



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104350055 B

(45)授权公告日 2019.05.31

(21)申请号 201380027654.7 WO 2008078091 A1,2008.07.03,  
 (22)申请日 2013.04.01 CN 101678026 A,2010.03.24,  
 (65)同一申请的已公布的文献号 CN 101600718 A,2009.12.09,  
 申请公布号 CN 104350055 A WO 2011104337 A1,2011.09.01,  
 (43)申请公布日 2015.02.11 CN 101472912 A,2009.07.01,  
 (30)优先权数据 Magdi E. A. Zaki,等.The synthesis of  
 1205669.3 2012.03.30 GB imidazo[4,5-d]pyridines from a  
 (85)PCT国际申请进入国家阶段日 substituted imidazole and acyl or  
 2014.11.26 sulfonyl acetonitrile.《Tetrahedron》.2007,  
 (86)PCT国际申请的申请数据 第63卷(第18期),3745-3753.  
 PCT/SG2013/000126 2013.04.01 Xuerong Wang,等.Inhibition of  
 (87)PCT国际申请的公布数据 Mammalian Target of Rapamycin Induces  
 WO2013/147711 EN 2013.10.03 Phosphatidylinositol 3-Kinase-Dependent  
 and Mnk-Mediated Eukaryotic Translation  
 (73)专利权人 新加坡科技研究局 Initiation Factor 4E Phosphorylation.  
 地址 新加坡新加坡市 《MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY》.2007,第  
 (72)发明人 卡索姆·纳克罗 27卷(第21期),7405-7413.  
 阿什赛亚玛尼·泽亚拉·杜莱斯瓦 Julio Caballero,等.Docking and  
 米 (续) quantitative structure-activity  
 (74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理 relationship studies for imidazo[1,2-a]  
 有限责任公司 11204 pyrazines as inhibitors of checkpoint  
 代理人 王达佐 洪欣 kinase-1.《Med Chem Res》.2011,第21卷(第8  
 (51)Int.Cl. 期),1912-1920.  
 C07D 487/04(2006.01) (续) Okseon Kim,等.Design and Synthesis of  
 (56)对比文件 Imidazopyridine Analogues as Inhibitors  
 EP 1746099 A1,2007.01.24, of Phosphoinositide 3-Kinase Signaling  
 CN 101454325 A,2009.06.10, and Angiogenesis.《Journal of Medicinal  
 WO 2010055072 A2,2010.05.20, Chemistry》.2011,第54卷(第7期),2455-2466.  
 CN 101679408 A,2010.03.24, (续)

审查员 房长进

权利要求书11页 说明书193页 附图6页

(54)发明名称  
 作为MNK1和MNK2调节剂的二环杂芳基衍生  
 物及其用途  
 (57)摘要  
 本发明涉及充当MAP激酶相互作用激酶  
 MNK2a、MNK2b、MNK1a和MNK1b的抑制剂的某些化

合物(例如,咪唑并吡嗪、咪唑并吡啶、咪唑并哒  
 嗪和咪唑并嘧啶化合物)。本发明还涉及包含这  
 些化合物的药物组合物,并且涉及所述化合物用  
 于制备用于预防和治疗疾病(例如,增生性疾病  
 (例如,癌症)、炎性疾病、阿尔茨海默氏病)的药  
 物的用途,以及治疗这些疾病的方法。

CN 104350055 B

[接上页]

(72)发明人 洛希萨·劳·陈纳玛尼尼

(51)Int.Cl.

*C07D 265/06*(2006.01)

*A61K 31/519*(2006.01)

*A61K 31/5025*(2006.01)

*A61P 35/00*(2006.01)

*A61P 3/10*(2006.01)

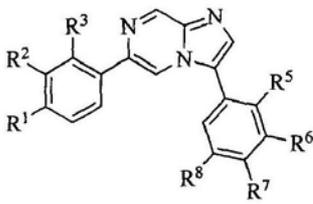
(56)对比文件

Thomas P. Matthews,等.Design and

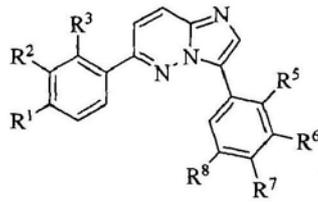
evaluation of 3,6-di(hetero)aryl imidazo  
[1,2-a]pyrazines as inhibitors of  
checkpoint and other kinases.《Bioorganic  
& Medicinal Chemistry Letters》.2010,第20  
卷(第14期),4045-4049.

Ahmed El Akkaoui, 等.Direct Arylation  
of Imidazo[1,2-b]pyridazines: Microwave-  
Assisted One-PotSuzuki Coupling/Pd-  
Catalysed Arylation.《Eur. J. Org. Chem.》  
.2010,第2010卷(第5期),表5,化合物29.

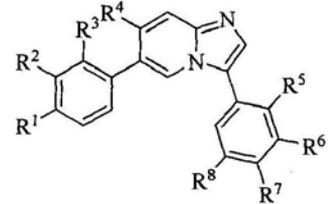
1. 式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或 (VII) 的化合物或其药学上可接受的盐:



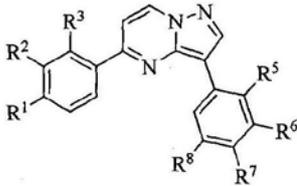
式 II



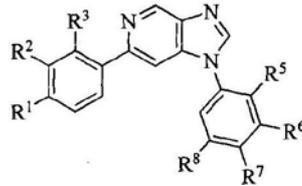
式 III



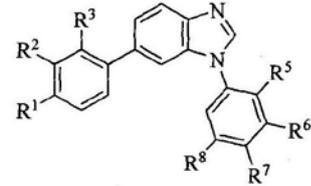
式 IV



式 V



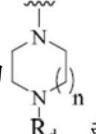
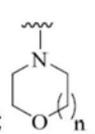
式 VI

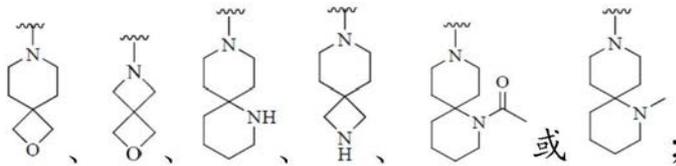


式 VII

其中

$R^1$  是  $-C(O)R$ ; 其中  $R$  是任选地被取代的具有环碳原子和 1-2 个环杂原子的 6-元杂环基, 其

中每个杂原子为氮或氧; 或者  $R$  为  或  其中  $n$  为 2,  $R_d$  为  $C_1-C_6$  烷基; 或者  $R$  为



其中任选地被取代的 6-元杂环基任选地被  $C_1-6$  烷基、 $-OH$ 、 $C_3-6$  环烷基、 $-N(R^{bb})_2$ 、被  $NH_2$  取代的  $C_1-6$  烷基、 $-C(=O)(C_1-6$  烷基)、 $-C(=O)Ph$ 、 $-O(C_1-6$  烷基)、 $-CH_2C_6H_4C(=O)NH_2$ , 或具有 1-3 个独立地选自氮或氧的杂原子的 5-6 元杂环或杂芳基环取代;

$R^{bb}$  为  $H$ 、 $C_1-6$  烷基、 $-SO_2(C_1-6$  烷基)、 $-C(=O)(C_1-6$  烷基) 或  $-C(=O)(C_1-6$  全卤代烷基);

$R^2$  为氢、卤素、任选被卤素取代的  $C_1-6$  烷基、任选被卤素取代的  $O(C_1-6$  烷基)、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1-6$  烷基、 $-N(C_1-6$  烷基) $_2$ 、 $-NHCOC_1-6$  烷基、或吗啉基;

$R^3$  为氢、卤素、 $-OH$ 、 $O(C_1-6$  烷基) 或任选被卤素取代的  $C_1-6$  烷基;

$R^6$  是氢;

$R^5$  是氢、卤素或  $-CN$ ;

$R^7$  是卤素、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、或任选被卤素取代的  $C_1-6$  烷基;

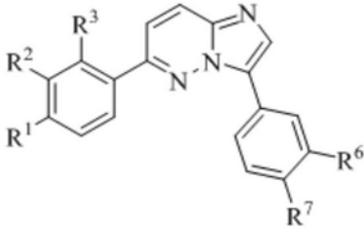
每个  $R^4$  独立地是氢或  $C_1-6$  烷基;

$R^8$  为氢, 或

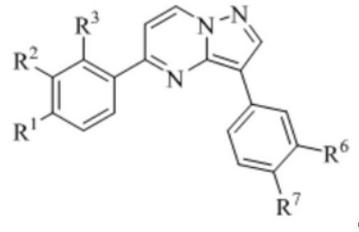
$R^6$  和  $R^7$ 、或  $R^7$  和  $R^8$  一起形成具有 1-2 个环杂原子的 5-元杂环或杂芳基环, 其中每个杂原子独立地为氮。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中  $R^7$  是  $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、或  $-CHF_2$ 。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中所述化合物具有式(IIIa)或(Va):

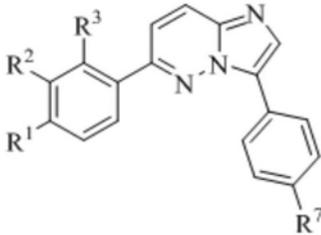


式 IIIa

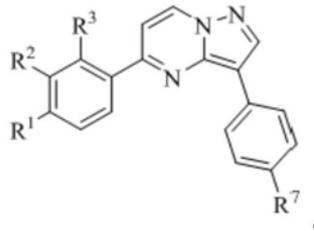


式 Va

4. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中所述化合物具有式(IIIb)或(Vb):

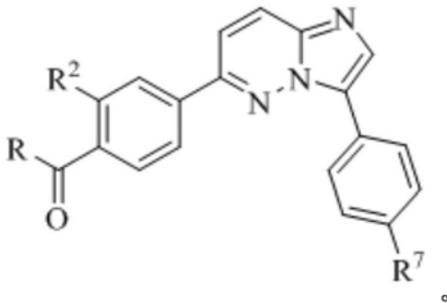


式 IIIb



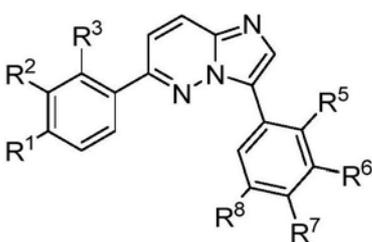
式 Vb

5. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中所述化合物具有式(IIIb-i):

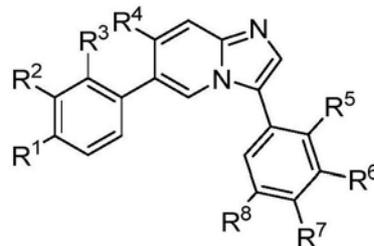


式 IIIb-i

6. 式(III)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐:



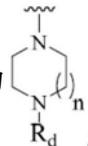
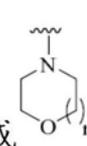
(III)

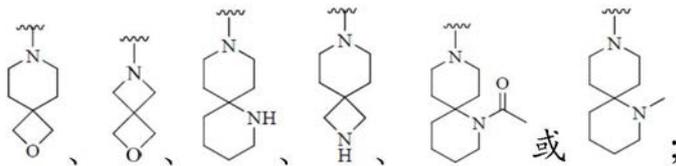


(IV)

其中

$R^1$ 是-C(O)R,其中R是任选地被取代的具有环碳原子和1-2个环杂原子的6-元杂环基,其

中每个杂原子为氮或氧;或者R为  或  其中n为2,  $R_d$ 为 $C_1-C_6$ 烷基;或者R为



其中任选地被取代的6-元杂环基任选地被C<sub>1-6</sub>烷基、-OH、C<sub>3-6</sub>环烷基、-N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、被NH<sub>2</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、-C(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=O)Ph、-O(C<sub>1-6</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>，或具有1-3个独立地选自氮或氧的杂原子的5-6元杂环或杂芳基环取代；

R<sup>bb</sup>为H、C<sub>1-6</sub>烷基、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)或-C(=O)(C<sub>1-6</sub>全卤代烷基)；

R<sup>2</sup>为氢、卤素、任选被卤素取代的C<sub>1-6</sub>烷基、任选被卤素取代的O(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NO<sub>2</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub>烷基、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NHCOC<sub>1-6</sub>烷基、或吗啉基；

R<sup>7</sup>是-F、-Cl、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>或-OH；

R<sup>3</sup>为氢、卤素、-OH、O(C<sub>1-6</sub>烷基)或任选被卤素取代的C<sub>1-6</sub>烷基；

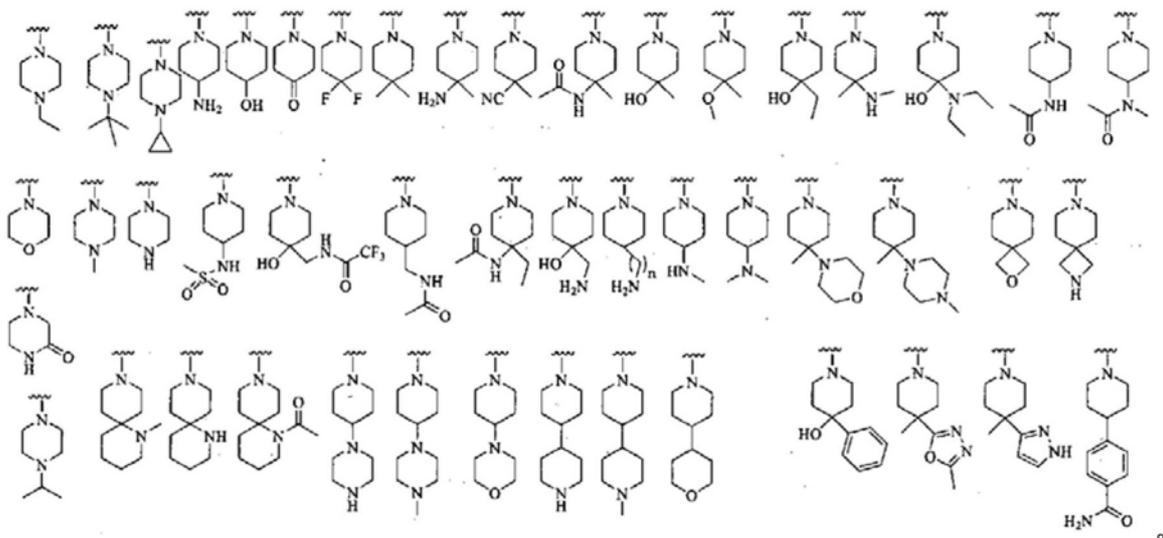
R<sup>5</sup>为氢；

R<sup>6</sup>为氢；

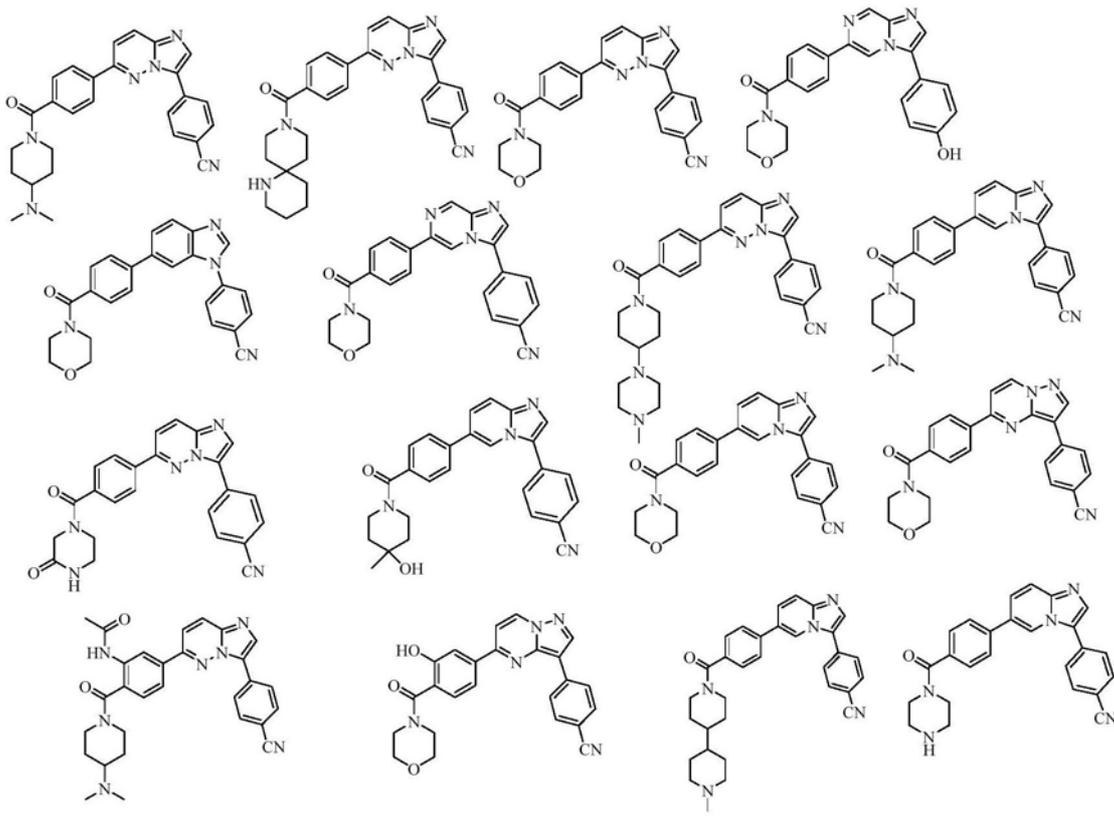
或R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>，或R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>一起形成具有1-2个环杂原子的5-元稠合的杂环基或杂芳基，其中每个杂原子独立地为氮；且

R<sup>4</sup>是氢或C<sub>1-6</sub>烷基。

7. 根据权利要求1、2和6中的任一项所述的化合物，其中R<sup>1</sup>是-C(O)R，其中R是下述之一：

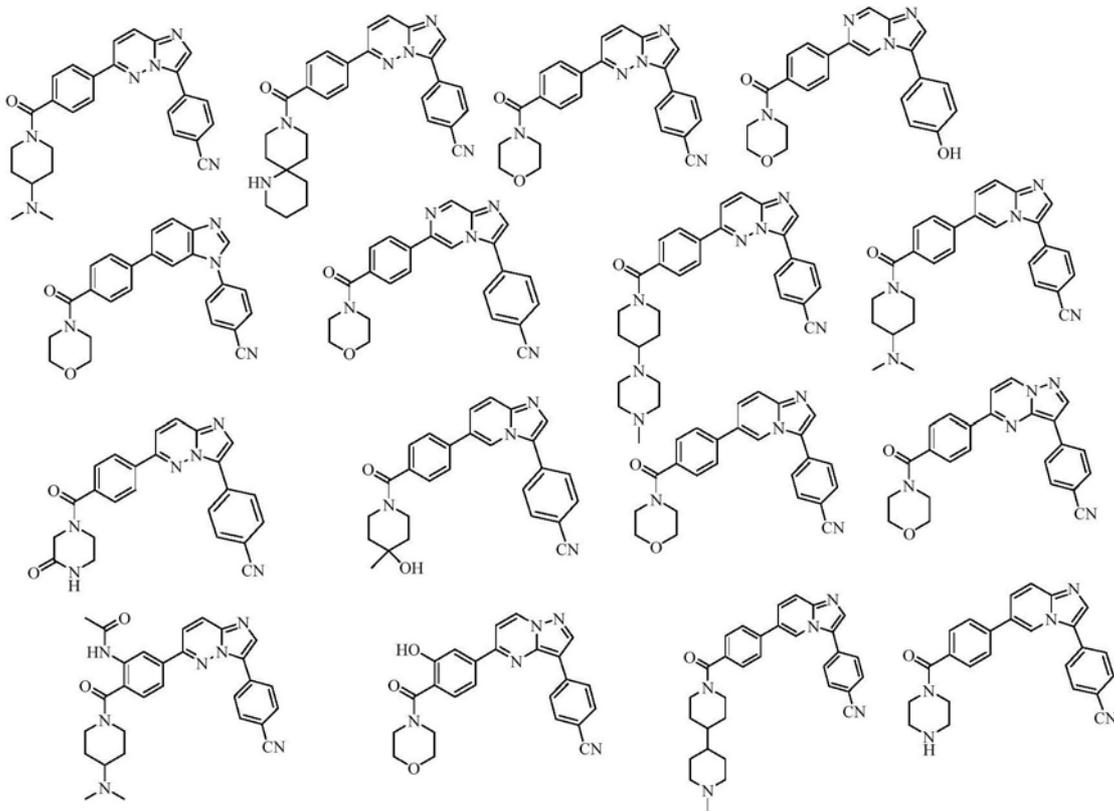


8. 根据权利要求1、2和6中的任一项所述的化合物，其中所述化合物选自：



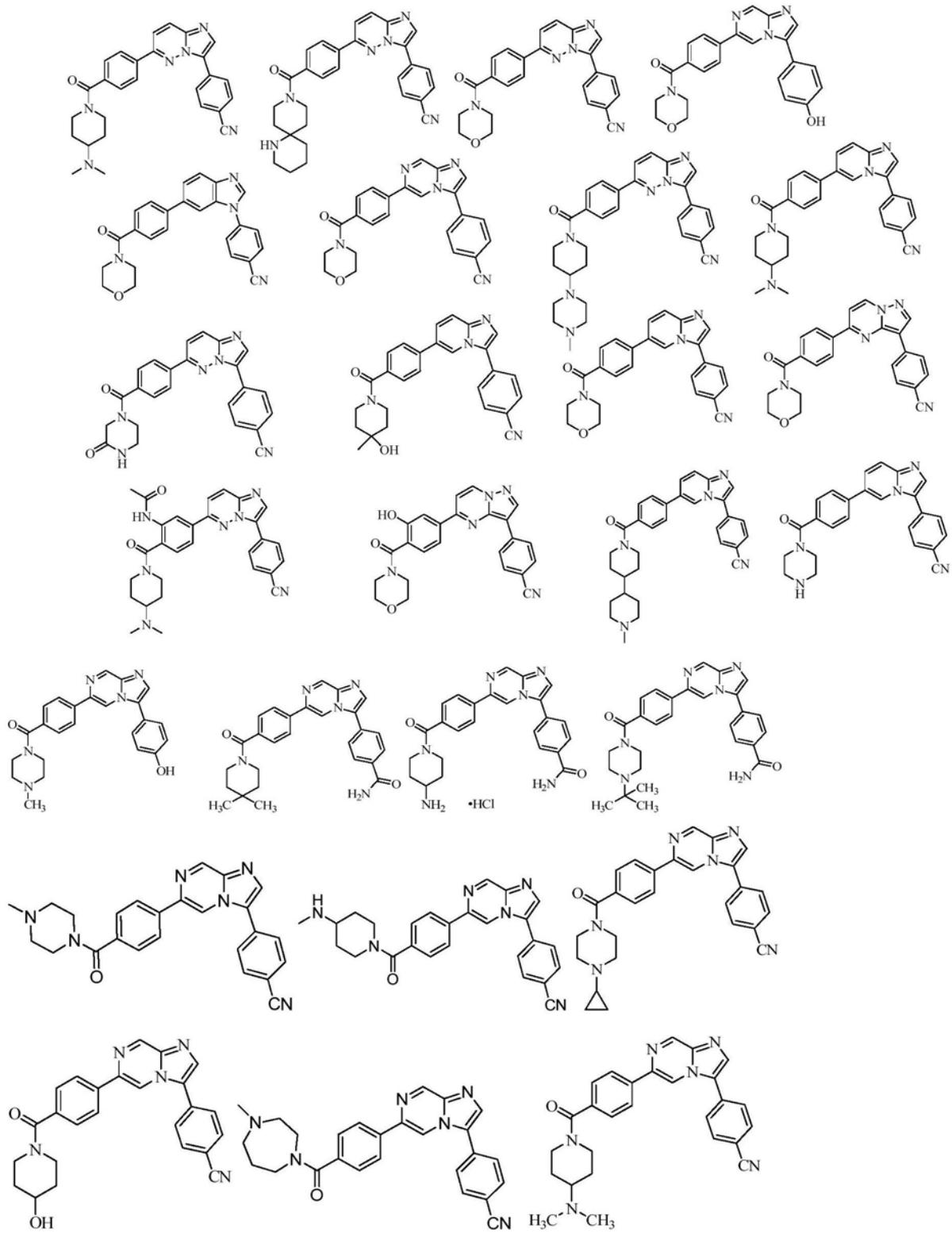
及其药学上可接受的盐。

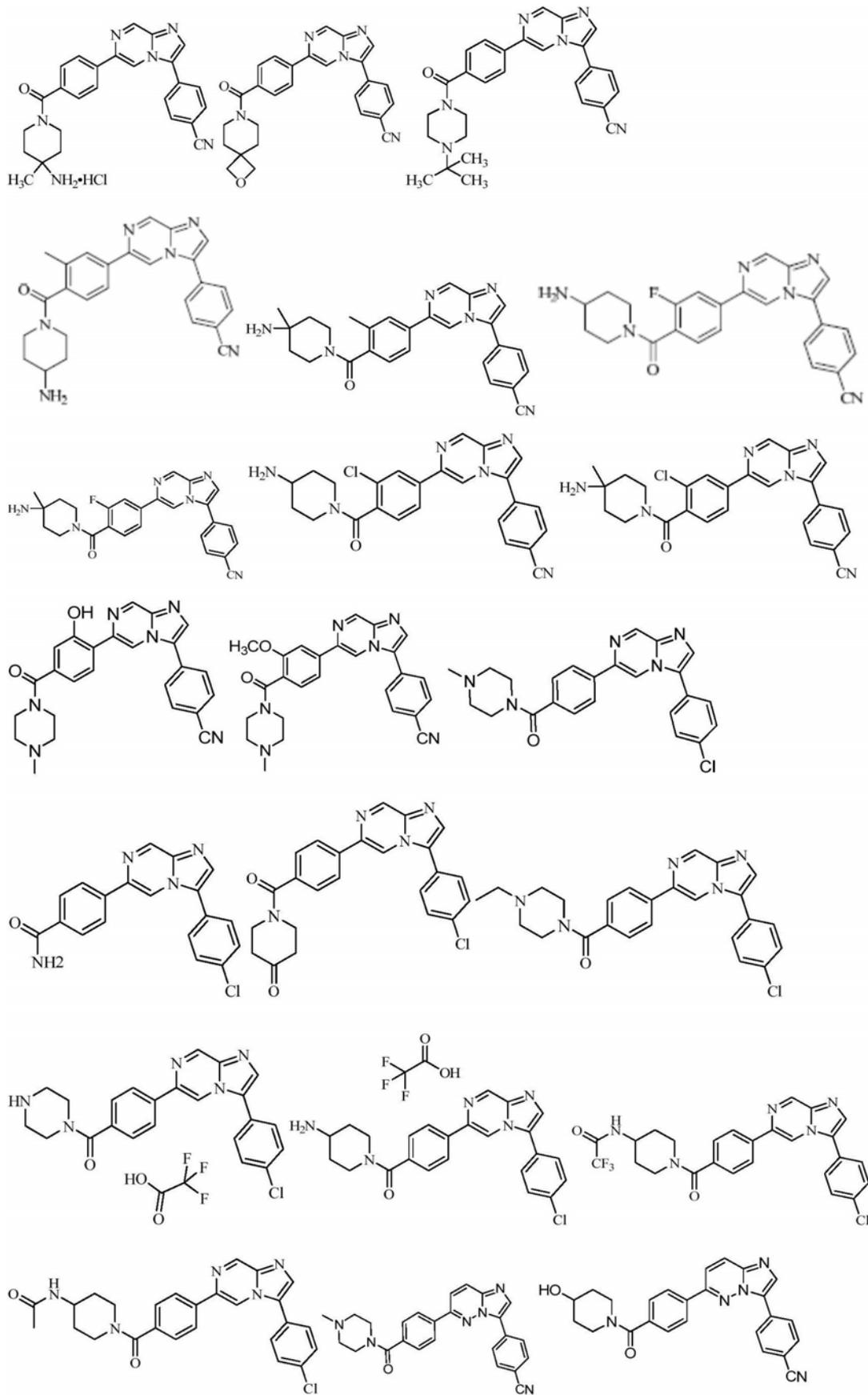
9. 根据权利要求7所述的化合物,其中所述化合物选自:

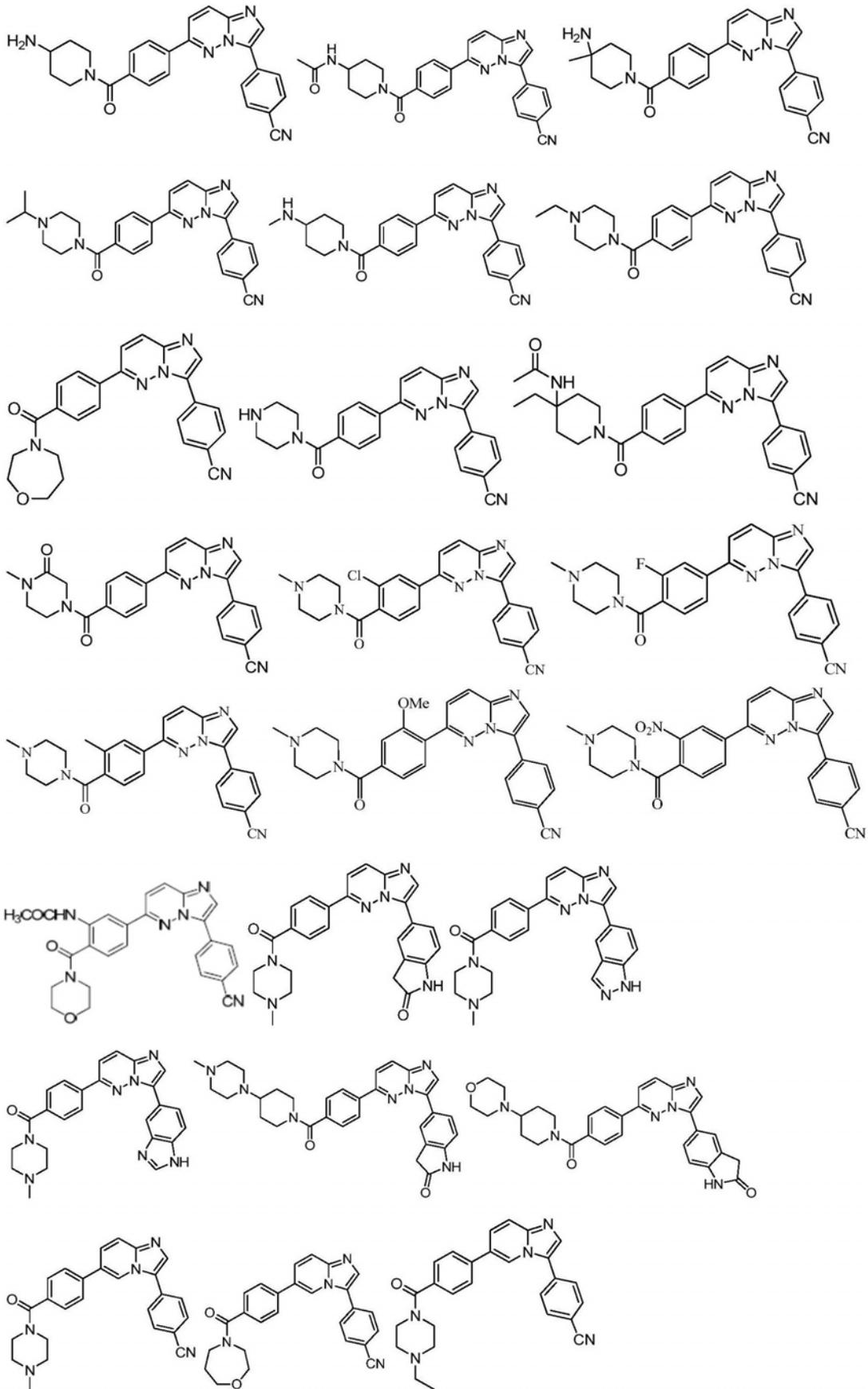


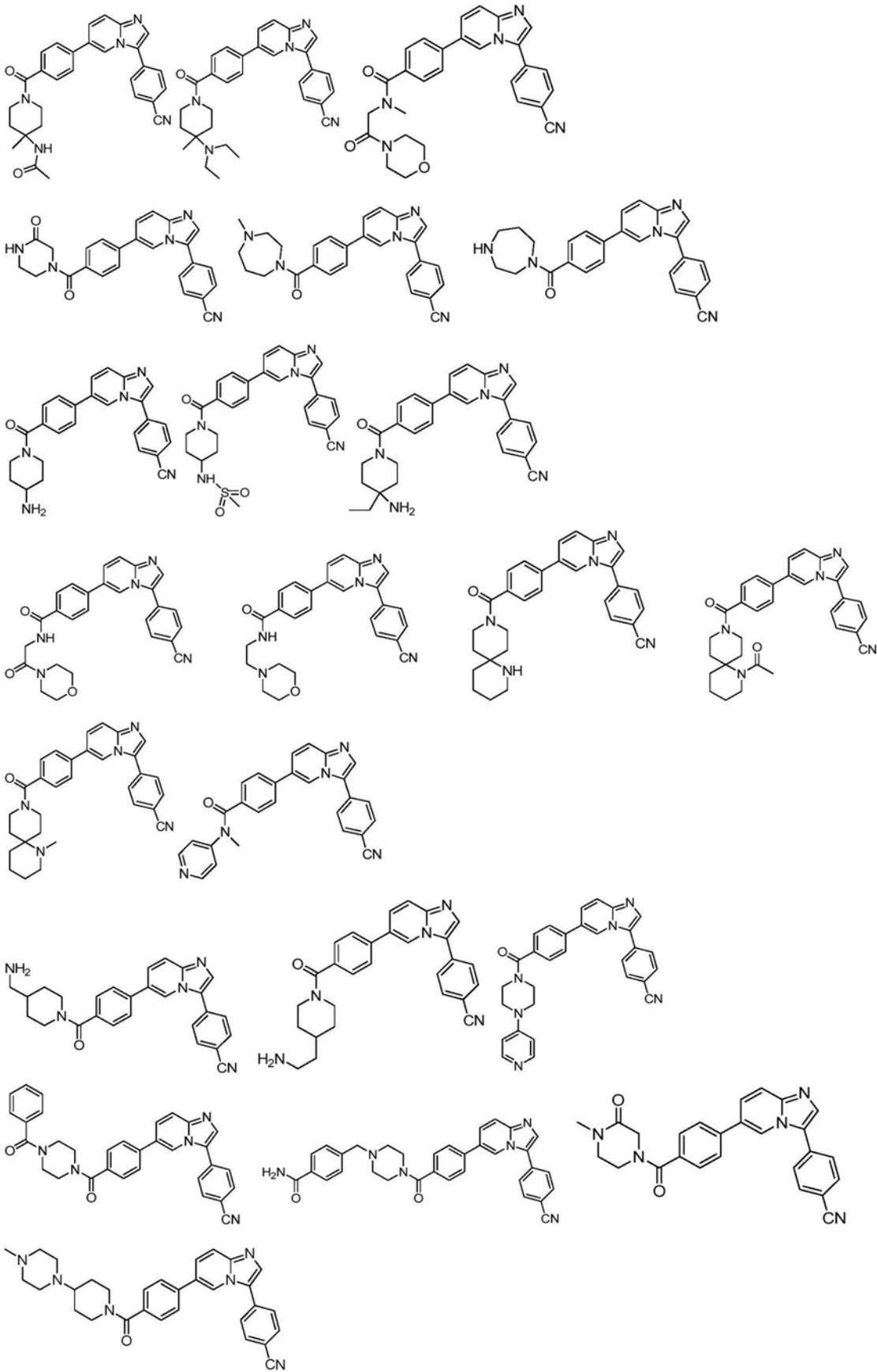
及其药学上可接受的盐。

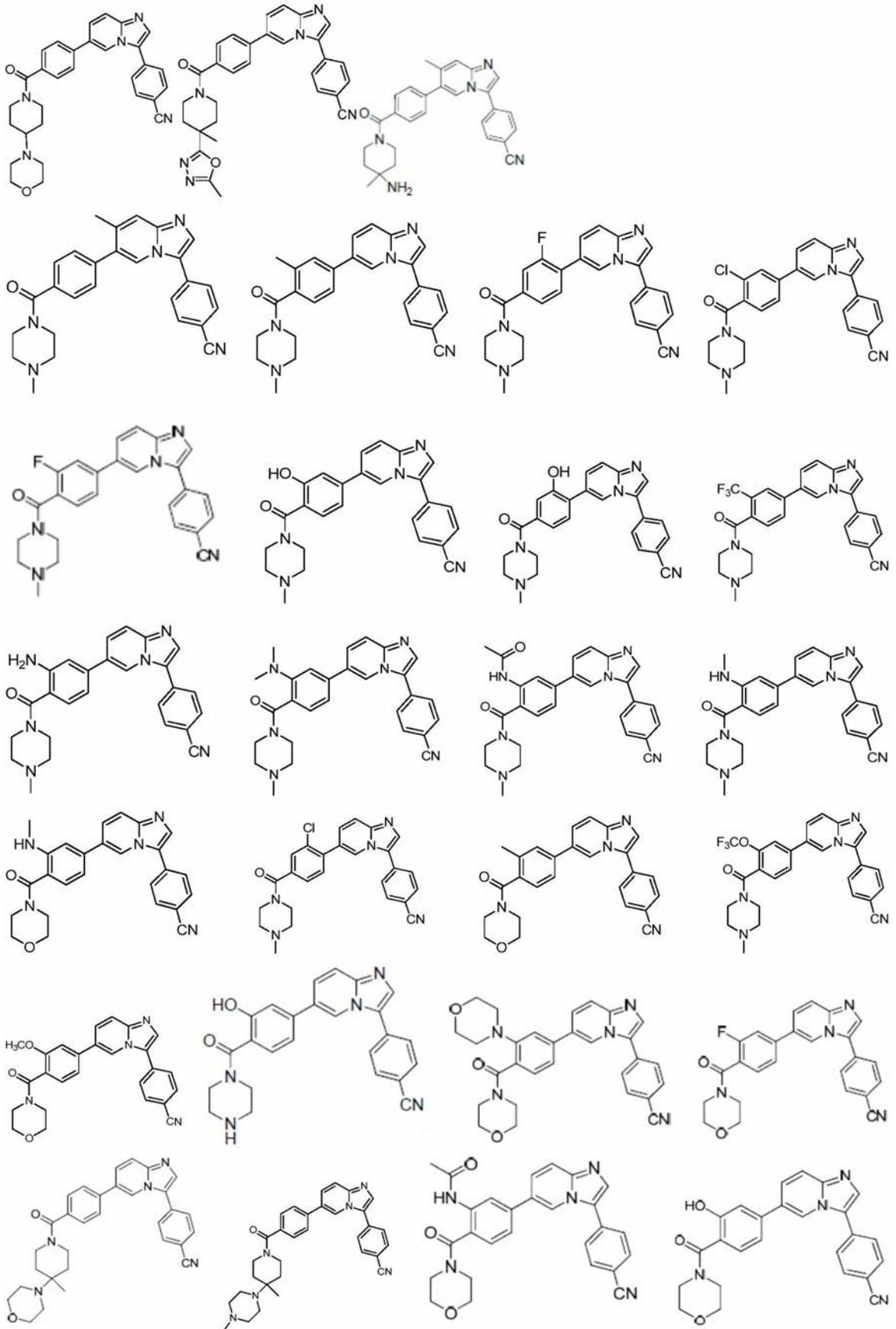
10. 化合物,其选自:

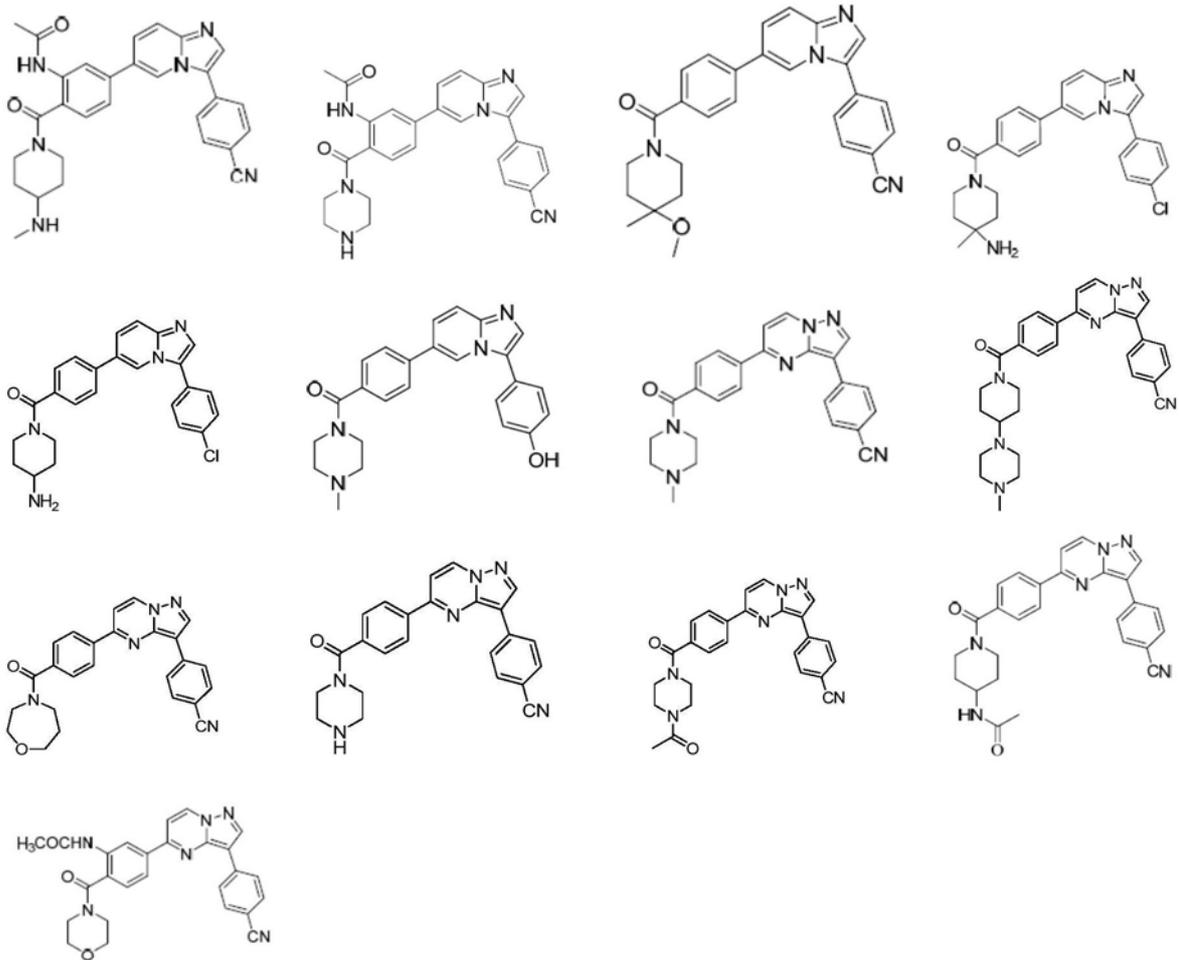












及其药学上可接受的盐。

11. 组合物,其包含权利要求1-10中的任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

12. 根据权利要求11所述的组合物,其中所述组合物包含其它的治疗剂。

13. 根据权利要求12所述的组合物,其中所述其它的治疗剂是激酶抑制剂。

14. 根据权利要求13所述的组合物,其中所述激酶抑制剂是PI3K抑制剂。

15. 根据权利要求13所述的组合物,其中所述激酶抑制剂是mTOR抑制剂。

16. 权利要求1-10中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制细胞中的MNK1和/或MNK2的试剂中的用途。

17. 如权利要求16所述的用途,其中所述细胞是体外的。

18. 权利要求1-10中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或权利要求11-15中的任一项所述的组合物在制备用于治疗MNK1-或MNK2-相关的疾病的药物中用途。

19. 根据权利要求18所述的用途,其中所述疾病是癌症、炎症病症、阿尔茨海默氏病或代谢障碍。

20. 根据权利要求18所述的用途,其中所述化合物与其它的治疗剂联合施用。

21. 根据权利要求20所述的用途,其中所述其它的治疗剂是激酶抑制剂。

22. 根据权利要求21所述的用途,其中所述激酶抑制剂是PI3K抑制剂。

23. 根据权利要求21所述的用途,其中所述激酶抑制剂是mTOR抑制剂。

24. 根据权利要求19所述的用途,其中所述疾病是癌症。
25. 根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症是血液肿瘤或实体瘤。
26. 根据权利要求19所述的用途,其中所述代谢障碍是肥胖或糖尿病。
27. 根据权利要求18-26中的任一项所述的用途,其中以足以给有此需要的个体递送约0.001mg/kg至约100mg/kg的剂量水平,施用所述化合物或组合物。

## 作为MNK1和MNK2调节剂的二环杂芳基衍生物及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2012年3月30日提交的第1205669.3号英国专利申请的优先权,其通过引用并入本文。

### 背景技术

[0003] 人MAP激酶相互作用激酶,也被称作MAP激酶信号集成激酶(MNK<sup>1</sup>),是无所不在地表达的被ERK或p38MAP激酶直接活化的蛋白-丝氨酸/苏氨酸激酶<sup>2;3</sup>。它们包括4种蛋白的集合,所述蛋白通过选择性剪接从2个基因(基因符号:MKNK1和MKNK2)衍生出。MNK1a/b和MNK2a/b蛋白的差异在于它们的C-端,在每种情况下,a-形式具有比b-形式更长的C-端区域,所述b-形式缺少MAP激酶结合区域。所有形式的N-端含有多碱基区域,该区域结合输入蛋白 $\alpha$ 和翻译因子支架蛋白真核起始因子(eIF4G)。MNK1a/b和MNK2a/b的催化结构域共有3个罕见特征:2个短插入物和1个DFD三肽特征,其它激酶在该处具有DFG。Mnk异形体的显著差别在于它们的活性、调节和亚细胞定位。最好地表征的MNK底物是eIF4E。尽管eIF4E磷酸化的细胞作用仍然不明,但它可能促进确定的mRNA集合从细胞核的输出。其它Mnk底物结合至富含AU的元件,所述元件调节特定mRNA的稳定性/翻译<sup>1</sup>。MNK1在血液学恶性肿瘤中高度表达<sup>4;5</sup>,并且MNK1和MNK2都在实体瘤诸如神经胶质瘤和卵巢癌中被上调<sup>6;7</sup>。

[0004] 真核起始因子-4E(eIF4E)作为帽依赖性的mRNA翻译和mRNA输出因子而调节在增殖和存活中涉及的基因的表达。eIF4E在几种人癌症中是失调的,所述癌症包括乳腺癌<sup>10</sup>、前列腺癌<sup>11</sup>和一些白血病<sup>12</sup>,并且升高的eIF4E水平是预后不良的标志物<sup>12;13</sup>。此外,eIF4E的过表达和调节异常在小鼠模型中导致增加的肿瘤数目、侵入和转移<sup>13</sup>,并且eIF4E的转基因表达导致多种癌症<sup>13;14</sup>。eIF4E过表达导致这些弱竞争性的mRNA的翻译的特异性增加,许多所述弱竞争性的mRNA编码刺激细胞生长和血管生成的产物,例如,成纤维细胞生长因子2和血管内皮生长因子<sup>15-17</sup>、细胞周期蛋白D1<sup>18</sup>、和核糖核苷酸还原酶<sup>19</sup>。几组证据支持eIF4E在癌症发展和/或进展中起关键作用。首先,eIF4E的过表达可以造成细胞的肿瘤转化或凸显肿瘤特征<sup>20;21</sup>。其次,用反义RNA减少eIF4E或通过抑制性4E-BP蛋白的过表达减少它的功能,可以抑制许多细胞系的致癌性能<sup>10;22;23</sup>。第三,在大多数种类的实体瘤中发现了增加的eIF4E表达。这些包括膀胱<sup>24</sup>、乳房<sup>25;26</sup>、宫颈<sup>27</sup>、头和颈<sup>28-30</sup>、和前列腺肿瘤<sup>31</sup>。最后,eIF4E的表达和活性在多个水平受生长因子和致癌基因调节,<sup>32</sup>从而提示该蛋白是会聚转化信号传递途径的连接点。

[0005] MNK1/2丝氨酸/苏氨酸激酶响应于促有丝分裂信号和应激信号引起的活化而将eIF4E磷酸化,所述促有丝分裂信号和应激信号分别是在ERK1/2和p38MAP激酶的下流<sup>2;3</sup>,MNK1/2在丝氨酸209处的eIF4E磷酸化是促进它的转化活性所必需的<sup>33;34</sup>。令人惊奇的是,MNK1/2双重敲除的小鼠不具有任何明显表型<sup>35</sup>,从而引起以下疑问:由MNK引起的磷酸化是否对哺乳动物eIF4E的功能性具有任何影响<sup>36</sup>。尽管如此,认为eIF4E对Ser-209的MNK磷酸化对于eIF4E致癌活性而言是关键性的<sup>34</sup>。

[0006] 因此,MNK1/2的抑制剂通过阻止eIF4E的磷酸化可以在高-eIF4E依赖性的癌症中

提供可行治疗方案。

[0007] 研究已经证实,eIF4E的过表达、以及eIF4E磷酸化促进癌细胞存活,至少部分地通过抗凋亡蛋白Mcl-1的增加<sup>34</sup>。Mcl-1是具有非常短半衰期的Bcl2家族成员,并且Mcl-1mRNA翻译高度依赖于eIF4E。因此,Mnk对eIF4E磷酸化的抑制可能诱导肿瘤细胞死亡,如关于Myc诱导的淋巴瘤所证实的<sup>34</sup>。

[0008] 急变期(blast crisis)慢性髓性白血病(BC-CML)的特征在于已经获得自我更新能力的粒细胞巨噬细胞祖细胞样细胞(GMP)群体的膨胀<sup>37</sup>,该特征没有在正常期或慢性期(CP)GMP中看到。认为自我更新的能力由 $\beta$ -连环蛋白活化介导,并且可以促成疾病持久性,以及作为抗药性蓄池的活性。促成 $\beta$ -连环蛋白活化的机制仍然不明,并且将需要进行鉴别以改善BC-CML的控制。研究了该翻译机制在介导 $\beta$ -连环蛋白介导的自我更新中的作用,因为先前的工作已经涉及抗药性和BC病理生理学中的异常mRNA翻译<sup>38-40</sup>。使用免疫荧光(IF),证实了BC-GMP具有活化的核 $\beta$ -连环蛋白(与分离自正常脐带血的GMP相比),并且这与增加的eIF4E表达和在Ser209处的磷酸化有关。通过CML细胞系(K562和KCL22)中的生化和遗传方案,证实了eIF4E过表达足以增加 $\beta$ -连环蛋白活性(如通过核 $\beta$ -连环蛋白的免疫荧光、 $\beta$ -连环蛋白报告物测定和 $\beta$ -连环蛋白调节的基因的表达所测得的)。通过表达磷酸-突变体形式的eIF4E(S209A,S209D),发现了 $\beta$ -连环蛋白转录活性的增加依赖于在Ser209处的磷酸化。与这些观察结果相一致,siRNA介导的小分子对MNK1/2激酶(其介导体内eIF4E磷酸化)的击倒或抑制,阻止通过eIF4E过表达诱导的 $\beta$ -连环蛋白活性增加。在机理上,eIF4E经由两步机制活化 $\beta$ -连环蛋白信号传递。首先,eIF4E过表达增加总细胞 $\beta$ -连环蛋白,其次,eIF4E磷酸化促进 $\beta$ -连环蛋白核转运。该后一步骤与在Ser552(已知涉及核转运的位点)处增加的 $\beta$ -连环蛋白磷酸化有关,且由AKT直接调节。与该模型一致,siRNA介导的AKT的击倒或小分子抑制(AKT抑制剂IV)阻止eIF4E介导的 $\beta$ -连环蛋白转录活性的增加。评估了eIF4E磷酸化对 $\beta$ -连环蛋白活化的重要性和原代BC GMP细胞的自我更新能力。使用CGP57380(而不是伊马替尼或达沙替尼)的治疗抑制eIF4E磷酸化以及阻止有活性的核 $\beta$ -连环蛋白在BC GMP中的积累。使用体外和体内测定,评价了MNK1/2抑制对BC细胞的干细胞功能的影响。在体外系列重新铺板测定(serial replating assay)中,证实了CGP57380损害CD34+BC细胞(包括携带T315I突变的那些)(而不是正常的CD34+细胞)在甲基纤维素中系列重新铺板超过8周的能力。令人感兴趣的是,使用伊马替尼或达沙替尼的治疗仅部分地损害BC-CML的系列重新铺板能力。使用CGP57380对BC CD34+CML细胞(而不是正常脐带血CD34+细胞)的体外处理妨碍它们移植入NSG小鼠的能力。最后,开发了用于评估患者衍生的BC-GMP的白血病干细胞(LSC)功能的体内系列移植测定。将BC GMP或BC CD34+CML细胞股动脉内地注射进8-10周龄经低于致死量的照射的NSG小鼠中。移植以后,用媒介物、CGP57380(40mg/kg/d)或达沙替尼(5mg/kg/d)治疗小鼠连续3周。治疗以后,将人CD34+细胞从小鼠分离,并移植进第二只受体小鼠中。在16周,发现使用CGP57380(而不是达沙替尼)的体内治疗阻止了系列植入NSG小鼠中的BC细胞。总之,这些结果证实:1.eIF4E在BC中(而不是在正常GMP中)过表达且在Ser209处磷酸化;2.eIF4E磷酸化活化BC GMP中的 $\beta$ -连环蛋白信号传递;3.MNK抑制阻止BC GMP中的eIF4E磷酸化和 $\beta$ -连环蛋白信号传递;和4.MNK抑制阻止BC GMP作为白血病干细胞起作用。这些研究提示,MNK1/2激酶的药理学抑制可能在BC CML中是治疗上有用的。

[0009] eIF4E表达水平和eIF4E磷酸化程度由包括P38激酶、MAPK激酶和AKT/mTOR途径在

内的途径调节<sup>41</sup>,如在图4中所示。mTOR的抑制剂诸如雷帕霉素降低磷酸化的eIF4E的水平<sup>42</sup>。已经证实,mTOR抑制剂作为单一药剂在几种癌症类型中是有效的,所述癌症类型是例如与移植相关的淋巴瘤<sup>43;44</sup>和卡波西肉瘤<sup>45;46</sup>、结节状硬化相关的星形细胞瘤<sup>47</sup>、和套细胞和其它非霍奇金淋巴瘤<sup>48</sup>。目前销售两种mTOR抑制剂用于治疗肾细胞癌<sup>49;50</sup>。

[0010] 通过雷帕霉素的mTOR的抑制也抑制mTOR催化的EBP1磷酸化,从而导致增加的eIF4E-EBP1水平。结果,雷帕霉素通过减少eIF4E-结合蛋白的磷酸化而抑制翻译的开始,从而降低eIF4E对起始复合物的可用性。

[0011] 使用雷帕霉素类似物的治疗通常导致临床上稳定的疾病或部分减轻,而不是肿瘤消除<sup>51</sup>。这种次优药物效应可能至少部分地归因于mTORC1抑制剂的细胞生长抑制性能,而不是细胞毒性性能。因此,存在这样的药物联合治疗的潜力:其理想地达到癌症的完全减轻。但是,大多数将mTORC1抑制剂与其它药物(通常是靶向DNA复制的标准化学治疗剂)组合的尝试已经令人失望,有时甚至导致药物拮抗作用。与顺铂<sup>52</sup>或甲氨蝶呤<sup>53</sup>组合的mTOR的临床前研究表现出最大前景。

[0012] 使用MNK1/2和mTOR激酶抑制剂的联合治疗可以是治疗某些类型的癌症的可行策略<sup>54</sup>。WO2010/055072公开了用于治疗癌症的MNK和mTOR与小分子、抗体和siRNA的联合治疗<sup>55</sup>,且最近的发现支持MNK和mTOR组合在皮肤T细胞淋巴瘤细胞中诱导细胞凋亡<sup>42</sup>。

[0013] 巨噬细胞是先天性免疫的主要效应物,通过细胞表面上的特定TLR而受宽范围的细菌产物刺激,以产生促炎性细胞因子,诸如TNF。通过接合TLR4膜信号传递复合物,大肠杆菌LPS是巨噬细胞基因表达的一种有效刺激,特别是TNF<sup>56</sup>。通过在巨噬细胞上使用一组市售TLR激动剂集合,证实了TLR信号传递途径需要Mnk表达。TNF的产生随着对沙门氏菌属LPS(TLR4)、ODN2006(TLR9)、HKLM(TLR2)、FSL(TLR6/2)和咪喹莫特(TLR7)刺激的应答而增加。在每种情况下,MNK激酶抑制剂CGP57380以剂量依赖性的方式抑制TNF的产生<sup>57</sup>,并且多种先天性促炎性细胞因子的释放受到影响,从而支持了MNK在炎症中的重要作用。<sup>58</sup>

[0014] 据报道,在应激相关的条件下,异质核糖核蛋白A1(hnRNPA1)在被MNK1/2磷酸化时积累在细胞质应激颗粒(SG)中。hnRNPA1离开与聚腺苷酸mRNA结合的细胞核,且该复合物是MNK1/2对hnRNPA1的磷酸化和它向细胞质SG重新局部化所必需的。MNK1/2对hnRNPA1的磷酸化降低它与3' UTR mRNA的结合亲和力,所以,Mnk抑制增强hnRNPA1与TNF mRNA的结合。TNF基因转录物水平在未刺激的T Cell中是不可检测的,且在刺激以后大幅增加。MNK对TNF的抑制作用似乎在翻译水平更多,因为MNK抑制对TNF mRNA的水平没有影响<sup>59</sup>。此外,据报道,MNK抑制阻止SG的形成<sup>60</sup>,从而除去由SG提供的保护,其中磷酸化的hnRNPA1结合的mRNA可以局部化。

[0015] MNK抑制剂可以调节巨噬细胞中的先天性免疫应答。具有抗炎性能的化合物会抑制促炎细胞因子的释放。

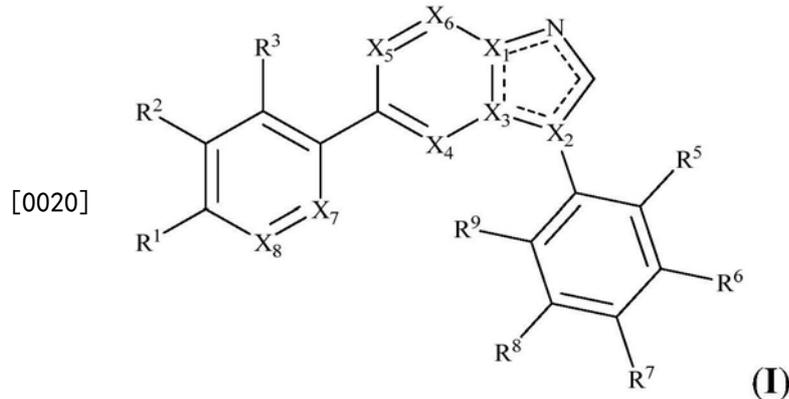
[0016] 已经证实,CGP57380(一种Mnk抑制剂)抑制巨噬细胞对TNF $\alpha$ 的释放<sup>61</sup>(而不是eIF4E)。根据WO2005/003785,MNK激酶是抗炎疗法的有前途的靶标。

[0017] 还报道了MNK1/2磷酸化除了eIF4E以外的许多不同蛋白。这些中的三种是hnRNPA1<sup>60</sup>、cPLA2和Sprouty2<sup>62;63</sup>。它们的作用和功能仍然在研究之中。在这些底物中,hnRNPA1在结直肠癌中过表达,且它可以促进端粒重复在具有增强的细胞增殖的癌细胞中的维持<sup>64</sup>。还报道了hnRNPA/B的表达水平在非小细胞肺癌中失调<sup>65</sup>。

[0018] MNK抑制剂在癌症的治疗中可能是有用的,所述癌症包括乳腺癌<sup>66</sup>、前列腺癌<sup>11</sup>、血液学恶性肿瘤(例如,CML、AML)、头颈癌、结肠癌<sup>67</sup>、膀胱癌、前列腺腺癌、肺癌、宫颈癌和淋巴瘤<sup>68;68;69</sup>。

### 发明内容

[0019] 在一个方面,本发明涉及作为激酶抑制剂、尤其是作为MAP激酶相互作用激酶1和2(MNK1和MNK2)的抑制剂起作用的化合物。在某些实施方案中,本发明的化合物具有式(I):



[0021] 或其药学上可接受的形式,其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、X<sub>7</sub>和X<sub>8</sub>如本文中所述。

[0022] 在另一个方面,本发明涉及包含这些化合物的药物组合物,并涉及它们用于制备药物的用途,所述药物用于预防和治疗与MNK1和MNK2途径相关的功能障碍有关的疾病,MNK1和MNK2在MNK1和MNK2途径中起作用(MNK过表达、eIF4E过表达、P38MAPK激酶途径),所述疾病诸如但不限于,癌症(血液肿瘤和实体瘤)、炎症病症、阿尔茨海默氏病、代谢障碍(肥胖、糖尿病),以及使用本文描述的化合物作为单一药剂或与一种或多种其它药剂组合治疗这些疾病的方法。在某些实施方案中,其它药剂是激酶抑制剂。在某些实施方案中,其它药剂是mTOR抑制剂。示例性的mTOR抑制剂包括西罗莫司、坦罗莫司、依维莫司和地磷莫司。在某些实施方案中,其它药剂是PI3-激酶抑制剂。示例性的PI3-激酶抑制剂包括渥曼青霉素、去甲氧绿胶霉素、LY294002、哌立福新、CAL101、PX-886、BEZ235、SF1126、INK1117、INK1197、IPI-145、GDC-0941、BKM120、XL147、XL765、帕洛米德529(palomid 529)、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TG100-115、CAL263、PI-103、GNE-477、CUDC-907、GSK 2126458、GDC-0980、PF-46915032、CAL263、SF1126和PX-886。在某些实施方案中,所述PI3-激酶抑制剂抑制PI3K- $\alpha$ 、PI3K- $\beta$ 、PI3K- $\gamma$ 和/或PI3K- $\delta$ 。

[0023] 在另一个方面,本发明描述了用于合成和分离式(I)化合物的方法,所述式(I)化合物例如为取代的3,6-二苯基咪唑并[1,2-a]吡啶;3,6-二苯基咪唑并[1,2-a]吡嗪;3,6-二苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪;3,5-二苯基咪唑并[1,5-a]嘧啶;1,6-二苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶;1,6-二苯基-1H-苯并[d]咪唑。

### [0024] 附图简述

[0025] 图1证实了实施例6(ETC-10445-3)、实施例1(ETC-5336)和实施例2(ETC-6740)阻止BC-CML细胞系和原代细胞中的eIF4E磷酸化。(A)用不同浓度的化合物处理24h的K562细胞系的蛋白质印迹分析。(B-D)将BC-CML细胞用不同化合物处理48h。药物处理后48小时,收

获细胞用于针对细胞核活性的 $\beta$ -连环蛋白和磷-eIF4E水平的免疫荧光分析。

[0026] 图2显示了实施例6 (ETC-0445-3)、实施例1 (ETC-5336) 和实施例2 (ETC-6740) 对BC-CML原代细胞的系列重新铺板效率的影响。在正常和BC-CML原代样品上进行集落形成测定和系列重新铺板测定。将得自(A)脐带血和(B-D)BC CML细胞的CD34<sup>+</sup>细胞用化合物处理48小时。药物处理后48小时,将 $1 \times 10^4$ 个细胞铺板用于集落形成细胞(CFC)测定;将集落计数,并分别挑选用于系列重新铺板。通过各个克隆在8周内重新铺板至第三次铺板的能力,评估系列重新铺板效率,并表示为相对于第一次集落形成测定读数的百分比。

[0027] 图3证实了实施例176 (ETC-7114) 和实施例62 (ETC-7168) 阻止BC-CML细胞系中的eIF4E磷酸化。(A)用不同浓度的化合物处理24h的K562细胞系的蛋白质印迹分析。将得自BC-CML患者的样品用不同化合物处理24h。药物处理后24小时,收获细胞用于针对细胞核活性的 $\beta$ -连环蛋白和磷-eIF4E水平的免疫荧光分析。

[0028] 图4显示了MNK和mTOR之间的途径连接(PNAS 2010,107(32),13975-13976)。

[0029] 定义

[0030] 化学定义

[0031] 在下面更详细地描述了具体官能团和化学术语的定义。根据Handbook of Chemistry and Physics第75版内封面中的CAS版元素周期表来鉴别化学元素,且具体官能团一般如本文所述进行定义。另外,有机化学的一般原理,以及具体的官能部分和反应性,描述于Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Smith和March,March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons, Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;和Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987。

[0032] 本文描述的化合物可以包含一个或多个不对称中心,并且因此可以以不同的异构形式存在,例如,对映异构体和/或非对映异构体。例如,本文描述的化合物可以是各对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式,或者可以是立体异构体的混合物的形式,所述混合物包括外消旋混合物以及富含一种或多种立体异构体的混合物。通过本领域技术人员已知的方法,可以从混合物中分离出异构体,所述方法包括手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶;或者可以通过不对称合成来制备优选的异构体。参见,例如,Jacques等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilens等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);和Wilens,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268页(E.L.Eliel,编,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。本发明还包括作为基本上不含其它异构体的单个异构体或者作为不同异构体的混合物的本文描述的化合物。

[0033] 本文中使用的术语“脂族”包括饱和的和不饱和的、非芳族的、直链的(即,无分支的)、支链的、无环的和环状的(即,碳环的)烃和它们的组合。在某些实施方案中,脂族基团任选地被一个或多个官能团取代。本领域普通技术人员会理解,“脂族基”在本文中意图包括但不限于烷基、烯基、炔基、环烷基和环烯基部分和它们的组合。

[0034] 当列出值的范围时,意图包括该范围内的每个值和子范围。例如“C<sub>1-6</sub>烷基”意图包

括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-5</sub>、C<sub>1-4</sub>、C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-2</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-5</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>2-3</sub>、C<sub>3-6</sub>、C<sub>3-5</sub>、C<sub>3-4</sub>、C<sub>4-6</sub>、C<sub>4-5</sub>和C<sub>5-6</sub>烷基。

[0035] “烷基”表示具有1-20个碳原子的直链或支链饱和烃基的基团(“C<sub>1-20</sub>烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1-10个碳原子(“C<sub>1-10</sub>烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1-9个碳原子(“C<sub>1-9</sub>烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1-8个碳原子(“C<sub>1-8</sub>烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1-7个碳原子(“C<sub>1-7</sub>烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1-6个碳原子(“C<sub>1-6</sub>烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1-5个碳原子(“C<sub>1-5</sub>烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1-4个碳原子(“C<sub>1-4</sub>烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1-3个碳原子(“C<sub>1-3</sub>烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1-2个碳原子(“C<sub>1-2</sub>烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1个碳原子(“C<sub>1</sub>烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有2-6个碳原子(“C<sub>2-6</sub>烷基”)。C<sub>1-6</sub>烷基的例子包括甲基(C<sub>1</sub>)、乙基(C<sub>2</sub>)、正丙基(C<sub>3</sub>)、异丙基(C<sub>3</sub>)、正丁基(C<sub>4</sub>)、叔丁基(C<sub>4</sub>)、仲丁基(C<sub>4</sub>)、异丁基(C<sub>4</sub>)、正戊基(C<sub>5</sub>)、3-戊烷基(C<sub>5</sub>)、戊基(C<sub>5</sub>)、新戊基(C<sub>5</sub>)、3-甲基-2-丁烷基(C<sub>5</sub>)、叔戊基(C<sub>5</sub>)和正己基(C<sub>6</sub>)。烷基的其它例子包括正庚基(C<sub>7</sub>)、正辛基(C<sub>8</sub>)等。除非另外指出,否则烷基的每个例子独立地是任选地被取代的,即,未被取代的(“未被取代的烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烷基”)。在某些实施方案中,烷基是未被取代的C<sub>1-10</sub>烷基(例如,-CH<sub>3</sub>)。在某些实施方案中,烷基是取代的C<sub>1-10</sub>烷基。

[0036] “烯基”表示具有2-20个碳原子、一个或多个碳-碳双键、且不具有三键的直链或支链烃基的基团(“C<sub>2-20</sub>烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2-10个碳原子(“C<sub>2-10</sub>烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2-9个碳原子(“C<sub>2-9</sub>烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2-8个碳原子(“C<sub>2-8</sub>烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2-7个碳原子(“C<sub>2-7</sub>烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2-6个碳原子(“C<sub>2-6</sub>烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2-5个碳原子(“C<sub>2-5</sub>烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2-4个碳原子(“C<sub>2-4</sub>烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2-3个碳原子(“C<sub>2-3</sub>烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“C<sub>2</sub>烯基”)。所述一个或多个碳-碳双键可以是在内部(诸如在2-丁烯基中)或末端(诸如在1-丁烯基中)。C<sub>2-4</sub>烯基的例子包括乙烯基(C<sub>2</sub>)、1-丙烯基(C<sub>3</sub>)、2-丙烯基(C<sub>3</sub>)、1-丁烯基(C<sub>4</sub>)、2-丁烯基(C<sub>4</sub>)、丁二烯基(C<sub>4</sub>)等。C<sub>2-6</sub>烯基的例子包括前述C<sub>2-4</sub>烯基以及戊烯基(C<sub>5</sub>)、戊二烯基(C<sub>5</sub>)、己烯基(C<sub>6</sub>)等。烯基的其它例子包括庚烯基(C<sub>7</sub>)、辛烯基(C<sub>8</sub>)、辛三烯基(C<sub>8</sub>)等。除非另外指出,否则烯基的每个例子独立地是任选地被取代的,即,未被取代的(“未被取代的烯基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烯基”)。在某些实施方案中,烯基是未被取代的C<sub>2-10</sub>烯基。在某些实施方案中,烯基是取代的C<sub>2-10</sub>烯基。

[0037] “炔基”表示具有2-20个碳原子、一个或多个碳-碳三键和任选的一个或多个双键的直链或支链烃基的基团(“C<sub>2-20</sub>炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2-10个碳原子(“C<sub>2-10</sub>炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2-9个碳原子(“C<sub>2-9</sub>炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2-8个碳原子(“C<sub>2-8</sub>炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2-7个碳原子(“C<sub>2-7</sub>炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2-6个碳原子(“C<sub>2-6</sub>炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2-5个碳原子(“C<sub>2-5</sub>炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2-4个碳原子(“C<sub>2-4</sub>炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2-3个碳原子(“C<sub>2-3</sub>炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2个碳原子(“C<sub>2</sub>炔基”)。所述一个或多个碳-碳三键可以是在内部(诸如在2-丁炔基中)或末端(诸如在1-丁炔基中)。C<sub>2-4</sub>炔基的例子包括但不限于,乙炔基(C<sub>2</sub>)、1-丙炔基(C<sub>3</sub>)、2-丙炔基(C<sub>3</sub>)、1-丁炔

基(C<sub>4</sub>)、2-丁炔基(C<sub>4</sub>)等。C<sub>2-6</sub>炔基的例子包括前述C<sub>2-4</sub>炔基以及戊炔基(C<sub>5</sub>)、己炔基(C<sub>6</sub>)等。炔基的其它例子包括庚炔基(C<sub>7</sub>)、辛炔基(C<sub>8</sub>)等。除非另外指出,否则炔基的每个例子独立地是任选地被取代的,即,未被取代的(“未被取代的炔基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的炔基”)。在某些实施方案中,炔基是未被取代的C<sub>2-10</sub>炔基。在某些实施方案中,炔基是取代的C<sub>2-10</sub>炔基。

[0038] “碳环基”或“碳环的”表示在非芳族环系中具有3-10个环碳原子(“C<sub>3-10</sub>碳环基”)和0个杂原子的非芳族环状烃基的基团。在某些实施方案中,碳环基具有3-8个环碳原子(“C<sub>3-8</sub>碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有3-6个环碳原子(“C<sub>3-6</sub>碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有3-6个环碳原子(“C<sub>3-6</sub>碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有5-10个环碳原子(“C<sub>5-10</sub>碳环基”)。示例性的C<sub>3-6</sub>碳环基包括但不限于,环丙基(C<sub>3</sub>)、环丙烯基(C<sub>3</sub>)、环丁基(C<sub>4</sub>)、环丁烯基(C<sub>4</sub>)、环戊基(C<sub>5</sub>)、环戊烯基(C<sub>5</sub>)、环己基(C<sub>6</sub>)、环己烯基(C<sub>6</sub>)、环己二烯基(C<sub>6</sub>)等。示例性的C<sub>3-8</sub>碳环基包括但不限于,前述C<sub>3-6</sub>碳环基以及环庚基(C<sub>7</sub>)、环庚烯基(C<sub>7</sub>)、环庚二烯基(C<sub>7</sub>)、环庚三烯基(C<sub>7</sub>)、环辛基(C<sub>8</sub>)、环辛烯基(C<sub>8</sub>)、二环[2.2.1]庚烷基(C<sub>7</sub>)、二环[2.2.2]辛烷基(C<sub>8</sub>)等。示例性的C<sub>3-10</sub>碳环基包括但不限于,前述C<sub>3-8</sub>碳环基以及环壬基(C<sub>9</sub>)、环壬烯基(C<sub>9</sub>)、环癸基(C<sub>10</sub>)、环癸烯基(C<sub>10</sub>)、八氢-1H-茛基(C<sub>9</sub>)、十氢萘基(C<sub>10</sub>)、螺[4.5]癸烷基(C<sub>10</sub>)等。如前述的例子说明的,在某些实施方案中,碳环基是单环的(“单环碳环基”),或含有稠合的、桥连的或螺环的系统诸如二环系统(“二环碳环基”),且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。“碳环基”还包括如下的环系统:其中如上定义的碳环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中连接点在碳环基环上,并且在这样的情况下,碳的数目继续表示碳环的环系统中碳的数目。除非另外指出,否则碳环基的每个例子独立地是任选地被取代的,即,未被取代的(“未被取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基是未被取代的C<sub>3-10</sub>碳环基。在某些实施方案中,碳环基是取代的C<sub>3-10</sub>碳环基。

[0039] 在某些实施方案中,“碳环基”是具有3-10个环碳原子的单环饱和碳环基(“C<sub>3-10</sub>环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基具有3-8个环碳原子(“C<sub>3-8</sub>环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基具有3-6个环碳原子(“C<sub>3-6</sub>环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基具有5-6个环碳原子(“C<sub>5-6</sub>环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基具有5-10个环碳原子(“C<sub>5-10</sub>环烷基”)。C<sub>5-6</sub>环烷基的例子包括环戊基(C<sub>5</sub>)和环己基(C<sub>6</sub>)。C<sub>3-6</sub>环烷基的例子包括前述C<sub>5-6</sub>环烷基以及环丙基(C<sub>3</sub>)和环丁基(C<sub>4</sub>)。C<sub>3-8</sub>环烷基的例子包括前述C<sub>3-6</sub>环烷基以及环庚基(C<sub>7</sub>)和环辛基(C<sub>8</sub>)。除非另外指出,否则环烷基的每个例子独立地是未被取代的(“未被取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基是未被取代的C<sub>3-10</sub>环烷基。在某些实施方案中,环烷基是取代的C<sub>3-10</sub>环烷基。

[0040] “杂环基”或“杂环的”表示具有环碳原子和1-4个环杂原子的3-10元非芳族环系统的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“3-10元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,连接点可以是碳或氮原子,只要化合价允许。杂环基可以是单环的(“单环杂环基”)或稠合的、桥连的或螺环的系统诸如二环系统(“二环杂环基”),并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。杂环基二环系统可以包括在一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂环基”还包括如下的环系统:其中如上定义的杂环基环与一个或多个碳环基稠合,其中连接点在碳环基环或杂环基环上;或如下的环系统:其中如上定义的杂环基环与一个或

多个芳基或杂芳基稠合,其中连接点在杂环基环上,并且在这样的情况下,环成员的数目继续表示杂环基环系统中环成员的数目。除非另外指出,否则杂环基的每个例子独立地是任选地被取代的,即,未被取代的(“未被取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是未被取代的3-10元杂环基。在某些实施方案中,杂环基是取代的3-10元杂环基。

[0041] 在某些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在某些实施方案中,5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在某些实施方案中,5-6元杂环基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在某些实施方案中,5-6元杂环基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0042] 含有1个杂原子的示例性3元杂环基包括但不限于氮丙啶基、环氧乙烷基、硫杂环丙基(thiorenlyl)。含有1个杂原子的示例性4元杂环基包括、但不限于,氮杂环丁基、氧杂环丁基和硫杂环丁基。含有1个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于四氢咪喃基、二氢咪喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有2个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于二氧杂环戊烷基、氧杂硫杂环戊烷基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊烷基和噁唑烷-2-酮。含有3个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有1个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己基(thianlyl)。含有2个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己基(dithianlyl)和二氧杂环己基(dioxanlyl)。含有2个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于三嗪烷基(triazinanyl)。含有1个杂原子的示例性7元杂环基包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有1个杂原子的示例性8元杂环基包括但不限于氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。与C<sub>6</sub>芳基环稠合的示例性5元杂环基(在本文中也称作5,6-二环杂环)包括但不限于,吡啶基、异吡啶基、二氢苯并咪喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。与芳基环稠合的示例性6元杂环基(在本文中也称作6,6-二环杂环)包括但不限于,四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0043] “芳基”表示单环或多环(例如,二环或三环)4n+2芳族环系统(例如,具有在环阵列中共享的6、10或14个π电子)的基团,在该芳族环系统中具有6-14个环碳原子和0个杂原子(“C<sub>6-14</sub>芳基”)。在某些实施方案中,芳基具有6个环碳原子(“C<sub>6</sub>芳基”;例如,苯基)。在某些实施方案中,芳基具有10个环碳原子(“C<sub>10</sub>芳基”;例如,萘基如1-萘基和2-萘基)。在某些实施方案中,芳基具有14个环碳原子(“C<sub>14</sub>芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括如下的环系统:其中如上定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合,其中基团或连接点是在芳基环上,并且在这样的情况下,碳原子的数目继续表示芳基环系统中碳原子的数目。除非另外指出,否则芳基的每个例子独立地是任选地被取代的,即,未被取代的(“未被取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的芳基”)。在某些实施方案中,芳基是未被取代的C<sub>6-14</sub>芳基。在某些实施方案中,芳基是取代的C<sub>6-14</sub>芳基。

[0044] “杂芳基”表示5-10元单环或二环4n+2芳族环系统(例如,具有在环阵列中共享的6

或10个 $\pi$ 电子)的基团,在该芳族环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,连接点可以是碳或氮原子,只要化合价允许。杂芳基二环环系统可以包括在一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂芳基”包括如下的环系统:其中如上定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合,其中连接点是在杂芳基环上,并且在这样的情况下,环成员的数目继续表示杂芳基环系统中环成员的数目。“杂芳基”还包括如下的环系统:其中如上定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合,其中连接点是在芳基或杂芳基环上,并且在这样的情况下,环成员的数目表示在稠合的(芳基/杂芳基)环系统中环成员的数目。在其中一个环不含有杂原子的二环杂芳基(例如,吡啶基、喹啉基、咪唑基等)中,连接点可以是在任一个环上,即带有杂原子的环(例如,2-吡啶基)或不含有杂原子的环(例如,5-吡啶基)。

[0045] 在某些实施方案中,杂芳基是在芳族环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是在芳族环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是在芳族环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在某些实施方案中,所述5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在某些实施方案中,所述5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在某些实施方案中,所述5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。除非另外指出,否则杂芳基的每个例子独立地是任选地被取代的,即,未被取代的(“未被取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是未被取代的5-14元杂芳基。在某些实施方案中,杂芳基是取代的5-14元杂芳基。

[0046] 含有1个杂原子的示例性5元杂芳基包括、但不限于吡咯基、咪唑基和噻吩基。含有2个杂原子的示例性5元杂芳基包括、但不限于咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。含有3个杂原子的示例性5元杂芳基包括、但不限于三唑基、噁二唑基和噻二唑基。含有4个杂原子的示例性5元杂芳基包括、但不限于四唑基。含有1个杂原子的示例性6元杂芳基包括、但不限于吡啶基。含有2个杂原子的示例性6元杂芳基包括、但不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。分别含有3或4个杂原子的示例性6元杂芳基包括、但不限于三嗪基和四嗪基。含有1个杂原子的示例性7元杂芳基包括、但不限于氮杂环庚三烯基(azepinyl)、氧杂环庚三烯基(oxepinyl)和硫杂环庚三烯基(thiepinyl)。示例性的5,6-二环杂芳基包括、但不限于吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并异咪唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-二环杂芳基包括、但不限于萘啶基、喹啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹啉基、酞嗪基和喹啉基。

[0047] “部分不饱和的”表示包括至少一个双键或三键的基团。术语“部分不饱和的”意图包括具有多个不饱和位点的环,但无意包括如本文中定义的芳族基团(例如,芳基或杂芳基)。同样地,“饱和的”表示不含有双键或三键(即,含有全部单键)的基团。

[0048] 本文中定义的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基是任选地被取代的(例如,“取代的”或“未被取代的”烷基、“取代的”或“未被取代的”烯基、“取代的”或“未被取代的”炔基、“取代的”或“未被取代的”碳环基、“取代的”或“未被取代的”杂环基、“取代的”

或“未被取代的”芳基或“取代的”或“未被取代的”杂芳基)。一般而言,术语“取代的”,无论之前有无术语“任选地”,是指基团(例如,碳或氮原子)上存在的至少一个氢被可允许的取代基替代,例如,所述可允许的取代基为在取代后产生稳定的化合物的取代基,例如,所述稳定的化合物为不会自发地经历转化(诸如通过重排、环化、消除或其它反应)的化合物。除非另有说明,否则“取代的”基团具有在该基团的一个或多个可取代的位置处的取代基,并且当任何给定的结构中的一个以上位置被取代时,所述取代基在每个位置是相同或不同的。预期术语“取代的”包括借助有机化合物的所有可允许的取代基、本文描述的导致稳定化合物形成的任何取代基来完成的取代。本发明预见到任何和所有这样的组合以便获得稳定的化合物。就本发明的目的而言,杂原子诸如氮可以具有氢取代基和/或本文描述的满足所述杂原子的化合价并且导致稳定部分形成的任何合适的取代基。

[0049] 示例性的碳原子取代基包括但不限于:卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$ 、 $\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $\text{C}_{1-10}$ 全卤代烷基、 $\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $\text{C}_{2-10}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 碳环基、3-14元杂环基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 $\text{R}^{\text{dd}}$ 基团取代;

[0050] 或者在一个碳原子上的两个孪位氢被基团 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NR}^{\text{bb}}$ 或 $=\text{NOR}^{\text{cc}}$ 替代;

[0051]  $\text{R}^{\text{aa}}$ 的每个例子独立地选自 $\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $\text{C}_{1-10}$ 全卤代烷基、 $\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $\text{C}_{2-10}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 碳环基、3-14元杂环基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基和5-14元杂芳基,或者两个 $\text{R}^{\text{aa}}$ 基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 $\text{R}^{\text{dd}}$ 基团取代;

[0052]  $\text{R}^{\text{bb}}$ 的每个例子独立地选自氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{cc}})_2$ 、 $\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $\text{C}_{1-10}$ 全卤代烷基、 $\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $\text{C}_{2-10}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 碳环基、3-14元杂环基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基和5-14元杂芳基,或者两个 $\text{R}^{\text{bb}}$ 基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 $\text{R}^{\text{dd}}$ 基团取代;

[0053]  $\text{R}^{\text{cc}}$ 的每个例子独立地选自氢、 $\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $\text{C}_{1-10}$ 全卤代烷基、 $\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $\text{C}_{2-10}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 碳环基、3-14元杂环基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基和5-14元杂芳基,或者两个 $\text{R}^{\text{cc}}$ 基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立

地被0、1、2、3、4或5个R<sup>dd</sup>基团取代；

[0054] R<sup>dd</sup>的每个例子独立地选自卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OR<sup>ee</sup>、-ON(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>ff</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N(OR<sup>ee</sup>)R<sup>ff</sup>、-SH、-SR<sup>ee</sup>、-SSR<sup>ee</sup>、-C(=O)R<sup>ee</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-OC(=O)R<sup>ee</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>ff</sup>C(=O)R<sup>ee</sup>、-NR<sup>ff</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-NR<sup>ff</sup>C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>、-OC(=NR<sup>ff</sup>)R<sup>ee</sup>、-OC(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>、-C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>ff</sup>C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>ff</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>ee</sup>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-S(=O)R<sup>ee</sup>、-Si(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>、-OSi(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>、-C(=S)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>ee</sup>、-C(=S)SR<sup>ee</sup>、-SC(=S)SR<sup>ee</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-P(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OR<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>全卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-10元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-10元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R<sup>sg</sup>基团取代，或者两个孪位的R<sup>dd</sup>取代基可以连接以形成=O或=S；

[0055] R<sup>ee</sup>的每个例子独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>全卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、C<sub>6-10</sub>芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R<sup>sg</sup>基团取代；

[0056] R<sup>ff</sup>的每个例子独立地选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>全卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-10元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和5-10元杂芳基，或者两个R<sup>ff</sup>基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R<sup>sg</sup>基团取代；和

[0057] R<sup>sg</sup>的每个例子独立地是卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-ON(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)<sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N(OC<sub>1-6</sub>烷基)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-N(OH)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC<sub>1-6</sub>烷基、-SS(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OC(=O)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)C(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC(=O)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NHC(=O)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=NH)O(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(=NH)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(=NH)OC<sub>1-6</sub>烷基、-C(=NH)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(=NH)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=NH)NH<sub>2</sub>、-OC(=NH)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OC(NH)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(NH)NH<sub>2</sub>、-NHC(NH)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-SO<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub>烷基、-OSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-SOC<sub>1-6</sub>烷基、-Si(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub>、-OSi(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub>、-C(=S)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C(=S)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、C(=S)NH<sub>2</sub>、-C(=O)S(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=S)SC<sub>1-6</sub>烷基、-SC(=S)SC<sub>1-6</sub>烷基、-P(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-P(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OP(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OC<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>全卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、C<sub>6-10</sub>芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基；或2个孪位的R<sup>sg</sup>取代基可以连接以形成=O或=S；其中X<sup>-</sup>是抗衡离子。

[0058] “抗衡离子”或“阴离子型抗衡离子”是带负电荷的基团，其与阳离子型季氨基缔合以便维持电子中性。示例性的抗衡离子包括卤素离子（例如，F<sup>-</sup>、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>）、NO<sub>3</sub><sup>-</sup>、ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>、OH<sup>-</sup>、H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>、HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>、磺酸盐离子（例如，甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、10-樟脑磺酸盐、萘-2-磺酸盐、萘-1-磺酸-5-磺酸盐、乙烷-1-磺酸-2-磺酸盐等）和羧酸盐离子（例如，乙酸盐、醋酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、甘油酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、乙醇酸盐等）。

[0059] “卤代”或“卤素”表示氟（氟代、-F）、氯（氯代、-Cl）、溴（溴代、-Br）或碘（碘代、-I）。

[0060] 只要化合价允许,氮原子可以是被取代的或未被取代的,并且包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性的氮原子取代基包括但不限于:氢、-OH、-OR<sup>aa</sup>、-N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sup>aa</sup>、-C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>、-SOR<sup>aa</sup>、-C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>cc</sup>、-C(=S)SR<sup>cc</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>全卤代烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14元杂芳基,或者连接至氮原子的两个R<sup>cc</sup>基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R<sup>dd</sup>基团取代,且其中R<sup>aa</sup>、R<sup>bb</sup>、R<sup>cc</sup>和R<sup>dd</sup>如上面所定义。

[0061] 在某些实施方案中,在氮原子上存在的取代基是氮保护基(也被称作氨基保护基)。氮保护基包括但不限于:-OH、-OR<sup>aa</sup>、-N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>aa</sup>、-C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>、-SOR<sup>aa</sup>、-C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>cc</sup>、-C(=S)SR<sup>cc</sup>、C<sub>1-10</sub>烷基(例如,芳烷基、杂芳烷基)、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R<sup>dd</sup>基团取代,且其中R<sup>aa</sup>、R<sup>bb</sup>、R<sup>cc</sup>和R<sup>dd</sup>如本文中定义。氮保护基是本领域众所周知的,且包括在以下文献中详细描述的那些:Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene和P.G.M. Wuts, 第3版, John Wiley&Sons, 1999, 通过引用并入本文。

[0062] 酰胺氮保护基(例如,-C(=O)R<sup>aa</sup>)包括但不限于:甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶酰胺、3-吡啶基羧酰胺、N-苯甲酰基苯基丙氨酸衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N'-二硫代苄氧基酰基氨基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯基偶氮基苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰蛋氨酸、邻硝基苯甲酰胺和邻-(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰胺。

[0063] 氨基甲酸酯氮保护基(例如,-C(=O)OR<sup>aa</sup>)包括但不限于:氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸-9-苄基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸-9-(2-磺基)苄基甲酯、氨基甲酸-9-(2,7-二溴)苄基甲酯、氨基甲酸-2,7-二叔丁基-[9-(10,10-二氧化-10,10,10,10-四氢氧硫杂环己烷基)]甲基酯(DBD-Tmoc)、氨基甲酸-4-甲氧基苯酰酯(Phenoc)、氨基甲酸-2,2,2-三氯乙酯(Troc)、氨基甲酸-2-三甲基甲硅烷基乙酯(Teoc)、氨基甲酸-2-苯基乙酯(hZ)、氨基甲酸-1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙酯(Adpoc)、氨基甲酸-1,1-二甲基-2-卤代乙酯、氨基甲酸-1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯(DB-t-BOC)、氨基甲酸-1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯(TCBOC)、氨基甲酸-1-甲基-1-(4-联苯基)乙酯(Bpoc)、氨基甲酸-1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙酯(t-Bumeoc)、氨基甲酸-2-(2'-和4'-吡啶基)乙酯(Pyoc)、氨基甲酸-2-(N,N-二环己基甲酰氨基)乙酯、氨基甲酸叔丁酯(BOC)、氨基甲酸-1-金刚烷酯(Adoc)、氨基甲酸乙烯酯(Voc)、氨基甲酸烯丙酯(Alloc)、氨基甲酸-1-异丙基烯丙酯(Ipaoc)、氨基甲酸肉桂酯(Coc)、氨基甲酸-4-硝基肉桂酯(Noc)、氨基甲酸-8-喹啉酯、氨基甲酸-N-羟基哌啶酯、烷基二硫代氨基甲酸酯、氨基甲酸苄酯(Cbz)、氨基甲酸对甲氧基苄酯(Moz)、氨基甲酸对硝基苄酯、氨基甲酸对溴苄酯、氨基甲酸对氯苄酯、氨基甲酸-2,4-二氯苄酯、氨基甲酸-4-甲基亚

磺酰基苄酯 (MsZ)、氨基甲酸-9-蒎基甲酯、氨基甲酸二苄基甲酯、氨基甲酸-2-甲硫基乙酯、氨基甲酸-2-甲基磺酰基乙酯、氨基甲酸-2-(对甲苯磺酰基)乙酯、氨基甲酸-[2-(1,3-二硫杂环己基)]甲酯 (Dmoc)、氨基甲酸-4-甲基噻吩酯 (Mtpc)、氨基甲酸-2,4-二甲基噻吩酯 (Bmpc)、氨基甲酸-2-磷鎓基乙酯 (Peoc)、氨基甲酸-2-三苄基磷鎓基异丙酯 (Ppoc)、氨基甲酸-1,1-二甲基-2-氰基乙酯、氨基甲酸间氯-对酰氧基苄酯、氨基甲酸对(二羟基硼基)苄酯、氨基甲酸-5-苯并异噁唑基甲酯、氨基甲酸-2-(三氟甲基)-6-色酮基甲酯 (Tcroc)、氨基甲酸间硝基苄酯、氨基甲酸-3,5-二甲氧基苄酯、氨基甲酸邻硝基苄酯、氨基甲酸-3,4-二甲氧基-6-硝基苄酯、氨基甲酸苄基(邻硝基苄基)甲酯、氨基甲酸叔戊酯、硫代氨基甲酸-S-苄酯、氨基甲酸对氰基苄酯、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸环己酯、氨基甲酸环戊酯、氨基甲酸环丙基甲酯、氨基甲酸对癸基氧基苄酯、氨基甲酸-2,2-二甲氧基酰基乙烯酯、氨基甲酸-邻-(N,N-二甲基甲酰氨基)苄酯、氨基甲酸-1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰氨基)丙酯、氨基甲酸-1,1-二甲基丙炔酯、氨基甲酸二(2-吡啶基)甲酯、氨基甲酸-2-呋喃基甲酯、氨基甲酸-2-碘乙酯、氨基甲酸异硼基(borynl)酯、氨基甲酸异丁酯、氨基甲酸异烟酰酯、氨基甲酸对(p'-甲氧基苄基偶氮基)苄酯、氨基甲酸-1-甲基环丁酯、氨基甲酸-1-甲基环己酯、氨基甲酸-1-甲基-1-环丙基甲酯、氨基甲酸-1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苄基)乙酯、氨基甲酸-1-甲基-1-(对苄基偶氮基苄基)乙酯、氨基甲酸-1-甲基-1-苄基乙酯、氨基甲酸-1-甲基-1-(4-吡啶基)乙酯、氨基甲酸苄酯、氨基甲酸对(苄基偶氮基)苄酯、氨基甲酸-2,4,6-三叔丁基苄酯、氨基甲酸-4-(三甲基铵)苄酯和氨基甲酸-2,4,6-三甲基苄酯。

[0064] 磺酰胺氮保护基(例如,  $-S(=O)_2R^{aa}$ )包括但不限于:对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲磺酰胺(Ms)、 $\beta$ -三甲基甲硅烷基乙磺酰胺(SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺(DNMBs)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯酰基磺酰胺。

[0065] 其它氮保护基包括但不限于:吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基酰基衍生物、N'-苄基氨基硫代酰基衍生物、N-苯甲酰基苄基丙氨酰基衍生物、N-乙酰蛋氨酸衍生物、4,5-二苄基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫杂琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苄基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加成化合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲基胺、N-烯丙胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苄胺、N-二(4-甲氧基苄基)甲基胺、N-5-二苯并环庚基胺、N-三苄基甲基胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苄基)二苄基甲基]胺(MMTr)、N-9-苄基苄基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基胺、N-二茂铁基甲基氨基(Fcm)、N-2-甲基吡啶氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲硫基亚甲基胺、N-亚苄胺、N-对甲氧基亚苄胺、N-二苄基亚甲基胺、N-[(2-吡啶基)间三甲基苄基]亚甲基胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-异亚丙基二胺、N-对硝基亚苄胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苄基)苄基亚甲基胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苄基硼酸衍生

物、N-[苯基(五酰基铬-或钨)酰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝基胺、N-亚硝基胺、胺N-氧化物、二苯基膦酰胺(Dpp)、二甲硫基膦酰胺(Mpt)、二苯基硫代膦酰胺(Ppt)、氨基磷酸二烷酯、氨基磷酸二苄酯、氨基磷酸二苯酯、苯次磺酰胺、邻硝基苯次磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯次磺酰胺、五氯苯次磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯次磺酰胺、三苯基甲基次磺酰胺和3-硝基吡啶次磺酰胺(Npys)。

[0066] 在某些实施方案中,存在于氧原子上的取代基是氧保护基(也被称作羟基保护基)。氧保护基包括但不限于: $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ ,其中 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 和 $R^{cc}$ 如本文中定义。氧保护基是本领域众所周知的,且包括在以下文献中详细描述的那些:Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999,通过引用并入本文。

[0067] 示例性的氧保护基包括但不限于:甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲硫基甲基(MTM)、叔丁基硫基甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄氧基甲基(BOM)、对甲氧基苄氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(p-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基(POM)、硅氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二氧杂环己烷-2-基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基(Bn)、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-甲基吡啶、4-甲基吡啶、3-甲基-2-甲基吡啶N-氧桥、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 $\alpha$ -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯酰氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯邻苯二甲酰亚胺基苯基)甲基、4,4',4''-三(菊芋糖基(levulinoyl)氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)双(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-苊基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)咕吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒽基、1,3-苯并二硫呋喃(disulfuran)-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧桥、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TEs)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基叔己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPs)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫基)戊酸酯(菊芋糖基二硫基缩醛)、新戊酸酯、金刚烷酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、

苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(茱酸酯)、碳酸烷基甲酯、碳酸-9-芴基甲酯(Fmoc)、碳酸烷基乙酯、碳酸烷基2,2,2-三氯乙酯(Troc)、碳酸-2-(三甲基甲硅烷基)乙酯(TMSEC)、碳酸-2-(苯磺酰基)乙酯(Psec)、碳酸-2-(三苯基磷鎓基)乙酯(Peoc)、碳酸烷基异丁酯、碳酸烷基乙烯酯、碳酸烷基烯丙酯、碳酸烷基对硝基苯酯、碳酸烷基苄酯、碳酸烷基对甲氧基苄酯、碳酸烷基3,4-二甲氧基苄酯、碳酸烷基邻硝基苄酯、碳酸烷基对硝基苄酯、硫代碳酸烷基S-苄酯、碳酸-4-乙氧基-1-萘酯、二硫代碳酸甲酯、2-碘苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲硫基甲氧基)乙基、4-(甲硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻-(甲氧基酰基)苯甲酸酯、 $\alpha$ -萘甲酸酯、硝酸盐、烷基N,N',N'-四甲基二氨基磷酸酯、N-苯基氨基甲酸烷酯、硼酸盐、二甲基硫代膦基、2,4-二硝基苯基亚磺酸烷酯、硫酸盐、甲磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。

[0068] 在某些实施方案中,存在于硫原子上的取代基是硫保护基(也被称作硫醇保护基)。硫保护基包括但不限于: $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ ,其中 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 和 $R^{cc}$ 如本文中定义。硫保护基是本领域众所周知的,且包括在以下文献中详细描述的那些:Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999,通过引用并入本文。

[0069] 这些和其它示例性取代基更详细地描述在详细描述、实施例和权利要求中。本发明无意以任何方式受限于上面的示例性取代基列表。

[0070] 其它定义

[0071] 本文中使用的术语“其药学上可接受的形式”表示本发明的化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、互变异构体、异构体、对映异构体、非对映异构体和/或多晶型物。

[0072] 在某些实施方案中,所述药学上可接受的形式是药学上可接受的盐。本文中使用的术语“药学上可接受的盐”表示这样的盐:其在合理的医学判断范围内,适合用于接触人类和高等动物的组织,没有不适当的毒性、刺激、变应性应答等,且与合理的收益/风险比相称。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19(通过引用并入本文)中详细描述了药学上可接受的盐。本发明的化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和碱的那些盐。药学上可接受的无毒的酸加成盐的例子是氨基与以下酸形成的盐:无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,或有机酸,诸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸,或通过使用本领域所用的其它方法,诸如离子交换。其它药学上可接受的盐包括:己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、

甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。衍生自适当碱的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。其它药学上可接受的盐包括,在适当时,使用抗衡离子(诸如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐)形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0073] 在某些实施方案中,所述药学上可接受的形式是水合物或溶剂合物。本文中使用的术语“水合物”表示与一个或多个水分子非共价地结合的化合物。同样地,术语“溶剂合物”表示与一个或多个有机溶剂分子非共价地结合的化合物。

[0074] 在某些实施方案中,所述药学上可接受的形式是前药。本文中使用的术语“前药”表示母体化合物的衍生物,其需要在体内转化以便释放出母体化合物。在某些情况下,前药具有与母体化合物相比改善的物理和/或递送性能。通常设计前药来增强在药学上和/或在药代动力学上与母体化合物有关的性能。前药的优点可以在于它的物理性能,诸如与母体化合物相比在生理pH下增强的水溶性(用于胃肠外施用),或它会增强从消化道的吸收,或它可能增强药物稳定性(用于长期贮存)。近年来,已经开发了几类生物可逆的衍生物用于设计前药。使用酯作为含有羧基或羟基官能团的化合物的前药类型是本领域已知的,如例如以下文献所述:Richard Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Interaction*, Academic Press出版(1992)。

[0075] 在某些实施方案中,所述药学上可接受的形式是互变异构体。本文中使用的术语“互变异构体”包括两种或更多种可互变的化合物,其源自氢原子的至少一个形式迁移和至少一个化合价改变(例如,单键变为双键、三键变为单键,或反之亦然)。互变异构体的精确比率取决于若干因素,包括温度、溶剂和PH。互变异构化(即,提供互变异构对的反应)可被酸或碱催化。示例性的互变异构化包括酮至烯醇;酰胺至酰亚胺;内酰胺至内酰亚胺;烯胺至亚胺;和烯胺至(不同的)烯胺互变异构化。

[0076] 在某些实施方案中,所述药学上可接受的形式是异构体。本文中使用的术语“异构体”包括任意的和所有的几何异构体和立体异构体(例如,对映异构体、非对映异构体等)。例如,“异构体”包括顺式-和反式-异构体、E-和Z-异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、它们的外消旋混合物和它们的其它混合物,都落在本发明范围内。例如,在某些实施方案中,异构体/对映异构体可以提供为基本上不含相对应的对映异构体,也可以被称作“光学地富集的”。本文中使用的“光学地富集的”是指,所述化合物由显著较大比例的一种对映异构体构成。在某些实施方案中,本发明的化合物由至少约90重量%的优选对映异构体构成。在其它实施方案中,所述化合物由至少约95%、98%或99重量%的优选对映异构体构成。通过本领域技术人员已知的任意方法,包括手性高压液相色谱法(HPLC)和手性盐的形成和结晶,可以从外消旋混合物中分离优选对映异构体,或者通过不对称合成来制备优选对映异构体。参见,例如, Jacques, 等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., 等人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第268页 (E.L. Eliel, 编, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

[0077] 在某些实施方案中,所述药学上可接受的形式是多晶型物。本文中使用的术语“多晶型物”表示以超过一种晶型/结构存在的结晶化合物。当同质多晶由于晶体包装中的差异而存在时,它被称作包装同质多晶。同质多晶还可以源自构象同质多晶中相同分子的不同构象异构体的存在。在假同质多晶中,不同的晶体类型是水合或溶剂化的结果。

[0078] 预期给其施用的“个体”包括但不限于人类(即,任何年龄组的男性或女性,例如,儿科个体(例如,婴儿、儿童、青少年)或成年个体(例如,青年人、中年人或老年人))和/或其它灵长类动物(例如,食蟹猴、恒河猴);哺乳动物,包括商业上相关的哺乳动物,诸如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫和/或狗;和/或禽类,包括商业上相关的禽类,诸如鸡、鸭、鹅和/或火鸡。

[0079] “治疗”和“处理”包括当个体在遭受病症(例如,“MNK1-或MNK2-相关的”疾病、病况或病症,例如,已知MNK1和/或MNK2在其中起作用的疾病、病况或病症)时发生的动作,所述动作会减轻病症的严重程度或延迟或减慢所述病症的进展(“治疗性处理”)。“治疗”和“处理”也包括在个体开始遭受病症之前发生的动作,所述动作会抑制或减轻病症的严重程度(“预防性处理”)。

[0080] 本文中使用的“抑制”表示化合物减少、减慢、停止或阻止与媒介物有关的特定生物学过程的活性的能力。在某些实施方案中,所述生物学过程是在体外(例如,生化或细胞测定)。在某些实施方案中,所述生物学过程是在体内。

[0081] 化合物的“有效量”表示足以引起期望的生物应答(例如,治疗病症)的量。本领域普通技术人员会理解,本文描述的化合物的有效量可以随诸如以下因素变化:期望的生物学端点、所述化合物的药代动力学,要治疗的病症、施用模式以及个体的年龄和健康。有效量包括治疗性和预防性处理。

[0082] 化合物的“治疗有效量”是足以在病症的治疗中提供治疗益处,或延迟或减轻一种或多种与病症有关的症状的量。化合物的治疗有效量是指,单独的或与其它疗法组合的治疗剂的量,所述量在病症的治疗中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以包括这样的量:其改善所有疗法,减轻或避免病症的症状或病因,或增强其它治疗剂的治疗效果。在某些实施方案中,治疗有效量是有效地抑制细胞生长或诱导细胞死亡的量。

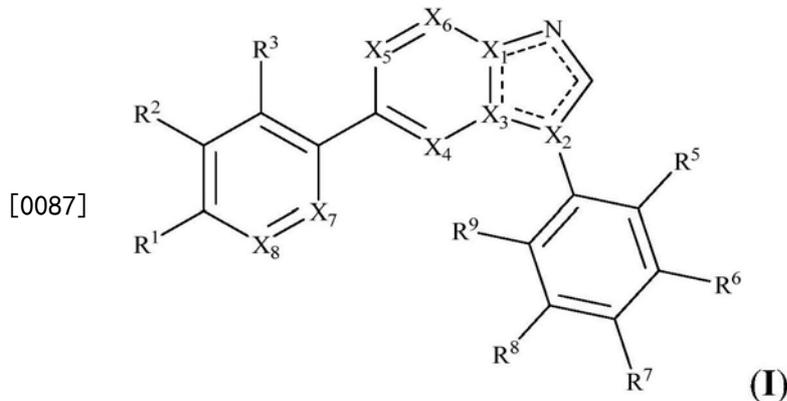
[0083] 化合物的“预防有效量”是足以预防病症或一种或多种与病症有关的症状,或阻止它的复发的量。化合物的预防有效量是指,单独的或与其它药剂组合的治疗剂的量,所述量在病症的预防中提供预防益处。术语“预防有效量”可以包括改善所有预防,或增强其它预防剂的预防效力的量。

[0084] 本文中使用的术语“激酶”代表转移酶类别的酶,其能够将磷酸酯基团从供体分子转移至受体分子,例如,蛋白或脂质分子的氨基酸残基。激酶的代表性的、非限制性例子包括:Ab1、ACK、Akt1/PKB $\alpha$ 、Akt2/PKB $\beta$ 、Akt3/PKB $\gamma$ 、ALK1、ALK2、A1k4、AMPK $\alpha$ 1/ $\beta$ 1/ $\gamma$ 1、AMPK $\alpha$ 1/ $\beta$ 1/ $\gamma$ 2、AMPK $\alpha$ 1/ $\beta$ 1/ $\gamma$ 3、AMPK $\alpha$ 1/ $\beta$ 2/ $\gamma$ 1、AMPK $\alpha$ 2/ $\beta$ 1/ $\gamma$ 1、AMPK $\alpha$ 2/ $\beta$ 2/ $\gamma$ 2、Ab12、ARKS、Ask1、Aurora A、Aurora B、Aurora C、Ax1、BARK1、Blk、Bmx、B-Raf、Brk、BrSK1、BrSK2、Btk、CaMK1 $\alpha$ 、CaMK1 $\beta$ 、CaMK1 $\gamma$ 、CaMK1 $\delta$ 、CAMK2 $\alpha$ 、CaMK2 $\beta$ 、CAMK2 $\delta$ 、CAMK2 $\gamma$ 、CAMK4、CAMKK1、CAMKK2、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK9、CDK1/细胞周期蛋白B、CDK2/细胞周期蛋白A、CDK2/细胞周期蛋白E、CDK3/细胞周期蛋白E、CDK5/p25、CDK5/p35、CDK6/细胞周期蛋白D3、CDK7/细胞周期蛋白H/MAT1、CDK9/细胞周期蛋白T1、CHK1、CHK2、CK1( $\gamma$ )、CK1 $\delta$ 、CK2 $\alpha$ 1、CK2 $\alpha$ 2、cKit、c-RAF、CLK1、CLK2、CLK3、COT、Csk、DAPK1、DAPK2、DAPK3、DCAMLK2、DDR2、

DMPK、DRAK1、DYRK1A、DYRK2、DYRK3、eEF2K、EGFR、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EphB1、EphB2、EphB3、EphB4、ErbB4、Erk1、Erk2、FAK、Fer、Fes、FGFR1、F1t2、F1t4、FLT3D835Y、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Fgr、F1t1、F1t3、Fms、FRK、FynA、GCK、GPRK5、GRK2、GRK4、GRK6、GRK7、GSK3 $\alpha$ 、GSK3 $\beta$ 、Hck、HER2、HER4、HIPK1、HIPK2、HIPK3、HIPK4、IGF1R、IKK $\beta$ 、IKK $\alpha$ 、IKK $\epsilon$ 、IR、InsR、IRR、IRAK1、IRAK2、IRAK4、Itk、JAK2、JAK3、JNK1、JNK2、JNK3、KDR、KHS1、Kit、Lck、LIMK1、LKB1、LOK、LRRK2、Lyn A、Lyn B、MAPK1、MAPK2、MAPK12、MAPKAP-K2、MAPKAP-K3、MAPKAPK2、MAPKAPK3、MAPKAPK5、MARK1、MARK2、MARK3、MARK4、MELK、MEK1、MEK2、MEKK2、MEKK3、Mer、Met、MET M1250T、MINK、MKK4、MKK6、MKK7 $\beta$ 、MLCK、MLK1、MLK3、MNK1、MNK2、MRCK $\alpha$ 、MRCK $\beta$ 、MSK1、MSK2、MSSK1、STK23、STK4、STK3、STK24、MST1、MST2、MST3、MST4、MUSK、mTOR、MYO3 $\beta$ 、MYT1、NDR1、NEK11、NEK2、NEK3、NEK6、NEK7、NEK9、NLK、NUAK2、p38 $\alpha$ 、p38 $\beta$ 、p38 $\delta$ 、p38 $\gamma$ 、p70S6K、S6K、SRK、PAK1/CDC42、PAK2、PAK3、PAK4、PAK5、PAK6、PAR-1B $\alpha$ 、PASK、PBK、PDGFR $\alpha$ 、PDGFR $\beta$ 、PDK1、PEK、PHKG2、PI3K $\alpha$ 、PI3K $\beta$ 、PI3K $\gamma$ 、PI3K $\delta$ 、Pim1、Pim2、PKA $\alpha$ 、PKA $\beta$ 、PKA $\gamma$ 、PKA(b)、PKA、PKB $\alpha$ 、PKB $\beta$ 、PKB $\gamma$ 、PKC $\alpha$ 、PKC $\beta$ 1、PKC $\beta$ 2、PKC $\beta$ 11、PKC $\delta$ 、PKC $\epsilon$ 、PKC $\gamma$ 、PKC $\mu$ 、PKC $\eta$ 、PKC $\iota$ 、PKC $\theta$ 、PKC $\zeta$ 、PKD1、PKD2、PKD3、PKG1 $\alpha$ 、PKG1B、PKN1、PKN2、PKR、PLK1、PLK2、PLK3、PLK4、Polo、PRAK、PRK2、PrKX、PTK5、PYK2、QIK、Raf1、Ret、RIPK2、RIPK5、ROCK1、ROCK2、RON、ROS、Rse、RSK1、RSK2、RSK3、RSK4、SAPK2a、SAPK2b、SAPK3、SAPK4、SGK1、SGK2、SGK3、SIK、MLCK、SLK、Snk、Src、SRPK1、SRPK2、STK33、SYK、TAK1-TAB1、TAK1、TBK1、TAO1、TAO2、TAO3、TBK1、TEC、TESK1、TGF $\beta$ R1、TGF $\beta$ R2、Tie2、TLK2、TrkA、TrkB、TrkC、TSSK1、TSSK2、TTK、TXK、TYK2、TYRO3、ULK1、ULK2、WEE1、WNK2、WNK3、Yes1、YSK1、ZAK、ZAP70、ZC3和ZIPK。

[0085] 某些实施方案的详细描述

[0086] 在一个方面，本发明提供了式(I)化合物：



[0088] 或其药学上可接受的形式，其中

[0089]  $X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 独立地是N或C；

[0090]  $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 独立地是N或CR<sup>4</sup>；

[0091] 其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 和 $X_6$ 中的至少一个是N；

[0092]  $X_7$ 是N或CR<sup>10</sup>；

[0093]  $X_8$ 是N或CR<sup>11</sup>；

[0094] -----是单键或双键，只要化合价允许；

[0095]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 独立地是氢、卤素、任选地被取代的脂族基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环

基、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(O)NROR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRSO<sub>2</sub>R或-NRC(O)N(R)<sub>2</sub>;

[0096] 每个R独立地是氢、任选地被取代的C<sub>1-6</sub>脂族基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂芳基或任选地被取代的杂环基;或在同一个氮上的两个R基团可以一起形成任选地被取代的杂环;

[0097] 每个R<sup>4</sup>独立地是氢、卤素或任选地被取代的C<sub>1-6</sub>脂族基;且

[0098] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>、R<sup>1</sup>和R<sup>11</sup>、R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>、R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>、或R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>可以任选地一起形成任选地被取代的5-6元碳环、芳基环、杂环或杂芳基环。

[0099] 如上面一般性地描述的, R<sup>1</sup>是氢、卤素、任选地被取代的脂族基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(O)NROR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRSO<sub>2</sub>R或-NRC(O)N(R)<sub>2</sub>。在某些实施方案中, R<sup>1</sup>是氢。在某些实施方案中, R<sup>1</sup>是卤素。在某些实施方案中, R<sup>1</sup>是-CN、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(O)R<sub>a</sub>、-CH<sub>2</sub>R<sub>b</sub>、-CH(OH)R<sub>c</sub>或-SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, 其中R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>是如本文中所述的。在某些实施方案中, R<sup>1</sup>是-C(O)R, 其中R是任选地被取代的杂环基。

[0100] 如上面一般性地描述的, R<sup>2</sup>是氢、卤素、任选地被取代的脂族基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(O)NROR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRSO<sub>2</sub>R或-NRC(O)N(R)<sub>2</sub>。在某些实施方案中, R<sup>2</sup>是氢。在某些实施方案中, R<sup>2</sup>是卤素。在某些实施方案中, R<sup>2</sup>是-H、-F、-Cl、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-OH、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-SR、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHEt、-N(Et)<sub>2</sub>、-NH<sub>i</sub>-Pr、-NC(O)R<sub>c</sub>、SR<sub>c</sub>、-S(O)R<sub>e</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、-CN、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-N(R)<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHR、-CONRR、-C(O)R、C(O)R<sub>e</sub>、-C(O)OR<sub>e</sub>、-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>f</sub>、-C(OH)RR、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>环烷基、单环或多环芳基, 或单环或多环杂芳基。在某些实施方案中, R<sup>2</sup>任选地被选自以下的取代基取代1-3次: 卤素、-H、-OR<sub>c</sub>、-C(O)R<sub>b</sub>、-C(O)OR<sub>c</sub>、-C(O)NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sub>d</sub>、-NR<sub>d</sub>R<sub>f</sub>、-SR<sub>c</sub>、-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>环烷基, 和单环或多环芳基。在某些实施方案中, R<sup>2</sup>是-H、-F、-Cl、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OH、-OC<sub>1-4</sub>烷基或-OCF<sub>3</sub>。

[0101] 在某些实施方案中, R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>一起形成任选地被取代的5元环杂环或杂芳基部分。

[0102] 如上面一般性地描述的, R<sup>3</sup>是氢、卤素、任选地被取代的脂族基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(O)NROR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRSO<sub>2</sub>R或-NRC(O)N(R)<sub>2</sub>。在某些实施方案中, R<sup>3</sup>是氢。在某些实施方案中, R<sup>3</sup>是卤素。在某些实施方案中, R<sup>3</sup>是-H、-F、-Cl、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-OH或-OMe。在某些实施方案中, R<sup>3</sup>是-H、-F、-Cl、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OH、-OC<sub>1-4</sub>烷基或-OCF<sub>3</sub>。

[0103] 如上面一般性地描述的, 每个R<sup>4</sup>独立地是氢、卤素或任选地被取代的C<sub>1-6</sub>脂族基。在某些实施方案中, R<sup>4</sup>是氢。在某些实施方案中, R<sup>4</sup>是卤素。在某些实施方案中, R<sup>4</sup>是氟或氯。在某些实施方案中, R<sup>4</sup>是任选地被取代的C<sub>1-6</sub>脂族基。在某些实施方案中, R<sup>4</sup>是任选地被取代的C<sub>1-6</sub>烷基。在某些实施方案中, R<sup>4</sup>是未被取代的C<sub>1-6</sub>烷基。在某些实施方案中, R<sup>4</sup>是H或Me。

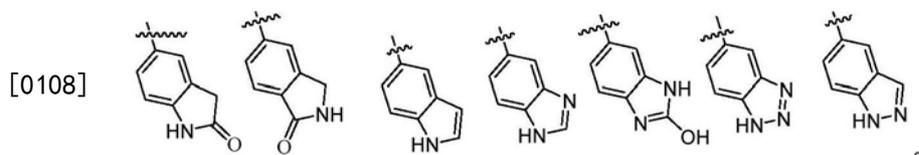
[0104] 如上面一般性地描述的, R<sup>5</sup>是氢、卤素、任选地被取代的脂族基、任选地被取代的

芳基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(O)NROR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRSO<sub>2</sub>R或-NRC(O)N(R)<sub>2</sub>。在某些实施方案中，R<sup>5</sup>是氢。在某些实施方案中，R<sup>5</sup>是卤素。在某些实施方案中，R<sup>5</sup>是-F、-Cl、Me、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、-OMe、-CN或-CONH<sub>2</sub>。

[0105] 如上面一般性地描述的，R<sup>6</sup>是氢、卤素、任选地被取代的脂族基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(O)NROR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRSO<sub>2</sub>R或-NRC(O)N(R)<sub>2</sub>。在某些实施方案中，R<sup>6</sup>是氢。在某些实施方案中，R<sup>6</sup>是卤素。在某些实施方案中，R<sup>6</sup>是-F、-Cl、Me、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OH、-OMe、-CN或-CONH<sub>2</sub>。在某些实施方案中，R<sup>6</sup>是-H、-F、-Cl、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OH、-OC<sub>1-4</sub>烷基或-OCF<sub>3</sub>。

[0106] 如上面一般性地描述的，R<sup>7</sup>是氢、卤素、任选地被取代的脂族基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(O)NROR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRSO<sub>2</sub>R或-NRC(O)N(R)<sub>2</sub>。在某些实施方案中，R<sup>7</sup>是氢。在某些实施方案中，R<sup>7</sup>是卤素。在某些实施方案中，R<sup>7</sup>是-H、-F、-Cl、Me、-CF<sub>2</sub>H、-CF<sub>3</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHMe、-N(Me)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CONH<sub>2</sub>、-CN、-OMe、炔炔、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>3</sub>、-CONHOH、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>Me、吗啉、1-甲基哌嗪、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基或被取代的杂芳基。在某些实施方案中，R<sup>7</sup>是-CN。在某些实施方案中，R<sup>7</sup>是-H、-F、-Cl、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OH、-OC<sub>1-4</sub>烷基或-OCF<sub>3</sub>。

[0107] 在某些实施方案中，R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>一起形成任选地被取代的5或6元环杂环或杂芳基部分。在某些实施方案中，由R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>与它们所稠合的苯环一起形成的杂环或杂芳基部分是下式之一：



[0109] 如上面一般性地描述的，R<sup>8</sup>是氢、卤素、任选地被取代的脂族基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(O)NROR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRSO<sub>2</sub>R或-NRC(O)N(R)<sub>2</sub>。在某些实施方案中，R<sup>8</sup>是氢。在某些实施方案中，R<sup>8</sup>是卤素。

[0110] 如上面一般性地描述的，R<sup>9</sup>是氢、卤素、任选地被取代的脂族基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(O)NROR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRSO<sub>2</sub>R或-NRC(O)N(R)<sub>2</sub>。在某些实施方案中，R<sup>9</sup>是氢。在某些实施方案中，R<sup>9</sup>是卤素。

[0111] 在某些实施方案中，每个R<sub>a</sub>独立地是-OR<sub>f</sub>、NHR<sub>c</sub>、NR<sub>c</sub>R<sub>f</sub>、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基，或任选地被取代的杂环基。在某些实施方案中，每个R<sub>a</sub>独立地是-OR<sub>f</sub>、

NHR<sub>c</sub>、NR<sub>c</sub>R<sub>f</sub>、烷基、环烷基、芳基或任选地被取代的3-7元杂环基,所述杂环基具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。

[0112] 在某些实施方案中,每个R<sub>b</sub>独立地是-OR<sub>f</sub>、-NHR<sub>c</sub>、-NR<sub>c</sub>R<sub>f</sub>、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、-SR<sub>c</sub>、-S(O)R<sub>c</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>c</sub>、C(O)R<sub>c</sub>、-C(O)OR<sub>c</sub>或-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>f</sub>。在某些实施方案中,R<sub>b</sub>是任选地被取代的3-7元杂环基,所述杂环基具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。在某些实施方案中,R<sub>b</sub>是C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>环烷基烷基、单环或多环芳基,或单环或多环杂芳基。在某些实施方案中,R<sub>b</sub>任选地被取代基取代1-3次,所述取代基独立地选自:卤素、-H、-OR<sub>c</sub>、-C(O)R<sub>b</sub>、-C(O)OR<sub>c</sub>、-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>f</sub>、-NHR<sub>d</sub>、-NR<sub>d</sub>R<sub>f</sub>、-SR<sub>c</sub>、-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>环烷基烷基、单环芳基和多环芳基。

[0113] 在某些实施方案中,每个R<sub>c</sub>独立地是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的芳基,或任选地被取代的杂芳基。在某些实施方案中,R<sub>c</sub>是C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基、乙基、异丙基、环丙基、叔丁基)、环烷基、3-7元杂环基、芳基或杂芳基。在某些实施方案中,R<sub>c</sub>是任选地被取代的苯基。在某些实施方案中,R<sub>c</sub>是任选地被取代的5-10元杂芳基,所述杂芳基具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。

[0114] 在某些实施方案中,每个R<sub>d</sub>独立地是任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、-COR<sub>c</sub>、S(O)R<sub>c</sub>、S(O)<sub>2</sub>R<sub>c</sub>、任选地被取代的烷基芳基,或任选地被取代的芳基。在某些实施方案中,R<sub>d</sub>是烷基、-COR<sub>c</sub>、S(O)R<sub>c</sub>、S(O)<sub>2</sub>R<sub>c</sub>、苯基、苄基、被取代的苄基或芳基。

[0115] 在某些实施方案中,每个R<sub>e</sub>独立地是氢、卤代、-OH、-OR<sub>c</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sub>c</sub>、-NHSO<sub>2</sub>R<sub>c</sub>、-NR<sub>f</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>c</sub>、-NR<sub>c</sub>R<sub>f</sub>、-CN、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、-COR<sub>c</sub>或-NHCOR<sub>c</sub>。在某些实施方案中,R<sub>e</sub>是-H、-F、-OH、-OR<sub>c</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sub>c</sub>、-NHSO<sub>2</sub>R<sub>c</sub>、-NR<sub>c</sub>R<sub>f</sub>、-CN、芳基、杂环基、三氟乙酰基、乙酰基或NH-乙酰基。

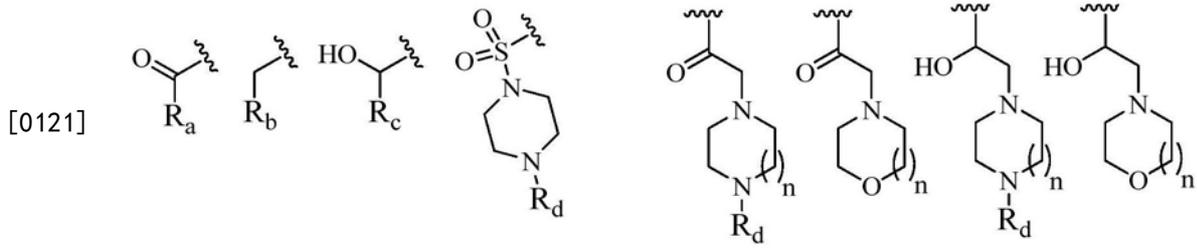
[0116] 在某些实施方案中,每个R<sub>f</sub>独立地是-H或C<sub>1-6</sub>烷基。

[0117] 在某些实施方案中,每个R<sub>g</sub>独立地是氢、卤代、-OH、-OR<sub>c</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sub>c</sub>、-NHSO<sub>2</sub>R<sub>c</sub>、-NR<sub>f</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>c</sub>、-NR<sub>c</sub>R<sub>f</sub>、-CN、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、-COR<sub>c</sub>或-NHCOR<sub>c</sub>。在某些实施方案中,R<sub>g</sub>是-H、-F、-OH、-OR<sub>c</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sub>c</sub>、-NHSO<sub>2</sub>R<sub>c</sub>、-NR<sub>c</sub>R<sub>f</sub>、-CN、芳基、杂环基、三氟乙酰基、乙酰基或NH-乙酰基。

[0118] 在某些实施方案中,R<sub>d</sub>和R<sub>e</sub>各自是氟。在某些实施方案中,R<sub>d</sub>和R<sub>e</sub>各自是甲基。在某些实施方案中,R<sub>d</sub>和R<sub>e</sub>一起形成=O。在某些实施方案中,R<sub>d</sub>和R<sub>e</sub>一起形成4、5或6元螺稠合的杂环或碳环。

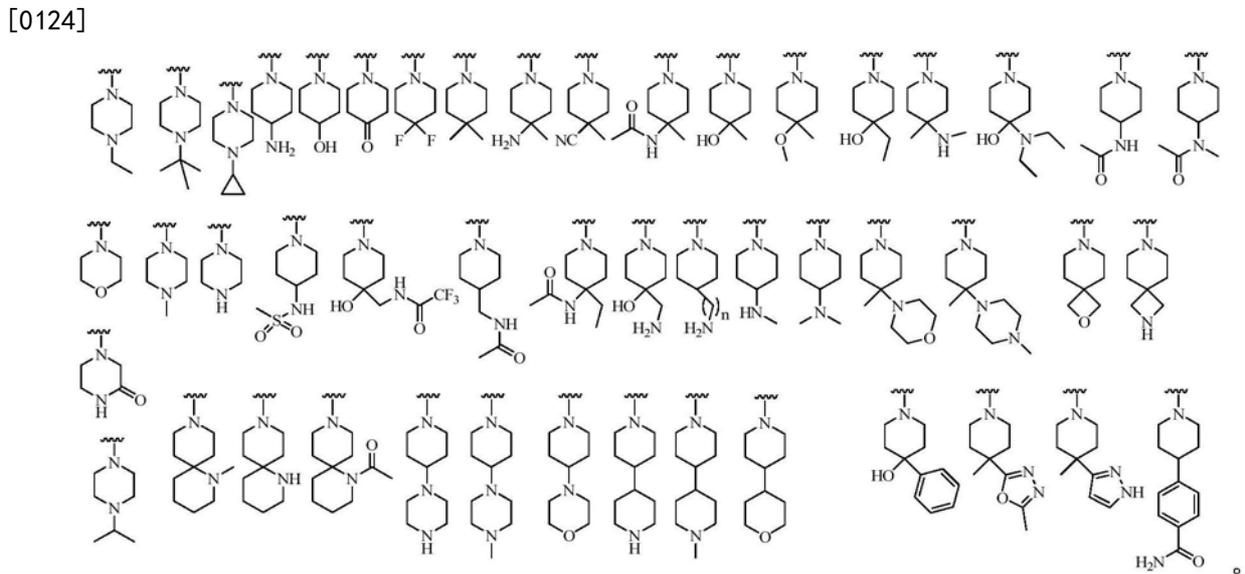
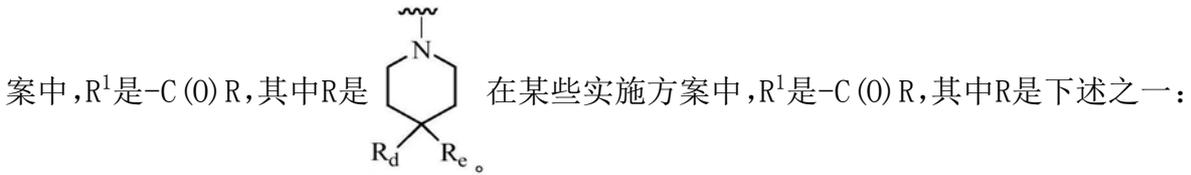
[0119] 在某些实施方案中,R<sub>d</sub>和R<sub>g</sub>各自是氟。在某些实施方案中,R<sub>d</sub>和R<sub>g</sub>各自是甲基。在某些实施方案中,R<sub>d</sub>和R<sub>g</sub>一起形成=O。在某些实施方案中,R<sub>d</sub>和R<sub>g</sub>一起形成4、5或6元螺稠合的杂环或碳环。

[0120] 在某些实施方案中,R<sup>1</sup>是-CN或-SONH<sub>2</sub>。在某些实施方案中,R<sup>1</sup>是下述之一:

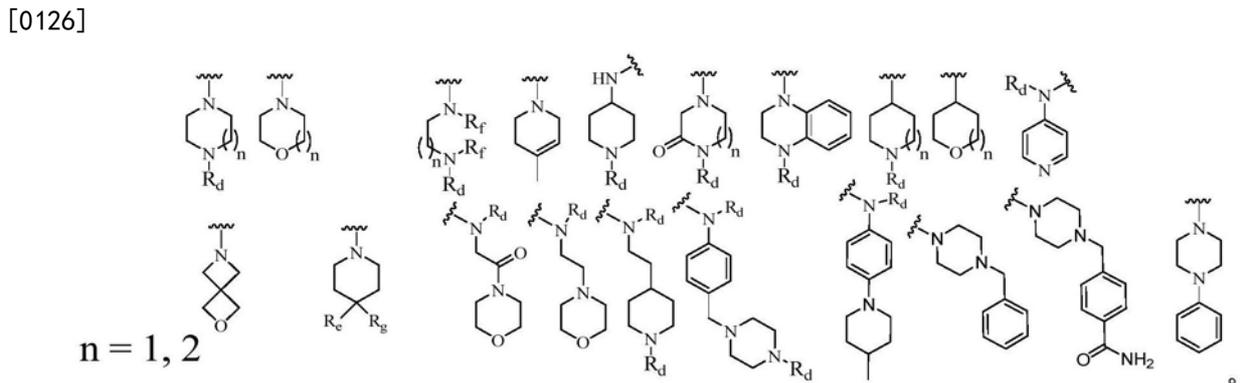


[0122] 其中 $R_a, R_b, R_c,$ 和 $R_d$ 是本文描述的,且 $n$ 是0、1或2。

[0123] 在某些实施方案中, $R^1$ 是 $-C(O)R$ ,其中 $R$ 是任选地被取代的杂环基。在某些实施方案中, $R^1$ 是 $-C(O)R$ ,其中 $R$ 是

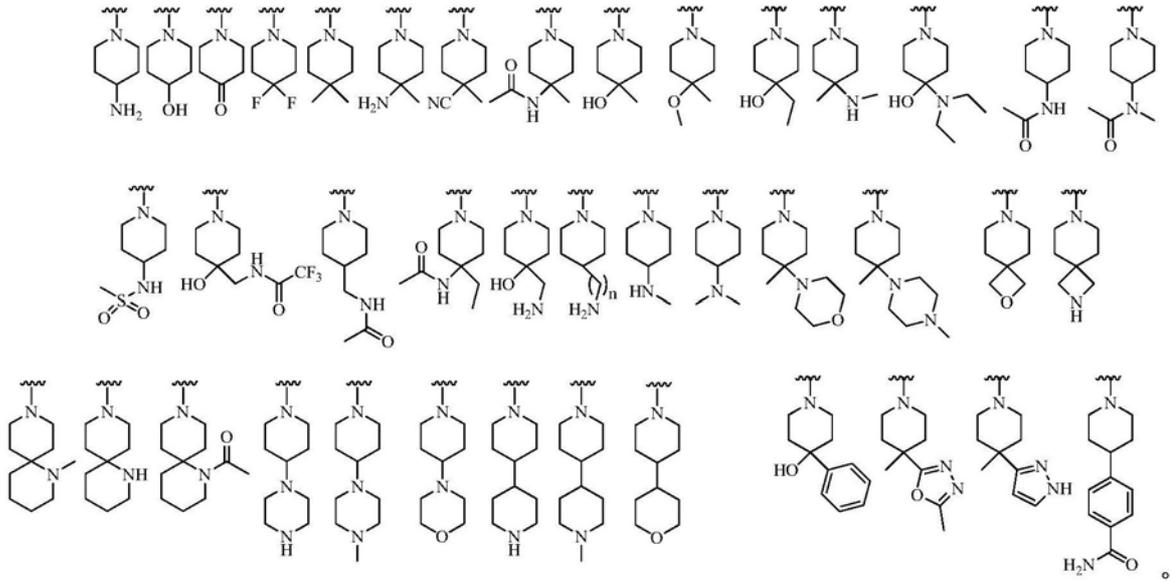


[0125] 在某些实施方案中, $R_a$ 是下述之一:

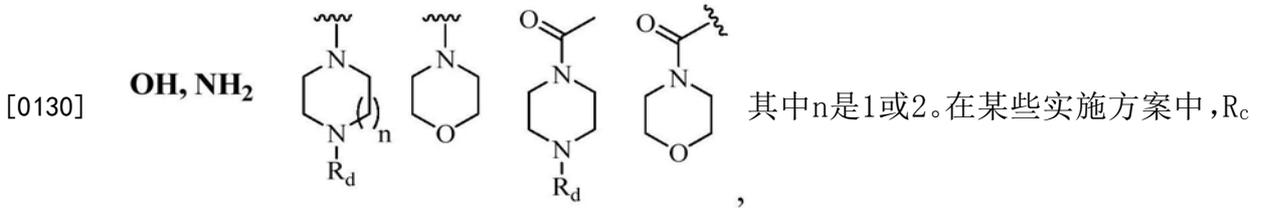


[0127] 在某些实施方案中, $R_a$ 是下述之一:

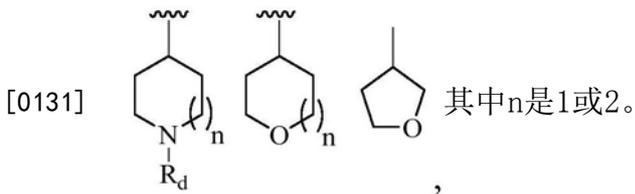
[0128]



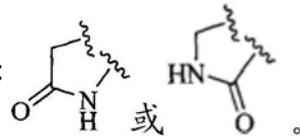
[0129] 在某些实施方案中, R<sub>b</sub>是下述之一:



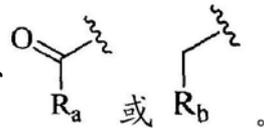
是下述之一:



[0132] 在某些实施方案中, R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>一起形成:

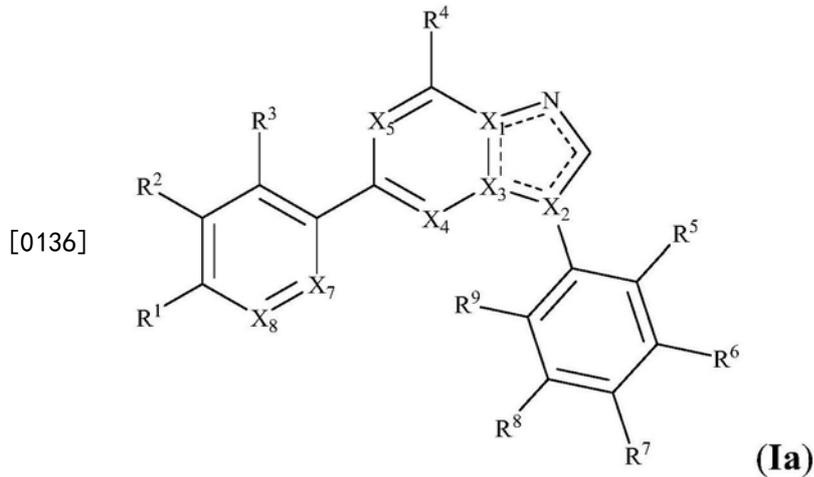


[0133] 在某些实施方案中, R<sup>2</sup>是-H、-CN、-NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、



[0134] 在某些实施方案中, R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>各自是氢。

[0135] 在某些实施方案中, 提供的化合物具有式 (Ia) :



[0137] 或其药学上可接受的形式,其中

[0138]  $X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 独立地是N或C;

[0139]  $X_4$ 和 $X_5$ 独立地是N或 $CR^4$ ;

[0140] 其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 和 $X_5$ 中的至少一个是N;

[0141]  $X_7$ 是N或 $CR^{10}$ ;

[0142]  $X_8$ 是N或 $CR^{11}$ ;

[0143] ----- 是单键或双键,只要化合价允许;

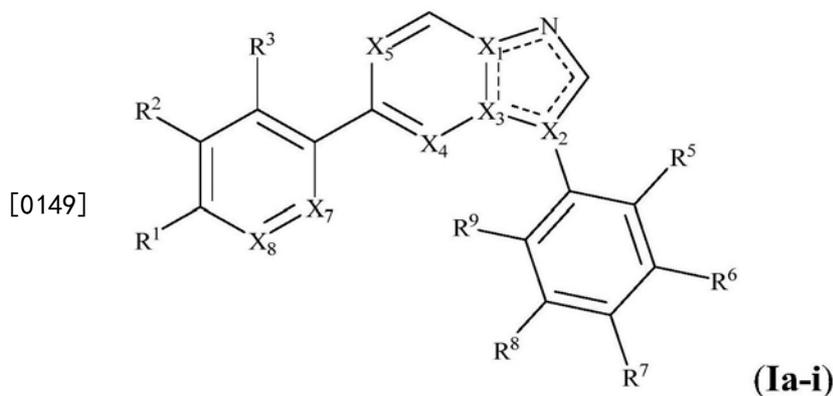
[0144]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 独立地是氢、卤素、任选地被取代的脂族基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)NROR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRSO_2R$ 或 $-NRC(O)N(R)_2$ ;

[0145] 每个R独立地是氢、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 脂族基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂芳基、或任选地被取代的杂环基;或在同一个氮上的两个R基团可以一起形成任选地被取代的杂环;

[0146] 每个 $R^4$ 独立地是氢、卤素或任选地被取代的 $C_{1-6}$ 脂族基;且

[0147]  $R^1$ 和 $R^2$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 、 $R^1$ 和 $R^{11}$ 、 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 、或 $R^8$ 和 $R^9$ 可以任选地一起形成任选地被取代的5-6元碳环、芳基环、杂环或杂芳基环。

[0148] 在某些实施方案中,提供的化合物具有式(Ia-i):



[0150] 或其药学上可接受的形式,其中

[0151]  $X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 独立地是N或C;

[0152]  $X_4$ 和 $X_5$ 独立地是N或 $CR^4$ ;

[0153] 其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 和 $X_5$ 中的至少一个是N;

[0154]  $X_7$ 是N或 $CR^{10}$ ;

[0155]  $X_8$ 是N或 $CR^{11}$ ;

[0156] -----是单键或双键,只要化合价允许;

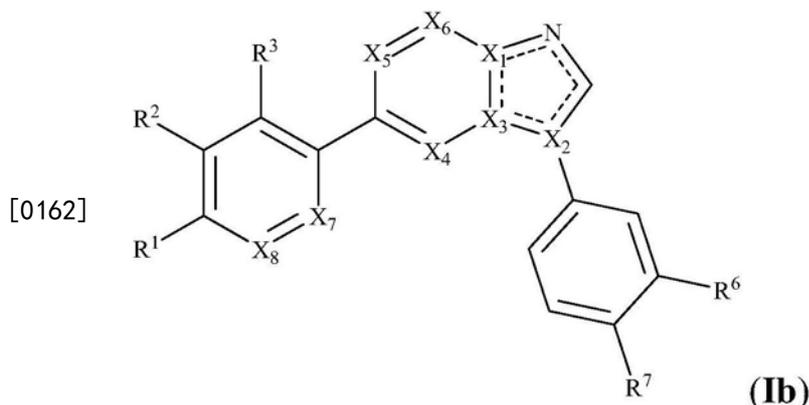
[0157]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 独立地是氢、卤素、任选地被取代的脂族基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(O)NROR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRSO<sub>2</sub>R或-NRC(O)N(R)<sub>2</sub>;

[0158] 每个R独立地是氢、任选地被取代的C<sub>1-6</sub>脂族基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂芳基,或任选地被取代的杂环基;或在同一个氮上的两个R基团可以一起形成任选地被取代的杂环;

[0159] 每个 $R^4$ 独立地是氢、卤素或任选地被取代的C<sub>1-6</sub>脂族基;且

[0160]  $R^1$ 和 $R^2$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 、 $R^1$ 和 $R^{11}$ 、 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 或 $R^8$ 和 $R^9$ 可以任选地一起形成任选地被取代的5-6元碳环、芳基环、杂环或杂芳基环。

[0161] 在某些实施方案中,提供的化合物具有式(Ib):



[0163] 或其药学上可接受的形式,其中

[0164]  $X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 独立地是N或C;

[0165]  $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 独立地是N或 $CR^4$ ;

[0166] 其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 和 $X_6$ 中的至少一个是N;

[0167]  $X_7$ 是N或CH;

[0168]  $X_8$ 是N或CH;

[0169] -----是单键或双键,只要化合价允许;

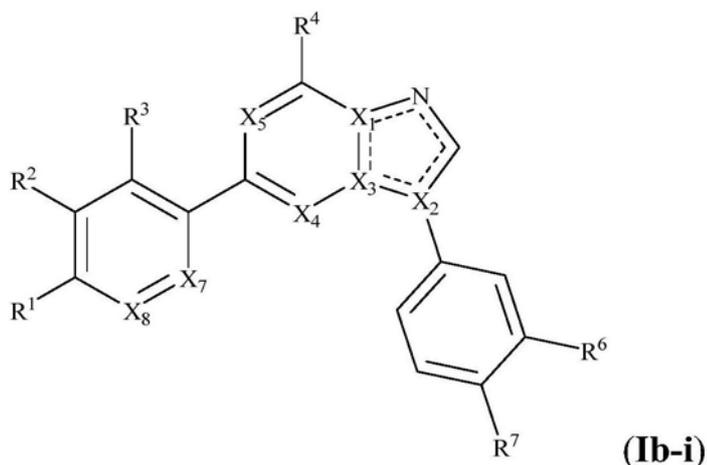
[0170]  $R^1$ 是-C(O)R,其中R是任选地被取代的杂环基;

[0171]  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 独立地是-H、-F、-Cl、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OH、-OC<sub>1-4</sub>烷基或-OCF<sub>3</sub>;或 $R^6$ 和 $R^7$ 一起形成5-6元稠合的杂环基或杂芳基部分;且

[0172] 每个 $R^4$ 独立地是氢或C<sub>1-6</sub>烷基。

[0173] 在某些实施方案中,提供的化合物具有式(Ib-i):

[0174]

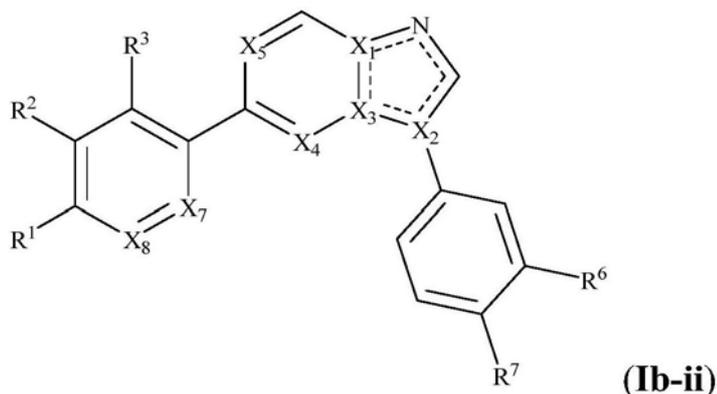


[0175] 或其药学上可接受的形式,其中

[0176]  $X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 独立地是N或C;[0177]  $X_4$ 和 $X_5$ 独立地是N或 $CR^4$ ;[0178] 其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 和 $X_5$ 中的至少一个是N;[0179]  $X_7$ 是N或CH;[0180]  $X_8$ 是N或CH;[0181]  $\text{-----}$ 是单键或双键,只要化合价允许;[0182]  $R^1$ 是 $-C(O)R$ ,其中R是任选地被取代的杂环基;[0183]  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 独立地是 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基或 $-OCF_3$ ;或 $R^6$ 和 $R^7$ 一起形成5-6元稠合的杂环基或杂芳基部分;且[0184] 每个 $R^4$ 独立地是氢或 $C_{1-6}$ 烷基。[0185] 在某些实施方案中, $R^4$ 是氢。

[0186] 在某些实施方案中,提供的化合物具有式(Ib-ii):

[0187]



[0188] 或其药学上可接受的形式,其中

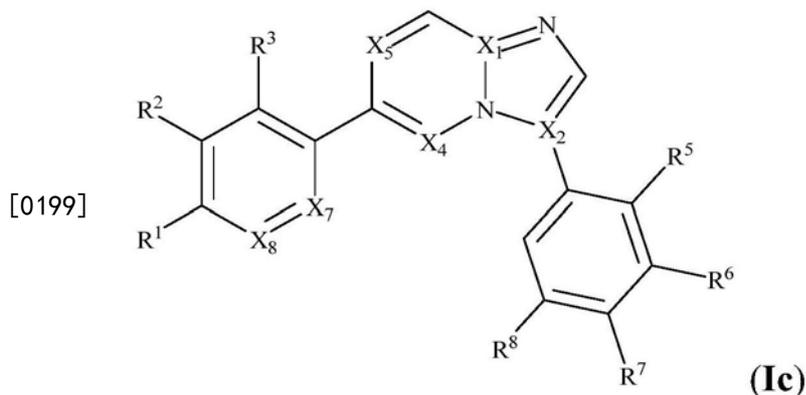
[0189]  $X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 独立地是N或C;[0190]  $X_4$ 和 $X_5$ 独立地是N或 $CR^4$ ;[0191] 其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 和 $X_5$ 中的至少一个是N;[0192]  $X_7$ 是N或CH;[0193]  $X_8$ 是N或CH;[0194]  $\text{-----}$ 是单键或双键,只要化合价允许;

[0195]  $R^1$ 是 $-C(O)R$ ,其中R是任选地被取代的杂环基;

[0196]  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 独立地是 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基或 $-OCF_3$ ;或 $R^6$ 和 $R^7$ 一起形成5-6元稠合的杂环基或杂芳基部分;且

[0197] 每个 $R^4$ 独立地是氢或 $C_{1-6}$ 烷基。

[0198] 在某些实施方案中,提供的化合物具有式(Ic):



[0200] 或其药学上可接受的形式,其中

[0201]  $X_1$ 和 $X_2$ 独立地是N或C;

[0202]  $X_4$ 和 $X_5$ 独立地是N或 $CR^4$ ;

[0203]  $X_7$ 是N或 $CR^{10}$ ;

[0204]  $X_8$ 是N或 $CR^{11}$ ;

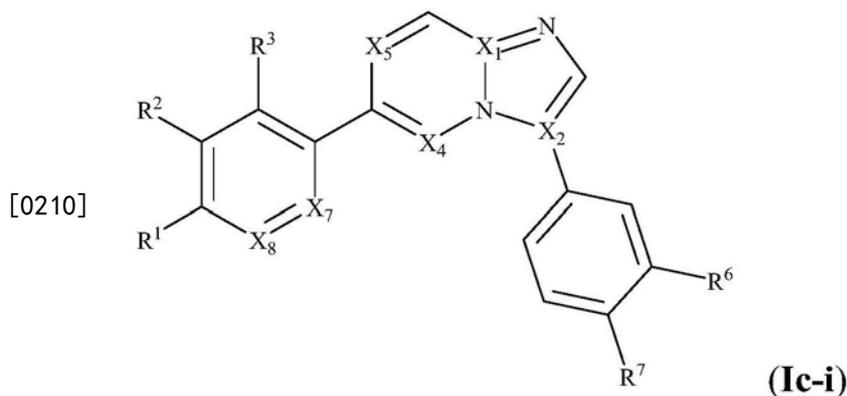
[0205]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 独立地是氢、卤素、任选地被取代的脂族基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)NROR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRSO_2R$ 或 $-NRC(O)N(R)_2$ ;

[0206] 每个R独立地是氢、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 脂族基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂芳基,或任选地被取代的杂环基;或在同一个氮上的两个R基团可以一起形成任选地被取代的杂环;

[0207] 每个 $R^4$ 独立地是氢、卤素或任选地被取代的 $C_{1-6}$ 脂族基;且

[0208]  $R^1$ 和 $R^2$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 、 $R^1$ 和 $R^{11}$ 、 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 或 $R^8$ 和 $R^9$ 可以任选地一起形成任选地被取代的5-6元碳环、芳基环、杂环或杂芳基环。

[0209] 在某些实施方案中,提供的化合物具有式(Ic-i):



[0211] 或其药学上可接受的形式,其中

[0212]  $X_1$ 和 $X_2$ 独立地是N或C;

[0213]  $X_4$ 和 $X_5$ 独立地是N或 $CR^4$ ;

[0214]  $X_7$ 是N或CH;

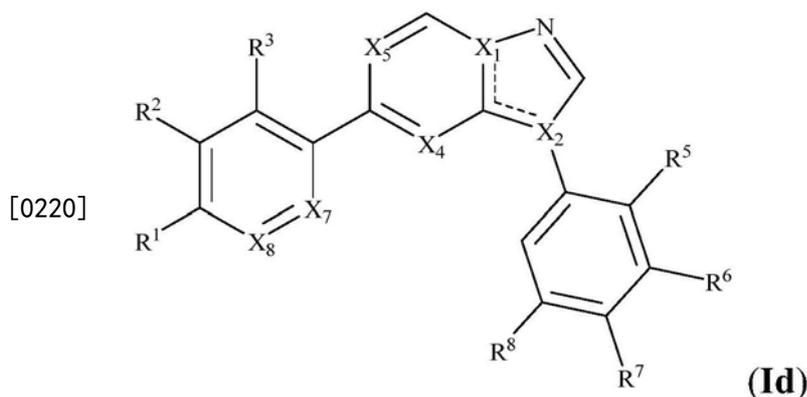
[0215]  $X_8$ 是N或CH;

[0216]  $R^1$ 是 $-C(O)R$ ,其中R是任选地被取代的杂环基;

[0217]  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 独立地是 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基或 $-OCF_3$ ;或 $R^6$ 和 $R^7$ 一起形成5-6元稠合的杂环基或杂芳基部分;且

[0218] 每个 $R^4$ 独立地是氢或 $C_{1-6}$ 烷基。

[0219] 在某些实施方案中,提供的化合物具有式(Id):



[0221] 或其药学上可接受的形式,其中

[0222]  $X_1$ 和 $X_2$ 独立地是N或C;

[0223]  $X_4$ 和 $X_5$ 独立地是N或 $CR^4$ ;

[0224]  $X_7$ 是N或 $CR^{10}$ ;

[0225]  $X_8$ 是N或 $CR^{11}$ ;

[0226] 一个-----是单键,且另一个-----是双键;

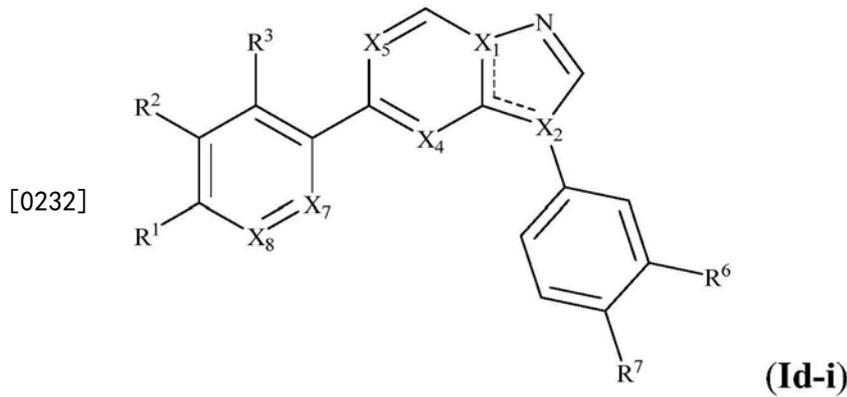
[0227]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 独立地是氢、卤素、任选地被取代的脂族基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)NROR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRSO_2R$ 或 $-NRC(O)N(R)_2$ ;

[0228] 每个R独立地是氢、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 脂族基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂芳基,或任选地被取代的杂环基;或在同一个氮上的两个R基团可以一起形成任选地被取代的杂环;

[0229] 每个 $R^4$ 独立地是氢、卤素或任选地被取代的 $C_{1-6}$ 脂族基;且

[0230]  $R^1$ 和 $R^2$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 、 $R^1$ 和 $R^{11}$ 、 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 或 $R^8$ 和 $R^9$ 可以任选地一起形成任选地被取代的5-6元碳环、芳基环、杂环或杂芳基环。

[0231] 在某些实施方案中,提供的化合物具有式(Id-i):



[0233] 或其药学上可接受的形式,其中

[0234]  $X_1$ 和 $X_2$ 独立地是N或C;

[0235]  $X_4$ 和 $X_5$ 独立地是N或 $CR^4$ ;

[0236]  $X_7$ 是N或CH;

[0237]  $X_8$ 是N或CH;

[0238] 一个-----是单键,且另一个-----是双键;

[0239]  $R^1$ 是 $-C(O)R$ ,其中R是任选地被取代的杂环基;

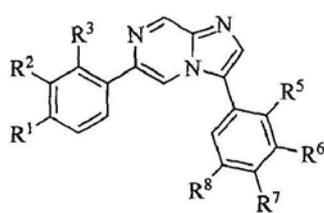
[0240]  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 独立地是-H、-F、-Cl、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OH、-OC<sub>1-4</sub>烷基或-OCF<sub>3</sub>;或 $R^6$ 和 $R^7$ 一起形成5-6元稠合的杂环基或杂芳基;和

[0241] 每个 $R^4$ 独立地是氢或C<sub>1-6</sub>烷基。

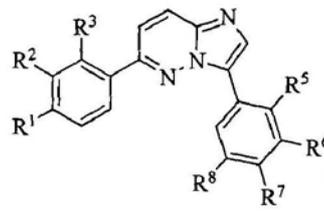
[0242] 在某些实施方案中,对于本文描述的任意结构式, $X_7$ 和 $X_8$ 各自是CH。

[0243] 在某些实施方案中,提供的化合物具有式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI),或(VII):

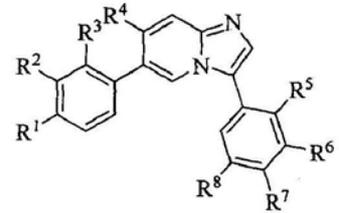
[0244]



式 II

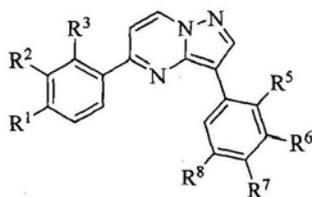


式 III

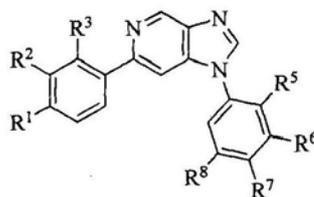


式 IV

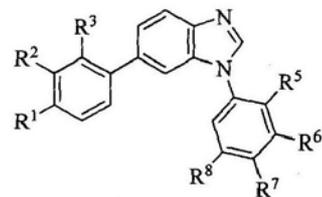
[0245]



式 V



式 VI

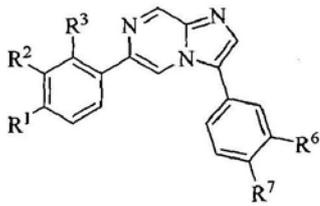


式 VII

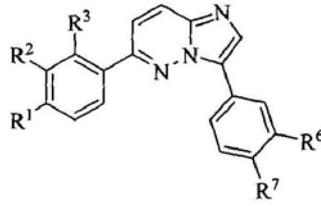
[0246] 在某些实施方案中,对于式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或(VII), $R^1$ 是如本文中所述的 $-C(O)R$ 。

[0247] 在某些实施方案中,提供的化合物具有式(IIa)、(IIIa)、(IVa)、(Va)、(VIa)或(VIIa):

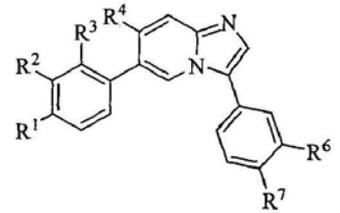
[0248]



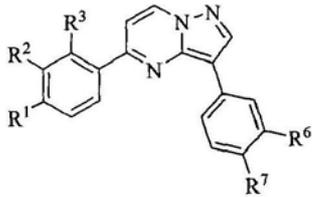
式 IIa



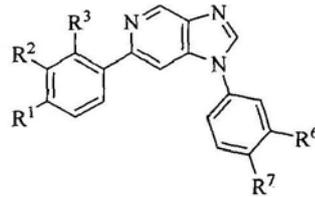
式 IIIa



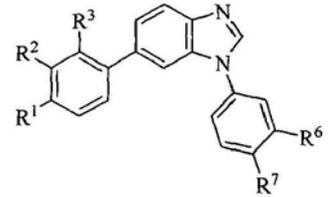
式 IVa



式 Va



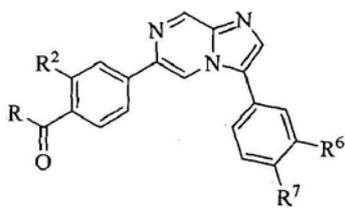
式 VIa



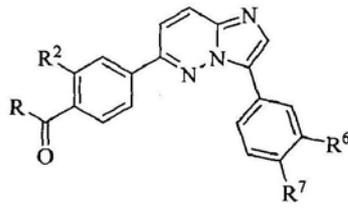
式 VIIa

[0249] 在某些实施方案中,提供的化合物具有式 (IIa-i)、(IIIa-i)、(IVa-i)、(Va-i)、(VIa-i) 或 (VIIa-i):

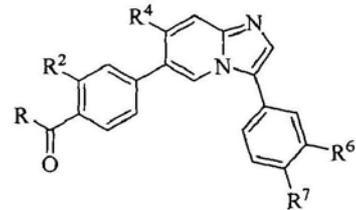
[0250]



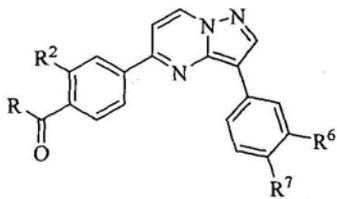
式 IIa-i



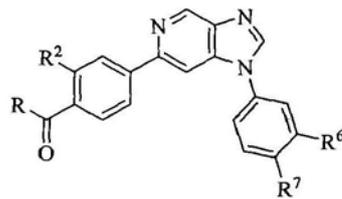
式 IIIa-i



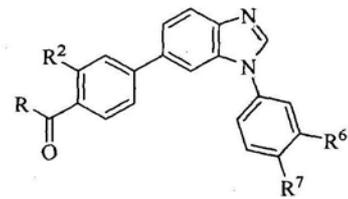
式 IVa-i



式 Va-i



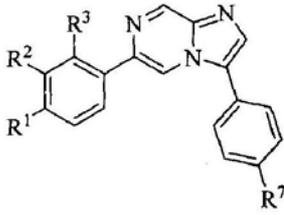
式 VIa-i



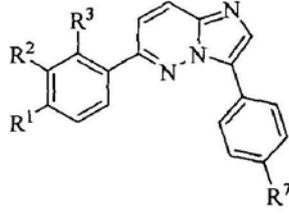
式 VIIa-i

[0251] 在某些实施方案中,提供的化合物具有式 (IIb)、(IIIb)、(IVb)、(Vb)、(VIb) 或 (VIIb):

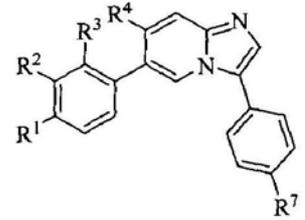
[0253]



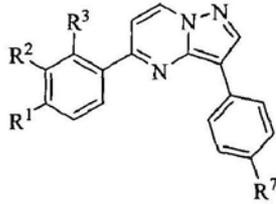
式 IIIb



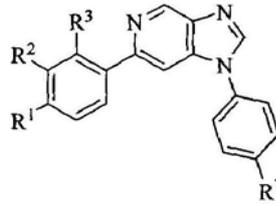
式 IIIb



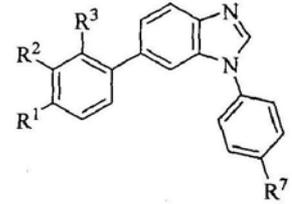
式 IVb



式 Vb



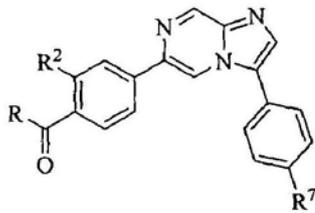
式 VIb



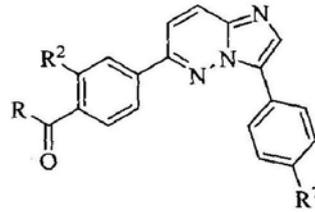
式 VIIb

[0254] 在某些实施方案中,提供的化合物具有式 (IIb-i)、(IIIb-i)、(IVb-i)、(Vb-i)、(VIb-i) 或 (VIIb-i):

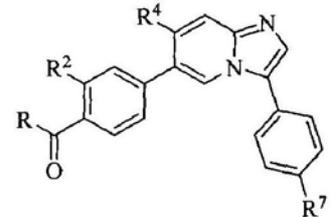
[0255]



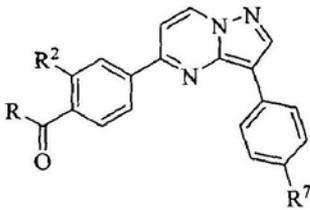
式 IIIb-i



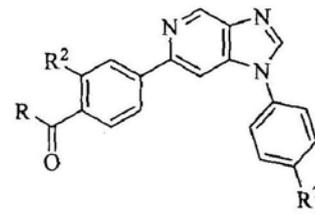
式 IIIb-i



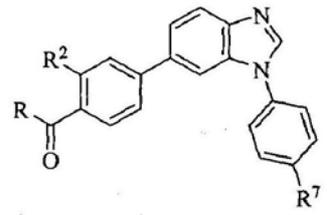
式 IVb-i



式 Vb-i



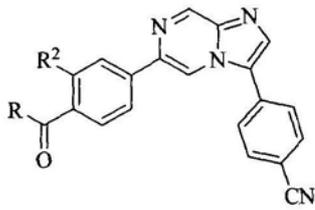
式 VIb-i



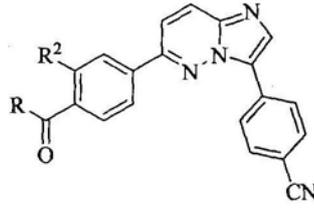
式 VIIb-i

[0256] 在某些实施方案中,提供的化合物具有式 (IIc)、(IIIc)、(IVc)、(Vc)、(VIc) 或 (VIIc):

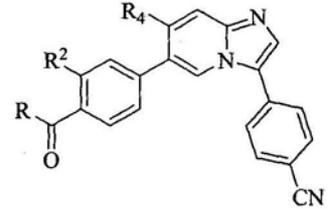
[0257]



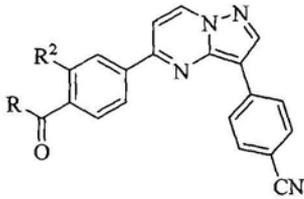
式 IIc



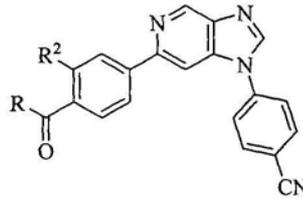
式 IIIc



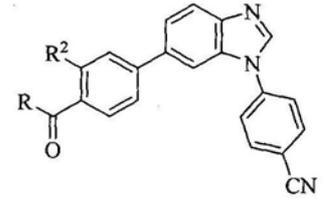
式 IVc



式 Vc



式 VIc

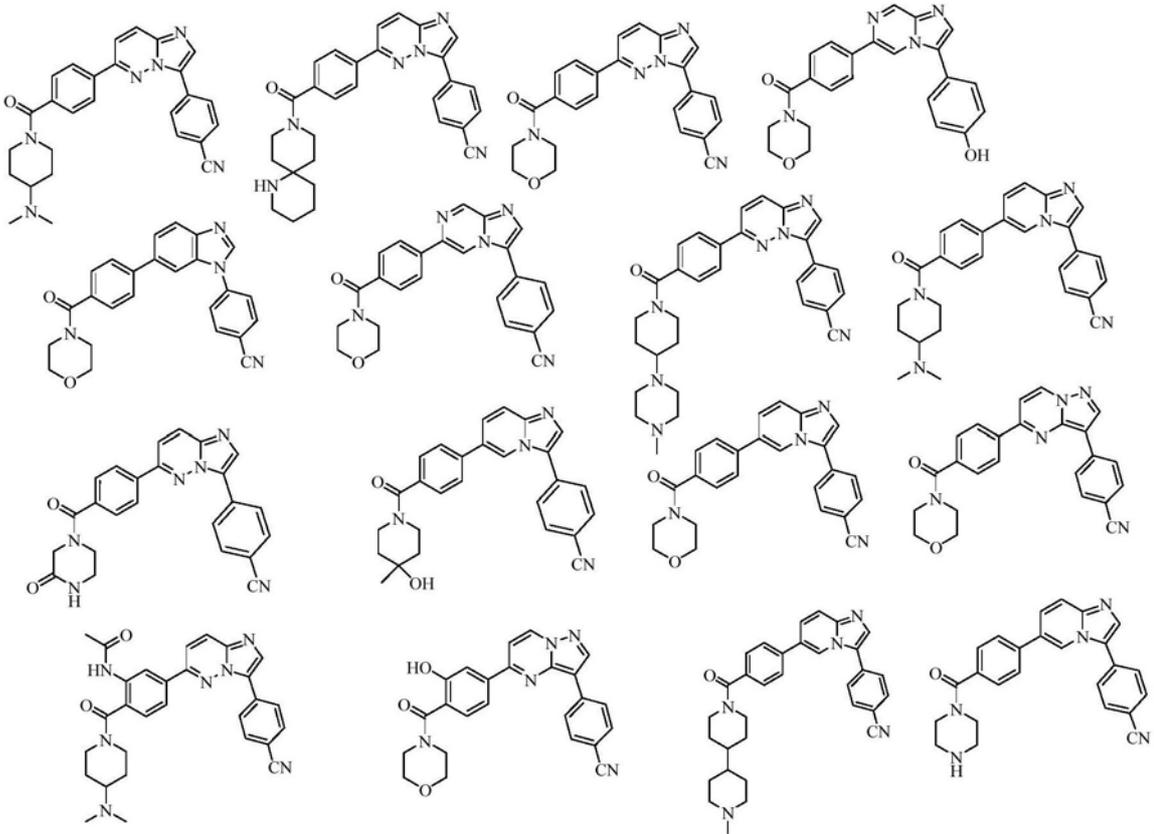


式 VIIc

[0258] 在某些实施方案中,R是任选地被取代的杂环基。

[0259] 在某些实施方案中,提供的化合物是下述之一:

[0260]



[0261] 本发明还提供了药物组合物,其包含有效量的本文描述的化合物,或其药学上可接受的形式(例如,药学上可接受的盐或前药),以及任选的药学上可接受的赋形剂。

[0262] 药学上可接受的赋形剂包括任意的和所有的溶剂、稀释剂或其它液体媒介物、分散或混悬助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等,它们

适合于所希望的特定剂型。药物组合物试剂的配制和/或制备的一般考虑可以参见例如：Remington's Pharmaceutical Sciences, 第十六版, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), 和 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版 (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)。

[0263] 本文描述的药物组合物可以通过药理学领域中已知的任何方法来制备。一般而言, 这样的制备方法包括以下步骤: 使本发明的化合物(“活性成分”)与载体和/或一种或多种其它辅助成分结合, 然后, 如果必要的话和/或需要的话, 将产物成形和/或包装成期望的单个剂量或多次剂量单位。

[0264] 药物组合物可以散装、作为单一单位剂量和/或作为多个单一单位剂量进行制备、包装和/或销售。本文中使用的“单位剂量”是不连续量的药物组合物, 该药物组合物包含预定量的活性成分。活性成分的量通常等于将要施用给个体的活性成分的剂量, 和/或这样的剂量的合宜分数, 如这样的剂量的二分之一或三分之一。

[0265] 所述活性成分、药学上可接受的赋形剂和/或任何其它成分在本发明的药物组合物中的相对量将会变化, 这取决于所治疗的个体的身份、大小和/或病症, 并且进一步取决于要施用所述组合物的途径。作为例子, 所述组合物可以包含在0.1%与100% (w/w) 之间的活性成分。

[0266] 用于制备提供的药物组合物的药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、分散剂和/或造粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。诸如可可脂和栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂的赋形剂也可以存在于所述组合物中。

[0267] 示例性的稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露醇、山梨醇、肌醇、氯化钠、干燥的淀粉、玉米淀粉、糖粉等, 和它们的组合。

[0268] 示例性的造粒剂和/或分散剂包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、羟基乙酸淀粉钠、粘土、海藻酸、瓜尔胶、柑橘浆、琼脂、皂粘土、纤维素和木材制品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联的聚(乙烯基吡咯烷酮)(交联聚维酮)、羧甲基淀粉钠(羟基乙酸淀粉钠)、羧甲基纤维素、交联的羧甲基纤维素钠(交联羧甲基纤维素)、甲基纤维素、预胶凝淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、不溶于水的淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(Veegum)、月桂基硫酸钠、季铵化合物等, 和它们的组合。

[0269] 示例性的表面活性剂和/或乳化剂包括天然乳化剂(例如阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、海藻酸钠、黄耆胶、角叉菜(chondrux)、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆固醇、蜡和卵磷脂)、胶态粘土(例如皂粘土(硅酸铝)和Veegum(硅酸镁铝))、长链氨基酸衍生物、高分子量醇(例如硬脂醇、鲸蜡醇、油醇、单硬脂酸三乙酸甘油酯、二硬脂酸乙二醇酯、单硬脂酸甘油酯、和单硬脂酸丙二醇酯、聚乙烯醇)、卡波姆(例如羧基聚亚甲基、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物和羧基乙烯基聚合物)、角叉菜胶、纤维质衍生物(例如羧甲基纤维素钠、纤维素粉、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素)、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯(吐温20)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇(吐温60)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(吐温80)、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯(Span 40)、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(Span 60)、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯(Span 65)、单油酸甘油酯、脱水

山梨糖醇单油酸酯 (Span 80)、聚氧乙烯酯 (例如聚氧乙烯单硬脂酸酯 (Myrj45)、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、聚氧亚甲基硬脂酸酯、和 Solutol)、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯 (例如克列莫佛 (CREMOPHOR))、聚氧乙烯醚 (例如聚氧乙烯月桂基醚 (Brij 30))、聚(乙烷基吡咯烷酮)、二甘醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、油酸钠、油酸钾、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、月桂基硫酸钠、Pluronic F-68、泊洛沙姆 P188、西曲溴铵、西吡氯铵、苯扎氯铵、多库酯钠等和/或它们的组合。

[0270] 示例性的粘合剂包括淀粉 (例如玉米淀粉和淀粉糊)、明胶、糖 (例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、拉克替醇、甘露醇等)、天然的和合成的树胶 (例如阿拉伯胶、海藻酸钠、鹿角菜提取物、潘瓦尔胶、印度胶、伊莎贝果壳的粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、醋酸纤维素、聚(乙烷基吡咯烷酮)、硅酸镁铝 (Veegum) 和落叶松阿拉伯半聚乳糖)、海藻酸盐、聚氧化乙烯、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡类、水、醇等和/或它们的组合。

[0271] 示例性的防腐剂包括抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌防腐剂、醇防腐剂、酸防腐剂和其它防腐剂。

[0272] 示例性的抗氧化剂包括 $\alpha$ 生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴香醚、丁羟甲苯、单硫代甘油、偏亚硫酸氢钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠和亚硫酸钠。

[0273] 示例性的螯合剂包括乙二胺四乙酸 (EDTA) 以及它的盐和水合物 (例如, 乙二胺四乙酸钠、乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸三钠、乙二胺四乙酸二钠钙、乙二胺四乙酸二钾等)、柠檬酸以及它的盐和水合物 (例如, 柠檬酸一水合物)、富马酸以及它的盐和水合物、苹果酸以及它的盐和水合物、磷酸以及它的盐和水合物, 和酒石酸以及它的盐和水合物。示例性的抗微生物防腐剂包括苯扎氯铵、苜索氯铵、苯甲醇、溴硝丙二醇、西三溴胺、西吡氯铵、氯己定、三氯叔丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯基乙醇、硝酸苯汞、丙二醇和硫柳汞。

[0274] 示例性的抗真菌防腐剂包括对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠和山梨酸。

[0275] 示例性的醇防腐剂包括乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚类化合物、双酚、三氯叔丁醇、羟基苯甲酸酯和苯基乙醇。

[0276] 示例性的酸防腐剂包括维生素A、维生素C、维生素E、 $\beta$ -胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、脱氢乙酸、抗坏血酸、山梨酸和植酸。

[0277] 其它防腐剂包括生育酚、醋酸生育酚酯、甲磺酸去铁胺 (deteroxime mesylate)、西三溴胺、丁羟茴香醚 (BHA)、丁羟甲苯 (BHT)、乙二胺、月桂基硫酸钠 (SLS)、月桂基醚硫酸钠 (SLES)、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钾、偏亚硫酸氢钾、Glydant Plus、Phenonip、对羟基苯甲酸甲酯、Germall 115、Germaben II、Neolone、Kathon和Euxyl。在某些实施方案中, 所述防腐剂是抗氧化剂。在其它实施方案中, 所述防腐剂是螯合剂。

[0278] 示例性的缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡萄糖酸钙、D-葡糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、戊酮酸钙、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、磷酸三钙、磷酸氢氧化钙、乙酸钠、氯化

钾、葡萄糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、醋酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠混合物、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原的水、等渗盐水、林格氏溶液、乙醇等，和它们的组合。

[0279] 示例性的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、硅石、滑石粉、麦芽、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、醋酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂醇硫酸酯镁、月桂基硫酸钠等，和它们的组合。

[0280] 示例性的天然油包括扁桃、杏仁、鳄梨、巴巴苏、香柠檬、黑加仑籽、琉璃苣、杜松、甘菊、芸苔、葛缕子、棕榈蜡、蓖麻、肉桂、可可脂、椰子、鳕鱼肝、咖啡、玉米、棉籽、鹌鹑、桉树、月见草、鱼、亚麻籽、香叶醇、葫芦、葡萄籽、榛子、海索草、肉豆蔻酸异丙酯、霍霍巴、夏威夷核果、杂薰衣草、薰衣草、柠檬、山鸡椒、澳洲坚果、锦葵、芒果籽、白池花籽、水貂、肉豆蔻、橄榄、橙、红狮子鱼、棕榈、棕榈仁、桃仁、花生、罂粟籽、南瓜子、油菜籽、米糠、迷迭香、红花、檀香、山茶花、香薄荷、沙棘、芝麻、牛油树脂、有机硅、大豆、向日葵、茶树、小蓟、tsubaki、岩石草、胡桃和小麦胚芽油。示例性的合成油包括、但不限于硬脂酸丁酯、辛酸三酸甘油酯、癸酸三酸甘油酯、环甲硅油、癸二酸二乙酯、聚二甲基硅氧烷360、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二醇、油醇、硅油，和它们的组合。

[0281] 用于口服和胃肠外施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、混悬液、糖浆剂和酞剂。除了活性成分以外，液体剂型还可以包含在本领域中常用的惰性稀释剂，例如，水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂，诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油（例如，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯、及其混合物。除惰性稀释剂之外，口服组合物还可以包括佐剂，诸如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。在用于胃肠外施用的某些实施方案中，将本发明的缀合物（conjugate）与增溶剂混合，所述增溶剂是例如克列莫佛、醇类、油类、改性油类、二醇类、聚山梨酯类、环糊精类、聚合物类，和它们的组合。

[0282] 根据已知的技术，使用合适的分散剂或润湿剂和助悬剂，可以配制可注射制剂，例如，无菌的可注射的水性或油性混悬液。所述无菌的可注射制剂可以是在无毒的胃肠外地可接受的稀释剂或溶剂中的无菌的可注射溶液、混悬液或乳剂，例如，作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液（美国药典）和等渗的氯化钠溶液。此外，无菌的不挥发油常用作溶剂或悬浮介质。为此目的，可以采用任意温和的不挥发性油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外，脂肪酸诸如油酸被用在可注射制剂的制备中。

[0283] 可以将可注射制剂灭菌，例如通过穿过细菌截留滤器进行过滤，或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂，所述灭菌剂可以在使用前溶解或分散在无菌水或其它无菌的可注射的介质中。

[0284] 为了延长药物的效应，经常需要减慢药物从皮下或肌肉注射的吸收。这可以通过使用水溶性较差的晶体或无定形物的液体混悬液来实现。药物的吸收速率然后取决于其溶出速率，所述溶出速率又可以取决于晶体大小和晶型。可替换地，通过将药物溶解或悬浮在油媒介物中，实现胃肠外地施用的药物形式的延迟吸收。

[0285] 用于直肠或阴道施用的组合物通常是栓剂，所述栓剂可以如下制备：将本发明的

缀合物与合适的非刺激性的赋形剂或载体混合,所述赋形剂或载体是例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡,它们在环境温度为固体而在体温为液体,并因此在直肠或阴道腔内熔化和释放活性成分。

[0286] 用于口服施用的固体剂型包括:胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中,将所述活性成分与以下物质混合:至少一种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体,诸如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或a) 填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,b) 粘合剂,诸如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c) 保湿剂,诸如甘油,d) 崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,e) 溶液阻滞剂,诸如石蜡,f) 吸收促进剂,诸如季铵化合物,g) 润湿剂,诸如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,h) 吸收剂,诸如高岭土和皂粘土粘土,和i) 润滑剂,诸如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠,及其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,该剂型可以包含缓冲剂。

[0287] 类似类型的固体组合物可以在使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软填充或硬填充的明胶胶囊剂中用作填充剂。用包衣剂和壳诸如肠溶包衣和药物配制领域众所周知的其它包衣剂,可以制备片剂、糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型。它们可以任选地包含遮光剂,并且可以是如下的组合物:它们仅或者优先在肠道的某一部分中释放活性成分,任选地以延迟的方式。可以使用的包埋组合物的例子包括聚物质和蜡类。类似类型的固体组合物可以在使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软填充或硬填充的明胶胶囊剂中用作填充剂。

[0288] 所述活性成分可以与上文指出的一种或多种赋形剂一起呈微囊化的形式。用包衣剂和壳诸如肠溶包衣剂、控释包衣剂和药物配制领域众所周知的其它包衣剂,可以制备片剂、糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型。在这样的固体剂型中,可以将活性成分与至少一种惰性稀释剂(诸如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。按照通常实践,这样的剂型可以包含除了惰性稀释剂以外的其它物质,例如,压片润滑剂和其它压片助剂,如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,所述剂型可以包含缓冲剂。它们可以任选地包含遮光剂,并且可以是如下的组合物:它们仅或者优先在肠道的某一部分中释放活性成分,任选地以延迟的方式。可以使用的包埋组合物的例子包括聚物质和蜡类。

[0289] 用于局部和/或透皮施用本发明的化合物的剂型可以包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂和/或贴剂。通常,可以根据需要将所述活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体和/或任何所需的防腐剂和/或缓冲剂混合。另外,本发明预期使用透皮贴剂,所述透皮贴剂经常具有以下额外优点:提供活性成分向身体的受控递送。这样的剂型可以如下制备:例如,通过在适当的介质中溶解和/或分散活性成分。可替换地或额外地,通过提供速率控制膜和/或通过提供在聚合物基质和/或凝胶中分散活性成分,可以控制速率。

[0290] 用于递送本文描述的真皮内药物组合物的合适的装置包括短针装置,诸如在美国专利4,886,499、5,190,521、5,328,483、5,527,288、4,270,537、5,015,235、5,141,496和5,417,662中描述的那些。通过限制针在皮肤中的有效穿透长度的装置,诸如在PCT公开W099/34850中的描述的那些及其功能等同物,可以施用真皮内组合物。经由液体喷射注射器和/或经由针(其刺穿角质层并且产生到达真皮的射流)向真皮递送液体的喷射注射装置是

合适的。喷射注射装置描述在例如美国专利5,480,381、5,599,302、5,334,144、5,993,412、5,649,912、5,569,189、5,704,911、5,383,851、5,893,397、5,466,220、5,339,163、5,312,335、5,503,627、5,064,413、5,520,639、4,596,556、4,790,824、4,941,880、4,940,460、和PCT公开W0 97/37705和W0 97/13537中。使用压缩气体使粉末形式的疫苗加速穿过皮肤外层到达真皮的弹道粉末/颗粒递送装置是合适的。可替换地或额外地,常规注射器可以用在真皮内施用的经典芒图方法中。

[0291] 适合用于局部施用的制剂包括但不限于液体和/或半液体制剂,诸如搽剂、洗剂、水包油型和/或油包水型乳剂,诸如乳膏剂、软膏剂和/或糊剂,和/或溶液和/或混悬液。可以局部施用的制剂可以例如包含约1%至约10% (w/w) 的活性成分,尽管活性成分的浓度可以高达所述活性成分在溶剂中的溶解限度。用于局部施用的制剂还可以包含一种或多种本文描述的其它成分。

[0292] 可以以适合于经由口腔的肺部施用的制剂形式,制备、包装和/或销售本发明的药物组合物。这样的制剂可以包含干燥颗粒,所述颗粒包含活性成分并且具有在约0.5至约7纳米、或约1至约6纳米的范围内的直径。这样的组合物方便地呈干粉的形式用于如下施用:使用包含干粉蓄池的装置,推进剂的物流可被引导至该蓄池以分配所述粉末;和/或使用自推进溶剂/粉末分配容器,诸如包含在密闭容器中溶解和/或悬浮于低沸点推进剂中的活性成分的装置。这样的粉末包含颗粒,其中按重量计至少98%的颗粒具有大于0.5纳米的直径,并且按数目计至少95%的颗粒具有小于7纳米的直径。可替换地,按重量计至少95%的颗粒具有大于1纳米的直径,并且按数目计至少90%的颗粒具有小于6纳米的直径。干粉组合物可以包括固体细粉稀释剂诸如糖,并且方便地以单位剂量形式提供。

[0293] 低沸点推进剂通常包括在常压下具有低于65°F的沸点的液体推进剂。一般而言,推进剂可以构成所述组合物的50-99.9% (w/w),并且活性成分可以构成所述组合物的0.1-20% (w/w)。所述推进剂还可以包含其它成分,诸如液体非离子型和/或固体阴离子型表面活性剂和/或固体稀释剂(其可以具有与包含活性成分的颗粒相同量级的颗粒尺寸)。

[0294] 被配制用于肺部递送的本发明的药物组合物可以提供呈溶液和/或混悬液的微滴形式的活性成分。这样的制剂可以作为包含活性成分的水溶液和/或稀醇溶液和/或混悬液(任选地为无菌的)来制备、包装和/或销售,并且可以方便地使用任何喷雾和/或雾化装置来施用。这样的制剂还可以包含一种或多种其它成分,包括但不限于矫味剂诸如糖精钠、挥发油、缓冲剂、表面活性剂和/或防腐剂诸如羟基苯甲酸甲酯。通过该施用途径提供的微滴可以具有在约0.1至约200纳米的范围内的平均直径。

[0295] 本文描述为对肺部递送有用的制剂可用于鼻内递送本发明的药物组合物。适合于鼻内施用的另一种制剂是粗粉,所述粗粉包含活性成分并且具有约0.2-500微米的平均颗粒。通过从被保持靠近鼻孔的粉末容器中穿过鼻通道快速吸入,施用这样的制剂。

[0296] 适合用于鼻施用的制剂可以例如包含约最少至0.1% (w/w) 和最多至100% (w/w) 的活性成分,并且可以包含一种或多种本文描述的其它成分。可以以用于口腔(buccal)施用的制剂的形式制备、包装和/或销售本发明的药物组合物。这样的制剂可以例如呈使用常规方法制成的片剂和/或锭剂的形式,并且可以含有例如0.1-20% (w/w) 的活性成分,其余部分包含口腔可溶解的和/或可降解的组合物和任选的一种或多种本文描述的其它成分。可替代地,用于口腔施用的制剂可以包含含有活性成分的粉末和/或气雾化的和/或雾化的

溶液和/或混悬液。这样的粉状的、气雾化的和/或雾化的制剂在被分散时可以具有在约0.1至约200纳米的范围内的平均颗粒和/或微滴大小,并且还可以包含一种或多种本文描述的其它成分。

[0297] 可以以适合用于眼部施用的制剂的形式制备、包装和/或销售本发明的药物组合物。这样的制剂可以例如呈滴眼剂的形式,所述滴眼剂包括例如活性成分在水性或油性液体载体中的0.1/1.0% (w/w) 溶液和/或混悬液。这样的滴剂还可以包含缓冲剂、盐和/或一种或多种本文描述的其它成分。其它有用的可眼部施用的制剂包括呈微晶形式和/或呈脂质体制剂形式的包含活性成分的那些制剂。预期滴耳剂和/或滴眼剂在本发明范围内。

[0298] 尽管本文中提供的药物组合物的描述主要针对适合施用给人类的药物组合物,但是技术人员会理解,这样的组合物通常适合用于施用给所有种类的动物。对适合施用给人类的药物组合物进行修改以便使所述组合物适合施用给各种动物是被充分理解的,并且具有普通技术的兽医药理学家可以通过普通实验来设计和/或执行这样的修改。

[0299] 本发明还包括试剂盒(例如,药物包)。提供的试剂盒可以包含本发明的药物组合物或化合物和容器(例如,瓶、安瓿、瓶子、注射器和/或分配器包或其它合适的容器)。在某些实施方案中,提供的试剂盒可以任选地进一步包括第二容器,所述第二容器包含用于稀释或悬浮本发明的药物组合物或化合物的药物赋形剂。在某些实施方案中,将在容器和第二容器中提供的本发明的药物组合物或化合物组合以形成一个单位剂型。

[0300] 任选地,单个容器可以包含一个或多个隔室,以容纳本发明的药物组合物或化合物和/或用于悬浮或稀释的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,单个容器可以适合修改,使得该容器可以接受物理修改,从而允许组合隔室和/或各个隔室的部件。例如,箔或塑料袋可以包含两个或更多个隔室,所述隔室被穿孔的密封件隔开,所述密封件可以被打破,从而允许一旦产生破坏密封件的信号就组合两个单个隔室的内容物。因此,试剂盒可以包括这样的多隔室容器,其提供本发明的药物组合物或化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0301] 任选地,另外将使用说明书提供在本发明的这样的试剂盒中。这样的说明书通常可以提供例如关于剂量和施用的说明。在其它实施方案中,说明书可以进一步提供关于对用于施用的特定容器和/或系统的专门说明的额外细节。进一步,说明书可以提供与其它治疗剂结合和/或组合的专门使用说明书。

[0302] 为了便于施用和剂量的均匀性,通常以剂量单位形式配制本文中提供的化合物。然而,应当理解,本发明组合物的总日用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。用于任何特定个体或生物体的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括:所治疗的疾病、病况或病症和该疾病的严重程度;所使用的具体活性成分的活性;所用的具体组合物;个体的年龄、体重、一般健康、性别和饮食;施用时间、施用途径、和所使用的具体活性成分的排泄速率;治疗的持续时间;与所使用的具体活性成分组合或同时使用的药物;和医学领域中众所周知的类似因素。

[0303] 可以通过任何途径施用本文中提供的化合物和组合物,所述途径包括肠内(例如,口服)、胃肠外、静脉内、肌肉内、动脉内、骨髓内、鞘内、皮下、心室内、透皮、真皮间、直肠、阴道内、腹膜内、局部(作为粉剂、软膏剂、乳膏剂和/或滴剂)、粘膜、鼻、口腔、舌下;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;和/或作为口腔喷雾剂、鼻腔喷雾剂和/或气雾剂。具体地,

预期的途径是口服施用、静脉内施用(例如,全身性静脉内注射)、通过血液和/或淋巴供给的区域性施用、和/或直接施用至受影响的部位。一般而言,最适当的施用途径将取决于多种因素,包括药剂的性质(例如,它在胃肠道环境中的稳定性)和/或个体的情况(例如,个体是否能够忍受口服施用)。

[0304] 达到有效量所需的化合物的精确量将因个体而异,取决于例如个体的物种、年龄和一般状况、副作用或疾病的严重程度、特定化合物的特性、施用模式等。期望的剂量可以如下递送:一天三次、一天两次、一天一次、每隔天一次、每三天一次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次。在某些实施方案中,可以使用多次施用(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或更多次施用)来递送期望的剂量。

[0305] 在某些实施方案中,用于一天一次或多次向70kg成年人施用的化合物的有效量可以包含每个单位剂型约0.0001mg至约3000mg、约0.0001mg至约2000mg、约0.0001mg至约1000mg、约0.001mg至约1000mg、约0.01mg至约1000mg、约0.1mg至约1000mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg、或约100mg至约1000mg的化合物。

[0306] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以是在这样的剂量水平:其足以一天一次或多次递送约0.001mg/kg至约100mg/kg、约0.01mg/kg至约50mg/kg、优选约0.1mg/kg至约40mg/kg、优选约0.5mg/kg至约30mg/kg、约0.01mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约10mg/kg、和更优选约1mg/kg至约25mg/kg个体体重/天,以得到期望的治疗效果。

[0307] 应当理解,本文描述的剂量范围为向成年人施用所提供的药物组合物提供了指导。要施用给例如儿童或青少年的量可以由医学从业人员或本领域技术人员确定,并且可以比施用给成年人的量低或相等。

[0308] 还应当理解,本文所述的化合物或组合物可以与一种或多种另外的治疗活性剂联合施用。所述化合物或组合物可以与另外的治疗活性剂联合施用,所述另外的治疗活性剂会改善它们的生物利用率、降低和/或修改它们的代谢、抑制它们的排泄、和/或修改它们在体内的分布。还应当理解,所使用的方法可以实现针对相同病症的预期效果,和/或它可以实现不同的效果。

[0309] 所述化合物或组合物可以在一种或多种另外的治疗活性剂之前、之后或同时施用。一般而言,每种试剂将以对该试剂确定的剂量和/或时间计划来施用。进一步理解,在该组合中利用的另外治疗活性剂可以在单独组合物中一起施用,或在不同的组合物中分开施用。要在一种方案中采用的特定组合将考虑本发明化合物与另外的治疗活性剂和/或待实现的期望治疗效果的相容性。一般而言,预期联合使用的另外治疗活性剂的使用水平不会超过单独使用它们时的水平。在某些实施方案中,联合使用的水平将比单独使用的水平低。

[0310] 示例性的另外的治疗活性剂包括但不限于:有机小分子,诸如药物化合物(例如,在联邦管理法规(CFR)中提供的美国食品和药品管理局批准的化合物)、肽、蛋白质、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、连接至蛋白质的小分子、糖蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。在某些实施方案中,其它的治疗活性剂是激酶抑制剂。

[0311] 本公开内容还包括试剂盒(例如,药物包)。提供的试剂盒可以包含提供的药物组合物或化合物和容器(例如,瓶、安瓿、瓶子、注射器和/或分配器包、或其它合适的容器)。在某些实施方案中,提供的试剂盒可以任选地进一步包括第二容器,所述第二容器包含用于

稀释或悬浮提供的药物组合物或化合物的药物赋形剂。在某些实施方案中,将在容器和第二容器中提供的所述药物组合物或化合物组合以形成一个单位剂型。在某些实施方案中,提供的试剂盒进一步包括使用说明书。

[0312] 本文描述的化合物和组合物通常可用于抑制一种或多种激酶。在某些实施方案中,本文描述的化合物和组合物通常可用于抑制MNK1和/或MNK2。在某些实施方案中,提供了治疗个体中的激酶相关疾病的方法,其包括:给需要治疗的个体施用有效量的本文描述的化合物(例如,式(I)化合物)或其药学上可接受的形式)。在某些实施方案中,提供了治疗个体中的MNK1-和/或MNK2-相关的疾病的方法,其包括:给需要治疗的个体施用有效量的本文描述的化合物(例如,式(I)化合物)或其药学上可接受的形式)。在某些实施方案中,所述有效量是治疗有效量。在某些实施方案中,所述有效量是预防有效量。在某些实施方案中,所述个体正在遭受MNK1相关疾病。在某些实施方案中,所述个体易感MNK1介导的疾病。在某些实施方案中,所述个体正在遭受MNK2相关疾病。在某些实施方案中,所述个体易感MNK2介导的疾病。

[0313] 本文中使用的术语“激酶相关疾病”(例如,“MNK1-和/或MNK2-相关的疾病”)是指,已知激酶(例如,MNK1和/或MNK2)在其中起作用的任何疾病、病症或其它病理学状况。在某些实施方案中,本公开内容涉及治疗或减轻一种或多种已知MNK1和/或MNK2在其中起作用的疾病的严重程度。

[0314] 在某些实施方案中,所述激酶相关病症(例如,MNK1-和/或MNK2-相关的病症)选自:增生性疾病、神经变性疾病、自身免疫疾病和炎性疾病。

[0315] 在某些实施方案中,提供的化合物可用于治疗增生性疾病,例如,癌症。示例性的癌症包括但不限于:听神经瘤;腺癌;肾上腺癌;肛门癌;血管肉瘤(例如,淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、血管肉瘤);盲肠癌;良性单克隆丙种球蛋白病;胆系癌(例如,胆管上皮癌);膀胱癌;乳癌(例如,乳房的腺癌、乳房的乳头癌、乳腺癌、乳房的髓样癌);脑癌(例如,脑膜瘤、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤(例如,星形细胞瘤、少突神经胶质瘤)、髓母细胞瘤);支气管癌;类癌;宫颈癌(例如,宫颈腺癌);绒毛膜癌;脊索瘤;颅咽管瘤;结直肠癌(例如,结肠癌、直肠癌、结肠直肠腺癌);结缔组织癌;上皮癌;室管膜瘤;内皮肉瘤(例如,卡波西氏肉瘤、多发性特发性出血性肉瘤);子宫内膜癌(例如,子宫癌、子宫肉瘤);食管癌(例如,食管的腺癌、巴列特腺癌);尤因肉瘤;眼癌(例如,眼内黑素瘤、视网膜母细胞瘤);家族性嗜伊红细胞增多症;胆囊癌;胃癌(例如,胃腺癌);胃肠间质瘤(GIST);胚细胞癌;头颈癌(例如,头和颈鳞状细胞癌、口癌(例如,口腔鳞状细胞癌)、喉癌(例如,喉头癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌));造血癌(例如,白血病诸如急性淋巴细胞白血病(ALL)(例如,B-细胞ALL、T-细胞ALL)、急性粒细胞性白血病(AML)(例如,B-细胞AML、T-细胞AML)、慢性粒细胞性白血病(CML)(例如,B-细胞CML、T-细胞CML)和慢性淋巴细胞白血病(CLL)(例如,B-细胞CLL、T-细胞CLL));淋巴瘤诸如霍奇金淋巴瘤(HL)(例如,B-细胞HL、T-细胞HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)(例如,B-细胞NHL诸如弥漫性大细胞淋巴瘤(DLCL)(例如,弥漫性大B细胞性淋巴瘤)、滤泡淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤(CLL/SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区B细胞淋巴瘤(例如,粘膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤、结节性边缘区B-细胞淋巴瘤、脾边缘区B-细胞淋巴瘤)、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤(即,Waldenström氏巨球蛋白血症)、多毛细胞白血病(HCL)、成免疫细胞性大细胞淋巴瘤、前体B-成淋巴细胞性

淋巴瘤和原发性中枢神经系统 (CNS) 淋巴瘤; 和 T-细胞 NHL 诸如前体 T-成淋巴细胞性淋巴瘤/白血病、周围 T-细胞淋巴瘤 (PTCL) (例如, 皮肤 T-细胞淋巴瘤 (CTCL) (例如, 蕈样霉菌病、塞扎里综合征)、血管免疫母细胞性 T-细胞淋巴瘤、结节外的天然杀伤 T-细胞淋巴瘤、肠病型 T-细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎-样 T-细胞淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤); 一种或多种如上所述的白血病/淋巴瘤的混合物; 和多发性骨髓瘤 (MM)、重链病 (例如,  $\alpha$  链疾病、 $\gamma$  链疾病、 $\mu$  链疾病); 血管母细胞瘤; 下咽癌; 炎症性肌纤维母细胞瘤; 免疫细胞淀粉样变性; 肾癌 (例如, 肾母细胞瘤又名威尔曼瘤、肾细胞癌); 肝癌 (例如, 肝细胞癌 (HCC)、恶性肝细胞瘤); 肺癌 (例如, 支气管原癌、小细胞肺癌 (SCLC)、非小细胞肺癌 (NSCLC)、肺腺癌); 平滑肌肉瘤 (LMS); 肥大细胞增多 (例如, 全身性肥大细胞增多); 肌癌; 骨髓增生异常综合征 (MDS); 间皮瘤; 骨髓增生性障碍 (MPD) 例如, 真性红细胞增多症 (PV)、特发性血小板增多症 (ET)、原因不明的髓样化生 (AMM) 又名骨髓纤维化 (MF)、慢性特发性骨髓纤维化、慢性粒细胞性白血病 (CML)、慢性嗜中性粒细胞性白血病 (CNL)、嗜酸细胞增多综合征 (HES); 神经母细胞瘤; 神经纤维瘤 (例如, 1 型或 2 型神经纤维瘤病 (NF)、神经鞘瘤病); 神经内分泌癌 (例如, 胃肠胰的神经内分泌肿瘤 (GEP-NET)、类癌瘤); 骨肉瘤 (例如, 骨癌); 卵巢癌 (例如, 囊腺癌、卵巢胚胎性癌、卵巢腺癌); 乳头状腺癌; 胰腺癌 (例如, 胰腺腺癌、管内乳头状粘液肿瘤 (IPMN)、胰岛细胞肿瘤); 阴茎癌 (例如, 阴茎和阴囊的佩吉特病); 松果体瘤; 原始性神经外胚层肿瘤 (PNT); 浆细胞瘤形成; 副肿瘤综合征; 上皮内肿瘤; 前列腺癌 (例如, 前列腺腺癌); 直肠癌; 横纹肌肉瘤; 唾液腺癌; 皮肤癌 [例如, 鳞状细胞癌 (SCC)、角化棘皮瘤 (KA)、黑素瘤、基底细胞癌 (BCC)]; 小肠癌 (例如, 盲肠癌); 软组织肉瘤 (例如, 恶性纤维组织细胞瘤 (MFH)、脂肪肉瘤、恶性周边神经鞘肿瘤 (MPNST)、软骨肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤); 皮脂腺癌; 小肠癌; 汗腺癌; 滑膜瘤; 睾丸癌 (例如, 精原细胞瘤、睾丸胚胎性癌); 甲状腺癌 (例如, 甲状腺的乳头状癌、乳头状甲状腺癌 (PTC)、甲状腺髓样癌); 尿道癌; 阴道癌; 和外阴癌 (例如, 外阴的佩吉特病)。

[0316] 在某些实施方案中, 提供的化合物可用于治疗神经变性疾病。示例性的神经变性疾病包括但不限于: 阿尔茨海默氏病、亨廷顿病、进行性核上性麻痹、皮质基底变性、额颞叶退化、皮克病、帕金森病、露易小体疾病和肌萎缩性侧索硬化 (ALS)。

[0317] 在某些实施方案中, 提供的化合物可用于治疗自身免疫病。示例性的自身免疫疾病包括但不限于: 类风湿性关节炎、脊椎关节病、痛风性关节炎、退化性关节疾病诸如骨关节炎、系统性红斑狼疮、舍格伦综合征、强直性脊柱炎、未分化型脊柱炎、贝切特氏病、溶血性自身免疫性贫血、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、淀粉样变性、急性痛肩、银屑病关节炎、青少年关节炎、哮喘、动脉粥样硬化、骨质疏松症、支气管炎、腱炎、滑囊炎、皮肤病症 (例如, 银屑病、湿疹、烧伤、皮炎、瘙痒 (疥疮))、遗尿、嗜酸性粒细胞性疾病、胃肠道障碍 (例如, 选自消化性溃疡、局限性肠炎、憩室炎、胃肠出血、嗜酸性粒细胞性胃肠道病症 (例如, 嗜酸性粒细胞性食管炎、嗜酸性粒细胞性胃炎、嗜酸性粒细胞性胃肠炎、嗜酸性粒细胞性结肠炎)、胃炎、腹泻、胃食管回流病 (GERD)、炎性肠病 (IBD) (例如, 克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、缺血性结肠炎、改道性结肠炎、贝赫切特综合征、不确定性结肠炎) 和炎症性肠综合征 (IBS))、斯蒂尔病、重症肌无力、桥本甲状腺炎、Ord 氏甲状腺炎、格雷夫斯氏病、急性弥漫性脑脊髓炎、阿狄森氏病、眼球阵挛-肌阵挛综合征、抗磷脂抗体综合征、自身免疫性肝炎、乳糜泻、肺出血肾炎综合征、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性

肝硬化、莱特尔氏综合征、温型自身免疫性溶血性贫血、普秃、慢性疲劳、自主神经机能异常、神经性肌强直、外阴痛以及通过胃促动力药改善的疾病(例如肠梗阻、术后肠梗阻和脓毒症期间的肠梗阻);胃食管回流病(GERD);嗜酸性粒细胞性食管炎、胃肌轻瘫诸如糖尿病性胃肌轻瘫;食品耐受不良和食品变态反应和其它功能性肠障碍,诸如非溃疡性消化不良(NUD)和非心源性胸痛(NCCP,包括肋软骨炎))。

[0318] 在某些实施方案中,提供的化合物可用于治疗炎性疾病。术语“炎性疾病”表示以如下征象为特征的那些病症:疼痛(由有害物质的生成和神经刺激引起的痛)、热(由血管扩张引起的灼热)、发红(由血管扩张和血流量增加引起的发红)、肿胀(由体液过度流入或受限流出引起的肿瘤)和/或功能缺失(功能丧失,其可以是部分的或完全的、暂时的或永久的)。炎症呈现很多形式,包括但不限于:急性炎症、粘连性炎症、萎缩性炎症、卡他性炎症、慢性炎症、硬变性炎症、弥漫性炎症、播散性炎症、渗出性炎症、纤维索性炎症、纤维化炎症、局灶性炎症、肉芽肿性炎症、增生性炎症、肥大性炎症、间质性炎症、转移性炎症、坏死性炎症、阻塞性炎症、实质性炎症、塑型性炎症(plastic)、增生性炎症(productive)、增生性炎症(proliferous)、假膜性炎症、化脓性炎症、硬化性炎症、浆液组织形成性炎症、浆液性炎症、单纯性炎症、特异性炎症、亚急性炎症、化脓性炎症、中毒性炎症、外伤性炎症和/或溃疡性炎症。

[0319] 示例性的炎性疾病包括但不限于与以下病症有关的炎症:痤疮、哮喘、动脉炎(例如,多动脉炎、颞动脉炎、结节性动脉周围炎、高安动脉炎)、关节炎(例如,结晶性关节炎、骨关节炎、银屑病关节炎、痛风性关节炎、反应性关节炎、类风湿性关节炎和莱特尔关节炎)、强直性脊柱炎、淀粉样变性、肌萎缩性侧索硬化、自身免疫疾病、变态反应或过敏反应、动脉粥样硬化、支气管炎、滑囊炎、慢性前列腺炎、结膜炎、美洲锥虫病、慢性阻塞性肺疾病、皮炎、干眼综合征、憩室炎、糖尿病(例如,I型糖尿病、II型糖尿病)、皮肤病症(例如,银屑病、湿疹、烧伤、皮炎、瘙痒(疥疮))、子宫内膜异位症、格-巴二氏综合征、感染、缺血性心脏病、川崎病、肾小球肾炎、牙龈炎、超敏反应、头痛(例如,偏头痛、紧张性头痛)、肠梗阻(例如,手术后肠梗阻和脓毒症期间的肠梗阻)、特发性血小板减少性紫癜、间质性膀胱炎(膀胱疼痛综合征)、胃肠障碍(例如,选自消化性溃疡、局限性肠炎、憩室炎、胃肠出血、嗜酸性粒细胞性胃肠道病症(例如,嗜酸性粒细胞性食管炎、嗜酸性粒细胞性胃炎、嗜酸性粒细胞性胃肠炎、嗜酸性粒细胞性结肠炎)、胃炎、腹泻、胃食管回流病(GERD)、炎性肠病(IBD)(例如,克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、缺血性结肠炎、改道性结肠炎、贝赫切特综合征、不确定性结肠炎)、炎症性肠综合征(IBS)、狼疮、多发性硬化、硬斑病、重症肌无力、心肌缺血、肾病综合征、寻常型天疱疮、恶性贫血、消化性溃疡、多肌炎、原发性胆汁性肝硬化、与脑障碍相关的神经炎症(例如,帕金森病、亨廷顿病和阿尔茨海默氏病)、前列腺炎、与颅辐射损伤相关的慢性炎症、盆腔炎性疾病、再灌注损伤、局限性肠炎、风湿热、系统性红斑狼疮、硬皮病、硬皮瘤、结节病、脊椎关节病、舍格伦综合征、甲状腺炎、移植排斥、腱炎、创伤或损伤(例如,冻伤、化学刺激物、毒素、瘢痕形成、烧伤、躯体损伤)、血管炎、白癫风和韦格纳氏肉芽肿病。在某些实施方案中,所述炎症性疾病选自关节炎(例如,类风湿性关节炎)、炎性肠病、炎症性肠综合征、哮喘、银屑病、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、前列腺炎、阑尾炎、Blau综合征、睑缘炎、细支气管炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、慢性复发性多病灶性骨髓炎(CRMO)、冷吡啉相关的周期性综合征(CAPS)、泪腺炎、皮炎、干眼综合征、

脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、小肠结肠炎、上髌炎、附睾炎、家族性冷诱导的自身炎症综合征、家族性地中海热 (FMF)、筋膜炎、纤维组织炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、甲羟戊酸激酶缺乏 (MKD)、Muckle-Well综合征、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、炎症性的骨质溶解、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、肋膜炎、静脉炎、肺炎、肺炎、直肠炎、肺纤维化、肾盂肾炎、坏疽性脓皮病和痤疮综合征 (PAPA)、化脓性无菌性关节炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口炎、滑膜炎、TNF受体相关的周期性综合征 (TRAPS)、扁桃体炎、未分化的关节病、葡萄膜炎、阴道炎和外阴炎。在某些实施方案中,所述炎性病症是急性炎性病症(例如,由感染引起的炎症)。在某些实施方案中,所述炎性病症是慢性炎性病症(例如,由哮喘、关节炎和炎性肠病引起的病症)。所述化合物也可以用于治疗与创伤有关的炎症和非炎性肌痛。所述化合物也可以用于治疗与癌症有关的炎症。

[0320] 在某些实施方案中,提供的化合物可用于治疗或减轻关节病和骨病理学疾病的严重程度,所述关节病和骨病理学疾病包括但不限于,类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风、多关节炎和银屑病关节炎。

[0321] 在某些实施方案中,提供的化合物可用于治疗或减轻急性和慢性炎性疾病的严重程度,所述急性和慢性炎性疾病包括但不限于,溃疡性结肠炎、炎性肠病、克罗恩氏病、干眼综合征、变应性鼻炎、变应性皮炎、囊性纤维化、慢性阻塞性支气管炎和哮喘。

[0322] 在某些实施方案中,提供的化合物可用于治疗或减轻过度增生性疾病的严重程度,所述过度增生性疾病包括但不限于,银屑病或平滑肌细胞增殖,包括血管增生性疾病、动脉粥样硬化和再狭窄。

[0323] 在某些实施方案中,提供的化合物可用于治疗或减轻子宫内膜异位症、子宫肌瘤、子宫内膜增生和良性前列腺增生的严重程度。

[0324] 在某些实施方案中,提供的化合物可用于治疗或减轻一种或多种疾病和病症的严重程度,其中所述疾病或病症选自免疫相关的病症或疾病,包括但不限于:移植物抗宿主病、移植、输液、过敏反应、变态反应(例如,对植物花粉、胶乳、药物、食品、昆虫毒物、动物毛、动物毛皮垢屑、尘螨或蟑螂等物的变态反应)、I型超敏反应、变应性结膜炎、变应性鼻炎和特应性皮炎。

[0325] 在某些实施方案中,提供的化合物可用于治疗肿瘤发生。

[0326] 在某些实施方案中,提供的化合物可用于治疗代谢障碍(例如,肥胖、糖尿病)。

[0327] 在某些实施方案中,本公开内容提供了抑制MNK1的方法,其包括:使MNK1与有效量的本文描述的化合物(例如,式(I)化合物)或其药学上可接受的形式接触。在某些实施方案中,本公开内容提供了抑制MNK2的方法,其包括:使MNK2与有效量的本文描述的化合物(例如,式(I)化合物)或其药学上可接受的形式接触。所述MNK1或MNK2可以是纯化的或粗制的,且可以存在于细胞、组织或个体中。因而,这样的方法包括抑制体外和体内MNK1或MNK2活性。在某些实施方案中,所述方法是体外方法,例如,诸如测定方法。本领域普通技术人员会理解,MNK1或MNK2的抑制不一定要求所有MNK1或MNK2被抑制剂一次性占据。示例性的MNK1或MNK2的抑制水平包括至少10%抑制、约10%至约25%抑制、约25%至约50%抑制、约50%至约75%抑制、至少50%抑制、至少75%抑制、约80%抑制、约90%抑制和大于90%抑制。

[0328] 在某些实施方案中,提供了在有此需要的个体(例如,被诊断为具有激酶相关疾病的个体)中抑制激酶活性的方法,所述方法包括:给所述个体施用有效量的本文描述的化合

物(例如,式(I)化合物)或其药学上可接受的形式或其药物组合物。在某些实施方案中,提供了在有此需要的个体(例如,被诊断为具有MNK1-和/或MNK2-相关的疾病的个体)中抑制MNK1和/或MNK2活性的方法,所述方法包括:给所述个体施用有效量的本文描述的化合物(例如,式(I)化合物)或其药学上可接受的形式或其药物组合物。

### 实施例

[0329] 合成了式(I)的化合物,并在酶测定中和在基于细胞的测定中评价了它们抑制MNK1/2激酶的能力。平行地,还评估了它们抑制其它激酶的能力。酶测定已经证实,式(I)的化合物是MNK1和MNK2的抑制剂,具有在1000nM至低于10nM范围内的IC<sub>50</sub>值。发现在HeLa细胞系中的eIF4e磷酸化抑制的IC<sub>50</sub>平均高于酶IC<sub>50</sub>的10倍。这些基于细胞的IC<sub>50</sub>从低至40nM到3μM变化。

[0330] 为了进一步评价这些二环分子的治疗潜力,评估了它们抑制几种肿瘤型细胞系的生长的能力。下面是这些测定的技术描述。

[0331] 酶测定和基于细胞的eIF4E磷酸化测定和热迁移测定

[0332] 生物学方法

[0333] 在本发明中描述的化合物结合并抑制激酶MNK1和MNK2。使用本领域已知的体外和体内测定,分析了它们。

[0334] 热迁移测定

[0335] 热迁移测定可以用于监测小分子与蛋白的结合,其中测量由结合化合物的蛋白的热稳定性的增加引起的熔化温度的变化。使用实时PCR系统,在有荧光染料Sypro Orange存在下监测热诱导的蛋白去折叠。Sypro Orange的固有荧光在水性环境中被淬灭;但是,在疏水的非极性环境(诸如去折叠蛋白的暴露的疏水残基)中,该化合物发出大量荧光。这使得可以通过测量荧光的增加来监测蛋白的去折叠。将熔化温度定义为一半蛋白处于去折叠状态时的温度。

[0336] 使用具有N-端GST标签的重组全长人酶(谷胱甘肽-S-转移酶),确定结合小分子量化合物的MNK1和MNK2的熔化温度的增加。将蛋白在大肠杆菌中表达,并使用Profinia蛋白纯化系统(BioRad,Hercules,CA)在谷胱甘肽琼脂糖上纯化,并使用PreScission蛋白酶除去GST标签。将两种重组酶在缓冲液A(10mM Tris/HCl pH7.5,50mM NaCl,1mM DTT)中稀释至62.5μM的浓度。将待分析的化合物溶解在100%DMSO中达到100μM的终浓度。反应混合物由5μM酶(MNK1或MNK2)、4μM化合物、17μl缓冲液A和5μl 5X Sypro Orange组成,终体积为25μl。在BioRad CFX96RT-PCR仪器上进行热分析,以0.5℃增量从20℃至90℃,停留时间为20s。

[0337] 通过将荧光强度绘制为温度的函数,分析数据。抛弃在熔化曲线的S形区域之前或之后发生的读数。针对每种化合物将荧光值归一化,100代表最大读数(UL),0代表最小读数(LL)。使用非线性回归(GraphPad Prism,GraphPad Software Inc.),将曲线拟合至Boltzmann方程式。使用Boltzmann方程式计算过渡曲线的拐点T<sub>m</sub>(V50):

[0338] 
$$Y = [LL + (UL - LL)] / [1 + \exp(T_m - t/\alpha)]$$

[0339] 其中t=温度,LL和UL分别是最小强度和最大强度,且α是在T<sub>m</sub>内的曲线斜率。将热迁移定义为在有和没有化合物存在下的熔化温度之间的差异。

[0340] 体外MNK激酶测定

[0341] 使用在大肠杆菌中表达的重组激酶结构域,确定了MNK1和MNK2抑制剂活性。将MNK1和MNK2表达为GST融合蛋白,并使用PreScission蛋白酶除去GST标签。浓缩至10-15mg/ml以后,将蛋白在液氮中快速冷冻,并在-80℃储存。使用重组ERK2(其使用MEK1的组成活性突变体活化)活化MNK1和MNK2,将ERK2和MEK1在大肠杆菌中表达为在N-端用his标记的蛋白。通过将11.3μM激酶与1μM MEK1和100μM ATP一起温育,活化重组ERK2。然后立即将该反应混合物用于活化MNK。通过将5.0μM MNK1与0.3μM活化的ERK2和500μM ATP一起在30℃温育6小时,进行MNK1的活化。通过将50μM MNK2与0.3μM活化的ERK2和500μM ATP一起在30℃温育2小时,进行MNK2的活化。在要求用于测定之前,将活化的MNK在-20℃储存。

[0342] 在Caliper Life Sciences (Mountain View, CA) Microfluidics LabChip® 平台上进行激酶测定。通过将反应从微量滴定板“吸”入LabChip中,分析酶活性。数据符号由非磷酸化的肽底物和磷酸化的产物在芯片中的电泳流动性的迁移来产生,并通过LED诱发的荧光来检测。荧光信号的量级揭示了反应的程度。通过计算底物峰和产物峰的相对高度来分析数据,并报告产物/(产物+底物)峰比率。

[0343] 使用下述缓冲液来测定激酶活性:

[0344] 重构缓冲液:10mM HEPES/NaOH pH7.5,0.003% Brij® L23,0.004% TWEEN® 20。

[0345] 底物缓冲液:245mM HEPES/NaOH pH7.5,0.003% Brij® L23,0.004% TWEEN® 20,26mM MgCl<sub>2</sub>。

[0346] 终止缓冲液:100mM HEPES/NaOH pH7.3,0.022% Brij® L23,5.6%DMSO,0.16% CR3,11.2mM EDTA pH8.0。

[0347] 分离缓冲液:100mM HEPES/NaOH pH7.3,0.02% Brij® L23,5%DMSO,0.1%CR3,1mM EDTA pH8.0。

[0348] 肽底物(JH3):5-FAM-TATKSGSTTKNRFVV-CONH<sub>2</sub>。

[0349] 通过将65nM活化的MNK1和1μl试验化合物加入微量滴定板内的15μl体积的重构缓冲液中,进行MNK1测定。将板在22℃温育15分钟,然后加入在10μl底物缓冲液中的3.9μM JH3和3.12mM ATP,并在28℃进一步温育60分钟的时段。通过加入45μl终止缓冲液来停止反应。MNK1、JH3肽、ATP和化合物在26μl测定体积中的终浓度分别是40nM、1.5μM、1.2mM和1X。

[0350] 通过将32.5nM活化的MNK1和1μl试验化合物加入微量滴定板内的15μl体积的重构缓冲液中,进行MNK2测定。将板在22℃温育15分钟,然后加入在10μl底物缓冲液中的3.9μM JH3和650μM ATP,并在28℃进一步温育60分钟的时段。通过加入45μl终止缓冲液来停止反应。MNK2、JH3肽、ATP和化合物在26μl测定体积中的终浓度分别是20nM、1.5μM、250μM和1X。

[0351] 如下确定抑制常数(IC<sub>50</sub>):将激酶活性相对于化合物浓度对数绘图,并使用GraphPad Prism(GraphPad Software Inc.)用非线性回归算法进行拟合。

[0352] MNK基于细胞的测定

[0353] 已经报道,eIF4E的Ser209仅被MNK酶磷酸化。使用得自Perkin Elmer (Waltham, MA)的AlphaScreen SureFire®测定平台,研究了化合物抑制Hela细胞中的该过程的能力。2种抗体会识别在Ser209上被磷酸化的eIF4E,第一抗体(其与抗生蛋白链菌素包被的供体珠子融合)结合远离Ser209的表位,第二抗体(其与蛋白A缀合的受体珠子融合)结合磷酸化

的Ser209。eIF4E在Ser209上的磷酸化会使两抗体紧密靠近,并且当被激光激发时,供体珠子会释放出单态氧,所述单态氧激发受体珠子,从而导致光的发射。这使得能够在细胞背景下监测eIF4E Ser209磷酸化和它的抑制。

[0354] 将HeLa细胞接种进微量滴定板(30,000个细胞/孔)内的100 $\mu$ l培养基中,并在37 $^{\circ}$ C温育24小时。然后通过抽吸来除去培养基,并将细胞再悬浮于50 $\mu$ l含有试验化合物的无血清培养基中,并在37 $^{\circ}$ C温育2小时。再次通过抽吸来除去培养基,并将细胞再悬浮于裂解缓冲液(在Perkin Elmer **SureFire**<sup>®</sup>测定试剂盒中提供)中。在22 $^{\circ}$ C在350rpm搅拌20分钟以后,将4 $\mu$ l转移至384孔OptiPlate<sup>™</sup>(Perkin Elmer,Waltham,MA)。向每个孔中加入5 $\mu$ l受体混合物;将板密封,并在22 $^{\circ}$ C轻轻搅拌2小时。然后,在弱光中,将2 $\mu$ l供体混合物加入每个孔,将板密封,缠绕在铝箔中,并在22 $^{\circ}$ C轻轻搅拌2小时。使用**EnVision**<sup>®</sup>平板读数器(Perkin Elmer,Waltham,MA),测量发射。

[0355] 如下确定抑制常数(IC<sub>50</sub>):将AlphaScreen信号相对于化合物浓度对数绘图,并使用GraphPad Prism(GraphPad Software Inc.)用非线性回归算法进行拟合。

[0356] 细胞毒性测定

[0357] 方法论:

[0358] 从ATCC购买癌细胞系MV-4-11(白血病)、P116.c139(急性T细胞白血病)和D1.1(急性T细胞白血病),并根据供应商的推荐进行培养。还将过表达eIF4E的K562细胞(髓性白血病)用于细胞毒性测定。对于处理了48小时的细胞,将5000个细胞接种在黑色平底96-孔板内的70 $\mu$ l生长培养基中。对于处理了6天的细胞,将1000个细胞接种在黑色平底96-孔板内的70 $\mu$ l生长培养基中。用在0.003 $\mu$ M至50 $\mu$ M范围内的剂量处理化合物Cercosporamide、实施例176(ETC-7114)、实施例175(ETC-7117)、实施例133(ETC-7165)和实施例62(ETC-7168)。将50 $\mu$ l经稀释的化合物加给细胞,并在37 $^{\circ}$ C在5%CO<sub>2</sub>中温育。处理48小时或6天以后,通过CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay(Promega, Madison, WI),确定细胞生存力。将120 $\mu$ l试剂加给细胞,并使用Tecan Safire Reader测量发光。用Graphpad Prism软件分析数据,提供的图指示半数最大抑制浓度(IC<sub>50</sub>)。误差棒表示标准偏差(SD)。

[0359] 结果:

[0360] 表1:处理48小时以后的IC<sub>50</sub>( $\mu$ M)

	<b>K562</b>	<b>MV-4-11</b>	<b>D1.1</b>	<b>P116.c139</b>
Cercosporamide	> 50	> 50	20.2	> 50
ETC-7114 实施例 176	14.2	1.0	1.0	0.4
[0361] ETC-7117 实施例 175	18.2	0.9	12.3	12.5
ETC-7165 实施例 133	23.0	2.8	15.8	10.9
ETC-7168 实施例 62	7.5	0.8	1.6	0.8

[0362] 表2:处理6天以后的IC<sub>50</sub> (μM)

	<b>K562</b>	<b>MV-4-11</b>	<b>D1.1</b>	<b>P116.c139</b>
Cercosporamide	4.3	4.0	17.3	4.9
ETC-7114 实施例 176	3.4	0.4	0.8	0.1
[0363] ETC-7117 实施例 175	21.2	0.3	10.1	5.7
ETC-7165 实施例 133	16.0	1.5	11.2	4.0
ETC-7168 实施例 62	3.1	0.2	1.7	0.3

[0364] 讨论:

[0365] 一般而言,处理6天的细胞中的IC<sub>50</sub>低于处理48小时的细胞中的IC<sub>50</sub>。

[0366] 在3个试验细胞系中,MV-4-11细胞系对所有试验化合物最敏感。

[0367] 在4种化合物中,实施例176 (ETC-7114)和实施例62 (ETC-7168) 具有最大细胞毒性。不论处理持续时间如何,在3个试验细胞系中,实施例176 (ETC-7114) 和实施例62 (ETC-7168) 的IC<sub>50</sub>分别≤1μM和≤2μM。当将处理持续时间延长至6天时,实施例176 (ETC-7114) 和实施例62 (ETC-7168) 在过表达eIF4E的K562细胞中的IC<sub>50</sub>减小了超过一半。这些数据提示,实施例176 (ETC-7114) 和实施例62 (ETC-7168) 的细胞毒性效应可能不是细胞系特异性的。

[0368] 处理持续时间影响化合物实施例175 (ETC-7117) 和实施例133 (ETC-7165) 在试验细胞系中的细胞毒性效应。从48小时延长至6天的处理持续时间可以使在P116.c139细胞中的IC<sub>50</sub>减小超过一半。但是,实施例175 (ETC-7117) 和实施例133 (ETC-7165) 在过表达eIF4E的K562细胞中和在D1.1细胞中的IC<sub>50</sub>不受处理持续时间的影响。这些数据提示,实施例175 (ETC-7117) 和实施例133 (ETC-7165) 的细胞毒性效应可能具有更高的细胞系特异性。

[0369] 免疫荧光和系列重新铺板测定

[0370] 方法

[0371] 从新加坡脐带血血库购买脐带血 (CB) 样品。在当地IRB批准的规程下签署知情同意书以后,从新加坡综合医院 (Singapore General Hospital) 得到CML样品。使用聚蔗糖 (Ficoll) 分离,得到MNC,并通过免疫磁珠 (Miltenyi Biotech, 德国) 选择CD34<sup>+</sup>细胞。

[0372] 细胞培养和细胞系的制备

[0373] 从ATCC得到K562细胞系,并在补充了10%FCS、L-谷氨酰胺和青霉素/链霉素的RPMI中生长。

[0374] 系列重新铺板测定

[0375] 将富含CD34的CB和BC细胞融化,并允许在无血清StemPro培养基 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 中恢复过夜,所述StemPro培养基补充了人生长因子和1x营养物补充物 (Invitrogen)。然后将细胞进行药物处理48小时,收获,洗涤,并接种进甲基纤维素 (H4434,

STEMCELL Technologies,加拿大)中。2周后计数集落,分别挑取,并以96-孔形式重新铺板在新鲜甲基纤维素中,并在2周时计数。进行3轮系列重新铺板(代表培养>8周)。

#### [0376] 免疫荧光分析

[0377] 将细胞( $1 \times 10^5$ )通过细胞离心涂片法涂片在载玻片上,用4%低聚甲醛固定,并用针对活化的 $\beta$ -连环蛋白的小鼠单克隆抗体(克隆8E7, Millipore, UK)或针对磷酸-eIF4E S209的兔单克隆抗体(EP2151Y, Abcam, UK)染色。然后将载玻片用PE-缀合的抗-小鼠或FITC-缀合的抗-兔抗体染色。使用荧光显微镜(Olympus IX71S1F3)在40倍放大率得到图像。

#### [0378] 蛋白质印迹法

[0379] 将指数生长的细胞以 $2 \times 10^5$ 个细胞/ml铺板,并处理全细胞裂解物,用于使用识别eIF4E、磷酸-eIF4E的抗体(Cell signaling Technology)进行蛋白质印迹分析。

#### [0380] 讨论

[0381] 如在图1中的A所示,用递增浓度的药物对K562细胞的处理造成eIF4E磷酸化的剂量依赖性下降。类似于在BC-CML细胞系中观察到的结果,我们证实了,用递增剂量的药物对BC-CML原代细胞的处理也会导致eIF4E磷酸化以及有活性的 $\beta$ -连环蛋白的剂量依赖性下降(图1中的B-D)。接下来评估了减少的 $\beta$ -连环蛋白以及eIF4E磷酸化对BC白血病干细胞(LSC)的自我更新能力的功能后果。我们如以前所述(Jamieson等人,2004)进行了系列重新铺板测定。重要的是,已经发现系列重新铺板测定与 $\beta$ -连环蛋白驱动的BC-GMP中的自我更新较好地关联,并且也与多种融合基因驱动的LSC的体内连续移植能力较好地关联(Huntly等人,2004)。使用正常CB CD34<sup>+</sup>细胞,我们发现,对照处理的细胞能够系列重新铺板多达3次(相当于在体外>8周)。我们还发现,用实施例6(ETC-0445)的处理与DMSO相比没有显著改变系列重新铺板效率(图2中的A)。相反,对于CD34<sup>+</sup>BC细胞,使用递增剂量的实施例6(ETC-0445)和实施例1(ETC-5336)的处理与DMSO相比会妨碍系列重新铺板效率(图2中的B和C)。使用递增剂量的实施例2(ETC-6740)对CD34<sup>+</sup>BC细胞的处理不仅在10.0 $\mu$ M和20.0 $\mu$ M妨碍系列重新铺板效率,而且有效地损害BC细胞的系列重新铺板的能力(图2中的D)。

#### [0382] 参考文献

[0383] Huntly, B. J., Shigematsu, H., Deguchi, K., Lee, B. H., Mizuno, S., Duclos, N., Rowan, R., Amaral, S., Curley, D., Williams, I. R., 等人(2004). MOZ-TIF2, but not BCR-ABL, confers properties of leukemic stem cells to committed murine hematopoietic progenitors. *Cancer Cell* 6, 587-596.

[0384] Jamieson, C. H., Ailles, L. E., Dylla, S. J., Muijtjens, M., Jones, C., Zehnder, J. L., Gotlib, J., Li, K., Manz, M. G., Keating, A., 等人(2004). Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. *N Engl J Med* 351, 657-667.

[0385] 使用实施例176(ETC-7114)或实施例62(ETC-7168)对K562细胞的处理造成eIF4E磷酸化的下降(图1中的A);除了eIF4E磷酸化的抑制以外,还观察到BCR-ABL活性的下降,正如CrK1(BCR-ABL的体内底物)的磷酸化的下降所证实的。eIF4E磷酸化的下降还伴有核 $\beta$ -连环蛋白积累的下降,正如使用免疫荧光分析所证实的(图1中的B和C)。

#### [0386] 合成实施例

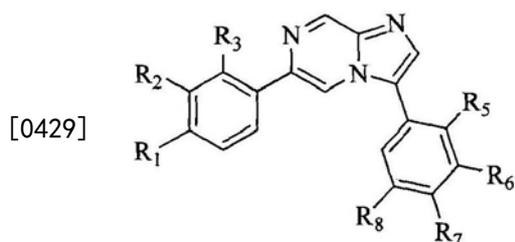
- [0387] 下述实施例用于例证本发明,而不是限制其范围。
- [0388] 缩写
- [0389] CAN:乙腈
- [0390] AcOEt:乙酸乙酯
- [0391] AcOH:乙酸
- [0392] AUC:曲线下面积
- [0393] 盐水:NaCl在水中的饱和溶液
- [0394] cat.:催化剂
- [0395] d:天
- [0396] DCM:二氯甲烷
- [0397] DIEA:二异丙基-乙基-胺
- [0398] DMF:N,N-二甲基甲酰胺
- [0399] DMSO:二甲基亚砷
- [0400] DMSO-d<sub>6</sub>:全氘化的二甲基亚砷
- [0401] dppf:1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
- [0402] EDCI:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
- [0403] Ether:乙醚
- [0404] EtOH:乙醇
- [0405] h:小时
- [0406] HATU:2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓六氟磷酸盐甲铵  
(Methanaminium)
- [0407] HBTU:0-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脒鎓-六氟-磷酸盐
- [0408] hOBt:N-羟基苯并三唑
- [0409] HPLC:高压液相色谱法
- [0410] L:升
- [0411] LC-MS:液相色谱法-质谱法
- [0412] Me:甲基
- [0413] MeOH:甲醇
- [0414] min:分钟
- [0415] m.p.:熔点
- [0416] MS:质谱法
- [0417] NBS:N-溴琥珀酰亚胺
- [0418] NEt<sub>3</sub>:三乙胺
- [0419] NIS:N-碘琥珀酰亚胺
- [0420] NMM:N-甲基吗啉
- [0421] NMR:核磁共振
- [0422] Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>: [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯(II)
- [0423] rt:室温
- [0424] THF:四氢呋喃

[0425] TFA: 三氟乙酸

[0426] TLC: 薄层色谱法

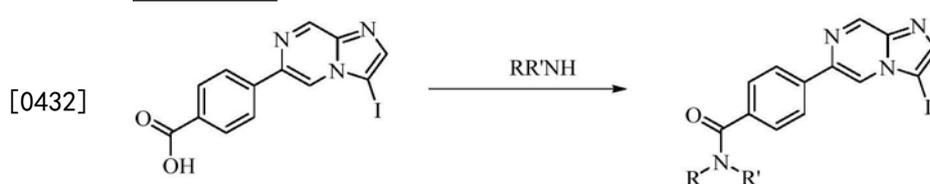
[0427] 如本文中所述或通过已知方法的应用或改进, 制备根据本发明的化合物, 例如, 起始原料、中间体或产物, 所述已知方法是指迄今使用的或在文献中描述的方法。

[0428] 通过已知方法的应用或改进, 可以制备根据本发明使用的化合物, 所述已知方法是指迄今使用的或在文献中描述的方法, 例如在以下文献中描述的那些方法: Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, (1989), 其特此通过引用整体并入。



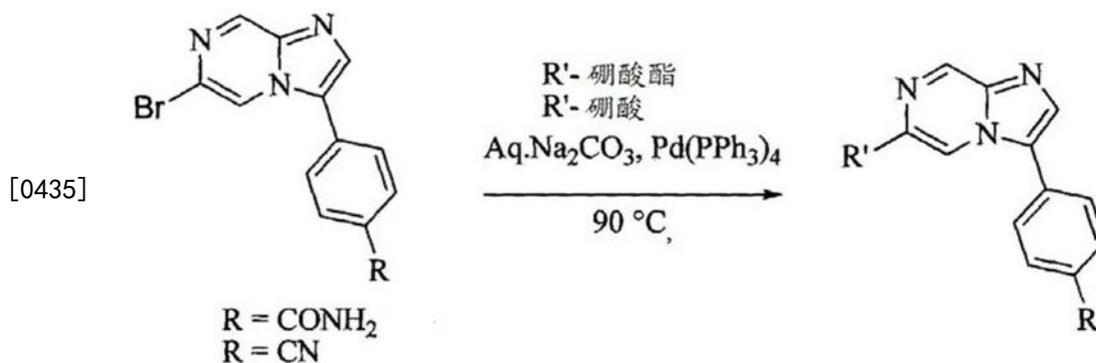
[0430] 式2

[0431] 一般程序A



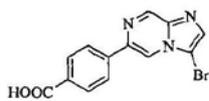
[0433] 向4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸、N-甲基吗啉和HATU在DMF中的溶液中, 加入期望的胺(RR'NH), 并将得到的混合物在氮气气氛下搅拌10h。将反应混合物倒在冰水上, 将沉淀物通过过滤进行分离并干燥, 得到期望的酰胺, 将其原样使用或按照指示进行纯化。

[0434] 一般程序B

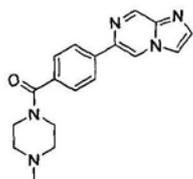


[0436] 向卤代的二环衍生物在1,4-二氧杂环己烷中的溶液中, 加入硼酸或硼酸酯衍生物、K<sub>3</sub>P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>和水和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>。将反应混合物在氩气气氛下在90°C加热12h, 然后穿过硅藻土(celite)过滤, 并在减压下浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化, 得到期望的产物。

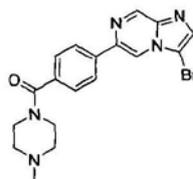
[0437]



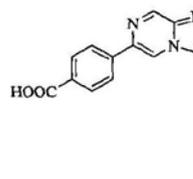
中间体 1



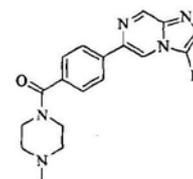
中间体 2



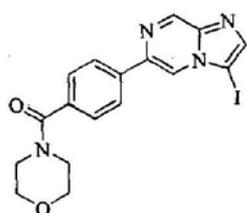
中间体 3



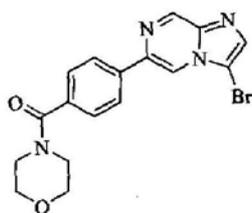
中间体 4



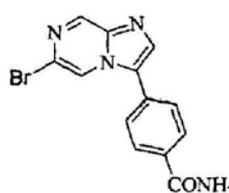
中间体 5



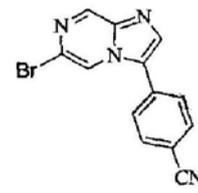
中间体 6



中间体 7



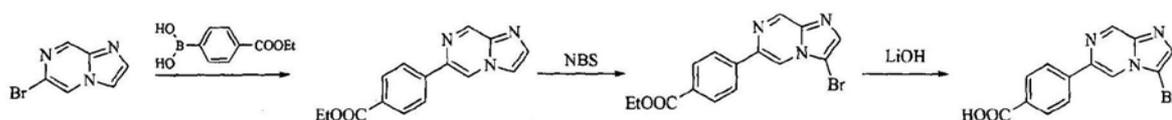
中间体 8



中间体 9

[0438] 中间体1:4-(3-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸

[0439]



中间体 1

[0440] 步骤1:向6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪(30g,151mmol)在甲苯(400mL)中的溶液中,依次加入 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (123g,378mmol)、4-(乙氧基羰基)苯基硼酸(35.2g,181mmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (3.70g,4.50mmol)。将反应混合物在氩气气氛下在90℃搅拌12h,然后穿过硅藻土过滤。将滤液浓缩,并通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱液正己烷/ $\text{EtOAc}$  70:30)纯化残余物,得到作为黄色固体的4-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸乙酯(16g,39%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ :9.35(s,1H),9.17(s,1H),8.15(d, $J=8.4\text{Hz}$ ,2H),8.03(d, $J=8.4\text{Hz}$ ,2H),7.88(s,1H),7.79(s,1H),4.32(q, $J=6.8\text{Hz}$ ,2H),1.44(t, $J=7.2\text{Hz}$ ,3H);MS(ESI) $m/z$  268 [ $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}$ ] $^+$ 。

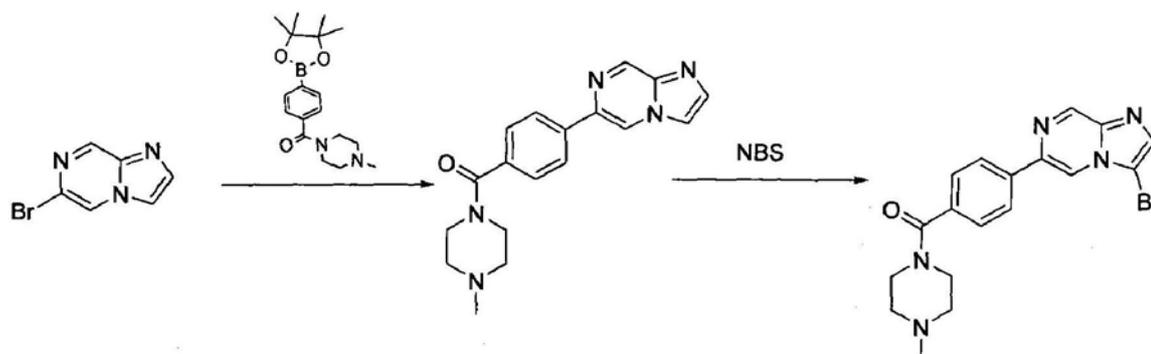
[0441] 步骤2:向4-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸乙酯(16.0g,59.8mmol)在 $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{OH}$ (200/50mL)中的溶液中,加入N-溴琥珀酰胺(12.7g,71.8mmol)。将反应混合物在室温搅拌30min,然后穿过硅藻土过滤。将滤液浓缩,再悬浮于水中,并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取。浓缩有机相,得到作为黄色固体的4-(3-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸乙酯(18.0g,87%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ :9.17(s,1H),8.78(s,1H),8.28(d, $J=8.4\text{Hz}$ ,2H),8.09(d, $J=8.0\text{Hz}$ ,2H),7.94(s,1H),4.34(q, $J=7.2\text{Hz}$ ,2H),1.35(t, $J=7.2\text{Hz}$ ,3H);MS(ESI) $m/z$  345 [ $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2$ ] $^+$ 。

[0442] 步骤3:向4-(3-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸乙酯(27.0g,77.9mmol)在 $\text{THF}/\text{CH}_3\text{OH}$ (300/100mL)中的溶液中,加入LiOH(26.0g,623mmol)和水(100mL)。将反应混合物在室温搅拌5h,然后浓缩,用水(200mL)稀释,并用HCl水溶液酸化至pH 3。将沉淀物通过过滤进行分离并干燥,得到作为白色固体的4-(3-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸

(14.0g, 56%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.17 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.09 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.99 (s, 1H); MS (ESI) m/z 316 [C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>。

[0443] 中间体2和3: (4-(3-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮

[0444]



中间体 2

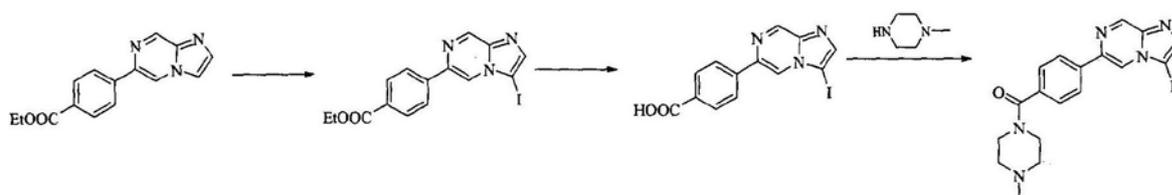
中间体 3

[0445] 步骤1: 向6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪 (2.4g, 12.1mmol) 在DMF中的溶液中, 依次加入 (4-甲基哌嗪-1-基)(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷(dioxaborolan)-2-基)苯基)甲酮 (80% 4.1g, 12.1mmol)、NaHCO<sub>3</sub> (3.1g, 36.3mmol) 在水 (30mL) 中的溶液、水 (3mL) 和 (A-Phos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (400mg, 0.60mmol)。将反应混合物在90℃加热4h, 然后用水 (100mL) 稀释, 并用EtOAc (3×100mL) 萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (硅胶, 洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5至85:15) 纯化, 得到 (4-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮 (1.5g, 65%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.10 (d, J=4.0, 1H), 7.80 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.39 (d, J=8.0, 1H), 3.84 (br s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 2.40 (br s, 4H), 2.35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 322 [M+1]

[0446] 步骤2: 在0℃, 向 ((4-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮 (1.4g, 4.36mmol) 在ACN (15mL) 和DCM (5mL) 中的溶液中, 加入N-溴琥珀酰亚胺 (0.93g, 5.23mmol)。将反应混合物搅拌90min, 同时温热至室温。将反应混合物用DCM稀释, 并用水洗涤。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗制的化合物通过快速柱色谱法 (硅胶, 洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5至90:10) 纯化, 得到作为棕色固体的 ((4-(3-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮 (1.0g, 83%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.82 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.53 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.50 (m, 4H), 3.84 (bs, 2H), 3.50 (br s, 2H), 2.39 (bs, 4H), 2.34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 400。

[0447] 中间体4和5: 4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸和 (4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮

[0448]



中间体 4

中间体 5

[0449] 步骤1:向4-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸乙酯(8.00g,29.9mmol)在DMF(200mL)中的溶液中,加入N-碘琥珀酰亚胺(8.10g,36.0mmol),并将混合物在60℃加热2h,并倒在冰水上。将沉淀物通过过滤进行分离并干燥,得到作为黄色固体的4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸乙酯(11g,94%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:9.13(s,1H),8.80(s,1H),8.29(d,J=8.4Hz,2H),8.07(d,J=8.4Hz,2H),8.00(s,1H),4.37-4.31(m,2H),1.34(t,J=7.2Hz,3H);MS(ESI)m/z 393[C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>。

[0450] 步骤2:将4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸乙酯(11g,30.5mmol)和LiOH·H<sub>2</sub>O(5.00g,121mmol)在THF/CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O(200/50/50mL)中的溶液搅拌12h。将反应混合物浓缩,用水(20mL)稀释,并用HCl水溶液酸化至pH 2。将沉淀物通过过滤进行分离并干燥,得到作为灰白色固体的4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸(8.00g,72%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:9.12(s,1H),8.78(s,1H),8.26(d,J=8.4Hz,2H),8.06(d,J=8.4Hz,2H),8.05(s,1H);MS(ESI)m/z 366[C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0451] 步骤3:将N-甲基吗啉(6.90mL,54.64mmol)、HATU(15.58g,40.98mmol)和N-甲基哌嗪(4.15mL,40.98mmol)依次加入到4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸(10.0g,27.32mmol)在DMF(50mL)中的溶液中。将得到的混合物在氮气气氛下在室温搅拌3h,并用水(100mL)稀释。将沉淀物通过过滤进行分离并干燥,得到作为灰白色固体的(4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(10.5g,86%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:9.15(d,J=1.2Hz,1H),8.44(d,J=1.2Hz,1H),8.05(d,J=8.0Hz,2H),7.83(s,1H),7.57(d,J=8.0Hz,2H),3.85(bs,2H),3.51(bs,2H),2.53(bs,2H),2.41(bs,2H),2.35(s,3H);MS(ESI)m/z 447[C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>IN<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>。

[0452] 中间体6: (4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮的合成

[0453] 将N-甲基-吗啉(3.0mL,7.5mmol)、HATU(7.5g,27mmol)和吗啉(1.26g,14.85mmol)依次加入到4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸(5.0g,3.25mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,并将得到的混合物在氮气气氛下在室温搅拌3h。将反应混合物用水(50mL)稀释,并将已经形成的沉淀物滤出和干燥,得到作为灰白色固体的(4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(2.0g,65%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:9.10(s,1H),8.50(s,1H),8.10(d,2H),7.90(s,1H),7.60(d,2H),3.4-3.9(m,8H);MS(ESI)m/z 434[C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0454] 中间体7: (4-(3-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮

[0455] 向4-(3-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸(8.00g,25.14mmol)在DMF(70mL)中的溶液中,依次加入N-甲基-吗啉(5.5mL,50.28mmol)、HATU(14.4g,37.71mmol)和吗啉(3.32mL,37.71mmol)。将反应混合物在氮气气氛下在室温搅拌3h,然后用水(50mL)稀释。将沉淀物通过过滤进行分离并干燥,得到作为灰白色固体的化合物(4-(3-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(6.40g,66%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:9.15(d,J=1.2Hz,1H),8.44(d,J=1.2Hz,1H),8.05(d,J=8.0Hz,2H),7.83(s,1H),7.57(d,J=8.0Hz,2H),3.85(bs,2H),3.51(bs,2H),2.53(bs,2H),2.41(bs,2H);MS(ESI)m/z 387[C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0456] 中间体8: (6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺5a和4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈

[0457] 向3-溴-6-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪(500mg,1.50mmol)在DMF(20.0mL)中的溶液中,加入4-氨基酰基苯基硼酸(305mg,1.84mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(408mg,3.84mmol)、水(2.00mL)和Pd

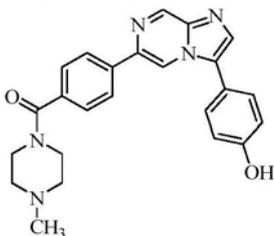
(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (36mg, 0.03mmol)。将混合物在90℃加热2h,并用水稀释。将沉淀物通过过滤进行分离并在真空下干燥,得到作为灰白色固体的4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(300mg, 61%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.04 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.50 (s, 1H); MS (ESI) m/z 317 [C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>4</sub>O]<sup>+</sup>。

[0458] 中间体9: 4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈

[0459] 向6-溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪(3g, 9.26mmol)在DMF(50mL)中的溶液中,加入4-氰基苯基硼酸3(1.632g, 11.1mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(4.91g, 23.15mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.534mg, 0.46mmol)和水(5mL)。将反应混合物在90℃加热1h,并将水加入混合物中以诱导沉淀。将沉淀物通过过滤进行分离,并通过柱色谱法(硅胶,洗脱液石油醚/EtOAc 1:1)纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(2.5g, 90%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.88 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05-7.99 (m, 4H); MS (ESI) m/z 301.1 [C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>4</sub>+2]<sup>+</sup>。

[0460] 实施例1: 4-(3-(4-羟基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮

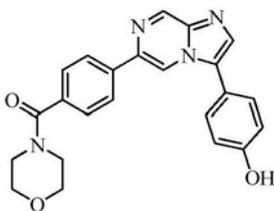
[0461]



[0462] 使用(4-(3-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基环己基)甲酮(中间体7)和4-羟基苯基硼酸作为起始原料,按照一般程序B制备标题化合物。将反应粗产物通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5)纯化,得到作为灰白色固体的4-(3-(4-羟基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(930mg, 40%, AUC HPLC 98.2%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.21 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.86 (bs, 2H), 3.51 (bs, 2H), 2.53 (bs, 2H), 2.41 (bs, 2H), 2.35 (s, 3H); MM (ESI) m/z 414 [C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0463] 实施例2: 4-(3-(4-羟基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基(吗啉代)甲酮

[0464]

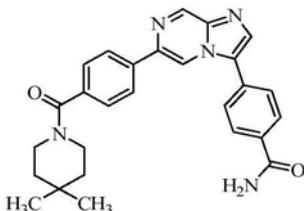


[0465] 使用((4-(3-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(中间体7)和4-羟基苯基硼酸作为起始原料,按照一般程序B制备标题化合物。将反应粗产物通过快速柱色谱法(硅胶,100-200洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5)纯化,得到作为灰白色固体的4-(3-(4-羟基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基(吗啉代)甲酮(150mg, 32%, AUC HPLC 97.6%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.88 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.60 (bs,

8H); MS (ESI)  $m/z$  401  $[C_{23}H_{20}N_4O_3+H]^+$ 。

[0466] 实施例3: 4-(6-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺

[0467]



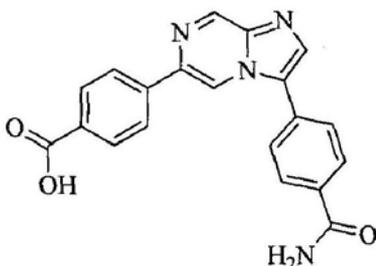
[0468] 步骤1: 按照一般程序A制备标题化合物, 将反应粗产物不经进一步纯化用于下一步。

[0469]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 9.08 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.56 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 3.75 (bs, 2H), 3.40 (bs, 2H), 1.51 (bs, 2H), 1.34 (s, 2H), 1.02 (s, 6H); MS (ESI)  $m/z$  460  $[C_{20}H_{21}N_4O]^+$ 。

[0470] 步骤2: 使用(4,4-二甲基哌啶-1-基)(4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)甲酮和4-氨甲酰基苯基硼酸作为起始原料, 按照一般程序B制备标题化合物。将反应粗产物通过柱色谱法(硅胶, 100-200洗脱液 $CH_2Cl_2/CH_3OH$  90:10)纯化, 得到作为灰白色固体的6-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(130mg, 34%, AUC HPLC95.4%)。  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 9.26 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.06 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.95 (d,  $J=4.8$ Hz, 2H), 7.73 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.52 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H), 6.25 (bs, 1H), 5.74 (bs, 1H), 3.75 (bs, 2H), 3.39 (bs, 2H), 1.49 (bs, 2H), 1.32 (bs, 2H), 1.02 (s, 6H); MS (ESI)  $m/z$  453  $[C_{27}H_{27}N_5O_2+H]^+$ 。

[0471] 中间体10: 4-(3-(4-氨甲酰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸

[0472]



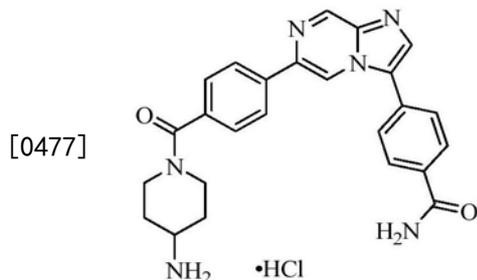
[0473] 中间体10

[0474] 步骤1: 向4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(2.00g, 6.30mmol)在1,4-二氧杂环己烷(25mL)和水(5mL)的混合物中的溶液中, 依次加入4-(乙氧基羰基)苯基硼酸(1.30g, 6.90mmol)、 $Na_2CO_3$ (3.30g, 6.90mmol)和 $Pd(PPh_3)_4$ (363mg, 0.31mmol)。将反应混合物在氩气气氛下在90℃加热16h, 然后穿过短硅藻土垫过滤。将滤液在减压下浓缩, 并将残余物通过快速柱色谱法(硅胶, 洗脱液 $CH_2Cl_2/CH_3OH$  95:5)纯化, 得到作为黄色固体的4-(3-(4-氨甲酰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸乙酯(1.50g, 62%)。MS (ESI)  $m/z$  387  $[C_{22}H_{18}N_4O_3+H]^+$ 。

[0475] 步骤2: 向4-(3-(4-氨甲酰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸乙酯(1.50g, 12.7mmol)在THF/ $CH_3OH$ (20/10mL)中的溶液中, 加入 $LiOH \cdot H_2O$ (870mg, 20.7mmol)。将混合物在室温搅拌5h, 然后在减压下浓缩至更小的体积。将残余物用水(20mL)稀释, 并用2M HCl水

溶液酸化至pH 3。将沉淀物通过过滤进行分离并干燥,得到作为灰白色固体的4-(3-(4-氨甲酰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸(750mg,93%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 9.30(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.17(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.14(s, 1H), 8.10(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.03(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.93(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 3H), 7.49(bs, 1H); MS (ESI)  $m/z$  359 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H}$ ] $^+$ 。

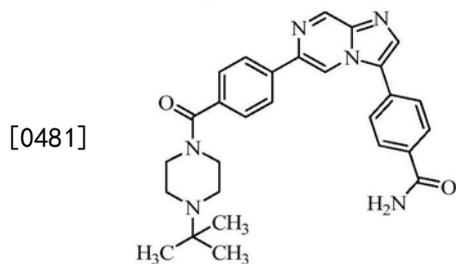
[0476] 实施例4:4-(6-(4-(4-氨基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺盐酸盐



[0478] 步骤1:使用哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯和哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯作为起始原料,按照一般程序A制备1-(4-(3-(4-氨甲酰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯。将反应粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95:5)纯化,得到**oc**保护的中间体。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 9.28(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.16-8.13(m, 3H), 8.08(d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.93(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.49-7.45(m, 3H), 6.89(s, 1H), 4.30-4.20(m, 1H), 3.55-3.46(m, 2H), 3.15-3.10(m, 4H), 1.79-1.71(m, 2H), 1.23(s, 9H); MS (ESI)  $m/z$  541 [ $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0479] 步骤2:向1-(4-(3-(4-氨甲酰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(500mg, 0.98mmol)在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5mL)中的溶液中,加入20%的HCl在1,4-二氧杂环己烷中的溶液(0.15mL, 0.82mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h,然后在减压下浓缩,得到作为黄色固体的4-(6-(4-(4-氨基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺盐酸盐(90mg, 15%, AUC HPLC 96%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 9.54(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.23-8.18(m, 4H), 7.96(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.60(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 4.80(bs, 1H), 3.89-3.85(m, 2H), 3.10-3.00(m, 2H), 2.10-2.00(m, 2H), 1.59-1.50(m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  477 [ $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}$ ] $^+$ 。

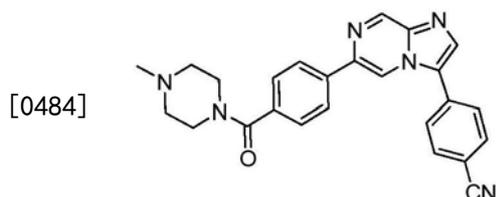
[0480] 实施例5:4-(6-(4-(4-叔丁基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺



[0482] 使用N-叔丁基哌嗪,按照一般程序A制备标题化合物。将反应粗产物通过柱色谱法(硅胶,100-200洗脱液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  97:3)纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(4-叔丁基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(158mg, 70%, AUC HPLC 96%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 9.28(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.16(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 8.13(s, 1H), 8.08

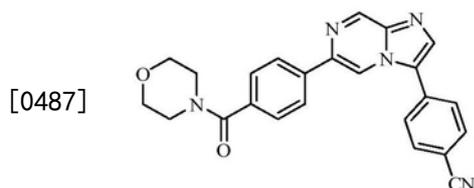
(d, J=8.0Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.0Hz, 3H), 7.45 (bs, 1H), 3.65 (bs, 1H), 2.82 (bs, 1H), 2.70-2.65 (m, 3H), 1.80 (bs, 3H), 1.54 (s, 9H); MS (ESI) m/z 483 [C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0483] 实施例6:4-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈



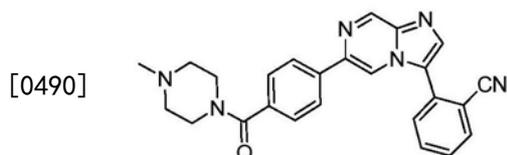
[0485] 在惰性气氛下,向(4-(3-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(200mg,0.50mmol)在甲苯(4mL)和乙醇(2mL)中的溶液中,加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(138mg,1.00mmol)、4-氰基苯基硼酸(110mg,0.75mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(58mg,0.05mmol)。将得到的混合物在微波炉中在140℃加热15min,然后在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10)纯化,得到作为黄色固体的4-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(154.7mg,73%,AUC HPLC99%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.31 (s,1H),9.04 (s,1H),8.25 (s,1H),8.16 (d,J=8.1Hz,2H),8.11-8.04 (m,4H),7.51 (d,J=8.1Hz,2H),3.63 (bs,2H),3.46-3.20 (m,2H),2.32 (bs,4H),2.20 (s,3H); MS (ESI) m/z423 [C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0486] 实施例7:4-(6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈



[0488] 在惰性气氛下,向(4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(200mg,0.52mmol)在甲苯(3mL)和水(1.5mL)的混合物中的溶液中,接连地加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(127g,0.92mmol)、4-氰基苯基硼酸(111mg,0.52mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(53mg,0.05mmol)。将得到的混合物在140℃微波加热15min,然后在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液DCM/MeOH95:5)纯化,得到作为黄色固体的4-(6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(100mg,53%,AUC HPLC 95%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ9.17 (d,J=0.7Hz,1H),8.55 (d,J=1.0Hz,1H),7.95-7.86 (m,3H),7.80 (d,J=8.3Hz,2H),7.72 (d,J=8.3Hz,2H),7.43 (d,J=8.2Hz,2H),3.88-3.22 (m,8H); MS (ESI) m/z 410 [C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

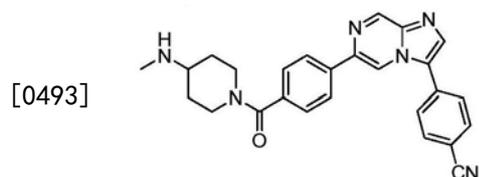
[0489] 实施例8:2-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈



[0491] 在惰性气氛下,向(4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(400mg,0.89mmol)在甲苯(8mL)和乙醇(4mL)的混合物中的溶液中,加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(247mg,1.79mmol)、2-氰基苯基硼酸(197mg,1.34mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(103mg,0.089mmol)。将得到的混合物在微波炉中在140℃加热15min,然后在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,

洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10) 纯化, 得到作为黄色固体的2-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基) 苄腈(134mg, 35%, AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ9.13 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.65 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 3H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.46 (d, J=8.2Hz, 2H), 3.77 (bs, 2H), 3.48 (bs, 2H), 2.52-2.42 (m, 4H), 2.33 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ171.99, 143.89, 141.99, 140.85, 139.26, 137.46, 136.94, 135.46, 135.09, 132.04, 131.99, 131.26, 128.72, 127.97, 125.66, 55.96, 55.53, 46.01, 43.00; MS (ESI) m/z 423 [C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

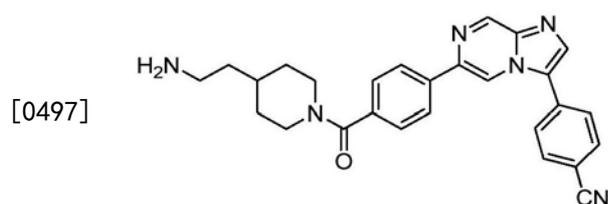
[0492] 实施例9: 4-(6-(4-(4-(甲氨基) 哌啶-1-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基) 苄腈



[0494] 步骤1: 向4-(3-(4-氰基苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基) 苯甲酸(100mg, 0.294mmol) 在DMF (10.0mL) 中的溶液中, 加入HATU (168mg, 0.441mmol)、N-甲基吗啉 (59mg, 0.588mmol) 和甲基(哌啶-4-基) 氨基甲酸叔丁酯 (126mg, 0.588mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌16h, 然后用水 (20mL) 稀释, 并用DCM (3×20mL) 萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶, 洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10) 纯化, 得到作为黄色固体的**boc-保护的衍生物**。MS (ESI) m/z 537 [C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0495] 步骤2: 向1-(4-(3-(4-氰基苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基) 苯甲酰基) 哌啶-4-基(甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.294mmol) 在甲醇 (3mL) 和二氧杂环己烷 (3mL) 中的溶液中, 加入4M HCl在二氧杂环己烷中的溶液 (3mL)。将得到的混合物在室温搅拌18h, 然后在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC (C18, 洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/HCOOH 0.01%) 纯化, 得到作为黄色固体的4-(6-(4-(4-(甲氨基) 哌啶-1-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基) 苄腈(63.3mg, 50%, AUC HPLC 96%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ9.22 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.2Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 4H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.75-4.72 (m, 1H), 3.91 (bs, 1H), 3.17-3.11 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.51 (bs, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ172.10, 144.07, 142.39, 141.09, 139.45, 137.02, 136.83, 134.47, 133.68, 129.78, 128.56, 128.03, 119.37, 115.42, 113.53, 57.32, 31.51; MS (ESI) m/z 437 [C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0496] 实施例10: 4-(6-(4-(4-(2-氨基乙基) 哌啶-1-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基) 苄腈

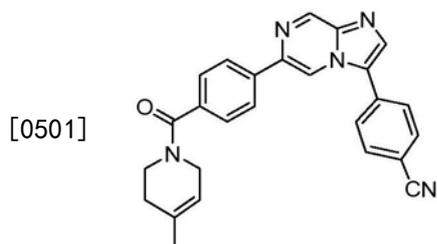


[0498] 步骤1: 向4-(3-(4-氰基苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基) 苯甲酸 (50mg,

0.147mmol) 在DMF (5.0mL) 中的溶液中, 加入HATU (84mg, 0.221mmol)、N-甲基吗啉 (30mg, 0.294mmol) 和2-(哌啶-4-基) 乙基氨基甲酸叔丁酯 (67mg, 0.294mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌16h, 然后用水 (10mL) 稀释, 并用DCM (3×10mL) 萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法 (硅胶, 洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10) 纯化, 得到作为黄色固体的氨基甲酸酯衍生物。MS (ESI) m/z 551 [C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0499] 步骤2: 向2-(1-(4-(3-(4-氰基苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基) 苯甲酰基) 哌啶-4-基) 乙基氨基甲酸叔丁酯 (0.147mmol) 在DCM (1mL) 中的溶液中, 加入TFA (1mL)。将反应混合物在室温搅拌18h, 然后在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC (C18, 洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/HCOOH 0.01%) 纯化, 得到作为黄色固体的4-(6-(4-(4-(2-氨基乙基) 哌啶-1-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基) 苄腈 (15.9mg, 22%, AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.19 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.93 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.13-8.11 (m, 3H), 8.01-7.96 (m, 4H), 7.53 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.69-4.66 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.18-3.15 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.91 (bs, 1H), 1.89 (bs, 1H), 1.75-1.64 (m, 4H), 1.30-1.27 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 171.92, 167.39, 144.03, 142.35, 141.11, 139.14, 137.48, 136.83, 134.46, 133.65, 129.74, 128.50, 127.94, 119.39, 115.32, 113.48, 43.46, 38.38, 34.93, 34.58, 33.46, 32.58; MS (ESI) m/z 451 [C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

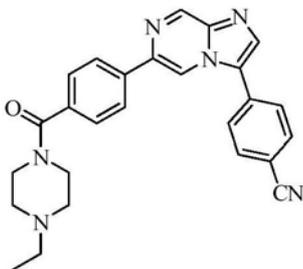
[0500] 实施例11: 4-(6-(4-(4-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基) 苄腈



[0502] 向4-(3-(4-氨基酰基苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基) 苯甲酸 (100mg, 0.279mmol) 在DMF (0.56mL) 中的溶液中, 逐滴加入磷酰氯 (51μl, 0.558mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌4h, 随后加入4-甲基哌啶-4-醇 (43mg, 0.279mmol) 和无水吡啶 (1mL)。将反应混合物冷却至0°C, 并逐滴加入磷酰氯 (28μl, 0.307mmol)。将反应混合物在0°C搅拌至少30min, 并将其温热至室温过夜。然后将反应混合物用水 (25mL) 稀释, 并用EtOAc (3×25mL) 萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法 (硅胶, 洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) 纯化, 得到作为黄色固体的4-(6-(4-(4-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基) 苄腈 (36mg, 31%, AUC HPLC 93%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.29 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 3H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 2H), 5.48-5.23 (br s, 1H), 4.17 (bs., 1H), 3.88 (bs., 2H), 3.50 (bs., 1H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.74 (s., 3H); <sup>13</sup>C NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.12, 141.20, 140.31, 137.37, 136.99, 136.25, 133.45, 132.49, 128.18, 126.49, 125.66, 118.13, 112.69, 112.38, 23.10; MS (ESI) m/z 420 [C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0503] 实施例12: 4-(6-(4-(4-乙基哌嗪-1-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基) 苄腈

[0504]

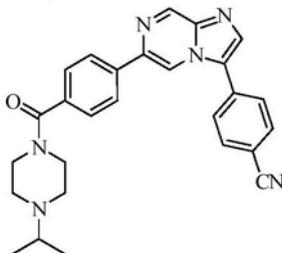


[0505] 步骤1:按照一般程序A制备(4-(3-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)甲酮,并将反应粗产物不经进一步纯化用于下一步。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.11 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.61 (bs, 2H), 3.51 (bs, 4H), 2.39 (bs, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.00 (s, 3H); MS (ESI) m/z 461 [C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>

[0506] 步骤2:使用(4-(3-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)甲酮和4-氰基苯基硼酸作为起始原料,按照一般程序B制备标题化合物。将反应粗产物通过柱色谱法(硅胶,100-200洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5)纯化,得到作为浅绿色固体的4-(6-(4-(4-乙基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄胺(95mg,20%,AUC HPLC 95.7%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.30 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.97 (d, J=8Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.77 (d, J=8Hz, 2H), 7.55 (d, J=8Hz, 2H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.50-3.43 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 6H), 1.10 (t, J=5.4Hz, 3H); MS (ESI) m/z 437 [C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0507] 实施例13:4-(6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄胺

[0508]



[0509] 步骤1:按照一般程序A制备(4-(3-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮,并将反应粗产物不经进一步纯化用于下一步。

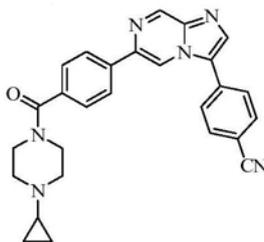
[0510] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.15 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.44 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.85 (bs, 2H), 3.51 (bs, 2H), 2.53 (bs, 2H), 2.41 (bs, 2H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.35 (d, J=8.0Hz, 6H); MS (ESI) m/z 475 [C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>。

[0511] 步骤2:使用(4-(3-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮和4-氰基苯基硼酸作为起始原料,按照一般程序B制备4-(6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄胺。将反应粗产物通过柱色谱法(硅胶,100-200洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98:2)纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄胺(60mg,23%,AUC HPLC>99%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.30 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.0Hz, 2H), 8.03-8.09 (m, 4H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.60 (bs, 4H), 2.66-2.72 (m, 1H), 2.49 (bs, 4H), 0.96 (d, J=6.4Hz, 6H); MS (ESI) m/z 451 [C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0512] 实施例14:4-(6-(4-(4-环丙基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄胺

睛

[0513]



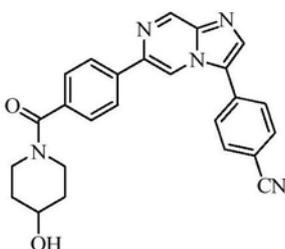
[0514] 步骤1:按照一般程序A制备(4-环丙基哌嗪-1-基)(4-(3-咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)甲酮,并将反应粗产物不经进一步纯化用于下一步。

[0515]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.21 (s, 1H),  $\delta$ 8.89 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 3.75 (bs, 4H), 3.53 (bs, 4H), 2.84-2.90 (m, 1H), 1.10 (s, 2H), 0.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H); MS (ESI)  $m/z$  473 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0516] 步骤2:使用(4-环丙基哌嗪-1-基)(4-(3-咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)甲酮和4-氰基苯基硼酸作为起始原料,按照一般程序B制备标题化合物。将反应粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  97:3)纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(4-环丙基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(65mg, 28%, AUC HPLC 96.9%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.30 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 8.03-8.09 (m, 4H), 7.50 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 3.58 (bs, 4H), 2.62 (bs, 4H), 1.64-1.67 (m, 1H), 0.32 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 0.42 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H); MS (ESI)  $m/z$  449 [ $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0517] 实施例15:4-(6-(4-(4-羟基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈

[0518]



[0519] 步骤1:按照一般程序A制备1-(4-(3-咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-酮,并将反应粗产物不经进一步纯化用于下一步。

[0520]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 9.15 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.44 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 3.85 (bs, 2H), 3.51 (bs, 2H), 2.53 (bs, 2H), 2.41 (bs, 2H); MS (ESI)  $m/z$  446 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}$ ] $^+$ 。

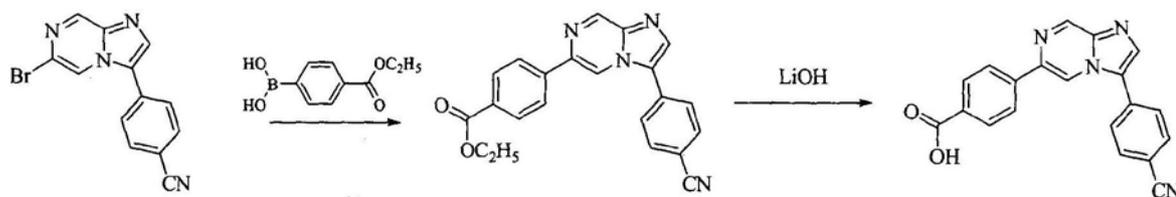
[0521] 步骤2:使用1-(4-(3-咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-酮和4-氰基苯基硼酸作为起始原料,按照一般程序B制备4-(6-(4-(4-氧代哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈。将反应粗产物通过柱色谱法(硅胶,100-200洗脱液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  97:3)纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(4-氧代哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(20mg, 24%, AUC HPLC 96.9%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.31 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.04-8.09 (m, 4H), 7.61 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 3.75 (bs, 8H); MS (ESI)  $m/z$  422 [ $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0522] 步骤3:向4-(6-(4-(4-氧代哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(140mg, 0.34mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中,加入硼氢化钠(19mg, 0.5mmol)。将反应混合物

在室温搅拌1h,并在减压下浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 90:10)纯化,得到作为灰色固体的4-(6-(4-(4-羟基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(65mg,50%,AUC HPLC>99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.30(s,1H),9.03(s,1H),8.23(s,2H),8.03-8.09(m,5H),7.48(d,J=8.4Hz,2H),4.10(d,J=8.0Hz,1H),1.22(bs,8H);MS(ESI)m/z 424[C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0523] 中间体11:4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸乙酯

[0524]

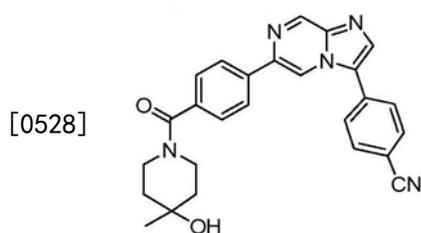


中间体 11

[0525] 步骤1:向4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(5.00g,16.7mmol)在DMF(100mL)中的溶液中,加入4-(乙氧基羰基)苯基硼酸(4.90g,25.2mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.40g,41.5mmol)、水(5.0mL)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(386mg,0.33mmol)。将反应混合物在氩气气氛下在90℃加热2h,然后用水稀释。将沉淀物通过过滤进行分离并在真空下干燥,得到作为灰白色固体的4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸乙酯(2.80g,46%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.28(s,1H),9.07(s,1H),8.25(s,1H),8.22(d,J=6.0Hz,2H),8.08-8.02(m,6H),4.38-4.33(m,2H),1.36(t,J=7.2Hz,3H);MS(ESI)m/z 369[C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>

[0526] 步骤2:向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸乙酯(2.80g,7.61mmol)在THF/CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O(50/20/20mL)中的溶液中,加入LiOH·H<sub>2</sub>O(1.25g,30.5mmol)。将反应混合物在室温搅拌12h,并浓缩至更小的体积。将残余物用水(20mL)稀释,并酸化至pH 2。将沉淀物滤出并干燥,得到作为灰白色固体的4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸(2.00g,80%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:9.30(s,1H),9.08(s,1H),8.22(d,J=9.6Hz,3H),8.06-8.02(m,6H);MS(ESI)m/z 341[C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0527] 实施例16:4-(6-(4-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈

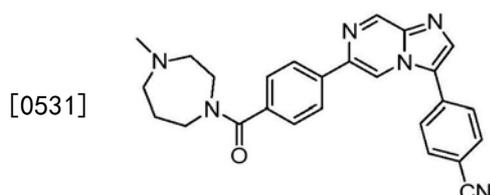


[0528]

[0529] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸(100mg,0.294mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中,加入HATU(168mg,0.442mmol)和N-甲基吗啉(130μl,1.178mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌1h,随后加入4-甲基哌啶-4-醇盐酸盐(89mg,0.587mmol)。将反应混合物搅拌18h,然后用水(25mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈

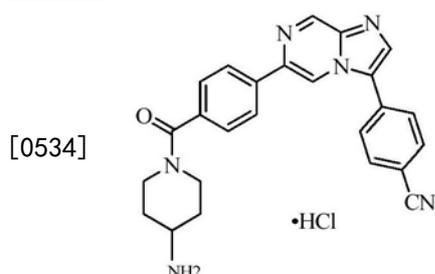
基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(73mg, 57%, AUC HPLC 97%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.28 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 3H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.35 (bs, 1H), 3.51-3.38 (m., 3H), 1.70-1.55 (m, 4H), 1.32 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.70, 144.12, 141.20, 140.29, 137.33, 136.86, 136.24, 133.45, 132.47, 128.19, 127.70, 126.54, 125.68, 118.13, 112.70, 112.39, 68.13, 30.41; MS (ESI) m/z 438 [C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0530] 实施例17: 4-(6-(4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈



[0532] 使用4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸和1-甲基-高哌嗪作为起始原料,根据一般程序A制备标题化合物。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后将它用水(10mL)稀释,并用EtOAc (3×30mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC (C18, 洗脱液ACN, 水, 甲酸0.1%)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(11mg, 17%, AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.30 (d, J=1.2Hz, 1H), 9.03 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.11-8.01 (m, 4H), 7.50 (d, J=7.2Hz, 2H), 3.70-3.60 (m, 4H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.29 (d, J=26.0Hz, 3H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H); MS (ESI) m/z 437 [C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0533] 实施例18: 4-(6-(4-(4-氨基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈盐酸盐

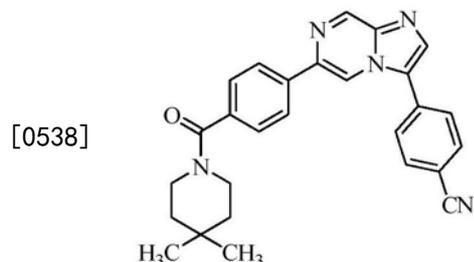


[0535] 步骤1:按照一般程序A制备1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯,并将反应粗产物通过柱色谱法(硅胶, 100-200洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 97:3)纯化。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.30 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.02 (bs, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 4H), 2.10-2.06 (m, 4H), 1.45 (bs, 9H); MS (ESI) m/z 523 [C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0536] 步骤2:将1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.90mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL)和20% HCl于1,4-二氧杂环己烷中的溶液(0.15mL, 0.82mmol)的混合物中的溶液在室温搅拌2h。将反应混合物浓缩,得到作为黄色固

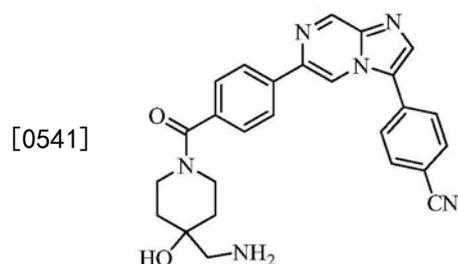
体的4-(6-(4-(4-氨基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈盐酸盐(52mg, 59%, AUC HPLC 98.0%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.32 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.3 (bs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18-8.16 (m, 3H), 8.07-8.04 (m, 4H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 4H), 1.49-1.39 (m, 2H); MS (ESI) m/z 458 [C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0537] 实施例19:4-(6-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈



[0539] 使用4,4-二甲基哌啶作为起始原料,按照一般程序A制备标题化合物。将反应粗产物通过快速柱色谱法(硅胶,100-200洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH95:5)纯化,得到作为浅棕色固体的4-(6-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(35mg, 14%, AUC HPLC 95%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.29 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.99-7.89 (m, 5H), 7.77 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.75 (bs, 2H), 3.39 (bs, 2H), 1.49 (bs, 2H), 1.32 (bs, 2H), 1.01 (s, 6H); MS (ESI) m/z 436 [C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0540] 实施例20:4-(6-(4-(4-(氨基甲基)-4-羟基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈



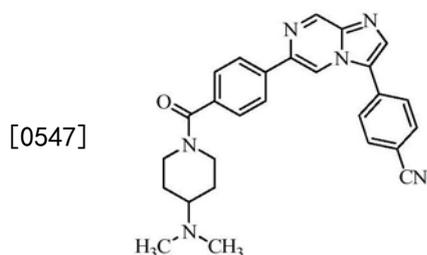
[0542] 步骤1:向4-(氨基甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.0g, 8.69mmol)在THF中的溶液中,加入DMAP(110mg, 0.86mmol)和2,2,2-三氟乙酸乙酯(1.5g, 10.43mmol)。将反应混合物在70℃加热并搅拌6h,然后用乙酸乙酯稀释。将有机层依次用1N HCl(2×10mL)和盐水洗涤,然后经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱液正己烷/EtOAc 70:30)纯化,得到作为油的4-羟基-4-((2,2,2-三氟乙酰氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.00g, 84%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.90 (bs, 1H), 3.79 (bs, 2H), 3.41 (bs, 2H), 3.25-3.18 (m, 4H), 1.57 (bs, 4H), 1.48 (s, 9H); MS (ESI) m/z 327 [C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0543] 步骤2:4-羟基-4-((2,2,2-三氟乙酰氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg, 8.69mmol)在1,4-二氧杂环己烷和30% HCl于1,4-二氧杂环己烷中的溶液(10mL)的混合物中的溶液。将反应混合物在室温搅拌3h,并浓缩,得到作为油的2,2,2-三氟-N-((4-羟基哌啶-4-基)甲基)乙酰胺(400mg, 90%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ5.08 (bs, 1H), 3.37 (bs, 2H), 3.20 (d, J=6.4Hz, 2H), 3.10-3.07 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 2H); MS (ESI) m/z 227 [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0544] 步骤3:向4-(3-(4-羟基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)苯甲酸(300mg, 0.88mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入N-甲基吗啉(270mg, 3.57mmol)、HATU(503mg, 1.32mmol)和2,2,2-三氟-N-((4-羟基哌啶-4-基)甲基)乙酰胺(350mg, 3.57mmol)。将反应混合物在室温搅拌10h,并通过加入水淬灭。用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取水相,并将有机层用盐水溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩。将粗制的化合物通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5)纯化,得到作为灰白色固体的N-((1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)-4-羟基哌啶-4-基)甲基)-2,2,2-三氟乙酰胺(70mg, 20%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.29(s, 2H), 9.03(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.14(d, J=8.4Hz, 2H), 8.09-8.03(m, 4H), 7.49(d, J=8.0Hz, 2H), 4.78(s, 1H), 4.20(bs, 1H), 3.40(bs, 1H), 3.28(bs, 1H), 3.22(d, J=6.0Hz, 2H), 3.15(bs, 1H), 1.52-1.40(m, 4H); MS(ESI) m/z 549 [C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0545] 步骤4:向N-((1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)-4-羟基哌啶-4-基)甲基)-2,2,2-三氟乙酰胺(100mg, 0.17mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中,加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(97mg, 0.44mmol)。将反应混合物搅拌5h,然后在减压下浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 90:10)纯化,得到作为浅黄色固体的4-(6-(4-(4-(氨基甲基)-4-羟基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(50mg, 40%, AUC HPLC 96.7%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.20(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.15-8.11(m, 3H), 8.02-7.96(m, 4H), 7.55(d, J=8.4Hz, 2H), 4.41(bs, 1H), 3.65-3.49(bs, 2H), 3.35(s, 2H), 2.94(s, 2H), 1.77-1.63(m, 4H); MS(ESI) m/z 453 [C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

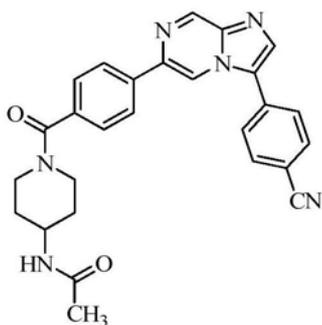
[0546] 实施例21:4-(6-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈



[0548] 使用4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸和NN-二甲基-4-氨基哌啶作为起始原料,按照一般程序A制备标题化合物。将反应粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96:4)纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(65mg, 22%, AUC HPLC 96%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.31(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.16(d, J=8.0Hz, 2H), 8.04-8.09(m, 4H), 7.52(d, J=8.0Hz, 2H), 3.55(bs, 4H), 3.08-3.16(m, 1H), 2.85(t, 6H), 2.25(bs, 4H); MS(ESI) m/z 451 [C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0549] 实施例22:N-(1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)乙酰胺

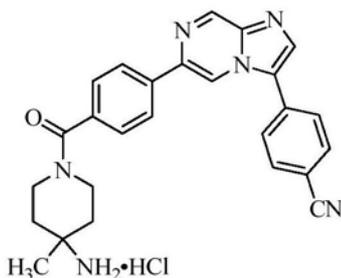
[0550]



[0551] 使用4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸和4-N-乙酰氨基-哌啶作为起始原料,按照一般程序A制备标题化合物。将反应粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  93:7)纯化,得到作为灰白色固体的N-(1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)乙酰胺(80mg,29%,AUC HPLC 96%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 9.21(s,1H),8.96(s,1H),8.14(d, $J=8.4\text{Hz}$ ,2H),8.11(s,1H),8.02-7.96(m,4H),7.54(d, $J=8.0\text{Hz}$ ,2H),3.96(bs,1H),3.72(s,3H),3.09(bs,1H),2.51(bs,2H),4.59(bs,1H),2.02(bs,1H),1.94(s,3H),1.88(bs,1H);MS(ESI) $m/z$  465 $[\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}]^+$ 。

[0552] 实施例23:4-(6-(4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈盐酸盐

[0553]

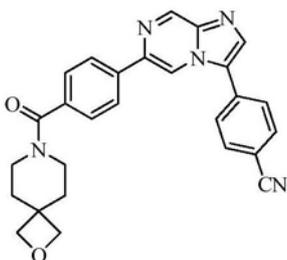


[0554] 步骤1:使用4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸和4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯作为起始原料,按照一般程序A制备1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯。将反应粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95:5)纯化。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9.30(s,1H),9.03(s,1H),8.23(s,1H),8.12(d, $J=8.0\text{Hz}$ ,2H),8.09-8.03(m,4H),7.49(d, $J=8.0\text{Hz}$ ,2H),6.62(bs,1H),3.39-3.35(m,1H),3.21(bs,3H),2.10-1.96(m,3H),1.37-1.30(m,13H);MS(ESI) $m/z$  537 $[\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3+\text{H}]^+$ 。

[0555] 步骤2:将1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.27mmol)在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5mL)和20% $\text{HCl}$ 于1,4-二氧杂环己烷中的溶液(0.15mL,0.82mmol)的混合物中的溶液在室温搅拌2h。将反应混合物浓缩,得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈盐酸盐(76mg,60%,AUC HPLC 97%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9.32(s,1H),9.04(s,1H),8.26(s,1H),8.24(bs,1H),8.17(d, $J=12.0\text{Hz}$ ,2H),8.09-8.04(m,4H),7.49(d, $J=8.0\text{Hz}$ ,2H),3.39-3.29(m,3H),1.76-1.58(m,4H),1.39(bs,3H);MS(ESI) $m/z$  473 $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}+\text{H}]^+$ 。

[0556] 实施例24:4-(6-(4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈

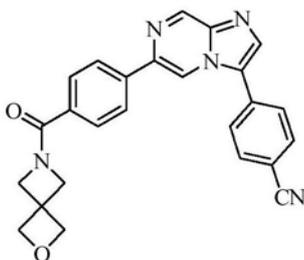
[0557]



[0558] 使用4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸和2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷作为起始原料,按照一般程序A制备标题化合物。将反应粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5)纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(58mg,25%,AUC HPLC 96%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.30(s,1H),9.04(s,1H),8.24(s,1H),8.14(d,J=8.0Hz,2H),8.09-8.03(m,4H),7.27(d,J=8.0Hz,2H),4.33(bs,4H),3.53(bs,2H),3.28(bs,2H),1.78-1.72(m,4H);MS(ESI)m/z 450[C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0559] 实施例25:4-(6-(4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈

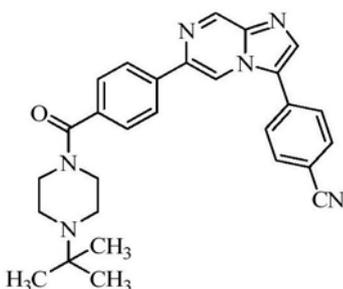
[0560]



[0561] 使用4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸和2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷作为起始原料,按照一般程序A制备标题化合物。将反应粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 93:7)纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(40mg,33%,AUC HPLC 96%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.30(s,1H),9.09(s,1H),8.25(s,1H),8.12(d,J=8.4Hz,2H),8.01-8.10(m,4H),7.27(d,J=8.0Hz,2H),4.70(bs,4H),4.50(bs,2H),4.20(bs,2H);MS(ESI)m/z 422[C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0562] 实施例26:4-(6-(4-(4-叔丁基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈

[0563]

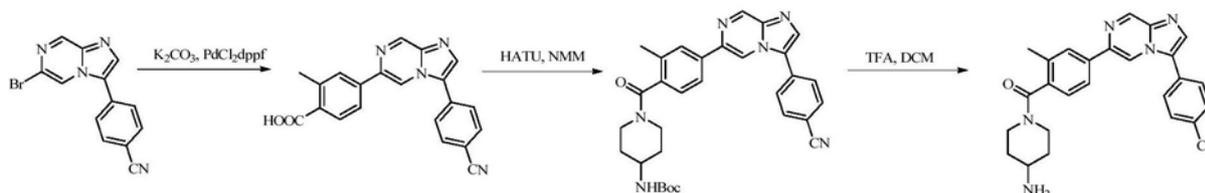


[0564] 使用4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸和N-叔丁基哌嗪作为起始原料,按照一般程序A制备标题化合物。将反应粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5)纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(4-叔丁基哌嗪-1-羰基)苯基)

咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(137mg,27%,AUC HPLC 98%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 9.29(s,1H),9.02(s,1H),8.21(s,1H),8.14(d,J=8.0Hz,2H),8.13-8.03(m,4H),7.49(d,J=8.0Hz,2H),3.59(bs,2H),2.49-2.43(m,6H),1.02(s,9H);MS(ESI)m/z 465[C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0565] 实施例27:4-(6-(4-(4-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈

[0566]



[0567] 步骤1:在惰性气氛下,向6-溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪(5.00g,15.4mmol)在DMF(60mL)中的溶液中,加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.08g,38.6mmol)、4-氰基苯基硼酸(2.66g,16.9mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(356mg,0.31mmol)。将得到的混合物在80℃搅拌48h,然后在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液己烷/EtOAc 3:2)纯化,得到作为粉红色固体的粗制的4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(1.51g,33%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ9.07(d,J=1.2Hz,1H),8.88(d,J=1.2Hz,1H),8.27(s,1H),8.02(q,J=7.8Hz,4H);MS(ESI)m/z 301[C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>。

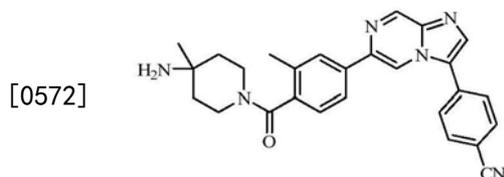
[0568] 步骤2:在室温在惰性气氛下,将4-二羟硼基-2-甲基苯甲酸(100mg,0.55mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(138mg,1.00mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(73.1mg,0.01mmol)依次加入到4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(150mg,0.50mmol)在DMF中的溶液中。将反应混合物回流18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩,得到作为棕色固体的4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-甲基苯甲酸(105mg,83%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 12.87(bs,1H),9.31(s,1H),9.07(s,1H),8.24(s,1H),8.10-8.04(m,5H),8.02(d,J=8.2Hz,1H),7.94(d,J=8.2Hz,1H),2.62(s,3H);MS(ESI)m/z 355[C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0569] 步骤3:向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-甲基苯甲酸(50mg,0.14mmol)在DMF(3mL)中的溶液中,加入HATU(80mg,0.21mmol)、N-甲基吗啉(57mg,0.56mmol)和哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯盐酸盐(56mg,0.30mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液EtOAc)纯化,得到作为灰白色粉末的1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-甲基苯甲酰基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(63mg,83%)。MS(ESI)m/z 437[C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0570] 步骤4:将1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-甲基苯甲酰基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯在DCM(3mL)和TFA(3mL)中的溶液在室温搅拌18h。将反应混合物在减压下浓缩,并将残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/HCOOH 0.01%)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(38mg,94%,AUC HPLC 98%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ9.16(d,J=1.4Hz,1H),8.89(d,J=1.4Hz,1H),8.08(s,1H),8.00-7.88(m,6H),7.33(t,J=8.6Hz,1H),4.78(s,1H),3.60

(bs, 1H), 3.43 (t, J=11.3Hz, 1H), 3.21 (t, J=11.9Hz, 1H), 2.97 (bs, 3H), 2.38 (d, J=3.8Hz, 3H), 2.17 (d, J=12.3Hz, 1H), 1.97 (bs, 1H), 1.71-1.42 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 171.84, 163.22, 163.88, 162.53, 143.96, 142.33, 141.26, 138.66, 137.22, 136.79, 134.45, 133.65, 129.74, 127.91, 127.57, 127.21, 125.59, 119.72, 119.38, 115.20, 113.47, 46.00, 40.81, 31.85, 31.36, 30.84, 19.05; MS (ESI)  $m/z$  437 [ $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}+\text{H}$ ] $^+$ .

[0571] 实施例28: 4-(6-(4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-羰基)-3-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈

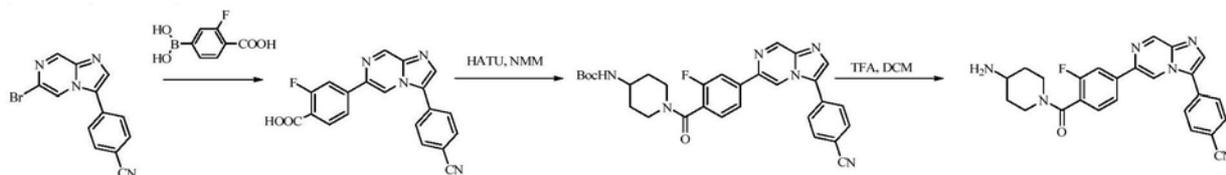


[0573] 步骤1: 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-甲基苯甲酸 (55mg, 0.15mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液中, 加入HATU (86mg, 0.30mmol)、N-甲基吗啉 (31mg, 0.30mmol) 和哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯盐酸盐 (65mg, 0.30mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h, 然后用水 (10mL) 稀释, 并用DCM (3 $\times$ 10mL) 萃取水相。将合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法 (硅胶, 洗脱液EtOAc) 纯化, 得到作为灰白色粉末的1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-甲基苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯7 (36mg, 83%)。MS (ESI)  $m/z$  437 [ $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0574] 步骤2: 将1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-甲基苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯在DCM (3mL) 和TFA (3mL) 中的溶液在室温搅拌18h。将反应混合物在减压下浓缩, 并将残余物通过制备型HPLC (C18, 洗脱液ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ / $\text{HCOOH}$  0.01%) 纯化, 得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-羰基)-3-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈 (37mg, 54%, AUC HPLC 99%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 9.18 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.91 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05-7.86 (m, 6H), 7.32 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.37-3.90 (m, 2H), 3.78-3.51 (m, 1H), 3.61-3.32 (m, 1H), 2.98 (t, J=8.6Hz, 3H), 1.93-1.64 (m, 2H), 1.61 (bs, 2H), 1.36 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 170.32, 142.54, 140.94, 139.92, 137.19, 136.04, 135.36, 134.88, 132.27, 128.43, 126.51, 124.11, 117.95, 113.77, 112.07, 37.45, 36.95, 36.30, 17.72; MS (ESI)  $m/z$  451 [ $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0575] 实施例29: 4-(6-(4-(4-氨基哌啶-1-羰基)-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈

[0576]



[0577] 步骤1: 在惰性气氛下, 将4-二羟硼基-2-氟苯甲酸 (102mg, 0.55mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (138mg, 1.00mmol) 和Pd (dppf)  $\text{Cl}_2$  (73.1mg, 0.01mmol) 依次加入到4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈 (150mg, 0.50mmol) 在DMF中的溶液中。将反应混合物回流18h, 然后用水 (10mL) 稀释, 并用DCM (3 $\times$ 10mL) 萃取。将合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥、过滤并在减压下浓缩,

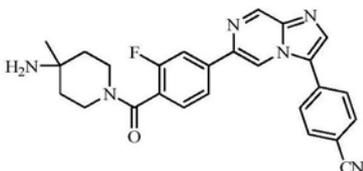
得到作为棕色固体的粗制的- (3- (4-氰基苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基) -2-氟苯甲酸 (161mg, 67%)。MS (ESI) m/z 359 [C<sub>20</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0578] 步骤2: 向4- (3- (4-氰基苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基) -2-氟苯甲酸 (60mg, 0.17mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液中, 接连地加入HATU (95mg, 0.25mmol)、N-甲基吗啉 (67mg, 0.67mmol) 和哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯盐酸盐 (67mg, 0.34mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h, 然后用水 (10mL) 稀释, 并用DCM (3×10mL) 萃取水相。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 洗脱液EtOAc) 纯化, 得到作为灰白色粉末的1- (4- (3- (4-氰基苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基) -2-氟苯甲酰基) 哌啶-4-基氨基甲酸酯 (70mg, 76%)。MS (ESI) m/z 441 [C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0579] 步骤3: 将1- (4- (3- (4-氰基苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基) -2-氟苯甲酰基) 哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 (70mg, 0.13mmol) 在DCM (3mL) 和TFA (3mL) 中的溶液在室温搅拌18h。将反应混合物在减压下浓缩, 并将残余物通过制备型HPLC (C18, 洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/HCOOH 0.01%) 纯化, 得到作为白色固体的4- (6- (4- (4-氨基哌啶-1-羰基) -3-氟苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基) 苄腈 (39mg, 53%, AUC HPLC 98%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.20 (d, J=1.4Hz, 1H), 9.00 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07-7.91 (m, 6H), 7.50 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.75 (d, J=13.7Hz, 1H), 3.69 (d, J=12.6Hz, 1H), 3.39-3.18 (m, 2H), 2.98 (t, J=11.7Hz, 1H), 2.11 (d, J=12.1Hz, 1H), 1.97 (d, J=11.7Hz, 1H), 1.97-1.45 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 170.23, 166.98, 161.24, 158.80, 144.16, 142.48, 141.84, 139.82, 136.98, 134.49, 133.61, 130.45, 129.86, 128.20, 125.04, 124.85, 124.06, 124.03, 119.40, 115.980, 115.24, 115.01, 113.61, 46.78, 41.45, 32.61, 31.88; MS (ESI) m/z 441 [C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0580] 实施例30: 4- (6- (4- (4-氨基-4-甲基哌啶-1-羰基) -3-氟苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基) 苄腈

[0581]



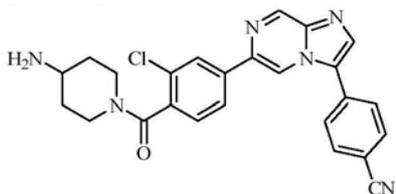
[0582] 步骤1: 向4- (3- (4-氰基苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基) -2-氟苯甲酸 (90mg, 0.25mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液中, 接连地加入HATU (95mg, 0.25mmol)、N-甲基吗啉 (55mg, 0.50mmol) 和哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯盐酸盐 (106mg, 0.50mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h, 然后用水 (10mL) 稀释, 并用DCM (3×10mL) 萃取水相。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法 (硅胶, 洗脱液EtOAc) 纯化, 得到作为灰白色粉末的1- (4- (3- (4-氰基苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基) -2-氟苯甲酰基) -4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯。MS (ESI) m/z 455 [C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0583] 步骤2: 将1- (4- (3- (4-氰基苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基) -2-氟苯甲酰基) -4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯在DCM (3mL) 和TFA (3mL) 中的溶液在室温搅拌18h。将反应混合物在减压下浓缩, 并将残余物通过制备型HPLC (C18, 洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/HCOOH 0.01%) 纯化, 得到作为白色固体的4- (6- (4- (4-氨基-4-甲基哌啶-1-羰基) -3-氟苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基) 苄腈 (42mg, 经2步的收率为37%, AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.20 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.99 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02-7.94 (m, 6H), 7.50 (t, J=

5.0Hz, 1H), 4.41 (d, J=14.1Hz, 1H), 3.60 (d, J=14.5Hz, 1H), 3.49-3.34 (m, 2H), 2.05-1.76 (m, 4H), 1.50 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 165.53, 159.80, 157.35, 142.70, 140.99, 140.55, 140.47, 138.36, 138.33, 135.50, 133.03, 132.13, 129.03, 128.40, 126.75, 123.36, 123.18, 122.60, 117.94, 114.54, 113.81, 113.57, 11.16, 52.22, 42.86, 37.46, 35.17, 34.42, 20.74; MS (ESI) m/z 455 [ $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0584] 实施例31: 4-(6-(4-(4-氨基哌啶-1-羰基)-3-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈

[0585]

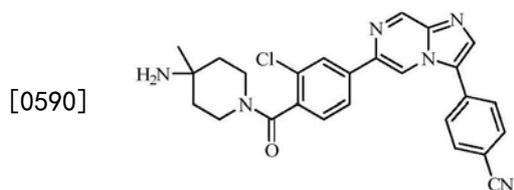


[0586] 步骤1: 在惰性气氛下, 将4-二羟硼基-2-氯苯甲酸 (110mg, 0.55mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (138mg, 1.00mmol) 和  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (73.1mg, 0.01mmol) 依次加入到4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈 (150mg, 0.50mmol) 在DMF中的溶液中。将反应混合物在80°C搅拌18h, 然后用水 (10mL) 稀释, 并用DCM (3×10mL) 萃取。将合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥、过滤并在减压下浓缩, 得到作为棕色固体的4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-氯苯甲酸 (127mg, 68%)。MS (ESI) m/z 375 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0587] 步骤2: 在惰性气氛下, 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-氯苯甲酸 (53mg, 0.14mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液中, 加入HATU (80mg, 0.21mmol)、N-甲基吗啉 (57mg, 0.56mmol) 和哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯盐酸盐 (56mg, 0.28mmol)。将反应混合物在室温搅拌18h, 然后用水 (10mL) 稀释, 并用DCM (3×10mL) 萃取。将合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法 (硅胶, 洗脱液EtOAc) 纯化, 得到作为灰白色粉末的1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-氯苯甲酰基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 (70mg, 89%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 9.26 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.23 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.07-7.96 (m, 2H), 7.93-7.81 (m, 4H), 7.35 (m, J=9.8Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.44 (t, J=12.5Hz, 1H), 3.18 (t, J=11.5Hz, 1H), 3.00-2.94 (m, 3H), 2.08 (d, J=10.6Hz, 1H), 1.93 (t, J=10.3Hz, 1H), 1.45 (s, 9H); MS (ESI) m/z 457 [ $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0588] 步骤3: 向1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-氯苯甲酰基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 (70mg, 0.13mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中, 加入TFA (5mL), 并将得到的混合物在室温搅拌18h。将反应混合物在减压下浓缩, 并通过制备型HPLC (C18, 洗脱液ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ / $\text{HCOOH}$  0.01%) 纯化, 得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-氨基哌啶-1-羰基)-3-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈 (15mg, 26%, AUC HPLC 97%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 9.20 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.93 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.04-8.15 (m, 2H), 7.98 (m, J=7.6Hz, 4H), 7.45 (m, J=9.7Hz, 1H), 4.73 (t, J=14.9Hz, 1H), 3.53 (t, J=12.5Hz, 1H), 3.11-3.27 (m, 2H), 2.98 (m, J=6.5Hz, 1H), 2.09 (d, J=14.2Hz, 1H), 1.93 (t, J=13.0Hz, 1H), 1.70-1.45 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 167.27, 167.15, 142.72, 140.99, 139.16, 139.04, 138.33, 135.51, 135.34, 135.21, 133.03, 132.15, 130.59, 130.50, 128.42, 127.91, 127.49, 127.44, 126.75, 125.32, 125.27, 114.50, 112.14, 45.44, 44.87, 39.84, 39.03, 31.72, 31.13, 30.85; MS (ESI) m/z 457 [ $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0589] 实施例32:4-(6-(4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-羰基)-3-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈

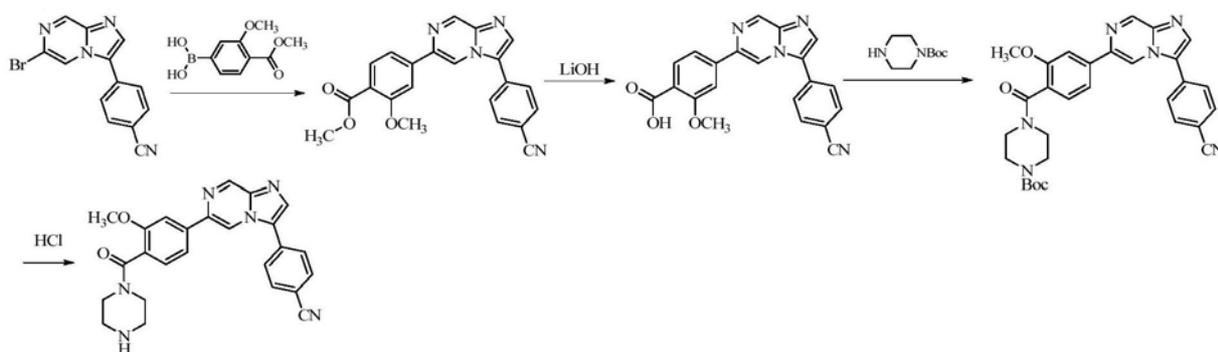


[0591] 步骤1:向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-氯苯甲酸(75mg, 0.20mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,接连地加入HATU(114mg,0.30mmol)、N-甲基吗啉(61mg, 0.40mmol)和4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯盐酸盐(86mg,0.40mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并将水层用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液EtOAc)纯化,得到作为灰白色粉末的1-(2-氯-4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯。MS(ESI)m/z 471[C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0592] 步骤2:将1-(2-氯-4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯在DCM(3mL)和TFA(3mL)中的溶液在室温搅拌18h。将反应混合物在减压下浓缩,并将残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/HCOOH 0.01%)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-羰基)-3-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(11mg,经2步的收率为13%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ 9.20(d,J=1.3Hz,1H),8.99(d,J=1.3Hz,1H),8.24(s,1H),8.21-7.88(m,2H),7.98(m,J=5.7Hz,4H),7.46(d,J=8.0Hz,1H),4.32-4.00(m,1H),3.71-3.51(m,1H),3.50-3.30(m,2H),1.93-1.51(m,4H),1.37(d,J=4.0Hz,3H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ170.32,142.54,140.94,139.92,137.19,136.04,135.36,134.88,132.27,128.43,126.51,124.11,117.95,113.77,112.07,43.01,37.45,36.95,36.3,17.72;MS(ESI)m/z 471[C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0593] 实施例33:4-(6-(3-甲氧基-4-(哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈

[0594]



[0595] 步骤1:向4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(2.00g,6.91mmol)在1,4-二氧杂环己烷中的溶液中,加入3-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苯基硼酸(1.76g,8.7mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.46g,13.8mmol)在水中的水溶液和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(498mg,0.43mmol)。将反应混合物在氩气气氛下在90℃加热3h,并穿过硅藻土过滤。将滤液浓缩,并将残余物通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98:2)纯化,得到作为黄色固体的4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]

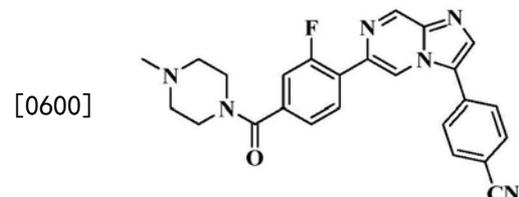
吡嗪-6-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(1.20g, 44%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.87 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); MS (ESI), m/z 385 [C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0596] 步骤2: 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(1.20g, 3.20mmol)在THF/CH<sub>3</sub>OH(40/10mL)中的溶液中,加入LiOH(440mg, 9.7mmol)在水(10mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌5h,并在真空中浓缩。将残余物首先用水(10mL)稀释,然后使用2N HCl水溶液酸化至pH 3。将黄色沉淀物通过过滤分离,并用水洗涤,然后在真空下干燥,得到作为浅黄色固体的4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-甲氧基苯甲酸(800mg, 80%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.91 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.91 (s, 3H); MS (ESI), m/z 371 [C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0597] 步骤3: 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-甲氧基苯甲酸(300mg, 0.81mmol)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中,加入N-甲基吗啉(250mg, 2.43mmol)、HATU(465mg, 1.22mmol)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(230mg, 1.22mmol)。将反应混合物在室温搅拌10h,并用水稀释,然后用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 97:3)纯化,得到作为灰白色固体的4-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-甲氧基苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg, 30%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.29 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.37-3.29 (m, 4H), 1.39 (s, 9H); MS (ESI) m/z 539 [C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0598] 步骤4: 将4-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-甲氧基苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg, 0.09mmol)在1,4-二氧杂环己烷和30% HCl于1,4-二氧杂环己烷中的溶液(1mL)的混合物中的溶液在室温搅拌3h,并在减压下浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱液10% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 90:10)纯化,得到作为浅黄色固体的4-(6-(3-甲氧基-4-(哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(25mg, 30%, AUC HPLC 88%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.21 (bs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.12 (bs, 1H), 8.02-7.96 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.14 (bs, 2H), 3.03 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 439 [C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0599] 实施例34: 4-(6-(2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈



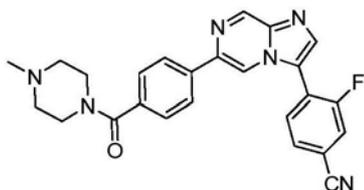
[0601] 步骤1: 向4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(50mg, 0.167mmol)在DMF(2mL)和水(1, 3mL)的混合物中的溶液中,加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(35mg, 0.334mmol)、4-二羟硼基-3-氟苯甲酸(33mg, 0.183mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(19mg, 0.016mmol)。将得到的混合物在微波反应器中在140

℃加热0.5h,并穿过硅藻土过滤。将滤液在减压下浓缩,并将残余物通过柱色谱法纯化,得到作为灰白色固体的4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-3-氟苯甲酸(25.0mg, 42.3%, AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.33 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10-8.01 (m, 5H), 7.84 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.72 (d, J=12.6Hz, 2H); MS (ESI) m/z 359 [C<sub>20</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0602] 步骤2:向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-3-氟苯甲酸(30mg, 0.083mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)和DMF(1,3mL)的混合物中的溶液中,依次加入DIPEA(60μL, 0.351mmol)、HOBt(23mg, 0.175mmol)、EDCI·HCl(33mg, 0.175mmol)和N-甲基哌嗪(14μL, 0.125mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌16h,然后在真空下除去溶剂。将粗残余物通过柱色谱法纯化,得到作为白色固体的4-(6-(2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(16mg, 45%, AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.36 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (t, J=7.8Hz, 1H), 8.15-8.03 (m, 4H), 7.44 (d, J=11.4Hz, 1H), 7.39 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.64-3.62 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 4H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI) m/z 441 [C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0603] 实施例35:3-氟-4-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈

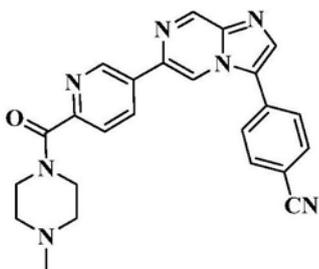
[0604]



[0605] 在惰性气氛下,向(4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(200mg, 0.45mmol)在甲苯(4mL)和乙醇(2mL)的混合物中的溶液中,加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(124mg, 0.89mmol)、4-氰基-2-氟苯基硼酸(88mg, 0.54mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(52mg, 0.045mmol)。将得到的混合物在微波反应器中在140℃加热15min,然后在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10)纯化,得到作为黄色固体的3-氟-4-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(18.1mg, 9%, AUC HPLC 96%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.21 (s, 1H), 8.74 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.2Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.2Hz, 2H), 3.81 (bs, 2H), 3.53 (bs, 2H), 2.55-2.52 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 171.97, 160.63, 143.81, 142.39, 140.94, 139.19, 138.00, 136.99, 133.17, 130.43, 128.75, 127.91, 122.44, 122.00, 121.61, 118.25, 116.42, 115.57, 55.98, 55.58, 46.01; MS (ESI) m/z 441 [C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0606] 实施例36:4-(6-(6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈

[0607]

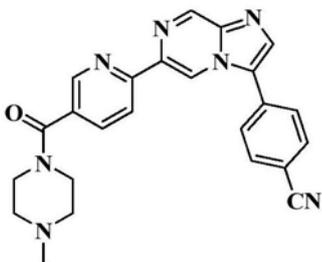


[0608] 步骤1:向4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(140mg,0.468mmol)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸甲酯(246mg,0.936mmol)在DMF/H<sub>2</sub>O(6:1,3.5mL)的混合物中的溶液中,加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(148mg,1.40mmol)。将混悬液剧烈搅拌,同时用N<sub>2</sub>脱气5min,然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(54mg,0.046mmol)。将混合物加热至100℃保持3h,然后在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法纯化,得到作为灰白色固体的5-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡啶甲酸甲酯(120mg,72%)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ9.42(s,1H),9.35(s,1H),9.25(s,1H),8.66(d,J=10.8Hz,1H),8.28(s,1H),8.18(d,J=8.4Hz,1H),8.12-8.05(m,4H),3.92(s,3H);MS(ESI)m/z 356[C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0609] 步骤2:将5-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡啶甲酸甲酯(60mg,0.169mmol)和5N氢氧化钠溶液(135μL,0.676mmol)在甲醇(3mL)中的溶液在室温搅拌1小时。在室温将5N盐酸(319μL)加入反应溶液中,随后用乙酸乙酯萃取。将萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩。向粗制酸(50mg,0.146mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中,依次加入N-甲基哌嗪(41μL,0.366mmol)、HBTU(139mg,0.366mmol)、HOBT(38mg,0.278mmol)和DIPEA(127μL,0.733mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌12h,然后将它用水(3mL)稀释,并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×10mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法纯化,得到作为浅棕色固体的4-(6-(6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(35mg,56%,AUC HPLC 96%)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ9.33(s,1H),9.28(s,1H),9.27(s,1H),8.57(d,J=10.2Hz,1H),8.26(s,1H),8.13-8.02(m,4H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),3.71-3.64(m,2H),3.50-3.42(m,2H),2.45-2.37(m,2H),2.34-2.26(m,2H),2.20(s,3H);MS(ESI)m/z 424[C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0610] 实施例37:4-(6-(5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈

[0611]



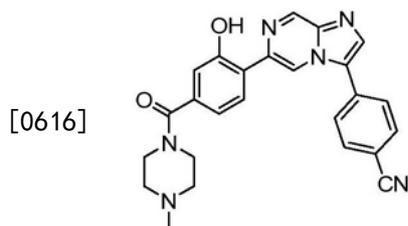
[0612] 步骤1:将4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(50mg,0.167mmol)、6-溴烟酸乙酯(39mg,0.167mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(12mg,0.016mmol)和六甲基二锡(35μL,0.167mmol)在无水DMF(0.5mL)中的混合物在100℃加热3h,然后冷却至室温,并在真空下除去溶剂。将粗残余物通过柱色谱法纯化,得到作为灰白色固体的6-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)烟酸甲酯(29.6mg,48%)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ9.42(s,1H),9.36(s,1H),

9.16 (s, 1H), 8.53-8.46 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.38 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.36 (t, J=7.2Hz, 2H); MS (ESI) m/z 370 [C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

[0613] 步骤2: 将6-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)烟酸甲酯(20mg, 0.054mmol)和5N氢氧化钠溶液(43μL, 0.216mmol)在乙醇(1ml)中的溶液在室温搅拌1小时。在室温将5N盐酸(101μL)加入反应溶液中,随后用乙酸乙酯萃取。将萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩,并不经进一步纯化地直接用于下一步。

[0614] 向上述酸(15mg, 0.043mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液中,依次加入N-甲基哌嗪(12μL, 0.109mmol)、HBTU(42mg, 0.109mmol)、HOBT(12mg, 0.083mmol)和DIPEA(13μL, 0.073mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌12h,然后用水(1mL)稀释,并用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法纯化,得到作为浅棕色固体的4-(6-(5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(12mg, 66%, AUC HPLC 93.6%)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.34 (d, J=12.0Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.05-7.98 (m, 3H), 3.68-3.63 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 4H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI) m/z 424 [C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O+H]<sup>+</sup>.

[0615] 实施例38:4-(6-(2-羟基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈



[0617] 步骤1: 在室温下,向3-甲氧基-4-溴苯甲酸(500mg, 2.16mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入NMM(0.44g, 4.32mmol),随后加入HATU(1.23g, 3.24mmol),并搅拌30min。加入1-甲基哌嗪(0.24g, 2.38mmol),并在室温搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到作为棕色固体的350mg(83%)(4-溴-3-甲氧基苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(AUC LC-MS 83%)。

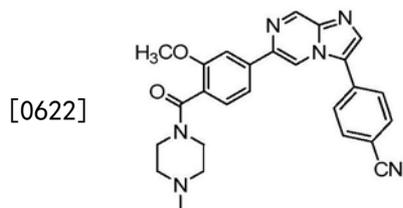
[0618] 步骤2: 向(4-溴-3-甲氧基苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(350mg)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)中的溶液中,加入双戊酰二硼(0.30g, 1.19mmol)、KOAc(330mg, 3.36mmol)、PdCl<sub>2</sub>dppf(24mg, 0.03mmol)和dppf(18mg, 0.033mmol)。将反应混合物在90℃加热16h,用EtOAc稀释,并用水洗涤,将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到作为棕色液体的350mg(3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮,将其不经进一步纯化地用于下一步。

[0619] 步骤3: 向4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(232mg)、(3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(350mg)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(412mg, 1.94mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5mL)和水(5mL)中的混合物中,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(56mg, 0.048mmol)。将反应混合物在氩气气氛下在90℃加热16h,用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机相依次用水、盐水溶液洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯

基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(80mg,30%,AUC HPLC 99.3%);熔点311-318℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm):9.27(s,1H),9.14(s,1H),8.19(d,J=8.0Hz,1H),7.99(s,1H),7.88(d,J=8.0Hz,2H),7.79(d,J=8.0Hz,2H),7.14-7.12(m,2H),3.95(s,3H),3.84(bs,2H),3.54(bs,2H),2.54(s,2H),2.36(bs,2H),2.34(s,3H);MS(ESI)m/z 453.32 [C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0620] 步骤4:将4-(6-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(150mg)在无水DCM(5mL)中的溶液用BBr<sub>3</sub>在室温处理3h。TLC指示反应结束以后,将反应混合物用NaHCO<sub>3</sub>洗涤。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(2-羟基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(50mg,34%,AUC HPLC 97%);熔点237-241℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm):11.15(s,1H),9.43(s,1H),9.31(s,1H),8.26(s,1H),8.16(d,J=12.0Hz,1H),8.09-8.01(m,4H),6.95(s,2H),3.59(bs,2H),3.34(bs,2H),2.49(bs,2H),2.27(bs,2H),2.19(s,3H);MS(ESI)m/z439.2[C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0621] 实施例39:4-(6-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈



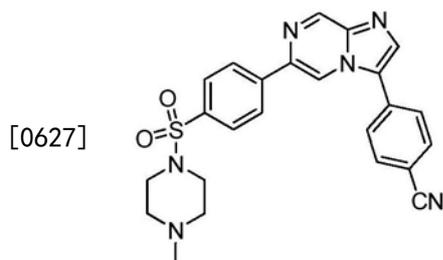
[0623] 步骤1:在室温向4-溴-2-甲氧基苯甲酸(1g,4.34mmol)在DMF(15mL)中的溶液中加入NMM(0.876mL,8.68mmol),随后加入HATU(2.08g,6.51mmol),并搅拌30min。加入1-甲基哌嗪(0.478mg,4.78mmol),并在室温搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,石油醚/EtOAc100:0至50:50)纯化,得到作为灰白色固体的(4-溴-2-甲氧基苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(1.1g,81%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ7.33(s,1H),7.25-7.19(m,2H),3.84(s,3H),3.6-2.9(m,8H),2.83(s,3H);MS(ESI)m/z 315.10[C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+2]<sup>+</sup>。

[0624] 步骤2:将(4-溴-2-甲氧基苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(1.1g,3.52mmol)、双戊酰二硼(1.07g,4.23mmol)、KOAc(1.03g,10.56mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20mL)中的混合物用氩气脱气30min。加入PdCl<sub>2</sub>dppf(75mg,0.1mmol)、dppf(56mg,0.1mmol),并再次用氩气脱气30min,并将反应混合物在90℃加热16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到800mg作为深棕色液体的(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮,将其不经纯化地用于下一步。

[0625] 步骤3:向2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(678mg,1.88mmol)、4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(400mg,1.34mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(568.1mg,2.68mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20mL)和水(5mL)中的混合物中,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(77mg,0.05mmol)。将反应混合物在90℃加热1h,并用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机相用水和盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制

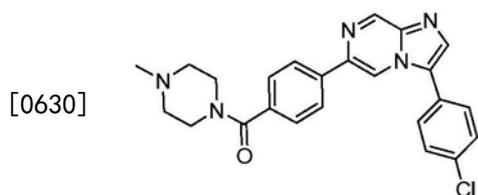
备型HPLC纯化,得到作为淡棕色固体的4-(6-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(180mg,30%,AUC HPLC 96.7%);熔点188-192℃。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):9.19 (s,1H),8.94 (s,1H),8.89 (s,1H),8.00-7.94 (m,4H),7.78 (s,1H),7.64 (d,J=8.0Hz,1H),7.32 (d,J=8.0Hz,1H),3.95 (s,3H),3.80 (bs,2H),3.34 (bs,2H),2.54 (s,2H),2.45 (bs,1H),2.38 (bs,1H),2.33 (s,3H);MS (ESI) m/z 453.30 [C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0626] 实施例40:4-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈



[0628] 在室温在氩气气氛下,将1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯磺酰基)哌嗪(240mg,0.656mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(212mg,1mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(28mg,0.025mmol)依次加入到4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(150mg,0.5mmol)在1,4-二氧杂环己烷/H<sub>2</sub>O(10:1mL)的混合物中的溶液中。将反应混合物回流6h,并用水(10mL)稀释,并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(80mg,36%,AUC HPLC 99.1%);熔点220-228℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):9.30 (s,1H),8.61 (s,1H),8.08 (d,J=8.8Hz,2H),8.00 (s,1H),7.92-7.85 (m,4H),7.77 (d,J=8.4Hz,2H),3.08 (bs,4H),2.50-2.48 (m,4H),2.27 (s,3H);MS (ESI) m/z 459.27 [C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S+H]<sup>+</sup>。

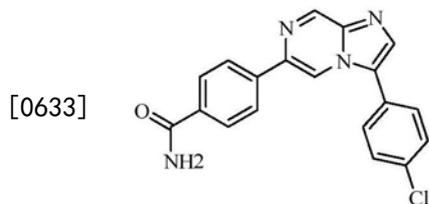
[0629] 实施例41:(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮



[0631] 在惰性气氛下,向(4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(150mg,0.34mmol)在甲苯(4mL)和乙醇(2mL)的混合物中的溶液中,加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(93mg,0.67mmol)、4-氯苯基硼酸(79mg,0.50mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(39mg,0.034mmol)。将得到的混合物在微波反应器中在140℃加热15min,然后在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10)纯化,得到作为黄色固体的(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(128.4mg,66%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 9.24 (d,J=1.4Hz,1H),8.54 (d,J=1.4Hz,1H),7.95 (d,J=8.4Hz,2H),7.89 (s,1H),7.60-7.55 (m,4H),7.52 (d,J=8.4Hz,2H),3.82 (bs,2H),3.49 (s,2H),2.50-2.33 (m,7H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 169.78,143.84,140.70,139.63,137.76,136.14,

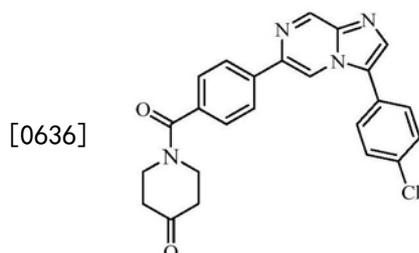
135.34, 135.33, 129.98, 129.36, 127.84, 126.45, 126.41, 126.24, 112.54, 55.27, 54.79, 46.03; MS (ESI)  $m/z$  432  $[C_{24}H_{22}ClN_5O+H]^+$ .

[0632] 实施例42: 4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰胺



[0634] 在惰性气氛下,向6-溴-3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(200mg, 0.65mmol)在甲苯(3mL)和EtOH(1.5mL)的混合物中的溶液中,连续加入 $K_2CO_3$ (180mg, 1.30mmol)、4-氨基酰基苯基硼酸(117mg, 0.71mmol)和 $Pd(PPh_3)_4$ (75mg, 0.06mmol)。将得到的混合物在微波反应器中在140℃加热30min,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液己烷/EtOAc 3:2)纯化,得到作为白色固体的4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰胺(31mg, 83%, AUC HPLC 97%)。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.26 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.16 (d,  $J=8.2$ Hz, 2H), 8.13–8.02 (m, 2H), 7.99 (d,  $J=8.2$ Hz, 2H), 7.87 (d,  $J=8.2$ Hz, 2H), 7.66 (d,  $J=8.3$ Hz, 2H), 7.42 (m, 1H);  $^{13}C$  NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  167.43, 142.93, 140.29, 138.83, 187.92, 135.55, 133.99, 133.30, 129.74, 129.38, 127.87, 126.43, 126.21, 126.01, 114.30; MS (ESI)  $m/z$  390  $[C_{19}H_{13}ClN_4O+H]^+$ 。

[0635] 实施例43: 1-(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-酮



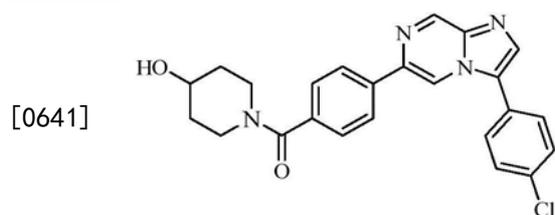
[0637] 步骤1:向6-溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪(3.00g, 9.26mmol)在DMF(20mL)中的溶液中,加入 $Na_2CO_3$ (2.46g, 23.2mmol)、4-氯苯基硼酸(1.60g, 10.2mmol)和 $Pd(PPh_3)_4$ (214mg, 0.18mmol)。将得到的混合物在惰性气氛下在80℃搅拌18h,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液Hex/EtOAc 3:2)纯化,得到作为黄色固体的6-溴-3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(930mg, 32%)。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.03 (d,  $J=1.2$ Hz, 1H), 8.36 (d,  $J=1.2$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (q,  $J=12.3$ Hz, 4H); MS (ESI)  $m/z$  308  $[C_{13}H_7BrN_4+H]^+$ 。

[0638] 步骤2:在惰性气氛下,向6-溴-3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(2.78g, 9.03mmol)在DMF(24mL)和水(4.8mL)的混合物中的溶液中,加入 $K_2CO_3$ (2.50g, 18.1mmol)、4-二羟硼基苯甲酸(1.65mg, 9.94mmol)和 $PdCl_2dppf$ (1.32g, 1.81mmol)。将得到的混合物在微波反应器中在140℃加热30min,然后在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液 $CH_2Cl_2/MeOH$  9:1)纯化,得到作为棕色固体的4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸5(326mg, 11%)。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.02 (bs, 1H), 9.28 (d,  $J=1.3$ Hz, 1H), 9.00 (d,  $J=1.4$ Hz, 1H), 8.22 (d,  $J=8.5$ Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=8.5$ Hz, 2H), 7.88 (d,  $J=8.5$ Hz, 2H), 7.67 (d,  $J=8.5$ Hz, 2H);  $^{13}C$  NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  167.05, 142.99, 140.33, 140.30, 137.64, 135.62, 133.35, 130.56, 129.81, 129.66, 129.40, 126.42, 126.31,

114.72; MS (ESI)  $m/z$  350  $[C_{19}H_{12}ClN_3O_2+H]^+$ .

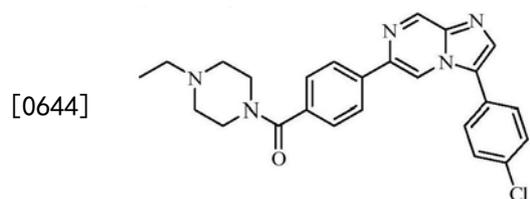
[0639] 步骤3: 向4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸(45mg, 0.13mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,依次加入HATU(73mg, 0.19mmol)、N-甲基吗啉(52mg, 0.51mmol)和哌啶-4-酮(45mg, 0.40mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/ $H_2O$ /HCOOH 0.01%)纯化,得到作为棕色固体的1-(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-酮(41mg, 75%, AUC HPLC 99%)。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ 9.11(s, 1H), 8.74-8.79(m, 1H), 8.00-8.08(m, 2H), 7.96(s, 1H), 7.71(d,  $J=8.5$ Hz, 2H), 7.59(d,  $J=8.5$ Hz, 2H), 7.48(d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 4.12-3.61(m, 3H), 3.45(bs, 1H), 2.70-2.36(m, 1H), 1.91-1.62(m, 3H);  $^{13}C$  NMR(100MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ 208.88, 1.72.48, 171.94, 164.41, 143.52, 143.47, 141.05, 140.96, 139.31, 138.96, 137.41, 137.35, 136.89, 136.40, 135.00, 134.92, 130.90, 128.70, 128.53, 127.89, 127.84, 127.22, 115.16, 115.09, 99.62, 96.49, 46.52, 40.93, 36.99, 36.14; MS (ESI)  $m/z$  431  $[C_{24}H_{19}ClN_4O_2+H]^+$ .

[0640] 实施例44: (4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮



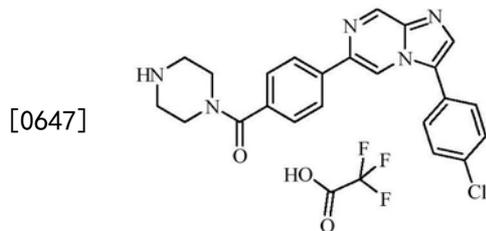
[0642] 向1-(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-酮(22mg, 0.05mmol)在MeOH(3mL)中的溶液中,加入 $NaBH_4$ (5mg, 0.13mmol),并将反应混合物在室温搅拌18h。通过逐滴加入水(10mL)淬灭反应,并将水溶液用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/ $H_2O$ /0.01% HCOOH)纯化,得到作为白色固体的(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮(10mg, 45%, AUC HPLC >99%)。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ 9.15(d,  $J=1.3$ Hz, 1H), 8.82(d,  $J=1.3$ Hz, 1H), 8.08(d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.98(s, 1H), 7.75(d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.63(d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.51(d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 4.19(bs, 1H), 3.91(m,  $J=4.0$ Hz, 1H), 3.68(bs, 1H), 3.46-3.19(m, 2H), 2.04-1.74(m, 2H), 1.67-1.39(m, 2H);  $^{13}C$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ 172.00, 143.69, 141.66, 140.95, 139.15, 137.42, 136.35, 135.43, 130.89, 128.56, 128.46, 127.44, 115.12, 67.64, 46.48, 40.87, 35.45, 34.75; MS (ESI)  $m/z$  433  $[C_{24}H_{21}ClN_4O_2+H]^+$ .

[0643] 实施例45: (4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(4-乙基哌啶-1-基)甲酮



[0645] 在0℃,向4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸(50mg,0.14mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入草酰氯(36mg,0.29mmol),并将如此得到的混合物搅拌至室温保持3h。将反应混合物在减压真空下浓缩,并向残余物中加入DMF(5mL)、1-乙基哌嗪(92mg,0.23mmol)和KOH溶液(0.10ml,13M在THF中)。将得到的混合物在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/HCOOH 0.01%)纯化,得到作为棕色固体的(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮(28mg,44%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.08(d,J=1.0Hz,1H),8.76(d,J=1.1Hz,1H),8.05(d,J=8.3Hz,2H),7.93(s,1H),7.71(d,J=8.5Hz,2H),7.60(d,J=8.5Hz,2H),7.52(d,J=8.3Hz,2H),3.80(bs,4H),3.10-2.79(m,6H),1.25(t,J=7.2Hz,3H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ171.92,143.84,141.82,140.56,139.58,136.24,136.22,135.84,130.88,130.81,128.89,128.46,127.86,127.49,115.11,53.17,52.79,10.67;MS(ESI)m/z 446[C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0646] 实施例46: (4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮 2,2,2-三氟乙酸盐

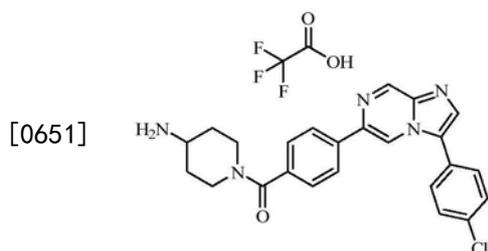


[0648] 步骤1:向4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸(50mg,0.14mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入HATU(82mg,0.22mmol)、N-甲基吗啉(29mg,0.29mmol)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(54mg,0.29mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/HCOOH 0.01%)纯化,得到作为棕色固体的4-(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(23mg,31%,AUC HPLC 100%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.33(s,1H),8.54(s,1H),7.96(d,J=8.0Hz,2H),7.91(s,1H),7.57(d,J=7.5Hz,4H),7.51(d,J=8.0Hz,2H),3.84-3.60(bs,2H),3.60-3.28(bs,6H),1.46(s,9H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ169.97,162.65,154.55,143.07,140.40,139.28,137.46,136.05,135.90,133.08,129.61,127.89,126.69,125.36,112.64,80.47,28.36;MS(ESI)m/z 518[C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0649] 步骤2:将4-(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(66mg,0.65mmol)在DCM(5mL)和TFA(5mL)的混合物中的溶液在室温搅拌18h,然后在减压下浓缩,得到作为棕色固体的(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮的TFA盐(24mg,69%,AUC HPLC 98%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.29(d,J=1.3Hz,1H),8.96(d,J=1.3Hz,1H),8.18(d,J=8.4Hz,2H),8.12(s,1H),7.88(d,J=8.5Hz,2H),7.67(d,J=8.5Hz,2H),7.58(d,J=8.4Hz,2H),3.68(s,5H),3.20(s,4H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ170.01,142.99,140.34,138.97,138.12,136.21,134.45,132.67,130.23,129.65,127.99,126.99,126.88,125.02,112.75,43.42,29.69;MS(ESI)m/z 418

$[C_{23}H_{20}ClN_5O+H]^+$ 。

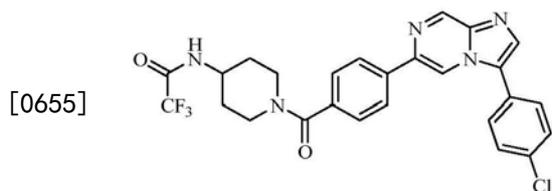
[0650] 实施例47: (4-氨基哌啶-1-基) (4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)甲酮2,2,2-三氟乙酸盐



[0652] 步骤1:向4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸(70mg,0.20mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,接连地加入HATU(114mg,0.30mmol)、N-甲基吗啉(41mg,0.40mmol)和哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.40mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型(C18,洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/0.01%HCOOH酸)纯化,得到作为棕色固体的1-(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(47mg,44%,AUC HPLC 98%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.30(s,1H),8.53(s,1H),7.92(t,J=7.3Hz,3H),7.56(d,J=1.2Hz,4H),7.47(d,J=8.1Hz,2H),4.58(d,J=7.1Hz,2H),3.69(bs,2H),3.21-2.83(m,2H),1.97(bs,2H),1.43(s,9H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ169.72,162.92,155.09,143.03,140.39,139.36,137.27,136.51,135.80,133.20,130.09,129.59,127.64,126.66,126.60,125.44,112.64,79.67,47.92,46.55,41.22,33.10,32.15,28.39;MS(ESI)m/z 532[C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0653] 步骤2:将1-(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.08mmol)在DCM(5mL)和TFA(5mL)的混合物中的溶液在室温搅拌18h,然后在减压下浓缩,得到作为棕色固体的(4-氨基哌啶-1-基)(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)甲酮的TFA盐(54mg,>99%,AUC HPLC 96%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ9.22(s,1H),8.83(s,1H),8.07(d,J=7.8Hz,3H),7.73(d,J=8.2Hz,2H),7.62(d,J=8.2Hz,2H),7.51(d,J=8.0Hz,2H),4.71(bs,1H),3.85(bs,1H),3.45(m,J=3.4Hz,1H),3.30-2.85(m,2H),2.28-1.91(m,2H),1.62(bs,2H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ172.04,143.03,141.45,140.50,139.00,137.041,136.68,133.66,131.50,131.04,130.94,130.58,128.76,128.60,128.02,126.78,117.47,115.32,114.65,47.09,41.61,32.74,31.48,30.76;MS(ESI)m/z 432[C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

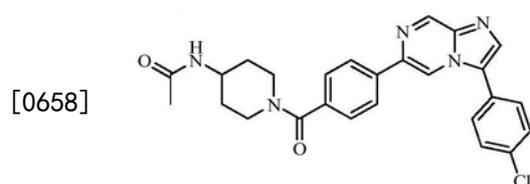
[0654] 实施例48:N-(1-(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)-2,2,2-三氟乙酰胺



[0656] 向(4-氨基哌啶-1-基)(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)甲酮(16mg,0.04mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入吡啶(0.05mL)和2,2,2-三氟乙酸酐(0.3mL)。

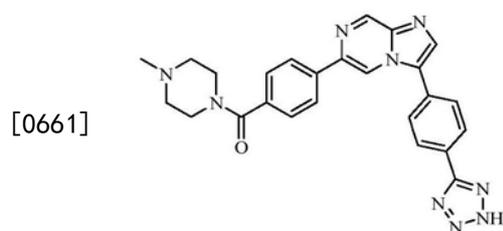
将反应混合物在室温搅拌18h,并在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC (C18,洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/0.01% HCOOH) 纯化,得到作为黄色固体的N-(1-(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (13mg,63%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ9.12 (d,J=1.3Hz,1H),8.80 (d,J=1.3Hz,1H),8.08 (d,J=8.4Hz,2H),7.96 (s,1H),7.74 (d,J=8.6Hz,2H),7.61 (d,J=8.6Hz,2H),7.51 (d,J=8.4Hz,2H),4.65 (bs,1H),4.05 (m,J=5.7Hz,1H),3.80 (bs,1H),3.25 (bs,1H),3.00 (bs,1H),2.00 (bs,1H),1.88 (bs,1H),1.58 (bs,2H);<sup>13</sup>C NMR (100MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ170.63,157.09,156.35,142.41,140.45,139.30,137.92,135.67,134.86,134.86,134.38,129.44,127.09,126.46,126.11,120.32,117.47,114.62,113.69,111.77,46.44,40.91,31.11,30.32;MS (ESI) m/z 528 [C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0657] 实施例49:N-(1-(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)-2,2,2-乙酰胺



[0659] 向(4-氨基哌啶-1-基)(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)甲酮 (16mg,0.04mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液中,接连地加入吡啶 (0.05mL) 和乙酸酐 (0.3mL,3.18mmol)。将反应混合物在室温搅拌18h,并在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC (C18,洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/0.01% HCOOH) 纯化,得到作为白色固体的N-(1-(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)-2,2,2-乙酰胺 (11mg,61%,AUC HPLC > 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ9.13 (d,J=1.3Hz,1H),8.81 (d,J=1.3Hz,1H),8.07 (d,J=8.4Hz,2H),7.96 (s,1H),7.74 (d,J=8.6Hz,2H),7.62 (d,J=8.6Hz,2H),7.51 (d,J=8.4Hz,2H),4.55 (bs,1H),3.95 (d,J=5.3Hz,1H),3.74 (bs,1H),3.24 (bs,1H),3.07 (bs,1H),2.03-1.81 (m,5H),1.32-1.60 (m,2H);<sup>13</sup>C NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ172.61,172.03,143.83,141.86,140.75,139.39,137.21,136.27,135.79,130.87,128.49,127.87,127.54,115.10,42.30,42.30,33.22,32.31,22.66;MS (ESI) m/z 474 [C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0660] 实施例50:(4-(3-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌啶-1-基)甲酮

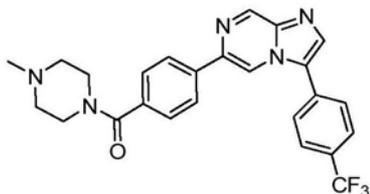


[0662] 向4-(6-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈甲酮 (100mg,0.16mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液中,加入NH<sub>4</sub>Cl (30mg,0.56mmol) 和NaN<sub>3</sub> (30mg,0.46mmol)。将得到的混合物在100℃加热18h,并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC (C18,洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/0.01% HCOOH) 纯化,得到作为白色固体的(4-(3-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌啶-1-基)甲酮 (25mg,33%,AUC HPLC

99%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.15 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 9.91 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.29 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.13 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 3H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.60 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 3.86 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 2.84 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  172.09, 165.22, 160.86, 143.88, 141.92, 140.60, 139.91, 135.96, 135.77, 130.35, 129.80, 129.15, 127.98, 115.40, 54.60, 44.2; MS (ESI)  $m/z$  366 [ $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_9\text{O}+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0663] 实施例51: (4-甲基哌嗪-1-基) (4-(3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)甲酮

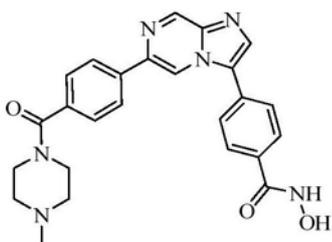
[0664]



[0665] 在惰性气氛下,向(4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(200mg, 0.45mmol)在甲苯(4mL)和乙醇(2ml)的混合物中的溶液,加入 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (124mg, 0.89mmol)、4-(三氟甲基)苯基硼酸(101mg, 0.54mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (52mg, 0.045mmol)。将得到的混合物在微波反应器中在 $140^\circ\text{C}$ 加热15min,然后在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5至90:10)纯化,得到作为黄色固体的(4-甲基哌嗪-1-基)(4-(3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)甲酮(150mg, 72%, AUC HPLC 97%)。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.18 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.11 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.94 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.54 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 3.81 (bs, 2H), 3.54 (bs, 2H), 2.55-2.47 (m, 4H), 2.36 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  172.00, 143.96, 142.16, 140.93, 139.31, 136.90, 136.43, 132.89, 131.85, 129.77, 128.75, 128.19, 127.90, 127.57, 125.52, 115.24, 45.99; MS (ESI)  $m/z$  466 [ $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0666] 实施例52: N-羟基-4-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺

[0667]



[0668] 步骤1:向(4-(3-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基环己基)甲酮(1.00g, 2.5mmol)在1,4-二氧杂环己烷(25mL)中的溶液中,加入4-(乙氧基羰基)苯基硼酸(970mg, 5.0mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ (1.06g, 5.0mmol)、水(5mL)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (580mg, 0.5mmol)。将反应混合物在氩气气氛下在 $90^\circ\text{C}$ 加热12h,然后冷却,并穿过硅藻土垫过滤。将滤液在减压下浓缩,并将残余物通过快速柱色谱法(洗脱液 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  94:6)纯化,得到作为灰白色固体的3-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酸乙酯(600mg, 55%)。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.28-9.27 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H),  $\delta$  8.64-8.64 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.29-8.27 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.99-7.98 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 2H), 7.96 (s, 1H), 7.74-7.72 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.55-7.53 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 4.48-4.43 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.84 (bs, 2H), 3.50 (bs, 2H),

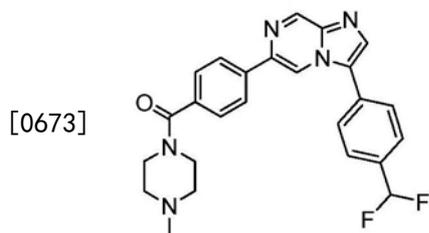
2.53 (bs, 2H), 2.39 (bs, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.47-1.44 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI) m/z 470 [C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0669] 步骤2: 将3-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酸乙酯(600mg, 1.28mmol)和LiOH(107mg, 2.56mmol)在THF/MeOH/H<sub>2</sub>O(6/2.5/220mL)中的溶液在室温搅拌5h。将反应混合物蒸发,并用H<sub>2</sub>O(200mL)稀释,并用HCl水溶液酸化至pH 3。将白色沉淀物通过过滤进行分离并干燥,得到作为白色固体的3-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酸(450mg, 80%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.28 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.17-8.11 (m, 5H), 7.94-7.92 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.50-7.48 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.61 (bs, 4H), 2.32 (bs, 4H), 2.19 (s, 3H); MS (ESI) m/z 440 [C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>-H]<sup>+</sup>。

[0670] 步骤3: 向酸(50mg, 0.113mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:DMF(3:1, 4mL)中的溶液中,依次加入DIPEA(83μL, 0.476mmol)、HOBT(32mg, 0.238mmol)、EDCI·HCl(45mg, 0.238mmol)和NH<sub>2</sub>-OTHP(26mg, 0.226mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌12h,然后将它用水(3mL)稀释,并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×10mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)苯甲酰胺(44.6mg, 73%, AUC HPLC 94.5%)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.81 (bs, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (d, J=12Hz, 2H), 7.99 (dd, J=10.6, 8.3Hz, 4H), 7.51 (d, J=12Hz, 2H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.70-3.53 (m, 3H), 2.43-2.27 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.79-1.73 (m, 3H), 1.63-1.53 (m, 3H); MS (ESI) m/z 541 [C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>。

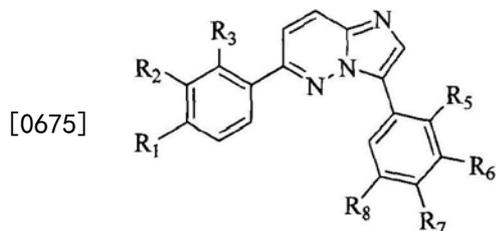
[0671] 步骤4: 在室温向受保护的氧肟酸盐(10mg, 0.018mmol)在CH<sub>3</sub>CN:MeOH(1:1, 0.6mL)中的溶液中加入1M HCl水溶液(0.111mL)。搅拌4h以后,在真空中浓缩溶液。将固体在己烷中研磨并干燥,得到作为浅黄色固体的N-羟基-4-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(5.3mg, 63%, AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.39 (bs, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.00 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.39-3.60 (m, 6H), 3.05-3.15 (m, 2H), 2.77 (s, 3H); MS (ESI) m/z 457 [C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0672] 实施例53: 4-(3-(4-(二氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮



[0674] 向2-(4-(二氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(200mg, 0.5mmol)、4-(3-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(317mg, 1.25mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(212mg, 1mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)和水(1mL)中的混合物中加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(30mg),并将反应混合物在90℃加热1h。将水加入反应混合物中,并用EtOAc萃取。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeO 96.5:3.5%)和通过制备型HPLC纯化,得到作为灰白色固体的(4-(3-(4-(二氟

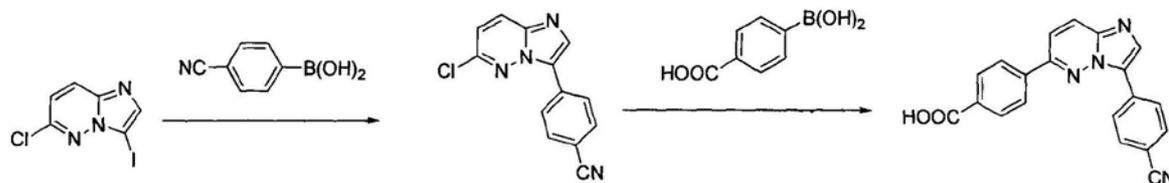
甲基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基) 苯基) (4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮 (50mg, 23%, AUC HPLC 99.59%); 熔点73-86°C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9.26 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 3H), 7.77-7.71 (m, 4H), 7.52 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.76 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.82 (bs, 2H), 3.47 (bs, 2H), 2.51 (bs, 2H), 2.34 (bs, 2H), 2.33 (s, 3H); MS (ESI) m/z 448.46 [C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。



[0676] 式3

[0677] 中间体12: 4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基) 苯甲酸

[0678]



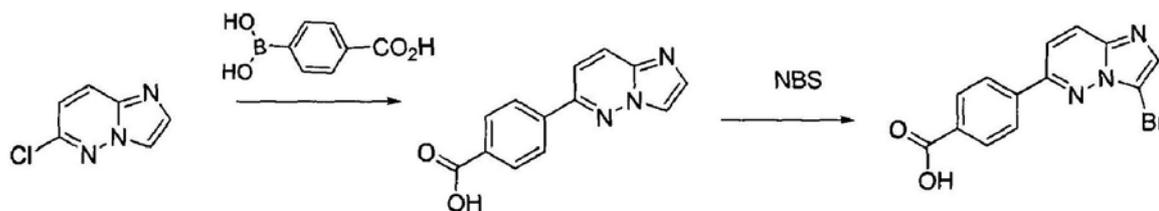
中间体 12

[0679] 步骤1: 在惰性气氛下, 向6-氯-3-碘咪唑并[1,2-b]吡嗪 (1.00g, 3.58mmol) 在DMF (20mL) 和水 (1mL) 的混合物中的溶液中, 加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (759mg, 7.16mmol)、4-氰基苯基硼酸 (885mg, 5.37mmol) 和Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (414mg, 0.358mmol)。将得到的混合物在90°C搅拌18h, 并用冰水淬灭。将沉淀物通过过滤进行分离, 并在真空中干燥, 得到作为黄色固体的4-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基) 苄腈 (897mg, 98%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24-8.21 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.45 (d, J=9.4Hz, 1H); MS (ESI) m/z 255 [C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0680] 步骤2: 在惰性气氛下, 向4-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基) 苄腈 (484mg, 1.9mmol) 在DMF (20mL) 和水 (4mL) 中的溶液中, 加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.24g, 3.8mmol)、4-二羟硼基苯甲酸 (473mg, 2.85mmol) 和Pd (dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (278mg, 0.38mmol)。将得到的混合物在90°C加热18h, 然后用水 (20mL) 稀释, 并用DCM (3×40mL) 萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10) 纯化, 得到作为棕色固体的4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基) 苯甲酸 (310mg, 48%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.54 (s, 1H), 8.51 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.40 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.26 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.02 (d, J=9.6Hz, 1H); MS (ESI) m/z 341 [C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0681] 中间体13: 4-(3-溴咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基) 苯甲酸

[0682]



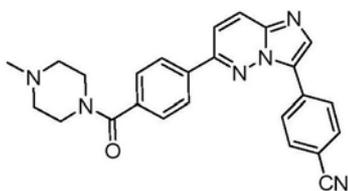
中间体 13

[0683] 步骤1:在室温在氩气气氛下,将4-二羟硼基苯甲酸(11.88g,71.61mmol)、 $K_3PO_4$ (27.60g,13.02mmol)和 $Pd(PPh_3)_4$ (3.75g,3.25mmol)依次加入到6-氯咪唑并[1,2-b]吡啶(10g,65.10mmol)在1,4-二氧杂环己烷/ $H_2O$ (250:50mL)的混合物中的溶液中。将反应混合物回流6h,并用水(100mL)稀释,并用EtOAc(3x100mL)萃取。使用柠檬酸,将合并的水层酸化至pH 2。将沉淀物通过过滤进行分离,并在减压下干燥,得到作为灰白色固体的4-(咪唑并[1,2-b]吡啶-6-基)苯甲酸(4.5g,57%)。 $^1H$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.01(bs,1H),8.04(s,1H),8.3-8.01(m,5H),7.85(d, $J=7.2$ Hz,2H);MS(ESI)m/z 240[M+H] $^+$ 。

[0684] 步骤2:向4-(咪唑并[1,2-b]吡啶-6-基)苯甲酸(4.5g,18.82mmol)在DCM(25mL)和ACN(55mL)中的溶液中,加入NBS(3.68g,20.71mmol),并在0℃搅拌3h。将反应混合物过滤,用水洗涤并干燥,得到作为黄色固体的4-(3-溴咪唑并[1,2-b]吡啶-6-基)苯甲酸(5.5g,93%)。 $^1H$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.01(bs,1H),8.3-8.01(m,5H),7.85(d, $J=7.2$ Hz,2H);MS(ESI)m/z 317[M] $^+$ 。

[0685] 实施例54: (4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-b]吡啶-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮

[0686]

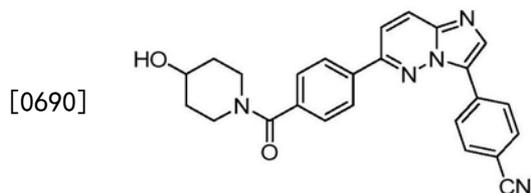


[0687] 步骤1:在惰性气氛下,向6-氯-3-碘咪唑并[1,2-b]吡啶(1.00g,3.58mmol)在DMF(20mL)和水(1mL)的混合物中的溶液中,加入 $Na_2CO_3$ (759mg,7.16mmol)、4-氰基苯基硼酸(885mg,5.37mmol)和 $Pd(PPh_3)_4$ (414mg,0.358mmol)。将得到的混合物在90℃搅拌18h,并用冰水淬灭。将沉淀物通过过滤进行分离,并在真空中干燥,得到作为黄色固体的4-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡啶-3-基)苄腈(897mg,98%)。 $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.24-8.21(m,2H),8.18(s,1H),8.02(d, $J=9.4$ Hz,1H),7.81-7.79(m,2H),7.45(d, $J=9.4$ Hz,1H);MS(ESI)m/z 255[C $_{13}H_7C_1N_4+H$ ] $^+$ 。

[0688] 步骤2:在惰性气氛下,向4-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡啶-3-基)苄腈(200mg,0.785mmol)在甲苯(3mL)和乙醇(1.5mL)中的溶液中,加入 $K_2CO_3$ (347mg,2.51mmol)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基硼酸盐(268mg,0.942mmol)和 $Pd(PPh_3)_4$ (91mg,0.079mmol)。将得到的混合物在微波反应器中在140℃加热15min,然后在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液 $CH_2Cl_2/MeOH$  95:5至90:10)纯化,得到作为黄色固体的4-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡啶-3-基)苄腈(91.2mg,43%,AUC HPLC 99%)。 $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.30(d, $J=8.6$ Hz,2H),8.23-8.21(m,2H),8.06(d, $J=8.4$ Hz,2H),7.81

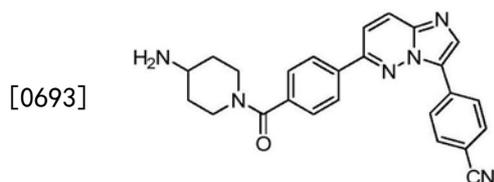
(d, J=8.6Hz, 2H), 7.66-7.61 (m, 3H), 7.31 (bs, 1H), 3.97-3.74 (m, 4H), 2.84 (bs, 4H), 2.56 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 169.57, 165.35, 151.41, 140.15, 137.01, 136.67, 134.25, 132.82, 132.60, 128.12, 127.49, 127.05, 126.70, 126.54, 118.75, 116.71, 111.15, 53.78, 44.43; MS (ESI) m/z 423 [ $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0689] 实施例55: 4-(6-(4-(4-羟基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈



[0691] 在氮气气氛下,向(4-羟基哌啶-1-基)(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲酮(94mg, ~0.28mmol)在DMF(8mL)和水(2mL)的混合物中的溶液中,接连地加入 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (217mg, 1.58mmol)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2$ (114mg, 0.08mmol)和4-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈(200mg, 0.78mmol)。将反应混合物在80℃搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ /0.01% $\text{HCOOH}$ )纯化,得到作为黄色固体的4-(6-(4-(4-羟基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈(52mg, 61%, AUC HPLC99%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 8.51-8.47 (m, 3H), 8.37 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.0Hz, 2H), 8.02-7.96 (m, 3H), 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.37-3.20 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.40 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{DMSO}-d_4$ ) ppm 168.14, 150.88, 140.10, 138.02, 135.60, 135.37, 132.84, 132.64, 127.37, 127.17, 126.58, 126.22, 125.87, 118.79, 116.89, 109.47, 65.32, 44.49, 34.391, 33.63; MS (ESI) m/z 424 [ $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0692] 实施例56: 4-(6-(4-(4-氨基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈

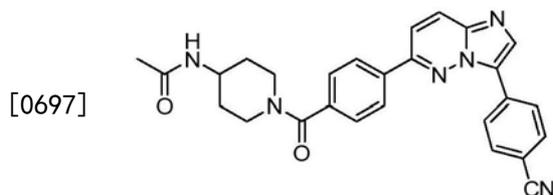


[0694] 步骤1: 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸(100mg, 0.294mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入HATU(168mg, 0.441mmol)、N-甲基吗啉(59mg, 0.588mmol)和哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(126mg, 0.588mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5至90:10)纯化,得到作为黄色固体的标题化合物。MS (ESI) m/z 523 [ $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0695] 步骤2: 向1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(0.294mmol)在DCM(1mL)中的溶液中,加入TFA(1mL)。将得到的混合物在室温搅拌18h,并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ /0.01% $\text{HCOOH}$ )纯化,得到作为黄色固体的4-(6-(4-(4-氨基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈(20.5mg, 15%, AUC HPLC 98%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 8.30 (d, J=8.4Hz,

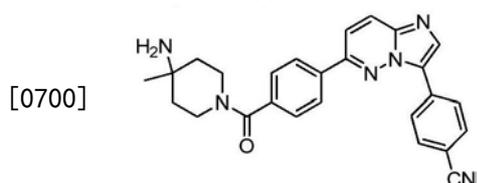
2H), 8.21 (bs, 1H), 8.14–8.10 (m, 3H), 7.83 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.78 (bs, 1H), 3.89 (bs, 1H), 3.51–3.45 (m, 1H), 3.32–3.22 (m, 1H), 3.07–2.99 (m, 1H), 2.18–2.05 (m, 2H), 1.67 (bs, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 171.72, 167.66, 152.79, 141.68, 138.46, 138.03, 135.25, 134.11, 133.59, 128.88, 128.64, 128.17, 127.68, 127.07, 119.71, 118.50, 111.88, 47.10, 41.61, 31.59, 30.85; MS (ESI) m/z 423 [ $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}+\text{H}$ ] $^+$ .

[0696] 实施例57:N-(1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)乙酰胺



[0698] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸(100mg, 0.294mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入HATU(224mg, 0.588mmol)、N-甲基吗啉(89mg, 0.882mmol)和N-(哌啶-4-基)乙酰胺(125mg, 0.882mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5至90:10)纯化,得到作为黄色固体的N-(1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)乙酰胺(33mg, 24%, AUC HPLC98%)。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 8.53–8.49 (m, 3H), 8.39 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.3Hz, 2H), 8.03–7.98 (m, 3H), 7.86 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.34 (bs, 1H), 3.85–3.83 (m, 1H), 3.59 (bs, 1H), 3.19–3.03 (m, 2H), 1.89–1.70 (m, 5H), 1.35–1.34 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 168.31, 168.23, 150.88, 140.12, 137.83, 135.71, 135.38, 132.85, 132.67, 127.39, 127.23, 126.61, 126.27, 125.91, 118.79, 116.93, 109.49, 45.48, 22.63; MS (ESI) m/z 465 [ $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0699] 实施例58:4-(6-(4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈

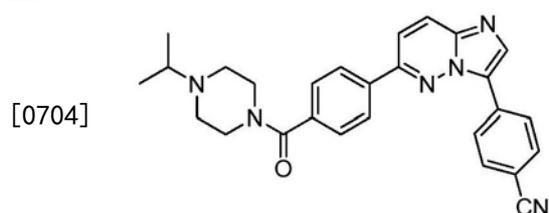


[0701] 步骤1:向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸(100mg, 0.294mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入HATU(168mg, 0.441mmol)、N-甲基吗啉(59mg, 0.588mmol)和4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(126mg, 0.588mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5至90:10)纯化,得到作为黄色固体的1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯。MS (ESI) m/z 537 [ $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0702] 步骤2:向1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(0.294mmol)在DCM(1mL)中的溶液中,加入TFA(1mL)。将得到的混

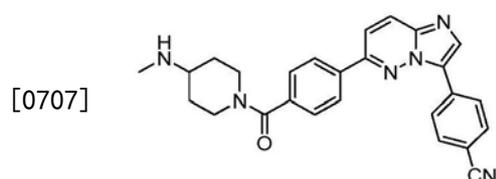
合物在室温搅拌18h,并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/0.01% HCOOH)纯化,得到作为黄色固体的4-(6-(4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈(23.5mg,17%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ8.28(d,J=8.4Hz,2H),8.18(bs,1H),8.12-8.08(m,3H),7.82(d,J=9.4Hz,1H),7.74(d,J=8.4Hz,2H),7.61(d,J=8.0Hz,2H),4.36(bs,1H),3.73(bs,1H),3.50-3.47(m,2H),1.94-1.85(m,4H),1.53(s,3H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ171.70,152.75,138.42,137.99,135.25,134.08,133.58,128.89,128.62,128.10,127.63,127.06,119.72,118.48,111.84,53.50,44.88,39.31,36.73,36.01,22.66;MS(ESI)m/z 437[C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0703] 实施例59:4-(6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈



[0705] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸(55mg,0.162mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入HATU(123mg,0.324mmol)、N-甲基吗啉(49mg,0.486mmol)和1-异丙基哌嗪(62mg,0.486mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10)纯化,得到作为黄色固体的4-(6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈(32mg,44%,AUC HPLC 98%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.53-8.49(m,3H),8.39(d,J=9.5Hz,1H),8.22(d,J=8.3Hz,2H),8.03-8.01(m,3H),7.64(d,J=8.2Hz,2H),3.90-3.59(m,3H),2.99-2.92(m,2H),2.75(bs,4H),1.08(d,J=6.3Hz,6H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ168.14,150.84,137.18,135.92,135.42,132.85,132.66,127.79,127.18,126.64,126.28,125.93,118.79,116.92,109.50,47.54,17.43;MS(ESI)m/z 451[C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

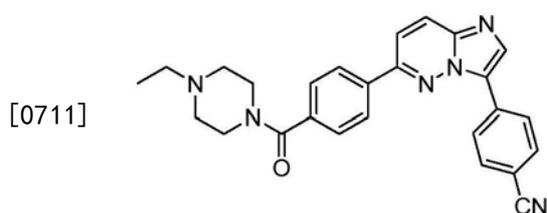
[0706] 实施例60:4-(6-(4-(4-(甲氨基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈



[0708] 步骤1:向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸(55mg,0.162mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入HATU(123mg,0.324mmol)、N-甲基吗啉(49mg,0.486mmol)和哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(104mg,0.486mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10)纯化,得到作为黄色固体的1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯。MS(ESI)m/z 537[C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

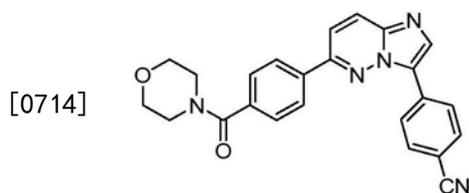
[0709] 步骤2:向1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.162mmol)在DCM(1mL)中的溶液中,加入TFA(1mL)。将得到的混合物在室温搅拌18h,并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/0.01% HCOOH)纯化,得到作为黄色固体的4-(6-(4-(4-(甲氨基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苄腈(29.8mg,42%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ8.29(d,J=8.4Hz,2H),8.19(bs,1H),8.13-8.09(m,3H),7.82(d,J=9.4Hz,1H),7.75(d,J=8.4Hz,2H),7.62(d,J=8.0Hz,2H),3.94(bs,1H),3.40(bs,1H),3.34-3.20(m,2H),3.01(bs,1H),2.77(s,3H),2.37-2.16(m,2H),1.66(bs,2H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ171.69,152.76,138.39,138.02,135.24,134.09,133.59,128.91,128.62,128.12,127.65,127.06,119.72,118.49,111.84,57.16,47.09,41.58,30.66,29.87,29.16;MS(ESI) m/z 437[C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0710] 实施例61:4-(6-(4-(4-(甲氨基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苄腈



[0712] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酸(120mg,0.353mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入HATU(402mg,1.06mmol)、N-甲基吗啉(143mg,1.41mmol)和1-乙基哌啶(181mg,1.41mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5~90:10)纯化,得到作为黄色固体的4-(6-(4-(4-(甲氨基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苄腈(64.6mg,42%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.54(s,1H),8.51(d,J=8.7Hz,2H),8.42(d,J=9.6Hz,1H),8.25(d,J=8.4Hz,2H),8.03-8.00(m,3H),7.69(d,J=8.2Hz,2H),3.44-3.22(m,4H),3.17-3.04(m,6H),1.24-1.20(m,3H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ168.45,162.96,150.86,140.21,136.40,135.54,132.93,132.73,128.01,127.34,126.77,126.39,126.02,118.86,117.00,109.62,51.01,50.26,9.12;MS(ESI) m/z 437[C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

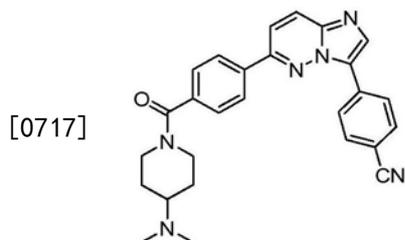
[0713] 实施例62:4-(6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苄腈



[0715] 在惰性气氛下,向4-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苄腈(150mg,0.59mmol)在DMF(2.5mL)和水(0.5mL)中的溶液中,加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(384mg,1.18mmol)、吗啉代(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲酮(279mg,0.88mmol)和Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(86mg,0.118mmol)。将得到的混合物在微波反应器中在140℃加热30min,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×15mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10)纯化,得到作为黄色固体的4-(6-(4-

(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苄腈(72.1mg, 35%, AUC HPLC 96%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31-8.25 (m, 4H), 8.06-8.05 (m, 2H), 7.82-7.81 (m, 2H), 7.70-7.61 (m, 3H), 3.78-3.53 (m, 8H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.39, 151.86, 137.43, 136.45, 133.24, 132.63, 132.52, 128.14, 128.08, 127.47, 127.26, 126.86, 126.30, 118.66, 117.32, 111.39, 66.87, 48.21, 42.67; MS (ESI) m/z 410 [C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

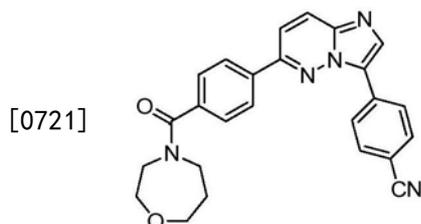
[0716] 实施例63: 4-(6-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苄腈



[0718] 步骤1: 向4-(3-溴咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酸(500mg, 1.57mmol)在DMF(5mL)中的溶液中, 加入NMM(317mg, 3.14mmol), 随后加入HATU(754.7mg, 2.35mmol), 并将溶液在室温搅拌30min。将N,N-二甲基哌啶-4-胺(221mg, 1.72mmol)加入反应混合物中, 并搅拌另外16h。将反应混合物用EtOAc稀释, 并用水和盐水洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩, 得到粗产物。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶, 洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)纯化, 得到作为灰白色固体的4-(3-溴咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲酮(350mg, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.01 (bs, 1H), 8.3-8.01 (m, 5H), 7.85 (d, J=7.2Hz, 2H); MS (ESI) m/z 317 [M]<sup>+</sup>。

[0719] 步骤2: 向4-(3-溴咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲酮(350mg, 0.817mmol)、4-氰基苯基硼酸(144mg, 0.981mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(346mg, 1.63mmol)在1,4-二噁烷(25mL)和水(5mL)中的混合物中, 加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(47mg, 0.04mmol)。在氩气气氛下将反应混合物在90℃加热6h, 然后用水(200mL)稀释。将沉淀物通过过滤进行分离, 并通过柱色谱法(硅胶, 洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5)纯化, 得到作为黄色固体的4-(6-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苄腈(150mg, 41%, AUC HPLC 98.9%); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.78 (d, J=8.77Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.2Hz, 2H), 8.23 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.76 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.41 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.9 (bs, 1H), 3.9 (bs, 1H), 3.17 (bs, 1H), 2.91 (bs, 1H), 2.45 (bs, 1H), 2.38 (bs, 6H), 2.08 (bs, 1H), 1.95 (bs, 1H), 1.52 (b.s, 2H); MS (ESI) m/z 451.2 [C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

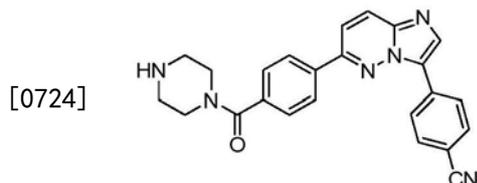
[0720] 实施例64: 4-(6-(4-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苄腈



[0722] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酸(200mg, 0.588mmol)在DMF(5mL)中的溶液中, 加入NMM(118.8mg, 1.176mmol), 随后加入HATU(376.3mg, 1.17mmol),

并将溶液在室温搅拌30min。将1,4-氧氮杂环庚烷(65mg,0.646mmol)加入反应混合物中,将其搅拌另外16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到作为浅黄色固体的4-(6-(4-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈(120mg,50%,AUC HPLC 99.42%);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.33(d,J=7.9Hz,2H),8.21(s,1H),8.16(d,J=9.7Hz,1H),8.05(d,J=7.5Hz,2H),7.82(d,J=8.3Hz,2H),7.63-7.59(m,3H),3.9(m,5H),3.7(bs,1H),3.59(bs,2H),2.17(bs,1H),1.87(bs,1H);MS(ESI)m/z 424.31[C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

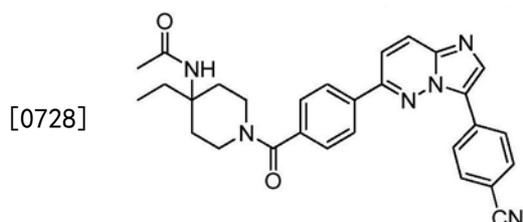
[0723] 实施例65:4-(6-(4-(哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈



[0725] 步骤1:向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸(120mg,0.353mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入HATU(402mg,1.06mmol)、N-甲基吗啉(143mg,1.41mmol)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(263mg,1.41mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10)纯化,得到作为黄色固体的4-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。MS(ESI)m/z509[C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0726] 步骤2:向4-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.353mmol)在DCM(1mL)中的溶液中,加入TFA(1mL)。将得到的混合物在室温搅拌18h,并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/0.01%HCOOH)纯化,得到作为黄色固体的4-(6-(4-(哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈(15.4mg,11%,AUC HPLC 92%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ8.45(d,J=8.6Hz,2H),8.34(s,1H),8.26-8.22(m,3H),7.95(d,J=9.6Hz,1H),7.89(d,J=8.6Hz,2H),7.71(d,J=8.4Hz,2H),3.87(bs,4H),3.27(bs,4H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ171.80,152.88,138.46,137.54,135.28,134.19,133.64,129.23,129.11,128.72,128.27,127.85,127.14,119.70,118.58,112.00,44.56;MS(ESI)m/z 409[C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0727] 实施例66:N-(1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)-4-乙基哌啶-4-基)乙酰胺



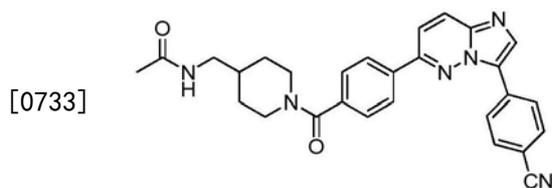
[0729] 步骤1:向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸(120mg,0.353mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入HATU(402mg,1.06mmol)、N-甲基吗啉(143mg,1.41mmol)和4-乙基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(322mg,1.41mmol)。将反应混合物在惰性气

氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10)纯化,得到作为黄色固体的1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)-4-乙基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯。MS (ESI) m/z 509 [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0730] 步骤2:向1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)-4-乙基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(0.353mmol)在DCM(1mL)中的溶液中,加入TFA(1mL)。将反应混合物在室温搅拌18h,并在减压下浓缩。将粗制的化合物不经进一步纯化用于下一步。MS (ESI) m/z 409 [C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0731] 步骤3:向4-(6-(4-(4-氨基-4-乙基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈(0.353mmol)在DCM(1mL)中的溶液中,加入乙酸酐(0.1mL,1.06mmol)和三乙胺(0.15mL,1.06mmol)。将得到的混合物在室温搅拌1h,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10)和制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/0.01% HCOOH)纯化,得到作为黄色固体的N-(1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)-4-乙基哌啶-4-基)乙酰胺(44.2mg,25%,AUC HPLC 96%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ8.20 (d,J=8.3Hz,2H),8.02-7.98 (m,3H),7.72 (d,J=9.5Hz,1H),7.67 (d,J=8.3Hz,2H),7.55-7.53 (m,3H),4.39-4.36 (m,1H),3.58-3.55 (m,1H),3.37-3.34 (m,1H),3.24-3.18 (m,1H),2.31-2.29 (m,2H),2.01 (s,3H),1.86-1.77 (m,2H),1.55-1.50 (m,2H),0.86 (t,J=7.4Hz,3H);<sup>13</sup>C NMR (100MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ171.50,171.37,152.67,138.98,137.55,135.19,133.98,133.59,133.54,128.83,128.45,127.49,126.93,119.70,118.35,111.80,56.18,45.30,39.55,35.26,34.54,31.58,23.64,7.70;MS (ESI) m/z 493 [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0732] 实施例67:N-((1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)乙酰胺



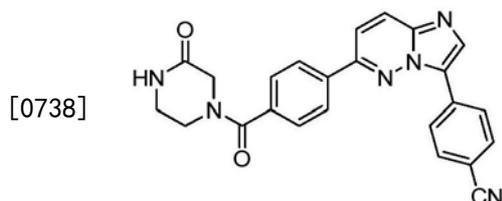
[0734] 步骤1:向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸(120mg,0.353mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入HATU(402mg,1.06mmol)、N-甲基吗啉(143mg,1.41mmol)和哌啶-4-基甲基氨基甲酸叔丁酯(302mg,1.41mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10)纯化,得到作为黄色固体的(1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯。MS (ESI) m/z 537 [C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0735] 步骤2:将(1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(0.353mmol)在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的溶液在室温搅拌18h,并在减压下浓缩。将粗制的化合物不经进一步纯化用于下一步。MS (ESI) m/z 437 [C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0736] 步骤3:向4-(6-(4-(4-(氨基甲基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈(0.353mmol)在DCM(1mL)中的溶液中,加入乙酸酐(0.1mL,1.06mmol)和三乙胺

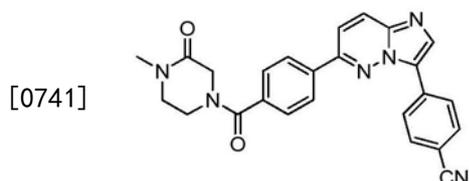
(0.15mL, 1.06mmol)。将得到的混合物在室温搅拌1h,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10)和制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/0.01% HCOOH)纯化,得到作为黄色固体的N-((1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)乙酰胺(40.3mg, 24%, AUC HPLC 96%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.42(d, J=8.6Hz, 2H), 8.29(bs, 1H), 8.18(d, J=8.6Hz, 3H), 7.90(d, J=9.6Hz, 1H), 7.86(d, J=8.6Hz, 2H), 7.60(d, J=8.4Hz, 2H), 4.68-4.65(m, 1H), 3.79-3.76(m, 1H), 3.13(bs, 3H), 2.93-2.87(m, 1H), 1.95(s, 3H), 1.88-1.79(m, 2H), 1.73-1.70(m, 1H), 1.28-1.24(m, 2H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 173.51, 171.60, 153.21, 139.20, 137.96, 135.24, 134.37, 133.75, 128.78, 128.69, 128.60, 128.07, 127.62, 127.17, 119.75, 118.77, 45.65, 43.39, 37.59, 31.55, 30.70, 29.07, 22.56; MS (ESI) m/z 479[C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0737] 实施例68: 4-(6-(4-(3-氧代哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈



[0739] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸(50mg, 0.147mmol)在DMF(0.74mL)中的溶液中,加入HATU(84mg, 0.221mmol)、N-甲基吗啉(65μL, 0.588mmol)和2-氧代哌嗪(18mg, 0.177mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 92:8)纯化,得到作为黄色固体的4-(6-(4-(3-氧代哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈(28mg, 45%, AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.53-8.46(m, 3H), 8.38(d, J=9.6Hz, 1H), 8.22(d, J=8.4Hz, 2H), 8.15(s, 1H), 8.03-7.96(m, 3H), 7.67(d, J=8.4Hz, 2H), 4.20-4.05(m, 1H), 4.05-3.90(m, 1H), 3.90-3.70(m, 1H), 3.60-3.50(m, 1H), 3.30-3.20(m, 2H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 168.44, 150.95, 140.24, 137.06, 136.24, 135.51, 132.94, 132.79, 127.93, 127.36, 126.74, 126.39, 126.04, 118.92, 117.07, 109.62, 30.70; MS (ESI) m/z 423[C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

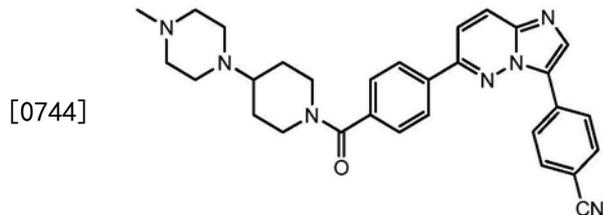
[0740] 实施例69: 4-(6-(4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈



[0742] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸(50mg, 0.147mmol)在DMF(0.74mL)中的溶液中,加入HATU(84mg, 0.221mmol)、N-甲基吗啉(65μL, 0.588mmol)和1-甲基-2-氧代哌嗪盐酸盐(27mg, 0.177mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 92:8)、随后通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN,水,甲酸0.1%)纯化,得到作为黄色固体的4-(6-(4-(4-甲基-3-氧代哌

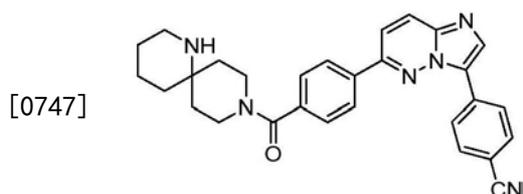
嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苄腈(16mg,24%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.52-8.47(m,3H),8.39(d,J=9.6Hz,1H),8.23(d,J=8.4Hz,2H),8.04-7.97(m,3H),7.67(d,J=8.4Hz,2H),4.25-3.95(m,2H),3.95-3.75(m,1H),3.75-3.55(m,1H),3.50-3.20(m,2H),2.88(s,3H);MS(ESI)m/z 437[C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0743] 实施例70:4-(6-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苄腈



[0745] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酸(50mg,0.147mmol)在DMF(0.74mL)中的溶液中,加入HATU(84mg,0.221mmol)、N-甲基吗啉(65μL,0.588mmol)和1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪(32mg,0.177mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH90:10)纯化,得到作为黄色固体的4-(6-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苄腈(17mg,23%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.53-8.47(m,3H),8.38(d,J=9.6Hz,1H),8.20(d,J=8.4Hz,2H),8.04-7.96(m,3H),7.60(d,J=8.4Hz,2H),4.55-4.40(m,1H),3.70-3.60(m,1H),3.50-3.20(m,4H),3.15-3.00(m,1H),2.90-2.75(m,1H),2.55-2.40(m,2H),2.40-2.20(m,3H),2.13(s,3H),1.95-1.65(m,2H),1.50-1.35(m,2H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ168.18,151.03,140.24,138.08,135.75,135.47,132.97,132.80,127.56,127.29,126.73,126.41,126.04,118.92,117.07,109.61,60.71,55.16,48.50,45.75,30.70;MS(ESI)m/z 506[C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0746] 实施例71:4-(6-(4-(1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苄腈

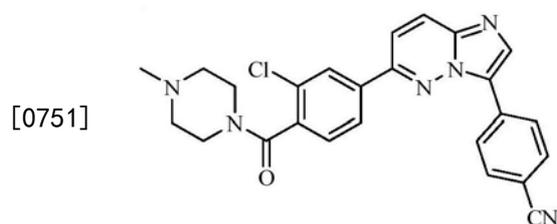


[0748] 步骤1:向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酸(100mg,0.294mmol)在DMF(1.47mL)中的溶液中,加入HATU(168mg,0.441mmol)、1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-1-甲酸叔丁酯盐酸盐(103mg,0.353mmol)和N-甲基吗啉(162μL,1.47mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后将它用H<sub>2</sub>O(15mL)稀释,并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 96:4)纯化,得到作为黄色固体的9-({4-[3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]苯基}羰基)-1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-1-甲酸叔丁酯(70mg,41%)。MS(ESI)m/z 577[C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0749] 步骤2:向9-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酰基)-1,9-二氮

杂螺[5.5]十一烷-1-甲酸叔丁酯(50mg, 0.131mmol)中加入20%的TFA在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的溶液(5mL)。将反应混合物在室温搅拌20min,然后在减压下浓缩。向残余物中加入饱和碳酸氢钠(10mL),并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN,水,甲酸0.1%)纯化,得到作为黄色固体的4-(6-(4-(1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈(37mg, 89%, AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.54-8.48(m, 3H), 8.38(d, J=9.6Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.21(d, J=8.0Hz, 2H), 8.04-7.97(m, 3H), 7.59(d, J=8.0Hz, 2H), 3.75-3.60(m, 3H), 2.85-2.70(m, 2H), 1.80-1.40(m, 11H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ168.36, 164.63, 151.10, 140.29, 138.00, 135.87, 135.50, 133.01, 132.86, 127.61, 127.40, 126.79, 126.49, 126.11, 118.99, 117.14, 109.68, 30.76, 24.82, 18.89; MS(ESI) m/z 477[C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0750] 实施例72:4-(6-(3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈

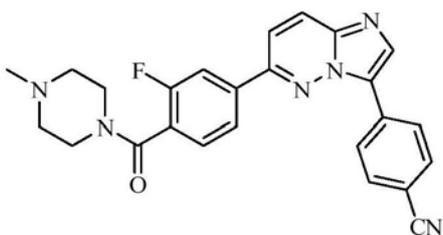


[0752] 步骤1:在惰性气氛下,在室温,向4-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈(100mg, 0.39mmol)在DMF(4mL)和水(1mL)的混合物中的溶液中,接连地加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(108mg, 0.78mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(57mg, 0.08mmol)和4-二羟硼基-2-氯苯甲酸(78mg, 0.39mmol)。将反应混合物在80℃搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩,得到作为黑色固体的粗制的2-氯-4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸。MS(ESI) m/z 375[C<sub>20</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0753] 步骤2:向2-氯-4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸在DMF(5mL)中的溶液中,接连地加入HATU(223mg, 0.59mmol)、N-甲基吗啉(80mg, 0.78mmol)和1-甲基哌嗪(78mg, 0.78mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并将水相用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/HCOOH 0.01%)纯化,得到作为黄色固体的4-(6-(3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈(50mg, 28%, AUC HPLC 95%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.06-7.97(m, 3H), 7.96-7.85(m, 3H), 7.64(d, J=9.5Hz, 1H), 7.58(d, J=8.4Hz, 2H), 7.49(d, J=8.0Hz, 1H), 3.97(s, 2H), 3.48(s, 2H), 2.93(s, 2H), 2.85(s, 2H), 2.60(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ168.03, 151.17, 141.47, 138.71, 137.81, 135.52, 133.65, 132.25, 130.16, 130.01, 129.61, 128.93, 128.01, 127.73, 127.23, 127.17, 127.11, 119.65, 117.95, 111.78, 55.23, 54.75, 48.42, 46.57, 45.08, 41.43, 30.75; MS(ESI) m/z 457[C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0754] 实施例73:4-(6-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈

[0755]

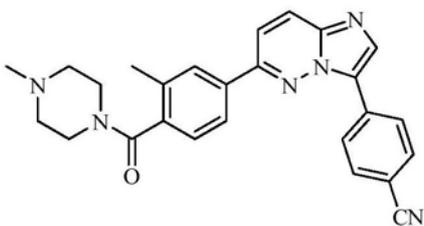


[0756] 步骤1:在惰性气氛下,在室温,向4-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苄腈(100mg, 0.39mmol)在DMF(4mL)和水(1mL)的混合物中的溶液中,接连地加入 $K_2CO_3$ (108mg, 0.78mmol)、Pd(dppf) $Cl_2$ (57mg, 0.08mmol)和4-二羟硼基-2-氟苯甲酸(72mg, 0.39mmol)。将反应混合物在80℃搅拌18h,并用水(10mL)稀释。将水相用DCM( $3 \times 10mL$ )萃取,并将合并的有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥、过滤并在减压下浓缩,得到作为黑色固体的粗制的4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲酸。MS(ESI)m/z 359 $[C_{20}H_{11}FN_4O_2+H]^+$ 。

[0757] 步骤2:向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-2-氟苯甲酸(~0.39mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入HATU(223mg, 0.59mmol)、N-甲基吗啉(80mg, 0.78mmol)和1-甲基哌嗪(78mg, 0.78mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,用水(10mL)稀释,并用DCM( $3 \times 10mL$ )萃取。将合并的有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/ $H_2O$ /0.01% $HCOOH$ )纯化,得到作为黄色固体的4-(6-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苄腈(35mg, 20%, AUC HPLC 97%)。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.07-8.33(m, 3H), 8.02(d,  $J=9.0Hz$ , 1H), 7.87(d,  $J=7.6Hz$ , 1H), 7.63-7.82(m, 4H), 7.58(t,  $J=7.2Hz$ , 1H), 3.99(bs, 2H), 3.61(bs, 2H), 3.03(bs, 2H), 2.93(bs, 2H), 2.67(s, 3H);  $^{13}C$  NMR(100MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  167.15, 166.38, 161.13, 158.67, 151.44, 141.60, 140.24, 140.16, 135.51, 133.56, 135.51, 133.80, 133.56, 131.29, 131.19, 130.15, 127.97, 127.44, 127.15, 126.08, 125.90, 124.73, 124.70, 119.67, 118.14, 115.68, 115.45, 111.89, 55.11, 54.66, 46.59, 44.77, 41.44; MS(ESI)m/z 441 $[C_{25}H_{21}FN_6O+H]^+$ 。

[0758] 实施例74:4-(6-(3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苄腈

[0759]

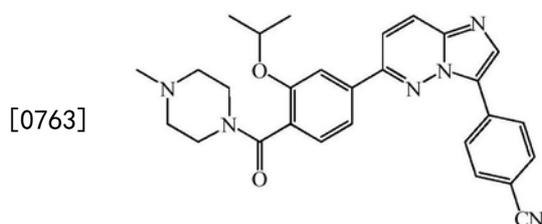


[0760] 步骤1:在氮气气氛下,向4-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苄腈(200mg, 0.67mmol)在DMF(4mL)和水(1mL)的混合物中的溶液中,接连地加入 $K_2CO_3$ (185mg, 1.34mmol)、Pd(dppf) $Cl_2$ (98mg, 0.13mmol)和4-二羟硼基-2-甲基苯甲酸(131mg, 0.73mmol)。将反应混合物在80℃搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM( $3 \times 10mL$ )萃取。将合并的有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥、过滤并在减压下浓缩,得到作为黑色固体的粗制的4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-2-甲基苯甲酸(271mg),将其不经进一步纯化地用于下一步。MS(ESI)m/z 355 $[C_{21}H_{14}FN_4O_2+H]^+$ 。

[0761] 步骤2:向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-2-甲基苯甲酸(90mg,粗

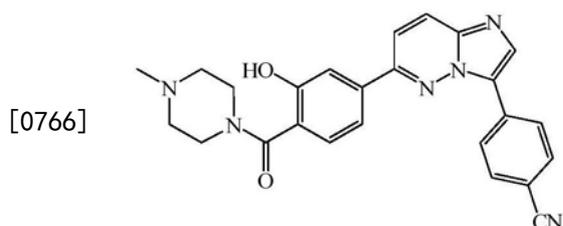
制物)在DMF(5mL)中的溶液中,加入HATU(142mg,0.38mmol)、N-甲基吗啉(52mg,0.50mmol)和1-甲基哌嗪(51mg,0.50mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/0.01% HCOOH)纯化,得到作为棕色固体的4-(6-(3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苄腈(30mg,28%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ8.12(s,1H),8.02(d,J=9.5Hz,1H),7.91-7.82(m,2H),7.75(d,J=9.5Hz,3H),7.70(d,J=8.4Hz,2H),7.39(d,J=7.9Hz,1H),4.09-3.85(m,2H),3.48(s,2H),2.95(s,2H),2.79(s,2H),2.60(s,3H),2.41(s,3H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ169.86,165.89,151.43,140.16,136.98,135.48,133.71,132.62,132.10,128.96,126.58,126.51,126.08,125.48,124.59,118.29,117.07,110.36,53.90,53.46,45.20,43.59,39.84,17.97;MS(ESI)m/z 437[C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0762] 实施例75:4-(6-(3-异丙氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苄腈



[0764] 在氮气气氛下,向4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苄腈(100mg,0.39mmol)在DMF(4mL)和水(1mL)的混合物中的溶液中,依次加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(108mg,0.78mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(57mg,0.08mmol)和(2-异丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(200mg,0.39mmol)。将反应混合物在80℃搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/0.01% HCOOH)纯化,得到作为黄色固体的4-(6-(3-异丙氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苄腈(74mg,40%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δppm 8.00-8.14(m,3H),7.95(d,J=8.16Hz,1H),7.66-7.74(m,1H),7.51-7.60(m,4H),7.40(d,J=6.90Hz,1H),4.69-4.82(m,1H),3.82-4.20(m,2H),3.57(s,2H),2.90-3.18(m,4H),2.74(s,3H),1.31-1.49(m,6H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CD<sub>3</sub>OD) δppm 169.42,155.57,152.50,138.95,135.28,133.94,130.30,129.05,128.73,127.23,126.91,120.88,119.67,118.36,112.90,111.70,72.498,55.09,55.092,54.63,48.42,46.06,44.56,40.80,22.52,22.36;MS(ESI)m/z 481[C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

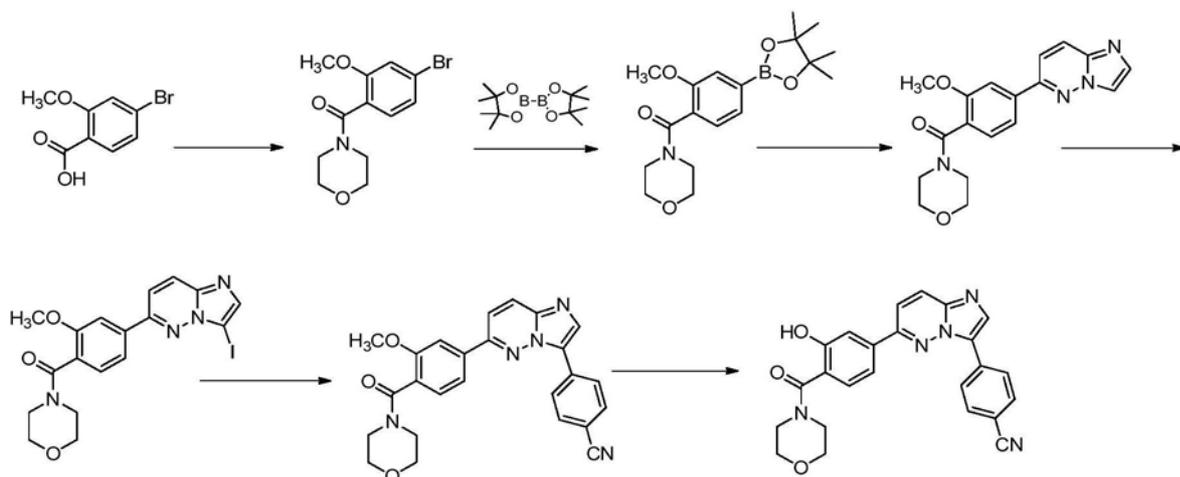
[0765] 实施例76:4-(6-(3-异丙氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苄腈



[0767] 在-78℃,将三溴化硼(195mg,0.78mmol)缓慢地加入4-(6-(3-异丙氧基-4-(4-甲

基哌嗪-1-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基) 苄腈 (237mg, 0.49mmol) 在DCM(10ml) 中的溶液中, 然后将反应混合物在室温搅拌6h。将反应混合物通过加入MeOH进行淬灭, 并在真空下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC (C18, 洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/0.01% HCOOH) 纯化, 得到作为黄色固体的4-(6-(3-异丙氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基) 苄腈 (18mg, 11%, AUC HPLC 95%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta_{\text{ppm}}$  8.29 (d, J=8.0Hz, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.00-8.12 (m, 1H), 7.70-7.82 (m, 3H), 7.49-7.63 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.48-4.11 (m, 4H), 3.01 (s, 4H), 2.64-2.74 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta_{\text{ppm}}$  169.82, 167.16, 155.65, 152.74, 141.68, 139.22, 135.16, 134.13, 133.71, 133.58, 130.52, 128.06, 127.66, 126.91, 126.42, 125.79, 119.83, 119.72, 118.45, 115.15, 111.86, 54.97, 44.70, 40.47; MS (ESI) m/z 439 [C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>

[0768] 实施例77: 4-(6-(3-羟基-4-(吗啉-4-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基) 苄腈  
[0769]



[0770] 步骤1: 向4-溴-2-甲氧基苯甲酸 (2g, 8.66mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液中, 加入HATU (4.94g, 12.99mmol)、N-甲基吗啉 (1.75g, 17.32mmol) 和吗啉 (0.83g, 0.95mmol)。将反应混合物在0℃至室温搅拌16h, 然后用H<sub>2</sub>O (15mL) 稀释, 并用EtOAc (3×25mL) 萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩, 得到(4-溴-2-甲氧基苯基) (吗啉代) 甲酮 (1.4g, 54%)。<sup>1</sup>H NMR: (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.07-7.04 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74-3.71 (bs, 4H), 3.69-3.52 (bs, 2H), 3.19-3.66 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 301 [C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0771] 步骤2: 向(4-溴-2-甲氧基苯基) (吗啉代) 甲酮 (1.19g, 3.96mmol)、双戊酰二硼 (1.07g, 4.02mmol)、KOAc (1.16g, 11.89mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (18mL) 中的混合物中, 加入PdCl<sub>2</sub>dppf (87.08mg, 0.12mmol)、dppf (65.97mg, 0.12mmol), 并将反应混合物在氩气下在90℃加热16h。将反应混合物用EtOAc稀释, 并用水洗涤, 将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩, 得到作为棕色液体的(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) (吗啉代) 甲酮 (1.23g, 90%), 将其不经纯化地用于下一步。直接质量指示期望的m/z 345

[0772] 步骤3: 向(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) (吗啉代) 甲酮 (1.23g, 3.54mmol)、6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.43g, 2.84mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.5g, 7.08mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (18mL) 和水 (3mL) 中的混合物中, 加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (204mg, 0.17mmol), 并将反应混合物在氩气下在90℃加热16h。将反应混合物用水稀释, 并

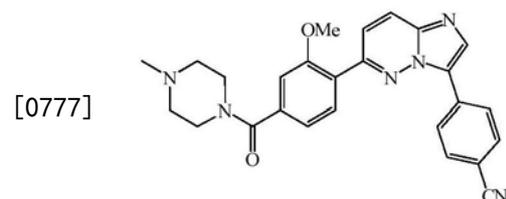
用EtOAc萃取,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3)纯化,得到作为浅黄色固体的(4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-甲氧基苯基)(吗啉代)甲酮(0.7g,58.8%,LC-MS 85%)。<sup>1</sup>H NMR:(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.04 (d,J=6.8Hz,2H),7.82 (s,1H),7.59 (s,1H),7.49-7.40 (m,3H),3.98 (s,3H),3.87-3.65 (m,4H),3.61-3.33 (m,2H),3.29 (bs,2H);MS (ESI) m/z 339.14 [C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0773] 步骤4:向(4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-甲氧基苯基)(吗啉代)甲酮(0.66g,1.95mmol)在ACN(10mL)中的溶液中,加入NIS(0.52g,2.34mmol),并在70℃搅拌3h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水洗涤,将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到作为绿色固体的(4-(3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-甲氧基苯基)(吗啉代)甲酮(0.88g,97%,LC-MS 65%)。<sup>1</sup>H NMR:(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.99 (d,J=9.2Hz,1H),7.88 (s,1H),7.71 (s,1H),7.60 (d,J=7.6Hz,1H),7.54 (d,J=9.2Hz,1H),7.42 (d,J=8.0Hz,1H),3.99 (s,3H),3.83-3.80 (m,4H),3.61-3.59 (m,2H),3.39-3.33 (m,2H);MS (ESI) m/z 465 [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0774] 步骤5:向(4-(3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-甲氧基苯基)(吗啉代)甲酮(0.86g,1.85mmol)、4-氰基苯基硼酸(0.33g,2.22mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(0.78g,3.7mmol)在1,4-二氧杂环己烷(14mL)和水(2mL)中的混合物中,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(106.8mg,0.09mmol),并将反应混合物在氩气下在90℃加热16h。将反应混合物用水稀释,并用EtOAc萃取,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3)纯化,得到作为浅黄色固体的4-(6-(3-甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈(0.35g,43.2%,LC-MS 99%)。

[0775] 步骤6:向冷却至0℃的4-(6-(3-甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈(0.25g,0.57mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中的溶液中,加入BBr<sub>3</sub>(2mL)。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物冷却至0℃,并通过逐滴加入饱和NaHCO<sub>3</sub>(10mL)水溶液进行淬灭,并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x 30mL)萃取。将有机层用水和盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗制化合物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液MeOH/CHCl<sub>3</sub>3:97)和随后的制备型TLC纯化,得到作为淡黄色固体的4-(6-(3-羟基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈(80mg,33%,AUC HPLC 98.2%),熔点:149-153℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.86 (s,1H),8.39 (d,J=8.4Hz,2H),8.14 (d,J=9.2Hz,1H),7.81 (d,J=8.4Hz,2H),7.61 (t,J=10Hz,2H),7.52 (d,J=8.0,1H),7.42 (d,J=8.2Hz,1H),3.81 (bs,8H);MS (ESI) m/z 426 [C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0776] 实施例78:4-(6-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈

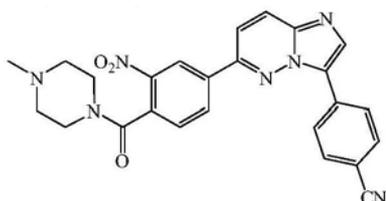


[0778] 在惰性气氛下,向(4-溴-3-甲氧基苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(312mg,1.00mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二

氧杂环戊硼烷) (280mg, 1.10mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (295mg, 3.00mmol) 和PdCl<sub>2</sub>dppf (22mg, 0.03mmol)。将得到的混合物在100℃搅拌2h, 该时间以后, 将反应混合物用DMF (8mL) 和水 (2mL) 稀释, 然后加入4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基) 苜睛 (100mg, 0.39mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (108mg, 0.78mmol) 和其它的PdCl<sub>2</sub>dppf (57mg, 0.08mmol)。将如此得到的反应混合物加热至回流保持3h, 并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC (C18, 洗脱液, ACN/H<sub>2</sub>O/0.01% HCOOH) 纯化, 得到作为黄色固体的4-(6-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基) 苜睛 (30mg, AUC HPLC 97%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm 8.33 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.2Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.66-7.78 (m, 4H), 7.16 (d, J=7.7Hz, 1H), 3.65-4.00 (m, 7H), 2.83-3.01 (m, 4H), 2.57-2.67 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm 171.45, 167.58, 159.10, 152.89, 141.44, 139.44, 134.71, 134.21, 133.41, 132.29, 130.47, 129.04, 127.95, 127.76, 127.58, 125.35, 122.63, 120.58, 119.73, 111.91, 111.69, 56.66, 54.99, 444.92; MS (ESI) m/z 453 [C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0779] 实施例79: 4-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-3-硝基苯基) 咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基) 苜睛

[0780]



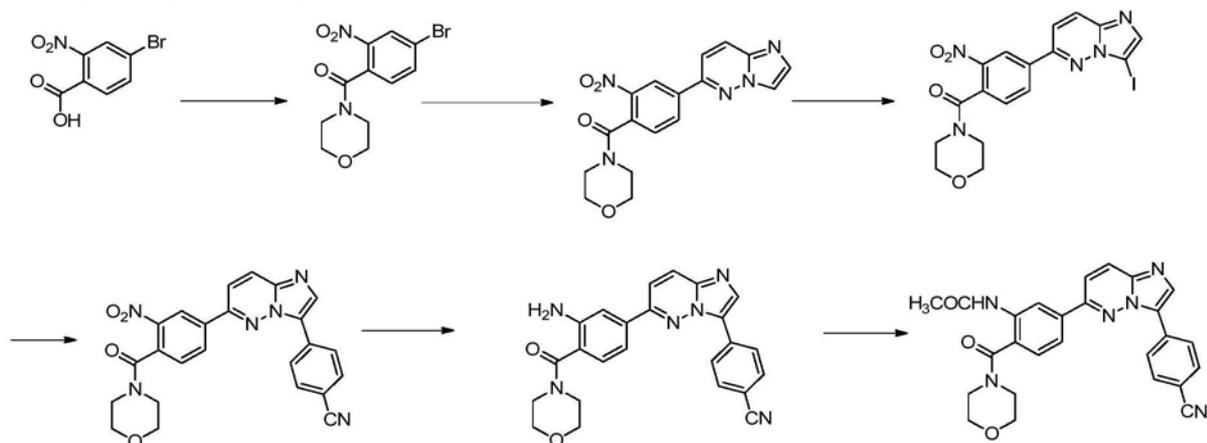
[0781] 步骤1: 向2-硝基-4-溴苯甲酸 (9.3mmol) 在DMF (6mL) 中的溶液中, 加入NMM (1.87g, 18.6mmol), 随后加入HATU (5.3g, 13.95mmol), 并将混合物在室温搅拌30min。加入1-甲基哌嗪 (1.39g, 13.95mmol), 并在室温搅拌另外16h。将反应混合物用EtOAc稀释, 并用水和盐水洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩, 得到作为棕色固体的((4-溴-2-甲基苯基) (4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮 (1.9g, 70%, AUC HPLC 98%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.4 (s, 1H), 8.01 (d, J=6.2Hz, 1H), 7.4 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.8 (bs, 2H), 2.3-2.5 (s, 7H)。

[0782] 步骤2: 在惰性气氛下, 向(4-溴-2-硝基苯基) (4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮 (328mg, 1.00mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中, 加入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (280mg, 1.10mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (295mg, 3.00mmol) 和PdCl<sub>2</sub>dppf (22mg, 0.03mmol)。将得到的混合物在100℃搅拌2h, 该时间以后, 将它用DMF (8mL) 和水 (2mL) 稀释, 然后加入4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基) 苜睛 (200mg, 0.78mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (217mg, 1.58mmol) 和其它的PdCl<sub>2</sub>dppf (114mg, 0.08mmol)。将如此得到的反应混合物加热至回流保持3h, 并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC (C18, 洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/0.01% HCOOH) 纯化, 得到作为黄色固体的4-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-3-硝基苯基) 咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基) 苜睛 (129mg, 经2步的收率为36%, AUC HPLC 97%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.94 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.56 (dd, J=8.0, 1.63Hz, 1H), 8.43 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, J=9.5Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.72 (d, J=7.9Hz, 1H), 3.71-4.05 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.70 (t, J=5.0Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.42 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm 168.22, 151.26, 147.63, 141.86, 139.15, 135.75, 134.46, 134.18, 133.78, 130.40, 128.68, 128.24, 127.63, 124.68, 119.67, 118.41, 112.39, 55.35, 54.99, 47.61, 45.88, 42.47; MS

(ESI)  $m/z$  468  $[C_{25}H_{21}N_7O_3+H]^+$ 。

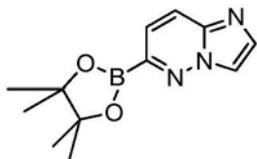
[0783] 实施例80: N-(5-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-2-(吗啉-4-羰基)苯基)乙酰胺

[0784]



[0785] 步骤1: 向4-溴-2-硝基苯甲酸 (2.5g, 10.16mmol) 在DMF (15mL) 中的溶液中, 加入HATU (5.79g, 15.24mmol)、N-甲基吗啉 (2.05g, 20.32mmol) 和吗啉 (0.97g, 11.18mmol)。将反应混合物在0℃至室温搅拌16h, 然后将它用H<sub>2</sub>O (30mL) 稀释, 并用EtOAc (3×100mL) 萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩, 得到(4-溴-2-硝基苯基)(吗啉代)甲酰胺 (4.2g, 91.8%, LC-MS 69.8%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.40 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.67-3.51 (m, 4H), 3.51 (bs, 2H), 3.21 (bs, 2H); MS (ESI)  $m/z$  316  $[C_{11}H_{11}BrN_2O_4+H]^+$ 。

[0786]



[0787] 步骤2: 向6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪 (1.5g, 9.76mmol)、双戊酰二硼 (2.65g, 10.45mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.87g, 29.29mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (15mL) 中的混合物中, 加入PdCl<sub>2</sub>dppf (214mg, 0.29mmol) 和dppf (162.4mg, 0.29mmol), 并将反应混合物在氩气下在90℃加热16h。将反应混合物用EtOAc稀释, 并用水洗涤, 将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩, 得到作为棕色液体的6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪 (2.15g, 90%), 将其不经纯化地用于下一步。MS (ESI)  $m/z$  246  $[C_{12}H_{16}BN_3O_2+H]^+$ 。

[0788] 步骤3: 向(4-溴-2-硝基苯基)(吗啉代)甲酰胺 (2g, 7.32mmol)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪 (2.15g, 8.78mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3.1g, 14.64mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (30mL) 和水 (4mL) 中的混合物中, 加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (423mg, 0.36mmol), 并将反应混合物在氩气下在90℃加热16h。将反应混合物用水稀释, 并用EtOAc萃取, 并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶, 洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3)纯化, 得到作为浅黄色固体的(4-(咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-2-硝基苯基)(吗啉代)甲酰胺 (1.25g, 55.8%, LC-MS 96.5%)。<sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.84 (s, 1H), 8.54 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.98 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.7 (bs, 4H),

3.55 (bs, 2H), 3.17 (bs, 2H); MS (ESI)  $m/z$  354  $[C_{17}H_{15}N_5O_4+H]^+$ 。

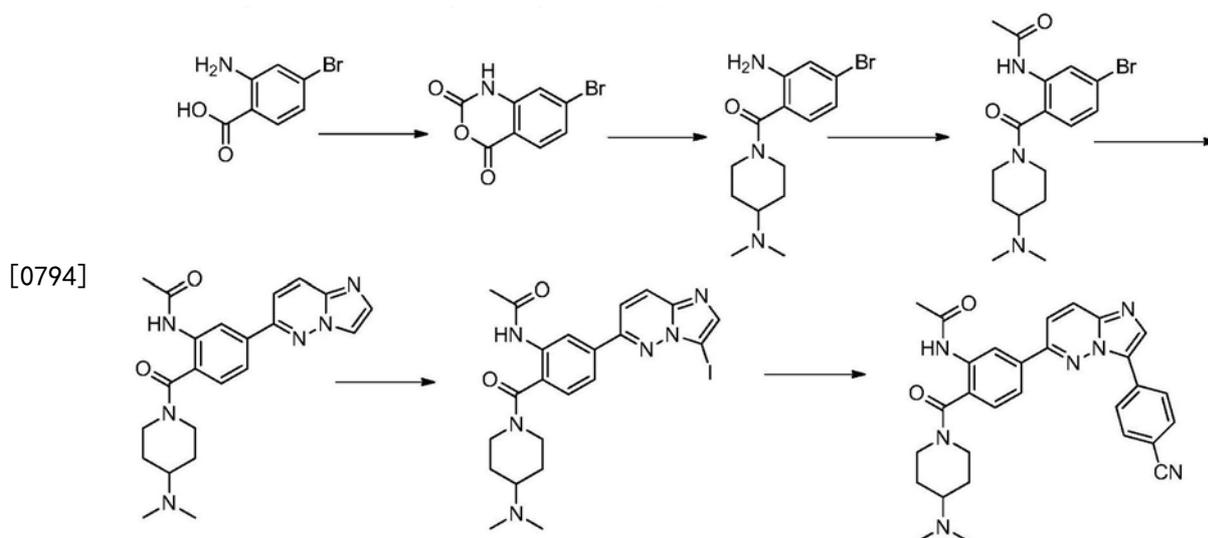
[0789] 步骤4: 向(4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-硝基苯基)(吗啉代)甲酮(1.24g, 3.51mmol)在ACN(18mL)中的溶液中,加入N-碘琥珀酰亚胺(0.95g, 4.2mmol)。将反应混合物在80℃搅拌2h,并用EtOAc稀释,并用水洗涤。将有机层经无水 $Na_2SO_4$ 干燥,并在减压下浓缩,得到作为绿色固体的(4-(3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-硝基苯基)(吗啉代)甲酮(1.7g, 94%, LC-MS 93.3%)。 $^1H$  NMR: (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.84 (s, 1H), 8.45 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 8.08 (d,  $J=9.6$ Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.59 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 3.85-3.66 (m, 6H), 3.29 (bs, 2H); MS (ESI)  $m/z$  480  $[C_{17}H_{14}N_5O_4+H]^+$ 。

[0790] 步骤5: 向(4-(3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-硝基苯基)(吗啉代)甲酮(1.7g, 3.54mmol)、4-氰基苯基硼酸(0.62g, 4.25mmol)、 $K_3PO_4$ (1.5g, 7.08mmol)在1,4-二氧杂环己烷(18mL)和水(2.5mL)中的混合物中,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(204mg, 0.17mmol),并将反应混合物在氩气下在90℃加热16h。将反应混合物用水稀释,并用EtOAc萃取,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水 $Na_2SO_4$ 干燥,并在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液 $CH_2Cl_2/MeOH$  97:3)纯化,得到作为浅黄色固体的4-(6-(4-(吗啉-4-羰基)-3-硝基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈(1.1g, 68.7%, LC-MS 91%)。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.80 (s, 1H), 8.67 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 8.55-8.23 (m, 4H), 7.83 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.67 (d,  $J=9.6$ Hz, 1H), 7.61 (d,  $J=8.0$ , 1H), 3.86-3.67 (m, 4H), 3.66 (bs, 2H), 3.31 (t,  $J=4.4$ Hz, 2H); MS (ESI)  $m/z$  455  $[C_{24}H_{18}N_6O_4+H]^+$ 。

[0791] 步骤6: 向4-(6-(4-(吗啉-4-羰基)-3-硝基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈(0.6g, 1.32mmol)在乙醇(10mL)中的溶液中,加入 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (0.89g, 3.96mmol)和浓HCl(1mL)。将反应混合物在90℃搅拌3h。将溶剂在减压下蒸发,并用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液碱化,并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将有机层用水和盐水洗涤,经无水 $Na_2SO_4$ 干燥、过滤并在减压下浓缩,得到作为黄色固体的4-(6-(3-氨基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈(250mg, 45%, LC-MS 77%)。

[0792] 步骤7: 向4-(6-(3-氨基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄腈(0.24g, 0.56mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中,加入TEA(0.15mL, 1.13mmol)和乙酰氯(0.06mL, 0.85mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用 $H_2O$ (20mL)稀释,用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液碱化,并用 $CHCl_3$ (3x 50mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,得到粗制化合物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液 $CHCl_3/MeOH$  97:3)纯化,得到作为淡黄色固体的N-(5-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(吗啉-4-羰基)苯基)乙酰胺(100mg, 38%, AUC HPLC 98.09%),熔点: 226-229℃。NMR: (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 9.12 (d,  $J=11.6$ Hz, 2H), 8.39 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 7.84 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H), 7.75 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 7.39 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 3.76 (bs, 8H), 2.26 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  467  $[C_{26}H_{22}N_6O_3+H]^+$ 。

[0793] 实施例81: N-(5-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)乙酰胺



[0795] 步骤1:在0℃,向2-氨基-4-溴苯甲酸(4g, 18.51mmol)在1,4-二氧杂环己烷(40mL)中的溶液中,逐滴加入双(三氯甲基)碳酸酯在1,4-二氧杂环己烷中的溶液(1.81g, 6.11mmol)。将反应混合物在110℃搅拌16h。将溶剂在减压下蒸发,并用正己烷洗涤,得到7-溴-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(4.3g, 95.8%LC-MS 97%)。<sup>1</sup>H NMR:(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 11.8 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.4Hz, 2H); MS (ESI) m/z 243.02 [C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>BrNO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0796] 步骤2:在室温,向7-溴-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(1g, 4.13mmol)、N,N-二甲基哌啶-4-胺(0.58g, 4.54mmol)在无水DMF(10mL)中的溶液中,加入DMAP(50.4mg, 0.41mmol)。将反应混合物搅拌16h,然后用H<sub>2</sub>O(30mL)稀释,并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到(2-氨基-4-溴苯基)(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲酮(0.97g, 72.4%, LC-MS 99.5%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6.92 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.4 (s, 2H), 2.96 (bs, 2H), 2.39-2.37 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.89 (d, J=11.6Hz, 2H), 1.49-1.41 (m, 2H); MS (ESI) m/z 327 [C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0797] 步骤3:向(2-氨基-4-溴苯基)(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲酮(0.5g, 1.53mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中,加入三乙胺(0.63mL, 4.59mmol)和乙酰氯(0.16mL, 2.29mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h。将反应混合物用H<sub>2</sub>O(20mL)稀释,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液碱化,并用CHCl<sub>3</sub>(3×50mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,得到N-(5-溴-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)乙酰胺(0.6g, 88.23%, LC-MS 83%)。<sup>1</sup>H NMR:(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.01 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.6 (bs, 1H), 2.95 (bs, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.95 (bs, 2H), 1.52 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 369.07 [C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0798] 步骤4:向N-(5-溴-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)乙酰胺(0.52g, 1.42mmol)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪(416.3mg, 1.69mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(602mg, 2.84mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)和水(2mL)中的混合物中加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(82mg, 0.07mmol),并将反应混合物在90℃加热6h。将反应混合物穿过硅藻土床过滤,并用10%的MeOH在CHCl<sub>3</sub>中的溶液洗涤,并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下

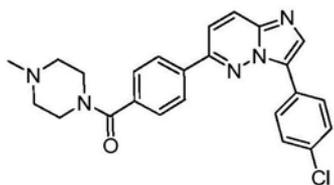
浓缩,得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:10:1)纯化,得到作为浅黄色固体的N-(2-((4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基)-5-(咪唑并(1,2-a)吡啶-6-基)苯基)乙酰胺(0.5g,70%,LC-MS 81%)。NMR:(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 9.07(s,1H), 8.91(s,1H), 8.02(d,J=8.8Hz,2H), 7.76(s,1H), 7.75(d,J=6.4Hz,1H), 7.42(d,J=1.6Hz,1H), 4.75(bs,1H), 3.95(bs,1H), 3.15-2.95(m,2H), 2.41(m,1H), 2.25(s,6H), 2.19(s,3H), 1.98(bs,1H), 1.75(bs,2H), 1.25(s,3H);MS(ESI) m/z 406.16[C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0799] 步骤5:向N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)乙酰胺(0.49g,1.21mmol)在ACN(10mL)中的溶液中,加入N-碘琥珀酰亚胺(0.32g,1.45mmol),并在80℃搅拌3h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水洗涤,将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到作为绿色固体的N-(2-((4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)羰基)-5-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)乙酰胺(0.3g,46.7%)。将粗产物不经纯化地用于下一步。

[0800] 步骤6:向N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)-5-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)乙酰胺(0.3g,0.56mmol)、4-氰基苯基硼酸(99.4mg,0.67mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(237mg,101mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)和水(2mL)中的混合物中,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(32.3mg,0.03mmol),并将反应混合物在90℃加热16h。将反应混合物穿过硅藻土过滤,并用10%的MeOH在CHCl<sub>3</sub>中的溶液洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到作为黄色固体的N-(5-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-b]吡啶-6-基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)乙酰胺(50mg,17.4%,LC-MS 95%)。熔点:141-146℃。<sup>1</sup>H NMR:(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 9.13(s,1H), 9.08(s,1H), 8.39(d,J=8.4Hz,2H), 8.22(s,1H), 8.13(d,J=9.2Hz,1H), 7.85(d,J=8.4Hz,2H), 7.75(d,J=7.6,1H), 6.67(d,J=9.6Hz,1H), 7.40(d,J=8.4Hz,1H), 4.75(bs,1H), 3.95(bs,1H), 3.15-2.95(m,2H), 2.41(m,1H), 2.3(s,6H), 2.21(s,3H), 1.95(bs,2H), 1.65(bs,2H);MS(ESI) m/z 508.16[C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0801] 实施例82: (4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-b]吡啶-6-基)苯基) (4-甲基哌啶-1-基) 甲酮

[0802]

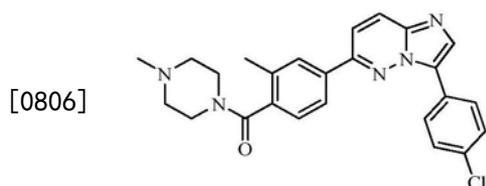


[0803] 步骤1:在惰性气氛下,向3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡啶(500mg,2.15mmol)在1,4-二氧杂环己烷(4.5mL)中的溶液中,加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(3.76mL,2M)、4-氯苯基硼酸(336mg,2.15mmol)和Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(124mg,0.108mmol)。将得到的混合物加热至回流保持18h,然后用水(20mL)稀释,并用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10)纯化,得到作为黄色固体6-氯-3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-b]吡啶(243mg,43%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06(s,1H), 8.01-7.96(m,3H), 7.50-7.47(m,2H), 7.11(d,J=12Hz,1H);MS(ESI) m/z 264[C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>C<sub>12</sub>N<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0804] 步骤2:在惰性气氛下,向6-氯-3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-b]吡啶(200mg,0.757mmol)在甲苯(3mL)和乙醇(1.5mL)中的溶液中,加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(335mg,2.4mmol)、4-(4-甲

基哌嗪-1-羰基) 苯基硼酸盐盐酸盐 (259mg, 0.909mmol) 和Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (88mg, 0.076mmol)。将得到的混合物在微波反应器中在140℃加热15min, 然后在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10) 纯化, 得到作为黄色固体的(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(41mg, 17%, AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19 (d, J=9.5Hz, 1H), 8.11-8.06 (m, 5H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.54-7.51 (m, 2H), 3.94-3.67 (m, 4H), 2.72-2.66 (m, 4H), 2.49 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.59, 165.33, 150.94, 139.36, 137.12, 136.71, 133.88, 132.95, 129.00, 128.02, 127.98, 127.90, 127.36, 126.89, 126.24, 115.76, 54.12, 44.83; MS (ESI) m/z 432 [C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

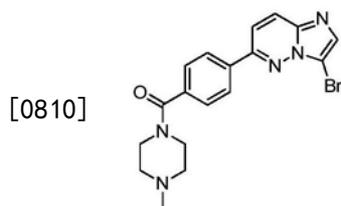
[0805] 实施例83: (4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-甲基苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮



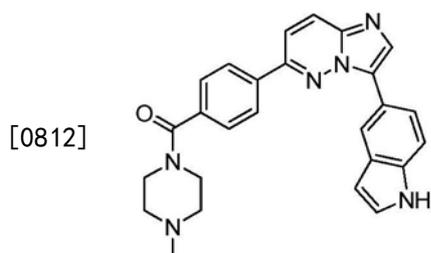
[0807] 步骤1: 向6-氯-3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪 (308mg, 1.00mmol) 在DMF (4mL) 和水 (1mL) 的混合物中的溶液中, 接连地加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138mg, 1.00mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (146mg, 0.20mmol) 和4-二羟硼基-2-甲基苯甲酸 (198mg, 1.10mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在80℃搅拌18h, 然后用水 (10mL) 稀释, 并用DCM (3×10mL) 萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在真空下浓缩, 得到作为黑色固体的粗制的4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-甲基苯甲酸 (724mg)。MS (ESI) m/z 364 [C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0808] 步骤2: 向4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-甲基苯甲酸 (363mg, ~1.00mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中, 接连地加入HATU (1.14g, 3.00mmol)、N-甲基吗啉 (400mg, 4.00mmol) 和1-甲基哌嗪 (200mg, 2.00mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h, 然后用水 (10mL) 稀释, 并用DCM (3×10mL) 萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC (C18, 洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/0.01% HCOOH) 纯化, 得到作为黄色固体的(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-甲基苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮 (24mg, 5%, AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.05-7.93 (m, 4H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.67 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.6Hz, 3H), 4.18-3.83 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 171.40, 166.86, 152.68, 140.84, 138.16, 137.71, 136.82, 134.77, 133.56, 130.39, 129.87, 129.14, 128.97, 128.33, 127.93, 126.71, 126.03, 117.84, 55.26, 54.85, 46.54, 44.94, 41.19, 19.34; MS (ESI) m/z 446 [C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0809] 实施例84: (4-(3-(1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮

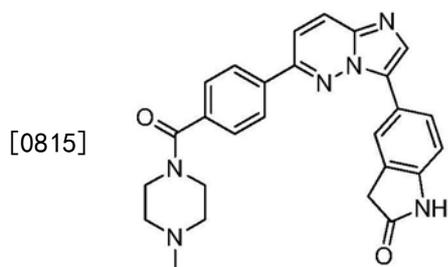


[0811] 步骤1:向4-(3-溴咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸(100mg,0.314mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中,加入HATU(179mg,0.471mmol)和N-甲基吗啉(138 $\mu$ l,1.257mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌1h,随后加入1-甲基哌嗪(70 $\mu$ l,0.628mmol)。将反应混合物搅拌18h,然后将它用H<sub>2</sub>O(25mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到作为黄色固体的产物(127mg,99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 8.09(d,J=8.0Hz,2H),8.02(d,J=9.2Hz,1H),7.81(s,1H),7.59-7.54(m,3H),3.84(bs,2H),3.49(bs,3H),2.50-2.34(m,6H);MS(ESI)m/z 400[C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。



[0813] 步骤2:将(4-(3-溴咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(100mg,0.250mmol)、1H-吡啶-5-基硼酸(48mg,0.300mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(29mg,0.025mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(163mg,0.500mmol)溶解在二氧杂环己烷(2.0mL)和水(0.5mL)中。将得到的混合物在微波反应器中在110 $^{\circ}$ C加热30min,然后用水(25mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机层穿过硅藻土过滤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到作为黄色固体的(4-(3-(1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(51mg,47%,AUC HPLC 97%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 8.45(s,1H),8.32(bs,1H),8.10-8.07(m,4H),7.91(d,J=8.4Hz,1H),7.57-7.50(m,4H),7.29(t,J=2.8Hz,1H),6.67(s,1H),3.83(bs,2H),3.49(bs,2H),2.50-2.33(m,7H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CDCl<sub>3</sub>):169.67,150.44,138.93,137.35,137.10,135.61,133.08,130.37,128.11,127.80,127.27,126.09,125.00,121.77,120.35,119.87,114.56,111.32,103.30,46.06;MS(ESI)m/z437[C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>

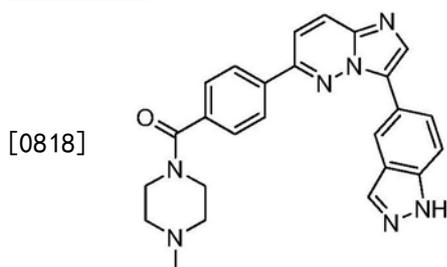
[0814] 实施例85:5-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-酮



[0816] 将(4-(3-溴咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(100mg,0.250mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-酮(78mg,0.300mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(29mg,0.025mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(163mg,0.500mmol)溶解在二氧杂环己烷(2.0mL)和水(0.5mL)中。将反应混合物在微波反应器中在110 $^{\circ}$ C加热30min,然后用水(25mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机层穿过硅藻土过滤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并

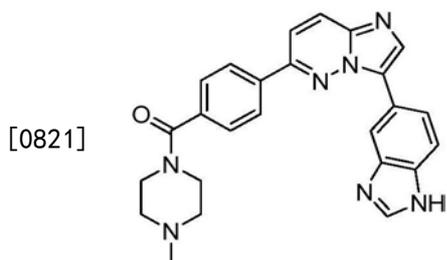
在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到作为黄色固体的5-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吲哚啉-2-酮(33mg,29%,AUC HPLC 98%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.12(d,J=9.2Hz,1H),8.06-8.04(m,4H),7.99(s,1H),7.60(d,J=8.4Hz,3H),7.55(d,J=9.6Hz,1H),7.04(d,J=8.0Hz,1H),3.85(bs,2H),3.68(s,2H),3.52(bs,2H),2.53-2.36(m,7H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 176.79,169.52,150.82,142.26,139.19,137.34,137.08,132.93,128.78,127.89,127.25,127.00,126.29,125.78,123.54,123.03,115.13,109.71,46.04,36.22;MS(ESI) m/z 453 [C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0817] 实施例86: (4-(3-(1H-吲唑-5-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基) (4-甲基哌嗪-1-基)甲酮



[0819] 将(4-(3-溴咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基) (4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(100mg,0.250mmol)、1H-吲唑-5-基硼酸(49mg,0.300mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(29mg,0.025mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(163mg,0.500mmol)溶解在二氧杂环己烷(2.0mL)和水(0.5mL)中。将反应混合物在微波反应器中在110℃加热30min,然后将它用水(25mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机层穿过硅藻土过滤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN,水,甲酸0.1%)纯化,得到作为黄色固体的(4-(3-(1H-吲唑-5-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基) (4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(21mg,19%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.62(s,1H),δ8.20(s,1H),8.13-8.05(m,5H),7.66(d,J=8.8Hz,1H),7.59-7.53(m,3H),3.84(bs,2H),3.50(bs,2H),2.51-2.34(m,7H);MS(ESI) m/z 438 [C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O+H]<sup>+</sup>。

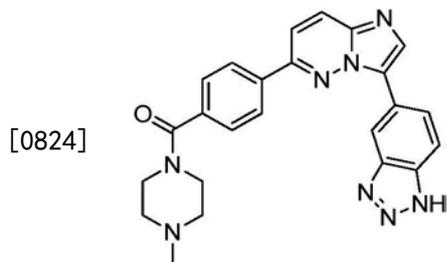
[0820] 实施例87: (4-(3-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基) (4-甲基哌嗪-1-基)甲酮



[0822] 将(4-(3-溴咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基) (4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(50mg,0.125mmol)、1H-苯并[d]咪唑-5-基硼酸(22mg,0.137mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(22mg,0.019mmol)溶解在二氧杂环己烷(0.6mL)中,并加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(0.6mL)。将反应混合物在微波反应器中在150℃加热10min,然后用水(25mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机层经硅藻土过滤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液

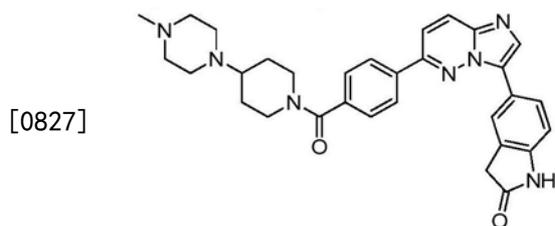
ACN,水,甲酸0.1%)纯化,得到作为黄色固体的(4-(3-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(15mg,27%,AUC HPLC 95%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.55 (s,1H),8.18-8.15 (m,2H),8.12 (t,J=4.8Hz,2H),8.03 (d,J=8.0Hz,2H),7.95-7.92 (m,1H),7.82-7.80 (m,1H),7.56-7.49 (m,3H),3.89 (bs,2H),3.55 (bs,2H),2.60-2.50 (m,4H),2.39 (s,3H);MS (ESI) m/z 438 [C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0823] 实施例88(4-(3-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮



[0825] 将(4-(3-溴咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(53mg,0.132mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基硼酸(24mg,0.146mmol)和四(Tetrakis)(23mg,0.020mmol)在1,4-二氧杂环己烷(0.65mL)和饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(0.65mL)中的混合物在微波反应器中在150℃加热10min,然后将它用H<sub>2</sub>O(25mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)洗涤。粗产物保留在水层中,因此将它在减压下浓缩,溶解在甲醇中,并经硅藻土过滤,将滤液在减压下浓缩。然后将残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN,水,甲酸0.1%)纯化,得到作为黄色固体的(4-(3-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(13mg,23%,AUC HPLC 98%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.91 (s,1H),8.21-8.14 (m,3H),8.06-8.03 (m,4H),7.61 (d,J=8.4Hz,2H),7.55 (d,J=8.8Hz,1H),3.95 (bs,2H),3.63 (bs,2H),2.68-2.60 (m,4H),2.43 (s,3H);MS (ESI) m/z 439 [C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0826] 实施例89:5-(6-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)吡啶-2-酮

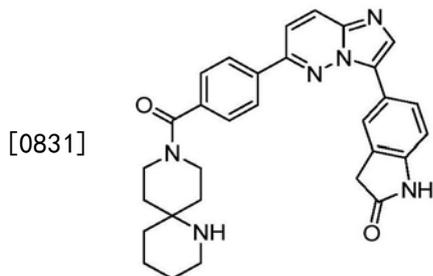


[0828] 步骤1:向4-(3-溴咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酸(200mg,0.589mmol)在DMF(3.0mL)中的溶液中,加入HATU(336mg,0.884mmol)和N-甲基吗啉(259μl,2.357mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌1h,随后加入1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪(162mg,0.884mmol)。将反应混合物搅拌18h,然后用水(25mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 94:5:1)纯化,得到浅黄色固体(128mg,45%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ8.25 (d,J=8.4Hz,2H),8.14 (d,J=9.6Hz,1H),7.92 (d,J=9.6Hz,1H),7.86 (s,1H),7.63 (d,J=8.4Hz,2H),4.73 (bs,1H),4.58 (bs,1H),3.85 (bs,1H),3.15 (bs,1H),2.93 (bs,1H),2.68-2.57 (m,8H),2.32 (s,3H),2.09-1.92 (m,2H),1.51 (bs,2H);MS (ESI) m/z 483

$[C_{23}H_{27}BrN_6O+H]^+$ 。

[0829] 步骤2:将(4-(3-溴咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲酮(125mg,0.258mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-酮(81mg,0.310mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(30mg,0.026mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(169mg,0.517mmol)溶解在二氧杂环己烷(2.0mL)和水(0.5mL)中。将反应混合物在微波反应器中在110℃加热30min,用水(25mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)洗涤。将水层在减压下浓缩。将粗残余物溶解在二氯甲烷中,并穿过硅藻土垫过滤。将滤液通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN,水,甲酸0.1%)纯化,得到作为黄色固体的5-(6-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)吡啶-2-酮(15mg,11%,AUC HPLC 98%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ8.21(d,J=8.4Hz,2H),8.16(d,J=9.6Hz,1H),8.10-8.07(m,3H),7.86(d,J=9.6Hz,1H),7.63(d,J=8.4Hz,2H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),4.69-4.58(m,2H),3.86(bs,1H),3.32-3.20(m,3H),2.94-2.62(m,9H),2.45(s,3H),2.05-1.89(m,2H),1.55(bs,2H);MS(ESI)m/z 536 [C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0830] 实施例90:5-(6-(4-(1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)吡啶-2-酮



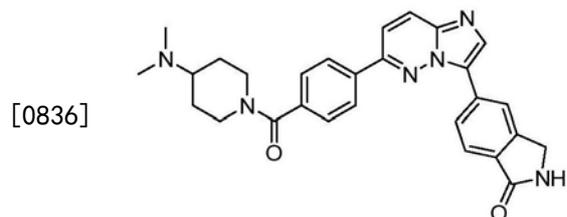
[0832] 步骤1:使用4-(3-溴咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酸和1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-1-甲酸叔丁酯作为起始原料,按照一般程序A制备9-(4-(3-(2-氧代吡啶-5-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酰基)-1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-1-甲酸叔丁酯。通过柱色谱法(硅胶,洗脱液EtOAc/己烷60:40)纯化,得到浅黄色固体(330mg)。MS(ESI)m/z 554 [C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0833] 步骤2:将9-(4-(3-溴咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酰基)-1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-1-甲酸叔丁酯(340mg,0.521mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-酮(162mg,0.625mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(60mg,0.052mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(340mg,1.042mmol)溶解在二氧杂环己烷(4.0mL)和水(1.0mL)中。将反应混合物在微波反应器中在110℃加热30min,然后将它用H<sub>2</sub>O(25mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机层经硅藻土过滤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到黄色固体(144mg)。MS(ESI)m/z 607 [C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0834] 步骤3:向9-(4-(3-(2-氧代吡啶-5-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酰基)-1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-1-甲酸叔丁酯(142mg,0.234mmol)在DCM(3.0mL)中的溶液中,加入三氟乙酸(1.0mL)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌30min,然后将它用NaHCO<sub>3</sub>中和,并用水(25mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)洗涤。粗产物保留在水层中;因此将它在减压下浓缩。将粗残余物溶解在二氯甲烷中,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN,水,甲酸0.1%)纯化,得到作为黄色固体的5-(6-(4-(1,9-二氮杂螺[5.5]

十一烷-9-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)吡啶-2-酮(85mg,79%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ8.23(d,J=8.4Hz,2H),8.17(d,J=9.6Hz,1H),8.09-8.06(m,3H),7.86(d,J=9.6Hz,1H),7.64(d,J=8.4Hz,2H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),4.57-4.38(m,2H),3.73-3.44(m.,4H),3.23(bs,2H),2.15-1.79(m,10H);<sup>13</sup>C NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ179.83,171.80,152.36,144.81,140.39,138.61,138.07,132.82,130.46,128.81,128.58,128.01,127.56,126.70,124.44,123.70,117.22,110.84,56.81,40.76,30.79,23.56,18.69;MS(ESI)m/z 507[C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0835] 实施例91:5-(6-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)异吡啶-1-酮

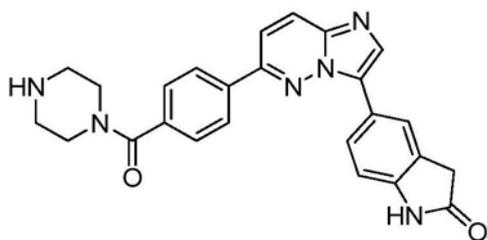


[0837] 步骤1:向4-(3-溴咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酸(200mg,0.63mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入HATU(479mg,1.26mmol)、N-甲基吗啉(191mg,1.89mmol)和N,N-二甲基哌啶-4-胺(242mg,1.89mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10)纯化,得到作为黄色固体的(4-(3-溴咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲酮。MS(ESI)m/z 428[C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0838] 步骤2:在惰性气氛下,向4-(4-(3-溴咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.63mmol)在DMF(4mL)和水(0.8mL)中的溶液中,加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(411mg,1.26mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-酮(245mg,0.945mmol)和Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(92mg,0.126mmol)。将得到的混合物搅拌并加热至90℃保持18h,然后用水(20mL)稀释,并用DCM(3×40mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10)纯化,得到作为黄色固体的5-(6-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)异吡啶-1-酮(66mg,22%,AUC HPLC 96%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.56(s,1H),8.30-8.02(m,6H),7.88-7.86(m,1H),7.60-7.58(m,2H),7.02-7.00(m,1H),4.47(bs,1H),3.62(bs,3H),3.06(bs,1H),2.83(bs,1H),2.35(bs,1H),2.18(s,6H),1.84-1.71(m,2H),1.37(bs,2H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ176.28,168.12,150.21,143.46,138.61,137.72,135.92,132.61,128.02,127.43,126.97,126.28,126.24,125.99,122.76,121.43,115.21,109.19,61.09,54.80,41.32,35.81;MS(ESI)m/z 481[C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0839] 实施例92:5-(6-(4-(哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)吡啶-2-酮

[0840]



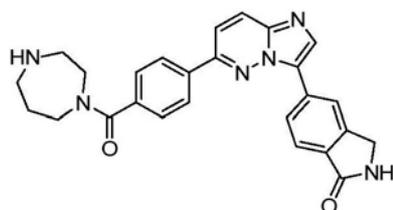
[0841] 步骤1:向4-(3-溴咪唑并[1,2-b]咕嗪-6-基)苯甲酸(200mg,0.63mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入HATU(479mg,1.26mmol)、N-甲基吗啉(191mg,1.89mmol)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(352mg,1.89mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10)纯化,得到作为黄色固体的4-(4-(3-溴咪唑并[1,2-b]咕嗪-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。MS (ESI) m/z 486 [C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0842] 步骤2:在惰性气氛下,向4-(4-(3-溴咪唑并[1,2-b]咕嗪-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.63mmol)在DMF(4mL)和水(0.8mL)中的溶液中,加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(411mg,1.26mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吲哚啉-2-酮(245mg,0.945mmol)和Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(92mg,0.126mmol)。将得到的混合物搅拌并在90℃加热18h,然后用水(20mL)稀释,并用DCM(3×40mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH95:5至90:10)纯化,得到4-(4-(3-(2-氧代吲哚啉-5-基)咪唑并[1,2-b]咕嗪-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。MS (ESI) m/z 539 [C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0843] 步骤3:向4-(4-(3-(2-氧代吲哚啉-5-基)咪唑并[1,2-b]咕嗪-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.63mmol)在DCM(1mL)中的溶液中,加入TFA(1mL)。将得到的混合物在室温搅拌18h,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10)和制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/0.01% HCOOH)纯化,得到作为黄色固体的5-(6-(4-(哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]咕嗪-3-基)吲哚啉-2-酮(71mg,26%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.56(s,1H),8.29(d,J=9.6Hz,1H),8.19-8.17(m,3H),8.09(d,J=8.0Hz,1H),8.02(s,1H),7.87(d,J=9.5Hz,1H),7.58(d,J=7.7Hz,2H),7.01(d,J=8.0Hz,1H),3.62-3.51(m,7H),2.75-2.69(m,4H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 176.29,168.24,150.21,143.46,138.61,137.56,135.92,132.60,128.02,127.60,126.97,126.28,126.24,126.00,122.76,121.43,115.20,109.20,54.79,45.71,35.81;MS (ESI) m/z 439 [C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0844] 实施例93:5-(6-(4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]咕嗪-3-基)异吲哚啉-1-酮

[0845]



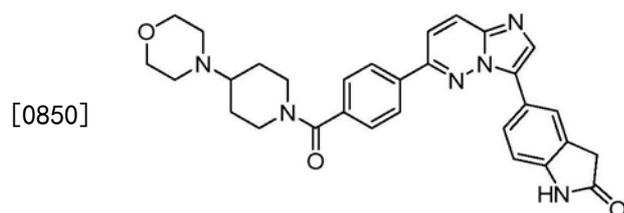
[0846] 步骤1:向4-(3-溴咪唑并[1,2-b]咕嗪-6-基)苯甲酸(200mg,0.63mmol)在DMF

(5mL) 中的溶液中,加入HATU(479mg, 1.26mmol)、N-甲基吗啉(191mg, 1.89mmol)和1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(379mg, 1.89mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH95:5至90:10)纯化,得到作为黄色固体的4-(4-(3-溴咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯。MS (ESI) m/z 500 [C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0847] 步骤2:在惰性气氛下,向4-(4-(3-溴咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(0.63mmol)在DMF(4mL)和水(0.8mL)中的溶液中,加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(411mg, 1.26mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-酮(245mg, 0.945mmol)和Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(92mg, 0.126mmol)。将得到的混合物搅拌并加热至90℃保持18h,然后用水(20mL)稀释,并用DCM(3×40mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10)纯化,得到作为棕色固体的4-(4-(3-(2-氧代吡啶-5-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(310mg, 48%)。MS (ESI) m/z 553 [C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>

[0848] 步骤3:将4-(4-(3-(2-氧代吡啶-5-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(0.63mmol)在DCM(1mL)和TFA(1mL)的混合物中的溶液在室温搅拌18h,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10)和制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/0.01% HCOOH)纯化,得到作为黄色固体的5-(6-(4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)异吡啶-1-酮(46mg, 16%, AUC HPLC 98%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.55(s, 1H), 8.29(d, J=9.5Hz, 1H), 8.19-8.17(m, 3H), 8.09(d, J=8.2Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.87(d, J=9.4Hz, 1H), 7.58(d, J=8.0Hz, 2H), 7.01(d, J=8.2Hz, 1H), 3.68-3.62(m, 4H), 3.41-3.38(m, 2H), 3.17(d, J=5.2Hz, 1H), 2.91-2.85(m, 1H), 2.81-2.74(m, 3H), 1.78-1.72(m, 1H), 1.63-1.56(m, 1H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 176.28, 169.60, 150.24, 143.46, 138.61, 135.56, 128.02, 127.27, 127.01, 126.92, 126.28, 126.24, 126.00, 122.76, 121.45, 115.20, 109.20, 48.49, 44.53, 35.80; MS (ESI) m/z 453 [C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

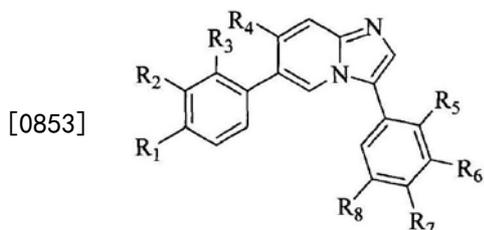
[0849] 实施例94:5-(6-(4-(4-吗啉代哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-1-酮



[0851] 步骤1:向4-(3-溴咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸(200mg, 0.63mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入HATU(479mg, 1.26mmol)、N-甲基吗啉(191mg, 1.89mmol)和4-(哌啶-4-基)吗啉(321mg, 1.89mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5至90:10)纯化,得到作为黄色固体的(4-(3-溴咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(4-吗啉代哌啶-1-基)甲酮。MS (ESI) m/z

470 [C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

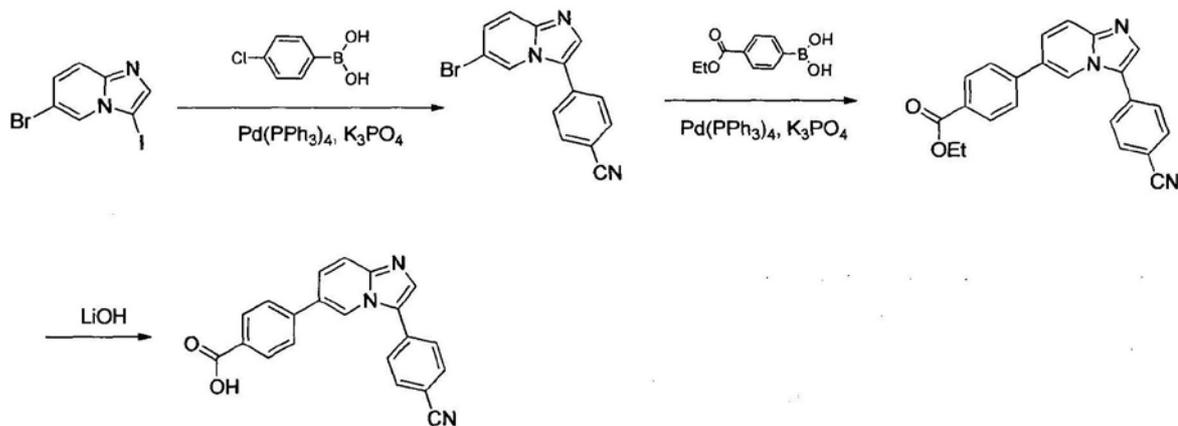
[0852] 步骤2:在惰性气氛下,向(4-(3-溴咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(4-吗啉代哌啶-1-基)甲酮(0.63mmol)在DMF(4mL)和水(0.8mL)中的溶液中,加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(411mg, 1.26mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-酮(245mg, 0.945mmol)和Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(92mg,0.126mmol)。将得到的混合物加热至90℃保持18h,然后用水(20mL)稀释,并用DCM(3×40mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH95:5至90:10)纯化,得到作为黄色固体的5-(6-(4-(4-吗啉代哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)吡啶-2-酮(16.2mg,5%,AUC HPLC98%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.56(s,1H),8.29(d,J=9.5Hz,1H),8.19-8.17(m,3H),8.09(d,J=8.0Hz,1H),8.02(s,1H),7.88(d,J=9.6Hz,1H),7.59(d,J=8.2Hz,2H),7.01(d,J=8.1Hz,1H),4.48-4.46(m,1H),3.62-3.56(m,7H),3.08(bs,1H),2.84(bs,1H),2.44-2.41(m,5H),1.91-1.76(m,2H),1.05-1.03(m,2H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ176.85,168.69,150.78,144.04,139.19,138.27,136.50,133.18,128.59,128.00,127.54,126.85,126.82,126.57,123.33,122.01,115.78,109.76,67.03,61.41,49.87,36.38;MS(ESI)m/z 523[C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。



[0854] 式4

[0855] 中间体14:6-溴-3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶的合成

[0856]



中间体 14

[0857] 步骤1:向6-溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶(21g,65.4mmol)、4-氯苯基硼酸(11.22g, 71.9mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(27.7g,130.8mmol)在DMF(100mL)和水(15mL)的混合物中的溶液中,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(3.77g,3.27mmol)。将反应混合物在氩气气氛下在90℃加热6h,然后加入水(200mL)。将沉淀物通过过滤进行分离,并通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到作为黄绿色固体的6-溴-3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶(10.6g,52%)。<sup>1</sup>H NMR

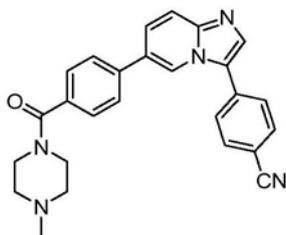
(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.82 (t, J=9.2Hz, 1H), 7.58 (q, J=5.2Hz, 4H), MS (ESI) m/z 309 [C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>2</sub>Cl+2H]<sup>+</sup>。

[0858] 步骤2: 在室温, 将4-(乙氧基羰基)苯基硼酸(3.81g, 19.67mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(6.95g, 32.78mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.56g, 0.49mmol)依次加入到乙基4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(5g, 16.39mmol)在1,4-二氧杂环己烷(50mL)和水(5mL)的混合物中的溶液中。将反应混合物在氩气气氛下回流6h,并用水(100mL)稀释,并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液石油醚/EtOAc1:1)纯化,得到作为灰白色固体的4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸乙酯(2.7mg, 45%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.21 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.85-7.44 (m, 9H), 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI) m/z 369 [M+H]<sup>+</sup>。

[0859] 步骤3: 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸乙酯(2.7g, 7.18mmol)在THF(40mL)中的溶液中,加入LiOH(0.9g, 21.54mmol)在水(10mL)和MeOH(10mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌5h,并在减压下浓缩,得到作为灰白色固体的4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(900mg, 37%),将其不经纯化地用于下一步。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.88 (s, 1H), 8.13-8.03 (m, 6H), 7.92-7.90 (m, 4H); MS (ESI) m/z 340 [C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0860] 实施例95:4-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

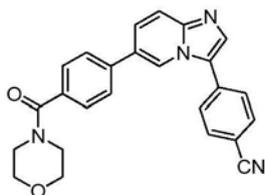
[0861]



[0862] 向4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(210mg, 0.9mmol)、(4-甲基哌嗪-1-基)(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲酮(388mg, 1.17mmol)、NaHCO<sub>3</sub>(228mg, 2.71mmol)在DMF(11mL)和水(2mL)的混合物中的溶液中,加入(A-Phos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>(31mg, 0.04mmol)。将反应混合物在氩气气氛下在90℃加热1h,然后用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机相用水和盐水溶液洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化,得到作为淡黄色固体的4-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(130mg, 45%, AUC HPLC纯度98.4%);熔点106-116℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.50 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 4H), 7.74 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 5H), 3.83 (bs, 2H), 3.50 (bs, 2H), 2.51 (bs, 2H), 2.37 (bs, 2H), 2.34 (s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169.5, 146.3, 138.5, 135.6, 134.8, 133.8, 133.2, 128.1, 127.8, 127.2, 127.1, 125.6, 124.5, 120.6, 118.7, 118.4, 111.5, 55.3, 47.7, 46.0; MS (ESI) m/z 422.30 [C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0863] 实施例96:4-(6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

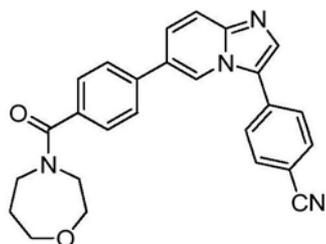
[0864]



[0865] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(0.2g,0.58mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入HATU(0.33g,0.88mmol)、N-甲基吗啉(0.18g,1.76mmol)和吗啉(60mg,0.70mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌16h,然后用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物首先通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)纯化,随后通过制备型HPLC纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(39mg,16.2%,AUC HPLC>99);熔点117-130℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm):8.49(s,1H),7.84-7.71(m,5H),7.60-7.50(m,5H),3.72(m,8H);MS(ESI)m/z 409.19[C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0866] 实施例97:4-(6-(4-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

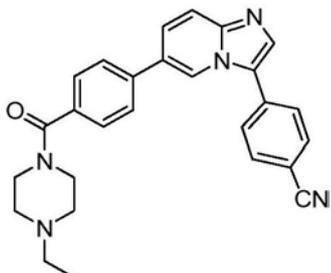
[0867]



[0868] 在0℃,向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(0.2g,0.58mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入HATU(0.33g,0.88mmol)、N-甲基吗啉(0.18g,1.76mmol)和1,4-氧氮杂环庚烷(64mg,0.638mmol)。将反应混合物温热至室温,并在惰性气氛下搅拌16h,然后用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)纯化,随后通过制备型HPLC(C18,ACN/H<sub>2</sub>O/10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(130mg,54%,AUC HPLC 99.85%);熔点107-112℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm):8.49(s,1H),7.84-7.71(m,5H),7.60-7.50(m,5H),4.09-3.8(m,5H),3.7(bs,1H),3.67(b.s,2H),2.1(bs,1H);1.9(bs,1H);MS(ESI)m/z 423.32[C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0869] 实施例98:4-(6-(4-(4-乙基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

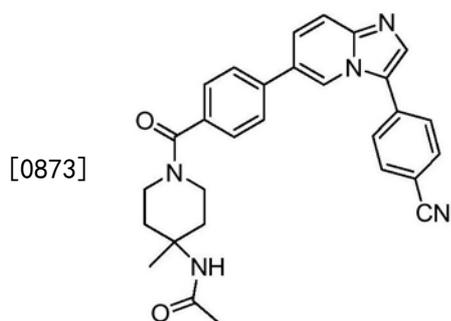
[0870]



[0871] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸1(100mg,0.295mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中,加入HATU(168mg,0.442mmol)和N-甲基吗啉(130μl,1.178mmol)。

将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌1h,随后加入1-乙基哌嗪(75 $\mu$ l,0.589mmol)。将反应混合物搅拌18h,然后用水(25mL)稀释,并用EtOAc(3x 25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-乙基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(93mg,73%,AUC HPLC99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.80(s,1H),8.03-7.98(m,5H),7.84-7.81(m,3H),7.74-7.72(m,1H),7.50(d,J=8.0Hz,2H),3.62-3.38(m,4H),2.37(s,6H),1.01(t,J=6.8Hz,3H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 168.49,145.73,137.74,135.24,135.08,133.49,133.15,127.73,127.66,127.02,125.73,125.51,124.40,121.82,118.78,117.76,109.77,51.40,11.69;MS(ESI)m/z 436[C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0872] 实施例99:N-(1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基)乙酰胺



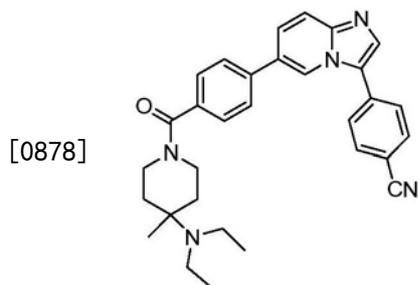
[0874] 步骤1:向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(1g,2.9mmol)在DMF(15.0mL)中的溶液中,加入HATU(1.65g,4.38mmol)、N-甲基吗啉(0.641mL,5.8mmol)和4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(691mg,3.24mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌16h,然后用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3x 25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH95:5)纯化,得到作为灰白色固体的1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(800mg,53%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) $\delta$ (ppm):8.47(s,1H),7.88(d,J=7.6Hz,2H),7.83(s,1H),7.78(d,J=8.0Hz,2H),7.72(d,J=9.2Hz,1H),7.60(d,J=8.0Hz,2H),7.51(d,J=7.6Hz,2H),4.42(bs,1H),4.19(bs,1H),3.55-3.32(m,3H),2.07-1.95(m,4H),1.44(s,9H),1.40(s,3H);MS(ESI)m/z 536.2[C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0875] 步骤2:向1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(800mg,1.49mmol)在DCM(10mL)中的溶液中,加入TFA(3mL)在DCM(5mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌4h。将反应混合物用水(100mL)、NaHCO<sub>3</sub>(2x 100mL)稀释,并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x 50mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩至干燥,得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(600mg,61%,AUC HPLC>99%);熔点233-235 $^{\circ}$ C。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) $\delta$ (ppm):8.75(s,1H),7.92(m,3H),7.87(s,1H),7.79-7.76(m,4H),7.52(d,J=11.2Hz,2H),3.8(bs,2H),3.62(m,2H),1.72-1.41(m,4H),1.20(s,3H);MS(ESI)m/z 436.2[C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0876] 步骤3:向4-(6-(4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(200mg,0.46mmol)在DCM(10mL)中的溶液中,加入TEA(0.13mL,0.92mmol)和乙酰氯(0.05mL,0.596mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌4h,然后用冷水(10mL)稀释,

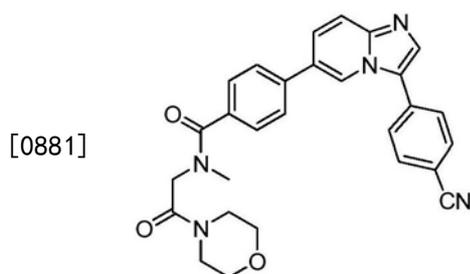
并用EtOAc (3x 25mL) 萃取。将合并的有机层用NaHCO<sub>3</sub> (2x10mL) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) 纯化,并通过制备型HPLC纯化,得到作为灰白色固体的N-(1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基)乙酰胺(100mg,47%,AUC HPLC 98.1%);熔点188-210 °C。<sup>1</sup>H NMR (100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):8.79 (s,1H),8.02-7.96 (m,5H),7.81 (d,J=8.0Hz,2H),7.72 (d,J=12.0Hz,2H),7.50-7.45 (m,3H),4.12 (bs,1H),3.23 (bs,2H),2.09 (bs,2H),1.82 (s,3H),1.44 (bs,2H),1.29 (s,3H);MS (ESI) m/z 478.39[C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0877] 实施例100:4-(6-(4-(4-(二乙基氨基)-4-甲基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈



[0879] 向4-(6-(4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(200mg,0.46mmol)在甲醇(15.0mL)中的溶液中,加入乙醛(40mg,0.92mmol)、催化量的乙酸(0.5mL)。将反应混合物在惰性气氛下在0 °C搅拌2h,然后缓慢地加入NaBH<sub>3</sub>CN(97mg,1.38mmol),然后将反应物缓慢地温热至室温,并搅拌24h。将反应混合物用水稀释,并用EtOAc (3x 25mL) 萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) 纯化,随后通过制备型HPLC纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(4-(二乙基氨基)-4-甲基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(100mg,46%,AUC HPLC 97.2%);熔点204-208 °C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):8.49 (s,1H),7.84-7.71 (m,6H),7.60-7.50 (m,5H),3.85-3.59 (m,3H),3.33 (bs,1H),2.57-2.49 (m,4H),1.90 (bs,1H),1.74 (bs,1H),1.42-1.30 (m,2H),1.06-1.01 (m,9H);MS (ESI) m/z 492.34[C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

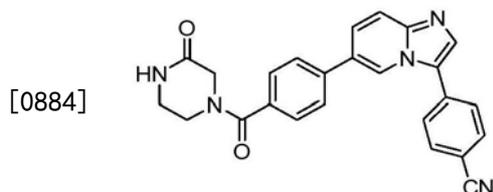
[0880] 实施例101:4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2-吗啉代-2-氧代乙基)苯甲酰胺



[0882] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(100mg,0.295mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中,加入HATU(168mg,0.442mmol)和N-甲基吗啉(130μl,1.178mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌1h,随后加入2-(甲氨基)-1-吗啉代乙酮盐酸盐(115mg,0.589mmol)。将反应混合物搅拌18h,然后用水(25mL)稀释,并用EtOAc (3x25mL) 萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱

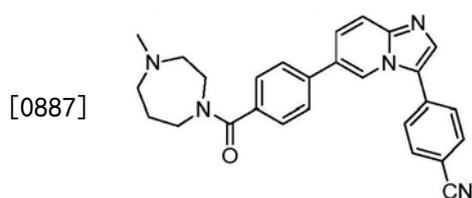
液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3) 纯化,得到作为白色固体的4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(2-吗啉代-2-氧代乙基)苯甲酰胺(87mg,61%,AUC HPLC 97%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ8.50 (s,1H),7.84-7.79 (m,4H),7.75-7.73 (m,2H),7.63-7.52 (m,5H),4.36 (s,2H),3.73-3.54 (m,8H),3.11 (s,3H);<sup>13</sup>C NMR (100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ170.16,166.08,145.71,137.68,135.54,135.04,133.49,133.16,127.75,127.60,126.95,125.75,124.42,121.83,118.78,117.76,109.80,66.06,52.21,48.37,44.53,41.68,34.39;MS (ESI) m/z 480 [C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0883] 实施例102:4-(6-(4-(3-氧代哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈



[0885] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(70mg,0.206mmol)在DMF(1.0mL)中的溶液中,加入HATU(117mg,0.309mmol)、N-甲基吗啉(90μL,0.824mmol)和2-氧代哌嗪(25mg,0.247mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(3-氧代哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(80mg,92%,AUC HPLC 98%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.81 (s,1H),8.13 (bs,1H),7.95-8.05 (m,5H),7.78-7.89 (m,3H),7.70-7.78 (m,1H),7.57 (d,J=8.53Hz,2H),4.09 (bs,2H),3.72 (bs.,1H),3.55 (bs,1H),3.26 (bs,2H);<sup>13</sup>C NMR (100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ168.65,145.74,138.12,135.06,133.48,133.17,127.75,128.00,125.69,125.55,124.44,121.93,118.79,117.76,109.79;MS (ESI) m/z 422 [C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

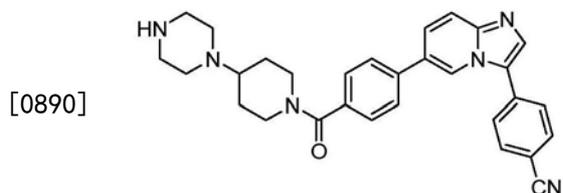
[0886] 实施例103:4-(6-(4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈



[0888] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(70mg,0.206mmol)在DMF(1.0mL)中的溶液中,加入HATU(117mg,0.309mmol)、N-甲基吗啉(90μL,0.824mmol)和N-甲基高哌嗪(31μL,0.247mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 90:10)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(47mg,52%,AUC HPLC 98%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ8.76 (s,1H),7.90-7.97 (m,4H),7.88 (s,1H),7.74-7.82 (m,4H),7.56 (d,J=8.2Hz,2H),3.80-3.83 (m,1H),3.74-3.80 (m,1H),3.56-3.62 (m,1H),3.52-3.56 (m,1H),2.95 (s,1H),2.86 (bs,1H),2.70-2.76 (m,1H),2.64-2.70 (m,2H),

2.42 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 3H), 1.86-1.94 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 169.94, 145.78, 135.10, 133.55, 133.22, 127.81, 127.47, 127.03, 125.80, 125.59, 124.47, 121.81, 118.84, 117.83, 109.84, 47.98; MS (ESI)  $m/z$  436 [ $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0889] 实施例104:4-(6-(4-(4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

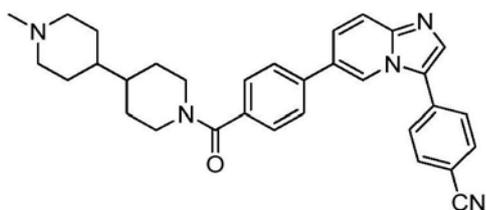


[0891] 步骤1: 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(100mg, 0.294mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中,加入HATU(168mg, 0.441mmol)、N-甲基吗啉(129 $\mu\text{L}$ , 1.18mmol)和1-Boc-4-(哌啶-4-基)哌嗪(95mg, 0.353mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3 $\times$ 30mL)萃取。将合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  96:4)纯化,得到作为白色固体的4-(1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(57mg, 33%, AUC HPLC98%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 8.76 (bs., 1H), 7.96-7.88 (m, 5H), 7.83-7.77 (m, 4H), 7.56 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 4H), 3.25-3.10 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 4H), 3.00-2.70 (m, 2H), 2.25-1.95 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.47 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 171.93, 155.72, 140.09, 136.30, 134.67, 134.40, 134.25, 129.50, 129.96, 128.76, 128.55, 128.10, 122.92, 119.49, 118.30, 112.80, 82.11, 64.13, 28.53; MS (ESI)  $m/z$  591 [ $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_3+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0892] 步骤2: 将4-(1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(56mg, 0.095mmol)的溶液加入20%的TFA在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的溶液(5mL)中。将反应混合物在室温搅拌20min,然后在减压下浓缩。向残余物中加入饱和碳酸氢钠(10mL),并用EtOAc(3 $\times$ 30mL)萃取。将合并的有机物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN,水,甲酸0.1%)纯化,得到作为黄色固体的4-(6-(4-(4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(47mg, 99%, AUC HPLC 99%)。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 8.88 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 2H), 8.11 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 8.05-7.98 (m, 4H), 7.84 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.59 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 4.75-4.65 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 4H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.15-1.85 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 2H), 1.00-0.85 (m, 1H)  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 168.47, 158.52, 158.19, 136.84, 135.75, 133.25, 131.81, 128.85, 127.55, 127.38, 125.16, 122.92, 118.59, 117.87, 115.44, 114.92, 111.09, 61.85, 45.27; MS (ESI)  $m/z$  491 [ $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0893] 实施例105:4-(6-(4-(1'-甲基-4,4'-二哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

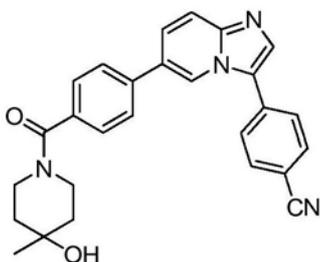
[0894]



[0895] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(100mg,0.294mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中,加入HATU(168mg,0.441mmol)、N-甲基吗啉(129 $\mu$ L,1.18mmol)和1-甲基-4,4'-二哌啶(64mg,0.353mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后将它用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3 $\times$ 30mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 96:4)纯化,随后用冷CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>3</sub>CN洗涤,得到作为白色固体的4-(6-(4-(1'-甲基-4,4'-二哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(131mg,89%,AUC HPLC 97%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.80(s,1H),8.04-7.98(m,5H),7.87-7.79(m,3H),7.77-7.70(m,1H),7.50(d,J=8.0Hz,2H),4.60-4.40(m,1H),3.75-3.60(m,1H),3.45-3.35(m,1H),3.15-2.70(m,9H),2.65-2.55(m,1H),2.50-2.35(m,2H),1.90-1.65(m,2H),1.50-1.30(m,2H),1.30-1.10(m,1H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 168.39,145.66,137.60,135.02,133.44,133.09,127.69,127.41,126.94,125.67,125.46,124.34,121.74,118.71,117.71,109.72,53.11,45.67;MS(ESI)m/z 505 [C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0896] 实施例106:4-(6-(4-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

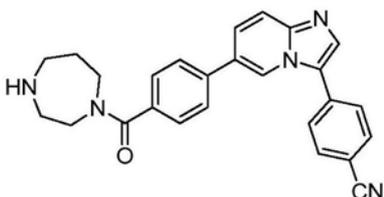
[0897]



[0898] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(200mg,0.58mmol)在DMF(15.0mL)中的溶液中,加入HATU(335mg,0.88mmol)、N-甲基吗啉(0.21mL,1.17mmol)和4-甲基哌啶-4-醇盐酸盐(115mg,0.76mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌16h,然后将它用水(25mL)稀释,并用EtOAc(3 $\times$ 25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH95:5)纯化,随后通过制备型HPLC纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(100mg,40%,AUC HPLC>99%);熔点149-154 $^{\circ}$ C。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ (ppm):8.80(bs,1H),8.03-7.97(m,5H),7.82-7.71(m,4H),7.48(d,J=8.0Hz,2H),4.45(s,1H),4.11(bs,1H),3.41(bs,1H),3.27(bs,2H),1.53-1.44(m,4H),1.16(s,3H);MS(ESI)m/z 437.26[C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0899] 实施例107:4-(6-(4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

[0900]

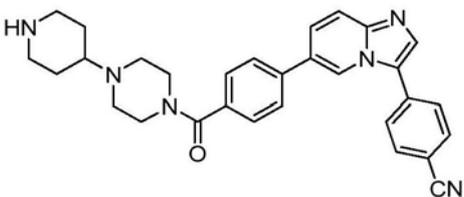


[0901] 步骤1: 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(100mg, 0.29mmol)在DMF(3mL)中的溶液中,加入HATU(165mg, 0.44mmol)、N-甲基吗啉(117mg, 1.16mmol)和1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(118mg, 0.59mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液DCM/MeOH7:3)纯化,得到作为白色固体的4-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(120mg, 79%, AUC HPLC98%)。MS (ESI) m/z 522 [C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0902] 步骤2: 向4-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯在DCM(3mL)中的溶液中,加入TFA(3mL)。将反应混合物在室温搅拌18h,然后在减压下浓缩,并将残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/0.01% HCOOH)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(78mg, 64%, AUC HPLC 98%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.75 (s, 1H), 7.93 (s, 4H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.61 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.05-3.60 (m, 4H), 3.50-3.32 (m, 4H), 2.27-2.00 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 173.64, 166.40, 147.45, 140.31, 136.31, 134.85, 134.72, 134.43, 129.51, 129.00, 128.59, 127.84, 126.63, 122.92, 119.53, 118.53, 112.79, 46.73, 45.87, 43.46, 27.48; MS (ESI) m/z 422 [C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0903] 实施例108: 4-(6-(4-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

[0904]

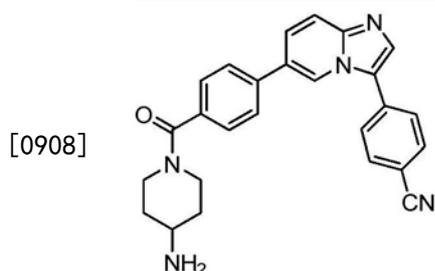


[0905] 步骤1: 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(200mg, 0.58mmol)在DMF(3mL)中的溶液中,依次加入HATU(330mg, 0.87mmol)、N-甲基吗啉(235mg, 2.32mmol)和4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(312mg, 1.16mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(10mL)稀释,并用DCM(3×15mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液DCM/MeOH 9:1)纯化,得到作为灰白色固体的4-(4-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(239mg, 69%, AUC HPLC 95%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.64 (s, 1H), 7.84 (s, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.20-7.65 (m, 4H), 7.49 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.00-3.69 (s, 1H), 3.55-3.36 (m, 4H), 3.29-2.75 (m, 2H), 2.65-2.49 (m, 5H), 2.19-1.59 (m, 2H), 1.59-1.38 (m, 11H); MS (ESI) m/z 591 [C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0906] 步骤2: 向4-(4-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯在DCM(3mL)中的溶液中,加入TFA(3mL)。将反应混合物在室温搅

拌18h,然后在减压下浓缩,并将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液DCM/MeOH 4:1)纯化,得到作为粉红色固体的4-(6-(4-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(141mg,48%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ8.79(s,1H),8.09-8.03(s,1H),8.02-7.98(m,1H),7.96(s,4H),7.94-7.88(m,1H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.55(d,J=8.0Hz,2H),4.66(s,1H),3.82(s,1H),3.28-3.06(m,5H),3.00-2.83(m,5H),2.76(m,J=5.5Hz,1H),2.08-1.74(m,2H),1.67-1.40(m,2H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ171.78,163.59,163.24,162.90,162.56,145.15,139.22,137.14,135.65,134.53,133.45,130.87,130.28,130.20,129.37,128.96,128.86,128.73,127.23,123.65,119.75,119.36,116.94,113.75,62.66,47.18,45.13,44.43,42.58,29.70,28.94;MS(ESI)m/z 491[C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>

[0907] 实施例109:4-(6-(4-(4-氨基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

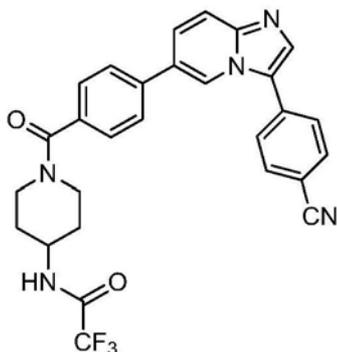


[0909] 步骤1:在室温,向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(300mg,0.88mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,加入NMM(134mg,1.33mmol),随后加入HATU(504mg,1.33mmol),并搅拌30min。加入哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(195mg,0.97mmol),并在室温搅拌1h。将反应混合物用水稀释并过滤,得到作为淡黄色固体的1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(325mg,55%,LC-MS 78.5%)。MS(ESI)m/z:522.2(M+H)。

[0910] 步骤2:在0℃,将三氟乙酸(3.5mL)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)中的溶液加入到1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(325mg,0.624mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的溶液中,并在室温搅拌1h。将反应混合物用水稀释,并用饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液碱化。将水层用EtOAc萃取、干燥并在减压下浓缩,得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(4-氨基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(30mg,21%,AUC HPLC 97.3%);熔点129-138℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):8.80(s,1H),8.03-7.97(m,5H),7.82(d,J=11.0Hz,2H),7.72(d,J=14.0Hz,2H),7.46(d,J=11.0Hz,2H),4.29(bs,1H),3.57(bs,1H),3.07-2.84(m,3H),2.27-2.18(m,2H),1.76(bs,2H),1.23(bs,2H);MS(ESI)m/z 422.24[C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0911] 实施例110:N-(1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)-2,2,2-三氟乙酰胺

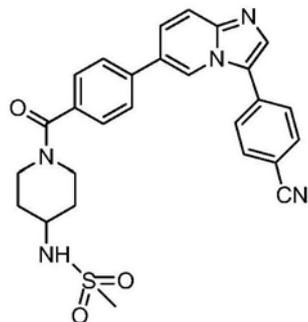
[0912]



[0913] 向4-(6-(4-(4-氨基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(300mg, 0.71mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中,加入三氟乙酸酐(0.12mL,0.85mmol)和三乙胺(0.2mL,1.42mmol)在二氯甲烷中的溶液。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用H<sub>2</sub>O(100mL)、NaHCO<sub>3</sub>(100mL)稀释,并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×50mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩至干燥,得到粗制化合物。将粗产物通过制备型HPLC(C18,ACN/H<sub>2</sub>O/10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)纯化,得到作为白色固体的N-(1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(120mg,33%,AUC HPLC 97.7%);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm):9.40(d,J=9.3Hz,1H),8.80(s,1H),8.03-7.97(m,5H),7.86-7.82(m,4H),7.50(d,J=7.48Hz,2H),4.47(s,1H),3.97(q,J=3.2Hz,1H),3.69-3.36(m,1H),3.31-3.28(m,1H),2.97-2.93(m,1H),2.07-1.77(m,2H),1.51-1.49(m,2H);MS(ESI)m/z 518.31[C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0914] 实施例111:N-(1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲磺酰胺

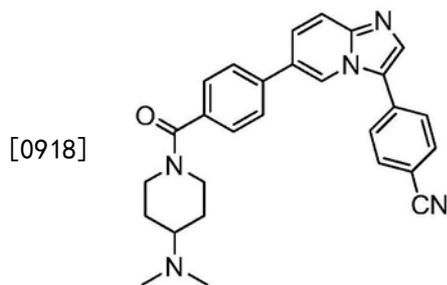
[0915]



[0916] 向4-(6-(4-(4-氨基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(130mg, 0.30mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中,加入TEA(0.12mL,0.91mmol)和MsCl(0.42mL, 0.37mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌2h,并用H<sub>2</sub>O(100mL)、NaHCO<sub>3</sub>(100mL)稀释,并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x 50mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩至干燥,得到粗制化合物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到作为灰白色固体的N-(1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲磺酰胺(60mg,42%,AUC HPLC 99.02%);熔点211-215℃,<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm):8.50(s,1H),7.84-7.80(m,4H),7.73(d,J=8.4Hz,2H),7.59(d,J=8.0Hz,2H),7.53-7.50(m,3H),4.60(bs,1H),4.29(d,J=7.6Hz,1H),3.85(bs,1H),3.63-3.60(m,1H),3.15(bs,2H),3.09(s,3H),2.03(bs,2H),1.45(bs,2H);MS(ESI)m/z 500[C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S+H]<sup>+</sup>。

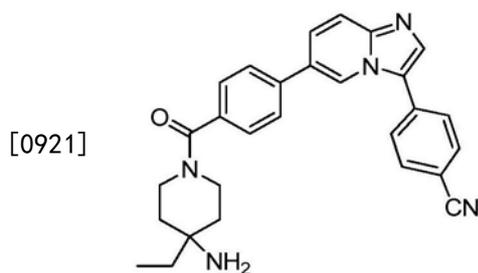
[0917] 实施例112:4-(6-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-

## 3-基) 苜睛



[0919] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(0.2g,0.58mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入HATU(0.33g,0.88mmol)、N-甲基吗啉(0.18g,1.76mmol)和N,N-二甲基哌啶-4-胺(81mg,0.70mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在0℃至室温搅拌16h,然后将它用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苜睛(140mg,57%,AUC HPLC>99%);熔点128-132℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):8.49(s,1H),7.84-7.71(m,5H),7.60-7.50(m,5H),7.80(m,3H),7.71(m,1H),7.45(q,2H),4.45(bs,1H),3.65(bs,1H),3.15-2.8(m,2H),2.39(m,1H),2.22(bs,6H),1.9-1.6(m,2H),1.35(m,2H);MS(ESI)m/z 450.3[C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0920] 实施例113:4-(6-(4-(4-氨基-4-乙基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苜睛

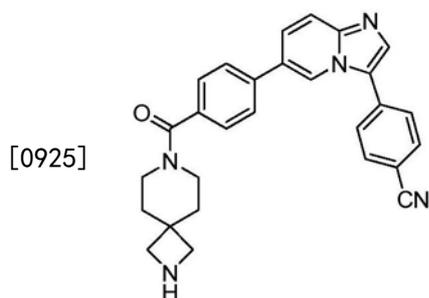


[0922] 步骤1:向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(100mg,0.294mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中,加入HATU(168mg,0.442mmol)和N-甲基吗啉(130μl,1.178mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌1h,随后加入4-乙基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(134mg,0.589mmol)。将反应混合物搅拌18h,然后用水(25mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到白色固体(45mg,28%,AUC HPLC 96%);MS(ESI)m/z 550[C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0923] 步骤2:向1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)-4-乙基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(45mg,0.082mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液中,加入三氟乙酸(1mL)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌30min,然后用NaHCO<sub>3</sub>中和,用水(25mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 90:9:1)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-氨基-4-乙基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苜睛(6mg,16%,AUC HPLC 98%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ8.77(s,1H),7.97-7.90(m,5H),7.82-7.79(m,4H),

7.55 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.90-3.54 (m, 4H), 1.75-1.51 (m, 6H), 0.98 (t, J=7.6Hz, 3H); MS (ESI) m/z 451 [C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>.

[0924] 实施例114: 4-(6-(4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈



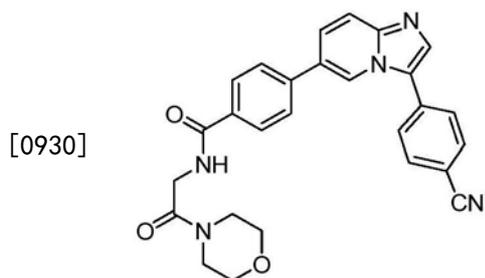
[0926] 步骤1: 向4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(500mg, 1.37mmol)在DMF(15.0mL)中的溶液中,加入HATU(782.9mg, 2.05mmol)、N-甲基吗啉(0.03mL, 2.74mmol)和1-甲基哌嗪(340mg, 1.5mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌16h,然后将它用水(25mL)稀释,并用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到作为灰白色固体的7-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(440mg, 56%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 8.45 (s, 1H), 7.94-7.67 (m, 5H), 4.08 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.29 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 1.77-1.70 (m, 4H), 1.38 (s, 9H); MS (ESI) m/z 573.1 [C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>.

[0927] 步骤2: 在室温在氩气气氛下,将4-氰基苯基硼酸(135mg, 0.92mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(326mg, 1.53mmol)、和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(66mg, 0.04mmol)依次加入到7-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(440mg, 0.769mmol)在1,4-二氧杂环己烷/H<sub>2</sub>O(30:10 mL)的混合物中的溶液中。将反应混合物回流6 h,并用水(50 mL)稀释,并用EtOAc(3×50 mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH95:5)纯化,得到4-(6-(4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(250 mg, 59%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 8.80 (s, 1H), 8.01 (s, 4H), 7.85-7.73 (m, 6H), 4.06 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.34 (m, 4H), 1.66 (bs, 4H), 1.38 (s, 9H); MS (ESI) m/z 548 [C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>

[0928] 步骤3: 向4-(6-(4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(150 mg, 0.274 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中的溶液中,加入TFA(3 mL)在二氯甲烷(5 mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌4 h。将反应混合物用水(100 mL)、NaHCO<sub>3</sub>(100 mL)稀释,并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×50mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩至干燥,得到粗制化合物。将粗产物通过制备型HPLC(C18, ACN/H<sub>2</sub>O/10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)纯化,得到作为棕色固体的(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)甲酮(80 mg, 16%, AUC HPLC 97.23%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 8.81 (s, 1H), 8.01 (m, 5H), 7.85-7.82 (d, J=7.83 Hz, 3H), 7.76-7.73 (d, J=7.74 Hz, 3H), 4.01 (bs, 2H), 3.73 (bs, 2H), 2.50 (m, 4H), 1.60 (m, 4H); MS (ESI) m/z 448.26 [C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>.

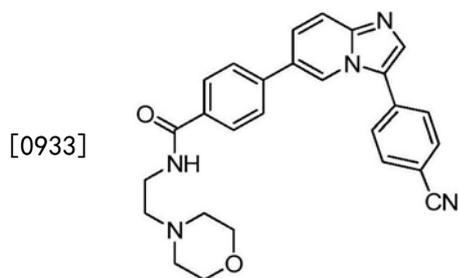
[0929] 实施例115: 4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(2-吗啉代-2-氧代

## 乙基) 苯甲酰胺



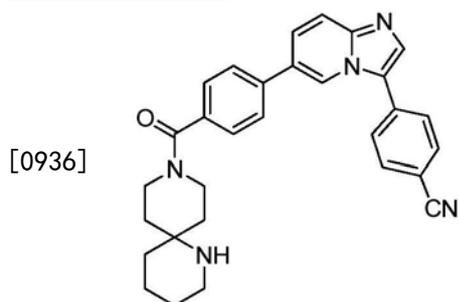
[0931] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(100 mg, 0.295mmol)在DMF(1.5 mL)中的溶液中,加入HATU(168 mg, 0.442 mmol)和N-甲基吗啉(130 $\mu$ l, 1.178 mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌1 h,随后加入2-氨基-1-吗啉代乙酮(106 mg, 0.589 mmol)。将反应混合物搅拌18 h,然后将它用水(25 mL)稀释,并用EtOAc(3x25 mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3)纯化,得到作为白色固体的4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(2-吗啉代-2-氧代乙基)苯甲酰胺(84mg, 61%, AUC HPLC 98%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.84(s, 1H), 8.65(t, J=5.6Hz, 1H), 8.04-7.98(m, 7H), 7.89-7.87(m, 2H), 7.84-7.75(m, 2H), 4.16(d, J=5.6Hz, 2H), 3.61-3.57(m, 4H), 3.51-3.46(m, 4H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 167.20, 165.82, 145.76, 139.39, 135.11, 133.49, 133.28, 133.17, 127.92, 127.75, 126.88, 125.57, 125.52, 124.46, 121.97, 118.79, 117.76, 109.79, 66.04, 44.61, 41.78, 40.81; MS(ESI) m/z 466[C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0932] 实施例116:4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺



[0934] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(100mg, 0.295mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中,加入HATU(168mg, 0.442mmol)和N-甲基吗啉(130 $\mu$ l, 1.178mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌1h,随后加入2-吗啉代乙胺(77 $\mu$ l, 0.589mmol)。将反应混合物搅拌18h,然后将它用水(25mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到作为白色固体的4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺(90mg, 67%, AUC HPLC 98%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 8.52(s, 1H), 7.90-7.88(m, 2H), 7.84-7.80(m, 4H), 7.75-7.73(m, 2H), 7.64-7.61(m, 2H), 7.56-7.53(m, 1H), 3.74(t, J=4.4Hz, 4H), 3.61-3.57(m, 2H), 2.64(t, J=6.0Hz, 2H), 2.53(s, 4H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 165.59, 145.69, 139.17, 135.05, 133.54, 133.42, 133.09, 127.75, 127.65, 126.77, 125.51, 125.44, 124.37, 121.85, 118.71, 117.69, 109.72, 65.92, 57.09, 53.04; MS(ESI) m/z 452[C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

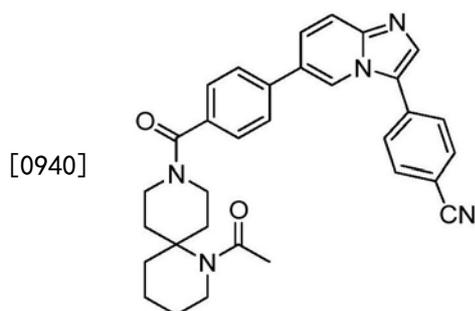
[0935] 实施例117:4-(6-(4-(1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈



[0937] 步骤1:向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(120mg, 0.353mmol)在DMF(1.7mL)中的溶液中,加入HATU(201mg,0.530mmol)和N-甲基吗啉(155 $\mu$ l, 1.41mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌1h,随后加入1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-1-甲酸叔丁酯盐酸盐(205mg,0.707mmol)。将反应混合物搅拌18h,然后将它用水(25mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到作为白色固体的9-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)-1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-1-甲酸叔丁酯(192mg,94%,AUC HPLC 96%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.81(s,1H),8.03-7.98(m,5H),7.84-7.81(m,3H),7.75-7.72(m,1H),7.49-7.47(m,2H),3.42-3.31(m,5H),1.70-1.51(m,9H),1.40(bs,11H);MS(ESI)m/z 576[C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

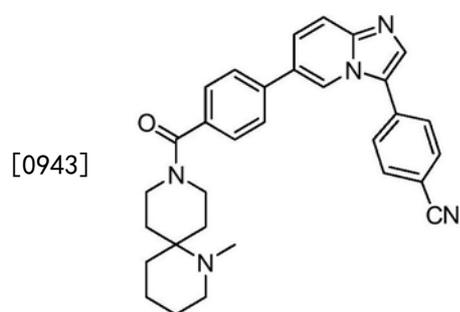
[0938] 步骤2:向9-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)-1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-1-甲酸叔丁酯(183mg,0.318mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液中,加入三氟乙酸(1.0mL)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌30min,然后用固体NaHCO<sub>3</sub>中和,然后用水(25mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 92:8)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(96mg,64%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.80(s,1H),8.03-7.98(m,5H),7.86-7.82(m,3H),7.75-7.72(m,1H),7.49-7.47(m,2H),3.50-3.31(m,4H),2.98(bs,2H),1.69-1.58(m,10H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 168.64,145.73,137.80,135.26,135.08,133.49,133.16,127.75,127.44,127.09,125.71,125.51,124.42,121.81,118.78,117.78,115.76,109.79,53.66,22.92,17.80;MS(ESI)m/z476[C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0939] 实施例118:4-(6-(4-(1-乙酰基-1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈



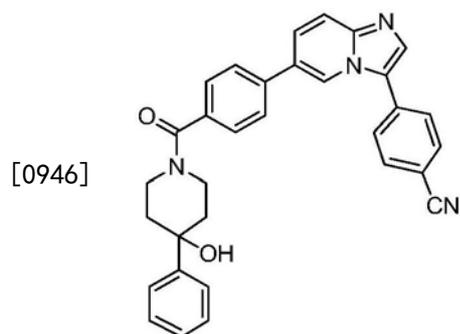
[0941] 在0℃,向4-(6-(4-(1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(30mg,0.063mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液中,加入三乙胺(26μl,0.189mmol),随后加入乙酰氯(10μl,0.126mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在0℃搅拌,并历时30分钟温热至室温。然后将反应混合物用水(25mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 90:9:1)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(1-乙酰基-1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(14mg,43%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.49(s,1H),7.85-7.82(m,4H),7.81-7.78(m,2H),7.75-7.73(m,5H),3.96-3.40(m,6H),3.09-2.96(m,2H),2.13(s,3H),1.76-1.69(m,6H),1.42(bs,2H);MS(ESI)m/z 518[C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0942] 实施例119:4-(6-(4-(1-甲基-1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈



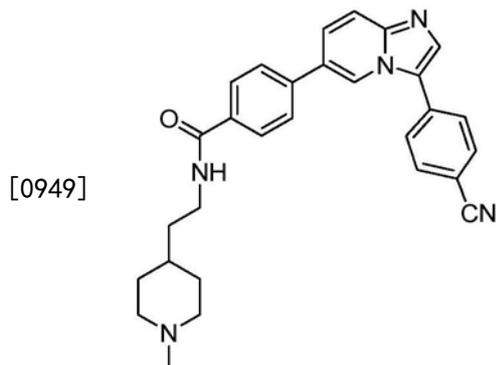
[0944] 将4-(6-(4-(1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(104mg,0.219mmol)和低聚甲醛(70mg)在乙腈(3mL)和乙酸(1.7mL)中的混合物用硼氢化钠(35mg)处理。将反应混合物搅拌24h,然后将它用饱和NaHCO<sub>3</sub>(25mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 90:9:1)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(1-甲基-1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(49mg,45%,AUC HPLC 93%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.52(s,1H),7.86-7.82(m,4H),7.77-7.74(m,2H),7.61-7.59(m,2H),7.55-7.53(m,3H),4.45(bs,1H),3.77(bs,1H),3.24(bs,2H),2.94(bs,2H),2.56(bs,3H),2.01-1.52(m,10H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ169.72,146.34,138.62,134.78,133.79,133.25,127.95,127.84,127.23,127.19,125.68,124.52,120.61,118.73,118.43,111.60,50.03,35.99,22.12,21.78,18.94;MS(ESI)m/z 490[C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0945] 实施例120:4-(6-(4-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈



[0947] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(100mg,0.295mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中,加入HATU(168mg,0.442mmol)和N-甲基吗啉(130 $\mu$ l,1.178mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌1h,随后加入4-苯基哌啶-4-醇(105mg,0.589mmol)。将反应混合物搅拌18h,然后用水(25mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN,水,甲酸0.1%)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(52mg,35%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.80(s,1H),8.03-7.98(m,5H),7.84-7.81(m,3H),7.75-7.72(m,1H),7.58-7.53(m,4H),7.35-7.31(m,2H),7.24-7.21(m,1H),5.18(s,1H),4.46(bs,1H),3.53(br s,2H),3.31(bs,1H),1.96(bs,2H),1.72-1.58(m,2H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 168.44,149.11,145.66,137.42,135.80,134.99,133.44,133.08,127.79,127.66,127.47,126.91,126.32,125.74,125.49,124.69,124.33,121.71,118.71,117.67,109.69,70.07;MS(ESI)m/z 499 [C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

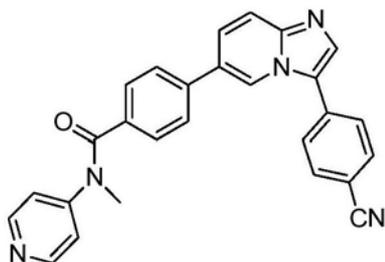
[0948] 实施例121:4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)苯甲酰胺



[0950] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(100mg,0.295mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中,加入HATU(168mg,0.442mmol)和N-甲基吗啉(130 $\mu$ l,1.178mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌1h,随后加入2-(1-甲基哌啶-4-基)乙胺(84mg,0.589mmol)。将反应混合物搅拌18h,然后将它用水(25mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物用MeOH(3x25mL)洗涤,并在真空下干燥,得到作为白色固体的4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)苯甲酰胺(36mg,26%,AUC HPLC 97%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.82(s,1H),8.49(br s,1H),8.03-7.99(m,5H),7.96-7.94(m,2H),7.88-7.82(m,3H),7.76-7.74(m,1H),3.41(b.s,3H),3.02-2.56(m.,11H),2.32(m,2H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 145.68,139.25,135.05,133.42,133.09,127.76,127.67,126.78,125.49,125.44,124.37,121.84,118.71,117.71,109.75,55.77,52.67,49.48,20.65;MS(ESI)m/z 465 [C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0951] 实施例122:4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(吡啶-4-基)苯甲酰胺

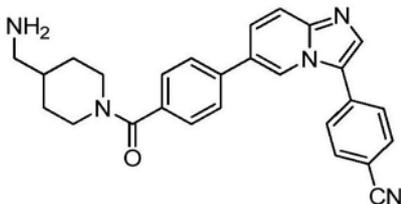
[0952]



[0953] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(100mg,0.295mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中,加入HATU(168mg,0.442mmol)和N-甲基吗啉(130 $\mu$ l,1.178mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌1h,随后加入N-甲基吡啶-4-胺(64mg,0.589mmol)。将反应混合物搅拌18h,然后将它用水(25mL)稀释,并用EtOAc(3x 25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/水/甲酸0.1%)纯化,得到作为白色固体的4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-N-(吡啶-4-基)苯甲酰胺(20mg,16%,AUC HPLC 97%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.77(s,1H),8.45-8.43(m,2H),7.99-7.98(m,5H),7.79-7.68(m,4H),7.45-7.43(m,2H),7.24-7.23(m,2H),3.43(s,3H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 169.33,151.39,150.40,145.72,138.18,135.09,134.83,133.45,133.15,129.10,127.76,126.53,125.32,125.22,124.69,121.88,120.50,118.78,117.72,109.79,37.04;MS(ESI)m/z 430[C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0954] 实施例123:4-(6-(4-(4-(氨基甲基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

[0955]

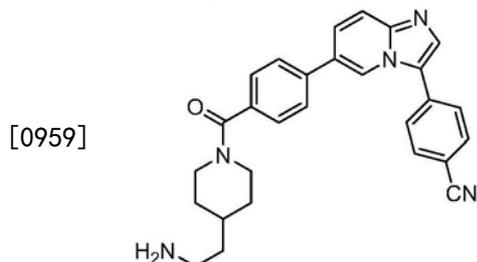


[0956] 步骤1:向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(100mg,0.294mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中,加入HATU(168mg,0.441mmol)、N-甲基吗啉(129 $\mu$ l,1.18mmol)和4-(boc-氨基甲基)哌啶(95mg,0.441mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后将它用水(10mL)稀释,并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 96:4)纯化,得到作为白色固体的(1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(157mg,99%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.80(s,1H),8.03-7.98(m,5H),7.84-7.80(m,3H),7.75-7.70(m,1H),7.48(d,J=8.4Hz,2H),6.90-6.85(m,1H),4.55-4.35(m,1H),3.70-3.55(m,1H),3.10-2.95(m,1H),2.90-2.70(m,4H),1.75-1.55(m,2H),1.37(s,9H),1.15-1.00(m,2H);MS(ESI)m/z 536[C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0957] 步骤2:向(1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(70mg,0.131mmol)中加入20%的TFA在CHCl<sub>3</sub>中的溶液(3mL)。将反应混合物在室温搅拌20min,然后在减压下浓缩。向残余物中加入饱和碳酸氢钠(10mL),并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN/H<sub>2</sub>O/甲酸0.1%)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-(氨基甲

基) 哌啶-1-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 苄腈 (26mg, 46%, AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.76 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 3H), 7.54 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.80-4.65 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.30-3.15 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.86 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ171.96, 147.44, 140.03, 136.66, 134.84, 134.72, 134.39, 129.44, 128.84, 128.61, 128.50, 127.80, 126.56, 122.83, 119.50, 118.48, 112.72, 45.70, 36.32; MS (ESI) m/z 436 [C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0958] 实施例124: 4-(6-(4-(4-(2-氨基乙基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

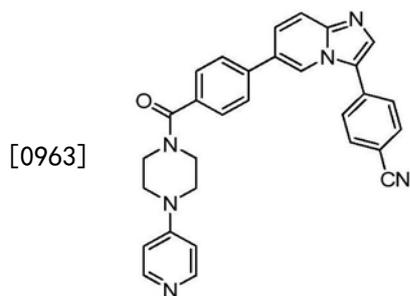


[0960] 步骤1: 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸 (100mg, 0.294mmol) 在DMF (1.5mL) 中的溶液中, 加入HATU (168mg, 0.441mmol)、N-甲基吗啉 (129μL, 1.18mmol) 和2-(哌啶-4-基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (101mg, 0.441mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h, 然后将它用水 (10mL) 稀释, 并用EtOAc (3×20mL) 萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 97:3) 纯化, 得到作为白色固体的2-(1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (79mg, 49%, AUC HPLC 98%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.70 (s, 1H), 8.05-7.97 (m, 4H), 7.85-7.78 (m, 3H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.80-6.73 (m, 1H), 4.55-4.35 (bs, 1H), 3.70-3.50 (bs, 1H), 3.10-2.90 (m, 3H), 2.85-2.70 (bs, 1H), 1.85-1.50 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.20-1.00 (m, 3H); MS (ESI) m/z 550 [C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0961] 步骤2: 向2-(1-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (70mg, 0.127mmol) 中加入20%的TFA在CHCl<sub>3</sub>中的溶液 (3mL)。将反应混合物在室温搅拌20min, 然后将它在减压下浓缩。向残余物中加入饱和碳酸氢钠 (10mL), 并用EtOAc (3x 30mL) 萃取。将合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC (C18, 洗脱液ACN/水/甲酸0.1%) 纯化, 得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-(2-氨基乙基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈 (16mg, 29%, AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.75 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 3H), 7.53 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.75-4.60 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 3H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ171.89, 147.44, 139.93, 136.82, 134.84, 134.71, 134.39, 129.43, 128.81, 128.64, 128.48, 127.81, 126.55, 122.81, 119.50, 118.47, 112.71, 38.53, 35.50, 34.61; MS (ESI) m/z 450 [C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

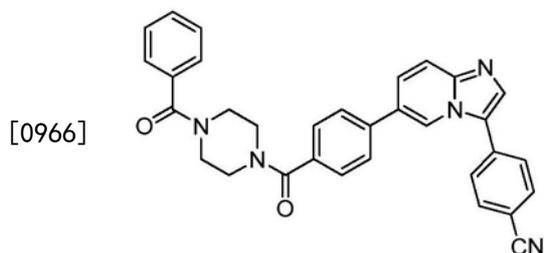
[0962] 实施例125: 4-(6-(4-(4-(吡啶-4-基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-

## 基) 苄腈



[0964] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(100mg,0.294mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中,加入HATU(168mg,0.441mmol)、N-甲基吗啉(129 $\mu$ L,1.18mmol)和1-(4-吡啶基)-哌嗪(58mg,0.441mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3 $\times$ 30mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 92:8)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(34mg,24%,AUC HPLC 96%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.77(s,1H),8.17(d,J=7.2Hz,2H),7.96-7.90(m,4H),7.90(s,1H),7.83(d,J=8.0Hz,2H),7.79(s,2H),7.63(d,J=8.0Hz,2H),7.08(d,J=7.2Hz,2H)3.95-3.68(m,8H);<sup>13</sup>C NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 168.98,156.53,145.76,140.38,138.13,135.11,134.76,133.51,133.19,127.91,127.79,127.10,125.70,125.55,124.46,121.92,118.81,117.81,109.83,107.56;MS(ESI)m/z 485[C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

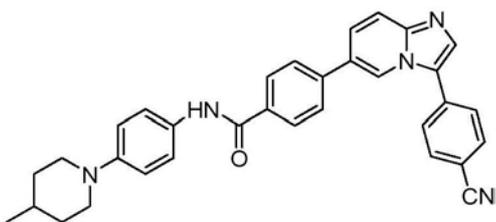
[0965] 实施例126:4-(6-(4-(4-苯甲酰基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈



[0967] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(100mg,0.294mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中,加入HATU(168mg,0.441mmol)、N-甲基吗啉(129 $\mu$ L,1.18mmol)和1-苯甲酰基哌嗪(67mg,0.441mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3 $\times$ 30mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 92:8)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-苯甲酰基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(75mg,50%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.75(s,1H),7.95-7.89(m,4H),7.88(s,1H),7.82-7.55(m,4H),7.59(d,J=8.0Hz,2H),7.63-7.43(m,5H),4.00-3.40(m,8H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CD<sub>3</sub>OD): $\delta$ 172.90,172.34,147.49,140.29,136.50,136.11,134.87,134.76,134.43,131.43,129.87,129.48,129.22,128.63,128.59,128.21,127.85,126.61,122.92,119.55,118.51,112.76;MS(ESI)m/z 512[C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0968] 实施例127:4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)苯甲酰胺

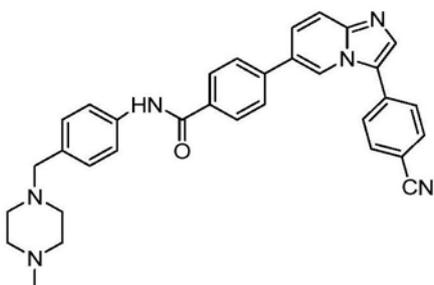
[0969]



[0970] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(70mg,0.206mmol)在DMF(1.0mL)中的溶液中,加入HATU(117mg,0.309mmol)、N-甲基吗啉(90 $\mu$ L,0.824mmol)和4-(4-甲基哌啶-1-基)苯胺(47mg,0.309mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3 $\times$ 30mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将残余物用冷CHCl<sub>3</sub>/MeOH混合物洗涤,并将得到的沉淀物进一步用冷CH<sub>3</sub>CN洗涤,得到作为白色固体的4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)苯甲酰胺(17mg,17%,AUC HPLC 96%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) $\delta$ 8.80(s,1H),8.07(d,J=8.4Hz,2H),7.98-7.91(m,4H),7.90(s,1H),7.85(d,J=8.4Hz,2H),7.80(s,2H),7.69(d,J=8.4Hz,2H),7.30(d,J=8.4Hz,2H),3.60-3.45(m,2H),3.13(bs,1H),3.10-2.95(m,2H),2.85(s,3H),2.20-2.05(m,2H),2.03-1.85(m,2H);<sup>13</sup>C NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 164.93,145.82,139.73,139.29,137.63,135.20,134.03,133.53,133.21,128.37,127.78,126.95,126.70,125.55,124.51,122.08,120.67,118.82,117.85,109.86.37.72;MS(ESI)m/z512[C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

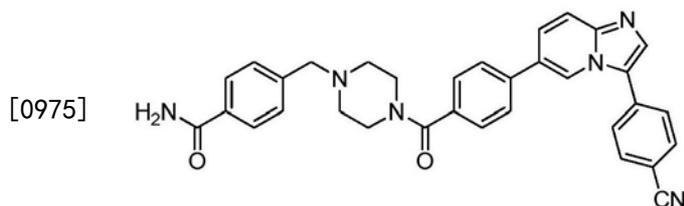
[0971] 实施例128:4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)苯甲酰胺

[0972]



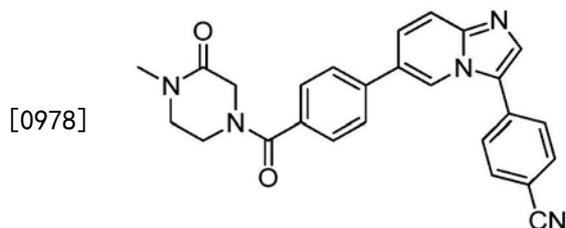
[0973] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(70mg,0.206mmol)在DMF(1.0mL)中的溶液中,加入HATU(117mg,0.309mmol)、N-甲基吗啉(90 $\mu$ L,0.824mmol)和4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯胺(51mg,0.309mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后将它用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3 $\times$ 30mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN,水,甲酸0.1%)纯化,得到作为白色固体的4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)苯甲酰胺(40mg,37%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) $\delta$ 8.78(s,1H),8.05(d,J=8.4Hz,2H),7.96-7.90(m,4H),7.84(s,1H),7.83(d,J=8.4Hz,2H),7.80-7.76(m,2H),7.68(d,J=8.8Hz,2H),7.34(d,J=8.4Hz,2H),3.56(s,2H),2.70-2.40(m,8H),2.36(s,3H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CD<sub>3</sub>OD): $\delta$ 168.12,147.47,141.62,139.17,135.76,134.82,134.74,134.53,134.40,131.08,129.56,129.44,128.49,128.30,127.79,126.61,122.95,122.18,119.51,118.48,112.72,63.14,55.55,53.15,45.65;MS(ESI)m/z527[C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0974] 实施例129:4-((4-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺



[0976] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(70mg,0.206mmol)在DMF(1.0mL)中的溶液中,加入HATU(117mg,0.309mmol)、N-甲基吗啉(113 $\mu$ L,0.824mmol)和4-(1-哌嗪基甲基)苯甲酰胺二盐酸盐(72mg,0.247mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后将它用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3 $\times$ 30mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN,水,甲酸0.1%)纯化,得到作为白色固体的4-((4-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺(7mg,7%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.80(s,1H),8.03-7.97(m,5H),7.95(bs,1H),7.90-7.80(m,5H),7.96-7.71(m,1H),7.51(d,J=7.6Hz,2H),7.43(bs,2H),7.34(bs,1H),3.80-3.40(m,8H),2.69(s,2H);MS(ESI)m/z 541 [C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

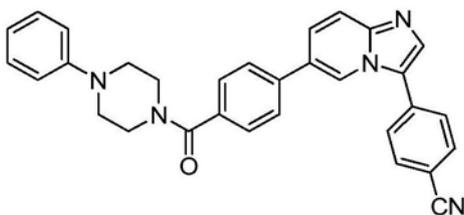
[0977] 实施例130:4-(6-(4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈



[0979] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(70mg,0.206mmol)在DMF(1.0mL)中的溶液中,加入HATU(117mg,0.309mmol)、N-甲基吗啉(90 $\mu$ L,0.824mmol)和1-甲基哌嗪-2-酮(37mg,0.247mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后将它用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3 $\times$ 30mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 96:4)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(64mg,57%,AUC HPLC 98%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) $\delta$ 8.76(bs,1H),7.97-7.89(m,4H),7.88(s,1H),7.84-7.78(m,2H),7.77(d,J=1.2Hz,2H),7.64-7.57(m,2H),4.40-4.10(m,2H),4.10-3.60(m,2H),3.57-3.42(m,2H),3.01(s,3H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CD<sub>3</sub>OD): $\delta$ 171.72,147.44,140.53,135.51,134.81,134.72,134.38,129.42,129.27,128.56,128.52,127.79,126.58,122.93,119.50,118.47,112.70,34.68;MS(ESI)m/z436 [C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0980] 实施例131:4-(6-(4-(4-苯基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

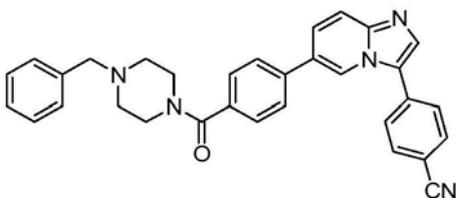
[0981]



[0982] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(70mg,0.206mmol)在DMF(1.0mL)中的溶液中,加入HATU(117mg,0.309mmol)、N-甲基吗啉(90 $\mu$ L,0.824mmol)和4-苄基哌嗪(38 $\mu$ L,0.247mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3 $\times$ 30mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液EtOAc)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-苄基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(83mg,84%,AUC HPLC 98%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.81(s,1H),8.04-7.98(m,5H),7.88-7.80(m,3H),7.66-7.62(m,1H),7.56(d,J=8.0Hz,2H),7.37-7.20(m,2H),6.96(d,J=8.0Hz,2H),6.83-6.79(m,1H),3.90-3.45(m,4H),3.30-3.10(m,4H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 168.66,150.74,145.77,137.86,135.18,135.10,133.52,133.19,128.99,127.79,127.77,127.09,125.77,125.57,124.45,121.88,119.40,118.81,117.79,115.94,109.81;MS(ESI)m/z 484[C<sub>31</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0983] 实施例132:4-(6-(4-(4-苄基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

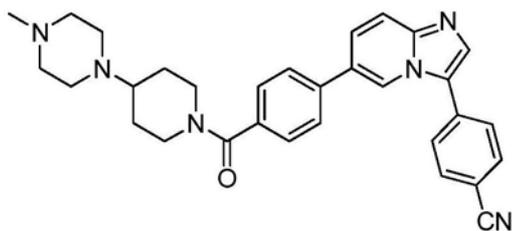
[0984]



[0985] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(70mg,0.206mmol)在DMF(1.0mL)中的溶液中,加入HATU(117mg,0.309mmol)、N-甲基吗啉(90 $\mu$ L,0.824mmol)和4-苄基哌嗪(43 $\mu$ L,0.247mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后将它用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3 $\times$ 30mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 96:4)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-苄基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(48mg,47%,AUC HPLC 97%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.79(bs,1H),8.03-7.96(m,5H),7.84-7.78(m,3H),7.74-7.69(m,1H),7.49(d,J=8.4Hz,2H),7.36-7.28(m,4H),7.28-7.22(m,1H),3.75-3.55(m,2H),3.51(s,2H),3.50-3.33(m,2H),2.49-2.30(m,4H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 168.54,145.75,137.77,137.74,135.28,135.09,133.51,133.18,128.89,128.21,127.76,127.70,127.04,125.75,125.54,124.43,121.83,118.81,117.79,109.80,61.83;MS(ESI)m/z 498[C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0986] 实施例133:4-(6-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

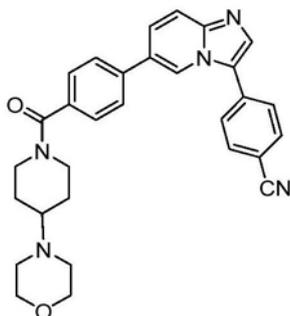
[0987]



[0988] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(70mg,0.206mmol)在DMF(1.0mL)中的溶液中,加入HATU(117mg,0.309mmol)、N-甲基吗啉(90 $\mu$ L,0.824mmol)和1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪(45mg,0.247mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌18h,然后用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3 $\times$ 30mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(C18,洗脱液ACN,水,甲酸0.1%)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(23mg,22%,AUC HPLC 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) $\delta$ 8.76(br s,1H),7.97-7.90(m,4H),7.89(s,1H),7.81-7.76(m,4H),7.54(d,J=8.4Hz,2H),4.75-4.60(m,1H),3.90-3.75(m,1H),3.25-3.10(m,1H),3.00-2.85(m,1H),2.80-2.55(m,9H),2.40(s,3H),2.10-1.95(m,1H),1.95-1.80(m,1H),1.65-1.40(m,2H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CD<sub>3</sub>OD): $\delta$ 171.87,140.01,136.75,134.89,134.75,134.44,129.48,128.89,128.71,128.53,127.89,122.89,119.56,118.51,112.75,62.65,55.83,45.55;MS(ESI)m/z 505[C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0989] 实施例134:4-(6-(4-(4-吗啉代哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

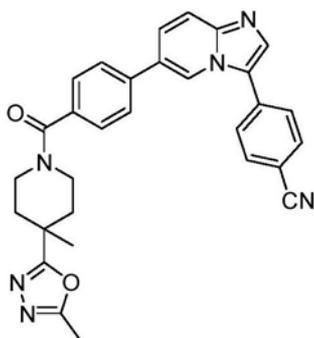
[0990]



[0991] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(0.2g,0.58mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入HATU(0.33g,0.88mmol)、N-甲基吗啉(0.18g,1.76mmol)和4-(哌啶-4-基)吗啉(108.4mg,0.70mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在0 $^{\circ}$ C至室温搅拌16h,然后将它用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3 $\times$ 25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)纯化,然后通过制备型HPLC(C18,ACN/H<sub>2</sub>O/10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-吗啉代哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(140mg,50%,AUC HPLC 98.7%);熔点131-141 $^{\circ}$ C。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ (ppm):8.6(s,1H),8.05-7.91(m,5H),7.80(m,2H),7.48(m,1H),4.45(bs,1H),3.65-3.56(m,5H),3.01-2.82(m,2H),2.46-2.39(m,5H),1.85-1.75(m,2H),1.38(bs,2H);MS(ESI)m/z 492.23[C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[0992] 实施例135:4-(6-(4-(4-甲基-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

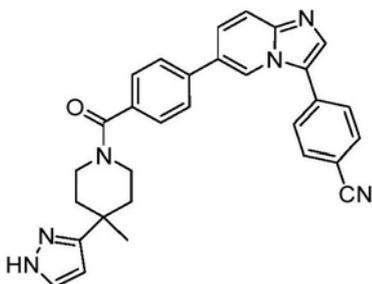
[0993]



[0994] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(150mg,0.44mmol)和2-甲基-5-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑B(105mg,0.48mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入HATU(250mg,0.66mmol),随后加入NMM(0.09mL,0.88mmol),并将反应混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-甲基-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(60mg,27%,AUC HPLC 95.3%),熔点:150-160℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm):8.80(s,1H),8.03-7.98(m,5H),7.82(d,J=7.9Hz,4H),7.51(d,J=8.3Hz,2H),4.08(bs,1H),3.54(bs,1H),3.31(bs,2H),2.48(s,3H),2.07(bs,2H),1.70(bs,2H),1.35(s,3H);MS(ESI)m/z 503.34[C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>;

[0995] 实施例136:4-(6-(4-(4-甲基-4-(1H-吡啶-3-基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

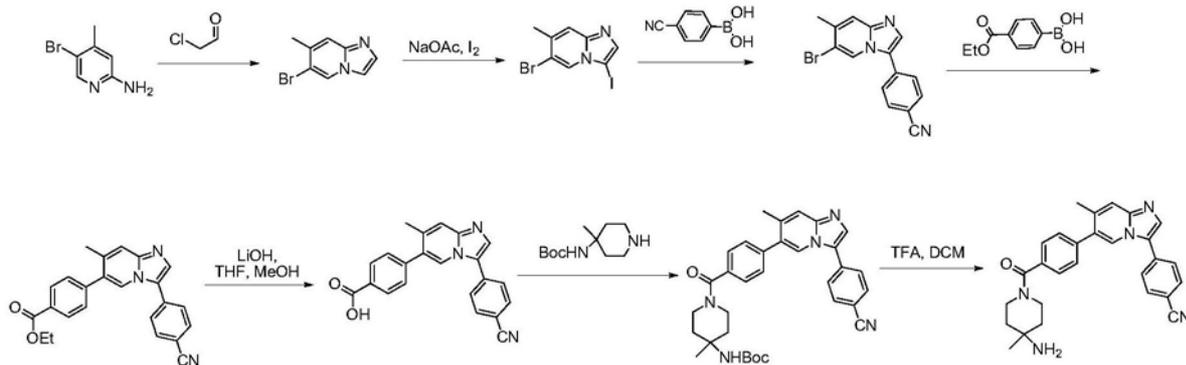
[0996]



[0997] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(150mg,0.442mmol)在DMF(5.0mL)中的溶液中,加入HATU(251mg,0.663mmol)、N-甲基吗啉(0.17mL,1.547mmol)和叔丁基4-甲基-4-(1H-吡啶-3-基)哌啶盐酸盐(126mg,0.53mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌16h,然后用H<sub>2</sub>O(15mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-甲基-4-(1H-吡啶-3-基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(80mg,38%,AUC HPLC 97.2%);熔点223-226℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm):8.50(s,1H),7.83-7.73(m,6H),7.57-7.50(m,6H),6.18(s,1H),4.21(s,1H),3.58(s,1H),3.38(s,2H),2.22-2.16(m,2H),1.85-1.77(m,2H),1.32(s,3H);MS(ESI)m/z 487.5[C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[0998] 实施例137:4-(6-(4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-羰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

[0999]



[1000] 步骤1:在N<sub>2</sub>下,将5-溴-4-甲基吡啶-2-胺(8g,42.78mmol)和氯乙醛(约50重量%)水溶液(27.52ml,214mmol)在乙醇(50ml)中的溶液在100℃加热16h。除去溶剂,并将残余物溶解在EtOAc(100ml)中。将有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>(2x50ml)、水(2x50ml)、盐水(2x100ml)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在真空下完全除去溶剂,得到作为棕色固体的6-溴-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(8.5g,94%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.93(s,1H),7.85(s,1H),7.57(d,J=7.56Hz,2H),2.38(s,3H);LC-MS(95%)m/z 211[C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1001] 步骤2:在0℃,向6-溴-7-甲基咪唑并(1,2-a)吡啶(9g,43.0mmol)和无水醋酸钠(9.52g,116.1mmol)在MeOH(100mL)中的溶液中,加入碘(12.0g,47.3mmol)。将反应混合物在室温搅拌20h。将沉淀物通过过滤进行收集,并用MeOH洗涤,得到作为浅灰色固体的6-溴-3-碘-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(6g,41%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ8.30(s,1H),7.64(s,1H)7.49(s,1H)2.50(s,3H);MS(ESI)m/z 336.7[M+H]<sup>+</sup>。

[1002] 步骤3:向6-溴-3-碘-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(5g,14.9mmol)、4-氰基苯基硼酸(2.41g,16.4mmol)和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(6.32g,29.8mmol)在1,4-二氧杂环己烷(200mL)和水(50mL)中的混合物中,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(860mg,0.74mmol)。将反应混合物在90℃加热1h。将反应混合物用水稀释,并用EtOAc(2x100ml)萃取,并用水(2x50ml)和盐水溶液(2x50ml)洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5),得到4-(6-溴-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(2.72g,59%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ8.52(s,1H),7.83(d,J=7.82Hz,2H),7.74(s,1H),7.68(d,J=7.6Hz,2H),2.49(s,3H);MS(ESI)m/z 312[M+H]<sup>+</sup>。

[1003] 步骤4:向4-(6-溴-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(2.7g,8.68mmol)、4-(乙氧基羰基)苯基硼酸(1.85g,9.54mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(3.68g,17.36mmol)在1,4-二氧杂环己烷(200mL)和水(50mL)中的混合物中,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(501mg,0.43mmol)。将反应混合物在90℃加热1h,并用水稀释,用EtOAc(2x100ml)萃取,并用水(2x50ml)和盐水溶液(2x50ml)洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到1.6g(50%)4-(3-(4-氰基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ9.21(s,1H),8.95(s,1H),8.21(s,1H),8.17-8.12(m,5H),8.08(s,1H),7.91(d,J=8.0Hz,1H),7.82(t,J=8.4Hz,1H),4.03(q,J=7.2Hz,2H),2.39(s,3H)2.1-2.23(t,J=7.2Hz,3H);MS(ESI)m/z 353[M+H]<sup>+</sup>。

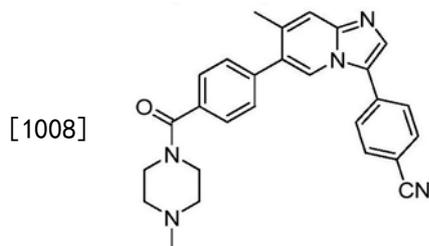
[1004] 步骤5:在室温,向4-(3-(4-氰基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸酯(1.6g,3.26mmol)在THF(20mL)中的溶液中,加入LiOH(0.411g,9.79mmol)在水(15mL)和

MeOH (15ml) 中的溶液, 并搅拌16h。TLC指示起始原料的缺失和极性斑点的形成。将反应混合物在减压下浓缩, 得到作为灰白色固体的4-(3-(4-氰基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯甲酸 (900mg, 64%), 将其不经纯化地用于下一步。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.21 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17-8.12 (m, 5H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.82 (t, J=8.4Hz, 1H), 4.03 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.39 (s, 3H) 2.1-2.23 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI) m/z 353 [M+H]<sup>+</sup>。

[1005] 步骤6: 向4-(3-(4-氰基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯甲酸 (250mg, 0.7mmol) 在DMF (15.0mL) 中的溶液中, 加入HATU (400mg, 1.05mmol)、N-甲基吗啉 (0.155mL, 1.4mmol) 和4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 (165mg, 0.77mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌16h, 然后用水 (25mL) 稀释, 并用EtOAc (3×25mL) 萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法 (硅胶, 洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) 纯化, 得到作为灰白色固体的1-(4-(3-(4-氰基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 (300mg, 77%, LC-MS 92%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.41 (s, 1H), 7.95-7.94 (m, 5H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J=12.0Hz, 2H), 7.44 (d, J=12.0Hz, 2H), 3.79 (bs, 2H), 3.45 (bs, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.58-1.24 (m, 6H), 1.09 (s, 9H); MS (ESI) m/z 510 [M+H]<sup>+</sup>。

[1006] 步骤7: 向1-(4-(3-(4-氰基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 (300mg, 0.546mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中, 加入TFA (3mL) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌4h。将反应混合物用水 (100mL) 和NaHCO<sub>3</sub> (100mL) 稀释, 并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×50mL) 萃取。将合并的有机层在减压下浓缩至干燥, 得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-羰基) 苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 苄腈 (100mg, 46%, AUC HPLC 95.5%); 熔点124-132°C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.41 (s, 1H), 7.95-7.94 (m, 5H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J=12.0Hz, 2H), 7.44 (d, J=12.0Hz, 2H), 3.79 (bs, 2H), 3.45 (bs, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.58-1.24 (m, 6H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z 450.31 [C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

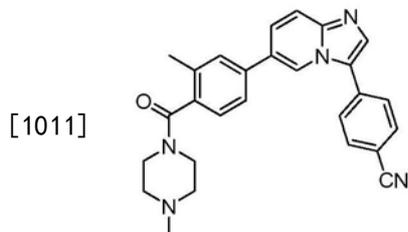
[1007] 实施例138: 4-(7-甲基-6-(4-(4-甲基哌啶-1-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 苄腈



[1009] 向4-(3-(4-氰基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯甲酸 (200mg, 0.566mmol) 在DMF (10.0mL) 中的溶液中, 加入HATU (322mg, 0.849mmol)、N-甲基吗啉 (0.158mL, 1.132mmol) 和1-甲基哌啶 (0.068mL, 0.623mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌16h, 然后将它用水 (25mL) 稀释, 并用EtOAc (3×25mL) 萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法 (硅胶, 洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH95:5) 纯化, 随后通过制备型HPLC纯化, 得到作为灰白色固体的4-(7-甲基-6-(4-(4-甲基哌啶-1-羰基)

基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 苜睛 (100mg, 50%, AUC HPLC 97, 6%); 熔点162-164 °C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8.47 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 5H), 7.57-7.53 (m, 5H), 3.83 (bs, 2H), 3.53 (bs, 2H), 2.54-2.34 (bm, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); MS (ESI) m/z 436.27 [C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[1010] 实施例139: 4-(6-(2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 苜睛



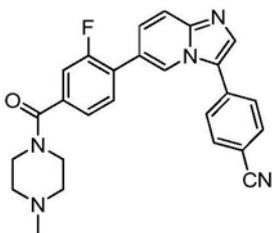
[1012] 步骤1: 在室温, 向2-甲基-4-溴苯甲酸 (2g, 9.30mmol) 在DMF (6mL) 中的溶液中, 加入NMM (1.87g, 18.604mmol), 随后加入HATU (5.3g, 13.95mmol), 并搅拌30min。加入1-甲基哌嗪 (1.39g, 13.95mmol), 并在室温搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释, 并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩, 得到作为棕色固体的 (4-溴-2-甲基苯基) (4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮 (1.9g, 70%, AUC LC-MS 98%)。

[1013] 步骤2: 将 (4-溴-2-甲基苯基) (4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮 (1.9g, 6.39mmol)、双戊酰二硼 (1.74g, 6.84mmol)、K<sub>2</sub>OAc (41.88g, 19.19mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (30mL) 中的混合物用氩气脱气30min。加入PdCl<sub>2</sub>dppf (140.5mg, 0.19mmol) 和dppf (106.4mg, 0.19mmol), 并再次用氩气脱气30min, 并将反应混合物在90 °C加热16h。将反应混合物用EtOAc稀释, 并用水洗涤, 将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩, 得到作为棕色液体的粗制的 (2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) (4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮 (~1.3g), 将其不经进一步纯化地用于下一步。MS (ESI) m/z 345。

[1014] 步骤3: 向4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 苜睛 (3.95g, 13.33mmol)、(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) (4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮 (1.3g, 3.78mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.6g, 7.56mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (30mL) 和水 (6mL) 中的混合物中, 加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (218mg, 0.188mmol)。将反应混合物在90 °C加热1h, 并用水稀释, 并用EtOAc萃取, 并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法纯化, 随后通过制备型HPLC纯化, 得到4-(6-(2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 苜睛 (45mg, AUC HPLC >99%); 白色固体; 熔点169-173 °C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.46 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 3H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 3.86 (bs, 2H), 3.31 (bs, 2H), 2.51 (bs, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 5H); MS (ESI) m/z 436 [C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[1015] 实施例140: 4-(6-(2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 苜睛

[1016]



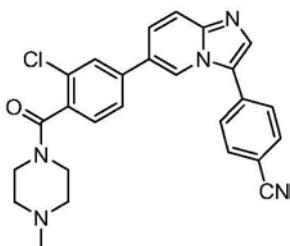
[1017] 步骤1:在室温,向2-氟-4-溴苯甲酸(1g,4.56mmol)在DMF(3mL)中的溶液中,加入NMM(922mg,9.13mmol),随后加入HATU(2.6g,6.85mmol)并搅拌30min。加入1-甲基哌嗪(684mg,6.85mmol),并在室温搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到作为棕色固体的(4-溴-2-氟苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(1.6g,100%,LC-MS 87%)。MS(ESI)m/z302。

[1018] 步骤2:将(4-溴-3-氟苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(1.6g,5.31mmol)、双戊酰二硼(1.45g,5.68mmol)、KOAc(1.56g,15.95mmol)在1,4-二氧杂环己烷(30mL)中的混合物用氩气脱气30min。加入PdCl<sub>2</sub>dppf(116mg,0.159mmol)和dppf(88.4mg,0.159mmol),并再次用氩气脱气30min,并将反应混合物在90℃加热16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水洗涤,将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到作为棕色液体的2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基硼酸(900mg,LC-MS 55%),将其不经纯化地用于下一步。

[1019] 步骤3:向4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(400mg,1.342mmol)、2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基硼酸(900mg,3.30mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(711mg,3.35mmol)在1,4-二氧杂环己烷(12mL)和水(3mL)的混合物中的溶液中,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(77.5mg,0.067mmol)。将反应混合物在90℃加热1h,用水稀释,用EtOAc萃取,并将有机相用水和盐水溶液洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到4-(6-(2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(35mg,AUC HPLC 99.56%);熔点170-174℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm):8.77(s,1H),7.91(m,5H),7.79-7.66(m,3H),7.38-7.36(m,2H),3.80(bs,2H),3.54(bs,2H),2.61(bs,4H),2.40(s,3H);MS(ESI)m/z440.40[C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[1020] 实施例141:4-(6-(3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

[1021]



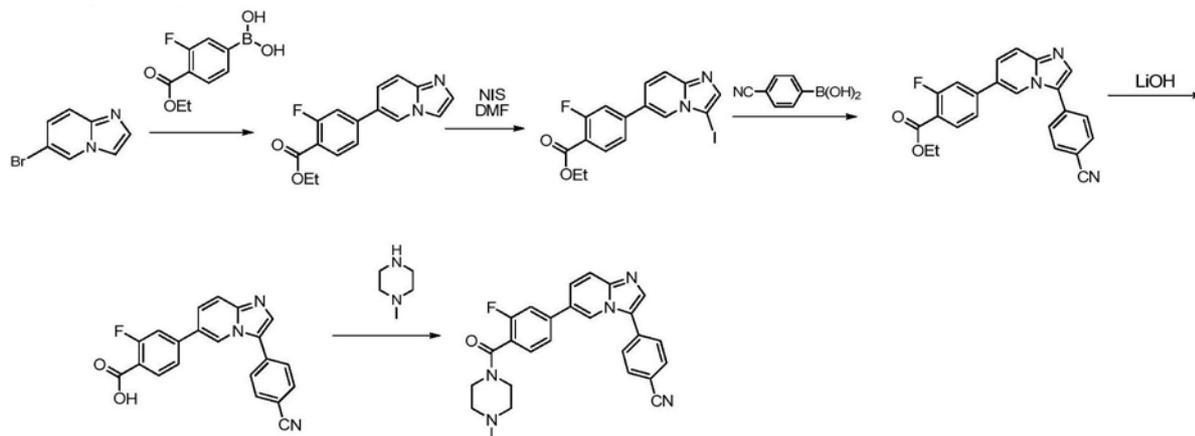
[1022] 步骤1:向4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(436mg,1.46mmol)、3-氯-4-(乙氧基羰基)苯基硼酸(500mg,1.61mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(775mg,3.65mmol)在1,4-二氧杂环己烷(14mL)和水(3.5mL)中的混合物中,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(85mg,0.0736mmol)。将反应混合物在90℃加热1h,然后用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机层依次用水和盐水洗涤,然后经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下浓缩,得到2-氯-4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸乙酯(1g,90%)。将产物不经进一步纯化地用于下一步。

[1023] 步骤2:向2-氯-4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸乙酯(1g, 2.49mmol)在THF(10mL)和MeOH(10mL)中的溶液中,加入LiOH(261mg,6.23mmol)在水(4mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌16h,并在减压下浓缩,然后用水稀释,并用硫酸氢钾酸化。将水层用EtOAc萃取,将其干燥并在减压下浓缩,得到300mg(38%)作为黄色固体的2-氯-4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(LC-MS 68%)。

[1024] 步骤3:在室温,向2-氯-4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(300mg,0.80mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,加入NMM(162mg,1.60mmol),随后加入HATU(458mg,1.20mmol),并搅拌30min。加入1-甲基哌嗪(120mg,1.21mmol),并在室温搅拌16h。将反应混合物用水稀释并过滤以得到固体,将其通过制备型HPLC进一步纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(60mg,24%);熔点143-157°C。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ (ppm):8.46(s,1H),7.85-7.79(m,4H),7.73-7.71(m,2H),7.56(s,1H),7.49-7.38(m,3H),3.88-3.83(m,2H),3.34(bs,2H),2.51-2.41(m,4H),2.33(s,3H);MS(ESI)m/z 456.32[C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>C1N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[1025] 实施例142:4-(6-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

[1026]



[1027] 步骤1:向4-(乙氧基羰基)-3-氟苯基硼酸(1.29g,6.091mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(3.22g,15.22mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20mL)和水(3mL)中的溶液中,加入6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(1g,5.07mmol),并用氩气脱气30min。加入(A-Phos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>(293mg,0.25mmol),并再次用氩气脱气30min,并将反应混合物在90°C加热过夜。将反应混合物用水洗涤。将有机层浓缩,并将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 96.5:3.5)纯化,得到2-氟-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸酯(1.16g,81%,AUC LC-MS84%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)ppm $\delta$  9.1(s,1H),7.9(m,2H),7.6(m,5H),4.3(q,J=6.9Hz,2H),1.3(t,J=6.9Hz,3H);MS(ESI)m/z 285(M+1)。

[1028] 步骤2:向2-氟-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸酯(1.16g,4.10mmol)在DMF(20mL)中的溶液中,加入NIS(1.10g,4.92mmol)。将反应混合物在100°C搅拌3h。将水加入反应混合物中,以诱导产物的沉淀,将产物过滤并在减压下干燥,得到2-氟-4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸乙酯(1.2g,75%,AUC LC-MS 92.5%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  8.5(s,1H),7.8(m,6H),4.3(q,J=6.9Hz,2H),1.3(t,J=6.9Hz,3H);MS(ESI)m/z 410(M+

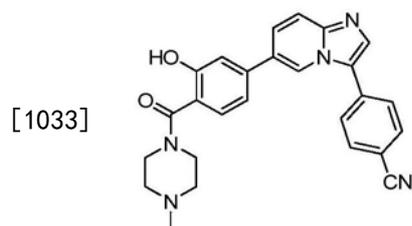
1)。

[1029] 步骤3:将2-氟-4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸乙酯(900mg, 2.23mmol)和4-氰基苯基硼酸(394mg, 2.68mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(949mg, 4.47mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)和水(1mL)中的溶液用氩气脱气30min。加入(A-Phos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>(129mg, 0.111mmol),并再次用氩气脱气30min,并将反应混合物在90℃加热过夜。TLC指示起始原料的缺失。将反应混合物用水洗涤。将有机层浓缩,并通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 96.5:3.5)纯化,得到4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸乙酯(600mg, 71%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppmδ8.9(s, 1H), 7.8(m, 6H), 4.3(q, J=6.9Hz, 2H), 1.3(t, J=6.9Hz, 3H); MS(ESI) m/z 386(M+1)。

[1030] 步骤4:向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸乙酯(600mg, 1.55mmol)溶解在THF(5mL)、水(5mL)、EtOH(5mL)中的溶液中,加入LiOH(130mg, 3.11mmol)。将反应混合物搅拌1h。TLC指示反应结束以后,将反应混合物加入柠檬酸中,并用水洗涤,并用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗制的化合物通过重结晶进行纯化,得到4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸(450mg, 81%, AUC LC-MS 83.2%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppmδ8.07(s, 1H), 7.6(d, J=8.0Hz, 2H), 7.5(m, 2H), 7.4(m, 4H), 7.3(d, J=11.2Hz, 2H); MS(ESI) m/z 358(M+1)。

[1031] 步骤5:在室温,向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸(450mg, 1.26mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入NMM(0.28mL, 2.52mmol),随后加入HATU(957mg, 2.52mmol),并搅拌20min。加入1-甲基哌嗪(0.138mL, 1.38mmol),并在室温搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到作为灰白色固体的4-(6-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(150mg, 27.1%, AUC HPLC 97.4%);熔点176-185℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):8.86(s, 1H), 8.01(m, 5H), 7.84-7.67(m, 4H), 7.49(t, J=8.0Hz, 1H), 3.65(bs, 2H), 3.26(bs, 4H), 2.37(bs, 2H), 2.27(bs, 4H), 2.20(s, 3H); MS(ESI) m/z 440 [C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[1032] 实施例143:4-(6-(2-羟基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

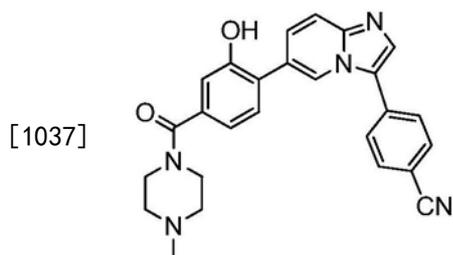


[1034] 步骤1:向4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(3.95g, 13.33mmol)、(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(4.9g, 13.61mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(5.8g, 27.22mmol)在1,4-二氧杂环己烷(80mL)和水(20mL)中的混合物中,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(785.9mg, 0.68mmol)。将反应混合物在90℃加热1h。将反应混合物用水稀释,并用EtOAc萃取,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法和通过制备型HPLC纯化,得到作为灰白色固体的

4-(6-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(54mg, AUC HPLC 98.1%); 熔点121-134°C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.46 (s, 1H), 7.84-7.71 (m, 4H), 7.49 (d, J=15.0Hz, 1H), 7.34 (d, J=10.4Hz, 1H), 7.13 (d, J=10.4Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (bs, 2H), 3.32 (bs, 2H), 2.61-2.40 (m, 4H), 2.32 (s, 3H); MS (ESI) m/z 452 [C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1035] 步骤2: 将4-(6-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(600mg, 1.33mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中的溶液冷却至0°C, 随后加入BBr<sub>3</sub>(738mg, 2.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物冷却至0°C, 并通过逐滴加入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mL)淬灭, 随后用EtOAc(3x 100mL)萃取。将有机层依次用水和盐水洗涤, 然后经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗制化合物通过柱色谱法(硅胶, 洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 99/1-97/3)和通过制备型HPLC纯化, 得到作为灰白色固体的4-(6-(3-羟基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(80mg, 20%, AUC HPLC 98.7%); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.69 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (m, 4H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 3H), 3.39 (bs, 4H), 2.29 (bs, 2H), 2.18 (s, 3H); MS (ESI) m/z 438.2 [C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1036] 实施例144: 4-(6-(3-羟基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

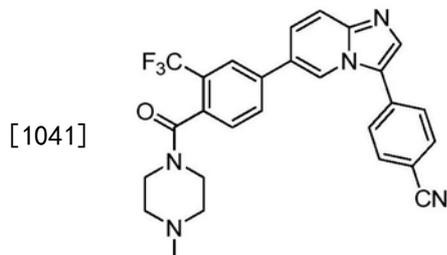


[1038] 步骤1: 将4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(2.38g, 8mmol)、(3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(2.88g, 8mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(3.4g, 2mmol)在1,4-二氧杂环己烷(30mL)和水(6mL)中的混合物用氩气脱气30min。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(462mg, 0.4mmol), 并再次用氩气脱气30min, 并将反应混合物在90°C加热1h。将反应混合物用水稀释, 并用EtOAc萃取, 用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法纯化, 得到作为灰白色固体的4-(6-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(1g, 28%, AUC 99.3%); 熔点123-178°C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 5H), 7.70-7.52 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81-3.56 (br. m, 4H), 2.60 (bs, 4H), 2.41 (s, 3H); MS (ESI) m/z 452.36 [C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1039] 步骤2: 将4-(6-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(500mg, 1.1086mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中的溶液冷却至0°C, 随后加入BBr<sub>3</sub>(1.72g, 6.87mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h, 并加热至40°C保持30min。结束以后, 将反应混合物冷却至0°C, 并通过逐滴加入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mL)进行淬灭, 随后用EtOAc(3x100mL)萃取。将有机层用水和盐水洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗制化合物通过柱色谱法(硅胶, 洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH99:1至97:3)纯化, 得到作为灰白色固体

的4-(6-(2-羟基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(100mg, 20%, AUC HPLC 96.8); 熔点263-272°C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 10.20 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.00-7.93 (m, 5H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 3.70-3.35 (m, 4H), 2.34 (bs, 4H), 2.21 (s, 3H); MS (ESI) m/z 438 [C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1040] 实施例145: 4-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-3-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈



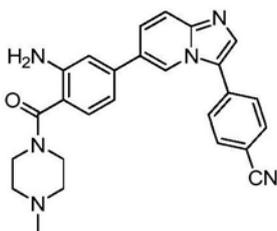
[1042] 步骤1: 在室温, 向2-三氟甲基-4-溴苯甲酸(1g, 3.74mmol)在DMF(15mL)中的溶液中, 加入NMM(755mg, 7.41mmol), 随后加入HATU(2.14g, 5.61mmol), 并搅拌30min。加入1-甲基哌嗪(411mg, 7.41mmol), 并在室温搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释, 并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶, 洗脱液石油醚/EtOAc 100:0至60:40)纯化, 得到作为红色液体的(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(1.2g, 91%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 3.79 (bs, 2H), 3.58 (bs, 2H), 2.45 (bs, 4H), 2.32 (s, 3H); MS (ESI) m/z 352 [M+H]<sup>+</sup>

[1043] 步骤2: 向4-溴-2-(三氟甲基)苯基(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(1.2g, 3.42mmol)、双戊酰二硼(1.04g, 4.11mmol)、K<sub>2</sub>OAc(1g, 10.26mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20mL)中的溶液中, 加入PdCl<sub>2</sub>dppf(75mg, 0.1mmol)、dppf(56mg, 0.1mmol), 并将反应混合物在90°C加热16h。将反应混合物用EtOAc稀释, 并用水洗涤, 将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩, 得到作为棕色液体的(4-甲基哌嗪-1-基)(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲酮(600mg), 将其不经纯化地用于下一步。

[1044] 步骤3: 将4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(390mg, 1.3mmol)、(4-甲基哌嗪-1-基)(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲酮(400mg, 1mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(636mg, 3mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)和水(2mL)中的溶液用氩气脱气30min。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(34mg, 0.03mmol), 并再次用氩气脱气30min, 并将反应混合物在90°C加热1h。TLC指示起始原料的缺失。将反应混合物用水稀释, 并用EtOAc萃取, 并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化, 得到作为淡黄色固体的4-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-3-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(40mg, 8%, AUC HPLC >99%); 熔点126-131°C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.49 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 5H), 7.76-7.72 (m, 3H), 7.51-7.44 (m, 2H), 3.89 (bs, 1H), 3.81 (bs, 1H), 3.26 (bs, 2H), 2.50 (bs, 2H), 2.33 (s, 5H); MS (ESI) m/z 490 [C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[1045] 实施例146: 4-(6-(3-氨基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

[1046]



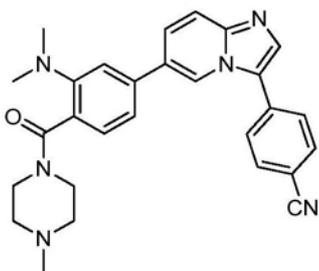
[1047] 步骤1:将(4-溴-2-硝基苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(750mg, 2.29mmol)、双戊酰二硼(623mg, 2.45mmol)、K<sub>2</sub>OAc(675mg, 6.87mmol)在1,4-二氧杂环己烷(15mL)中的溶液用氩气脱气30min。加入PdCl<sub>2</sub>dppf(50mg, 0.068mmol)、dppf(38mg, 0.0687mmol),并再次用氩气脱气30min,并将反应混合物在90℃加热16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水洗涤,将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到作为棕色液体的(4-甲基哌嗪-1-基)(2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲酮(400mg),其直接质量指示期望的m/z。将粗产物不经纯化地用于下一步。

[1048] 步骤2:将(4-甲基哌嗪-1-基)(2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲酮(400mg, 1.06mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(451mg, 2.13mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5mL)和水(1mL)中的溶液用氩气脱气30min。加入(A-Phos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>(61mg, 0.053mmol),并再次用氩气脱气30min,并将反应混合物在90℃加热1h。将水加入反应混合物中以诱导沉淀,将沉淀过滤,得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH96.5:3.5)纯化,得到4-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-硝基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(340mg, 68.5%, LC-MS 89%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.5(s, 1H), 8.3(s, 1H), 7.8(s, 4H), 7.7(d, J=8.3Hz, 2H), 7.5(d, J=7.9Hz, 2H), 3.9(bs, 1H), 3.7(bs, 1H), 3.3(s, 2H), 2.5(bs, 2H), 2.3(s, 5H)。

[1049] 步骤3:将4-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-硝基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(340mg, 0.73mmol)在EtOH(10mL)中的溶液加入到HCl(1mL)和SnCl<sub>2</sub>(492mg, 2.18mmol)中。将反应混合物在90℃加热2h。后处理和通过柱色谱法纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(3-氨基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(120mg, 99.2%, AUC HPLC>99%);熔点218-222℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 8.67(s, 1H), 8.02-7.99(m, 5H), 7.80(d, J=8.0Hz, 1H), 7.61(d, J=8.0Hz, 1H), 7.10(d, J=8.0Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.93(d, J=8.0Hz, 1H), 5.32(s, 2H), 3.47(bs, 4H), 2.31(bs, 4H), 2.19(s, 3H); MS(ESI) m/z 437 [C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[1050] 实施例147: 4-(6-(3-(二乙基氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

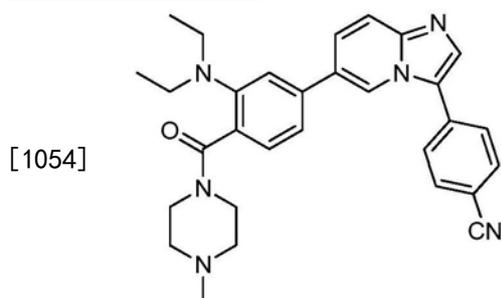
[1051]



[1052] 向4-(6-(3-氨基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(200mg)在甲醇(20mL)中的溶液中,加入甲醛(6mL)和乙酸(2mL),并将反应混合物在室温搅

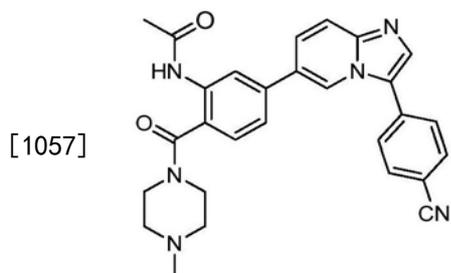
拌2h。在0℃加入NaCNBH<sub>3</sub> (4当量), 并将反应混合物在室温搅拌6h。将反应混合物用NaHCO<sub>3</sub>溶液碱化, 并用EtOAc萃取。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化, 得到 (150mg, 75%), 将其通过制备型HPLC进一步纯化, 得到作为灰白色固体的4-(6-(3-(二甲基氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈 (90mg, 45%, AUC HPLC 97.52%); 熔点161-166℃。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (s, 1H), 7.84-7.74 (m, 6H), 7.51 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.40-3.27 (m, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.51 (bs, 2H), 2.34 (bs, 6H); MS (ESI) m/z 465 [C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[1053] 实施例148: 4-(6-(3-(二乙基氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈



[1055] 向4-(6-(3-氨基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈 (200mg) 在甲醇 (20ml) 中的溶液中, 加入乙醛 (4mL) 和乙酸 (2mL), 并将反应混合物在室温搅拌2h。在0℃加入NaCNBH<sub>3</sub> (4当量), 并将反应混合物在室温搅拌6h。将反应混合物用NaHSO<sub>4</sub>溶液碱化, 并用EtOAc萃取。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩, 得到粗产物, 将其通过柱色谱法纯化, 得到期望的产物 (90mg, 90%), 将其通过制备型HPLC进一步纯化, 得到作为灰白色固体的4-(6-(3-(二乙基氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈 (70mg, 31%, AUC HPLC 99.15%); 熔点118-122℃。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.48 (s, 1H), 7.83-7.73 (m, 6H), 7.50 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.71 (bs, 1H), 3.39 (bs, 1H), 3.26-3.15 (m, 5H), 3.58 (bs, 1H), 2.42 (bs, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.22 (bs, 2H), 1.11 (t, J=6.0Hz, 6H); MS (ESI) m/z 493 [C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

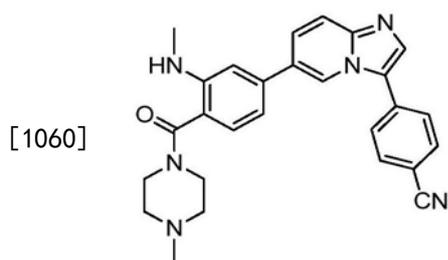
[1056] 实施例149: N-(5-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)乙酰胺



[1058] 在0℃, 向4-(6-(3-氨基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈 (200mg, 0.45mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液中, 加入乙酸酐 (70mg, 0.68mmol) 和吡啶 (72mg, 0.91mmol), 并将反应混合物在0℃至室温搅拌16h。将反应混合物用NaHSO<sub>4</sub>水溶液酸

化,并用EtOAc萃取。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,并通过制备型HPLC纯化,得到作为灰白色固体的N-(5-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)乙酰胺(50mg,22%,AUC HPLC 96.7%);熔点156-172°C。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.68(s,1H),8.73(s,1H),7.99(s,5H),7.81-7.80(m,2H),7.65(d,J=11.2Hz,1H),7.58(d,J=12.0Hz,1H),7.34(d,J=10.8Hz,1H),3.6(bs,2H),3.25(bs,2H),2.39(bs,2H),2.25(bs,2H),2.20(s,3H),2.00(s,3H);MS(ESI)m/z 479[C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>

[1059] 实施例150:4-(6-(3-(甲氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈



[1061] 步骤1:在0°C,向甲胺(2M的在THF中的溶液,128mL,255mmol)在THF(23mL)中的溶液中,缓慢地加入正丁基锂(2.5M的在己烷类中的溶液,80mL,201mmol)。将混合物在0°C搅拌1小时,然后将它经由插管转移至在-78°C的4-溴-2-氟苯甲酸(5g,22.8mmol)在THF(5mL)中的溶液。将反应搅拌30分钟,然后将它在-78°C用270mL 1N HCl淬灭。将水层用乙酸乙酯(4x200mL)萃取,并将合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并浓缩。将粗产物通过快速色谱法(硅胶(silica),洗脱液100%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 93:7)纯化,得到作为浅橙色固体的4-溴-2-(甲氨基)苯甲酸(1.83g,35%,LC-MS 94%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.82(d,J=8.8Hz,1H),6.86(d,J=1.2Hz,1H),6.76(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),2.94(s,3H);LC-MS m/z 230[M]<sup>+</sup>。

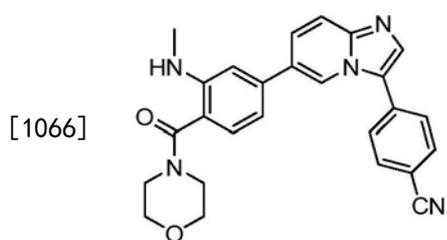
[1062] 步骤2:在室温,向4-溴-2-(甲氨基)苯甲酸(1g,4.38mmol)在DMF(15mL)中的溶液中,加入NMM(664mg,6.57mmol),随后加入HATU(2.49g,6.57mmol),并搅拌30min。加入1-甲基哌嗪(486mg,4.81mmol),并在室温搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液石油醚至石油醚/EtOAc 60/40)纯化,得到作为灰白色固体的(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(0.8g,60%,LC-MS 68%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.01(s,1H),6.91(d,J=7.9Hz,2H),6.79(d,J=4.8Hz,1H),5.3(bs,1H),3.61(bs,4H),2.54(bs,4H)。LC-MS m/z 312[M]<sup>+</sup>。

[1063] 步骤3:向(4-溴-2-(甲氨基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(0.8g,2.564mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20mL)中的溶液中,依次加入双戊酰二硼(716mg,2.82mmol)、KOAc(544mg,5.56mmol)、PdCl<sub>2</sub>dppf(56mg,0.076mmol)和dppf(42mg,0.076mmol)。将反应混合物在90°C加热16h,然后用EtOAc稀释,并用水洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到作为棕色液体的(2-(甲氨基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(700mg),将其不经纯化地用于下一步。

[1064] 步骤4:将(2-(甲氨基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(300mg,1.01mmol)、(2-(甲氨基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二

氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) (吗啉代) 甲酮 (400mg, 1.1mmol)、 $K_3PO_4$  (428mg, 2.02mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (20mL) 和水 (4mL) 中的溶液用氩气脱气30min, 然后加入  $Pd(PPh_3)_4$  (34mg, 0.03mmol)。将反应混合物在氩气气氛下在90℃加热1h, 然后用水稀释, 并用EtOAc萃取。将有机相用水和盐水洗涤, 经无水 $Na_2SO_4$ 干燥并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶, 洗脱液 $CH_2Cl_2/MeOH$  95:5) 纯化, 随后通过制备型HPLC (C18, ACN/ $H_2O/10mM NH_4HCO_3$ ) 纯化, 得到作为浅棕色固体的4-(6-(3-(甲氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 苄腈 (145mg, 26%, AUC HPLC 99.2%); 熔点128-133℃。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.5 (s, 1H), 7.84-7.54 (m, 6H), 7.54-7.52 (d,  $J=7.5Hz$ , 1H), 7.15-7.13 (d,  $J=7.1Hz$ , 1H), 6.80-6.76 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 3.67 (bs, 4H), 2.88 (d,  $J=0.08Hz$ , 3H), 2.44 (bs, 4H), 2.33 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  451.1 [ $C_{27}H_{26}N_6O+H$ ] $^+$ 。

[1065] 实施例151: 4-(6-(3-(甲氨基)-4-(吗啉-4-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 苄腈



[1067] 步骤1: 在0℃, 向甲胺 (2M的在THF中的溶液, 128mL, 255mmol) 在THF (23mL) 中的溶液中, 缓慢地加入正丁基锂 (2.5M的在己烷类中的溶液, 80.3mL, 201mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时, 然后将它经由插管转移至在-78℃的4-溴-2-氟苯甲酸 (5g, 22.8mmol) 在THF (5mL) 中的溶液。将反应搅拌30分钟, 然后将它在-78℃用270mL 1N HCl淬灭。将水层用乙酸乙酯 (4x200mL) 萃取。将合并的有机萃取物经 $Na_2SO_4$ 干燥、过滤并浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(硅胶, 洗脱液100% $CH_2Cl_2$ 至 $CH_2Cl_2/MeOH$  93:7) 纯化, 得到作为浅橙色固体的4-溴-2-(甲氨基) 苯甲酸 (1.83g, 35%, LC-MS 94%)。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J=8.8Hz$ , 1H), 6.86 (d,  $J=1.2Hz$ , 1H), 6.76 (dd,  $J=1.6, 8.4Hz$ , 1H), 2.94 (s, 3H); LC-MS  $m/z$  230.8 [M] $^+$ 。

[1068] 步骤2: 向4-溴-2-(甲氨基) 苯甲酸 (1g, 4.38mmol) 在DMF (15mL) 中的溶液中, 加入NMM (664mg, 6.57mmol), 随后加入HATU (2.49g, 6.57mmol), 并将得到的混合物在室温搅拌30min。加入吗啉 (419mg, 4.81mmol), 并在室温搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释, 并用水和盐水洗涤。将有机层经无水 $Na_2SO_4$ 干燥, 并在减压下浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶, 洗脱液100%石油醚至石油醚/EtOAc 40:60) 纯化, 得到作为固体的(4-溴-2-(三氟甲基) 苯基) (4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮 (1.2g, 92%, AUC LC-MS 88%)。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J=8.8Hz$ , 1H), 6.86 (d,  $J=1.2Hz$ , 1H), 6.76 (dd,  $J=8.4Hz$ , 1H), 5.41 (bs, 1H), 3.84-3.61 (m, 8H), 2.94 (d,  $J=4.4Hz$ , 3H)。LC-MS  $m/z$  299 [M] $^+$ 。

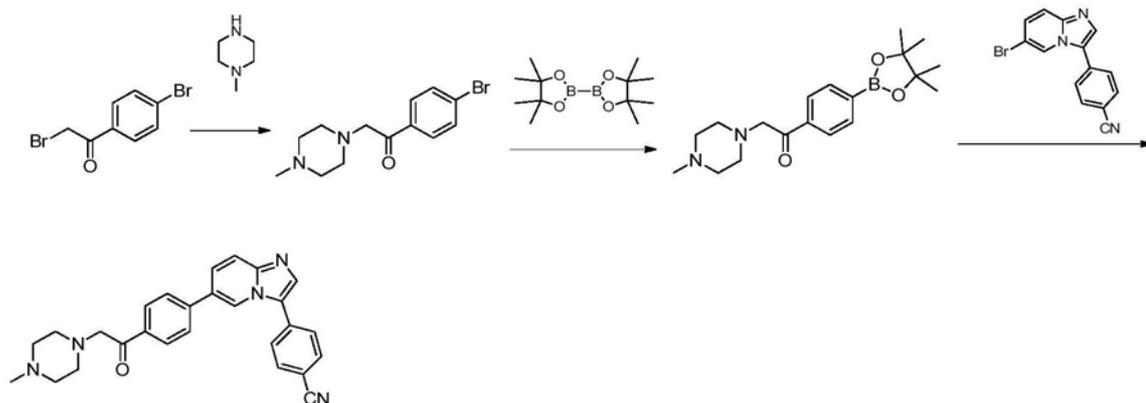
[1069] 步骤3: 向(4-溴-2-(甲氨基) 苯基) (吗啉代) 甲酮 (1.2g, 4.02mmol)、双戊酰二硼 (1.12g, 4.42mmol)、KOAc (1.18g, 12.06mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (20mL) 中的溶液中, 加入 $PdCl_2(dppf)$  (87mg, 0.12mmol) 和dppf (66mg, 0.12mmol), 并再次用氩气脱气30min, 并将反应混合物在90℃加热16h。将反应混合物用EtOAc稀释, 并用水洗涤, 将有机层经无水 $Na_2SO_4$ 干燥, 并在减压下浓缩, 得到作为棕色液体的(2-(甲氨基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二

氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) (吗啉代) 甲酮 (800mg), 将其不经纯化地用于下一步。

[1070] 步骤4: 向4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 苄腈 (300mg, 1.013mmol)、2-(甲氨基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) (吗啉代) 甲酮 (385mg, 1.1mmol)、 $K_3PO_4$  (428mg, 2.02mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (10mL) 和水 (2mL) 中的溶液中, 加入  $Pd(PPh_3)_4$  (58mg, 0.05mmol)。将反应混合物在90℃加热1h, 然后用水稀释, 并用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水洗涤, 经无水 $Na_2SO_4$ 干燥并在减压下浓缩, 得到粗产物。将粗残余物通过柱色谱法 (硅胶, 洗脱液 $CH_2Cl_2/MeOH$  95:5) 纯化, 随后通过制备型HPLC (C18, ACN/ $H_2O/10mM NH_4HCO_3$ ) 纯化, 得到作为灰白色固体的4-(6-(3-(甲氨基)-4-(吗啉-4-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 苄腈 (4.5mg, 10.2%, AUC HPLC 94.67%); 熔点302-307℃。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.5 (s, 1H), 7.84-7.54 (m, 6H), 7.54-7.52 (d,  $J=7.5Hz$ , 1H), 7.15-7.13 (d,  $J=7.1Hz$ , 1H), 6.80-6.76 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 3.70-3.79 (m, 8H), 2.88 (d,  $J=2.8Hz$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$  436.1 [ $C_{26}H_{23}N_5O_2+H$ ] $^+$ 。

[1071] 实施例152: 4-(6-(4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙酰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 苄腈

[1072]



[1073] 步骤1: 在室温, 向2-溴-1-(4-溴苯基) 乙酮 (2.5g, 8.99mmol) 在ACN (30mL) 中的溶液中, 加入 $K_2CO_3$  (2.5g, 17.3mmol), 随后加入1-甲基哌嗪 (1.17g, 11.69mmol), 并搅拌16h。将反应混合物过滤, 并将滤液在减压下浓缩, 得到粗产物。使用10%的MeOH在 $CHCl_3$ 中的溶液作为洗脱液, 使粗产物穿过硅胶塞, 并浓缩, 得到作为黄色固体的1-(4-溴苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙酮1 (500mg, 40%, LC-MS-84%)。

[1074] 步骤2: 向1-(4-溴苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙酮 (250mg, 0.84mmol)、双戊酰二硼 (278mg, 1.09mmol)、 $KOAc$  (323mg, 3.29mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (10mL) 中的混合物中, 加入 $PdCl_2(dppf)$  (18.5mg, 0.02mmol) 和dppf (14mg, 0.02mmol), 并将反应混合物在90℃加热16h。直接质量指示期望的 $m/z$ 。将反应混合物不经分离地用于下一步。

[1075] 步骤3: 向(4-甲基哌嗪-1-基)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) 乙酮 (1.2g, 3.48mmol)、4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 苄腈 (1.24g, 4.18mmol)、 $K_3PO_4$  (2.21g, 10.44mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (20mL) 和水 (3mL) 中的混合物中, 加入 $Pd(PPh_3)_4$  (120mg, 0.1mmol), 并将反应混合物在90℃加热4h。将反应混合物用EtOAc稀释, 并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水 $Na_2SO_4$ 干燥, 并在减压下浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化, 得到作为黄色固体的4-(6-(4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙酰基)

基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 苄腈 (150mg, 15%, AUC HPLC 95.07%), 熔点: 93-98 °C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.53 (s, 1H), 8.12 (d, J=10.8Hz, 2H), 7.85-7.77 (m, 6H), 7.62 (d, J=10.8Hz, 2H), 7.54 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.67-2.62 (m, 8H), 2.32 (s, 3H); MS (ESI) m/z 436 [C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>。

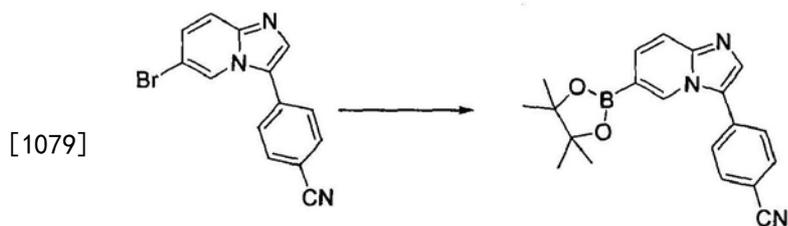
[1076] 按照与在实施例152的步骤3中使用的程序类似的程序, 制备下表中的下述化合物。

[1077]

实施例编号	硼酸酯	化合物	表征
153			(200 mg, 22.9%, AUC HPLC 99.03%), 为灰白色固体, 熔点: 215-218 °C。 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ (ppm): 8.67 (s, 1H), 7.96-8.03 (m, 5H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.78-7.61 (m, 2H), 7.56-7.40 (m, 2H), 3.65 (bs, 2H), 3.31 (bs, 2H), 2.32 (bs, 4H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI) <i>m/z</i> 456 [C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>5</sub> O+H] <sup>+</sup> 。
154			(150 mg, 16.9%, AUC HPLC 98.91%), 为灰白色固体, 熔点: 188-191 °C。 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ (ppm): 8.51 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 4H), 7.76 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (bs, 2H), 3.31 (bs, 4H), 2.31 (s, 7H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI) <i>m/z</i> 436 [C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O+H] <sup>+</sup> 。

[1078]

155			(100 mg, 23.5%, AUC HPLC 99.85%), 为灰白色固体, 熔点: 195-197 °C。 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 8.31 (s, 1H), 7.86 (s, 3H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 3H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.86 (bs, 2H), 3.54 (bs, 2H), 2.60-2.34 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); MS (ESI) <i>m/z</i> 490 [C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O+H] <sup>+</sup> 。
156			(120 mg, 37.7%, AUC HPLC 98.77%), 为灰白色固体, 熔点: 140 °C。 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 8.46 (s, 1H), 7.84-7.72 (m, 6H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (bs, 2H), 7.29 (s, 1H), 3.84 (d, <i>J</i> = 4.81 Hz, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.40 (s, 3H); MS (ESI) <i>m/z</i> 423 [C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> +H] <sup>+</sup> 。
157			(45 mg, 50%, AUC HPLC 96.9%), 为白色固体; 熔点 109-113 °C。 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.47 (s, 1H), 7.85-7.71 (m, 6H), 7.50-7.43 (m, 4H), 4.92-4.75 (m, 2H), 3.35 (bs, 2H), 2.50 (bs, 2H), 2.39 (bs, 2H), 2.30 (s, 3H); MS (ESI) <i>m/z</i> 506 [C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> +H] <sup>+</sup> 。
158			(120 mg, 20%, AUC HPLC 95.96%), 为灰白色固体; 熔点 169-174 °C。 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 8.46 (s, 1H), 7.84-7.71 (m, 6H), 7.49 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (br. s, 4H), 3.42 (br. s, 2H), 3.35 (m, 2H); MS (ESI) <i>m/z</i> 437 [C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> -H] <sup>+</sup> 。

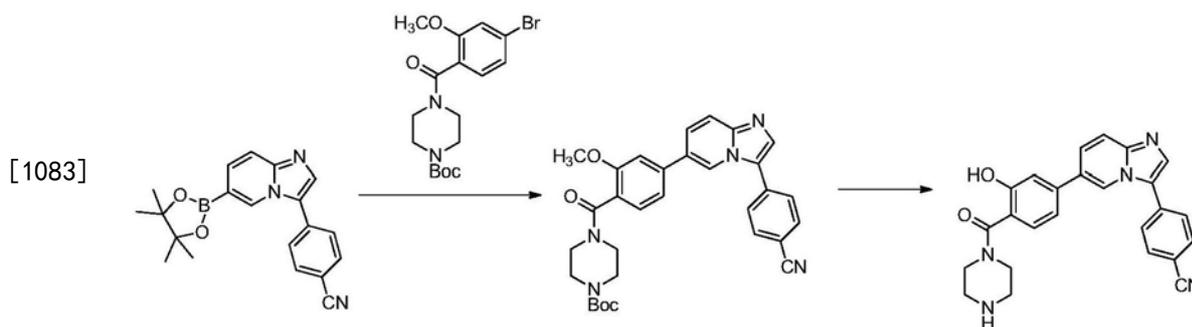


中间体 15

[1080] 中间体15:4-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

[1081] 将4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(450g,1.51mmol)、双戊酰二硼(410mg,1.61mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(444mg,4.53mmol)在1,4-二氧杂环己烷(15mL)中的溶液用氩气脱气30min。加入PdCl<sub>2</sub>dppf(33mg,0.045mmol)、dppf(25mg,0.045mmol),并再次用氩气脱气30min,并将反应混合物在90℃加热16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水洗涤,将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到作为棕色液体的4-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈,将其不经纯化地用于下一步。MS (ESI) m/z 346[M+H]。

[1082] 实施例159:4-(6-(3-羟基-4-(哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈



[1084] 步骤1:在室温,向2-甲氧基-4-溴苯甲酸(1g,4.32mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入NMM(0.97mL,8.65mmol),随后加入HATU(2.46g,6.49mmol),并搅拌30min。加入N-Boc-哌嗪(886mg,4.76mmol),并在室温搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到作为固体的4-(4-(4-溴-2-甲氧基苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.7g,95%,LC-MS 92%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm):7.29(s,1H),7.17(q,J=11.6Hz,2H),3.82(s,3H),3.5(bs,2H),3.31-3.26(m,2H),3.25-3.09(m,4H),1.40(s,9H);MS(ESI)m/z 398/401[C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

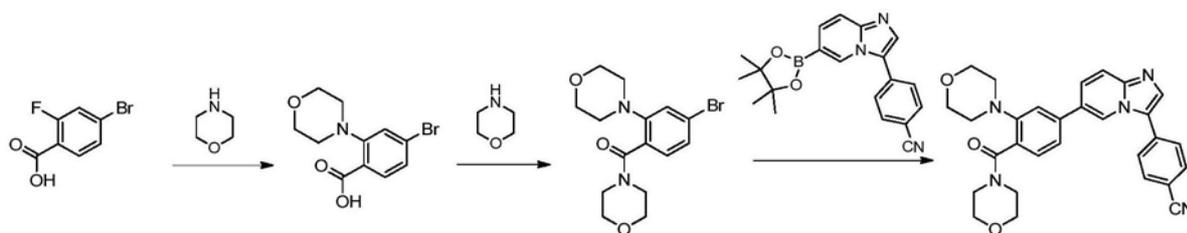
[1085] 步骤2:向4-(4-(4-溴-2-甲氧基苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(649mg,1.62mmol)、4-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(468mg,1.35mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(862mg,4.06mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)和水(2mL)中的混合物中,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(78mg,0.06mmol),并将反应混合物在90℃加热1h。将反应混合物用水稀释,并用EtOAc萃取,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法纯化,得到作为固体的4-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-甲氧基苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg,50%,LC-MS

87%)。

[1086] 步骤3:向冷却至0℃的4-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-甲氧基苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.18mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)中的溶液中,加入BBr<sub>3</sub>(2mL)。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物冷却至0℃,并通过逐滴加入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50mL)淬灭,并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗制化合物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液MeOH/CHCl<sub>3</sub> 5:95)纯化,然后通过制备型HPLC纯化,得到作为白色固体的4-(6-(3-羟基-4-(哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(50mg,63%,AUC HPLC 96.65%),熔点:170-175℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):10.0(bs,1H),8.69(s,1H),7.99(s,5H),7.80(d,J=9.3Hz,1H),7.62(d,J=7.9Hz,1H),7.19(s,2H),7.12(s,1H),3.51(bs,2H),3.21(bs,2H),2.63(s,4H);MS(ESI)m/z 422.0[C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>-H]。

[1087] 实施例160:4-(6-[3-(吗啉-4-基)-4-(吗啉-4-基羰基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

[1088]



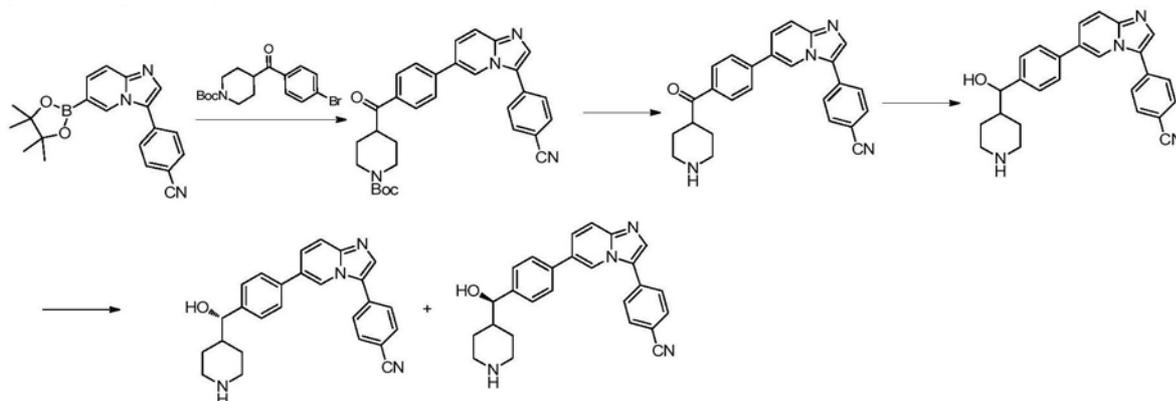
[1089] 步骤1:在室温,向2-氟-4-溴苯甲酸(1g,4.56mmol)在DMF(6mL)中的溶液中,加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.26g,9.13mmol),随后加入吗啉(0.47g,5.47mmol),并将反应物加热至回流,并在相同温度搅拌20h。将反应混合物冷却至室温,加入水(20mL),并用1N HCl(5mL)酸化。将反应混合物用EtOAc萃取,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到4-溴-2-(吗啉-4-基)苯甲酸(700mg,90%,LC-MS95%)。

[1090] 步骤2:在室温,向4-溴-2-吗啉代苯甲酸(700mg,2.46mmol)在DMF(6mL)中的溶液中,加入NMM(0.49g,4.91mmol),随后加入HATU(1.39g,3.68mmol),并搅拌30min。将吗啉(0.25g,2.94mmol)加入反应混合物中,并继续在室温搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到(4-溴-2-吗啉代苯基)(吗啉代)甲酮(600mg,LC-MS 86%)。

[1091] 步骤3:向(4-溴-2-吗啉代苯基)(吗啉代)甲酮(400mg,1.12mmol)、4-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(470mg,1.35mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(478mg,2.25mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5mL)和水(1mL)中的混合物中,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(50mg),并将反应混合物在90℃加热16h。将反应混合物浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-[3-(吗啉-4-基)-4-(吗啉-4-基羰基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(50mg,20%,AUC HPLC99.20%);熔点237-240℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.46(s,1H),7.84-7.79(m,4H),7.73(d,J=8.4Hz,2H),7.51(t,J=5.6Hz,1H),7.37(d,J=8.0Hz,1H),7.24(s,1H),7.11(s,1H),3.99-3.95(m,1H),3.85-3.66(m,8H),3.55-3.40(m,1H),3.42-3.32(m,3H),3.21-3.18(m,1H),2.90-2.89(m,2H);MS(ESI)m/z 494[C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H]。

[1092] 实施例161a和b:4-(6-(3-羟基-4-(哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

[1093]



[1094] 步骤1:向(4-溴苯基)(哌啶-4-基)甲酮(600mg,2.23mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入(Boc)<sub>2</sub>O(561mg,2.57mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h并浓缩。使残余物从甲醇重结晶,得到作为固体的4-(4-(溴苯甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(650mg,74.5%,LC-MS 98%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm):7.94(d,J=8.4Hz,2H),7.78(d,J=8.8Hz,2H),3.82-3.59(m,3H),3.02(bs,2H),1.92(bs,2H),1.75(bm,2H),1.46(bs,9H);MS(ESI)m/z 370[C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>3</sub>+2]<sup>+</sup>。

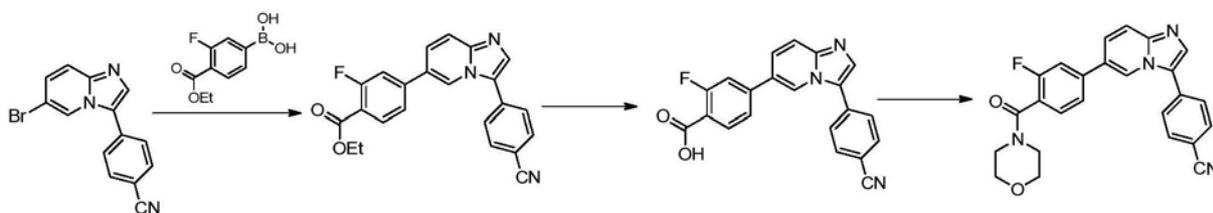
[1095] 步骤2:向4-(4-(溴苯甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(599mg,1.62mmol)、4-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(468mg,1.35mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(862mg,4.06mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)和水(2mL)中的混合物中加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(78mg,0.06mmol),并将反应混合物在90℃加热16h。将反应混合物用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水溶液洗涤,然后经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法纯化,得到作为固体的4-(4-(3-(4-(氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,28%,LC-MS 39.6%)。

[1096] 步骤3:将4-(4-(3-(4-(氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg)用HCl在1,4-二氧杂环己烷中的溶液(5mL)在0℃处理2h。将反应混合物冷却至0℃,并通过逐滴加入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50mL)进行淬灭,并将混合物用EtOAc(3x50mL)萃取。将有机层用水和盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗制化合物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液MeOH/CHCl<sub>3</sub>5:95)纯化,然后通过制备型HPLC纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(哌啶-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(50mg,25%,AUC HPLC 98.84%),熔点:129-133℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm):8.87(s,1H),8.59(bs,1H),8.30(bs,1H),8.11(d,J=8.4Hz,1H),8.07(s,1H),8.04-7.97(m,4H),7.95-7.87(m,4H),3.80(bs,1H),3.34(d,J=12.7Hz,2H),3.10(t,J=11.2Hz,2H),1.97(d,J=13.2Hz,2H),1.76(q,J=10.8Hz,2H);MS(ESI)m/z 407[C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O+H]。

[1097] 步骤4:向冷却至0℃的4-(6-(4-(哌啶-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(20mg,0.04mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入NaBH<sub>4</sub>(37mg,0.09mmol),并将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用EtOAc萃取,并将有机层用水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗制化合物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液MeOH/CHCl<sub>3</sub>5:95)纯化,随后

通过制备型HPLC纯化,得到作为白色固体的4-(6-(4-(羟基(哌啶-4-基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(50mg,25%,AUC HPLC 97%)。将外消旋化合物通过手性HPLC拆分,得到作为白色固体的两种对映异构体。第一对映异构体(实施例161a)(10mg,30%,AUC HPLC 98%,手性HPLC 99.6%)和第二对映异构体(实施例161b)(15mg,AUC HPLC 98%,手性HPLC 95.3%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ(ppm):8.48(s,1H),7.83-7.71(m,6H),7.53-7.50(m,3H),7.41(d,J=7.6Hz,2H),4.48(d,J=6.8Hz,1H),3.20(dd,J=12.48Hz,2H),2.60(q,J=9.6Hz,3H),2.10(d,J=13.2Hz,2H),1.80(bs,2H),1.40(d,J=12.8Hz,2H);MS(ESI)m/z 409[C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[1098] 实施例162:4-(6-(3-氟-4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈  
[1099]



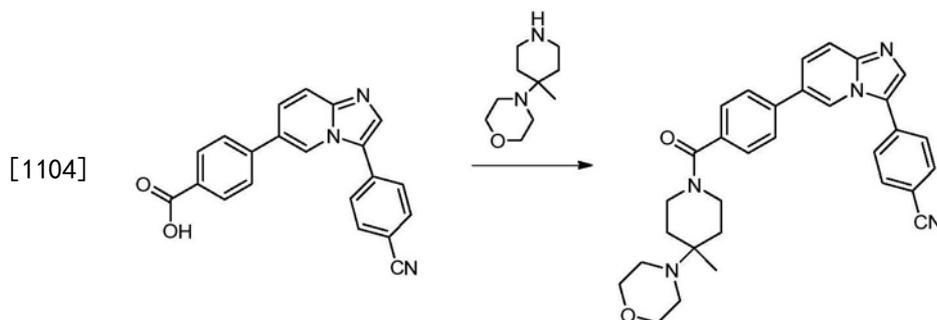
[1100] 步骤1:向4-(乙氧基羰基)-3-氟苯基硼酸(400mg,1.34mmol)、4-6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(313mg,1.47mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(853mg,4.02mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5mL)和水中的混合物中,加入(A-Phos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>(77mg,0.06mmol),并将反应混合物在氩气下在100℃加热过夜。将反应混合物用水洗涤,并用乙酸乙酯萃取和浓缩。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液MeOH/CHCl<sub>3</sub>10:90)纯化,得到4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸乙酯(350mg,67.8%,LC-MS 98.5%)。<sup>1</sup>H NMR;(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):8.91(s,1H),7.99-8.02(m,6H),7.83-7.79(m,4H),4.3(q,J=7Hz,2H),1.3(t,J=7.4Hz,3H);MS(ESI)m/z 386[C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1101] 步骤2:向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸乙酯(350mg,0.90mmol)在15mL THF/H<sub>2</sub>O/EtOH 1:1:1中的溶液中,加入LiOH(76mg,1.81mmol),并将反应混合物在室温搅拌3h。将反应混合物用柠檬酸淬灭,用水洗涤,并用EtOAc(3x 25mL)萃取。将有机层用水和盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过重结晶进行纯化,得到4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸(200mg,61.7%,LC-MS 95.7%)。

[1102] 步骤3:向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸(200mg,0.56mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入NMM(0.12mL,1.12mmol),随后加入HATU(319g,0.84mmol),并搅拌20min。向反应混合物中加入吗啉(0.05g,0.61mmol),并在室温搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到作为白色固体的4-(6-(3-氟-4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(100mg,42%,AUC HPLC 99.33%),熔点:115-135℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ(ppm):8.48(s,1H),7.85-7.80(m,4H),7.72(d,J=8.3Hz,2H),7.54-7.45(m,2H),7.47(dd,J=3.0Hz,1H),7.29(d,J=1.2Hz,1H),3.83(d,J=4.3Hz,4H),3.79(s,2H),3.39(s,2H);MS(ESI)m/z 427.35[C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

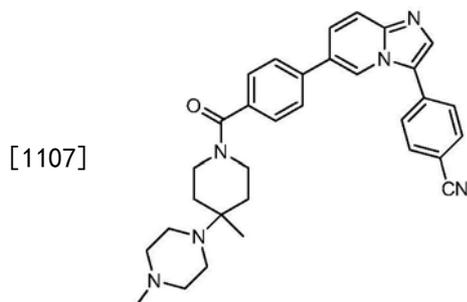
[1103] 实施例163:4-(6-(4-(4-甲基-4-吗啉代哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-

## 3-基) 苄腈



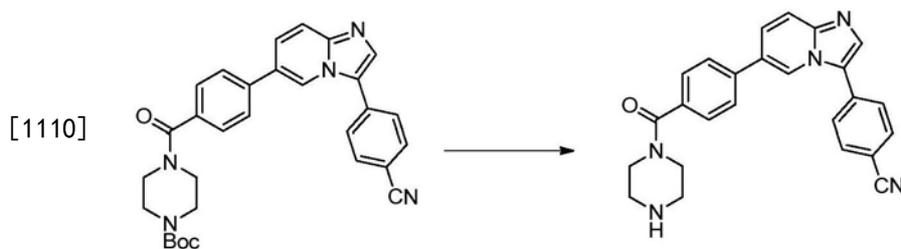
[1105] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(250mg,0.73mmol)、4-(4-甲基哌啶-4-基)吗啉(149mg,0.81mmol)在DMF(10mL)中的混合物中,加入HATU(41mg,1.10mmol)和NMM(0.16mL,1.47mmol),并将反应混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(4-甲基-4-吗啉代哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(60mg,16%,AUC HPLC 97.67%),熔点:238-242℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.79(s,1H),8.00(s,5H),7.82-7.72(m,4H),7.49(d,J=7.4Hz,2H),3.92(bs,1H),3.58(s,4H),3.41(s,2H),3.31(s,1H),2.44(s,4H),1.82(bs,1H),1.75(bs,1H),1.39(bs,2H),0.90(s,3H);MS(ESI)m/z 506.46[C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]。

[1106] 实施例164:4-(6-(4-(4-甲基-4-(4-甲基哌啶-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈



[1108] 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(250mg,0.73mmol)、1-甲基-4-(4-甲基哌啶-4-基)哌啶(159mg,0.81mmol)在DMF(5mL)中的混合物中,加入HATU(419mg,1.10mmol),随后加入NMM(0.16mL,1.47mmol),并将反应混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到作为白色固体的4-(6-(4-(4-甲基-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(100mg,26%,AUC HPLC 98.77%),熔点:262-267℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ(ppm):8.49(s,1H),7.84-7.72(m,6H),7.57-7.50(m,5H),4.01(bs,1H),3.55(bs,2H),3.37(bs,1H),2.55-2.45(m,8H),2.28(s,3H),1.93(bs,1H),1.77(bs,1H),1.51(bs,1H),1.42(bs,1H),0.97(s,3H);MS(ESI)m/z 519[C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O+H]。

[1109] 实施例165:4-(6-(4-(哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

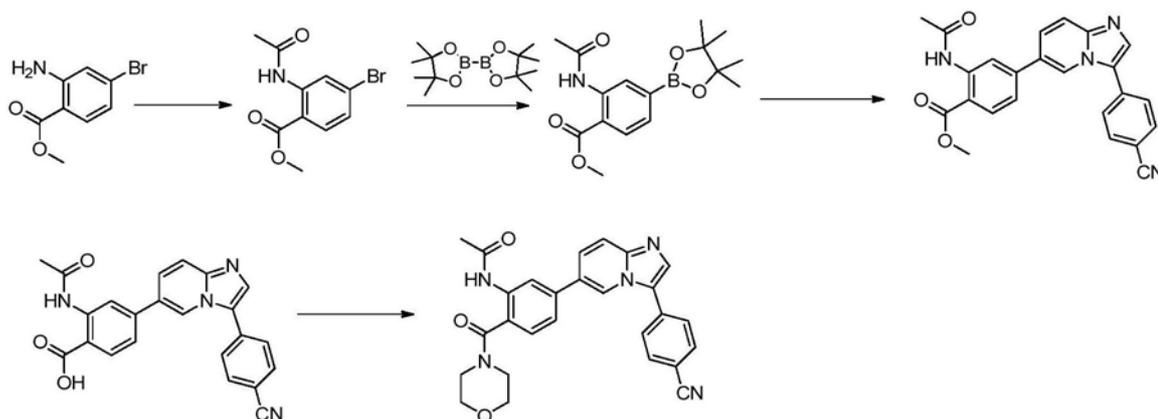


[1111] 步骤1: 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(0.25g, 0.74mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入HATU(0.419g,1.1mmol)、N-甲基吗啉(0.15g, 1.47mmol)和哌啶-4-甲酸叔丁酯A(0.15g,0.81mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在0℃至室温搅拌16h,然后用H<sub>2</sub>O(15mL)稀释,并用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH97:3)纯化,得到4-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.23g, LC-MS 92%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>);δ8.48(s,1H),7.87-7.83(m,4H),7.72(d,J=8Hz,2H),7.59-7.51(m,5H),3.7-3.46(m,8H),1.43(s,9H);MS(ESI)m/z 508[C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1112] 步骤2:在0℃,将盐酸在乙醚中的溶液逐滴加入到4-(4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.23g,0.45mmol)中。将反应混合物在室温搅拌2h。将乙醚在减压下蒸发,并用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液碱化。将如此形成的固体过滤,得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(80mg, 43.3%,AUC HPLC 95.22%),熔点:88-98℃。<sup>1</sup>H NMR:(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm)8.50(s,1H),7.84-7.73(m,6H),7.59-7.51(m,5H),3.84(bs,2H),3.25(bs,2H),3.05-2.8(m,4H),1.62(s,1H);MS(ESI)m/z 408.2[C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O+H]<sup>+</sup>

[1113] 实施例166:N-(5-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(吗啉-4-羰基)苯基)乙酰胺

[1114]



[1115] 步骤1:在0℃,向2-乙酰氨基-4-溴苯甲酸甲酯(1g,4.37mmol)在DCM(15mL)中的溶液中,加入TEA(0.873g,8.6mmol),随后加入乙酰氯(0.406g,5.21mmol),并搅拌4h。将反应混合物用DCM稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到作为白色固体的2-乙酰氨基-4-溴苯甲酸甲酯(600mg,51%)。

[1116] 步骤2:向2-乙酰氨基-4-溴苯甲酸甲酯(0.6g,2.21mmol)、双戊酰二硼(0.61g, 2.435mmol)、KOAc(0.65g,6.64mmol)在1,4-二氧杂环己烷(15mL)中的溶液中,加入Pd<sub>2</sub>

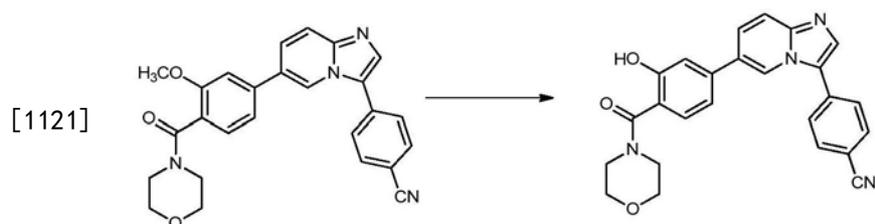
(dba)<sub>3</sub> (60mg, 0.066mmol)、P(Cy)<sub>3</sub> (60mg, 0.066mmol), 并将反应混合物在氩气下在90℃加热16h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 并用水洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩, 得到作为绿色固体的2-乙酰氨基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(600mg, LC-MS 70%), 将其不经纯化地用于下一步。

[1117] 步骤3: 向2-乙酰氨基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(0.6g, 1.87mmol)、4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(0.4g, 1.34mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(0.57g, mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5mL)和水(1mL)中的混合物中, 加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(40mg), 并将反应混合物在90℃加热过夜并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶, 洗脱液MeOH/CHCl<sub>3</sub> 3.5:96.5)纯化, 得到2-乙酰氨基-4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸甲酯(350mg, 63%, LC-MS 85%)

[1118] 步骤4: 在0℃, 向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-甲酰氨基苯甲酸甲酯(350mg, 0.85mmol)在10mL THF:H<sub>2</sub>O:EtOH(1:1:1)中的溶液中, 加入LiOH(72mg, 1.723mmol), 并在室温搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩, 然后将水(10mL)加入反应混合物中, 将得到的固体过滤, 得到作为白色固体的2-乙酰氨基-4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(200mg, LC-MS 92%)。

[1119] 步骤5: 在室温, 向2-乙酰氨基-4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(200mg)在DMF(6mL)中的溶液中, 加入NMM(0.178g, 1.76mmol), 随后加入HATU(0.59g, 1.56mmol), 并搅拌30min。加入吗啉(92mg, 1.06mmol), 并继续在室温搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释, 并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩, 得到粗制化合物, 将其通过制备型HPLC纯化, 得到作为淡黄色固体的N-(5-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(吗啉-4-羰基)苯基)乙酰胺(151mg, AUC HPLC 96.2%): 熔点150-153℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.10(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.84-7.73(m, 6H), 7.53(d, J=9.6Hz, 1H), 7.31(d, J=8.0Hz, 2H), 3.73(bs, 8H), 2.21(s, 3H); MS(ESI) m/z 466[M+1]

[1120] 实施例167: 4-(6-(3-羟基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

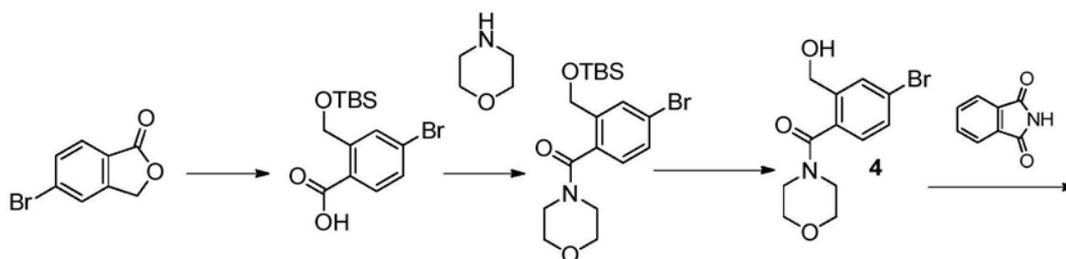


[1122] 步骤1: 向4-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(400mg, 1.35mmol)、(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)(吗啉代)甲酮(562mg, 1.62mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(572mg, 2.7mmol)在1,4-二氧杂环己烷(80mL)和水(20mL)中的混合物中, 加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(77mg, 0.068mmol), 并将反应混合物在90℃加热16h。将反应混合物用水稀释, 并用EtOAc萃取, 并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化, 得到作为灰白色固体的4-(6-(3-甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(120mg, 20%, AUC HPLC 95.96%); 熔点169-174℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 8.46(s, 1H), 7.84-7.71(m, 6H), 7.49(d, J=

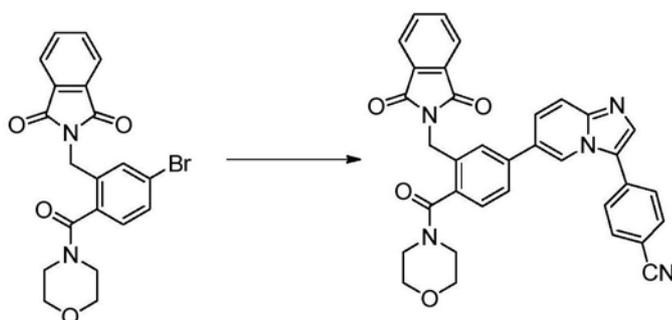
15.0Hz, 1H), 7.34 (d, J=10.4Hz, 1H), 7.13 (d, J=10.4Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (bs, 4H), 3.42 (b s, 2H), 3.35 (m, 2H); MS (ESI) m/z 437 [C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>-H]<sup>+</sup>.

[1123] 步骤2:向冷却至0℃的4-(6-(3-甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(120mg, 0.273mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中的溶液中,加入BBr<sub>3</sub>(136mg, 0.547mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物冷却至0℃,并通过逐滴加入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mL)淬灭,并用EtOAc(3x100mL)萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗制的化合物通过制备型HPLC纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(3-羟基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(80mg, 72%, AUC HPLC 98.42%)。熔点104-106℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 10.06 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.99 (m, 5H), 7.80 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.62 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.27-7.54 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.59-3.26 (m, 8H); MS (ESI) m/z 425 [C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>.

[1124] 实施例168:4-(6-(3-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)-4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈



[1125]



[1126] 步骤1:将5-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮(5g, 23.47mmol)和KOH(1.58g, 28.17mmol)在MeOH(100mL)中的溶液回流4h。除去MeOH,并将残余物溶解在DMF(30mL)中,并用咪唑(4.79g, 70.41mmol)和叔丁基二甲基甲硅烷基氯(7.07g, 46.94mmol)在0℃处理,并将反应物在室温搅拌16h。将反应混合物倒入水中,并用Et<sub>2</sub>O(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。将粗残余物溶解在MeOH(15mL)和THF(15mL)中,然后用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(6.47g, 46.94mmol)处理。将混合物在室温搅拌16h,并用水(60mL)稀释。将混合物冷却至0℃,并用饱和柠檬酸溶液将pH调至5-6。将两相分离,并将水层用Et<sub>2</sub>O(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩,得到4-溴-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)苯甲酸(4g, 49%, LC-MS 90.5%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ13.21 (s, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.62 (d, J=8Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.48 (s, 6H); MS (ESI) m/z 346 [C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>BrSiO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>.

[1127] 步骤2:向4-溴-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)苯甲酸(3g, 8.69mmol)在

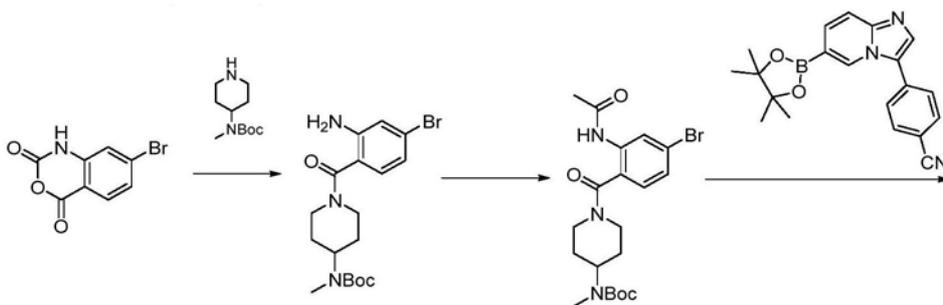
DMF (20mL) 中的溶液中,加入HATU (4.95g, 13.03mmol)、N-甲基吗啉 (1.75g, 17.38mmol) 和吗啉 (0.9g, 10.43mmol)。将反应混合物在0℃至室温搅拌16h,然后用H<sub>2</sub>O (50mL) 稀释,并用EtOAc (3x150mL) 萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液己烷/EtOAc 70:30)纯化,得到(4-溴-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)苯基)(吗啉代)甲酮(1g, 28%, LC-MS 98.56%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (s, 1H), 7.43 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.02 (d, J=8Hz, 1H), 4.69 (bs, 2H), 3.77 (bs, 4H), 3.58 (bs, 2H), 3.26 (bs, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); MS (ESI) m/z 415 [C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrNSiO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1128] 步骤3:在0℃,向(4-溴-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)苯基)(吗啉代)甲酮(1g, 2.41mmol)在THF (10mL)中的溶液中,逐滴加入在THF中的四丁基氟化铵(1M的在THF中的溶液, 4.83mL, 4.83mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h,并用H<sub>2</sub>O (20mL)稀释,并用EtOAc (3×50mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液己烷/EtOAc 30:70)纯化,得到(4-溴-2-(羟基甲基)苯基)(吗啉代)甲酮(570mg, 79%, LC-MS 90%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.09 (d, J=8Hz, 1H), 4.55 (bs, 2H), 3.78 (bs, 4H), 3.60 (bs, 2H), 3.35 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 301.15 [C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

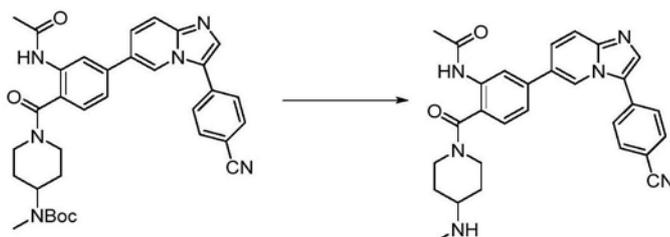
[1129] 步骤4:在0℃,向(4-溴-2-(羟基甲基)苯基)(吗啉代)甲酮(2.8g, 9.33mmol)、邻苯二甲酰亚胺(1.5g, 10.26mmol)和三苯基膦(3.66g, 13.99mmol)在THF (30mL)中的溶液中,逐滴加入DEAD (2.43g, 13.99mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h,然后用H<sub>2</sub>O (50mL)稀释,并用EtOAc (3×150mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液己烷/EtOAc 70:30)纯化,得到2-(5-溴-2-(吗啉-4-羰基)苄基)异吲哚啉-1,3-二酮(2g, LC-MS 39%),将其不经纯化地用于下一步。

[1130] 步骤5:向2-(5-溴-2-(吗啉-4-羰基)苄基)异吲哚啉-1,3-二酮(540mg, 1.26mmol)、4-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(521mg, 1.51mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (534mg, 2.52mmol)在1,4-二氧杂环己烷(15mL)和水(3mL)中的混合物中,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (72.7mg, 0.06mmol),并将反应混合物在氩气下在90℃加热16h。将反应混合物用水稀释,并用EtOAc萃取,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3)纯化,得到作为浅黄色固体的4-(6-(3-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)-4-(吗啉-4-羰基)苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(250mg, 35%, AUC HPLC 98%)<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.44 (s, 1H), 7.86-7.64 (m, 10H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.2Hz, 2H), 5.03-4.97 (m, 2H), 3.85-3.66 (m, 6H), 3.40 (s, 2H); MS (ESI) m/z 568 [C<sub>34</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>;

[1131] 实施例169:N-(5-(3-(4-氰基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(4-(甲氨基)哌啶-1-羰基)苄基)乙酰胺



[1132]



[1133] 步骤1: 在0℃, 向2-氨基-4-溴苯甲酸 (2.5g, 11.57mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (10mL) 中的溶液中, 加入双(三氯甲基)碳酸酯, 并将反应混合物在110℃加热16h。将反应混合物浓缩、过滤并用己烷洗涤, 得到作为灰白色固体的7-溴-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮 (2.3g, 82%, LC-MS99%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.8 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 2H); MS (ESI) m/z 242 [C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>BrNO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1134] 步骤2: 在室温, 向7-溴-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮 (400mg, 1.65mmol)、甲基(哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (389mg, 1.81mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中, 加入DMAP (20mg, 0.16mmol), 并在相同温度搅拌16h。将反应混合物加入冰冷却的水中, 并用EtOAc (3×30mL) 萃取。将合并的有机层用水、盐水溶液洗涤, 并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩, 得到粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤, 得到1-(2-氨基-4-溴苯甲酰基)哌啶-4-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (670mg, 98%, LC-MS 94%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.42 (s, 3H), 4.21 (br s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.72-1.62 (m, 4H), 1.46 (s, 9H); MS (ESI) m/z 412/414 [C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>。

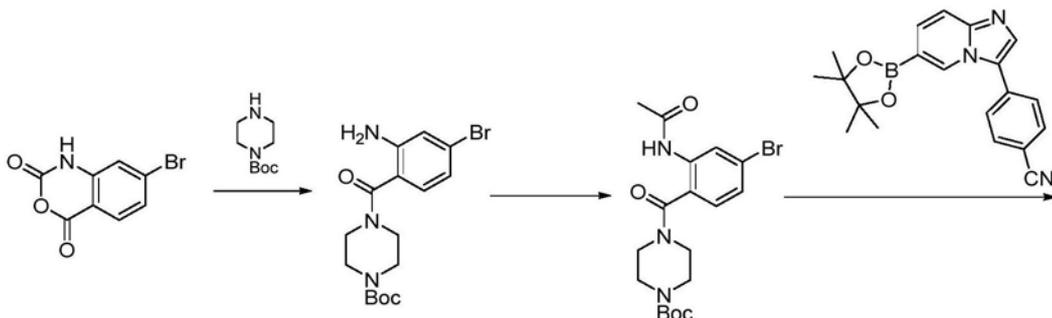
[1135] 步骤3: 向1-(2-氨基-4-溴苯甲酰基)哌啶-4-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (0.73g, 1.78mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中, 加入三乙胺 (0.74mL, 5.34mmol)。在0℃, 将乙酰氯 (0.19mL, 2.67mmol) 加入反应混合物中, 并在室温搅拌2h。将反应混合物加入水中, 并用EtOAc (3×30mL) 萃取。将合并的有机层用水、盐水溶液洗涤, 并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩, 得到粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤, 得到1-(2-乙酰氨基-4-溴苯甲酰基)哌啶-4-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (650mg, 80.5%, LC-MS 92.5%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.01 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.01 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.74 (s, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.82-1.65 (m, 3H), 1.46 (s, 9H); MS (ESI) m/z 554/556 [C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[1136] 步骤4: 向1-(2-乙酰氨基-4-溴苯甲酰基)哌啶-4-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (215mg, 0.47mmol)、4-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈 (196.8mg, 0.57mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (201mg, 0.95mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (10mL) 和水 (2mL) 中的混合物中, 加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (27.4mg, 0.02mmol), 并将反应混合物在90℃加热

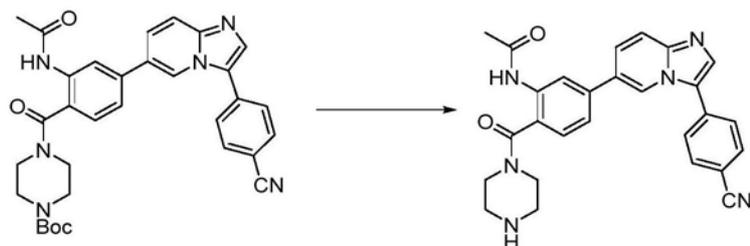
16h。将反应混合物穿过硅藻土床过滤,并用10%的MeOH在CHCl<sub>3</sub>中的溶液洗涤,将滤液经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 97:3)纯化,得到作为浅黄色固体的1-(2-乙酰氨基-4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(210mg,75%,LC-MS 61%)。

[1137] 步骤5:在0℃,向1-(2-乙酰氨基-4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌啶-4-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.33mmol)在DCM(10mL)中的溶液中,加入TFA(1.2mL)。将反应混合物在室温搅拌3h,在减压下浓缩,并用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液碱化。将沉淀物通过过滤进行分离,并干燥。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到作为淡黄色固体的N-(5-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(4-(甲氨基)哌啶-1-羰基)苯基)乙酰胺(30mg,18%,AUC HPLC 95.9%)。熔点147-151℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.07(s,1H),8.53(s,2H),7.84-7.73(m,6H),7.76(d,J=7.6Hz,1H),7.73(s,1H),7.31(d,J=8.0Hz,1H),4.60(s,1H),3.95(s,1H),3.15(s,2H),2.77(s,1H),2.49(s,3H),2.19(s,3H),2.05(s,3H),1.44(s,2H);MS(ESI)m/z 493.05[C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1138] 实施例170:N-(5-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌嗪-1-羰基)苯基)乙酰胺



[1139]



[1140] 步骤1:在0℃,向2-氨基-4-溴苯甲酸(2.5g,11.57mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)中的溶液中,加入双(三氯甲基)碳酸酯,并将反应混合物在110℃加热16h。将反应混合物浓缩、过滤并用己烷洗涤,得到作为灰白色固体的7-溴-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(2.3g,82%,LC-MS99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.8(s,1H),7.83(d,J=8.4Hz,1H),7.43(d,J=8.4Hz,2H);MS(ESI)m/z 242[C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>BrNO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1141] 步骤2:在室温,向7-溴-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(400mg,1.65mmol)、甲基(哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(389mg,1.81mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入DMAP(20mg,0.16mmol),并将混合物搅拌16h。向反应混合物中加入冰冷却的水,并将如此沉淀的固体过滤,依次用水、正戊烷洗涤,并干燥,得到4-(2-氨基-4-溴苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(910mg,57%,LC-MS 64.6%)。MS(ESI)m/z 384/386[C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1142] 步骤3:向4-(2-氨基-4-溴苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.9g,2.35mmol)在二氯

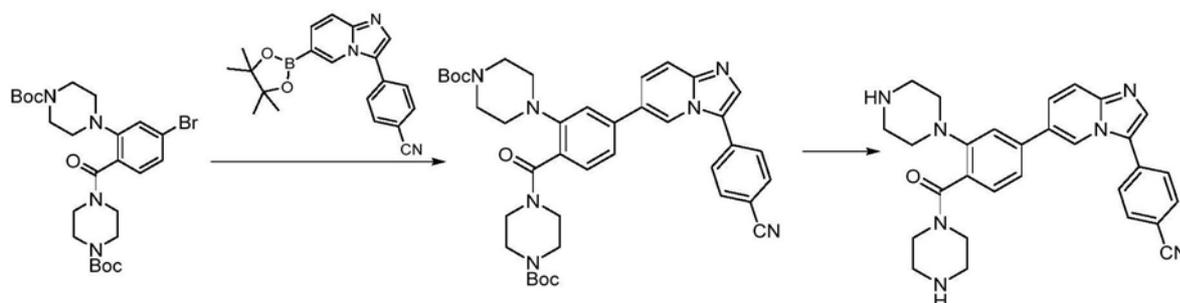
甲烷(10mL)中的溶液中,加入TEA(0.98mL,7.05mmol)。在0℃,将乙酰氯(0.25mL,3.53mmol)加入反应混合物中,并在室温搅拌2h。向反应混合物中加入水,并将混合物用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层依次用水和盐水洗涤。将有机溶液经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 97:3)纯化,得到作为浅黄色固体的4-(2-乙酰氨基-4-溴苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(600mg,60%,LC-MS 96.3%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.96(s,1H),8.54(s,1H),7.24(d,J=10Hz,1H),7.04(d,J=8.0Hz,1H),3.58-3.41(m,8H),2.15(s,3H),1.47(s,9H);MS(ESI)m/z 426/428 [C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[1143] 步骤4:向4-(2-乙酰氨基-4-溴苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(373mg,0.87mmol)、4-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(364mg,1.05mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(372.7mg,1.76mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)和水(2mL)中的混合物中,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(50.7mg,0.04mmol),并将反应混合物在氩气下在90℃加热16h。将反应混合物穿过硅藻土床过滤,并用10%的MeOH在CHCl<sub>3</sub>中的溶液洗涤,并将滤液经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 97:3)纯化,得到作为浅黄色固体的4-(2-乙酰氨基-4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(310mg,62%,LC-MS 76%)。MS(ESI)m/z 565 [C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1144] 步骤5:在0℃,向4-(2-乙酰氨基-4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.44mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中,加入TFA(1.2mL)。将反应混合物在室温搅拌3h。将反应混合物用水稀释,并用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液碱化,并用10%的MeOH在CHCl<sub>3</sub>中的溶液萃取。将合并的有机层用水、盐水溶液洗涤,并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到粗产物。将化合物通过制备型HPLC进一步纯化,得到作为灰白色固体的N-(5-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(哌嗪-1-羰基)苯基)乙酰胺(30mg,14.6%,AUC HPLC98.3%)。熔点160-165℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.08(s,1H),8.56-8.53(m,2H),7.84-7.77(m,6H),7.75-7.73(m,1H),7.55-7.30(m,3H),3.62(s,4H),2.93(s,4H),2.20(s,3H);MS(ESI)m/z 465 [C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1145] 实施例171:4-(6-(3-(哌嗪-1-基)-4-(哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈

[1146]



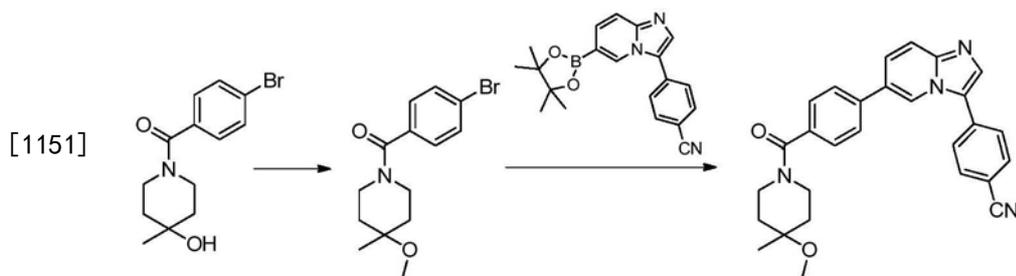
[1147] 步骤1:在室温,向4-溴-2-(4-(叔-丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯甲酸(0.8g,2.08mmol)在DMF(6mL)中的溶液中,加入NMM(0.41g,4.16mmol),随后加入HATU(1.18g,3.12mmol),并将反应混合物搅拌30min。加入哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.46g,2.49mmol),并继

续在室温搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水、盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到作为灰白色固体的4-(4-溴-2-(4-(叔-丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(600mg,52%,LC-MS-80%)。

[1148] 步骤2:向4-(4-溴-2-(4-(叔-丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(612mg,1.10mmol)、4-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(470mg,1.00mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(427mg,2.01mmol)在1,4-二氧杂环己烷(15mL)和水(1mL)中的混合物中加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(40mg,0.01mmol),并将反应混合物在90℃加热16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液甲醇/二氯甲烷10:90)纯化,得到作为浅棕色固体的4-(2-(4-(叔-丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,29%,LC-MS 52%)。

[1149] 步骤3:在0℃,向4-(2-(4-(叔-丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg)在DCM(5mL)中的溶液中,加入HCl在乙醚中的溶液(5mL),并在室温搅拌2h。将反应混合物浓缩,用NaHCO<sub>3</sub>碱化,用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液甲醇/二氯甲烷10:90)纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(3-(哌嗪-1-基)-4-(哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(100mg,70%,AUC HPLC 94.35%);熔点170-174℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.76(s,1H),8.02(s,5H),7.80(d,J=9.2Hz,1H),7.71(d,J=8.0Hz,1H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),7.28(s,1H),7.25(d,J=8.0Hz,2H),3.67-3.64(m,1H),3.51-3.47(m,1H),3.16-3.13(m,3H),3.01(s,1H),2.97-2.67(m,9H),2.5(s,1H);MS(ESI)m/z 492.31[C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[1150] 实施例172:4-(6-(4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈的合成



[1152] 步骤1:向4-溴苯甲酸(500mg,4.97mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入HATU(1.41g,7.46mmol)、N-甲基吗啉(0.69mL,12.44mmol)和4-甲基哌啶-4-醇盐酸盐(452mg,5.97mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在0℃至室温搅拌16h,然后用H<sub>2</sub>O(30mL)稀释,并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3)纯化,得到作为淡黄色固体的(4-溴苯基)(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)甲酮(435mg,58%,LC-MS 92.2%)。MS(ESI)m/z 298/300[C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

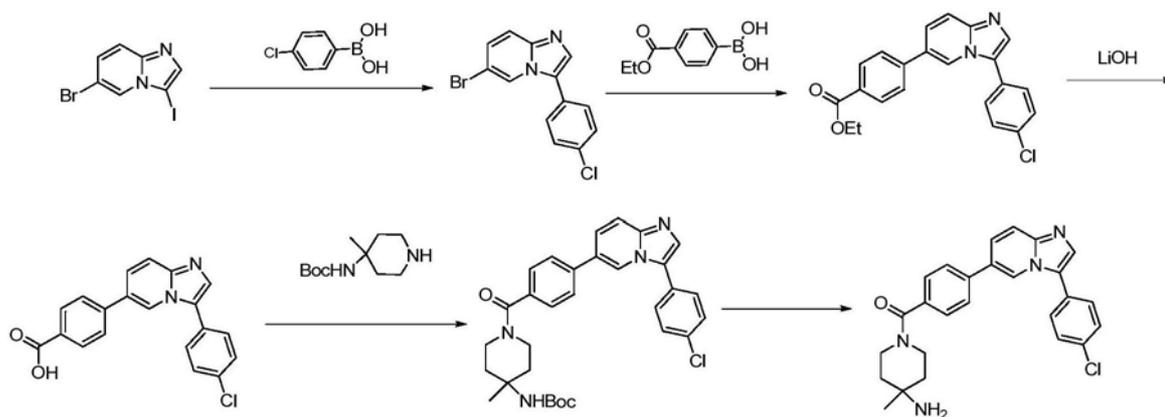
[1153] 步骤2:将(4-溴苯基)(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)甲酮(375mg,1.26mmol)在无水DMF(8mL)中的溶液加入用正己烷预洗涤的氢化钠(120.8mg,50%,5.03mmol)中,冷却至0℃。将碘代甲烷(2.5mL,40.14mmol)加入反应混合物中,并在室温搅拌16h。将反应混合物用

冰冷的水淬灭,并用EtOAc (3×30mL) 萃取。将合并的有机层用水、盐水溶液洗涤,并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩,得到作为绿色固体的(4-溴苯基)(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)甲酮(250mg)。MS (ESI) m/z 312/314 [C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1154] 步骤3:向(4-溴苯基)(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)甲酮(240mg, 0.77mmol)、4-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(318.4mg, 0.92mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(326mg, 1.54mmol)在1,4-二氧杂环己烷(15mL)和水(2mL)中的混合物中,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(44mg, 0.04mmol),并将反应混合物在100℃加热16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液MeOH/DCM/MeOH 97:3)纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄腈(70mg, 29%, AUC HPLC 96.73%)。熔点159-163℃。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.50 (s, 1H), 7.84-7.72 (m, 6H), 7.58-7.50 (m, 5H), 4.40 (s, 1H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.33-3.12 (m, 4H), 1.92 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.45 (s, 2H), 1.20 (s, 3H); MS (ESI) m/z 451 [C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1155] 实施例173: (4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)甲酮

[1156]



[1157] 步骤1:在室温,向6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(20g, 101.5mmol)在ACN(300mL)中的溶液中,加入N-碘琥珀酰亚胺(22.8g, 101.5mmol),并搅拌5h。将反应混合物过滤,并用热乙腈洗涤,得到作为淡黄色固体的6-溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶(22g, 67%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.29 (s, 1H), 7.58 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.27 (s, 1H)。

[1158] 步骤2:将6-溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶(21g, 65.4mmol)、4-氯苯基硼酸(11.22g, 71.9mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(27.7g, 130.8mmol)在DMF(100mL)和水(15mL)中的混合物用氩气脱气30min。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(3.77g, 3.27mmol),并再次用氩气脱气30min,并将反应混合物在90℃加热6h。TLC指示起始原料的缺失和2个极性斑点的形成。将水(2x100ml)加入反应混合物以诱导沉淀,将沉淀过滤得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液(CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到作为黄绿色固体的6-溴-3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶(10.6g, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.82 (t, J=9.2Hz, 1H), 7.58 (q, J=5.2Hz, 4H), MS (ESI) m/z 309 [C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>2</sub>Cl+2H]<sup>+</sup>

[1159] 步骤3:在室温在氩气气氛下,将4-(乙氧基羰基)苯基硼酸(3.81g, 19.67mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(6.95g, 32.78mmol)、和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.56g, 0.49mmol)依次加入到乙基6-溴-3-(4-氯苯

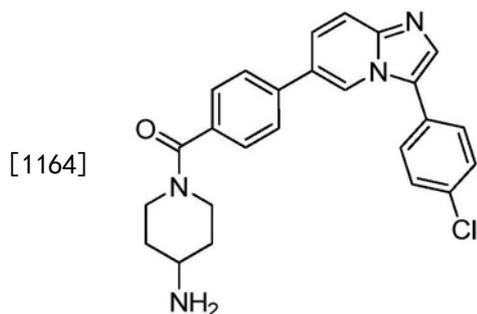
基)咪唑并[1,2-a]吡啶(5g,16.39mmol)在1,4-二氧杂环己烷/H<sub>2</sub>O(50:5mL)的混合物中的溶液中。将反应混合物回流6h,并用水(100mL)稀释,并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液石油醚/EtOAc1:1)纯化,得到作为灰白色固体的4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸乙酯(2.7mg,58%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ 9,21(s,1H),8.95(s,1H),8.21(s,1H),8.17-8.12(m,5H),8.08(s,1H),7.91(d,J=8.0Hz,2H),7.82(t,J=8.4Hz,1H),4.03(q,J=7.2Hz,2H),1.42(t,J=7.2Hz,3H);MS(ESI)m/z 378[C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>

[1160] 步骤4:将4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸乙酯(2.7g,7.18mmol)和LiOH(0.9g,21.54mmol)在THF(40mL)、水(10mL)和MeOH(10mL)的混合物中的溶液在室温搅拌5h。将反应混合物在减压下浓缩,得到作为灰白色固体的4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(900mg,37%),将其不经纯化地用于下一步。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):8.87(s,1H),8.14(s,1H),8.12-8.02(m,5H),7.95-7.87(m,5H);MS(ESI)m/z 349[C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1161] 步骤5:向4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(500mg,1.43mmol)在DMF(15.0mL)中的溶液中,加入HATU(817mg,2.14mmol)、N-甲基吗啉(0.317mL,2.86mmol)和4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(336mg,1.58mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌16h,然后用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到作为灰白色固体的1-(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(410mg,52%,LC-MS 92%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):8.68(s,1H),7.85-7.77(m,6H),7.70-7.66(m,1H),7.61(d,J=12.0Hz,2H),7.46(d,J=12.0Hz,2H),3.79(bs,2H),3.45(bs,3H),1.45(bs,5H),1.38(s,9H),1.10(s,3H);MS(ESI)m/z 545[C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1162] 步骤6:向1-(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(400mg,0.73mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中,加入TFA(3mL)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌4h。将反应混合物用水(100mL)、NaHCO<sub>3</sub>(100mL)稀释,并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×50mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩至干燥,得到粗制化合物。将粗制化合物通过制备型HPLC纯化,得到作为黄色固体的(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)甲酮(80mg,16%,AUC HPLC 97.59%);熔点109-124℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):8.68(s,1H),7.85-7.77(m,6H),7.70-7.66(m,1H),7.61(d,J=12.0Hz,2H),7.46(d,J=12.0Hz,2H),3.79(bs,2H),3.45(bs,3H),1.45(bs,5H),1.10(s,3H);MS(ESI)m/z 445[C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O+H]<sup>+</sup>。

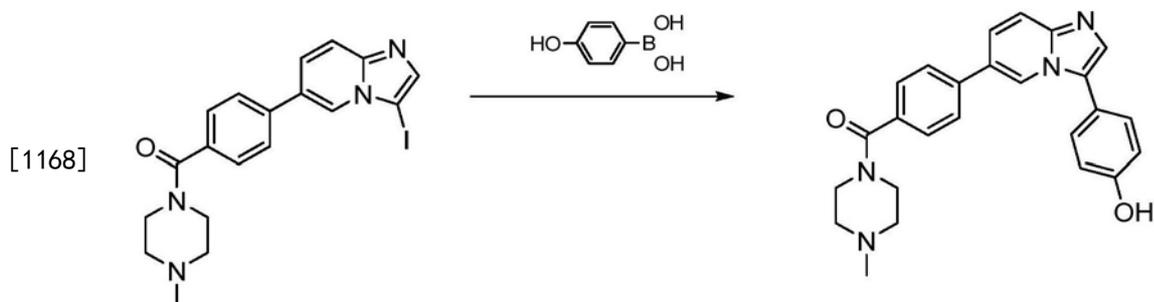
[1163] 实施例174:(4-氨基哌啶-1-基)(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)甲酮



[1165] 步骤1:向4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(400mg,1.14mmol)在DMF(15.0mL)中的溶液中,加入HATU(651mg,1.71mmol)、N-甲基吗啉(0.253mL,2.28mmol)和哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(251mg,1.26mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在室温搅拌16h,然后将它用水(15mL)稀释,并用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到作为灰白色固体的1-(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(310mg,50%,LC-MS 91%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):8.42(s,1H),8.0(s,1H),7.79(d,J=9.2Hz,2H),7.73(s,1H),7.58-7.45(m,7H),4.60(bs,1H),4.45(bs,1H),3.78(bs,2H),3.18(bs,2H),3.00(bs,2H),2.18-1.89(m,2H),1.44(s,9H);MS(ESI)m/z 531[C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

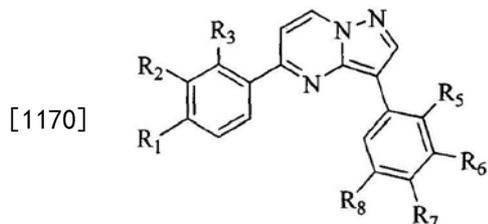
[1166] 步骤2:向1-(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(310g,0.73mmol)在DCM(15mL)中的溶液中加入TFA(3mL),并将反应混合物在室温搅拌3h。将反应混合物浓缩,并倒入冰冷水中,用EtOAc(3x 50mL)萃取。将有机层用NaHCO<sub>3</sub>溶液(2x20mL)、水(2x10mL)和盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗制的化合物通过制备型HPLC纯化,得到作为白色固体的(4-氨基哌啶-1-基)(4-(3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)甲酮(80mg,21%,AUC HPLC 97.7%);熔点85-89℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):8.69(s,1H),7.85(s,1H),7.82-7.78(m,5H),7.70-7.61(m,3H),7.46(d,J=8.0Hz,2H),4.28(bs,1H),3.58(s,1H),3.07(bs,1H),2.94(bs,1H),2.82(m,1H),1.75-1.67(m,4H),1.23(s,1H),1.18(bs,1H);MS(ESI)m/z 431.44[C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[1167] 实施例175: (4-(3-(4-羟基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(4-甲基哌啶-1-基)甲酮



[1169] 在室温在氩气气氛下,将4-羟基苯基硼酸(136mg,0.98mmol)、K<sub>3</sub>P<sub>0</sub>4(380mg,1.79mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(51mg,0.04mmol)依次加入到4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(4-甲基哌啶-1-基)甲酮(400mg,0.896mmol)在1,4-二氧杂环己烷/H<sub>2</sub>O(15:1.5mL)的混

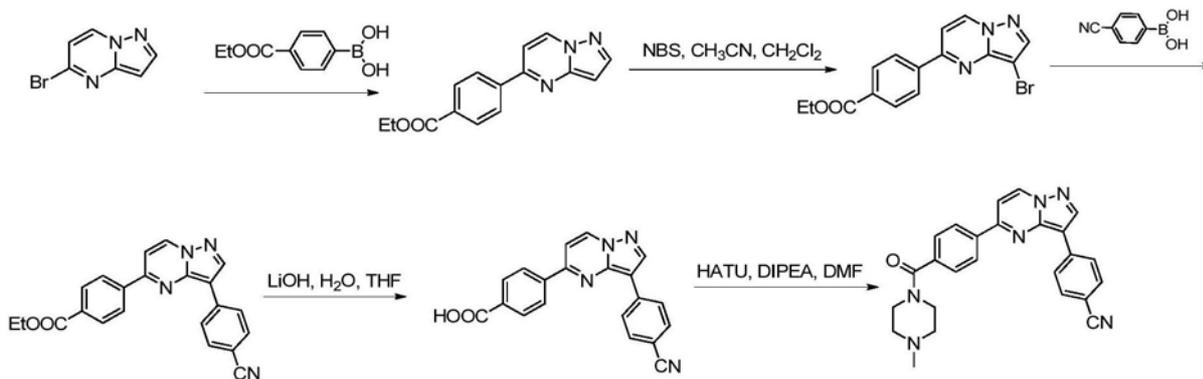
合物中的溶液中。将反应混合物回流6h,并用水(50mL)稀释,并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5)和通过制备型HPLC纯化,得到作为灰白色固体的(4-(3-(4-羟基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)(100mg,23%,AUC HPLC 98.3%);熔点151-217°C。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):9.79(s,1H),8.55(s,1H),7.78-7.72(m,3H),7.67-7.46(m,6H),6.94(d,J=12.0Hz,2H),3.62(bs,2H),3.35(bs,2H),2.31(m,4H),2.20(s,3H);MS(ESI)m/z 413[C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O+H]<sup>+</sup>。



[1171] 式5

[1172] 实施例176:4-(5-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈

[1173]



[1174] 步骤1:向5-溴咪唑并[1,5-a]嘧啶(300 mg,1.5 mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10 mL)和水(2 mL)中的溶液中,依次加入4-乙氧基羰基苯基硼酸(380 mg,1.95 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(955 mg,4.5 mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(52 mg,0.04mmol)。将反应混合物在氩气气氛下在90°C加热4 h,然后用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液石油醚/EtOAc 9:1至1:1)纯化,得到作为黄色固体的4-(咪唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸乙酯(200 mg,49%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):8.77(d,J=8.0,1H),8.18-8.15(m,4H),7.33(d,J=7.5 Hz,2H),7.12(d,J=4.4 Hz,1H),6.77(d,J=2.2 Hz,1H),4.45(q,J=6.8 Hz,2H),1.44(t,J=7.2 Hz,3H);MS(ESI)m/z 268[C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1175] 步骤2:在0°C,向4-(咪唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸乙酯(2.3 g,9.36mmol)在DCM(15 mL)和ACN(35 mL)中的溶液中加入NBS(2.02 g,11.23mmol),并在相同温度搅拌1 h。将反应混合物过滤,并用水洗涤和干燥,得到作为黄色固体的4-(3-溴咪唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸乙酯(2.0 g,67%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):8.77(d,J=8.0 Hz,1H),8.18-8.15(m,4H),8.14(s,1H),7.38(d,J=4.4 Hz,1H),4.40(q,J=6.8 Hz,2H),1.44(t,J=7.2 Hz,3H);MS(ESI)m/z 346[C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>。

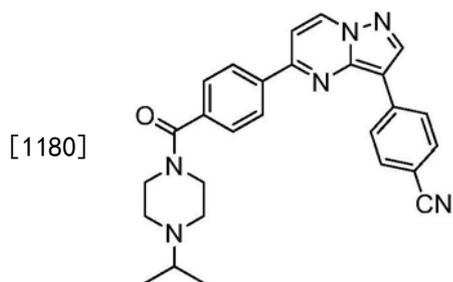
[1176] 步骤3:将4-(3-溴咪唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸乙酯(120 mg,0.34mmol)、4-

氰基苯基硼酸 (66 mg, 0.44 mmol)、 $K_3PO_4$  (220 mg, 1.03 mmol) 在 1,4-二氧杂环己烷 (3 mL) 和水 (1 mL) 中的溶液用氩气脱气 30 min, 然后加入  $Pd(PPh_3)_4$  (12 mg, 0.01 mmol)。将反应混合物在氩气下在 90°C 加热 3h, 然后用 EtOAc 稀释, 并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水  $Na_2SO_4$  干燥, 并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法 (硅胶, 洗脱液石油醚/EtOAc 90/10-50/50) 纯化, 得到作为黄色固体的 4-(3-(4-氰基苯基) 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶-5-基) 苯甲酸乙酯 (80mg, 61%)。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.80 (d,  $J=7.5$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30-8.20 (m, 6H), 7.79 (d,  $J=12.0$ Hz, 2H), 7.45 (d,  $J=12.0$ Hz, 1H), 4.40 (q,  $J=6.8$ Hz, 2H), 1.44 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  369 [ $C_{22}H_{16}N_4O_2+H$ ] $^+$ 。

[1177] 步骤4: 在室温, 向 4-(3-(4-氰基苯基) 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶-5-基) 苯甲酸酯 (500mg, 1.35mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液中, 加入 LiOH (228mg, 5.43mmol) 在水 (4mL) 中的溶液, 并搅拌 16h。TLC 指示起始原料的缺失和极性斑点的形成。将反应混合物在减压下浓缩, 得到 700mg 作为黄色固体的 4-(3-(4-氰基苯基) 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶-5-基) 苯甲酸, 将其不经纯化地用于下一步。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):  $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12.2 (bs, 1H), 9.35 (d,  $J=6.8$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.48-8.44 (m, 2H), 8.34 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 8.14 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 8.09 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H), 7.93 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.86 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H); MS (ESI)  $m/z$  340 [ $C_{20}H_{12}N_4O_2+H$ ] $^+$ 。

[1178] 步骤5: 在室温, 向 4-(3-(4-氰基苯基) 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶-5-基) 苯甲酸 (460mg, 1.35mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中, 加入 NMM (348mg, 2.7mmol), 随后加入 HATU (775mg, 2.03mmol), 并搅拌 30min。加入 1-甲基哌嗪 (270mg, 2.7mmol), 并在室温搅拌 16h。将反应混合物用 EtOAc 稀释, 并用水和盐水洗涤。将有机层经无水  $Na_2SO_4$  干燥, 并在减压下浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法 (硅胶, 洗脱液  $CHCl_3/MeOH$  90:10) 纯化, 随后通过制备型 HPLC 纯化, 得到作为黄色固体的 4-(5-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基) 苯基) 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶-3-基) 苄腈, (50mg, 9%, AUC HPLC 97.6%); 熔点 111-124°C。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.78 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (d,  $J=16.0$ Hz, 2H), 8.23 (d,  $J=16.0$ Hz, 2H), 7.75 (d,  $J=16.0$ Hz, 2H), 7.61 (d,  $J=16.0$ Hz, 1H), 7.41 (d,  $J=12.0$ Hz, 1H), 3.84 (bs, 2H), 3.49 (bs, 2H), 2.53 (bs, 2H), 2.39 (bs, 2H), 2.34 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  423 [ $C_{25}H_{22}N_6O+H$ ] $^+$ 。

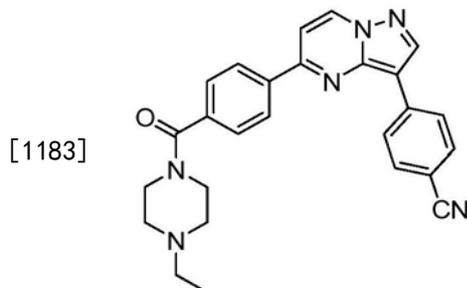
[1179] 实施例 177: 4-(5-(4-(4-异丙基哌嗪-1-羰基) 苯基) 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶-3-基) 苄腈



[1181] 在室温, 向 4-(3-(4-氰基苯基) 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶-5-基) 苯甲酸 (400mg, 1.17mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中, 加入 NMM (303mg, 2.3mmol), 随后加入 HATU (670mg, 1.76mmol), 并将反应混合物搅拌 30min。将 1-异丙基哌嗪 (196mg, 1.52mmol) 加入反应混合物中, 并继续在室温搅拌 16h。将反应混合物用 EtOAc 稀释, 并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水  $Na_2SO_4$  干燥, 并在减压下浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过制备型 HPLC 纯化, 得到作

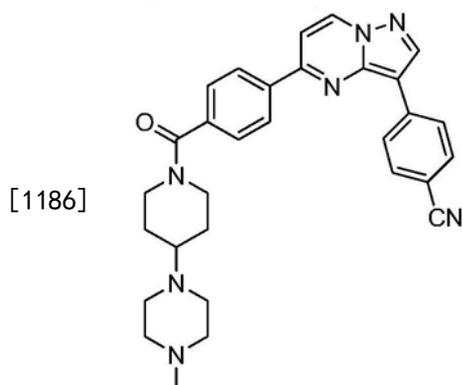
为黄色固体的4-(5-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈(45mg, 8%, AUC HPLC>99%);熔点106-116°C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.30 (d, J=12Hz, 2H), 8.22 (d, J=12Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.47 (bs, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.63 (bs, 2H), 2.49 (bs, 2H), 1.06 (d, J=8.0Hz, 6H); MS (ESI) m/z 451 [C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[1182] 实施例178:4-(5-(4-(4-乙基哌嗪-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈



[1184] 在室温,向4-(3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸(400mg, 1.17mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入NMM(303mg, 2.35mmol),随后加入HATU(670mg, 1.76mmol),并将溶液搅拌30min。将1-甲基哌嗪(270mg, 2.7mmol)加入反应混合物中,并继续搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到作为黄色固体的4-(5-(4-(4-乙基哌嗪-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈(15mg, AUC HPLC 97.4%);熔点200-202°C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30-8.20 (m, 4H), 7.75 (d, J=12.0Hz, 2H), 7.61 (d, J=12.0Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.85 (bs, 2H), 3.50 (bs, 2H), 2.56 (bs, 4H), 2.47 (q, J=8.0Hz, 2H), 1.11 (t, J=8.0Hz, 3H); MS (ESI) m/z 437 [C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。

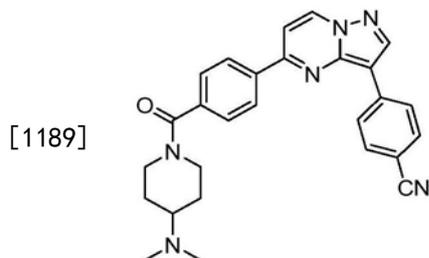
[1185] 实施例179:4-(5-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈



[1187] 向4-(3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸(200mg, 0.588mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入NMM(117mg, 1.17mmol),随后加入HATU(667mg, 0.88mmol),并将溶液在室温搅拌30min。将1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪(118mg, 0.646mmol)加入反应混合物,并维持搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(C18, ACN/H<sub>2</sub>O/0.075%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)纯化,得到作为黄色固体的4-(5-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-

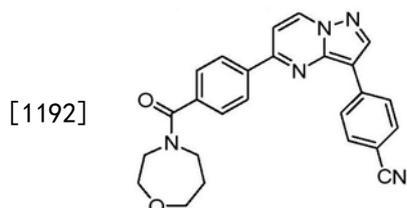
a] 嘧啶-3-基) 苄腈 (30mg, 10%, AUC HPLC 98.6%);  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.78 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 8.23 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.768 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 7.62 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.41 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 5.6 (bs, 1H), 3.8 (bs, 1H), 3.19 (bs, 1H), 2.6 (bs, 4H), 2.4 (bs, 4H), 2.3 (bs, 3H), 2.06-1.82 (m, 2H), 1.45 (bs, 3H); MS (ESI)  $m/z$  506 [ $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}+\text{H}$ ] $^+$ .

[1188] 实施例180: 4-(5-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈



[1190] 向4-(3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸 (200mg, 0.588mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中, 加入 NMM (117mg, 1.17mmol), 随后加入 HATU (667mg, 0.88mmol), 并将溶液在室温搅拌 30min。将 N,N-二甲基哌啶-4-胺 (82mg, 0.646mmol) 加入反应混合物中, 并继续搅拌 16h。将反应混合物用 EtOAc 稀释, 并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并在减压下浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法 (硅胶, 洗脱液  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5) 纯化, 然后通过制备型 HPLC ( $\text{C}_{18}$ ,  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/10\text{mM NH}_4\text{HCO}_3$ ) 纯化, 得到作为黄色固体的 4-(5-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈 (50mg, 19%, AUC HPLC 99.8%);  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 8.78 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 8.23 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.76 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 7.62 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.41 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 4.9 (bs, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.17 (bs, 1H), 2.91 (bs, 1H), 2.45 (bs, 1H), 2.38 (bs, 6H), 2.08 (bs, 1H), 1.95 (bs, 1H), 1.52 (bs, 2H); MS (ESI)  $m/z$  451 [ $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}+\text{H}$ ] $^+$ .

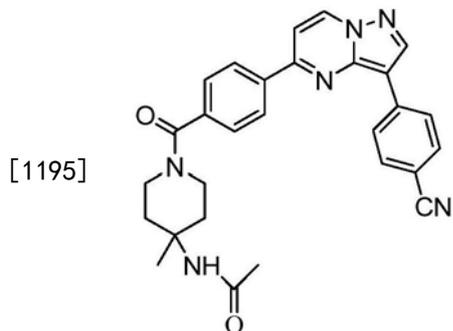
[1191] 实施例181: 4-(5-(4-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈



[1193] 在室温, 向4-(3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸 (200mg, 0.58mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中, 加入 NMM (117mg, 1.17mmol), 随后加入 HATU (667mg, 0.88mmol), 并将溶液搅拌 30min。将 1,4-氧氮杂环庚烷 (65mg, 0.646mmol) 加入反应混合物中, 并继续搅拌 16h。将反应混合物用 EtOAc 稀释, 并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并在减压下浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法 (硅胶, 洗脱液  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5) 纯化, 然后通过制备型 HPLC ( $\text{C}_{18}$ ,  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/0.075\%\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) 纯化, 得到作为黄色固体的 4-(5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈 (20mg, 8%, AUC HPLC

99%) ;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.78 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H) , 8.52 (s, 1H) , 8.30 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H) , 8.23 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H) , 7.768 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H) , 7.62 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H) , 7.41 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H) 4.09-3.80 (m, 5H) , 3.7 (bs, 1H) , 3.67 (bs, 2H) , 2.1 (bs, 1H) ; 1.9 (bs, 1H) ; MS (ESI)  $m/z$  424 [ $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}$ ] $^+$ 。

[1194] 实施例182:N-(1-(4-(3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基)乙酰胺



[1196] 步骤1:在室温,向4-(3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸(600mg, 1.76mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入NMM(266mg, 2.64mmol),随后加入HATU(1.0g, 2.64mmol),并将溶液搅拌30min。将4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(414.3mg, 1.93mmol)加入反应混合物中,并继续搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水洗涤。将有机层经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥、过滤并并在减压下浓缩,得到粗产物,得到作为黄色固体的1-(4-(3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(400mg, 42.5%)。  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.77 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H) , 8.52 (s, 1H) , 8.30 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H) , 8.22 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H) , 7.75 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) , 7.59 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) , 7.41 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) , 4.39 (bs, 1H) , 4.1 (s, 1H) , 3.41-3.32 (m, 3H) , 2.3 (m, 2H) , 1.67-1.44 (m, 2H) , 1.44 (s, 3H) , 1.25 (s, 9H) ; MS (ESI)  $m/z$  537 [ $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3+\text{H}$ ] $^+$ 。

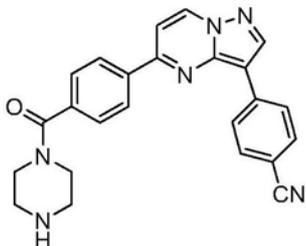
[1197] 步骤2:向1-(4-(3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(400mg, 0.73mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中,加入TFA(3mL)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌4h。将反应混合物用水(100mL)、 $\text{NaHCO}_3$ (100mL)稀释,并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ( $2 \times 50\text{mL}$ )萃取。将合并的有机层在减压下浓缩至干燥,得到作为黄色固体的4-(5-(4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈粗产物(300mg, 93%) ;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.33 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) , 8.96 (s, 1H) , 8.46 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) , 8.41 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) , 7.93 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) , 7.84 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) , 7.60 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) , 5.20 (bs, 2H) , 3.44-3.35 (m, 4H) , 1.90-1.60 (m, 4H) , 1.38 (s, 3H) ; MS (ESI)  $m/z$  437 [ $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}+\text{H}$ ] $^+$  ; MS (ESI)  $m/z$  437 [ $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}+\text{H}$ ] $^+$ 。

[1198] 步骤3:向4-(5-(4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈(300mg, 0.73mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中,加入TEA(3mL)和乙酰氯在二氯甲烷(63mg, 0.825mmol)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用水(100mL)、 $\text{NaHCO}_3$ (100mL)稀释,并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ( $2 \times 50\text{mL}$ )萃取。将合并的有机层在减压下浓缩至干燥,得到粗制化合物。将粗残余物通过制备型HPLC( $\text{C}_{18}$ ,  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/10\text{mM NH}_4\text{HCO}_3$ )纯化,得到作为黄色固体的N-(1-(4-(3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基)乙酰胺(180mg, 56%, AUC HPLC 99.48%) ;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

8.78 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.23 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.41 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.1 (bs, 1H), 3.54-3.25 (m, 3H), 2.3-2.10 (m, 2H), 2.0 (s, 3H), 1.6-1.70 (m, 2H), 1.42 (s, 3H); MS (ESI) m/z 479.35 [C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>; MS (ESI) m/z 479 [C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

[1199] 实施例183:4-(5-(4-(哌嗪-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈

[1200]

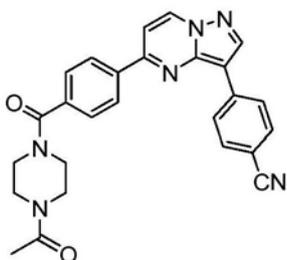


[1201] 步骤1:在室温,向4-(3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸(400mg, 1.17mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入NMM(234mg, 2.35mmol),随后加入HATU(667mg, 1.76mmol),并将溶液搅拌30min。将哌嗪-1-甲酸叔丁酯(239mg, 1.28mmol)加入反应混合物中,并继续搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到粗产物,得到4-(4-(3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(250mg, 42%); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 8.78 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.0Hz, 2H), 8.23 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.41 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.90-3.40 (m, 8H), 1.48 (s, 9H); MS (ESI) m/z 509 [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>; MS (ESI) m/z 509 [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>.

[1202] 步骤2:向4-(4-(3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(250mg, 0.492mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中,加入TFA(3mL)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌4h。将反应混合物用水(100mL)、NaHCO<sub>3</sub>(100mL)稀释,并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×50mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩至干燥,得到粗制化合物。将粗产物通过制备型HPLC(C18, ACN/H<sub>2</sub>O/10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)纯化,得到作为黄色固体的4-(5-(4-(哌嗪-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈(120mg, 38%, AUC HPLC 97.14%); 8.78 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.23 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.6 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.42 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.8 (bs, 2H), 3.43 (bs, 2H), 3.00-2.80 (m, 4H); MS (ESI) m/z 409 [C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>.

[1203] 实施例184:4-(5-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈

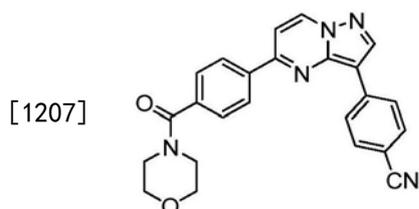
[1204]



[1205] 在室温,向4-(3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸6(400mg, 1.17mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入NMM(234mg, 2.35mmol),随后加入HATU(667mg, 1.76mmol),并将溶液搅拌30min。将1-(哌嗪-1-基)乙酮(164.7mg, 1.28mmol)加入反应混合物中,并继续搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无

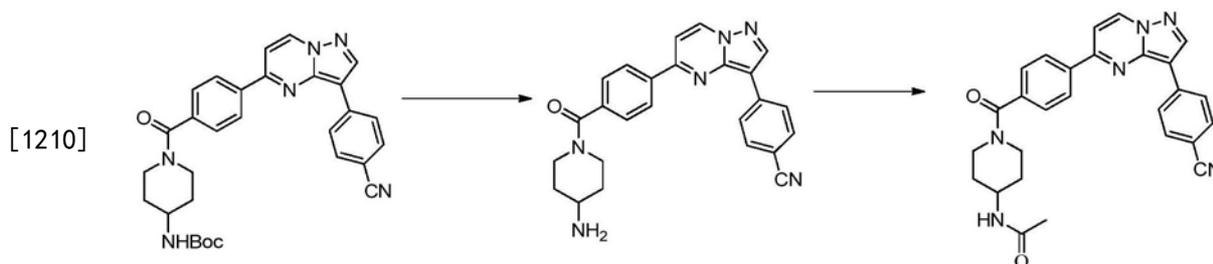
水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到粗产物。将粗残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到作为黄色固体的4-(5-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈(220mg,42%,AUC HPLC 98.4%);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):8.78(d,J=8.7Hz,1H),8.52(s,1H),8.30(d,J=8.2Hz,2H),8.23(d,J=8.2Hz,2H),7.76(d,J=7.7Hz,2H),7.62(d,J=7.6Hz,2H),7.41(d,J=7.4Hz,1H)3.9-3.4(m,8H),2.16(bs,3H);MS(ESI)m/z 451.1[C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1206] 实施例185:4-(5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈



[1208] 在室温,向4-(3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸(200mg,0.58mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入NMM(117mg,1.17mmol),随后加入HATU(667mg,0.88mmol),并将溶液搅拌30min。将吗啉(56mg,0.646mmol)加入反应混合物中,并继续搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到作为黄色固体的4-(5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈(120mg,75%,AUC HPLC 97.6%);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):8.78(d,J=8.7Hz,1H),8.52(s,1H),8.30(d,J=8.2Hz,2H),8.23(d,J=8.2Hz,2H),7.76(d,J=7.7Hz,2H),7.62(d,J=7.6Hz,2H),7.41(d,J=7.4Hz,1H)3.9-3.4(m,8H);MS(ESI)m/z 410[C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1209] 实施例186:N-(1-(4-(3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)乙酰胺



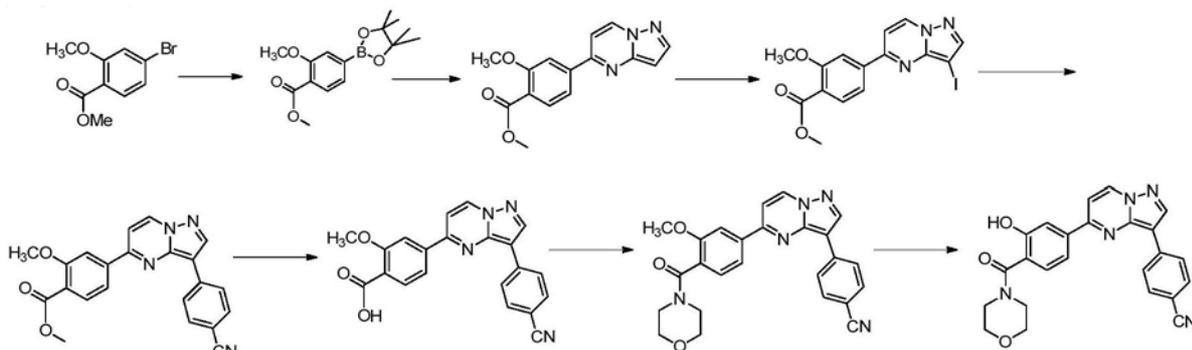
[1211] 步骤1:在0℃,向1-(4-(3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酰基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(450mg,0.865mmol)在DCM(10mL)中的溶液中,加入HCl在1,4-二氧杂环己烷中的溶液(7mL),并在0℃至室温搅拌4h。将反应混合物用NaHCO<sub>3</sub>水溶液碱化,然后用DCM(60mL)萃取。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到作为黄色固体的4-(5-(4-(4-氨基哌啶-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈(300mg,80%,LC-MS 91%),将其不经纯化地用于下一步。

[1212] 步骤2:向4-(5-(4-(4-氨基哌啶-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈(300mg,0.71mmol)在DCM(5mL)中的溶液中,加入TEA(0.25mL,2.13mmol)和乙酰氯(0.07g,0.855mmol)。将反应混合物在惰性气氛下在0℃至室温搅拌1h,并用冰冷的水(10mL)稀释,并用DCM(25mL)萃取。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(硅

胶,洗脱液MeOH/DCM 5:95)纯化,得到作为黄色固体的N-(1-(4-(3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)乙酰胺(61mg,18%,AUC HPLC 96.26%);熔点295-297°C;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) $\delta$ (ppm):8.77(d,J=7.6Hz,1H),8.52(s,1H),8.29(d,J=8.0Hz,2H),8.22(d,J=8.4Hz,2H),7.75(d,J=8.4Hz,2H),7.60(d,J=8.4Hz,2H),7.40(d,J=7.2Hz,1H),5.37(d,J=8.0Hz,1H),4.71(bs,1H),4.09-4.06(m,1H),3.78(bs,1H),3.19(bs,1H),2.98(bs,1H),2.10(bs,2H),2.00(s,3H),1.37(bs,2H);MS(ESI)m/z 465 [C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1213] 实施例187:4-(5-(3-羟基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈

[1214]



[1215] 步骤1:向4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯(3g,12.24mmol)、双戊酰二硼(3.42g,13.46mmol)、KOAc(3.59g,36.72mmol)在1,4-二氧杂环己烷(15mL)中的混合物中,加入PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(300mg),并将反应混合物在氩气下在90°C加热16h。将反应混合物不经分离地用于下一步。

[1216] 步骤2:向2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(3.2g,11.04mmol)、5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶(1.3g,8.49mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(3.6g,16.99mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20mL)和水(2mL)中的混合物中,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(150mg),并将反应混合物在氩气下在90°C加热16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到作为粗产物的2-甲氧基-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯制品(850mg,LC-MS 83%),将其不经纯化地用于下一步。

[1217] 步骤3:在室温,向2-甲氧基-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(850mg,3.00mmol)在ACN(30mL)中的溶液中,加入N-碘琥珀酰亚胺(810mg,3.60mmol),并搅拌2h。将水加入反应混合物中,并将得到的固体过滤,并用水洗涤,得到4-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基亚氨基)甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(1.1g,90%,LC-MS 70%)。

[1218] 步骤4:向(E)-4-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基亚氨基)甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(1.1g,2.68mmol)、4-氰基苯基硼酸(0.51g,3.49mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(1.14g,5.37mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20mL)和水(3mL)中的混合物中加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(150mg),并将反应混合物在氩气下在90°C加热16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5)纯化,得到作为黄色固体的4-(3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(1g,90%,LC-MS 44%)。

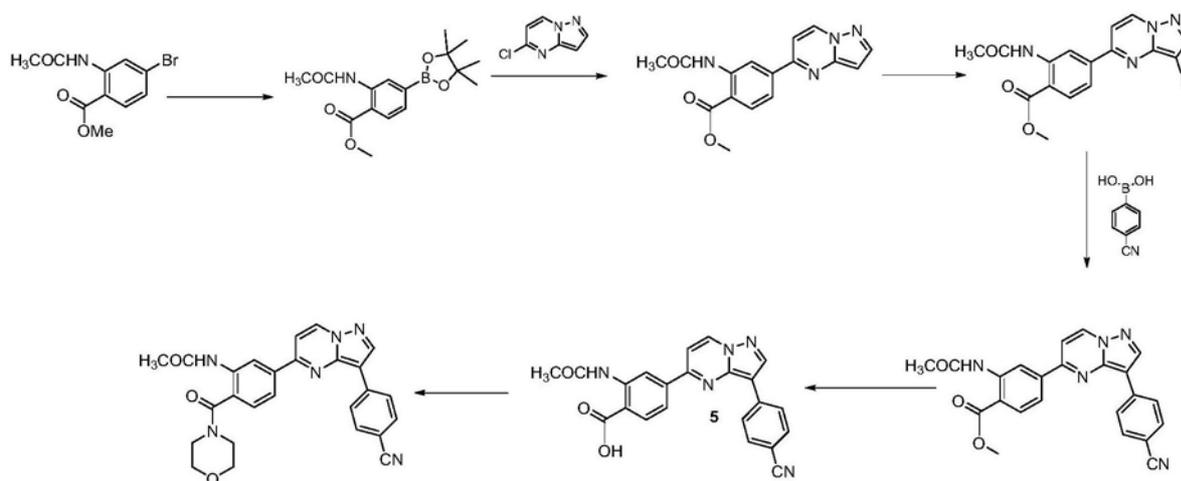
[1219] 步骤5:在室温,向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸乙酯(2.7g,7.18mmol)在THF(40mL)中的溶液中,加入LiOH(0.9g,21.54mmol)在水(10mL)和MeOH(10ml)中的溶液,并将反应混合物搅拌5h。将反应混合物在减压下浓缩,得到粗制化合物,将其用EtOAc洗涤,并将水加入反应混合物中,然后用EtOAc稀释。将水层用饱和KHSO<sub>4</sub>溶液酸化,然后将如此形成的固体过滤和干燥,得到4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-2-甲氧基苯甲酸(600mg,64%,LC-MS 51%),将其不经纯化地用于下一步。

[1220] 步骤6:在室温,向4-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-2-甲氧基苯甲酸(300mg,0.81mmol)在DMF(6mL)中的溶液中,加入NMM(0.163g,1.62mmol),随后加入HATU(0.42g,1.21mmol),并搅拌30min。加入吗啉(84mg,0.97mmol),并继续在室温搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(硅胶,洗脱液MeOH/DCM10:90)纯化,得到作为黄色固体的4-(5-(3-甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈(300mg,84%,LC-MS 27%)。

[1221] 步骤7:在0℃,向4-(5-(3-甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈(300mg)在DCM中的溶液中加入BBr<sub>3</sub>(3mL),并在室温搅拌2h。将反应混合物用NaHSO<sub>4</sub>水溶液碱化,并用DCM萃取。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(硅胶,洗脱液MeOH-DCM 10:90)纯化,然后通过制备型HPLC纯化,得到作为黄色固体的4-(5-(3-羟基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苄腈(25mg,8%,AUC HPLC 98.06%);熔点290-295℃;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm):9.81(s,1H),8.77(d,J=7.2Hz,1H),8.52(s,1H),8.29(d,J=8.0Hz,2H),7.78-7.72(m,4H),7.44(d,J=7.6Hz,1H),7.38(d,J=7.6Hz,1H),3.81-3.79(m,8H);MS(ESI)m/z 426[C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1222] 实施例188:N-(5-(3-(4-氰基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-2-(吗啉-4-羰基)苯基)乙酰胺

[1223]



[1224] 步骤1:向2-乙酰氨基-4-溴苯甲酸甲酯(2g,7.38mmol)、双戊酰二硼(2.06g,8.11mmol)、KOAc(2.16g,22.14mmol)在1,4-二氧杂环己烷(15mL)中的溶液中,加入Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(200mg)和P(Cy)<sub>3</sub>(200mg),并将反应混合物在90℃加热16h。将反应混合物不经分离地用于下一步。

[1225] 步骤2:向2-乙酰氨基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸

甲酯 (2.3g, 7.18mmol)、5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶 (1g, 6.53mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.77g, 13.07mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (20mL) 和水 (2mL) 中的混合物中,加入Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (150mg), 并将反应混合物在90℃加热16h。将反应混合物用EtOAc稀释, 并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法 (硅胶, 洗脱液EtOAc/石油醚50:50) 纯化, 得到作为淡黄色固体的2-乙酰氨基-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基) 苯甲酸甲酯 (600mg, 30%, LC-MS 98%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ11.14 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.74 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.94 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.93-7.92 (m, 1H), 7.38 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); MS (ESI) m/z 311 [M+H]<sup>+</sup>。

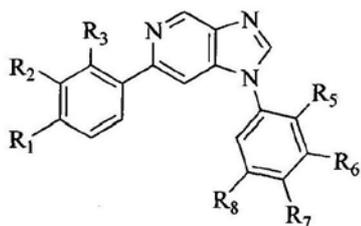
[1226] 步骤3: 在室温, 向2-乙酰氨基-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基) 苯甲酸甲酯 (600mg, 1.93mmol) 在ACN (30mL) 中的溶液中, 加入N-碘琥珀酰亚胺 (522mg, 2.32mmol), 并搅拌2h。将水加入反应混合物中, 并将得到的固体过滤, 并用水洗涤, 得到作为浅棕色固体的2-乙酰氨基-4-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基) 苯甲酸甲酯 (0.7g, 83%, LC-MS 87%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ11.15 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.70 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); MS (ESI) m/z 437 [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H]。

[1227] 步骤4: 向2-乙酰氨基-4-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基) 苯甲酸甲酯 (0.7g, 1.60mmol)、4-氰基苯基硼酸 (0.3g, 2.08mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.68g, 3.21mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (20mL) 和水 (3mL) 中的混合物中加入Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (100mg), 并将反应混合物在90℃加热16h。将反应混合物用EtOAc稀释, 并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法 (硅胶, 洗脱液CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5) 纯化, 得到作为黄色固体的2-乙酰氨基-4-((E)-1-(4-氰基苯乙烯基亚氨基) 烯丙基) 苯甲酸甲酯 (550mg, 85%, LC-MS 30%)。将该中间体不经纯化地用于下一步。

[1228] 步骤5: 在室温, 向2-乙酰氨基-4-((E)-1-(4-氰基苯乙烯基亚氨基) 烯丙基) 苯甲酸甲酯 (0.55g, 1.33mmol) 在THF (6mL) 中的溶液中, 加入LiOH (0.11g, 2.67mmol) 在水 (2mL) 和MeOH (4mL) 中的溶液, 并搅拌5h。将反应混合物在减压下浓缩, 得到作为黄色固体的2-乙酰氨基-4-(3-(4-氰基苯基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基) 苯甲酸 (350mg, 锂盐, LC-MS 30%), 将其不经纯化地用于下一步。

[1229] 步骤6: 在室温, 向2-乙酰氨基-4-(3-(4-氰基苯基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基) 苯甲酸 (350mg, 0.88mmol) 在DMF (6mL) 中的溶液中, 加入NMM (0.17g, 1.76mmol), 随后加入HATU (0.44g, 1.16mmol), 并搅拌30min。加入吗啉 (92mg, 1.05mmol), 并在室温搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释, 并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩, 得到粗制化合物, 将其通过柱色谱法 (硅胶, 洗脱液MeOH/DCM10:90) 纯化, 随后通过制备型HPLC纯化, 得到作为黄色固体的N-(5-(3-(4-氰基苯基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-2-(吗啉-4-羰基) 苯基) 乙酰胺 (28mg, 7%, AUC HPLC 95.24%)。熔点151-155℃。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.16 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.76 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.04 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 3.76 (bs, 8H), 2.25 (s, 2H); MS (ESI) m/z 465 [M-1]。

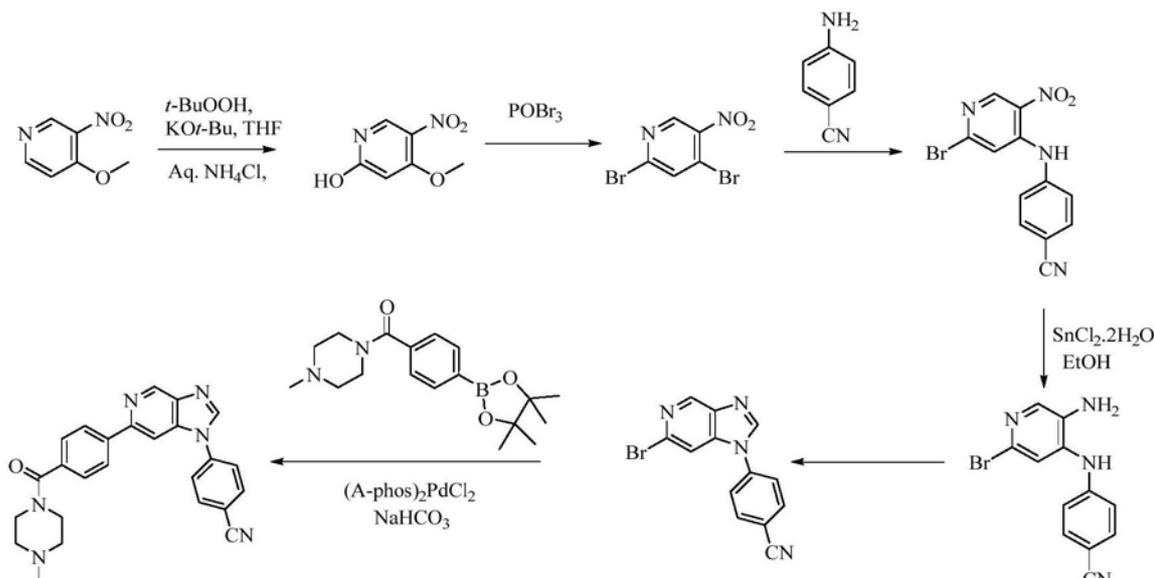
[1230]



[1231] 式6

[1232] 实施例189:4-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苄腈

[1233]



[1234] 步骤1:在 $-78^{\circ}\text{C}$ ,向无水 $\text{NH}_3$  (150mL)在THF (50mL)中的溶液中加入叔丁醇钾 (19.1g, 170mmol),并将反应混合物温热至 $-35^{\circ}\text{C}$ 。将4-甲氧基-3-硝基吡啶 (10.5g, 68.2mmol)在100mL THF中的溶液冷却至 $0^{\circ}\text{C}$ ,并将15mL  $t\text{-BuOOH}$  (5M于癸烷中, 75mmol)历时5min缓慢地加入。然后将得到的溶液历时1h逐滴加入到上面制备的 $t\text{-BuOK}$ 溶液中,然后在 $-35^{\circ}\text{C}$ 搅拌2h,然后用50mL饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液小心地淬灭。将反应混合物排气,并温热至室温过夜,然后将有机物浓缩,并将残余物用 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液酸化和过滤。将得到的固体用冷水洗涤并在真空下干燥,得到作为棕色固体的标题化合物 (10.6g, 91%)。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.84 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  171  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1235] 步骤2:在室温,将氧溴化磷 (5.73g, 20mmol)加入4-甲氧基-5-硝基-1H-吡啶-2-酮 (1.70g, 10mmol)在乙腈 (20mL)中的混悬液中,并回流加热3h。将反应混合物冷却,并小心地倒在饱和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 冰水溶液上,然后用 $\text{EtOAc}$ 萃取。将有机萃取物合并,用水和盐水洗涤,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥、过滤并浓缩,得到作为黑色固体的2,4-二溴-5-硝基吡啶 (2.1g, 75%)。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.87 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), MS (ESI)  $m/z$  285  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

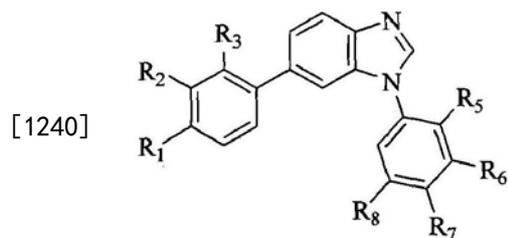
[1236] 步骤3:将2,4-二溴-5-硝基吡啶 (3g, 7.16mmol)在乙醇 (25mL)中的溶液冷却至 $0^{\circ}\text{C}$ ,随后加入4-氰基苯胺 (0.845g, 7.16mmol)和三乙胺 (1.52ml, 10.75mmol)。将反应混合物在室温搅拌24h。结束以后,将反应混合物冷却至 $0^{\circ}\text{C}$ 、过滤并真空干燥,得到作为黄色固体的4-(2-溴-5-硝基吡啶-4-基氨基)苄腈 (1.7g, 38.8%)。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.73 (bs,

1H), 9.09 (s, 1H), 7.82 (d, J=7.80Hz, 2H), 7.43 (d, J=7.42Hz, 2H); MS (ESI) m/z 317 [M]<sup>+</sup>。

[1237] 步骤4: 将4-(2-溴-5-硝基吡啶-4-基氨基) 苄腈 (1g, 3.15mmol) 在乙醇 (25mL) 中的溶液冷却至0℃, 随后加入SnCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (2.13g, 9.46mmol)。将反应混合物在80℃搅拌4h。结束以后, 将反应混合物冷却至0℃, 并通过逐滴加入饱和NaHCO<sub>3</sub> (100mL) 淬灭, 随后用EtOAc (3x100mL) 萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩, 得到4-(5-氨基-2-溴吡啶-4-基氨基) 苄腈 (0.8g)。MS (ESI) m/z 288 [M]<sup>+</sup>。将粗产物不经纯化地用于下一步。

[1238] 步骤5: 将4-(5-氨基-2-溴吡啶-4-基氨基) 苄腈 (0.8g, 2.77mmol) 在原甲酸三乙酯 (15mL) 中的溶液在100℃搅拌16h。结束以后, 将反应混合物冷却至0℃, 并通过逐滴加入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (100mL) 淬灭, 随后用EtOAc (3x 100mL) 萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗制化合物通过柱色谱法 (硅胶, 洗脱液石油醚/EtOAc 70:30) 纯化, 得到4-(6-溴-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苄腈 (0.4g, 48%); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.9 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.15 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.9 (t, J=7.9Hz, 3H), MS (ESI) m/z 297 [M]<sup>+</sup>。

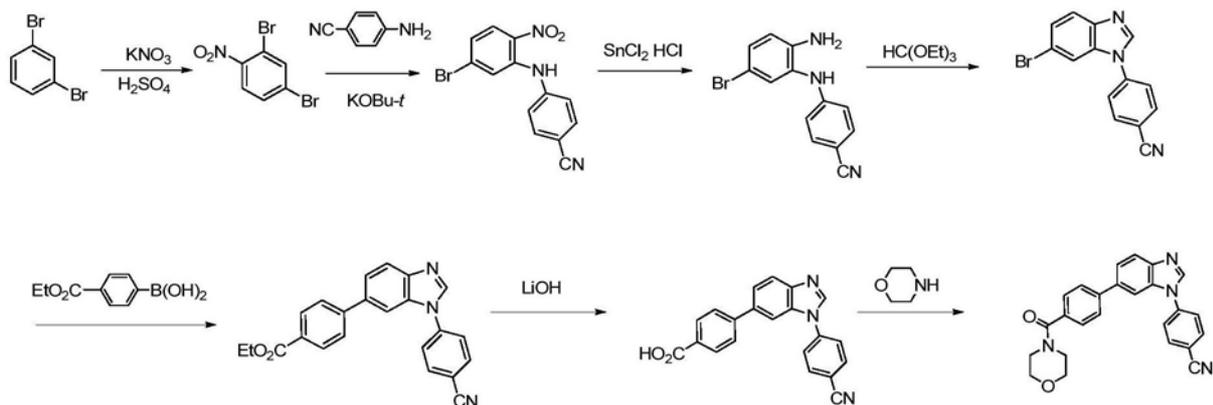
[1239] 步骤6: 向4-(6-溴-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苄腈 (300mg, 1.0mmol)、(4-甲基哌嗪-1-基) (4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) 甲酮 (366mg, 1.11mmol)、NaHCO<sub>3</sub> (169mg, 2.02mmol) 在DMF (15mL) 和水 (5mL) 中的混合物中加入(A-Phos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (35mg, 0.05mmol), 并将反应混合物在90℃加热1h。将反应混合物用水稀释, 并用EtOAc萃取, 将有机相用水和盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC纯化, 得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基) 苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苄腈 (60mg, 15%, AUC HPLC99.6%)。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.83 (bs, 2H), 3.48 (bs, 2H), 2.51 (bs, 2H), 2.34 (bs, 2H), 2.33 (s, 3H); MS (ESI) m/z 423.24 [C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O+H]<sup>+</sup>。



[1241] 式7

[1242] 实施例190: 4-(6-(4-(吗啉-4-羰基) 苯基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基) 苄腈的合成

[1243]



[1244] 步骤1:向冰浴冷却的1,3-二溴苯(8.2mL,34.7mmol)在浓硫酸(80mL)中的溶液中缓慢地加入KNO<sub>3</sub>(6.8g,34.7mmol),从而维持内部反应温度低于10℃。将反应混合物搅拌另外1h,然后倒入碎冰(500mL)中。将黄色沉淀物通过过滤进行分离,用水洗涤,并在减压下干燥,得到作为黄色固体的2,4-二溴-1-硝基苯(8.4g,90%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):7.92(s,1H),7.75(d,J=8.4Hz,1H),7.61(d,J=1.6Hz,1H);MS(ESI)m/z 280.9 [C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>。

[1245] 步骤2:向2,4-二溴硝基苯(8g,28.47mmol)和4-氨基苄腈(3.69g,28.79mmol)在DMF(100mL)中的溶液中,缓慢地加入t-BuOK(6.38g,56.94mmol),同时维持温度在0℃至5℃之间。将反应混合物在室温搅拌1h,然后倒入冰水中,并用5% HCl水溶液将pH调至6。将固体收集,用水洗涤,并通过从EtOH中重结晶进行纯化,得到作为淡黄色固体的4-(5-溴-2-硝基苯基氨基)苄腈(7.0g,77%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):9.54(s,1H),8.19(d,J=9.2,1H),7.71(d,J=8.4Hz,2H),7.35(d,J=8.8Hz,2H),6.91(d,J=2.0Hz,1H);MS(ESI)m/z 318 [C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>。

[1246] 步骤3:向在0℃冷却的4-(5-溴-2-硝基苯基氨基)苄腈(7g,22mmol)在乙醇(70mL)中的溶液中,加入SnCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O(14.9g,66.0mmol)。将反应混合物在80℃搅拌4h。将反应混合物冷却至0℃,并通过逐滴加入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mL)淬灭,并用EtOAc(3x100mL)萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩,得到4-(2-氨基-5-溴苯基氨基)苄腈(5.0g,79%,LC-MS 60%)。将粗产物不经纯化地用于下一步。MS(ESI)m/z 288 [C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>]<sup>+</sup>。

[1247] 步骤4:将4-(2-氨基-5-溴苯基氨基)苄腈(5g,17.36mmol)在原甲酸三乙酯(25mL)中的溶液在100℃搅拌16h。将反应混合物冷却至0℃,并通过逐滴加入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mL)淬灭,然后用EtOAc(3x100mL)萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液EtOAc/石油醚30:70)纯化,得到4-(6-溴-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苄腈(3.5g,68%,LC-MS 80%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11(s,1H),7.92(d,J=4.0Hz,2H),7.76(d,J=8.8Hz,1H),7.71(s,1H),7.66(d,J=8.0Hz,2H),7.51(d,J=1.6Hz,1H);MS(ESI)m/z 298 [C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>3</sub>]<sup>+</sup>。

[1248] 步骤5:将4-(6-溴-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苄腈(3.5g,11.74mmol)、4-乙氧基羰基苯基硼酸(2.5g,12.94mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(4.97g,23.48mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.67g,0.587mmol)在1,4-二氧杂环己烷(100mL)和水(20mL)中的混合物在氩气下在90℃加热4h。将反应混合物用

EtOAc (2x 100mL) 稀释,并用水 (2x50mL)、盐水溶液 (2x50mL) 洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液EtOAc/石油醚10:90至50:50)纯化,得到作为灰白色固体的4-(1-(4-氰基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲酸乙酯(2.8g,65%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.19 (s,1H), 8.12 (d,J=8.4Hz,2H), 7.99-7.92 (m,3H), 7.75-7.65 (m,6H), 4.41 (d,J=7.2Hz,2H), 1.44 (t,J=7.6Hz,3H); MS (ESI) m/z 368 [C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1249] 步骤6:向4-(3-(4-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸酯5 (2.5g,6.8mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中,加入LiOH (571mg,13.6mmol) 在水 (4mL) 中的溶液,并在室温搅拌16h。将反应混合物后处理,并在减压下浓缩,得到作为灰白色固体的4-(1-(4-氰基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲酸 (2g,86%,LC-MS 65%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.77 (s,1H), 8.14 (d,J=8.0Hz,2H), 8.10-7.95 (m,5H), 7.95-7.83 (m,3H), 7.72 (d,J=8.4Hz,1H); MS (ESI) m/z 340.13 [C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1250] 步骤7:在室温,向4-(1-(4-氰基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲酸6 (300mg,0.88mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中,加入NMM (0.178mL,1.76mmol),随后加入HATU (501mg,1.32mmol),并将溶液搅拌30min。将吗啉 (0.84mL,0.968mmol) 加入反应混合物中,并继续搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到作为灰白色固体的4-(6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苄腈 (100mg,27%,AUC HPLC 95.9%);熔点207-210℃;<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.18 (s,1H), 7.98-7.92 (m,3H), 7.72 (d,J=6.6Hz,3H), 7.66-7.61 (m,3H), 7.51 (d,J=7.9Hz,2H), 3.90-3.40 (m,8H); MS (ESI) m/z 409.15 [C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>。

[1251] 附录

[1252] 酶测定和细胞测定IC<sub>50</sub>表:

[1253]

实施例	IC50 ( $\mu\text{M}$ )		
	Mnk1	Mnk2	Hela
1	<0.1	<0.1	<1.0
2	<1.0	<1.0	<1.0
3	<1.0	<0.1	<1.0
4	<0.1	<0.1	<1.0
5	<0.1	<0.1	<1.0
6	<1.0	<1.0	<1.0
7	<1.0	<1.0	<1.0
9	<1.0	<1.0	<1.0
14	<1.0	<1.0	<1.0
15	<1.0	<1.0	<1.0
17	<1.0	<1.0	<1.0
21	<1.0	<1.0	<1.0
23	<1.0	<0.1	<1.0
24	<1.0	<1.0	<1.0
26	<1.0	<1.0	<1.0
27	<0.1	<0.1	<1.0
28	<0.1	<0.1	<1.0
29	<1.0	<1.0	<1.0
30	<1.0	<1.0	<1.0
31	<1.0	<1.0	<1.0
32	<0.1	<1.0	<1.0
38	<1.0	<1.0	<1.0

[1254]

实施例	IC50 ( $\mu\text{M}$ )		
	Mnk1	Mnk2	Hela
39	<1.0	<1.0	<1.0
41	<1.0	<1.0	<1.0
42	<1.0	<1.0	<1.0
43	<1.0	<1.0	<1.0
45	<1.0	<1.0	<1.0
46	<1.0	<1.0	<1.0
47	<1.0	<0.1	<1.0
48	<1.0	<1.0	<1.0
49	<1.0	<1.0	<1.0
54	<0.1	<0.1	<1.0
55	<0.1	<0.1	<1.0
56	<0.1	<0.1	<1.0
57	<0.1	<0.1	<1.0
58	<0.1	<0.1	<1.0
59	<0.1	<0.1	<1.0
60	<0.1	<0.1	<1.0
61	<0.1	<0.1	<1.0
62	<0.1	<0.1	<1.0
63	<0.1	<0.1	<1.0
64	<0.1	<0.1	<1.0
65	<0.1	<0.1	<1.0
66	<0.1	<0.1	<1.0

[1255]

实施例	IC50 ( $\mu\text{M}$ )		
	Mnk1	Mnk2	Hela
68	<0.1	<0.1	<1.0
69	<0.1	<0.1	<1.0
70	<0.1	<0.1	<1.0
71	<0.1	<0.1	<1.0
72	<0.1	<0.1	<1.0
73	<0.1	<0.1	<1.0
74	<0.1	<0.1	<1.0
78	<0.1	<0.1	<1.0
79	<0.1	<0.1	<1.0
80	<0.1	<0.1	<1.0
81	<0.1	<0.1	<1.0
85	<0.1	<0.1	<1.0
86	<0.1	<0.1	<1.0
87	<0.1	<0.1	<1.0
89	<0.1	<0.1	<1.0
94	<0.1	<0.1	<1.0
95	<0.1	<0.1	<1.0
96	<0.1	<0.1	<1.0
97	<0.1	<0.1	<1.0
98	<0.1	<0.1	<1.0
99	<0.1	<0.1	<1.0
100	<0.1	<0.1	<1.0

[1256]

实施例	IC50 ( $\mu\text{M}$ )		
	Mnk1	Mnk2	Hela
101	<0.1	<0.1	<1.0
102	<0.1	<0.1	<1.0
103	<0.1	<0.1	<1.0
105	<0.1	<0.1	<1.0
106	<0.1	<0.1	<1.0
107	<0.1	<0.1	<1.0
109	<0.1	<0.1	<1.0
111	<0.1	<0.1	<1.0
112	<0.1	<0.1	<1.0
113	<0.1	<0.1	<1.0
115	<1.0	<1.0	<1.0
116	<1.0	<1.0	<1.0
117	<0.1	<0.1	<1.0
118	<0.1	<0.1	<1.0
119	<0.1	<0.1	<1.0
122	<1.0	<1.0	<1.0
123	<0.1	<0.1	<1.0
124	<0.1	<0.1	<1.0
125	<0.1	<0.1	<1.0
126	<0.1	<0.1	<1.0
129	<1.0	<0.1	<1.0
130	<0.1	<0.1	<1.0

[1257]

实施例	IC50 ( $\mu\text{M}$ )		
	Mnk1	Mnk2	Hela
133	<0.1	<0.1	<1.0
134	<0.1	<0.1	<1.0
135	<0.1	<0.1	<1.0
137	<1.0	<0.1	<1.0
138	<1.0	<1.0	<1.0
139	<0.1	<0.1	<1.0
140	<0.1	<0.1	<1.0
141	<0.1	<0.1	<1.0
142	<1.0	<0.1	<1.0
143	<0.1	<0.1	<1.0
144	<0.1	<0.1	<1.0
145	<0.1	<1.0	<1.0
146	<0.1	<0.1	<1.0
147	<0.1	<0.1	<1.0
149	<1.0	<1.0	<1.0
150	<0.1	<0.1	<1.0
151	<1.0	<0.1	<1.0
153	<1.0	<1.0	<1.0
156	<1.0	<1.0	<1.0
157	<1.0	<1.0	<1.0
158	<1.0	<0.1	<1.0
159	<0.1	<0.1	<1.0

实施例	IC50 ( $\mu\text{M}$ )		
	Mnk1	Mnk2	Hela
160	<0.1	<0.1	<1.0
162	<1.0	<1.0	<1.0
163	<0.1	<0.1	<1.0
164	<0.1	<0.1	<1.0
165	<0.1	<0.1	<1.0
166	<0.1	<0.1	<1.0
167	<0.1	<0.1	<1.0
169	<0.1	<0.1	<1.0
170	<0.1	<0.1	<1.0
172	<0.1	<0.1	<1.0
[1258] 173	<0.1	<0.1	<1.0
174	<0.1	<0.1	<1.0
175	<1.0	<0.1	<1.0
176	<0.1	<0.1	<1.0
179	<0.1	<0.1	<1.0
181	<0.1	<0.1	<1.0
183	<0.1	<0.1	<1.0
184	<0.1	<0.1	<1.0
185	<0.1	<0.1	<1.0
186	<0.1	<0.1	<1.0
187	<0.1	<0.1	<1.0
188	<0.1	<0.1	<1.0
190	<1.0	<1.0	<1.0

## [1259] 参考文献列表

[1260] (1) Buxade, M.; Parra-Palau, J.L.; Proud, C.G. *Front Biosci.* 2008, 13, 5359-5373.

[1261] (2) Fukunaga, R.; Hunter, T. *EMBO J.* 1997, 16, 1921-1933.

[1262] (3) Waskiewicz, A.J.; Flynn, A.; Proud, C.G.; Cooper, J.A. *EMBO J.* 1997, 16, 1909-1920.

[1263] (4) Worch, J.; Tickenbrock, L.; Schwable, J.; Steffen, B.; Cauvet, T.; Mlody, B.; Buerger, H.; Koeffler, H.P.; Berdel, W.E.; Serve, H.; Muller-Tidow, C. *Oncogene* 2004, 23, 9162-9172.

- [1264] (5) Pellagatti, A.; Esoof, N.; Watkins, F.; Langford, C.F.; Vetrie, D.; Campbell, L.J.; Fidler, C.; Cavenagh, J.D.; Eagleton, H.; Gordon, P.; Woodcock, B.; Pushkaran, B.; Kwan, M.; Wainscoat, J.S.; Boulwood, J.Br. J. Haematol. 2004, 125, 576-583.
- [1265] (6) Bredel, M.; Bredel, C.; Juric, D.; Harsh, G.R.; Vogel, H.; Recht, L.D.; Sikic, B.I. Cancer Res. 2005, 65, 4088-4096.
- [1266] (7) Hendrix, N.D.; Wu, R.; Kuick, R.; Schwartz, D.R.; Fearon, E.R.; Cho, K.R. Cancer Res. 2006, 66, 1354-1362.
- [1267] (8) Culjkovic, B.; Topisirovic, I.; Borden, K.L. Cell Cycle 2007, 6, 65-69.
- [1268] (9) Culjkovic, B.; Tan, K.; Orolicki, S.; Amri, A.; Meloche, S.; Borden, K.L. J. Cell Biol. 2008, 181, 51-63.
- [1269] (10) Nathan, C.O.; Carter, P.; Liu, L.; Li, B.D.; Abreo, F.; Tudor, A.; Zimmer, S.G.; De Benedetti, A. Oncogene 1997, 15, 1087-1094.
- [1270] (11) Bianchini, A.; Loiarro, M.; Bielli, P.; Busa, R.; Paronetto, M.P.; Loreni, F.; Geremia, R.; Sette, C. Carcinogenesis 2008, 29, 2279-2288.
- [1271] (12) Topisirovic, I.; Guzman, M.L.; McConnell, M.J.; Licht, J.D.; Culjkovic, B.; Neering, S.J.; Jordan, C.T.; Borden, K.L. Mol. Cell Biol. 2003, 23, 8992-9002.
- [1272] (13) Graff, J.R.; Zimmer, S.G. Clin. Exp. Metastasis 2003, 20, 265-273.
- [1273] (14) Ruggero, D.; Montanaro, L.; Ma, L.; Xu, W.; Londei, P.; Cordon-Cardo, C.; Pandolfi, P.P. Nat. Med. 2004, 10, 484-486.
- [1274] (15) Kevil, C.; Carter, P.; Hu, B.; DeBenedetti, A. Oncogene 1995, 11, 2339-2348.
- [1275] (16) Kevil, C.G.; De Benedetti, A.; Payne, D.K.; Coe, L.L.; Laroux, F.S.; Alexander, J.S. Int. J. Cancer 1996, 65, 785-790.
- [1276] (17) Scott, P.A.; Smith, K.; Poulson, R.; De Benedetti, A.; Bicknell, R.; Harris, A.L. Br. J. Cancer 1998, 77, 2120-2128.
- [1277] (18) Rosenwald, I.B.; Lazaris-Karatzas, A.; Sonenberg, N.; Schmidt, E.V. Mol. Cell Biol. 1993, 13, 7358-7363.
- [1278] (19) Abid, M.R.; Li, Y.; Anthony, C.; De Benedetti, A. J. Biol. Chem. 1999, 274, 35991-35998.
- [1279] (20) De Benedetti, A.; Rhoads, R.E. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1990, 87, 8212-8216.
- [1280] (21) Lazaris-Karatzas, A.; Montine, K.S.; Sonenberg, N. Nature 1990, 345, 544-547.
- [1281] (22) Rinker-Schaeffer, C.W.; Graff, J.R.; De Benedetti, A.; Zimmer, S.G.; Rhoads, R.E. Int. J. Cancer 1993, 55, 841-847.
- [1282] (23) Rousseau, D.; Gingras, A.C.; Pause, A.; Sonenberg, N. Oncogene 1996, 13, 2415-2420.
- [1283] (24) Crew, J.P.; Fuggle, S.; Bicknell, R.; Cranston, D.W.; De Benedetti, A.; Harris, A.L. Br. J. Cancer 2000, 82, 161-166.

- [1284] (25) DeFatta, R. J.; Turbat-Herrera, E. A.; Li, B. D.; Anderson, W.; De Benedetti, A. *Int. J. Cancer* 1999, 80, 516-522.
- [1285] (26) Kerekatte, V.; Smiley, K.; Hu, B.; Smith, A.; Gelder, F.; De Benedetti, A. *Int. J. Cancer* 1995, 64, 27-31.
- [1286] (27) Turbat-Herrera, E. A. T. A. B. D. L. S. d. A. B. M. a. M. -G. Southwest Assoc. Clin. Microbiol 1999, 8.
- [1287] (28) Franklin, S.; Pho, T.; Abreo, F. W.; Nassar, R.; De Benedetti, A.; Stucker, F. J.; Nathan, C. O. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999, 125, 177-182.
- [1288] (29) Nathan, C. O.; Liu, L.; Li, B. D.; Abreo, F. W.; Nandy, I.; De Benedetti, A. *Oncogene* 1997, 15, 579-584.
- [1289] (30) Villar, H. O.; Yan, J.; Hansen, M. R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2004, 8, 387-391.
- [1290] (31) Williams, B. J.; Eastham, J. A.; Venables, D.; DeBenedetti, A.; Acree, D. T. AACR Special Conference on Angiogenesis and Cancer 1998, B69-B70.
- [1291] (32) Raught, B.; Gingras, A. C. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1999, 31, 43-57.
- [1292] (33) Topisirovic, I.; Ruiz-Gutierrez, M.; Borden, K. L. *Cancer Res.* 2004, 64, 8639-8642.
- [1293] (34) Wendel, H. G.; Silva, R. L.; Malina, A.; Mills, J. R.; Zhu, H.; Ueda, T.; Watanabe-Fukunaga, R.; Fukunaga, R.; Teruya-Feldstein, J.; Pelletier, J.; Lowe, S. W. *Genes Dev.* 2007, 21, 3232-3237.
- [1294] (35) Ueda, T.; Watanabe-Fukunaga, R.; Fukuyama, H.; Nagata, S.; Fukunaga, R. *Mol. Cell Biol.* 2004, 24, 6539-6549.
- [1295] (36) Scheper, G. C.; Proud, C. G. *Eur. J. Biochem.* 2002, 269, 5350-5359.
- [1296] (37) Sharon Lim, Tzuen Yih Saw, Sandy Chang, Min Zhang, Matthew Robert Janes, David A Fruman, David A. Rizzieri, Soo-Yong Tan, Charles Chuah, and S. Tiong Ong. Targeting of a Novel MNK-eIF4E-b-Catenin Axis in Blast Crisis Chronic Myelogenous Leukemia Inhibits Leukemia Stem Cell Function, 2011, 53<sup>st</sup> ASH年会及展览会, 口头报告: Chronic Myeloid Leukemia-Biology and Pathophysiology, excluding Therapy: Extrinsic and Intrinsic Survival Mechanisms, 12-10-2011, 文献类型: 会议论文。
- [1297] (38) Ly, C.; Arechiga, A. F.; Melo, J. V.; Walsh, C. M.; Ong, S. T. *Cancer Res.* 2003, 63, 5716-5722.
- [1298] (39) Prabhu, S.; Saadat, D.; Zhang, M.; Halbur, L.; Fruehauf, J. P.; Ong, S. T. *Oncogene* 2007, 26, 1188-1200.
- [1299] (40) Zhang, M.; Fu, W.; Prabhu, S.; Moore, J. C.; Ko, J.; Kim, J. W.; Druker, B. J.; Trapp, V.; Fruehauf, J.; Gram, H.; Fan, H. Y.; Ong, S. T. *Mol. Cell Biol.* 2008, 28, 6496-6509.
- [1300] (41) Hay, N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 2010, 107, 13975-13976.
- [1301] (42) Marzec, M.; Liu, X.; Wysocka, M.; Rook, A. H.; Odum, N.; Wasik, M. A. *PLoS. One.* 2011, 6, e24849.

- [1302] (43) Jimenez-Rivera, C.; Avitzur, Y.; Fecteau, A.H.; Jones, N.; Grant, D.; Ng, V.L. *Pediatr. Transplant.* 2004, 8, 243-248.
- [1303] (44) Zaltzman, J.S.; Prasad, R.; Chun, K.; Jothy, S. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20, 1748-1751.
- [1304] (45) Campistol, J.M.; Gutierrez-Dalmau, A.; Torregrosa, J.V. *Transplantation* 2004, 77, 760-762.
- [1305] (46) Stallone, G.; Schena, A.; Infante, B.; Di Paolo, S.; Loverre, A.; Maggio, G.; Ranieri, E.; Gesualdo, L.; Schena, F.P.; Grandaliano, G.N. *Engl. J. Med.* 2005, 352, 1317-1323.
- [1306] (47) Franz, D.N.; Leonard, J.; Tudor, C.; Chuck, G.; Care, M.; Sethuraman, G.; Dinopoulos, A.; Thomas, G.; Crone, K.R. *Ann. Neurol.* 2006, 59, 490-498.
- [1307] (48) Hess, G.; Smith, S.M.; Berkenblit, A.; Coiffier, B. *Semin. Oncol.* 2009, 36 Suppl 3, S37-S45.
- [1308] (49) Chan, H.Y.; Grossman, A.B.; Bukowski, R.M. *Adv. Ther.* 2010, 27, 495-511.
- [1309] (50) Hudes, G.; Carducci, M.; Tomczak, P.; Dutcher, J.; Figlin, R.; Kapoor, A.; Staroslawska, E.; Sosman, J.; McDermott, D.; Bodrogi, I.; Kovacevic, Z.; Lesovoy, V.; Schmidt-Wolf, I.G.; Barbarash, O.; Gokmen, E.; O'Toole, T.; Lustgarten, S.; Moore, L.; Motzer, R.J. *N. Engl. J. Med.* 2007, 356, 2271-2281.
- [1310] (51) Gibbons, J.J.; Abraham, R.T.; Yu, K. *Semin. Oncol.* 2009, 36 Suppl3, S3-S17.
- [1311] (52) Beuvink, I.; Boulay, A.; Fumagalli, S.; Zilbermann, F.; Ruetz, S.; O'Reilly, T.; Natt, F.; Hall, J.; Lane, H.A.; Thomas, G. *Cell* 2005, 120, 747-759.
- [1312] (53) Teachey, D.T.; Sheen, C.; Hall, J.; Ryan, T.; Brown, V.I.; Fish, J.; Reid, G.S.; Seif, A.E.; Norris, R.; Chang, Y.J.; Carroll, M.; Grupp, S.A. *Blood* 2008, 112, 2020-2023.
- [1313] (54) Wang, X.; Yue, P.; Chan, C.B.; Ye, K.; Ueda, T.; Watanabe-Fukunaga, R.; Fukunaga, R.; Fu, H.; Khuri, F.R.; Sun, S.Y. *Mol. Cell Biol.* 2007, 27, 7405-7413.
- [1314] (55) HEMMINGS, Brian, GRZMIL, Michal, MORIN, Pier, and MERLO, Adrian. *Treating Cancer by Modulating a Mnk.* (W02010055072A2). 2010. Ref Type: Patent
- [1315] (56) Hou, L.; Sasaki, H.; Stashenko, P. *Infect. Immun.* 2000, 68, 4681-4687.
- [1316] (57) Andersson, K.; Sundler, R. *Cytokine* 2006, 33, 52-57.
- [1317] (58) Rowlett, R.M.; Chrestensen, C.A.; Nyce, M.; Harp, M.G.; Pelo, J.W.; Cominelli, F.; Ernst, P.B.; Pizarro, T.T.; Sturgill, T.W.; Worthington, M.T. *Am. J. Physiol Gastrointest. Liver Physiol* 2008, 294, G452-G459.
- [1318] (59) Buxade, M.; Parra, J.L.; Rousseau, S.; Shpiro, N.; Marquez, R.; Morrice, N.; Bain, J.; Espel, E.; Proud, C.G. *Immunity.* 2005, 23, 177-189.
- [1319] (60) Guil, S.; Long, J.C.; Caceres, J.F. *Mol. Cell Biol.* 2006, 26, 5744-5758.
- [1320] (61) Buxade, M.; Morrice, N.; Krebs, D.L.; Proud, C.G. *J. Biol. Chem.* 2008, 283, 57-65.
- [1321] (62) Hefner, Y.; Borsch-Haubold, A.G.; Murakami, M.; Wilde, J.I.; Pasquet, S.;

Schieltz,D.;Ghomashchi,F.;Yates,J.R.,III;Armstrong,C.G.;Paterson,A.;Cohen,P.;Fukunaga,R.;Hunter,T.;Kudo,I.;Watson,S.P.;Gelb,M.H.J.Biol.Chem.2000,275,37542-37551.

[1322] (63) DaSilva,J.;Xu,L.;Kim,H.J.;Miller,W.T.;Bar-Sagi,D.Mol.Cell Biol.2006,26,1898-1907.

[1323] (64) Ushigome,M.;Ubagai,T.;Fukuda,H.;Tsuchiya,N.;Sugimura,T.;Takatsuka,J.;Nakagama,H.Int.J.Oncol.2005,26,635-640.

[1324] (65) Boukakis,G.;Patrinou-Georgoula,M.;Lekarakou,M.;Valavanis,C.;Guialis,A.BMC.Cancer2010,10,434.

[1325] (66) Soni,A.;Akcakanat,A.;Singh,G.;Luyimbazi,D.;Zheng,Y.;Kim,D.;Gonzalez-Angulo,A.;Meric-Bernstam,F.Mol.Cancer Ther.2008,7,1782-1788.

[1326] (67) Berkel,H.J.;Turbat-Herrera,E.A.;Shi,R.;De Benedetti,A.Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.2001,10,663-666.

[1327] (68) Wendel,H.G.;De Stanchina,E.;Fridman,J.S.;Malina,A.;Ray,S.;Kogan,S.;Cordon-Cardo,C.;Pelletier,J.;Lowe,S.W.Nature2004,428,332-337.

[1328] (69) De Benedetti,A.;Graff,J.R.Oncogene2004,23,3189-3199.

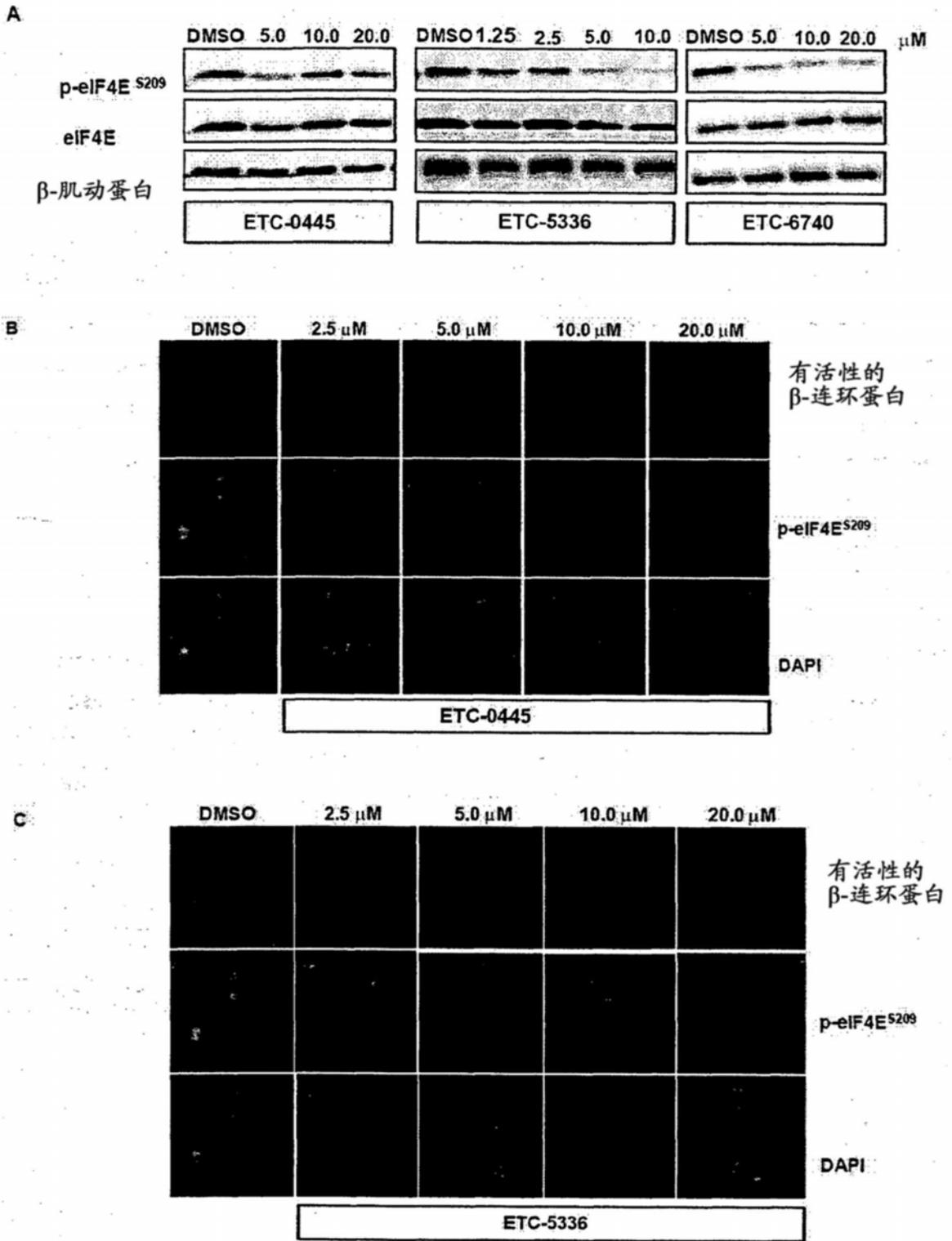


图1

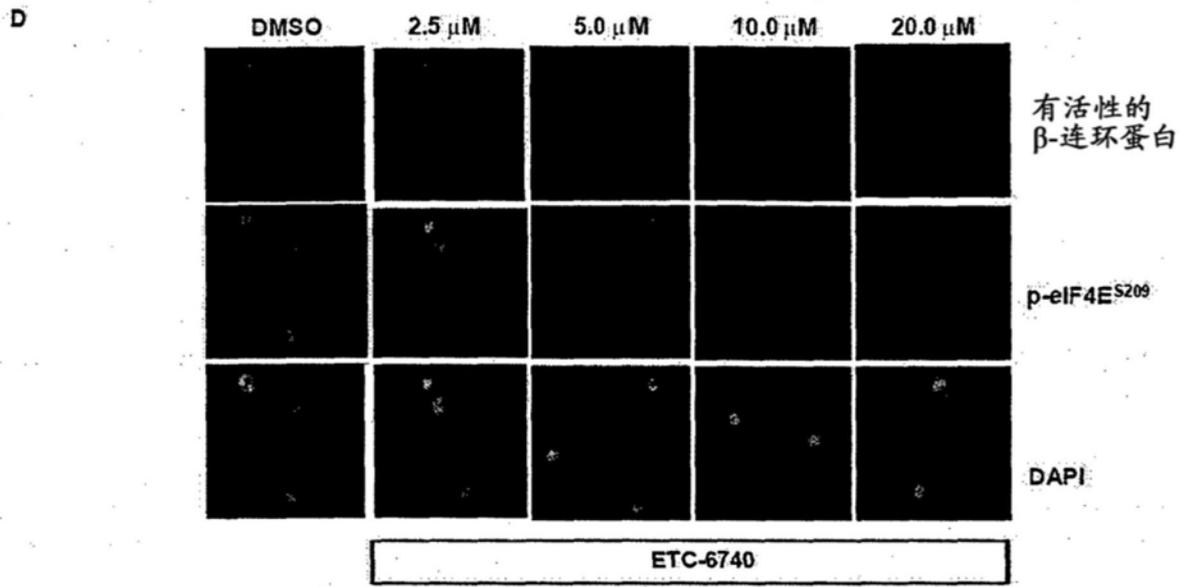


图1 (续)

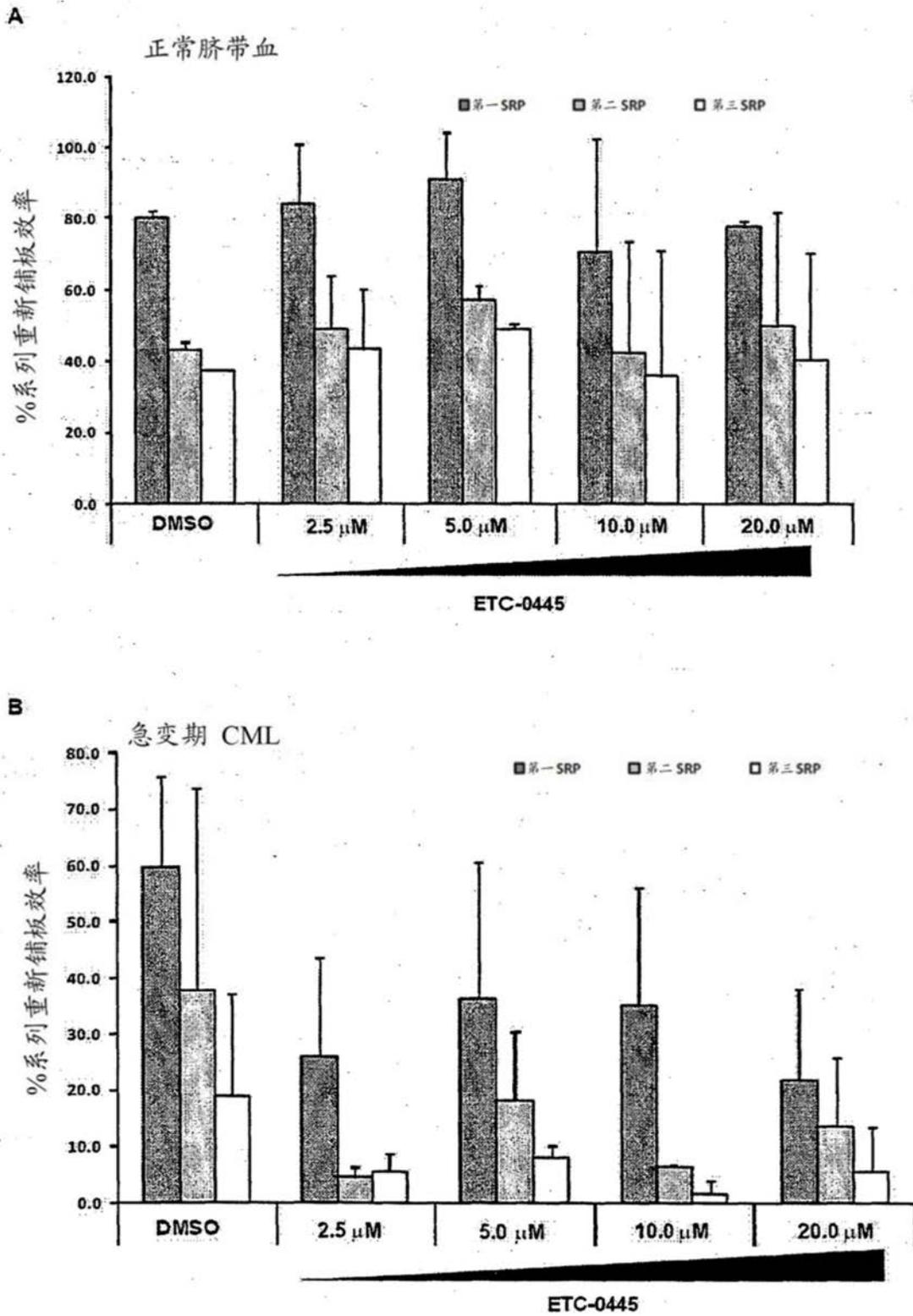


图2

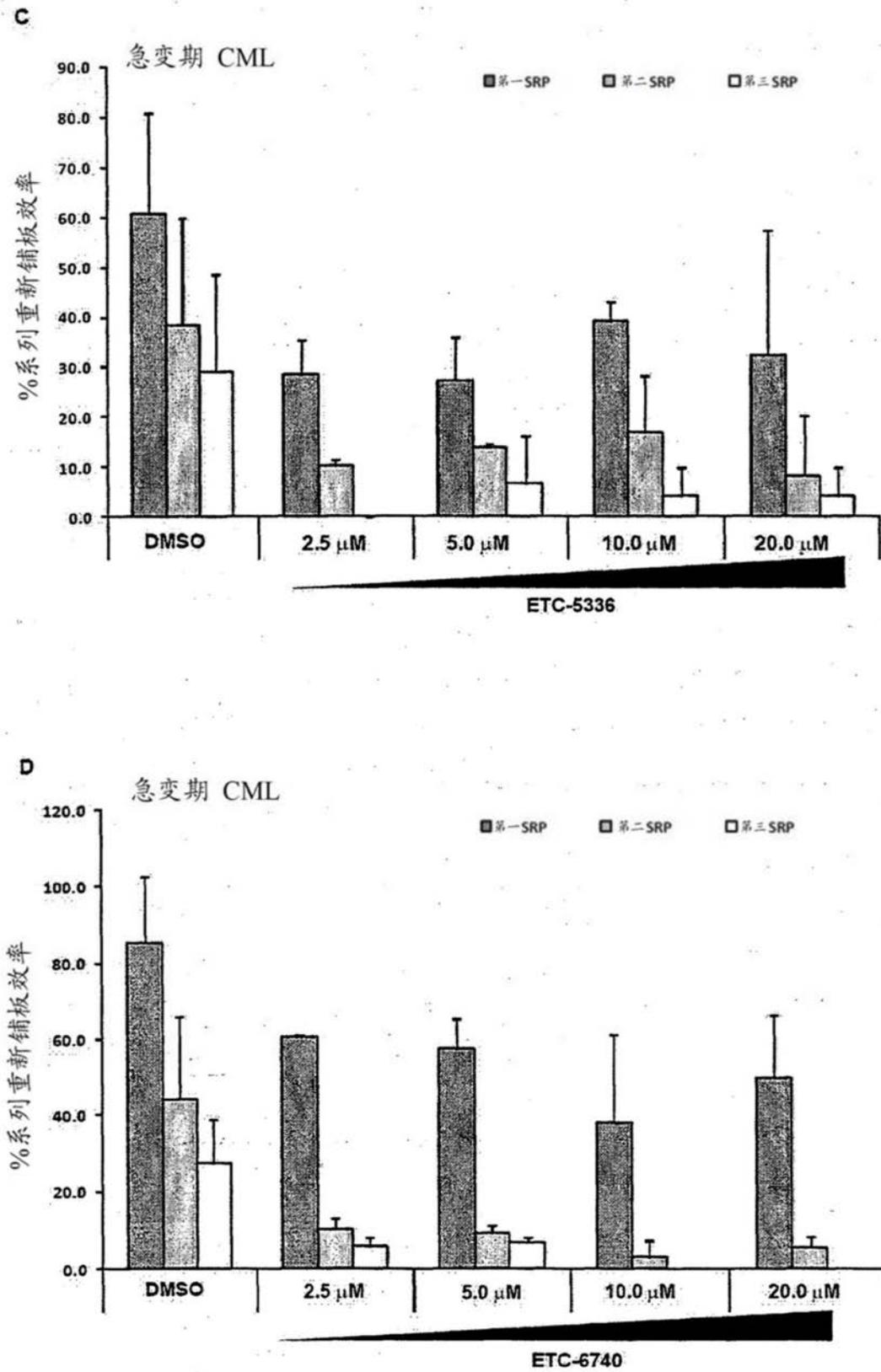


图2(续)

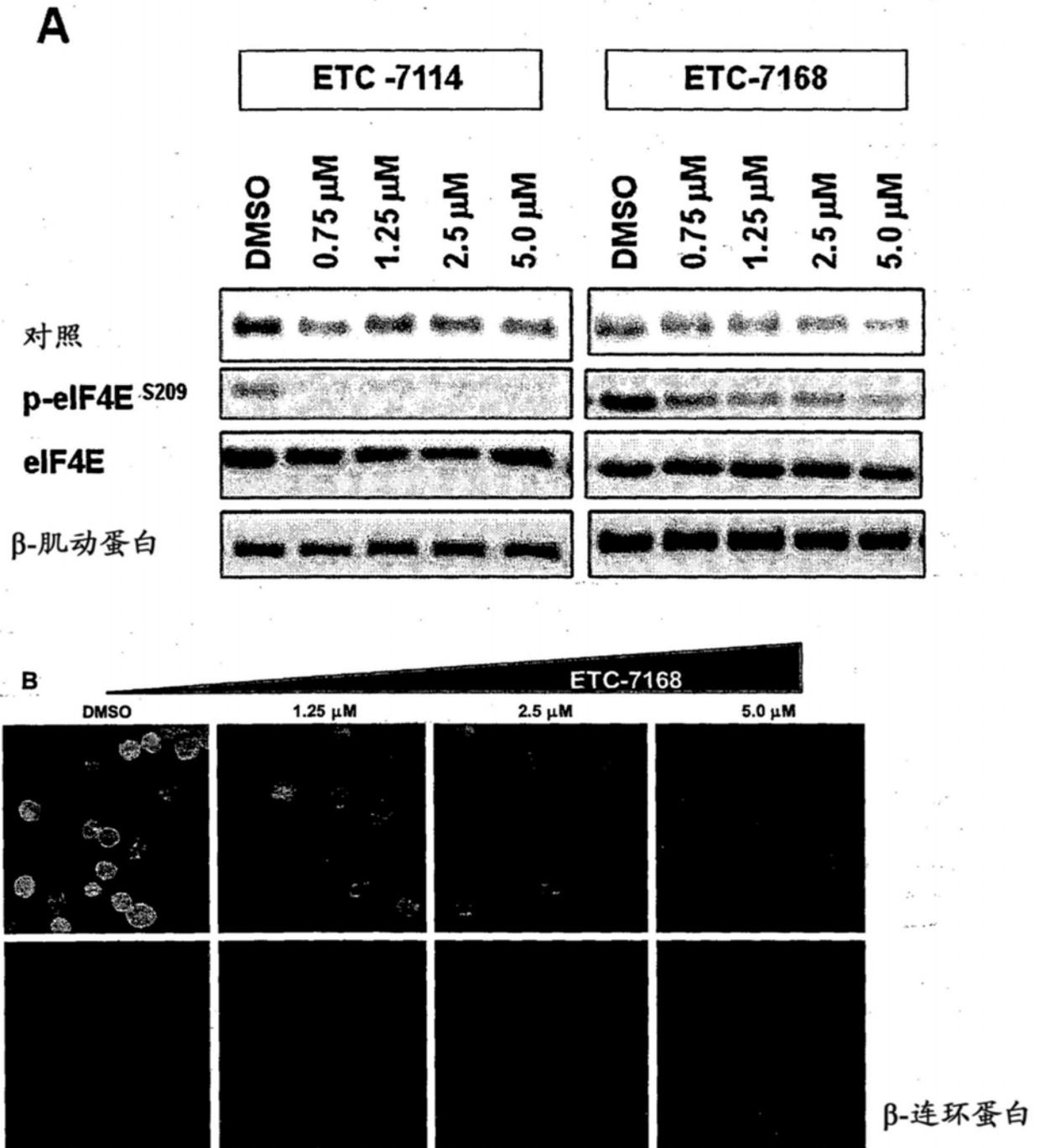


图3

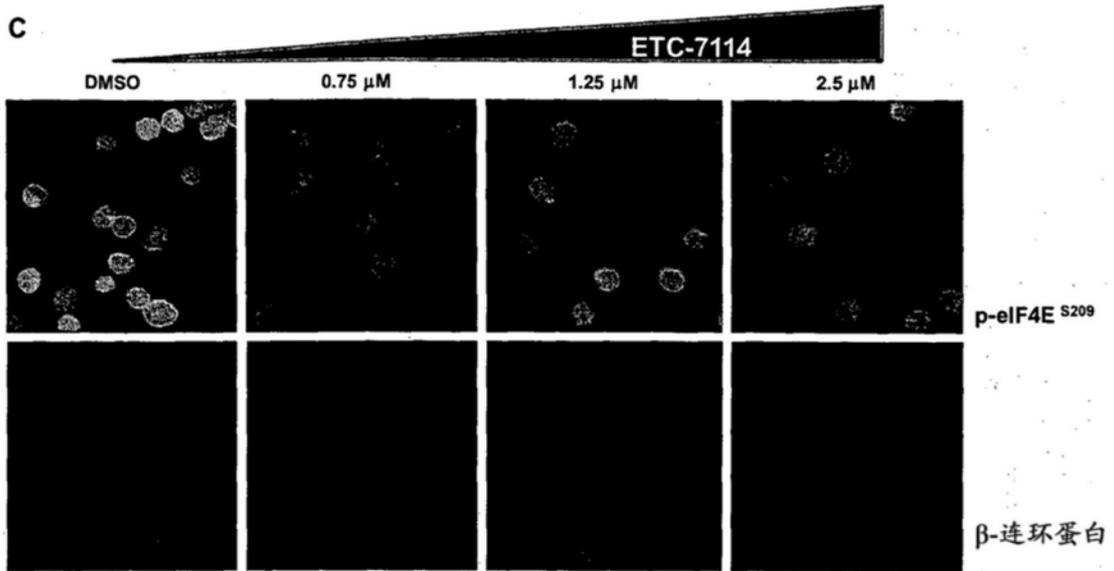


图3(续)

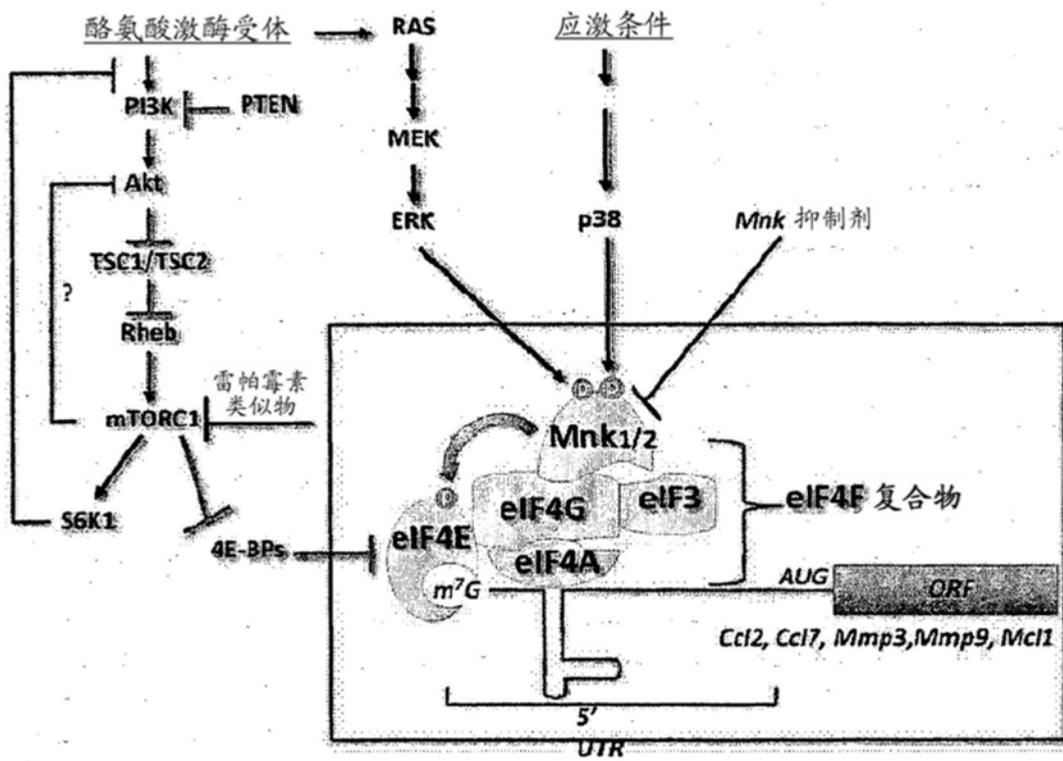


图4