色粉末(0.149g,54%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.51(s,4H),8.22(d,J=1.7Hz,1H),8.07(d,J=6.1Hz,1H),7.65(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.36(d,J=8.8Hz,1H),6.93(d,J=6.2Hz,1H),2.54(t,J=5.5Hz,2H),1.55(s,6H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^{+}$.$C_{17}H_{18}N_6$分子量:306.3730实测307.1。

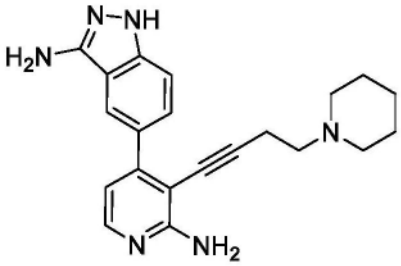
[1728] 实施例93

[1729] 4-氯-3-(4-(哌啶-1-基)丁-1-炔-1基)吡啶-2-胺

[1730] 

[1731] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.15g,0.6mmol)、碘化铜(I)(0.005g,0.03mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.02g,0.03mmol)在4mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入4-(丁-3-炔-1-基)哌啶(0.12mL,0.88mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱(80% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为黄色油状物(0.063g,40%)。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.39(d,J=5.19Hz,2H)1.52(quin,J=5.57Hz,4H)2.39(br.s.,4H)2.52-2.55(m,2H)2.64-2.72(m,2H)6.65(d,J=5.34Hz,3H)6.83(d,J=5.49Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 18.07,24.52,25.83,54.08,57.34,74.94,101.20,102.19,112.47,143.22,148.05,161.96。m/z(ESI-MS)[M]$^{+}$264.0。

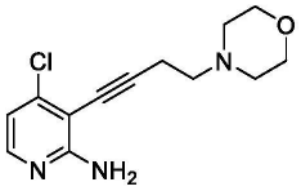
[1732] 5-(2-氨基-3-(4-(哌啶-1-基)丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1733] 

[1734] 将4-氯-3-(4-(哌啶-1-基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-胺(0.075g,0.28mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(97)(0.115g,0.42mmol)、1M磷酸钾溶液(0.6mL,0.6mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.003g,0.014mmol)在1.7mL乙醇中按照一般程序A中所述进行反应,并色谱纯化(90% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中),得到标题化合物,为黄色固体(63.3mg,35%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.31-1.42(m,2H)1.42-1.55(m,4H)2.33(br.s.,4H)2.45(d,J=5.71Hz,2H)2.52-2.59(m,2H)5.44(s,2H)6.42(s,2H)6.58(d,J=5.27Hz,1H)7.26(d,J=8.79Hz,1H)7.53(dd,J=8.79,1.32Hz,1H)7.90(d,J=5.27Hz,1H)7.96(s,1H)11.49(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 18.09,25.85,54.09,57.40,60.32,77.85,98.27,100.45,109.35,112.97,114.58,121.15,127.48,128.63,141.61,147.12,150.32,151.02,161.73。m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{21}H_{25}N_6$=361.2135实测=361.2132。

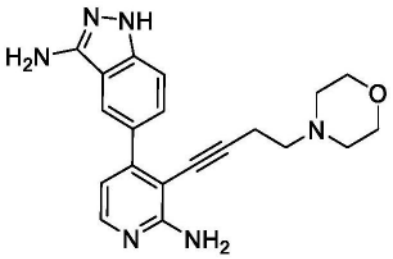
[1735] 实施例94

[1736] 4-氯-3-(5-吗啉代戊-1-炔-1基)吡啶-2-胺

[1737] 

[1738] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.15g,0.6mmol)、碘化铜(I)(0.005g,0.03mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.02g,0.03mmol)在4mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入4-(丁-3-炔-1-基)吗啉(122)(0.12mL,0.88mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌3小时。用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱(80% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为黄色油状物(0.139g,89%)。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.43(br.s.,4H)2.56(t,J=6.81Hz,2H)3.70(t,J=6.81Hz,2H)3.59(t,J=4.61Hz,4H)6.51-6.78(m,3H)6.84(d,J=5.27Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 17.85,53.45,57.05,66.58,75.05,101.03,102.25,112.61,143.38,148.20,162.01。m/z(ESI-MS)$[M]^+$266.0。

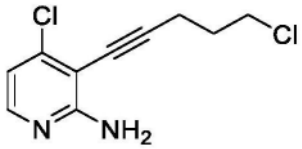
[1739] 5-(2-氨基-3-(4-吗啉代丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1740] 

[1741] 将4-氯-3-(4-吗啉代丁-1-炔-1-基)吡啶-2-胺(0.029g,0.1mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(97)(0.042g,0.16mmol)、1M磷酸钾溶液(0.2mL,0.2mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.001g,0.005mmol)在0.6mL乙醇中按照一般程序A中所述进行反应,并色谱纯化(90% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中),得到标题化合物,为黄色固体(28mg,78%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.36(br.s.,4H)2.42-2.48(m,2H)2.53-2.60(m,2H)3.55(t,J=4.39Hz,4H)5.45(s,2H)6.43(s,2H)6.58(d,J=5.27Hz,1H)7.26(d,J=8.79Hz,1H)7.49-7.56(m,1H)7.91(d,J=5.27Hz,1H)7.96(s,1H)11.49(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 17.98,53.40,57.07,66.53,71.18,98.07,100.43,109.36,113.00,121.15,123.89,127.47,128.60,141.60,147.15,150.33,152.06,161.69。m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{20}H_{23}ON_6$=363.1928实测=363.1925。

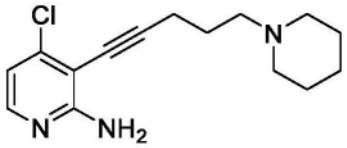
[1742] 实施例95

[1743] 4-氯-3-(5-氯戊-1-炔-1基)吡啶-2-胺

[1744] 

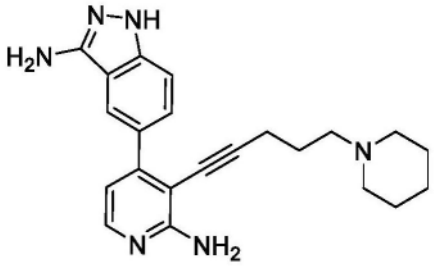
[1745] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.15g,0.6mmol)、碘化铜(I)(0.005g,0.03mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.02g,0.03mmol)在4mL的四氢呋喃-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入5-氯-1-戊炔(0.1mL,0.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应混合物用EtOAc稀释,用水萃取。萃取的有机层用硫酸镁干燥,并减压浓缩。然后使用柱色谱(10% EtOAc在60-80%石油醚中)纯化该粗产物得到产物,为黄色油状物(0.102g,75%)。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.03(quin,J=6.70Hz,2H)2.67(t,J=6.81Hz,2H)3.79(t,J=6.59Hz,2H)6.48(br.s.,2H)6.67(d,J=5.27Hz,1H)6.84(d,J=4.83Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 17.48,31.37,44.58,74.36,100.42,102.02,112.80,144.48,148.25,161.55。m/z(ESI-MS)$[M]^+$229.0。

[1746] 4-氯-3-(5-哌啶戊-1-炔-1基)吡啶-2-胺

[1747] 

[1748] 在密封管中,将4-氯-3-(5-氯戊-1-炔-1基)吡啶-2-胺(0.1g,0.4mmol)、哌啶(0.5mL)和碘化钾(0.04g,0.22mmol)在N,N-二甲基酰胺(1.5mL)中的混合物加热至110℃保持50分钟。将反应物冷却至室温后,加入EtOAc和1M碳酸钠溶液。萃取的有机层用硫酸镁干燥,减压浓缩得到产物,为黄色油状物(0.1g,90%)。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.37(d,J=5.49Hz,2H)1.48(quin,J=5.49Hz,4H)2.03(quin,J=7.05Hz,2H)2.31(br.s.,4H)2.36(t,J=7.14Hz,2H)2.67(t,J=4.61Hz,2H)6.41(br.s.,2H)6.66(dd,J=5.49,2.93Hz,1H)7.83(d,J=5.49Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 16.88,25.58,30.77,44.24,54.10,57.43,73.76,101.61,102.30,112.19,143.70,147.65,160.95。m/z(ESI-MS)$[M]^+$292.1。

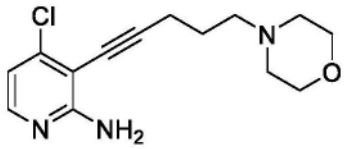
[1749] 5-(2-氨基-3-(5-(哌啶-1-基)戊-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1750] 

[1751] 将4-氯-3-(4-(哌啶-1-基)戊-1-炔-1-基)吡啶-2-胺(0.087g,0.31mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(97)(0.122g,0.47mmol)、1M磷酸钾溶液(0.6mL,0.6mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.003g,0.015mmol)在1.8mL乙醇中按照一般程序A中所述进行反应,并色谱纯化(90%EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中),得到标题化合物,为黄色固体(48mg,42%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.34(br.s.,2H)1.39-1.49(m,4H)1.54-1.67(m,2H)2.18(br.s.,6H)2.39(t,J=6.81Hz,2H)5.43(br.s.,2H)6.10(br.s.,2H)6.59(d,J=5.27Hz,1H)7.25(d,J=8.79Hz,1H)7.51(dd,J=8.57,1.10Hz,1H)7.91(d,J=5.27Hz,1H)7.94(s,1H)11.49(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 24.43,25.65,45.57,51.56,52.49,54.38,59.87,91.29,100.62,109.26,113.36,114.55,121.19,127.55,128.62,141.57,147.05,150.30,151.91,161.11。m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{22}H_{27}N_6$=375.2292实测=375.2292。

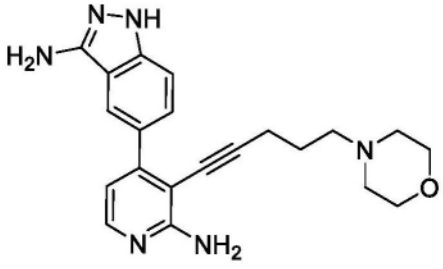
[1752] 实施例96

[1753] 4-氯-3-(5-吗啉代戊-1-炔-1基)吡啶-2-胺

[1754] 

[1755] 在密封管中,将4-氯-3-(5-氯戊-1-炔-1基)吡啶-2-胺(0.1g,0.4mmol)、吗啉(0.5mL)和碘化钾(0.04g,0.22mmol)在N,N-二甲基酰胺(1.5mL)中的混合物加热至110℃保持50分钟。将反应物冷却至室温后,加入EtOAc和1M碳酸钠溶液。萃取的有机层用硫酸镁干燥,减压浓缩得到产物,为黄色油状物(115mg,90%)。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.73(quin,J=7.14Hz,2H)2.35(br.s.,4H)3.41(t,J=7.03Hz,2H)2.52-2.56(m,2H)3.57(t,J=4.61Hz,4H)6.42(br.s.,2H)6.66(d,J=5.71Hz,1H)7.82(d,J=5.27Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 17.77,25.57,53.95,57.69,66.77,79.36,100.30,102.30,112.82,144.29,148.05,161.50。m/z(ESI-MS)$[M]^+$280.1。

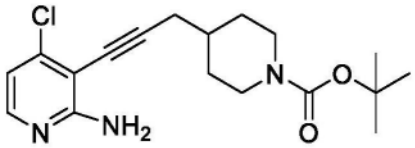
[1756] 5-(2-氨基-3-(5-吗啉代戊-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1757] 

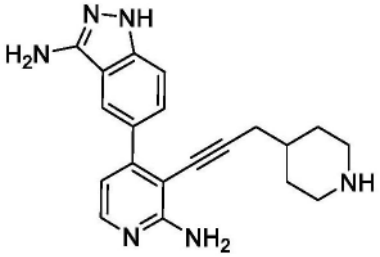
[1758] 将4-氯-3-(5-吗啉代戊-1-炔-1基)吡啶-2-胺(0.11g,0.4mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(97)(0.15g,0.6mmol)、1M磷酸钾溶液(0.8mL,0.8mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.005g,0.02mmol)在2.4mL乙醇中按照一般程序A中所述进行反应,并色谱纯化(90% EtOAc在60-80%石油醚中),得到标题化合物,为绿色晶体(102mg,68%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.58(quin,J=7.03Hz,2H)2.11-2.20(m,6H)2.40(t,J=6.81Hz,2H)3.49(t,J=4.61Hz,4H)5.43(s,2H)6.10(s,2H)6.59(d,J=5.27Hz,1H)7.20-7.29(m,1H)7.50(dd,J=8.79,1.76Hz,1H)7.90(d,J=4.83Hz,1H)7.94(s,1H)11.48(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 17.71,25.43,53.79,57.61,66.72,76.73,99.22,100.67,109.27,113.36,114.54,121.19,127.54,128.62,141.57,147.03,150.31,151.96,161.09。m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{20}H_{23}ON_7$=377.1959实测=377.1959。

[1759] 实施例97

[1760] 4-((2-氨基-4-氯吡啶-3-基)乙炔基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1761] 

[1762] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.12g,0.48mmol)、碘化铜(I)(0.004g,0.024mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.016g,0.024mmol)在3mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.13g,0.58mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物通过柱色谱(20% EtOAc在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为黄色油状物(0.13g,77%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.11-1.28(m,4H)1.39(s,9H)1.43-1.45(m,1H)1.74(d,J=9.67Hz,4H)3.96(d,J=12.30Hz,2H)6.41(br.s.,2H)6.67(d,J=5.71Hz,1H)7.82(d,J=5.27Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 26.62,28.66,31.33,35.35,36.34,74.92,79.02,100.39,102.25,112.84,144.39,148.11,154.42,161.47。m/z(ESI-MS)[M-叔丁基]$^{+}$294.0。5-(2-氨基-3-(3-(哌啶-4-基)丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

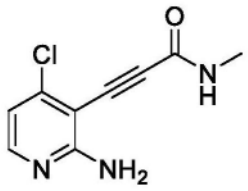
[1763] 

[1764] 将4-((2-氨基-4-氯吡啶-3-基)乙炔基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.012g,0.048mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.018g,0.072mmol)、1M磷酸钾溶液(0.1mL,0.1mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.002g,0.002mmol)在0.3mL乙醇中按照一般程序A中所述进行反应。将粗产物溶于THF(20mL)中,并加入TBAF(5mL,1M THF溶液)并回流8小时,冷却,浓缩,用HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色固体(3.75mg,22%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.29-1.41(m,

2H)1.75-1.87(m,3H)2.51(d,J＝6.71Hz,2H)2.74-2.83(m,2H)3.23(d,J＝12.36Hz,2H)7.00(d,J＝6.41Hz,1H)7.42(d,J＝8.70Hz,1H)7.63(d,J＝1.53Hz,1H)2.92(br.s.,1H)8.06(d,J＝6.56Hz,1H)8.26(s,1H)8.28-8.38(m,1H)8.57-8.72(m,1H)11.88(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 26.29,28.33,23.80,43.40,77.64,97.87,107.50,109.98,113.70,114.24,122.56,127.48,127.53,141.94,147.97,150.26,151.36,163.86。m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{20}H_{23}N_6$＝347.1979实测＝347.1977。

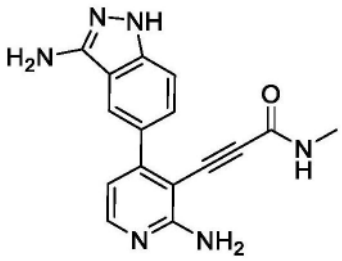
[1765] 实施例98

[1766] 3-(2-氨基-4-氯吡啶-3-基)-N-甲基丙酰胺

[1767] 

[1768] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.15g,0.59mmol)、碘化铜(I)(0.006g,0.03mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.004g,0.03mmol)在3mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入N-甲基丙酰胺(0.059g,0.7089mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用无水硫酸镁干燥,并减压浓缩,残余物用柱色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为深棕色油状物(0.073g,59%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.77(d,J＝5.1Hz,1H),7.98(d,J＝5.4Hz,1H),6.88(s,2H),6.74(d,J＝5.4Hz,1H),2.71(d,J＝4.8Hz,3H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$.对于$C_9H_8ClN_3O$分子量:209.6330实测210.5。

[1769] 3-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-N-甲基丙酰胺

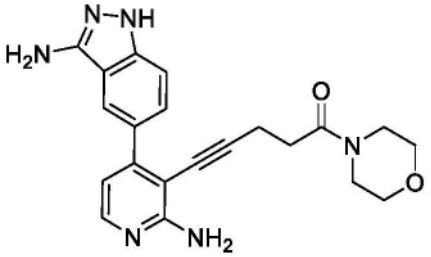
[1770] 

[1771] 向在充有氩气的密封管中的3-(2-氨基-4-氯吡啶-3-基)-N-甲基丙酰胺(0.073g,0.349mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.1035g,0.419mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.0114g,0.0174mmol,5mol%)、碳酸铯(0.341g,1.047mmol)中加入脱气的二噁烷和水的混合物(18:2,7mL),并在110℃下搅拌18小时,浓缩并通过快速色谱(50% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到3-(2-氨基-4-(3-氰基-4-氟苯基)吡啶-3-基)-N-甲基丙酰胺。

[1772] 然后将得到的氟苄腈溶解在乙醇(8mL)中,并加入肼(2mL,1mol乙醇溶液)。将所得混合物在回流下搅拌2小时,冷却,浓缩并通过HPLC纯化得到目标化合物,为黄色粉末(0.015g,14%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.27(s,1H),8.54(d,J＝4.8Hz,2H),8.39(d,J＝4.9Hz,1H),8.13(d,J＝2.4Hz,1H),8.08(dd,J＝8.8,2.3Hz,2H),7.45(d,J＝8.8Hz,1H),7.32(d,J＝2.1Hz,1H),7.28(d,J＝4.9Hz,1H),2.83(d,J＝4.6Hz,3H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$.$C_{16}H_{14}N_6O$分子量:306.3290实测307.1。

[1773] 实施例99

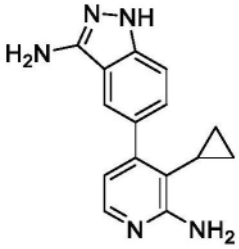
[1774] 5-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-1-吗啉代戊-4-炔-1-酮

[1775] 

[1776] 将5-(2-氨基-4-氯吡啶-3-基)-1-吗啉代戊-4-炔-1-酮(100mg,0.3mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(103mg,0.4mmol,1.3当量)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(9.8mg,0.015mmol,5mol%)和二噁烷(1.8mL)装入2-5mL Biotage MW管中。用氮气吹扫所得悬浮液5分钟,然后加入1M K_3PO_4水溶液(1.8mL)。将反应混合物加热至110℃保持16小时。然后让反应混合物冷却至室温,然后用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。然后用无水硫酸镁干燥合并的有机级分,过滤,并在减压下除去溶剂。然后通过HPLC纯化粗产物得到所需产物,为浅黄色固体(14mg)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-D_6)δ1.12(m,4H),1.64(m,4H),2.38(t,J=6.9Hz,1H),2.66(t,J=7.0Hz,1H),6.96(d,J=6.6Hz,1H),7.31(d,J=8.7Hz,1H),7.68(dd,J=8.4和1.6Hz,1H),7.84(d,J=7.8Hz,1H),8.24(s,1H)。LRMS:计算为$C_{21}H_{22}N_6O_2$ 390.18;实测:391.20。

[1777] 实施例100

[1778] 5-(2-氨基-3-环丙基吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

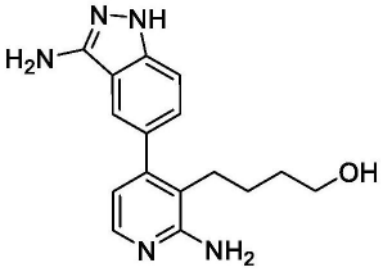
[1779] 

[1780] 将4-氯-3-环丙基吡啶-2-胺(29.5mg,0.175mmol,1当量)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(59mg,0.228mmol,1.3当量)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(5.7mg,0.00875mmol)在EtOH(0.7mL)中的混合物装入0.5-2mL MW管中,在氩气下搅拌,然后加入1M K_3PO_4水溶液(0.35mL)。在温和的氩气流下将反应物加热至50℃保持10分钟,然后在100℃加热24小时。然后将搅拌的反应混合物冷却至室温,用水(7mL)缓慢稀释,沉淀出固体,将所述固体过滤并用1M Na_2CO_3水溶液(10mL x 3)、水(10mL)和己烷(2mL)洗涤得到标题化合物,为米色固体(26mg)。

[1781] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ-0.18--0.10(m,2H),0.66-0.75(m,2H),1.63-1.75(m,1H),5.39(s,2H),5.79(s,2H),6.47(d,J=5.2Hz,1H),7.23(d,J=8.5Hz,1H),7.33(dd,J=8.6,1.6Hz,1H),7.76(s,1H),7.82(d,J=5.2Hz,1H),11.42(s,1H).

[1782] 实施例101

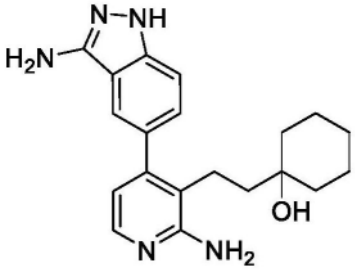
[1783] 4-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)丁-1-醇

[1784] 

[1785] 向4-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇(实施例84SU1503)(42mg,0.14mmol)在1.2mL无水MeOH中的溶液中加入10% Pd/C(20mg,0.19mmol)。在氢气气氛下,在室温下搅拌该反应物,o/n。所得混合物用EtOAc稀释,通过二氧化硅过滤,减压浓缩,残余物通过HPLC纯化,得到标题化合物,为白色固体(21mg,0.07mmol,52%)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD):δ1.36-1.50(m,2H),1.54-1.66(m,2H),2.60-2.71(m,2H),3.44(t,J=6.3Hz,2H),6.81(d,J=6.3Hz,1H),7.29(dd,J=8.6,1.7Hz,1H),7.42(dd,J=8.6,0.9Hz,1H),7.71(dd,J=1.7,0.9Hz,1H),7.77(d,J=6.3Hz,1H),8.30(br s,1H),缺失5个质子。LRMS:计算为$C_{16}H_{19}N_5O$ 297.2实测298.3(M+1)。

[1786] 实施例102

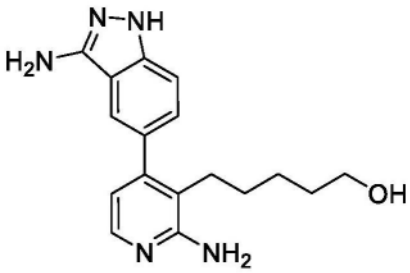
[1787] 1-(2-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙基)环己烷-1-醇

[1788] 

[1789] 向1-((2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)环己烷-1-醇(实施例90)(90mg,0.26mmol)在2.7mL无水MeOH中的溶液中加入10% Pd/C(40mg,0.38mmol)。在氢气气氛下,在室温下搅拌该反应物,o/n。所得混合物用EtOAc稀释,通过二氧化硅过滤,减压浓缩,残余物通过HPLC纯化,得到标题化合物,为白色固体(67mg,0.19mmol,71%)。1H NMR(400MHz,MeOD):δ1.20-1.51(m,10H),1.58-1.67(m,2H),2.55-2.64(m,2H),6.77(d,J=5.2Hz,1H),7.28(d,J=8.5Hz,1H),7.42(d,J=8.5Hz,1H),7.70(s,1H),7.76(d,J=5.2Hz,1H),8.56(br s,1H),缺失4个质子。LRMS:计算为$C_{20}H_{25}N_5O$ 351.2实测352.2(M+1)。

[1790] 实施例103

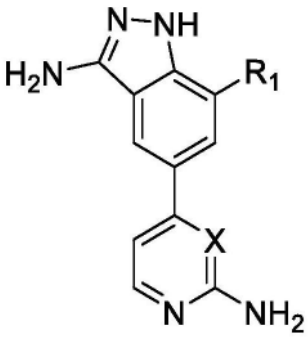
[1791] 5-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)戊-1-醇

[1792] 

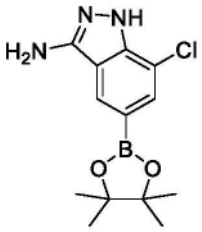
[1793] 向5-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇(实施例85)(68mg,0.22mmol)在1.7mL无水MeOH中的溶液中加入10% Pd/C(35mg,0.33mmol)。在氢气气

氛下,在室温下搅拌该反应物,o/n。所得混合物用EtOAc稀释,通过二氧化硅过滤,减压浓缩,残余物通过HPLC纯化,得到标题化合物,为白色固体(45mg,0.15mmol,65%)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD):δ1.19-1.29(m,2H),1.31-1.41(m,2H),1.45-1.56(m,2H),2.54-2.61(m,2H),3.41(t,J=6.4Hz,2H),6.68(d,J=5.8Hz,1H),7.25(dd,J=8.6,1.6Hz,1H),7.39(dd,J=8.6,0.9Hz,1H),7.66(dd,J=1.6,0.9Hz,1H),7.77(d,J=5.8Hz,1H),缺失6个质子。LRMS:计算为$C_{17}H_{21}N_5$ 311.2实测312.2(M+1)。

[1794] 第7节-下式化合物:

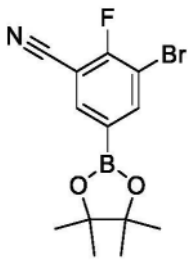
[1795] 

[1796] 制备7-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺的一般方法

[1797] 

[1798] 向3-氯-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.4g,1.4mmol)在乙醇(20mL)中的溶液中加入水合肼(0.22mL,2.47g,6.8mmol,50-60%),将反应物在回流下搅拌18小时。蒸发溶剂,并将残余物用12mL EtOAc和石油醚(1:1)研磨,然后真空过滤,用水洗涤,然后用60-80%石油醚洗涤,得到所需化合物,为黄色固体(320mg,75%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.01(s,1H),8.18-8.12(m,1H),7.45(s,1H),5.68(s,2H),1.31(s,12H)。

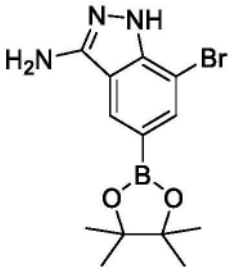
[1799] 制备3-溴-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈的一般方法

[1800] 

[1801] 将密封小瓶(20mL)中的双(频哪醇基)二硼(1.5g,5.99mmol,1.2当量)、4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(67mg,0.25mmol,0.05当量)和(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚物(132mg,0.2mmol,0.04当量)在无水MTBE(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。然后加入3-溴-2-氟苄腈(1g,5mmol,1当量)在无水MTBE(2mL)中的溶液,将所得反应混合物在80℃搅拌

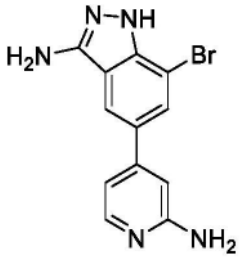
18小时。反应物在减压下蒸发。通过快速柱色谱(用乙醚:石油醚0％至10％的梯度洗脱)纯化粗残余物得到标题产物,为白色固体(1.3g,4.0mmol,80％)。1H NMR(500MHz,DMSO)δ1.32(s,12H),8.05(dd,J＝6.2,1.5Hz,1H),8.16(dd,J＝7.2,1.5Hz,1H).^{19}F NMR(471MHz,DMSO-d_6)δ-98.28。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$325.03,327.03。

[1802] 制备7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺的一般方法

[1803] 

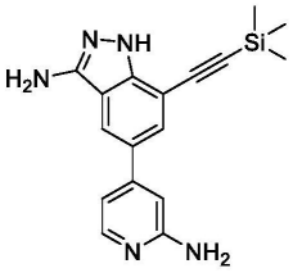
[1804] 将3-溴-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(1g,3.1mmol,1当量)与肼溶液(1M,在THF中,6.2mL,6.2mmol,2当量)在回流下搅拌18小时。将反应混合物减压浓缩,冷却,并在EtOAc(50mL)和水(30mL)之间萃取。有机层用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。粗产物用甲醇洗涤结晶,得到标题产物,为浅棕色固体(0.8g,2.37mmol,76％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.93(s,1H),8.19(s,1H),7.60(s,1H),5.68(s,2H),1.31(s,12H)。LRMS(ESI-MS)m/z[M]$^+$337.01(100％),339.01(100％)。

[1805] 用于合成5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-溴-3-氨基-1H-吲唑的一般方法

[1806] 

[1807] 将5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-7-溴-3-氨基-1H-吲唑(176.1mg,0.6mmol)、2-氨基-4-溴吡啶(86.5mg,0.5mmol)和[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(16.3mg,0.025mmol)置于2-5mL微波小瓶中,将该小瓶密封并用氮气吹扫。加入乙醇(1.5mL),并在搅拌下使悬浮液达到50℃,然后加入K_3PO_4(无O_2,1M,0.75mL)。搅拌持续24小时。所得溶液在EtOAc中稀释,用水洗涤并在减压下吸附到二氧化硅上。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0％,6CV;0-2％,1CV;2％,3CV;2-10％,1CV;10％,4CV)产生产物,为黄色固体(42mg,32％)。1H(DMSO-d6,400MHz)δ5.64(s,2H),5.92(s,2H),6.72(s,1H),6.80(dd,J＝5.4&1.1Hz,1H),7.71(s,1H),7.95(d,J＝5.6Hz,1H),8.11(s,1H),11.93(br s,1H);LR-MS ESI 304.02(100％),306.02(100％)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{12}H_{11}N_5Br$要求304.0198实测304.0200。

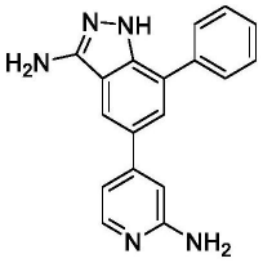
[1808] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-1H-吲唑-3-胺(DB14/71)

[1809] 

[1810] 将5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-溴-3-氨基-1H-吲唑(0.030g,0.1mmol)、TMS乙炔(28μL,0.2mmol)和四(三苯基膦)钯(0)催化剂(0.012g,0.01mmol)和CuI(0.002g,0.01mmol)置于2-5mL微波小瓶中,将其密封并用氮气吹扫。加入DMF(1.5mL)和Net_3(1.5mL),在搅拌下使悬浮液达到60℃并保持16小时。所得溶液在EtOAc中稀释,用水洗涤并在减压下吸附到二氧化硅上。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0%-10%,1CV;10%,4CV)产生产物,为黄色固体(42mg,32%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ0.28(s,9H)5.61(s,2H),5.90(s,2H),6.73(s,1H),6.80(s,1H),7.57(s,1H),7.94(s,1H),8.13(s,1H),11.89(br s,1H);LR-MS ESI 322.27(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{17}H_{20}N_5Si$要求322.1488实测322.1490。

[1811] 实施例104

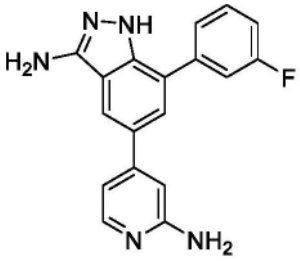
[1812] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-苯基-1H-吲唑-3-胺

[1813] 

[1814] 将5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-氯-3-氨基-1H-吲唑(实施例1)(0.050g,0.19mmol)、苯基硼酸(0.046g,0.38mmol)和[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.006g,0.01mmol)置于2-5mL微波小瓶中,将该小瓶密封并用氮气吹扫。加入乙醇(1.5mL),并在搅拌下使悬浮液达到90℃,然后加入K_3PO_4(无O_2,1M,0.60mL)。搅拌持续24小时。所得溶液在EtOAc中稀释,用水洗涤并在减压下吸附到二氧化硅上。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为浅黄色固体(0.024g,42%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ5.53(s,2H),5.87(s,2H),6.79(s,1H),6.87(d,J=1.1Hz,1H),7.46(m,1H),7.53(m,3H),7.74(d,J=7.5Hz,1H),7.95(d,J=4.7Hz,1H)8.08(s,1H),11.65(br s,1H);LR-MS ESI 302.24(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{18}H_{15}N_5$要求302.1406实测302.1402。

[1815] 实施例105

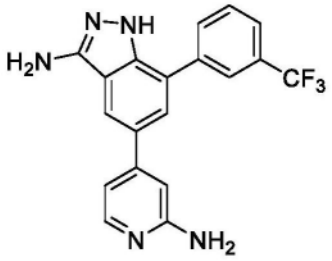
[1816] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-氟苯基)-1H-吲唑-3-胺

[1817] 

[1818] 使用类似于实施例104的方法,用3-氟苯基硼酸(0.062g,0.38mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.017g,27%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ5.58(s,2H),5.87(s,2H),6.79(s,1H),6.89(d,J=6.5Hz,1H),7.26(s,1H),7.59(m,2H),7.95(d,J=5.0Hz,1H),8.12(s,1H),11.74(br s,1H);LR-MS ESI 320.20(100%)。LRMS:对于$C_{18}H_{14}FN_5$要求319.12实测320.13。

[1819] 实施例106

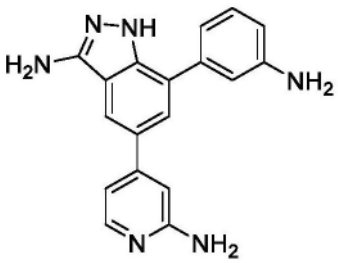
[1820] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吲唑-3-胺

[1821] 

[1822] 使用类似于实施例104的方法,用3-三氟甲基苯基硼酸(0.072g,0.38mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8cv;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.023g,33%);^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ5.60(s,2H),5.94(s,2H),6.80(s,1H),6.90(dd,J=1.3&5.4Hz,1H),7.60(d,J=1.4Hz,1H),7.76(m,2H),7.96(d,J=5.4Hz,1H)8.08(m,2H),8.14(d,J=1.6Hz,1H)11.80(br s,1H);LR-MS ESI 370.18(100%)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{19}H_{15}F_3N_5O$要求369.12实测370.13。

[1823] 实施例107

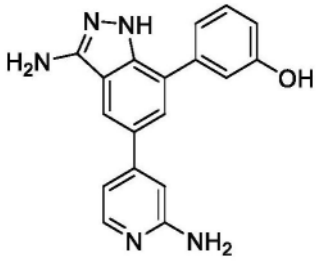
[1824] 7-(3-氨基苯基)-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1825] 

[1826] 使用类似于实施例104的方法,用3-氨基苯基硼酸(0.082g,0.38mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.021g,35%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)5.11(s,2H),5.49(s,2H),5.88(s,2H),6.61(d,J=5.2Hz,1H),6.77(s,1H),6.86(m,2H),6.92(s,1H),7.15(t,J=5.3Hz,1H),7.49(s,1H),7.94(d,J=5.4Hz,1H),8.03(s,1H),11.49(br s,1H);LR-MS ESI 317.23(100%)。LRMS:对于$C_{18}H_{17}N_6$要求316.14实测317.14。

[1827] 实施例108

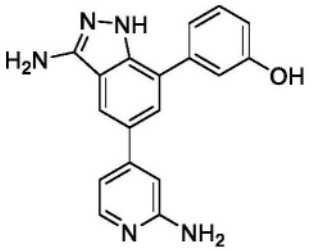
[1828] 3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯酚

[1829] 

[1830] 使用类似于实施例104的方法,用3-羟基苯基硼酸(0.032g,0.23mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.010g,17%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ5.51(s,2H),5.88(s,2H),6.80(m,3H),7.09(s,1H),7.15(d,J=5.3Hz,1H),7.30(t,J=7.9Hz,1H)7.49(s,1H),7.96(d,J=5.4Hz,1H),8.06(m,1H),11.59(br s,1H);LR-MS ESI 318.15(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{18}H_{16}N_5O$要求317.13实测318.13。

[1831] 实施例109

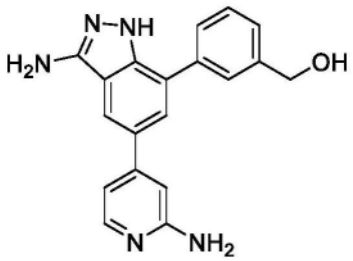
[1832] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-甲氧基苯基)-1H-吲唑-3-胺

[1833] 

[1834] 使用类似于实施例104的方法,用3-甲氧基苯基硼酸(0.057g,0.38mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EEtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.032g,51%);^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ3.85(s,3H),5.53(s,2H),5.91(s,2H),6.79(s,1H),6.88(dd,J=1.6&5.4Hz,1H),6.88(dd,J=2.2&7.8Hz,1H)7.24(s,1H),7.28(d,J=7.5Hz,1H),7.42(t,J=7.9Hz,1H),7.55(d,J=1.6Hz,1H),7.95(d,J=5.7Hz,1H)8.08(d,J=1.6Hz,1H),11.66(br s,1H);LR-MS ESI 332.21(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{19}H_{18}N_5O$要求332.14实测332.15。

[1835] 实施例110

[1836] (3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯基)甲醇

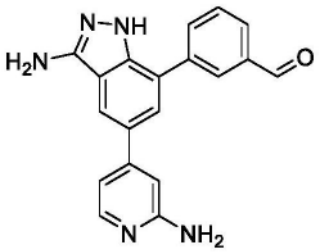
[1837] 

[1838] 使用类似于实施例104的方法,用3-羟甲基苯基硼酸(0.072g,0.38mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.016g,25%);^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ4.61(d,J=6.0Hz,2H),5.17(t,J

＝1.6Hz,1H),5.54(s,2H),5.88(s,2H),6.78(s,1H),6.86(dd,J＝1.6&5.4Hz,1H),7.38(d,J＝1.6Hz,1H),7.42(t,J＝7.9Hz,1H),7.56(d,J＝1.6Hz,1H),7.59(d,J＝1.6Hz,1H),7.65(s,1H),7.94(d,J＝5.4Hz,1H),8.07(d,J＝1.3Hz,1H),11.61(br s,1H);LR-MS ESI 332.22(100%)。LRMS:对于$C_{19}H_{18}N_5O$要求331.14实测332.14。

[1839] 实施例111

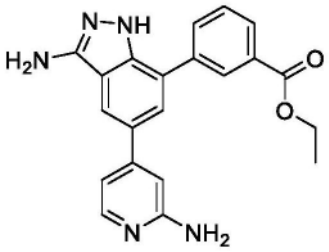
[1840] 3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯甲醛

[1841] 

[1842] 使用类似于实施例104的方法,用3-甲酰基苯基硼酸(0.072g,0.38mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.021g,32%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ5.51(s,2H),5.88(s,2H),6.79(s,1H),6.85(m,2H),7.09(s,1H),7.15(d,J＝7.9Hz,1H),7.30(t,J＝7.9Hz,1H),7.49(d,J＝1.6Hz,1H),7.94(d,J＝5.4Hz,1H),8.06(d,J＝1.3Hz,1H),9.52(s,1H),11.58(br s,1H);LRMS:对于$C_{19}H_{15}N_5O$要求329.14实测330.13。

[1843] 实施例112

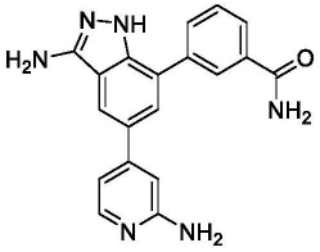
[1844] 3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯甲酸乙酯

[1845] 

[1846] 使用类似于实施例104的方法,用(3-(乙氧羰基)苯基)硼酸(0.072g,0.38mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.024g,34%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ1.34(t,J＝7.2Hz,3H),4.36(q,J＝6.9Hz,2H),5.62(s,2H),5.89(s,2H),6.79(s,1H),6.88(d,J＝4.4Hz,1H),7.56(s,1H),7.68(t,J＝7.9Hz,1H),7.99(m,3H),8.13(s,1H),8.23(s,1H),11.74(br s,1H);LR-MS ESI 374.20(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{21}H_{20}N_5O_2$要求373.15实测374.16。

[1847] 实施例113

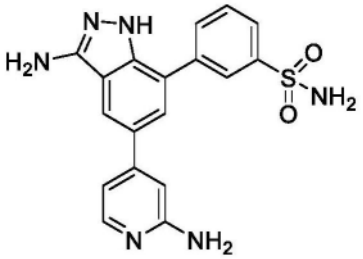
[1848] 3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯甲酰胺

[1849] 

[1850] 使用类似于实施例104的方法,用(3-氨基甲酰基苯基)硼酸(0.075g,0.38mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.011g,16%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ5.57(s,2H),5.89(s,2H),6.79(s,1H),6.88(d,J=1.9&6.9Hz,1H),7.42(s,2H),7.61(m,2H),7.87(t,J=7.5Hz,2H),7.96(d,J=5.3Hz,1H),7.98(m,2H),8.11(m,3H),11.73(br s,1H);LRMS:对于$C_{19}H_{16}N_6O$要求344.14实测345.14。

[1851] 实施例114

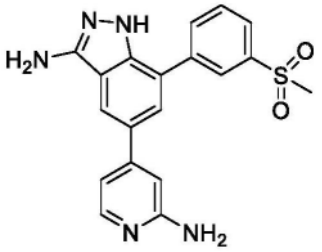
[1852] 3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯磺酰胺

[1853] 

[1854] 使用类似于实施例104的方法,用(3-氨磺酰基苯基)硼酸(0.076g,0.38mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.023g,24%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ5.66(s,2H),5.94(s,2H),6.78(s,1H),6.88(d,J=1.9&6.9Hz,1H),7.38(s,2H),7.61(d,J=1.9Hz,1H),7.73(t,J=9.8Hz,1H),7.87(d,J=10.3Hz,1H),7.98(m,2H),8.16(m,2H),11.70(br s,1H);LR-MS ESI 381.16(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{18}H_{17}N_6O_2S$要求381.1134实测381.1145。

[1855] 实施例115

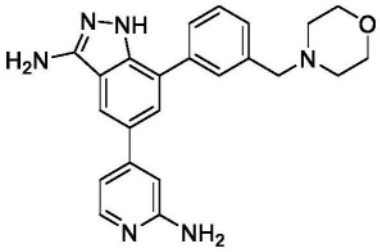
[1856] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-(甲磺酰基)苯基)-1H-吲唑-3-胺

[1857] 

[1858] 使用类似于实施例104的方法,用(3-(甲磺酰基)苯基)硼酸(0.074g,0.38mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.036g,32%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ3.33(s,3H),5.62(s,2H),5.89(s,2H),6.78(s,1H),6.89(dd,J=1.6&5.4Hz,1H),7.63(d,J=1.3Hz,1H),7.79(t,J=7.9Hz,1H),7.96(d,J=5.7Hz,1H),8.07(d,J=8.2Hz,1H),8.18(s,1H),8.19(s,1H),11.82(br s,1H);LR-MS ESI 380.13(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{19}H_{18}N_6OS$要求380.1181实测380.1201。

[1859] 实施例116

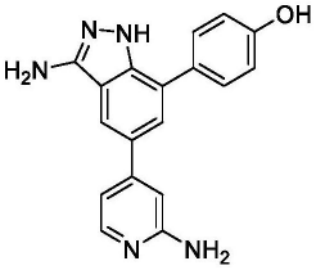
[1860] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吲唑-3-胺

[1861] 

[1862] 使用类似于实施例104的方法,用(3-(吗啉代甲基)苯基)硼酸(0.051g,0.23mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.017g,34%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ2.40(m,4H),3.57(m,6H),5.54(s,2H),5.88(s,1H)6.78(s,1H),6.87(d,J=5.5Hz,1H),7.37(d,J=7.9Hz,1H),7.47(t,J=7.9Hz,1H),7.55(s,J=1.6Hz,1H),7.62(m,2H),7.95(d,J=5.4Hz,1H),8.08(d,J=1.6Hz,1H),11.63(br s,1H);LR-MS ESI 401.22(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{23}H_{25}N_6O$要求401.2090实测401.2096。

[1863] 实施例117

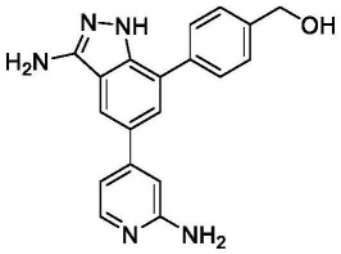
[1864] 4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯酚

[1865] 

[1866] 使用类似于实施例104的方法,用4-羟基苯基硼酸(0.032g,0.23mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.021g,39%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ5.48(s,2H),5.86(s,2H),6.77(s,1H)6.85(d,J=5.4Hz,1H),6.90(d,J=8.5Hz,1H),7.46(s,1H),7.55(d,J=8.5Hz,1H),7.94(d,J=5.4Hz,1H),7.99(m,1H),11.53(br s,1H);LR-MS ESI 318.15(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{18}H_{16}N_5O$要求317.1355实测317.1358。

[1867] 实施例118

[1868] (4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯基)甲醇

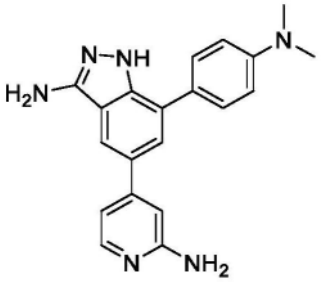
[1869] 

[1870] 使用类似于实施例104的方法,用3-羟甲基苯基硼酸(0.072g,0.38mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.012g,22%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ4.59(d,J=6.3Hz,2H),5.29(br s,1H),5.56(s,2H),5.91(s,2H),6.79(s,1H),6.88(d,J=6.0Hz,1H),7.48(d,J=9.4Hz,2H),7.56(s,1H),7.71(d,J=9.4Hz,1H),7.97(d,J=6.6Hz,1H),8.08(s,1H),11.67(br s,

1H);LR-MS ESI 332.22(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{19}H_{18}N_5O$要求332.1511实测332.1523。

[1871] 实施例119

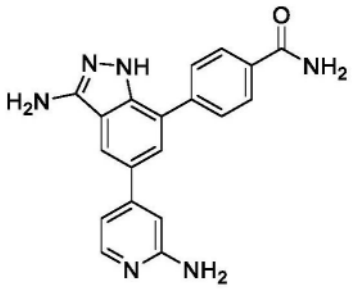
[1872] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-(二甲氨基)苯基)-1H-吲唑-3-胺

[1873] 

[1874] 使用类似于实施例104的方法,用(4-(二甲氨基)苯基)硼酸(0.064g,0.38mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.016g,25%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ2.98(s,6H),5.51(s,2H),5.97(s,2H),6.80(s,1H),6.89(m,3H),7.58(s,1H),7.60(d,J=11.0Hz,2H),7.96(d,J=7.0Hz,1H),8.99(d,J=1.9Hz,1H),11.56(br s,1H);LR-MS ESI 345.26(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{20}H_{21}N_6$要求345.1828实测345.1840。

[1875] 实施例120

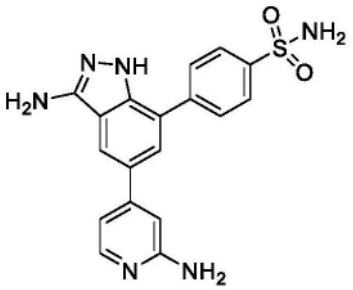
[1876] 4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯甲酰胺

[1877] 

[1878] 使用类似于实施例104的方法,用(4-氨基甲酰基苯基)硼酸(0.062g,0.38mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.013g,21%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ5.58(s,2H),5.95(s,2H),6.81(s,1H),6.90(d,J=4.1Hz,1H),7.40(s,1H),7.62(s,1H),7.82(d,J=8.2Hz,1H),7.96(d,J=5.3Hz,1H),8.03(m,3H),8.12(s,1H),11.72(br s,1H);LR-MS ESI 345.17(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{19}H_{17}N_6O$要求345.1464实测345.1466。

[1879] 实施例121

[1880] 4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯磺酰胺

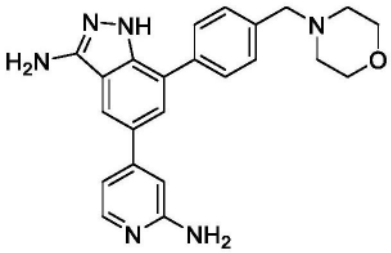
[1881] 

[1882] 使用类似于实施例104的方法,用(4-氨磺酰基苯基)硼酸(0.076g,0.38mmol)制备

该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.011g,13%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ5.60(s,2H),5.89(s,2H),6.79(s,1H),6.89(d,J=4.1Hz,1H),7.45(s,2H),7.63(s,1H),7.95(m,5H),8.14(s,1H),11.77(br s,1H);LR-MS ESI 381.30(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{18}H_{17}N_6O_2S$要求381.1134实测381.1145。

[1883] 实施例122

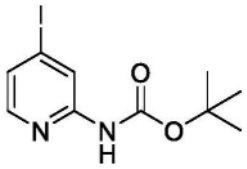
[1884] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吲唑-3-胺

[1885] 

[1886] 使用类似于实施例104的方法,用(4-(吗啉代甲基)苯基)硼酸(0.051g,0.23mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.020g,21%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ2.41(m,4H),3.54(s,2H),3.60(m,4H),5.53(s,2H),5.93(s,2H),6.80(s,1H)6.88(d,J=5.7Hz,1H),7.45(d,J=7.9Hz,1H),7.55(d,J=1.6Hz,1H),7.70(d,J=7.9Hz,2H),7.94(d,J=5.7Hz,1H),8.08(d,J=1.6Hz,1H),11.63(br s,1H);LR-MS ESI 401.22(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{23}H_{25}N_6O$要求401.2090实测401.2096。

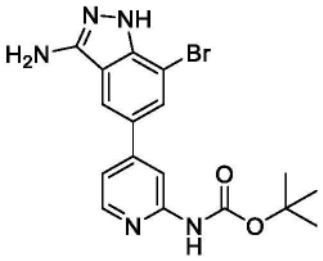
[1887] 实施例123

[1888] (4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1889] 

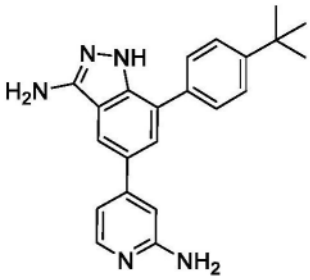
[1890] 在氩气保护下,向4-碘吡啶-2-胺(2.7g,12.27mmol)在二噁烷(10mL)中的溶液中加入DMAP(1.79g,14.72mmol),然后加入Boc_2O(2.812g,12.88mmol)。将所得反应混合物在80℃下搅拌12小时。然后将反应物冷却,并倒入20mL水中淬灭,用EtOAc(3×30mL)萃取,并用盐水(10mL)洗涤。将合并的有机层浓缩并通过用EtOAc:石油醚(0-50%)梯度快速洗脱来纯化,得到目标化合物,为灰白色固体(2.94g,75%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.94(s,1H),8.24(d,J=1.4Hz,1H),7.97(d,J=5.2Hz,1H),7.42(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),1.48(s,9H)。LRMS(ESI+ve):$C_{10}H_{13}IN_2O_2$分子量:320.1305实测321.0。

[1891] (4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1892] 

[1893] 在氩气氛下,向(4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.3g,3.64mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)溶液中的溶液中加入碳酸铯(3.556g,10.9mmol)、7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(1.28g,3.818mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)催化剂(0.143g,0.204mmol)。然后将反应物密封并在90℃下搅拌18小时。然后用EtOAc(30mL)稀释冷却的反应物,并用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤。然后在减压下浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,用50-100%石油醚:EtOAc洗脱得到所需化合物,为浅棕色固体(1.05g,64%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.99(s,1H),9.79(s,1H),8.28(d,J=5.3Hz,1H),8.19(d,J=1.4Hz,1H),8.09(d,J=1.5Hz,1H),7.79(d,J=1.5Hz,1H),7.33(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),5.72(s,2H),1.51(s,9H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{17}H_{18}BrN_5O_2$分子量:404.2680实测404.0,405.0。

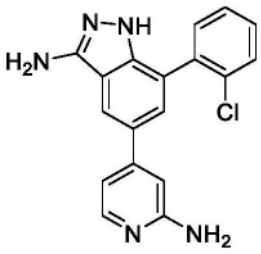
[1894] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-(叔丁基)苯基)-1H-吲唑-3-胺

[1895] 

[1896] 在氩气氛下,向(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.095g,0.235mmol)和4-叔丁基苯基硼酸(0.050g,0.282mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)溶液中的溶液中加入碳酸钠(0.075g,0.705mmol)和[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.0082g,0.012mmol)。然后将反应物密封并在90℃下搅拌18小时。然后用TBAF处理冷却的反应物以脱保护,用EtOAc(30mL)稀释,并用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤。然后在减压下浓缩有机层并通过HPLC纯化,得到所需化合物,为黄色粉末(0.012g,11%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.38(d,J=1.7Hz,1H),8.11-8.06(m,1H),8.01(d,J=6.2Hz,2H),7.78-7.75(m,2H),7.73(d,J=1.7Hz,1H),7.66-7.60(m,2H),7.39-7.36(m,2H),1.42(s,9H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{22}H_{23}N_5$分子量357.4610实测358.2。

[1897] 实施例124

[1898] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(2-氯苯基)-1H-吲唑-3-胺

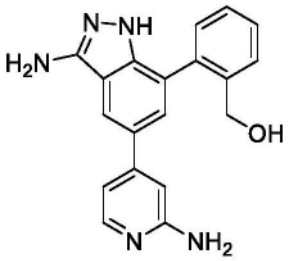
[1899] 

[1900] 使用类似于实施例104的方法,用2-氯苯基硼酸(0.060g,0.38mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.028g,25%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ5.50(s,2H),5.87(s,2H),6.75(s,1H),6.83(d,J=4.0Hz,1H),7.45(m,2H),7.51(m,1H),7.60(m,1H),7.95(d,J=5.3Hz,1H),8.13(s,1H),11.43(br s,1H);LR-MS ESI 336.22(100%),338.22(35%)。HRMS(ESI+ve):

对于$C_{18}H_{15}ClN_5$要求336.1016实测336.1032。

[1901] 实施例125

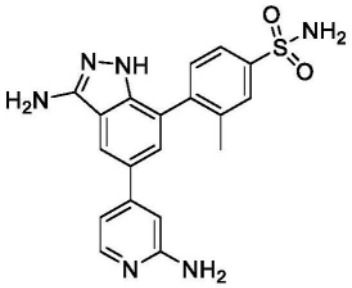
[1902] (2-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯基)甲醇

[1903] 

[1904] 使用类似于实施例104的方法,用2-羟甲基苯基硼酸(0.072g,0.38mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.017g,14%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ4.34(d,J=5.1Hz,2H),5.08(t,J=5.0Hz,1H),5.49(s,2H),5.85(s,2H),6.75(s,1H),6.83(dd,J=1.6&5.4Hz,1H),7.36(m,3H),7.45(t,J=7.6Hz,1H),7.65(d,J=7.9Hz,1H),7.93(d,J=5.4Hz,1H),8.07(d,J=1.3Hz,1H),11.61(br s,1H);LR-MS ESI 332.22(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{19}H_{18}N_5O$要求332.1511实测332.1523。

[1905] 实施例126

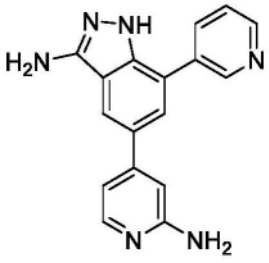
[1906] 4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)-3-甲基苯磺酰胺

[1907] 

[1908] 使用类似于实施例104的方法,用(2-甲基-4-氨磺酰基苯基)硼酸(0.074g,0.38mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.024g,16%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ5.52(s,2H),2.22(s,3H),5.85(s,2H),6.76(s,1H),6.84(s,1H),7.33(s,1H),7.40(s,2H),7.51(d,J=7.8Hz,1H),7.74(d,J=7.9Hz,1H),7.81(s,1H),7.94(m,2H),8.13(s,1H),11.44(br s,1H);LR-MS ESI 395.26(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{19}H_{19}N_6O_2S$要求395.1290实测395.1290。

[1909] 实施例127

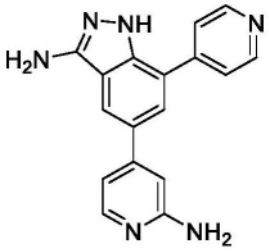
[1910] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1911] 

[1912] 使用类似于实施例104的方法,用吡啶-3-基硼酸(0.046g,0.38mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.031g,27%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ5.59(s,2H),5.89(s,2H),6.81(s,1H),6.90(d,J=4.4Hz,1H),7.54(m,1H),7.61(s,1H),7.96(d,J=4.7Hz,1H),8.14(s,1H),8.62(d,J=3.8Hz,1H),11.81(br s,1H);LR-MS ESI 303.10(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{17}H_{15}N_6$要求303.1358实测303.1346。

[1913] 实施例128

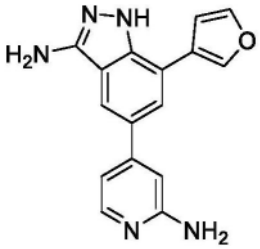
[1914] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[1915] 

[1916] 使用类似于实施例104的方法,用吡啶-4-基硼酸(0.075g,0.38mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)得到产物,为灰白色固体(0.010g,11%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)δ5.63(s,2H),5.91(s,2H),6.80(s,1H),6.88(d,4.5Hz,1H),7.69(s,1H),7.76(s,1H),7.96(d,J=4.8Hz,1H),8.19(s,1H),8.68(d,J=3.9Hz,1H),11.82(br s,1H);LR-MS ESI 303.10(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{17}H_{15}N_6$要求303.1358实测303.1346。

[1917] 实施例129

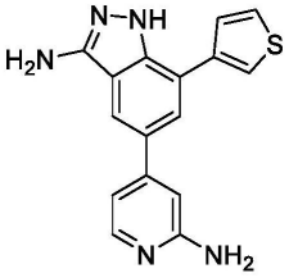
[1918] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(呋喃-3-基)-1H-吲唑-3-胺

[1919] 

[1920] 使用类似于实施例104的方法,用呋喃-3-基硼酸(0.056g,0.38mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.022g,25%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)5.58(s,2H),5.87(s,2H),6.78(s,1H),6.87(dd,J=1.6&5.4Hz,1H),7.19(s,1H),7.73(s,1H),7.82(s,1H),7.96(d,J=5.0Hz,1H),8.01(s,1H),8.40(s,1H),11.48(br s,1H);LR-MS ESI 292.20(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{16}H_{14}N_5O$要求292.1198实测292.1203。

[1921] 实施例130

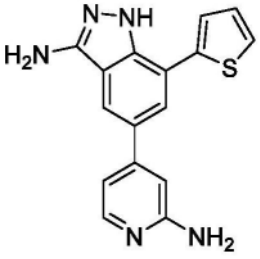
[1922] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(噻吩-3-基)-1H-吲唑-3-胺

[1923] 

[1924] 使用类似于实施例104的方法,用噻吩-3-基硼酸(0.058g,0.38mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.042g,48%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)5.57(s,2H),5.89(s,2H),6.79(s,1H),6.89(d,J=5.4Hz,1H),7.70(m,3H),7.95(d,J=5.0Hz,1H),7.99(s,1H),8.05(s,1H),11.6(br s,1H);LR-MS ESI 308.22(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{16}H_{14}N_5S$要求308.0970实测308.0972。

[1925] 实施例131

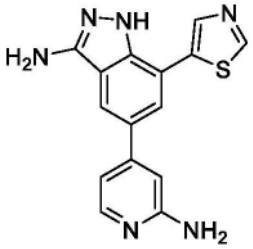
[1926] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(噻吩-2-基)-1H-吲唑-3-胺

[1927] 

[1928] 使用类似于实施例104的方法,用噻吩-2-基硼酸(0.058g,0.38mmol)制备该化合物。HLPC纯化(参见一般实验部分)产生产物,为灰白色固体(0.031g,27%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)7.25(m,3H),7.70(m,3H),7.89(s,2H),8.02(d,J=5.0Hz,1H),8.30(s,1H),11.95(br s,1H),13.23(br s,1H);LR-MS ESI 308.27(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{16}H_{14}N_5S$要求308.0970实测308.0972。

[1929] 实施例132

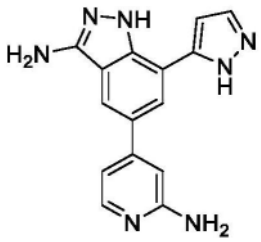
[1930] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(噻唑-5-基)-1H-吲唑-3-胺

[1931] 

[1932] 使用类似于实施例104的方法,用噻唑-5-基硼酸(0.049g,0.38mmol)制备该化合物。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.034g,27%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)5.72(s,2H),5.96(s,2H),6.76(s,1H),6.85(d,J=3.8Hz,1H),7.67(s,1H),7.98(d,J=5.5Hz,1H),8.15(s,1H),8.47(s,1H),9.20(s,1H),11.81(br s,1H);LR-MS ESI 309.21(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{15}H_{13}N_6S$要求309.0922实测309.0972。

[1933] 实施例133

[1934] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(1H-吡唑-5-基)-1H-吲唑-3-胺

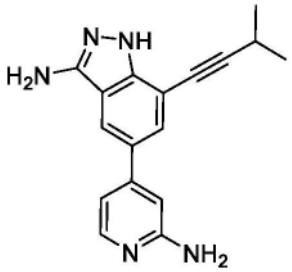
[1935] 

[1936] 向2-5mL MW管中装入5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-氯-1H-吲唑-3-胺(实施例1)(52mg,0.2mmol,1当量)、三氟(1H-吡唑-5-基)硼酸钾(52mg,0.2mmol,1.5mmol,1.5当量)、XphosG2(7.9mg,0.01mmol,5mol%)在1,4-二噁烷(无氧,1.8mL)中的混合物,在温和的氮气流下加热至60℃保持5分钟,然后加入1M K_2CO_3水溶液(无氧,0.6mL,1mmol,3当量)并将反应混合物加热至110℃保持15小时。然后将反应混合物冷却至室温,用水(50mL)和1M K_2CO_3水溶液(1mL)稀释,并用EtOAc(80mL)萃取。分离有机层,用水(50mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并通过快速色谱纯化,得到标题化合物,为黄色固体(27mg)。

[1937] ^1H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ5.57(s,2H),5.92(s,2H),6.79(s,1H),6.88(d,J=5.3Hz,1H),7.01(d,J=2.2Hz,1H),7.88(s,1H),7.91-8.00(m,2H),8.04(s,1H),11.11(s,1H),13.09(s,1H).

[1938] 实施例134

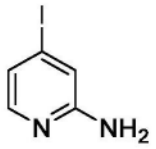
[1939] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺

[1940] 

[1941] 在密封管中,将5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-溴-1H-吲唑-3-胺(0.03g,0.09mmol)、碘化铜(I)(0.0008g,0.0045mmol)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.003g,0.0045mmol)在0.27mL四氢呋喃:三乙胺(1:4)中的溶液脱气,随后加入3-甲基丁-1-炔(0.013mL,0.13mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后,反应混合物用EtOAc稀释,并用水萃取。萃取的有机层用硫酸镁干燥,并减压浓缩。然后通过HPLC纯化粗产物,得到标题化合物,为黄色固体(15mg,57%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.30(d,J=6.78Hz,6H)2.90(spt,J=6.86Hz,1H)7.20-7.25(m,2H)7.63(d,J=1.51Hz,1H)7.89(br.s.,2H)8.00(d,J=7.53Hz,1H)8.29(d,J=1.51Hz,1H)12.08(br.s.,1H)。m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{17}H_{28}N_5$=292.1484实测=292.1551。

[1942] 实施例135

[1943] 4-碘吡啶-2-胺

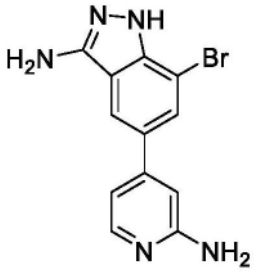
[1944] 

[1945] 在装有磁力搅拌棒的密封的25mL微波小瓶中,将2-氟-4-碘吡啶(1.5g,6.72mmol,1当量)溶解在2mL二噁烷中。加入10mL氢氧化铵溶液(28%,在H_2O中),将所得反应混合物在微波辐射下在110℃加热4小时。

[1946] 冷却后,在真空下过滤反应物,用水和石油醚洗涤三次,获得标题化合物的白色晶体(1.25g,5.712mmol,85%)。

[1947] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.61(d,J=5.34Hz,1H),6.86(br.s.,1H)6.81(dd,J=5.3,1.4Hz,1H),6.07(s,2H)ppm.

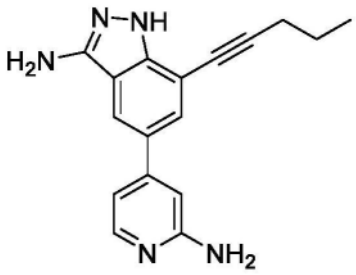
[1948] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-溴-1H-吲唑-3-胺

[1949] 

[1950] 在氩气氛下,向7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(200mg,0.59mmol,1.1当量)在脱气的9:1二噁烷/水溶液(5mL)中的溶液中加入4-碘吡啶-2-胺(118.34mg,0.537mmol,1当量)、碳酸铯(524.89g,1.611mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(37.69mg,0.0537mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。

[1951] 用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱纯化,用EtOAc:石油醚(0-100%)梯度洗脱,得到标题化合物(138.82mg,0.456mmol,85%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.92(br.s.,1H),8.11(s,1H),7.95(d,J=5.3Hz,1H),7.71(s,1H),6.86-6.76(m,1H),6.71(s,1H),5.92(s,2H),5.64(br.s.,2H)ppm。LRMS(ESI+ve):对于$C_{12}H_{10}BrN_5$分子量:304.15实测304.1,306.1,307.0(M+H)。

[1952] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(戊-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺

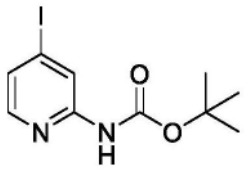
[1953] 

[1954] 在氩气氛下,向5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-溴-1H-吲唑-3-胺(130mg,0.427mmol,1当量)在脱气的4:1DMF/三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入碘化铜(I)(16.26mg,0.0854mmol,0.2当量)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(31.24mg,0.0427mmol,0.1当量)和1-戊炔(43.63mg,0.063mL,0.64mmol,1.5当量)。然后将反应物密

封并在70℃加热18小时。用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱纯化,用EtOAc:石油醚(0-100%和10%甲醇)梯度洗脱,随后通过HPLC纯化,得到标题产物(111.96mg,0.384mmol,90%)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.05(d,J=2.0Hz,1H),7.90(d,J=6.1Hz,1H),7.66(d,J=1.8Hz,1H),7.04(dd,J=6.0,1.9Hz,1H),6.98(br s,1H),2.53(t,J=7.1Hz,2H),1.71(sextet,J=7.2Hz,2H),1.29(br.s,2H),1.11(t,J=7.4Hz,3H)ppm。LRMS:对于$C_{17}H_{17}N_5$要求291.3实测292.1(M+H)。

[1955] 实施例136

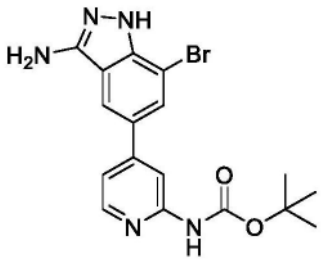
[1956] (4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1957] 

[1958] 在氩气保护下,向4-碘吡啶-2-胺(1g,4.54mmol,1当量)在二噁烷(10mL)中的溶液中加入DMAP(666.13mg,5.45mmol,1.2当量),随后加入Boc_2O(1.04g,4.77mmol,1.05当量)。将所得反应混合物在80℃搅拌过夜。

[1959] 然后将反应物冷却,并倒入水(10mL)中淬灭,用EtOAc(3×15mL)萃取,并用盐水(10mL)洗涤。将合并的有机层浓缩并通过快速柱色谱纯化,用EtOAc:石油醚(0-50%)梯度洗脱,得到目标化合物,为白色固体(1.162g,3.632mmol,80%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.94(s,1H),8.24(d,J=1.4Hz,1H),7.97(d,J=5.2Hz,1H),7.42(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),1.48(s,9H)。LRMS(ESI+ve):$C_{10}H_{13}IN_2O_2$分子量:320.1305实测321.0(M+H)。

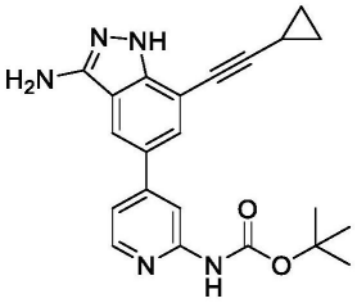
[1960] (4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1961] 

[1962] 在氩气氛下,向7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(1.353g,4.00mmol,1.1当量)在脱气的9:1二噁烷/水(10mL)溶液中的溶液中加入(4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.3g,3.64mmol,1当量)、碳酸铯(3.557g,10.92mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(255.49mg,0.364mmol,0.1当量)。然后将反应物密封并在70℃搅拌过夜。

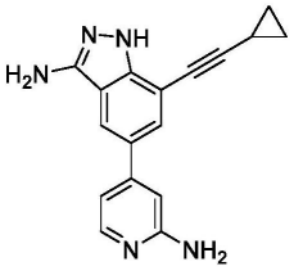
[1963] 冷却后,用EtOAc(30mL)进行反应,并用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤。然后在减压下浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,用EtOAc:石油醚(50-100%)梯度洗脱,得到所需化合物,为灰白色固体(941.78mg,2.329mmol,64%)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.99(s,1H),9.79(s,1H),8.28(d,J=5.3Hz,1H),8.19(d,J=1.4Hz,1H),8.09(d,J=1.5Hz,1H),7.79(d,J=1.5Hz,1H),7.33(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),5.72(s,2H),1.51(s,9H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{17}H_{18}BrN_5O_2$分子量:404.2680实测404.0,405.0(M+H)。

[1964] (4-(3-氨基-7-(环丙基乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1965] 

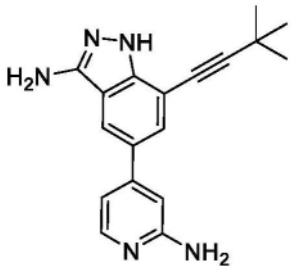
[1966] 在氩气氛下,向(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(230mg,0.568mmol,1当量)在脱气的4:1DMF/三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入碘化铜(I)(21.63mg,0.113mmol,0.2当量)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(41.56mg,0.056mmol,0.1当量)和乙炔基环丙烷(56.38mg,0.072mL,0.853mmol,1.5当量)。然后将反应物密封并在70℃加热18小时。用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,并用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱纯化,用EtOAc:石油醚(0-100%)梯度洗脱,得到标题产物(88.48mg,0.227mmol,40%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 11.86(br.s.,1H),9.76(s,1H),8.26(d,J=5.2Hz,1H),8.12(s,1H),8.08(s,1H),7.51-7.57(m,2H),7.30(d,J=5.2Hz,1H),5.62(br.s.,2H),1.65-1.59(m,1H),1.50(s,9H),0.94-0.90(m,4H)ppm。

[1967] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(环丙基乙炔基)-1H-吲唑-3-胺SU1674

[1968] 

[1969] 在0℃下,将三氟乙酸(233.74mg,0.157mL,2.05mmol,20当量)加入到(4-(3-氨基-7-(环丙基乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.205mmol,1当量)在DCM(2mL)中的溶液中。然后将反应混合物在室温下搅拌3小时。用饱和$NaHCO_3$溶液(5mL)猝灭反应。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。粗残余物通过快速柱色谱纯化,用EtOAc:石油醚(0-100%)梯度洗脱,得到标题产物,为黄色固体(41.5mg,0.143mmol,70%)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO)δ11.79(s,1H),8.03(d,J=1.7Hz,1H),7.93(d,J=5.3Hz,1H),7.48(d,J=1.7Hz,1H),6.78(dd,J=5.4,1.8Hz,1H),6.70(d,J=2.0Hz,1H),5.88(s,2H),5.54(s,2H),1.63-1.58(m,1H),0.94-0.87(m,4H)ppm。LRMS(ESI+ve):对于$C_{17}H_{15}N_5$分子量:289.34实测290.1(M+H)。

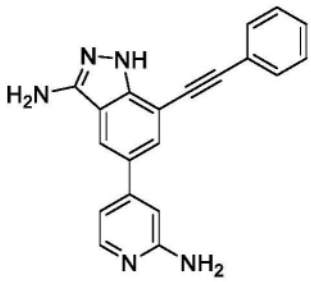
[1970] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺

[1971] 

[1972] 向2-5mL MW管中装入5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-氯-1H-吲唑-3-胺(实施例1)(52mg,0.2mmol,1当量)、(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)三氟硼酸盐(75mg,0.4mmol,0.4mmol,2当量)、XphosG2(7.9mg,0.01mmol,5mol%)在1,4-二噁烷(无氧,1.8mL)中的混合物,在温和的氮气流下加热至60℃保持5分钟,然后加入2M K_2CO_3水溶液(无氧,0.6mL,1.2mmol,6当量)并将反应混合物加热至110℃保持11小时。然后将反应混合物冷却至室温,用1M K_2CO_3水溶液(100mL)稀释,并用EtOAc(100mL)萃取。分离有机层,用1M K_2CO_3水溶液(100mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并通过快速色谱(二氧化硅,50g,2-8% MeOH在含有1%三乙胺的AcOEt中)纯化,得到标题化合物,为黄色固体(46mg,75%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ1.36(s,9H),5.57(s,2H),5.88(s,2H),6.72(s,1H),6.79(dd,J=5.3,1.6Hz,1H),7.46(d,J=1.4Hz,1H),7.93(d,J=5.4Hz,1H),8.05-8.07(m,1H),11.76(s,1H)。HRMS:计算为$C_{18}H_{19}N_5$ 305.1640;实测:LRMS(ESI+ve):对于$C_{18}H_{19}N_5$分子量305.3850实测306.3。

[1973] 实施例138

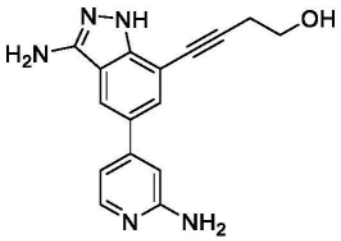
[1974] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(苯乙炔基)-1H-吲唑-3-胺

[1975] 

[1976] 将5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-溴-3-氨基-1H-吲唑(0.030g,0.1mmol)、苯乙炔(37μL,0.34mmol)和四(三苯基膦)钯(0)催化剂(0.012g,0.01mmol)和CuI(0.002g,0.01mmol)置于2-5mL微波小瓶中,将其密封并用氮气吹扫。加入DMF(1.5mL)和Net_3(1.5mL),在搅拌下使悬浮液达到60℃并保持16小时。所得溶液在EtOAc中稀释,用水洗涤并在减压下吸附到二氧化硅上。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EEtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.017g,27%)。^{1}H(DMSO-d_6,500MHz)5.63(s,2H),5.90(s,2H),6.76(s,1H),6.82(d,J=3.8Hz,1H),7.44(m,4H),7.67(s,1H),7.73(d,J=5.5Hz,1H),7.96(s,1H),8.15(s,1H),12.06(br s,1H);LR-MS ESI 326.33(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{20}H_{16}N_5$要求326.1406实测326.1406。

[1977] 实施例139

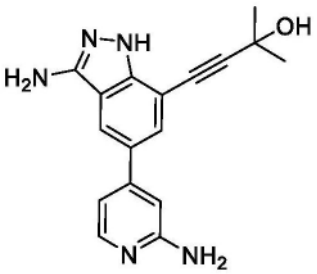
[1978] 4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)丁-3-炔-1-醇

[1979] 

[1980] 将5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-溴-3-氨基-1H-吲唑(0.030g,0.1mmol)、丁-3-炔-1-醇(31μL,0.34mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(0.012g,0.01mmol)和CuI(0.002g,0.01mmol)置于2-5mL微波小瓶中,将其密封并用氮气吹扫。加入DMF(1.5mL)和Net_3(1.5mL),在搅拌下使悬浮液达到60℃并保持16小时。所得溶液在EtOAc中稀释,用水洗涤并在减压下吸附到二氧化硅上。色谱纯化(Biotage SP4,50g柱,溶剂系统:EtOAc/甲醇,0-10%,8CV;10%,4CV)产生产物,为灰白色固体(0.013g,44%)。^1H(DMSO-d_6,500MHz)3.65(m,2H),4.07(m,2H),4.92(m,1H),5.55(s,2H),5.87(s,2H),6.70(s,1H),6.77(d,J=3.8Hz,1H),7.50(s,1H),7.92(s,1H),8.05(s,1H),11.78(br s,1H);LR-MS ESI 294.27(100%)。HRMS(ESI+ve):对于$C_{16}H_{16}N_5O$要求294.1355实测294.1355。

[1981] 实施例140

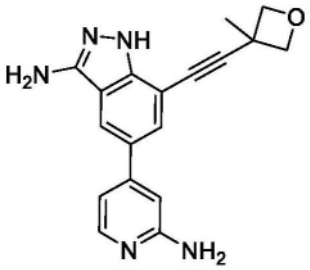
[1982] 4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[1983] 

[1984] 向2-5mL MW管中装入5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-溴-1H-吲唑-3-胺(50mg,0.15mmol,1当量)、2-甲基丁-3-炔-2-醇(30uL,0.3mmol,2当量)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(16mg,0.02mmol,15mol%)和CuI(4.2mg,0.02mmol,15mol%)在DMF(1mL)和三乙胺(1mL)中的混合物。然后在氮气下将该管加热至85℃保持16小时。然后将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释,混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取,合并有机级分,用无水硫酸镁干燥,过滤,在高真空下除去溶剂。所得残余物通过HPLC纯化,得到所需产物,为黄色固体(22mg,0.05mmol,37%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-D_6)δ1.54(s,6H),5.42(s,1H),5.61(s,2H),5.90(s,2H),6.72(s,1H),6.80(d,J=1.5Hz,1H)7.50(s,1H),7.95(d,J=1.8Hz,1H),8.10(s,1H),11.76(s,1H)。LRMS:计算为$C_{17}H_{17}N_5O$307.14;实测:308.20。

[1985] 实施例141

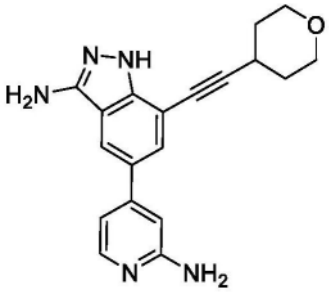
[1986] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1H-吲唑-3-胺

[1987] 

[1988] 在密封管中,将5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-溴-1H-吲唑-3-胺(0.05g,0.15mmol)、碘化铜(I)(0.0014g,0.0075mmol)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.005g,0.0075mmol)在0.45mL的四氢呋喃:三乙胺(1:4)中的溶液脱气,随后加入3-乙炔基-3-甲基氧杂环丁烷(0.02mL,0.22mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后,反应混合物用EtOAc稀释,并用水萃取。萃取的有机层用硫酸镁干燥,并减压浓缩。然后通过HPLC纯化粗产物,得到标题化合物,为黄色固体(32mg,66%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.70(s,3H)4.46(d,J=5.27Hz,2H)4.89(d,J=5.27Hz,2H)7.21-7.24(m,2H)7.68-7.72(m,1H)7.92(br.s.,2H)8.01(d,J=6.59Hz,1H)8.32(m,1H)。m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{18}H_{18}ON_5$=320.1433实测=320.1505。

[1989] 实施例142

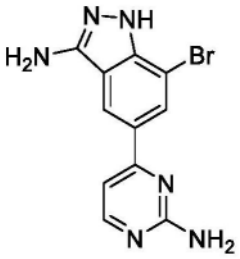
[1990] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑-3-胺

[1991] 

[1992] 在密封管中,将5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-溴-1H-吲唑-3-胺(0.05g,0.15mmol)、碘化铜(I)(0.0014g,0.0075mmol)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.005g,0.0075mmol)在0.45mL的四氢呋喃:三乙胺(1:4)中的溶液脱气,随后加入4-乙炔基四氢-2H-吡喃(0.02mL,0.22mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后,反应混合物用EtOAc稀释,并用水萃取。萃取的有机层用硫酸镁干燥,并减压浓缩。然后通过HPLC纯化粗产物,得到标题化合物,为黄色固体(41.8mg,84%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.67-1.78(m,2H)1.86-1.94(m,2H)2.98(tt,J=8.90,4.28Hz,1H)3.48(ddd,J=11.53,9.12,2.64Hz,2H)3.86(dt,J=11.75,4.23Hz,2H)7.19-7.25(m,2H)7.67(d,J=1.76Hz,1H)7.93(br.s.,2H)8.00(d,J=7.03Hz,1H)8.30(d,J=1.30Hz,1H)12.12(br.s.,1H)。m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{19}H_{20}ON_5$=334.1590实测=334.1655。

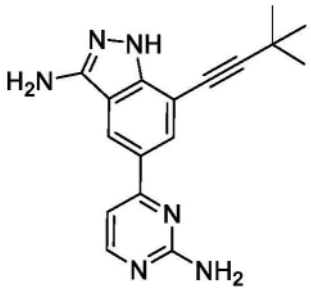
[1993] 实施例143

[1994] 5-(2-氨基嘧啶-4-基)-7-溴-1H-吲唑-3-胺

[1995] 

[1996] 在氩气氛下,向4-碘嘧啶-2-胺(0.3g,1.38mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)溶液中的溶液中加入碳酸铯(1.35g,4.14mmol)、7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.558g,1.66mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)催化剂(0.097g,0.138mmol)。然后将反应物密封并在90℃下搅拌18小时。然后用EtOAc(30mL)稀释冷却的反应物,并用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤。然后在减压下浓缩有机层,并通过HPLC纯化,得到所需化合物,为深棕色固体(0.07g,17%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.04(s,1H),8.52(s,1H),8.35-8.26(m,2H),7.09(d,J=5.3Hz,1H),6.62(s,2H),5.69(s,2H)。LRMS:计算为$C_{11}H_9BrN_6$ 304.01;实测:307.0;305.0(M+H)。

[1997] 5-(2-氨基嘧啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺

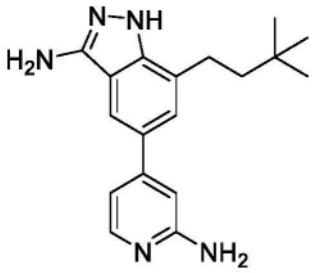
[1998] 

[1999] 在氩气氛下,向5-(2-氨基嘧啶-4-基)-7-溴-1H-吲唑-3-胺(0.05g,0.16mmol)在脱气的4:1DMF:三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.011g,0.016mmol)和3,3-二甲基丁-1-炔(0.017g,0.2mmol)。然后将反应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用来自Biotage的NH硅胶柱,用50-100%石油醚:EtOAc洗脱得到目标化合物,为棕色固体(0.013g,26%)。NMR ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.87(s,1H),8.27(d,J=5.3Hz,1H),7.07(d,J=5.3Hz,1H),6.58(s,2H),5.62(s,2H),1.37(s,9H)。

[2000] LRMS:计算为$C_{17}H_{18}N_6$ 306.16;实测307.16(M+H)。

[2001] 实施例144

[2002] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁基)-1H-吲唑-3-胺

[2003] 

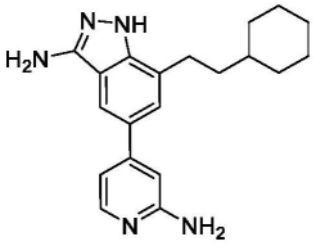
[2004] 向5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺(实施例

137)(30mg,0.098mmol,1当量)在无水MeOH(2mL)中的溶液中加入10％ Pd/C(10.42mg,0.098mmol,1当量)。将反应混合物在H_2气氛下室温搅拌过夜。

[2005] 然后用MeOH稀释反应物,通过硅藻土过滤,减压浓缩,粗残余物通过快速柱色谱纯化,用EtOAc:石油醚(0-80％)梯度洗脱,得到标题化合物(15mg,0.048mmol,50％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ11.56(s,1H),7.92(d,J＝5.5Hz,1H),7.87(d,J＝1.7Hz,1H),7.30(d,J＝1.7Hz,1H),6.79(dd,J＝5.5,1.7Hz,1H),6.72(d,J＝1.8Hz,1H),5.88(s,2H),5.42(s,2H),2.81-2.73(m,2H),1.62-1.55(m,2H),0.99(s,9H)ppm。LRMS:对于$C_{18}H_{23}N_5$要求309.41实测310.3(M+H)。

[2006] 实施例145

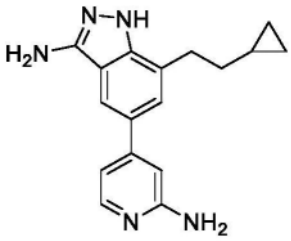
[2007] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(2-环已基乙基)-1H-吲唑-3-胺SU1672

[2008] 

[2009] 向5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(环已基乙炔基)-1H-吲唑-3-胺(35mg,0.11mmol)在1.0mL无水MeOH中的溶液中加入10％ Pd/C(17mg,0.16mmol)。在氢气气氛下,在室温下搅拌该反应物,o/n。所得混合物用EtOAc稀释,通过二氧化硅过滤,减压浓缩,残余物通过HPLC纯化,得到标题化合物,为白色固体(32mg,0.09mmol,77％)。1H NMR(400MHz,MeOD):δ0.64-0.77(m,2H),1.00-1.57(m,11H),2.48-2.56(m,2H),6.58(d,J＝5.2Hz,1H),7.23(dd,J＝8.6,1.6Hz,1H),7.36(dd,J＝8.6,0.8Hz,1H),7.61(app s,1H),7.78(app s,1H),缺失5个质子。LRMS:计算为$C_{20}H_{25}N_5$ 335.2实测336.2(M+1)。

[2010] 实施例146

[2011] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(2-环丙基乙基)-1H-吲唑-3-胺

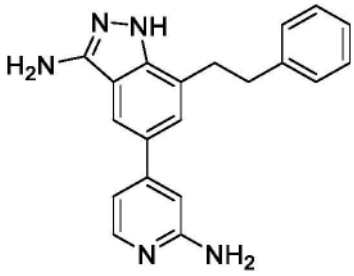
[2012] 

[2013] 向5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(环丙基乙炔基)-1H-吲唑-3-胺(实施例136)(30mg,0.103mmol,1当量)在无水MeOH(2mL)中的溶液中加入10％ Pd/C(10.96mg,0.103mmol,1当量)。将反应混合物在H_2气氛下室温搅拌过夜。

[2014] 然后用MeOH稀释反应物,通过硅藻土过滤,减压浓缩,粗残余物通过快速柱色谱纯化,用EtOAc:石油醚(0-100％)梯度洗脱,随后通过HPLC纯化,得到目标化合物(12.99mg,0.044mmol,43％)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.90(d,J＝5.6Hz,1H),7.87(br.s,1H),7.44(d,J＝1.7Hz,1H),6.95(dd,J＝5.6,1.7Hz,1H),6.88(d,J＝1.7Hz,1H),2.98(t,J＝7.6Hz,2H),1.65(q,J＝7.0Hz,2H),0.81-0.74(m,1H),0.45-0.40(m,2H),0.09-0.06(m,2H)ppm。LRMS(ESI+ve):对于$C_{17}H_{19}N_5$分子量:293.37实测294.1(M+H)。

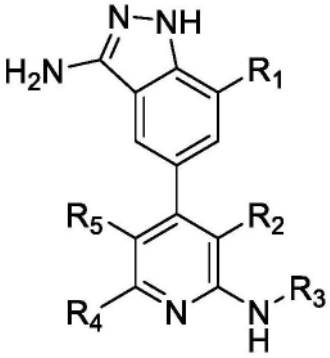
[2015] 实施例147

[2016] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-苯乙基-1H-吲唑-3-胺

[2017] 

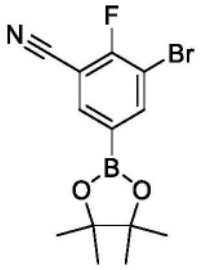
[2018] 将Pd/C 5%(10mg,10%)加入到5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(苯基乙炔基)-1H-吲唑-3-胺(100mg,0.31mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中。将反应混合物在H_2气氛下室温搅拌18小时。通过硅藻土过滤出Pd/C。在减压下除去有机溶剂。使用柱色谱(5% MeOH在EtOAc中)纯化粗残余物,随后使用HPLC纯化(60% MeCN在H_2O中),得到标题产物,为黄色固体(70mg,0.21mmol,69%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ3.01(dd,J=10.4,6.0Hz,2H),3.13(dd,J=10.1,6.2Hz,2H),7.14-7.25(m,3H),7.26-7.38(m,5H),7.49(d,J=1.7Hz,1H),8.02(d,J=6.8Hz,1H),8.11(s,2H),8.19(d,J=1.7Hz,1H)。LRMS:对于$C_{20}H_{19}N_5$要求329.41实测330.1(M+H)。

[2019] 第8节-下式化合物:

[2020] 

[2021] 其中R_2、R_4和R_5是H、F或NH_2。

[2022] 制备3-溴-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈的一般方法

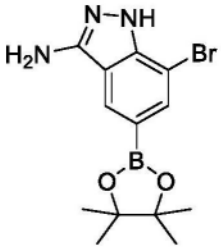
[2023] 

[2024] 储备溶液的制备:将[Ir(OMe)cod]$_2$([(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚体])(104mg,0.312mmol)、dtbpy(二叔丁基-2,2′联吡啶)(84mg,0.312mmol)和B_2pin_2(双(频哪醇基)二硼)(2644mg,10.4mmol)在容量瓶中混合,并用MTBE(叔丁基甲基醚)稀释至25mL。

[2025] 在氮气下,将2.5mL储备溶液(催化剂负载=3mol%,1.0mmol B_2pin_2)添加到微波小瓶中的3-溴-2-氟苄腈(2.0g,10mmol)中。然后将反应物脱气、密封并加热至80℃过夜。蒸

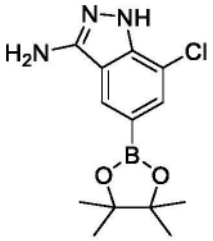
发溶剂,残余物通过快速柱色谱纯化,用乙醚/石油醚(60-80%)0-50%梯度洗脱,得到目标化合物,为白色固体2.54g,78%。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.15(dd,J=7.2,1.5Hz,1H),8.05(dd,J=6.2,1.5Hz,1H),1.32(s,12H).^{19}F NMR(471MHz,DMSO-d_6)δ-98.28。LRMS(ESI)m/z[M]$^{+}$325.03,327.03。

[2026] 制备7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺的一般方法

[2027] 

[2028] 向3-溴-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(2.0g,6.0mmol)在乙醇(20mL)中的溶液中加入水合肼(22mL,340mmol,50-60%),将反应物在回流下搅拌18小时。蒸发溶剂,并将残余物用12mL EtOAc和石油醚(1:1)研磨,然后真空过滤,用水洗涤,然后用60-80%石油醚洗涤,得到所需化合物,为黄色固体(1.51g,73%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.93(s,1H),8.19(s,1H),7.60(s,1H),5.68(s,2H),1.31(s,12H)。LRMS(ESI-MS)m/z[M]$^{+}$337.01(100%),339.01(100%)。

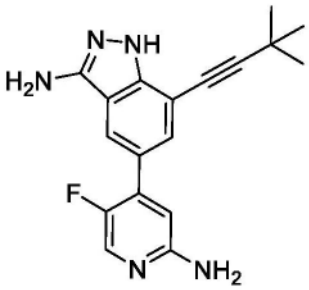
[2029] 制备7-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺的一般方法

[2030] 

[2031] 向3-氯-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(0.4g,1.4mmol)在乙醇(20mL)中的溶液中加入水合肼(0.22mL,2.47g,6.8mmol,50-60%),将反应物在回流下搅拌18小时。蒸发溶剂,并将残余物用12mL EtOAc和石油醚(1:1)研磨,然后真空过滤,用水洗涤,然后用60-80%石油醚洗涤,得到所需化合物,为黄色固体(320mg,75%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.01(s,1H),8.18-8.12(m,1H),7.45(s,1H),5.68(s,2H),1.31(s,12H)。

[2032] 实施例148

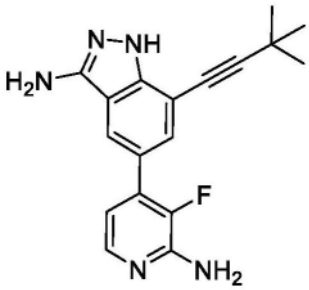
[2033] 5-(2-氨基-5-氟吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺

[2034] 

[2035] 向0.5-2mL MW管中装入5-(2-氨基-5-氟吡啶-4-基)-7-氯-1H-吲唑-3-胺(33mg,0.12mmol,1当量)、(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)三氟硼酸盐(36mg,0.92mmol,1.6当量)、XphosG2(4.7mg,0.006mmol,5mol%)在1,4-二噁烷(无氧,1.1mL)中的混合物,在温和的氮气流下加热至60℃保持5分钟,然后加入2M K_2CO_3水溶液(无氧,0.36mL,0.72mmol,6当量),并将反应混合物加热至110℃保持12小时。然后将反应混合物冷却至室温,用1M K_2CO_3水溶液(50mL)稀释,并用EtOAc(50mL)萃取。分离有机层,用1M K_2CO_3水溶液(50mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并通过HPLC纯化。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ1.35(s,9H),6.87(d,J=6.2Hz,1H),7.42(t,J=1.6Hz,1H),8.05(t,J=1.6Hz,1H),8.12(d,J=4.2Hz,1H),12.00(s,1H)。没有观察到NH_2峰。^{19}F NMR(471MHz,DMSO)δ-74.10(s,3F),-148.76(bs,1F)HRMS:LRMS:计算为$C_{18}H_{18}FN_5$ 323.15;实测:324.2$[M+H]^+$。

[2036] 实施例149

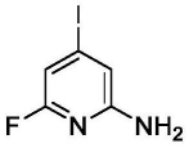
[2037] 5-(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺

[2038] 

[2039] 向0.5-2mL MW管中装入5-(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)-7-氯-1H-吲唑-3-胺(33mg,0.12mmol,1当量)、(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)三氟硼酸盐(36mg,0.92mmol,1.6当量)、XphosG2(4.7mg,0.006mmol,5mol%)在1,4-二噁烷(无氧,1.1mL)中的混合物,在温和的氮气流下加热至60℃保持5分钟,然后加入2M K_2CO_3水溶液(无氧,0.36mL,0.72mmol,6当量),并将反应混合物加热至110℃保持12小时。然后将反应混合物冷却至室温,用1M K_2CO_3水溶液(50mL)稀释,并用EtOAc(50mL)萃取。用1M K_2CO_3水溶液(50mL)洗涤有机层,干燥($MgSO_4$)并通过快速色谱(二氧化硅,50g,2-5% MeOH在AcOEt中)纯化,得到标题化合物,为浅黄色固体(16mg,17%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ1.35(s,9H),5.61(s,2H),6.22(s,2H),6.67(t,J=5.1Hz,1H),7.39(d,J=1.7Hz,1H),7.76(d,J=5.0Hz,1H),7.98(s,1H),11.83(s,1H)。LRMS:计算为$C_{18}H_{18}FN_5$ 323.15;实测:324.3$[M+H]^+$

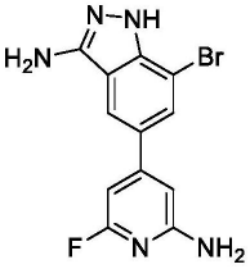
[2040] 实施例150

[2041] 6-氟-4-碘吡啶-2-胺

[2042] 

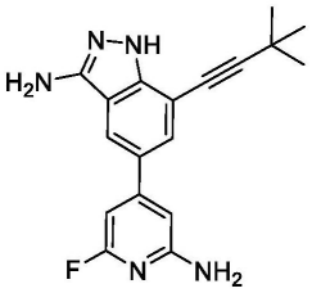
[2043] 向2,6-二氟-4-碘吡啶(1.15g,4.77mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液中加入氢氧化铵(10mL,28％在H_2O中)。用氩气吹扫反应物,密封并通过微波辐射在80℃搅拌3小时。将反应物冷却,在EtOAc和H_2O之间分配,水层用EtOAc(2×30mL)再洗涤2次。用盐水洗涤合并的有机层,并减压浓缩。通过快速柱色谱纯化得到所需化合物,为澄清油状物(0.90g,79％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.61(d,J＝5.4Hz,1H),6.87(d,J＝1.5Hz,1H),6.82(dd,J＝5.3,1.5Hz,1H),6.08(s,2H)。

[2044] 5-(2-氨基-6-氟吡啶-4-基)-7-溴-1H-吲唑-3-胺

[2045] 

[2046] 在氩气氛下,向6-氟-4-碘吡啶-2-胺(0.3g,1.26mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)溶液中的溶液中加入碳酸铯(1.23g,3.78mmol)、7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.511g,1.51mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)催化剂(0.44g,0.63mmol)。然后将反应物密封并在90℃下搅拌18小时。然后用EtOAc(30mL)稀释冷却的反应物,并用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤。然后减压浓缩有机层并通过快速柱色谱纯化,用50 -100％石油醚:EtOAc洗脱,得到所需化合物,为浅棕色固体(0.31g,76％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.98(s,1H),8.16(d,J＝1.5Hz,1H),7.75(d,J＝1.5Hz,1H),6.60(t,J＝1.6Hz,1H),6.44(d,J＝1.1Hz,1H),6.37(s,2H),5.66(s,2H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{12}H_9FBrN_5$分子量322.1414实测323.0,324.0。

[2047] 5-(2-氨基-6-氟吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺

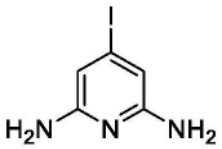
[2048] 

[2049] 在氩气氛下,向5-(2-氨基-6-氟吡啶-4-基)-7-溴-1H-吲唑-3-胺(0.31g,0.96mmol)在脱气的4:1DMF:三乙胺(5mL)溶液中的溶液中加入碘化铜(0.18g,0.096mmol)、作为催化剂的[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.067g,0.096mmol)和3,3-二甲基丁-1-炔(0.946g,0.142mL,1.15mmol)。然后将反应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用来自Biotage的NH硅胶柱,用50-100％石油醚:EtOAc洗脱,随后通过制备型

HPLC纯化,得到目标化合物,为乳白色粉末(0.065g.21%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.82(s,1H),8.11(d,J=1.6Hz,1H),7.49(d,J=1.6Hz,1H),6.62(d,J=1.5Hz,1H),6.43(d,J=1.1Hz,1H),6.33(s,2H),5.59(s,2H),1.37(s,9H).^{19}F NMR(471MHz,DMSO-d_6)δ-71.84。LRMS(ESI+ve):对于$C_{18}H_{18}FN_5$分子量323.3754实测324.2。

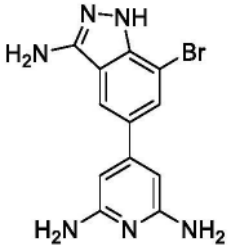
[2050] 实施例151

[2051] 4-碘吡啶-2,6-二胺

[2052] 

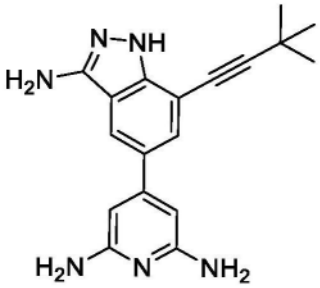
[2053] 向2,6-二氟-4-碘吡啶(0.5g,4.77mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液中加入氢氧化铵(10mL,28%在H_2O中)。用氩气吹扫反应物,密封并通过微波辐射在130℃搅拌3小时。将反应物冷却,在EtOAc和H_2O之间分配,水层用EtOAc(2×30mL)再洗涤2次。用盐水洗涤合并的有机层,并减压浓缩。通过快速柱色谱纯化得到所需化合物,为透明油状物(0.4g,83%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ6.01(s,2H),5.56(s,4H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_5H_6IN_3$分子量:234.9606实测326.0。

[2054] 4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2,6-二胺

[2055] 

[2056] 在氩气氛下,向4-碘吡啶-2,6-二胺(0.4g,1.7024mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)溶液中的溶液中加入碳酸铯(1.664g,5.1072mmol)、7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.69g,2.043mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)催化剂(0.060g,0.0851mmol)。然后将反应物密封并在90℃下搅拌18小时。然后用EtOAc(30mL)稀释冷却的反应物,并用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤。然后在减压下浓缩有机层,并通过来自Biotage的快速柱色谱NH硅胶柱纯化,用50 -100%石油醚-EtOAc+10%MeOH洗脱,得到所需化合物,为灰色固体(0.487g,90%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.78(s,1H),7.38(s,1H),5.73(s,2H),5.42(s,2H),5.24(s,4H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{12}H_{11}BrN_6$分子量:318.00229实测319.0,320.0。

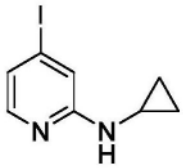
[2057] 4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2,6-二胺

[2058] 

[2059] 在氩气氛下,向4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2,6-二胺(0.487g,1.531mmol)在脱气的4:1DMF:三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.1075g,0.1531mmol)和3,3-二甲基丁-1-炔(0.1509g,0.100mL,1.837mmol)。然后将反应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用来自Biotage的NH硅胶柱,用50-100%石油醚-EtOAc+10% MeOH洗脱,得到目标化合物,为灰棕色固体(0.274g,56%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.70(s,1H),7.93(d,J=1.6Hz,1H),7.37(d,J=1.6Hz,1H),5.95(s,2H),5.54(s,2H),5.41(s,4H),1.36(s,9H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{18}H_{20}N_6$分子量320.4000实测321.2。

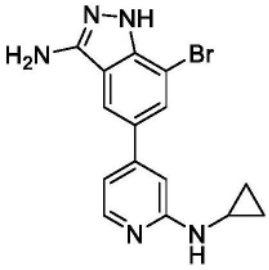
[2060] 实施例153

[2061] N-环丙基-4-碘吡啶-2-胺

[2062] 

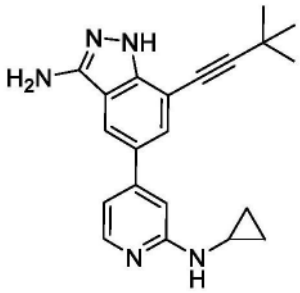
[2063] 向2-氟-4-碘吡啶(0.45g,2.02mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液中加入环丙胺(0.28mL,4.05mmol)。用氩气吹扫反应物,密封并在130℃搅拌3小时。将反应物冷却,在EtOAc和H_2O之间分配,水层用EtOAc(2×30mL)再洗涤2次。用盐水洗涤合并的有机层,并减压浓缩。通过快速柱色谱纯化得到所需化合物,为灰白色固体(0.2g,38%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.71(d,J=5.3Hz,1H),6.97(d,J=1.4Hz,1H),6.94(d,J=2.5Hz,1H),6.90(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),2.47(dq,J=6.6,3.4Hz,1H),0.69(td,J=6.7,4.5Hz,2H),0.43-0.38(m,2H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_8H_9IN_2$分子量:260.0785实测261.1。

[2064] 7-溴-5-(2-(环丙基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2065] 

[2066] 在氩气氛下,向N-环丙基-4-碘吡啶-2-胺(0.2g,0.769mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)溶液中的溶液中加入碳酸铯(0.751g,2.307mmol)、7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.312g,0.923mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)催化剂(0.054g,0.0769mmol)。然后将反应物密封并在90℃下搅拌18小时。然后用EtOAc(30mL)稀释冷却的反应物,并用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤。然后减压浓缩有机层并通过快速柱色谱纯化,用50 -100%石油醚:EtOAc洗脱,得到所需化合物,为黄色固体(0.032g,12%)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.93(s,1H),8.14(d,J=1.4Hz,1H),8.04(d,J=5.3Hz,1H),7.76(d,J=1.4Hz,1H),6.86(dd,J=5.2,1.6Hz,1H),6.83(d,J=1.6Hz,1H),6.77(d,J=2.6Hz,1H),5.66(s,2H),2.60(tq,J=6.6,3.4Hz,1H),0.75(td,J=6.7,4.6Hz,2H),0.50-0.43(m,2H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{15}H_{14}BrN_5$分子量:344.2160实测344.0,345.0。

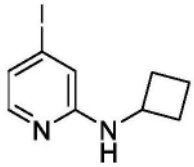
[2067] 5-(2-(环丙基氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺

[2068] 

[2069] 在氩气氛下,向7-溴-5-(2-(环丙基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(0.32g,0.93mmol)在脱气的4:1DMF:三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.068g,0.093mmol)、碘化铜(0.035g,0.186mmol)和3,3-二甲基丁-1-炔(0.0912g,0.135mL,1.110mmol)。然后将反应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,通过HPLC纯化,得到黄色目标化合物(0.012g.4%)。^{1}H NMR(500MHz,DMF-d_7)δ13.59(s,1H),12.48(s,1H),9.31(s,1H),8.71(d,J=1.7Hz,1H),8.45(d,J=6.8Hz,1H),8.04(d,J=1.7Hz,1H),7.71(dd,J=6.8,1.8Hz,1H),7.65(s,1H),1.79(s,9H),1.38(dt,J=7.0,3.4Hz,2H),1.09(dt,J=7.2,3.6Hz,2H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{21}H_{23}N_5$分子量:345.4500实测346.2。

[2070] 实施例154

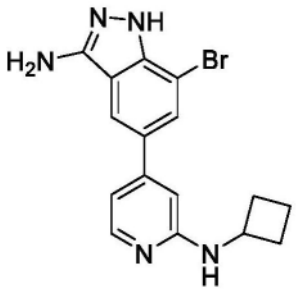
[2071] N-环丁基-4-碘吡啶-2-胺

[2072] 

[2073] 在密封的10mL微波小瓶中,将2-氟-4-碘吡啶(200mg,0.89mmol,1当量)溶解在1mL二噁烷中。然后加入环丁胺(255.16mg,0.3mL,3.58mmol,4当量),将所得反应混合物在微波辐射下于150℃加热4小时。

[2074] 然后用EtOAc(10mL)稀释反应物,用水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。粗残余物通过柱色谱(20% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题产物(170.7mg,0.62mmol,70%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.65(d,J=5.2Hz,1H),6.90(d,J=7.2Hz,1H),6.81-6.79(m,2H),4.21(sxt,J=7.78Hz,1H),2.24(dtt,J=13.6,5.1,5.1,2.8,2.8Hz,2H),1.87-1.79(m,2H),1.70-1.60(m,2H)ppm。

[2075] 7-溴-5-(2-(环丁氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

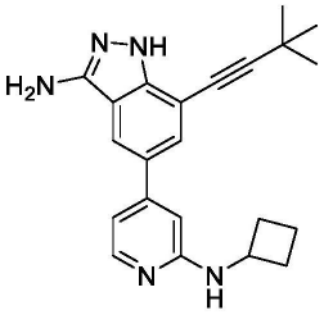
[2076] 

[2077] 在氩气氛下,向7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲

唑-3-胺(230.5mg,0.68mmol,1.1当量)在脱气的9:1二噁烷/水溶液(5mL)中的溶液中加入N-环丁基-4-碘吡啶-2-胺(170.7mg,0.62mmol,1当量)、碳酸铯(606.02mg,1.86mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(43.52mg,0.062mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。

[2078] 用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(100% EtOAc)纯化,得到标题化合物,为固体(185mg,0.514mmol,83%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.92(br.s.,1H),8.10(d,J=1.2Hz,1H),7.99(d,J=5.3Hz,1H),7.73-7.72(m,1H),6.78(dd,J=5.42,1.45Hz,1H),6.74(d,J=7.48Hz,1H),6.64(s,1H),5.64(br.s.,2H),4.33(sxt,J=7.84Hz,1H),2.33-2.28(m,2H),1.93-1.85(m,2H),1.73-1.63(m,2H)ppm。

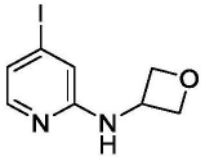
[2079] 5-(2-(环丁氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺

[2080] 

[2081] 在氩气氛下,向7-溴-5-(2-(环丁氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(185mg,0.514mmol,1当量)在脱气的4:1DMF/三乙胺溶液(2mL)中的溶液中加入碘化铜(I)(19.57mg,0.102mmol,0.2当量)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(37.61mg,0.051mmol,0.1当量)和3,3-二甲基丁-1-炔(63.33mg,0.949mL,0.771mmol,1.5当量)。然后将反应物密封并在70℃加热18小时。用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(20%至90% EtOAc在石油醚中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题产物(129.3mg,0.359mmol,70%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.78(br.s,1H),8.07(d,J=1.6Hz,1H),7.97(d,J=5.5Hz,1H),7.48(d,J=1.6Hz,1H),6.86(br.s,1H),6.81(dd,J=5.5,1.6Hz,1H),6.69(s,1H),5.59(br.s,2H),4.34(h,J=7.8Hz,1H),2.32(qd,J=7.8,5.3Hz,2H),1.89(pd,J=9.2,2.7Hz,2H),1.73-1.63(m,2H),1.36(s,9H)ppm。LRMS(ESI+ve):对于$C_{22}H_{25}N_5$要求359.48实测360.3(M+H)。

[2082] 实施例155

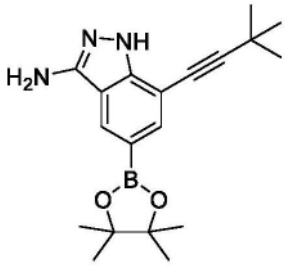
[2083] 4-碘-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-胺

[2084] 

[2085] 在密封的10mL微波小瓶中,将2-氟-4-碘吡啶(200mg,0.89mmol,1当量)溶解在3mL DMSO中。然后加入3-氨基氧杂环丁烷(97.57mg,0.936mL,1.78mmol,1.5当量),将所得反应混合物在微波辐射下于100℃加热4小时。

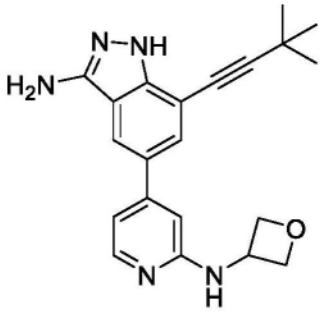
[2086] 然后用EtOAc(10mL)稀释反应物,用水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。粗残余物通过柱色谱(30% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题产物(110.57mg,0.40mmol,45%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.67(d,J=5.3Hz,1H),7.39(d,J=6.0Hz,1H),6.95-6.83(m,2H),4.88-4.80(m,1H),4.77(dd,J=7.3,5.8Hz,2H),4.40(t,J=6.1Hz,2H).ppm。

[2087] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺

[2088] 

[2089] 将7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(1.00g,3.0mmol)、碘化铜(I)(0.100g,0.5mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.220g,0.3mmol)在10mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(4:1)中的溶液在密封管中脱气,然后加入3,3-二甲基丁-1-炔(1.46mL,17.8mmol)。将反应混合物加热至80℃保持1h20。用EtOAc稀释所得混合物,通过二氧化硅过滤,减压浓缩,残余物通过柱色谱(第一柱:石油醚60-80%/EtOAc 6:4;第二柱:DCM,2% MeOH)纯化得到产物,为深绿色固体。(0.65g,64%)。^{1}H NMR(400MHz,$(CD_3)_2CO$):δ1.34(s,12H),1.37(s,9H),5.10(br s,2H),7.64(d,J=0.9Hz,1H),8.08(d,J=0.9Hz,1H),11.03(br s,1H)。LRMS:计算为$C_{19}H_{26}BN_3O_2$ 339.2实测340.1(M+1)。

[2090] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2091] 

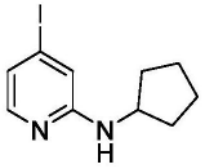
[2092] 在氩气氛下,向7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(149.27mg,0.44mmol,1.1当量)在脱气的9:1二噁烷/水溶液(5mL)中的溶液中加入4-碘-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-胺(110.57mg,0.40mmol,1当量)、碳酸铯(390.98mg,1.2mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(28.07mg,0.04mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。

[2093] 用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(0%至100% EtOAc在石油醚中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题化合物,为浅黄色固体(73.73mg,0.204mmol,51%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.79(s,1H),8.07(d,J=1.7Hz,1H),7.99(d,J=5.4Hz,1H),7.48(d,J=1.6Hz,1H),7.23

(d,J＝6.3Hz,1H),6.85(dd,J＝5.4,1.7Hz,1H),6.75(d,J＝1.6Hz,1H),5.58(s,2H),4.96(h,J＝6.6Hz,1H),4.83(t,J＝6.7Hz,2H),4.46(t,J＝6.2Hz,2H),1.36(s,9H)ppm。LRMS(ESI+ve):对于$C_{21}H_{23}N_5O$要求361.45实测362.3(M+H)。

[2094] 实施例156

[2095] N-环戊基-4-碘吡啶-2-胺

[2096] 

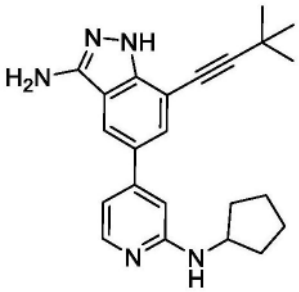
[2097] 向2-氟-4-碘吡啶(0.45g,2.02mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液中加入环戊胺(0.189g,0.22mL,2.22mmol),用氩气吹扫反应物,密封并在130℃搅拌3小时。将反应物冷却,在EtOAc和H_2O之间分配,水层用EtOAc(2×30mL)再洗涤2次。用盐水洗涤合并的有机层,并减压浓缩。通过快速柱色谱纯化得到所需化合物,为灰白色固体(0.178g,34%)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{10}H_{13}IN_2$分子量:288.1325实测289.1。

[2098] 7-溴-5-(2-(环戊基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2099] 

[2100] 在氩气氛下,向N-环戊基-4-碘吡啶-2-胺(0.18g,0.625mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)溶液中的溶液中加入碳酸钾(0.270g,1.954mmol)、7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.253g,0.75mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)催化剂(0.023g,0.031mmol)。然后将反应物密封并在90℃下搅拌18小时。然后用EtOAc(30mL)稀释冷却的反应物,并用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤。然后减压浓缩有机层并通过快速柱色谱纯化,用50 -100%石油醚:EtOAc洗脱,得到所需化合物,为深棕色固体(0.105g,45%)。

[2101] 5-(2-(环戊基氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺

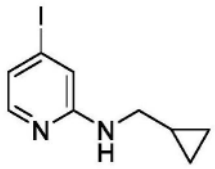
[2102] 

[2103] 在氩气氛下,向7-溴-5-(2-(环戊基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(0.10g,0.269mmol)在脱气的4:1DMF:三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.010g,0.0134mmol)和3,3-二甲基丁-1-炔(0.0265g,

0.040mL,0.323mmol)。然后将反应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用来自Biotage的NH硅胶柱,用50-100%石油醚:EtOAc洗脱得到目标化合物,为黄色固体(0.018g.18%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.71(s,1H),8.31(d,J=1.7Hz,1H),7.97(d,J=6.8Hz,1H),7.65(s,1H),7.28(d,J=1.8Hz,1H),7.21(dd,J=6.9,1.8Hz,1H),2.05(dd,J=12.5,6.4Hz,2H),1.74(hept,J=4.9,3.6Hz,2H),1.67-1.53(m,4H),1.37(s,9H)。LRMS(ESI+ve):对于化学式:$C_{23}H_{27}N_5$分子量:373.5040实测374.3。

[2104] 实施例157

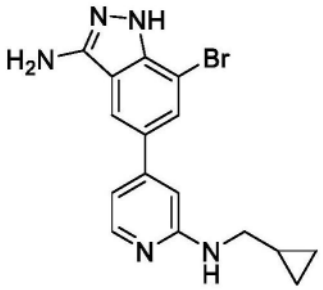
[2105] N-(环丙基甲基)-4-碘吡啶-2-胺

[2106] 

[2107] 在密封的10mL微波小瓶中,将2-氟-4-碘吡啶(200mg,0.89mmol,1当量)溶解在1mL二噁烷中。然后加入环丙基甲基胺(126.59mg,0.154mL,1.78mmol,2当量),将所得反应混合物在微波辐射下于150℃加热4小时。

[2108] 然后用EtOAc(10mL)稀释反应物,用水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。粗残余物通过柱色谱(30% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题产物(231.75mg,0.845mmol,95%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.65(d,J=5.3Hz,1H),6.91(d,J=1.2Hz,1H),6.78(dd,J=5.3,1.4Hz,1H),6.72(t,J=5.3Hz,1H),3.08(dd,J=6.4,5.8Hz,2H),1.04-0.96(m,1H),0.45-0.40(m,2H),0.20-0.15(m,2H)ppm。

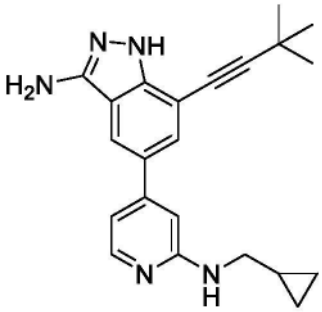
[2109] 7-溴-5-(2-((环丙基甲基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2110] 

[2111] 在氩气氛下,向7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(311.99mg,0.923mmol,1.1当量)在脱气的9:1二噁烷/水溶液(5mL)中的溶液中加入N-(环丙基甲基)-4-碘吡啶-2-胺(230mg,0.839mmol,1当量)、碳酸铯(820.08mg,2.517mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(64.78mg,0.092mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。

[2112] 用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(20%至100% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题化合物,为固体(246.46mg,0.687mmol,82%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.93(br.s.,1H),8.11(d,J=1.2Hz,1H),8.00(d,J=5.3Hz,1H),7.74-7.73(m,1H),6.77(dd,J=5.4,1.3Hz,1H),6.75(s,1H),6.54(t,J=5.6Hz,1H),5.64(br.s.,2H),3.17(t,J=6.2Hz,2H),1.11-1.03(m,1H),0.46-0.42(m,2H),0.23-0.21(m,2H)ppm。

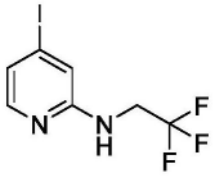
[2113] 5-(2-((环丙基甲基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺

[2114] 

[2115] 在氩气氛下,向7-溴-5-(2-((环丙基甲基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(240mg,0.669mmol,1当量)在脱气的4:1DMF/三乙胺溶液(2mL)中的溶液中加入碘化铜(I)(25.51mg,0.133mmol,0.2当量)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(48.95mg,0.0669mmol,0.1当量)和3,3-二甲基丁-1-炔(82.42mg,0.123mL,1.003mmol,1.5当量)。然后将反应物密封并在70℃加热18小时。用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(20%至100% EtOAc在石油醚中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题产物(173.14mg,0.48mmol,72%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.76(br.s,1H),8.07(d,J=1.7Hz,1H),7.98(d,J=5.4Hz,1H),7.48(d,J=1.6Hz,1H),6.79(d,J=1.6Hz,1H),6.77(s,1H),6.57(s,1H),5.57(s,2H),3.17(dd,J=6.7,5.6Hz,2H),1.10-1.03(m,1H),0.44-0.42(m,2H),0.23-0.20(m,2H)ppm。LRMS(ESI+ve):对于$C_{22}H_{25}N_5$要求359.48实测360.3(M+H)。

[2116] 实施例158

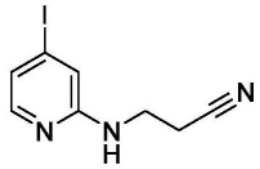
[2117] 4-碘-N-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-胺

[2118] 

[2119] 在-78℃下,将双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1M,在己烷中,4.5mL,4.48mmol,2当量)滴加到2,2,2-三氟乙-1-胺(0.33g,0.3mL,3.36mmol,1.5当量)在无水THF(5mL)中的溶液中。使反应混合物在-78℃下搅拌30分钟。在-78℃下滴加2-氟-4-碘吡啶(0.5g,2.24mmol,1当量)在无水THF(0.5mL)中的溶液。在室温下搅拌反应混合物3小时。用NH_4Cl饱和溶液(3mL)猝灭反应,然后在EtOAc(10mL)和水(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(10% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为白色固体(0.2g,0.66mmol,30%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ4.15(qd,J=9.8,6.6Hz,2H),6.97(dd,J=5.4,1.5Hz,1H),7.08(d,J=1.6Hz,1H),7.27(t,J=6.6Hz,1H),7.75(d,J=5.3Hz,1H)。

[2120] 实施例159

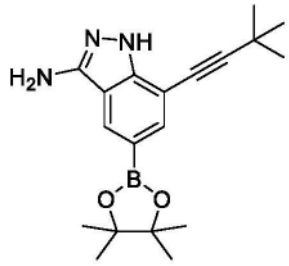
[2121] 3-((4-碘吡啶-2-基)氨基)丙腈

[2122] 

[2123] 在密封的10mL微波小瓶中,将2-氟-4-碘吡啶(200mg,0.89mmol,1当量)溶解在5mL DMSO中。然后加入3-氨基丙腈(用K_2CO_3稳定)(93.57mg,0.982mL,1.335mmol,1.5当量),将所得反应混合物在微波辐射下于100℃加热4小时。

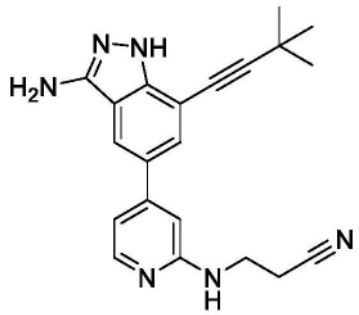
[2124] 然后用EtOAc(10mL)稀释反应物,用水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。粗残余物通过柱色谱(30% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题产物(121.52mg,0.445mmol,50%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.71(d,J=5.3Hz,1H),7.07(t,J=5.9Hz,1H),6.97(d,J=1.4Hz,1H),6.88(dd,J=5.4,1.5Hz,1H),3.48(q,J=6.3Hz,2H),2.72(t,J=6.5Hz,2H)ppm。

[2125] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺

[2126] 

[2127] 将7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(1.00g,3.0mmol)、碘化铜(I)(0.100g,0.5mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.220g,0.3mmol)在10mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(4:1)中的溶液在密封管中脱气,然后加入3,3-二甲基丁-1-炔(1.46mL,17.8mmol)。将反应混合物加热至80℃保持1h20。用EtOAc稀释所得混合物,通过二氧化硅过滤,减压浓缩,残余物通过柱色谱(第一柱:石油醚60-80%/EtOAc 6:4;第二柱:DCM,2% MeOH)纯化得到产物,为深绿色固体。(0.65g,64%)。^{1}H NMR(400MHz,$(CD_3)_2CO$):δ1.34(s,12H),1.37(s,9H),5.10(br s,2H),7.64(d,J=0.9Hz,1H),8.08(d,J=0.9Hz,1H),11.03(br s,1H)。LRMS:计算为$C_{19}H_{26}BN_3O_2$ 339.2实测340.1(M+1)。

[2128] 3-((4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)丙腈

[2129] 

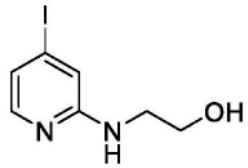
[2130] 在氩气氛下,向7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(166.06mg,0.489mmol,1.1Eq)在脱气的9:1二噁烷/水溶

液(5mL)中的溶液中加入3-((4-碘吡啶-2-基)氨基)丙腈(121.52mg,0.445mmol,1当量)、碳酸铯(434.97mg,1.335mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(31.23mg,0.044mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。

[2131] 用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(0%至100% EtOAc在石油醚中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题化合物,为固体(127.60mg,0.356mmol,80%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.77(s,1H),8.08(d,J=1.6Hz,1H),8.04(d,J=5.4Hz,1H),7.49(d,J=1.6Hz,1H),6.90(t,J=5.9Hz,1H),6.86(dd,J=5.5,1.6Hz,1H),6.80(d,J=1.6Hz,1H),5.58(s,2H),3.56(q,J=6.3Hz,2H),2.78(t,J=6.4Hz,2H),1.36(s,9H)ppm。LRMS(ESI+ve):对于$C_{21}H_{22}N_6$要求358.45实测359.3(M+H)。

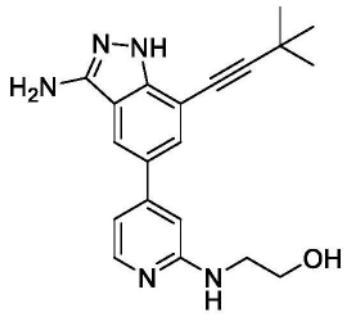
[2132] 实施例160

[2133] 2-((4-碘吡啶-2-基)氨基)乙-1-醇

[2134] 

[2135] 将2-氟-4-碘吡啶(1g,4.49mmol,1当量)、2-氨基乙-1-醇(1.4g,1.4mL,22.45mmol,5当量)和三乙胺(1.4g,2mL,13.47mmol,3当量)在DMSO(5mL)中的溶液在密封的小瓶(10mL)中于95℃搅拌18小时。向反应混合物中加入冷水(10mL)。过滤产生的沉淀物,用冷水(2×5mL)洗涤,然后用石油醚(2×5mL)洗涤。干燥固体产物,得到标题产物,为白色固体(0.6g,2.27mmol,51%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ3.29(q,J=5.9Hz,2H),3.50(q,J=5.8Hz,2H),4.69(t,J=5.4Hz,1H),6.66(t,J=5.8Hz,1H),6.80(dd,J=5.3,1.5Hz,1H),6.94(d,J=1.4Hz,1H),7.66(d,J=5.3Hz,1H)。

[2136] 2-((4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)乙-1-醇SU1697

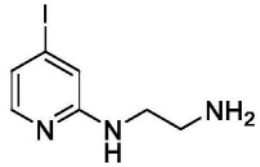
[2137] 

[2138] 将7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.5g,1.47mmol,1当量)、2-((4-碘吡啶-2-基)氨基)乙-1-醇(0.4g,1.47mmol,1当量)、碳酸铯(1.4g,4.41mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(157mg,0.22mmol,0.15当量)在二噁烷(4mL)和水(1mL)中的溶液在氮气气氛下于70℃搅拌18小时。向反应混合物中加入冷水(5mL)。过滤产生的沉淀物,并用冷水(2×3mL)洗涤。将粗产物干燥并使用柱色谱(10% MeOH在EtOAc中)纯化,随后用HPLC纯化(60% MeCN在H_2O中),得到标题产物,为黄色固体(0.2g,0.57mmol,39%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ1.37(s,9H),3.38

(q,J＝6.0Hz,2H),3.56(t,J＝6.0Hz,2H),4.76(s,1H),5.57(s,2H),6.45(t,J＝5.7Hz,1H),6.75-6.82(m,2H),7.48(d,J＝1.7Hz,1H),7.99(d,J＝5.3Hz,1H),8.07(d,J＝1.6Hz,1H),11.76(s,1H)。LRMS:对于$C_{20}H_{23}N_5O$要求349.44实测350.3(M+H)。

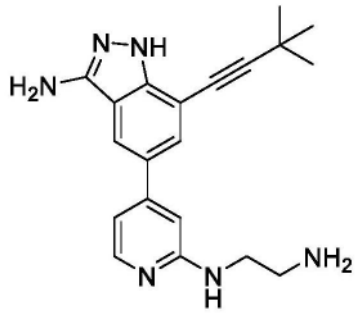
[2139] 实施例161

[2140] N^1-(4-碘吡啶-2-基)乙烷-1,2-二胺

[2141] 

[2142] 将2-氟-4-碘吡啶(1g,4.49mmol,1当量)、乙烷-1,2-二胺(2.7g,3mL,45mmol,10当量)和三乙胺(1.4g,2mL,13.47mmol,3当量)在DMSO(5mL)中的溶液在密封的小瓶(20mL)中于95℃搅拌18小时。向反应混合物中加入冷水(10mL)。过滤产生的沉淀物,用冷水(2×5mL)洗涤,然后用石油醚(2×5mL)洗涤。干燥固体产物,得到标题产物,为黄色固体(0.4g,1.5mmol,33%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ1.44(s,2H),2.66(t,J＝6.4Hz,2H),3.19(q,J＝6.2Hz,2H),6.66(t,J＝5.6Hz,1H),6.72-6.82(m,1H),6.90(d,J＝1.4Hz,1H),7.66(d,J＝5.3Hz,1H)。

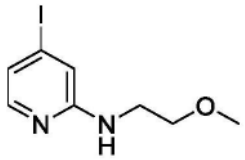
[2143] N^1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙烷-1,2-二胺SU1698

[2144] 

[2145] 将7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.5g,1.47mmol,1当量)、N^1-(4-碘吡啶-2-基)乙烷-1,2-二胺(0.39g,1.47mmol,1当量)、碳酸铯(1.4g,4.41mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(157mg,0.22mmol,0.15当量)在二噁烷(4mL)和水(1mL)中的溶液在氮气氛下于70℃搅拌18小时。向反应混合物中加入冷水(5mL)。过滤产生的沉淀物,并用冷水(2×3mL)洗涤。将粗产物干燥并使用柱色谱(10% MeOH和1% Et_3N在EtOAc中)纯化,随后用HPLC纯化(60% MeCN在H_2O中),得到标题产物,为黄色固体(0.1g,0.29mmol,20%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ1.37(s,9H),3.02(d,J＝6.4Hz,2H),3.53(d,J＝6.1Hz,2H),5.59(s,2H),6.72(d,J＝5.7Hz,1H),6.80(s,1H),6.90(d,J＝5.5Hz,1H),7.49(d,J＝1.6Hz,1H),7.70(s,2H),8.05(d,J＝5.4Hz,1H),8.09(d,J＝1.6Hz,1H),11.81(s,1H)。LRMS:对于$C_{20}H_{24}N_6$要求348.45实测349.3(M+H)。

[2146] 实施例162

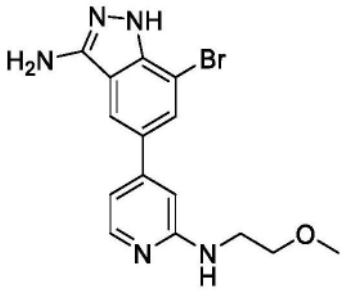
[2147] 4-碘-N-(2-甲氧基乙基)吡啶-2-胺

[2148] 

[2149] 在密封的10mL微波小瓶中,将2-氟-4-碘吡啶(200mg,0.89mmol,1当量)溶解在1mL二噁烷中。然后加入2-甲氧基乙胺(133.69mg,0.155mL,1.78mmol,2当量),将所得反应混合物在微波辐射下于150℃加热4小时。

[2150] 然后用EtOAc(10mL)稀释反应物,用水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。粗残余物通过柱色谱(30% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题产物(240.1mg,0.86mmol,97%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.66(d,J=5.2Hz,1H),6.94(d,J=1.2Hz,1H),6.79(dd,J=5.3,1.5Hz,1H),6.71(t,J=5.3Hz,1H),3.43-3.41(m,2H),3.39-3.36(m,2H),3.25(s,3H)ppm。

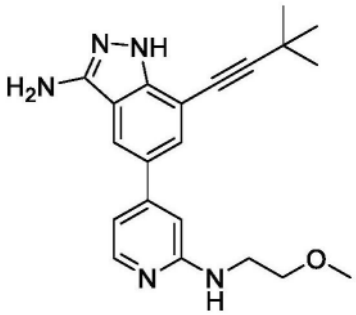
[2151] 7-溴-5-(2-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2152] 

[2153] 在氩气氛下,向7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(307.51mg,0.909mmol,1.1当量)在脱气的9:1二噁烷/水溶液(5mL)中的溶液中加入4-碘-N-(2-甲氧基乙基)吡啶-2-胺(230mg,0.827mmol,1当量)、碳酸铯(808.36mg,2.48mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(58.05mg,0.082mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。

[2154] 用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(100% EtOAc)纯化,得到标题化合物,为固体(224.67mg,0.620mmol,75%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.92(br.s.,1H),8.11(d,J=1.4Hz,1H),8.01(d,J=5.3Hz,1H),7.73(d,J=1.4Hz,1H),6.80-6.76(m,2H),6.51-6.49(m,1H),5.64(br.s.,2H),3.49-3.46(m,4H),3.28(s,3H)ppm。

[2155] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

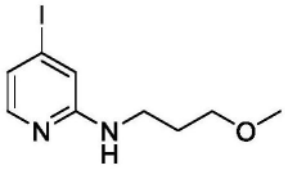
[2156] 

[2157] 在氩气氛下,向7-溴-5-(2-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

(220mg,0.607mmol,1当量)在脱气的4:1DMF/三乙胺溶液(2mL)中的溶液中加入碘化铜(I)(23.12mg,0.12mmol,0.2当量)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(44.41mg,0.0607mmol,0.1当量)和3,3-二甲基丁-1-炔(74.78mg,0.112mL,0.91mmol,1.5当量)。然后将反应物密封并在70℃加热18小时。用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(20%至100%EtOAc在石油醚中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题产物(196.4mg,0.546mmol,90%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.78(br.s,1H),8.07(d,J=1.6Hz,1H),7.97(d,J=5.5Hz,1H),7.48(d,J=1.6Hz,1H),6.86(br.s,1H),6.81(dd,J=5.5,1.6Hz,1H),6.69(s,1H),5.59(br.s,2H),4.34(h,J=7.8Hz,1H),2.32(qd,J=7.8,5.3Hz,2H),1.89(pd,J=9.2,2.7Hz,2H),1.73-1.63(m,2H),1.36(s,9H)ppm。LRMS(ESI+ve):对于$C_{22}H_{25}N_5$要求359.48实测360.3(M+H)。

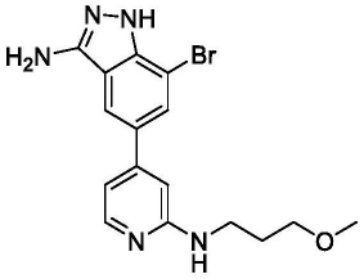
[2158] 实施例163

[2159] 4-碘-N-(3-甲氧基丙基)吡啶-2-胺

[2160] 

[2161] 向冷却至-78℃的无水THF中加入4.5mL nBuLi(1当量,1M在THF中的溶液),然后逐滴加入0.633mL DIA(1当量),然后缓慢加入2-氟-3-碘吡啶(1.0g,4.48mmol)溶液。让反应物升温至室温,并在该温度下老化30分钟,然后冷却回-78℃并通过倒入冰:H_2O(20mL)来淬灭。然后用二乙醚(3×50mL)萃取反应物,用盐水洗涤合并的有机层,用氯化镁干燥,减压浓缩,得到粗2-氟-4-碘吡啶。然后将其溶解在20mL微波容器中的二噁烷(5mL)中,向其中密封加入3-甲氧基丙-1-胺,并在微波辐射下在120℃搅拌3小时。将反应物冷却,在EtOAc和H_2O之间分配,水层用EtOAc(2×30mL)再洗涤2次。用盐水洗涤合并的有机层,并减压浓缩。通过快速柱色谱纯化得到所需化合物,为白色固体(0.43,38%)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.84(d,J=5.5Hz,1H),6.76(t,J=5.6Hz,1H),6.67(d,J=1.7Hz,1H),6.63(dd,J=5.5,1.7Hz,1H),3.37(t,J=6.3Hz,2H),3.26(td,J=6.9,5.6Hz,2H),3.23(s,3H),1.73(p,J=6.6Hz,2H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_9H_{13}IN_2O$分子量:292.1205实测293.0。

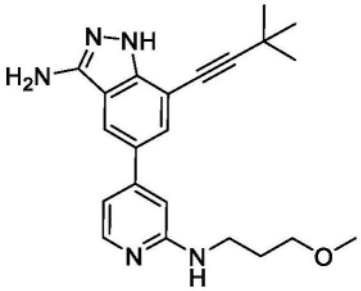
[2162] 7-溴-5-(2-((3-甲氧基丙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2163] 

[2164] 在氩气氛下,向4-碘-N-(3-甲氧基丙基)吡啶-2-胺(0.21g,0.73mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)溶液中的溶液中加入碳酸铯(0.713g,2.188mmol)、7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.270g,0.802mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)催化剂(0.026g,0.037mmol)。然后将反应物密封并在90℃下搅拌18小时。

然后用EtOAc(30mL)稀释冷却的反应物,并用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤。然后减压浓缩有机层并通过快速柱色谱纯化,用50-100%石油醚:EtOAc洗脱,得到所需化合物,为棕色固体(0.175g,64%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.93(s,1H),8.12(d,J=1.4Hz,1H),8.01(d,J=5.4Hz,1H),7.74(d,J=1.4Hz,1H),6.78(dd,J=5.4,1.6Hz,1H),6.71(d,J=1.6Hz,1H),6.49(t,J=5.6Hz,1H),5.65(s,2H),3.42(t,J=6.3Hz,2H),3.33(d,J=6.2Hz,7H),3.25(s,3H),1.79(p,J=6.6Hz,2H)。LRMS(ESI+ve):对于化学式:$C_{16}H_{18}BrN_5O$分子量:376.2580实测376.0,377.0。

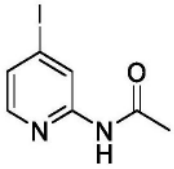
[2165] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((3-甲氧基丙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2166] 

[2167] 在氩气氛下,向7-溴-5-(2-((3-甲氧基丙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(0.175g,0.466mmol)在脱气的4:1DMF:三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.034g,0.046mmol)和3,3-二甲基丁-1-炔(0.046g,0.085mL,0.559mmol)。然后将反应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层并通过快速柱色谱纯化,使用来自Biotage的NH硅胶柱,用50-100%石油醚:EtOAc洗脱,得到目标化合物,为黄色固体(0.044g,25%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.26(t,J=1.6Hz,1H),8.06(d,J=6.5Hz,1H),8.04(d,J=1.7Hz,1H),8.00(t,J=1.5Hz,1H),7.27(s,1H),7.23(dd,J=6.5,1.7Hz,1H),3.44(t,J=6.1Hz,4H),3.26(s,3H),1.85(p,J=6.5Hz,2H),1.33(s,9H)。LRMS(ESI+ve):对于化学式:$C_{22}H_{27}N_5O$分子量:377.4920实测378.3。

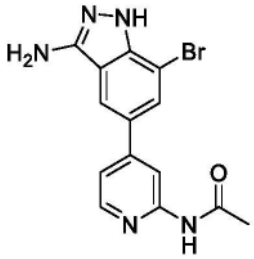
[2168] 实施例164

[2169] N-(4-碘吡啶-2-基)乙酰胺

[2170] 

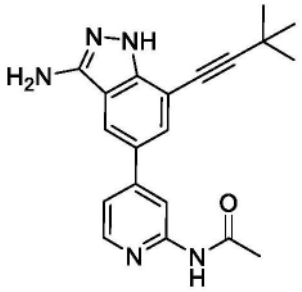
[2171] 在氩气保护下,向冷却至0℃的4-碘吡啶-2-胺(0.5g 2.27mmol)在二噁烷中的溶液中加入NaH(0.181g,4.54mmol,60%悬浮液,2当量)。然后滴加乙酰氯(0.18g,0.16mmol),使所得反应混合物升温至室温,并在此温度下搅拌3小时。然后通过倒入20mL冰/水中来终止反应,用EtOAc(3×30mL)萃取并用盐水(10mL)洗涤。浓缩合并的有机层并通过用EtOAc:石油醚(50-100%)梯度快速洗脱来纯化,得到目标化合物,为灰白色固体(0.40g,67%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.59(s,1H),8.52(d,J=1.7Hz,1H),8.03(dd,J=5.2,0.6Hz,1H),7.50(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),2.09(s,3H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_7H_7IN_2O$分子量:262.0505实测263.4。

[2172] N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[2173] 

[2174] 在氩气氛下,向N-(4-碘吡啶-2-基)乙酰胺(0.4g,1.526mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)溶液中的溶液中加入碳酸铯(1.492g,4.579mmol)、7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.617g,1.831mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)催化剂(0.054g,0.0763mmol)。然后将反应物密封并在90℃下搅拌18小时。然后用EtOAc(30mL)稀释冷却的反应物,并用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤。然后减压浓缩有机层并通过快速柱色谱纯化,用50 -100%石油醚:EtOAc洗脱,得到所需化合物,为棕色固体(0.51g,96%)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.01(s,1H),10.54(s,1H),8.40(s,1H),8.35(d,J=5.3Hz,1H),8.20(d,J=1.4Hz,1H),7.79(s,1H),7.40(dd,J=5.4,1.7Hz,1H),5.72(s,2H),2.14(s,3H)。LRMS(ESI+ve):$C_{14}H_{12}BrN_5O$分子量:346.1880实测346.0,347.0。

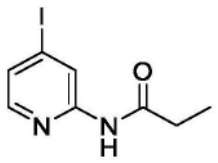
[2175] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[2176] 

[2177] 在氩气氛下,向N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺(0.5g,1.444mmol)在脱气的4:1DMF:三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.051g,0.072mmol)和3,3-二甲基丁-1-炔(0.14g,0.213mL,1.733mmol)。然后将反应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用来自Biotage的NH硅胶柱,用50-100%石油醚:EtOAc(加上在MeOH中的7M NH_3)(50-100%)洗脱,得到目标化合物,为乳白色固体(0.38g.76%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.85(s,1H),10.52(s,1H),8.39(s,1H),8.33(d,J=5.3Hz,1H),8.15(d,J=1.6Hz,1H),7.53(d,J=1.6Hz,1H),7.40(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),5.65(s,2H),2.14(s,3H),1.38(s,9H)。LRMS(ESI+ve):$C_{20}H_{21}N_5O$分子量:347.4220实测348.3。

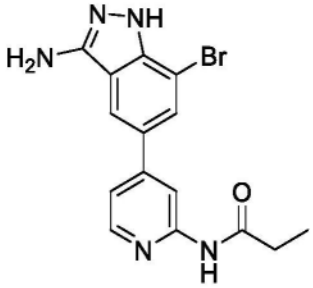
[2178] 实施例165

[2179] N-(4-碘吡啶-2-基)丙酰胺

[2180] 

[2181] 在5℃下,向4-碘吡啶-2-胺(500mg,2.27mmol,1当量)和三乙胺(1.38g,2mL,13.65mmol,1当量)在二噁烷(5mL)中的溶液中滴加丙酰氯(252.02mg,0.238mL,2.72mmol,1.2当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后用EtOAc(10mL)稀释反应物,用水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na2SO4干燥,并减压蒸发。通过柱色谱(60% DCM的EtOAc溶液)纯化粗残余物,得到标题产物,为固体(526.4mg,1.91mmol,84%)。1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.53(s,1H),8.55(d,J=1.1Hz,1H),8.02(d,J=5.2Hz,1H),7.48(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),2.39(q,J=7.5Hz,2H),1.05(t,J=7.5Hz,3H)ppm。

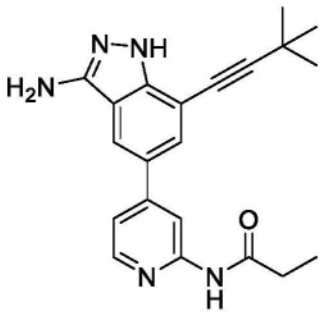
[2182] N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)丙酰胺

[2183] 

[2184] 在氩气氛下,向7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(472.2mg,1.39mmol,1.1当量)在脱气的9:1二噁烷/水溶液(5mL)中的溶液中加入N-(4-碘吡啶-2-基)丙酰胺(350mg,1.27mmol,1当量)、碳酸铯(1.241g,3.81mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(89.14mg,0.127mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。

[2185] 用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(100% EtOAc)纯化,得到标题化合物,为固体(366mg,1.02mmol,80%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.99(br.s,1H),10.47(s,1H),8.43(s,1H),8.33(d,J=5.2Hz,1H),8.21(d,J=1.5Hz,1H),7.79(d,J=1.5Hz,1H),7.39(dd,J=5.3,1.8Hz,1H),5.72(s,2H),2.43(q,J=7.6Hz,2H),1.09(t,J=7.6Hz,3H)ppm。LRMS(ESI+ve):对于$C_{15}H_{14}BrN_5O$分子量:360.22实测360.0,361.0,362.0,363.0(M+H)。

[2186] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)丙酰胺

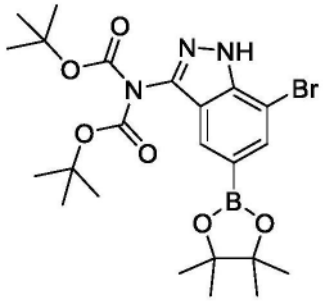
[2187] 

[2188] 在氩气氛下,向N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)丙酰胺(250mg,0.694mmol,1当量)在脱气的4:1DMF/三乙胺溶液(2mL)中的溶液中加入碘化铜(I)(26.43mg,0.138mmol,0.2当量)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(50.78mg,0.069mmol,0.1当量)和3,3-二甲基丁-1-炔(85.50mg,0.128mL,1.041mmol,1.5当量)。然后将反应物密封并在70℃加热18小时。用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(50% EtOAc在石

油醚中,然后100% EtOAc)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题产物,为浅黄色固体(178.2mg,0.493mmol,71%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.83(br.s,1H),10.46(s,1H),8.42(s,1H),8.31(d,J=5.5Hz,1H),8.15(d,J=1.7Hz,1H),7.52(d,J=1.7Hz,1H),7.38(dd,J=5.3,1.8Hz,1H),5.65(s,2H),2.43(q,J=7.5Hz,2H),1.37(s,9H),1.09(t,J=7.5Hz,3H)ppm。LRMS(ESI+ve):对于$C_{21}H_{23}N_5O$分子量:361.45实测362.1(M+H)。

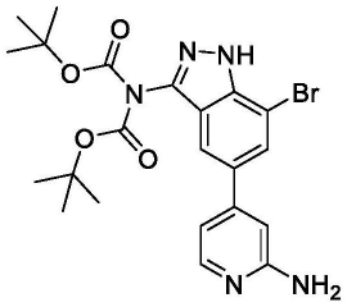
[2189] 实施例166

[2190] (7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸叔丁酯

[2191] 

[2192] 将二碳酸二叔丁酯(2.58g,2.7mL,11.84mmol,4当量)加入到7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(1g,2.96mmol,1当量)、4-(二甲氨基)吡啶(0.7g,5.92mmol,2当量)、三乙胺(0.9g,1.2mL,8.88mmol,3当量)在无水二噁烷(5mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌30小时。将反应混合物在EtOAc(20mL)和水(10mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(10% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为白色固体(0.6g,1.12mmol,38%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ1.31(s,12H),1.38(s,18H),5.68(s,2H),7.61(s,1H),8.17(s,1H),12.01(s,1H)。

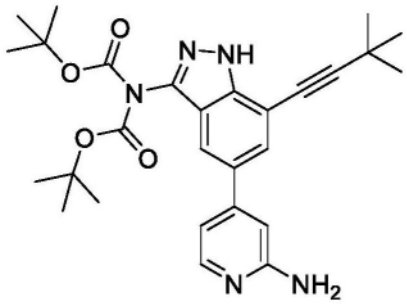
[2193] (5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-溴-1H-吲唑-3-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸叔丁酯

[2194] 

[2195] 在氮气氛下,将(7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-基)(叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯(1g,1.86mmol,1当量)、4-碘吡啶-2-胺(0.41g,1.86mmol,1当量)、碳酸铯(1.82g,5.58mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(197mg,0.28mmol,0.15当量)在二噁烷(8mL)和水(2mL)中的溶液在60℃搅拌18h。将反应混合物冷却,并在EtOAc(15mL)和水(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。将粗残余物干燥并使用柱色谱(50% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题产物,为黄色固体(0.5g,0.99mmol,53%)。

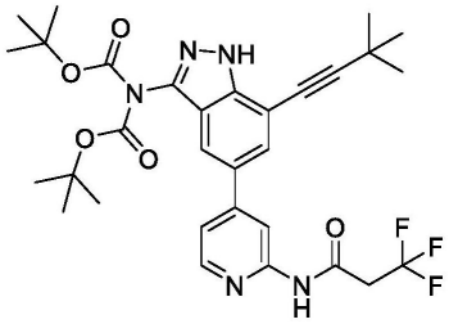
[2196] (5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-基)(叔丁氧

羰基)氨基甲酸叔丁酯

[2197] 

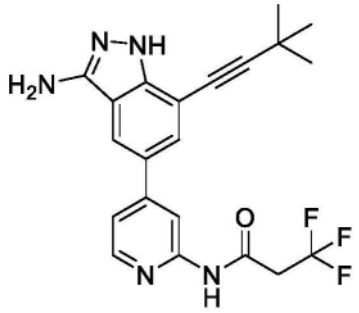
[2198] 在氮气气氛下,将3,3-二甲基丁-1-炔(163mg,240μL,1.98mmol,2当量)加入到(5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-溴-1H-吲唑-3-基)(叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯(0.5g,0.99mmol,1当量)、碘化铜(I)(38mg,0.2mmol,0.2当量)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(73mg,0.1mmol,0.1当量)在无水DMF(1mL)和三乙胺(1mL)中的溶液中。将反应混合物在50℃下搅拌18小时。将反应混合物在EtOAc(10mL)和水(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(90% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为黄色固体(0.3g,0.6mmol,60%)。

[2199] (叔丁氧羰基)(7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-(3,3,3-三氟丙酰胺基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[2200] 

[2201] 将(5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-基)(叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯(0.5g,0.6mmol,1当量)、(1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(274mg,0.72mmol,1.2当量)、N,N-二异丙基乙胺(155mg,0.2mL,1.2mmol,2当量)在DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌18小时。将反应混合物在EtOAc(10mL)和水(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(40%EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为紫色晶体(0.3g,0.49mmol,82%)。

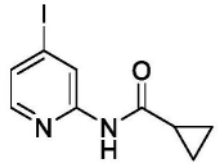
[2202] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3,3,3-三氟丙酰胺

[2203] 

[2204] 在0℃下,将三氟乙酸(1.49g,1mL,13.1mmol,82当量)加入到(叔丁氧基羰基)(7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-(3,3,3-三氟丙酰胺基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.16mmol,1当量)的DCM(4mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌3小时。用饱和$NaHCO_3$溶液(5mL)猝灭反应。用盐水(2×3mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(60% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,随后通过HPLC纯化(70% MeCN在H_2O中),得到标题产物,为黄色固体(20mg,0.05mmol,31%)。^1H NMR(500MHz,DMSO)δ 1.38(s,9H),3.68(q,J=11.2Hz,2H),5.67(s,2H),7.48(dd,J=5.3,1.8Hz,1H),7.55(d,J=1.7Hz,1H),8.18(d,J=1.7Hz,1H),8.37(d,J=5.4Hz,2H),10.91(s,1H),11.85(s,1H)。LRMS:对于$C_{21}H_{20}F_3N_5O$要求415.42实测416.2(M+H)。

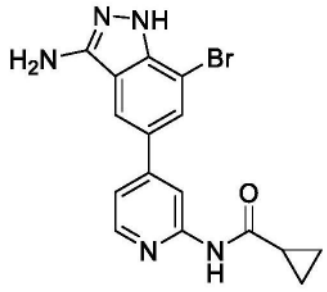
[2205] 实施例167

[2206] N-(4-碘吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[2207] 

[2208] 在5℃下,向4-碘吡啶-2-胺(500mg,2.27mmol,1当量)和三乙胺(1.38g,2mL,13.65mmol,1当量)在二噁烷(5mL)中的溶液中滴加环丙烷甲酰氯(285.07mg,0.247mL,2.73mmol,1.2当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用EtOAc(10mL)稀释反应物,用水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。粗残余物用柱色谱(30% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题产物(622mg,2.16mmol,95%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.90(s,1H),8.54(d,J=1.2Hz,1H),8.04(d,J=5.2Hz,1H),7.49(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),2.00(quin,J=6.2Hz,1H),0.84(s,2H),0.82(s,2H)ppm。

[2209] N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

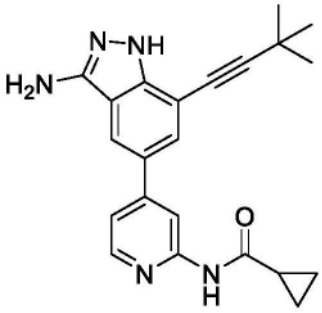
[2210] 

[2211] 在氩气氛下,向7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(796.30mg,2.35mmol,1.1当量)在脱气的9:1二噁烷/水溶液(5mL)中的溶液中加入N-(4-碘吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺(617mg,2.14mmol,1当量)、碳酸铯(2.09g,6.42mmol,3当

量)和双(三苯基膦)氯化钯(150.32mg,0.214mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。

[2212] 用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(90% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题化合物(644mg,1.71mmol,80%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.99(br.s.,1H),10.84(s,1H),8.41(s,1H),8.34(d,J=5.2Hz,1H),8.19(s,1H),7.78(s,1H),7.49(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),5.71(br.s.,2H),2.07-2.02(m,1H),0.86-0.82(m,4H)ppm。

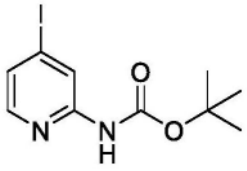
[2213] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[2214] 

[2215] 在氩气氛下,向N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺(200mg,0.53mmol,1当量)在脱气的4:1DMF/三乙胺溶液(2mL)中的溶液中加入碘化铜(I)(20.46mg,0.11mmol,0.2当量)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(39.31mg,0.053mmol,0.1当量)和3,3-二甲基丁-1-炔(66.20mg,0.099mL,0.80mmol,1.5当量)。然后将反应物密封并在70℃加热18小时。用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(20%至95% EtOAc在石油醚中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题产物(152.40mg,0.40mmol,77%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.83(br.s,1H),10.84(s,1H),8.41(d,J=1.8Hz,1H),8.34(d,J=5.3Hz,1H),8.15(d,J=1.7Hz,1H),7.52(d,J=1.6Hz,1H),7.40(dd,J=5.3,1.8Hz,1H),5.65(s,2H),2.08-2.03(m,1H),1.38(s,9H),0.88-0.81(m,4H)ppm。LRMS(ESI+ve):对于$C_{22}H_{23}N_5O$分子量:373.46实测374.3(M+H)。

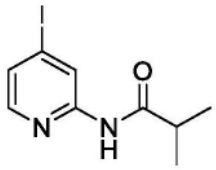
[2216] 实施例168

[2217] (4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2218] 

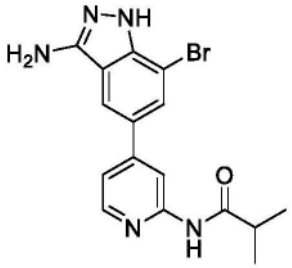
[2219] 在氩气保护下,向4-碘吡啶-2-胺(2.7g,12.27mmol)的二噁烷(10mL)溶液中加入DMAP(1.79g,14.72mmol),然后加入Boc_2O(2.812g,12.88mmol)。将所得反应混合物在80℃下搅拌12小时。然后将反应物冷却,并倒入20mL水中淬灭,用EtOAc(3×30mL)萃取,并用盐水(10mL)洗涤。浓缩合并的有机层并通过用EtOAc:石油醚(0-50%)梯度快速洗脱来纯化,得到目标化合物,为灰白色固体(2.94g,75%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.94(s,1H),8.24(d,J=1.4Hz,1H),7.97(d,J=5.2Hz,1H),7.42(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),1.48(s,9H)。LRMS

(ESI+ve):对于$C_{10}H_{13}IN_2O_2$分子量:320.1305实测321.0N-(4-碘吡啶-2-基)异丁酰胺

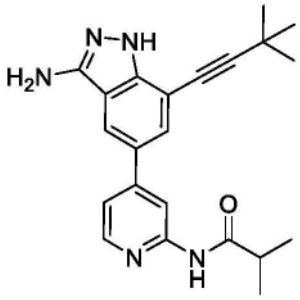
[2220] 

[2221] 在氩气保护下,在0℃下向(4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.5g,1.56mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液中加入NaHMDS(1.2当量,1M THF溶液),然后加入异丁酰氯(0.183g,0.181mL,1.716mmol),使所得反应混合物升温至室温,并在该温度下搅拌12小时。然后通过倒入20mL冰/水中来终止反应,用EtOAc(3×30mL)萃取并用盐水(10mL)洗涤。将合并的有机层浓缩,得到粗产物,将其溶于二氯甲烷(5mL)中,在0℃下与2mL TFA($1M_{aq}$)一起搅拌3小时,然后通过倒入10mL冰的/饱和$NaHCO_{3Aq}$中淬灭,用EtOAc(3×30mL)萃取,用盐水(10mL)洗涤,浓缩并通过快速柱色谱纯化,用EtOAc:石油醚(0-50%)梯度洗脱,得到目标化合物,为乳白色固体(0.35g,78%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.54(s,1H),8.57(d,J=1.5Hz,1H),8.04(d,J=5.2Hz,1H),7.50(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),2.75(h,J=6.8Hz,1H),1.08(d,J=6.8Hz,6H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_9H_{11}IN_2O$分子量:290.1045实测291.0

[2222] N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)异丁酰胺

[2223] 

[2224] 在氩气氛下,向N-(4-碘吡啶-2-基)异丁酰胺(035g,1.21mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)溶液中的溶液中加入碳酸铯(1.18g,363mmol)、7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.488g,1.45mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)催化剂(0.084g,0.121mmol)。然后将反应物密封并在90℃下搅拌18小时。然后用EtOAc(30mL)稀释冷却的反应物,并用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤。然后减压浓缩有机层,粗产物直接用于随后的反应。N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)异丁酰胺

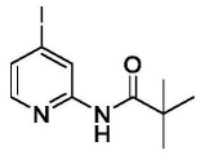
[2225] 

[2226] 在氩气氛下,向N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)异丁酰胺在脱气的4:1DMF:三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.089g,0.121mmol)和3,3-二甲基丁-1-炔(0.099g,0.146mL,1.21mmol)。然后将反

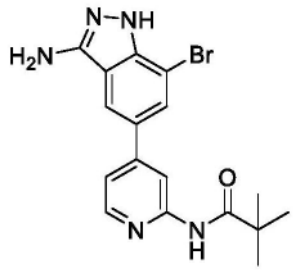
应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用来自Biotage的NH硅胶柱,用50-100%石油醚:EtOAc洗脱得到目标化合物,为黄色(0.035g.两步8%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 11.91-11.81(m,1H),10.47(s,1H),8.45(d,J=1.7Hz,1H),8.33(d,J=5.2Hz,1H),8.17(d,J=1.6Hz,1H),7.96(s,1H),7.54(d,J=1.6Hz,1H),7.40(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),5.66(s,2H),2.80(p,J=6.8Hz,1H),1.38(s,9H),1.12(d,J=6.8Hz,6H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{22}H_{25}N_5O$分子量:375.4760实测376.3

[2227] 实施例169

[2228] N-(4-碘吡啶-2-基)新戊酰胺

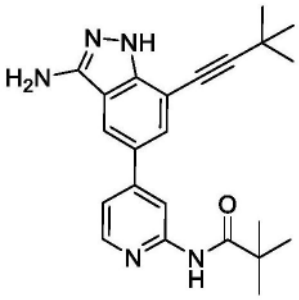
[2229] 

[2230] 在氩气保护下,在0℃下向(4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.5g,1.56mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液中加入NaHMDS(1.2当量,1M THF溶液),然后加入新戊酰氯(0.19g,0.188mL,1.72mmol),使所得反应混合物升温至室温,并在该温度下搅拌12小时。然后通过倒入20mL冰/水中来终止反应,用EtOAc(3×30mL)萃取并用盐水(10mL)洗涤。将合并的有机层浓缩,得到粗产物,将其溶于二氯甲烷(5mL)中,在0℃下与2mL TFA($1M_{aq}$)一起搅拌3小时,然后通过倒入10mL冰的/饱和$NaHCO_{3Aq}$中淬灭,用EtOAc(3×30mL)萃取,用盐水(10mL)洗涤,浓缩并通过快速柱色谱纯化,用EtOAc:石油醚(0-50%)梯度洗脱,得到目标化合物,为乳白色固体(0.28g,60%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.93(s,1H),8.52(d,J=1.7Hz,1H),8.06(d,J=5.2Hz,1H),7.52(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),1.23(s,9H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{10}H_{13}IN_2O$分子量:304.1315实测305.0N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)新戊酰胺

[2231] 

[2232] 在氩气氛下,向N-(4-碘吡啶-2-基)新戊酰胺(0.28g,0.921mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)溶液中的溶液中加入碳酸铯(0.899g,2.762mmol)、7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.373g,1.105mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)催化剂(0.0646g,0.092mmol)。然后将反应物密封并在90℃下搅拌18小时。然后用EtOAc(30mL)稀释冷却的反应物,并用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤。然后减压浓缩有机层,粗产物直接用于随后的反应。

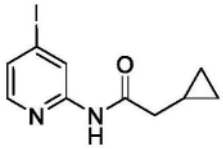
[2233] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)新戊酰胺

[2234] 

[2235] 在氩气氛下,向N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)新戊酰胺在脱气的4:1DMF:三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.0674g,0.092mmol)、碘化铜(0.035g,0.184mmol)和3,3-二甲基丁-1-炔(0.0756g,0.113mL,0.921mmol)。然后将反应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用来自Biotage的NH硅胶柱,用50-100%石油醚:EtOAc洗脱得到目标化合物,为黄色固体(0.014g.两步4%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.10(s,1H),8.37(d,J=5.5Hz,1H),8.34(d,J=1.7Hz,1H),8.26(d,J=1.6Hz,1H),7.62(d,J=1.5Hz,1H),7.54(dd,J=5.4,1.7Hz,1H),1.38(s,9H),1.29(s,9H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{23}H_{27}N_5O$分子量:389.5030实测390.1

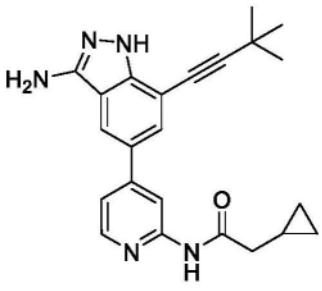
[2236] 实施例170

[2237] 2-环丙基-N-(4-碘吡啶-2-基)乙酰胺

[2238] 

[2239] 向冷却至0℃的2-环丙基乙酸(0.56mL,5.6mmol)在9.6mLTHF中的溶液中加入草酰氯(0.54mL,6.4mmol),随后加入DMF(0.10mL,1.3mmol),并静置10分钟。加入4-碘吡啶-2-胺(400mg,1.8mmol)在4mLTHF中的溶液,然后加入三乙胺(0.93mL,6.7mmol)。反应混合物在室温下运行2小时。用EtOAc稀释所得混合物,用NaOH猝灭,用EtOAc萃取,用$NaHCO_3$洗涤,用$MgSO_4$干燥,减压浓缩,残余物通过二氧化硅过滤(第一柱汽油40-60/EtOAc 88:12;第二柱甲苯/EtOAc 9:1),得到黄色固体形式的粗产物。(374mg,69%)。^{1}H NMR(400MHz,$(CD_3)_2CO$):δ0.21-0.29(m,2H),0.52-0.58(m,2H),1.10-1.19(m,1H),2.39(d,J=7.1Hz,2H),7.48(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),7.99(dd,J=5.2,0.6Hz,1H),8.74(dd,J=1.5,0.6Hz,1H),9.35(br s,1H)。LRMS:计算为$C_{10}H_{11}IN_2O$ 302.0实测303.1(M+1).

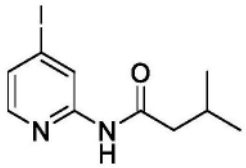
[2240] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-2-环丙基乙酰胺

[2241] 

[2242] 在密封管中,将2-环丙基-N-(4-碘吡啶-2-基)乙酰胺(60mg,0.20mmol)、Cs_2CO_3(200mg,0.60mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(25mg,0.04mmol)和7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(80mg,0.23mmol)在1mL二噁烷-水(4:1)中的溶液脱气,并使其反应。将反应混合物加热至80℃保持5小时。所得混合物用EtOAc稀释,通过二氧化硅过滤,减压浓缩,残余物通过HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色固体。(11mg,14%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ0.16-0.26(m,2H),0.44-0.55(m,2H),1.00-1.15(m,1H),1.37(s,9H),2.33(d,J=7.0Hz,2H),7.45(dd,J=5.4,1.8Hz,1H),7.59(d,J=1.7Hz,1H),8.22(d,J=1.7Hz,1H),8.33(d,J=5.4Hz,1H),8.38(app s,1H),10.56(br s,1H),缺失3个质子。LRMS:计算为$C_{19}H_{21}N_5O_2S$ 387.2实测388.1(M+1).

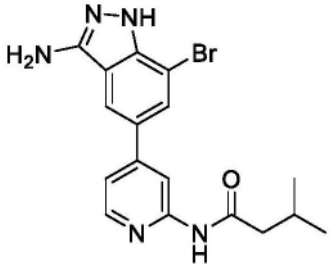
[2243] 实施例171

[2244] N-(4-碘吡啶-2-基)-3-甲基丁酰胺

[2245] 

[2246] 在氩气保护下,在0℃下向(4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.5g,1.56mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液中加入NaHMDS(1.2当量,1M THF溶液),然后加入3-甲基丁酰氯(0.207g,0.213mL1.716 mmol),使所得反应混合物升温至室温,并在该温度下搅拌12小时。然后通过倒入20mL冰/水中来终止反应,用EtOAc(3×30mL)萃取并用盐水(10mL)洗涤。将合并的有机层浓缩,得到粗产物,将其溶于二氯甲烷(5mL)中,在0℃下与2mL TFA($1M_{aq}$)一起搅拌3小时,然后通过倒入10mL冰的/饱和$NaHCO_{3Aq}$中淬灭,用EtOAc(3×30mL)萃取,用盐水(10mL)洗涤,浓缩并通过快速柱色谱纯化,用EtOAc:石油醚(0-50%)梯度洗脱,得到目标化合物,为乳白色固体(0.32g,68%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.54(s,1H),8.57(d,J=1.5Hz,1H),8.03(d,J=5.2Hz,1H),7.50(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),2.28(d,J=7.1Hz,2H),2.07(dt,J=13.6,6.9Hz,1H),0.92(d,J=6.7Hz,6H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{10}H_{13}IN_2O$分子量:304.1315实测305.0

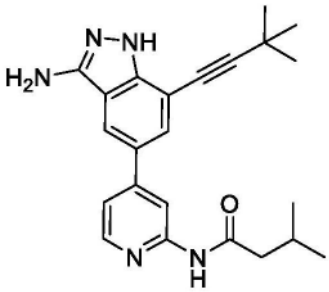
[2247] N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-甲基丁酰胺

[2248] 

[2249] 在氩气氛下,向N-(4-碘吡啶-2-基)-3-甲基丁酰胺(0.32g,1.052mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)溶液中的溶液中加入碳酸铯(0.977g,3.156mmol)、7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.4255g,1.262mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)催化剂(0.074g,0.1052mmol)。然后将反应物密封并在90℃下搅拌18小时。然后用EtOAc(30mL)稀释冷却的反应物,并用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤。然后减压浓

缩有机层,粗产物直接用于随后的反应。

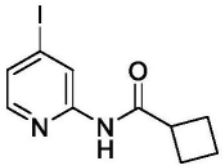
[2250] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-甲基丁酰胺

[2251] 

[2252] 在氩气氛下,向N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-甲基丁酰胺在脱气的4:1DMF:三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.07697g,0.1052mmol)和3,3-二甲基丁-1-炔(0.0864g,0.129mL,1.052mmol)。然后将反应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用来自Biotage的NH硅胶柱,用50-100%石油醚:EtOAc洗脱得到目标化合物,为黄色(0.013g.两步3%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.84(s,1H),10.46(s,1H),8.43(s,1H),8.32(d,J=5.3Hz,1H),8.16(d,J=1.7Hz,1H),7.53(d,J=1.7Hz,1H),7.40(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),5.66(s,2H),2.32(d,J=7.2Hz,2H),2.11(dt,J=13.5,6.8Hz,1H),1.38(s,9H),0.95(d,J=6.5Hz,6H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{23}H_{27}N_5O$分子量:389.5030实测390.3

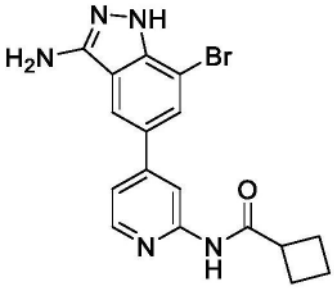
[2253] 实施例172

[2254] N-(4-碘吡啶-2-基)环丁烷甲酰胺

[2255] 

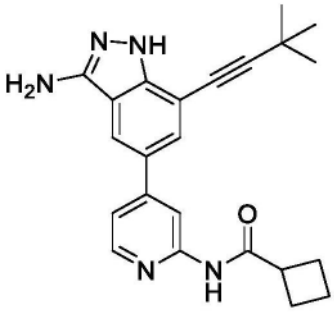
[2256] 在5℃下,向4-碘吡啶-2-胺(500mg,2.27mmol,1当量)和三乙胺(1.38g,2mL,13.65mmol,1当量)在二噁烷(5mL)中的溶液中滴加环丁甲酰氯(322.95mg,0.310mL,2.73mmol,1.2当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用EtOAc(10mL)稀释反应物,用水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。粗残余物用柱色谱(30% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题产物(583mg,1.93mmol,85%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)10.41(s,1H),8.58(s,1H),8.01(d,J=5.2Hz,1H),7.48(dd,J=5.2Hz,1.37Hz,1H),3.38-3.32(m,1H),2.23-2.16(m,2H),2.12-2.06(m,2H),1.96-1.87(m,1H),1.83-1.76(m,1H)ppm.

[2257] N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丁烷甲酰胺

[2258] 

[2259] 在氩气氛下,向7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(615.35mg,1.82mmol,1.1当量)在脱气的9:1二噁烷/水溶液(5mL)中的溶液中加入N-(4-碘吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺(500mg,1.65mmol,1当量)、碳酸铯(1.61g,4.95mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(115.81mg,0.165mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。

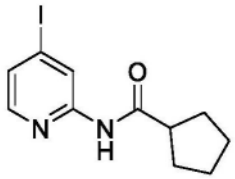
[2260] 用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(10%至90% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题化合物(573.58mg,1.48mmol,90%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.02(br.s.,1H),10.37(s,1H),8.48(s,1H),8.34(d,J=5.0Hz,1H),8.23(s,1H),7.82(s,1H),7.42-7.39(m,1H),5.74(br.s.,2H),3.42(quin,J=8.3Hz,1H),2.30-2.21(m,2H),2.16-2.10(m,2H),1.98-1.92(m,1H),1.87-1.79(m,1H)ppm.N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丁烷甲酰胺

[2261] 

[2262] 在氩气氛下,向N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丁烷甲酰胺(300mg,0.776mmol,1当量)在脱气的4:1DMF/三乙胺溶液(2mL)中的溶液中加入碘化铜(I)(29.58mg,0.155mmol,0.2当量)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(56.34mg,0.077mmol,0.1当量)和3,3-二甲基丁-1-炔(95.61mg,0.143mL,1.164mmol,1.5当量)。然后将反应物密封并在70℃加热18小时。用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(10%至100% EtOAc在石油醚中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题产物(150.34mg,0.388mmol,50%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.84(s,1H),10.33(s,1H),8.45(s,1H),8.31(d,J=5.2Hz,1H),8.16(s,1H),7.53(d,J=1.5Hz,1H),7.39(d,J=5.2Hz,1H),5.66(br.s,2H),3.41(q,J=8.3Hz,2H),2.24(dq,J=11.1,8.7Hz,2H),2.12(tq,J=9.3,4.8Hz,2H),1.94(h,J=9.0Hz,1H),1.83(dd,J=12.1,7.5Hz,1H),1.37(s,9H)ppm。LRMS(ESI+ve):对于$C_{23}H_{25}N_5O$要求387.49实测388.2(M+H).

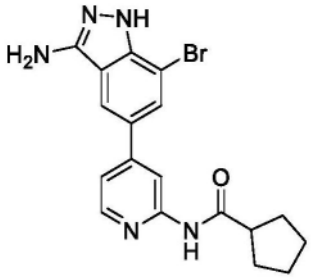
[2263] 实施例173

[2264] N-(4-碘吡啶-2-基)环戊烷甲酰胺

[2265] 

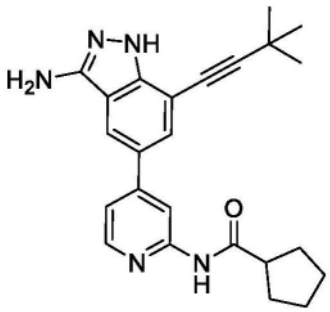
[2266] 在氩气保护下,在0℃下向(4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.5g,1.56mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液中加入NaHMDS(1.2当量,1M THF溶液),然后加入环戊酰氯(0.2275g,1.716mmol),使所得反应混合物升温至室温,并在该温度下搅拌12小时。然后通过倒入20mL冰/水中来终止反应,用EtOAc(3×30mL)萃取并用盐水(10mL)洗涤。将合并的有机层浓缩,得到粗产物,将其溶于二氯甲烷(5mL)中,在0℃下与2mL TFA($1M_{aq}$)一起搅拌3小时,然后通过倒入10mL冰的/饱和$NaHCO_3$中淬灭,用EtOAc(3×30mL)萃取,用盐水(10mL)洗涤,浓缩并通过快速柱色谱纯化,用EtOAc:石油醚(0-50%)梯度洗脱,得到目标化合物,为乳白色固体(0.29g,58%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.55(s,1H),8.57(d,J=1.4Hz,1H),8.03(d,J=5.2Hz,1H),7.49(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),2.92(q,J=7.7Hz,1H),1.84(ddt,J=13.4,5.6,3.0Hz,2H),1.74-1.62(m,5H),1.57-1.49(m,2H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{11}H_{13}IN_2O$分子量:316.1425实测317.0

[2267] N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环戊烷甲酰胺

[2268] 

[2269] 在氩气氛下,向N-(4-碘吡啶-2-基)环戊烷甲酰胺(0.29g,0.917mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)溶液中的溶液中加入碳酸铯(0.896g,2.751mmol)、7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.370g,1.10mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)催化剂(0.077g,0.110mmol)。然后将反应物密封并在90℃下搅拌18小时。然后用EtOAc(30mL)稀释冷却的反应物,并用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤。然后减压浓缩有机层,粗产物直接用于随后的反应。

[2270] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环戊烷甲酰胺

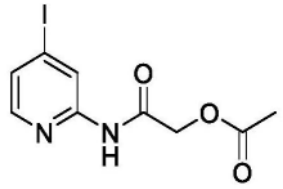
[2271] 

[2272] 在氩气氛下,向N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环戊烷甲酰胺在脱气的4:1DMF:三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯

(II)催化剂(0.067g,0.0917mmol)、碘化铜(0.0349g,0.1834mmol)和3,3-二甲基丁-1-炔(0.0753g,0.917mmol)。然后将反应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用来自Biotage的NH硅胶柱,用50-100%石油醚:EtOAc洗脱得到目标化合物,为黄色固体(0.018g.5%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.64(s,1H),8.38(d,J=1.8Hz,1H),8.34(d,J=5.4Hz,1H),8.22(d,J=1.7Hz,1H),7.59(d,J=1.6Hz,1H),7.46(dd,J=5.4,1.7Hz,1H),2.99(p,J=7.9Hz,1H),1.94-1.84(m,2H),1.80-1.65(m,4H),1.59(ddt,J=11.8,8.9,3.9Hz,2H),1.38(s,9H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{24}H_{27}N_5O$分子量:401.5140实测402.3

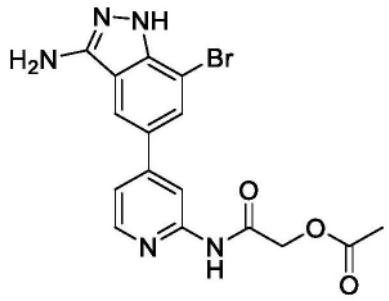
[2273] 实施例174

[2274] 2-((4-碘吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙酸乙酯

[2275] 

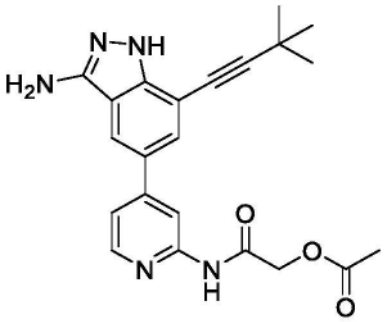
[2276] 在5℃,将2-氯-2-氧代乙酸乙酯(0.62g,0.5mL,4.55mmol,1当量)在无水DCM(1mL)中的溶液滴加到4-碘吡啶-2-胺(1g,4.55mmol,1当量)和三乙胺(1.38g,2mL,13.65mmol,2当量)在二噁烷(5mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌6小时。将反应物在EtOAc(10mL)和饱和$NaHCO_3$溶液(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(20%EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为白色晶体(0.8g,2.5mmol,55%)。

[2277] 2-((4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙酸乙酯

[2278] 

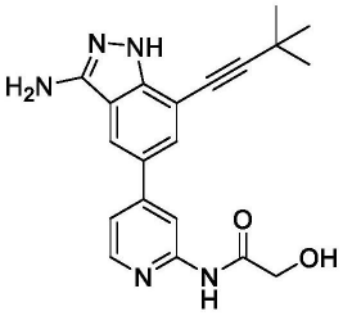
[2279] 将7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(1g,2.96mmol,1当量)、2-((4-碘吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙酸乙酯(0.95g,2.96mmol,1当量)、碳酸铯(2.9g,8.88mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(312mg,0.44mmol,0.15当量)在二噁烷(8mL)和水(2mL)中的溶液在氮气气氛下于80℃搅拌18小时。向反应混合物中加入冷水(10mL)。过滤产生的沉淀物,并用冷水(2×5mL)洗涤。将粗产物干燥并使用柱色谱(90%EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题产物,为棕色固体(0.7g,1.73mmol,58%)。

[2280] 2-((4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙酸乙酯

[2281] 

[2282] 在氮气气氛下,将3,3-二甲基丁-1-炔(204mg,0.3mL,2.48mmol,2当量)加入到2-((4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙酸乙酯(0.5g,1.24mmol,1当量)、碘化铜(I)(47mg,0.24mmol,0.2当量)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(91mg,0.13mmol,0.1当量)在无水DMF(2mL)和三乙胺(2mL)中的溶液中。将反应混合物在60℃下搅拌18小时。将反应混合物在EtOAc(10mL)和水(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(90% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为绿色固体(0.2g,0.49mmol,40%)。

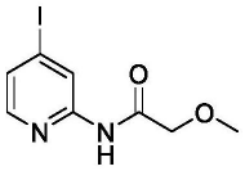
[2283] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-2-羟基乙酰胺

[2284] 

[2285] 将K_2CO_3(138mg,1mmol,4当量)的水(0.5mL)溶液加入到2-((4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙酸乙酯(100mg,0.25mmol,1当量)的MeOH(2mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时。过滤产生的沉淀物,用水(2×1mL)洗涤,干燥并通过HPLC(60% MeCN,在H_2O中)纯化,得到标题产物,为白色固体(50mg,0.14mmol,56%)。^1H NMR(500MHz,DMSO)δ1.38(s,9H),4.09(d,J=5.9Hz,2H),5.66(s,2H),5.82(t,J=5.9Hz,1H),7.46(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),7.55(d,J=1.7Hz,1H),8.18(d,J=1.7Hz,1H),8.35(d,J=5.3Hz,1H),8.42(d,J=1.7Hz,1H),9.70(s,1H),11.86(s,1H)。LRMS:对于$C_{20}H_{21}N_5O_2$要求363.42实测364.3(M+H).

[2286] 实施例175

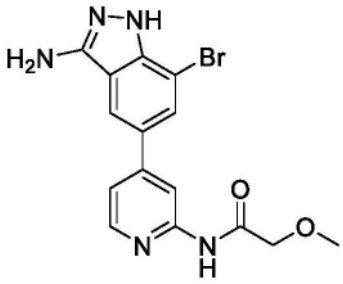
[2287] N-(4-碘吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[2288] 

[2289] 在5℃,将2-甲氧基乙酰氯(0.49g,0.4mL,4.55mmol,1当量)在无水DCM(1mL)中的溶液滴加到4-碘吡啶-2-胺(1g,4.55mmol,1当量)和三乙胺(1.38g,2mL,13.65mmol,2当量)

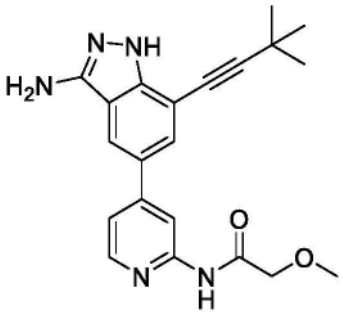
在二噁烷(5mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌6小时。将反应物在EtOAc(10mL)和饱和$NaHCO_3$溶液(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(20% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为白色晶体(0.9g,3.1mmol,68%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ3.37(s,3H),4.07(s,2H),7.54(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),8.05(d,J=5.2Hz,1H),8.52(d,J=1.5Hz,1H),10.15(s,1H).

[2290] N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[2291] 

[2292] 将7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(1g,2.96mmol,1当量)、N-(4-碘吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺(0.9g,2.96mmol,1当量)、碳酸铯(2.9g,8.88mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(312mg,0.44mmol,0.15当量)在二噁烷(8mL)和水(2mL)中的溶液在氮气气氛下于80℃搅拌18小时。向反应混合物中加入冷水(10mL)。过滤产生的沉淀物,并用冷水(2×5mL)洗涤。将粗产物干燥并使用柱色谱(95% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题产物,为黄色固体(0.4g,1.1mmol,37%)。

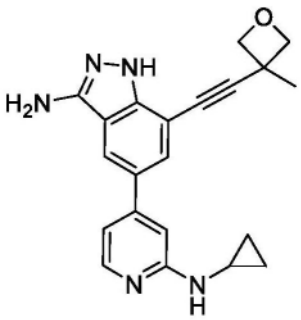
[2293] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[2294] 

[2295] 在氮气气氛下,将3,3-二甲基丁-1-炔(204mg,0.3mL,2.48mmol,2当量)加入到N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺(0.47g,1.24mmol,1当量)、碘化铜(I)(47mg,0.24mmol,0.2当量)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(91mg,0.13mmol,0.1当量)在无水DMF(2mL)和三乙胺(2mL)中的溶液中。将反应混合物在60℃下搅拌18小时。将反应混合物在EtOAc(10mL)和水(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(95% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,随后通过HPLC(60% MeCN在H_2O中)纯化,得到标题产物,为白色固体(0.25g,0.66mmol,53%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ1.38(s,9H),3.41(s,3H),4.12(s,2H),5.67(s,2H),7.45(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),7.55(d,J=1.6Hz,1H),8.19(d,J=1.6Hz,1H),8.35(d,J=5.3Hz,1H),8.40(s,1H),10.03(s,1H),11.86(s,1H)。LRMS:对于$C_{21}H_{23}N_5O_2$要求377.45实测378.4(M+H).

[2296] 实施例176

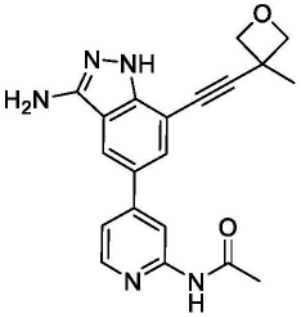
[2297] 5-(2-(环丙基氨基)吡啶-4-基)-7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1H-吲唑-3-胺

[2298] 

[2299] 在氩气氛下,向7-溴-5-(2-(环丙基氨基)吡啶-4-基)-3H-吲唑-3-胺(0.100g,0.290mmol)在脱气的4:1DMF:三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.015g,0.010mmol)和3-乙炔基-3-甲基氧杂环丁烷(0.0341g,0.348mmol)。然后将反应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用来自Biotage的NH硅胶柱,用50-100%石油醚:EtOAc洗脱得到目标化合物,为乳白色固体(0.028g.27%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.93(s,1H),8.14(d,J=1.6Hz,1H),8.04(d,J=5.3Hz,1H),7.60(d,J=1.6Hz,1H),6.88(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),6.85(d,J=1.6Hz,1H),6.77(d,J=2.5Hz,1H),5.63(s,2H),4.92-4.90(m,2H),4.46(d,J=5.3Hz,2H),2.60(dh,J=6.5,3.3Hz,1H),1.72(s,3H),0.75(td,J=6.7,4.6Hz,2H),0.48-0.45(m,2H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{21}H_{21}N_5O$分子量:359.4330实测360.3

[2300] 实施例177

[2301] N-(4-(3-氨基-7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺

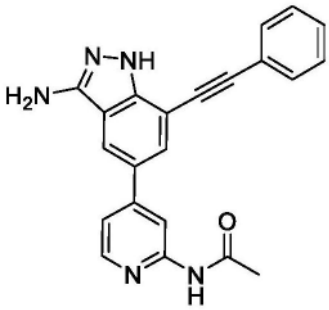
[2302] 

[2303] 在氩气氛下,向N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺(0.1g,0.288mmol)在脱气的4:1DMF:三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.021g,0.0288mmol)、碘化铜(0.011g,0.0576mmol)和3-乙炔基-3-甲基氧杂环丁烷(0.033g,0.3456mmol)。然后将反应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用来自Biotage的NH硅胶柱,用50-100%石油醚:EtOAc洗脱得到目标化合物,为深棕色固体(0.025g.24%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.99(s,1H),10.53(s,1H),8.40(s,1H),8.33(d,J=5.3Hz,1H),8.20(d,J=1.6Hz,1H),7.61(d,J=1.6Hz,1H),7.40(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),5.68(s,2H),4.92(d,J=5.4Hz,2H),4.45(d,J=5.4Hz,2H),2.14(s,

3H),1.72(s,3H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{20}H_{19}N_5O_2$分子量:361.4050实测362.2

[2304] 实施例178

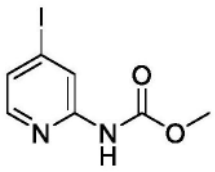
[2305] N-(4-(3-氨基-7-(苯乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[2306] 

[2307] 在氩气氛下,向N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺(0.1g,0.289mmol)在脱气的4:1DMF:三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.0395g,0.0289mmol)、碘化铜(0.015g,0.0789mmol)和乙炔基苯(0.0354g,0.038mL,0.346mmol)。然后将反应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用来自Biotage的NH硅胶柱,用50-100%石油醚:EtOAc洗脱得到目标化合物,为黄色(0.063g.57%)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.15(s,1H),10.55(s,1H),8.43(s,1H),8.36(d,J=5.2Hz,1H),8.25(d,J=1.5Hz,1H),7.76(dd,J=5.8,1.9Hz,3H),7.52-7.43(m,4H),5.73(s,2H),2.15(s,3H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{22}H_{17}N_5O$分子量:367.4120实测368.3

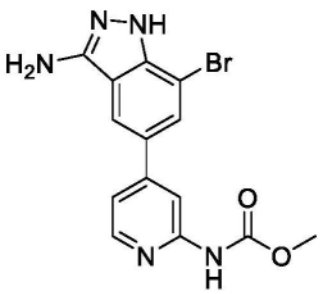
[2308] 实施例179

[2309] (4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2310] 

[2311] 在5℃下,向4-碘吡啶-2-胺(500mg,2.27mmol,1当量)和三乙胺(1.38g,2mL,13.65mmol,1当量)在二噁烷(5mL)中的溶液中滴加氯甲酸甲酯(257.71mg,0.21mL,2.73mmol,1.2当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用EtOAc(10mL)稀释反应物,用水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(20% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为白色固体(80mg,60%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.33(s,1H),8.26(d,J=1.4Hz,1H),7.98(d,J=5.2Hz,1H),7.45(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),3.68(s,3H)ppm.

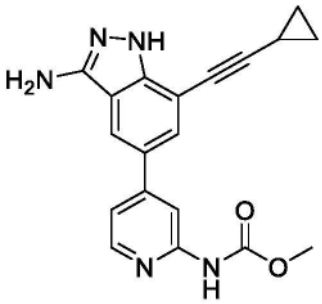
[2312] (4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2313] 

[2314] 在氩气氛下,向7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(508.14mg,1.50mmol,1.1当量)在脱气的9:1二噁烷/水溶液(5mL)中的溶液中加入(4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(380mg,1.36mmol,1当量)、碳酸铯(1.33g,4.08mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(95.46mg,0.136mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。

[2315] 用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(90% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题化合物,为固体(404mg,1.115mmol,82%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.00(s,1H),10.23(s,1H),8.30(d,J=5.3Hz,1H),8.20(d,J=1.5Hz,1H),8.14(d,J=1.7Hz,1H),7.79(d,J=1.5Hz,1H),7.36(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),5.72(s,2H),3.71(s,3H)ppm。LRMS(ESI+ve):对于$C_{14}H_{12}BrN_5O_2$要求362.19实测362.1,363.0,364.0,365.0(M+H).

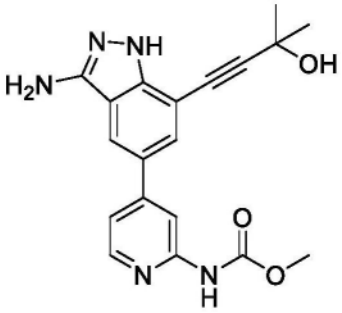
[2316] (4-(3-氨基-7-(环丙基乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2317] 

[2318] 在氩气氛下,向(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(128.6mg,0.355mmol,1当量)在脱气的4:1DMF/三乙胺溶液(3mL)中的溶液中加入碘化铜(I)(13.52mg,0.071mmol,0.2当量)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(25.97mg,0.035mmol,0.1当量)和乙炔基环丙烷(35.19mg,0.045mL,0.532mmol,1.5当量)。然后将反应物密封并在70℃加热18小时。用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(0%至100% EtOAc在石油醚中,然后10%MeOH在EtOAc中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题化合物,为固体(73.99mg,0.213mmol,60%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.87(s,1H),10.20(s,1H),8.28(d,J=5.3Hz,1H),8.13(t,J=1.6Hz,2H),7.56(d,J=1.7Hz,1H),7.34(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),5.62(s,2H),3.70(s,3H),1.65-1.58(m,1H),0.93-0.90(m,4H)ppm。LRMS(ESI+ve):对于$C_{19}H_{17}N_5O_2$要求347.38实测348.1(M+H).

[2319] 实施例180

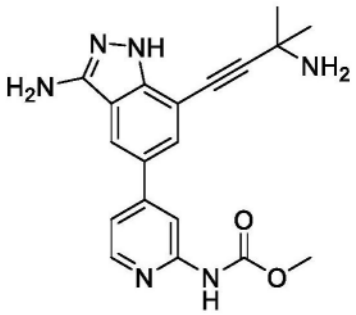
[2320] (4-(3-氨基-7-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2321] 

[2322] 在氩气氛下,向(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(200mg,0.552mmol,1当量)在脱气的4:1DMF/三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入碘化铜(I)(21mg,0.11mmol,0.2当量)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(40.4mg,0.055mmol,0.1当量)和2-甲基丁-3-炔-2-醇(69.64mg,0.080mL,0.828mmol,1.5当量)。然后将反应物密封并在70℃加热18小时。用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(0%至100% EtOAc在石油醚中,然后10% MeOH在EtOAc中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题化合物,为固体(147.23mg,0.402mmol,73%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.84(s,1H),10.22(s,1H),8.29(d,J=5.3Hz,1H),8.19(d,J=1.6Hz,1H),8.14(d,J=1.7Hz,1H),7.57(d,J=1.6Hz,1H),7.36(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),5.67(s,2H),5.46(s,1H),3.71(s,3H),1.54(s,6H)ppm。LRMS(ESI+ve):对于$C_{19}H_{19}N_5O_3$要求365.39实测366.2(M+H).

[2323] 实施例181

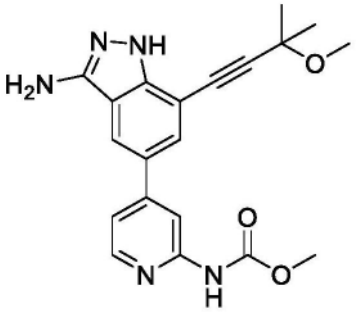
[2324] (4-(3-氨基-7-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯1

[2325] 

[2326] 在氩气氛下,向(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(219mg,0.605mmol,1当量)在脱气的4:1DMF/三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入碘化铜(I)(23.04mg,0.121mmol,0.2当量)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(44.26mg,0.0605mmol,0.1当量)和1,1-二甲基-2-丙炔胺(75.50mg,0.095mL,0.9082mmol,1.5当量)。然后将反应物密封并在70℃加热18小时。用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(0%至100% EtOAc在石油醚中,然后20%MeOH在EtOAc中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题化合物,为固体(154.32mg,0.423mmol,70%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.86(s,1H),10.23(s,1H),8.31-8.26(m,1H),8.20-8.12(m,2H),7.53(d,J=1.6Hz,1H),7.36(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),5.67(s,2H),3.71(s,3H),2.41(s,2H),1.44(s,6H)ppm。LRMS(ESI+ve):对于$C_{19}H_{20}N_6O_2$要求364.41实测365.2(M+H).

[2327] 实施例182

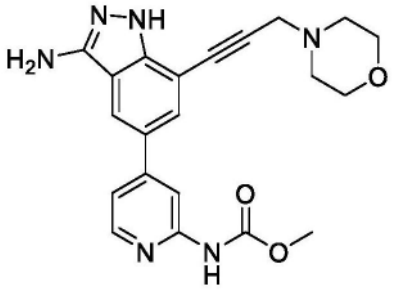
[2328] (4-(3-氨基-7-(3-甲氧基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2329] 

[2330] 在氩气氛下,向(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(200mg,0.552mmol,1当量)在脱气的4:1DMF/三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入碘化铜(I)(21mg,0.11mmol,0.2当量)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(40.4mg,0.055mmol,0.1当量)和3-甲氧基-3-甲基丁-1-炔(81.26mg,0.1mL,0.828mmol,1.5当量)。然后将反应物密封并在70℃加热18小时。用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(0%至100% EtOAc在石油醚中,然后10% MeOH在EtOAc中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题化合物,为固体(115.19mg,0.303mmol,55%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.92(s,1H),10.21(s,1H),8.29(d,J=5.3Hz,1H),8.21(d,J=1.6Hz,1H),8.14(d,J=1.7Hz,1H),7.63(d,J=1.7Hz,1H),7.37(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),5.68(s,2H),3.71(s,3H),3.37(s,3H),1.56(s,6H)ppm。LRMS(ESI+ve):对于$C_{20}H_{21}N_5O_3$要求379.42实测380.2(M+H).

[2331] 实施例183

[2332] (4-(3-氨基-7-(3-吗啉代丙-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

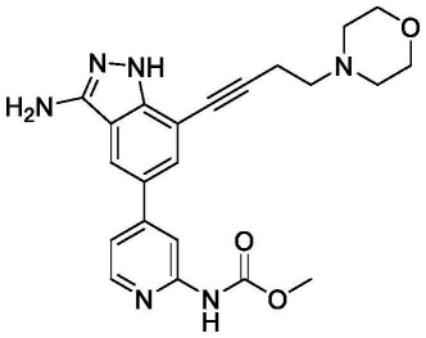
[2333] 

[2334] 在氩气氛下,向(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(200mg,0.552mmol,1当量)在脱气的4:1DMF/三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入碘化铜(I)(21mg,0.11mmol,0.2当量)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(40.4mg,0.055mmol,0.1当量)和N-丙-2-炔基-吗啉(103.63mg,0.103mL,0.828mmol,1.5当量)。然后将反应物密封并在70℃加热18小时。用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(0%至100% EtOAc在石油醚中,然后20% MeOH在EtOAc中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题化合物,为固体(157.05mg,0.386mmol,70%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.93(s,1H),10.21(s,1H),8.29(d,J=5.3Hz,1H),8.19(d,J=1.6Hz,1H),8.14(d,J=1.7Hz,1H),7.64(d,J=1.7Hz,1H),7.36

(dd,J＝5.3,1.7Hz,1H),5.66(s,2H),3.71(s,3H),3.63(t,J＝4.7Hz,4H),3.60(s,2H),2.61-2.56(t,J＝4.8Hz,4H)ppm。LRMS(ESI+ve):对于$C_{21}H_{22}N_6O_3$要求406.45实测407.3(M+H).

[2335] 实施例184

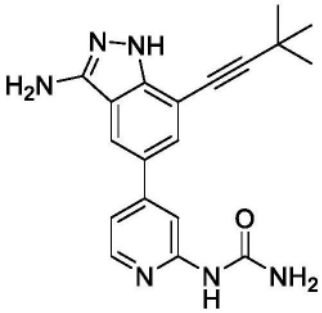
[2336] (4-(3-氨基-7-(4-吗啉代丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2337] 

[2338] 在氩气氛下,向(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(200mg,0.552mmol,1当量)在脱气的4:1DMF/三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入碘化铜(I)(21mg,0.11mmol,0.2当量)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(40.4mg,0.055mmol,0.1当量)和4-(丁-3-炔-1-基)吗啉(115.24mg,0.118mL,0.828mmol,1.5当量)。然后将反应物密封并在70℃加热18小时。用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(0％至100％ EtOAc在石油醚中,然后10％ MeOH在EtOAc中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题化合物,为固体(116.05mg,0.276mmol,50％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.88(s,1H),10.21(s,1H),8.28(d,J＝5.3Hz,1H),8.20-8.09(m,2H),7.57(d,J＝1.6Hz,1H),7.35(dd,J＝5.2,1.7Hz,1H),5.64(s,2H),3.71(s,3H),3.60(t,J＝4.6Hz,4H),2.69-2.65(m,4H),2.47(t,J＝4.7Hz,4H)ppm。LRMS(ESI+ve):对于$C_{22}H_{24}N_6O_3$要求420.47实测421.3(M+H).

[2339] 实施例185

[2340] 1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)脲

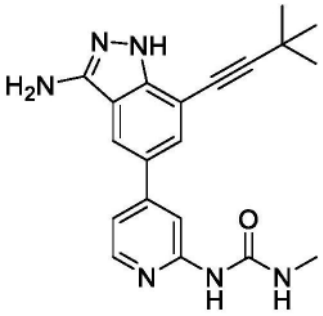
[2341] 

[2342] 在密封的10mL微波小瓶中,将(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(实施例190)(30mg,0.082mmol,1当量)溶解在2mLTHF中,然后在氩气氛下加入0.5M氨的THF溶液(55.85mg,0.066mL,3.28mmol,40当量)。将所得反应混合物在微波辐射下在180℃加热2小时。然后将反应混合物冷却至约40℃,并通过注射器滴加水(5mL)稀释。将混合物搅拌并超声30分钟,然后冷却至室温。然后除去盖子,过滤固体,用水(2×4mL)洗涤并干燥,得到粗产物,通过HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色固体

(9.99mg,0.0287mmol,35%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.85(s,1H),9.11(s,1H),8.22(d,J=5.3Hz,1H),8.14(d,J=1.7Hz,1H),7.74(s,1H),7.50(d,J=1.6Hz,1H),7.24(dd,J=5.5,1.7Hz,1H),6.97(br.s.2H),5.64(s,2H),1.38(s,9H)ppm。LRMS:对于$C_{19}H_{20}N_6O$要求348.41实测349.3(M+H).

[2343] 实施例186

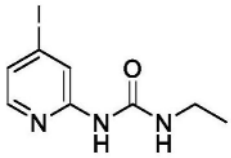
[2344] 1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-甲基脲

[2345] 

[2346] 在密封的10mL微波小瓶中,将(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(实施例190)(30mg,0.082mmol,1当量)溶解在2mLTHF中,然后在氩气氛下加入2M甲胺的THF溶液(76.91mg,0.090mL,2.47mmol,30当量)。将所得反应混合物在微波辐射下在180℃加热2小时。然后将反应混合物冷却至约40℃,并通过注射器滴加水(5mL)稀释。将混合物搅拌并超声30分钟,然后冷却至室温。然后除去盖子,过滤出固体,用水(2×4mL)洗涤并干燥,得到标题化合物,为棕色固体(20.21mg,0.055mmol,68%)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.84(s,1H),9.19(s,1H),8.20(d,J=5.4Hz,1H),8.11(d,J=1.7Hz,1H),8.10-8.02(m,1H),7.65(s,1H),7.49(d,J=1.6Hz,1H),7.22(dd,J=5.4,1.7Hz,1H),5.62(s,2H),2.75(d,J=4.6Hz,3H),1.37(s,9H)ppm。LRMS:对于$C_{20}H_{22}N_6O$要求362.44实测363.1(M+H).

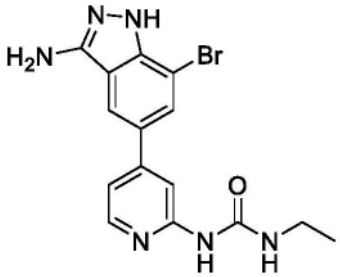
[2347] 实施例187

[2348] 1-(4-碘吡啶-2-基)-3-乙基脲

[2349] 

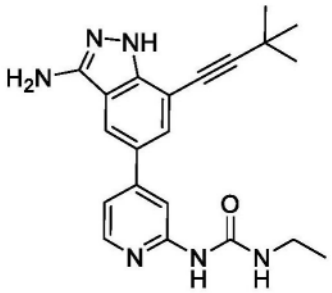
[2350] 在氩气保护下,向充有氩气的密封微波小瓶中的2-氨基-4-碘吡啶(0.38g,1.73mmol)的THF(2mL)溶液中加入异氰酸乙酯(0.123g,0.136mL,1.73mmol),并在微波反应器中于100℃加热3小时。然后将反应物倒入10mL水中淬灭,用EtOAc(3×30mL)萃取,并用盐水(10mL)洗涤。浓缩合并的有机层,得到粗产物,然后通过快速柱色谱纯化,用DCM:DCM:NH_3 MeOH 10%(0-50%)梯度洗脱,得到目标化合物,为白色固体(0.35g,69%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.17(s,1H),7.93(d,J=1.5Hz,1H),7.90(d,J=5.3Hz,1H),7.71(s,1H),7.31(dd,J=5.3,1.5Hz,1H),3.17(qd,J=7.2,5.4Hz,2H),1.08(t,J=7.2Hz,3H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_8H_{10}IN_3O$分子量:291.0925实测291.7

[2351] 1-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-乙基脲

[2352] 

[2353] 在氩气氛下,向1-(4-碘吡啶-2-基)-3-乙基脲(0.35g,1.2mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)溶液中的溶液中加入碳酸铯(1.175g,3.607mmol)、7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.485g,1.44mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)催化剂(0.0842g,0.12mmol)。然后将反应物密封并在90℃下搅拌18小时。然后用EtOAc(30mL)稀释冷却的反应物,并用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤。然后减压浓缩有机层并通过快速柱色谱纯化,用50-100%石油醚:EtOAc洗脱,得到所需化合物,为棕色固体(0.12g,27%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.01(s,1H),9.14(s,1H),8.23(d,J=5.4Hz,1H),8.17(d,J=1.4Hz,1H),8.03(s,1H),7.75(d,J=1.3Hz,1H),7.71(d,J=1.6Hz,1H),7.23(dd,J=5.5,1.7Hz,1H),5.70(s,2H),3.21(dtd,J=15.8,8.6,7.9,5.4Hz,2H),1.12(t,J=7.2Hz,3H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{15}H_{15}BrN_6O$分子量:375.2300实测375.0,376.0

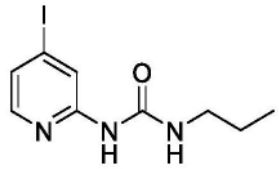
[2354] 1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-乙基脲

[2355] 

[2356] 在氩气氛下,向1-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-乙基脲(0.12g,0.320mmol)在脱气的4:1DMF:三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.0234g,0.032mmol)、碘化铜(0.012g,0.064mmol)和3,3-二甲基丁-1-炔(0.0315g,0.0473mL,0.384mmol)。然后将反应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用来自Biotage的NH硅胶柱,用50-100%石油醚:EtOAc洗脱得到目标化合物,为黄色固体(0.028g.23%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.85(s,1H),9.11(s,1H),8.21(d,J=5.4Hz,1H),8.13(d,J=1.6Hz,1H),8.08(s,1H),7.70(d,J=1.6Hz,1H),7.50(d,J=1.5Hz,1H),7.23(dd,J=5.5,1.7Hz,1H),5.63(s,2H),3.22(qd,J=7.1,5.4Hz,2H),1.38(s,9H)1.12(t,J=7.2Hz,3H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{21}H_{24}N_6O$分子量:376.4640实测377.3

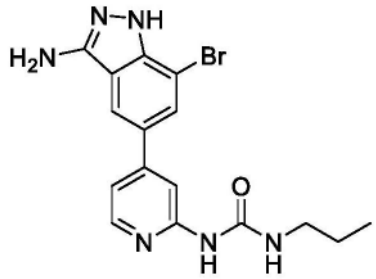
[2357] 实施例188

[2358] 1-(4-碘吡啶-2-基)-3-丙基脲

[2359] 

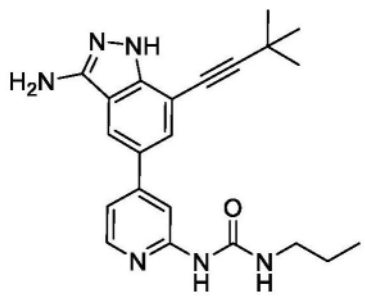
[2360] 在氩气保护下,向用氩气吹扫的密封微波小瓶中的2-氨基-4-碘吡啶(0.38g,1.73mmol)的THF(2mL)溶液中加入异氰酸丙酯(0.147g,0.163mL,1.73mmol),并在微波反应器中于100℃加热3小时。然后将反应物倒入10mL水中淬灭,用EtOAc(3×30mL)萃取,并用盐水(10mL)洗涤。浓缩合并的有机层,得到粗产物,然后通过快速柱色谱纯化,用DCM:DCM:NH_3 MeOH 10%(0-50%)的梯度洗脱,得到目标化合物,为白色固体(0.37g,70%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.17(s,1H),7.93(d,J=1.4Hz,1H),7.90(d,J=5.3Hz,1H),7.76(t,J=5.4Hz,1H),7.31(dd,J=5.3,1.5Hz,1H),3.11(q,J=6.6Hz,2H),1.47(h,J=7.3Hz,2H),0.89(t,J=7.4Hz,3H)。LRMS(ESI+ve):对于化学式:$C_9H_{12}IN_3O$分子量:305.1195实测306.0

[2361] 1-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-丙基脲

[2362] 

[2363] 在氩气氛下,向1-(4-碘吡啶-2-基)-3-丙基脲(0.37g,1.21mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)溶液中的溶液中加入碳酸铯(1.17g,3.6mmol)、7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.485g,1.44mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)催化剂(0.085g,0.12mmol)。然后将反应物密封并在90℃下搅拌18小时。然后用EtOAc(30mL)稀释冷却的反应物,并用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用50-100%石油醚:EtOAc洗脱,得到所需化合物,为棕色固体(0.16g,34%)。1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.01(s,1H),9.15(s,1H),8.23(d,J=5.4Hz,1H),8.17(d,J=1.4Hz,1H),8.09(s,1H),7.75(d,J=1.4Hz,1H),7.72(d,J=1.6Hz,1H),7.23(dd,J=5.4,1.7Hz,1H),5.70(s,2H),3.16(qd,J=7.1,5.4Hz,2H),1.38(s,2H)0.92(t,J=7.4Hz,3H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{16}H_{17}BrN_6O$分子量:389.2570实测389.0,390.0

[2364] 1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-丙基脲

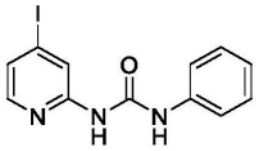
[2365] 

[2366] 在氩气氛下,向1-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-丙基脲

(0.16g,0.411mmol)在脱气的4:1DMF:三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入碘化铜(0.015g,0.082mmol)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.03g,0.0411mmol)和3,3-二甲基丁-1-炔(0.0405g,0.060mL,0.493mmol)。然后将反应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用来自Biotage的NH硅胶柱,用50-100%石油醚:EtOAc洗脱得到目标化合物,为黄色固体(0.036g.23%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.84(s,1H),9.12(s,1H),8.21(d,J=5.4Hz,1H),8.13(d,J=1.6Hz,2H),7.71(d,J=1.6Hz,1H),7.50(d,J=1.5Hz,1H),7.23(dd,J=5.4,1.7Hz,1H),5.63(s,2H),3.16(q,J=6.6Hz,2H),1.51(h,J=7.3Hz,2H),1.38(s,9H)0.92(t,J=7.4Hz,3H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{22}H_{26}N_6O$分子量:390.4910实测391.3

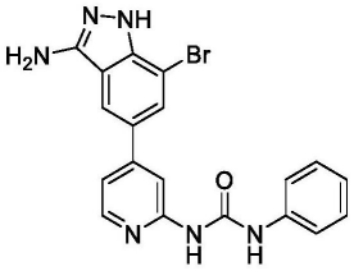
[2367] 实施例189

[2368] 1-(4-碘吡啶-2-基)-3-苯基脲

[2369] 

[2370] 在氩气保护下,向用氩气吹扫的密封微波小瓶中的2-氨基-4-碘吡啶(0.38g,1.73mmol)的THF(2mL)溶液中加入异氰酸苯酯(0.206g,0.189mL,1.73mmol),并在微波反应器中于100℃加热3小时。然后将反应物倒入10mL水中淬灭,用EtOAc(3×30mL)萃取,并用盐水(10mL)洗涤。浓缩合并的有机层,得到粗产物,然后通过快速柱色谱纯化,用DCM:DCM:NH_3 MeOH 10%(0-50%)梯度洗脱,得到目标化合物,为白色固体(0.41g,70%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.04(s,1H),9.42(s,1H),8.08(d,J=1.4Hz,1H),8.00(d,J=5.3Hz,1H),7.53-7.49(m,2H),7.42(dd,J=5.3,1.5Hz,1H),7.35-7.30(m,2H),7.06-7.02(m,1H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{12}H_{10}IN_3O$分子量:339.1365实测339.7

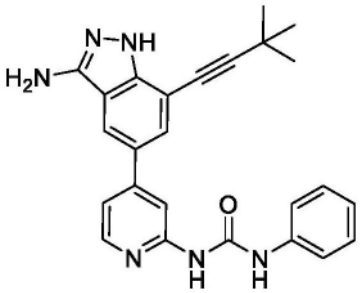
[2371] 1-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-苯基脲

[2372] 

[2373] 在氩气氛下,向1-(4-碘吡啶-2-基)-3-苯基脲(0.41g,1.21mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)溶液中的溶液中加入碳酸铯(1.182g,3.627mmol)、7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.488g,1.45mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)催化剂(0.085g,0.121mmol)。然后将反应物密封并在90℃下搅拌18小时。然后用EtOAc(30mL)稀释冷却的反应物,并用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤。然后减压浓缩有机层并通过快速柱色谱纯化,用50-100%石油醚:EtOAc洗脱,得到所需化合物,为棕色固体(0.17g,33%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.03(s,1H),10.40(s,1H),9.43(s,1H),8.33(d,J=5.5Hz,1H),8.22(d,J=1.5Hz,1H),7.87(d,J=1.6Hz,1H),7.80(d,J=1.5Hz,1H),

7.57-7.54(m,2H),7.36-7.31(m,4H),7.05(d,J＝7.4Hz,1H),5.73(s,2H)。LRMS(ESI+ve):对于化学式:$C_{19}H_{15}BrN_6O$分子量:423.2740实测423.0,424.0

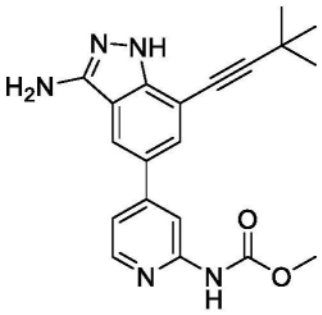
[2374] 1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-苯基脲

[2375] 

[2376] 在氩气氛下,向1-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-苯基脲(0.17g,0.402mmol)在脱气的4:1DMF:三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.029g,0402mmol)、碘化铜(0.0153g,0.0803mmol)和3,3-二甲基丁-1-炔(0.0396g,0.0594mL,0.482mmol)。然后将反应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用来自Biotage的NH硅胶柱,用50-100%石油醚:EtOAc洗脱得到目标化合物,为灰白色粉末(0.043g.25%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.87(s,1H),10.48(s,1H),9.42(s,1H),8.32(d,J＝5.4Hz,1H),8.17(d,J＝1.6Hz,1H),7.87-7.83(m,1H),7.58-7.53(m,3H),7.36-7.31(m,3H),7.04(tt,J＝7.3,1.2Hz,1H),5.66(s,2H),1.38(s,9H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{25}H_{24}N_6O$分子量:424.5080实测425.3

[2377] 实施例190

[2378] (4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

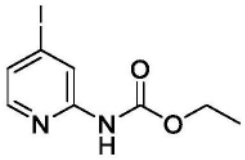
[2379] 

[2380] 在氩气氛下,向(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(200mg,0.552mmol,1当量)在脱气的4:1DMF/三乙胺溶液(2mL)中的溶液中加入碘化铜(I)(21mg,0.11mmol,0.2当量)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(40.4mg,0.055mmol,0.1当量)和3,3-二甲基丁-1-炔(68.03mg,0.102mL,0.828mmol,1.5当量)。然后将反应物密封并在70℃加热18小时。用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(95% EtOAc在石油醚中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题产物,为白色固体(122.4mg,0.33mmol,61%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.83(s,1H),10.21(s,1H),8.28(d,J＝5.3Hz,1H),8.14(dd,J＝9.8,1.8Hz,2H),7.52(s,1H),7.36(dd,J＝5.3,1.7Hz,1H),5.64(s,2H),3.71(s,3H),1.37(s,

9H)ppm。LRMS(ESI+ve):对于$C_{20}H_{21}N_5O_2$分子量:363.42实测364.0(M+H).

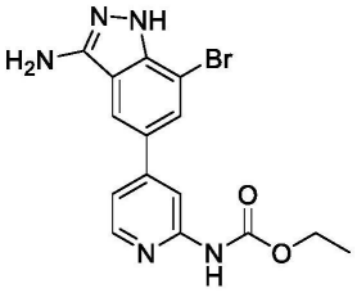
[2381] 实施例191

[2382] (4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯

[2383] 

[2384] 在5℃下,向4-碘吡啶-2-胺(500mg,2.27mmol,1当量)和三乙胺(1.38g,2mL,13.65mmol,1当量)在二噁烷(5mL)中的溶液中滴加氯甲酸乙酯(295.60mg,0.260mL,2.73mmol,1.2当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用EtOAc(10mL)稀释反应物,用水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(20% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为白色固体(380mg,1.30mmol,80%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.25(s,1H),8.26(d,J=1.1Hz,1H),7.98(d,J=5.2Hz,1H),7.44(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),4.14(q,J=7.1Hz,2H),1.24(t,J=7.1Hz,3H)ppm.

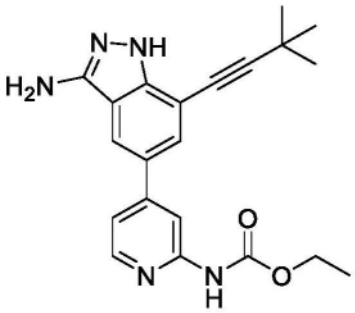
[2385] (4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯

[2386] 

[2387] 在氩气氛下,向7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(508.14mg,1.50mmol,1.1当量)在脱气的9:1二噁烷/水溶液(5mL)中的溶液中加入(4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(380mg,1.36mmol,1当量)、碳酸铯(1.33g,4.08mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(95.46mg,0.136mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。

[2388] 用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(90% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题化合物,为固体(404mg,1.115mmol,82%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.00(s,1H),10.23(s,1H),8.30(d,J=5.3Hz,1H),8.20(d,J=1.5Hz,1H),8.14(d,J=1.7Hz,1H),7.79(d,J=1.5Hz,1H),7.36(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),5.72(s,2H),3.71(s,3H)ppm.

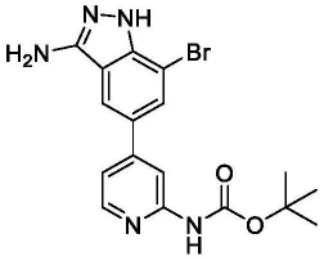
[2389] (4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯

[2390] 

[2391] 在氩气氛下,向(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯(200mg,0.532mmol,1当量)在脱气的4:1DMF/三乙胺溶液(2mL)中的溶液中加入碘化铜(I)(20.26mg,0.106mmol,0.2当量)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(38.93mg,0.053mmol,0.1当量)和3,3-二甲基丁-1-炔(65.55mg,0.098mL,0.798mmol,1.5当量)。然后将反应物密封并在70℃加热18小时。用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(95% EtOAc在石油醚中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题产物,为黄色固体(120.5mg,0.32mmol,60%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.83(br.s,1H),10.12(s,1H),8.27(d,J=5.3Hz,1H),8.14(dd,J=10.0,1.7Hz,2H),7.52(d,J=1.7Hz,1H),7.35(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),5.64(s,2H),4.17(q,J=7.1Hz,2H),1.27(t,J=7.1Hz,3H)ppm。LRMS(ESI+ve):对于$C_{21}H_{23}N_5O_2$分子量:377.45实测378.1(M+H).

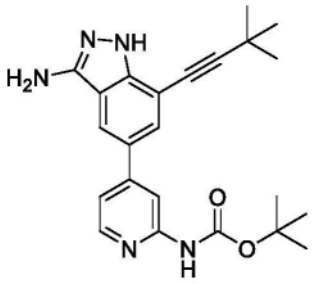
[2392] 实施例192

[2393] (4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2394] 

[2395] 在氩气氛下,向(4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.344g,1.081mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)溶液中的溶液中加入碳酸铯(1.056g,3.24mmol)、7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.437g,1.297mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)催化剂(0.038g,0.054mmol)。然后将反应物密封并在90℃下搅拌18小时。然后用EtOAc(30mL)稀释冷却的反应物,并用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用50-100%石油醚:EtOAc洗脱,得到所需化合物,为棕色固体(0.214g,49%)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.99(s,1H),9.79(s,1H),8.28(d,J=5.3Hz,1H),8.19(d,J=1.4Hz,1H),8.09(d,J=1.5Hz,1H),7.79(d,J=1.5Hz,1H),7.33(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),5.72(s,2H),1.51(s,9H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{17}H_{18}BrN_5O_2$分子量:404.2680实测404.0,405.0

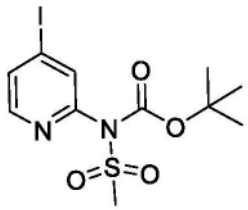
[2396] (4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2397] 

[2398] 在氩气氛下,向(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.25g,0.62mmol)在脱气的4:1DMF:三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.045g,0.062mmol)、碘化铜(0.0236g,0.124mmol)和3,3-二甲基丁-1-炔(0.061g,0.092mL,0.744mmol)。然后将反应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用来自Biotage的NH硅胶柱,用50-100%石油醚:EtOAc洗脱得到目标化合物,为棕色固体(0.186g.35%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.83(s,1H),9.77(s,1H),8.27(d,J=5.3Hz,1H),8.14(d,J=1.6Hz,1H),8.08(d,J=1.6Hz,1H),7.51(d,J=1.7Hz,1H),7.32(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),5.65(s,2H),1.51(s,9H),1.38(s,9H)。LRMS(ESI+ve):对于化学式:$C_{23}H_{27}N_5O_2$分子量:405.5020实测406.3

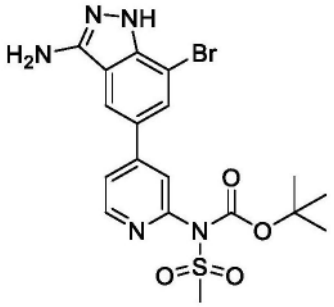
[2399] 实施例193

[2400] N-(4-碘吡啶-2-基)甲磺酰胺

[2401] 

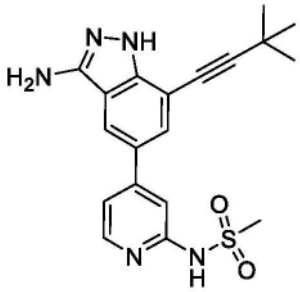
[2402] 在氩气保护下,在0℃下向(4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.5g,1.56mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液中加入NaHMDS(1.2当量,1M THF溶液),然后加入甲磺酰氯(0.57g,5mmol),使所得反应混合物升温至室温,并在该温度下搅拌12小时。然后通过倒入20mL冰/水中来终止反应,用EtOAc(3×30mL)萃取并用盐水(10mL)洗涤。将合并的有机层浓缩,得到粗产物,将其溶于DCM(5mL)中,在0℃下与2mL TFA($1M_{aq}$)一起搅拌3小时,然后通过倒入10mL冰的/饱和$NaHCO_{3Aq}$中淬灭,用EtOAc(3×30mL)萃取,用盐水(10mL)洗涤,浓缩并通过快速柱色谱纯化,用EtOAc:石油醚(0-50%)梯度洗脱,得到目标化合物,为浅黄色固体(0.34g,73%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.24(d,J=5.2Hz,1H),8.00(d,J=1.4Hz,1H),7.91(dd,J=5.1,1.5Hz,1H),3.52(s,3H),1.40(s,9H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{11}H_{15}IN_2O_4S$分子量398.2155实测399.0

[2403] (4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)(甲磺酰基)氨基甲酸叔丁酯

[2404] 

[2405] 在氩气氛下,向(4-碘吡啶-2-基)(甲磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(0.11g,0.28mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)溶液中的溶液中加入碳酸铯(0.274g,0.84mmol)、7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.113g,0.34mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)催化剂(0.020g,0.028mmol)。然后将反应物密封并在90℃下搅拌18小时。然后用EtOAc(30mL)稀释冷却的反应物,并用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤。然后减压浓缩有机层并通过快速柱色谱纯化,用50 -100%石油醚:EtOAc洗脱,得到所需化合物,为深棕色油状物(0.089g,65%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.09(s,1H),8.57(d,J=5.2Hz,1H),8.42(s,1H),8.04(d,J=1.5Hz,1H),8.01-7.92(m,2H),5.73(s,2H),3.58(s,3H),1.43(s,9H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{18}H_{20}BrN_5O_4S$分子量482.3530实测482.1

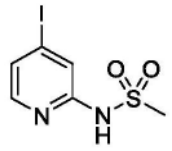
[2406] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)甲磺酰胺

[2407] 

[2408] 在氩气氛下,向(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)(甲磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(0.089g,0.184mmol)在脱气的4:1DMF:三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.010g,0.013mmol)、碘化铜(0.005g,0.026mmol)和3,3-二甲基丁-1-炔(0.018g,0.027mL,0.219mmol)。然后将反应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,用TFA/DCM(1%)在0℃处理1小时,用饱和碳酸氢钠(10mL)猝灭,减压浓缩有机层,随后用HPLC纯化,得到目标化合物,为黄色固体(0.023g.33%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.11(s,1H),8.48-8.46(m,1H),8.44(d,J=5.4Hz,1H),8.32-8.28(m,2H),7.94(dd,J=5.0,1.1Hz,1H),7.69(d,J=1.7Hz,1H),7.56(dd,J=5.4,1.8Hz,1H),7.26(dd,J=5.0,3.8Hz,1H),1.39(s,9H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_{19}H_{21}N_5O_2S$分子量:383.4700实测386.2

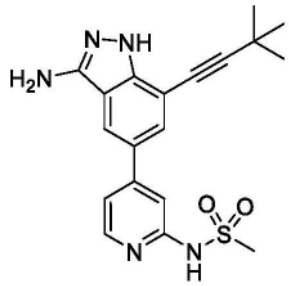
[2409] 实施例194

[2410] N-(4-碘吡啶-2-基)甲磺酰胺

[2411] 

[2412] 向冷却至0℃的4-碘吡啶-2-胺(380mg,1.36mmol)在3.4mL吡啶中的溶液中加入甲基磺酰氯(0.12mL,1.52mmol)。反应混合物在室温下运行2小时。用EtOAc稀释所得混合物,用$NaHCO_3$猝灭,用EtOAc萃取,用$MgSO_4$干燥,减压浓缩,残余物通过柱色谱(第一柱:甲苯/EtOAc 7:3;第二柱汽油60-80/丙酮8:2)纯化得到产物,为橙色固体。(120mg,30%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6和$(CD_3)_2CO$):δ3.14(s,3H),7.41(dd,J=5.4,1.5Hz,1H),7.45(d,J=1.5Hz,1H),7.98(d,J=5.4Hz,1H),10.74(br s,1H)。LRMS:计算为$C_{19}H_{26}BN_3O_2$ 297.9实测298.9(M+1)

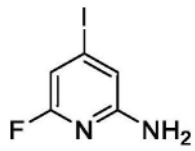
[2413] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)甲磺酰胺

[2414] 

[2415] 在密封管中,将N-(4-碘吡啶-2-基)甲磺酰胺(60mg,0.20mmol)、Cs_2CO_3(217mg,0.67mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(38mg,0.05mmol)和7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(76mg,0.22mmol)在1mL二噁烷-水(4:1)中的溶液脱气,并使其反应。将反应混合物加热至80℃,o/n。所得混合物用EtOAc稀释,通过二氧化硅过滤,减压浓缩,残余物通过HPLC纯化,得到标题化合物,为深黄色固体。(12mg,16%)。^1H NMR(400MHz,$(CD_3)_2CO$):δ1.38(s,9H),3.30(s,3H),5.13(br s,2H),7.36(dd,J=5.5,1.7Hz,1H),7.44(dd,J=1.7,0.8Hz,1H),7.65(d,J=1.6Hz,1H),8.14(d,J=1.6Hz,1H),8.29(dd,J=5.5,0.8Hz,1H),11.15(br s,1H),1proton missing。LRMS:计算为$C_{19}H_{21}N_5O_2S$ 383.1实测384.1(M+1).

[2416] 实施例195

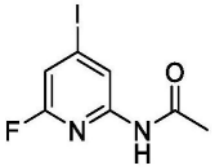
[2417] 6-氟-4-碘吡啶-2-胺

[2418] 

[2419] 向2,6-二氟-4-碘吡啶(1.15g,4.77mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液中加入氢氧化铵(10mL,28%在H_2O中)。用氩气吹扫反应物,密封并通过微波辐射在80℃搅拌3小时。将反应物冷却,在EtOAc和H_2O之间分配,水层用EtOAc(2×30mL)再洗涤2次。用盐水洗涤合并的有机层,并减压浓缩。通过快速柱色谱纯化得到所需化合物,为澄清油状物(0.90g,79%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.61(d,J=5.4Hz,1H),6.87(d,J=1.5Hz,1H),6.82(dd,J=5.3,1.5Hz,1H),6.08(s,2H).^{19}F NMR(471MHz,DMSO-d_6)δ-70.62。LRMS(ESI+ve):对于$C_5H_4IFN_2$分

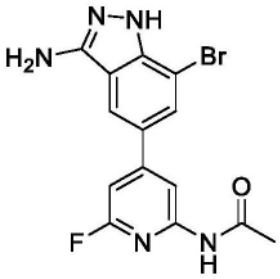
子量238.0039实测239.0

[2420] N-(6-氟-4-碘吡啶-2-基)乙酰胺

[2421] 

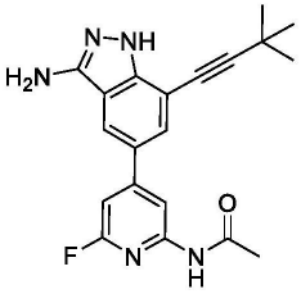
[2422] 在氩气保护下,向冷却至0℃的6-氟-4-碘吡啶-2-胺(0.3g 0.3mmol)的二噁烷溶液中加入NaH(0.181g,4.54mmol,60%悬浮液,2当量)。然后滴加乙酰氯(0.18g,0.16mmol),使所得反应混合物升温至室温,并在此温度下搅拌3小时。然后通过倒入20mL冰/水中来终止反应,用EtOAc(3×30mL)萃取并用盐水(10mL)洗涤。将合并的有机层浓缩并通过用EtOAc:石油醚(50-100%)梯度快速洗脱来纯化,得到目标化合物,为乳白色固体(0.21g,60%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.77(s,1H),8.41(t,J=1.3Hz,1H),7.34(dd,J=2.8,1.0Hz,1H),2.09(s,3H).^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-69.67.

[2423] N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)-6-氟吡啶-2-基)乙酰胺

[2424] 

[2425] 在氩气氛下,向N-(6-氟-4-碘吡啶-2-基)乙酰胺(0.21g,0.75mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)溶液中的溶液中加入碳酸铯(0.733g,2.25mmol)、7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.303g,0.90mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)催化剂(0.053g,0.075mmol)。然后将反应物密封并在90℃下搅拌18小时。然后用EtOAc(30mL)稀释冷却的反应物,并用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤。然后减压浓缩有机层并通过快速柱色谱纯化,用50 -100%石油醚:EtOAc洗脱,得到所需化合物,为黄色固体(0.177g,65%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.06(s,1H),10.71(s,1H),8.33(d,J=1.7Hz,1H),8.25(d,J=1.5Hz,1H),7.85(d,J=1.5Hz,1H),7.17(s,1H),5.75(s,2H),2.14(s,3H).^{19}FNMR(471MHz,DMSO-d_6)δ-70.62。LRMS(ESI+ve):对于$C_{14}H_{11}BrFN_5O$分子量:364.1784实测364.0,365.0

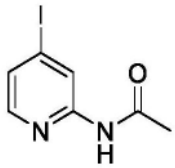
[2426] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)-6-氟吡啶-2-基)乙酰胺

[2427] 

[2428] 在氩气氛下,向N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)-6-氟吡啶-2-基)乙酰胺(0.35g,0.961mmol)在脱气的4:1DMF:三乙胺溶液(5mL)中的溶液中加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.035g,0.048mmol)、碘化铜(0.018g,0.096mmol)和3,3-二甲基丁-1-炔(0.082g,1.0mmol)。然后将反应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用来自Biotage的NH硅胶柱,用50-100%石油醚:EtOAc洗脱得到目标化合物,为乳白色固体(0.112g.32%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.91(s,1H),10.70(s,1H),8.32(s,1H),8.21(s,1H),7.57(s,1H),7.15(s,1H),5.68(s,2H),2.14(s,3H),1.38(s,9H).^{19}FNMR(471MHz,DMSO-d_6)δ-70.80。LRMS(ESI+ve):对于$C_{20}H_{20}FN_5O$分子量:365.4124实测366.3

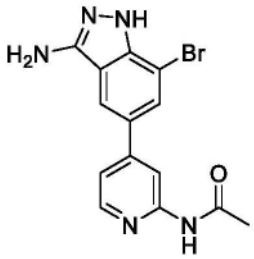
[2429] 实施例196和197

[2430] N-(4-碘吡啶-2-基)乙酰胺

[2431] 

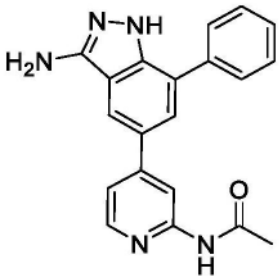
[2432] 在氩气保护下,向冷却至0℃的4-碘吡啶-2-胺(0.5g 2.27mmol)的二噁烷溶液中加入NaH(0.181g,4.54mmol,60%悬浮液,2当量)。然后滴加乙酰氯(0.18g,0.16mmol),使所得反应混合物升温至室温,并在此温度下搅拌3小时。然后通过倒入20mL冰/水中来终止反应,用EtOAc(3×30mL)萃取并用盐水(10mL)洗涤。将合并的有机层浓缩并通过用EtOAc:石油醚(50-100%)梯度快速洗脱来纯化,得到目标化合物,为灰白色固体(0.40g,67%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.59(s,1H),8.52(d,J=1.7Hz,1H),8.03(dd,J=5.2,0.6Hz,1H),7.50(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),2.09(s,3H)。LRMS(ESI+ve):对于$C_7H_7IN_2O$分子量:262.0505实测263.4

[2433] N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[2434] 

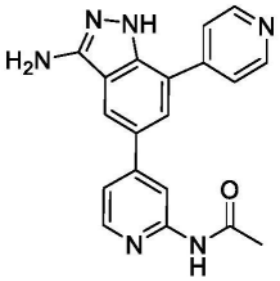
[2435] 在氩气氛下,向N-(4-碘吡啶-2-基)乙酰胺(0.2g,0.755mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)溶液中的溶液中加入碳酸铯(0.738g,2.264mmol)、7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.31g,0.916mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)催化剂(0.027g,0.038mmol)。然后将反应物密封并在90℃下搅拌18小时。然后用EtOAc(30mL)稀释冷却的反应物,并用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用50-100%石油醚:EtOAc洗脱,得到所需化合物,为浅棕色固体(0.18g,68%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.01(s,1H),10.54(s,1H),8.40(s,1H),8.35(d,J=5.3Hz,1H),8.20(d,J=1.4Hz,1H),7.79(s,1H),7.40(dd,J=5.4,1.7Hz,1H),5.72(s,2H),2.14(s,3H)。LRMS(ESI+ve):$C_{14}H_{12}BrN_5O$分子量:346.1880实测346.0,347.0

[2436] N-(4-(3-氨基-7-苯基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺(实施例196)

[2437] 

[2438] 在氩气氛下,向N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺(0.07g,0.02022mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)中的溶液中加入碳酸铯(0.1976g,0.6066mmol)、苯基硼酸(0.1219g,0.02426mmol)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.002g,0.002022mmol)。然后将反应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。在减压下浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用来自Biotage的NH硅胶柱,用50-100%石油醚:EtOAc洗脱,得到目标化合物,为深棕色固体(0.058g.84%)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.74(s,1H),10.52(s,1H),8.48(s,1H),8.36(s,1H),8.19(s,1H),7.83-7.71(m,2H),7.64-7.45(m,5H),5.63(s,2H),2.14(s,3H)。LRMS(ESI)m/z[M]$^+$.对于$C_{20}H_{17}N_5O$分子量:343.3900实测344.3

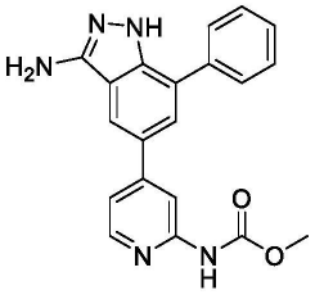
[2439] N-(4-(3-氨基-7-(吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺(实施例197)

[2440] 

[2441] 在氩气氛下,向N-(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺(0.07g,0.02022mmol)在脱气的二噁烷:H_2O(18:2,5mL)中的溶液中加入碳酸铯(0.1976g,0.6066mmol)、4-吡啶基硼酸(0.1219g,0.02426mmol)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.002g,0.002022mmol)。然后将反应物密封并在90℃加热18小时。用EtOAc稀释冷却的反应物,用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。减压浓缩有机层,并通过快速柱色谱纯化,使用来自Biotage的NH硅胶柱,用50-100%石油醚:EtOAc洗脱得到目标化合物,为黄色固体(0.034g.34%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.08-11.75(m,1H),10.55(s,1H),8.72(s,2H),8.55-8.25(m,3H),7.80(s,3H),7.52(s,1H),5.74(s,2H),2.15(s,3H)。LRMS(ESI+ve):化学式:$C_{19}H_{16}N_6O$分子量:344.3780实测345.2

[2442] 实施例306

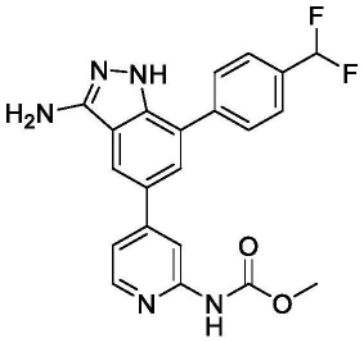
[2443] (4-(3-氨基-7-苯基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯SU1742

[2444] 

[2445] 在氮气氛下,将(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(1.1g,2.96mmol,1当量)、苯基硼酸(0.5g,4.44mmol,1.5当量)、碳酸铯(2.9g,8.88mmol,3当量)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(322mg,0.44mmol,0.15当量)在二噁烷(8mL)和水(2mL)中的溶液在80℃搅拌1h。将反应混合物冷却,并在EtOAc(10mL)和水(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(90% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为白色固体(0.5g,1.4mmol,47%)。1H NMR(500MHz,DMSO)δ11.75(s,1H),10.22(s,1H),8.32(d,J=5.3Hz,1H),8.23(d,J=1.6Hz,1H),8.20(d,J=1.7Hz,1H),7.77(d,J=7.6Hz,2H),7.63(d,J=1.6Hz,1H),7.55(t,J=7.6Hz,2H),7.48-7.42(m,2H),5.63(s,2H),3.72(s,3H).LC-MS:对于C20H17N5O2要求359.39实测360.3(M+H).

[2446] 实施例307

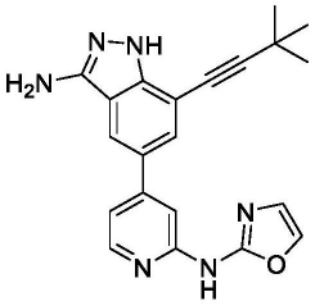
[2447] (4-(3-氨基-7-(4-(二氟甲基)苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2448] 

[2449] 在氮气氛下,将(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(1.1g,2.96mmol,1当量)、(4-(二氟甲基)苯基)硼酸(0.76g,4.44mmol,1.5当量)、碳酸铯(2.9g,8.88mmol,3当量)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(322mg,0.44mmol,0.15当量)在二噁烷(8mL)和水(2mL)中的溶液在80℃搅拌1h。将反应混合物倒入冷水(10mL)中。过滤产生的ppt,用水(5mL)洗涤,干燥并使用柱色谱(5% MeOH在EtOAc中)纯化,得到标题产物,为白色固体(0.7g,1.7mmol,58%)。1H NMR(500MHz,DMSO)δ11.81(s,1H),10.23(s,1H),8.32(d,J=5.2Hz,1H),8.24(s,2H),7.91(d,J=7.8Hz,2H),7.83-7.64(m,3H),7.47(d,J=5.2Hz,1H),7.15(t,J=55.9Hz,1H),5.67(s,2H),3.72(s,3H).LC-MS:对于C21H17F2N5O2要求409.40实测410.2(M+H).

[2450] 实施例282

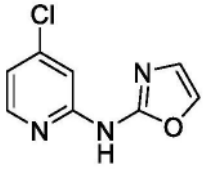
[2451] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)噁唑-2-胺

[2452] 

[2453] 将7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.5g,1.47mmol,1当量)、N-(4-氯吡啶-2-基)噁唑-2-胺(0.34g,1.76mmol,1.2当量)、碳酸铯(1g,2.94mmol,2当量)和[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁氯化钯(144mg,0.22mmol,0.15当量)在二噁烷(4mL)和水(1mL)中的溶液在微波中于120℃加热4小时。冷却反应混合物,在EtOAc(10mL)和水(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(90% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,随后通过HPLC(60% MeCN在H2O中)纯化,得到标题产物,为黄色固体(186mg,0.5mmol,35%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.84(s,1H),10.74(s,1H),8.32-8.26(m,2H),8.15(d,J=1.7Hz,1H),7.73(s,1H),7.53(d,J=1.7Hz,1H),7.26(d,J=5.3Hz,1H),7.13-7.09(m,1H),5.64(s,2H),1.38(s,9H)。LRMS:计算为$C_{21}H_{20}N_6O$要求372.43实测373.3(M+H).

[2454] 实施例282的路线

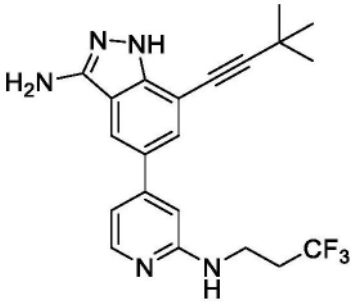
[2455] N-(4-氯吡啶-2-基)噁唑-2-胺

[2456] 

[2457] 将乙酸钯(II)(67mg,0.3mmol,0.05当量)和4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)(335mg,0.6mmol,0.1当量)在无水甲苯(1mL)中的混合物在氮气氛下搅拌15分钟。在氮气氛下,将所得混合物加入到2-溴-4-氯吡啶(1.7g,8.92mmol,1.5当量)、噁唑-2-胺(0.5g,5.95mmol,1当量)和Cs2CO3(3.9g,11.9mmol,2当量)在甲苯(2mL)中的混合物中。将反应混合物在110℃下搅拌30小时。在减压下除去有机溶剂。将粗残余物在甲醇(10mL)中搅拌30分钟,过滤并用MeOH(2×3mL)洗涤。滤液在减压下浓缩。通过柱色谱(20% EtOAc的石油醚溶液)纯化粗残余物,得到标题产物,为白色固体(350mg,1.8mmol,30%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.06-7.12(m,2H),7.75(d,J=1.0Hz,1H),8.18(d,J=2.0Hz,1H),8.25(d,J=5.4Hz,1H),11.07(s,1H)。LRMS:计算为$C_8H_6ClN_3O$要求195.61实测196.1(M+H).

[2458] 实施例283

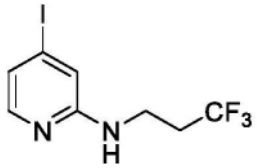
[2459] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((3,3,3-三氟丙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2460] 

[2461] 在氮气气氛下,将3,3-二甲基丁-1-炔(204mg,0.3mL,2.48mmol,2当量)加入到7-溴-5-(2-((3,3,3-三氟丙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(0.5g,1.24mmol,1当量)、碘化铜(I)(47mg,0.24mmol,0.2当量)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(91mg,0.13mmol,0.1当量)在无水DMF(2mL)和三乙胺(2mL)中的溶液中。将反应混合物在60℃下搅拌18小时。将反应混合物在EtOAc(10mL)和水(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(70% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,随后通过HPLC(60%MeCN在H_2O中)纯化,得到标题产物,为白色固体(80mg,0.2mmol,16%)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO)δ1.37(s,9H),2.56(dt,J=11.6,7.0Hz,2H),3.56(q,J=6.7Hz,2H),5.58(s,2H),6.70(t,J=5.8Hz,1H),6.77(d,J=1.6Hz,1H),6.85(dd,J=5.3,1.6Hz,1H),7.49(d,J=1.6Hz,1H),8.05(d,J=5.4Hz,1H),8.08(d,J=1.6Hz,1H),11.77(s,1H)。LRMS:计算为C21H22F3N5要求401.44实测402.3(M+H).

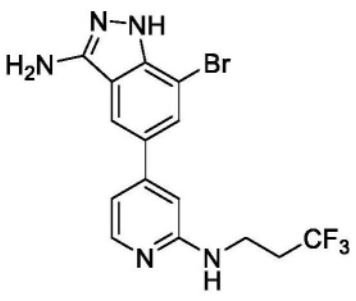
[2462] 实施例283的路线

[2463] 4-碘-N-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-2-胺

[2464] 

[2465] 将2-氟-4-碘吡啶(1g,4.49mmol,1当量)、3,3,3-三氟丙-1-胺(1g,0.8mL,8.98mmol,2当量)和三乙胺(1.4g,2mL,13.47mmol,3当量)在DMSO(5mL)中的溶液在密封的小瓶(20mL)中于100℃搅拌18小时。将反应混合物冷却,在EtOAc(10mL)和水(5mL)之间萃取。用盐水(3×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。通过柱色谱(20% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为白色固体(0.8g,2.5mmol,56%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ2.45-2.56(m,2H),3.47(td,J=7.0,5.8Hz,2H),6.84-6.92(m,2H),6.94(d,J=1.4Hz,1H),7.72(d,J=5.3Hz,1H).

[2466] 7-溴-5-(2-((3,3,3-三氟丙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

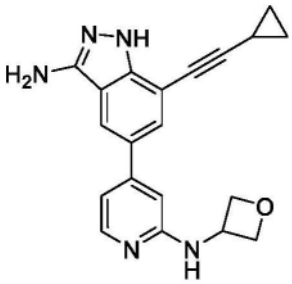
[2467] 

[2468] 将7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(1g,

2.96mmol,1当量)、4-碘-N-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-2-胺(0.94g,2.96mmol,1当量)、碳酸铯(2.9g,8.88mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(312mg,0.44mmol,0.15当量)在二噁烷(8mL)和水(2mL)中的溶液在氮气气氛下于80℃搅拌18小时。向反应混合物中加入冷水(10mL)。过滤产生的沉淀物,并用冷水(2×5mL)洗涤。将粗产物通过二氧化硅过滤并干燥以用于下一步骤,无需进一步纯化(0.5g,1.25mmol,42%)。

[2469] 实施例284

[2470] 7-(环丙基乙炔基)-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺SU1719

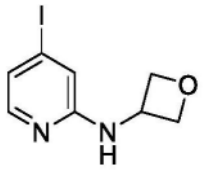
[2471] 

[2472] 在氩气氛下,向7-(环丙基乙炔基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(70mg,0.216mmol,1.1当量)在脱气的9:1二噁烷/水溶液(5mL)中的溶液中加入4-碘-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-胺(54.35mg,0.196mmol,1当量)、碳酸铯(191.58mg,0.588mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(14.74mg,0.021mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。

[2473] 用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(0%至100% EtOAc在石油醚中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题化合物,为固体(135.39mg,0.39mmol,50%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.82(s,1H),8.05(d,J=1.6Hz,1H),8.00(d,J=5.4Hz,1H),7.52(d,J=1.6Hz,1H),7.23(d,J=6.3Hz,1H),6.85(dd,J=5.4,1.6Hz,1H),6.73(s,1H),5.56(s,2H),4.96(q,J=6.6Hz,1H),4.84(t,J=6.7Hz,2H),4.47(t,J=6.2Hz,2H),1.62(tt,J=7.9,5.1Hz,1H),0.95-0.90(m,4H)ppm。LRMS(ESI+ve):计算为$C_{20}H_{19}N_5O$要求345.41实测346.2(M+H).

[2474] 实施例284的路线

[2475] 4-碘-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-胺

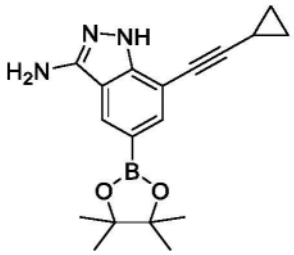
[2476] 

[2477] 在密封的10mL微波小瓶中,将2-氟-4-碘吡啶(200mg,0.89mmol,1当量)溶解在3mL DMSO中。然后加入3-氨基氧杂环丁烷(97.57mg,0.936mL,1.78mmol,1.5当量)和三乙胺(270.17mg,0.372mL,2.67mmol,3当量),并将所得反应混合物在微波辐射下在100℃加热4小时。

[2478] 然后用EtOAc(10mL)稀释反应物,用水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。粗残余物通过柱色谱(30% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题产物(135.14mg,0.49mmol,55%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.67(d,J=5.3Hz,1H),7.39(d,J=6.0Hz,1H),

6.95-6.83(m,2H),4.88-4.80(m,1H),4.77(dd,J＝7.3,5.8Hz,2H),4.40(t,J＝6.1Hz,2H).ppm.

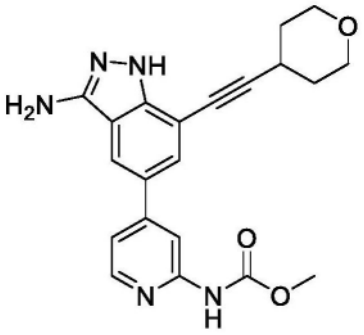
[2479] 7-(环丙基乙炔基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺

[2480] 

[2481] 将7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(1.00g,3.0mmol,1当量)、碘化铜(I)(0.100g,0.5mmol,0.15当量)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.220g,0.3mmol,0.1当量)在10mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(4:1)中的溶液在密封管中脱气,然后加入乙炔基环丙烷(1.01mL,12mmol,4当量)。将反应混合物加热至80℃保持1.2h。用EtOAc稀释所得混合物,通过二氧化硅过滤,减压浓缩,残余物通过柱色谱(60%EtOAc,在石油醚中)纯化,得到产物,为棕色泡沫(0.563g,1.65mmol,55%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ11.77(s,1H),8.11(s,1H),7.44(s,1H),5.56(s,2H),1.57(ddd,J＝13.0,8.1,5.2Hz,1H),1.29(s,12H),0.90-0.85(m,4H)ppm。LRMS:计算为$C_{18}H_{22}BN_3O_2$要求323.2实测324.3(M+1).

[2482] 实施例285

[2483] (4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2484] 

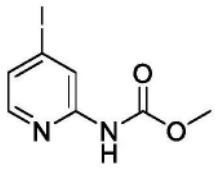
[2485] 在氩气氛下,向7-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(116.23mg,0.316mmol,1.1当量)在脱气的9:1二噁烷/水溶液(5mL)中的溶液中加入(4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(80mg,0.287mmol,1当量)、碳酸铯(280.53mg,0.861mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(20.14mg,0.028mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。

[2486] 用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(0%至100% EtOAc在石油醚中,然后10%MeOH在EtOAc中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题化合物,为白色固体(73.02mg,0.19mmol,65%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.90(s,1H),10.22(s,1H),8.30(d,J＝5.3Hz,1H),8.18(d,J＝1.6Hz,1H),8.15(s,1H),7.60(d,J＝1.6Hz,1H),7.37(dd,J＝5.4,1.8Hz,1H),5.66(s,2H),3.88

(dt,J＝11.6,4.3Hz,2H),3.72(s,3H),3.49(td,J＝9.0,4.6Hz,2H),2.99(tt,J＝8.8,4.1Hz,1H),1.92(dq,J＝12.4,4.0Hz,2H),1.76(dtd,J＝12.9,9.1,3.7Hz,2H)ppm。LRMS(ESI+ve):计算为$C_{21}H_{21}N_5O_3$要求391.43实测392.2(M+H).

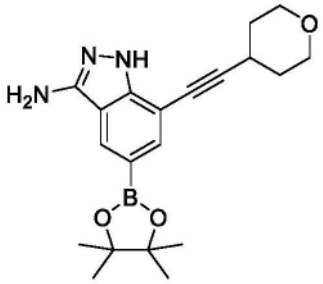
[2487] 实施例285的路线

[2488] (4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2489] 

[2490] 在5℃下,向4-碘吡啶-2-胺(500mg,2.27mmol,1当量)和三乙胺(1.38g,2mL,13.65mmol,1当量)在二噁烷(5mL)中的溶液中滴加氯甲酸甲酯(257.71mg,0.21mL,2.73mmol,1.2当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用EtOAc(10mL)稀释反应物,用水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(20% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为白色固体(523.85mg,1.88mmol,83%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.33(s,1H),8.26(d,J＝1.4Hz,1H),7.98(d,J＝5.2Hz,1H),7.45(dd,J＝5.2,1.5Hz,1H),3.68(s,3H)ppm.

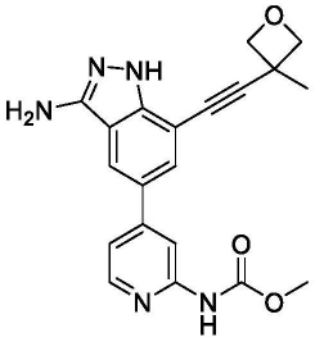
[2491] 7-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺

[2492] 

[2493] 将7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(200mg,0.59mmol,1当量)、碘化铜(I)(23mg,0.12mmol,0.2当量)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(43mg,0.06mmol,0.1当量)在2mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:1)中的溶液在密封管中脱气,然后加入4-乙炔基四氢-2H-吡喃(0.2mL,1.18mmol,2当量)。将反应混合物加热至80℃保持2h。然后用EtOAc(30mL)稀释反应物,用水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。通过柱色谱(80% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为棕色晶体(100mg,0.27mmol,46%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ1.30(s,12H),1.72(ddt,J＝13.7,9.2,4.5Hz,2H),1.84-1.94(m,2H),2.94(tt,J＝8.7,4.1Hz,1H),3.48(ddd,J＝11.6,8.9,2.9Hz,2H),3.85(dt,J＝11.5,4.3Hz,2H),5.61(s,2H),7.50(s,1H),8.16(s,1H),11.81(s,1H)。LRMS(ESI+ve):计算为$C_{20}H_{26}BN_3O_{3要求}$367.26实测368.3(M+H).

[2494] 实施例286

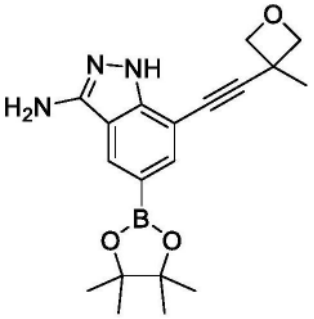
[2495] (4-(3-氨基-7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2496] 

[2497] 将7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.5g,1.4mmol,1当量)、(4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(0.47g,1.68mmol,1.2当量)、碳酸铯(1.4g,4.2mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(148mg,0.21mmol,0.15当量)加入到粗残余物中。将混合物溶解在二噁烷(4mL)和水(1mL)中,并在氮气气氛下于80℃搅拌18小时。将反应混合物倒入冰冷的水(10mL)中。过滤沉淀物,用水(2×5mL)洗涤并干燥。通过柱色谱(C18,60% MeCN水溶液)纯化粗固体,得到标题产物,为黄色固体(150mg,0.4mmol,28%)。1H NMR(500MHz,DMSO)δ12.00(s,1H),10.23(s,1H),8.30(d,J=5.3Hz,1H),8.21(d,J=1.7Hz,1H),8.16(d,J=1.7Hz,1H),7.63(d,J=1.7Hz,1H),7.38(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),5.69(s,2H),4.93(d,J=5.4Hz,2H),4.46(d,J=5.4Hz,2H),3.72(s,3H),1.73(s,3H)。LRMS:对于C20H19N5O3要求377.4实测378.3(M+H).

[2498] 实施例286的路线

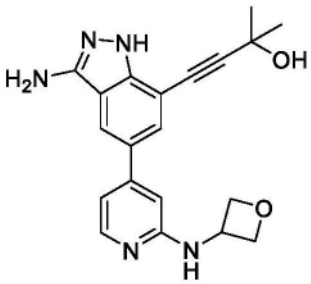
[2499] 7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺

[2500] 

[2501] 在氮气气氛下,将3-乙炔基-3-甲基氧杂环丁烷(114mg,0.15mL,1.18mmol,2当量)加入到7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(200mg,0.59mmol,1当量)、碘化铜(I)(23mg,0.12mmol,0.2当量)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(43mg,0.06mmol,0.1当量)在无水DMF(1mL)和三乙胺(1mL)中的溶液中。将反应混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却,在EtOAc(30mL)和水(10mL)之间萃取。用盐水(2×10mL)洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,并在减压下除去。将粗残余物装载到硅胶上,并通过柱色谱(80% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题产物,为棕色晶体(50mg,0.15mmol,25%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ1.31(s,12H),1.69(s,3H),4.44(d,J=5.3Hz,2H),4.88(d,J=5.3Hz,2H),5.64(s,2H),7.52(s,1H),8.18(s,1H),11.90(s,1H).LC-MS:对于C19H24BN3O3要求353.23实测354.2(M+H).

[2502] 实施例287

[2503] 4-(3-氨基-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

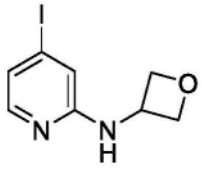
[2504] 

[2505] 在氩气氛下,向4-(3-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-7-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(135.95mg,0.40mmol,1.1当量)在脱气的9:1二噁烷/水溶液(5mL)中的溶液中加入4-碘-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-胺(100mg,0.36mmol,1当量)、碳酸铯(390.98mg,1.2mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(28.07mg,0.04mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。

[2506] 用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(0%至100% EtOAc在石油醚中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题化合物,为固体(91.58mg,0.252mmol,70%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.78(s,1H),8.10(s,1H),8.00(d,J=5.4Hz,1H),7.52(s,1H),7.23(d,J=6.2Hz,1H),6.86(dd,J=5.5,1.6Hz,1H),6.74(d,J=1.6Hz,1H),5.61(s,2H),5.43(s,1H),4.94(p,J=6.7Hz,1H),4.83(t,J=6.7Hz,2H),4.46(t,J=6.2Hz,2H),1.54(s,6H)ppm。LRMS(ESI+ve):计算为$C_{20}H_{21}N_5O_2$要求363.42实测364.3(M+H).

[2507] 实施例287的路线

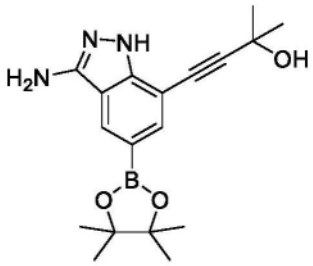
[2508] 4-碘-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-胺

[2509] 

[2510] 在密封的10mL微波小瓶中,将2-氟-4-碘吡啶(200mg,0.89mmol,1当量)溶解在3mL DMSO中。然后加入3-氨基氧杂环丁烷(97.57mg,0.936mL,1.78mmol,1.5当量)和三乙胺(270.17mg,0.372mL,2.67mmol,3当量),并将所得反应混合物在微波辐射下在100℃加热4小时。

[2511] 然后用EtOAc(10mL)稀释反应物,用水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。粗残余物通过柱色谱(30% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题产物(135.14mg,0.49mmol,55%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.67(d,J=5.3Hz,1H),7.39(d,J=6.0Hz,1H),6.95-6.83(m,2H),4.88-4.80(m,1H),4.77(dd,J=7.3,5.8Hz,2H),4.40(t,J=6.1Hz,2H).ppm.

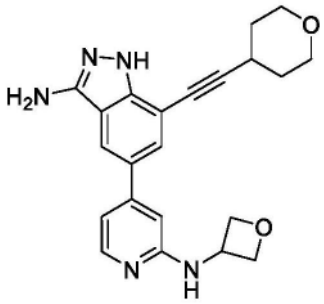
[2512] 4-(3-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-7-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[2513] 

[2514] 将7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(1.00g,3.0mmol,1当量)、碘化铜(I)(0.100g,0.5mmol,0.15当量)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.220g,0.3mmol,0.1当量)在10mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(4:1)中的溶液在密封管中脱气,然后加入2-甲基丁-3-炔-2-醇(1.16mL,12mmol,4当量)。将反应混合物加热至80℃保持1.2h。用EtOAc稀释所得混合物,通过二氧化硅过滤,减压浓缩,残余物通过柱色谱(70% EtOAc,在石油醚中)纯化,得到产物,为棕色泡沫(0.563g,1.65mmol,55%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ11.75(s,1H),8.15(s,1H),7.48(s,1H),5.62(s,2H),5.35(s,1H),1.51(s,6H),1.30(s,12H)ppm。LRMS:计算为$C_{18}H_{24}BN_3O_3$要求341.2实测342.2(M+1).

[2515] 实施例288

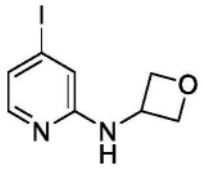
[2516] 5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑-3-胺

[2517] 

[2518] 在氩气氛下,向7-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(73.16mg,0.199mmol,1.1当量)在脱气的9:1二噁烷/水溶液(5mL)中的溶液中加入4-碘-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-胺(50mg,0.181mmol,1当量)、碳酸铯(176.92mg,0.543mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(12.63mg,0.018mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(0%至100% EtOAc的石油醚溶液,然后10%MeOH的EtOAc溶液)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题化合物,为棕色固体(31.72mg,0.08mmol,45%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.83(s,1H),8.08(d,J=1.7Hz,1H),7.99(d,J=5.3Hz,1H),7.54(d,J=1.6Hz,1H),7.23(d,J=6.2Hz,1H),6.85(dd,J=5.5,1.7Hz,1H),6.74(d,J=1.6Hz,1H),5.58(s,2H),4.94(p,J=6.6Hz,1H),4.83(t,J=6.6Hz,2H),4.46(t,J=6.2Hz,2H),3.86(dt,J=11.5,4.2Hz,2H),3.47(ddd,J=11.7,9.1,2.8Hz,3H),2.96(tt,J=8.7,4.0Hz,1H),1.90(dq,J=12.5,3.9Hz,2H),1.73(ddt,J=13.8,9.3,4.6Hz,3H)ppm。LRMS(ESI+ve):计算为$C_{22}H_{23}N_5O_2$要求389.46实测390.3(M+H).

[2519] 实施例288的路线

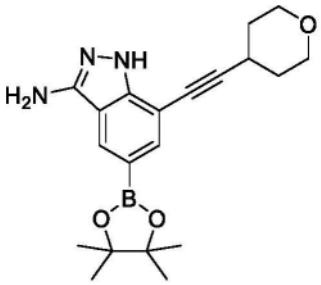
[2520] 4-碘-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-胺

[2521] 

[2522] 在密封的10mL微波小瓶中,将2-氟-4-碘吡啶(200mg,0.89mmol,1当量)溶解在3mL DMSO中。然后加入3-氨基氧杂环丁烷(97.57mg,0.936mL,1.78mmol,1.5当量)和三乙胺(270.17mg,0.372mL,2.67mmol,3当量),并将所得反应混合物在微波辐射下在100℃加热4小时。

[2523] 然后用EtOAc(10mL)稀释反应物,用水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。粗残余物通过柱色谱(30% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题产物(135.14mg,0.49mmol,55%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.67(d,J=5.3Hz,1H),7.39(d,J=6.0Hz,1H),6.95-6.83(m,2H),4.88-4.80(m,1H),4.77(dd,J=7.3,5.8Hz,2H),4.40(t,J=6.1Hz,2H).ppm.

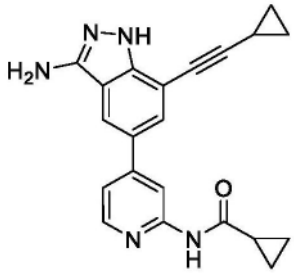
[2524] 7-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺

[2525] 

[2526] 将7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(200mg,0.59mmol,1当量)、碘化铜(I)(23mg,0.12mmol,0.2当量)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(43mg,0.06mmol,0.1当量)在2mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:1)中的溶液在密封管中脱气,然后加入4-乙炔基四氢-2H-吡喃(0.2mL,1.18mmol,2当量)。将反应混合物加热至80℃保持2h。然后用EtOAc(30mL)稀释反应物,用水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。通过柱色谱(80% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为棕色晶体(100mg,0.27mmol,46%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ1.30(s,12H),1.72(ddt,J=13.7,9.2,4.5Hz,2H),1.84-1.94(m,2H),2.94(tt,J=8.7,4.1Hz,1H),3.48(ddd,J=11.6,8.9,2.9Hz,2H),3.85(dt,J=11.5,4.3Hz,2H),5.61(s,2H),7.50(s,1H),8.16(s,1H),11.81(s,1H)。LRMS(ESI+ve):计算为$C_{20}H_{26}BN_3O_{3要求}$367.26实测368.3(M+H).

[2527] 实施例289

[2528] N-(4-(3-氨基-7-(环丙基乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

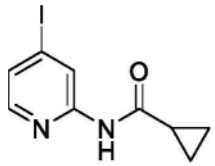
[2529] 

[2530] 在氩气氛下,向7-(环丙基乙炔基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(213.31mg,0.66mmol,1.1当量)在脱气的9:1二噁烷/水溶液(5mL)中的溶液中加入N-(4-碘吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺(151.84mg,0.60mmol,1当量)、碳酸铯(586.47mg,1.8mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(42.11mg,0.06mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。

[2531] 用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(0%至100% EtOAc在石油醚中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题化合物,为固体(171.56mg,0.48mmol,80%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.85(s,1H),10.82(s,1H),8.40(d,J=1.6Hz,1H),8.32(d,J=5.3Hz,1H),8.13(d,J=1.6Hz,1H),7.54(d,J=1.6Hz,1H),7.37(dd,J=5.3,1.8Hz,1H),5.61(s,2H),2.05(tt,J=7.8,4.8Hz,1H),1.61(tt,J=7.5,5.6Hz,1H),0.93-0.89(m,4H),0.86-0.80(m,4H)ppm。LRMS(ESI+ve):计算为$C_{21}H_{19}N_5O$要求357.42实测358.3(M+H).

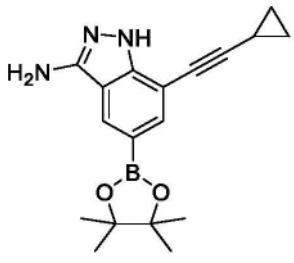
[2532] 实施例289的路线

[2533] N-(4-碘吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[2534] 

[2535] 在5℃下,向4-碘吡啶-2-胺(500mg,2.27mmol,1当量)和三乙胺(1.38g,2mL,13.65mmol,1当量)在二噁烷(5mL)中的溶液中滴加环丙烷甲酰氯(285.07mg,0.247mL,2.73mmol,1.2当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用EtOAc(10mL)稀释反应物,用水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。粗残余物用柱色谱(30% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题产物(622mg,2.16mmol,95%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.90(s,1H),8.54(d,J=1.2Hz,1H),8.04(d,J=5.2Hz,1H),7.49(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),2.00(quin,J=6.2Hz,1H),0.84(s,2H),0.82(s,2H)ppm.

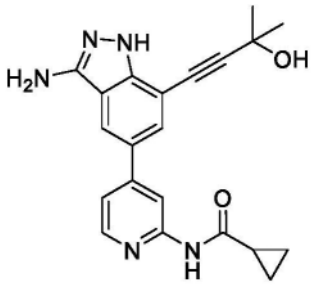
[2536] 7-(环丙基乙炔基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺

[2537] 

[2538] 将7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(1.00g,3.0mmol,1当量)、碘化铜(I)(0.100g,0.5mmol,0.15当量)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.220g,0.3mmol,0.1当量)在10mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(4:1)中的溶液在密封管中脱气,然后加入乙炔基环丙烷(1.01mL,12mmol,4当量)。将反应混合物加热至80℃保持1.2h。用EtOAc稀释所得混合物,通过二氧化硅过滤,减压浓缩,残余物通过柱色谱(60%EtOAc,在石油醚中)纯化,得到产物,为棕色泡沫(0.563g,1.65mmol,55%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ11.77(s,1H),8.11(s,1H),7.44(s,1H),5.56(s,2H),1.57(ddd,J=13.0,8.1,5.2Hz,1H),1.29(s,12H),0.90-0.85(m,4H)ppm。LRMS:计算为$C_{18}H_{22}BN_3O_2$要求323.2实测324.3(M+1)。

[2539] 实施例290

[2540] N-(4-(3-氨基-7-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

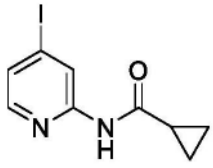
[2541] 

[2542] 在氩气氛下,向4-(3-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-7-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(260mg,0.76mmol,1.1当量)在脱气的9:1二噁烷/水溶液(5mL)中的溶液中加入N-(4-碘吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺(199.56mg,0.69mmol,1当量)、碳酸铯(674.44mg,2.07mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(53.34mg,0.076mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。

[2543] 用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(0%至100% EtOAc在石油醚中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题化合物,为固体(194.28mg,0.517mmol,75%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.83(s,1H),10.84(s,1H),8.41(d,J=1.7Hz,1H),8.33(d,J=5.2Hz,1H),8.19(d,J=1.7Hz,1H),7.55(d,J=1.6Hz,1H),7.39(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),5.67(s,2H),5.45(s,1H),2.05(td,J=7.8,3.7Hz,1H),0.83(dtd,J=12.7,6.4,3.9Hz,4H)ppm。LRMS(ESI+ve):计算为$C_{21}H_{21}N_5O_2$要求375.43实测376.2(M+H)。

[2544] 实施例290的路线

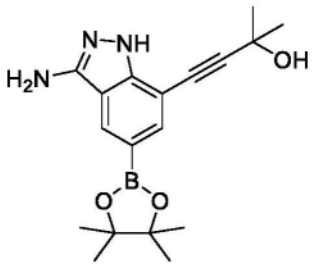
[2545] N-(4-碘吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[2546] 

[2547] 在5℃下,向4-碘吡啶-2-胺(500mg,2.27mmol,1当量)和三乙胺(1.38g,2mL,13.65mmol,1当量)在二噁烷(5mL)中的溶液中滴加环丙烷甲酰氯(285.07mg,0.247mL,2.73mmol,1.2当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用EtOAc(10mL)稀释反应物,用水(2

×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。粗残余物用柱色谱(30% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题产物(622mg,2.16mmol,95%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.90(s,1H),8.54(d,J=1.2Hz,1H),8.04(d,J=5.2Hz,1H),7.49(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),2.00(quin,J=6.2Hz,1H),0.84(s,2H),0.82(s,2H)ppm.

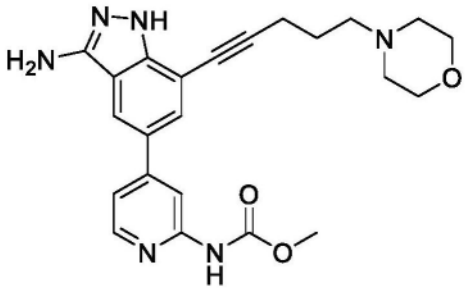
[2548] 4-(3-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-7-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[2549] 

[2550] 将7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(1.00g,3.0mmol,1当量)、碘化铜(I)(0.100g,0.5mmol,0.15当量)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.220g,0.3mmol,0.1当量)在10mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(4:1)中的溶液在密封管中脱气,然后加入2-甲基丁-3-炔-2-醇(1.16mL,12mmol,4当量)。将反应混合物加热至80℃保持1.2h。用EtOAc稀释所得混合物,通过二氧化硅过滤,减压浓缩,残余物通过柱色谱(70% EtOAc,在石油醚中)纯化,得到产物,为棕色泡沫(0.563g,1.65mmol,55%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ11.75(s,1H),8.15(s,1H),7.48(s,1H),5.62(s,2H),5.35(s,1H),1.51(s,6H),1.30(s,12H)ppm。LRMS:计算为$C_{18}H_{24}BN_3O_3$要求341.2实测342.2(M+1).

[2551] 实施例291

[2552] (4-(3-氨基-7-(5-吗啉代戊-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

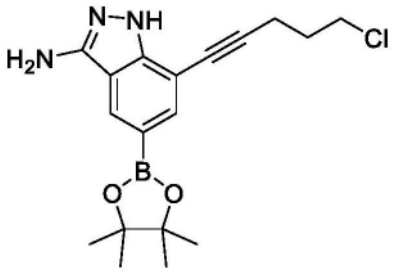
[2553] 

[2554] 将7-(5-氯戊-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.5g,1.4mmol,1当量)、吗啉(1.7g,1.7mL,19.6mmol,14当量)和碘化钾(140mg,0.84mmol,0.6当量)在N,N-二甲基酰胺(2mL)中的混合物在110℃搅拌2h。将反应混合物冷却,并在EtOAc(10mL)和$NaHCO_3$(5mL)之间萃取。用盐水(3×10mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。将(4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(0.5g,1.7mmol,1.2当量)、碳酸铯(1.4g,4.2mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(148mg,0.21mmol,0.15当量)加入到粗残余物中。将混合物溶解在二噁烷(4mL)和水(1mL)中,并在氮气气氛下于80℃搅拌18小时。将反应混合物倒入冰冷的水(10mL)中。过滤沉淀物,用水(2×5mL)洗涤并干燥。通过柱色谱(40% MeOH在EtOAc中)纯化粗固体,随后通过HPLC纯化得到标题产物,为黄色固体(182mg,0.42mmol,30%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.89(s,1H),10.22(s,1H),8.30(d,J=5.3Hz,

1H),8.16(d,J＝8.0Hz,2H),7.59(s,1H),7.39-7.34(m,1H),5.64(s,1H),3.72(s,2H),3.60(t,J＝4.6Hz,3H),2.65(s,4H),2.44(t,J＝7.1Hz,2H),2.40(s,2H),1.82(q,J＝7.2Hz,4H)。LRMS:计算为$C_{23}H_{26}N_6O_3$要求434.50实测435.3(M+H)。

[2555] 实施例291的路线

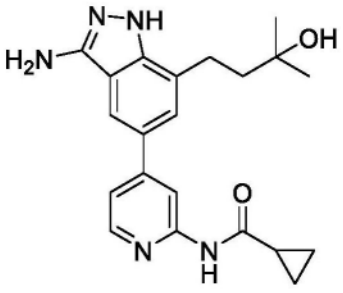
[2556] 7-(5-氯戊-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺

[2557] 

[2558] 在氮气气氛下,将5-氯戊-1-炔(121mg,0.15mL,1.18mmol,2当量)加入到7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(200mg,0.59mmol,1当量)、碘化铜(I)(23mg,0.12mmol,0.2当量)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(43mg,0.06mmol,0.1当量)在无水DMF(1mL)和三乙胺(1mL)中的溶液中。将反应混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却,在EtOAc(30mL)和水(10mL)之间萃取。用盐水(2×10mL)洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,并减压除去。将粗残余物装载到硅胶上,并通过柱色谱(70% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题产物,为棕色晶体(100mg,0.28mmol,47%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ1.30(s,12H),2.07(p,J＝6.7Hz,2H),2.65(t,J＝6.9Hz,2H),3.82(t,J＝6.4Hz,2H),5.62(s,2H),7.52(s,1H),8.17(s,1H),11.85(s,1H)。LRMS:计算为$C_{18}H_{23}BClN_3O_2$要求359.66实测360.1(M+H)。

[2559] 实施例292

[2560] N-(4-(3-氨基-7-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[2561] 

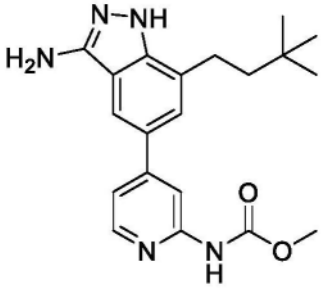
[2562] 向N-(4-(3-氨基-7-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺(SU1714)(50mg,0.133mmol,1当量)在无水MeOH(3mL)中的溶液中加入10% Pd/C(15mg,0.14mmol,1当量)。将反应混合物在H_2气氛下室温搅拌过夜。

[2563] 然后用MeOH稀释反应物,通过硅藻土过滤,减压浓缩,粗残余物通过快速柱色谱(0%至10% MeOH在EtOAc中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到目标化合物(34.3mg,0.09mmol,68%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.57(s,1H),10.79(s,1H),8.42(d,J＝1.7Hz,1H),8.32(d,J＝5.2Hz,1H),7.98(d,J＝1.6Hz,1H),7.42-7.32(m,2H),5.50(s,2H),4.27(s,1H),2.91-2.83(m,2H),2.05(td,J＝7.7,3.9Hz,1H),1.83-1.74(m,2H),1.20(s,6H),

0.89-0.80(m,4H)ppm。LRMS:计算为$C_{21}H_{25}N_5O_2$要求379.46实测380.2(M+H)。

[2564] 实施例293

[2565] (4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2566] 

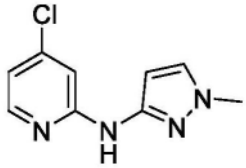
[2567] 向(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(SU1680)(100mg,0.254mmol,1当量)在无水MeOH(3mL)中的溶液中加入10% Pd/C(53.21mg,0.05mmol,0.2当量)。将反应混合物在H_2气氛下在40℃搅拌过夜。

[2568] 然后用MeOH稀释反应物,通过硅藻土过滤,减压浓缩,粗残余物通过快速柱色谱(0%至10% MeOH在EtOAc中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到目标化合物,为浅橙色固体(83mg,0.226mmol,89%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.63(s,1H),10.16(s,1H),8.27(d,J=5.3Hz,1H),8.14(d,J=1.7Hz,1H),7.97(d,J=1.7Hz,1H),7.36(d,J=1.6Hz,1H),7.33(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),5.49(s,2H),3.70(s,3H),2.82-2.75(m,2H),1.62-1.56(m,2H),1.00(s,9H)ppm。LRMS:计算为$C_{20}H_{25}N_5O_2$要求367.45实测368.3(M+H)。

[2569] 实施例302

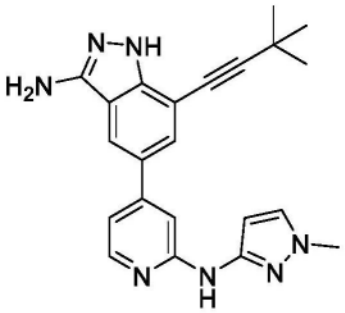
[2570] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2571] 4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-胺

[2572] 

[2573] 将乙酸钯(II)(30mg,0.12mmol,0.05当量)和4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(145mg,0.25mmol,0.1当量)在无水甲苯(2mL)中的混合物在氮气氛下搅拌15分钟。在氮气氛下,将所得混合物加入到2-溴-4-氯吡啶(750mg,4mmol,1.5当量)、1-甲基-1H-吡唑-3-胺(250mg,2.5mmol,1当量)和Cs_2CO_3(1.6g,5mmol,2当量)在甲苯(4mL)中的混合物中。将反应混合物在110℃下搅拌30小时。在减压下除去有机溶剂。将粗残余物在甲醇(10mL)中搅拌30分钟,过滤并用MeOH(2×3mL)洗涤。滤液在减压下浓缩。通过柱色谱(50% EtOAc的石油醚溶液)纯化粗残余物,得到标题产物,为白色固体(210mg,1mmol,40%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ9.50(s,1H),8.09(d,J=5.5Hz,1H),7.53(d,J=2.3Hz,1H),7.41(d,J=2.0Hz,1H),6.78(dd,J=5.5,2.0Hz,1H),6.24(d,J=2.3Hz,1H),3.76(s,3H).LC-MS:对于C9H9ClN4要求208.65实测209.1(M+H)。

[2574] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

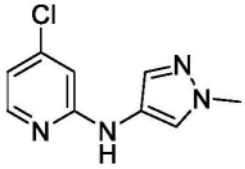
[2575] 

[2576] 将7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.5g,1.47mmol,1当量)、4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-胺(0.31g,1.47mmol,1当量)、碳酸铯(1g,2.94mmol,2当量)和[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁氯化钯(144mg,0.22mmol,0.15当量)在二噁烷(4mL)和水(1mL)中的溶液在微波中于120℃加热3小时。冷却反应混合物,在EtOAc(10mL)和水(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(10% MeOH的EtOAc溶液)纯化粗残余物,然后用MeOH(×2)研磨,然后用MeCN(×2)研磨,得到标题产物,为白色固体(113mg,0.3mmol,20%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ11.82(s,1H),9.18(s,1H),8.15(d,J=5.3Hz,1H),8.11(d,J=1.6Hz,1H),7.52(d,J=2.2Hz,2H),7.48(d,J=1.7Hz,1H),7.00(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),6.39(d,J=2.2Hz,1H),5.62(s,2H),3.77(s,3H),1.38(s,9H)。LRMS:对于C22H23N7要求385.48实测386.3(M+H).

[2577] 实施例303

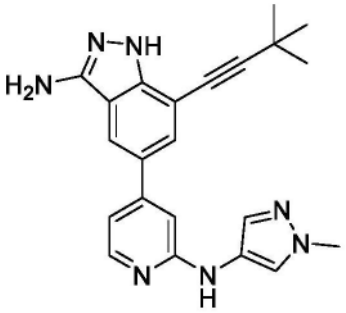
[2578] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2579] 4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺

[2580] 

[2581] 将乙酸钯(II)(30mg,0.12mmol,0.05当量)和4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(145mg,0.25mmol,0.1当量)在无水甲苯(2mL)中的混合物在氮气氛下搅拌15分钟。在氮气氛下,将所得混合物加入到2-溴-4-氯吡啶(750mg,4mmol,1.5当量)、1-甲基-1H-吡唑-4-胺(250mg,2.5mmol,1当量)和Cs_2CO_3(1.6g,5mmol,2当量)在甲苯(4mL)中的混合物中。将反应混合物在110℃下搅拌30小时。在减压下除去有机溶剂。将粗残余物在甲醇(10mL)中搅拌30分钟,过滤并用MeOH(2×3mL)洗涤。滤液在减压下浓缩。通过柱色谱(70% EtOAc的石油醚溶液)纯化粗残余物,得到标题产物,为白色固体(140mg,0.7mmol,27%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ8.98(s,1H),8.07(d,J=5.4Hz,1H),7.94(s,1H),7.44(s,1H),6.72-6.65(m,2H),3.81(s,3H).LC-MS:对于C9H9ClN4要求208.65实测209.2(M+H).

[2582] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2583] 

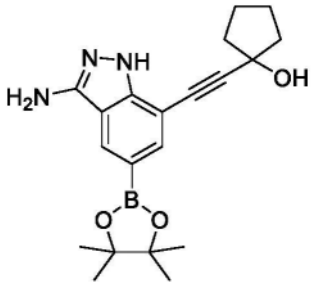
[2584] 将7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.5g,1.47mmol,1当量)、4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.31g,1.47mmol,1当量)、碳酸铯(1g,2.94mmol,2当量)和[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁氯化钯(144mg,0.22mmol,0.15当量)在二噁烷(4mL)和水(1mL)中的溶液在微波中于120℃加热3小时。冷却反应混合物,在EtOAc(10mL)和水(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(20% MeOH的EtOAc溶液)纯化粗残余物,然后用MeOH(×2)研磨,然后用Et_2O(×5)研磨,得到标题产物,为白色固体(170mg,0.44mmol,30%)。^1H NMR(500MHz,DMSO)δ11.80(s,1H),8.77(s,1H),8.14(d,J=5.3Hz,1H),8.09(d,J=1.7Hz,1H),7.97(s,1H),7.50(d,J=1.7Hz,1H),7.43(s,1H),6.96-6.90(m,2H),5.60(s,2H),3.82(s,3H),1.38(s,9H)。LRMS:对于C22H23N7要求385.48实测386.3(M+H).

[2585] 实施例304和305

[2586] (4-(3-氨基-7-((1-羟基环戊基)乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(实施例304)

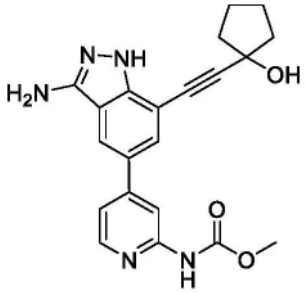
[2587] 1-((3-氨基-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)乙炔基)环戊烷-1-醇(实施例305)

[2588] 4-(3-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-7-基)乙炔基)环戊烷-1-醇

[2589] 

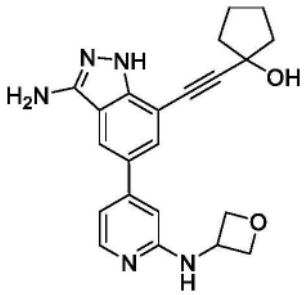
[2590] 将7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(338mg,1mmol,1当量)、1-乙炔基环戊烷-1-醇(330mg,2mmol,3当量)、碘化铜(I)(38mg,0.2mmol,0.2当量)和(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)(73mg,0.2当量)在6mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(4:1)中的溶液在密封管中脱气。将反应混合物加热至80℃保持1小时,然后真空浓缩。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯1:0→0:1]得到标题化合物,为棕色泡沫(240mg,0.65mmol,65%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.75(br s,1H,NH),8.15(s,1H,Ar-H),7.49(s,1H,Ar-H),5.62(br s,2H,NH_2),5.23(s,1H,OH),1.96-1.64(m,8H,^{c}Pent),1.30(s,12H,BPin)。LRMS:计算为$C_{20}H_{26}BN_3O_3$要求367.26实测286.3(M+1-C_6H_{10}).

[2591] (4-(3-氨基-7-((1-羟基环戊基)乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(实施例304)

[2592] 

[2593] 在氩气氛下,向微波小瓶中加入4-(3-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-7-基)乙炔基)环戊烷-1-醇(125mg,0.340mmol)、甲基(4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸酯(95mg,0.340mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2(25mg,0.034mmol)和碳酸铯(222mg,0.681mmol)。向小瓶中加入二噁烷:水(9:1),并将混合物脱气,然后在80℃搅拌18小时。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯和饱和碳酸钠溶液稀释,分离有机相。用乙酸乙酯萃取水相三次,干燥合并的有机相(硫酸镁),过滤,真空浓缩。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯:甲醇1:0:0→0:1:0→0:6:4]接着使用碱性二氧化硅通过快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯:甲醇1:0:0→0:1:0→0:5:5]得到标题化合物,为深黄色固体(16mg,12%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 11.84(br s,1H,NH),10.23(br s,1H,NH),8.29(d,J=5.2Hz,1H,Ar-H),8.19(s,1H,Ar-H),8.15(s,1H,Ar-H),7.58(s,1H,Ar-H),7.36(d,J=5.2Hz,1H,Ar-H),5.67(br s,2H,NH_2),5.32(s,1H,OH),3.71(s,3H,CH_3),2.09-1.88(m,4H,^{c}Pent),1.82-1.67(m,4H,^{c}Pent)。LRMS:计算为$C_{21}H_{21}N_5O_3$ 391.16实测392.3(M+1).

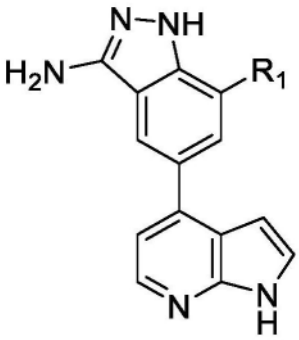
[2594] 1-((3-氨基-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)乙炔基)环戊烷-1-醇(实施例305)

[2595] 

[2596] 在氩气氛下,向微波小瓶中加入4-(3-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-7-基)乙炔基)环戊烷-1-醇(125mg,0.340mmol)、4-碘-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-胺(94mg,0.340mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2(25mg,0.034mmol)和碳酸铯(222mg,0.681mmol)。向小瓶中加入二噁烷:水(9:1),并将混合物脱气,然后在80℃搅拌18小时。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯和饱和碳酸钠溶液稀释,分离有机相。用乙酸乙酯萃取水相三次,干燥合并的有机相(硫酸镁),过滤,真空浓缩。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯:甲醇1:0:0→0:1:0→0:6:4]接着用乙醚和甲醇研磨,得到标题化合物,为深黄色固体(9mg,7%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.78(br s,1H,NH),8.10(s,1H,Ar-H),8.00(d,J=5.1Hz,1H,Ar-H),7.53(s,1H,Ar-H),7.23(d,J=5.1Hz,1H,Ar-H),6.85(d,J=5.1Hz,1H,Ar-H),6.74(br s,1H,NH),5.61(br s,2H,NH_2),5.29(s,1H,OH),5.03-4.89(m,1H,CH),4.83(t,J

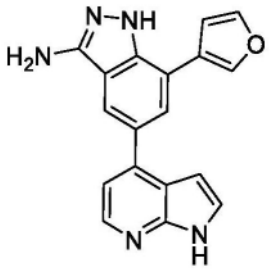
＝6.0Hz,2H,CH_2),4.46(t,J＝6.0Hz,2H,CH_2),2.11-1.87(m,4H,^{c}Pent),1.86-1.64(m,4H,^{c}Pent)。LRMS:计算为$C_{22}H_{23}N_5O_2$ 389.46实测390.3(M+1).

[2597] 第9节-下式化合物:

[2598] 

[2599] 实施例199

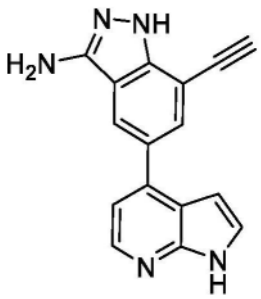
[2600] 7-(呋喃-3-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2601] 

[2602] 向2-5mL MW管中装入7-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(实施例4)(50mg,0.15mmol,1当量)、呋喃-3-基硼酸(98mg,0.3mmol,2当量)、1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(16mg,0.0075mmol,5mol%)在二噁烷(无氧,1.4mL)中的混合物,在温和的氮气流下加热至50℃保持10分钟,然后加入2M K_2CO_3水溶液(无氧,0.6mL,0.9mmol,6当量),并将反应混合物加热至110℃保持16小时。然后将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释,混合物用EtOAc(3x 20mL)萃取,合并有机级分,用硫酸镁干燥,过滤,在减压下除去溶剂。所得残余物通过快速色谱(二氧化硅,50g,1:1石油醚:AcOEt至100% EtOAc)纯化,得到标题化合物,为浅黄色固体(33mg,70%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ5.65(s,2H),6.74(dd,J＝3.5,1.8Hz,1H),7.19(d,J＝1.5Hz,1H),7.28(d,J＝1.4Hz,1H),7.54-7.55(m,1H),7.84((dd,J＝3.5,1.8Hz,1H),8.15(d,J＝1.5Hz,1H),8.29(d,J＝4.9Hz,1H),8.44(d,J＝1.8Hz,1H),11.53(s,1H),11.73(s,1H)。LRMS:计算为$C_{18}H_{13}N_5$ 249.1实测315.11(M+1).316.0

[2603] 实施例200

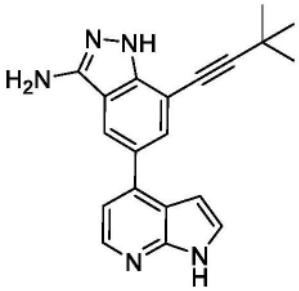
[2604] 7-乙炔基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2605] 

[2606] 向2-5mL MW管中装入5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-7-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-1H-吲唑-3-胺(300mg,0.7mmol)和THF(5mL)的混合物,并置于氮气下,然后加入TBAF(3.8mL,1M,在THF中),并将溶液在室温下搅拌20分钟。加入水(5mL)淬灭反应,混合物用EtOAc(3×10mL)萃取,合并有机级分,用硫酸镁干燥,过滤,在减压下除去溶剂。所得残余物通过快速色谱(二氧化硅,50g,1:1石油醚:AcOEt至100% EtOAc)纯化,得到所需产物,为浅黄色固体(132mg,69%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ4.54(s,1H),5.66(s,2H),6.69(dd,J=3.5,1.8Hz,1H),7.20(d,J=1.5Hz,1H),7.54-7.55(m,1H),7.75((d,J=1.8Hz,1H),8.26(m,2H),11.76(s,1H),11.96(s,1H)。LRMS:计算为$C_{16}H_{11}N_5$ 273.1;实测:274.1

[2607] 实施例201

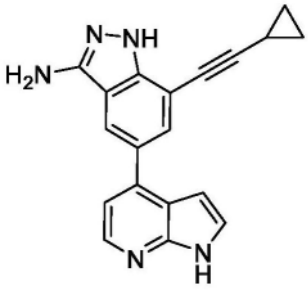
[2608] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2609] 

[2610] 向2-5mL MW管中装入7-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(实施例4)(43mg,0.15mmol,1当量)、(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)三氟硼酸盐(56mg,0.3mmol,2当量)、XphosG2(5.9mg,0.0075mmol,5mol%)在二噁烷(无氧,1.4mL)中的混合物,在温和的氮气流下加热至50℃保持10分钟,然后加入2MK_2CO_3水溶液(无氧,0.6mL,1.2mmol,6当量),并将反应混合物加热至110℃保持11小时。然后将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释,并过滤。用水(10mL×3)洗涤过滤的固体,并通过快速色谱(二氧化硅,50g,0-2% MeOH在AcOEt中)纯化,得到标题化合物,为浅米色固体(33mg,0.100mmol,67%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ1.37(s,9H),5.63(s,2H),6.68(dd,J=3.5,1.8Hz,1H),7.19(d,J=4.9Hz,1H),7.52-7.55(m,1H),7.57(d,J=1.5Hz,1H),8.17(d,J=1.5Hz,1H),8.25(d,J=4.9Hz,1H),11.74(s,1H),11.80(s,1H)。HRMS:计算为$C_{20}H_{19}N_5$329.1640;

[2611] 实施例202

[2612] 7-(环丙基乙炔基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

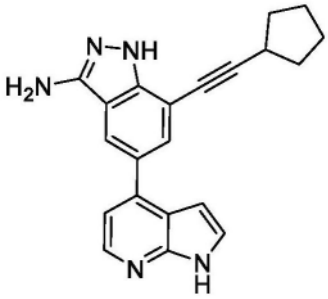
[2613] 

[2614] 向2-5mL MW管中装入7-溴-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(实施例5)(50mg,0.15mmol,1当量)、乙炔基环丙烷(30uL,0.3mmol,2当量)、1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(16mg,0.02mmol,15mol%)和CuI(4.2mg,0.02mmol,15mol%)在DMF(1mL)和NEt_3(1mL)中的混合物。然后在氮气下将该管加热至85℃保持16小

时。然后将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释,混合物用EtOAc(3×10mL)萃取,合并有机级分,用硫酸镁干燥,过滤,在高真空下除去溶剂。所得残余物通过HPLC纯化,得到所需产物,为黄色固体(11mg,26%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ0.91(s,4H),1.62(m,1H),5.60(s,2H),6.68(dd,J=3.5,1.8Hz,1H),7.18(d,J=1.5Hz,1H),7.54-7.55(m,1H),7.61(d,J=1.8Hz,1H),8.15(d,J=1.8Hz,1H),8.25(m,2H),11.73(s,1H),11.82(s,1H)。LRMS:计算为$C_{19}H_{15}N_5$ 313.13;实测:314.1

[2615] 实施例203

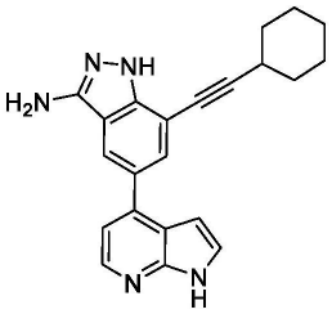
[2616] 7-(环戊基乙炔基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2617] 

[2618] 向2-5mL MW管中装入7-溴-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(实施例5)(50mg,0.15mmol,1当量)、乙炔基环戊烷(32uL,0.3mmol,2当量)、1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(16mg,0.02mmol,15mol%)和CuI(4.2mg,0.02mmol,15mol%)在DMF(1mL)和NEt_3(1mL)中的混合物。然后在氮气下将该管加热至85℃保持16小时。然后将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释,混合物用EtOAc(3×10mL)萃取,合并有机级分,用硫酸镁干燥,过滤,在高真空下除去溶剂。所得残余物通过HPLC纯化,得到所需产物,为黄色固体(19mg,40%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ1.24(s,1H),1.6(m,2H),1.77(m,4H),2.01(m,2H),5.60(s,2H),6.69(dd,J=3.5,1.8Hz,1H),7.18(d,J=1.5Hz,1H),7.54-7.55(m,1H),7.60(d,J=1.8Hz,1H),8.16(d,J=1.8Hz,1H),8.26(m,2H),11.73(s,1H),11.81(s,1H)。LRMS:计算为$C_{21}H_{19}N_5$ 341.16;实测:342.2

[2619] 实施例204

[2620] 7-(环已基乙炔基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

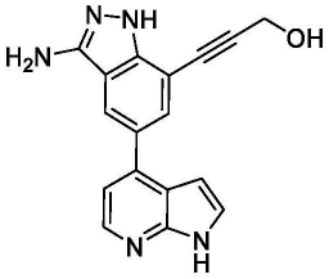
[2621] 

[2622] 向2-5mL MW管中装入7-溴-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(实施例5)(50mg,0.15mmol,1当量)、乙炔基环已烷(33uL,0.3mmol,2当量)、1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(16mg,0.02mmol,15mol%)和CuI(4.2mg,0.02mmol,15mol%)在DMF(1mL)和NEt_3(1mL)中的混合物。然后在氮气下将该管加热至85℃保持16小时。然后将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释,混合物用EtOAc(3×10mL)萃取,合并

有机级分,用硫酸镁干燥,过滤,在高真空下除去溶剂。所得残余物通过HPLC纯化,得到所需产物,为黄色固体(26mg,46%)。计算为$C_{22}H_{21}N_5$ 355.18;实测:356.0

[2623] 实施例205

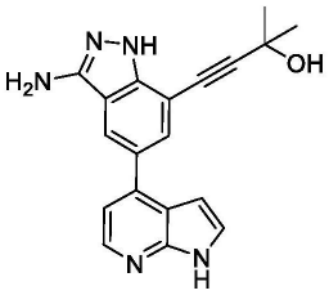
[2624] 3-(3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)丙-2-炔-1-醇

[2625] 

[2626] 向2-5mL MW管中装入7-溴-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(实施例5)(50mg,0.15mmol,1当量)、丙-2-炔-1-醇(30uL,0.3mmol,2当量)、1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(16mg,0.02mmol,15mol%)和CuI(4.2mg,0.02mmol,15mol%)在DMF(1mL)和NEt_3(1mL)中的混合物。然后在氮气下将该管加热至85℃保持16小时。然后将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释,混合物用EtOAc(3×10mL)萃取,合并有机级分,用硫酸镁干燥,过滤,在高真空下除去溶剂。通过HPLC纯化所得残余物,得到所需产物,为黄色固体(22mg,41%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ4.2(s,2H),5.44s,1H),5.58(s,2H),6.67(dd,J=3.5,1.8Hz,1H),7.18(d,J=1.5Hz,1H),7.52-7.54(m,1H),7.61(d,J=1.8Hz,1H),8.16(d,J=1.8Hz,1H),8.26(m,2H),11.73(s,1H),11.81(s,1H)。LRMS:计算为$C_{17}H_{13}N_5$ 249.1实测303.11(M+1).304.1

[2627] 实施例206

[2628] 4-(3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

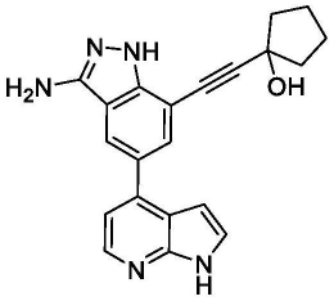
[2629] 

[2630] 向2-5mL MW管中装入7-溴-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2H-吲唑-3-胺(实施例5)(50mg,0.15mmol,1当量)、2-甲基丁-3-炔-2-醇(30uL,0.3mmol,2当量)、1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(16mg,0.02mmol,15mol%)和CuI(4.2mg,0.02mmol,15mol%)在DMF(1mL)和NEt_3(1mL)中的混合物。然后在氮气下将该管加热至85℃保持16小时。然后将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释,混合物用EtOAc(3×10mL)萃取,合并有机级分,用硫酸镁干燥,过滤,在高真空下除去溶剂。通过HPLC纯化所得残余物,得到所需产物,为黄色固体(16mg,33%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ1.54(s,2H),5.46(s,1H),5.68(s,2H),6.69(dd,J=3.5,1.8Hz,1H),7.20(d,J=1.5Hz,1H),7.52-7.54(m,1H),7.62(d,J=1.8Hz,1H),8.21(d,J=1.8Hz,1H),8.26(m,2H),11.76(s,1H),11.81(s,1H)。

LRMS:计算为$C_{19}H_{17}N_5$ 249.1实测331.14(M+1).332.1.

[2631] 实施例207

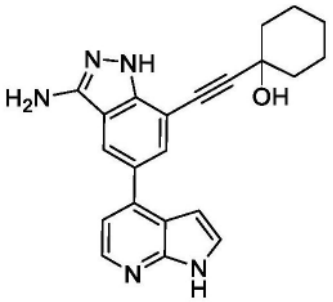
[2632] 1-((3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)乙炔基)环戊烷-1-醇

[2633] 

[2634] 向2-5mL MW管中装入7-溴-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2H-吲唑-3-胺(实施例5)(50mg,0.15mmol,1当量)、1-乙炔基环戊烷-1-醇(30uL,0.3mmol,2当量)、1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(16mg,0.02mmol,15mol%)和CuI(4.2mg,0.02mmol,15mol%)在DMF(1mL)和NEt_3(1mL)中的混合物。然后在氮气下将该管加热至85℃保持16小时。然后将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释,混合物用EtOAc(3×10mL)萃取,合并有机级分,用硫酸镁干燥,过滤,在高真空下除去溶剂。通过HPLC纯化所得残余物,得到所需产物,为黄色固体(22mg,41%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ1.24(s,1H),1.6(m,2H),1.77(m,4H),2.01(m,2H),5.44(s,1H),5.60(s,2H),6.69(dd,J=3.5,1.8Hz,1H),7.18(d,J=1.5Hz,1H),7.54-7.55(m,1H),7.60(d,J=1.8Hz,1H),8.16(d,J=1.8Hz,1H),8.26(m,2H),11.73(s,1H),11.81(s,1H)。LRMS:计算为$C_{21}H_{19}N_5$ 249.1实测357.16(M+1).358.1.

[2635] 实施例208

[2636] 1-((3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)乙炔基)环己烷-1-醇

[2637] 

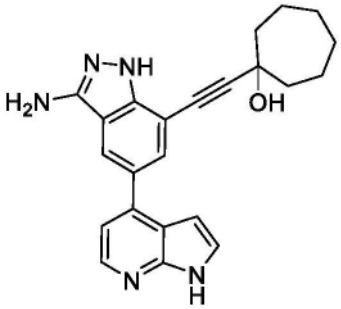
[2638] 向2-5mL MW管中装入7-溴-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2H-吲唑-3-胺(实施例5)(50mg,0.15mmol,1当量)、1-乙炔基环己烷-1-醇(33uL,0.3mmol,2当量)、1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(16mg,0.02mmol,15mol%)和CuI(4.2mg,0.02mmol,15mol%)在DMF(1mL)和NEt_3(1mL)中的混合物。然后在氮气下将该管加热至85℃保持16小时。然后将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释,混合物用EtOAc(3×10mL)萃取,合并有机级分,用硫酸镁干燥,过滤,在高真空下除去溶剂。所得残余物通过HPLC纯化,得到所需产物,为黄色固体(26mg,46%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ12.03(s,1H),8.36-8.27(m,2H),7.72(d,J=1.6Hz,1H),7.64(t,J=2.9Hz,1H),7.33(d,J=5.2Hz,1H),6.78(dd,J=3.6,1.7Hz,1H),1.97(dd,J=11.7,6.5Hz,2H),1.72-1.53(m,6H),1.51-1.40(m,1H),

1.29(d,J＝13.9Hz,1H).

[2639] δLRMS:计算为$C_{22}H_{21}N_5$ 249.1实测371.17(M+1).372.2.

[2640] 实施例209

[2641] 1-((3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)乙炔基)环庚烷-1-醇

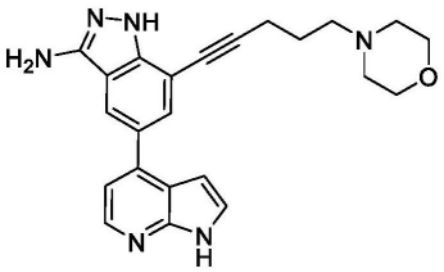
[2642] 

[2643] 向2-5mL MW管中装入7-溴-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2H-吲唑-3-胺(实施例5)(50mg,0.15mmol,1当量)、1-乙炔基环庚烷-1-醇(35uL,0.3mmol,2当量)、1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(16mg,0.02mmol,15mol%)和CuI(4.2mg,0.02mmol,15mol%)在DMF(1mL)和NEt_3(1mL)中的混合物。然后在氮气下将该管加热至85℃保持16小时。然后将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释,混合物用EtOAc(3×10mL)萃取,合并有机级分,用硫酸镁干燥,过滤,在高真空下除去溶剂。所得残余物通过HPLC纯化,得到所需产物,为黄色固体(26mg,46%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ11.76(s,1H),8.37-8.15(m,1H),7.64(s,1H),7.56(t,J＝3.1Hz,1H),7.20(d,J＝5.0Hz,1H),6.69(d,J＝2.8Hz,1H),5.67(s,1H),2.15-2.07(m,2H),1.94-1.83(m,2H),1.71-1.42(m,8H).

[2644] LRMS:计算为$C_{23}H_{23}N_5$ 249.1实测385.2(M+1).386.2.

[2645] 实施例210

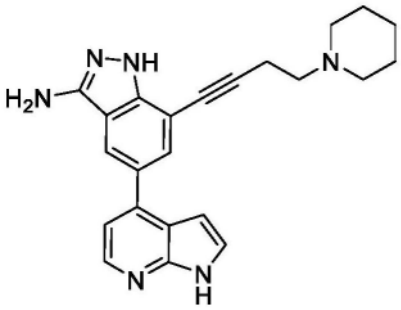
[2646] 7-(5-吗啉代戊-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2647] 

[2648] 向0.5-2mL MW管中装入7-(5-氯戊-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(52mg,0.15mol,1当量)和吗啉(131μL,1.5mmol,10当量)在乙腈(1.4mL)中的混合物,并在氮气下密封。将反应混合物加热至100℃保持6小时,然后冷却至室温,用AcOEt(100mL)稀释,用1M Na_2CO_3水溶液洗涤(30mL×3),干燥($MgSO_4$)并通过快速色谱(二氧化硅,50g,1-10% MeOH在含有1%三乙胺的AcOEt中)纯化,得到标题化合物,为黄色固体(21mg,35%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ1.77-1.87(m,2H),2.35-2.47(m,6H),2.53-2.57(m,2H),3.58(t,J＝4.7Hz,4H),5.59(s,2H),6.68(dd,J＝3.5,1.9Hz,1H),7.18(d,J＝5.0Hz,1H),7.53(dd,J＝3.5,2.5Hz,1H),7.62(d,J＝1.6Hz,1H),8.16(d,J＝1.5Hz,1H),8.25(d,J＝5.0Hz,1H),11.72(s,1H),11.82(s,1H).

[2649] 实施例211

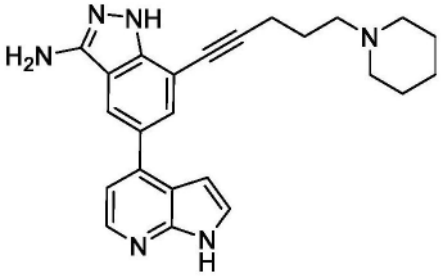
[2650] 7-(4-(哌啶-1-基)丁-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2651] 

[2652] 向2-5mL MW管中装入7-溴-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(实施例5)(50mg,0.15mmol,1当量)、1-(丁-3-炔-1-基)哌啶(33uL,0.3mmol,2当量)、1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(16mg,0.02mmol,15mol%)和CuI(4.2mg,0.02mmol,15mol%)在DMF(1mL)和NEt_3(1mL)中的混合物。然后在氮气下将该管加热至85℃保持16小时。然后将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释,混合物用EtOAc(3×10mL)萃取,合并有机级分,用硫酸镁干燥,过滤,在高真空下除去溶剂。所得残余物通过HPLC纯化,得到所需产物,为黄色固体(26mg,46%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ1.41(m,2H),1.53(m,4H),2.24(m,4H),2.66(m,4H),5.62(s,2H),6.68(dd,J=3.5,1.8Hz,1H),7.18(d,J=1.5Hz,1H),7.19(d,J=1.5Hz,1H),7.53(m,1H),7.61(d,J=1.8Hz,1H),8.17(d,J=1.8Hz,1H),8.26(m,2H),11.74(s,1H),11.83(s,1H)。LRMS:计算为$C_{23}H_{24}N_6$ 384.21;实测:385.2.

[2653] 实施例212

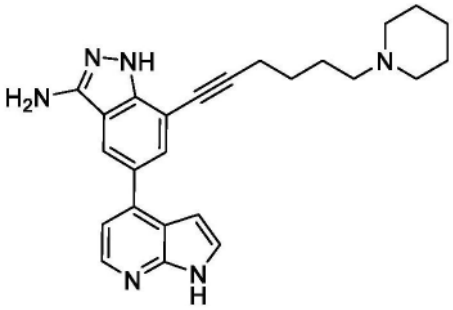
[2654] 7-(5-(哌啶-1-基)戊-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2655] 

[2656] 向2-5mL MW管中装入7-(5-氯戊-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(70mg,0.2mL,1当量)和哌啶(198μL,2mmol,10当量)在乙腈(1.8mL)中的混合物,并在氮气下密封。将反应混合物加热至100℃保持6小时,然后冷却至室温,用AcOEt(100mL)稀释,用1M Na_2CO_3水溶液洗涤(50mL×3),干燥($MgSO_4$)并通过快速色谱(二氧化硅,50g,1-12% MeOH在含有1%三乙胺的AcOEt中)纯化,得到标题化合物,为黄色固体(8mg,10%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ1.33-1.42(m,2H),1.44-1.55(m,4H),1.74-1.83(m,2H),2.54(d,J=2.3Hz,4H),5.62(s,2H),6.68(dd,J=3.5,1.8Hz,1H),7.18(d,J=4.9Hz,1H),7.50-7.57(m,1H),7.62(d,J=1.6Hz,1H),8.16(d,J=1.6Hz,1H),8.25(d,J=4.9Hz,1H),11.75(s,1H),11.84(s,1H).由于溶剂峰,未观察到CH_2峰。

[2657] 实施例213

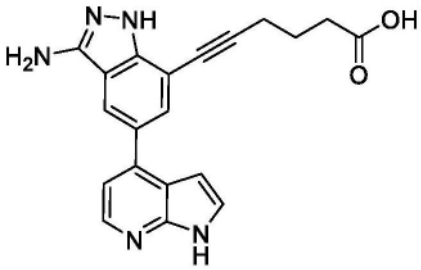
[2658] 7-(6-(哌啶-1-基)己-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2659] 

[2660] 向2-5mL MW管中装入7-溴-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(实施例5)(50mg,0.15mmol,1当量)、1-(己-5-炔-1-基)哌啶(33uL,0.3mmol,2当量)、1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(16mg,0.02mmol,15mol%)和CuI(4.2mg,0.02mmol,15mol%)在DMF(1mL)和NEt_3(1mL)中的混合物。然后在氮气下将该管加热至85℃保持16小时。然后将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释,混合物用EtOAc(3×10mL)萃取,合并有机级分,用硫酸镁干燥,过滤,在高真空下除去溶剂。所得残余物通过HPLC纯化,得到所需产物,为黄色固体(14mg,20%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ1.66-1.95(m,10H),2.70(m,6H),3.7(m,2H),5.71(s,2H),6.70(dd,J=3.5,1.8Hz,1H),7.20(d,J=1.5Hz,1H),7.25(d,J=1.5Hz,1H),7.54(m,2H),8.23(d,J=1.8Hz,1H),8.29(m,1H),11.72(s,1H),11.79(s,1H)。LRMS:计算为$C_{25}H_{28}N_6$ 412.24;实测:413.2.

[2661] 实施例214

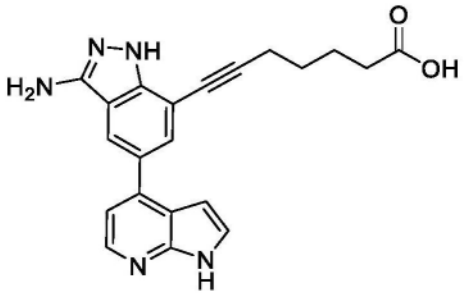
[2662] 6-(3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)己-5-炔酸

[2663] 

[2664] 向2-5mL MW管中装入7-溴-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(实施例5)(50mg,0.15mmol,1当量)、5-己炔酸(30uL,0.3mmol,2当量)、1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(16mg,0.02mmol,15mol%)和CuI(4.2mg,0.02mmol,15mol%)在DMF(1mL)和NEt_3(1mL)中的混合物。然后在氮气下将该管加热至85℃保持16小时。然后将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释,混合物用EtOAc(3×10mL)萃取,合并有机级分,用硫酸镁干燥,过滤,在高真空下除去溶剂。所得残余物通过HPLC纯化,得到所需产物,为黄色固体(22mg,40%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ0.97(t,J=7.0Hz,2H),1.86(q,J=7.3Hz,2H),2.44(t,J=7.3Hz,2H),5.63(s,2H),6.69(dd,J=3.5,1.8Hz,1H),7.20(d,J=1.5Hz,1H),7.54(d,J=1.5Hz,1H),7.64(d,J=1.5Hz 2H),8.18(d,J=1.8Hz,1H),8.26(m,1H),11.75(s,1H),11.79(s,1H)。LRMS:计算为$C_{20}H_{17}N_5O_2$359.14;实测:360.2.

[2665] 实施例215

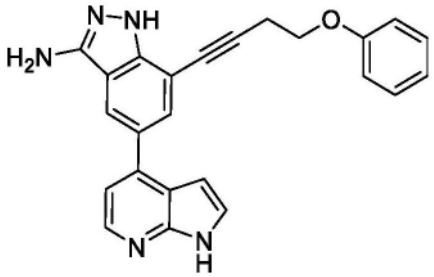
[2666] 7-(3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)庚-6-炔酸

[2667] 

[2668] 向2-5mL MW管中装入7-溴-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(实施例5)(50mg,0.15mmol,1当量)、6-庚炔酸(31uL,0.3mmol,2当量)、1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(16mg,0.02mmol,15mol%)和CuI(4.2mg,0.02mmol,15mol%)在DMF(1mL)和NEt_3(1mL)中的混合物。然后在氮气下将该管加热至85℃保持16小时。然后将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释,混合物用EtOAc(3×10mL)萃取,合并有机级分,用硫酸镁干燥,过滤,在高真空下除去溶剂。所得残余物通过HPLC纯化,得到所需产物,为黄色固体(18mg,33%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ1.67(m,6H),2.28(t,J=7.3Hz,2H),5.63(s,2H),6.69(dd,J=3.5,1.8Hz,1H),7.18(d,J=1.5Hz,1H),7.54(d,J=1.5Hz,1H),7.62(d,J=1.5Hz 2H),8.17(d,J=1.8Hz,1H),8.26(m,1H),11.75(s,1H),11.79(s,1H)。LRMS:计算为$C_{21}H_{19}N_5O_2$ 373.15;实测:374.2.

[2669] 实施例216

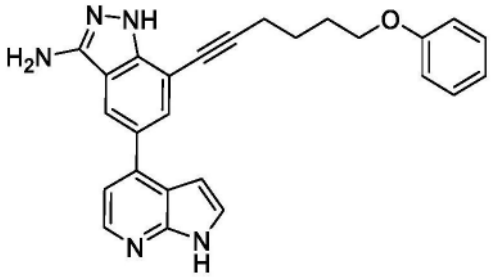
[2670] 7-(4-苯氧基丁-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2671] 

[2672] 向2-5mL MW管中装入7-溴-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(实施例5)(50mg,0.15mmol,1当量)、(丁-3-炔-1-基氧基)苯(52mg,0.3mmol,2当量)、1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(16mg,0.02mmol,15mol%)和CuI(4.2mg,0.02mmol,15mol%)在DMF(1mL)和NEt_3(1mL)中的混合物。然后在氮气下将该管加热至85℃保持16小时。然后将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释,混合物用EtOAc(3×10mL)萃取,合并有机级分,用硫酸镁干燥,过滤,在高真空下除去溶剂。所得残余物通过HPLC纯化,得到所需产物,为黄色固体(28mg,46%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ3.01(t,J=7.3Hz 2H),4.29(t,J=7.3Hz,2H),5.63(s,2H),6.69(dd,J=3.5,1.8Hz,1H),6.95(t,J=7.2Hz,1H),7.03(m,1H)7.19(d,J=1.5Hz,1H),7.31(m,2H),7.54(t,J=2.8Hz,1H),7.65(d,J=1.5Hz 2H),8.20(d,J=1.8Hz,1H),8.26(m,1H),11.74(s,1H),11.89(s,1H)。LRMS:计算为$C_{24}H_{19}N_5$ 249.1实测393.16(M+1).394.1.

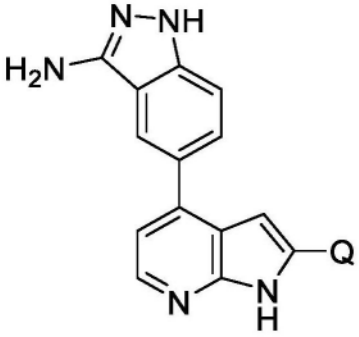
[2673] 实施例217

[2674] 7-(6-苯氧基己-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2675] 

[2676] 向2-5mL MW管中装入7-溴-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(实施例5)(50mg,0.15mmol,1当量)、(己-5-炔-1-基氧基)苯(52mg,0.3mmol,2当量)、1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(16mg,0.02mmol,15mol%)和CuI(4.2mg,0.02mmol,15mol%)在DMF(1mL)和NEt_3(1mL)中的混合物。然后在氮气下将该管加热至85℃保持16小时。然后将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释,混合物用EtOAc(3×10mL)萃取,合并有机级分,用硫酸镁干燥,过滤,在高真空下除去溶剂。所得残余物通过HPLC纯化,得到所需产物,为黄色固体(22mg,33%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δ1,80(m,2H),1,91(m,2H),2.61(t,J=7.3Hz,2H)4.05(t,J=7.3Hz,2H),5.63(s,2H),6.69(dd,J=3.5,1.8Hz,1H),6.95(m,3H),7.19(d,J=1.5Hz,1H),7.36(m,2H),7.53(t,J=2.8Hz,1H),7.63(d,J=1.5Hz 2H),8.17(d,J=1.8Hz,1H),8.26(m,1H),11.75(s,1H),11.87(s,1H)。LRMS:计算为$C_{25}H_{21}N_5$ 249.1实测407.17(M+1).408.2.

[2677] 第10节-下式化合物:

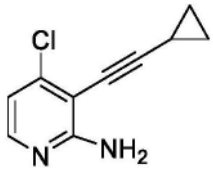
[2678] 

[2679] 一般程序A:

[2680] 将所需的4-氯氮杂吲哚底物(1当量),5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(1.2-1.5当量)和碱基(2当量)以1:3的溶剂的悬浮液在密封管中用氮气脱氧。然后加入[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.05当量),然后将管密封,并将混合物在90-100℃下搅拌18小时。将反应物冷却至室温后,加入EtOAc和水。萃取的有机层用硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱纯化。

[2681] 实施例218

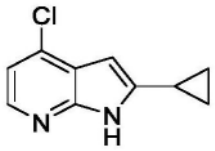
[2682] 4-氯-3-(环丙基乙炔基)吡啶-2-胺

[2683] 

[2684] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.12g,0.4mmol)、碘化铜(I)(0.004g,0.02mmol)和双

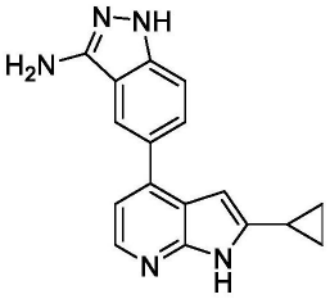
(三苯基膦)氯化钯(II)(0.014g,0.02mmol)在3mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入乙炔基环丙烷(0.06g,0.7mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用硫酸镁干燥,并减压浓缩,残余物用柱色谱(25% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为黄色油状(0.8g,90%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.81-0.87(m,2H)0.89-0.95(m,2H)1.63(tt,J=8.24,5.04Hz,1H).6.36(br.s.,2H)6.66(d,J=5.49Hz,1H)7.81(d,J=5.34Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 0.50,7.99,67.38,100.90,103.76,111.46,143.07,146.44,146.43,160.05.m/z(ESI-MS)$[M]^+$193.1.

[2685] 4-氯-2-环丙基-7-氮杂吲哚

[2686] 

[2687] 向4-氯-3-(环丙基乙炔基)吡啶-2-胺(0.108g,0.56mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(0.157g,1.4mmol)和18-冠-6(0.014g,10%,0.056mmol),并将混合物在110℃下搅拌18小时。将反应物冷却至室温后,加入EtOAc和1M碳酸钠溶液。萃取的有机层用硫酸镁干燥,减压浓缩,得到产物,为黄色固体(96mg,88%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.82-0.91(m,2H)0.97-1.05(m,2H)2.05(tt,J=8.40,5.22Hz,1H)6.15(s,1H)7.09(d,J=5.27Hz,1H)8.02(d,J=4.83Hz,1H)11.87(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 9.24,9.85,70.20,93.15,115.73,120.08,132.48,142.10,145.62,149.71.m/z(ESI-MS)$[M]^+$193.0.

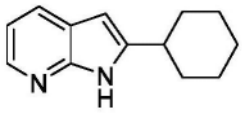
[2688] 5-(2-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2689] 

[2690] 将4-氯-2-环丙基-7-氮杂吲哚(0.074g,0.39mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.15g,0.58mmol)、1M磷酸钾溶液(0.78mL,0.78mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.012g,0.195mmol)在2.3mL乙醇中按照一般程序A中所述进行反应,并色谱(60% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化,得到标题化合物,为白色固体(84mg,74%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.85-0.91(m,2H)0.95-1.04(m,2H)2.07(tt,J=8.35,5.27Hz,1H)5.52(s,2H)6.38(d,J=1.76Hz,1H)7.10(d,J=4.83Hz,1H)7.36(d,J=8.35Hz,1H)7.63(dd,J=8.57,1.54Hz,1H)8.10-8.14(m,2H)11.52(m,2H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 10.01,14.66,21.33,95.04,110.34,114.50,115.11,118.70,120.64,127.18,128.68,140.04,141.61,141.93,143.98,149.97,150.37.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{19}H_{21}N_6$=333.1822实测=333.1820.

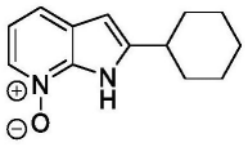
[2691] 实施例219

[2692] 2-环己基-7-氮杂吲哚

[2693] 

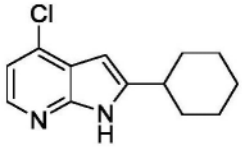
[2694] 在-4℃,向搅拌着的2(Boc-氨基)-3-甲基-吡啶(1.04g,4.7mmol)的无水THF(20mL)溶液中,在15分钟内缓慢加入2M正丁基锂(5.8mL,11.7mmol),然后缓慢加入2-环己基-N-甲氧基-N-甲基甲酰胺(0.9g,5.2mmol),将反应混合物搅拌2小时。此后,加入盐酸(5M,50mL),并将反应物加热至60℃并搅拌2小时。分离有机层,中和水层并用EtOAc萃取。收集的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。然后使用柱色谱(15% EtOAc在60-80%石油醚中)纯化该粗产物,得到产物,为白色固体(188mg,18%)。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm1.12-1.56(m,6H)1.70-2.02(m,4H)2.59-2.79(m,1H)6.11(d,J=1.32Hz,1H)6.96(dd,J=7.91,4.83Hz,1H)7.72-7.83(m,1H)8.09(dd,J=4.61,1.54Hz,1H)11.45(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 26.20,26.36,32.65,37.43,95.11,115.69,120.88,127.30,141.66,146.86,149.20.m/z(ESI-MS)$[M]^+$201.1.

[2695] 2-环己基-7-氧化物-7-氮杂吲哚

[2696] 

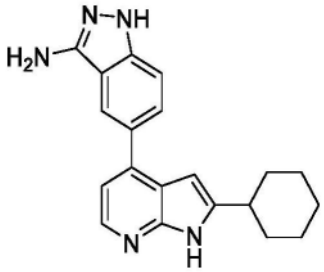
[2697] 向2-环己基-7-氮杂吲哚(0.18g,0.9mmol)在EtOAc中的冰冷溶液中缓慢加入间氯过氧苯甲酸(0.25g,1.4mmol),然后将反应物升温至室温并搅拌1小时。反应完成后,蒸发溶剂,用1M碳酸钠溶液处理并用EtOAc萃取。然后在真空下浓缩残余物,得到产物为黄色固体(0.15g,83%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.13-1.40(m,6H)1.59-1.62(m,4H)2.60(m,1H)6.27(s,1H)7.05(dd,J=7.91,6.15Hz,1H)7.50(d,J=7.91Hz,1H)8.04(d,J=6.15Hz,1H)11.90(br.s.,1H)。m/z(ESI-MS)$[M]^+$217.

[2698] 2-环己基-4-氯-7-氮杂吲哚

[2699] 

[2700] 在密封管中,将2-环己基-7-氧化物-7-氮杂吲哚(0.15g,0.7mmol)溶解在磷酰氯(0.2mL,2mmol)中,将反应物加热至90℃并搅拌18小时。然后将反应混合物升温至室温,倒入水中,用饱和碳酸钠溶液中和,用EtOAc萃取。收集的有机层用硫酸镁干燥,浓缩并用柱色谱(30% EtOAc在60-80%石油醚中)纯化,得到标题化合物,为白色固体(92mg,60%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm1.07-1.31(m,6H)1.68-2.03(m,4H)2.66-2.82(m,1H)6.18(d,J=1.32Hz,1H)7.11(d,J=5.27Hz,1H)8.06(d,J=5.27Hz,1H)11.89(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 26.12,26.30,32.49,37.39,93.39,115.60,119.72,131.21.

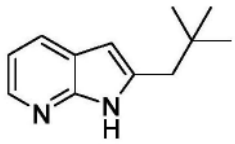
[2701] 5-(2-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2702] 

[2703] 将2-环己基-4-氯-7-氮杂吲哚(0.023g,0.1mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.04g,0.15mmol)、1M磷酸钾溶液(0.2mL,0.2mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.0012g,0.005mmol)在0.6mL乙醇中按照一般程序A中所述进行反应,并色谱(70% EtOAc在60-80%石油醚中)纯化,得到标题化合物,为黄色固体(13.6mg,41%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.18-1.38(m,4H)1.52-1.54(m,2H)1.71-1.81(m,4H)2.68-2.81(m,1H)5.52(s,2H)6.39(d,J=1.76Hz,1H)7.10(d,J=5.27Hz,1H)7.37(d,J=8.79Hz,1H)7.64(dd,J=8.57,1.54Hz,1H)8.08-8.17(m,2H)11.54(m,2H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)26.21,26.42,32.69,37.58,94.80,110.36,114.39,115.12,118.36,120.65,127.23,128.73,140.64,141.63,142.18,146.92,149.95,150.36.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{20}H_{22}N_5$=332.1870实测=332.1867.

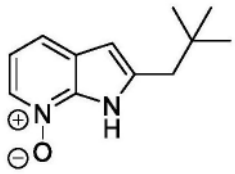
[2704] 实施例220

[2705] 2-新戊基-7-氮杂吲哚

[2706] 

[2707] 在-4℃,向搅拌着的2(Boc-氨基)-3-甲基-吡啶(2.3g,10.5mmol)的无水THF(50mL)溶液中,在15分钟内缓慢加入2M正丁基锂(13.1mL,26.25mmol),然后缓慢加入N-甲氧基-N,3,3-三甲基丁酰胺(2g,12.5mmol),并将反应混合物搅拌2小时。此后,加入盐酸(5M,50mL),将反应物加热至60℃并搅拌2h。分离有机层,中和水层并用EtOAc萃取。收集的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。然后使用柱色谱(15% EtOAc在60-80%石油醚中)纯化该粗产物,得到产物,为白色固体(1g,50%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.94(s,9H)2.59(s,2H)6.11(d,J=1.76Hz,1H)6.97(dd,J=7.91,4.83Hz,1H)7.80(dd,J=7.69,1.54Hz,1H)8.10(dd,J=4.83,1.76Hz,1H)11.41(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 29.80,31.94,42.38,99.13,115.63,121.04,127.04,139.10,141.51,148.80.m/z(ESI-MS)$[M]^+$189.1.

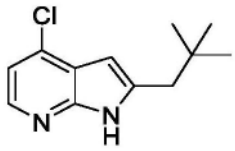
[2708] 2-新戊基-7-氧化物-7-氮杂吲哚

[2709] 

[2710] 向2-新戊基-7-氮杂吲哚(0.85g,4.5mmol)在EtOAc中的冰冷溶液中缓慢加入间氯过氧苯甲酸(1.2g,7.2mmol),然后将反应物升温至室温并搅拌1小时。反应完成后,蒸发溶剂,用1M碳酸钠溶液处理并用EtOAc萃取。然后在真空下浓缩残余物,得到产物,为黄色固体

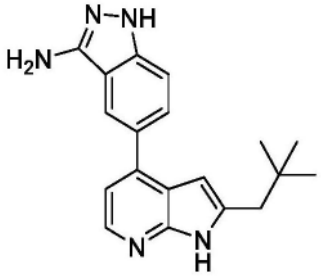
(0.95g,99%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.91(s,9H)2.63(s,2H)6.27(s,1H)7.02(dd,J=8.13,6.37Hz,1H)7.54(d,J=7.91Hz,1H)8.05(d,J=6.15Hz,1H)12.35(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 29.64,41.55,60.38,101.29,116.38,119.07,125.12,130.58,138.37,140.05.m/z(ESI-MS)[M]$^{+}$205.2.

[2711] 2-新戊基-4-氯-7-氮杂吲哚

[2712] 

[2713] 在密封管中,将2-新戊基-7-氧化物-7-氮杂吲哚(0.9g,4.4mmol)溶解在磷酰氯(1.2mL,13.2mmol)中,将反应物加热至90℃并搅拌18小时。然后将反应混合物升温至室温,倒入水中,用饱和碳酸钠溶液中和,用EtOAc萃取。收集的有机层用硫酸镁干燥,浓缩并在石油醚中用EtOAc研磨,得到标题化合物,为棕色固体(270mg,27%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.94(s,9H)2.62(s,2H)6.18(d,J=1.76Hz,1H)7.12(d,J=5.27Hz,1H)8.07(d,J=5.27Hz,1H)11.83(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 29.77,31.97,42.23,97.23,115.56,119.81,132.83,140.56,142.30,149.33.m/z(ESI-MS)[M]$^{+}$223.1.

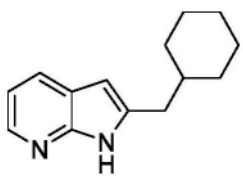
[2714] 5-(2-新戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2715] 

[2716] 将4-氯-2-新戊基-7-氮杂吲哚(0.08g,0.36mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.14g,0.54mmol)、1M磷酸钾溶液(0.72mL,0.72mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.011g,0.018mmol)在2.16mL乙醇中按照一般程序中所述进行反应,并色谱(90% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化,得到标题化合物,为白色固体(89.8mg,86%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.95(s,9H)2.63(s,2H)5.51(s,2H)6.39(s,1H)7.12(d,J=4.83Hz,1H)7.38(d,J=8.79Hz,1H)7.65(dd,J=8.57,1.54Hz,1H)8.13(s,1H)8.16(d,J=5.27Hz,1H)11.51(s,1H)11.55(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 29.88,32.00,42.47,98.80,110.27,114.36,115.07,118.56,120.59,127.12,128.71,139.18,140.38,141.56,142.05,149.57,150.26.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{19}H_{22}N_5$=320.1870实测=320.1867.

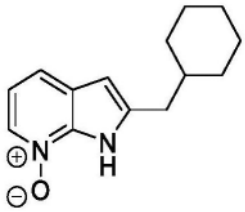
[2717] 实施例221

[2718] 2-(环己基甲基)-7-氮杂吲哚

[2719] 

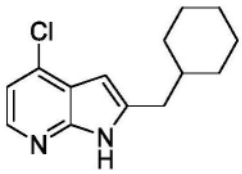
[2720] 在-4℃,向搅拌着的2(Boc-氨基)-3-甲基-吡啶(1.77g,7.97mmol)的无水THF(40mL)溶液中,在15分钟内缓慢加入2M正丁基锂(10mL,20mmol)。然后,缓慢加入2-环己基-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(1.5g,8.7mmol),并将反应混合物搅拌2h。此后,加入盐酸(5M,50mL),将反应物加热至60℃并搅拌2h。分离有机层,将水层中和并用EtOAc萃取。收集的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并蒸发。然后使用柱色谱(15% EtOAc在60-80%石油醚中)纯化粗产物,得到产物,为白色固体(1.1g,69%)。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.88-1.02(m,2H)1.09-1.25(m,3H)1.55-1.68(m,6H)2.59(d,J=7.03Hz,2H)6.11(d,J=1.76Hz,1H)6.96(dd,J=7.91,4.83Hz,1H)7.77(dd,J=7.91,1.32Hz,1H)8.07(dd,J=4.83,1.76Hz,1H)11.41(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm26.20,26.54,33.19,36.19,37.90,98.12,115.72,121.16,127.04,140.41,141.53,149.22.m/z(ESI-MS)$[M]^+$215.1.

[2721] 2-(环己基甲基)-7-氧化物-7-氮杂吲哚

[2722] 

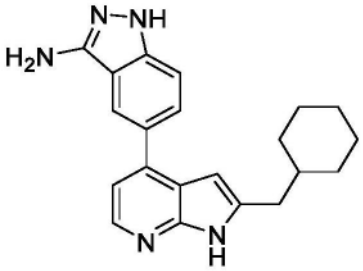
[2723] 向2-(环己基甲基)-7-氮杂吲哚(0.83g,4.18mmol)在EtOAc中的冰冷溶液中缓慢加入间氯过氧苯甲酸(1.1g,6.7mmol)。然后,将反应物升温至室温并搅拌1小时。反应完成后,蒸发溶剂,用1M碳酸钠溶液处理,并用EtOAc萃取。然后在真空下浓缩残余物,得到产物,为黄色固体。(0.81g,89%),.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.83-0.98(m,2H)1.03-1.16(m,3H)1.59-1.62(m,6H)2.60(d,J=6.59Hz,2H)6.26(s,1H)7.01(dd,J=7.91,6.15Hz,1H)7.51(d,J=7.91Hz,1H)8.04(d,J=6.15Hz,1H)12.41(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 26.17,26.48,33.02,35.63,37.97,100.36,116.51,119.12,125.28,130.64,138.74,141.40.m/z(ESI-MS)$[M]^+$231.2.

[2724] 2-(环己基甲基)-4-氯-7-氮杂吲哚

[2725] 

[2726] 在密封管中,将2-(环己基甲基)-7-氧化物-7-氮杂吲哚(0.8g,3.7mmol)溶解在磷酰氯(1.04mL,11.2mmol)中。接下来,将反应混合物加热至90℃并搅拌18小时。然后,将反应混合物升温至室温,倒入水中,用饱和碳酸钠溶液中和,并用EtOAc萃取。收集的有机层用硫酸镁干燥,浓缩并用柱色谱(30% EtOAc在60-80%石油醚中)纯化,得到标题化合物,为白色固体。(0.56g,64%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.85-1.03(m,2H)1.05-1.28(m,3H)1.53-1.78(m,6H)2.62(d,J=7.03Hz,2H)6.19(s,1H)7.11(d,J=5.27Hz,1H)8.05(d,J=5.27Hz,1H)11.83(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 26.17,26.50,33.14,35.63,37.84,96.30,115.64,119.95,132.82,141.92,142.32,149.75.m/z(ESI-MS)$[M]^+$249.1

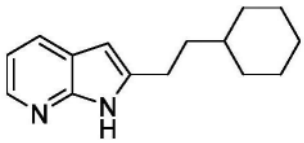
[2727] 5-(2-(环己基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2728] 

[2729] 将2-(环己基甲基)-4-氯-7-氮杂吲哚(0.08g,0.34mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.13g,0.51mmol)、1M磷酸钾溶液(0.6mL,0.6mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.004g,0.017mmol)在2mL乙醇中按照一般程序A中所述进行反应,并色谱纯化(70%EtOAc在60-80%石油醚中),得到标题化合物,为黄色固体(71.8mg,61%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.88-1.04(m,2H)1.08-1.27(m,3H)1.54-1.75(m,6H)2.63(d,J=6.59Hz,2H)5.52(s,2H)6.41(d,J=1.76Hz,1H)7.11(d,J=5.27Hz,1H)7.37(d,J=8.79Hz,1H)7.64(dd,J=8.79,1.32Hz,1H)8.08-8.17(m,2H)11.52(s,1H)11.54(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)26.22,26.54,33.24,36.31,38.03,97.86,110.34,114.40,115.14,118.66,120.67,127.22,128.73,140.34,140.52,141.63,142.06,149.98,150.37.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{21}H_{24}N_5$=346.2026实测=346.2028.

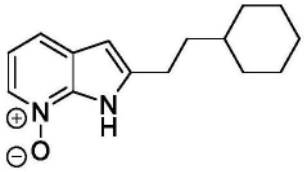
[2730] 实施例222

[2731] 2-环己基丙基-7-氮杂吲哚

[2732] 

[2733] 在-4℃,向搅拌着的2(Boc-氨基)-3-甲基-吡啶(0.87g,4.1mmol)的无水THF(30mL)溶液中,在15分钟内缓慢加入2M正丁基锂(5.1mL,10.25mmol),然后缓慢加入3-环己基-N-甲氧基-N-甲基丙酰胺(1g,5mmol),并将反应混合物搅拌2小时。此后,加入盐酸(5M,30mL),将反应物加热至60℃并搅拌2h。分离有机层,中和水层并用EtOAc萃取。收集的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。然后使用柱色谱(15% EtOAc在60-80%石油醚中)纯化该粗产物得到产物,为白色固体(0.38g,40%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.87-.99(m,2H)1.08-1.23(m,4H)1.23-1.31(m,1H)1.54-163(m,2H)1.63-1.71(m,2H)1.75(d,J=12.97Hz,2H)2.73(t,J=7.86Hz,2H)6.06-6.19(m,1H)6.97(dd,J=7.78,473Hz,1H)7.67-7.88(m,1H)8.08(dd,J=4.73,1.53Hz,1H)11.41(br.s.,1H)。^{13}CNMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 25.62,26.23,26.63,33.10,36.45,37.03,96.98,115.62,121.06,126.98,141.47,141.99,149.18.m/z(ESI-MS)$[M]^+$229.1.

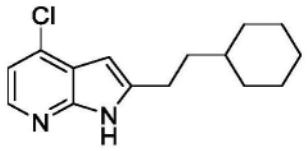
[2734] 2-环己基乙基-7-氧化物-7-氮杂吲哚

[2735] 

[2736] 向2-环己基乙基-7-氮杂吲哚(0.34g,1.5mmol)在EtOAc中的冰冷溶液中缓慢加入

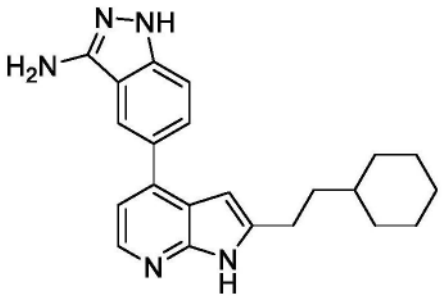
间氯过氧苯甲酸(0.41g,2.5mmol),然后将反应物升温至室温并搅拌1小时。反应完成后,蒸发溶剂,用1M碳酸钠溶液处理并用EtOAc萃取。然后在真空下浓缩残余物,得到产物,为黄色固体(0.4g,99%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.86-.99(m,2H)1.10-1.28(m,4H)1.55-1.63(m,4H)1.67(d,J=12.05Hz,2H)1.73(d,J=12.82Hz,2H)2.74(t,J=7.78Hz,1H)6.28(s,1H)7.00(dd,J=7.86,6.18Hz,1H)7.49(d,J=7.78Hz,1H)8.01(d,J=6.26Hz,1H)12.27(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δ25.25,26.20,26.62,33.05,36.43,36.69,99.28,116.41,118.82,125.11,130.56,142.91,157.14.,m/z(ESI-MS)$[M]^+$245.1.

[2737] 4-氯-2-(2-环己基乙基)-7-氮杂吲哚

[2738] 

[2739] 在密封管中,将2-环己基乙基-7-氧化物-7-氮杂吲哚(0.4g,1.6mmol)溶解在磷酰氯(0.45mL,4.9mmol)中,将反应物加热至90℃并搅拌18小时。然后将反应混合物升温至室温,倒入水中,用饱和碳酸钠溶液中和,用EtOAc萃取。收集的有机层用硫酸镁干燥,浓缩并在石油醚中用EtOAc研磨,得到标题化合物,为棕色固体(307mg,73%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.88-.98(m,2H)1.10-1.31(m,4H)1.56-1.71(m,5H)1.75(d,J=12.66Hz,2H)2.72-2.78(m,2H)6.19-6.23(m,1H)7.11(d,J=5.19Hz,1H)8.06(d,J=5.19Hz,1H)11.85(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 25.59,26.21,26.62,33.06,36.31,37.06,95.19,115.55,119.86,132.78,142.25,143.53,149.71.m/z(ESI-MS)$[M]^+$263.1.

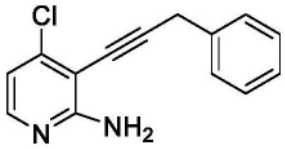
[2740] 5-(2-(2-环己基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2741] 

[2742] 将4-氯-2-环己基乙基-7-氮杂吲哚(0.075g,0.25mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.1g,0.41mmol)、1M磷酸钾溶液(0.5mL,0.5mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.008g,0.012mmol)在1.5mL乙醇中按照一般程序中所述进行反应,并色谱纯化(60%EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中),得到标题化合物,为白色固体(60mg,66%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.87-0.98(m,2H)1.10-1.32(m,5H)1.56-1.70(m,4H)1.76(d,J=12.51Hz,2H)2.72-2.81(m,2H)5.50(s,2H)6.39-6.45(m,1H)7.11(d,J=5.04Hz,1H)7.38(d,J=8.70Hz,1H)7.65(dd,J=8.70,1.53Hz,1H)8.10-8.17(m,2H)11.53(m,2H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 25.80,26.22,26.63,37.19,33.10,36.59,96.96,110.24,114.33,115.05,118.56,120.57,127.10,128.64,140.3,1141.55,141.99,142.09,149.95,150.26.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{21}H_{25}N_6$=361.2135实测=361.2132.

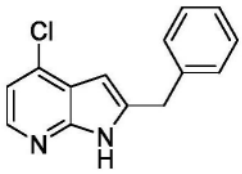
[2743] 实施例223

[2744] 4-氯-3-(3-苯基丙-1-炔-1-基)吡啶-2-胺

[2745] 

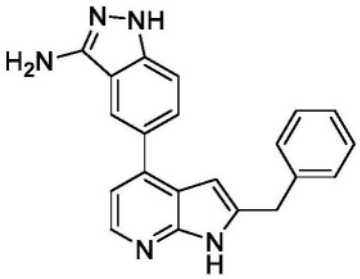
[2746] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.15g,0.6mmol)、碘化铜(I)(0.005g,0.03mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.02g,0.03mmol)在3mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入丙-2-炔-1-基苯(0.1mL,0.88mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠洗涤。用盐水洗涤萃取的有机层,用硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱纯化(5-15% EtOAc在60-80%石油醚中)得到产物,为黄色固体(0.095g,64%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 4.00(s,2H)6.52(br.s.,2H)6.69(d,J=5.71Hz,1H)7.31-7.35(m,2H)7.35-7.39(m,1H)7.42-7748(m,2H)7.85(d,J=5.71Hz,1H)。m/z(ESI-MS)$[M]^+$243.1.

[2747] 2-苄基-4-氯-7-氮杂吲哚

[2748] 

[2749] 向4-氯-3-(3-苯基丙-1-炔-1-基)吡啶-2-胺(0.087g,0.36mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(0.12g,1mmol)和18-冠-6(0.009g,10%,0.036mmol),并将混合物在110℃下搅拌18小时。将反应物冷却至室温后,加入EtOAc和1M碳酸钠溶液。萃取的有机层用硫酸镁干燥,并在减压下浓缩,得到产物,为黄色固体(76.7mg,88%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 4.10(s,2H)6.18(s,1H)7.12(d,J=5.27Hz,1H)7.20-7.27(m,1H)7.31-7.37(m,4H)8.07(d,J=5.27Hz,1H)12.10(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 34.45,96.39,115.78,119.87,126.99,129.03,129.31,133.24,139.22,142.08,142.79,149.93.m/z(ESI-MS)$[M]^+$243.0.

[2750] 5-(2-苄基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

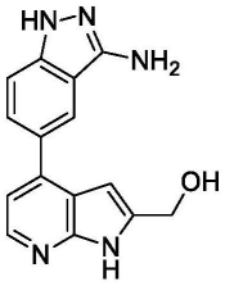
[2751] 

[2752] 将2-苄基-4-氯-7-氮杂吲哚(0.02g,0.08mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.031g,0.12mmol)、1M磷酸钾溶液(0.16mL,0.16mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.002g,0.004mmol)在0.5mL乙醇中按照一般程序A中所述进行反应,并通过HPLC纯化得到标题化合物,为黄色固体(22mg,48%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 4.20(s,2H)6.62(s,1H)7.25-7.30(m,1H)7.31(d,J=5.19Hz,1H)7.37(t,J=7.63Hz,2H)7.40(d,J=7.02,2H)7.52(d,J=8.85Hz,1H)7.81(d,J

＝8.70Hz,1H)8.29-8.33(m,2H)12.10(br.s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 34.44,98.56,110.98,114.56,115.44,119.84,121.40,126.49,126.83,128.89,128.91,129.11,136.09,139.40,141.34,141.89,144.31,151.35,152.76.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{21}H_{18}N_5$＝340.1550实测＝340.1557.

[2753] 实施例224

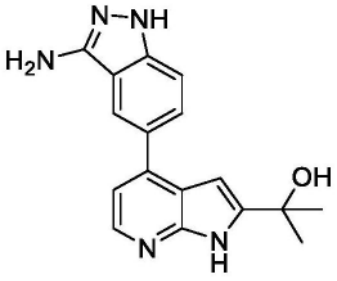
[2754] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-d]吡啶-2-基)甲醇

[2755] 

[2756] 向4-(氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲醇(0.11g,0.60mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.258g,1.00mmol)和[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.040g,0.06mmol)的EtOH(3.0mL,在氮气下脱气)溶液中加入K_3PO_4(1M,1.2mL),并将反应混合物加热至100℃保持20小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤。减压浓缩有机物,稀释到EtOAc中,并通过硅藻土垫过滤。然后在减压下浓缩该溶液,将所得残余物溶解在DMF(1.5mL)中,并通过棉絮垫,然后通过HPLC纯化。通过HPLC(t_R＝6分钟)纯化0.02g粗物质,得到标题化合物,为双TFA盐(0.0052g,16.9%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ4.67(s,2H),6.68(s,1H),7.29(d,J＝5.2Hz,1H),7.47(d,J＝8.8Hz,1H),7.77(dd,J＝1.6,8.8Hz,1H),8.27(m,2H),11.97(br s,1H)。HRMS:对于$C_{15}H_{14}ON_5$要求280.1190实测280.1193.分析LCMS@254nm t_R＝8.88min;87.9%;MS(ESI)m/z$(M+H)^+$.

[2757] 实施例225

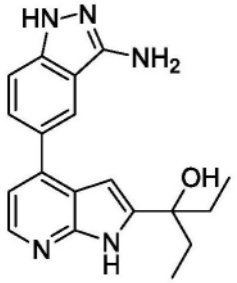
[2758] 2-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)丙-2-醇

[2759] 

[2760] 向2-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)丙-2-醇(0.105g,0.5mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.194g,0.75mmol)和[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.016g,0.025mmol)的EtOH(3.0mL,在氮气下脱气)溶液中加入K_3PO_4(1M,1.2mL),并将反应混合物加热至100℃保持22小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤。减压浓缩有机物,稀释到EtOAc中,并通过硅藻土垫过滤。然后在减压下浓缩该溶液,将所得残余物溶解在DMF(1.5mL)中,并通过棉絮垫,然后通过HPLC纯化得到标题化合物,为双TFA盐(0.0551g,20%)。

[2761] 实施例226

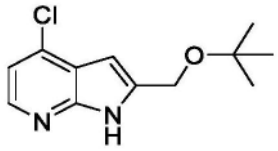
[2762] 3-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-d]吡啶-2-基)戊-3-醇

[2763] 

[2764] 向3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)戊-3-醇(0.105g,0.44mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.21g,0.80mmol)和[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.029g,0.044mmol)的EtOH(3.0mL,在氮气下脱气)溶液中加入K_3PO_4(1M,1.2mL),并将反应混合物加热至100℃保持22小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤。减压浓缩有机物,稀释到EtOAc中,并通过硅藻土垫过滤。然后在减压下浓缩该溶液,将所得残余物溶解在DMF(1.5mL)中,并通过棉絮垫,然后通过HPLC纯化。通过HPLC纯化(t_R=11分钟)得到标题化合物,为双TFA盐(0.0451g,18.2%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ0.73(m,6H),1.83(m,4H),6.61(d,J=2.0Hz,1H),7.29(d,J=5.6Hz,1H),7.51(d,J=8.8Hz,1H),7.80(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),8.27(m,2H),11.90(br s,1H)。HRMS:对于$C_{19}H_{22}ON_5$要求336.1819实测336.1813.

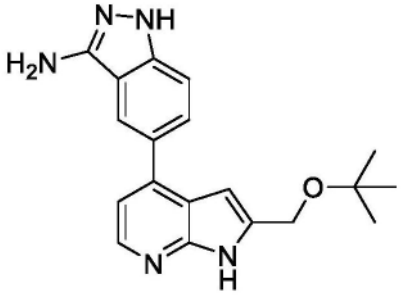
[2765] 实施例227

[2766] 2-叔丁氧甲基-4-氯-7-氮杂吲哚

[2767] 

[2768] 向3-(3-(叔丁氧基)丙-1-炔-1-基)-4-氯吡啶-2-胺(0.6g,0.25mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(0.07g,0.63mmol)和18-冠-6(0.006g,10%,0.0025mmol),并将混合物在110℃下搅拌18小时。将反应物冷却至室温后,加入EtOAc和1M碳酸钠溶液。萃取的有机层用硫酸镁干燥,并在减压下浓缩,得到产物,为黄色固体(31.7mg,96%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.24(s,9H)4.54(s,2H)6.38(s,1H)7.15(d,J=5.19Hz,1H)8.12(d,J=5.19Hz,1H)11.98(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 27.83,40.27,57.64,96.45,115.72,115.68,119.34,140.50,143.20,143.19.m/z(ESI-MS)

[2769] 5-(2-(叔丁氧基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

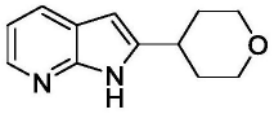
[2770] 

[2771] 将4-氯-2-叔丁氧基甲基-7-氮杂吲哚(0.03g,0.12mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,

3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.05g,0.19mmol)、1M磷酸钾溶液(0.25mL,0.25mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.004g,0.006mmol)在0.7mL乙醇中按照一般程序A中所述进行反应,并色谱纯化(90% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中),得到标题化合物,为白色固体(22mg,52%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.26(s,9H)4.55(s,2H)5.51(s,2H)6.59(s,1H)7.15(d,J=5.04Hz,1H)7.38(d,J=8.70Hz,1H)7.65(dd,J=8.62,1.6Hz,1H)8.15(s,1H)8.21(d,J=5.04Hz,1H)11.53(s,1H)11.66(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 27.88,40.27,57.85,98.37,110.29,114.46,115.05,118.03,120.69,127.12,128.45,138.98,141.34,141.59,143.00,150.01,150.29.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{19}H_{22}ON_5$=336.1819实测=336.1815.

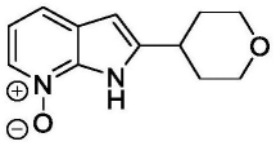
[2772] 实施例228

[2773] 2-((四氢-2H-吡喃-4-基)-7-氮杂吲哚

[2774] 

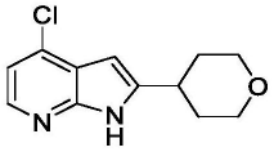
[2775] 在-4℃,向搅拌着的2(Boc-氨基)-3-甲基-吡啶(0.55g,2.6mmol)的无水THF(20mL)溶液中,在15分钟内缓慢加入2M正丁基锂(5.1mL,6.5mmol),然后缓慢加入N-甲氧基-N-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酰胺(0.5g,2.9mmol),并将反应混合物搅拌2小时。之后,加入盐酸(5M,19mL),将反应物加热至60℃并搅拌2小时。分离有机层,中和水层并用EtOAc萃取。用盐水洗涤收集的有机层,用硫酸镁干燥并浓缩,得到产物,为白色固体(0.51g,84%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.64-1.79(m,2H)1.87-1.97(m,2H)2.97(tt,J=11.75,3.63Hz,1H)3.45(td,J=11.64,2.20Hz,2H)3.94(dd,J=11.42,2.64Hz,2H)6.11-6.19(m,1H)6.98(dd,J=7.91,4.83Hz,1H)7.81(dd,J=7.91,1.32Hz,1H)8.11(dd,J=4.83,1.76Hz,1H)11.53(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 32.28,34.58,67.34,95.46,115.72,120.69,127.43,141.86,145.23,149.20.m/z(ESI-MS)$[M]^+$203.1.

[2776] 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-氧化物-7-氮杂吲哚

[2777] 

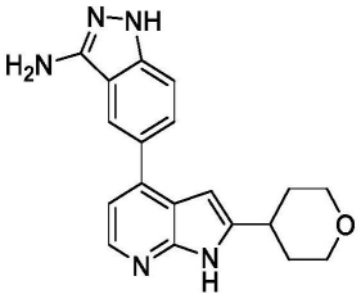
[2778] 向2-((四氢-2H-吡喃-4-基)-7-氮杂吲哚(0.55g,2.4mmol)在EtOAc中的冰冷溶液中缓慢加入间氯过氧苯甲酸(0.68g,3.9mmol),然后将反应物升温至室温并搅拌1小时。反应完成后,蒸发溶剂,用1M碳酸钠溶液处理并用EtOAc萃取。然后在真空下浓缩残余物,得到产物,为黄色固体(0.4g,76%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.64-1.77(m,2H)1.89-1.96(m,2H)2.99(tt,J=11.75,3.63Hz,1H)3.42(td,J=11.64,1.76Hz,2H)3.93(dd,J=11.42,3.08Hz,2H)6.31(s,1H)7.02(dd,J=7.91,6.15Hz,1H)7.53(d,J=7.91Hz,1H)8.05(d,J=6.15Hz,1H)12.35(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 32.19,34.40,67.32,97.81,116.51,119.27,124.81,130.91,138.86,146.15.m/z(ESI-MS)$[M]^+$219.1.

[2779] 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-氯-7-氮杂吲哚

[2780] 

[2781] 在密封管中,将2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-氧化物-7-氮杂吲哚(0.35g,1.6mmol)溶解在磷酰氯(0.4mL,4.8mmol)中,将反应物加热至90℃并搅拌18小时。然后将反应混合物升温至室温,倒入水中,用饱和碳酸钠溶液中和,用EtOAc萃取。收集的有机层用硫酸镁干燥并浓缩。然后使用柱色谱(40-60% EtOAc在60-80%石油醚中)纯化该粗产物得到产物,为白色固体(68.6mg,18%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 11.69-1.80(m,2H)1.94(dd,J=12.82,1.83Hz,2H)3.01(tt,J=11.67,3.74Hz,1H)3.46(td,J=11.67,1.83Hz,2H)3.95(dd,J=10.83,3.20Hz,2H)6.24(d,J=1.53Hz,1H)7.13(d,J=5.19Hz,1H)8.10(d,J=5.34Hz,1H)11.93(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 32.09,34.58,67.28,93.73,115.63,119.52,133.26,142.64,146.57,149.75.m/z(ESI-MS)$[M]^{+}$237.1.

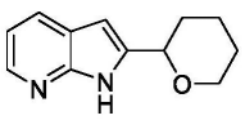
[2782] 5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2783] 

[2784] 将4-氯-2-(四氢-2H-吡喃-4基)-7-氮杂吲哚(0.048g,0.2mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.08g,0.3mmol)、1M磷酸钾溶液(0.4mL,0.4mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.006g,0.012mmol)在1.2mL乙醇中按照一般程序A中所述进行反应,并色谱纯化(18%甲醇在EtOAc中和1%三乙胺),得到标题化合物,为棕色固体(56.5mg,84%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.72-1.85(m,2H)1.91-2.01(m,2H)3.02(tt,J=11.65,3.68Hz,1H)3.47(td,J=11.63,1.60Hz,2H)3.96(dd,J=11.22,2.98Hz,2H)5.51(s,2H)6.44(d,J=1.53Hz,1H)7.13(d,J=5.04Hz,1H)7.38(d,J=8.70Hz,1H)7.65(dd,J=8.54,1.53Hz,1H)8.14(s,1H)8.17(d,J=5.04Hz,1H)11.53(s,1H)11.62(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 32.30,34.73,67.39,95.17,110.29,114.39,115.05,118.18,120.59,127.12,128.55,140.77,141.56,142.36,145.25,149.98,150.27.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{19}H_{20}ON_5$=334.1662实测=334.1659.

[2785] 实施例229

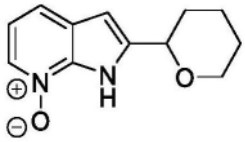
[2786] 2-((四氢-2H-吡喃-2-基)-7-氮杂吲哚

[2787] 

[2788] 在-4℃,向搅拌着的2(Boc-氨基)-3-甲基-吡啶(0.55g,2.6mmol)的无水THF(20mL)溶液中,在15分钟内缓慢加入2M正丁基锂(5.1mL,6.5mmol),然后缓慢加入N-甲氧

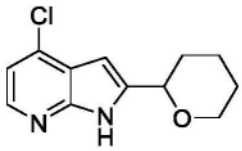
基-N-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酰胺(0.5g,2.9mmol),并将反应混合物搅拌2小时。此后,加入盐酸(5M,19mL),将反应物加热至60℃并搅拌2h。分离有机层,中和水层并用EtOAc萃取。用盐水洗涤收集的有机层,用硫酸镁干燥并浓缩,得到产物,为白色固体(0.54g,84%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.75(m,3H)1.86-1.98(m,2H)3.52-3.62(m,1H)3.97-4.03(m,1H)4.52(dd,J=10.76,2.21Hz,1H)6.31(s,1H)7.02(dd,J=7.78,4.73Hz,1H)7.87(dd,J=7.78,1.68Hz,1H)8.16(dd,J=4.65,1.60Hz,1H)11.59(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 23.36,25.91,31.40,68.26,73.80,96.65,115.83,120.19,128.10,141.77,142.53,148.99.m/z(ESI-MS)$[M]^+$203.1.

[2789] 2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-7-氧化物-7-氮杂吲哚

[2790] 

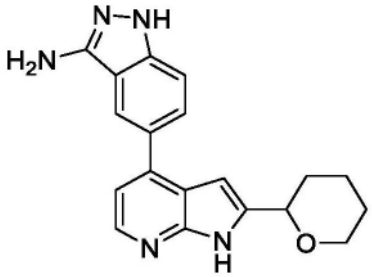
[2791] 向2-((四氢-2H-吡喃-2-基)-7-氮杂吲哚(0.5g,2.4mmol)在EtOAc中的冰冷溶液中缓慢加入间氯过氧苯甲酸(0.68g,4mmol),然后将反应物升温至室温并搅拌1小时。反应完成后,蒸发溶剂,用1M碳酸钠溶液处理并用EtOAc萃取。然后在真空下浓缩残余物,得到产物,为黄色固体(0.5g,95%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.57(d,J=7.28Hz,3H)1.84-1.92(m,1H)1.92-2.02(m,1H)3.65(t,J=6.78Hz,1H)3.93-4.04(m,2H)4.51(dd,J=10.79,2.01Hz,1H)6.44(s,1H)7.06(s,1H)7.56(s,1H)8.08(s,1H)12.44(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 22.89,25.29,31.11,67.87,72.97,98.31,116.13,119.25,123.90,127.59,130.86,142.25.m/z(ESI-MS)$[M]^+$219.1.

[2792] 2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-氯-7-氮杂吲哚

[2793] 

[2794] 在密封管中,将2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-7-氧化物-7-氮杂吲哚(0.35g,1.6mmol)溶解在磷酰氯(0.4mL,4.8mmol)中,将反应物加热至90℃并搅拌18小时。然后将反应混合物升温至室温,倒入水中,用饱和碳酸钠溶液中和,用EtOAc萃取。收集的有机层用硫酸镁干燥并浓缩。然后使用柱色谱(40-60% EtOAc在60-80%石油醚中)纯化该粗产物得到产物,为白色固体(41mg,7.5%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.57-1.80(m,3H)1.84-189(m,1H)1.90-3.05(m,2H)3.46-3.61(m,1H)3.95(d,J=10.99Hz,1H)4.50(dd,J=10.98,2.06Hz,1H)6.24(d,J=1.53Hz,1H)7.13(d,J=5.19Hz,1H)8.09(d,J=5.34Hz,1H)11.93(br.s.,1H)。m/z(ESI-MS)$[M]^+$237.1.

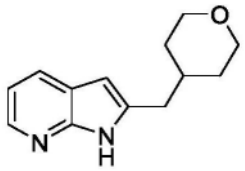
[2795] 5-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2796] 

[2797] 将4-氯-2-(四氢-2H-吡喃-2基)-7-氮杂吲哚(0.033g,0.14mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.054g,0.21mmol)、1M磷酸钾溶液(0.28mL,0.28mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.004g,0.007mmol)在0.84mL乙醇中按照一般程序A中所述进行反应,并色谱纯化(18％甲醇在EtOAc中和1％三乙胺),得到标题化合物,为棕色固体(28.3mg,60％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.53-1.71(m,3H)1.73-1.84(m,1H)1.87-2.01(m,2H)3.54-3.61(m,1H)4.01(d,J＝10.99,1H)4.55(dd,J＝10.91,2.06Hz,1H)5.52(s,2H)6.54(d,J＝1.53Hz,1H)7.15(d,J＝5.04Hz,1H)7.38(d,J＝8.54Hz,1H)7.64(dd,J＝8.62,1.60Hz,1H)8.15(s,1H)8.21(d,J＝4.88Hz,1H)11.53(s,1H)11.69(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 23.41,25.91,31.47,68.30,73.96,96.38,110.30,114.48,115.05,117.76,120.67,127.14,128.41,141.45,141.60,141.82,143.01,149.77,150.29.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{19}H_{20}ON_5$＝334.1662实测＝334.1660.

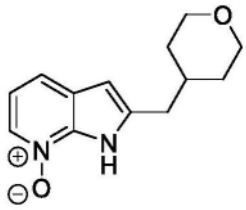
[2798] 实施例230

[2799] 2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-7-氮杂吲哚

[2800] 

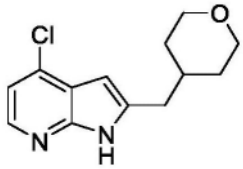
[2801] 在-4℃,向搅拌着的2(Boc-氨基)-3-甲基-吡啶(1.5g,7.3mmol)的无水THF(40mL)溶液中,在15分钟内缓慢加入2M正丁基锂(9.1mL,18.25mmol),然后缓慢加入N-甲氧基-N-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺(1.5g,8mmol),将反应混合物搅拌2小时。此后,加入盐酸(5M,50mL),并将反应物加热至60℃并搅拌2小时。分离有机层,中和水层并用EtOAc萃取。收集的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。然后使用柱色谱(40-60％ EtOAc在60-80％石油醚中)纯化该粗产物得到产物,为白色固体(0.8g,50％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.19-1.29(m,2H)1.53(dd,J＝12.89,1.75Hz,2H)1.94(ttt,J＝11.25,11.25,7.44,7.44,3.74,3.74Hz,1H)2.66(d,J＝7.17Hz,2H)3.26(td,J＝7.67,1.98Hz,2H)3.83(dd,J＝11.44,2.44Hz,2H)6.16(d,J＝1.83Hz,1H)6.97(dd,J＝7.71,4.65Hz,1H)7.79(dd,J＝7.78,1.07Hz,1H)8.09(dd,J＝4.65,1.60Hz,1H)11.43(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 33.05,35.16,35.56,67.39,98.23,115.68,121.02,127.05,139.51,141.58,149.14.m/z(ESI-MS)$[M]^+$217.1.

[2802] 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-7-氧化物-7-氮杂吲哚

[2803] 

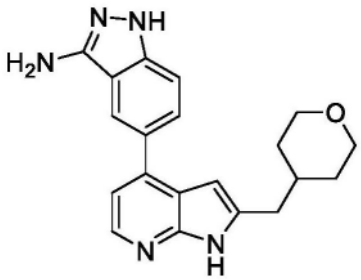
[2804] 向2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-7-氮杂吲哚(0.35g,1.6mmol)在EtOAc中的冰冷溶液中缓慢加入间氯过氧苯甲酸(0.45g,2.6mmol),然后将反应物升温至室温并搅拌1小时。反应完成后,蒸发溶剂,用1M碳酸钠溶液处理并用EtOAc萃取。然后在真空下浓缩残余物,得到产物,为黄色固体(0.35g,94%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.13-1.27(m,2H)1.48(dd,J=12.80,1.76Hz,2H)1.84-1.97(m,1H)2.66(d,J=7.28Hz,2H)3.15-3.25(m,2H)3.80(dd,J=11.29,2.51Hz,2H)6.30(s,1H)7.02(dd,J=8.13,6.37Hz,1H)7.54(d,J=7.91Hz,1H)8.05(d,J=6.15Hz,1H)12.35(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm32.38,34.51,34.71,66.84,100.00,115.96,118.60,124.63,130.16,138.21,139.99.m/z(ESI-MS)$[M]^+$233.1.

[2805] 2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-4-氯-7-氮杂吲哚

[2806] 

[2807] 在密封管中,将2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-7-氧化物-7-氮杂吲哚(0.35g,1.5mmol)溶解在磷酰氯(0.4mL,4.5mmol)中,将反应物加热至90℃并搅拌18小时。然后将反应混合物升温至室温,倒入水中,用饱和碳酸钠溶液中和,用EtOAc萃取。收集的有机层用硫酸镁干燥并浓缩。然后使用柱色谱(40-60%EtOAc在60-80%石油醚中)纯化该粗产物得到产物,为白色固体(82.7mg,22%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.18-1.31(m,2H)1.46-1.58(m,2H)1.95(dtt,J=11.25,7.51,7.51,3.72,3.72Hz,1H)2.68(d,J=7.32Hz,2H)3.21-3.31(m,2H)3.83(dd,J=11.37,2.82Hz,2H)6.24(d,J=1.83Hz,1H)7.12(d,J=5.19Hz,1H)8.07(d,J=5.19Hz,1H)11.86(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm32.98,35.08,35.43,67.35,96.41,115.60,119.84,132.84,141.02,142.36,149.67.m/z(ESI-MS)$[M]^+$251.1.

[2808] 5-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

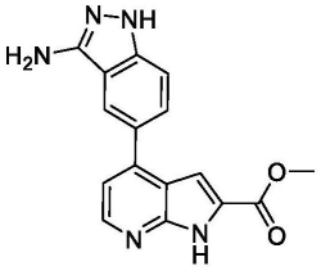
[2809] 

[2810] 将4-氯-2((四氢-2H-吡喃-4基)甲基)-7-氮杂吲哚(0.065g,0.25mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.1g,0.38mmol)、1M磷酸钾溶

液(0.5mL,0.5mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.008g,0.012mmol)在1.5mL乙醇中按照一般程序中所述进行反应,并色谱纯化(18%甲醇在EtOAc中和1%三乙胺),得到标题化合物,为棕色固体(71.2mg,81%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.20-1.30(m,2H)1.50-1.58(m,2H)1.91-2.01(m,1H)2.70(d,J=7.17Hz,2H)3.23-3.29(m,2H)3.82(dd,J=11.37,2.67Hz,2H)5.50(s,2H)6.40-6.48(m,1H)7.12(d,J=5.04Hz,1H)7.38(d,J=8.70Hz,1H)7.65(dd,J=8.70,1.53Hz,1H)8.14(s,1H)8.16(d,J=4.88Hz,1H)11.54(br.s.,2H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 33.07,35.27,35.68,67.39,97.97,,110.27,114.35,115.07,118.55,120.59,127.12,128.61,139.60,140.38,141.57,142.10,149.91,150.28.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{20}H_{22}ON_5$=348.1819实测=348.1814.

[2811] 实施例231

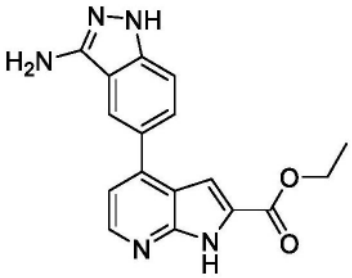
[2812] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯

[2813] 

[2814] 在一个2-5mL MW的小瓶中装入4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(0.210g,1mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.337g,1.3mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.054g,0.208mmol,8%mol)和K_2CO_3(0.248g,1.8mmol,无水)。用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封小瓶,并用氮气吹扫。然后向小瓶中加入MeOH(5mL,无水无氧),并在45℃将混合物搅拌并用N_2吹扫15分钟。然后将所得混合物搅拌至70℃保持13小时。然后用EtOAc(200mL)稀释反应物,并用H_2O(30mL×3)洗涤。然后将有机相干燥($MgSO_4$),过滤,吸附到二氧化硅上,并通过快速色谱纯化(Biotage SP4,50g SiO_4,0-3% MeOH的EtOAc溶液),得到标题化合物,为绿色固体(0.045g,0.146mmol,15%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.89(s,3H),5.59(s,2H),7.28(d,J=4.9Hz,1H),7.35-7.45(m,2H),7.67(d,J=8.7Hz,1H),8.22(s,1H),8.45(d,J=4.9Hz,1H),11.60(s,1H),12.62(s,1H)。HRMS:计算为$C_{16}H_{14}O_2N_5$($M+H^+$)=308.1142;实测:308.1142

[2815] 实施例232

[2816] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯

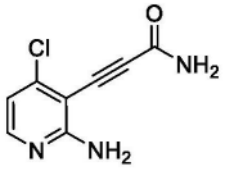
[2817] 

[2818] 向4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯(0.11g,0.5mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.150g,0.58mmol)和[1,1′-双(二叔丁

基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.038g,0.058mmol)的EtOH(3.0mL,在氮气下脱气)溶液中加入K_3PO_4(1M,1.2mL),并将反应混合物加热至80℃保持24小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释所述反应混合物,用水、饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤。在减压下浓缩有机物,并通过柱色谱(100%己烷-2/1己烷/EtOAc-100% EtOAc-10% MeOH/EtOAc)纯化,并用MeOH和己烷研磨,得到标题化合物,为灰白色固体(0.004g,0.013mmol,3%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ1.34(t,J=7.2Hz,3H),4.33(q,J=7.2Hz,2H),5.59(br s,2H),7.27(d,J=4.8Hz,1H),7.35(d,J=2.0Hz,1H),7.41(d,J=8.8Hz,1H),7.65(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),8.21(s,1H),8.45d,J=5.2Hz,1H),11.61(br s,1H),12.59(br s,1H)。HRMS:对于$C_{17}H_{16}O_2N_5$要求322.1299实测322.1293.

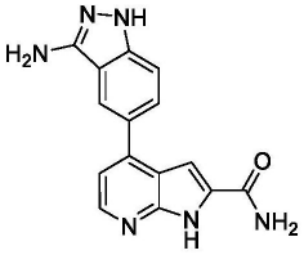
[2819] 实施例233

[2820] 3-(2-氨基-4-氯吡啶-3-基)丙酰胺

[2821] 

[2822] 将4-氯-3-碘吡啶-2-胺(1.00g,3.9mmol)、碘化铜(I)(0.38g,0.2mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.28g,0.4mmol)在16mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(4:1)中的溶液在密封管中脱气,然后加入丙炔酰胺(1.00g,14.5mmol)。将反应混合物加热至80℃保持10小时。所得混合物用EtOAc稀释,通过二氧化硅过滤,减压浓缩并通过二氧化硅过滤(60-80%石油醚/丙酮7:3),得到粗产物,为棕色固体。(0.36g,47%),其无需进一步纯化即可使用。^{1}H NMR(400MHz,$(CD_3)_2CO$):δ6.31(br s,2H),6.74(d,J=5.4Hz,1H),7.98(d,J=5.4Hz,1H),缺失2个质子。LRMS:计算为$C_8H_6ClN_3O$ 195.0实测196.0(M+1).

[2823] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺

[2824] 

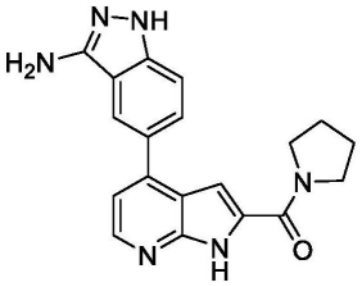
[2825] 将3-(2-氨基-4-氯吡啶-3-基)丙酰胺(0.50g,2.6mmol)、K_3PO_4(4.10g,19.2mmol)、Sphos(113mg,0.26mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(58mg,0.26mmol)和2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(1.58g,6.4mmol)在16.6mL的二噁烷-水(5:1)中的溶液在密封管中脱气并进行反应。将反应混合物加热至80℃,o/n。用EtOAc稀释所得混合物,通过二氧化硅过滤,减压浓缩,将残余物通过二氧化硅过滤(60-80%石油醚/丙酮4:6),得到棕色固体(0.11g),其无需进一步纯化即可使用。

[2826] 向3-(2-氨基-4-(3-氰基-4-氟苯基)吡啶-3-基)丙醇酰胺(60mg,0.22mmol)在0.3mL EtOH中的溶液中加入肼(0.86mL,1mol乙醇溶液)。在80℃下搅拌反应物,o/n。用EtOAc稀释所得混合物,用水洗涤,减压浓缩,通过HPLC纯化残余物,得到黄色固体产物。(5mg,8%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ5.54(br s,2H),7.22(d,J=4.9Hz,1H),7.40(d,J=

8.6Hz,1H),7.46(s,1H),7.67(dd,J＝8.6,1.6Hz,1H),8.07(br s,1H),8.20(d,J＝1.6Hz,1H),8.36(d,J＝4.9Hz,1H),11.59(br s,1H),12.12(br s,1H)。LRMS:计算为$C_{15}H_{12}N_6$ 292.1实测293.1(M+1).

[2827] 实施例234

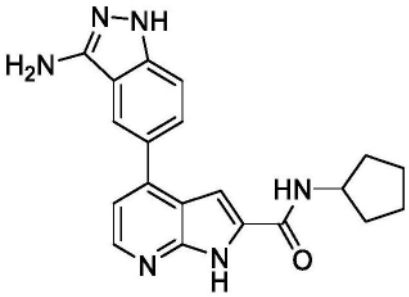
[2828] (4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮

[2829] 

[2830] 向0.5-2mL MW小瓶中装入4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(实施例231)(0.012g,0.0373mmol)、吡咯烷(0.5mL,在MS3A上干燥)和MeOH(0.1mL,在MS3A上干燥),用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封,用N_2吹扫,并在微波辐射下加热至190℃保持90分钟。然后将反应混合物真空蒸发并通过HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色固体(0.007g,0.0122mmol,33%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.76-2.05(m,4H),3.55(t,J＝6.6Hz,2H),3.80(t,J＝6.5Hz,2H),7.13(s,1H),7.28(d,J＝4.5Hz,1H),7.49(d,J＝8.8Hz,1H),7.80(dd,J＝8.7,1.7Hz,1H),8.30(s,1H),8.42(s,1H),12.29(s,1H)。HRMS:计算为$C_{19}H_{19}ON_6$(M+H$^+$)＝347.1615;实测:347.1613

[2831] 实施例235

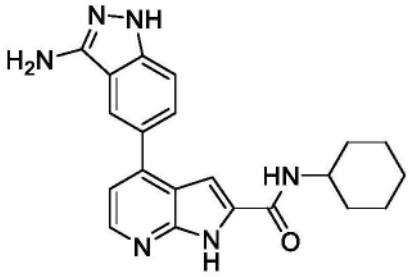
[2832] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺

[2833] 

[2834] 向0.5-2mL MW小瓶中装入4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(实施例231)(0.012g,0.0373mmol)、环戊烷胺(0.5mL,在MS3A上干燥)和MeOH(0.1mL,在MS3A上干燥),用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封,用N_2吹扫,并在微波辐射下加热至190℃保持90分钟。然后将反应混合物真空蒸发并通过HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色固体(0.0058g,0.00986mmol,26%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.47-1.59(m,4H),1.63-1.74(m,2H),1.85-1.97(m,2H),4.18-4.31(m,1H),7.24(d,J＝5.0Hz,1H),7.42(s,1H),7.50(d,J＝8.7Hz,1H),7.77(d,J＝8.3Hz,1H),8.26(s,1H),8.36(d,J＝7.2Hz,1H),8.38(d,J＝5.0Hz,1H),12.25(s,1H)。HRMS:计算为$C_{20}H_{21}ON_6$(M+H$^+$)＝361.1771;实测:361.1776

[2835] 实施例236

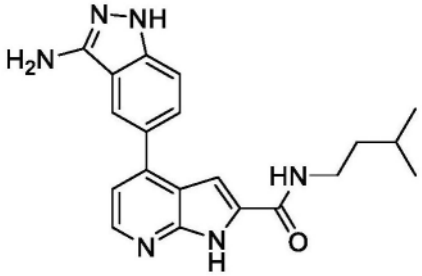
[2836] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺

[2837] 

[2838] 将4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯(实施例232)(0.060g,0.187mmol)、环己胺(0.5mL,4.36mmol)和磁力搅拌棒加入到0.5-2mL Biotage微波小瓶中,该小瓶用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝卷边盖密封。然后加入MeOH(0.1mL),并在190℃下对小瓶进行90分钟的微波辐射。冷却后,蒸发溶剂,将混合物悬浮在0.1M NaOH(水溶液,5mL)中,用EtOAc(3×8mL)萃取,在$MgSO_4$下干燥有机层,真空蒸发溶剂。通过快速色谱(SiO_2,二氯甲烷-二氯甲烷:甲醇95:5)纯化残余物,获得标题化合物,为棕色固体(0.010g,0.027mmol,15%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.25-1.39(m,5H),1.58-1.63(m,2H),1.72-1.78(m,2H),1.82-1.88(m,2H),5.54(s,2H),7.19(d,J=4.7Hz,1H),7.39-7.42(m,2H),7.66(d,J=8.4Hz,1H),8.16(s,1H),8.25(d,J=8.4Hz,1H),8.35(d,J=4.7Hz,1H),11.58(s,1H),12.09(s,1H)。HRMS实测375.19$(M+H)^+$计算为$C_{21}H_{23}ON_6$ 375.19

[2839] 实施例237

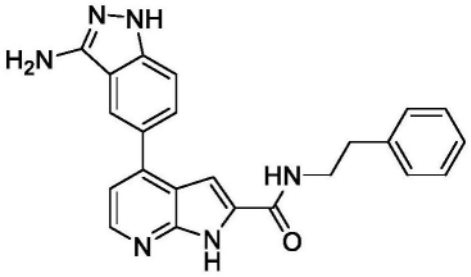
[2840] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-异戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺

[2841] 

[2842] 向0.5-2mL MW小瓶中装入4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(实施例231)(0.026g,0.0809mmol,1当量)、异戊胺(94uL,0.810mmol,10当量)乙醇(500uL,无水)。用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封小瓶,用N_2吹扫,并在微波辐射下加热至170℃保持90分钟。蒸发所得溶液,得到黄色固体,通过NMR检测显示存在产物和原料。将固体用乙醇(300uL,无水)和异戊胺(282uL,30当量)溶解,用N_2吹扫,并在微波辐射下加热至170℃保持额外的2小时。蒸发所得溶液,得到黄色固体,将其通过HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色固体(0.0187g,0.0317mmol,39%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.92(d,J=6.6Hz,6H),1.06(t,J=7.0Hz,1H),1.40-1.49(m,2H),1.61-1.66(m,1H),3.28-3.35(m,2H),7.23(d,J=5.0Hz,1H),7.38(s,1H),7.45(d,J=8.5Hz,1H),7.72(d,J=8.5Hz,1H),8.22(s,1H),8.37(d,J=4.9Hz,1H),8.43-8.50(m,1H),12.18(s,1H)。HRMS:计算为$C_{20}H_{23}ON_6$ $(M+H^+)$=363.1928;实测:363.1931

[2843] 实施例238

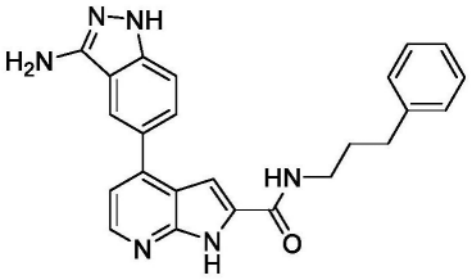
[2844] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺

[2845] 

[2846] 向0.5-2mL MW小瓶中装入4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(实施例231)(0.012g,0.0373mmol)、2-苯乙胺(0.183mL,在MS3A上干燥)和EtOH(0.367mL,在MS3A上干燥),用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封,用N_2吹扫,并在微波辐射下加热至190℃保持90分钟。然后将反应混合物真空蒸发并通过HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色固体(0.0066g,28%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.87(t,J=7.4Hz,2H),3.52(app q,J=6.8Hz,2H),7.15-7.34(m,6H),7.39(s,1H),7.46(d,J=8.6Hz,1H),7.73(d,J=8.7Hz,1H),8.22(s,1H),8.39(s,1H),8.65(t,J=5.8Hz,1H),12.22(s,1H)。HRMS:计算为$C_{23}H_{21}ON_6$(M+H$^+$)=397.1771;实测:397.1766

[2847] 实施例239

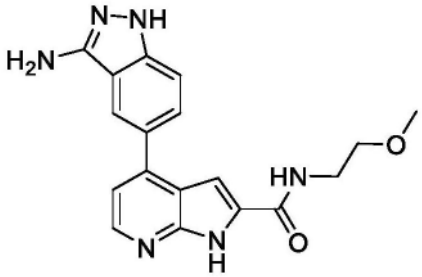
[2848] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(3-苯丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺

[2849] 

[2850] 向0.5-2mL MW小瓶中装入4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(实施例231)(0.012g,0.0373mmol)、3-苯基丙-1-胺(0.183mL,在MS3A上干燥)和MeOH(0.367mL,在MS3A上干燥),用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封,用N_2吹扫,并在微波辐射下加热至160℃保持8小时。然后将反应混合物真空蒸发并通过HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色固体(0.0059g,0.00924mmol,25%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.78-1.92(m,2H),2.60-2.70(m,2H),3.31(app q,J=6.9Hz,2H),7.14-7.34(m,6H),7.40(s,1H),7.47(d,J=8.7Hz,1H),7.75(d,J=8.6Hz,1H),8.24(s,1H),8.38(d,J=4.9Hz,1H),8.56(t,J=5.4Hz,1H),12.25(s,1H)。HRMS:计算为$C_{24}H_{23}ON_6$(M+H$^+$)=411.1928;实测:411.1930

[2851] 实施例240

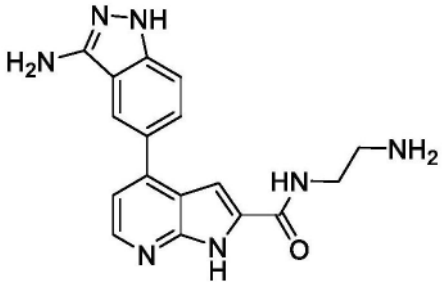
[2852] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺

[2853] 

[2854] 向0.5-2mL MW小瓶中装入4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(实施例231)(0.015g,0.0488mmol)、2-甲氧基乙胺(0.5mL,在MS3A上干燥)和MeOH(0.1mL,在MS3A上干燥),用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封,用N_2吹扫,并在微波辐射下加热至190℃保持5小时。然后将反应混合物真空蒸发并通过HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色固体(0.0106g,0.0183mmol,38%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.28(s,3H),3.42-3.50(m,4H),7.26(d,J=5.0Hz,1H),7.46(s,1H),7.51(d,J=8.7Hz,1H),7.80(d,J=8.6Hz,1H),8.29(s,1H),8.40(d,J=5.0Hz,1H),8.61-8.66(m,1H),12.30(s,1H)。HRMS:计算为$C_{18}H_{19}O_2N_6$(M+H$^+$)=351.1564;实测:351.1567

[2855] 实施例241

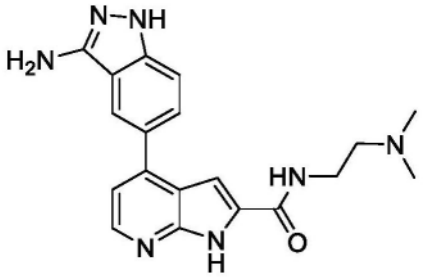
[2856] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-氨基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺

[2857] 

[2858] 向0.5-2mL MW小瓶中装入4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(实施例231)(0.012g,0.0373mmol)、乙烷-1,2-二胺(0.5mL,在MS3A上干燥)和MeOH(0.1mL,在MS3A上干燥),用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封,用N_2吹扫,并在微波辐射下加热至190℃保持90分钟。然后将反应混合物真空蒸发并通过HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色固体(0.0077g,0.0114mmol,30%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.99(app q,J=5.8Hz,2H),3.52(app q,J=6.0Hz,2H),7.24(d,J=5.0Hz,1H),7.38(s,1H),7.45(d,J=8.6Hz,1H),7.71(d,J=8.6Hz,1H),7.78(bs,3H),8.20(s,1H),8.40(d,J=5.0Hz,1H),8.68(t,J=5.7Hz,1H),11.81(s,0H),12.27(s,1H)。HRMS:计算为$C_{17}H_{18}ON_7$(M+H$^+$)=420.2506;实测:336.1563

[2859] 实施例242

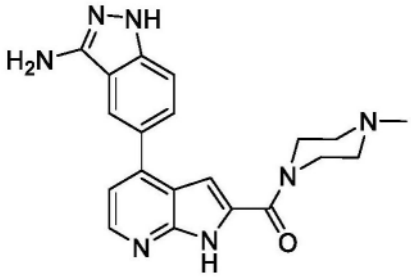
[2860] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺

[2861] 

[2862] 向0.5-2mL MW小瓶中装入4-(3-氨基-1,2H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(实施例231)(0.012g,0.0373mmol)、N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.5mL,在MS3A上干燥)和MeOH(0.1mL,在MS3A上干燥),用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封,用N_2吹扫,并在微波辐射下加热至190℃保持5小时。然后将反应混合物真空蒸发并通过HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色固体(0.0075g,0.0106,29%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 2.85(d,J=4.6Hz,6H),3.27(app q,J=5.9Hz,2H),3.64(app q,J=6.0Hz,2H),7.25(d,J=5.0Hz,1H),7.40(s,1H),7.46(d,J=8.7Hz,1H),7.72(d,J=8.7Hz,1H),8.21(s,1H),8.40(d,J=4.9Hz,1H),8.77(t,J=5.8Hz,1H),9.39(s,1H),11.85(bs,1H),12.30(s,1H)。HRMS:计算为$C_{19}H_{22}ON_7$(M+H$^+$)=364.1880;实测:364.1880

[2863] 实施例243

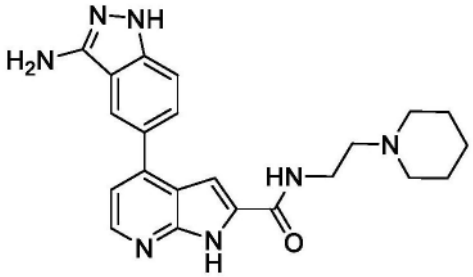
[2864] (4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮

[2865] 

[2866] 向0.5-2mL MW小瓶中装入4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(实施例231)(0.012g,0.0373mmol)、1-甲基哌嗪(0.5mL,在MS3A上干燥)和MeOH(0.1mL,在MS3A上干燥),用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封,用N_2吹扫,并在微波辐射下加热至200℃保持90分钟。然后将反应混合物真空蒸发并通过HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色固体(0.0052g,0.0725mmol,19%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.85(s,3H),3.02-3.15(m,2H),3.29-3.53(m,2H),4.43-4.65(m,2H),7.04(s,1H),7.27(d,J=4.9Hz,1H),7.41(d,J=8.7Hz,1H),7.71(d,J=8.5Hz,1H),8.22(s,1H),8.40(d,J=4.8Hz,1H),9.82(bs,1H),11.72(bs,1H),12.34(s,1H)。HRMS:计算为$C_{20}H_{22}ON_7$(M+H$^+$)=376.1880;实测:376.1876

[2867] 实施例244

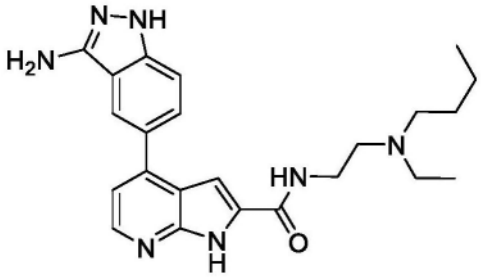
[2868] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺

[2869] 

[2870] 向0.5-2mL MW小瓶中装入4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(实施例231)(0.012g,0.0373mmol)、2-(哌啶-1-基)乙胺(0.5mL,在MS3A上干燥)和MeOH(0.1mL,在MS3A上干燥),用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封,用N_2吹扫,并在微波辐射下加热至190℃保持90分钟。然后将反应混合物真空蒸发并通过HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色固体(0.0061g,0.00818,22%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.31-1.44(m,1H),1.53-1.75(m,3H),1.77-1.89(m,2H),2.87-3.02(m,2H),3.15-3.29(m,2H),7.23(d,J=4.9Hz,1H),7.38(d,J=1.7Hz,1H),7.43(d,J=8.4Hz,1H),7.66-7.71(m,1H),8.18(s,1H),8.39(d,J=4.9Hz,1H),8.77(t,J=5.9Hz,1H),9.00(bs,1H),11.73(s,1H),12.30(s,1H)。HRMS:计算为$C_{22}H_{26}ON_7$($M+H^+$)=404.2193;实测:404.2197

[2871] 实施例245

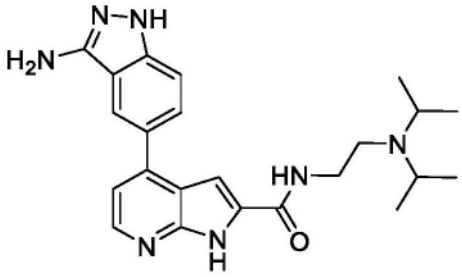
[2872] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-(丁基(乙基)氨基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺

[2873] 

[2874] 向0.5-2mL MW小瓶中装入4-(3-氨基-1,2H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(实施例231)(0.012g,0.0373mmol)、N1-丁基-N1-乙基乙烷-1,2-二胺(0.183mL,在MS3A上干燥)和EtOH(0.367mL,在MS3A上干燥),用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封,用N_2吹扫,并在微波辐射下加热至190℃保持90小时。然后将反应混合物真空蒸发并通过HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色固体(0.0079g,0.0103mmol,28%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.90(t,J=7.4Hz,3H),1.22(t,J=7.1Hz,3H),1.27-1.39(m,2H),1.50-1.68(m,2H),3.06-3.19(m,2H),3.19-3.34(m,4H),3.64(app q,J=6.1Hz,2H),7.24(d,J=4.8Hz,1H),7.37(s,1H),7.43(d,J=8.6Hz,1H),7.69(d,J=8.8Hz,1H),8.18(s,1H),8.40(s,1H),8.78(t,J=5.7Hz,1H),9.17(bs,1H),11.72(s,1H),12.30(s,1H)。HRMS:计算为$C_{23}H_{30}ON_7$($M+H^+$)=420.2506;实测:420.2501

[2875] 实施例246

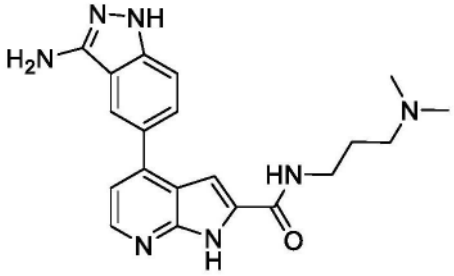
[2876] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-(二异丙基氨基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺

[2877] 

[2878] 向0.5-2mL MW小瓶中装入4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(实施例231)(0.012g,0.0373mmol)、N1,N1-二异丙基乙烷-1,2-二胺(0.183mL,在MS3A上干燥)和EtOH(0.367mL,在MS3A上干燥),用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封,用N_2吹扫,并在微波辐射下加热至190℃保持90分钟。然后将反应混合物真空蒸发并通过HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色固体(0.0070g,0.0092mmol,25%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.31(d,J=6.4Hz,12H),3.16-3.26(m,2H),3.54-3.63(m,2H),3.65-3.77(m,2H),7.24(d,J=4.9Hz,1H),7.36(s,1H),7.44(d,J=8.6Hz,1H),7.69(d,J=8.7Hz,1H),8.18(s,1H),8.40(d,J=5.0Hz,1H),8.62(s,1H),8.84(t,J=5.2Hz,1H),11.74(bs,1H),12.33(s,1H)。HRMS:计算为$C_{23}H_{30}ON_7$(M+H$^+$)=420.2506;实测:420.2503

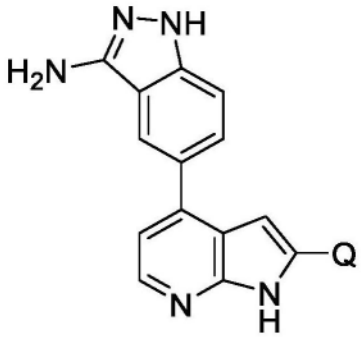
[2879] 实施例247

[2880] 4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(3-(二甲氨基)丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺

[2881] 

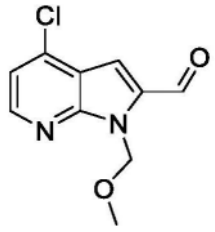
[2882] 向0.5-2mL MW小瓶中装入4-(3-氨基-1,3H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(实施例231)(0.012g,0.0373mmol)、N1,N1-二甲基丙烷-1,3-二胺(0.5mL,在MS3A上干燥)和MeOH(0.1mL,在MS3A上干燥),用配有一次性PTFE/硅隔膜的铝压盖密封,用N_2吹扫,并在微波辐射下加热至190℃保持15分钟。然后将反应混合物真空蒸发并通过HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色固体(0.0071g,0.00987mmol,26%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.89(m,2H),2.78(d,J=4.8Hz,6H),3.06-3.16(m,2H),3.36(app q,J=6.1Hz,2H),7.24(d,J=4.9Hz,1H),7.39(d,J=1.3Hz,1H),7.45(d,J=8.7Hz,1H),7.71(d,J=8.4Hz,1H),8.21(s,1H),8.39(d,J=4.8Hz,1H),8.69(t,J=6.0Hz,1H),9.34(bs,1H),12.23(s,1H)。HRMS:计算为$C_{20}H_{24}ON_7$(M+H$^+$)=378.2037;实测:378.2038

[2883] 第11节-下式化合物:

[2884] 

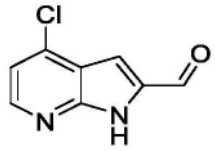
[2885] 其中Q是-L_1-Y_1-L_2-Q_1,且Y_1是N(R_{y1})_或Q_1是杂环基。

[2886] 4-氯-1-(甲氧基甲基)-7-氮杂吲哚-2-甲醛

[2887] 

[2888] 在-75℃,将4-氯-1-(甲氧基甲基)-7-氮杂吲哚(0.66g,3.3mmol)在无水THF(20mL)中的溶液缓慢加入到新制备的二异丙基氨基锂溶液(5mmol,通过将2M正丁基锂(2.5mL)缓慢加入到在20mL无水THF中的0.7mL二异丙基胺中而制备)中。然后,将反应混合物在-75℃下老化30分钟。此后,通过加入二甲基甲酰胺(0.77mL,10mmol)猝灭反应,并在-75℃下搅拌1小时。然后用硫酸(2M,10mL)处理混合物,用乙醚稀释,并萃取。用水洗涤分离的有机层,用硫酸镁干燥,蒸发,得到所需化合物,为黄色固体(0.68g,92%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.20(s,3H)5.94(s,2H)7.50(d,J=4.83Hz,1H)7.67(s,1H)8.54(d,J=4.83Hz,1H)10.03(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 56.65,73.53,113.78,118.27,118.65,136.02,138.49,149.76,150.92,184.57.m/z(ESI-MS)[M-OCH_3]$^+$193.0.

[2889] 4-氯-7-氮杂吲哚-2-甲醛

[2890] 

[2891] 在0℃,向4-氯-1-(甲氧基甲基)-7-氮杂吲哚-2-甲醛在无水二氯甲烷(5mL)中的冷却溶液中加入溴-环戊二烯硼烷(0.28g,1.3mmol),并将混合物搅拌1.5小时。向稠的悬浮液中加入乙酸钾(3.2g,30mmol)和乙醇(10mL),并将反应在室温下搅拌24小时。然后,蒸发溶剂,残余物用水研磨3小时。然后悬浮液在真空下过滤,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,得到4-氯-7-氮杂吲哚-2-甲醛,为乳状固体(0.15g,80%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.37(d,J=4.83Hz,1H)7.49(d,J=2.20Hz,1H)8.44(d,J=4.83Hz,1H)9.93(s,1H)12.96(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 110.39,117.46,118.84,137.06,138.02,149.37,150.54,184.25.m/z(ESI-MS)[M]$^-$179.0.

[2892] 一般程序A:

[2893] 合适的醛(1当量)和所需的胺(1.3当量)在三乙酰氧基硼氢化钠(1.5当量)和乙酸(1.3当量)的存在下在二甲基乙酰胺(2mL)中于室温反应48小时。然后将反应混合物倒入1M

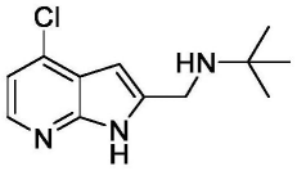
碳酸钠溶液中,并在冰道中搅拌3小时,然后过滤。然后收集固体并用柱色谱纯化。

[2894] 一般程序B:

[2895] 将所需的4-氯氮杂吲哚底物(1当量),5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(1.2-1.5当量)和碱基(2当量)以1:3的溶剂的悬浮液在密封管中用氮气脱氧。然后加入[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.05当量),然后将管密封,并将混合物在90-100℃下搅拌18小时。将反应物冷却至室温后,加入EtOAc和水。萃取的有机层用硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱纯化。

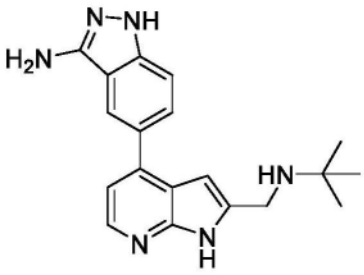
[2896] 实施例248

[2897] N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-N-(叔丁基)胺

[2898] 

[2899] 将4-氯-7-氮杂吲哚-2-甲醛(0.08g,0.44mmol)与叔丁胺(0.06mL,0.57mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.14g,0.66mmol)和乙酸(0.03mL,0.66mmol)如一般程序A中所述反应,得到所需化合物,为黄色固体(90mg,86%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.09(s,9H)3.82(s,2H)6.35(s,1H)7.12(d,J=4.83Hz,1H)8.07(d,J=4.83Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 29.33,49.15,50.79,95.51,115.63,119.69,133.22,142.61,143.58,149.72.m/z(ESI-MS)$[M-tBu-amine]^+$165.1(100%)$[M]^+$238.1(20%)

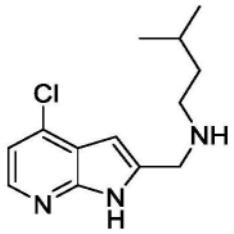
[2900] 5-(2-((叔丁氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2901] 

[2902] 将N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-N-(叔丁基)胺(0.034g,0.14mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.055g,0.215mmol)、1M磷酸钾溶液(0.28mL,0.28mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.004g,0.007mmol)在0.84mL乙醇中按照一般程序B中所述进行反应,并色谱纯化(-10%甲醇在EtOAc中和1%三乙胺),得到标题化合物,为白色固体(33mg,70%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.10(s,9H)3.85(s,2H)5.51(s,2H)6.55(s,1H)7.12(d,J=4.83Hz,1H)7.38(d,J=8.79Hz,1H)7.65(d,J=8.79,1H)8.14(s,1H)8.16(d,J=5.27Hz,1H)11.54(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)29.16,48.94,50.77,96.52,110.24,114.38,115.05,118.30,120.63,127.12,128.57,139.01,141.29,141.63,142.46,149.83,150.01.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{19}H_{23}N_6$=335.1979实测=335.1981.

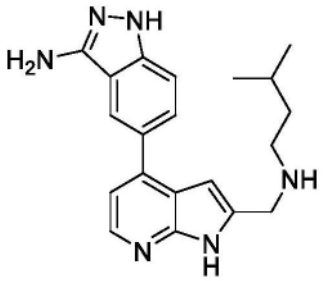
[2903] 实施例249

[2904] N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-N-异戊胺

[2905] 

[2906] 4-氯-7-氮杂吲哚-2-甲醛(0.12g,0.66mmol)与异戊胺(0.1mL,0.86mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.22g,0.99mmol)和乙酸(0.06mL,0.99mmol)按照一般程序A中所述进行反应,得到所需化合物,为棕色固体(125.6mg,75%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.84(d,J=6.15Hz,6H)1.21-1.38(m,2H)1.53-1.66(m,1H)3.82(s,2H)6.35(s,1H)7.13(d,J=4.83Hz,1H)8.08(d,J=4.39Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 23.20,26.02,39.20,46.77,47.24,96.17,115.70,119.66,133.33,142.39,142.79,149.78m/z(ESI-MS)$[M]^+$ 252.1.

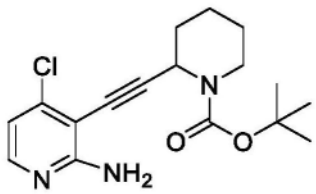
[2907] 5-(2-((异戊基氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2908] 

[2909] 将N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-N-异戊胺(0.08g,0.32mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.12g,0.48mmol)、1M磷酸钾溶液(0.64mL,0.64mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.01g,0.016mmol)在1.9mL乙醇中按照一般程序B所述进行反应,色谱纯化(0-15%甲醇的EtOAc溶液和1%三乙胺溶液),得到标题化合物,为浅红色固体(47.1mg,42%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.83(d,J=56.59Hz,6H)1.32(q,J=7.03Hz,2H)1.61(m,1H)3.38(t,J=7.03Hz,2H)3.85(s,2H)5.51(s,2H)6.56(s,1H)7.13(d,J=5.27Hz,1H)7.37(d,J=8.35Hz,1H)7.63-7.67(m,1H)8.13-8.15(m,1H)8.17(d,J=5.27Hz,1H)11.54(br.s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)23.21,26.04,39.22,47.03,47.26,94.88,110.33,114.46,115.14,118.33,120.74,127.20,128.62,140.78,140.91,141.64,142.57,150.02,150.37.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{20}H_{25}N_6$=349.2135实测=349.2132.

[2910] 实施例250

[2911] 2-((2-氨基-4-氯吡啶-3-基)乙炔基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[2912] 

[2913] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.064g,0.255mmol)、碘化铜(I)(0.002g,0.012mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.008g,0.012mmol)在2mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中

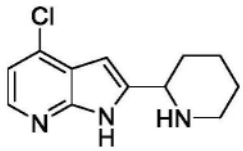
的溶液在密封管中脱气,然后加入2-乙炔基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.064g,0.3mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。反应完成后,反应混合物用EtOAc稀释,用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱纯化(80% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中),得到产物,为黄色油状物(0.042g,40%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.39(s,9H)1.40(d,J=5.19Hz,1H)1.41-1.45(m,4H)2.42(m.,4H)6.65(br.s.,2H)7.18(d,J=5.49Hz,1H)8.12(d,J=5.49Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 19.81,25.16,28.29,28.50,40.27,66.82,70.27,95.83,115.87,119.57,133.31,141.73,143.04,152.64,169.32.m/z(ESI-MS)[M]$^{+}$336.1.

[2914] 2-(4-氯-7-氮杂吲哚-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[2915] 

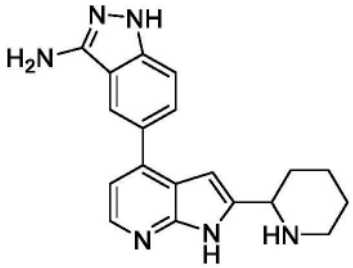
[2916] 向2-((2-氨基-4-氯吡啶-3-基)乙炔基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.04g,0.12mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(0.033g,0.3mmol)和18-冠-6(0.003g,10%,0.012mmol),并将混合物在110℃下搅拌18小时。将反应物冷却至室温后,加入EtOAc和1M碳酸钠溶液。萃取的有机层用硫酸镁干燥并在减压下浓缩,得到产物,为黄色固体(38.8mg,96%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.41(s,9H)1.51-1.64(m,3H)1.75(d,J=3.08Hz,1H)1.81(d,J=1.32Hz,1H)1.30-2.40(m,1H)2.86-2.99(m,1H)3.96(d,J=12.74Hz,1H)5.41-5.46(m,1H)6.14(s,1H)7.17(d,J=5.27Hz,1H)8.12(d,J=5.27Hz,1H)11.98(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 19.81,25.16,28.29,28.50,40.27,66.82,70.27,95.83,115.87,119.57,133.31,141.73,143.04,152.64,169.32.m/z(ESI-MS)[M]$^{+}$336.1.

[2917] 4-氯-2-(哌啶-2基)-7-氮杂吲哚

[2918] 

[2919] 将三氟乙酸(0.03mL)加入到2-(4-氯-7-氮杂吲哚-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.03g,0.09mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌3小时。用EtOAc稀释反应混合物,用1M碳酸钠洗涤,用硫酸镁干燥,在减压下真空浓缩,残余物通过柱色谱(80% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为黄色固体(18mg,85%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm1.58-1.72(m,3H)1.78-1.95(m,4H)2.22(d,J=14.94Hz,1H)4.11(q,J=5.27Hz,1H)4.44(dd,J=10.33,1.10Hz,1H)6.62(s,1H)7.26(d,J=5.27Hz,1H)8.22(d,J=5.27Hz,1H)12.20(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 19.81,25.16,28.29,77.21,79.60,95.83,115.87,119.57,113.31,143.04,143.03,154.91.m/z(ESI-MS)[M]$^{+}$236.1.

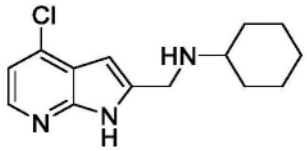
[2920] 5-(2-(哌啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2921] 

[2922] 将4-氯-2-(哌啶-2-基)-7-氮杂吲哚(0.03g,0.12mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.05g,0.19mmol)、1M磷酸钾溶液(0.25mL,0.25mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.0016g,0.006mmol)在0.7mL乙醇中按照一般程序B中所述进行反应,并色谱纯化(90% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中),得到标题化合物,为白色固体(10.5mg,79%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.41-1.52(m,2H)1.59(d,J=11.86Hz,2H)1.79-1.89(m,1H)1.99(d,J=10.55Hz,1H)2.66-2.75(m,1H)3.07(d,J=11.86Hz,1H)3.80-3.89(m,1H)5.52(s,2H)6.55(s,1H)7.13(d,J=4.83Hz,1H)7.38(d,J=8.79Hz,1H)7.65(dd,J=8.57,1.54Hz,1H)8.13(s,1H)8.18(d,J=5.27Hz,1H)11.54(br.s.,1H)11.58(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 24.57,25.59,32.38,46.66,55.04,95.97,110.24,114.43,115.07,117.98,120.63,127.09,128.47,141.13,141.58,142.75,142.91,149.71,150.26.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{19}H_{21}N_6$=333.1822实测=333.1820.

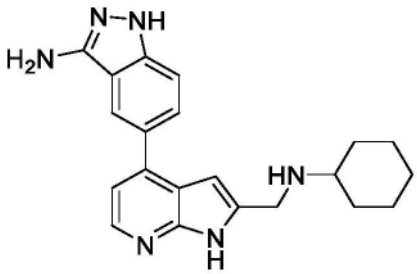
[2923] 实施例251

[2924] N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-N-环己胺

[2925] 

[2926] 将4-氯-7-氮杂吲哚-2-甲醛(0.1g,0.55mmol)与环己胺(0.1mL,0.72mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.17g,0.82mmol)和乙酸(0.04mL,0.72mmol)如一般程序A中所述反应,并进行色谱纯化(30-100% EtOAc在60-80%石油醚中),得到所需化合物,为黄色固体(40.9mg,41%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm0.98-1.10(m,2H)1.14(m,2H)1.53(m,2H)1.61-1.71(m,2H)1.81(m,2H)2.30-2.39(m,1H)3.87(s,2H)6.35(s,1H)7.12(d,J=4.83Hz,1H)8.07(d,J=5.27Hz,1H)11.91(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 24.87,26.44,33.29,43.62,55.40,96.06,115.70,119.67,120.07,130.97,142.80,150.56.m/z(ESI-MS)[间环己胺]$^{+}$165.1(100%)[M]$^{+}$264.2(40%).

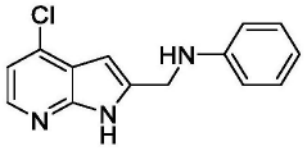
[2927] 5-(2-((环己基氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2928] 

[2929] 将N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-N-环己胺(0.04g,0.15mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.06g,0.22mmol)、1M磷酸钾溶液(0.3mL,0.3mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.005g,0.007mmol)在0.9mL乙醇中按照一般程序B中所述进行反应,并色谱纯化(-18%甲醇在EtOAc中和1%三乙胺),得到标题化合物,为棕色固体(26.6mg,49%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.00-1.09(m,2H)1.15-1.21(m,2H)1.47-1.55(m,2H)1.58-1.69(m,2H)1.83(m,2H)2.37(m,1H)3.89(s,2H)5.51(s,2H)6.55(s,1H)7.13(d,J=5.27Hz,1H)7.37(d,J=8.79Hz,1H)7.65(d,J=7.03Hz,1H)8.14(s,1H)8.17(d,J=4.83Hz,1H)11.54(br.s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)24.77,26.31,33.09,43.74,55.41,97.78,110.27,111.54,114.40,118.26,120.66,127.12,128.52,135.65,140.90,142.19,142.50,149.90,150.28.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{21}H_{25}N_6$=361.2135实测=361.2138.

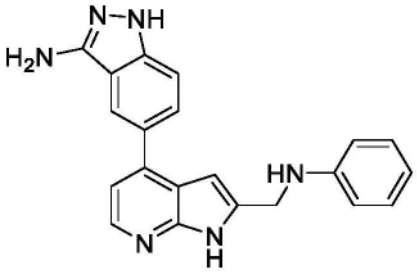
[2930] 实施例252

[2931] N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-苯胺

[2932] 

[2933] 4-氯-7-氮杂吲哚-2-甲醛(0.12g,0.66mmol)与苯胺(0.08mL,0.86mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.21g,0.99mmol)和乙酸(0.06mL,0.99mmol)按照一般程序A中所述进行反应,得到所需化合物,为白色固体(0.07g,41%)(LC-MS纯度=93%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δδ4.43(d,J=5.71Hz,2H)6.53(t,J=7.03Hz,1H)6.65(d,J=7.91Hz,1H)7.07(t,J=7.47Hz,1H)7.11-7.17(m,1H)7.26-7.34(m,2H)7.42-7.50(m,1H)8.12(s,1H)8.09(d,J=5.27Hz,1H)11.55(s,1H)11.67(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δppm 41.05,96.11,113.06,115.83,116.89,121.59,129.44,133.43,141.36,142.97,146.86,148.91.m/z(ESI-MS)$[M]^-$256.1.

[2934] 5-(2-((苯氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

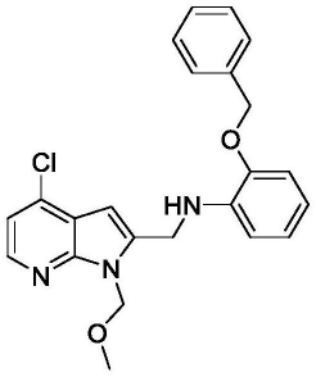
[2935] 

[2936] 将N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-苯胺0.039g,0.15mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.059g,0.22mmol)、1M磷酸钾溶液(0.3mL,0.3mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.0018g,0.007mmol)在0.9mL乙醇中按照一般程序B中所述进行反应,并色谱纯化(80%EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中),得到标题化合物,为白色固体(32mg,60%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.42(d,J=5.71Hz,2H)5.50(s,2H)6.03(t,J=5.93Hz,1H)6.53(t,J=7.69Hz,1H)6.59-6.69(m,3H)7.01-7.08(m,2H)7.13(d,J=5.27Hz,1H)7.36(d,J=8.35Hz,1H)7.62(d,J=

8.79Hz,1H)8.12(s,1H)8.18(d,J＝5.27Hz,1H)11.55(s,1H)11.67(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)41.41,97.89,110.34,113.11,114.60,115.16,116.80,118.42,120.75,127.16,128.56,129.38,139.63,141.09,141.63,142.77,149.03,149.94,150.35.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{21}H_{19}N_6$＝355.1666实测＝355.1665.

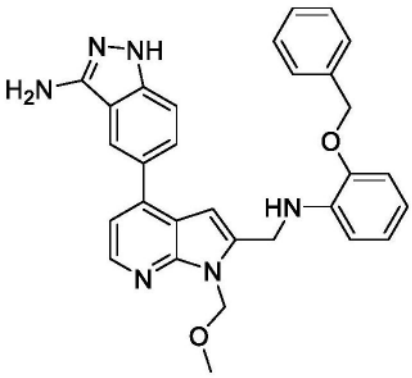
[2937] 实施例253

[2938] 2-(苄氧基)-N-((4-氯-1-(甲氧基甲基)-7-氮杂吲哚-2-基)甲基)苯胺

[2939] 

[2940] 将4-氯-1-(甲氧基甲基)-7-氮杂吲哚-2-甲醛(0.3g,1.3mmol)与2-(苯氧基)苯胺(0.34mL,1.7mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.41g,1.95mmol)和乙酸(0.11mL,1.95mmol)按照一般程序A中所述进行反应,得到所需化合物,为白色固体(209mg,40％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.18(s,3H)4.65(d,J＝6.10Hz,2H)5.17(s,2H)5.64(t,J＝6.18Hz,1H)5.74(s,2H)6.42(s,1H)6.52-6.58(m,1H)6.64(d,J＝7.78Hz,1H)6.74(t,J＝7.63Hz,1H)6.94(d,J＝8.09Hz,1H)7.25(d,J＝5.19Hz,1H)7.30-7.35(m,1H)7.40(t,J＝7.40Hz,2H)7.53(d,J＝5.32Hz,2H)8.20(d,J＝5.19Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 56.31,63.44,69.96,72.67,97.60,110.75,112.22,116.74,116.99,119.01,121.80,128.08,128.93,134.02,137.95,138.22,141.99,143.38,146.05,150.01.m/z(ESI-MS)[M-OCH_3]$^+$376.0

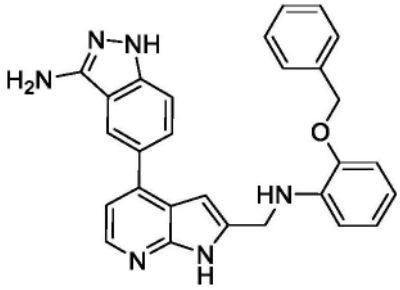
[2941] 5-(2-(((2-(苄氧基)苯基)氨基)甲基)-1-(甲氧基甲基)-7-氮杂醇-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2942] 

[2943] 将2-(苄氧基)-N-((4-氯-1-(甲氧基甲基)-7-氮杂吲哚-2-基)甲基)苯胺(0.05g,0.12mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.05g,0.19mmol)、1M磷酸钾溶液(0.24mL,0.24mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.004g,0.006mmol)在0.72mL乙醇中按照一般程序中所述进行反应,并色谱纯

化(60-100% EtOAc在60-80%石油醚中),得到标题化合物,为白色固体(55.6mg,91%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.19(s,3H)4.64(d,J=5.71Hz,2H)5.12(s,2H)5.64-5.57(m,3H)5.77(s,2H)6.48-6.55(m,1H)6.69(s,2H)6.71(d,J=7.47Hz,1H)6.88(d,J=7.47Hz,1H)7.22(d,J=4.83Hz,1H)7.24-7.37(m,4H)7.47(d,J=7.03Hz,2H)7.58(dd,J=8.57,1.54Hz,1H)8.10(s,1H)8.28(d,J=4.83Hz,1H)11.57(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 56.21,60.32,69.97,72.35,99.77,110.44,110.85,112.06,115.17,115.89,116.78,117.70,120.99,121.77,127.09,128.05,128.25,128.91,137.88,138.35,140.04,141.66 141.89,143.16,146.11,150.22,150.39.m/z(ESI-MS)$[M]^+$505.1

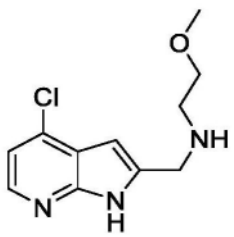
[2944] 5-(2-(((2-(苄氧基)苯基)氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2945] 

[2946] 向5-(2-(((2-(苄氧基)苯基)氨基)甲基)-1-(甲氧基甲基)-7-氮杂醇-4-基)-1H-吲唑-3-胺(0.1g,0.25mmol)在无水二氯甲烷(5mL)中的冷溶液中,加入溴-连环硼烷(0.065g,0.33mmol)在无水二氯甲烷(5mL)中的溶液,并将混合物搅拌1.5小时。向稠的悬浮液中加入乙酸钾(0.73g,7.5mmol)和乙醇(10mL),并在室温下搅拌反应24小时。然后蒸发溶剂,残余物用水研磨30分钟。然后真空过滤悬浮液,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。然后使用柱色谱(30% EtOAc在60-80%石油醚中)纯化滤液,得到产物,为黄色固体(40.1mg,34%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 4.14(s,2H)4.30(s,2H)5.45(t,J=6.18Hz,1H)5.51(br.s,2H)6.57(s,1H)6.59-6.70(m,2H)6.75-6.79(m,1H)6.80-6.88(m,1H)6.97(d,J=6.96Hz,1H)7.14(d,J=5.13Hz,1H)7.21-7.23(m,4H)7.34-7.39(m,1H)7.62(dd,J=8.79,1.46Hz,1H)8.12(s,1H)8.20(d,J=5.13Hz,1H)11.83(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 48.69,74.94,95.95,99.51,112.39,115.34,118.62,119.40,126.53,126.71,128.01,128.57,128.63,128.83,132.79,136.53,138.74,140.94,141.58,142.34,144.21,147.61,149.44,153.13,161.00.m/z(ESI-MS)$[M]^+$461.1

[2947] 实施例254

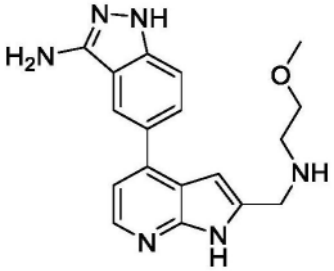
[2948] N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)胺

[2949] 

[2950] 将4-氯-7-氮杂吲哚-2-甲醛(0.12g,0.66mmol)与2-甲氧基乙胺(0.07mL,0.86mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.22g,0.99mmol)和乙酸(0.06mL,0.99mmol)按照一般程

序A中所述进行反应,得到所需化合物,为黄色油状物(55mg,34%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.65(t,J=5.49Hz,2H)3.23(s,3H)3.40(t,J=5.49Hz,2H)3.85(s,2H)6.35(s,1H)7.13(d,J=5.27Hz,1H)8.09(d,J=5.27Hz,1H)11.87(br.S.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 46.60,48.31,58.55,72.28,96.28,115.73,119.63,133.39,142.12,142.86,149.80m/z(ESI-MS)[M]$^{+}$240.1.

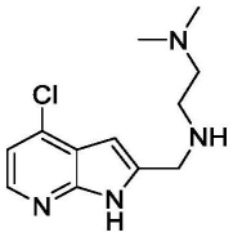
[2951] 5-(2-(((2-甲氧基乙基)氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2952] 

[2953] 将N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)胺(0.025g,0.1mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.04g,0.15mmol)、1M磷酸钾溶液(0.2mL,0.2mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.001g,0.005mmol)在0.6mL乙醇中按照一般程序B中所述进行反应,并色谱纯化(-18%甲醇在EtOAc中和1%三乙胺),得到标题化合物,为黄色固体(22.1mg,65%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.67(t,J=5.71Hz,2H)3.22(s,3H)3.40(t,J=5.71Hz,2H)3.87(s,2H)5.51(s,2H)6.56(s,1H)7.13(d,J=5.27Hz,1H)7.37(d,J=8.79Hz,1H)7.65(dd,J=8.79Hz,1H)8.14(s,1H)8.17(d,J=5.27Hz,1H)11.50-11.59(m,2H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)46.86,48.33,58.54,72.26,98.00,110.35,114.49,115.14,118.30,120.75,127.22,128.11,138.84,140.98,141.91,142.65,150.04,150.37.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{18}H_{21}ON_6$=337.1771实测=337.1769.

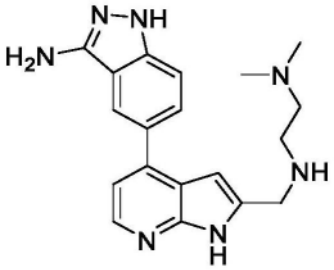
[2954] 实施例255

[2955] N^1-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-N^2,N^2-二甲基-1,2-乙二胺

[2956] 

[2957] 将4-氯-7-氮杂吲哚-2-甲醛(0.12g,0.66mmol)与N^1,N^1二甲基-1,2乙二胺(0.09mL,0.86mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.22g,0.99mmol)和乙酸(0.06mL,0.99mmol)如一般程序A所述进行反应,并进行色谱纯化(18%甲醇的EtOAc溶液和1%三乙胺溶液),得到所需化合物,为黄色固体(30.7mg,18%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.11(s,6H)2.32(t,J=6.27Hz,2H)2.59(t,J=6.40Hz,2H)2.86(s,2H)6.35(s,1H)7.13(d,J=5.02Hz,1H)8.09(d,J=5.02Hz,1H)。m/z(ESI-MS)[M]$^{+}$253.1.

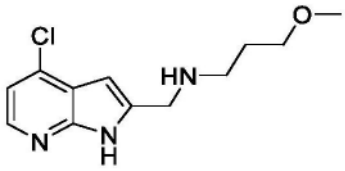
[2958] N^1-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)-N2,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺

[2959] 

[2960] 将N^1-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-N^2,N^2-二甲基-1,2-乙二胺(0.03g,0.12mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.046g,0.18mmol)、1M磷酸钾溶液(0.24mL,0.24mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.0015g,0.006mmol)在0.7mL乙醇中按照一般程序B中所述进行反应,并色谱纯化(2%三乙胺在乙醇中),得到标题化合物,为黄色固体(19.1mg,45%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ ppm 2.08(s,6H)2.31(t,J=6.37Hz,2H)2.54-2.62(m,2H),3.86(s.,2H)5.51(s,2H)6.55(s,1H)7.13(d,J=4.83Hz,1H)7.37(d,J=8.79Hz,1H)7.64(dd,J=8.57,1.54Hz,1H)8.14(s,1H)8.17(d,J=4.83Hz,1H)11.60(br.s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)45.72,46.65,46.82,59.29,97.78,110.24,114.37,115.06,118.23,120.63,127.11,128.54,138.78,140.62,141.58,142.51,149.97,150.27.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{19}H_{24}N_7$=350.2088实测=350.2086.

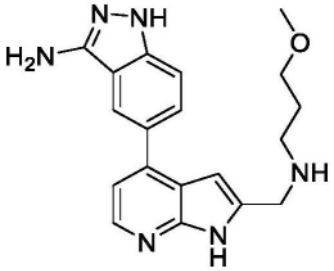
[2961] 实施例256

[2962] N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-N-(2-甲氧基丙基)胺

[2963] 

[2964] 将4-氯-7-氮杂吲哚-2-甲醛(100)(0.12g,0.66mmol)与2-甲氧基丙胺(0.08mL,0.8mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.21g,0.99mmol)和乙酸(0.06mL,0.99mmol)按照一般程序A中所述进行反应,得到所需化合物,为棕色油状物(0.14g,83%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.60-1.70(m,2H),2.53-2.58(m,2H),3.19(s,3H)3.36(br.s.,2H)3.85(s,2H)6.36(s,1H)7.13(d,J=4.83Hz,1H)8.08(d,J=4.83Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δppm 29.91,46.50,46.08,58.40,69.68,96.39,115.71,119.63,133.37,141.86,142.86,145.05.m/z(ESI-MS)$[M]^+$254.1.

[2965] 5-(2-(((3-甲氧基丙基)氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

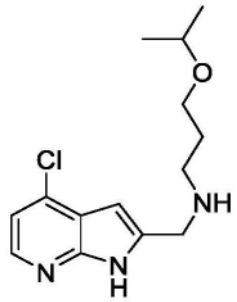
[2966] 

[2967] 将N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-N-(2-甲氧基丙基)胺(0.09g,0.35mmol)、5-(4,

4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.138g,0.53mmol)、1M磷酸钾溶液(0.71mL,0.71mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.004g,0.017mmol)在2.1mL乙醇中按照一般程序B中所述进行反应,并色谱纯化(10-15%甲醇在EtOAc中和1%三乙胺),得到标题化合物,为白色固体(10.4mg,8%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.68(quin,J=6.70Hz 2H),2.55-2.66(m,2H),3.19(s,3H)3.36(m,2H)3.93(m,2H)5.51(s,2H)6.61(s,1H)7.15(d,J=5.27Hz,1H)7.38(d,J=8.79Hz,1H)7.65(dd,J=8.79,1.76Hz,1H)8.12-8.16(m,1H)8.20(d,J=4.83Hz,1H)11.57(s,1H)11.55(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)29.48,46.01,46.44,58.40,70.62,96.44,110.37,114.58,115.15,118.28,120.79,127.19,128.51,140.74,141.18,141.66,142.93,149.97,150.38.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{19}H_{23}ON_6$=351.1928实测=351.1927.

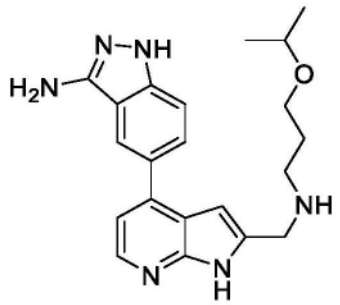
[2968] 实施例257

[2969] N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-N-(3-异丙氧基丙基)胺

[2970] 

[2971] 将4-氯-7-氮杂吲哚-2-甲醛(0.12g,0.66mmol)与异丙氧基丙胺(0.12mL,0.86mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.22g,0.99mmol)和乙酸(0.06mL,0.99mmol)如一般程序A中所述进行反应,并进行色谱纯化(30-100% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中),得到所需化合物,为白色固(77.4mg,41%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.04(d,J=6.02Hz,6H)1.62(quin,J=6.65Hz,2H)2.56(t,J=6.90Hz,2H)3.40(t,J=6.40Hz,2H)3.48(dt,J=12.11,6.12Hz,1H)3.84(s,2H)6.36(s,1H)7.13(d,J=5.27Hz,1H)8.09(d,J=5.02Hz,1H)11.85(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 22.54,30.56,46.23,46.57,66.04,70.94,96.10,115.61,119.58,133.25,142.13,142.70,149.68.m/z(ESI-MS)$[M]^+$ 282.1.

[2972] 5-(2-(((3-异丙氧基丙基)氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

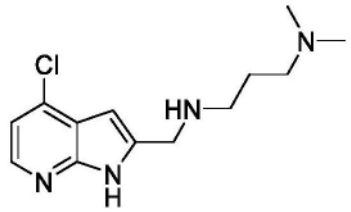
[2973] 

[2974] 将N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-N-(3-异丙氧基)胺(0.05g,0.13mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.07g,0.27mmol)、1M磷酸钾溶

液(0.64mL,0.64mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.002g,0.006mmol)在1.9mL乙醇中按照一般程序B所述进行反应,色谱纯化(0-10%甲醇的EtOAc溶液和1%三乙胺溶液),得到标题化合物,为黄色固体(10.6mg,21%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.02(d,J=6.27Hz,6H)1.62(quin,J=6.59Hz,2H)2.54-2.61(m,2H),3.39(t,J=6.53Hz,2H)3.42-3.51(m,1H)3.86(s,2H)5.49(s,2H)6.56(s,1H)7.13(d,J=5.02Hz,1H)7.38(d,J=8.78Hz,1H)7.66(dd,J=8.66,1.63Hz,1H)8.14(s,1H)8.18(d,J=5.02Hz,1H)11.48-1154(m,2H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)22.52,30.51,46.25,46.77,66.07,70.93,96.49,110.22,114.39,115.42,119.29,120.63,127.09,128.65,138.77,139.80,140.09,140.19,149.92,151.80.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{21}H_{27}ON_6$=379.2241实测=379.2243.

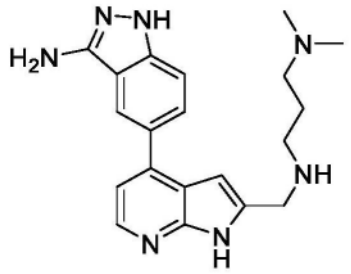
[2975] 实施例258

[2976] N^1-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-N^2,N^2-二甲基-1,2-丙二胺

[2977] 

[2978] 将4-氯-7-氮杂吲哚-2-甲醛(0.12g,0.66mmol)与N^1,N^1二甲基-1,2丙二胺(0.1mL,0.08mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.21g,0.99mmol)和乙酸(0.06mL,0.99mmol)如一般程序A中所述进行反应,得到所需化合物,为白色固体(0.08g,45%),^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.47-1.60(m,2H),1.85(s,6H),2.20-2.25(m,2H)3.17(s,2H)3.83(s,2H)6.35(s,1H)7.13(d,J=5.27Hz,1H)8.08(d,J=5.27Hz,1H)11.49(s,1H)。m/z(ESI-MS)$[M]^+$267.1.

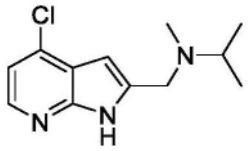
[2979] N^1-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺

[2980] 

[2981] 将N^1-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-N^2,N^2-二甲基-1,2-丙二胺(0.05g,0.18mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.073g,0.28mmol)、1M磷酸钾溶液(0.36mL,0.36mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.002g,0.009mmol)在1.08mL乙醇中按照一般程序B中所述进行反应,并色谱纯化(100%乙醇和1%三乙胺,通过HPLC进一步纯化),得到标题化合物,为黄色固体(27.5mg,32%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm1.96-2.07(m,2H),2.77(s,6H),3.04(br.s,2H)3.13(t,J=7.53Hz,2H)4.40(br.s.,2H)6.91(s,1H)7.26(d,J=5.02Hz,1H)7.43(d,J=8.53Hz,1H)7.71(dd,J=8.66,1.63Hz,1H)8.19(s,1H)8.34(d,J=5.02Hz,1H)11.88(br.s.,2H)。m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{20}H_{26}N_7$=364.2244实测=364.2243.

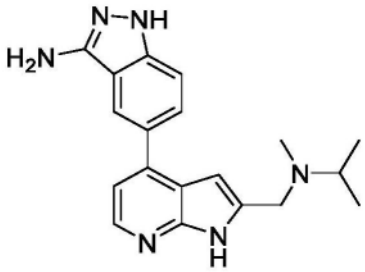
[2982] 实施例259

[2983] N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-N-异丙基-N-甲胺

[2984] 

[2985] 将4-氯-7-氮杂吲哚-2-甲醛(0.1g,0.55mmol)与异丙基甲胺(0.07mL,0.72mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.17g,0.82mmol)和乙酸(0.05mL,0.83mmol)按照一般程序A中所述进行反应,得到所需化合物,为黄色固体(110g,84%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.02(d,J=6.59Hz,6H)2.13(s,3H)2.81-2.90(m,2H)3.65(s,2H)6.34(s,1H)7.13(d,J=5.27Hz,1H)8.09(d,J=5.27Hz,1H)11.88(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 18.19,36.96,51.09,52.93,96.95,115.71,119.32,131.29,141.14,142.89,149.82.m/z(ESI-MS)[间二烷基胺]$^{+}$165.1(100%)[M]$^{+}$238.1(20%).

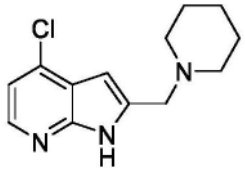
[2986] 5-(2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2987] 

[2988] 将N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-N-异丙基-N-甲胺(0.05g,0.21mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.08g,0.315mmol)、1M磷酸钾溶液(0.42mL,0.42mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.006g,0.01mmol)在1.2mL乙醇中按照一般程序B中所述进行反应,并色谱纯化(-18%甲醇在EtOAc中和1%三乙胺),得到标题化合物,为棕色固体(46.1mg,65%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.01(d,J=6.59Hz,6H),2.13(s,3H)2.43(q,J=7.03Hz,1H)3.67(s,2H)5.52(br.s,2H)6.54(s,1H)7.13(d,J=4.83Hz,1H)7.38(d,J=8.79Hz,1H)7.64(dd,J=8.35,1.32Hz,1H)8.13(s,1H)8.18(d,J=4.83Hz,1H)11.56(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)18.07,36.73,51.32,52.72,98.49,110.29,114.37,115.04,118.25,120.63,127.14,128.54,139.55,140.81,141.57,142.53,149.93,150.27.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{19}H_{23}N_6$=335.1979实测=335.1981.

[2989] 实施例260

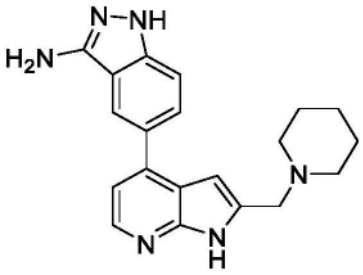
[2990] N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-哌啶

[2991] 

[2992] 将4-氯-7-氮杂吲哚-2-甲醛(0.12g,0.66mmol)与哌啶(0.08mL,0.86mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.22g,0.99mmol)和乙酸(0.06mL,0.99mmol)如一般程序A中所述进行反应,并进行色谱纯化(30-100% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中),得到所需化合物,

为白色固体(77.2mg,47%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.37(m,2H)1.50(q,J=5.49Hz,4H)2.38(br.s.,4H)3.59(s,2H)6.33(d,J=1.76Hz,1H)7.14(d,J=4.83Hz,1H)8.10(d,J=5.27Hz,1H)11.96(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 24.43,26.06,54.40,56.11,97.58,115.76,119.53,133.47,139.32,143.03,149.74.m/z(ESI-MS)[M]$^{+}$250.2.

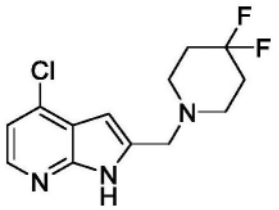
[2993] 5-(2-(哌啶-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[2994] 

[2995] 将N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-哌啶(0.043g,0.17mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.067g,0.26mmol)、1M磷酸钾溶液(0.34mL,0.34mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.002g,0.008mmol)在1.0mL乙醇中按照一般程序B所述进行反应,色谱纯化(0-10%甲醇的EtOAc溶液和1%三乙胺溶液),得到标题化合物,为白色固体(30.0mg,51%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.31-1.41(m,2H),1.44-1.53(m,4H),2.38(br.s.,4H)3.60(s,2H)5.53(s,2H)6.53(d,J=1.76Hz,1H)7.13(d,J=4.83Hz,1H)7.38(d,J=8.79Hz,1H)7.64(dd,J=8.57,1.54Hz,1H)8.14(s,1H)8.19(d,J=4.83Hz,1H)11.55(br.s,1H)11.67(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)24.48,26.06,54.44,56.45,99.28,110.39,114.49,115.14,118.25,120.77,127.24,128.57,137.88,141.03,141.65,142.78,149.95,150.39.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{20}H_{23}N_6$=347.1979实测=347.1976.

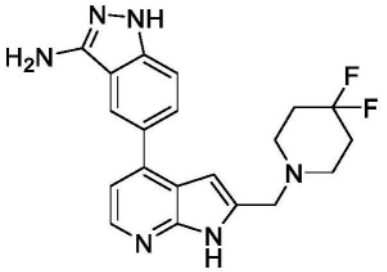
[2996] 实施例261

[2997] N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-4,4-二氟哌啶

[2998] 

[2999] 将4-氯-7-氮杂吲哚-2-甲醛(0.12g,0.66mmol)与4,4-二氟哌啶盐酸盐(0.12g,1.0mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.21g,0.99mmol)和三乙胺(0.14mL,1mmol)按照一般程序A所述进行反应,得到所需化合物,为白色固体(0.043g,22%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.92-2.03(m,4H),2.55(t,J=5.27Hz,4H),3.74(s,2H)6.39(d,J=1.76Hz,,1H)7.16(d,J=5.27Hz,1H)8.12(d,J=5.27Hz,1H)12.00(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δppm 33.97,49.83,54.21,97.74,100.44,115.86,119.54,133.65,138.77,143.24,149.75.^{19}F NMR(DMSO-d_6)-95.77.m/z(ESI-MS)[M]$^{+}$286.1.

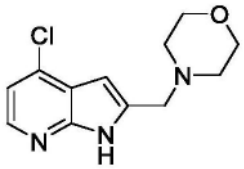
[3000] 5-(2-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[3001] 

[3002] 将N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-4,4-二氟哌啶(0.027g,0.09mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.036g,0.14mmol)、1M磷酸钾溶液(0.18mL,0.18mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.001g,0.0045mmol)在0.54mL乙醇中按照一般程序B所述进行反应,色谱纯化(5-10%甲醇的EtOAc溶液和1%三乙胺溶液),得到标题化合物,为浅红色固体(14.3mg,41%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.92 -2.03(m,4H),2.57(br.s.,4H),3.75(s,2H)5.51(s,2H)6.59(s,1H)7.15(d,J=5.06Hz,1H)7.39(d,J=8.36Hz,1H)7.66(d,J=6.82Hz,1H)8.15(s,1H)8.21(d,J=5.06Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)33.41,49.26,53.95,98.85,101.35,109.80,113.99,114.57,117.67,120.18,126.63,127.94,136.73,140.63,141.09,142.39,149.39,149.57.^{19}F NMR(DMSO-d_6)-95.77.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{20}H_{21}N_6F_2$=383.1790实测=383.1795.

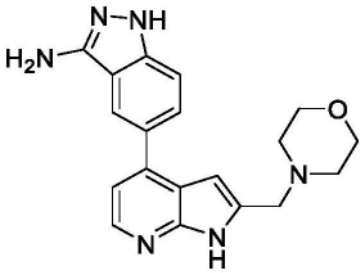
[3003] 实施例262

[3004] N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-吗啉

[3005] 

[3006] 将4-氯-7-氮杂吲哚-2-甲醛(0.12g,0.66mmol)与吗啉(0.07mL,0.86mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.21g,0.99mmol)和乙酸(0.06mL,0.99mmol)按照一般程序A中所述进行反应,得到所需化合物,为白色固体(116mg,70%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.38-2.44(m,4H)3.56-4.61(m,4H)3.64(s,2H)6.37(s,1H)7.15(d,J=5.27Hz,1H)8.11(d,J=5.27Hz,1H)12.03(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 53.65,55.64,66.70,97.84,115.80,119.50,133.58,138.58,143.19,149.78.m/z(ESI-MS)$[M]^-$250.1.

[3007] 5-(2-(吗啉代甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

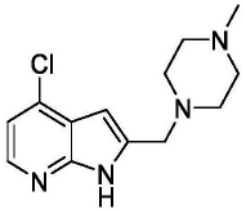
[3008] 

[3009] 将N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-吗啉(0.055g,0.22mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.085g,0.33mmol)、1M磷酸钾溶液(0.43mL,0.43mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.007g,0.01mmol)在

1.3mL乙醇中按照一般程序B所述进行反应,色谱纯化(0-15%甲醇的EtOAc溶液和1%三乙胺溶液),得到标题化合物,为浅红色固体(42.8mg,56%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.43(br.s.,4H),3.58(t,J=4.39Hz,4H)3.65(s,2H)5.53(s,2H)6.57(d,J=1.76Hz,1H)7.14(d,J=4.83Hz,1H)7.38(d,J=8.79Hz,1H)7.65(dd,J=8.57,1.54Hz,1H)8.14(s,1H)8.20(d,J=4.83Hz,1H)11.54(br.s,1H)11.67(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)53.62,55.92,66.61,99.48,110.30,114.45,115.06,118.14,120.68,127.14,128.46,136.99,141.07,142.68,142.84,149.85,150.29.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{19}H_{21}ON_6$=349.1771实测=349.1774.

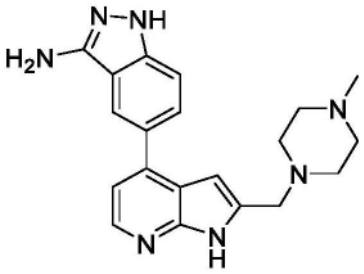
[3010] 实施例263

[3011] 1-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-4-甲基哌嗪

[3012] 

[3013] 将4-氯-7-氮杂吲哚-2-甲醛(0.12g,0.66mmol)与4-甲基哌嗪(0.09mL,0.86mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.22g,0.99mmol)和乙酸(0.06mL,0.99mmol)如一般程序A中所述进行反应,并进行色谱纯化(30-100% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中),得到所需化合物,为白色固(107.13mg,61%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.77(s,8H)2.15(s,3H)3.62(s,2H)6.35(s,1H)7.14(d,J=5.27Hz,1H)8.10(d,J=4.83Hz,1H)11.89(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 21.72,46.21,55.18,97.73,115.79,119.51,132.57,138.39,143.13,150.75m/z(ESI-MS)$[M]^+$265.1.

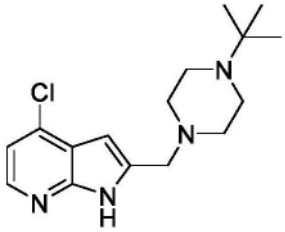
[3014] 5-(2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[3015] 

[3016] 将1-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-4-甲基哌嗪(0.05g,0.19mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.07g,0.28mmol)、1M磷酸钾溶液(0.4mL,0.4mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.002g,0.01mmol)在1.2mL乙醇中按照一般程序B所述进行反应,色谱纯化(2%三乙胺在乙醇中),得到标题化合物,为白色固体(40.4mg,61%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.74(s,8H)2.14(s,3H)3.64(s,2H)5.50(s,2H)6.56(s,1H)7.14(d,J=5.02Hz,1H)7.39(d,J=8.53Hz,1H)7.65(dd,J=8.53,1.51Hz,1H)8.13-8.16(m,1H)8.20(d,J=5.02Hz,1H)11.66(br.s,2H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)46.20,53.05,55.12,55.58,99.31,110.33,114.41,115.03,118.15,120.66,127.10,128.45,137.49,141.03,141.61,142.75,149.90,150.25m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{20}H_{24}N_7$=362.2088实测=362.2085.

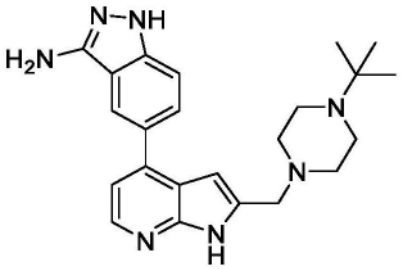
[3017] 实施例264

[3018] 1-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-4-(叔丁基)哌嗪

[3019] 

[3020] 将4-氯-7-氮杂吲哚-2-甲醛(0.12g,0.66mmol)与N-(叔丁基)哌嗪(0.122mL,0.86mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.21g,0.99mmol)和乙酸(0.06mL,0.99mmol)按照一般程序A中所述进行反应,得到所需化合物,为白色固体(130mg,76%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.98(s,9H)2.42(br.s.,4H)3.61(s,2H)6.33(s,1H)7.14(d,J=5.27Hz,1H)8.10(d,J=4.83Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 25.65,45.07,52.92,53.41,54.71,97.03,115.17,118.94,132.92,138.46,142.48,149.14.m/z(ESI-MS)$[M]^{+}$307.1.

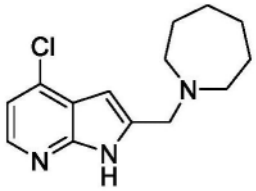
[3021] 5-(2-((4-(叔丁基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[3022] 

[3023] 将1-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-4-(叔丁基)哌嗪(0.05g,0.16mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.063g,0.24mmol)、1M磷酸钾溶液(0.32mL,0.32mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.006g,0.008mmol)在1mL乙醇中按照一般程序所述进行反应,色谱纯化(1%三乙胺在EtOAc中),得到标题化合物,为白色固体(56mg,86%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.97(s,9H)2.43(br.s.,4H)3.62(s,2H)5.53(s,2H)6.54(s,1H)7.13(d,J=4.83Hz,1H)7.38(d,J=8.79Hz,1H)7.65(d,J=10.11,1H)8.14(s,1H)8.19(d,J=4.83Hz,1H)11.55(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 25.64,45.07,52.94,53.45,55.05,98.73,109.79,113.92,114.56,117.66,120.16,126.64,127.99,136.99,140.49,141.08,142.23,149.37,149.78.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{23}H_{30}N_7$=404.2557实测=404.2562.

[3024] 实施例265

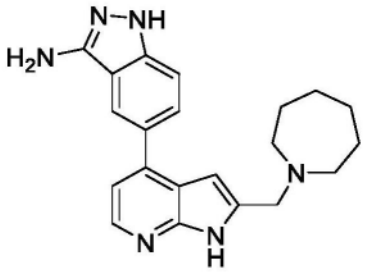
[3025] N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-氮杂环庚烷

[3026] 

[3027] 将4-氯-7-氮杂吲哚-2-甲醛(0.12g,0.66mmol)与氮杂环庚烷(0.07mL,

0.86mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.21g,0.99mmol)和乙酸(0.06mL,0.99mmol)按照一般程序A中所述进行反应,得到所需化合物,为白色固体(0.09g,51%),^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 1.57(br.s.,8H),2.57-2.66(m,4H),3.76(s,2H)6.31(s,1H)7.14(d,J=4.03Hz,1H)8.09(d,J=5.49Hz,1H)11.93(br.s.,1H)。^{13}CNMR(100MHz,$CDCl_3$)δppm 27.02,28.39,55.41,55.48,97.07,115.73,119.60,133.42,140.63,142.93,149.75.m/z(ESI-MS)$[M]^+$264.1.

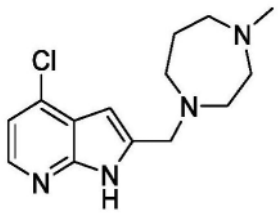
[3028] 5-(2-(氮杂环庚烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[3029] 

[3030] 将N-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-氮杂环庚烷(0.066g,0.25mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.097g,0.37mmol)、1M磷酸钾溶液(0.5mL,0.5mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.003g,0.012mmol)在1.5mL乙醇中按照一般程序B所述进行反应,色谱纯化(0-5%甲醇的EtOAc溶液和1%三乙胺溶液),得到标题化合物,为白色固体(39.1mg,43%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.56(br.s.,8H),2.57-2.66(m,4H),3.77(s,2H)5.52(s,2H)6.54(s,1H)7.13(d,J=5.27Hz,1H)7.38(d,J=8.35Hz,1H)7.65(dd,J=8.57,1.10Hz,1H)8.14(s,1H)8.18(d,J=4.83Hz,1H)11.54(s,1H)11.58(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)27.04,28.34,55.46,55.69,98.80,110.38,114,49,115.14,118.31.120.76,127.23,128.61,139.13,140.98,141.65,142.69,149.98,150.39.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{21}H_{25}N_6$=361.2135实测=361.2135.

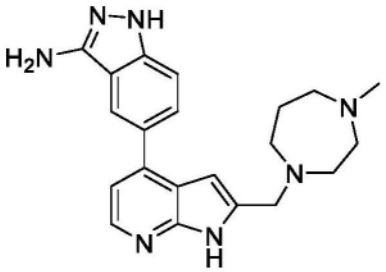
[3031] 实施例266

[3032] 1-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷

[3033] 

[3034] 将4-氯-7-氮杂吲哚-2-甲醛(0.12g,0.66mmol)与4-甲基氮杂环庚烷(0.09mL,0.86mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.21g,0.99mmol)和乙酸(0.06mL,0.99mmol)按照一般程序A中所述进行反应,得到所需化合物,为白色固体(0.05g,27%),^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 1.65-1.74(m.,2H),1.85(s,4H),2.23(s,3H)2.61-2.74(m,4H)3.77(s,2H)6.35(s,1H)7.15(d,J=4.03Hz,1H)8.08(d,J=5.49Hz,1H)11.92(br.s.,1H)11.97(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δppm 27.48,47.13,54.27,54.72,55.28,56.72,57.70,97.22,115.76,119.58,133.46,140.31,142.99,149.91.m/z(ESI-MS)$[M]^+$279.1.

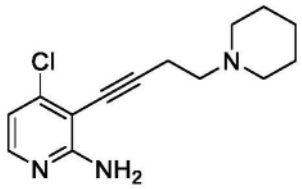
[3035] 5-(2-((4-甲基-1,4-二氮杂卓-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[3036] 

[3037] 将1-((4-氯-7-氮杂吲哚)甲基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷(0.038g,0.13mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.053g,0.2mmol)、1M磷酸钾溶液(0.26mL,0.26mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.0016g,0.065mmol)在0.78mL乙醇中按照一般程序B所述进行反应,色谱纯化(18%甲醇的EtOAc溶液和1%三乙胺溶液),得到标题化合物,为白色固体(48mg,98%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.65-1.74(m.,2H),1.85(s,4H),2.23(s,3H)2.61-2.74(m,4H)3.77(s,2H)5.52(br.s.,2H)6.55(s,1H)7.13(d,J=5.27Hz,1H)7.38(d,J=8.79Hz,1H)7.65(dd,J=8.57,1.54Hz,1H)8.14(s,1H)8.19(d,J=5.27Hz,1H)11.61(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)27.42,47.10,54.28,54.63 55.55,56.74,58.21,98.98,110.39,114.49,115.14,118.29,120.76,127,23,128.58,138.81,141.01,141.66,142.75,150.01,150.37.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{21}H_{26}N_7$=376.2244实测=376.2245.

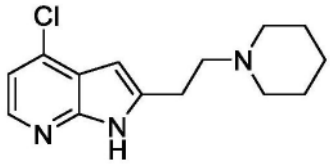
[3038] 实施例267

[3039] 4-氯-3-(4-(哌啶-1-基)丁-1-炔-1基)吡啶-2-胺

[3040] 

[3041] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.15g,0.6mmol)、碘化铜(I)(0.005g,0.03mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.02g,0.03mmol)在4mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入4-(丁-3-炔-1-基)哌啶(0.12mL,0.88mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱纯化(80% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中),得到产物,为黄色油状物(0.063g,40%),1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.39(d,J=5.19Hz,2H)1.52(quin,J=5.57Hz,4H)2.39(br.s.,4H)2.52-2.55(m,2H)2.64-2.72(m,2H)6.65(d,J=5.34Hz,3H)6.83(d,J=5.49Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 18.07,24.52,25.83,54.08,57.34,74.94,101.20,102.19,112.47,143.22,148.05,161.96.m/z(ESI-MS)$[M]^+$264.0.

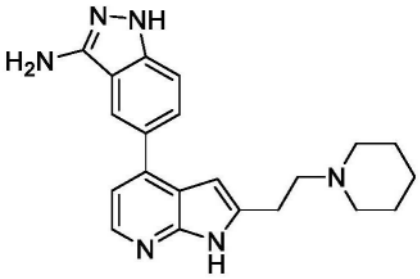
[3042] 4-(2-(4-氯-7-氮杂吲哚-2-基)乙基)哌啶

[3043] 

[3044] 向4-氯-3-(4-哌啶-1-基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-胺(128)(0.057g,0.19mmol)在

1,4-二噁烷(1mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(0.05g,0.4mmol)和18-冠-6(0.005g,10％,0.02mmol),并将混合物在120℃下搅拌18小时。将反应物冷却至室温后,加入EtOAc和1M碳酸钠溶液。萃取的有机层用硫酸镁干燥并在减压下浓缩,得到产物,为黄色固体(52.6mg,93％),1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm1.31-1.45(m,2H)1.45-154(m,4H)2.40(br.s.,4H)2.63(t,J＝7.69Hz,2H)2.89(t,J＝7.69Hz,2H)6.26(s,1H)7.11(d,J＝5.27Hz,1H)8.06(d,J＝5.27Hz,1H)11.90(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 24.66,26.17,54.37,58.26,70.06,95.83,115.66,119.92,132.95,141.84,142.43,149.70.m/z(ESI-MS)$[M]^+$ 264.1.

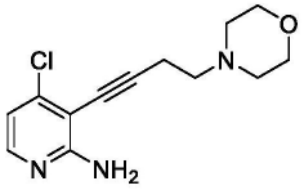
[3045] 5-(2-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[3046] 

[3047] 将4-(2-(4-氯-7-氮杂吲哚-2-基)乙基)哌啶(0.045g,0.17mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.06g,0.25mmol)、1M磷酸钾溶液(0.3mL,0.3mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.002g,0.008mmol)在1.0mL乙醇中按照一般程序B所述进行反应,色谱纯化(90％EtOAc和1％三乙胺在60-80％石油醚中),得到标题化合物,为白色固体(38mg,62％),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.32-1.45(m,2H)1.45-1.60(m,4H)2.43(br.s.,4H)2.68(br.s.,2H)2.92(t,J＝6.59Hz,2H)5.51(s,2H)6.47(s,1H)7.12(d,J＝4.83Hz,1H)7.37(d,J＝8.79Hz,1H)7.64(dd,J＝8.79,1.76Hz,1H)8.02-8.26(m,2H)11.51-11.66(m,2H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm25.95,53.71,58.17,66.76,97.50,110.34,114.46,115.14,118.61,120.70,127.20,128.66,139.99,140.55,141.63,142.28,149.96,150.38.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{21}H_{25}N_6$＝361.2135实测＝361.2132.

[3048] 实施例268

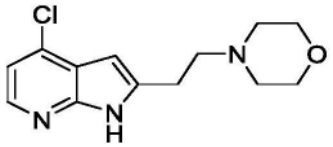
[3049] 4-氯-3-(5-吗啉代戊-1-炔-1基)吡啶-2-胺

[3050] 

[3051] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.15g,0.6mmol)、碘化铜(I)(0.005g,0.03mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.02g,0.03mmol)在4mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入4-(丁-3-炔-1-基)吗啉(0.12mL,0.88mmol),并在80℃搅拌3小时。用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱纯化(80％ EtOAc和1％三乙胺在60-80％石油醚中),得到产物,为黄色油状物(0.139g,89％),1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.43(br.s.,4H)2.56(t,

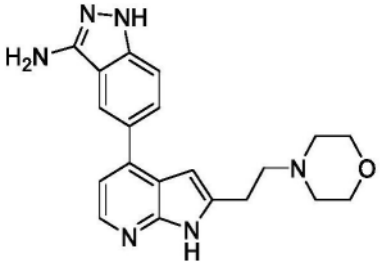
J＝6.81Hz,2H)3.70(t,J＝6.81Hz,2H)3.59(t,J＝4.61Hz,4H)6.51-6.78(m,3H)6.84(d,J＝5.27Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 17.85,53.45,57.05,66.58,75.05,101.03,102.25,112.61,143.38,148.20,162.01.m/z(ESI-MS)[M]$^+$266.0.

[3052] 4-(2-(4-氯-7-氮杂吲哚-2-基)乙基)吗啉

[3053] 

[3054] 向4-氯-3-(4-吗啉代丁-1-炔-1基)吡啶-2-胺(0.1g,0.37mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(0.1g,0.94mmol)和18-冠-6(0.009g,10％,0.037mmol),并将混合物在120℃下搅拌18小时。在反应物冷却至室温后,加入EtOAc和1M碳酸钠溶液。萃取的有机层用硫酸镁干燥,并在减压下浓缩,得到产物,为黄色固体(89.9mg,91％),1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm2.43(br.s.,4H)2.67(t,J＝7.69Hz,2H)2.92(t,J＝7.47Hz,2H)3.55-3.60(m,4H)6.28(s,1H)7.12(d,J＝5.27Hz,1H)8.06(d,J＝5.27Hz,1H)11.95(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 25.75,53.68,57.85,66.75,95.93,115.67,119.92,132.98,141.56,142.48,149.72.m/z(ESI-MS)[M]$^+$266.1.

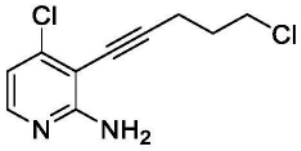
[3055] 5-(2-(2-吗啉代乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[3056] 

[3057] 将4-(2-(4-氯-7-氮杂吲哚-2-基)乙基)吗啉(0.06g,0.22mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.08g,0.34mmol)、1M磷酸钾溶液(0.4mL,0.4mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.002g,0.01mmol)在1.3mL乙醇中按照一般程序B中所述进行反应,并色谱纯化(90％EtOAc和1％三乙胺在60-80％石油醚中),得到标题化合物,为白色固体(68.8mg,86％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.44(br.s.,4H)2.69(t,J＝7.47Hz,2H)2.88-2.97(m,2H)3.58(t,J＝4.39Hz,4H)5.52(s,2H)6.48(s,1H)7.12(d,J＝5.27Hz,1H)7.37(d,J＝8.79Hz,1H)7.64(dd,J＝8.79,0.88Hz,1H)8.13(s,1H)8.15(d,J＝4.83Hz,1H)11.54(s,1H)11.56(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 25.95,53.71,58.17,66.76,97.50,110.34,114.46,115.14,118.61,120.70,127.20,128.66,139.99,140.55,141.63,142.28,149.96,150.38.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{20}H_{23}ON_6$＝363.1928实测＝363.1924.

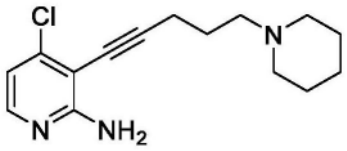
[3058] 实施例269

[3059] 4-氯-3-(5-氯戊-1-炔-1基)吡啶-2-胺

[3060] 

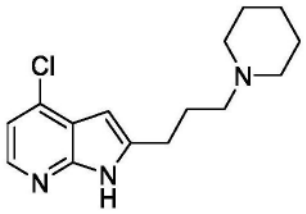
[3061] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.15g,0.6mmol)、碘化铜(I)(0.005g,0.03mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.02g,0.03mmol)在4mL的四氢呋喃-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入5-氯-1-戊炔(0.1mL,0.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应混合物用EtOAc稀释,用水萃取。萃取的有机层用硫酸镁干燥,并减压浓缩。然后使用柱色谱(10% EtOAc在60-80%石油醚中)纯化该粗产物,得到产物,为黄色油状物(0.102g,75%)1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.03(quin,J=6.70Hz,2H)2.67(t,J=6.81Hz,2H)3.79(t,J=6.59Hz,2H)6.48(br.s.,2H)6.67(d,J=5.27Hz,1H)6.84(d,J=4.83Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 17.48,31.37,44.58,74.36,100.42,102.02,112.80,144.48,148.25,161.55.m/z(ESI-MS)$[M]^+$229.0.

[3062] 4-氯-3-(5-哌啶戊-1-炔-1基)吡啶-2-胺

[3063] 

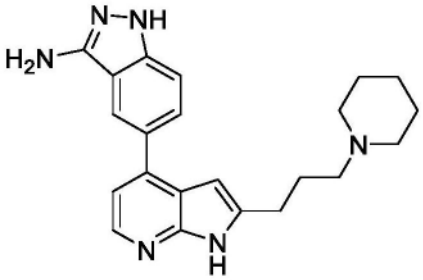
[3064] 在密封管中,将4-氯-3-(5-氯戊-1-炔-1基)吡啶-2-胺(0.1g,0.4mmol)、哌啶(0.5mL)和碘化钾(0.04g,0.22mmol)在N,N-二甲基酰胺(1.5mL)中的混合物加热至110℃保持50分钟。将反应物冷却至室温后,加入EtOAc和1M碳酸钠溶液。萃取的有机层用硫酸镁干燥并在减压下浓缩,得到产物,为黄色油状物(0.1g,90%),1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.37(d,J=5.49Hz,2H)1.48(quin,J=5.49Hz,4H)2.03(quin,J=7.05Hz,2H)2.31(br.s.,4H)2.36(t,J=7.14Hz,2H)2.67(t,J=4.61Hz,2H)6.41(br.s.,2H)6.66(dd,J=5.49,2.93Hz,1H)7.83(d,J=5.49Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 16.88,25.58,30.77,44.24,54.10,57.43,73.76,101.61,102.30,112.19,143.70,147.65,160.95.m/z(ESI-MS)$[M]^+$292.1.

[3065] 4-(3-(4-氯-7-氮杂吲哚-2-基)丙基)哌啶

[3066] 

[3067] 向4-氯-3-(5-哌啶戊-1-炔-1基)吡啶-2-胺(0.1g,0.36mmol)在甲苯(1mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(0.1g,0.9mmol)和18-冠-6(0.0095g,10%,0.036mmol),并将混合物在110℃下搅拌18小时。在反应物冷却至室温后,加入EtOAc和1M碳酸钠溶液。萃取的有机层用硫酸镁干燥并在减压下浓缩,得到产物,为黄色固体(30mg,45%),1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.38(d,J=5.27Hz,2H)1.43-1.57(m,4H)1.76-1.92(m,2H)2.21-2.40(m,6H)2.75(t,J=7.69Hz,2H)6.22(s,1H)7.10(d,J=4.83Hz,1H)8.05(d,J=5.27Hz,1H)11.97(br.s.1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 9.22,24.75,26.17,54.63,58.63,70.28,95.40,115.73,119.95,132.89,142.38,143.28,149.84.m/z(ESI-MS)$[M]^+$278.2.

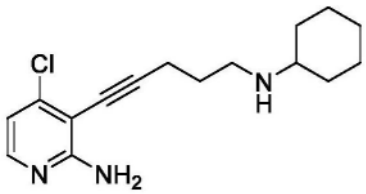
[3068] 5-(2-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[3069] 

[3070] 将4-(3-(4-氯-7-氮杂吲哚-2-基)丙基)哌啶(0.05g,0.22mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.085g,0.33mmol)、1M磷酸钾溶液(0.44mL,0.44mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.007g,0.011mmol)在0.45mL乙醇中按照一般程序B所述进行反应,并通过HPLC纯化得到标题化合物,为黄色固体(0.058mg,70%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.48-1.76(m,6H)2.02-2.18(m,2H)2.77-2.95(m,4H)3.01-3.15(m,2H)3.45(d,J=11.86Hz,2H)6.56(s,1H)7.22(d,J=5.27Hz,1H)7.44(d,J=8.79Hz,1H)7.73(dd,J=8.79,1.32Hz,1H)8.23(d,J=6.59Hz,2H)11.54(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)24.64,26.02,26.56,31.27,54.57,58.69,96.98,110.34,114.41,115.12,118.62,120.68,127.20,128.69,140.44,141.62,141.71,142.17,150.08,150.37.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{22}H_{27}N_6$=375.2292实测=375.2290.

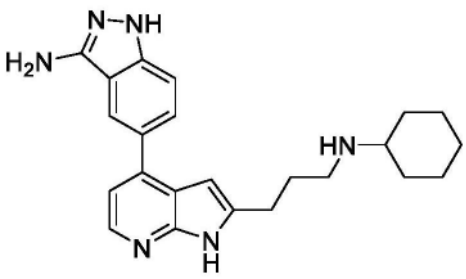
[3071] 实施例270

[3072] 4-氯-3-(5-(环己基氨基)戊-1-炔-1基)吡啶-2-胺

[3073] 

[3074] 在密封管中,将4-氯-3-(5-氯戊-1-炔-1基)吡啶-2-胺(0.1g,0.4mmol)、环己胺(0.5mL)和碘化钾(0.04g,0.22mmol)在N,N-二甲基酰胺(1.5mL)中的混合物加热至110℃保持50分钟。将反应物冷却至室温后,加入EtOAc和1M碳酸钠溶液。萃取的有机层用硫酸镁干燥并在减压下浓缩,得到产物,为黄色油状物(119mg,93%),1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.54(d,J=10.99Hz,2H)1.60-1.73(m,6H)1.81(d,J=10.99Hz,4H)2.31-2.43(m,1H)2.56(t,J=7.03Hz,2H)2.68(t,J=6.81Hz,2H)6.42(br.s.,2H)6.66(d,J=5.27Hz,1H)7.82(d,J=5.71Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 17.85,21.99,26.43,29.22,33.38,45.67,56.65,73.75,102.26,102.36,112.80,144.25,148.03,161.52.m/z(ESI-MS)$[M]^+$292.1.

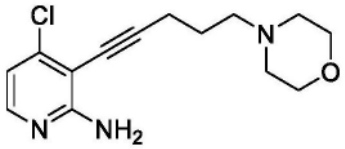
[3075] 5-(2-(3-(环己基氨基)丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[3076] 

[3077] 将4-(3-(4-氯-7-氮杂吲哚-2-基)丙基)环己胺(0.041g,0.14mmol),5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.054g,0.21mmol)、1M磷酸钾溶液(0.28mL,0.28mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.0018g,0.007mmol)在0.86mL乙醇中按照一般程序B所述进行反应,色谱纯化(18%甲醇在EtOAc中和1%三乙胺),得到标题化合物,为白色固体(38mg,69%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.94-1.05(m,2H)1.07-1.24(m,4H)1.53(dd,J=11.64,4.17Hz,1H)1.59-1.69(m,2H)1.74-1.89(m,4H)2.31-2.39(m,1H)2.59(t,J=6.81Hz,2H)2.79(t,J=7.47Hz,2H)5.51(s,2H)6.43(s,1H)7.11(d,J=5.27Hz,1H)7.36(d,J=8.35Hz,1H)7.64(dd,J=8.57,1.54Hz,1H)8.08-8.19(m,2H)11.53(br.s.,1H)11.62(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 25.01,26.45,26.50,29.77,33.45,46.37,56.66,96.94,110.31,114.40,115.14,118.64,120.67,127.19,128.71,140.41,141.63,141.87,142.12,150.05,150.36.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{22}H_{27}N_7$=389.2322实测=389.2319.

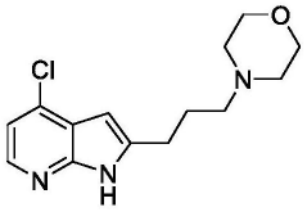
[3078] 实施例271

[3079] 4-氯-3-(5-吗啉代戊-1-炔-1基)吡啶-2-胺

[3080] 

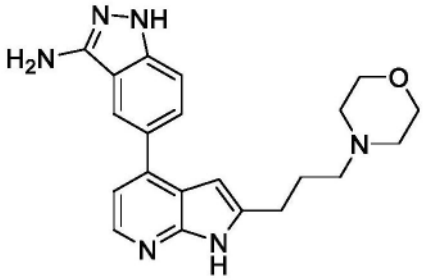
[3081] 在密封管中,将4-氯-3-(5-氯戊-1-炔-1基)吡啶-2-胺(0.1g,0.4mmol)、吗啉(0.5mL)和碘化钾(0.04g,0.22mmol)在N,N-二甲基酰胺(1.5mL)中的混合物加热至110℃保持50分钟。将反应物冷却至室温后,加入EtOAc和1M碳酸钠溶液。萃取的有机层用硫酸镁干燥并在减压下浓缩,得到产物,为黄色油状物(115mg,90%),1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.73(quin,J=7.14Hz,2H)2.35(br.s.,4H)3.41(t,J=7.03Hz,2H)2.52-2.56(m,2H)3.57(t,J=4.61Hz,4H)6.42(br.s.,2H)6.66(d,J=5.71Hz,1H)7.82(d,J=5.27Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 17.77,25.57,53.95,57.69,66.77,79.36,100.30,102.30,112.82,144.29,148.05,161.50.m/z(ESI-MS)$[M]^+$280.1.

[3082] 4-(3-(4-氯-7-氮杂吲哚-2-基)丙基)吗啉

[3083] 

[3084] 向4-氯-3-(5-吗啉代戊-1-炔-1基)吡啶-2-胺(0.1g,0.36mmol)在二噁烷(1mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(0.1g,0.89mmol)和18-冠-6(0.01g,10%,0.036mmol),并将混合物在120℃下搅拌18小时。在反应物冷却至室温后,加入EtOAc和1M碳酸钠溶液。萃取的有机层用硫酸镁干燥并在减压下浓缩,得到产物,为黄色固体(100mg,99%),1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.73(quin,J=7.40Hz,2H)2.34(m,6H)2.77(d,J=7.63Hz,2H)3.58(t,J=4.58Hz,4H)6.24(s,1H)7.12(d,J=5.19Hz,1H)8.07(d,J=5.19Hz,1H)11.95(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 25.66,26.12,53.79,58.11,69.97,95.35,115.55,119.83,132.81,142.32,143.08,149.74.m/z(ESI-MS)$[M]^+$280.1.

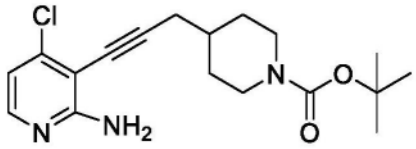
[3085] 5-(2-(3-吗啉代丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[3086] 

[3087] 将4-(3-(4-氯-7-氮杂吲哚-2-基)丙基)吗啉(0.09g,0.32mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.12g,0.48mmol)、1M磷酸钾溶液(0.64mL,0.64mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.004g,0.016mmol)在1.9mL乙醇中按照一般程序B所述进行反应,色谱纯化(90%EtOAc在60-80%石油醚中),得到标题化合物,为白色固体(96.6mg,80%),^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.88(quin,J=7.36Hz,2H)2.27-2.42(m,6H)2.78(t,J=7.69Hz,2H)3.57(t,J=4.61Hz,4H)5.50(s,2H)6.39-6.51(m,1H)7.11(d,J=4.83Hz,1H)7.37(d,J=8.79Hz,1H)7.64(dd,J=8.57,1.54Hz,1H)8.08-8.23(m,2H)11.53(s,1H)11.58(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 25.98,26.40,53.91,58.34,66.77,97.01,110.35,114.43,115.14,118.6,120.68,127.20,128.69,140.46,141.63,141.68,142.18,150.09,150.37.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{21}H_{25}ON_6$=377.2084实测=377.2082.

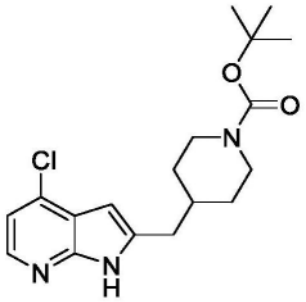
[3088] 实施例272

[3089] 4-((2-氨基-4-氯吡啶-3-基)乙炔基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3090] 

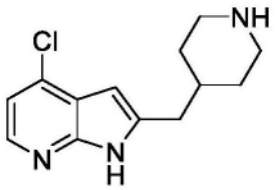
[3091] 将4-氯-3-碘-吡啶-2-胺(0.12g,0.48mmol)、碘化铜(I)(0.004g,0.024mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.016g,0.024mmol)在3mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.13g,0.58mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物通过柱色谱(20% EtOAc,在60-80%石油醚中)纯化得到产物,为黄色油状物(0.13g,77%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.11-1.28(m,4H)1.39(s,9H)1.43-1.45(m,1H)1.74(d,J=9.67Hz,4H)3.96(d,J=12.30Hz,2H)6.41(br.s.,2H)6.67(d,J=5.71Hz,1H)7.82(d,J=5.27Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 26.62,28.66,31.33,35.35,36.34,74.92,79.02,100.39,102.25,112.84,144.39,148.11,154.42,161.47.m/z(ESI-MS)[M-叔丁基]$^{+}$294.0.

[3092] 4-((4-氯-7-氮杂吲哚-2-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3093] 

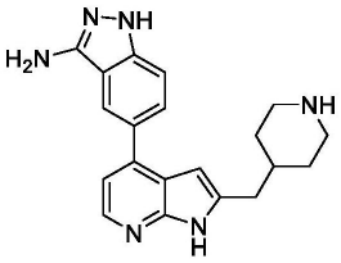
[3094] 向4-((2-氨基-4-氯吡啶-3-基)乙炔基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.1g,0.28mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(0.08g,0.7mmol)和18-冠-6(0.007g,10%,0.028mmol),并将混合物在110℃下搅拌18小时。将反应物冷却至室温后,加入EtOAc和1M碳酸钠溶液。萃取的有机层用硫酸镁干燥并在减压下浓缩,得到产物,为黄色固体(70mg,71%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.95-1.14(m,2H)1.38(s,9H)1.59(d,J=12.74Hz,2H)1.74(d,J=12.74Hz,2H)1.80-1.95(m,1H)2.67(d,J=7.03Hz,2H)3.91(d,J=13.62Hz,2H)6.24(s,1H)7.12(d,J=5.27Hz,1H)8.06(d,J=5.27Hz,1H)11.87(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 28.66,32.10,35.07,36.05,70.30,79.01,96.55,115.71,119.92,132.95,141.21,142.48,154.41.m/z(ESI-MS)[M-叔丁基]$^{+}$294.0.

[3095] 2-(哌啶-4基甲基)-4-氯-7-氮杂吲哚

[3096] 

[3097] 将三氟乙酸(0.07mL)加入到4-((4-氯-7-氮杂吲哚-2-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.064g,0.18mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中,并将反应在室温下搅拌3小时。将反应混合物用EtOAc稀释,用1M碳酸钠洗涤,用硫酸镁干燥,减压真空浓缩,残余物通过柱色谱纯化(80% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中)得到产物,为黄色固体(30mg,66%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm0.90-1.14(m,2H)1.60(d,J=12.74Hz,2H)1.74(d,J=12.74Hz,2H)1.80-1.95(m,1H)2.67(d,J=7.03Hz,2H)3.91(d,J=13.62Hz,2H)6.62(s,1H)7.20(d,J=5.27Hz,1H)8.18(d,J=5.27Hz,1H)12.13(br.s.,1H)。m/z(ESI-MS)[M]$^{+}$250.

[3098] 5-(2-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

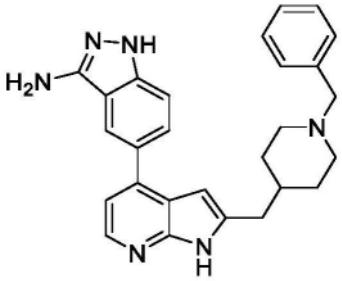
[3099] 

[3100] 将4-氯-2-(哌啶-2-基甲基)-7-氮杂吲哚(0.03g,0.086mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.033g,0.13mmol)、1M磷酸钾溶液(0.17mL,0.17mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.003g,0.004mmol)在0.5mL乙醇中按照一般程序B所述进行反应,并HPLC纯化得到标题化合物,为

黄色固体(13.5mg,22%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm1.32-1.45(m,2H)1.79(d,J=13.28Hz,2H)2.01(ddd,J=10.76,7.17,3.74Hz,1H)2.77(d,J=6.87Hz,2H)2.79-2.89(m,2H)3.25(d,J=12.36Hz,2H)6.59(s,1H)7.28(d,J=5.34Hz,1H)7.49(d,J=8.70Hz,1H)7.79(d,J=8.70Hz,1H)8.27(d,J=5.34Hz,1H)8.29(s,1H)8.60(d,J=9.31Hz,1H)12.02(br.s.,1H)。^{13}CNMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 28.68,33.94,34.53,43.62,98.85,111.50,114.49,115.48,119.58,121.50,128.67,128.89,139.97,140.19,141.85,141.89,158.57,158.85.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{20}H_{23}N_6$=347.1979实测=347.1977.

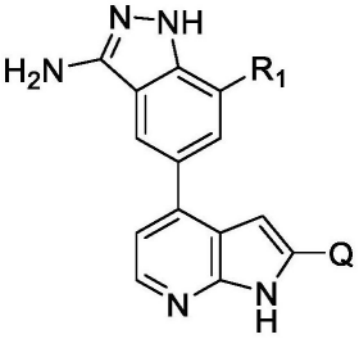
[3101] 实施例273

[3102] 5-(2-((1-苄基哌啶-4-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

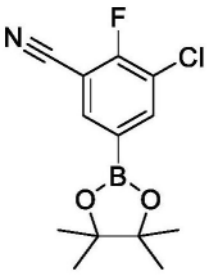
[3103] 

[3104] 在100℃,向5-(2-(哌啶-4-基甲基)-7-氮杂吲哚-4-基)-1H-吲唑-3-胺(0.012g,0.034mmol)和碳酸钾(0.0046g,0.034mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液中加入氯甲基苯(0.0048mL,0.038mmol),将反应混合物搅拌2小时。然后,浓缩反应混合物,通过HPLC纯化残余物,得到标题化合物,为黄色固体(0.84mg,8%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.37-1.50(m,2H)1.79-1.88(m,2H)1.89-2.00(m,1H)2.73(d,J=6.59Hz,2H)3.33(d,J=10.99Hz,4H)4.26(d,J=4.39Hz,2H)6.49(s,1H)7.19(d,J=5.27Hz,1H)7.41(d,J=8.79Hz,1H)7.46(s,5H)7.70(dd,J=8.79,1.32Hz,1H)8.18(s,1H)8.21(d,J=5.27Hz,1H)11.78(br.s.,1H)。m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{27}H_{29}N_6$=437.2448实测=437.2453.

[3105] 第12节-下式化合物:

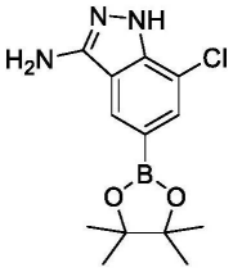
[3106] 

[3107] 3-氯-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈

[3108] 

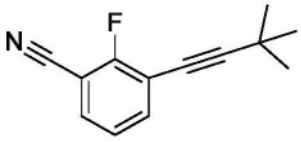
[3109] 储备溶液的制备:将[Ir(OMe)cod]$_2$([(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚体])(104mg,0.312mmol)、dtbpy(二叔丁基-2,2′联吡啶)(84mg,0.312mmol)和B_2pin_2(双(频哪醇基)二硼)(2644mg,10.4mmol)在容量瓶中混合,并用MTBE(叔丁基甲基醚)稀释至25mL。然后在氮气下,将12.6mL储备溶液加入到微波小瓶中的3-氯-2-氟苄腈(0.85g,5.5mmol)中。然后将反应瓶脱氧,密封并在微波中加热至80℃保持30分钟。此后,蒸发溶剂,残余物通过柱色谱纯化(0-20% EtOAc在60-80%石油醚中),得到标题化合物,为白色固体(1.3g,84%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.31(s,12H)7.99-8.07(m,2H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 25.05,85.32,102.93,113.26,121.36,136.54,138.60,141.51,159.40.

[3110] 7-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺

[3111] 

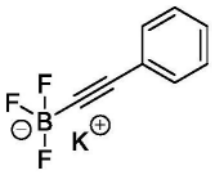
[3112] 向3-氯-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(187)(0.4g,1.4mmol)在乙醇(20mL)中的溶液中加入水合肼(0.22mL,2.47g,6.8mmol,50-60%),将反应回流18小时。蒸发溶剂,并将残余物用12mL EtOAc和石油醚(1:1)研磨,然后真空过滤,用水和60-80%石油醚洗涤,得到所需化合物,为黄色固体(320mg,78%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.31(s,12H)5.68(s,2H)7.45(s,1H)8.15(s,1H)12.02(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 25.17,84.07,102.89,116.70,119.82,125.89,128.07,130.59,146.33.

[3113] 3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2-氟苄腈

[3114] 

[3115] 将3-溴-2-氟苄腈(1g,5mmol)、碘化铜(I)(0.047g,0.25mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.175g,0.25mmol)在15mL的N,N-二甲基甲酰胺-三乙胺(1:4)中的溶液在密封管中脱气,然后加入3,3-二甲基丁-1-炔(0.61g,7.5mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌3小时。反应完成后,反应混合物用EtOAc稀释,用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱纯化(5% EtOAc在60-80%石油醚中)得到产物,为黄色固体(1g,99%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 01.31(s,9H)7.38(t,J=7.69Hz,1H)7.80(td,J=7.58,1.54Hz,1H)7.90(ddd,J=7.80,6.26,1.76Hz,1H).

[3116] (苯乙-1-炔-1-基)三氟硼酸钾

[3117] 

[3118] 在-78℃下,向乙炔基苯(1.6mL,15mmol)的四氢呋喃(30mL)溶液中逐渐加入正丁

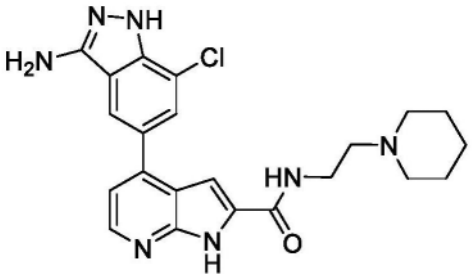
基锂(6mL,15mmol,2.5mol),溶液在该温度搅拌1小时。然后,加入硼酸三甲酯(2.5mL,22.5mmol),将反应混合物在-78℃搅拌1小时,然后升温至-20℃再搅拌1小时。加入二氟化氢钾(7g,90mmol)的饱和水溶液,将反应混合物升温至室温并搅拌18小时。然后蒸发溶剂,用丙酮洗涤残余物并过滤。然后浓缩有机层,残余物溶解在热丙酮中,用乙醚沉淀。然后收集固体,得到标题化合物,为白色固体(2.8g,90%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.28(m,3H)7.28-7.29(m,2H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm 125.53,126.67,128.22,130.90.

[3119] 一般程序A:

[3120] 将所需氯芳基(1当量)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(1.2-1.5当量)、碱基(2当量)以1:3的溶剂的悬浮液在密封管中用氮气脱氧。然后加入[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.05当量),然后将管密封,并将混合物在90-100℃下搅拌18小时。将反应物冷却至室温后,加入EtOAc和水。萃取的有机层用硫酸镁干燥,减压浓缩,残余物用柱色谱纯化。

[3121] 实施例274

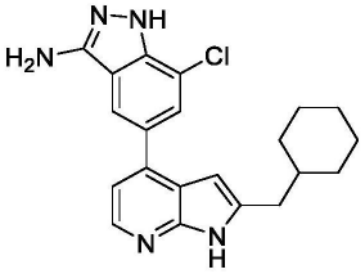
[3122] 4-(3-氨基-7-氯-1H-吲唑-5-基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺

[3123] 

[3124] 将4-氯-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺(100mg,0.3mmol)、7-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(111mg,0.4mmol,1.3当量)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(9.8mg,0.015mmol,5mol%)和二噁烷(1.8mL)装入2-5mL Biotage MW管中。用氮气吹扫所得悬浮液5分钟,然后加入1M K_3PO_4水溶液(1.8mL)。将反应混合物加热至110℃保持16小时。然后将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释,用EtOAc(3×20mL)萃取。然后用碳酸镁干燥合并的有机级分,过滤,在减压下除去溶剂,然后用HPLC纯化粗产物,得到所需产物,为浅黄色固体(54mg)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-D_6)δ1.36-1.48(m,7H),2.36-2.53(m,5H)3.39(s,2H),5.70(s,2H),7.23(d,J=5.05Hz,1H),7.33(d,J=1.7Hz,1H),7.69(s,1H),8.12(s,1H),8.37(d,J=5.00Hz,1H),8.47(bs,1H),12.07(s,1H),12.18(s,1H)。LRMS:计算为$C_{22}H_{24}ClN_7O$ 437.17;实测:438.20

[3125] 实施例275

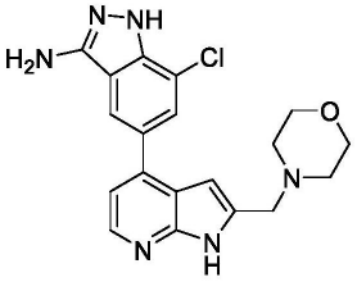
[3126] 7-氯-5-(2-(环己基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[3127] 

[3128] 将4-氯-2-(环已基甲基)-7-氮杂吲哚(0.08g,0.34mmol)、7-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.15g,0.51mmol)、1M磷酸钾溶液(0.68mL,0.68mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.007g,0.01mmol)在2mL乙醇中按照一般程序A所述进行反应,通过柱色谱纯化(60%EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中),得到标题化合物,为白色固体(81mg,63%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.92-1.03(m,2H)1.10-1.18(m,4H)1.16(d,J=9.46Hz,1H)1.66(d,J=10.83Hz,4H)2.65(d,J=7.02Hz,2H)5.69(s,2H)6.40(s,1H)7.14(d,J=4.88Hz,1H)7.67(s,1H)8.14(d,J=1.37Hz,1H)8.16(d,J=4.88Hz,1H)11.56(s,1H)12.03(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)26.10,26.44,33.12,36.18,37.93,97.45,111.92,114.42,116.92,118.46,119.71,125.97,128.73,129.89,138.75,140.89,141.98,149.89,151.16.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{21}H_{23}N_5Cl$=380.1636实测=380.1641.

[3129] 实施例276

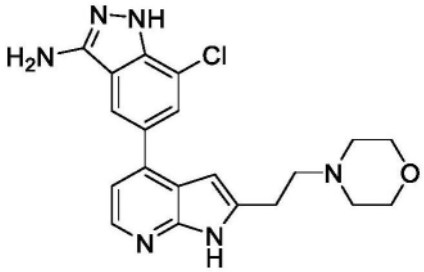
[3130] 7-氯-5-(2-(吗啉代甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[3131] 

[3132] 将4-((4-氯-7-氮杂吲哚-2-基)甲基)吗啉(0.1g,0.36mmol)、7-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.16g,0.53mmol)、1M磷酸钾溶液(0.72mL,0.72mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.008g,0.01mmol)在2mL乙醇中按照一般程序A所述进行反应,通过柱色谱纯化(90% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中),得到标题化合物,为白色固体(65mg,47%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.42(br.s.,4H)3.58(t,J=4.17Hz,4H)3.66(s,2H)5.75(br.s.,2H)6.57(d,J=1.76Hz,1H)7.17(d,J=4.83Hz,1H)7.68(d,J=1.32Hz,1H)8.15(d,J=0.88Hz,1H)8.21(d,J=4.83Hz,1H)11.77(s,1H)12.08(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)46.20,53.61,66.59,99.19,113.17,114.61,116.90,118.04,118.50,119.84,122.96,126.00,129.67,139.61,142.89,147.45,149.92.m/z(ESI-MS)$[M]^+$383.2.

[3133] 实施例277

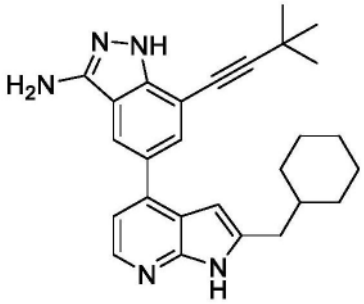
[3134] 7-氯-5-(2-(2-吗啉代乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[3135] 

[3136] 将4-(2-(4-氯-7-氮杂吲哚-2-基)乙基)吗啉(0.1g,0.37mmol)、7-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.16g,0.56mmol)、1M磷酸钾溶液(0.74mL,0.74mmol)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.008g,0.01mmol)在2mL乙醇中按照一般程序所述进行反应,通过柱色谱纯化(90% EtOAc和1%三乙胺在60-80%石油醚中),得到标题化合物,为白色固体(63.3mg,43%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.45(br.s.,4H)2.70(t,J=7.71Hz,2H)2.94(t,J=7.63Hz,2H)3.59(t,J=4.58Hz,4H)5.69(br.s.,2H)6.38-6.54(m,1H)7.15(d,J=5.04Hz,1H)7.68(d,J=1.22Hz,1H)8.11-8.21(m,2H)11.61(s,1H)12.03(br.s.,1H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)25.84,53.60,58.02,66.68,97.14,110.82,114.46,116.17,118.42,119.73,125.96,126.99,129.81,138.95,140.37,142.18,149.86,150.58.m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{20}H_{22}ON_6Cl$=397.1538实测=397.1542.

[3137] 实施例278

[3138] 5-(2-(环己基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺

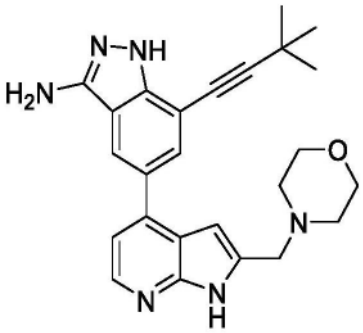
[3139] 

[3140] 将7-氯-5-(2-(环己基甲基)-7-氮杂吲哚-4-基)-1H-吲唑-3-胺(0.03g,0.08mmol)、(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]氯化钯(II)(0.003g,0.004mmol)、2M碳酸钾(0.23mL,0.4mmol)和(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)三氟硼酸钾(0.03g,0.158mmol)在0.7mL的1,4二噁烷溶液中在密封管中脱气,并在110℃下搅拌18小时。此后,用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用硫酸镁干燥并减压浓缩,通过HPLC纯化残余物,得到产物,为黄色固体(13.3mg,26%),1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.93-1.04(m,2H)1.07-1.32(m,4H)1.38(s,9H)1.67(d,J=11.80Hz,4H)1.74(td,J=6.40,3.51Hz,1H)2.68(d,J=7.03Hz,2H)6.49(s,1H)7.27(d,J=5.02Hz,1H)7.62(d,J=1.25Hz,1H)8.20(m,2H)11.88(br.s.,1H)12.01(br.s.,1H)。m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{27}H_{32}N_5$=426.2652实测=426.2657.

[3141] 实施例279

[3142] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-(吗啉代甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-

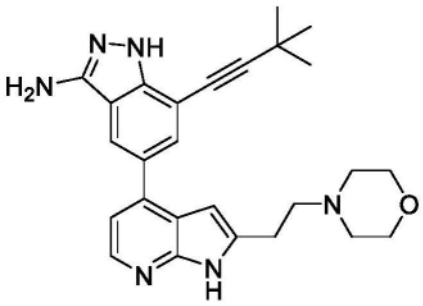
基)-1H-吲唑-3-胺

[3143] 

[3144] 将7-氯-5-((2-吗啉代甲基)-7-氮杂吲哚-4-基)-1H-吲唑-3-胺(0.03g,0.07mmol)、(2-二环已基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]氯化钯(II)(0.005g,0.007mmol)、2M碳酸钾(0.21mL,0.42mmol)和(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)三氟硼酸钾(0.03g,0.157mmol)在0.7mL的二噁烷溶液中在密封管中脱气,并在110℃搅拌18小时。此后,用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用硫酸镁干燥并减压浓缩,通过HPLC纯化残余物,得到产物,为黄色固体(10.7mg,23%),1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm1.37(s,9H)3.15(br.s.,2H)3.38(br.s.,2H)3.64(br.s.,2H)3.95(br.s.,2H)4.53(br.s.,2H)6.90(s,1H)7.27(d,J=4.83Hz,1H)7.59(d,J=1.32Hz,1H)8.16(d,J=1.32Hz,1H)8.35(d,J=4.83Hz,1H)11.92(br.s.,1H)12.00(br.s.,1H)。^{13}CNMR(100MHz,DMSO-d_6)δppm31.20,31.24,51.63,53.13,63.94,74.86,95.67,98.45,103.99,106.08,115.35,117.88,121.11,121.27,128.25,129.42,138.56,141.97,142.67,149.71,150.81.m/z(ESI-MS)$[M]^+$429.1.

[3145] 实施例280

[3146] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-(2-吗啉代乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

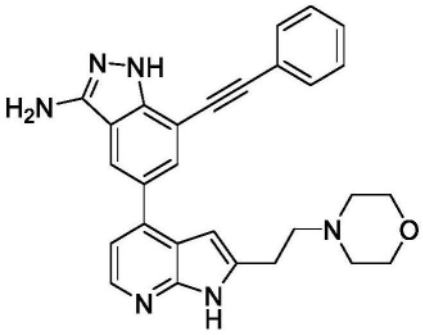
[3147] 

[3148] 将7-氯-5-(2-(2-吗啉代乙基)-7-氮杂吲哚-4-基)-1H-吲唑-3-胺(0.03g,0.075mmol)、(2-二环已基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]氯化钯(II)(0.006g,0.007mmol)、2M碳酸钾(0.22mL,0.45mmol)和(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)三氟硼酸钾(0.03g,0.151mmol)在0.7mL的1,4二噁烷溶液中在密封管中脱气,并在110℃搅拌18小时。此后,用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用硫酸镁干燥并减压浓缩,通过HPLC纯化残余物,得到产物,为黄色固体(10.4mg,17%),1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.38(s,9H)3.16(br.s.,2H)3.25(t,J=7.78Hz,2H)3.45-3.60(m,4H)3.67(t,J=11.29Hz,2H)4.02(d,J=12.05Hz,2H)6.58(s,1H)7.20(d,J=5.02Hz,1H)7.57(d,J=1.51Hz,1H)8.13(d,J=1.51Hz,1H)8.24(d,J=5.02Hz,

1H)11.79-11.97(m,2H)。m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{26}H_{31}ON_6$=443.2554实测=443.2557.

[3149] 实施例281

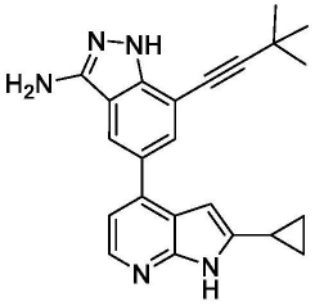
[3150] 5-(2-(2-吗啉代乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-7-(苯乙炔基)-1H-吲唑-3-胺

[3151] 

[3152] 将7-氯-5-(2-(2-吗啉代乙基)-7-氮杂吲哚-4-基)-1H-吲唑-3-胺(0.03g,0.075mmol)、(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]氯化钯(II)(0.006g,0.007mmol)、2M碳酸钾溶液(0.22mL,0.45mmol)和(苯乙-1-炔-1-基)三氟硼酸钾(193)(0.03g,0.151mmol)在0.7mL的1,4二噁烷溶液中在密封管中脱气,并在110℃搅拌18小时。此后,用EtOAc稀释反应混合物,并用1M碳酸钠萃取。用盐水洗涤萃取的有机层,用硫酸镁干燥并减压浓缩,通过HPLC纯化残余物,得到产物,为黄色固体(17mg,16%),1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.15(br.s.,2H)3.27(t,J=7.91Hz,2H)3.42-3.61(m,4H)3.68(t,J=10.92Hz,2H)3.90-4.09(m,2H)6.64(s,1H)7.27(d,J=5.27Hz,1H)7.44-7.51(m,3H)7.72-7.76(m,2H)7.82(d,J=1.51Hz,1H)8.25(d,J=1.51Hz,1H)8.28(d,J=5.02Hz,1H)11.95(br.s.,1H)。m/z(ESI-HRMS)计算为$C_{28}H_{27}ON_6$=463.2241实测=463.2245.

[3153] 实施例294

[3154] 5-(2-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺

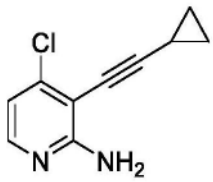
[3155] 

[3156] 在氩气氛下,向微波小瓶中加入7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(94.6mg,0.279mmol)、4-氯-2-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(53.7mg,0.279mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2(18.2mg,0.028mmol)和碳酸铯(273mg,0.836mmol)。向小瓶中加入二噁烷:水(9:1),并将混合物脱气,在80℃搅拌18小时。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯和饱和碳酸钠溶液稀释,分离有机相。用乙酸乙酯萃取水相三次,干燥合并的有机相(硫酸镁),过滤,真空浓缩。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯0→100%]接着制备型HPLC纯化,得到标题化合物,为橙色固体形式的(11.8mg,11%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.76(br s,1H,Ar-NH),11.49(br s,1H,Ar-NH),8.14-8.06(m,2H,

2xAr-H),7.53(d,J=1.4Hz,1H,Ar-H),7.09(d,J=4.9Hz,1H,Ar-H),6.36(d,J=1.8Hz,1H,Ar-H),5.61(br s,2H,NH_2),2.13-2.03(m,1H,^{c}Pr-CH),1.37(s,9H,^{t}Bu),1.03-0.95(m,2H,^{c}Pr-CH_2),0.92-0.85(m,2H,^{c}Pr-CH_2)。LRMS:计算为$C_{23}H_{23}N_5$369.20实测370.3(M+1).

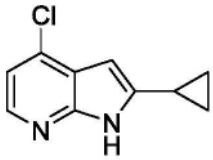
[3157] 实施例294的路线

[3158] 4-氯-3-(环丙基乙炔基)吡啶-2-胺

[3159] 

[3160] 向4-氯-3-碘吡啶-2-胺(300mg,1.18mmol)、$Pd_2Cl_2(PPh_3)_2$(82.8mg,0.118mmol)和碘化铜(I)(44.9mg,0.236mmol)在1:1N,N-二甲基甲酰胺:三乙胺(0.3mM)中的脱气溶液中加入环丙基乙炔(162μL,2.36mmol),并将混合物在60℃下搅拌16小时。将混合物冷却至室温,用硅藻土过滤,用乙酸乙酯和盐水稀释,分离有机相。用乙酸乙酯萃取水相三次,干燥合并的有机相(硫酸镁),过滤,真空浓缩。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯0→30%]得到标题化合物,为橙色油,静置后固化(216mg,1.12mmol,95%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.82(d,J=5.5Hz,1H,Ar-H),6.66(d,J=5.5Hz,1H,Ar-H),5.10(br s,2H,NH_2),1.59-1.50(m,1H,^{c}Pr-CH),0.98-0.90(m,2H,^{c}Pr-CH_2),0.90-0.84(m,2H,^{c}Pr-CH_2)。LRMS:计算为$C_{10}H_9{}^{35}ClN_2$ 192.05实测193.1(M+1).

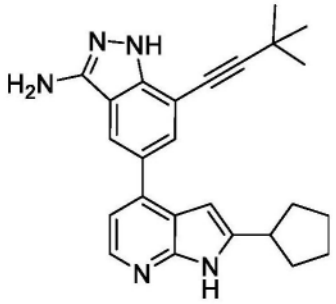
[3161] 4-氯-2-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[3162] 

[3163] 向4-氯-3-(环丙基乙炔基)吡啶-2-胺(151mg,0.783mmol)和18-冠-6(20.7mg,0.0783mmol)在无水甲苯(65mM)中的溶液中加入叔丁醇钾(862μL,1.72mmol,2M在四氢呋喃中),并将混合物在100℃搅拌18小时。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯和饱和碳酸钠溶液稀释,分离有机相。用乙酸乙酯萃取水相三次,干燥合并的有机相(硫酸镁),过滤,真空浓缩。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯0→40%]得到标题化合物,为浅黄色固体(22.8mg,0.118mmol,15%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ11.14(br s,1H,NH),8.12(d,J=5.3Hz,1H,Ar-H),7.06(d,J=5.3Hz,1H,Ar-H),6.25(d,J=1.5Hz,1H,Ar-H),2.13-2.06(m,1H,^{c}Pr-CH),1.13-1.09(m,2H,^{c}Pr-CH_2),0.98-0.93(m,2H,^{c}Pr-CH_2)。LRMS:计算为$C_{10}H_9{}^{35}ClN_2$ 192.05实测193.1(M+1).

[3164] 实施例295

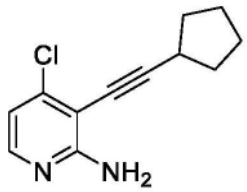
[3165] 5-(2-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺

[3166] 

[3167] 在氩气氛下,向微波小瓶中加入7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(88.6mg,0.261mmol)、4-氯-2-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(57.6mg,0.261mmol)、$Pd(dtbpf)Cl_2$(17.0mg,0.026mmol)和碳酸铯(255mg,0.783mmol)。向小瓶中加入二噁烷:水(9:1),并将混合物脱气,在80℃搅拌18小时。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯和饱和碳酸钠溶液稀释,分离有机相。用乙酸乙酯萃取水相三次,干燥合并的有机相(硫酸镁),过滤,真空浓缩。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯0→100%]接着制备型HPLC纯化,得到标题化合物,为棕色固体(10.7mg,10%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.78(br s,1H,Ar-NH),11.58(br s,1H,Ar-NH),8.14(d,J=5.0Hz,1H,Ar-H),8.12(d,J=1.4Hz,1H,Ar-H),7.53(d,J=1.4Hz,1H,Ar-H),7.10(d,J=5.0Hz,1H,Ar-H),6.38(d,J=1.4Hz,1H,Ar-H),5.62(br s,2H,NH_2),3.19(pent.,J=8.0Hz,1H,^{c}Pent-CH),2.14-2.03(m,2H,^{c}Pent-CH_2),1.83-1.60(m,6H,^{c}Pent-CH_2),1.36(s,9H,^{t}Bu)。LRMS:计算为$C_{25}H_{27}N_5$ 397.23实测398.3(M+1).

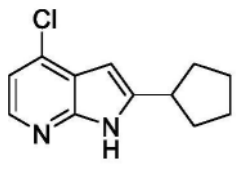
[3168] 实施例295的路线

[3169] 4-氯-3-(环戊基乙炔基)吡啶-2-胺

[3170] 

[3171] 向4-氯-3-碘吡啶-2-胺(300mg,1.18mmol)、$Pd_2Cl_2(PPh_3)_2$(82.8mg,0.118mmol)和碘化铜(I)(44.9mg,0.236mmol)在1:1N,N-二甲基甲酰胺:三乙胺(0.3mM)中的脱气溶液中加入环戊基乙炔(284μL,2.36mmol),并将混合物在60℃下搅拌16小时。将混合物冷却至室温,用硅藻土过滤,用乙酸乙酯和盐水稀释,分离有机相。用乙酸乙酯萃取水相三次,干燥合并的有机相(硫酸镁),过滤,真空浓缩。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯0→20%]得到标题化合物,为橙色油,静置后固化(255mg,1.16mmol,98%)。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.78(d,J=5.5Hz,1H,Ar-H),6.63(d,J=5.6Hz,1H,Ar-H),5.28(br s,2H,NH_2),2.96-2.86(m,1H,CH),2.01-1.95(m,2H,CH_2),1.82-1.68(m,6H,CH_2),1.65-1.55(m,2H,CH_2)。LRMS:计算为$C_{12}H_{13}{}^{35}ClN_2$ 220.08实测221.2(M+1).

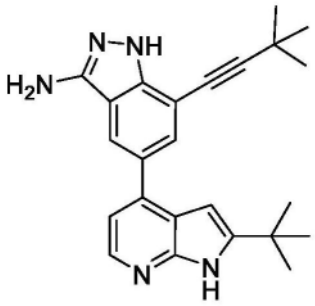
[3172] 4-氯-2-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[3173] 

[3174] 向4-氯-3-(环戊基乙炔基)吡啶-2-胺(230mg,1.04mmol)的二噁烷(4mL)溶液中加入叔丁醇钾(293mg,2.61mmol)和18-冠-6(27.6mg,0.104mmol),混合物在100℃搅拌18小时。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯和饱和碳酸钠溶液稀释,分离有机相。用乙酸乙酯萃取水相三次,干燥合并的有机相(硫酸镁),过滤,真空浓缩。用1:2乙醚:石油醚研磨,得到标题化合物,为浅棕色固体(61.0mg,0.276mmol,27%)。使用18-冠-6(15mg,0.0567mmol)和叔丁醇钾(700uL,1.40mmol,2M在四氢呋喃中)在130℃的微波辐射下使滤液再次经受上述条件30分钟。对合并的滤液和再次经受上述分离的滤液[汽油:乙酸乙酯0→40%]进行快速柱色谱,得到标题化合物,为浅黄色固体(92.6mg,0.420mmol,40%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ10.86(br s,1H,NH),8.09(d,J=5.3Hz,1H,Ar-H),7.07(d,J=5.3Hz,1H,Ar-H),6.32(d,J=1.6Hz,1H,Ar-H),3.34-3.21(m,1H,CH),2.25-2.13(m,2H,CH_2),1.92-1.70(m,6H,CH_2)。LRMS:计算为$C_{12}H_{13}{}^{35}ClN_2$ 220.08实测221.2(M+1).

[3175] 实施例296

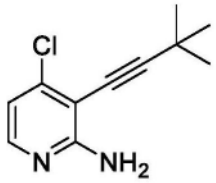
[3176] 5-(2-(叔丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺

[3177] 

[3178] 在氩气氛下,向微波小瓶中加入7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(93.3mg,0.275mmol)、2-(叔丁基)-4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(52.2mg,0.250mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2(16.3mg,0.025mmol)和碳酸铯(163mg,0.500mmol)。向小瓶中加入DMF:水(4:1),并将混合物脱气,在100℃搅拌18小时。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯和饱和碳酸钠溶液稀释,分离有机相。用乙酸乙酯萃取水相三次,用氯化锂溶液(10w/v%)洗涤合并的有机相五次,干燥(硫酸镁),过滤,真空浓缩。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯0→100%]接着制备型HPLC纯化,得到标题化合物,为白色固体(13.5mg,14%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.78(br s,1H,NH),11.63(br s,1H,NH),8.16(d,J=5.0Hz,1H,Ar-H),8.13(s,1H,Ar-H),7.54(s,1H,Ar-H),7.10(d,J=5.0Hz,1H,Ar-H),6.32(s,1H,Ar-H),5.63(br s,2H,NH_2),1.38(s,9H,^{t}Bu),1.36(s,9H,^{t}Bu)。LRMS:计算为$C_{24}H_{27}N_5$ 385.23实测386.3(M+1).

[3179] 实施例296的路线

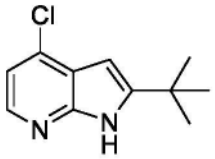
[3180] 4-氯-3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-胺

[3181] 

[3182] 向4-氯-3-碘吡啶-2-胺(300mg,1.18mmol)、$Pd_2Cl_2(PPh_3)_2$(82.8mg,0.118mmol)和

碘化铜(I)(44.9mg,0.236mmol)在1:1N,N-二甲基甲酰胺:三乙胺(0.3mM)中的脱气溶液中加入3,3-二甲基-1-丁炔(290uL,2.36mmol),并将混合物在60℃下搅拌16小时。将混合物冷却至室温,用硅藻土过滤,用乙酸乙酯和盐水稀释,分离有机相。用乙酸乙酯萃取水相三次,干燥合并的有机相(硫酸镁),过滤,真空浓缩。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯0→30%]得到标题化合物,为黄色固体(246mg,1.18mmol,定量)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.83(d,J=5.4Hz,1H,Ar-H),6.67(d,J=5.4Hz,1H,Ar-H),5.07(br s,2H,NH_2),1.36(s,9H,^{t}Bu)。LRMS:计算为$C_{11}H_{13}{}^{35}ClN_2$ 208.08实测209.2(M+1).

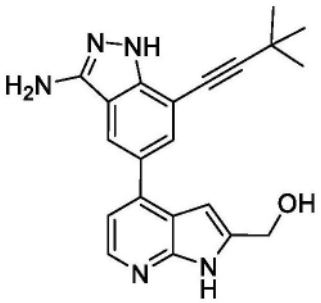
[3183] 2-(叔丁基)-4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[3184] 

[3185] 向4-氯-3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-2-胺(236mg,1.13mmol)和18-冠-6(29.9mg,0.113mmol)在无水甲苯(65mM)中的溶液中加入叔丁醇钾(1.25mL,2.49mmol,2M在四氢呋喃中),并将混合物在100℃搅拌18小时。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯和饱和碳酸钠溶液稀释,分离有机相。用乙酸乙酯萃取水相三次,干燥合并的有机相(硫酸镁),过滤,真空浓缩。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯0→40%]得到标题化合物,为浅黄色固体(65.3mg,0.313mmol,28%)。^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ10.99(br s,1H,NH),8.15(d,J=5.3Hz,1H,Ar-H),7.08(d,J=5.3Hz,1H,Ar-H),6.32(d,J=2.3Hz,1H,Ar-H),1.48(s,9H,^{t}Bu)。LRMS:计算为$C_{11}H_{13}ClN_2$ 208.08实测209.2(M+1).

[3186] 实施例297

[3187] (4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲醇

[3188] 

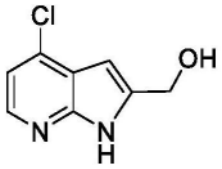
[3189] 在氩气氛下,向7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(56.72mg,0.167mmol,1.1Eq)在脱气的9:1二噁烷/水溶液(3mL)中的溶液中加入(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲醇(27.77mg,0.152mmol,1当量)、碳酸铯(148.57mg,0.456mmol,3当量)和1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁氯化钯(9.90mg,0.0152mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。

[3190] 用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(0%至100% EtOAc在石油醚中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题化合物,为白色固体(41mg,0.114mmol,75%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.78(s,1H),11.60(s,1H),8.18(d,J=5.0Hz,1H),8.13(d,J=1.7Hz,1H),7.56(d,J=1.5Hz,1H),7.14(d,J=5.0Hz,1H),6.54(d,J=2.0Hz,1H),5.60(s,2H),5.27(t,J=5.6Hz,1H),4.65

(d,J＝5.7Hz,2H),1.37(s,9H)ppm。LRMS:计算为$C_{21}H_{21}N_5O$要求359.43实测360.3(M+H)。

[3191] 实施例297的路线

[3192] (4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲醇

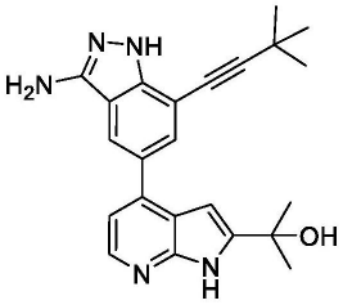
[3193] 

[3194] 在室温和氩气氛下,向4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(300mg,1.42mmol,1当量)在2mL四氢呋喃中的溶液中滴加1M氢化铝锂在THF(0.5mL,5.68mmol,4当量)中的溶液。将所得反应混合物加热至70℃保持3小时。

[3195] 然后将反应物冷却至0℃,依次加入EtOAc(10mL)和水(10mL),所得悬浮液通过硅藻土过滤。用EtOAc(10mL)洗涤滤液,分离有机层和水层。水层用EtOAc(2×10mL)萃取。用水(2×10mL)洗涤合并的有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发,获得标题化合物(129.65mg,0.71mmol,50%),其纯度足以用于下一步骤。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.91(s,1H),8.12-8.06(m,1H),7.16-7.11(m,1H),6.36(s,1H),5.36(t,J＝5.5Hz,1H),4.62(d,J＝4.6Hz,2H)ppm。LRMS(ESI+ve):计算为$C_8H_7ClN_2O$要求182.6实测183.1(M+H)。

[3196] 实施例298

[3197] 2-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)丙-2-醇

[3198] 

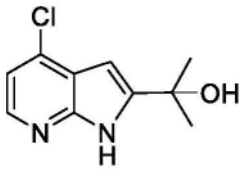
[3199] 在氩气氛下,向7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(56.04mg,0.165mmol,1.1Eq)在脱气的9:1二噁烷/水溶液(3mL)中的溶液中加入2-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)丙-2-醇(32mg,0.150mmol,1当量)、碳酸铯(146.61mg,0.45mmol,3当量)和1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁氯化钯(9.77mg,0.0150mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。

[3200] 用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(0%至100% EtOAc在石油醚中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题化合物,为白色固体(30mg,0.114mmol,55%)。

[3201] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.77(s,1H),11.52(br.s,1H),8.17(d,J＝5.0Hz,1H),8.11(d,J＝1.6Hz,1H),7.54(d,J＝1.5Hz,1H),7.11(d,J＝5.0Hz,1H),6.45(d,J＝2.1Hz,1H),5.61(s,2H),5.20(s,1H),1.56(s,6H),1.37(s,9H)ppm。LRMS:计算为$C_{23}H_{25}N_5O$要求387.49实测388.3(M+H)。

[3202] 实施例298的路线

[3203] 2-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)丙-2-醇

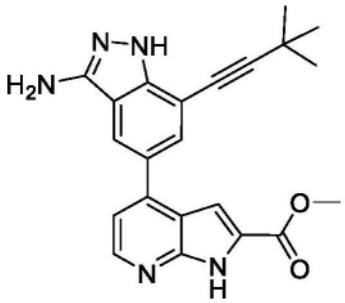
[3204] 

[3205] 在0℃氩气氛下,向4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(300mg,1.42mmol,1当量)在1.5mL四氢呋喃中的溶液中滴加2.5M甲基溴化镁在乙醚(1.14mL,2.84mmol,2当量)中的溶液。然后将所得反应混合物在40℃下搅拌过夜。

[3206] 将反应物缓慢倒入冰冷的饱和NH4Cl溶液中,用EtOAc(10mL)萃取。用盐水(2×10mL)洗涤合并的有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。残余物通过快速柱色谱(60% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题化合物(269.22mg,1.28mmol,90%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.84(s,1H),8.09(d,J=5.2Hz,1H),7.12(d,J=5.2Hz,1H),6.30(d,J=1.8Hz,1H),5.29(s,1H),3.32(s,1H),1.54(s,6H)ppm。LRMS(ESI+ve):计算为$C_{10}H_{11}ClN_2O$要求210.6实测211.2(M+H).

[3207] 实施例299

[3208] 4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯

[3209] 

[3210] 在氩气氛下,向7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(354.14mg,1.044mmol,1.1Eq)在脱气的9:1二噁烷/水溶液(3mL)中的溶液中加入4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(200mg,0.949mmol,1当量)、碳酸铯(927.61mg,2.847mmol,5当量)和1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁氯化钯(61.85mg,0.0949mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。

[3211] 用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(0%至100% EtOAc在石油醚中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题化合物,为白色固体(73.53mg,0.189mmol,20%)。

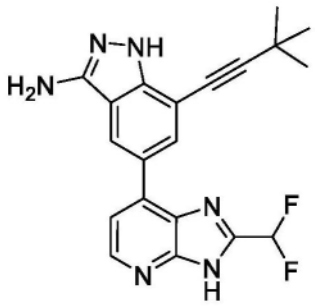
[3212] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.63(s,1H),11.84(s,1H),8.44(d,J=4.8Hz,1H),8.20(d,J=1.5Hz,1H),7.56(d,J=1.5Hz,1H),7.35(d,J=2.1Hz,1H),7.29(d,J=4.9Hz,1H),5.69(br.s,2H),3.90(s,3H),1.37(s,9H)ppm。LRMS:计算为$C_{22}H_{21}N_5O_2$要求387.44实测388.1(M+H).

[3213] 第13节-咪唑并吡啶

[3214] 实施例300

[3215] 5-(2-(二氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-

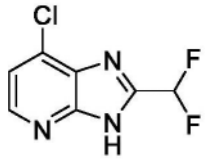
基)-1H-吲唑-3-胺

[3216] 

[3217] 在氩气氛下,向微波小瓶中加入7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(125mg,0.368mmol)、7-氯-2-(二氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(75.0mg,0.368mmol)、$Pd(dtbpf)Cl_2$(24.0mg,0.0368mmol)和碳酸铯(360mg,1.11mmol)。向小瓶中加入DMF:水(9:1),并将混合物脱气,在100℃搅拌18小时。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液稀释,分离有机相。用乙酸乙酯萃取水相三次,用氯化锂溶液(10w/v%)洗涤合并的有机相五次,干燥(硫酸镁),过滤,真空浓缩。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯0→100%]接着制备型HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色固体(11.7mg,8%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.91(br s,1H,NH),11.78(br s,1H,NH),8.53(d,J=1.5Hz,1H,Ar-H),8.42(d,J=1.5Hz,1H,Ar-H),8.25(d,J=5.2Hz,1H,Ar-H),7.44(d,J=5.2Hz,1H,Ar-H),5.58(br s,2H,NH_2),3.79(p,J=8.7Hz,1H,^{c}Bu-CH),2.48-2.31(m,4H,^{c}Bu-CH_2),2.14-2.02(m,1H,^{c}Bu-CH_2),2.02-1.88(m,1H,^{c}Bu-CH_2),1.37(s,9H,^{t}Bu)。LRMS:计算为$C_{20}H_{18}F_2N_6$ 380.16实测381.3(M+1).

[3218] 实施例300的路线

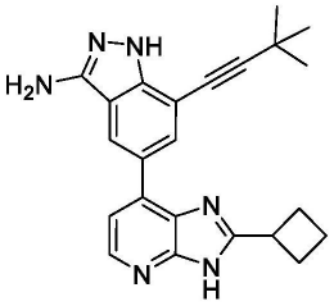
[3219] 7-氯-2-(二氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[3220] 

[3221] 将4-氯吡啶-2,3-二胺(144mg,1.00mmol)和羧酸(70μL,1.1mmol)在多磷酸(4mL)中的溶液在密封的微波小瓶中于100℃搅拌18小时。将混合物冷却至室温,用水和冰稀释,并调节至pH7(NaOH颗粒,然后是2M NaOH溶液)。用乙酸乙酯萃取混合物三次,干燥(硫酸镁)合并的有机相,过滤,真空浓缩,得到标题化合物,为浅棕色固体(166mg,81%),无需进一步纯化即可使用。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.38(br s,1H,NH),8.41(d,J=5.2Hz,1H,Ar-H),7.51(d,J=5.2Hz,1H,Ar-H),7.32(t,J=52.9Hz,1H,CF_2H)。LRMS:计算为$C_7H_4{}^{35}ClF_2N_3$ 203.01实测204.1(M+1).

[3222] 实施例301

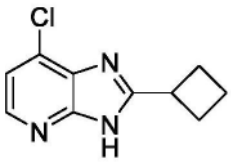
[3223] 5-(2-环丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺

[3224] 

[3225] 在氩气氛下,向微波小瓶中加入7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(97.1mg,0.286mmol)、7-氯-2-环丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(65.4mg,0.315mmol)、$Pd(dtbpf)Cl_2$(25.0mg,0.0384mmol)和碳酸铯(280mg,0.859mmol)。向小瓶中加入DMF:水(9:1),并将混合物脱气,在100℃搅拌18小时。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯和饱和碳酸钠溶液稀释,分离有机相。用乙酸乙酯萃取水相三次,用氯化锂溶液(10w/v%)洗涤合并的有机相五次,干燥(硫酸镁),过滤,真空浓缩。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯0→100%]接着制备型HPLC纯化,得到标题化合物,为带有约15%杂质的白色固体(5.5mg,5%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.91(br s,1H,NH),11.78(br s,1H,NH),8.53(d,J=1.5Hz,1H,Ar-H),8.42(d,J=1.5Hz,1H,Ar-H),8.25(d,J=5.2Hz,1H,Ar-H),7.44(d,J=5.2Hz,1H,Ar-H),5.58(br s,2H,NH_2),3.79(p,J=8.7Hz,1H,^{c}Bu-CH),2.48-2.31(m,4H,^{c}Bu-CH_2),2.14-2.02(m,1H,^{c}Bu-CH_2),2.02-1.88(m,1H,^{c}Bu-CH_2),1.37(s,9H,^{t}Bu)。LRMS:计算为$C_{23}H_{24}N_6$384.21实测385.4(M+1)。

[3226] 实施例301的路线

[3227] 7-氯-2-环丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[3228] 

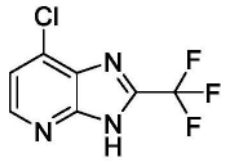
[3229] 将4-氯吡啶-2,3-二胺(144mg,1.00mmol)和羧酸(105μL,1.1mmol)在多磷酸(4mL)中的溶液在密封的微波小瓶中于130℃搅拌18小时。将混合物冷却至室温,用水和冰稀释,并调节至pH7(NaOH颗粒,然后是2M NaOH溶液)。通过真空过滤收集标题化合物,为黑色固体(211mg,100%),其无需进一步纯化即可使用。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.15(br s,1H,NH),8.16(d,J=5.3Hz,1H,Ar-H),7.27(d,J=5.3Hz,1H,Ar-H),3.74(p,J=8.6Hz,1H,^{c}Bu-CH),2.47-2.39(m,2H,^{c}Bu-CH_2),2.38-2.30(m,2H,^{c}Bu-CH_2),2.12-2.01(m,1H,^{c}Bu-CH_2),1.96-1.88(m,1H,^{c}Bu-CH_2)。LRMS:计算为$C_{10}H_{10}{}^{35}ClN_3$ 207.06实测208.2(M+1)。

[3230] 实施例308

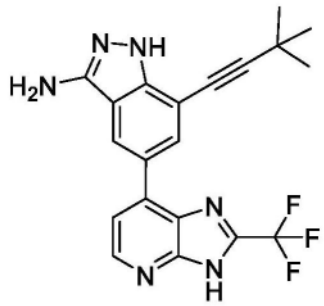
[3231] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吲唑-3-胺

[3232] 实施例308的路线

[3233] 7-氯-2-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[3234] 

[3235] 将4-氯吡啶-2,3-二胺(144mg,1.00mmol)和三氟乙酸(80μL,1mmol)在多磷酸(4mL)中的溶液在密封的微波小瓶中于100℃搅拌18小时。将混合物冷却至室温,用水和冰稀释,并调节至pH7(NaOH颗粒,然后是2M NaOH溶液)。用乙酸乙酯萃取混合物三次,干燥(硫酸镁)合并的有机相,过滤,真空浓缩,得到标题化合物,为浅棕色固体(187mg,85%),无需进一步纯化即可使用。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ15.09(br s,1H,NH),8.50(d,J=5.3Hz,1H,Ar-H),7.60(d,J=5.3Hz,1H,Ar-H)。LRMS:计算为$C_7H_3ClF_3N_3$ 221.57实测222.1(M+1).7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吲唑-3-胺SU1737

[3236] 

[3237] 在氩气氛下,向微波小瓶中加入7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(123mg,0.361mmol)、7-氯-2-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(80mg,0.361mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2(24mg,0.036mmol)和碳酸铯(353mg,1.08mmol)。向小瓶中加入DMF:水(9:1),并将混合物脱气,在100℃搅拌18小时。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液稀释,分离有机相。用乙酸乙酯萃取水相三次,用氯化锂溶液(10w/v%)洗涤合并的有机相五次,干燥(硫酸镁),过滤,真空浓缩。制备型HPLC纯化,然后从乙酸乙酯中重结晶,得到标题化合物,为黄色固体(47mg,33%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ14.78(br s,1H,NH),11.90(br s,1H,NH),8.58(s,1H,Ar-H),8.52(d,J=4.8Hz,1H,Ar-H),8.32(s,1H,Ar-H),7.66(d,J=4.8Hz,1H,Ar-H),5.66(br s,2H,NH_2),1.38(s,9H,^{t}Bu)。LRMS:计算为$C_{20}H_{17}F_3N_6$ 398.4实测399.3(M+1).

[3238] 其它实施例

[3239] 一般程序

[3240] 一般程序1:Suzuki偶联

[3241] 在氩气氛下,向微波小瓶中加入芳基氯(1-1.1当量)、芳基BPin(1-1.1当量)、钯催化剂[10mol%]和碳酸铯(2-3当量)。向小瓶中加入二噁烷:水或DMF:水(9:1-4:1),混合物脱气,并在微波辐射下在80℃搅拌18小时或在120℃搅拌90分钟。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯和饱和碳酸钠溶液稀释,分离有机相。用乙酸乙酯萃取水相三次,如果使用DMF,用LiCl 10%w/v溶液萃取有机相五次,干燥合并的有机相(硫酸镁),过滤,并真空浓缩。

[3242] 一般程序2:Buchwald偶联

[3243] 在惰性气氛下,向微波小瓶中加入Pd(OAc)$_2$[2-5mol%]和4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽[3-10mol%],然后加入干溶剂,将其在室温-80℃下搅拌10分钟,得到催化剂

溶液。在惰性气氛下向单独的微波小瓶中加入芳基卤(1当量)、胺(1-1.5当量),和碱(1-2当量),其次是溶剂和催化剂溶液。将混合物脱气,并在60-110℃下搅拌18小时。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯和饱和碳酸钠溶液稀释,分离有机相。用乙酸乙酯萃取水相三次,干燥合并的有机相(硫酸镁),过滤,真空浓缩。

[3244] 一般程序3:四氢吡喃保护

[3245] 在惰性气氛下向圆底烧瓶中加入胺(1当量)和PTSA[10mol%]。加入干燥的THF,然后是3,4-二氢-2H-吡喃(2当量),并在65℃下搅拌反应18小时。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯和水稀释,分离有机相。用乙酸乙酯萃取水相三次,干燥合并的有机相(硫酸镁),过滤,真空浓缩。

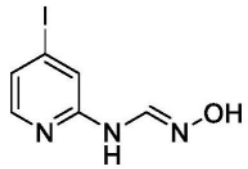
[3246] 一般程序4:硝基还原

[3247] 向圆底烧瓶中加入硝基化合物(1当量)和在甲醇中的钯碳(10%,湿)[10mol%]。烧瓶用氢气吹扫5分钟,然后在室温下搅拌5小时。让混合物冷却并真空浓缩。

[3248] 实施例309-N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基氰SU1770

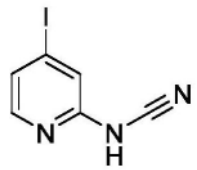
[3249] 至SU1770的路线

[3250] N'-羟基-N-(4-碘吡啶-2-基)甲酰胺

[3251] 

[3252] 将N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(1.6g,1.8mL,13.64mmol,3当量)加入到4-碘吡啶-2-胺(1g,4.55mmol,1当量)的2-丙醇(10mL)溶液中。将反应混合物在氮气下回流2小时。将反应混合物冷却至50℃,并加入盐酸羟胺(0.6g,9.1mmol,2当量),将反应混合物在氮气下于50℃搅拌18小时。将反应混合物减压浓缩,将残余物在DCM(20mL)和NaOH水溶液(2N,5mL)的混合物中搅拌30分钟。用无水硫酸钠干燥有机层,并在减压下除去。使用柱色谱(50% EtOAc的石油醚溶液)纯化粗残余物,得到标题化合物,为白色固体(0.42g,1.6mmol,35%)。

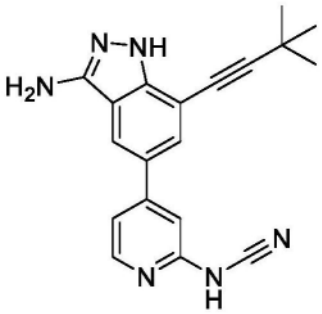
[3253] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ10.20(s,1H),9.43(d,J=9.9Hz,1H),7.85(d,J=5.3Hz,1H),7.81(d,J=9.8Hz,1H),7.53(s,1H),7.21(d,J=5.3Hz,1H).N-(4-碘吡啶-2-基)氨基氰

[3254] 

[3255] 在0℃下,将$POCl_3$(0.7g,0.4mL,4.56mmol,1.2当量)滴加到N'-羟基-N-(4-碘吡啶-2-基)甲酰胺(1g,3.8mmol,1当量)在无水DMA(5mL)中的溶液中,同时用氮气吹扫。将反应混合物在氮气下室温搅拌2小时。将反应混合物在EtOAc(20mL)和NaOH水溶液(1N,5mL)之间萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,并在减压下除去。使用柱色谱(在EtOAc中的5% MeOH)纯化粗残余物,得到标题化合物,为白色固体(0.47g,1.9mmol,50%)。

[3256] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ4.11(s,1H),6.60(dd,J＝5.2,1.5Hz,1H),6.73(d,J＝1.6Hz,1H),7.53(d,J＝5.3Hz,1H).

[3257] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基氰SU1770

[3258] 

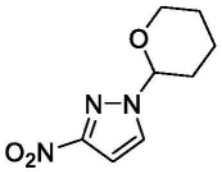
[3259] 将7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(66mg,0.2mmol,1.2当量)、N-(4-碘吡啶-2-基)氨基氰(40mg,0.16mmol,1当量)、碳酸铯(156mg,0.48mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(17mg,0.03mmol,0.15当量)在二噁烷(2mL)和水(0.5mL)中的溶液在氮气氛下于80℃搅拌18小时。在减压下除去溶剂。使用柱色谱(10％ MeOH的EtOAc溶液)纯化粗残余物,然后使用MeOH研磨,得到标题产物,为黄色固体(10mg,0.03mmol,20％)。

[3260] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ11.96(s,1H),8.28(s,1H),7.82(d,J＝6.4Hz,1H),7.59(s,1H),7.17(s,1H),7.05(d,J＝6.7Hz,1H),5.74(s,2H),1.38(s,9H).LCMS:对于C19H18N6要求330.40实测331.3(M+H).

[3261] 实施例310-5-(2-((1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺SU1759

[3262] 至SU1759的路线

[3263] 3-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑

[3264] 

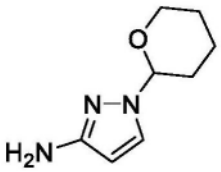
[3265] 使用3-硝基-1H-吡唑(113.1mg,1mmol)、PTSA(17.2mg,0.1mmol)和二氢吡喃(183μL,2mmol)遵循一般程序3。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯0→30％]得到标题化合物(197mg,定量)。

[3266] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.19(d,J＝2.6Hz,1H),7.09(d,J＝2.6Hz,1H),5.57(dd,J＝9.6,2.5Hz,1H),3.97-3.89(m,1H),3.71-3.63(m,1H),2.12-2.02(m,1H),2.01-1.89(m,2H),1.74-1.62(m,2H),1.60-1.49(m,2H).

[3267] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ155.16,132.77,102.85,87.63,66.92,29.26,24.31,21.32.

[3268] LCMS $C_3H_2N_3O_2^-$要求[M-THP]$^-$,112.02.观察到:[M-THP]$^-$,122.2.

[3269] 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺

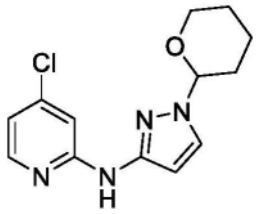
[3270] 

[3271] 按照一般程序4,使用3-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(197.2mg,1mmol)和Pd/C(5.3mg,0.05mmol)得到标题化合物,其无需进一步纯化即可使用(167mg,定量)。

[3272] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.43(d,J=2.3Hz,1H),5.46(d,J=2.3Hz,1H),5.04(dd,J=10.2,2.3Hz,1H),4.59(br s,2H),3.89-3.83(m,1H),3.57-3.48(m,1H),2.04-1.95(m,1H),1.93-1.87(m,1H),1.81-1.75(m,1H),1.65-1.55(m,1H),1.50-1.40(m,2H).

[3273] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ155.18,129.39,93.26,86.09,66.55,29.59,24.75,22.36.

[3274] 4-氯-N-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-胺

[3275] 

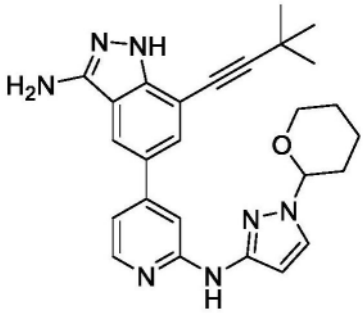
[3276] 在90℃,使用2-溴-4-氯吡啶(925mg,4.81mmol)、1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺(804mg,4.81mmol)、Pd(OAc)2(54.1mg,0.241mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(278.3mg,0.481mmol)和Cs2CO3(1.568g,4.81mmol)在甲苯中进行一般程序2持续18小时。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯0→100%]得到标题化合物(358mg,27%)。

[3277] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.59(s,1H),8.09(d,J=5.4Hz,1H),7.73(d,J=2.3Hz,1H),7.41(d,J=0.8Hz,1H),6.80(dd,J=5.4,0.8Hz,1H),6.33(d,J=2.3Hz,1H),5.28(dd,J=10.5,2.1Hz,1H),3.92(d,J=10.5Hz,1H),3.67-3.56(m,1H),2.13-2.02(m,1H),1.98-1.87(m,2H),1.70-1.62(m,1H),1.55-1.48(m,2H).

[3278] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ156.02,149.23,149.01,143.13,129.31,114.02,108.43,96.54,86.35,66.66,29.62,24.69,22.10.

[3279] LCMS $C_{13}H_{15}{}^{39}ClN_4O$要求$[M+H]^+$278.09,观察到$[M+H]^+$279.2.

[3280] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[3281] 

[3282] 在微波辐射下,在120℃,使用7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(118.7mg,0.35mmol)、4-氯-N-(1-(四氢-

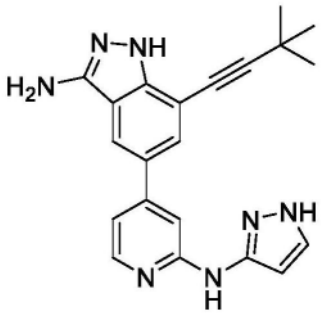
2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-胺(68.1mg,0.244mmol)、Pd(dtbpf)Cl2(22.8mg,0.035mmol)和Cs2CO3(228mg,0.7mmol)在9:1二噁烷:水中进行一般程序1持续6小时。使用碱性二氧化硅的快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯0→100%]得到标题化合物(76.1mg,71%)。

[3283] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.80(br s,1H),9.29(br s,1H),8.15(d,J=5.3Hz,1H),8.12(d,J=1.5Hz,1H),7.71(d,J=2.4Hz,1H),7.65(d,J=0.7Hz,1H),7.51(d,J=1.5Hz,1H),7.03(dd,J=5.3,0.7Hz,1H),6.40(d,J=2.4Hz,1H),5.59(br s,2H),5.30(dd,J=9.5,2.5Hz,1H),3.95-3.86(m,1H),3.66-3.56(m,1H),2.22-2.08(m,1H),2.02-1.90(m,2H),1.75-1.61(m,1H),1.58-1.49(m,2H),1.37(s,9H).

[3284] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ155.81,150.53,149.70,148.52,148.12,141.37,129.27,127.87,127.32,119.04,114.93,111.84,106.12,105.50,103.20,96.47,86.08,74.43,66.34,30.69,29.49,27.90,24.76,22.00.

[3285] LCMS $C_{26}H_{29}N_7O$要求[M-THP+H]$^+$372.19,观察到[M-THP+H]$^+$372.3.

[3286] 5-(2-((1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺SU1759

[3287] 

[3288] 向圆底烧瓶中加入7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(66.4mg,0.148mmol)和1:1的TFA:DCM(5mL),并将混合物在室温下搅拌18小时。用饱和NaHCO3水溶液稀释混合物,通过真空过滤收集所得沉淀物。反相快速柱色谱得到标题化合物(28.5mg,53%)。

[3289] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.12(br s,1H),11.80(br s,1H),9.20(br s,1H),8.15(d,J=5.3Hz,1H),8.09(d,J=1.5Hz,1H),7.58(br s,1H),7.56(d,J=0.5Hz,1H),7.49(d,J=1.5Hz,1H),7.00(dd,J=5.3,0.5Hz,1H),6.30(br s,1H),5.60(br s,2H),1.37(s,9H).

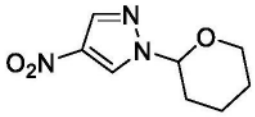
[3290] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ156.00,150.50,148.66,148.07,141.34,128.08,127.45,119.08,114.91,111.80,105.99,105.43,103.30,74.48,30.70,27.91.三个C未被观察到。

[3291] LCMS $C_{21}H_{21}N_7$要求[M+H]$^+$372.19,观察到[M+H]$^+$372.2.

[3292] 实施例311-5-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺SU1760

[3293] 至SU1760的路线

[3294] 4-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑

[3295] 

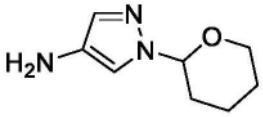
[3296] 使用3-硝基-1H-吡唑(113.1mg,1mmol)、PTSA(17.2mg,0.1mmol)和二氢吡喃(183μL,2mmol)遵循一般程序4。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯0→25%]得到标题化合物(197mg,定量)。

[3297] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.02(s,1H),8.30(s,1H),5.50(dd,J=9.7,2.4Hz,1H),3.98-3.91(m,1H),3.69-3.61(m,1H),2.15-2.05(m,1H),1.98-1.88(m,2H),1.73-1.61(m,1H),1.59-1.50(m,2H).

[3298] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ135.37,129.47,87.47,66.94,29.15,24.31,21.38.一个C未被观察到。

[3299] LCMS $C_3H_2N_3O_2^-$要求[M-THP]$^-$,112.02.观察到:[M-THP]$^-$,122.2.

[3300] 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-胺

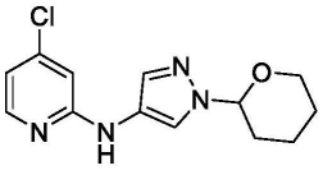
[3301] 

[3302] 按照一般程序4,使用4-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(197.2mg,1mmol)和Pd/C(5.3mg,0.05mmol)得到标题化合物,其无需进一步纯化即可使用(167mg,定量)。

[3303] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.10(s,1H),6.96(s,1H),5.16(dd,J=9.9,2.3Hz,1H),3.85(br s,2H),3.60-3.50(m,1H),2.02-1.93(m,1H),1.93-1.87(m,1H),1.84-1.77(m,1H),1.67-1.56(m,1H),1.54-1.43(m,3H).

[3304] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ131.30,129.97,114.35,86.71,66.55,29.72,24.69,22.18.

[3305] 4-氯-N-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺

[3306] 

[3307] 在60℃,使用2-溴-4-氯吡啶(385mg,2mmol)、1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-胺(334mg,2mmol)、Pd(OAc)2(9mg,0.04mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(34.7mg,0.06mmol)和Cs2CO3(658mg,2mmol)在甲苯中进行一般程序2持续18小时。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯0→50%]得到标题化合物(422mg,76%

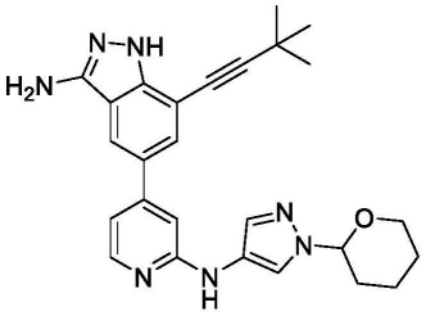
[3308] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.06(s,1H),8.11-8.07(m,2H),7.48(s,1H),6.73-6.68(m,2H),5.34(dd,J=9.9,2.1Hz,1H),3.91(d,J=12.1Hz,1H),3.66-3.57(m,1H),2.10-2.01(m,1H),2.00-1.86(m,1H),1.69-1.62(m,1H),1.55-1.47(m,2H).

[3309] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ156.58,149.27,142.59,130.74,123.61,118.47,112.96,108.07,86.90,66.71,29.74,24.63,22.06.

[3310] LCMS $C_{13}H_{15}{}^{39}ClN_4O$要求[M+H]$^+$278.09,观察到[M+H]$^+$279.2.

[3311] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)

氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[3312] 

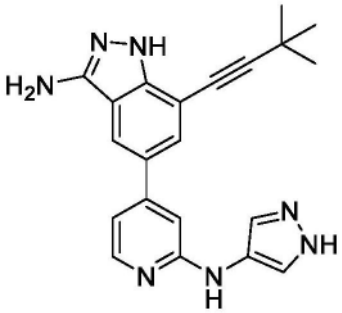
[3313] 在微波辐射下,在120℃,使用7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(118.7mg,0.35mmol)、4-氯-N-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(97.6mg,0.35mmol)、Pd(dtbpf)Cl2(22.8mg,0.035mmol)和Cs2CO3(228mg,0.7mmol)在9:1二噁烷:水中进行一般程序1持续6小时。使用碱性二氧化硅的快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯0→100%]得到标题化合物(94.9mg,60%)。

[3314] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.80(br s,1H),8.86(br s,1H),8.15(d,J=5.3Hz,1H),8.13(s,1H),8.10(s,1H),7.50(s,2H),6.97-6.91(m,2H),5.59(br s,2H),5.35(d,J=10.4Hz,1H),3.92(d,J=11.5Hz,1H),3.66-3.60(m,1H),2.15-2.03(m,1H),1.96-1.88(m,2H),1.72-1.61(m,1H),1.59-1.52(m,2H),1.36(s,9H).

[3315] NMR未获得^{13}C。

[3316] LCMS $C_{26}H_{29}N_7O$要求[M+H]$^+$445.24,观察到[M-THP+H]$^+$456.3.

[3317] 5-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺SU1760

[3318] 

[3319] 向圆底烧瓶中加入7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(85.2mg,0.187mmol)和1:1的TFA:DCM(5mL),并将混合物在室温下搅拌18小时。用饱和NaHCO3水溶液稀释混合物,通过真空过滤收集所得沉淀物。反相快速柱色谱得到标题化合物(35mg,51%)。

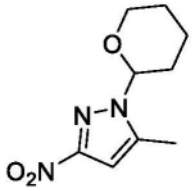
[3320] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.44(br s,1H),11.80(br s,1H),8.72(br s,1H),8.13(d,J=6.0Hz,1H),8.09(d,J=1.5Hz,1H),7.75(br s,2H),7.49(d,J=1.5Hz,1H),6.94-6.90(m,2H),5.60(br s,2H),1.36(s,9H).

[3321] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ156.77,150.48,148.20,147.98,141.31,127.81,127.42,123.52,118.86,114.90,110.64,105.46,105.37,103.21,74.47,30.70,27.90.

[3322] 实施例312-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺SU1745

[3323] 至SU1745的路线

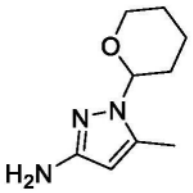
[3324] 5-甲基-3-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑

[3325] 

[3326] 将3,4-二氢-2H-吡喃(1.3g,1.5mL,15.8mmol,2当量)加入到5-甲基-3-硝基-1H-吡唑(1g,7.9mmol,1当量)和对甲苯磺酸一水合物(150mg,0.8mmol,0.1当量)的无水THF(5mL)溶液中。将反应混合物在氮气气氛下于65℃搅拌3小时。减压蒸发有机溶剂。粗混合物在EtOAc(20mL)和水(10mL)之间萃取。用盐水(2×10mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(50% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为白色固体(1.2g,5.7mmol,72%)。

[3327] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ6.89(s,1H),5.59(dd,J=9.5,2.7Hz,1H),3.93-3.86(m,1H),3.69(dtd,J=8.9,6.6,4.6Hz,1H),2.39(s,3H),2.20(dddd,J=13.3,11.8,9.4,4.1Hz,1H),2.01(dtd,J=13.3,4.2,1.6Hz,1H),1.93(dt,J=13.2,3.5Hz,1H),1.76-1.63(m,1H),1.56(dq,J=10.2,5.9,4.8Hz,2H).

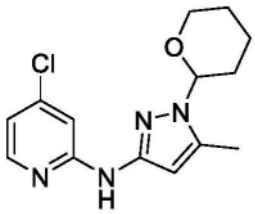
[3328] 5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺

[3329] 

[3330] 将10% PD/C(0.1g,0.02当量)加入到5-甲基-3-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(1g,4.7mmol,1当量)的MeOH(10mL)溶液中。将反应混合物在H_2气体下室温搅拌4小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,减压蒸发,得到标题产物,为绿色油状物(0.8g,4.4mmol,94%)。

[3331] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ5.31(s,1H),5.08(dd,J=10.0,2.4Hz,1H),4.50(s,2H),3.86(ddd,J=11.0,4.1,2.1Hz,1H),3.56(td,J=10.9,3.8Hz,1H),2.27-2.14(m,1H),2.14(s,3H),2.00-1.90(m,1H),1.75(dq,J=13.3,3.4Hz,1H),1.62(tdd,J=12.8,10.4,4.5Hz,1H),1.48(p,J=4.2Hz,2H).

[3332] 4-氯-N-(5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-胺

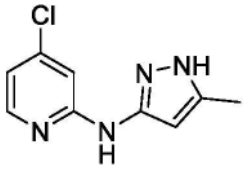
[3333] 

[3334] 将乙酸钯(II)(62mg,0.28mmol,0.05当量)和4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(319mg,0.55mmol,0.1当量)在无水甲苯(2mL)中的混合物在氮气氛下搅拌15分钟。在氮气氛下,将所得混合物加入到2-溴-4-氯吡啶(1.6g,8.3mmol,1.5当量)、5-甲基-1-(四氢-2H-

吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺(1g,5.5mmol,1当量)和Cs_2CO_3(3.6g,11mmol,2当量)在甲苯(4mL)中的混合物中。将反应混合物在110℃下搅拌18小时。将反应混合物冷却,在EtOAc(20mL)和水(10mL)之间萃取。用盐水(2×10mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(50% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为白色固体(0.5g,1.7mmol,31%)。

[3335] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ9.52(s,1H),8.09(d,J=5.4Hz,1H),7.41(d,J=1.9Hz,1H),6.79(dd,J=5.4,1.9Hz,1H),6.18(s,1H),5.29(dd,J=9.7,2.5Hz,1H),3.92-3.86(m,1H),3.67-3.58(m,1H),2.27(s,3H),2.27-2.19(m,1H),2.02(dt,J=12.8,4.2Hz,1H),1.87(dq,J=13.3,3.4Hz,1H),1.69(tq,J=12.7,4.4Hz,1H),1.60-1.47(m,2H).

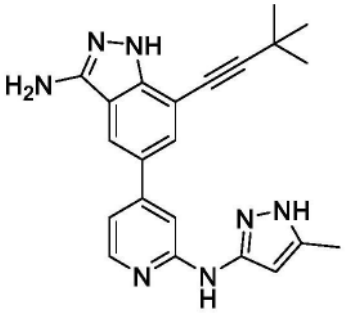
[3336] 4-氯-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-胺

[3337] 

[3338] 在0℃下,将三氟乙酸(7.5g,5mL,65.8mmol,40当量)添加到4-氯-N-(5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-胺(0.5g,1.7mmol,1当量)的DCM(5mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌5小时。用饱和$NaHCO_3$溶液(5mL)猝灭反应。过滤产生的ppt,用水(5mL)洗涤,然后用DCM(2mL)洗涤,并干燥,得到标题产物,为白色固体的(300mg,1.4mmol,85%)。

[3339] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ11.84(s,1H),9.37(s,1H),8.07(d,J=5.5Hz,1H),7.47(s,1H),6.77(dd,J=5.4,2.0Hz,1H),6.00(s,1H),2.20(s,3H).

[3340] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺SU1745

[3341] 

[3342] 将7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.5g,1.47mmol,1当量)、4-氯-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-胺(0.31g,1.47mmol,1当量)、碳酸铯(1g,2.94mmol,2当量)和[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁氯化钯(144mg,0.22mmol,0.15当量)在二噁烷(4mL)和水(1mL)中的溶液于120℃搅拌4小时。冷却反应混合物,在EtOAc(10mL)和水(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(5%MeOH在EtOAc中)纯化粗残余物,随后通过HPLC纯化(50%MeCN在H_2O中),得到标题产物,为白色固体(260mg,0.67mmol,46%)。

[3343] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ11.80(s,1H),9.07(s,1H),8.14(d,J=5.3Hz,1H),8.09(d,J=1.7Hz,1H),7.61(s,1H),7.49(d,J=1.7Hz,1H),6.99(d,J=5.5Hz,1H),6.07(s,

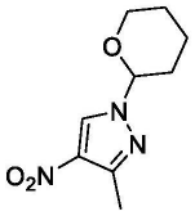
1H),5.60(s,2H),2.21(s,3H),1.38(s,9H).

[3344] LCMS:对于$C_{22}H_{23}N_7$要求385.48实测386.3(M+H).

[3345] 实施例313-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺SU1750

[3346] 至SU1750的路线

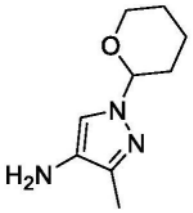
[3347] 3-甲基-4-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑

[3348] 

[3349] 将3,4-二氢-2H-吡喃(2.0g,2.2mL,23.6mmol,2当量)加入到3-甲基-4-硝基-1H-吡唑(1.5g,11.8mmol,1当量)和对甲苯磺酸一水合物(225mg,1.18mmol,0.1当量)的无水THF(10mL)溶液中。将反应混合物在氮气气氛下于65℃搅拌3小时。减压浓缩有机溶剂。粗混合物在EtOAc(20mL)和水(10mL)之间萃取。用盐水(2×10mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(50%EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为黄色油状物(2.4g,11.36mmol,96%)。

[3350] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ8.92(s,1H),5.42(dd,J=9.9,2.3Hz,1H),3.99-3.94(m,1H),3.64(ddd,J=11.5,8.6,6.7Hz,1H),2.67(s,1H),2.44(s,3H),2.14-2.04(m,1H),1.97-1.86(m,2H),1.66(dtd,J=15.3,11.4,11.0,6.5Hz,1H),1.55(q,J=3.7Hz,2H).

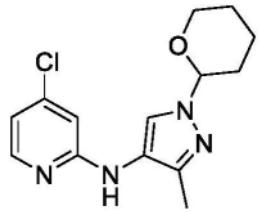
[3351] 3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-胺

[3352] 

[3353] 将10% Pd/C(0.24g,0.02当量)加入到3-甲基-4-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(2.4g,11.36mmol,1当量)的MeOH(10mL)溶液中。将反应混合物在H_2气体下室温搅拌4小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,减压蒸发,得到标题产物,为黄色固体(1.8g,9.9mmol,87%)。

[3354] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ7.05(s,1H),5.08(dd,J=10.1,2.5Hz,1H),3.90-3.81(m,1H),3.66(s,2H),3.63-3.50(m,1H),2.12(s,1H),2.01(s,3H),2.00-1.95(m,1H),1.95-1.88(m,1H),1.79(dt,J=12.7,3.2Hz,1H),1.62(dq,J=11.4,3.8Hz,1H),1.49(dd,J=7.5,3.8Hz,1H).

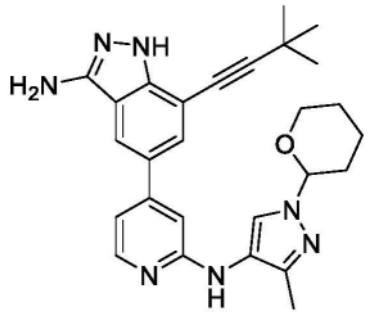
[3355] 4-氯-N-(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺

[3356] 

[3357] 将乙酸钯(II)(97mg,0.43mmol,0.05当量)和4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(498mg,0.86mmol,0.1当量)在无水甲苯(2mL)中的混合物在氮气氛下搅拌15分钟。在氮气氛下,将所得混合物加入到3-溴-4-氯吡啶(1.3g,6.88mmol,0.8当量)、3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-胺(1.56g,8.6mmol,1当量)和Cs_2CO_3(2.8g,8.6mmol,1当量)在甲苯(6mL)中的混合物中。将反应混合物在90℃下搅拌18小时。将反应混合物冷却,在EtOAc(40mL)和水(15mL)之间萃取。用盐水(2×10mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(60% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为黄色油状物(400mg,1.4mmol,20%)。

[3358] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ8.39(s,1H),8.06(d,J=4.9Hz,2H),6.75(d,J=1.9Hz,1H),6.70(dd,J=5.5,1.8Hz,1H),5.25(dd,J=10.2,2.4Hz,1H),3.98-3.85(m,1H),3.60(ddd,J=11.5,8.2,5.9Hz,1H),2.13(s,3H),2.06(tdd,J=12.6,10.1,4.0Hz,1H),1.94(dtd,J=9.5,3.9,2.0Hz,1H),1.87(dt,J=12.8,3.2Hz,1H),1.65(dtdd,J=16.2,12.4,9.2,3.8Hz,1H),1.58-1.48(m,2H).

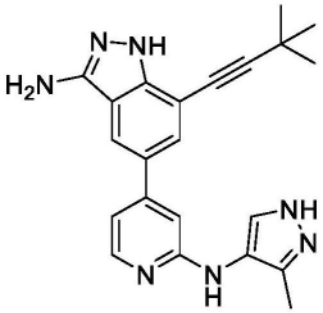
[3359] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[3360] 

[3361] 将7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.38g,1.1mmol,1.2当量)、4-氯-N-(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.27g,0.92mmol,1当量)、碳酸铯(0.6g,1.84mmol,2当量)和[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁氯化钯(150mg,0.23mmol,0.25当量)在二噁烷(4mL)和水(1mL)中的溶液在微波中于120℃加热3小时。冷却反应混合物,在EtOAc(10mL)和水(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(90% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为黄色固体(300mg,64mmol,70%)。

[3362] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ11.82(s,1H),8.21(s,1H),8.18-8.10(m,3H),7.52(d,J=1.7Hz,1H),7.11-7.07(m,1H),6.96(dd,J=5.4,1.7Hz,1H),5.60(s,2H),5.27(dd,J=10.2,2.4Hz,1H),3.92(d,J=12.1Hz,1H),3.67-3.56(m,1H),2.23(s,1H),2.19(s,3H),2.13-2.02(m,1H),1.98-1.86(m,1H),1.72-1.60(m,1H),1.53(td,J=8.6,7.2,3.9Hz,2H),1.37(s,9H).

[3363] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺SU1750

[3364] 

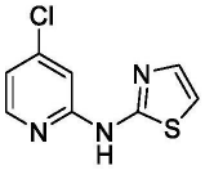
[3365] 在0℃下,将三氟乙酸(2.9g,2mL,25.6mmol,40当量)加入到7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(0.3g,0.64mmol,1当量)的DCM(3mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌5小时。用饱和$NaHCO_3$溶液(5mL)猝灭反应。将反应混合物在EtOAc(20mL)和水(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用反相柱色谱(50% MeCN在H_2O中)纯化粗残余物,得到标题产物,为黄色固体(100mg,0.26mmol,40%)。

[3366] ^1H NMR(500MHz,DMSO)δ11.79(s,1H),8.08(d,J=5.5Hz,2H),8.01(s,1H),7.48(s,1H),6.90(d,J=5.4Hz,2H),5.60(s,2H),2.17(s,3H),1.37(s,9H).LC-MS:对于$C_{22}H_{23}N_7$要求385.48实测386.4(M+H).

[3367] 实施例314-N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺SU1762

[3368] 至SU1762的路线

[3369] N-(4-氯吡啶-2-基)噻唑-2-胺

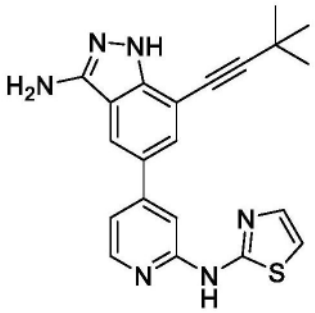
[3370] 

[3371] 将乙酸钯(II)(56mg,0.25mmol,0.05当量)和4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(289mg,0.5mmol,0.1当量)在无水甲苯(2mL)中的混合物在氮气氛下搅拌15分钟。在氮气氛下,将所得混合物加入到2-溴-4-氯吡啶(1.4g,7.5mmol,1.5当量)、噻唑-2-胺(0.5g,4.99mmol,1当量)和Cs_2CO_3(3g,10mmol,2当量)在甲苯(2mL)中的混合物中。将反应混合物在110℃下搅拌18小时。在减压下除去有机溶剂。将粗残余物在甲醇(10mL)中搅拌30分钟,过滤并用MeOH(2×3mL)洗涤。滤液在减压下浓缩。通过柱色谱(30% EtOAc的石油醚溶液)纯化粗残余物,得到标题产物,为黄色固体(315mg,1.49mmol,30%)。

[3372] ^1H NMR(500MHz,DMSO)δ11.40(s,1H),8.29(d,J=5.5Hz,1H),7.42(d,J=3.6Hz,1H),7.16(d,J=1.8Hz,1H),7.07(d,J=3.6Hz,1H),7.02(dd,J=5.5,1.8Hz,1H).

[3373] LCMS:对于$C_8H_6ClN_3S$要求211.67实测212.3(M+H).

[3374] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺SU1762

[3375] 

[3376] 将7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(309mg,0.9mmol,1.2当量)、N-(4-氯吡啶-2-基)噻唑-2-胺(160mg,0.76mmol,1当量)、碳酸铯(0.5g,1.52mmol,2当量)和[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁氯化钯(124mg,0.19mmol,0.15当量)在二噁烷(3mL)和水(1mL)中的溶液在微波中于120℃加热3小时。冷却反应混合物,在EtOAc(10mL)和水(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(90% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,随后通过HPLC纯化(50%MeCN在水中),得到标题产物,为白色固体(23mg,0.06mmol,8%)。

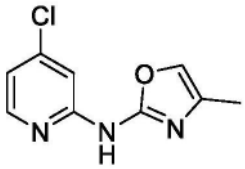
[3377] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ11.87(s,1H),11.19(s,1H),8.33(d,J=5.4Hz,1H),8.15(d,J=1.7Hz,1H),7.54(d,J=1.6Hz,1H),7.40(d,J=3.6Hz,1H),7.34(d,J=1.7Hz,1H),7.23(dd,J=5.4,1.6Hz,1H),7.02(d,J=3.6Hz,1H),5.64(s,2H),1.38(s,9H).

[3378] LCMS:对于$C_{21}H_{20}N_6S$要求388.49实测389.2(M+H).

[3379] 实施例315-N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-4-甲基噁唑-2-胺SU1746

[3380] 至SU1746的路线

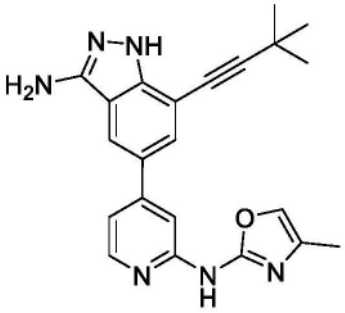
[3381] N-(4-氯吡啶-2-基)-4-甲基噁唑-2-胺

[3382] 

[3383] 在110℃,使用2-溴-4-氯吡啶(192.4mg,1mmol)、4-甲基噁唑-2-胺(98.1mg,1mmol)、Pd(OAc)2(11.3mg,0.05mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(57.9mg,0.1mmol)和Cs2CO3(651.6mg,2mmol)在甲苯中进行一般程序2持续18小时。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯0→30%]得到标题化合物(63.6mg,30%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.95(br s,1H),8.22(d,J=5.4Hz,1H),8.17(s,1H),7.42(d,J=1.3Hz,1H),7.07(dd,J=5.4,1.3Hz,1H),2.07(d,J=0.9Hz,3H).^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ154.87,153.44,149.48,144.05,135.08,128.74,116.92,109.47,11.72.

[3384] LCMS $C_9H_8{}^{35}ClN_3O$要求$[M+H]^+$,209.04.观察到:$[M+H]^+$,210.2.

[3385] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-4-甲基噁唑-2-胺SU1746

[3386] 

[3387] 在120℃,使用7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(118.7mg,0.35mmol)、N-(4-氯吡啶-2-基)-4-甲基噁唑-2-胺(73.4mg,0.35mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2(22.8mg,0.035mmol)和Cs2CO3(228.1mg,0.7mmol)在9:4二噁烷:水中进行一般程序1持续2.5小时。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯:甲醇0→100%→20%]得到标题化合物(55.8mg,41%)。

[3388] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.84(br s,1H),10.59(br s,1H),8.32-8.22(m,2H),8.14(s,1H),7.55(s,1H),7.42(s,1H),7.24(d,J=4.7Hz,1H),5.62(br s,2H),2.08(s,3H),1.37(s,9H).

[3389] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ155.56,153.14,150.55,149.50,148.37,141.35,135.04,128.47,127.73,127.58,119.32,114.94,114.70,107.01,105.57,103.36,74.46,30.67,27.90,11.77.

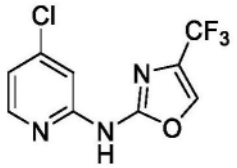
[3390] LCMS $C_{22}H_{22}N_6O$要求$[M+H]^+$,386.19.观察到:$[M+H]^+$,387.3.

[3391] 实施例316-N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)

[3392] 噁唑-2-胺SU1753

[3393] 至SU1753的路线

[3394] N-(4-氯吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)噁唑-2-胺

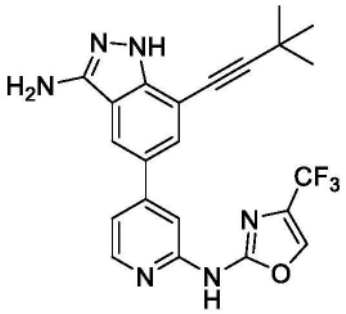
[3395] 

[3396] 将乙酸钯(II)(37mg,0.17mmol,0.05当量)和4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(191mg,0.33mmol,0.1当量)在无水甲苯(2mL)中的混合物在氮气氛下搅拌15分钟。在氮气氛下,将所得混合物加入到2-溴-4-氯吡啶(940mg,4.9mmol,1.5当量)、4-(三氟甲基)噁唑-2-胺(0.5g,3.3mmol,1当量)和Cs_2CO_3(2g,6.6mmol,2当量)在甲苯(4mL)中的混合物中。将反应混合物在110℃下搅拌18小时。将反应混合物冷却,并用EtOAc(20mL)和水(30mL)萃取。用盐水(2×20mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。通过柱色谱(30% EtOAc的石油醚溶液)纯化粗残余物,得到标题产物,为黄色固体(300mg,1.1mmol,34%)。

[3397] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ11.55(s,1H),8.51(d,J=1.9Hz,1H),8.28(d,J=5.4Hz,1H),7.99(d,J=1.8Hz,1H),7.16(dd,J=5.4,1.8Hz,1H)。^{13}C NMR(126MHz,DMSO)δ162.92,157.08,153.15,149.98,144.77,134.84,130.01,129.70,122.35,118.32,110.59.

[3398] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-4-(三

氟甲基)噁唑-2-胺SU1753

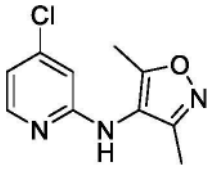
[3399] 

[3400] 将7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(309mg,0.9mmol,1.2当量)、N-(4-氯吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)噁唑-2-胺(200mg,0.76mmol,1当量)、碳酸铯(0.5g,1.52mmol,2当量)和[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁氯化钯(124mg,0.19mmol,0.15当量)在二噁烷(3mL)和水(1mL)中的溶液在微波中于120℃加热4小时。冷却反应混合物,在EtOAc(10mL)和水(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(70% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,随后通过HPLC纯化(50% MeCN在水中),得到标题产物,为黄色固体(150mg,0.34mmol,45%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ11.89(s,1H),11.22(s,1H),8.51(t,J=1.9Hz,1H),8.33(d,J=5.3Hz,1H),8.20(d,J=1.6Hz,1H),8.17(s,1H),7.59(d,J=1.7Hz,1H),7.35(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),5.63(s,2H),1.37(s,9H).

[3401] 实施例317-N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3,5-二甲基异噁唑-4-胺SU1764

[3402] 至SU1764的路线

[3403] N-(4-氯吡啶-2-基)-3,5-二甲基异噁唑-4-胺

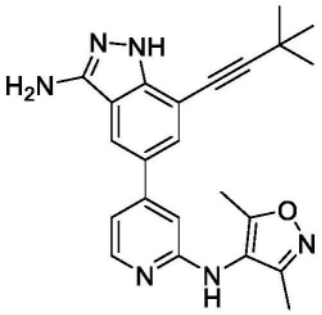
[3404] 

[3405] 将乙酸钯(II)(20mg,0.09mmol,0.05当量)和4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(154.50mg,0.27mmol,0.15当量)在无水甲苯(2mL)中的混合物在氩气氛下搅拌15分钟。在氩气氛下,将所得混合物加入到2-溴-4-氯吡啶(513.81mg,2.7mmol,1.5当量)、3,5-二甲基异噁唑-4-胺(200mg,1.78mmol,1当量)和Cs_2CO_3(1,160g,3.56mmol,2当量)在甲苯(4mL)中的混合物中。将反应混合物在60℃下搅拌18小时。

[3406] 然后用EtOAc(20mL)稀释反应物,用水(2×10mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。通过柱色谱(50% EtOAc的石油醚溶液)纯化粗残余物,得到标题产物,为白色固体(259mg,1.16mmol,65%)。

[3407] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.27(s,1H),7.97(d,J=5.5Hz,1H),6.74(dd,J=5.5,1.8Hz,1H),6.58(d,J=1.1Hz,1H),2.24(s,3H),2.04(s,3H)ppm。^{13}C NMR(126MHz,DMSO-d_6)δ62.8,158.5,158.3,149.4,143.3,115.9,113.7,107.1,10.6,9.6ppm.

[3408] N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3,5-二甲基异噁唑-4-胺SU1764

[3409] 

[3410] 将7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(183.20mg,0.54mmol,1.2当量)、N-(4-氯吡啶-2-基)-3,5-二甲基异噁唑-4-胺(100mg,0.45mmol,1当量)、碳酸铯(293.24mg,0.9mmol,2当量)和1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁氯化钯(45.62mg,0.07mmol,0.15当量)在二噁烷(3mL)和水(1mL)中的溶液在微波中于120℃加热3小时。然后用EtOAc(20mL)稀释反应物,用水(2×10mL)和盐水(1×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥并减压蒸发。

[3411] 使用柱色谱(40%至90% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,随后通过HPLC纯化,得到标题产物,为固体(131.56mg,0.33mmol,73%)。

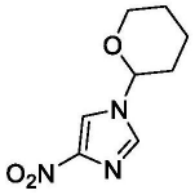
[3412] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.79(s,1H),8.07(s,1H),8.04-7.99(m,2H),7.49(d,J=1.2Hz,1H),6.81(s,1H),6.60(d,J=4.5Hz,1H),5.60(s,2H),2.28(s,3H),2.08(s,3H),1.36(s,9H)ppm.

[3413] LCMS(ESI+ve):计算为$C_{23}H_{24}N_6O$要求400.49实测401.3(M+H).

[3414] 实施例318-5-(2-((1H-咪唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺SU1769

[3415] 至SU1769的路线

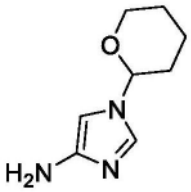
[3416] 4-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-咪唑

[3417] 

[3418] 将3,4-二氢-2H-吡喃(1.85g,2.0mL,22.1mmol,2.5当量)加入4-硝基-1H-咪唑(1g,8.85mmol,1当量)和对甲苯磺酸一水合物(150mg,0.9mmol,0.1当量)在无水THF(10mL)和DMSO(1mL)中的溶液中。将反应混合物在氮气气氛下于65℃搅拌3小时。减压浓缩有机溶剂。粗混合物在EtOAc(20mL)和水(10mL)之间萃取。用盐水(2×10mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(90% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为黄色油状物(1.7g,8.85mmol,100%)。

[3419] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ8.51(d,J=1.6Hz,1H),8.04(d,J=1.6Hz,1H),5.50-5.44(m,1H),3.97(dtd,J=11.7,3.7,2.0Hz,1H),3.64(ddd,J=11.6,7.5,5.2Hz,1H),1.98(ddd,J=10.8,8.7,4.1Hz,2H),1.89(dtd,J=13.4,3.9,1.9Hz,1H),1.70-1.58(m,1H),1.54(ddt,J=9.1,6.0,3.9Hz,2H).

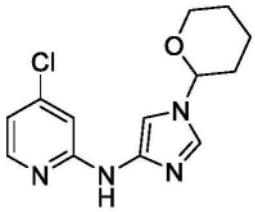
[3420] 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-咪唑-4-胺

[3421] 

[3422] 将10％ PD/C(0.2g,0.02当量)加入到4-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-咪唑(1.7g,8.85mmol,1当量)的MeOH(10mL)溶液中。将反应混合物在H_2气体下室温搅拌6小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并减压蒸发,得到标题产物,为棕色油状物(1.3g,7.78mmol,88％)。

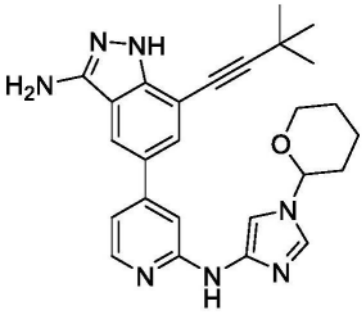
[3423] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ7.32(d,J＝1.6Hz,1H),6.24(d,J＝1.6Hz,1H),5.11(dd,J＝7.4,5.1Hz,1H),3.91(dp,J＝11.4,2.4Hz,1H),3.56(ddd,J＝14.1,7.5,5.1Hz,1H),1.88-1.76(m,3H),1.69-1.54(m,1H),1.50(tp,J＝8.3,4.8,4.1Hz,2H).

[3424] 4-氯-N-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-胺

[3425] 

[3426] 将乙酸钯(II)(47mg,0.21mmol,0.05当量)和4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(243mg,0.42mmol,0.1当量)在无水甲苯(2mL)中的混合物在氮气氛下搅拌15分钟。在氮气氛下,将所得混合物加入到1-溴-4-氯吡啶(0.8g,4.2mmol,1当量)、1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-咪唑-4-胺(0.7g,4.2mmol,1当量)和Cs_2CO_3(2g,6.3mmol,1.5当量)在甲苯(4mL)中的混合物中。将反应混合物在80℃下搅拌18小时。将反应混合物冷却,在EtOAc(20mL)和水(10mL)之间萃取。用盐水(2×10mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(80％ EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为黄色固体(0.4g,1.4mmol,34％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ9.46(s,1H),8.12(d,J＝5.5Hz,1H),7.62(d,J＝1.6Hz,1H),7.38(d,J＝1.6Hz,1H),6.97(d,J＝1.9Hz,1H),6.72(dd,J＝5.5,1.9Hz,1H),5.33-5.24(m,1H),3.96(ddd,J＝12.2,4.4,2.4Hz,1H),3.68-3.56(m,1H),1.92(ddt,J＝11.5,7.7,3.8Hz,3H),1.65(tt,J＝11.7,4.0Hz,1H),1.55(ddt,J＝12.0,8.1,3.6Hz,2H).

[3427] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-咪唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[3428] 

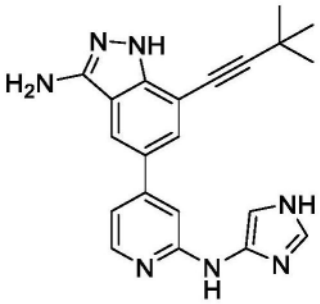
[3429] 将7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.44g,1.3mmol,1.2当量)、4-氯-N-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-咪

唑-4-基)吡啶-2-胺(0.3g,1.1mmol,1当量)、碳酸铯(0.7g,2.2mmol,2当量)和[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁氯化钯(179mg,0.28mmol,0.25当量)在二噁烷(4mL)和水(1mL)中的溶液在微波中于120℃加热3小时。将反应混合物倒入冰冷的水(15mL)中,过滤,用水(2×5mL)洗涤并干燥。使用柱色谱(90% EtOAc在石油醚中)纯化粗固体,随后通过HPLC(60% MeCN在水中),得到标题产物,为白色固体(100mg,0.2mmol,20%)。

[3430] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ11.80(s,1H),9.16(s,1H),8.18(d,J=5.4Hz,1H),8.08(d,J=1.7Hz,1H),7.60(d,J=1.5Hz,1H),7.49(d,J=1.6Hz,1H),7.45(d,J=1.7Hz,1H),7.17(d,J=1.7Hz,1H),6.95(dd,J=5.5,1.7Hz,1H),5.60(s,2H),5.29(dd,J=7.1,5.1Hz,1H),4.01-3.93(m,1H),3.68-3.59(m,1H),1.98-1.88(m,3H),1.66(td,J=8.3,3.8Hz,1H),1.62-1.50(m,2H),1.38(s,9H).

[3431] LC-MS:对于$C_{26}H_{29}N_7O$要求455.57实测456.3(M+H).

[3432] 5-(2-((1H-咪唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺SU1769

[3433] 

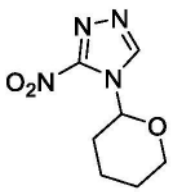
[3434] 将盐酸(2N,2.2mL,4.4mmol,10当量)加入到7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-咪唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(SU1768,0.1g,0.22mmol,1当量)的EtOH(10mL)溶液中。将反应混合物在回流下搅拌2小时。将反应混合物冷却,用饱和碳酸钠溶液(10mL)猝灭,在EtOAc(30mL)和水(10mL)之间萃取。用盐水(3×5mL)洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发。通过HPLC(60% MeCN在水中)纯化粗残余物,得到标题产物,为黄色固体(57mg,0.15mmol,70%)。

[3435] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ11.79(s,1H),11.68(s,1H),9.04(s,1H),8.15(d,J=5.3Hz,1H),8.07(d,J=1.6Hz,1H),7.48(d,J=1.7Hz,1H),7.43(d,J=1.5Hz,1H),7.26(d,J=1.5Hz,1H),7.18(d,J=1.7Hz,1H),6.92(dd,J=5.5,1.7Hz,1H),5.59(s,2H),1.38(s,9H).LCMS:对于$C_{21}H_{21}N_7$要求371.45实测372.3(M+H).

[3436] 实施例3195-(2-((4H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺SU1751

[3437] 至SU1751的路线

[3438] 3-硝基-4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑

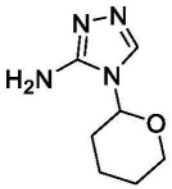
[3439] 

[3440] 将3,4-二氢-2H-吡喃(2.2g,2.5mL,26.3mmol,2当量)加入到3-硝基-4H-1,2,4-三

唑(1.5g,13.15mmol,1当量)和对甲苯磺酸一水合物(250mg,1.32mmol,0.1当量)的无水THF(10mL)溶液中。将反应混合物在氮气气氛下于65℃搅拌3小时。减压浓缩有机溶剂。粗混合物在EtOAc(20mL)和水(10mL)之间萃取。用盐水(2×10mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(60% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为黄色油状物(2.6g,13.12mmol,100%)。

[3441] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ9.08(s,1H),5.75(dd,J=8.1,3.9Hz,1H),3.95(dt,J=11.0,3.8Hz,1H),3.71(ddd,J=11.4,8.5,4.7Hz,1H),2.08(ddd,J=10.1,8.6,4.3Hz,2H),1.94(dt,J=13.6,4.6Hz,1H),1.70(ddq,J=19.4,9.9,5.1Hz,1H),1.64-1.51(m,2H).

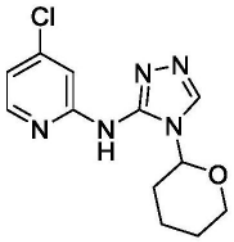
[3442] 4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺

[3443] 

[3444] 将10% PD/C(0.27g,0.02当量)加入到3-硝基-4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑(2.5g,12.6mmol,1当量)的MeOH(10mL)溶液中。将反应混合物在H_2气体下室温搅拌4小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并减压蒸发,得到标题产物,为黄色固体(2g,11.9mmol,94%)。

[3445] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ8.13(s,1H),5.31(s,2H),5.24(dd,J=9.9,2.6Hz,1H),3.90(dd,J=11.9,3.7Hz,1H),3.57(ddd,J=11.3,8.9,4.7Hz,1H),2.00(dtd,J=12.9,9.8,9.2,4.9Hz,1H),1.88(ddt,J=28.2,12.9,3.8Hz,2H),1.60(td,J=10.4,8.2,5.3Hz,1H),1.51(dd,J=8.3,4.1Hz,2H).

[3446] 4-氯-N-(4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-胺

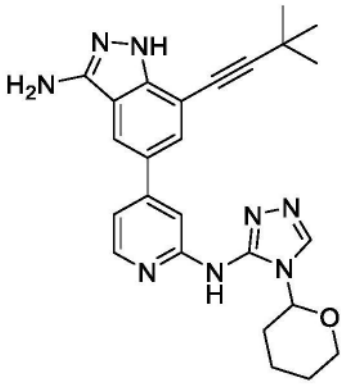
[3447] 

[3448] 将乙酸钯(II)(67mg,0.3mmol,0.05当量)和4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(344mg,0.6mmol,0.1当量)在无水甲苯(2mL)中的混合物在氮气氛下搅拌15分钟。在氮气氛下,将所得混合物加入到2-溴-4-氯吡啶(1.7g,8.9mmol,1.5当量)、4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(1g,6.0mmol,1当量)和Cs_2CO_3(3.9g,11.9mmol,2当量)在甲苯(5mL)中的混合物中。将反应混合物在110℃下搅拌18小时。将反应混合物冷却,在EtOAc(20mL)和水(10mL)之间萃取。用盐水(2×10mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(40% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为白色固体(0.65g,2.3mmol,39%)。

[3449] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ10.10(s,1H),8.57(s,1H),8.18(d,J=5.4Hz,1H),7.96(d,J=1.9Hz,1H),6.95(dd,J=5.4,1.9Hz,1H),5.49(dd,J=9.8,2.3Hz,1H),3.99-3.91(m,1H),3.66(ddd,J=13.7,7.1,5.0Hz,1H),2.14-2.03(m,1H),1.96(dp,J=11.3,3.9Hz,

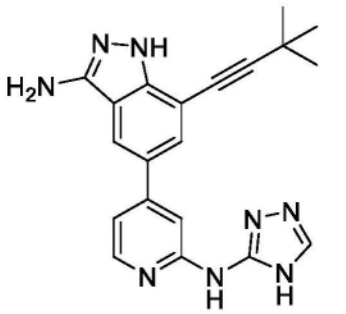
2H),1.68(dtd,J＝12.7,9.1,8.7,5.8Hz,1H),1.55(dq,J＝9.7,5.4,4.5Hz,2H).

[3450] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[3451] 

[3452] 将7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.15g,0.43mmol,1.2当量)、4-氯-N-(4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-胺(0.1g,0.32当量)、碳酸铯(0.24g,0.72mmol,2当量)和[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁氯化钯(59mg,0.09mmol,0.25当量)在二噁烷(4mL)和水(1mL)中的溶液在微波中于120℃加热3小时。冷却反应混合物,在EtOAc(10mL)和水(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。粗残余物无需进一步纯化就用于下一步(0.3g)。

[3453] 5-(2-((4H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺SU1751

[3454] 

[3455] 在0℃下,将三氟乙酸(3g,2mL,26.3mmol,40当量)加入到7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((4-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(0.3g,0.66mmol,1当量)的DCM(3mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌5小时。用饱和$NaHCO_3$溶液(5mL)猝灭反应。将反应混合物在EtOAc(20mL)和水(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用反相柱色谱(40％ MeCN在H_2O中)纯化粗残余物,随后通过HPLC纯化(40％ MeCN在H_2O中),得到标题产物,为黄色固体(5mg,0.02mmol,3％)。

[3456] ^1H NMR(500MHz,DMSO)δ13.14(s,1H),11.85(s,1H),10.59(s,1H),8.27(s,1H),8.13(d,J＝1.6Hz,1H),7.68(s,1H),7.52(d,J＝1.6Hz,1H),7.26(d,J＝39.9Hz,2H),5.63(s,2H),1.38(s,9H).

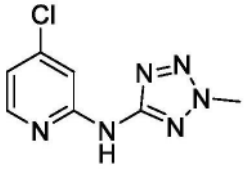
[3457] LCMS:对于$C_{20}H_{20}N_8$要求372.44实测372.9(M+H).

[3458] 实施例3207-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((2-甲基-2H-四唑-5-基)氨基)

吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺SU1766

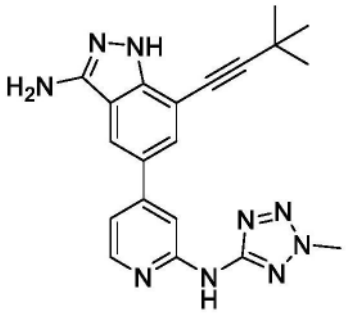
[3459] 至SU1766的路线

[3460] 4-氯-N-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-2-胺

[3461] 

[3462] 将乙酸钯(II)(113mg,0.5mmol,0.05当量)和4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(584mg,1.0mmol,0.1当量)在无水甲苯(2mL)中的混合物在氮气氛下搅拌15分钟。在氮气氛下,将所得混合物加入到2-溴-4-氯吡啶(2.3g,12.12mmol,1.5当量)、2-甲基-2H-四唑-5-胺(1g,10.1mmol,1当量)和Cs_2CO_3(5g,15.2mmol,1.5当量)在甲苯(4mL)中的混合物中。将反应混合物在80℃下搅拌18小时。过滤所得沉淀物,用水(3×10mL)和石油醚(3×10mL)洗涤,并在真空下干燥,得到标题产物,为棕色固体,无需进一步纯化即可用于下一步。

[3463] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((2-甲基-2H-四唑-5-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺SU1766

[3464] 

[3465] 将7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(770mg,2.3mmol,1.2当量)、4-氯-N-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-2-胺(400mg,1.9mmol,1当量)、碳酸铯(1g,3.8mmol,2当量)和[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁氯化钯(300mg,0.5mmol,0.15当量)在二噁烷(3mL)和水(1mL)中的溶液在微波中于120℃加热3小时。冷却反应混合物,通过硅藻土过滤并在EtOAc(10mL)和水(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(90% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,随后使用MeOH(5×3mL)研磨,得到标题产物,为白色固体(220mg,0.57mmol,30%)。

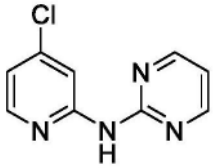
[3466] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ11.84(s,1H),10.28(s,1H),8.27(d,J=5.3Hz,1H),8.14(d,J=1.6Hz,1H),7.93-7.89(m,1H),7.55(d,J=1.6Hz,1H),7.23(dd,J=5.3,1.6Hz,1H),5.63(s,2H),4.32(s,3H),1.38(s,9H)。^{13}C NMR(126MHz,DMSO)δ163.10,154.67,151.05,150.00,148.97,141.88,128.13,128.03,119.76,115.44,114.73,106.91,106.06,103.91,74.90,31.18,28.41.

[3467] LCMS:对于$C_{20}H_{21}N_{9要求}$387.45实测388.3(M+H).

[3468] 实施例321-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-(嘧啶-2-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺SU1767

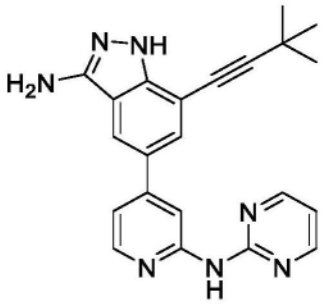
[3469] 至SU1767的路线

[3470] N-(4-氯吡啶-2-基)嘧啶-2-胺

[3471] 

[3472] 将乙酸钯(II)(118mg,0.5mmol,0.05当量)和4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(608mg,1.1mmol,0.1当量)在无水甲苯(2mL)中的混合物在氮气氛下搅拌15分钟。在氮气氛下,将所得混合物加入到2-溴-4-氯吡啶(2.4g,12.6mmol,1.5当量)、嘧啶-2-胺(1g,10.5mmol,1当量)和Cs_2CO_3(5g,15.8mmol,1.5当量)在甲苯(4mL)中的混合物中。将反应混合物在80℃下搅拌18小时。将反应混合物冷却,在EtOAc(20mL)和水(10mL)之间萃取。用盐水(3×10mL)洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发。通过柱色谱(30% EtOAc的石油醚溶液)纯化粗残余物,得到标题产物,为黄色固体(0.9g,4.2mmol,40%)。

[3473] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-(嘧啶-2-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺SU1767

[3474] 

[3475] 将7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(770mg,2.3mmol,1.2当量)、N-(4-氯吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(400mg,1.9mmol,1当量)、碳酸铯(1g,3.8mmol,2当量)和[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁氯化钯(300mg,0.5mmol,0.15当量)在二噁烷(3mL)和水(1mL)中的溶液在微波中于120℃加热3小时。将反应混合物冷却,倒入冰冷的水(10mL)中,过滤,用水(2×5mL)洗涤并干燥。通过柱色谱(90% EtOAc在石油醚中)纯化粗ppt,随后通过HPLC纯化(60% MeCN在水中),得到标题产物,为白色固体(290mg,0.76mmol,40%)。

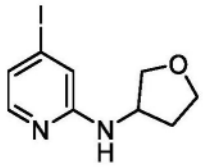
[3476] ^1H NMR(500MHz,DMSO)δ11.84(s,1H),9.92(s,1H),8.62(d,J=4.8Hz,2H),8.55(d,J=1.7Hz,1H),8.34(d,J=5.2Hz,1H),8.17(d,J=1.7Hz,1H),7.58(d,J=1.6Hz,1H),7.31(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),6.99(t,J=4.8Hz,1H),5.65(s,2H),1.38(s,9H).

[3477] LCMS:对于$C_{22}H_{21}N_7$要求383.46实测384.3(M+H).

[3478] 实施例322-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺SU1763

[3479] 至SU1763的路线

[3480] 4-碘-N-(四氢呋喃-3-基)吡啶-2-胺

[3481] 

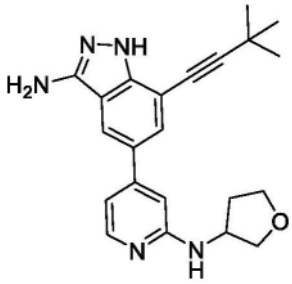
[3482] 在密封的10mL微波小瓶中,将2-氟-4-碘吡啶(200mg,0.89mmol,1当量)溶解在3mL DMSO中。然后加入四氢呋喃-3-胺(93.22mg,0.092mL,1.07mmol,1.2当量)和三乙胺(134.58mg,0.185mL,1.33mmol,1.5当量),所得反应混合物在微波辐射下在100℃加热4小时。

[3483] 然后用EtOAc(10mL)稀释反应物,用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。粗残余物通过柱色谱(20% EtOAc在石油醚中)纯化,得到标题产物(194mg,0.67mmol,75%)。

[3484] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.68(d,J=5.3Hz,1H),6.92(s,1H),6.89(d,J=6.1Hz,1H),6.83(d,J=5.1Hz,1H),4.31(dd,J=9.8,6.6Hz,1H),3.81(dt,J=14.7,6.8Hz,2H),3.70(dt,J=13.9,7.0Hz,1H),3.48(dd,J=8.8,3.7Hz,1H),2.14(td,J=15.0,7.5Hz,1H),1.74(dt,J=12.3,5.5Hz,1H)ppm。^{13}C NMR(126MHz,DMSO-d_6)δ158.8,148.3,120.0,116.9,105.7,72.8,66.3,51.1,32.4ppm.

[3485] LCMS(ESI+ve):计算为$C_9H_{11}IN_2O$要求290.10实测291.1(M+H).

[3486] 7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺SU1763

[3487] 

[3488] 在氩气氛下,向7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(142.48mg,0.42mmol,1.1当量)在脱气的9:1二噁烷/水溶液(8mL)中的溶液中加入4-碘-N-(四氢呋喃-3-基)吡啶-2-胺(110mg,0.38mmol,1当量)、碳酸铯(371.43mg,1.14mmol,3当量)和双(三苯基膦)氯化钯(26.67mg,0.038mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。

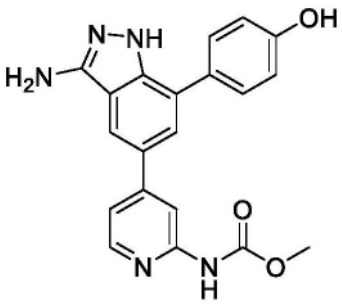
[3489] 用EtOAc(20mL)稀释冷却的反应物,用水(10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,粗产物通过快速柱色谱(0%至100% EtOAc在石油醚中)纯化,随后通过HPLC纯化,得到标题化合物,为固体(103mg,0.27mmol,72%)。

[3490] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.77(s,1H),8.06(s,1H),8.01(d,J=5.3Hz,1H),7.47(s,1H),6.81(d,J=5.3Hz,1H),6.76(s,1H),6.70(d,J=6.2Hz,1H),5.57(s,2H),4.42(d,J=5.1Hz,1H),3.91-3.82(m,2H),3.73(dd,J=13.9,7.9Hz,1H),3.53(dd,J=8.7,3.8Hz,1H),2.18(dd,J=12.6,7.3Hz,1H),1.81(dt,J=11.5,5.8Hz,1H),1.36(s,9H)ppm.

[3491] LCMS(ESI+ve):计算为$C_{22}H_{25}N_5O$要求375.48实测376.3(M+H).

[3492] 实施例323-(4-(3-氨基-7-(4-羟基苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲

酯SU1744

[3493] 

[3494] 在氮气氛下,将(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(1.1g,2.96mmol,1当量)、(4-羟基苯基)硼酸(0.61g,4.44mmol,1.5当量)、碳酸铯(2.9g,8.88mmol,3当量)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(322mg,0.44mmol,0.15当量)在二噁烷(8mL)和水(2mL)中的溶液在80℃搅拌1h。将反应混合物倒入冷水(10mL)中。过滤产生的ppt,用水(5mL)洗涤,干燥,使用柱色谱纯化(20% MeOH在EtOAc中),然后用MeOH(×1)和Et_2O(×2)研磨,得到标题产物,为白色固体(0.4g,1.1mmol,37%)。

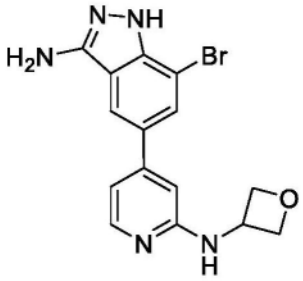
[3495] ^1H NMR(500MHz,DMSO)δ11.63(s,1H),10.20(s,1H),9.63(s,1H),8.31(d,J=5.2Hz,1H),8.21(s,1H),8.11(s,1H),7.58(d,J=8.2Hz,2H),7.54(d,J=1.5Hz,1H),7.43(dd,J=5.3,1.6Hz,1H),6.93(d,J=8.2Hz,2H),5.58(s,2H),3.72(s,3H).

[3496] LCMS:对于$C_{20}H_{17}N_5O_3$要求375.39实测376.3(M+H).

[3497] 实施例324-4-(3-氨基-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯酚SU1749

[3498] 至SU1749的路线

[3499] 7-溴-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺

[3500] 

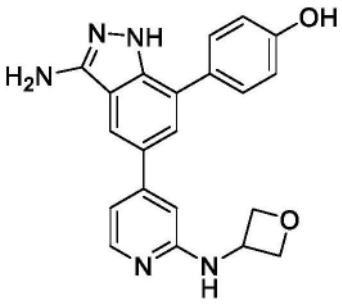
[3501] 在90℃,使用7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(67.6mg,0.2mmol)、4-碘-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-胺(55.2mg,0.2mmol)、$Pd_2Cl_2(PPh_3)_2$(14mg,0.02mmol)和Cs_2CO_3(195.2mg,0.2mmol)在9:1二噁烷:水中进行一般程序1持续18小时。用DCM研磨得到标题化合物(29.0mg,40%)。

[3502] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.94(br s,1H),8.12(d,J=1.0Hz,1H),8.01(d,J=5.4Hz,1H),7.74(d,J=1.0Hz,1H),7.26(br d,J=6.2Hz,1H),6.86(d,J=5.4Hz,1H),6.74(s,1H),5.66(br s,2H),5.00-4.90(m,1H),4.83(app.t,J=6.4Hz,2H),4.47(app.t,J=6.4Hz,2H).

[3503] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ158.36,150.70,148.24,147.62,140.07,129.22,127.03,118.28,116.04,110.55,104.91,102.67,77.95,46.02.

[3504] LCMS $C_{15}H_{14}{}^{79}BrN_5O$要求$[M+H]^+$,359.04.观察到:$[M+H]^+$,360.1.

[3505] 4-(3-氨基-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯酚SU1749

[3506] 

[3507] 在90℃,使用7-溴-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺(102mg,0.283mmol)、(4-羟基苯基)硼酸(78.1mg,0.566mmol)、$Pd_2(dppf)Cl_2$(20.7mg,0.028mmol)和Cs2CO3(276.8mg,0.849mmol)在9:1二噁烷:水中进行一般程序1持续1小时。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯:甲醇0→100%→50%]接着反相快速柱色谱[水:乙腈0→50%]得到标题化合物(32.0mg,30%)。

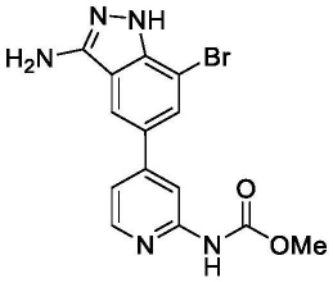
[3508] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.65(br s,1H),8.06(s,1H),7.65(d,J=6.2Hz,1H),7.55(d,J=8.5Hz,2H),7.46(s,1H),6.90(d,J=8.5Hz,2H),6.76(br s,1H),6.46(d,J=6.2Hz,1H),5.55(br s,2H),4.26-4.12(m,1H),4.06-3.95(m,1H),3.56-3.50(m,1H),3.44-3.35(m,1H).

[3509] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ157.62,156.96,150.35,150.25,139.42,135.64,129.12,127.66,127.22,124.12,123.07,117.36,115.84,115.52,106.57,104.04,64.01,51.63.

[3510] LCMS $C_{21}H_{19}N_5O_2$要求$[M+H]^+$,373.15.观察到:$[M+H]^+$,374.3.

[3511] 实施例325-4-(3-氨基-7-(4-氨基苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯SU1755

[3512] 至SU1755的路线(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[3513] 

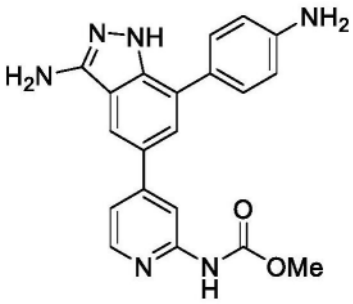
[3514] 在70℃,使用7-溴-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(507mg,1.5mmol)、(4-碘吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(417mg,1.5mmol)、$Pd_2Cl_2(PPh_3)_2$(105mg,0.15mmol)和Cs2CO3(1.466g,4.5mmol)在9:1二噁烷:水中进行一般程序1持续18小时。快速柱色谱[DCM;MeOH 0→100%]在碱性二氧化硅上得到标题化合物(202mg,37%)。

[3515] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.00(br s,1H),10.23(br s,1H),8.30(d,J=5.3Hz,1H),8.20(d,J=1.3Hz,1H),8.14(d,J=1.1Hz,1H),7.79(d,J=1.3Hz,1H),7.36(dd,J=5.3,1.1Hz,1H),5.71(br s,2H),3.71(s,3H).

[3516] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ化合物先前已表征。

[3517] LCMS $C_{14}H_{12}{}^{79}BrN_5O_2$要求[M+H]$^+$,361.02.观察到:[M+H]$^+$,362.0.

[3518] (4-(3-氨基-7-(4-氨基苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯SU1755

[3519] 

[3520] 在90℃,使用(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(74.7mg,0.206mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺(67.7mg,0.309mmol)、$Pd_2(dppf)Cl_2$(14.6mg,0.02mmol)和Cs2CO3(195.5mg,0.6mmol)在9:1二噁烷:水中进行一般程序1持续16小时。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯:甲醇0→100%→100%]使用碱性二氧化硅接着反相快速柱色谱[水:乙腈0→50%]得到标题化合物(48.4mg,62%)。

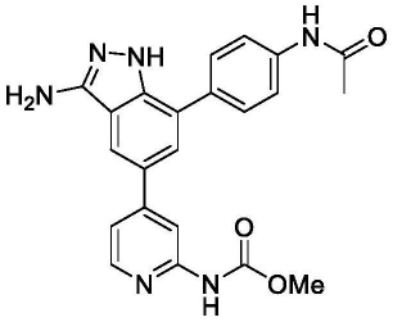
[3521] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.55(br s,1H),10.17(br s,1H),8.29(d,J=5.2Hz,1H),8.19(s,1H),8.03(s,1H),7.49(s,1H),7.44-7.39(m,3H),6.71(d,J=8.4Hz,2H),5.52(br s,2H),5.30(br s,2H),3.70(s,3H).

[3522] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ154.19,152.88,150.29,148.59,148.23,139.32,128.58,128.05,124.94,124.52,122.83,116.72,116.38,115.68,114.20,109.08,51.82.一个C未被观察到。

[3523] LCMS $C_{20}H_{18}N_6O_2$要求[M+H]$^+$,374.15.观察到:[M+H]$^+$,375.1.

[3524] 实施例326-

[3525] (4-(7-(4-乙酰氨基苯基)-3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯SU1756

[3526] 

[3527] 在90℃,使用(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(72.4mg,0.2mmol)、N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙酰胺(78.3mg,0.3mmol)、$Pd_2(dppf)Cl_2$(14.6mg,0.02mmol)和Cs2CO3(195.5mg,0.6mmol)在9:1二噁烷:水中进行一般程序1持续16小时。反相快速柱色谱[水:甲醇5→30%]然后用甲醇研制,得到标题化合物(13.0mg,16%)。

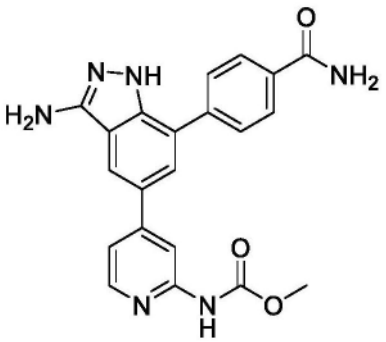
[3528] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.69(br s,1H),10.19(br s,1H),10.08(br s,1H),8.30(d,J=4.8Hz,1H),8.20(s,1H),8.14(s,1H),7.74(d,J=8.0Hz,2H),7.68(d,J=8.0Hz,2H),7.59(s,1H),7.43(d,J=4.8Hz,1H),5.60(br s,2H),3.70(s,3H),2.09(s,3H).

[3529] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ168.42,154.21,152.92,150.44,150.04,148.29,139.19,138.98,131.88,128.31,128.07,123.95,123.76,119.34,118.03,116.44,109.13,51.84,24.07.一个C未被观察到。

[3530] LCMS $C_{22}H_{20}N_6O_3$要求[M+H]$^+$,416.16.观察到:[M+H]$^+$,417.2.

[3531] 实施例327-

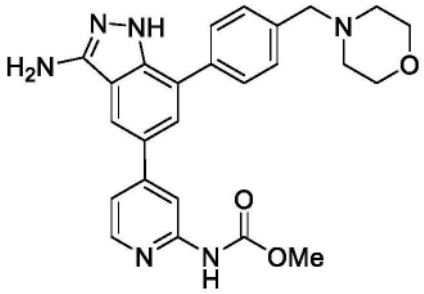
[3532] (4-(3-氨基-7-(4-氨基甲酰苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯SU1752

[3533] 

[3534] 在氮气氛下,将(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(0.15g,0.4mmol,1当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺(0.15g,0.6mmol,1.5当量)、碳酸铯(0.4g,1.2mmol,3当量)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(44mg,0.06mmol,0.15当量)在二噁烷(2mL)和水(0.5mL)中的溶液在80℃搅拌18h。将反应混合物冷却,并在EtOAc(10mL)和水(2mL)之间萃取。有机层用无水硫酸钠干燥并蒸发。使用反相柱色谱(50% MeCN在H_2O中)纯化粗残余物,随后通过HPLC纯化(50% MeCN在H_2O中),得到标题产物,为黄色固体(2mg,0.02mmol,5%)。

[3535] ^1H NMR(500MHz,DMSO)δ10.31(s,1H),8.36(d,J=5.2Hz,1H),8.17(d,J=1.6Hz,1H),8.13(s,1H),8.04(d,J=8.4Hz,2H),7.81(d,J=8.4Hz,2H),7.46(s,1H),7.42(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),3.71(s,3H).

[3536] 实施例328-4-(3-氨基-7-(4-(吗啉甲基)苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯SU1757

[3537] 

[3538] 在90℃,使用(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(72.4mg,0.2mmol)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄基)吗啉(90.9mg,0.3mmol)、$Pd_2(dppf)Cl_2$(14.6mg,0.02mmol)和Cs2CO3(195.5mg,0.6mmol)在9:1二噁烷:水中进行一般程序1持续16小时。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯:甲醇0→100%→100%]使用碱性二氧化硅得到标题化合物(47.0mg,34%)。

[3539] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.71(br s,1H),10.20(br s,1H),8.30(d,J=5.2Hz,

1H),8.21(d,J＝1.3Hz,1H),8.17(d,J＝1.3Hz,1H),7.71(d,J＝8.2Hz,2H),7.61(d,J＝1.7Hz,1H),7.46(d,J＝8.2Hz,2H),7.44(dd,J＝5.2,1.7Hz,1H),5.61(br s,2H),3.70(s,3H),3.65-3.58(m,4H),2.46-2.38(m,4H).

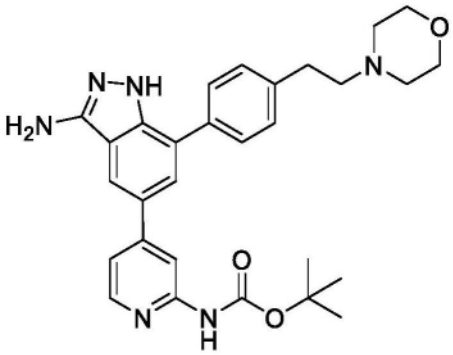
[3540] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ154.19,152.92,150.40,149.94,148.28,139.27,137.43,136.07,129.52,127.99,127.82,124.24,123.86,118.33,116.37,115.89,109.07,66.23,62.17,53.22,51.82.

[3541] LCMS $C_{25}H_{26}N_6O_3$要求[M+H]$^+$,458.21.观察到:[M+H]$^+$,459.2.

[3542] 实施例329-5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-(2-吗啉代乙基)苯基)-1H-吲唑-3-胺SU1772

[3543] 至SU1772的路线

[3544] (4-(3-氨基-7-(4-(2-吗啉乙基)苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[3545] 

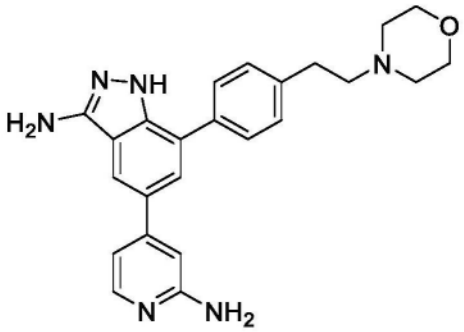
[3546] 在90℃,使用(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(121.3mg,0.3mmol)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯乙基)吗啉(142.8mg,0.45mmol)、$Pd_2(dppf)Cl_2$(21.9mg,0.03mmol)和Cs2CO3(293.2mg,0.9mmol)在9:1二噁烷:水中进行一般程序1持续16小时。快速柱色谱[汽油:乙酸乙酯:甲醇0→100%→80%]然后使用碱性二氧化硅得到标题化合物(90.4mg,59%)。

[3547] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.69(br s,1H),9.77(br s,1H),8.28(d,J＝5.3Hz,1H),8.15(app.s,2H),7.67(d,J＝8.0Hz,2H),7.58(d,J＝1.5Hz,1H),7.42-7.38(m,2H),7.38(s,1H),5.61(br s,2H),3.63-3.55(m,4H),2.86-2.78(m,2H),2.62-2.54(m,2H),2.48-2.43(s,4H),1.49(s,9H).

[3548] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ153.10,152.82,150.40,149.93,148.21,140.00,139.20,135.00,129.27,128.19,127.87,124.23,123.91,118.17,116.21,115.90,109.16,79.58,66.19,59.95,53.27,32.08,28.06.

[3549] LCMS $C_{29}H_{34}N_6O_3$要求[M+H]$^+$,514.63.观察到:[M+H]$^+$,515.3.

[3550] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-(2-吗啉代乙基)苯基)-1H-吲唑-3-胺SU1772

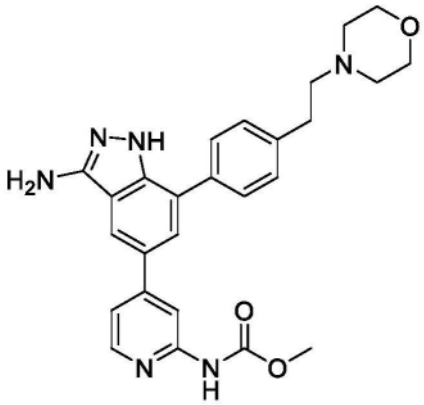
[3551] 

[3552] 向(4-(3-氨基-7-(4-(2-吗啉乙基)苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(35mg,0.068mmol)在DCM(3mL)中的悬浮液中加入TFA (3mL),将混合物在室温下搅拌1小时。加入过量的饱和碳酸钠溶液,并将混合物在室温下搅拌30分钟。混合物用DCM和水稀释,并分离有机相。用DCM萃取水层三次,弃去合并的有机层。通过真空过滤收集水层中的沉淀物,得到标题化合物(10.0mg,35%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.62(br s,1H),8.06(s,1H),7.95(d,J=5.1Hz,1H),7.66(d,J=7.9Hz,2H),7.54(s,1H),7.38(d,J=7.9Hz,2H),6.87(d,J=5.1Hz,1H),6.79(s,1H),5.88(br s,2H),5.53(br s,2H),3.63-3.56(m,4H),2.85-2.78(m,2H),2.61-2.55(m,2H),2.46(app.br s,4H).

[3553] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ160.42,150.28,148.81,148.25,139.94,139.09,135.14,129.26,128.73,127.81,124.08,123.66,117.59,115.85,110.12,104.69,66.21,59.98,53.29,32.09.

[3554] LCMS $C_{24}H_{26}N_6O$要求$[M+H]^+$,414.51.观察到:$[M+H]^+$,415.3.

[3555] 实施例330-4-(3-氨基-7-(4-(2-吗啉乙基)苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯SU1773

[3556] 

[3557] 使用(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(0.5g,1.38mmol,1当量)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯乙基)吗啉(0.48g,1.52mmol,1.1当量)Pd-DPPF(0.051g,0.069mmol,5mol%)和碳酸铯(1.35g4.14mmol,3.0当量)在充有氩气的密封管中,在新脱气的二噁烷:水(9:1,10mL)的混合物中进行一般程序1,并将所得混合物在80℃搅拌18小时。然后将反应物冷却,并在乙酸乙酯和水之间分配。萃取水层(3×20mL),减压浓缩合并的有机层,然后通过自动反相快速柱色谱纯化,用0-70%乙腈水溶液梯度洗脱,得到目标产物,为浅棕色固体(0.042g,6%)

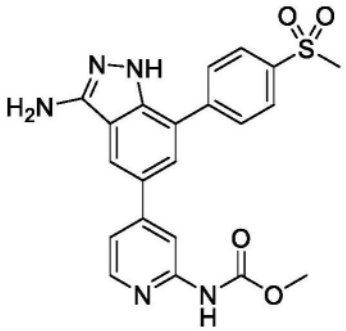
[3558] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.71(s,1H),10.20(s,1H),8.31(d,J=5.3Hz,1H),8.22(s,1H),8.17(s,1H),7.67(d,J=7.8Hz,2H),7.60(s,1H),7.44(d,J=5.5Hz,1H),7.40(d,J

＝7.7Hz,2H),5.61(s,2H),3.71(s,3H),3.61(t,J＝4.6Hz,4H),2.82(d,J＝7.8Hz,2H),2.59(t,J＝7.8Hz,2H),2.47(s,4H).

[3559] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO)δ154.2,152.9,149.9,148.3,140.0,135.0,129.3,128.0,127.8,124.2,116.3,109.1,66.2,59.9,53.2,51.8,32.1.

[3560] LCMS(ESI+,m/z)预期化学式:$C_{26}H_{28}N_6O_3$ is 472.5实测473.3(M+H),471.3(M-H)

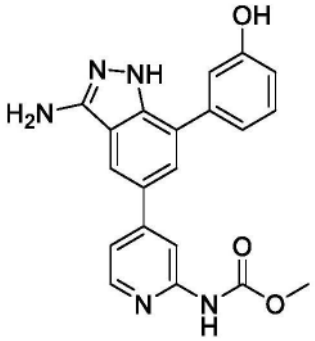
[3561] 实施例331-4-(3-氨基-7-(4-(甲磺酰基)苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯SU1758

[3562] 

[3563] 在氮气氛下,将(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(0.15g,0.4mmol,1当量)、(4-(甲基磺酰基)苯基)硼酸(0.12g,0.6mmol,1.5当量)、碳酸铯(0.4g,1.2mmol,3当量)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(74mg,0.1mmol,0.25当量)在二噁烷(2mL)和水(0.5mL)中的溶液在80℃搅拌2h。将反应混合物冷却,并在EtOAc(10mL)和水(2mL)之间萃取。有机层用无水硫酸钠干燥并蒸发。使用反相柱色谱(30% MeCN在H_2O中)纯化粗残余物,随后通过HPLC纯化(50% MeCN在H_2O中),得到标题产物,为黄色固体(10mg,0.02mmol,6%)。

[3564] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ11.88(s,1H),10.22(s,1H),8.33(d,J＝5.3Hz,1H),8.28(d,J＝1.6Hz,1H),8.23(d,J＝1.7Hz,1H),8.06(q,J＝8.2Hz,4H),7.73(d,J＝1.7Hz,1H),7.48(dd,J＝5.2,1.7Hz,1H),5.71(s,2H),3.71(s,3H),3.31(s,3H)..LCMS:对于$C_{21}H_{19}N_5O_4S$要求437.47实测438.1(M+H).

[3565] 实施例332-(4-(3-氨基-7-(3-羟基苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯SU1748

[3566] 

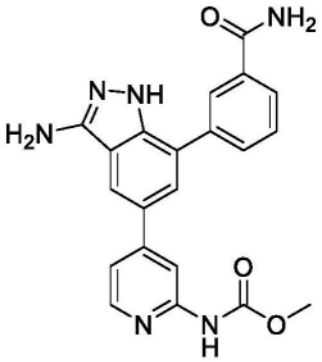
[3567] 在氮气氛下,将(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(0.5g,1.38mmol,1当量),(3-羟基苯基)硼酸(0.29g,2.07mmol,1.5当量),碳酸铯(1.4g,4.14mmol,3当量)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(152mg,0.21mmol,0.15当量)在二噁烷(2mL)和水(1mL)中的溶液在80℃搅拌4h。将反应混合物冷却,并在EtOAc

(10mL)和水(2mL)之间萃取。有机层用无水硫酸钠干燥并蒸发。使用反相柱色谱(40% MeCN在H_2O中)纯化粗残余物,得到标题产物,为白色固体(50mg,0.13mmol,10%)。

[3568] ^1H NMR(500MHz,DMSO)δ11.66(s,1H),10.21(s,1H),9.73(s,1H),8.31(d,J=5.3Hz,1H),8.20(dd,J=9.2,1.6Hz,2H),7.56(d,J=1.7Hz,1H),7.43(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),7.32(t,J=8.0Hz,1H),7.25(d,J=7.5Hz,1H),7.20-7.12(m,1H),6.91-6.85(m,1H),5.61(s,2H),3.71(s,3H).

[3569] LC-MS:对于$C_{20}H_{17}N_5O_3$要求375.39实测376.3(M+H).

[3570] 实施例333-4-(3-氨基-7-(3-氨基甲酰苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯SU1754

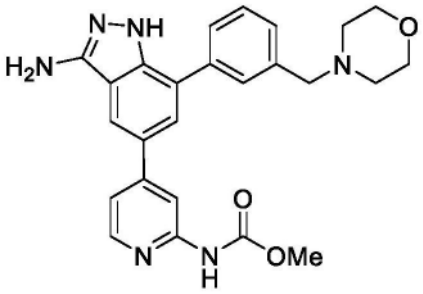
[3571] 

[3572] 在氮气氛下,将(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(0.15g,0.4mmol,1当量)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺(0.15g,0.6mmol,1.5当量)、碳酸铯(0.4g,1.2mmol,3当量)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(74mg,0.1mmol,0.25当量)在二噁烷(2mL)和水(0.5mL)中的溶液在80℃搅拌18h。将反应混合物冷却,并在EtOAc(10mL)和水(2mL)之间萃取。有机层用无水硫酸钠干燥并蒸发。使用反相柱色谱(40% MeCN在H_2O中)纯化粗残余物,随后通过HPLC纯化(50% MeCN在H_2O中),得到标题产物,为黄色固体(30mg,0.07mmol,18%)。

[3573] ^1H NMR(500MHz,DMSO)δ11.82(s,1H),10.20(s,1H),8.32(d,J=5.2Hz,1H),8.21(t,J=1.7Hz,2H),8.19-8.12(m,2H),7.90(dd,J=7.6,1.7Hz,2H),7.68(d,J=1.7Hz,1H),7.63(t,J=7.7Hz,1H),7.48-7.43(m,2H),5.66(s,2H),3.71(s,3H).

[3574] LCMS:对于$C_{21}H_{18}N_6O_3$要求402.41实测403.3(M+H).

[3575] 实施例334-4-(3-氨基-7-(3-(吗啉甲基)苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯SU1765

[3576] 

[3577] 在100℃,使用(4-(3-氨基-7-溴-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(36.2mg,0.1mmol)、(3-(吗啉甲基)苯基)硼酸(44.2mg,0.2mmol)、$Pd_2(dppf)Cl_2$(7.3mg,

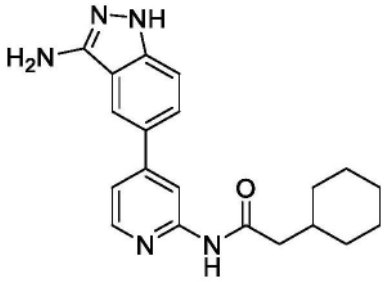
0.01mmol)和Cs2CO3(97.7mg,0.3mmol)在9:1二噁烷:水中进行一般程序1持续16小时。快速柱色谱[汽油:THF 0→100%]使用碱性二氧化硅,随后用甲醇研磨,得到标题化合物(7mg,15%)。

[3578] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.72(br s,1H),10.21(br s,1H),8.31(d,J=5.3Hz,1H),8.22(d,J=1.2Hz,1H),8.19(d,J=1.5Hz,1H),7.67(s,1H),7.64(app.d,J=7.7Hz,1H),7.61(d,J=1.5Hz,1H),7.49(app.t,J=7.7Hz,1H),7.44(dd,J=5.3,1.2Hz,1H),7.38(app.d,J=7.7Hz,1H),5.63(br s,2H),3.70(s,3H),3.63-3.53(m,7H),2.46-2.33(m,5H).

[3579] ^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ154.19,152.92,150.47,149.93,148.30,139.20,138.69,137.22,128.88,128.50,128.27,128.03,124.35,123.98,118.41,116.37,115.93,109.08,66.21,62.36,53.25,51.80.

[3580] LCMS $C_{25}H_{26}N_6O_3$要求$[M+H]^+$,458.21.观察到:$[M+H]^+$,459.3.

[3581] 实施例335-N-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-2-环己基乙酰胺SU1340

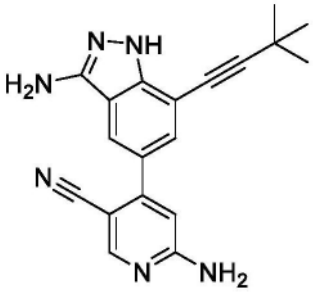
[3582] 

[3583] 向N-(4-氯吡啶-2-基)-2-环己基乙酰胺(0.307g,1.2mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.362g,1.4mmol)和[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)催化剂(0.063g,0.097mmol)的EtOH(3.0mL,在氮气下脱气)溶液中加入K_3PO_4(1M,1.2mL),并将反应混合物加热至80℃保持24小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,用水、饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤。在减压下浓缩有机物,所得残余物通过柱色谱(100%已烷-1/1已烷/EtOAc-100% EtOAc)纯化,得到标题化合物,为灰白色固体(0.061g,0.17mmol,42%)。

[3584] ^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ0.99(m,2H),1.22(m,3H),1.62(m,2H),1.69(m,4H),1.79(m,1H),2.30(d,J=5.6Hz,2H),7.35(d,J=7.2Hz,1H),7.37(dd,J=1.2,4.0Hz,1H),7.59(dd,J=1.2,6.8Hz,1H),8.16(s,1H),8.31(d,J=4.4Hz,1H),8.46(s,1H),10.41(br s,1H),11.56(br s,1H).

[3585] HRMS:对于$C_{20}H_{24}ON_5$要求350.1975实测350.1795.$(M+H)^+$

[3586] 实施例336-6-氨基-4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)烟腈SU1710

[3587] 

[3588] 将7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲唑-3-胺(0.5g,1.47mmol,1当量)、6-氨基-4-氯烟腈(0.23g,1.47mmol,1当量)、碳酸铯(1.4g,4.41mmol,3当量)和[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁氯化钯(144mg,0.22mmol,0.15当量)在二噁烷(4mL)和水(1mL)中的溶液在氮气气氛下在70℃搅拌18小时。冷却反应混合物,在EtOAc(10mL)和水(5mL)之间萃取。用盐水(2×5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发。使用柱色谱(80% EtOAc在石油醚中)纯化粗残余物,得到标题产物,为黄色固体(0.4g,1.2mmol,82%)。

[3589] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ1.37(s,9H),5.64(s,2H),6.54(s,1H),7.05(s,2H),7.35(d,J=1.7Hz,1H),7.93(d,J=1.7Hz,1H),8.40(s,1H),11.89(s,1H).LCMS:对于$C_{19}H_{18}N_6$要求330.4实测331.3(M+H).

[3590] 生物试验

[3591] IKK试验

[3592] 使用三种不同的试验来测定IKKα和IKKβ抑制活性:基于HTScan™ IKKβ激酶试验(Cell Signaling Technology,USA)方案的解离增强配体荧光免疫试验(DELFIA);Adapta IKKα试验(由Life Technologies执行);Z′-LYTE™ IKKβ试验(由Life Technologies执行)。

[3593] DELFIA试验

[3594] 将重组IKKα或IKKβ,37nM(Millipore,Dundee,UK)与IκB-α(Ser32)(New England Biolabs,Hitchin,UK)生物素化的肽底物(0.375μM)和40μM ATP在试验缓冲液(40mM Tris-HCl(pH 7.5),20mM $MgCl_2$,EDTA1mM,DTT 2mM和BSA 0.01mg/mL)中在存在和不存在测试化合物的情况下在V-孔96孔板中孵育。将试验板在30℃下孵育60分钟,之后通过加入50mM EDTA,pH8来淬灭激酶反应。将所得混合物转移到链霉亲和素包被的96孔板(Perkin Elmer,Beaconsfield,UK)中,并在30℃下孵育1小时以固定底物肽。用洗涤缓冲液(0.01M磷酸盐缓冲盐水(PBS),0.05%吐温-20,pH 7.4)洗涤三次后,加入针对磷酸化底物(磷酸-IκB-α)(Ser32/36)(5A5)的第一抗体小鼠mAb(New England Biolabs,Hitchin,UK)(使用含1%牛血清白蛋白(BSA)的洗涤缓冲液进行1:1000稀释)并在37℃孵育2小时。

[3595] 在另外三次洗涤后,加入铕标记的(europiated)第二抗体(Eu-N1标记的抗小鼠IgG,(Perkin Elmer,Beaconsfield,UK)在1% BSA/洗涤缓冲液中以1:500稀释),并在30℃孵育30分钟。再洗涤五次后,加入DELFIA增强溶液(Perkin Elmer,Beaconsfield UK)并在室温下避光孵育10分钟,以促进化学荧光检测。在Wallac Victor 1420多标记计数器(Perkin Elmer,Beaconsfield,UK)上以时间分辨荧光模式测量相对荧光单位(RFU)信号。计数器被设置为在340nm的激发波长下工作,并在检测615nm发射光之前有400μs的延迟。使用Cheng-Prusoff方程计算每个化合物磷酸化底物的表观K_i。

[3596] Adapta IKKα试验

[3597] 反应在小体积白色384孔板(康宁4512型)中进行。

[3598] 在孔中的1% DMSO(最终)中筛选测试化合物。对于10点滴定,从50mM的起始浓度开始进行3倍系列稀释。

[3599] 2X CHUK(IKKα)激酶在50mM HEPES pH 7.5、0.01% BRIJ-35、10mM $MgCl_2$和1mM EGTA中制备。最终的10μL激酶混合物由32.5mM HEPES pH7.5中的50-250ng CHUK(IKKα)、0.005% BRIJ-35、5mM $MgCl_2$和0.5mM EGTA组成。不需要底物,因为该试验测量化合物抑制

激酶的内在ATP酶活性的能力。

[3600] 在100％ DMSO中的100nL 100X测试化合物和2.4μL 30mM HEPES缓冲液的存在下，将5μL 2X激酶混合物与在水中稀释至4X工作浓度的2.5μL ATP溶液一起孵育。

[3601] 在30秒的平板振荡和1000x g条件下离心1分钟后，将所得的激酶反应物在室温下孵育1小时，然后加入5μL的检测混合物。

[3602] 先前在TR-FRET稀释缓冲液中制备的检测混合物由EDTA (30mM)、Eu-抗ADP抗体(6nM)和Alexa Fluor™ 647标记的ADP示踪剂组成。检测混合物中含有针对5-150μM ATP的EC_{60}浓度示踪剂。

[3603] 在30秒的平板摇动和1000x g条件下离心1分钟后，允许检测混合物在室温平衡1小时。然后使用为Adapta™ TR-FRET配置的荧光板读数器读取板，并分析数据。

[3604] 通过计算试验孔的发射率来测定ADP的形成。因此，发射比率是通过将示踪剂(受体)的发射强度除以Eu(供体)在615nm处的发射强度来计算的，如以下公式所示。

[3605] $$发射比率 = \frac{AlexaFluor647发射(665\ nm)}{Europium发射(615\ nm)}$$

[3606] Z′-LYTE™ IKKβ试验

[3607] 反应在小体积NBS，黑色384孔板(康宁4514型)中进行。

[3608] 在孔中的1％ DMSO(最终)中筛选测试化合物。对于10点滴定，从50mM的起始浓度开始进行3倍系列稀释。

[3609] 2X IKBKB(IKKβ)/Ser/Thr 05混合物在50mM HEPES pH 7.5、0.01％BRIJ-35、10mM $MgCl_2$、1mM EGTA中制备。最终的10μL激酶反应物由50mM HEPES pH 7.5中的0.62-4ng IKBKB(IKKβ)和2μM Ser/Thr 05、0.01％ BRIJ-35、10mM $MgCl_2$、1mM EGTA组成。

[3610] 在100％ DMSO中的100nL 100x测试化合物和2.4μL激酶缓冲液的存在下，将5μL 2X激酶反应物与在激酶缓冲液(50mM HEPES pH 7.5，0.01％BRIJ-35，10mM $MgCl_2$，1mM EGTA)中稀释至4X工作浓度的2.5μL ATP溶液一起孵育。

[3611] 将所得激酶反应物在室温下孵育1小时，之后，加入5μL按1:64比例稀释的发育试剂B，并将得到的发育反应物在室温下再孵育1小时。然后在荧光板读数器上读取该板，并分析数据。

[3612] 采用了一种比率测定法来量化反应进程，该方法是在供体荧光团于400nm处被激发后，计算供体发射(即香豆素)与受体发射(即荧光素)的发射比率，如下面所示的方程所示。

[3613] $$发射比率 = \frac{香豆素发射(445\ nm)}{荧光素发射(520\ nm)}$$

[3614] 生物数据

[3615]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)

[3616]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
1	SU1407	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-氯-1H-吲唑-3-胺	55	880
2	SU1112	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-甲基-1H-吲唑-3-胺	72	461
3	SU1581	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(三氟甲基)-1H-吲唑-3-胺	38	194
4	SU1397	7-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	4	93
5	SU1481	7-溴-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	6	26
6	SU1492	7-乙炔基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	26	137
7	SU1398	7-苯基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	35	1257
8	SU1265	5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	2	33
9	SU1457	5-(2-(叔丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	19	109
10	SU1291	4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸	5	335
11	SU1482	7-溴-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	39	258
12	SU1078	5-(2-(乙氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	8	38
13	SU1101	5-(2-(丙氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	49	251
14	SU1134	5-(2-(异丙基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	76	587
15	SU1127	5-(2-((环丙基甲基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	171	796

[3617]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
16	SU1135	5-(2-(异戊基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	65	838
17	SU1122	5-(2-(己基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	114	1341
18	SU1126	5-(2-(环己基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	571	>10000
19	SU1224	5-{2-[(反式-4-甲基环己基)氨基]吡啶-4-基}-1*H*-吲唑-3-胺	170	>10000
20	SU1103	2-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)乙-1-醇	46	630
21	SU1104	3-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)丙-1-醇	15	796
22	SU1144	4-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)丁-1-醇	22	1467
23	SU1155	5-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)戊-1-醇	33	335
24	SU1179	5-{2-[(反式-4-羟基环己基)氨基]吡啶-4-基}-1*H*-吲唑-3-胺 1	100	>10000
25	SU1125	5-(2-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	221	>10000
26	SU1142	5-(2-((3-甲氧基丙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	34	754
27	SU1196	5-(2-((3-异丙氧基丙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	76	2514
28	SU1177	3-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)丙-1-醇	65	460
29	SU1145	3-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)(甲基)氨基)丙-1-醇	1900	>10000

[3618]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
30	SU1096	5-(2-((2-吗啉代乙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	340	377
31	SU1119	5-(2-((2-(哌啶-1-基)乙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	495	>10000
32	SU1153	N^1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-N3-甲基丙烷-1,3-二胺	340	>10000
33	SU1084	N-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺	76	159
34	SU1247	N-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺	26	350
35	SU1181	(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯	15	470
36	SU1157	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-乙基脲	20	838
37	SU1182	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-丙基脲	70	4100
38	SU1185	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-异戊基脲	100	4200
39	SU1188	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-环戊基脲	114	970
40	SU1189	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-环己基脲	228	>10000
41	SU1180	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(2-羟乙基)脲	21	754
42	SU1183	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-羟丙基)脲	114	670
43	SU1193	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(2-甲氧基乙基)脲	76	1592

[3619]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
44	SU1198	3-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-1-(2-羟乙基)-1-甲基脲	418	>10000
45	SU1190	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-苄基脲	152	357
46	SU1194	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-苯乙基脲	571	>10000
47	SU1184	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-2-基甲基)脲	38	838
48	SU1186	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-3-基甲基)脲	76	840
49	SU1199	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-4-基甲基)脲	304	1844
50	SU1217	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-苯基脲	12	293
51	SU1251	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-氟苯基)脲	14	126
52	SU1219	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-氯苯基)脲	36	400
53	SU1230	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-异丙基苯基)脲	14	419
54	SU1204	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-(羟甲基)苯基)脲	14	419
55	SU1228	3-(3-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)脲基)苯甲酰胺	21	503

[3620]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
56	SU1237	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-苯氧基苯基)脲	237	3500
57	SU1231	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-(苄氧基)苯基)脲	38	4200
58	SU1270	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-((4-氟苄基)氧基)苯基)脲	80	1970
59	SU1272	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-((3-氟苄基)氧基)苯基)脲	93	1781
60	SU1274	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(3-((2-氟苄基)氧基)苯基)脲	76	2479
61	SU1277	3-(3-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)脲基)-N-苯基苯甲酰胺	171	419
62	SU1238	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(4-氟苯基)脲	22	115
63	SU1226	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(4-氯苯基)脲	48	1718
64	SU1227	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(4-(叔丁基)苯基)脲	76	2900
65	SU1218	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(4-(甲磺酰基)苯基)脲	27	419
66	SU1258	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(邻甲苯基)脲	46	1050

[3621]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
67	SU1263	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(2-乙基苯基)脲	300	4200
68	SU1271	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(2-异丙基苯基)脲	100	1900
69	SU1225	1-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-3-基)脲	42	1190
70	SU1677	5-(2-氨基-3-乙炔基吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺		
71	SU1673	5-(2-氨基-3-(环丙基乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺		
72	SU1499	5-(2-氨基-3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	6 *1*	268 *65*
73	SU1536	5-(2-氨基-3-(环戊基乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	12 *2*	289 *206*
74	SU1493	5-(2-氨基-3-(环己基乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	12 *3*	342 *342*
75	SU1539	5-(2-氨基-3-(苯乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	10 *1*	152 *101*
76	SU1594	5-(2-氨基-3-((4-氨基苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	8	32

[3622]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
77	SU1593	5-(2-氨基-3-((3-氨基苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	4	22
78	SU1598	5-(2-氨基-3-((2-氨基苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	17	59
79	SU1596	3-((2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酸甲酯	17	128
80	SU1597	4-((2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酸甲酯	2	15
81	SU1595	5-(2-氨基-3-((2-甲氧基苯基)乙炔基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	15	484
82	SU1591	5-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-1-苯基戊-4-炔-1-酮	19	537
83	SU1515	3-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-醇	6 *1*	402 *36*
84	SU1503	4-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇	1 *1*	103 *53*
85	SU1495	5-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇	4 *1*	96 *25*

[3623]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
86	SU1590	6-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-2-甲基己-5-炔-2-醇	28	390
87	SU1497	4-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇	8 *4*	294 *36*
88	SU1534	5-(2-氨基-3-(3-(叔丁氧基)丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	133 *8*	2340 *442*
89	SU1537	1-((2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)环戊烷-1-醇		
90	SU1531	1-((2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)环己烷-1-醇	36 *3*	1406 *205*
91	SU1532	1-((2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)环庚烷-1-醇	105 *7*	3087 *505*
92	SU1501	5-(2-氨基-3-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	7 *6*	325 *87*
93	SU1509	5-(2-氨基-3-(4-(哌啶-1-基)丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	32 *7*	880 *254*

[3624]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
94	SU1510	5-(2-氨基-3-(4-吗啉代丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	38	922
95	SU1508	5-(2-氨基-3-(5-(哌啶-1-基)戊-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	91 *12*	3270 *545*
96	SU1490	5-(2-氨基-3-(5-吗啉代戊-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	350 *21*	1151 *705*
97	SU1601	5-(2-氨基-3-(3-(哌啶-4-基)丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	15	105
98	SU1538	3-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-N-甲基丙酰胺	>10,000	>10,000
99	SU1588	5-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-1-吗啉代戊-4-炔-1-酮	15 *3*	531 *264*
100	SU1523	5-(2-氨基-3-环丙基吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	1788	>10000
101	SU1664	4-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)丁-1-醇	*5580*	
102	SU1665	1-(2-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)乙基)环己烷-1-醇	*8980*	

[3625]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
103	SU1671	5-(2-氨基-4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)戊-1-醇	*24800*	
104	SU1411	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-苯基-1H-吲唑-3-胺	54 *3*	838 *162*
105	SU1444	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-氟苯基)-1H-吲唑-3-胺	40	500
106	SU1412	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吲唑-3-胺	162	1006
107	SU1437	7-(3-氨基苯基)-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	14	545
108	SU1415	3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯酚	10	680
109	SU1413	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-甲氧基苯基)-1H-吲唑-3-胺	55	587
110	SU1424	(3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯基)甲醇	29	290
111	SU1423	3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯甲醛	12	100
112	SU1422	3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯甲酸乙酯	152	1467
113	SU1445	3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯甲酰胺	43	840
114	SU1429	3-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯磺酰胺	7	461

[3626]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
115	SU1421	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-(甲磺酰基)苯基)-1H-吲唑-3-胺	79	2000
116	SU1414	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吲唑-3-胺	162	1006
117	SU1416	4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯酚	17	235
118	SU1426	(4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯基)甲醇	29	406
119	SU1430	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-(二甲氨基)苯基)-1H-吲唑-3-胺	84	2514
120	SU1420	4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯甲酰胺	56	1592
121	SU1427	4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯磺酰胺	27	1483
122	SU1417	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吲唑-3-胺	52	1257
123	SU1643	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-(叔丁基)苯基)-1H-吲唑-3-胺	*160*	*1500*
124	SU1428	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(2-氯苯基)-1H-吲唑-3-胺	224	1760
125	SU1425	(2-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯基)甲醇	183	796

[3627]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
126	SU1443	4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)-3-甲基苯磺酰胺	571	5029
127	SU1431	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-胺	114	1676
128	SU1436	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	35	1300
129	SU1438	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(呋喃-3-基)-1H-吲唑-3-胺	10 *5*	511 *135*
130	SU1440	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(噻吩-3-基)-1H-吲唑-3-胺	43	612
131	SU1442	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(噻吩-2-基)-1H-吲唑-3-胺	21	224
132	SU1446	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(噻唑-5-基)-1H-吲唑-3-胺	26	316
133	SU1441	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(1H-吡唑-5-基)-1H-吲唑-3-胺	46	412
134	SU1639	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺	*3*	*300*
135	SU1670	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(戊-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺		
136	SU1674	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(环丙基乙炔基)-1H-吲唑-3-胺		
137	SU1433	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺	53 *11*	1467 *2295*
138	SU1434	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(苯乙炔基)-1H-吲唑-3-胺	81	5029

[3628]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
139	SU1435	4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)丁-3-炔-1-醇	186	4610
140	SU1609	4-(3-氨基-5-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇	281 *39*	3000 *3088*
141	SU1642	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1H-吲唑-3-胺	*14*	*380*
142	SU1640	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑-3-胺	*20*	*700*
143	SU1661	5-(2-氨基嘧啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺	*517*	
144	SU1669	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁基)-1H-吲唑-3-胺	*15*	*318*
145	SU1672	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(2-环己基乙基)-1H-吲唑-3-胺		
146	SU1675	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(2-环丙基乙基)-1H-吲唑-3-胺		
147	SU1676	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-苯乙基-1H-吲唑-3-胺		
148	SU1636	5-(2-氨基-5-氟吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺	*23*	*2330*
149	SU1638	5-(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺	*8*	*220*

[3629]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
150	SU1666	5-(2-氨基-6-氟吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺	573	
151	SU1660	4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2,6-二胺	*931*	
153	SU1645	5-(2-(环丙基氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺	*4*	*100*
154	SU1691	5-(2-(环丁氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺	*120*	*1690*
155	SU1699	7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	*15*	*784*
156	SU1646	5-(2-(环戊基氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺		
157	SU1693	5-(2-((环丙基甲基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺	*141*	*2800*
158	SU1701	7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	*195*	*16300*
159	SU1702	3-((4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)丙腈	*22*	*1960*

[3630]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
160	SU1697	2-((4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)乙-1-醇	*8*	*1340*
161	SU1698	N1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙烷-1,2-二胺	*128*	*7610*
162	SU1692	7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	35	1110
163	SU1641	7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((3-甲氧基丙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	*> 3000*	*> 30000*
164	SU1644	N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺	*15*	*350*
165	SU1682	N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)丙酰胺	*7*	*780*
166	SU1708	N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3,3,3-三氟丙酰胺		
167	SU1688	N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺	*15*	*1110*
168	SU1648	N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)异丁酰胺	*273*	*2580*
169	SU1649	N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)新戊酰胺		

[3631]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
170	SU1696	N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-2-环丙基乙酰胺	*26*	*1550*
171	SU1647	N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-甲基丁酰胺	*122*	*5680*
172	SU1695	N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丁烷甲酰胺	*89*	*3330*
173	SU1652	N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环戊烷甲酰胺	*298*	*23800*
174	SU1689	N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-2-羟基乙酰胺	*20*	*611*
175	SU1690	N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺	*24*	*1110*
176	SU1654	5-(2-(环丙基氨基)吡啶-4-基)-7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1H-吲唑-3-胺	*19*	
177	SU1655	N-(4-(3-氨基-7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺		
178	SU1658	N-(4-(3-氨基-7-(苯乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺	*22*	
179	SU1704	(4-(3-氨基-7-(环丙基乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯	*10*	*962*

[3632]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
180	SU1703	(4-(3-氨基-7-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯	*5*	*826*
181	SU1705	(4-(3-氨基-7-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯	*20*	*515*
182	SU1707	(4-(3-氨基-7-(3-甲氧基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯	*34*	*363*
183	SU1709	(4-(3-氨基-7-(3-吗啉代丙-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯	*47*	*721*
184	SU1711	(4-(3-氨基-7-(4-吗啉代丁-1-炔-1-基)-1*H*-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯		
185	SU1694	1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)脲		
186	SU1686	1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-甲基脲	*34*	*3490*
187	SU1650	1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-乙基脲	*438*	*8100*
188	SU1651	1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-丙基脲		
189	SU1653	1-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3-苯基脲	*113*	*19300*

[3633]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
190	SU1680	(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯	*12*	*1170*
191	SU1683	(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯	*20*	*1590*
192	SU1668	(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯		
193	SU1656	(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基磺酸	*5,520*	
194	SU1700	N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)甲磺酰胺	*373*	*4900*
195	SU1667	N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)-6-氟吡啶-2-基)乙酰胺	*21,800*	
196	SU1663	*N*-(4-(3-氨基-7-苯基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺	.	
197	SU1662	*N*-(4-(3-氨基-7-(吡啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺	*25*	*70*
199	SU1518	7-(呋喃-3-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	6	45
200	SU1492	7-乙炔基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	26 *3.3*	137 *158*

[3634]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
201	SU1399	7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	62 *11*	1391 *1205*
202	SU1525	7-(环丙基乙炔基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	13 *2*	181 *470*
203	SU1526	7-(环戊基乙炔基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	26 *16*	452 *1530*
204	SU1506	7-(环己基乙炔基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	169 *198*	1178 *13500*
205	SU1519	3-(3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)丙-2-炔-1-醇	366	3100
206	SU1505	4-(3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇	81 *9*	1519 *294*
207	SU1521	1-((3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)乙炔基)环戊烷-1-醇	82	1467
208	SU1522	1-((3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)乙炔基)环己烷-1-醇	76	528

[3635]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
209	SU1517	1-((3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)乙炔基)环庚烷-1-醇	153	2334
210	SU1432	7-(5-吗啉代戊-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	23 *27*	3100 *1030*
211	SU1479	7-(4-(哌啶-1-基)丁-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	19	356
212	SU1419	7-(5-(哌啶-1-基)戊-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	30 *12*	2374 *1135*
213	SU1472	7-(6-(哌啶-1-基)己-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	40	2514
214	SU1476	6-(3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)己-5-炔酸	21	268
215	SU1475	7-(3-氨基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)庚-6-炔酸	38	256
216	SU1478	7-(4-苯氧基丁-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	16	81
217	SU1473	7-(6-苯氧基己-1-炔-1-基)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	243	1260

[3636]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
218	SU1544	5-(2-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	5 *1*	63 *17*
219	SU1483	5-(2-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	42 *14*	461 *280*
220	SU1527	5-(2-新戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	58 *2*	838 *483*
221	SU1480	5-(2-(环己基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	38 *8*	461 *655*
222	SU1545	5-(2-(2-环己基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	19 *26*	134 *268*
223	SU1603	5-(2-苄基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	*1*	*111*
224	SU1396	(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲醇	5 *1*	503 *28*
225	SU1290	2-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)丙-2-醇	26	419
226	SU1391	3-(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)戊-3-醇	95	922

[3637]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
227	SU1535	5-(2-(叔丁氧基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	29 *2*	754 *388*
228	SU1529	5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	12 *1*	97 *32*
229	SU1530	5-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	27 *1*	272 *225*
230	SU1528	5-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	11 *1*	260 *60*
231	SU1289	4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯	9	419
232	SU1279	4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯	10	1257
233	SU1687	4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺		
234	SU1300	(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮	19 *32*	272 *790*

[3638]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
235	SU1313	4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺	6	70
236	SU1309	4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺	10 *2*	79 *20*
237	SU1292	4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-异戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺	3	130
238	SU1320	4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺	23	90
239	SU1315	4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(3-苯丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺	5	60
240	SU1298	4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺	5	30
241	SU1326	4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-氨基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺	4	122
242	SU1299	4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺	8	377
243	SU1306	(4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮	72 *13*	1031 *630*

[3639]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
244	SU1314	4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺	8	109
245	SU1321	4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-(丁基(乙基)氨基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺	29	193
246	SU1327	4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(2-(二异丙基氨基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺	9	104
247	SU1305	4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-N-(3-(二甲氨基)丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺	8	46
248	SU1453	5-(2-((叔丁氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	202 *34*	4023 *1430*
249	SU1458	5-(2-((异戊基氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	56	1467
250	SU1514	5-(2-(哌啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	380 *41*	>10000 *810*
251	SU1454	5-(2-((环己基氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	74 *6*	1299 *405*
252	SU1469	5-(2-((苯氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	6	59

[3640]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
253	SU1606	5-(2-(((2-(苄氧基)苯基)氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	*5*	*330*
254	SU1459	5-(2-(((2-甲氧基乙基)氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	18	389
255	SU1462	N^1-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)-N^2,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺	30	1634
256	SU1464	5-(2-(((3-甲氧基丙基)氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	46	2556
257	SU1463	5-(2-(((3-异丙氧基丙基)氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	40	2221
258	SU1466	N^1-((4-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺	16 *10*	1131 *245*
259	SU1455	5-(2-((异丙基(甲基)氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	110 *32*	2137 *790*
260	SU1460	5-(2-(哌啶-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	91 *27*	1718 *454*
261	SU1464	5-(2-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	49 *11*	2389 *286*

[3641]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
262	SU1456	5-(2-(吗啉代甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	22 *2*	277 *269*
263	SU1461	5-(2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	62 *14*	2430 *300*
264	SU1620	5-(2-((4-(叔丁基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	*5*	*285*
265	SU1467	5-(2-(氮杂环庚烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	91 *13*	2514 *350*
266	SU1468	5-(2-((4-甲基-1,4-二氮杂卓-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	46 *11*	1802 *380*
267	SU1513	5-(2-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	53 *8*	1383 *235*
268	SU1512	5-(2-(2-吗啉代乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	11 *1*	251 *138*
269	SU1489	5-(2-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	11 *4*	507 *46*

[3642]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
270	SU1491	5-(2-(3-(环己基氨基)丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	*4*	*65*
271	SU1511	5-(2-(3-吗啉代丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	11 *1*	126 *111*
272	SU1600	5-(2-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	5 *1*	50 *53*
273	SU1604	5-(2-((1-苄基哌啶-4-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	*5*	*200*
274	SU1418	4-(3-氨基-7-氯-1H-吲唑-5-基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺	8	126
275	SU1624	7-氯-5-(2-(环己基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	*37*	*376*
276	SU1633	7-氯-5-(2-(吗啉代甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	*4*	*70*
277	SU1625	7-氯-5-(2-(2-吗啉代乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	*1*	*51*
278	SU1623	5-(2-(环己基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺	*380*	*>10,000*

[3643]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
279	SU1632	7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-(吗啉代甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	*13*	*370*
280	SU1622	7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-(2-吗啉代乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	*30*	*360*
281	SU1626	5-(2-(2-吗啉代乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-7-(苯乙炔基)-1H-吲唑-3-胺	*47*	*331*
282	SU1733	N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)噁唑-2-胺	*19*	*594*
283	SU1717	7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((3,3,3-三氟丙基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	*215*	*>10000*
284	SU1719	7-(环丙基乙炔基)-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	*12*	*386*
285	SU1730	(4-(3-氨基-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯	*37*	*274*
286	SU1736	(4-(3-氨基-7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯		
287	SU1713	4-(3-氨基-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇	*93*	*2050*
288	SU1728	5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑-3-胺	*24*	*500*

[3644]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
289	SU1729	N-(4-(3-氨基-7-(环丙基乙炔基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺	*42*	*570*
290	SU1714	N-(4-(3-氨基-7-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺	*55*	*242*
291	SU1735	(4-(3-氨基-7-(5-吗啉代戊-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯		
292	SU1716	N-(4-(3-氨基-7-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺	*9*	*44*
293	SU1732	(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯	*19*	*278*
294	SU1721	5-(2-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺	*57*	*322*
295	SU1725	5-(2-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺	*545*	*1160*
296	SU1731	5-(2-(叔丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺	*449*	*1080*
297	SU1727	(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲醇	*2*	*268*
298	SU1723	2-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)丙-2-醇	*16*	*540*

[3645]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
299	SU1720	4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯	*10*	*>370*
300	SU1734	5-(2-(二氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺	*13*	*1340*
301	SU1726	5-(2-环丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺	*82*	*1240*
302	SU1738	7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-1*H*-吲唑-3-胺	*62 nM*	*148 nM*
303	SU1739	7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-1*H*-吲唑-3-胺	*36 nM*	*68 nM*
304	SU1740	(4-(3-氨基-7-((1-羟基环戊基)乙炔基)-1*H*-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯	*64 nM*	*275 nM*
305	SU1741	1-((3-氨基-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1*H*-吲唑-7-基)乙炔基)环戊烷-1-醇	*96 nM*	*1090 nM*
306	SU1742	(4-(3-氨基-7-苯基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯		
307	SU1743	(4-(3-氨基-7-(4-(二氟甲基)苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯		
308	SU1737	7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1*H*-吲唑-3-胺	*223 nM*	*>3330 nM*

[3646]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
309	SU1770	*N*-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基氰	*421 nM*	*8660 nM*
310	SU1759	5-(2-((1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺	*48 nM*	*205 nM*
311	SU1760	5-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺	*10 nM*	*280 nM*
312	SU1745	7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	*45 nM*	*210 nM*
313	SU1750	7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	*24 nM*	*940 nM*
314	SU1762	*N*-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	*911 nM*	*10,000 nM*
315	SU1746	N-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-4-甲基噁唑-2-胺	*54 nM*	*836 nM*
316	SU1753	*N*-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)噁唑-2-胺	*335 nM*	*>30,000 nM*
317	SU1764	*N*-(4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-3,5-二甲基异噁唑-4-胺	*318 nM*	*4040 nM*
318	SU1769	5-(2-((1H-咪唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-3-胺	*66 nM*	*502 nM*

[3647]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
319	SU1751	5-(2-((4*H*-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1*H*-吲唑-3-胺	*27 nM*	*486 nM*
320	SU1766	7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((2-甲基-2H-四唑-5-基)氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	*5 nM*	*18.5 nM*
321	SU1767	7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-(嘧啶-2-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-胺	*202 nM*	*4580 nM*
322	SU1763	7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(2-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-4-基)-1*H*-吲唑-3-胺	*45 nM*	*3130 nM*
323	SU1744	(4-(3-氨基-7-(4-羟基苯基)-1*H*-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯	*9.8 nM*	*83 nM*
324	SU1749	4-(3-氨基-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-4-基)-1H-吲唑-7-基)苯酚	*8090 nM*	*4730 nM*
325	SU1755	(4-(3-氨基-7-(4-氨基苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯	*6 nM*	*79 nM*
326	SU1756	(4-(7-(4-乙酰氨基苯基)-3-氨基-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯	*14 nM*	*87 nM*
327	SU1752	(4-(3-氨基-7-(4-氨基甲酰基苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯	*614 nM*	*3790 nM*
328	SU1757	(4-(3-氨基-7-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯	*24 nM*	*407 nM*

[3648]

实施例	SU ID	IUPAC 名称	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
329	SU1772	5-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-(2-吗啉代乙基)苯基)-1H-吲唑-3-胺	*14 nM*	*108 nM*
330	SU1773	(4-(3-氨基-7-(4-(2-吗啉代乙基)苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯	*>10,000 nM*	*>10,000 nM*
331	SU1758	(4-(3-氨基-7-(4-(甲磺酰基)苯基)-1*H*-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯		
332	SU1748	(4-(3-氨基-7-(3-羟基苯基)-1*H*-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯		
333	SU1754	(4-(3-氨基-7-(3-氨基甲酰基苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯		
334	SU1765	(4-(3-氨基-7-(3-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯	*38 nM*	*429 nM*
335	SU1340	*N*-(4-(3-氨基-1*H*-吲唑-5-基)吡啶-2-基)-2-环己基乙酰胺	*340 nM*	*4200 nM*
336	SU1710	6-氨基-4-(3-氨基-7-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-基)烟腈	*>10,000 nM*	*>10,000 nM*

[3649] 以非斜体形式引用的IKKα和IKKβ数值来自上述DELFIA试验。

[3650] 以斜体形式引用的IKKα和IKKb数值来自上述Adapta试验。

[3651] 细胞中的靶标结合研究——以该系列中的典型为例

[3652] 细胞培养

[3653] PC3M细胞在补充有10％(v/v)胎牛血清(FCS)、L-谷氨酰胺(27mg/mL)和青霉素/链霉素(250单位/mL;100μg/mL)的RPMI 1640培养基中生长。所有细胞都在37℃和5％(v/v)CO_2的湿润环境中孵育。将细胞在75cm^3通气烧瓶中的10mL培养基中培养成单层,并生长直至需要传代培养。

[3654] 细胞的传代培养

[3655] 细胞作为单层生长,直到大约70-85％融合,然后吸出培养基,用1.5mL无菌5％(w/v)胰蛋白酶溶液洗涤细胞两次。吸出胰蛋白酶,轻轻敲击烧瓶以确保细胞完全分离。然后用

10mL培养基洗涤烧瓶,以重新悬浮回收的细胞,用于传代至具有新鲜培养基的合适的烧瓶和平板中。

[3656] 用SU化合物治疗前列腺癌PC3M细胞系

[3657] 确定抑制剂对非典型NF-κB通路的影响:PC3M细胞在12孔板中生长,直到大约85%融合,并且血清饥饿24小时再进行刺激。血清饥饿后,用空载(V;≤0.05%(v/v)DMSO)或增加浓度(0.01至10mM)的实施例化合物(SU抑制剂SU 1XXX)预处理细胞1小时,然后暴露于淋巴毒素(LT_{1a2b})(20ng/mL)4小时,然后制备全细胞提取物。

[3658] 确定抑制剂对典型NF-κB通路的影响:PC3M细胞在12孔板中生长,直到大约85%融合,并且血清饥饿24小时再进行刺激。血清饥饿后,用空载(V;≤0.05%(v/v)DMSO)或增加浓度(0.01至10mM)的实施例化合物(SU抑制剂-SUXXXX)预处理细胞1小时,然后暴露于TNFα(10ng/mL)0.5小时,然后制备全细胞提取物。

[3659] 样品制备(全细胞提取物(WCE)和蛋白质印迹

[3660] 样品制备

[3661] 如Laemmli(1970:Nature,227,680-5)(63mM Tris/HCl[pH 6.8],2mM $Na_4P_2O_7$、5mM EDTA、10%(v/v)甘油、2%(w/v)SDS、0.007%(w/v)溴酚蓝和50mM DTT;称为DTT-SB)所详述的,使用1x样品缓冲液制备全细胞提取物。首先吸出浸浴的培养基,用1mL冷PBS洗涤细胞一次。向每个孔中加入250μlDTT-SB以裂解细胞,并使用细胞刮刀回收细胞物质。将样品通过21g针头3-5次,以剪切基因组DNA。然后将样品置于eppendorf中煮沸5分钟(以使蛋白质多肽变性)。样品要么立即使用,要么冷冻在-20℃下备用。

[3662] SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳

[3663] 使用SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)基于电泳迁移率分离制备的蛋白质样品。使用N-亚甲基双丙烯酰胺(30:0.8)制备分离凝胶,最终不同百分比的10%(v/v)或7.5%(v/v)丙烯酰胺包含0.375M Tris(pH 8.8)、0.1%(w/v)SDS和10%(w/v)过硫酸铵(APS)和10%(v/v)甘油。加入0.05%(v/v)的N,N,N,N-四甲基乙二胺(TEMED)后,丙烯酰胺凝胶在室温下聚合。将溶液倾倒在两块间距为0.05cm的玻璃板之间(Biorad Protean III装置),并以垂直板取向组装,留出1-1.5cm的空间,用0.1%(w/v)SDS覆盖,直到发生聚合。凝胶聚合后,除去0.1%(w/v)SDS,加入堆积凝胶。堆积凝胶由125mM Tris(pH 6.8)中的10%(v/v)丙烯酰胺:N-亚甲基双丙烯酰胺(30:0.8)、0.1%(w/v)SDS、0.05%(w/v)APS和0.05%(v/v)TEMED组成。加入堆积凝胶后,立即在聚合前(约10-15分钟)插入特氟龙梳(10或15孔),以形成用于上样的孔。聚合后,从孔中取出梳子,将凝胶组装在Protean III™(Bio-Rad)电泳槽(Bio-Rad)中,并填充电泳运行缓冲液(25mM Tris,pH 7.5,129mM甘氨酸,0.1%(w/v)SDS)。使用Hamilton™微量注射器,将一定体积(2-5μl)的已知分子量的预染色分子量(MW)标准(marker)上样到与制备的细胞裂解物平行的孔中。样品在130V的恒定电压下电泳,直到样品缓冲液中存在的溴酚染料迁移到凝胶底部之外。

[3664] 蛋白质向硝酸纤维素膜的电泳转移

[3665] 凝胶电泳后,通过电泳印迹将含有分离的蛋白质多肽的凝胶转移到硝酸纤维素膜上。将每种凝胶牢固地放置在两片3mm的印迹纸(blotting paper)和两片外海绵之间的硝酸纤维素片上,并组装在转移盒中。将其浸没在Bio-Rad Mini Trans-Blot™槽中的transblot缓冲液(25M Tris,19mM甘氨酸,20%(v/v)甲醇)中,硝酸纤维素面向阳极。施加

300mA的恒定电流1.75小时,同时通过向转移槽添加冰袋来冷却。

[3666] 使用抗血清免疫检测蛋白质

[3667] 在将蛋白质转移到硝酸纤维素膜上之后,然后通过在Tris缓冲盐水中的5%(w/v)牛血清白蛋白(BSA)、0.1%吐温(TBST)缓冲封闭溶液(150mM NaCl、20mM Tris、pH7.4、0.1%(v/v)吐温-20)中孵育来"封闭"膜的非特异性结合,并在平台式摇床上轻轻来回摇动2小时。然后弃去5%(w/v)BSA封闭缓冲液,并用0.5%(w/v)BSATBST pH 7.4溶液代替,该溶液含有适当浓度的对目标蛋白特异的抗血清(第一抗体)。将其在4℃的冷室中的滚筒上放置过夜。第二天,将膜置于平台式摇床上,在TBST中每5分钟洗涤一次,共洗涤15分钟。在该洗涤循环后,将膜与针对第一抗体种类的第二抗体,即IgG抗体(与辣根过氧化物酶缀合)一起孵育。将其添加(1:10,000)到TBST缓冲液(pH 7.4)中的0.5%(w/v)BSA中,并在室温下放置在平台式摇床上1.5小时。随后,按照之前所述的方法,用TBST每5分钟洗涤膜一次,共洗涤15分钟。在第二次洗涤循环后,使用增强化学发光(ECL)试剂对膜进行显影。弃去最后洗涤的TBST缓冲液,加入5mL ECL溶液1(2.5mM鲁米诺,1.2mM香豆酸和100mM Tris/HCl溶液[pH 8.5])和5mL ECL溶液2(100mM Tris/HCl溶液[pH 8.5]和6.27mM H_2O_2),并洗涤膜2分钟。然后将膜用纸巾吸干(以除去过量的ECL溶液),然后放入曝光盒中并用保鲜膜覆盖。最后,在暗室中,柯达X-OMAT LS胶片暴露于膜上一段适当的时间使膜显影,具体时间取决于所用抗体的灵敏度。胶片由柯达M35-M-X-OMAT处理器进行显影。然后使用Scion图像软件(Scion Corp,Maryland,USA)通过密度测定术来扫描和量化胶片。

[3668] 结果-图2-9

[3669] 制备全细胞裂解物,通过SDS-PAGE进行分离,并使用针对非典型和典型NF-κB信号通路相关蛋白的特异性抗体,通过蛋白质印记(见上文)进行分析。GAPDH用作上样对照。通过扫描密度对来自至少三个独立实验的印迹进行定量,每个印迹都标准化为GAPDH表达,并计算为相对于受刺激样品的平均值±S.E.M(LT_{1a2b}加空载(4h;对于非典型NF-kB标记)或TNFa加空载(30分钟;对于典型NF-kB标记)。曲线拟合后,确定IC_{50}值。

[3670] 图2.化合物实施例164(SU1644)对PC3M细胞中淋巴毒素刺激的p100磷酸化的影响。用SU1644预处理细胞1小时,然后用淋巴毒素刺激4小时。制备全细胞裂解物并通过SDS-PAGE分离。从三个独立的实验中定量印迹,确定针对GAPDH标准化的蛋白质水平和IC_{50}。

[3671] 图3.化合物实施例190(SU1680)对PC3M细胞中淋巴毒素刺激的p100磷酸化的影响。用实施例190(SU1680)预处理细胞1小时,然后用淋巴毒素刺激4小时。制备全细胞裂解物并通过SDS-PAGE分离。从三个独立的实验中定量印迹,确定针对GAPDH标准化的蛋白质水平和IC_{50}。

[3672] 图4.化合物实施例186(SU1686)对PC3M细胞中淋巴毒素刺激的p100磷酸化的影响。用实施例186(SU1686)预处理细胞1小时,然后用淋巴毒素刺激4小时。制备全细胞裂解物并通过SDS-PAGE分离。从三个独立的实验中定量印迹,确定针对GAPDH标准化的蛋白质水平和IC_{50}。

[3673] 图5.化合物实施例167(SU1688)对PC3M细胞中淋巴毒素刺激的p100磷酸化的影响。用实施例167(SU1688)预处理细胞1小时,然后用淋巴毒素刺激4小时。制备全细胞裂解物并通过SDS-PAGE分离。从三个独立的实验中定量印迹,确定针对GAPDH标准化的蛋白质水平和IC_{50}。

[3674] 图6.化合物实施例155(SU1699)对PC3M细胞中淋巴毒素刺激的p100磷酸化的影响。用实施例155(SU1699)预处理细胞1小时,然后用淋巴毒素刺激4小时。制备全细胞裂解物并通过SDS-PAGE分离。从三个独立的实验中定量印迹,确定针对GAPDH标准化的蛋白质水平和IC_{50}。

[3675] 图7.化合物实施例180(SU1703)对PC3M细胞中淋巴毒素刺激的p100磷酸化的影响。用实施例180(SU1703)预处理细胞1小时,然后用淋巴毒素刺激4小时。制备全细胞裂解物并通过SDS-PAGE分离。从三个独立的实验中定量印迹,确定针对GAPDH标准化的蛋白质水平和IC_{50}。

[3676] 图8.化合物实施例137(SU1433)对PC3M细胞中淋巴毒素刺激的p100磷酸化的影响。用实施例137(SU1433)预处理细胞1小时,然后用淋巴毒素刺激4小时。制备全细胞裂解物并通过SDS-PAGE分离。从三个独立的实验中定量印迹,确定针对GAPDH标准化的蛋白质水平(未显示)和IC_{50}。

[3677] 图9.化合物实施例164(SU1644)、实施例190(SU1680)、实施例186(SU1686)、实施例167(SU1688)、实施例155(SU1699)和实施例180(SU1703)对PC3M细胞中TNFa刺激的p105和p65磷酸化和IkBa降解的影响。用化合物预处理细胞1小时,然后用TNFa刺激0.5小时。制备全细胞裂解物并通过SDS-PAGE分离,GAPDH用作上样对照。结果代表了两个独立的实验。

[3678] 细胞中的表型效应——以该系列中的典型为例

[3679] 细胞培养

[3680] PC3、PC3M、LNCaP AI细胞在RPMI 1640培养基中生长,而PANC1和MiaPac-2细胞在补充有10%(v/v)胎牛血清(FCS)(对于LNCaP AIs是活性炭处理的)、L-谷氨酰胺(27mg/mL)和青霉素/链霉素(250单位/mL;100μg/mL)的Dulbecco改良Eagle培养基(DMEM)中生长。所有细胞都在37℃和5%(v/v)CO_2的湿润环境中孵育。将细胞在75cm^3通气烧瓶中的10mL培养基中培养成单层,并生长直至需要传代培养。

[3681] 细胞的传代培养

[3682] 细胞作为单层生长,直到大约70-85%融合,然后吸出培养基,用1.5mL无菌5%(w/v)胰蛋白酶溶液洗涤细胞两次。吸出胰蛋白酶,轻轻敲击烧瓶以确保细胞完全分离。然后用10mL培养基洗涤烧瓶,以重新悬浮回收的细胞,用于传代至具有新鲜培养基的合适的烧瓶和平板中。

[3683] 细胞活力测定:将细胞(1000个细胞/100μl)接种到96孔板中,在37℃和5%(v/v)CO_2下孵育24小时,然后用SU1433处理。与SU1433孵育48小时后,使用alamarBlue®试验(Thermofisher,UK)测量细胞活力。取出培养基并用1:10的培养基:alamar蓝溶液替换。在37℃和5% CO_2下孵育1小时后,在荧光板读数器中在530-560nm激发波长和590nm发射波长下测量荧光。在一式两份的孔中测量所有处理,并重复至少3次。结果代表未处理对照组的存活分数±SD。

[3684] 结果-图10

[3685] 图10.用实施例137(SU1433)处理48小时降低了PC3M、LNCaP、PANC1和MiaPaca-2细胞的活力。

[3686] 细胞克隆形成能力测定:将细胞以125个细胞/孔的密度铺在6孔板中,并在37℃和5%(v/v)CO_2下孵育24小时,然后用实施例化合物(SU1XXX)处理。对于处理,除去所有培养

基,并用实施例化合物(SUXXXX)(在培养基中稀释)替换。为了形成菌落,将细胞在37℃和5%(v/v)CO_2下孵育8天,然后固定在100%甲醇中,并用1%(v/v)Giemsa(BDH Laboratory Supplies)溶液染色后进行可视化,并计数。所有处理都在一式两份的孔中进行测量,并重复至少3次。结果代表未处理对照组的存活分数±SD。

[3687] 结果-图11和12

[3688] 图11.实施例137(SU1433)在8天连续处理后对PC3M和PANC1细胞的克隆形成能力的影响。

[3689] 图12.实施例137(SU1433)和实施例164(SU1644)在8天连续处理后对PC3M细胞的克隆形成能力的影响。

[3690] 携带PC3M异种移植物的裸鼠中实施例137(SU1433)的体内评估

[3691] 皮下注射5×10^6PC3M-Luc-C6细胞建立裸鼠异种移植物。8天后,将携带体积约为60mm^3的肿瘤的小鼠随机分成3个治疗组,每组8只小鼠。一组小鼠接受50mg/kg SU1433的腹腔内注射(i.p.),每天一次,SU1433溶解在5%(v/v)DMSO、5%(v/v)solutol HS15和15%(w/v)羟丙基-β-环糊精在注射用水(90%)中的空载中,共21天。另一组每天接受一次单独的空载(100μL)的腹腔内注射,而最后一组不接受治疗。为了监测潜在的毒性,每天测量体重,并使用标准指南评估实验动物的痛苦迹象。异种移植物达到1,900mm^3的小鼠被实施安乐死。在治疗前立即用游标卡尺测量皮下肿瘤,之后每隔2或3天测量一次。在椭圆形几何形状的假设下,通过将最长直径的一半乘以两个较短直径的平均值的平方,将直径测量值转换为近似体积。对于每只动物,相对肿瘤体积(任何时间点的体积除以治疗前的体积)对时间作图,时间-体积曲线下的面积由梯形近似法确定。时间-体积曲线下的面积被用作治疗效果的量度,以便进行组间比较。为了检验实验治疗组之间肿瘤生长的差异,使用了带有Dunn多重比较检验的Mann-Whitney U检验。

[3692] 结果-图13

[3693] 图13.实施例137(SU1433)以每天一次50mg/kg的腹腔内注射剂量,在21天内抑制了携带PC3M异种移植物的裸鼠中约60%的肿瘤生长。

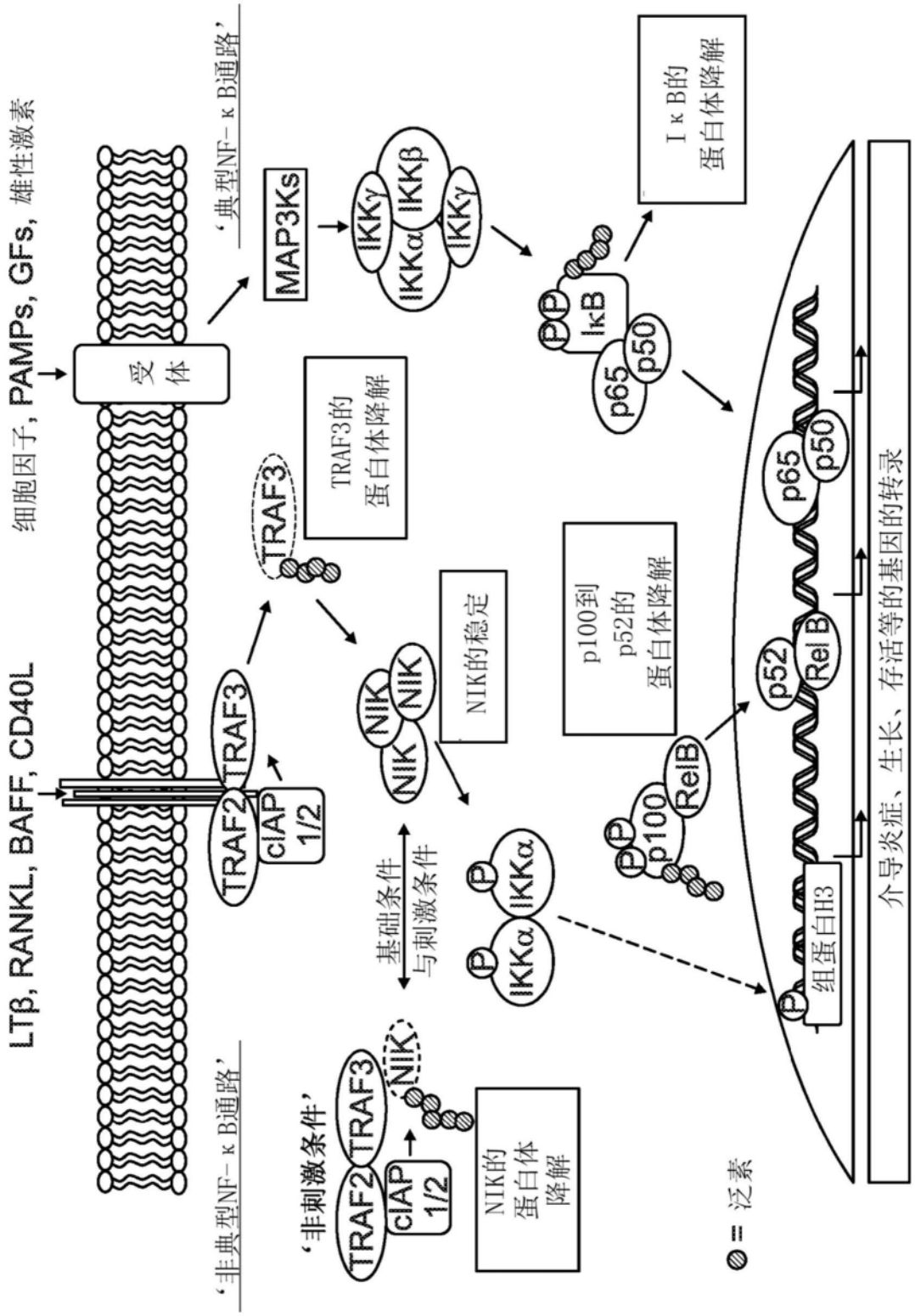

LTβ, RANKL, BAFF, CD40L
细胞因子, PAMPs, GFs, 雄性激素
受体
‘典型NF-κB通路’
MAP3Ks
IKKγ
IKKα
IKKβ
IKKγ
TRAF3的
蛋白体降解
TRAF3
TRAF2
cIAP
1/2
TRAF3
NIK
NIK
NIK
NIK的稳定
基础条件
与刺激条件
IKKα
P
P
‘非典型NF-κB通路’
‘非刺激条件’
TRAF2
TRAF3
cIAP
1/2
NIK
NIK的
蛋白体
降解
p100到
p52的
蛋白体降解
p100
RelB
PP
PP
IκB
p65
p50
I κ B的
蛋白体降解
p52
Rel B
p65
p50
P
组蛋白H3
介导炎症、生长、存活等的基因的转录
= 泛素

图1

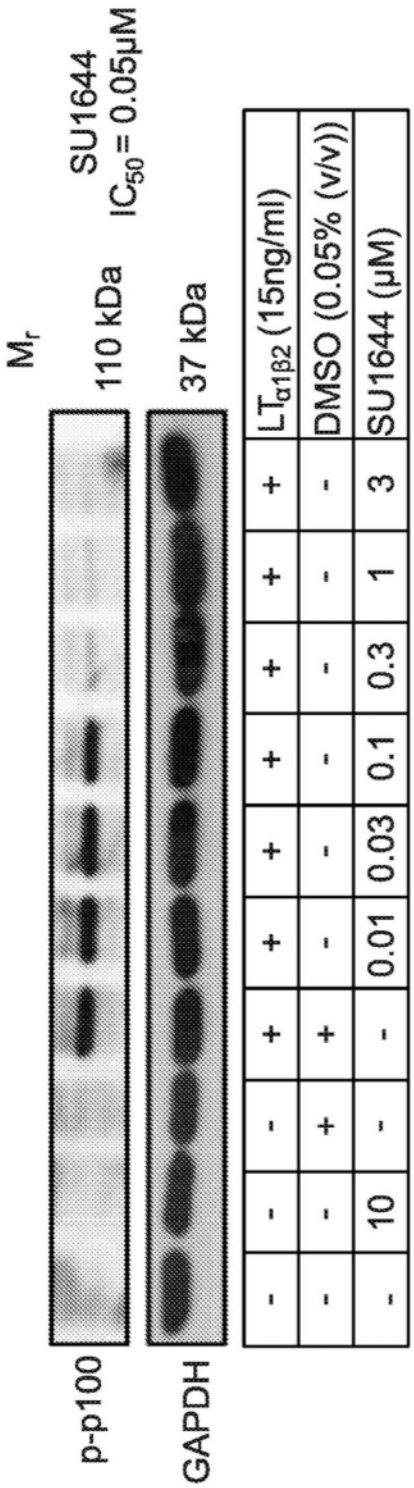

SU1644
IC50 = 0.05μM
Mr
110 kDa
37 kDa
p-p100
GAPDH
LTα1β2 (15ng/ml)
DMSO (0.05% (v/v))
SU1644 (μM)
- - - - - - - - - + -
- - + + - - - - - - -
- 10 - - 0.01 0.03 0.1 0.3 1 3

图2

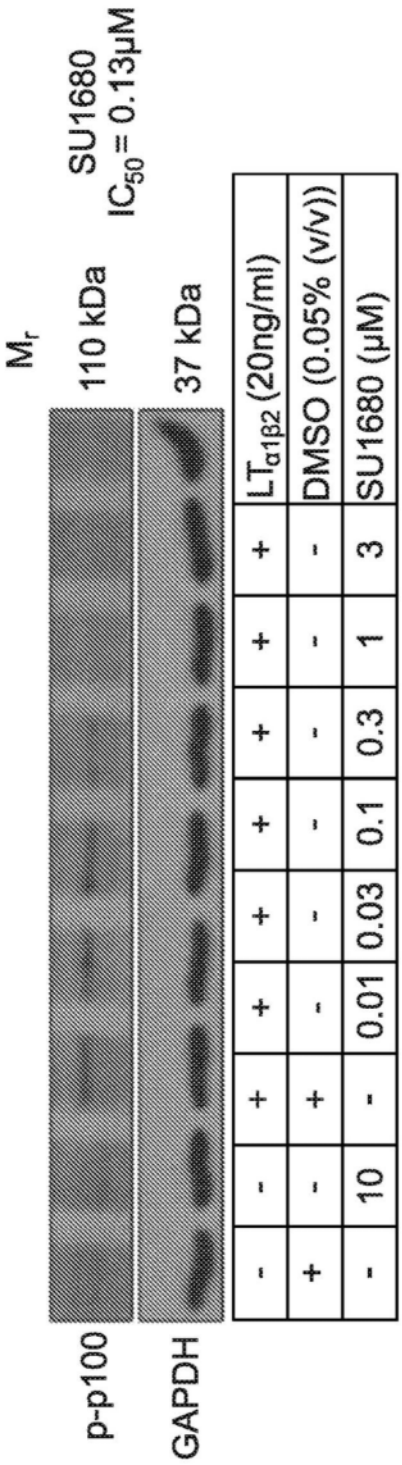

SU1680
IC50 = 0.13μM
Mr
110 kDa
37 kDa
p-p100
GAPDH
- - + + + + + + + + LTα1β2 (20ng/ml)
+ - + + - - - - - - DMSO (0.05% (v/v))
- 10 - 0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 SU1680 (μM)

图3

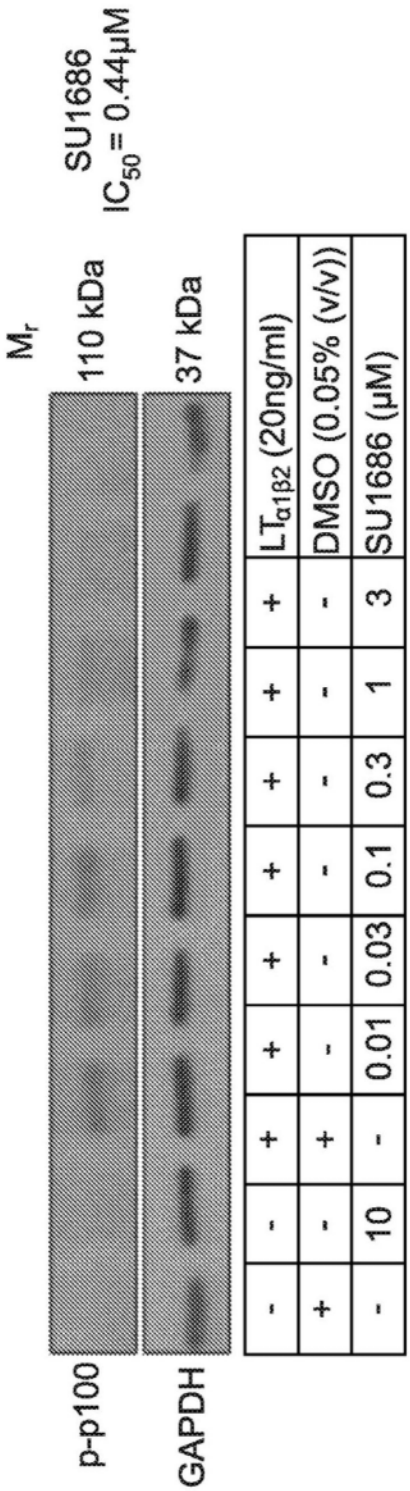

SU1686
IC50= 0.44μM
Mr
110 kDa
37 kDa
p-p100
GAPDH
- - + + + + + + + + +
+ - + + - - - - - - -
- 10 - 0.01 0.03 0.1 0.3 1 3
LTα1β2 (20ng/ml)
DMSO (0.05% (v/v))
SU1686 (μM)

图4

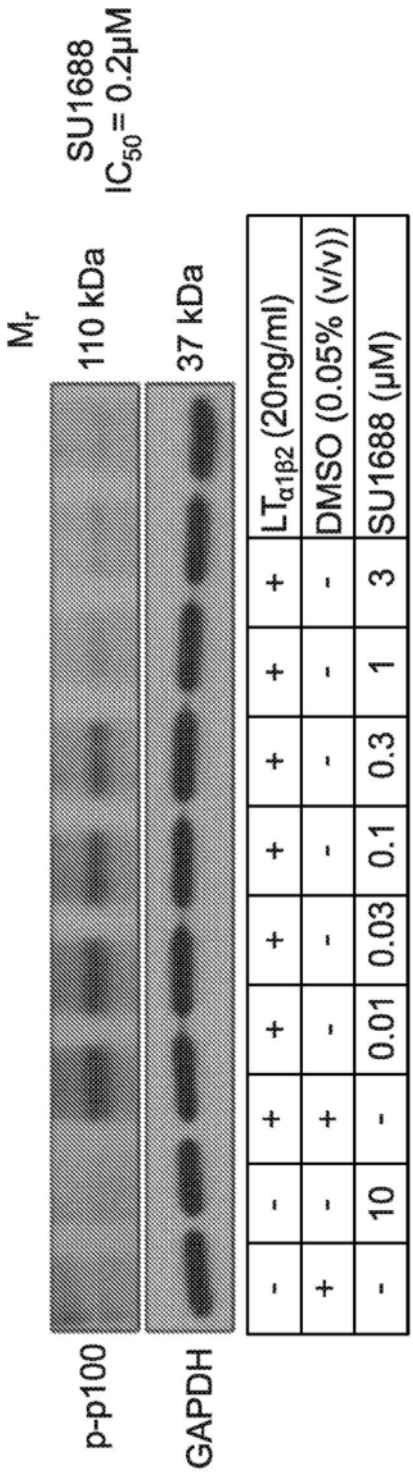

SU1688
IC50 = 0.2μM
Mr
110 kDa
37 kDa
p-p100
GAPDH
LTα1β2 (20ng/ml)
DMSO (0.05% (v/v))
SU1688 (μM)
- - - - - - - - - +
+ - + - - - - - - -
- 10 - 0.01 0.03 0.1 0.3 1 3

图5

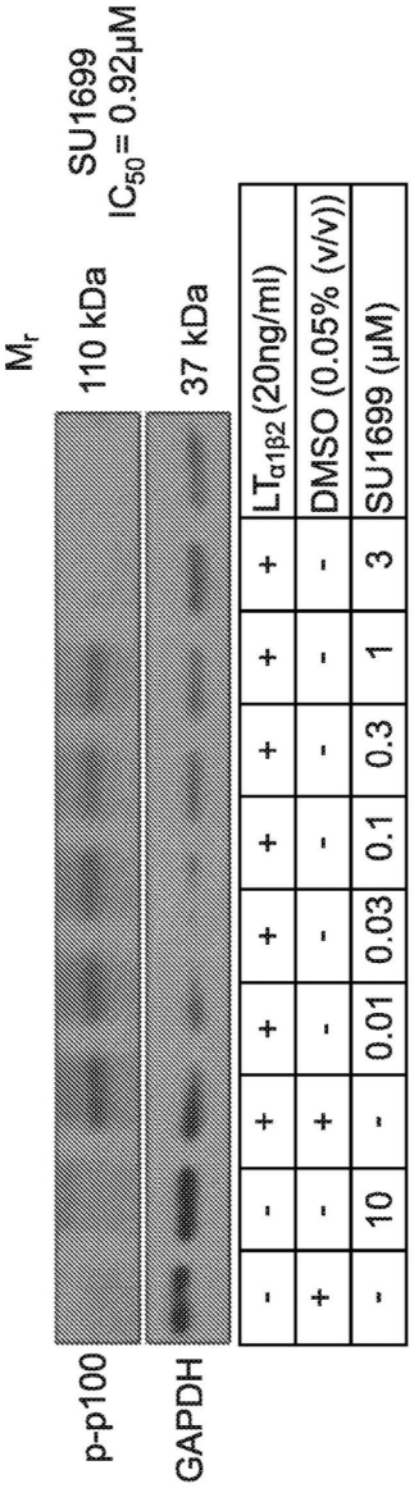

SU1699
IC50 = 0.92μM
Mr
110 kDa
37 kDa
p-p100
GAPDH
- - - - - - - - - + LTα1β2 (20ng/ml)
+ - + + - + + + - - DMSO (0.05% (v/v))
- 10 - 0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 SU1699 (μM)

图6

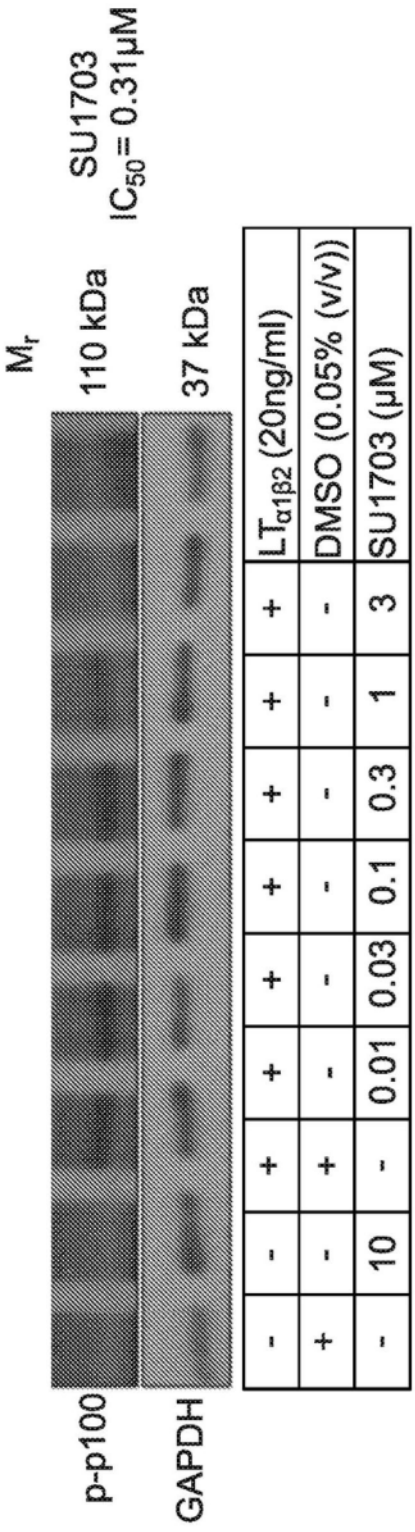

SU1703
IC50= 0.31μM
Mr
110 kDa
37 kDa
p-p100
GAPDH
- - + + + + + + + + + +
- - + + - - - - - - - -
- 10 - 0.01 0.03 0.1 0.3 1 3 SU1703 (μM)
LTα1β2 (20ng/ml)
DMSO (0.05% (v/v))

图7

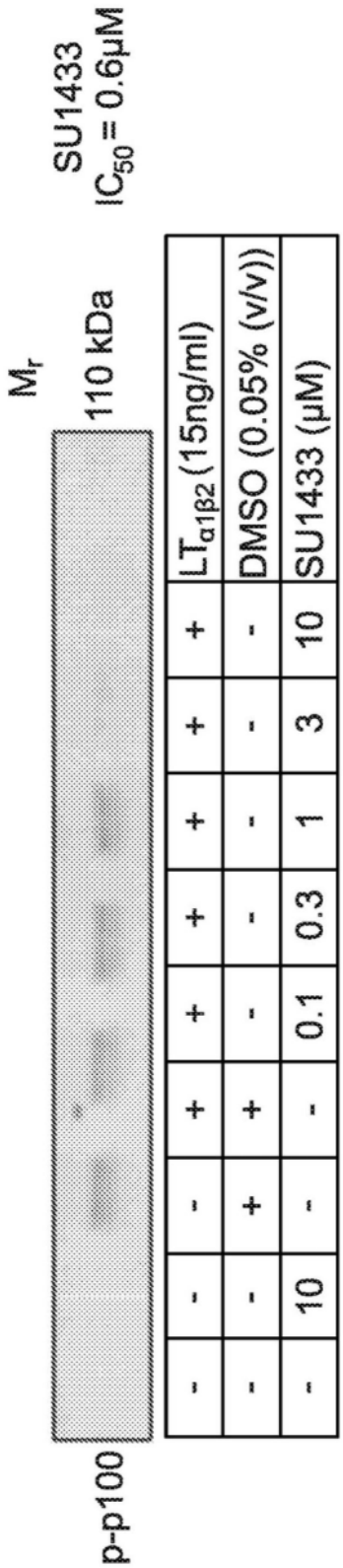
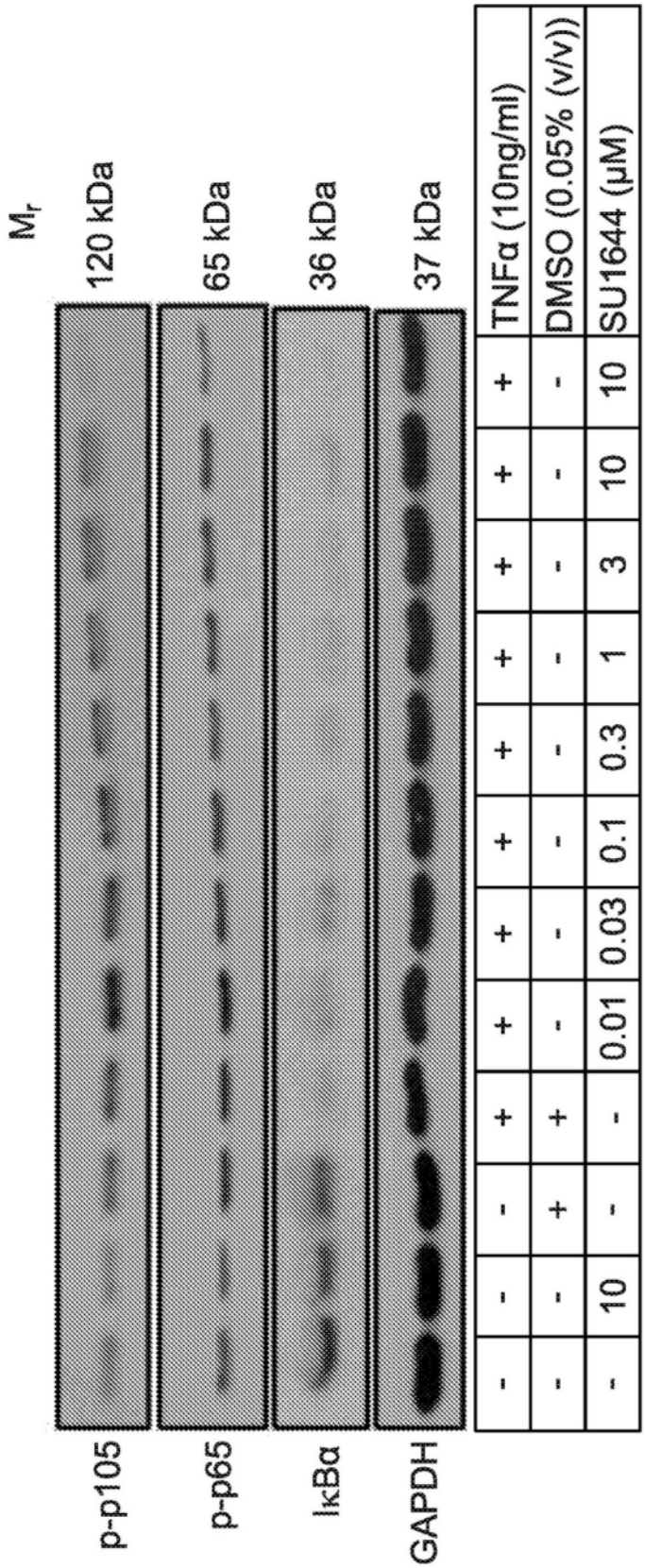
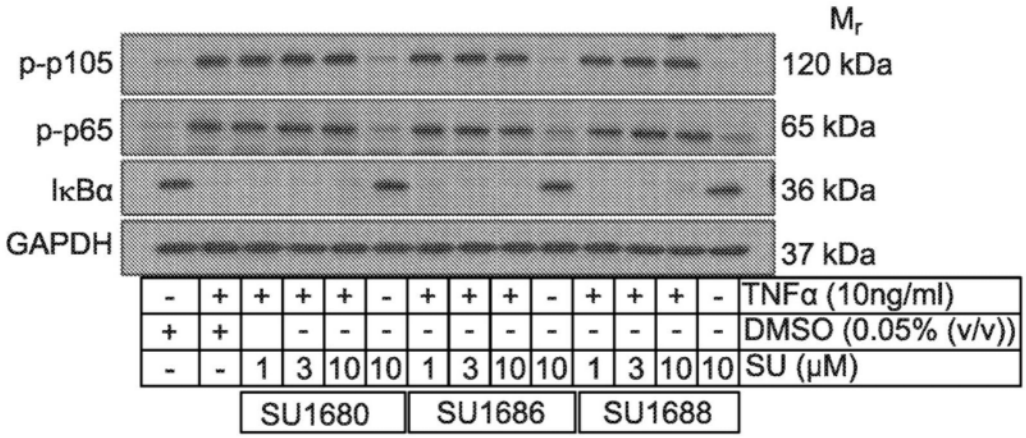

SU1433
IC50 = 0.6µM
Mr
110 kDa
p-p100
- - - + + + + + + +
- - + + - - - - - -
- 10 - - 0.1 0.3 1 3 10
LTα1β2 (15ng/ml)
DMSO (0.05% (v/v))
SU1433 (µM)

图8



-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	TNFα (10ng/ml)
-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	DMSO (0.05% (v/v))
-	10	-	-	0.01	0.03	0.1	0.3	1	3	10	SU1644 (μM)

图9


Mr
p-p105
120 kDa
p-p65
65 kDa
IκBα
36 kDa
GAPDH
37 kDa
- + + + + - + + + - + + + - TNFα (10ng/ml)
+ + - - - - - - - - - - - - DMSO (0.05% (v/v))
- - 1 3 10 10 1 3 10 10 1 3 10 10 SU (μM)
SU1680
SU1686
SU1688

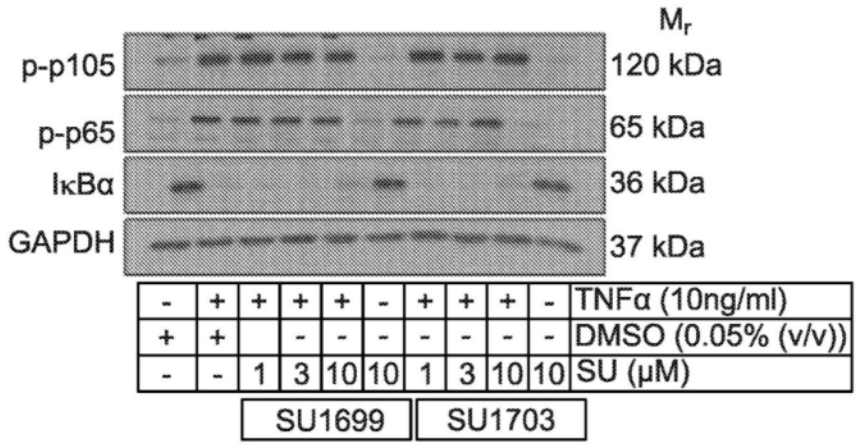

Mr
p-p105
120 kDa
p-p65
65 kDa
IκBα
36 kDa
GAPDH
37 kDa
- + + + + - + + + - TNFα (10ng/ml)
+ + - - - - - - - - DMSO (0.05% (v/v))
- - 1 3 10 10 1 3 10 10 SU (μM)
SU1699
SU1703

图9(续)

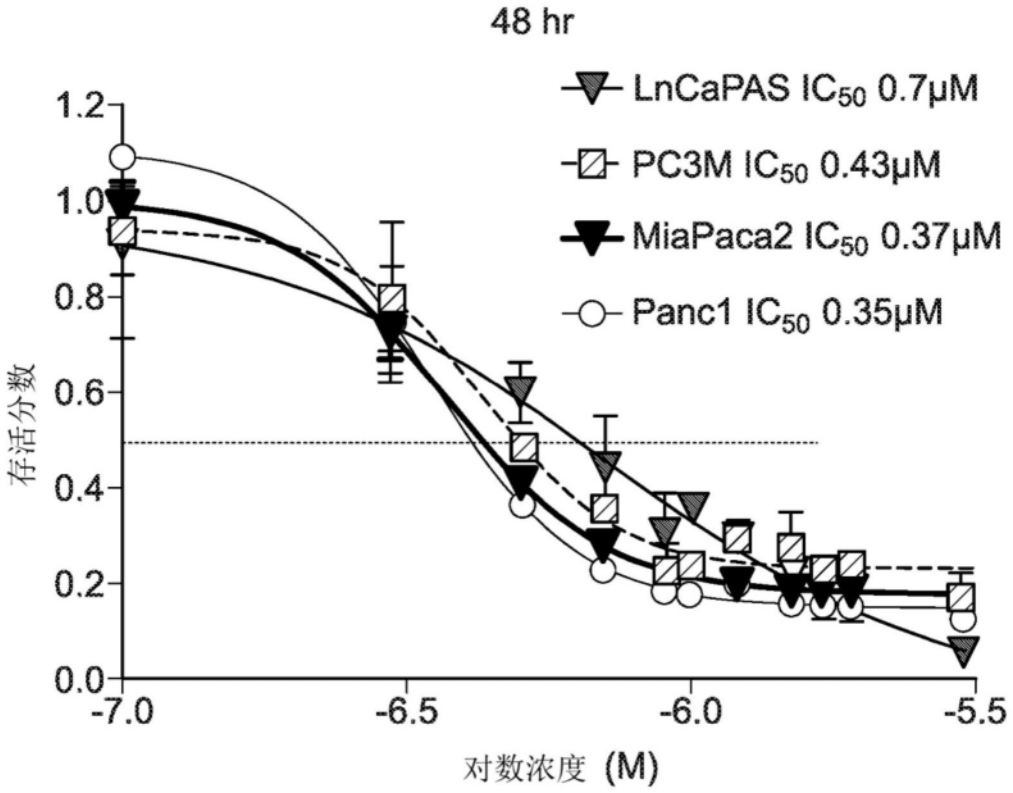

48 hr
LnCaPAS IC50 0.7μM
PC3M IC50 0.43μM
MiaPaca2 IC50 0.37μM
Panc1 IC50 0.35μM
存活分数
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-7.0
-6.5
-6.0
-5.5
对数浓度 (M)

图10

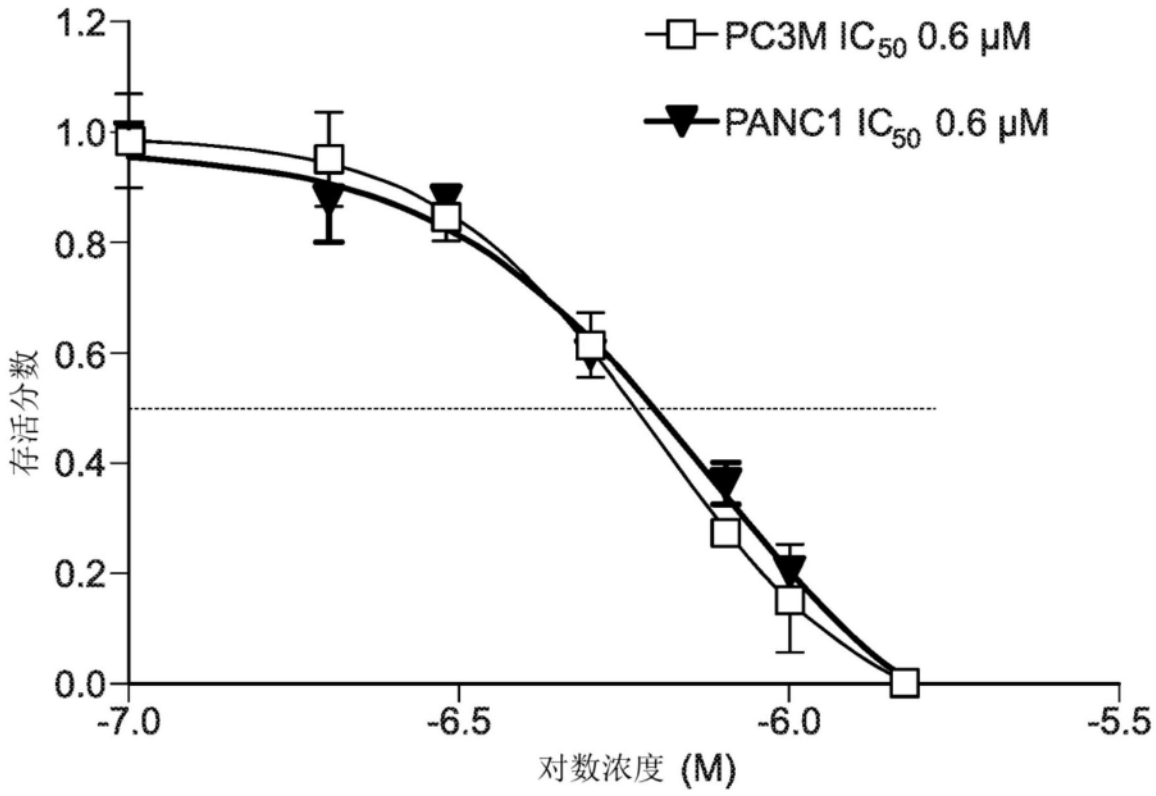

PC3M IC50 0.6 μM
PANC1 IC50 0.6 μM
存活分数
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-7.0
-6.5
-6.0
-5.5
对数浓度 (M)

图11

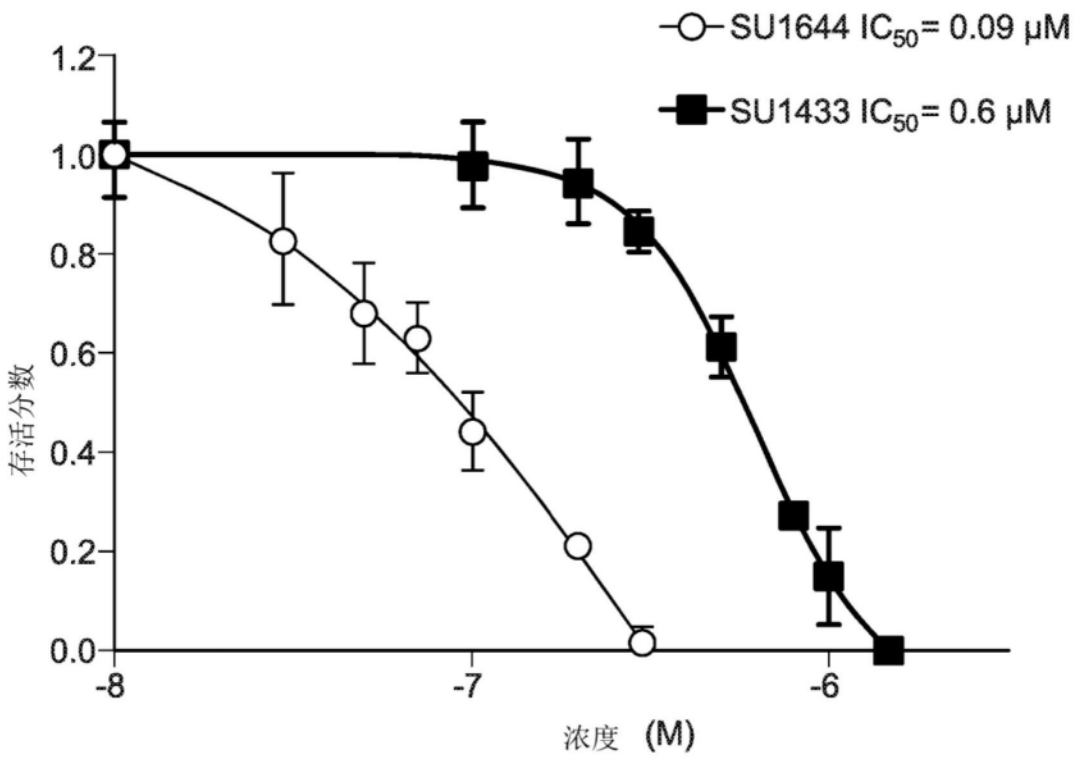
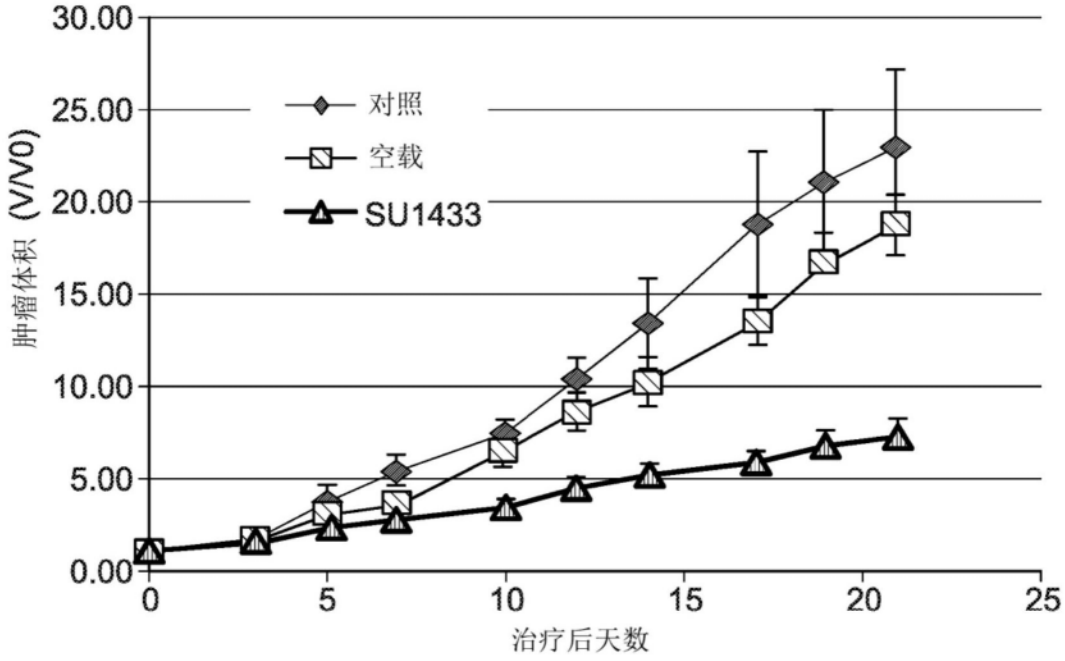

SU1644 IC50= 0.09 μM
SU1433 IC50= 0.6 μM
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
存活分数
-8
-7
-6
浓度 (M)

图12



Dunn多重比较检验	平均等级差异	显著性	调整后的P值
对照与空载	1.875	ns	>0.9999
对照与治疗组	12.38	++	0.0014
空载与治疗组	10.5	++	0.0089

图13