



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111683951 B

(45) 授权公告日 2023. 10. 13

(21) 申请号 201980010417.7

(22) 申请日 2019.01.28

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111683951 A

(43) 申请公布日 2020.09.18

(30) 优先权数据
18154831.4 2018.02.02 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.07.27

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/051994 2019.01.28

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/149660 EN 2019.08.08

(73) 专利权人 勃林格殷格翰国际有限公司
地址 德国殷格翰

(72) 发明人 T·特里塞尔曼 C·哥德布
C·霍恩克 V·文顿雅克

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2015073281 A1, 2015.05.21
CN 104254525 A, 2014.12.31
WO 2004082383 A1, 2004.09.30
US RE32676 E, 1988.05.24
CN 101163404 A, 2008.04.16
Zhu, Xiaolei, 等. Ametocetradin is a Potent Qo Site Inhibitor of the Mitochondrial Respiration Complex III. 《Journal of Agricultural and Food Chemistry》. 2015, 第63卷(第13期),

审查员 孙静

权利要求书7页 说明书76页

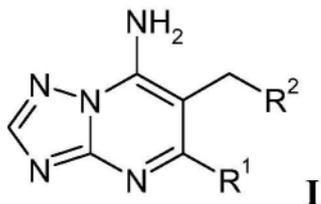
(54) 发明名称

用作饥饿素O-酰基转移酶 (GOAT) 抑制剂的三唑并嘧啶衍生物

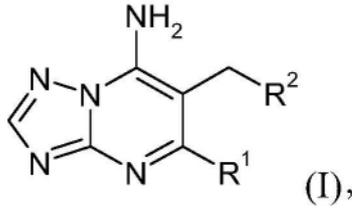
(57) 摘要

本发明涉及通式 (I) 的化合物, 其中基团R¹和R²如权利要求1所定义, 这些化合物具有有价值的药理学性质, 特别是结合于饥饿素O-酰基转移酶 (GOAT) 并调节其活性。所述化合物适于治疗和预防可能受该受体影响的疾病, 例如代谢疾

病, 特别是肥胖症。



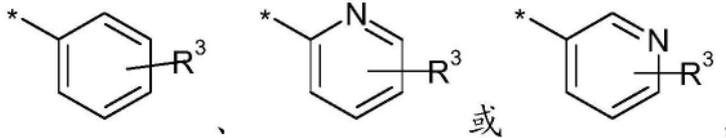
1. 下式的化合物



其中

R¹为Cl、CH₃、或-CHF₂;

R²为



其中各个R²基团可另外被1个取代基R⁴取代,R³选自:

C₁₋₃-烷基,其被1个至3个F取代;

环丁基,其被1个或2个F取代且任选地另外被1个CN取代;

-O-(C₁₋₃-烷基),其被1个至3个F取代;

-O-CH₂-环丙基,其在所述环丙基部分中被1个或2个F取代和/或被1个CF₃基团取代;

-S-CH₃,其被1个至3个F取代;

-S(=O)-CH₃,其被1个至3个F取代;

-SO₂-CH₃,其被1个至3个F取代;

-NH-(C₁₋₃-烷基),其被1个至3个F取代;

-NH-CH₂-环丙基,其在所述环丙基部分中被1个或2个F取代;

-NH-环丁基,其在所述环丁基部分中被1个或2个F取代;

-C(=O)-O-(C₁₋₃-烷基),其被1个至3个F取代;

杂环基,其被1个或2个F取代和/或被1个CF₃基团取代且其可额外地被1个OH取代;和

杂芳基,其被1个F取代和/或被1个CF₃基团取代且其可额外地被1个CH₃基团取代;

其中各个杂环基基团选自氧杂环丁烷基,四氢呋喃基,四氢吡喃基,氮杂环丁烷基,吡咯烷基,哌啶基,哌嗪基和吗啉基;和

其中各个杂芳基基团选自呋喃基,噻吩基,吡啶基,咪唑基,噁唑基,异噁唑基,噻唑基和异噻唑基,

R⁴选自:

F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₃-烷基、-O-(C₁₋₃-烷基)、-O-环丁基、

-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₃-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₃-烷基)₂、

-C(=O)-O-(C₁₋₃-烷基)、-NH₂、-N=S(=O)(C₁₋₃-烷基)₂、杂环基和杂芳基,

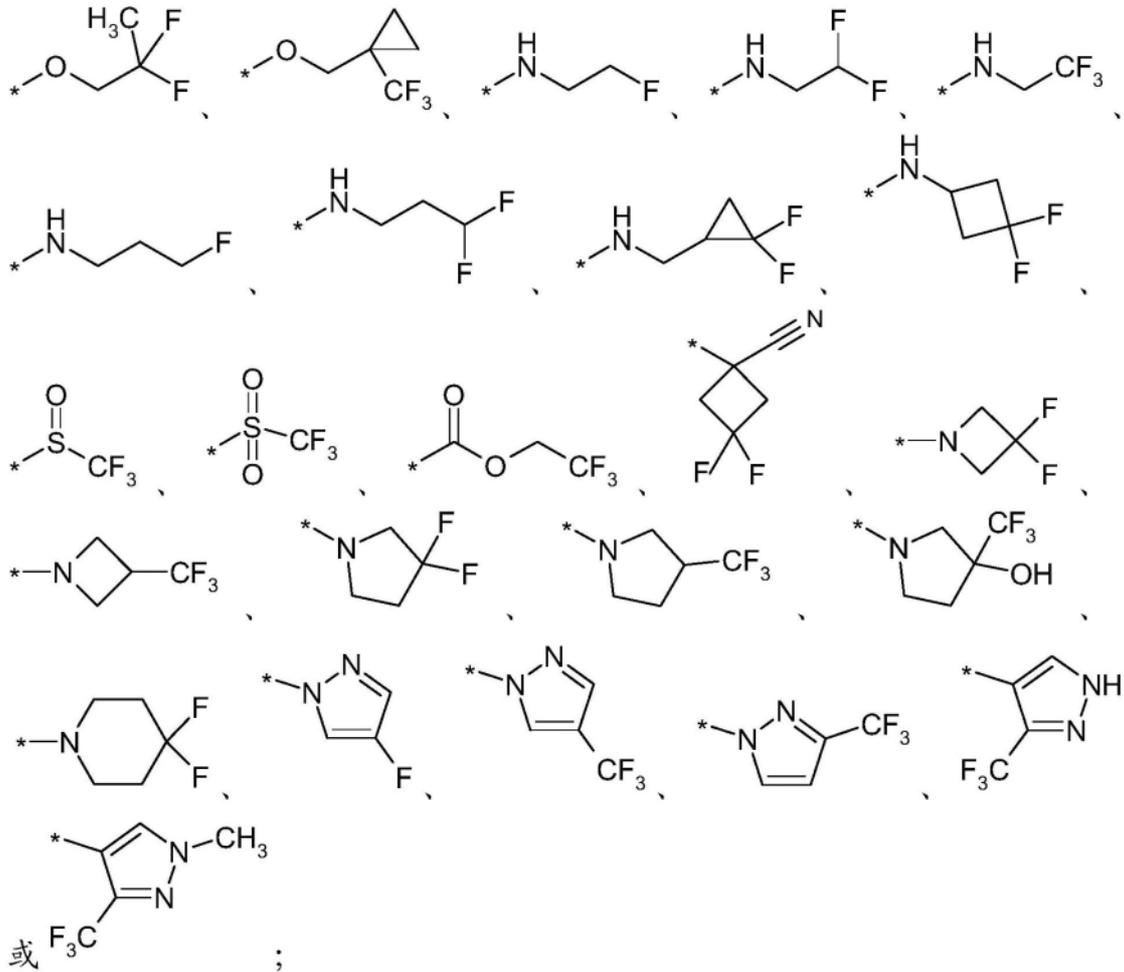
其中各个烷基基团任选地被1-3个F取代;

其中各个杂环基基团选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基;

其中各个杂芳基基团选自呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基;

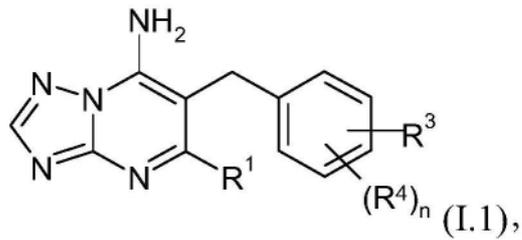
或其盐。

2. 根据权利要求1所述的式(I)的化合物,其中 R^3 为 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-O-CH_2F$ 、 $-O-CH_2-CH_2-F$ 、 $-O-CH_2-CHF_2$ 、 $-O-CH_2-CF_3$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-F$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CF_3$ 、 $-S-CF_3$ 、



或其盐。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其具有以下结构:

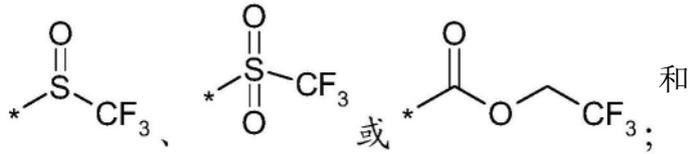


其中

R^1 为 CH_3 或 Cl ;

n 为0或1;

R^3 为 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-O-CH_2F$ 、 $-O-CH_2-CH_2-F$ 、 $-O-CH_2-CHF_2$ 、 $-O-CH_2-CF_3$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-F$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CF_3$ 、 $-S-CF_3$ 、



R^4 为F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-3} -烷基、-O- (C_{1-3} -烷基)、-C(=O)- NH_2 、-C(=O)- $\text{NH}(C_{1-3}$ -烷基)、-C(=O)- $\text{N}(C_{1-3}$ -烷基) $_2$ 、-C(=O)-O- (C_{1-3} -烷基)、-N=S(=O)(CH_3) $_2$ 、杂环基或杂芳基，

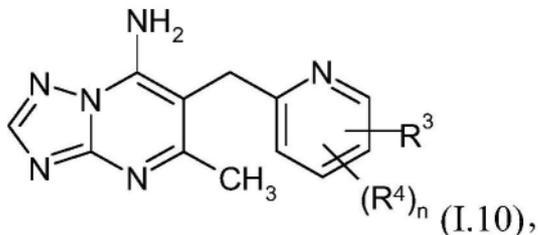
其中各个烷基基团任选地被1-3个F取代；

其中各个杂环基基团选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基；

其中各个杂芳基基团选自呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基；

或其盐。

4. 根据权利要求1所述的化合物，其具有以下结构：



其中

n 为0或1；

R^3 为：

C_{1-3} -烷基，其被1至3个F取代；

-O- (C_{1-3} -烷基)，其被1至3个F取代；

-O- CH_2 -环丙基，其在所述环丙基部分中被1个或2个F和/或被1个 CF_3 基团取代；

-NH- (C_{1-3} -烷基)，其被1至3个F取代；

-NH- CH_2 -环丙基，其在所述环丙基部分中被1个或2个F取代；

-NH-环丁基，其在所述环丁基部分中被1个或2个F取代；

杂环基，其被1个或2个F和/或被1个 CF_3 基团取代且其可额外地被1个OH取代；或

杂芳基，其被1个F和/或被1个 CF_3 基团取代且其可另外地被1个 CH_3 基团取代；

其中各个杂环基基团选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基；和

其中各个杂芳基基团选自呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基；和

R^4 为F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-3} -烷基、-O- (C_{1-3} -烷基)、- NH_2 、杂环基或杂芳基，

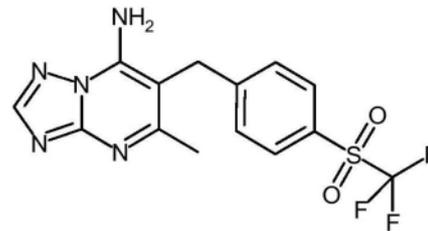
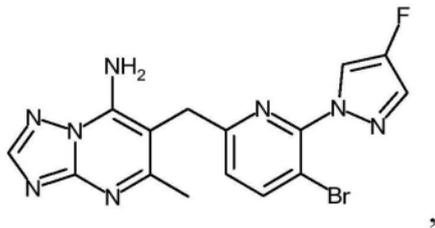
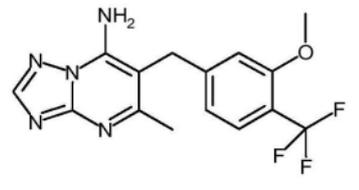
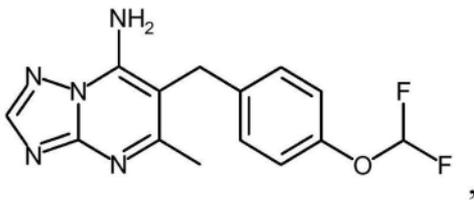
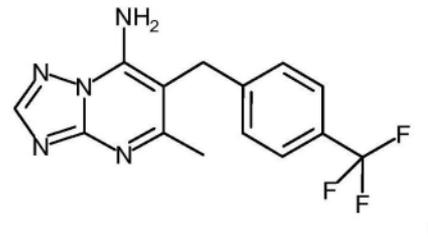
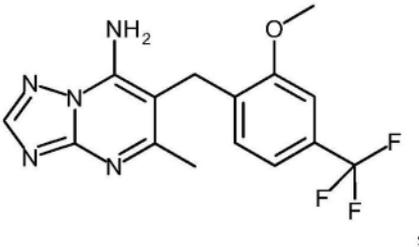
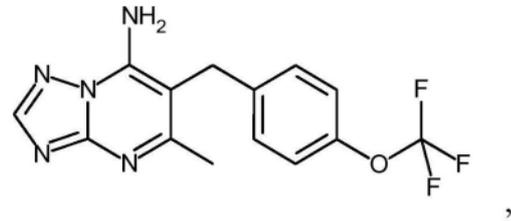
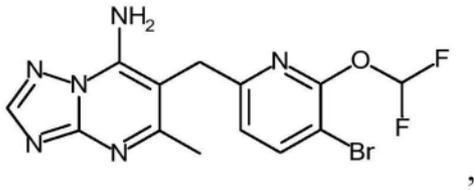
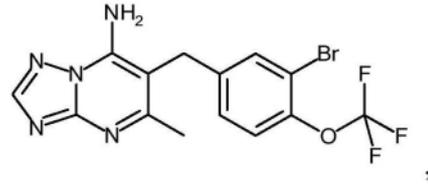
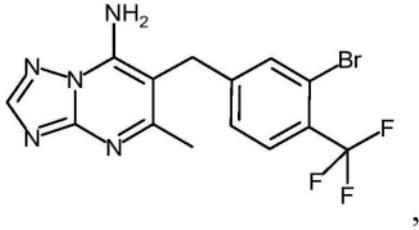
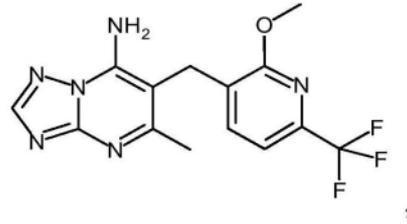
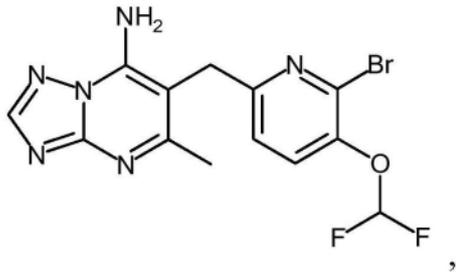
其中各个烷基基团任选地被1-3个F取代；

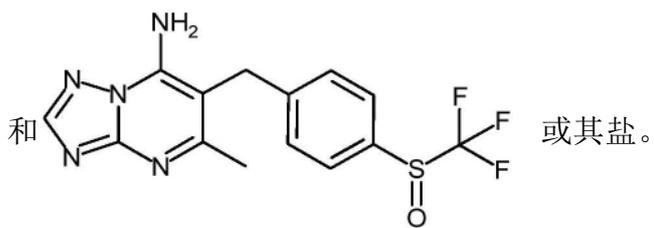
其中各个杂环基基团选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基；

其中各个杂芳基基团选自呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基；

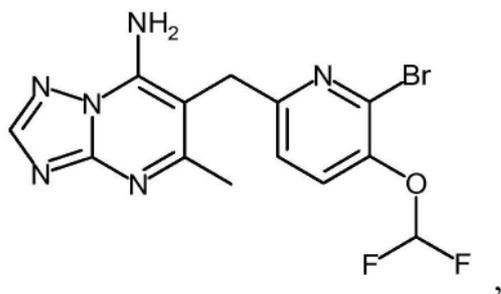
或其盐。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其选自:



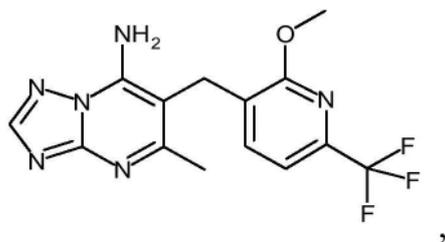


6. 根据权利要求5所述的化合物,其中所述化合物是:



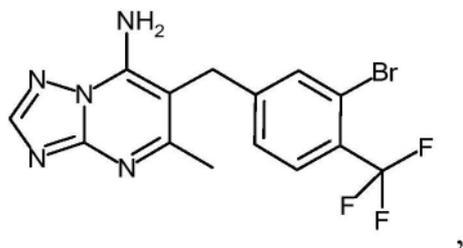
或其盐。

7. 根据权利要求5所述的化合物,其中所述化合物是:



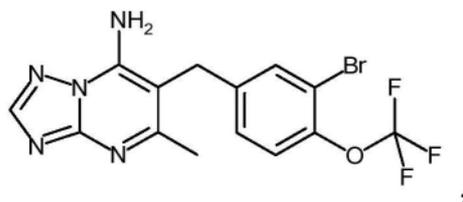
或其盐。

8. 根据权利要求5所述的化合物,其中所述化合物是:



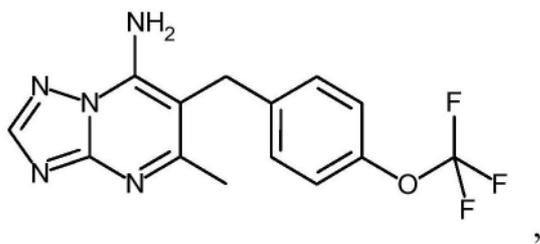
或其盐。

9. 根据权利要求5所述的化合物,其中所述化合物是:



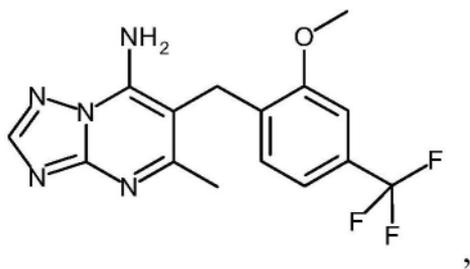
或其盐。

10. 根据权利要求5所述的化合物,其中所述化合物是:



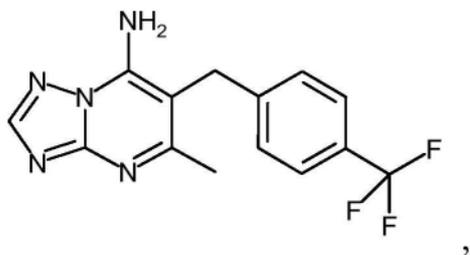
或其盐。

11. 根据权利要求5所述的化合物,其中所述化合物是:



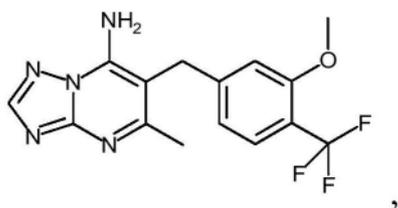
或其盐。

12. 根据权利要求5所述的化合物,其中所述化合物是:



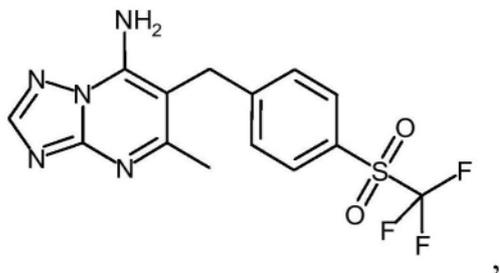
或其盐。

13. 根据权利要求5所述的化合物,其中所述化合物是:



或其盐。

14. 根据权利要求5所述的化合物,其中所述化合物是:



或其盐。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的化合物的药学上可接受的盐。

16. 药物组合物,其包含根据权利要求1至14中任一项所述的化合物或其药学上可接受

的盐,任选地与一种或多种惰性载体和/或稀释剂一起。

17.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗通过抑制饥饿素O-酰基转移酶(GOAT)的活性调介的疾病或状况的药物中的用途。

18.一种药物组合物,其包含一种或多种根据权利要求1至14中一项或多项所述的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种另外的治疗剂、以及任选的一种或多种惰性载体和/或稀释剂。

19.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗代谢疾病的药物中的用途。

20.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗:肥胖症、2型糖尿病或胰岛素抵抗。

21.根据权利要求20所述的用途,其中所述药物经制备用于治疗患有Prader-Willi综合征的患者的肥胖症。

用作饥饿素0-酰基转移酶(GOAT)抑制剂的三唑并嘧啶衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及：新型三唑并嘧啶衍生物，其为饥饿素0-酰基转移酶(GOAT)的抑制剂；这些化合物的制备方法；包含这些化合物的药物组合物；以及它们用于预防和/或治疗可能受饥饿素0-酰基转移酶(GOAT)的功能的调节影响的疾病的医学用途。特别地，本发明的药物组合物适于预防和/或治疗代谢疾病，例如肥胖症，其包括但不限于患有Prader-Willi综合征(PWS)的患者的肥胖症，胰岛素抵抗和糖尿病，特别是2型糖尿病。

背景技术

[0002] 饥饿素0-酰基转移酶(GOAT)是嵌膜0-酰基转移酶(MBOAT)蛋白质家族的成员，也是人类中唯一能够促进肽激素饥饿素酰化反应的酶。通过将中链脂肪酸连接到28个氨基酸的肽的丝氨酸-3位置，GOAT将未酰化的饥饿素(UAG)转换为酰化的饥饿素(AG)，后者是饥饿素受体GHSR1a(生长激素促分泌素受体1a)的天然配体。饥饿素受体在大脑的涉及能量稳态的各个区域中表达。AG激活受体会刺激神经元通路，导致食物摄入增加、脂肪沉积和体重增加，由此将饥饿素系统与肥胖联系起来。在人类中，即将进餐前血浆中的AG达到峰值，然后响应于食物摄入而下降(D.E.Cummings et al., *Diabetes* (2001) 50(8), 1714-1719)。已经表明，输入AG可增加瘦弱和肥胖受试者的食物摄入(M.R.Druce et al., *Int.J.Obes.* (2005), 29(9), 1130-1136)。迄今为止，尚未确认UAG的受体，但已证明至少在其代谢特性方面对AG具有功能性拮抗作用(W.Zhang et al., *Endocrinology* (2008) 149(9), 4710-4716)。由于GOAT的受体将会显著降低GHSR1a配体AG的水平并同时增加功能性拮抗剂UAG，因此其可作为用于慢性体重管理而减少热量饮食和增加身体活动的辅助手段，以用于治疗肥胖症。

[0003] 不饱症和严重的肥胖症是Prader-Willi综合征(PWS)的特征，PWS是一种遗传性孤儿疾病，具有复杂的病理学特征。PWS受试者的血浆中的AG水平升高且AG/UAG比率增加，表明存在因果关系(N.Wierup et al., *Regulatory Peptides* (2002) 107, 63-69; R.J.Kuppens et al., *Endocrine* (2015) 50(3), 633-642)。因此，GOAT抑制剂可能有效减轻PWS患者的食物渴求行为和体重，减轻影响患者及其家人的一个主要负担。

[0004] 此外，饥饿素系统似乎在葡萄糖稳态中起主要作用。向人类受试者施用AG可导致抑制葡萄糖诱导的胰岛素分泌和血糖的增加。输入UAG能够抵消AG的高血糖效应(F.Broglio et al., *J.Clin.Endocrinol.Metab.* (2004) 89, 3062-3065)。GOAT、饥饿素和GHSR1a在人胰岛中的表达表明旁分泌对胰岛素分泌有作用(A.DelParigi et al., *J.Clin.Endocrinol.Metab.* (2002) 87(12), 5461-5464)。而且，UAG促进胰腺β细胞和人类胰岛细胞的体外存活(R.Granata et al., *Endocrinology* (2007) 148(2), 512-529)和预防链脲佐菌素治疗的大鼠的糖尿病(R.Granata et al., *J.Med.Chem.* (2012) 55(6), 2585-2596)。因此，预期使用GOAT抑制剂治疗可改善患有2型糖尿病或伴有糖耐量受损的肥胖症患者的葡萄糖稳态。

[0005] 本发明的目的

[0006] 本发明的目的是提供新型化合物,下文称为式I的化合物,特别是新型三唑并嘧啶衍生物,它们对饥饿素0-酰基转移酶(GOAT)具有活性,尤其是它们是饥饿素0-酰基转移酶(GOAT)抑制剂。

[0007] 本发明的再一个目的是提供新型化合物,特别是三唑并嘧啶衍生物,其在体外和/或在体内对饥饿素0-酰基转移酶(GOAT)具有抑制作用,并且具有适宜的药理学和药动学性质以使用它们作为药物。

[0008] 本发明的再一个目的是提供有效的饥饿素0-酰基转移酶(GOAT)抑制剂,特别是用于治疗代谢疾病,对于肥胖症,包括但不限于患有Prader-Willi综合征(PWS)的患者的肥胖症,胰岛素抵抗和糖尿病,特别是2型糖尿病。

[0009] 本发明的另一个目标是提供治疗通过抑制患者的饥饿素0-酰基转移酶(GOAT)调介的疾病或状况的方法。

[0010] 本发明的另一个目标是提供包含至少一种根据本发明的化合物的药物组合物。

[0011] 本发明的另一个目标是提供至少一种根据本发明的化合物与一种或多种另外的治疗剂的组合。

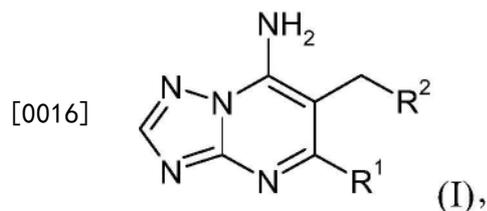
[0012] 通过上下文描述以及通过实施例,本发明的其它目标对于本领域技术人员而言变得明显。

[0013] 饥饿素0-酰基转移酶(GOAT)抑制剂是本领域已知的,例如参见WO2013/125732和WO 2015/073281中公开的化合物。本发明的三唑并嘧啶衍生物在结构上差别很大并且可以提供多种优点,例如增强的效力,高的代谢稳定性和/或化学稳定性,高的选择性和耐受性,提高的溶解度,穿越血脑屏障的能力以及形成稳定盐的可能性。

[0014] WO 2004/082383中描述了用于对抗植物线虫疾病的三唑并嘧啶衍生物。

发明内容

[0015] 在第一方面中,本发明涉及下式的化合物



[0017] 其中

[0018] R^1 选自组 R^1 -G1,其由Cl、Br、CN和 CH_3 组成,

[0019] 其中所述 CH_3 基团任选地被1-3个F或被1个OH取代;

[0020] R^2 选自组 R^2 -G1,其由苯基和吡啶基基团组成,

[0021] 其各自被1个含氟取代基 R^3 取代, R^3 选自由以下组成的组 R^3 -G1:

[0022] C_{1-6} -烷基,其被1个或多个F取代;

[0023] C_{3-7} -环烷基,其被1个或多个F取代且任选地另外被1个CN取代;

[0024] -O-(C_{1-6} -烷基),其被1个或多个F取代;

[0025] -O-(C_{1-3} -烷基)-(C_{3-7} -环烷基),其在所述环烷基部分中被1个或多个F取代和/或被1个单氟化或多氟化的 C_{1-3} -烷基基团取代;

- [0026] -S- (C₁₋₃-烷基), 其被1个或多个F取代;
- [0027] -S(=O) - (C₁₋₃-烷基), 其被1个或多个F取代;
- [0028] -SO₂- (C₁₋₃-烷基), 其被1个或多个F取代;
- [0029] -NH- (C₁₋₃-烷基), 其被1个或多个F取代;
- [0030] -NH- (C₁₋₄-烷基) - (C₃₋₇-环烷基), 其在所述环烷基部分中被1个或多个F取代;
- [0031] -NH- (C₃₋₇-环烷基), 其在所述环烷基部分中被1个或多个F取代;
- [0032] -C(=O) -O- (C₁₋₄-烷基), 其被1个或多个F取代;
- [0033] 杂环基, 其被1个或多个F取代和/或被1个单氟化或多氟化的C₁₋₃-烷基基团取代且其可额外地被1个OH取代; 和
- [0034] 杂芳基, 其被1个或多个F取代和/或被1个单氟化或多氟化的C₁₋₃-烷基基团取代且其可额外地被1个C₁₋₃-烷基基团取代;
- [0035] 其中各个杂环基基团选自4至7元单环环烷基基团, 其中1、2或3个CH₂-基团各自独立地被O、S、NH或C=O替代; 和
- [0036] 其中苯环可缩合至任何5至7元杂环; 和
- [0037] 其中各个杂芳基基团选自含1、2或3个独立选自N、O和S的杂原子的5元芳族环或选自含1个或2个N的6元芳族环;
- [0038] 且其可另外地被1个或2个取代基R⁴取代, R⁴各自独立地选自组R⁴-G1, 其由以下组成:
- [0039] F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-环烷基、OH、-O- (C₁₋₆-烷基)、-O- (C₁₋₃-烷基) - (C₃₋₇-环烷基)、-O- (C₁₋₃-烷基) - 杂环基、-O- (C₃₋₇-环烷基)、-O- 杂环基、-S- (C₁₋₃-烷基)、-SO- (C₁₋₃-烷基)、-SO₂- (C₁₋₃-烷基)、-C(=O) -NH₂、-C(=O) -NH (C₁₋₃-烷基)、-C(=O) -N (C₁₋₃-烷基)₂、-C(=O)OH、-C(=O) -O- (C₁₋₄-烷基)、-NH₂、-NH- (C₁₋₄-烷基)、-NH- (C₁₋₄-烷基) - (C₃₋₇-环烷基)、-NH- (C₃₋₇-环烷基)、-N=S(=O) (C₁₋₃-烷基)₂、杂环基和杂芳基,
- [0040] 其中所述-N=S(=O) (C₁₋₃-烷基)₂基团的所述烷基基团可被连接且与其所连的S原子一起形成4至7元含硫杂环,
- [0041] 其中各个烷基基团任选地被1-3个F或被1个OH、CN、COOH或-C(=O) -NH₂取代;
- [0042] 其中各个环烷基基团任选地被1个或2个F取代和/或被1个CN或-CH₃取代, 所述CN或-CH₃任选地被1-3个F取代;
- [0043] 其中各个杂环基基团选自单环或螺环4至7元环烷基基团, 其中1、2或3个CH₂-基团各自独立地被O、S、NH或C=O替代, 其中各个杂环基基团任选地被1至3个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自F、CN、OH和任选地被1个或多个F取代的C₁₋₃-烷基; 和
- [0044] 其中各个杂芳基基团选自含1、2或3个独立选自N、O和S的杂原子的5元芳族环或选自含1个或2个N的6元芳族环, 和其中各个杂芳基基团任选地被1或2个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自F、CN和任选地被1个或多个F取代的C₁₋₃-烷基;
- [0045] 其中各个所述烷基基团可被1个或多个F取代;
- [0046] 其同种型、互变异构体、立体异构体、代谢产物、前药、溶剂合物、水合物、和盐, 特别是其与无机或有机的酸或碱形成的生理上可接受的盐, 或其组合。
- [0047] 在定义中使用的扩展名-Gn旨在标识相应取代基的属n。例如, R-G1表示取代基R的属1。

[0048] 表述“任选地被1个或多个F原子取代”表示结合于相应基团或亚基的碳原子中没有或有一个或逐渐增多到全部H原子可以被F原子替代,优选1至5个H原子、或更优选1至3个H原子可以被F原子替代。

[0049] 在另一方面,本发明涉及药学组合物,其包含根据本发明的一种或多种通式I的化合物或一种或多种其药学上可接受的盐、以及任选的一种或多种惰性载体和/或稀释剂。

[0050] 在另一方面,本发明涉及治疗需要治疗的患者的通过抑制该患者的饥饿素O-酰基转移酶(GOAT)调介的疾病或状况的方法,其特征在于将通式I的化合物或其药学上可接受的盐施用于患者。

[0051] 根据本发明的另一方面,提供了治疗需要治疗的患者的代谢疾病或紊乱的方法,所述疾病或紊乱例如肥胖症(包括但不限于患有Prader-Willi综合征的患者的肥胖症),胰岛素抵抗,和糖尿病,特别是2型糖尿病,所述方法的特征在于将治疗有效量的通式I的化合物或其药学上可接受的盐施用于所述患者。

[0052] 根据本发明的另一方面,提供了通式I的化合物或其药学上可接受的盐用于制造用于本申请上下文所述的治疗方法的药物的用途。

[0053] 根据本发明的另一方面,提供了通式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于本申请上下文所述的治疗方法

[0054] 在另一方面,本发明涉及治疗患者的通过抑制饥饿素O-酰基转移酶(GOAT)调介的疾病或状况的方法,其包括以下步骤:向需要此类治疗的患者施用治疗有效量的通式I的化合物或其药学上可接受的盐与治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂的组合。

[0055] 在另一方面,本发明涉及通式I的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种另外的治疗剂的组合用于治疗通过抑制饥饿素O-酰基转移酶(GOAT)调介的疾病或状况的用途。

[0056] 在另一方面,本发明涉及药物组合物,其包含根据通式I的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种另外的治疗剂、以及任选的一种或多种惰性载体和/或稀释剂。

[0057] 通过本申请上下文所述的说明书和实验部分,本发明的其它方面对于本领域技术人员而言变得明显。

具体实施方式

[0058] 除非另外说明,否则基团、残基、和取代基,特别是 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 ,如上下文所定义。如果在一种化合物中出现数次残基、取代基、或基团,例如 R^3 ,它们可以具有相同或不同的含义。根据本发明的化合物的单独基团和取代基的一些优选含义将在下文给出。这些定义中的任何定义和各个定义可以相互组合。

[0059] R^1 :

[0060] R^1 -G1:

[0061] 基团 R^1 优选地选自如前文所定义的组 R^1 -G1。

[0062] R^1 -G2:

[0063] 在一个实施方案中,所述基团 R^1 选自基团 R^1 -G2,其由以下组成: Cl 、 CH_2OH 和 CH_3 ,其中所述 CH_3 基团任选地被1-3个F取代。

[0064] R^1 -G3:

[0065] 在一个实施方案中,所述基团 R^1 选自基团 R^1 -G3,其由以下组成: $C1$ 、 CH_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 和 CF_3 。

[0066] R^1 -G4:

[0067] 在另一个实施方案中,所述基团 R^1 选自基团 R^1 -G4,其由以下组成: $C1$ 、 CH_3 和 $-CHF_2$ 。

[0068] R^1 -G5:

[0069] 在另一个实施方案中,所述基团 R^1 选自基团 R^1 -G5,其由以下组成: $-CH_3$ 和 $C1$ 。

[0070] R^1 -G6:

[0071] 在另一个实施方案中,所述基团 R^1 选自基团 R^1 -G6,其由以下组成: CH_3 。

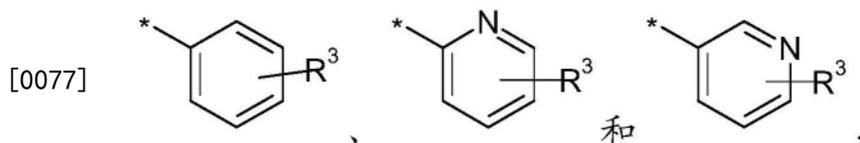
[0072] R^2 :

[0073] R^2 -G1:

[0074] 基团 R^2 优选地选自如前文所定义的组 R^2 -G1。

[0075] R^2 -G2:

[0076] 在另一个实施方案中,所述基团 R^2 各自独立地选自组 R^2 -G2,其由以下组成:

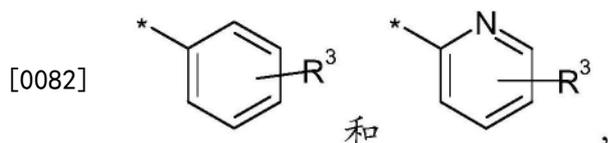


[0078] 其各自另外被1个或2个取代基 R^4 取代。

[0079] 优选地, R^3 选自如本申请所定义的组 R^3 -G2或 R^3 -G3,且 R^4 选自如本申请所定义的组 R^4 -G2或 R^4 -G3。

[0080] R^2 -G3:

[0081] 在另一个实施方案中,所述基团 R^2 各自独立地选自组 R^2 -G3,其由以下组成:



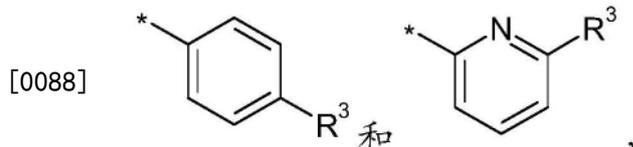
[0083] 其各自任选地被1个或2个取代基 R^4 取代。

[0084] 优选地, R^3 选自如本申请所定义的组 R^3 -G2或 R^3 -G3,且 R^4 选自如本申请所定义的组 R^4 -G2或组 R^4 -G3a和 R^4 -G3b的组合。

[0085] 优选地,取代基 R^3 连接至苯基或吡啶基环的3或4位。

[0086] R^2 -G3a:

[0087] 在另一个实施方案中,所述基团 R^2 各自独立地选自组 R^2 -G3a,其由以下组成:

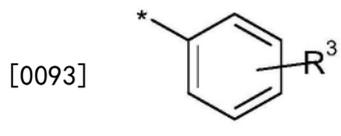


[0089] 其各自任选地被1个或2个取代基 R^4 取代。

[0090] 优选地, R^3 选自如本申请所定义的组 R^3 -G3或 R^3 -G4,且 R^4 选自如本申请所定义的组 R^4 -G3a和 R^4 -G3b的组合或选自组 R^4 -G4。

[0091] R^2 -G4:

[0092] 在另一个实施方案中,所述基团 R^2 各自独立地选自组 R^2 -G4,其由以下组成:



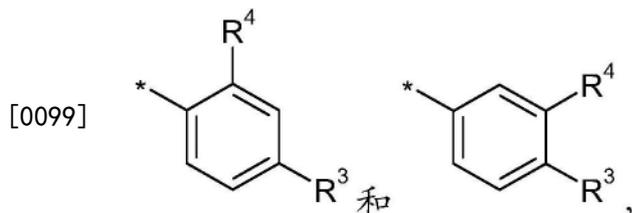
[0094] 其任选地另外被1个取代基 R^4 取代。

[0095] 优选地, R^3 选自如本申请所定义的组 R^3 -G3或 R^3 -G4a,且 R^4 选自如本申请所定义的组 R^4 -G3a或 R^4 -G4a。

[0096] 优选地,取代基 R^4 位于苯环的3或4位。

[0097] R^2 -G4a:

[0098] 在另一个实施方案中,所述基团 R^2 各自独立地选自组 R^2 -G4a,其由以下组成:

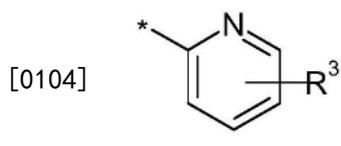


[0100] 其中 R^3 选自组 R^3 -G3和 R^3 -G4a之一,且 R^4 为H或选自组 R^4 -G3a和 R^4 -G4a之一。

[0101] 优选地, R^3 来自组 R^3 -G3a且 R^4 选自如本申请所定义的组 R^4 -G4a,或 R^4 为H。

[0102] R^2 -G5:

[0103] 在另一个实施方案中,所述基团 R^2 各自独立地选自组 R^2 -G5,其由以下组成:

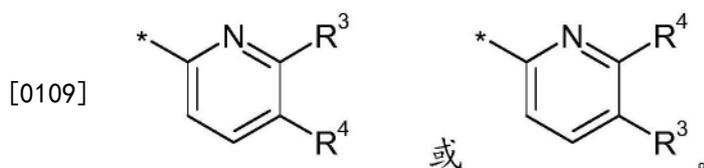


[0105] 其任选地另外被1个取代基 R^4 取代。

[0106] 优选地, R^3 选自如本申请所定义的组 R^3 -G3a或 R^3 -G4b,且若存在,则 R^4

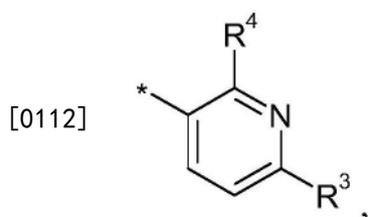
[0107] 优选地选自如本申请所定义的组 R^4 -G3b或 R^4 -G4b。

[0108] 优选地,取代基 R^3 ,且若存在,则取代基 R^4 位于以下位置:



[0110] R^2 -G6:

[0111] 在另一个实施方案中,所述基团 R^2 独立地选自组 R^2 -G6,其由以下组成:



[0113] 其中

[0114] R^3 选自组 R^3 -G5至 R^3 -G4c之一,且 R^4 为H或选自组 R^4 -G3b和 R^4 -G4b2之一。

[0115] 优选地, R^3 选自如本申请所定义的组 R^3 -G4c,且 R^4 选自组 R^4 -G4b2,或 R^4 为H。

- [0116] R^3
- [0117] R^3 -G1:
- [0118] 基团 R^3 优选地选自如前文所定义的组 R^3 -G1。
- [0119] R^3 -G2:
- [0120] 在另一个实施方案中,所述基团 R^3 选自组 R^3 -G2,其由以下组成:
- [0121] C_{1-3} -烷基,其被1个或多个F取代;
- [0122] C_{3-6} -环烷基,其被1个或多个F取代且任选地另外被1个CN取代;
- [0123] -O- (C_{1-4} -烷基),其被1个或多个F取代;
- [0124] -O-CH₂- (C_{3-6} -环烷基),其在所述环烷基部分中被1个或多个F取代和
- [0125] /或被1个单氟化或多氟化的 C_{1-3} -烷基基团取代;
- [0126] -S- (C_{1-3} -烷基),其被1个或多个F取代;
- [0127] -S(=O)- (C_{1-3} -烷基),其被1个或多个F取代;
- [0128] -SO₂- (C_{1-3} -烷基),其被1个或多个F取代;
- [0129] -NH- (C_{1-3} -烷基),其被1个或多个F取代;
- [0130] -NH-CH₂- (C_{3-6} -环烷基),其在所述环烷基部分中被1个或多个F取代;
- [0131] -NH- (C_{3-6} -环烷基),其在所述环烷基部分中被1个或多个F取代;
- [0132] -C(=O)-O- (C_{1-4} -烷基),其被1个或多个F取代;
- [0133] 杂环基,其被1个或多个F取代和/或被1个单氟化或多氟化的 C_{1-3} -烷基基团取代且其可额外地被1个OH取代;和
- [0134] 杂芳基,其被1个或多个F取代和/或被1个单氟化或多氟化的 C_{1-3} -烷基基团取代且其可额外地被1个 C_{1-3} -烷基基团取代;
- [0135] 其中各个杂环基基团选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基;和
- [0136] 其中各个杂芳基基团选自含1或2个独立选自N、O和S的杂原子的5元芳族环。
- [0137] R^3 -G3:
- [0138] 在另一个实施方案中,所述基团 R^3 选自组 R^3 -G3,其由以下组成:
- [0139] C_{1-3} -烷基,其被1至3个F取代;
- [0140] 环丁基,其被1个或2个F取代且任选地另外被1个CN取代;
- [0141] -O- (C_{1-3} -烷基),其被1至3个F取代;
- [0142] -O-CH₂-环丙基,其在所述环丙基部分中被1个或2个F和/或被1个CF₃基团取代;
- [0143] -S-CH₃,其被1至3个F取代;
- [0144] -S(=O)-CH₃,其被1至3个F取代;
- [0145] -SO₂-CH₃,其被1至3个F取代;
- [0146] -NH- (C_{1-3} -烷基),其被1至3个F取代;
- [0147] -NH-CH₂-环丙基,其在所述环丙基部分中被1个或2个F取代;
- [0148] -NH-环丁基,其在所述环丁基部分中被1个或2个F取代;
- [0149] -C(=O)-O- (C_{1-3} -烷基),其被1至3个F取代;
- [0150] 杂环基,其被1个或2个F和/或被1个CF₃基团取代且其可额外地被1个OH取代;和
- [0151] 杂芳基,其被1个F和/或被1个CF₃基团取代,且其可另外地被1个CH₃基团取代;

[0152] 其中各个杂环基基团选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基；和

[0153] 其中各个杂芳基基团选自呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。

[0154] R^3 -G3a:

[0155] 在另一个实施方案中,所述基团 R^3 选自组 R^3 -G3a,其由以下组成:

[0156] C_{1-3} -烷基,其被1至3个F取代;

[0157] -O- (C_{1-3} -烷基),其被1至3个F取代;

[0158] -O- CH_2 -环丙基,其在所述环丙基部分中被1个或2个F和/或被1个 CF_3 基团取代;

[0159] -NH- (C_{1-3} -烷基),其被1至3个F取代;

[0160] -NH- CH_2 -环丙基,其在所述环丙基部分中被1个或2个F取代;

[0161] -NH-环丁基,其在所述环丁基部分中被1个或2个F取代;

[0162] 杂环基,其被1个或2个F和/或被1个 CF_3 基团取代且其可额外地被1个OH取代;和

[0163] 杂芳基,其被1个F和/或被1个 CF_3 基团取代,且其可另外地被1个 CH_3 基团取代;

[0164] 其中各个杂环基基团选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基;和

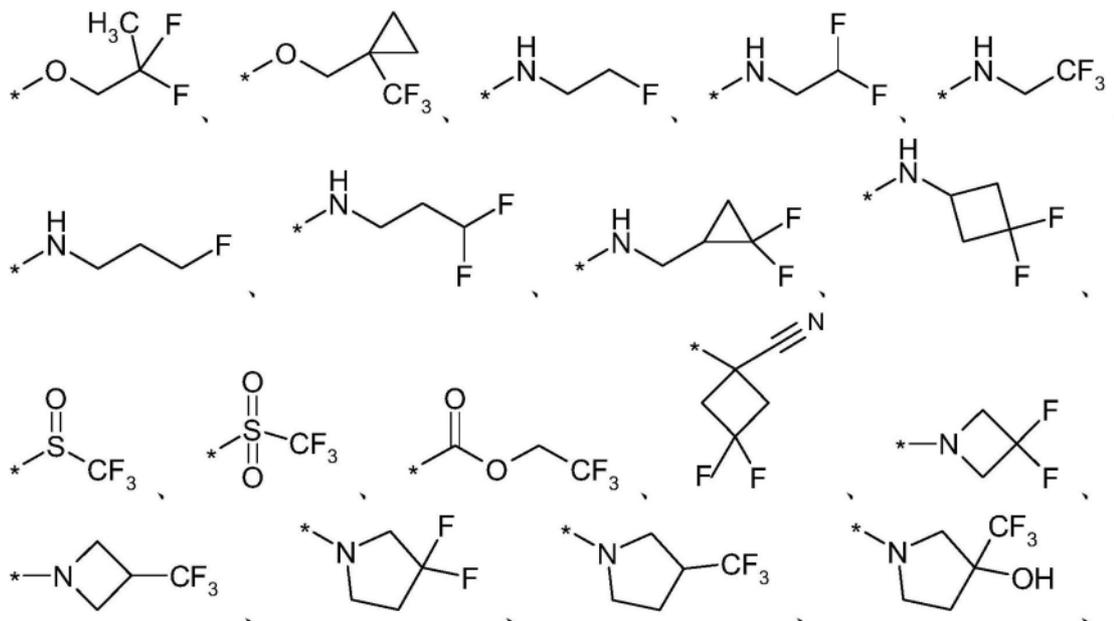
[0165] 其中各个杂芳基基团选自呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。

[0166] R^3 -G4:

[0167] 在另一个实施方案中,所述基团 R^3 选自组 R^3 -G4,其由以下组成:

[0168] $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-O-CH_2F$ 、 $-O-CH_2-CH_2-F$ 、 $-O-CH_2-CHF_2$ 、 $-O-CH_2-CF_3$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-F$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CF_3$ 、 $-S-CF_3$ 、

[0169]



[0181] 在另一个实施方案中,所述基团 R^3 选自组 R^3 -G4c,其由以下组成: $-CF_3$ 。

[0182] R^3 -G5:

[0183] 在另一个实施方案中,所述基团 R^3 选自组 R^3 -G5,其由以下组成: $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 和 $-O-CH_2F$ 。

[0184] R^4

[0185] R^4 -G1:

[0186] 基团 R^4 优选地选自如前文所定义的组 R^4 -G1。

[0187] R^4 -G2:

[0188] 在另一个实施方案中,所述基团 R^4 各自独立地选自组 R^4 -G2,其由以下组成:

[0189] F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-6} -烷基、 $-O-(C_{1-6}$ -烷基)、 $-O-(C_{3-7}$ -环烷基)、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-3}$ -烷基)、 $-C(=O)-N(C_{1-3}$ -烷基) $_2$ 、 $-C(=O)-O-(C_{1-4}$ -烷基)、 $-NH_2$ 、 $-N=S(=O)(C_{1-3}$ -烷基) $_2$ 、杂环基和杂芳基,

[0190] 其中所述 $-N=S(=O)(C_{1-3}$ -烷基) $_2$ 基团的所述烷基基团可被连接且与其所连的S原子一起形成4至7元含硫杂环,

[0191] 其中各个烷基基团任选地被1-3个F取代;

[0192] 其中各个杂环基基团选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基;

[0193] 其中各个杂芳基基团选自含1或2个独立选自N、O和S的杂原子的5元芳族环。

[0194] R^4 -G2a:

[0195] 在另一个实施方案中,所述基团 R^4 各自独立地选自组 R^4 -G2a,其由以下组成:

[0196] F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-3} -烷基、 $-O-(C_{1-3}$ -烷基)、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-3}$ -烷基)、 $-C(=O)-N(C_{1-3}$ -烷基) $_2$ 、 $-C(=O)-O-(C_{1-4}$ -烷基)、 $-N=S(=O)(C_{1-3}$ -烷基) $_2$ 和杂芳基,

[0197] 其中所述 $-N=S(=O)(C_{1-3}$ -烷基) $_2$ 基团的所述烷基基团可被连接且与其所连的S原子一起形成4至7元含硫杂环,

[0198] 其中各个烷基基团任选地被1-3个F取代;

[0199] 其中各个杂芳基基团选自含1或2个独立选自N、O和S的杂原子的5元芳族环。

[0200] R^4 -G2b:

[0201] 在另一个实施方案中,所述基团 R^4 各自独立地选自组 R^4 -G2b,其由以下组成:

[0202] F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-3} -烷基、 $-O-(C_{1-3}$ -烷基)、 $-NH_2$ 、杂环基和杂芳基,

[0203] 其中各个烷基基团任选地被1-3个F取代;

[0204] 其中各个杂环基基团选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基;

[0205] 其中各个杂芳基基团选自含1或2个独立选自N、O和S的杂原子的5元芳族环。

[0206] R^4 -G3:

[0207] 在另一个实施方案中,所述基团 R^4 各自独立地选自组 R^4 -G3,其由以下组成:

[0208] F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-3} -烷基、 $-O-(C_{1-3}$ -烷基)、 $-O$ -环丁基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-3}$ -烷基)、 $-C(=O)-N(C_{1-3}$ -烷基) $_2$ 、 $-C(=O)-O-(C_{1-3}$ -烷基)、 $-NH_2$ 、 $-N=S(=O)(CH_3)_2$ 、杂环基和杂芳基,其中各个烷基基团任选地被1-3个F取代;

[0209] 其中各个杂环基基团选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷

基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基；

[0210] 其中各个杂芳基基团选自呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。

[0211] R^4 -G3a:

[0212] 在另一个实施方案中,所述基团 R^4 各自独立地选自组 R^4 -G3a,其由以下组成:

[0213] F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-3} -烷基、-O- (C_{1-3} -烷基)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH (C_{1-3} -烷基)、-C(=O)-N(C_{1-3} -烷基)₂、-C(=O)-O- (C_{1-3} -烷基)、-N=S(=O) (CH₃)₂、杂环基和杂芳基,

[0214] 其中各个烷基基团任选地被1-3个F取代;

[0215] 其中各个杂环基基团选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基;

[0216] 其中各个杂芳基基团选自呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。

[0217] R^4 -G3b:

[0218] 在另一个实施方案中,所述基团 R^4 各自独立地选自组 R^4 -G3b,其由以下组成:

[0219] F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-3} -烷基、-O- (C_{1-3} -烷基)、-NH₂、杂环基和杂芳基,

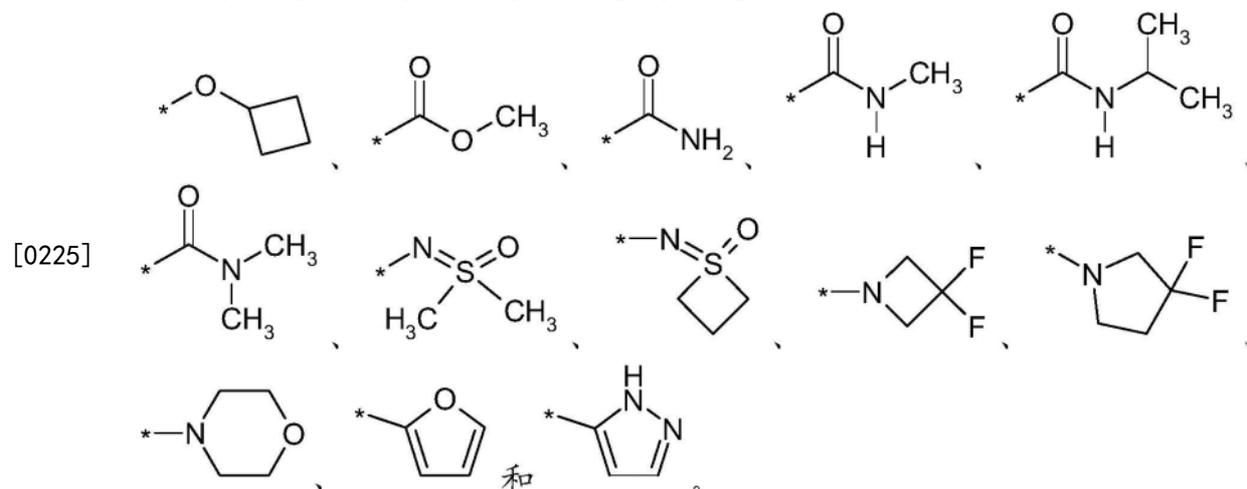
[0220] 其中各个烷基基团任选地被1-3个F取代;

[0221] 其中各个杂环基基团选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基;

[0222] 其中各个杂芳基基团选自呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。

[0223] R^4 -G4:

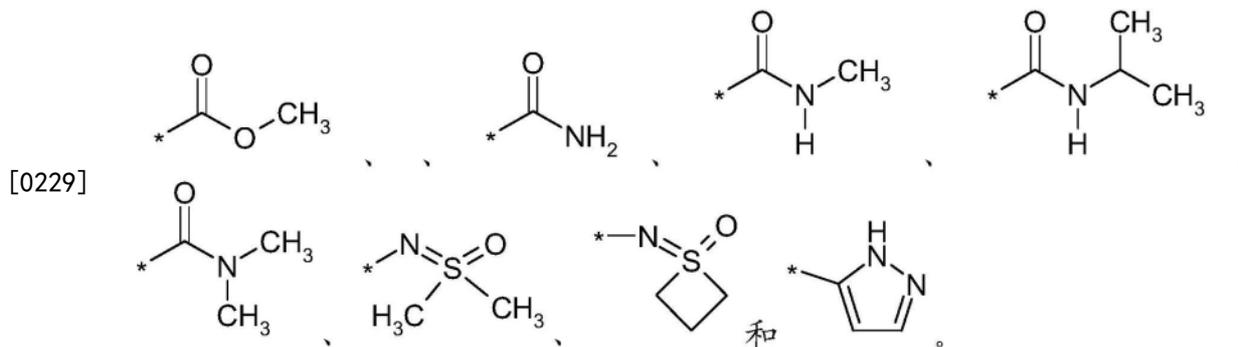
[0224] 在另一个实施方案中,所述基团 R^4 各自独立地选自组 R^4 -G4,其由以下组成:H、F、Cl、Br、-CN、-CH₃、-CF₃、-O-CH₃、-O-CF₃、-O-CH₂CH₃、-NH₂、



[0226] R^4 -G4a:

[0227] 在另一个实施方案中,所述基团 R^4 各自独立地选自组 R^4 -G4a,其由以下组成:

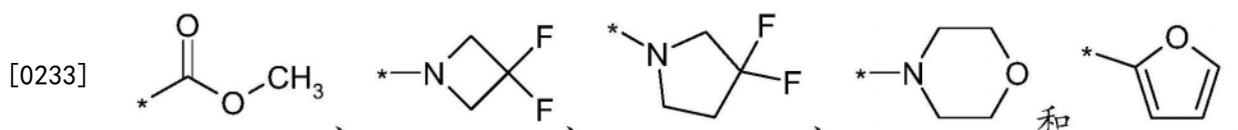
[0228] H、F、Cl、Br、-CN、-CH₃、-CF₃、-O-CH₃、-O-CF₃、-O-CH₂CH₃、



[0230] R^4 -G4b:

[0231] 在另一个实施方案中,所述基团 R^4 各自独立地选自组 R^4 -G4b,其由以下组成:

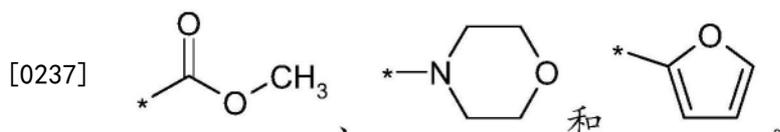
[0232] H、F、Cl、Br、-CN、-CH₃、-CF₃、-O-CH₃、-O-CF₃、-O-CH₂CH₃、-NH₂,



[0234] R^4 -G4b2:

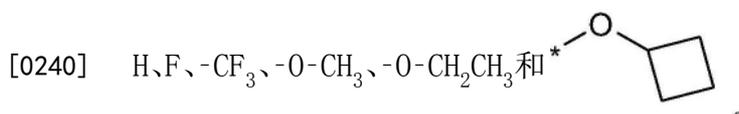
[0235] 在另一个实施方案中,所述基团 R^4 各自独立地选自组 R^4 -G4b2,其由以下组成:

[0236] H、F、Cl、Br、-CN、-CH₃、-CF₃、-O-CH₃、-O-CF₃、-NH₂,



[0238] R^4 -G4c:

[0239] 在另一个实施方案中,所述基团 R^4 各自独立地选自组 R^4 -G4c,其由以下组成:



[0241] R^4 -G5:

[0242] 在另一个实施方案中,所述基团 R^4 各自独立地选自组 R^4 -G5,其由以下组成:H、F、Br、-CN、-CH₃、-CF₃和-O-CH₃。

[0243] R^4 -G5a:

[0244] 在另一个实施方案中,所述基团 R^4 各自独立地选自组 R^4 -5a,其由以下组成:

[0245] H、Br、-CN和-O-CH₃。

[0246] \underline{n}

[0247] 如下所用的指数 n 为选自0、1和2的整数。

[0248] 优选地, n 为0或1。

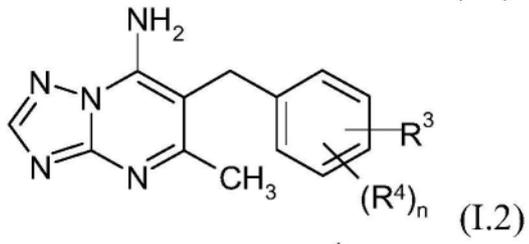
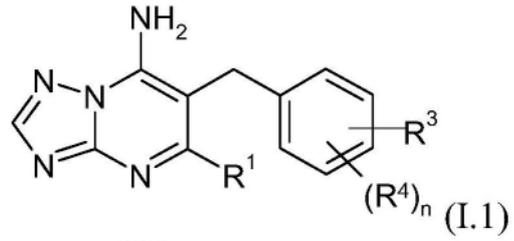
[0249] 更优选地, n 为0。

[0250] 最优选地, n 为1。

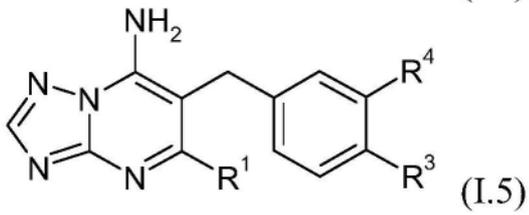
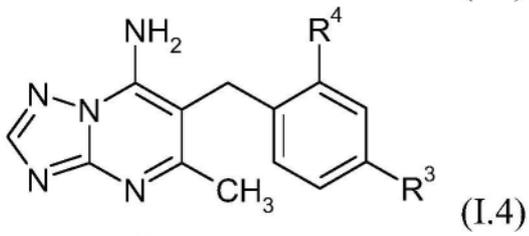
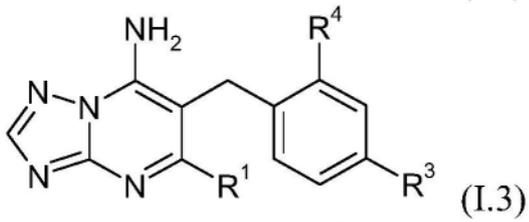
[0251] 在另一个实施方案中, n 为2。

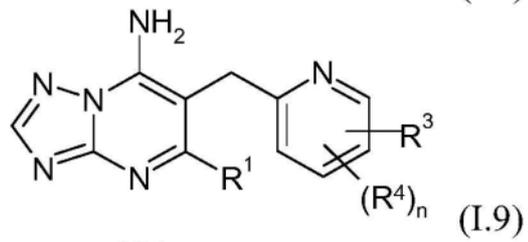
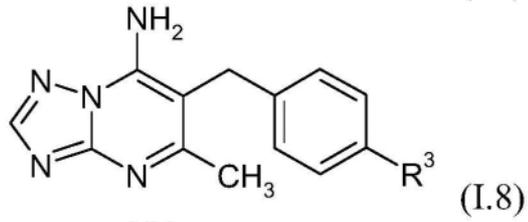
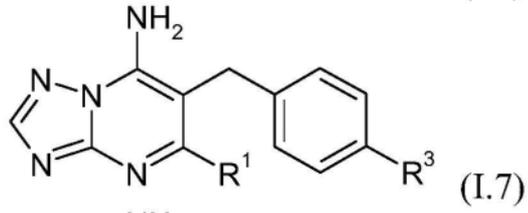
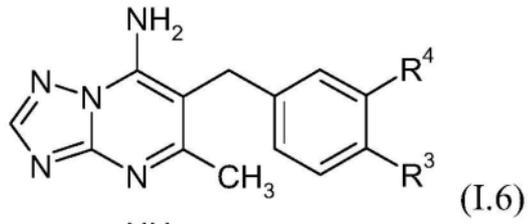
[0252] 式I化合物的以下优选实施方式使用通式(I.1)至(I.16)描述,其中包括其任何互变异构体、溶剂合物、水合物和盐,特别是其药学上可接受的盐。 R^1 、 R^3 、 R^4 和 n 如本申请所定

义。

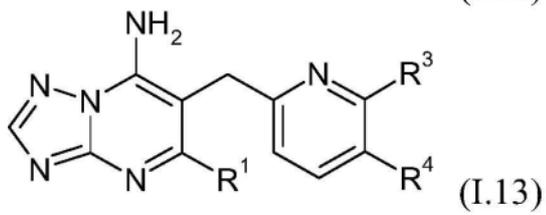
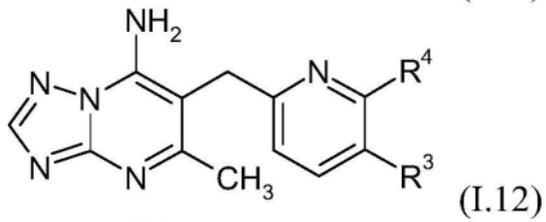
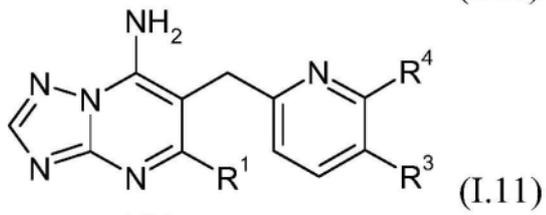
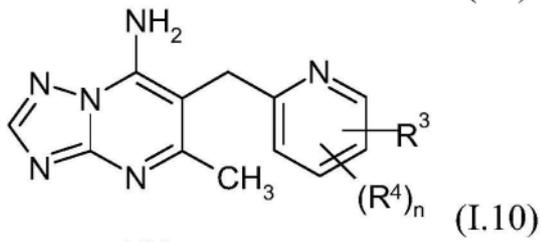


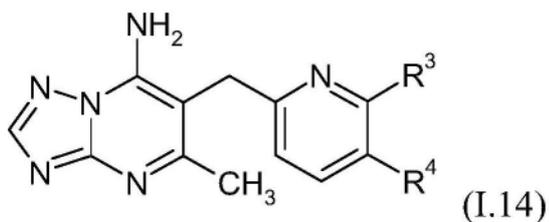
[0253]



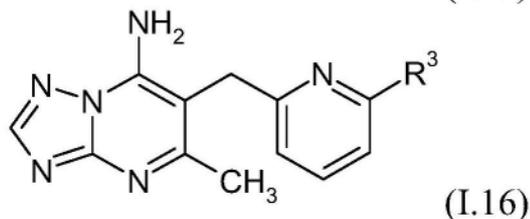
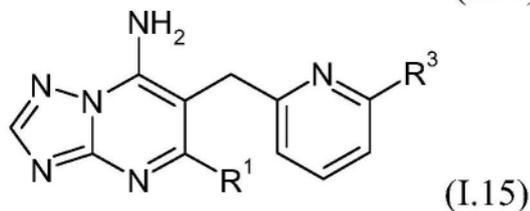


[0254]





[0255]



[0256] 下表1中列出了根据本发明的优选的亚实施方案(E)的实例,其中每个实施方案的每个取代基均根据上文所定义,且其中式I和I.1至I.16的所有其它取代基均根据上文所定义。例如,在R¹-下的列中和E1行中的-G1条目表示在实施方案E1中取代基R¹选自对R¹-G1给定的定义。对于通式中包含的其它变量同样适用。

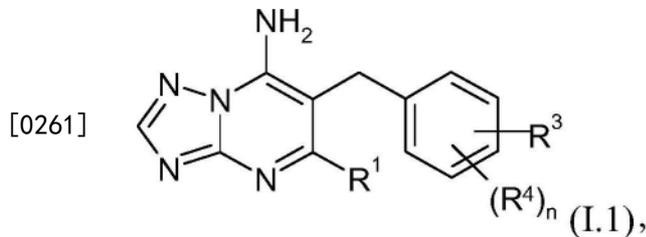
[0257] 表1:

[0258]

E	式	R ¹ -	R ² -	R ³ -	R ⁴ -	取代基 R ⁴ 的数量 n
E1	I	-G1	-G1	-G1	-G1	0, 1 或 2
E2	I	-G1	-G1	-G1	-G1	0 或 1
E3	I	-G2	-G2	-G2	-G2	0 或 1
E4	I	-G3	-G2	-G2	-G2	0 或 1
E5	I	-G6	-G2	-G2	-G2	0 或 1
E6	I	-G3	-G2	-G3	-G3	0 或 1
E7	I	-G3	-G2	-G4	-G4	0 或 1
E8	I	-G3	-G2	-G4	-G5	0 或 1
E9	I	-G3	-G2	-G4	-G5a	0 或 1
E10	I	-G3	-G2	-G4c	-G3	0 或 1
E11	I	-G3	-G2	-G4c	-G4	0 或 1
E12	I	-G3	-G2	-G5	-G3	0 或 1
E13	I	-G3	-G2	-G5	-G4	0 或 1
E14	I	-G3	-G2	-G5	-G5	0 或 1
E15	I	-G3	-G3	-G3	-G3	0 或 1
E16	I	-G3	-G3	-G4	-G4	0 或 1
E17	I	-G3	-G3	-G4	-G5	0 或 1
E18	I	-G3	-G3	-G4	-G5a	0 或 1
E19	I	-G3	-G3	-G4c	-G3	0 或 1
E20	I	-G3	-G3	-G4c	-G4	0 或 1
E21	I	-G3	-G3	-G5	-G3	0 或 1

E	式	R ¹ -	R ² -	R ³ -	R ⁴ -	取代基 R ⁴ 的数量 n
E22	I	-G3	-G3	-G5	-G4	0 或 1
E23	I	-G3	-G3	-G5	-G5	0 或 1
E24	I	-G3	-G3a	-G3	-G3	0 或 1
E25	I	-G3	-G3a	-G4	-G4	0 或 1
E26	I	-G3	-G3a	-G4	-G5	0 或 1
E27	I	-G5	-G4	-G3	-G2a	0 或 1
[0259] E28	I	-G5	-G4	-G3a	-G3a	0 或 1
E29	I	-G5	-G4	-G4a	-G4a	0 或 1
E30	I	-G5	-G4a	-G3	-G2a	0 或 1
E31	I	-G5	-G4a	-G3a	-G4a	0 或 1
E32	I	-G5	-G4a	-G4a	-G4a	0 或 1
E33	I	-G5	-G5	-G3a	-G4b	0 或 1
E34	I	-G5	-G5	-G4b	-G4b	0 或 1
E35	I	-G5	-G5	-G5	-G4b	0 或 1

[0260] 另一实施方案涉及下式的化合物

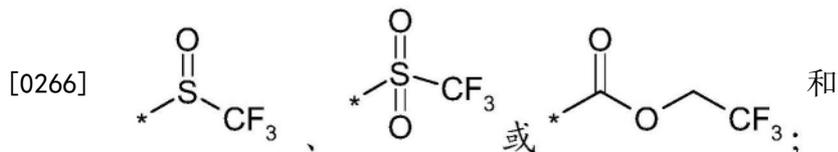


[0262] 其中

[0263] R¹为CH₃或Cl;

[0264] n为0或1;

[0265] R³为-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-O-CF₃、-O-CHF₂、-O-CH₂F、-O-CH₂-CH₂-F、-O-CH₂-CHF₂、-O-CH₂-CF₃、-O-CH₂-CH₂-CH₂-F、-O-CH₂-CH₂-CF₃、-S-CF₃,



[0267] R⁴为F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₃-烷基、-O-(C₁₋₃-烷基)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₃-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₃-烷基)₂、-C(=O)-O-(C₁₋₃-烷基)、-N=S(=O)(CH₃)₂、杂环基或杂芳基,

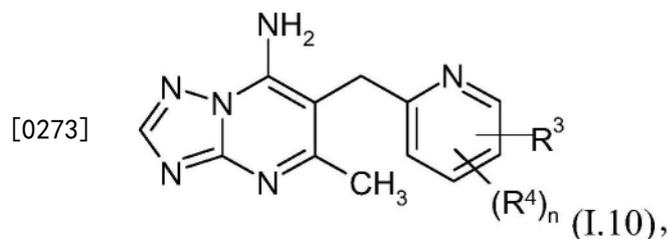
[0268] 其中各个烷基基团任选地被1-3个F取代;

[0269] 其中各个杂环基基团选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基;

[0270] 其中各个杂芳基基团选自呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基;

[0271] 或其盐,尤其是其药学上可接受的盐。

[0272] 另一实施方案涉及下式的化合物



[0274] 其中

[0275] n为0或1;

[0276] R³为:

[0277] C₁₋₃-烷基,其被1至3个F取代;

[0278] -O-(C₁₋₃-烷基),其被1至3个F取代;

[0279] -O-CH₂-环丙基,其在所述环丙基部分中被1个或2个F和/或被1个CF₃基团取代;

[0280] -NH-(C₁₋₃-烷基),其被1至3个F取代;

[0281] -NH-CH₂-环丙基,其在所述环丙基部分中被1个或2个F取代;

[0282] -NH-环丁基,其在所述环丁基部分中被1个或2个F取代;

[0283] 杂环基,其被1个或2个F和/或被1个CF₃基团取代且其可额外地被1个OH取代;或

[0284] 杂芳基,其被1个F和/或被1个CF₃基团取代,且其可另外地被1个CH₃基团取代;

[0285] 其中各个杂环基基团选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基;和

[0286] 其中各个杂芳基基团选自呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基;和

[0287] R⁴为F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₃-烷基、-O-(C₁₋₃-烷基)、-NH₂、杂环基或杂芳基,

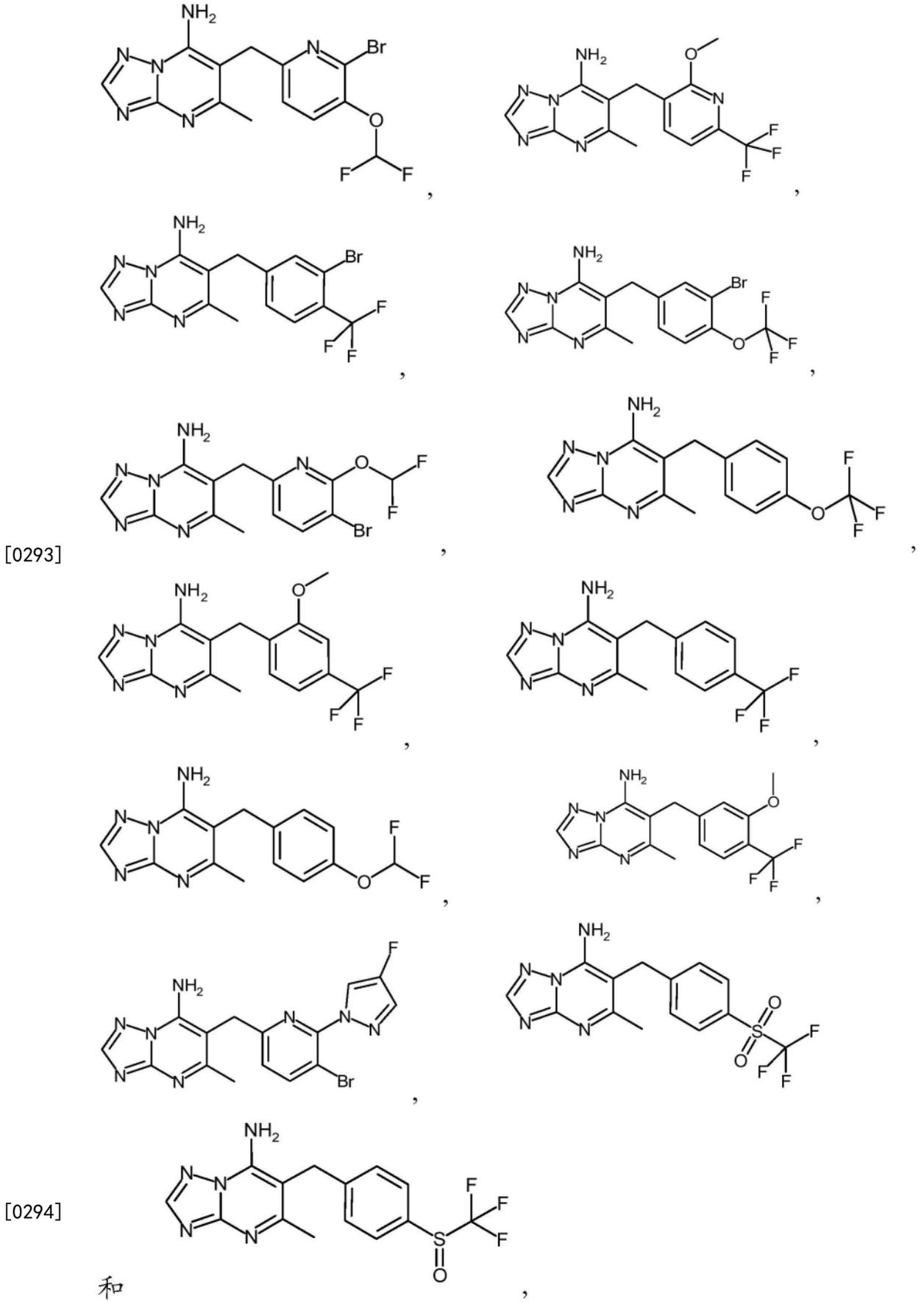
[0288] 其中各个烷基基团任选地被1-3个F取代;

[0289] 其中各个杂环基基团选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基;

[0290] 其中各个杂芳基基团选自呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基;

[0291] 或其盐,尤其是其药学上可接受的盐。

[0292] 本发明优选的化合物包括:



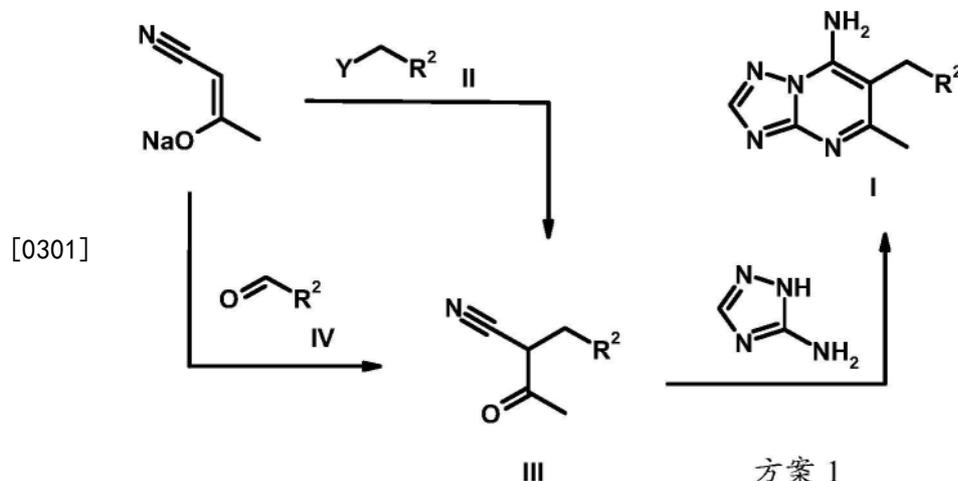
[0296] 特别优选的化合物,包括它们的互变异构体和立体异构体、其盐、或其任何溶剂合物或水合物,描述在下文中的实验部分。

[0297] 根据本发明的化合物和它们的中间体可以使用本领域技术人员已知的合成方法获得,并且描述于例如有机合成的文献中。

[0298] 此外,本发明提供制备式I的化合物的方法。

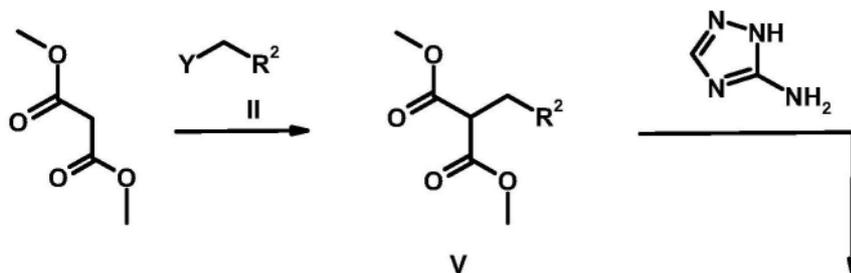
[0299] 最佳反应条件和反应时间可根据所使用的特定反应物而变化。除非另有指定,否则溶剂、温度、压力、和其它反应条件可容易由本领域技术人员所选择。具体过程在合成实施例部分给出。通常,反应进程如果需要可以通过薄层色谱(TLC)或LC-MS监测,中间体和产物可以通过硅胶色谱、HPLC和/或通过重结晶纯化。下文的实施例是说明性的,且如本领域技术人员认识到的,可以如单独化合物所需修改特定的试剂或条件,而无需进行过度实验。用于下文方法的起始材料和中间体或可商购,或可容易由本领域技术人员从商购材料制备。

[0300] 式I的化合物可以通过方案1、2或3中所述的方法制备:

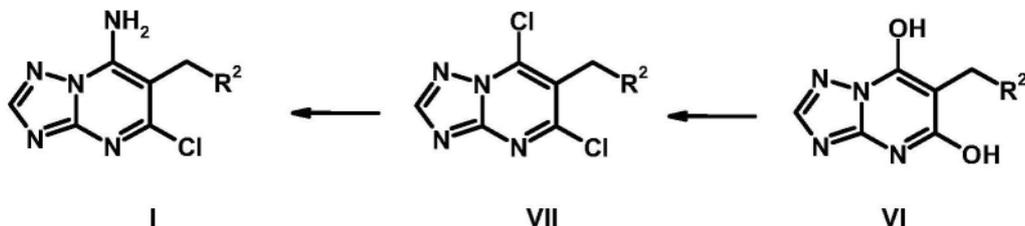


[0302] 如方案1所示,氰基丙酮钠盐((E)-1-氰基丙-1-烯-2-醇钠盐)与式II的烷基化剂(Y=Cl, Br, I, OMs, OTs)在适当的溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺中,得到式III的化合物。或者,可通过直接脯氨酸催化的氰基丙酮钠盐的级联还原性烷基化反应得到式III的化合物:在适当的氨基酸(如脯氨酸)和适当的有机氢源(例如1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸二乙基酯)存在下,氰基丙酮钠盐((E)-1-氰基丙-1-烯-2-醇钠盐)与式IV的醛在适当的溶剂例如乙醇中反应,得到式III的化合物。

[0303] 使式III的化合物与1H-1,2,4-三唑-3-胺在适当的溶剂如正丙酸或2,2-二甲基丙酸中反应,得到式I的化合物。



[0304]

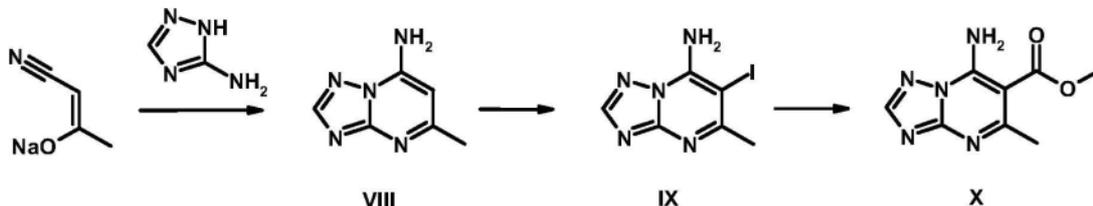


方案 2

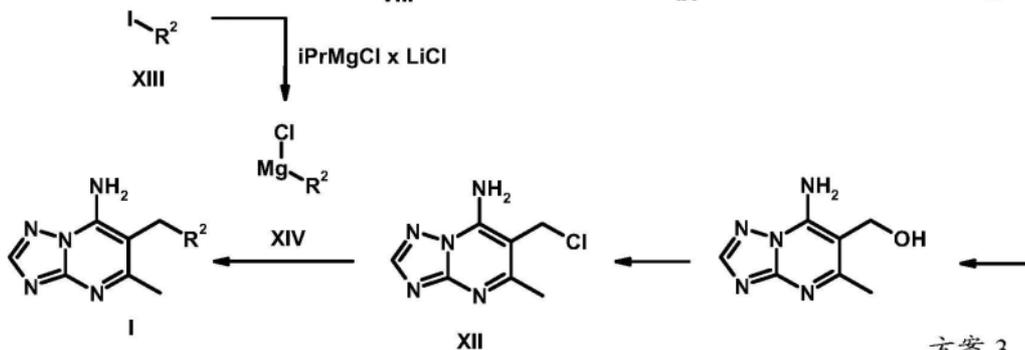
[0305] 如方案2所示,在适当的碱例如氢氧化钠存在下,丙二酸二甲基酯与式II的烷基化剂(Y=Cl,Br,I,OMs,OTs)在适当的溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺中反应,得到式V的化合物。

[0306] 在适当的碱例如三正丁胺的存在下,丙二酸酯衍生物V与1H-1,2,4-三唑-3-胺反应,得到式VI的化合物。可使用适当的试剂,例如三氯氧磷,将二羟基衍生物VI转化为相应的二氯化物VII。

[0307] 使式VII的化合物与氨在适当的溶剂例如1,4-二噁烷或甲醇中反应,得到式I的化合物。



[0308]



方案 3

[0309] 如方案3所示,将氰基丙酮钠盐((E)-1-氰基丙-1-烯-2-醇钠盐)与1H-1,2,4-三唑-3-胺在适当的溶剂如冰醋酸中反应,得到式VIII的化合物。使式VIII的化合物与适当的试剂如氯胺-T(N-氯甲苯磺酰胺,钠盐)在碘化钠存在下、在适当的溶剂如冰醋酸中反应,得到式IX的化合物。在适当的溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺中,在甲醇、适当的催化剂如[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)和适当的碱例如三乙胺的存在下,化合物IX可与一氧化碳反应,得到酯X。

[0310] 酯X与还原剂例如双(2-甲氧基乙氧基)铝氢化钠(Red-Al®)或氢化铝锂在适宜的溶剂例如甲苯/四氢呋喃混合物中的还原得到醇XI。醇XI可以使用适宜的试剂(例如草酰氯)在适当的溶剂中(例如1-甲基-2-吡咯烷酮或四氢呋喃)转化为相应的氯化物XII。

[0311] 可以在适当的溶剂例如四氢呋喃中,使用适当的试剂例如异丙基氯化镁氯化锂配合物,将式XIII的碘化物转化为相应的式XIV的镁试剂。在适当的溶剂如四氢呋喃中,在氰化铜(I)二(氯化锂)配合物存在下,使式XIV的镁试剂与式XII的化合物反应,得到式I的化合物。

[0312] 通过本领域已知方法且如下文实施例例证的式I的化合物的进一步修饰可以用于制备本发明的另外的化合物。

[0313] 所示的合成路线可随使用的保护基团而变化。例如,存在的潜在反应性基团(例如羟基,羰基,羧基,氨基,烷基氨基,或亚氨基)可以在反应过程中由常规保护基团来保护,所述常规保护基团在反应之后再次裂解。用于相应官能团以及它们的移除的适宜保护基团是本领域技术人员公知的,并且描述于有机合成的文献,例如描述于“Protecting Groups, 3rd Edition”, Philip J. Kocienski, Theime, 2005或“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition”, Peter G.M. Wuts, Theadora W. Greene, John Wiley and Sons, 2007。

[0314] 可以如下文所述将通式I的化合物拆分成它们的对映异构体和/或非对映异构体。因此,例如,可以将顺式/反式混合物拆分成它们的顺式/反式异构体,可以将外消旋化合物分离成它们的对映异构体。

[0315] 可以例如通过色谱法将顺式/反式混合物拆分成其顺式/反式异构体。可以通过本身已知的方法将作为外消旋体出现的通式I的化合物分离成它们的旋光对映体,通式I的化合物的非对映体混合物可以通过利用它们不同的理化性质使用本身已知的方法例如色谱法和/或分步结晶被拆分成它们的非对映异构体;如果之后获得的化合物是外消旋体,可以将它们拆分成如下所述的对映异构体。

[0316] 外消旋体优选通过手性相上的柱色谱法或通过从旋光性溶剂中结晶或通过旋光性物质反应而形成盐或衍生物来拆分,所述旋光性物质与外消旋化合物形成盐或衍生物例如酯或酰胺。盐可以用碱性化合物的对映纯的酸和用酸性化合物的对映纯的碱形成。非对映体衍生物用对映纯的辅助化合物例如酸、它们的活化衍生物、或醇形成。由此获得的盐或衍生物的非对映体混合物的分离可以通过利用它们不同的理化性质例如溶解度差异来实现;游离对映体可以通过适宜试剂的作用从纯的非对映体或衍生物释放。通常用于此类目的的旋光性酸以及可用作辅助残基的旋光性醇是本领域技术人员已知的。

[0317] 如上所述,式I的化合物可以转化为盐,特别是针对药物用途转化为药学上可接受的盐。如本申请使用,“药学上可接受的盐”是指公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其药学上可接受的酸或碱盐来修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于,碱性残基例如胺的无机酸盐或有机酸盐;酸性残基例如羧酸的碱金属盐或有机盐;以及类似物。

[0318] 例如,此类盐包括形成自以下的盐:苯磺酸,苯甲酸,柠檬酸,乙磺酸,富马酸,龙胆酸,氢溴酸,盐酸,马来酸,苹果酸,丙二酸,扁桃酸,甲磺酸,4-甲基-苯磺酸,磷酸,水杨酸,琥珀酸,硫酸和酒石酸。

[0319] 其它药学上可接受的盐可以与来自以下的阳离子形成:氨,L-精氨酸,钙,2,2’-亚

氨基双乙醇, L-赖氨酸, 镁, N-甲基-D-葡萄糖胺, 钾, 钠, 和三(羟基甲基)-氨基甲烷。

[0320] 根据本发明的化合物也可有利地使用以下实施例中所述的方法获得, 所述方法也可以针对此目的与文献领域的技术人员已知的方法组合。

[0321] 术语和定义

[0322] 根据公开内容和上下文, 本申请中未具体定义的术语应被赋予本领域技术人员将赋予它们的含义。然而, 如在说明书中使用, 除非有相反规定, 否则以下术语具有所指示的含义, 以下约定均得到遵守。

[0323] 术语“根据本发明的化合物”、“式(I)的化合物”、“本发明的化合物”等表示根据本发明的式(I)化合物, 包括它们的互变异构体、立体异构体及其混合物和其盐, 特别是其药学上可接受的盐, 此类化合物的溶剂合物和水合物, 包括此类互变异构体、立体异构体和其盐的溶剂合物和水合物。

[0324] 术语“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”同时包括预防性(即, 预防)或治疗性(即, 治愈性和/或姑息性)治疗。因此, 术语“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”包括已患有所述状况的患者的治疗性处理, 特别是有表现形式的状况。治疗性处理可以是对症治疗, 以便于缓解具体适应症的的症状, 或者可以是对因治疗, 以便于逆转或部分逆转适应症的症状或停止或减慢疾病进展。因此, 本发明的组合物和方法可以例如在一个时间段内用作治疗处理以及用于长期治疗。而且, 术语“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”包括预防性治疗, 即, 对有患上上述状况危险的患者的治疗, 从而降低所述风险。

[0325] 当本发明涉及需要治疗的患者时, 其主要涉及哺乳动物、特别是人类的治疗。

[0326] 术语“治疗有效量”表示下述量的本发明化合物: (i) 治疗或防止特定的疾病或状况, (ii) 减轻、改善或消除特定疾病或状况的一种或多种症状, 或(iii) 预防或延迟本申请所述的特定疾病或状况的一种或多种症状的发作。

[0327] 如本申请使用, 除非另有指出, 否则术语“调节的(modulated)”或“调节(modulating)”、或“调节(modulate)”是指用一种或多种本发明的化合物抑制饥饿素O-酰基转移酶(GOAT)。

[0328] 如本申请使用, 除非另有指出, 否则术语“调介的(mediated)”或“调介(mediating)”或“调介(mediate)”是指(i) 治疗(包括预防)特定的疾病或状况, (ii) 减轻、改善或消除特定疾病或状况的一种或多种症状, 或(iii) 预防或延迟本申请所述的特定疾病或状况的一种或多种症状的发作。

[0329] 本申请使用的术语“取代的”表示在指定原子、自由基或基团上的任何一个或多个氢被针对指定基团的选择替代, 前提是不超过该原子的正常价态, 并且该取代产生可接受的稳定化合物。

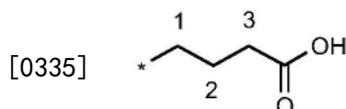
[0330] 在以下限定的基团、自由基、或部分中, 通常指定所述基团前面的碳原子的数目, 例如, C₁₋₆-烷基表示具有1至6个碳原子的烷基基团或自由基。通常, 对于包含两个或更多个子基团的基团, 最后一个命名的子基团是自由基连接点, 例如, 取代基“芳基-C₁₋₃-烷基-”表示键接于C₁₋₃-烷基基团的芳基基团, 其后者结合于核心或该取代基所附接于的基团。

[0331] 如果以化学名称和分子式的形式描述本发明的化合物, 并且存在差异的情况下, 则以分子式为准。

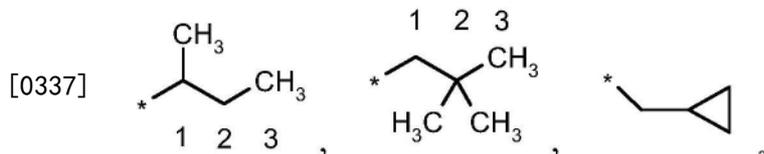
[0332] 星号可以用于子分子式以表示连接于定义的核心分子的键。

[0333] 取代基原子的计数从最接近取代基的核心或取代基所附接于的基团的原子开始。

[0334] 例如,术语“3-羧基丙基基团”表示以下取代基:



[0336] 其中羧基基团连接于丙基基团的第三个碳原子。术语“1-甲基丙基-”、“2,2-二甲基丙基-”或“环丙基甲基-”基团表示以下基团:



[0338] 星号可以用于分子式以表示连接于定义的核心分子的键。

[0339] 在基团的定义中,术语“其中X、Y和Z基团各自任选地被取代”等表示每个基团X、每个基团Y和每个基团Z或可以各自作为一个单独的基团,或可以各自作为一个组成基团的一部分,它们可以按定义取代。例如,定义“R^{ex}表示H, C₁₋₃-烷基, C₃₋₆-环烷基, C₃₋₆-环烷基-C₁₋₃-烷基或C₁₋₃-烷基-0-, 其中烷基基团各自任选地被一个或多个L^{ex}取代。”等表示,在包括术语烷基的上述基团的每一个中,即,在基团C₁₋₃-烷基、C₃₋₆-环烷基-C₁₋₃-烷基和C₁₋₃-烷基-0-的每一个中,所有的烷基部分可以如定义被L^{ex}取代。

[0340] 除非特别指出,否则在整个说明书和所附权利要求书中,给定的化学式或名称应包括互变异构体以及所有立体异构体、光学异构体和几何异构体(例如对映异构体,非对映异构体,E/Z异构体等)和其外消旋体以及按不同比例的单独对映异构体的混合物,非对映异构体的混合物,或任何前述形式的混合物,其中存在此类异构体和对映异构体,以及盐,包括其药学上可接受的盐和其溶剂合物例如,例如游离化合物的水合物(包括溶剂合物)或化合物的盐的溶剂合物。

[0341] 短语“药学上可接受的”在本申请用于表示下述那些化合物、材料、组合物、和/或剂型,它们在合理的医学判断范围内,适合与人类和动物的组织接触使用,而不会产生过度的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症,并且与合理的收益/风险比相称。

[0342] 如本申请使用,“药学上可接受的盐”是指公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸盐或碱盐来修饰。

[0343] 除上述那些之外的酸的盐例如可用于纯化或分离本发明的化合物(例如三氟乙酸盐),其也构成本发明的一部分。

[0344] 术语卤素一般表示氟,氯,溴和碘。

[0345] 术语“C_{1-n}-烷基”,其中n是整数1至n,其或单独或与另一个自由基组合,表示具有1至n个C原子的非环状、饱和、支化或线型烃自由基。例如,术语C₁₋₅-烷基包括基团H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-和H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-。

[0346] 术语“C_{1-n}-亚烷基”,其中n是整数1至n,其或单独或与另一个自由基组合,表示包含1至n个C原子的非环状、直链或支链二价烷基自由基。例如,术语C₁₋₄-亚烷基包括-

(CH₂)₂-, -(CH₂-CH₂)₂-, -(CH(CH₃))₂-, -(CH₂-CH₂-CH₂)₂-, -(C(CH₃)₂)₂-, -(CH(CH₂CH₃))₂-, -(CH(CH₃)-CH₂)₂-, -(CH₂-CH(CH₃))₂-, -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)₂-, -(CH₂-CH₂-CH(CH₃))₂-, -(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)₂-, -(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)₂-, -(CH₂-C(CH₃)₂)₂-, -(C(CH₃)₂-CH₂)₂-, -(CH(CH₃)-CH(CH₃))₂-, -(CH₂-CH(CH₂CH₃))₂-, -(CH(CH₂CH₃)-CH₂)₂-, -(CH(CH₂CH₂CH₃))₂-, -(CHCH(CH₃)₂)₂-和-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂-。

[0347] 如果所述基团的那些碳原子中的至少两个通过双键彼此键接,术语“C_{2-n}-烯基”用于针对具有至少两个碳原子的“C_{1-n}-烷基”的定义所限定的基团。例如,术语C₂₋₃-烯基包括-CH=CH₂,-CH=CH-CH₃,-CH₂-CH=CH₂。

[0348] 如果所述基团的那些碳原子中的至少两个通过叁键彼此键接,术语“C_{2-n}-炔基”用于针对具有至少两个碳原子的“C_{1-n}-烷基”的定义所限定的基团。例如,术语C₂₋₃-炔基包括-C≡CH,-C≡C-CH₃,-CH₂-C≡CH。

[0349] 术语“C_{3-n}-环烷基”,其中n为整数4至n,其或单独或与另一个自由基组合,表示具有3至n个C原子的环状、饱和、未支化的烃自由基。环状基团可以是单环的、双环的、三环的或螺环的,最优选为单环的。此类环烷基基团的实例包括环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,环辛基,环壬基,环癸基,双环[3.2.1.]辛基,螺[4.5]癸基,降莨菪烷基(norpinyll),降冰片烷基,降芳基,金刚烷基等。

[0350] 上文给出的很多术语可在分子式或基团的定义中重复使用,并且在每种情况下均具有彼此独立的上述含义之一。

[0351] 药理学活性

[0352] 在与测试化合物温育后,测定HEK293细胞中的hGOAT活性

[0353] 原理:

[0354] 用两种表达载体稳定转染的HEK293细胞用作细胞模型,一种表达载体编码前源饥饿素cDNA,第二种用于表达人类GOATcDNA。在用辛酸喂养细胞5小时之后,酰基-饥饿素在细胞培养基中通过ELISA过程测量。

[0355] 材料:

[0356] 细胞系:Hek293 hGOAT/PPGhr1 Clone#1B8辛酸钠,Sigma,Cat.-No.C5038

[0357] BSA:Sigma,Cat.-No.A8806

[0358] BD Poly-D-Lysin 384-孔板,透明黑聚苯乙烯BD Bioscience Cat.-No.356697348-孔ELISA人类酰化的饥饿素试剂盒,其购自Bertin Pharman(缓冲液的详细组成,例如漂洗缓冲液,未知的ELISA缓冲液)

[0359] 使用的所有其它试剂均为可用的最高分析级。

[0360] 方法:

[0361] 将细胞以5000个细胞/孔的密度接种在384-孔聚D-赖氨酸板中,并在37°C、5%CO₂在DMEM培养基中、10%FCS、1xNEAA、嘌呤霉素(0,5μg/ml)和G418(1mg/ml)温育1天。然后将培养基更改为不含FCS且包含辛酸-BSA(各自的最终浓度为100μM)和化合物在DMSO(最终DMSO浓度为0.3%)中的相同培养基。在温育5小时之后,通过ELISA测量在培养基中的酰基饥饿素。

[0362] 将培养基样品在Elisa缓冲液中以1:25稀释,将25μl等分试样转移至384-孔ELISA板中,预先用100μL漂洗缓冲液洗涤4次,添加25μl示踪溶液。在4°C温度温育过夜(约20h)之

后,将板用100 μ l漂洗缓冲液/孔洗涤4次。最后,将50 μ l Ellman试剂添加到各孔中,将板在黑暗中温育20分钟。在Envision多标签阅读器中在405nm测量吸光度,酰化的饥饿素的量根据在样品板中提供的酰化的饥饿素标准曲线计算。

[0363] 每个测定板均包含:含有媒介物对照(1%DMSO的孔),用于测量非抑制转移反应(=100%Ctl);和含有10 μ M([Dap3]-饥饿素)的孔,作为完全抑制的GOAT酶的对照。

[0364] 数据的分析通过计算在测试化合物存在下产生的酰基-饥饿素相比于在媒介物对照样品中产生的酰基-饥饿素的量的百分比进行。GOAT酶的抑制剂将给出在100%CTL(无抑制)和0%CTL(完全抑制)之间的值。

[0365] IC50值使用Assay Explorer或其它适当的软件基于8种不同的化合物浓度的结果的曲线拟合计算。

[0366] 结果:

[0367]

实施例	IC50 [nM]	实施例	IC50 [nM]	实施例	IC50 [nM]	实施例	IC50 [nM]
1.1	0.31	6.2	0.69	9.1	2.4	16.1	3.1
1.2	2	6.3	3.4	9.2	8.3	17.1	0.95
2.1	0.40	6.4	1.9	9.3	0.56	17.2	5
2.2	0.59	6.5	1.7	9.4	3.7	18.1	4.2
3.1	0.65	7.1	0.37	9.5	3.9	19.1	4.9
3.3	0.32	7.2	0.57	10.1	0.68	20.1	9.2
3.3	0.76	7.3	2.3	10.2	2.8	21.1	8.1
3.4	6.5	7.4	1.3	10.3	8.6	22.1	7.2
4.1	0.30	7.5	0.92	11.1	0.95	23.1	0.25
4.2	1.9	7.6	0.69	11.2	0.68	23.2	0.29
4.3	1.1	7.7	0.93	12.1	4.4	23.3	0.36
4.4	1.1	7.8	1.1	13.1	1.7	23.4	0.70
4.5	2.4	7.9	1.3	13.2	2.1	23.5	0.83
4.6	3	7.10	6.2	14.1	0.31	23.6	0.86
4.7	2.9	7.11	5.2	15.1	0.83	23.7	7.7
4.8	8.8	8.1	0.27	15.2	3.5	24.1	4.6
4.9	9.8	8.2	0.23	15.2	5.4	25.1	0.83
5.1	0.13	8.3	0.30	15.3	8.6	25.2	1
6.1	3.9	8.4	0.30	15.4	9.3	25.3	5.7

[0368] 鉴于它们调节饥饿素O-酰基转移酶(GOAT)的活性、特别是抑制活性的能力,根据本发明的通式I的化合物(包括其相应的盐)适于治疗可以被抑制饥饿素O-酰基转移酶(GOAT)影响或通过GOAT调介的所有那些疾病或状况。

[0369] 因此,本发明涉及作为药物的通式I的化合物。

[0370] 此外,本发明涉及根据本发明的通式I的化合物或药物组合物用于治疗和/或预防患者(优选为人)的通过抑制饥饿素O-酰基转移酶(GOAT)调介的疾病或状况的用途。

[0371] 再在另一方面,本发明涉及治疗哺乳动物的通过抑制饥饿素O-酰基转移酶(GOAT)调介的疾病或状况的方法,其包括以下步骤:向需要此类治疗的患者(优选为人)施用治疗有效量的本发明的化合物或药物组合物。

[0372] 由饥饿素O-酰基转移酶(GOAT)的抑制剂调介的疾病或状况包括:肥胖症,包括但不限于患有Prader-Willi综合征(PWS)的患者的肥胖症;体重恢复;糖尿病,特别是2型糖尿病;胰岛素抵抗;PWS中的多食症;暴食症;夜间进食综合征;和酒精和/或麻醉药依赖。

[0373] 优选地,本发明的化合物用于治疗肥胖症,体重恢复,2型糖尿病,胰岛素抵抗,和PWS中的多食症和肥胖。

[0374] 更优选地,本发明的化合物用于治疗肥胖症,体重恢复,2型糖尿病和胰岛素抵抗。

[0375] 特别地,根据本发明的化合物和药物组合物适于治疗:肥胖症,包括但不限于患有Prader-Willi综合征的患者的肥胖症;体重恢复;糖尿病,特别是2型糖尿病;和胰岛素抵抗。

[0376] 根据本发明的化合物最特别适于治疗肥胖症。

[0377] 本发明进一步提供本发明的GOAT抑制剂,其用于医学治疗的方法。

[0378] GOAT抑制剂尤其用于减少食物摄入、促进体重减轻、以及抑制或减少体重增加。因此,它们可用于治疗受试者的众多状况、疾病、或紊乱,包括但不限于,肥胖症,和各种肥胖症相关的状况、疾病、或紊乱,例如糖尿病(例如2型糖尿病)。应该理解,GOAT抑制剂由此可被施用于受下述状况影响的受试者,所述状况的特征在于食欲控制不当或以其它方式的进食过度,例如暴食症和Prader-Willi综合征。

[0379] 因此,本发明提供本发明的GOAT抑制剂,其用在治疗、抑制或减少体重增加、促进体重减轻和/或减轻过量体重的方法中。治疗可以例如通过控制食欲、进食、食物摄入、热量摄入和/或能量消耗来实现。

[0380] 本发明也提供本发明的GOAT抑制剂,其用在治疗肥胖症以及相关的疾病、紊乱和健康状况的方法中,所述疾病、紊乱和健康状况包括但不限于,病态肥胖,手术前肥胖,肥胖相关的炎症,肥胖相关的胆囊疾病和肥胖引起的睡眠呼吸暂停和呼吸道问题,软骨退变,骨关节炎,以及肥胖症或超重的生殖健康并发症例如不育症。

[0381] 本发明也提供本发明的GOAT抑制剂,其用在预防或治疗以下疾病的方法中:阿尔茨海默氏病,糖尿病,1型糖尿病,2型糖尿病,糖尿病前期,胰岛素抵抗综合征,糖耐量减低(IGT),与血糖水平升高相关的疾病状态,代谢疾病(包括代谢综合征),高血糖,高血压,动脉粥样硬化性血脂异常,肝脂肪变性(“脂肪肝”;包括非酒精性脂肪肝病(NAFLD),其本身包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)),肾衰竭,动脉硬化(例如动脉粥样硬化),大血管病变,微血管病变,糖尿病心脏(包括糖尿病性心肌病和心力衰竭作为糖尿病并发症)冠心病,外周动脉疾病或中风。

[0382] 本发明也提供本发明的GOAT抑制剂,其用在降低循环LDL水平和/或提高HDL/LDL比率的方法中。

[0383] GOAT抑制剂对这些状况的影响可整体或部分由对体重的影响调介,或者可依赖于对体重的影响。

[0384] 本发明进一步提供本发明的GOAT抑制剂在制备用于治疗、抑制或减少体重增加、促进体重减轻和/或减轻过量体重的药物中的用途。

[0385] 本发明也提供本发明的GOAT抑制剂在制备用于治疗肥胖症以及相关疾病、紊乱和健康状况的药物中的用途,所述疾病、紊乱和健康状况包括但不限于,病态肥胖,手术前肥胖,肥胖相关的炎症,肥胖相关的胆囊疾病和肥胖引起的睡眠呼吸暂停和呼吸道问题,软骨退变,骨关节炎,以及肥胖症或超重的生殖健康并发症例如不育症。

[0386] 本发明也提供本发明的GOAT抑制剂在制备用于预防或治疗以下疾病的药物中的用途:阿尔茨海默氏病,糖尿病,1型糖尿病,2型糖尿病,糖尿病前期,胰岛素抵抗综合征,糖耐量减低(IGT),与血糖水平升高相关的疾病状态,代谢疾病(包括代谢综合征),高血糖,高血压,动脉粥样硬化性血脂异常,肝脂肪变性(“脂肪肝”;包括非酒精性脂肪肝病(NAFLD),其本身包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)),肾衰竭,动脉硬化(例如动脉粥样硬化),大血管病变,微血管病变,糖尿病心脏(包括糖尿病性心肌病和心力衰竭作为糖尿病并发症)冠心病,外周动脉疾病或中风。

[0387] 本发明也提供本发明的GOAT抑制剂在制备用于降低循环LDL水平和/或提高HDL/LDL比率的药物中的用途。

[0388] 本发明进一步提供治疗、抑制或减少受试者的体重增加、促进体重减轻和/或减轻过量体重的方法,所述方法包括将治疗有效量的本发明GOAT抑制剂施用于受试者。

[0389] 本发明也提供治疗受试者的肥胖症以及相关的疾病、紊乱和健康状况的方法,所述疾病、紊乱和健康状况包括但不限于,病态肥胖,手术前肥胖,肥胖相关的炎症,肥胖相关的胆囊疾病和肥胖引起的睡眠呼吸暂停和呼吸道问题,软骨退变,骨关节炎,以及肥胖症或超重的生殖健康并发症例如不育症,所述方法包括将治疗有效量的本发明GOAT抑制剂施用于受试者。

[0390] 本发明也提供预防或治疗受试者的下述疾病的方法:阿尔茨海默氏病,糖尿病,1型糖尿病,2型糖尿病,糖尿病前期,胰岛素抵抗综合征,糖耐量减低(IGT),与血糖水平升高相关的疾病状态,代谢疾病(包括代谢综合征),高血糖,高血压,动脉粥样硬化性血脂异常,肝脂肪变性(“脂肪肝”;包括非酒精性脂肪肝病(NAFLD),其本身包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)),肾衰竭,动脉硬化(例如动脉粥样硬化),大血管病变,微血管病变,糖尿病心脏(包括糖尿病性心肌病和心力衰竭作为糖尿病并发症)冠心病,外周动脉疾病或中风,所述方法包括将治疗有效量的本发明GOAT抑制剂施用于受试者。

[0391] 本发明进一步提供降低受试者的循环LDL水平和/或提高HDL/LDL比率的方法,其包括将治疗有效量的本发明的GOAT抑制剂施用于受试者。

[0392] 本发明进一步提供如上所述的GOAT抑制剂在美容(即非治疗性)减肥的方法中的用途。应该理解,关于GOAT抑制剂的治疗用途的参考以及包括施用GOAT抑制剂的方法同样可被认为包括此类组合物的用途和施用。

[0393] 通过以下公开内容,本发明的其它方面和实施方式将变得明显。

[0394] 通式I的化合物每日可施用的剂量范围通常为0.001至10mg/kg患者体重,例如0.01至8mg/kg患者体重。各剂量单位可以便利地包含0.1至1000mg,例如0.5至500mg。

[0395] 实际的治疗有效量或治疗剂量当然将取决于本领域技术人员已知的因素,例如患者的年龄和体重,给药途径和疾病严重程度。在任何情况中,化合物或组合物施用的剂量和方式允许基于患者独特状况的待递送的治疗有效量。

[0396] 根据本发明的化合物、组合物、包括与一种或多种另外的治疗剂的任何组合可以

通过口服、经皮、吸入、肠胃外或舌下途径施用。在可用的施用方法之中,优选口服或静脉施用。

[0397] 药物组合物

[0398] 用于施用式I的化合物任选地与一种或多种另外的治疗剂的组合的适宜制剂对于本领域技术人员而言是明显的,其包括例如片剂、丸剂、胶囊、栓剂、锭剂、含片、溶液、糖浆、酞剂、散剂、注射剂、吸入剂、和粉剂等。优选口服制剂,特别是固体形式,例如片剂或胶囊。药学上活性的化合物的含量有利地在0.1至90wt.%的范围中,例如为1至70wt.%,基于整个组合物。

[0399] 适宜的片剂可以例如如下获得:将一种或多种根据式I的化合物与已知赋形剂例如惰性稀释剂、载体、崩解剂、佐剂、表面活性剂、粘合剂和/或润滑剂混合。片剂也可以由几个层组成。本领域技术人员基于其专业知识将会熟知适用于所需制剂的特定赋形剂、载体和/或稀释剂。优选的那些是适合于所需的特定制剂和施用方法的那些。根据本发明的制剂或配方可以使用本领域技术人员熟悉的本身已知的方法制备,例如通过将至少一种根据本发明的式I化合物、或此类化合物的药学上可接受的盐、和一种或多种赋形剂、载体和/或稀释剂混合或组合制备。

[0400] 组合疗法

[0401] 本发明的化合物可以作为与另一种活性剂一起的组合疗法的一部分施用,以用于治疗所讨论的疾病或紊乱,例如抗糖尿病药,抗肥胖药,用于治疗代谢综合征的药剂,抗血脂异常剂,抗高血压药,质子泵抑制剂,或抗炎剂。在此类情况中,两种活性剂可以共同或分开给药,例如作为相同药物组合物或配方中的组成部分、或作为单独的配方给药。

[0402] 因此,如果与已知类型的抗糖尿病药组合施用,本发明的化合物可以具有一些益处,所述抗糖尿病药包括但不限于,二甲双胍,磺酰脲,格列奈,DPP-IV抑制剂,格列酮,GLP-1受体激动剂(包括GLP-1或GLP-1类似物,exendin-4或exendin-4类似物,任何其它GLP-1受体激动剂,包括利拉鲁肽(SaxendaTM,VictozaTM),杜拉鲁肽或阿必鲁泰或胰高血糖素-GLP-1双重激动剂,例如描述于W02008/101017,W02008/152403,W02010/070252,W02010/070253,W02010/070255,W02010/070251,W02011/006497,W02011/160630,W02011/160633,W02013/092703,W02014/041195的那些),SGLT2抑制剂(即,钠-葡萄糖转运蛋白的抑制剂,例如格列净,例如恩格列净,卡格列净,达格列净,或伊格列净),GPR40激动剂(FFAR1/FFA1激动剂,例如fasiglifam),或胰岛素或胰岛素类似物。适宜的胰岛素类似物的实例包括但不限于,LantusTM,NovorapidTM,HumalogTM,NovomixTM,ActraphaneTM HM,LevemirTM,DegludecTM和ApidraTM。在这方面,其它相关的抗糖尿病药包括GLP-1受体激动剂,例如艾塞那肽(ByettaTM和BydureonTM exendin-4)和Byetta LARTM,利西拉来(LyxumiaTM)和利拉鲁肽(VictozaTM)。

[0403] 此外,本发明的化合物可以与已知类型的抗肥胖药组合使用,所述抗肥胖药包括但不限于,肽YY或其类似物,神经肽Y(NPY)或其类似物,大麻素受体1拮抗剂,脂肪酶抑制剂,人胰岛原肽(HIP),黑素皮质素受体4激动剂,GLP-1受体激动剂(包括GLP-1或GLP-1类似物,exendin-4或exendin-4类似物,任何其它GLP-1受体激动剂,包括利拉鲁肽(SaxendaTM,VictozaTM),杜拉鲁肽或阿必鲁泰或胰高血糖素-GLP-1双重激动剂,例如描述于W02008/101017,W02008/152403,W02010/070252,W02010/070253,W02010/070255,W02010/070251,

W02011/006497, W02011/160630, W02011/160633, W02013/092703, W02014/041195的那些), OrlistatTM, SibutramineTM, 芬特明, 黑色素浓缩激素受体1拮抗剂, CCK, 胰淀素, 普兰林肽和瘦素, 以及其类似物。

[0404] 本发明的化合物可以进一步与已知类型的抗高血压药组合使用, 所述抗高血压药包括但不限于, 血管紧张素转换酶抑制剂, 血管紧张素II受体阻滞剂, 利尿药, β -受体阻滞剂和钙通道阻滞剂。

[0405] 本发明的化合物仍可进一步与已知类型的抗血脂异常剂组合使用, 所述抗血脂异常剂包括但不限于, 斯达汀, 芳酸(fibrate), 烟酸, PSCK9(前蛋白转化酶枯草杆菌素/可欣9型)抑制剂, 和胆固醇吸收抑制剂。

[0406] 本发明的化合物也可以与已知类型的质子泵抑制剂(即, 作为 H^+/K^+ -ATPase的抑制剂的具有药理活性的药剂)组合使用, 所述质子泵抑制剂包括但不限于, 苯并咪唑衍生物类型的或咪唑并吡啶衍生物类型的药剂, 例如OmeprazoleTM, LansoprazoleTM, DexlansoprazoleTM, EsomeprazoleTM, PantoprazoleTM, RabeprazoleTM, ZolpidemTM, AlpidemTM, SaripidemTM或NecopidemTM。

[0407] 而且, 关于抗炎治疗, 如果与已知类型的抗炎剂组合施用, 本发明的化合物可以是有益的, 所述抗炎剂包括但不限于:

[0408] 类固醇和皮质类固醇, 例如倍氯米松, 甲泼尼龙, 倍他米松, 泼尼松, 地塞米松, 和氢化可的松;

[0409] 非甾体类抗炎剂(NSAIDs), 例如丙酸衍生物(例如阿明洛芬, 苯噁洛芬, 布氯酸, 卡洛芬, 芬布芬, 非诺洛芬, 氟洛芬, 氟比洛芬, 布洛芬, 吲哚布洛芬, 酮洛芬, 米洛芬, 萘普生, 奥沙普嗪, 吡洛芬, 普拉洛芬, 舒洛芬, 噻洛芬酸和硫噁洛芬); 乙酸衍生物(例如吲哚美辛, 阿西美辛, 阿氯芬酸, 环氯萘酸, 双氯芬酸, 芬氯酸, 芬克洛酸, 芬替酸, 吠罗芬酸, 异丁芬酸, 伊索克酸, 奥孕酸(oxpinac), 舒林酸, 硫平酸, 托美汀, 齐多美辛和佐美酸); 氯灭酸衍生物(例如氟芬那酸, 甲氯灭酸, 甲芬那酸, 氮氟灭酸和托芬那酸); 联苯甲酸衍生物(例如二氟尼柳和氟苯柳); 昔康类(例如伊索昔康, 吡罗昔康, 舒多昔康和替诺昔康); 水杨酸类(例如乙酰水杨酸和柳氮磺胺吡啶); 和吡唑酮类(例如阿扎丙宗, 贝比派瑞, 非普拉宗, 莫非保松, 羧基保泰松和保泰松);

[0410] COX II抑制剂, 例如罗非昔布和塞来昔布; 干扰素 β (例如干扰素 β -1a或干扰素 β -1b)的制剂;

[0411] 和某些其它化合物, 例如5-氨基水杨酸和前药及其药学上可接受的盐。

[0412] 也已经证明二甲双胍具有抗炎性质(参见, 例如, Haffner et al., Diabetes54: 1566-1572(2005)), 因此也可与本发明化合物组合使用。

[0413] 上述组合搭档的剂量通常为正常推荐的最低剂量的1/5至高至正常推荐剂量的1/1。

[0414] 优选地, 将本发明的化合物和/或包含本发明化合物任选地与一种或多种另外的治疗剂的组合的药物组合物与运动和/或饮食结合施用。

[0415] 因此, 在另一方面, 本发明涉及根据本发明的化合物与本发明上下文所述的一种或多种另外的治疗剂的组合用于用于治疗受饥饿素0-酰基转移酶(GOAT)影响或通过抑制饥饿素0-酰基转移酶(GOAT)调介的疾病或状况、特别是上下文所述的疾病或状况的用途。

[0416] 再在另一方面,本发明涉及治疗患者的通过抑制饥饿素O-酰基转移酶(GOAT)调介的疾病或状况的方法,其包括以下步骤:向需要此类治疗的患者(优选为人)施用治疗有效量的本发明化合物与治疗有效量的本申请上下文所述的一种或多种另外的治疗剂的组合。

[0417] 使用根据本发明的化合物于另外的治疗剂的组合可以同时发生或在错开的时间发生。

[0418] 根据本发明的化合物和一种或多种另外的治疗剂可以都共同存在于一种配方中,例如片剂或胶囊,或分别存在于两种相同或不同的配方中,例如作为所谓的多部分试剂盒。

[0419] 因此,在另一方面,本发明涉及药物组合物,其包含根据本发明的化合物和一种或多种上文所述的治疗剂、以及任选的一种或多种惰性载体和/或稀释剂。

[0420] 根据以下更详细的实施例,本发明的其它特征和优点将变得明显,所述实施例以实例的方式例证本发明的原理。

[0421] 实施例

[0422] 以下实施例用于进一步解释本发明而不是限制本发明。

[0423] 下文描述的化合物已通过质谱仪上电离后的特征质量和/或在分析HPLC上的保留时间进行表征。

[0424] HPLC方法:

[0425] 方法1:柱:Waters XBridge C18,3x 30mm,2.5 μ m

[0426] 检测:Agilent 1200,带有DA-和MS-检测器

[0427] 洗脱液A:水(0.1%NH₄OH);洗脱液B:乙腈

[0428] 梯度:

[0429]

时间(min.)	%洗脱液B	流速[mL/min]	温度[°C]
0.00	3	2.2	60
0.20	3	2.2	60
1.20	100	2.2	60
1.25	100	3.0	60
1.40	100	3.0	60

[0430] 方法2:柱:Waters SunFire,3x 30mm,2.5 μ m

[0431] 检测:Agilent 1200,带有DA-和MS-检测器

[0432] 洗脱液A:水(0.1%三氟乙酸);洗脱液B:乙腈

[0433] 梯度:

[0434]

时间(min.)	%洗脱液B	流速[mL/min]	温度[°C]
0.00	3	2.2	60
0.20	3	2.2	60
1.20	100	2.2	60
1.25	100	3.0	60
1.40	100	3.0	60

[0435] 方法3:柱:Waters SunFire C18,3x 30mm,2.5 μ m

[0436] 检测:Agilent 1200,带有DA-和MS-检测器

[0437] 洗脱液A:水(0.1%甲酸);洗脱液B:乙腈

[0438] 梯度:

时间(min.)	%洗脱液 B	流速[mL/min]	温度[°C]
0.00	3	2.2	60
0.20	3	2.2	60
1.20	100	2.2	60

[0439]

[0440]

1.25	100	3.0	60
1.40	100	3.0	60

[0441] 方法4:柱:Waters XBridge C18,3x 30mm,2.5 μ m

[0442] 检测:Agilent 1200,带有DA-和MS-检测器

[0443] 洗脱液A:水(0.1%甲酸);洗脱液B:乙腈

[0444] 梯度:

[0445]

时间(min.)	%洗脱液B	流速[mL/min]	温度[°C]
0.00	3	2.2	60
0.20	3	2.2	60
1.20	100	2.2	60
1.25	100	3.0	60
1.40	100	3.0	60

[0446] 方法5:柱:Waters SunFire C18,3.0x 30mm,2.5 μ m

[0447] 检测:Agilent 1100,带有DAD;Waters自动取样器和MS-检测器

[0448] 洗脱液A:水(0.1%三氟乙酸);洗脱液B:乙腈

[0449] 梯度:

[0450]

时间(min.)	%洗脱液B	流速[mL/min]	温度[°C]
0.00	2	2.0	60
1.20	100	2.0	60
1.40	100	2.0	60

[0451] 方法6:柱:Waters XBridge C18,3.0x 30mm,2.5 μ m

[0452] 检测:Waters Acquity,带有3100MS

[0453] 洗脱液A:水(0.1%NH₄OH);洗脱液B:乙腈

[0454] 梯度:

[0455]

时间(min.)	%洗脱液B	流速[mL/min]	温度[°C]
0.00	5	1.5	60
1.30	99.0	1.5	60
1.50	99.0	1.5	60

[0456] 方法7:XBridge C18_3.0x30mm,2.5 μ m

[0457] 检测:Agilent 1200,带有DA-和MS-检测器

[0458] 洗脱液A:水(0.1%三氟乙酸);洗脱液B:乙腈

[0459] 梯度:

[0460]

时间(min.)	%洗脱液B	流速[mL/min]	温度[°C]
----------	-------	------------	--------

0.00	3	2.2	60
0.20	3	2.2	60
1.20	0	2.2	60
1.25	0	2.2	60
1.40	0	2.2	60

[0461] 方法8:Sunfire C18_3.0x 30mm,3.5 μ m

[0462] 检测:Agilent 1100,带有DAD,CTC自动取样器和Waters MS-检测器

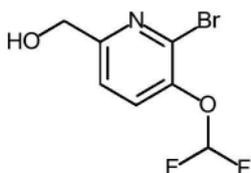
[0463] 洗脱液A:水(0.1%三氟乙酸);洗脱液B:乙腈

[0464] 梯度:

时间(min.)	%洗脱液B	流速[mL/min]	温度[$^{\circ}$ C]
0.00	2	2.0	60
0.30	2	2.0	60
1.50	100	2.0	60
1.60	100	2.0	60

[0466] 中间体4.1.A

[0467] [6-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲醇



[0468]

[0469] 向2-溴-6-(羟基甲基)吡啶-3-醇(1.60g;7.84mmol)、20mL N,N-二甲基甲酰胺和2mL水溶液中添加碳酸钾(2.71g;19.61mmol)。

[0470] 将溶液搅拌数分钟,添加2-氯-2,2-二氟乙酸钠(2.99g;19.61mmol),并将溶液在100 $^{\circ}$ C搅拌过夜。将反应用乙酸乙酯稀释,并用NaHCO₃(半饱和水溶液)和盐水萃取,干燥并减压浓缩。

[0471] 产率:2.2g(理论的100%)

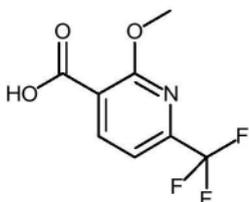
[0472] 质谱(ESI⁺):m/z=254,256[M+H]⁺(Br)

[0473] HPLC(方法4):保留时间=0.750min。

[0474] 中间体4.2.B

[0475] 步骤A

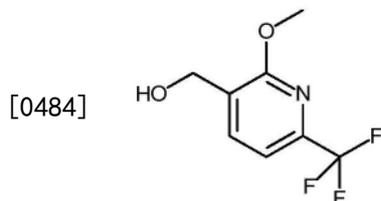
[0476] 2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-羧酸



[0477]

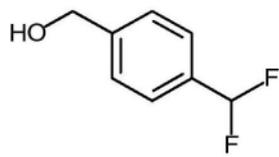
[0478] 将2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-羧酸(750mg;2.99mmol)溶于4mL甲醇钠(30%在甲醇中)并将反应混合物在80 $^{\circ}$ C搅拌2小时。将反应用HCl(4M水溶液)酸化并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。

- [0479] 产率:727mg(理论的99%)
 [0480] 质谱(ESI⁺):m/z=222[M+H]⁺
 [0481] HPLC(方法4):保留时间=0.875min。
 [0482] 步骤B
 [0483] [2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲醇

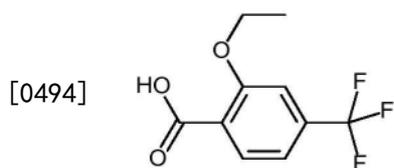


[0485] 向溶于10mL四氢呋喃的2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-羧酸(727mg;2.96mmol)添加氢化锂铝(2M,在四氢呋喃中)(2.22mL;4.44mmol)并将反应混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物用HCl(4M水溶液)淬灭并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。

- [0486] 产率:603mg(理论的98%)
 [0487] 质谱(ESI⁺):m/z=208[M+H]⁺
 [0488] HPLC(方法7):保留时间=0.927min。
 [0489] 起始于相应的羧酸,类似于中间体4.2.B制备:

中间体	结构	HPLC 保留时间	步骤 B 的起始材料, 羧酸
[0490] 4.9.B		(方法 3): 0.774 min	4-(二氟甲基)苯甲酸

- [0491] 中间体4.5.B
 [0492] 步骤A
 [0493] 2-乙氧基-4-(三氟甲基)苯甲酸

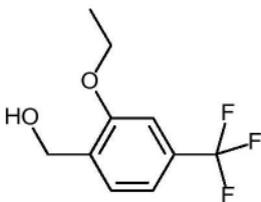


[0495] 向乙醇(2.05g;44.5mmol)和30mL N-甲基吡咯烷的混合物中添加氢化钠(55%,在矿物油中)(534mg;22.3mmol)并将反应混合物在室温搅拌30分钟。添加2-氯-4-(三氟甲基)苯甲酸(1.00g;4.45mmol),并将反应混合物在120℃搅拌过夜。将反应用HCl(1M水溶液)酸化,并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。

- [0496] 产率:1g(理论的96%)
 [0497] 质谱(ESI⁺):m/z=233[M-H]⁻
 [0498] HPLC(方法3):保留时间=0.980min。
 [0499] 步骤B

[0500] [2-乙氧基-4-(三氟甲基)苯基]甲醇

[0501]



[0502] 向溶于20mL四氢呋喃中的2-乙氧基-4-(三氟甲基)苯甲酸(1.00g;4.27mmol)添加1-(1H-咪唑-1-羰基)-1H-咪唑(767mg;4.70mmol)并将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物冷却至0℃,并逐滴添加溶于5mL水中的硼氢化钠(404mg;10.67mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,用HCl(半饱和水溶液)酸化,并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。

[0503] 产率:990mg(理论的95%)

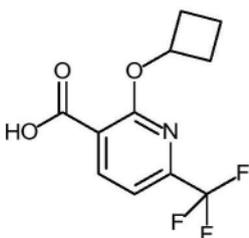
[0504] HPLC(方法3):保留时间=1.008min。

[0505] 中间体4.6.B

[0506] 步骤A

[0507] 2-环丁氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-羧酸

[0508]



[0509] 反应在氮气气氛中进行。在5分钟内,向环丁醇(2.11mL;26.9mmol)的50mL二氯甲烷和5mL四氢呋喃溶液中分批添加氢化钠(55%,在矿物油中)(1.12g;25.6mmol)。在室温搅拌15分钟后,将反应混合物冷却至10℃,并将2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-羧酸(1.50g;6.32mmol)添加至反应。将反应混合物在0℃搅拌10分钟,并在室温搅拌过夜。将反应用冰水淬灭,并搅拌10分钟。将分离的有机层用水萃取两次。将水层用乙酸乙酯洗涤,并将20g的氯化钠添加至水层。将水层用KHSO₄酸化并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。

[0510] 产率:1.94g(理论的100%)

[0511] 质谱(ESI⁺):m/z=262[M+H]⁺

[0512] HPLC(方法4):保留时间=1.011min。

[0513] 步骤B

[0514] [2-环丁氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲醇

[0515]



[0516] 向2-环丁氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-羧酸(1.94g;6.31mmol)的50mL四氢呋喃溶液中添加硼烷四氢呋喃配合物(1M溶液,在四氢呋喃中)(18.9mL;18.9mmol)并将反应混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物用HCl(1M水溶液)淬灭并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。

[0517] 产率:1.65g(理论的100%)

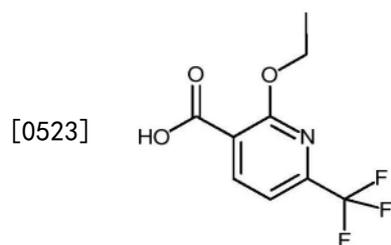
[0518] 质谱(ESI^+): $m/z=248[\text{M}+\text{H}]^+$

[0519] HPLC(方法4):保留时间=1.036min

[0520] 中间体4.7.B

[0521] 步骤A

[0522] 2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-羧酸



[0524] 将2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-羧酸(500mg;2.22mmol)和乙醇钠(7.54mg;11.1mmol)在10mL乙醇中的混合物搅拌3小时回流。将反应用HCl(1M水溶液)淬灭并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。

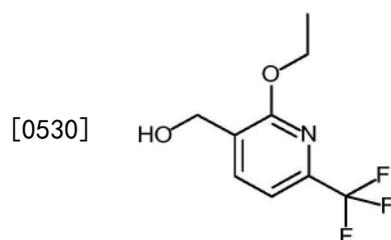
[0525] 产率:523mg(理论的100%)

[0526] 质谱(ESI^+): $m/z=236[\text{M}+\text{H}]^+$

[0527] HPLC(方法3):保留时间=1.013min

[0528] 步骤B

[0529] [2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲醇



[0531] 向2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-羧酸(919mg;3.91mmol)的10mL四氢呋喃溶液中添加硼烷四氢呋喃配合物(1M溶液,在四氢呋喃中)(11.72mL;11.72mmol)并将反应在室温搅拌3小时。将反应用HCl(1M水溶液)淬灭并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。

[0532] 产率:873mg(理论的100%)

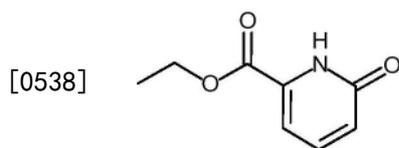
[0533] 质谱(ESI^+): $m/z=222[\text{M}+\text{H}]^+$

[0534] HPLC(方法3):保留时间=1.006min

[0535] 中间体4.8.C

[0536] 步骤A

[0537] 6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-羧酸乙基酯



[0539] 向6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-羧酸(400mg;2.88mmol)在10mL乙醇中的悬浮液添加亚硫酸氯(315 μ L;4.31mmol)并将反应混合物搅拌回流90分钟。将反应混合物减压浓缩。

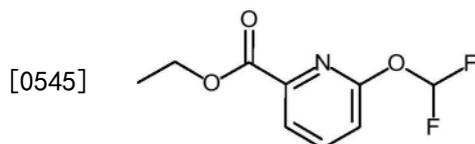
[0540] 产率:480mg(理论的100%)

[0541] 质谱(ESI^+): $m/z=168[\text{M}+\text{H}]^+$

[0542] HPLC(方法3):保留时间=0.663min。

[0543] 步骤B

[0544] 6-(二氟甲氧基)吡啶-2-羧酸乙基酯



[0546] 向6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-羧酸乙基酯(240mg;1.44mmol)的15mL的乙腈溶液中添加氢氧化钠(55%,在矿物油中)(170mg;3.88mmol)并将反应混合物搅拌数分钟。添加2,2-二氟-2-磺基乙酸(252 μ L;2.44mmol)并将反应混合物在室温搅拌30分钟。将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥并减压浓缩。

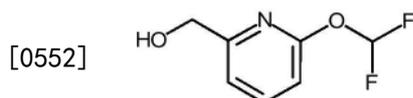
[0547] 产率:260mg(理论的83%)

[0548] 质谱(ESI^+): $m/z=218[\text{M}+\text{H}]^+$

[0549] HPLC(方法3):保留时间=0.974min。

[0550] 步骤C

[0551] [6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲醇



[0553] 向6-(二氟甲氧基)吡啶-2-羧酸乙基酯(260mg;1.20mmol)的5mL的四氢呋喃溶液中添加硼烷四氢呋喃配合物(1M溶液,在四氢呋喃中)(3.60mL;3.59mmol)并将反应混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物用HCl(1M水溶液)淬灭并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。

[0554] 产率:210mg(理论的100%)

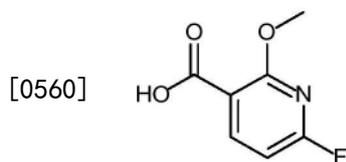
[0555] 质谱(ESI^+): $m/z=176[\text{M}+\text{H}]^+$

[0556] HPLC(方法4):保留时间=0.715min

[0557] 中间体4.10.B

[0558] 步骤A

[0559] 6-氟-2-甲氧基吡啶-3-羧酸



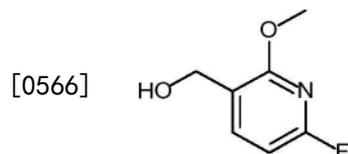
[0561] 反应在氮气气氛中进行。向甲醇(1.53mL;38.21mmol)、50mL的二氯甲烷和10mL的四氢呋喃的混合物中分批添加氢化钠(55%,在矿物油中)(1.58mg;36.28mmol),并将反应混合物在室温搅拌15分钟。将反应混合物冷却至10℃,并添加2,6-二氟吡啶-3-羧酸(1.50g;8.96mmol),将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用HCl(4M水溶液)酸化并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。

[0562] 产率:2.04g(理论的100%)

[0563] HPLC(方法2):保留时间=0.769min

[0564] 步骤B

[0565] (6-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲醇



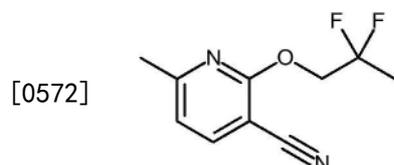
[0567] 向20mL四氢呋喃中的6-氟-2-甲氧基吡啶-3-羧酸(1.00g;4.38mmol)添加氢化锂铝(2M,在四氢呋喃中)(3.28mL;6.57mmol)并将反应混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物用HCl(4M水溶液)淬灭并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。

[0568] 产率:849mg(理论的99%)

[0569] HPLC(方法7):保留时间=0.717min。

[0570] 中间体7.4.A

[0571] 2-(2,2-二氟丙氧基)-6-甲基吡啶-3-甲腈



[0573] 将10mL的N,N-二甲基甲酰胺中的2-氯-6-甲基吡啶-3-甲腈(600mg;3.93mmol)冷却至0℃,并将氢化钠(55%,在矿物油中)(429mg;9.83mmol)添加至反应混合物。在搅拌数分钟后,添加2,2-二氟丙-1-醇(453mg;4.72mmol)并将反应混合物在50℃搅拌2小时。将反应混合物用甲醇淬灭,过滤并通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:三氟乙酸)。

[0574] 产率:355mg(理论的43%)

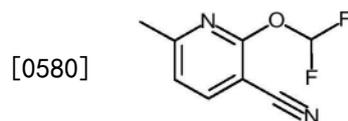
[0575] 质谱(ESI⁺):m/z=213[M+H]⁺

[0576] HPLC(方法3):保留时间=1.020min。

[0577] 中间体7.11.A

[0578] 步骤A

[0579] 2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-甲腈



[0581] 向30mL乙腈中的2-羟基-6-甲基吡啶-3-甲腈(1.00g;7.46mmol)添加氢化钠(55%,在矿物油中)(878mg;20.1mmol)并将反应混合物在室温搅拌数分钟。添加2,2-二氟-

2-磺基乙酸(1.31mL;12.7mmol)并将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥并减压浓缩。将残余物通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:氢氧化铵)。

[0582] 产率:654mg(理论的48%)

[0583] 质谱(ESI^+): $m/z=185[\text{M}+\text{H}]^+$

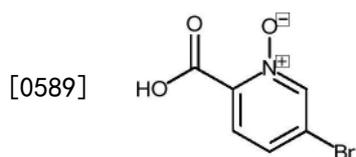
[0584] HPLC(方法1):保留时间=0.899min。

[0585] 制备最终化合物:

[0586] 程序1

[0587] 步骤A

[0588] 5-溴-2-羧基吡啶-1-鎓-1-醇盐



[0590] 将750mL的乙腈中的5-溴吡啶-2-羧酸(40.0g;0.20mol)冷却至0°C,并添加过氧化氢-脲加合物(39.1g;0.42mol),并在0°C将反应混合物搅拌20分钟。分批添加三氟乙酸酐(67.1mL;0.88mol)并将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应用 NaHCO_3 (饱和水溶液)淬灭,并用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。将残余物用 NaOH (1M水溶液)碱化并用二氯甲烷萃取。将水层用 HCl (1M水溶液)酸化,滤去沉淀并干燥。

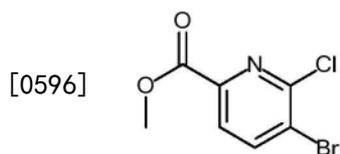
[0591] 产率:36.5g(理论的85%)

[0592] 质谱(ESI^+): $m/z=218/220[\text{M}+\text{H}]^+(\text{Br})$

[0593] HPLC(方法3):保留时间=0.569min。

[0594] 步骤B

[0595] 5-溴-6-氯吡啶-2-羧酸甲基酯



[0597] 将5-溴-2-羧基吡啶-1-鎓-1-醇盐(7.00g;25.7mmol)在5mL的三氯氧磷中的混合物在100°C搅拌1小时。将反应冷却至0°C并用甲醇淬灭。添加 NaHCO_3 (饱和水溶液)并将反应混合物用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱提纯(洗脱液:二氯甲烷/甲醇0%→25%)。

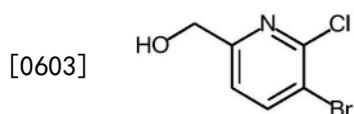
[0598] 产率:2.13g(理论的33%)

[0599] 质谱(ESI^+): $m/z=250,252,254[\text{M}+\text{H}]^+(\text{Br}/\text{Cl})$

[0600] HPLC(方法3):保留时间=0.927min。

[0601] 步骤C

[0602] (5-溴-6-氯吡啶-2-基)甲醇



[0604] 50mL的四氢呋喃中的5-溴-6-氯吡啶-2-羧酸甲基酯(1.06g;4.23mmol)冷却至0℃并逐滴添加硼氢化锂(2M,在四氢呋喃中)(3.17mL;6.35mmol)。在0℃搅拌15分钟后,将反应在室温搅拌30分钟。将反应用HCl(1M水溶液)淬灭并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。

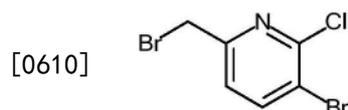
[0605] 产率:930mg(理论的99%)

[0606] 质谱(ESI^+): $m/z=222/224/226[\text{M}+\text{H}]^+$ (Br/Cl)

[0607] HPLC(方法3):保留时间=0.808min。

[0608] 步骤D

[0609] 3-溴-6-(溴甲基)-2-氯吡啶



[0611] 在0℃,向(5-溴-6-氯吡啶-2-基)甲醇(930mg;4.18mmol)的30mL的二氯甲烷溶液中逐滴添加三溴化磷(238μL;2.53mmol)。在0℃搅拌15分钟后,将反应混合物用冷却的 NaHCO_3 (饱和水溶液)淬灭并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。

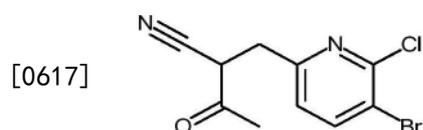
[0612] 产率:980mg(理论的82%)

[0613] 质谱(ESI^+): $m/z=284/286/290[\text{M}+\text{H}]^+$ (2Br/Cl)

[0614] HPLC(方法3):保留时间=1.053min。

[0615] 步骤E

[0616] 2-[(5-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基]-3-氧代丁腈



[0618] 将氰基丙酮钠盐(CAS:70807-22-6;469mg;4.05mmol)的5mL的N,N-二甲基甲酰胺和75μL的水溶液冷却至0℃,并逐滴添加2.5mL N,N-二甲基甲酰胺中的3-溴-6-(溴甲基)-2-氯吡啶(850mg;2.98mmol)。在室温搅拌3小时后,将反应减压浓缩,得到粗产物,将其直接用于下一步骤中。

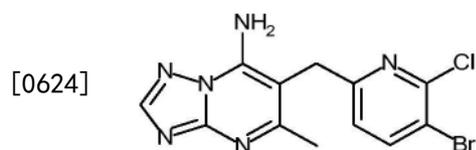
[0619] 产率:390mg(理论的46%)

[0620] 质谱(ESI^+): $m/z=287/289/291[\text{M}+\text{H}]^+$ (Br/Cl)

[0621] HPLC(方法3):保留时间=0.961min。

[0622] 步骤F

[0623] 6-[(5-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺



[0625] 将2-[(5-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基]-3-氧代丁腈(390mg;1.36mmol)、1H-1,2,4-三唑-3-胺(114mg;1.36mmol)和新戊酸(800mg;7.89mmol)的混合物在120℃搅拌数小时,直至HPLC指示完全转化。将反应用甲醇淬灭,滤去沉淀并用甲醇洗涤。

[0626] 产率:260mg(理论的54%)

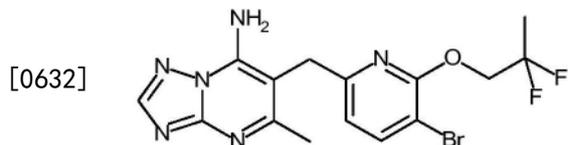
[0627] 质谱(ESI⁺): m/z = 353/355/357 [M+H]⁺ (Br/Cl)

[0628] HPLC(方法3): 保留时间 = 0.835min。

[0629] 步骤G

[0630] 实施例1.1

[0631] 6- {[5-溴-6-(2,2-二氟丙氧基)吡啶-2-基]甲基}-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺



[0633] 向1.5mL的二甲基亚砷中的2,2-二氟丙-1-醇(20.4mg; 0.212mmol)添加氢氧化钾(19.8mg; 0.354mmol)并将混合物在室温搅拌数分钟。添加6-[(5-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(50.0mg; 0.141mmol)并将反应混合物在120℃搅拌1小时。将反应用甲醇淬灭,过滤并通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:氢氧化铵)。

[0634] 产率: 20mg(理论的34%)

[0635] 质谱(ESI⁺): m/z = 413/415 [M+H]⁺ (Br)

[0636] HPLC(方法1): 保留时间 = 0.911min。

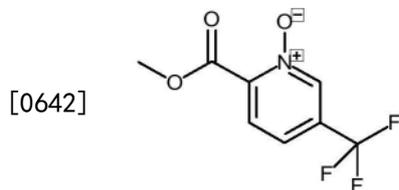
[0637] 类似于实施例1.1步骤A至步骤F,以下实施例使用[3-溴-4-(二氟甲氧基)苯基]甲醇作为步骤D的起始材料和2-溴-4-(溴甲基)-1-(二氟甲氧基)苯作为步骤E的起始材料制备:

实施例		质谱	HPLC 保留时间
[0638] 1.2		(ESI): m/z = 384 [M] ⁺	(方法 1): 0.858 min

[0639] 程序2

[0640] 步骤A

[0641] 2-(甲氧基羰基)-5-(三氟甲基)吡啶-1-鎓-1-醇盐



[0643] 将200mL的乙腈中的5-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸甲基酯(15.0g; 73.1mmol)冷却至0℃,并将过氧化氢-脲加合物(14.4g; 0.15mol)添加至反应混合物中。在搅拌20分钟后,添加三氟乙酸酐(11.2mL; 0.15mol)并将反应混合物在室温搅拌数分钟。将反应用NaHCO₃(饱和水溶液)淬灭,并用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。将残余物进一步用作粗产物。

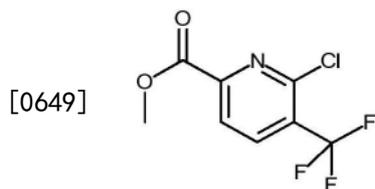
[0644] 产率: 19.5g(理论的97%)

[0645] 质谱(ESI^+): $m/z = 222 [\text{M}+\text{H}]^+$

[0646] HPLC(方法3): 保留时间=0.700min。

[0647] 步骤B

[0648] 6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸甲基酯



[0650] 将2-(甲氧基羰基)-5-(三氟甲基)吡啶-1-鎓-1-醇盐(10.0g; 36.2mmol)在10mL的三氯氧磷中的混合物在60℃搅拌2天。将反应在0℃搅拌并用甲醇淬灭。添加 NaHCO_3 (饱和水溶液)并将反应混合物用二氯甲烷萃取。将有机层干燥并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱提纯(洗脱液:二氯甲烷/乙酸乙酯, 0→10%)。

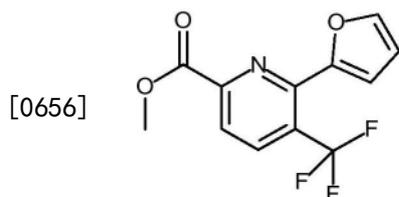
[0651] 产率: 3.1g(理论的36%)

[0652] 质谱(ESI^+): $m/z = 240/242 [\text{M}+\text{H}]^+$ (Cl)

[0653] HPLC(方法3): 保留时间=0.993min。

[0654] 步骤C

[0655] 6-(呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸甲基酯



[0657] 将6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸甲基酯(200mg; 0.83mmol)、(呋喃-2-基)硼酸(158mg; 1.42mmol)、碳酸钾(2M水溶液)(793 μL ; 1.58mmol)在4mL的二噁烷中的混合物在氩气中搅拌。添加[1,1'-双(二-叔丁基膦基)-二茂铁]钯(II)二氯化物(163mg; 0.250mmol)并将反应混合物在100℃搅拌1小时。将反应用甲醇淬灭并通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:三氟乙酸)。

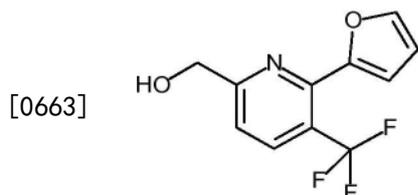
[0658] 产率: 165mg(理论的73%)

[0659] 质谱(ESI^+): $m/z = 272 [\text{M}+\text{H}]^+$

[0660] HPLC(方法1): 保留时间=1.038min。

[0661] 步骤D

[0662] [6-(呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲醇



[0664] 将6-(呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸甲基酯(165mg; 0.61mmol)在10mL的四氢呋喃中的混合物冷却至0℃,并逐滴添加氢化锂铝(2M,在四氢呋喃中)(0.31mL;

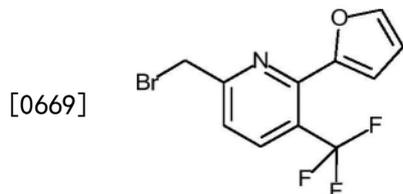
0.61mmol)。在0℃搅拌15分钟后,将反应用NaHCO₃(饱和水溶液)淬灭并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。

[0665] 产率:148mg(理论的100%)

[0666] HPLC(方法3):保留时间=0.913min。

[0667] 步骤E

[0668] 6-(溴甲基)-2-(呋喃-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶



[0670] 在0℃,向[6-(呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲醇(148mg;0.61mmol)的10mL的二氯甲烷溶液中逐滴添加三溴化磷(34.3μL;0.37mmol)。在0℃搅拌15分钟后,将反应在室温搅拌4小时。将反应用冷却的NaHCO₃(半饱和水溶液)淬灭并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。

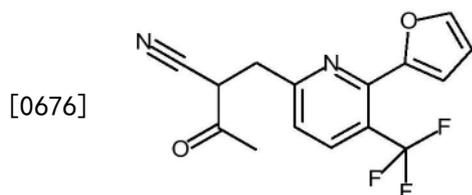
[0671] 产率:186mg(理论的100%)

[0672] 质谱(ESI⁺):m/z=306/308[M+H]⁺(Br)

[0673] HPLC(方法3):保留时间=1.109min。

[0674] 步骤F

[0675] 2-{[6-(呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-氧代丁腈



[0677] 将氰基丙酮钠盐(CAS:70807-22-6;127mg;1.22mmol)的4mL的N,N-二甲基甲酰胺和100μL的水溶液冷却至0℃,并逐滴添加2mL的N,N-二甲基甲酰胺中的6-(溴甲基)-2-(呋喃-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶(186mg;0.61mmol)。在搅拌4小时后,将反应减压浓缩,得到粗产物,其直接用于下一步骤中。

[0678] 产率:187mg(理论的100%)

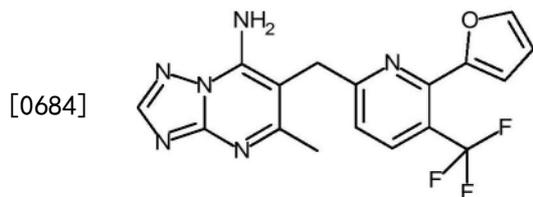
[0679] 质谱(ESI⁺):m/z=309[M+H]⁺

[0680] HPLC(方法1):保留时间=0.650min。

[0681] 步骤G

[0682] 实施例2.1

[0683] 6-{[6-(呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺



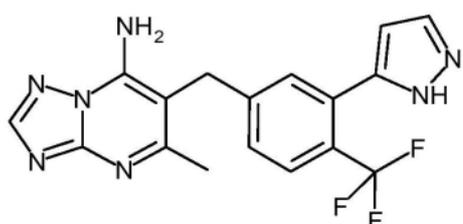
[0685] 将2-[[6-(呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基]-3-氧代丁腈(187mg; 0.61mmol)、1H-1,2,4-三唑-3-胺(76.5mg; 0.91mmol)和新戊酸(400mg; 3.96mmol)的混合物在120℃搅拌数小时。将反应用甲醇淬灭并通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:三氟乙酸)。

[0686] 产率:16mg(理论的5%)

[0687] 质谱(ESI⁺):m/z=375[M+H]⁺

[0688] HPLC(方法3):保留时间=0.907min。

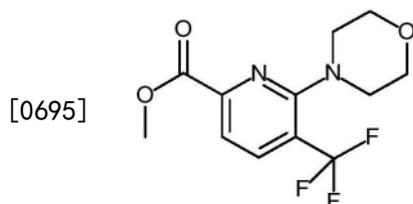
[0689] 类似于实施例2.1,以下实施例使用[[3-溴-4-(三氟甲基)苯基作为步骤C的起始材料并用亚硫酸替代步骤E的三溴化磷来制备:

[0690]	实施例	结构	质谱	HPLC 保留时间
[0691]	2.2		(ESI ⁺): m/z = 384 [M+H] ⁺	(方法 1): 0.858 min

[0692] 程序3

[0693] 步骤A

[0694] 6-(吗啉-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸甲基酯



[0696] 将6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸甲基酯(参见程序2,步骤B)(200mg; 0.83mmol)、吗啉(73μL; 0.83mmol);N,N-二异丙基乙胺(159μL; 0.92mmol)和3mL的二甲基亚砜的混合物在120℃搅拌1小时。将反应用甲醇淬灭,过滤并通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:三氟乙酸)。

[0697] 产率:110mg(理论的45%)

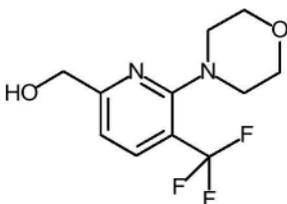
[0698] 质谱(ESI⁺):m/z=291[M+H]⁺

[0699] HPLC(方法3):保留时间=1.021min。

[0700] 步骤B

[0701] [6-(吗啉-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲醇

[0702]



[0703] 在0℃,向10mL的四氢呋喃中的6-(吗啉-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸甲基酯(110mg;0.38mmol)逐滴添加氢化锂铝溶液(2M,在四氢呋喃中)(0.189mL;0.38mmol),并将反应混合物搅拌15分钟。将反应用NaHCO₃(饱和水溶液)淬灭并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。

[0704] 产率:99mg(理论的100%)

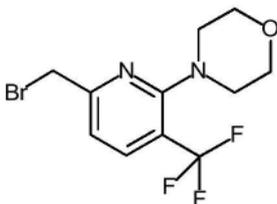
[0705] 质谱(ESI⁺):m/z=263[M+H]⁺

[0706] HPLC(方法3):保留时间=0.912min。

[0707] 步骤C

[0708] 4-[6-(溴甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]吗啉

[0709]



[0710] 在0℃,向[6-(吗啉-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲醇(99mg;0.38mmol)的10mL的二氯甲烷溶液中逐滴添加三溴化磷(21μL;0.23mmol),并将反应混合物搅拌15分钟。在室温搅拌4小时后,将反应用冷却的NaHCO₃(半饱和水溶液)淬灭并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。

[0711] 产率:122mg(理论的99%)

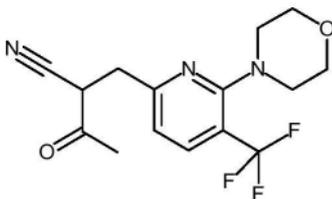
[0712] 质谱(ESI⁺):m/z=325/327[M+H]⁺(Br)

[0713] HPLC(方法3):保留时间=1.131min。

[0714] 步骤D

[0715] 2-[[6-(吗啉-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基]-3-氧代丁腈

[0716]



[0717] 将氰基丙酮钠盐(CAS:70807-22-6;78.8mg;0.75mmol)的4mL的N,N-二甲基甲酰胺和100μL的水溶液冷却至0℃,并逐滴添加2mL的N,N-二甲基甲酰胺中的4-[6-(溴甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]吗啉(122mg;0.38mmol),并将反应在0℃搅拌5小时。将反应减压浓缩,得到粗产物,其直接用于下一步骤中。

[0718] 产率:122mg(理论的99%)

[0719] 质谱(ESI⁺):m/z=328[M+H]⁺

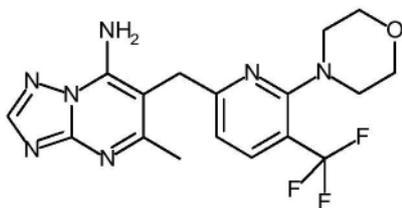
[0720] HPLC(方法2):保留时间=0.994min。

[0721] 步骤E

[0722] 实施例3.1

[0723] 5-甲基-6-{{[6-(吗啉-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺}

[0724]



[0725] 将2-{{[6-(吗啉-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-氧代丁腈(122mg; 0.37mmol)、1H-1,2,4-三唑-3-胺(31.3mg; 0.37mmol)和新戊酸(400mg; 3.96mmol)的混合物在120℃搅拌4小时。将反应用甲醇淬灭,过滤并通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:三氟乙酸)。

[0726] 产率:20mg(理论的11%)

[0727] 质谱(ESI⁺):m/z=394[M+H]⁺

[0728] HPLC(方法3):保留时间=0.890min。

[0729] 类似于实施例3.1,以下实施例使用6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸甲基酯和相应的胺制备:

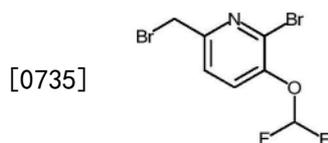
实施例		质谱	HPLC 保留时间
3.2		(ESI ⁺): m/z = 414 [M+H] ⁺	(方法 3): 0.965 min
3.3		(ESI ⁺): m/z = 400 [M+H] ⁺	(方法 3): 0.961 min
3.4		(ESI ⁺): m/z = 324 [M+H] ⁺	(方法 3): 0.740 min

[0731] 对于实施例3.4,使用(2,4-二甲氧基苯基)甲胺作为胺。

[0732] 程序4

[0733] 步骤A

[0734] 2-溴-6-(溴甲基)-3-(二氟甲氧基)吡啶



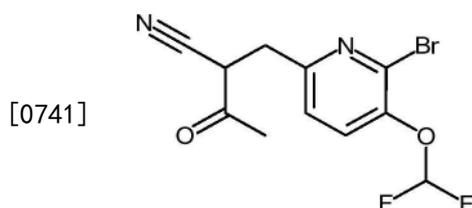
[0736] 在0℃,向[6-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲醇(2.00g;7.09mmol)(中间体4.1.A)的20mL二氯甲烷溶液中逐滴添加三溴化磷(0.400mL;4.25mmol)并将反应搅拌15分钟。将反应用冷却的NaHCO₃(半饱和水溶液)淬灭并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。

[0737] 产率:2.25g(理论的100%)

[0738] 质谱(ESI⁺):m/z=316[M+H]⁺

[0739] 步骤B

[0740] 2- {[6-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基}-3-氧代丁腈



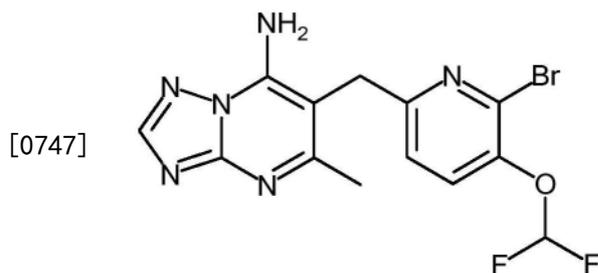
[0742] 将氰基丙酮钠盐(CAS:70807-22-6;2.98g;25.4mmol)的30mL的N,N-二甲基甲酰胺和500μL的水溶液冷却至0℃,并逐滴添加5mL的N,N-二甲基甲酰胺中的2-溴-6-(溴甲基)-3-(二氟甲氧基)吡啶(2.25g;7.10mmol),并将反应在室温搅拌3小时。将反应混合物通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:三氟乙酸)。

[0743] 产率:0.980mg(理论的43%)

[0744] 步骤C

[0745] 实施例4.1

[0746] 6- {[6-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基}-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺



[0748] 将2- {[6-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基}-3-氧代丁腈(980mg;3.07mmol)、1H-1,2,4-三唑-3-胺(387mg;4.61mmol)和新戊酸(1.5g;14.74mmol)的混合物在120℃搅拌1小时。将反应用甲醇淬灭,滤去沉淀并用甲醇洗涤。将沉淀悬浮于乙腈、甲醇、水、N,N-二甲基甲酰胺和三氟乙酸中。滤去沉淀并干燥。

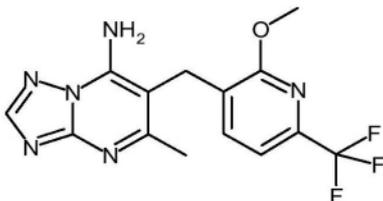
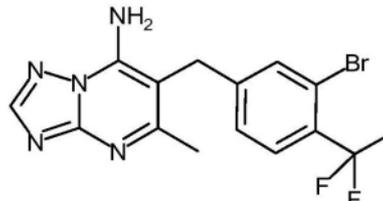
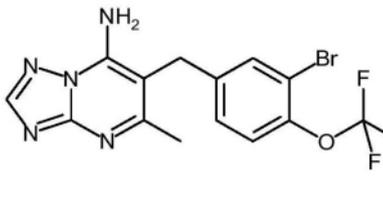
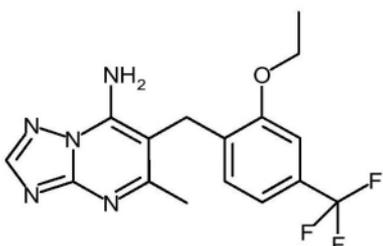
[0749] 产率:703mg(理论的59%)

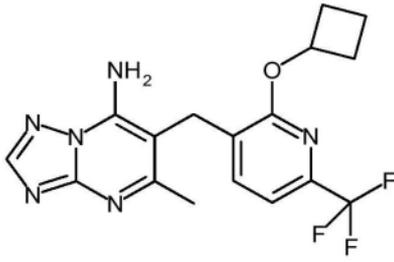
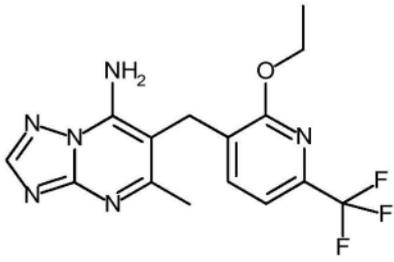
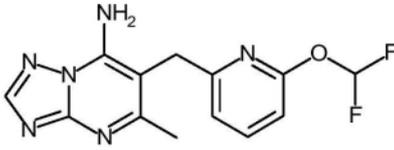
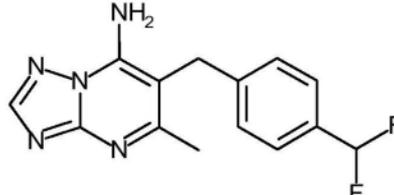
[0750] 质谱(ESI⁺):m/z=385,387[M+H]⁺(Br)

[0751] HPLC(方法2):保留时间=0.744min。

[0752] 起始于适当的醇,类似于程序4制备以下实施例:

[0753]

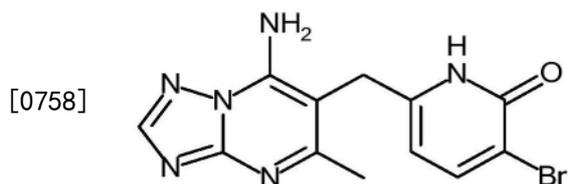
实施 例	结构	质谱	HPLC 保留时间	步骤 A 的起 始材料
4.2		(ESI ⁺): m/z = 339 [M+H] ⁺	(方法 7): 0.869 min	[2-甲氧基 -6-(三氟甲 基)吡啶-3- 基]甲醇(中 间体 4.2.B)
4.3		(ESI ⁺): m/z = 386/388 [M+H] ⁺ (Br)	(方法 3): 0.923 min	[3-溴-4-(三 氟甲基)苯 基]甲醇
4.4		(ESI ⁺): m/z = 402/404 [M+H] ⁺ (Br)	(方法 3): 0.954 min	[3-溴-4-(三 氟甲氧基)苯 基]甲醇
4.5		(ESI ⁺): m/z = 352 [M+H] ⁺	(方法 3): 0.934 min	[2-乙氧基 -4-(三氟甲 基)苯基]甲 醇 (中间体 4.5.B)

4.6		(ESI ⁺): m/z = 379 [M+H] ⁺	(方法 4): 0.999 min	[2-环丁氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲醇(中间体 4.6.B)
4.7		(ESI ⁺): m/z = 353 [M+H] ⁺	(方法 3): 0.953 min	[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲醇(中间体 4.7.B)
4.8		(ESI ⁺): m/z = 307 [M+H] ⁺	(方法 1): 0.79 min	[6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲醇(中间体 4.8.C)
4.9		(ESI ⁺): m/z = 290 [M+H] ⁺	(方法 1): 0.787 min	[4-(二氟甲基)苯基]甲醇(中间体 4.9.B)

[0755] 程序5

[0756] 步骤A

[0757] 6-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-3-溴-1,2-二氢吡啶-2-酮



[0759] 向6-[(5-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(450mg; 1.27mmol) (参见程序1, 步骤F) 中添加KOH(10M水溶液)(2.0mL; 20mmol) 并将反应在120℃搅拌数小时。将反应用HCl(4M水溶液)酸化并用二氯甲烷萃取。将水层减压浓缩。

[0760] 产率: 400mg(理论的94%)

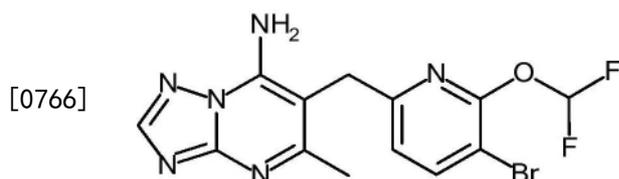
[0761] 质谱(ESI⁺): m/z = 335/337 [M+H]⁺ (Br)

[0762] HPLC(方法1): 保留时间 = 0.553min.

[0763] 步骤B

[0764] 实施例5.1

[0765] 6- {[5-溴-6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基}-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺



[0767] 将6-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-3-溴-1,2-二氢吡啶-2-酮(74mg;0.22mmol)悬浮于7mL的乙腈中并添加氢氧化钠(26mg;0.59mmol)。在室温搅拌数分钟后,添加2,2-二氟-2-磺基乙酸(39 μ L;0.38mmol)并将反应混合物搅拌30分钟。添加两次2,2-二氟-2-磺基乙酸(39 μ L;0.38mmol),并将反应混合物在室温搅拌直至完全转化。将反应用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥并减压浓缩。将残余物通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:氢氧化铵)。

[0768] 产率:24mg(理论的28%)

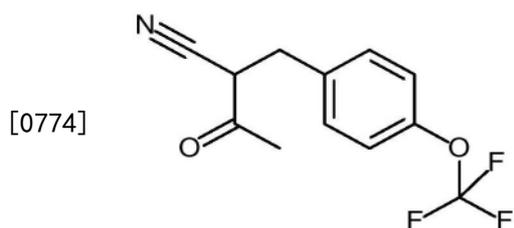
[0769] 质谱(ESI^+): $m/z=385/387[\text{M}+\text{H}]^+(\text{Br})$

[0770] HPLC(方法1):保留时间=0.851min。

[0771] 程序6

[0772] 步骤A

[0773] 3-氧代-2- {[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}丁腈



[0775] 将氰基丙酮钠盐(CAS:70807-22-6;500mg;4.76mmol)的12mL的N,N-二甲基甲酰胺和200 μ L的水溶液冷却至0 $^{\circ}\text{C}$,并逐滴添加N,N-二甲基甲酰胺中的1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基)苯(0.506mL;3.17mmol),并将反应在室温搅拌18小时。将残余物通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:三氟乙酸)。

[0776] 产率:135mg(理论的17%)

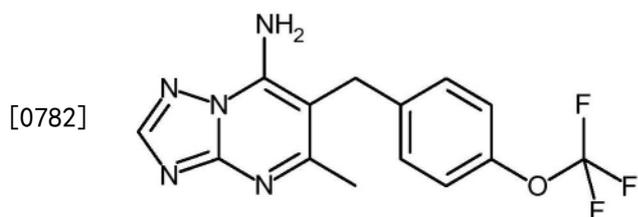
[0777] 质谱(ESI^+): $m/z=258[\text{M}+\text{H}]^+$

[0778] HPLC(方法3):保留时间=1.025min。

[0779] 步骤B

[0780] 实施例6.1

[0781] 5-甲基-6- {[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺



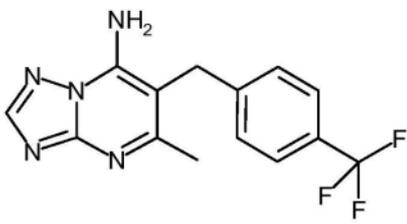
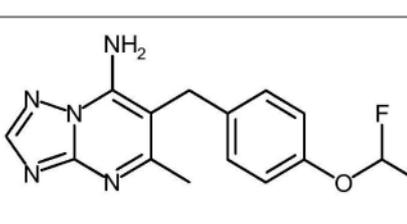
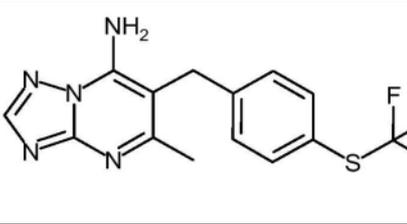
[0783] 将3-氧代-2-{{4-(三氟甲氧基)苯基}甲基}丁腈(85mg;1.01mmol)、1H-1,2,4-三唑-3-胺(130mg;0.51mmol)和新戊酸(206mg;2.02mmol)的混合物在140℃搅拌2小时。将反应应用甲醇/乙腈淬灭并滤去沉淀,用乙腈洗涤并干燥。

[0784] 产率:100mg(理论的61%)

[0785] 质谱(ESI⁺):m/z=324[M+H]⁺

[0786] HPLC(方法2):保留时间=0.831min。

[0787] 起始于氰基丙酮钠盐和适当的溴化物,类似于实施例6.1制备以下实施例:

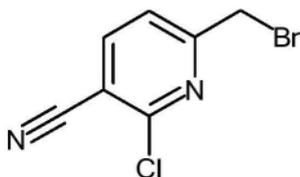
实施例	结构	质谱	HPLC保留时间	步骤A的起始材料
[0788] 6.2		(ESI ⁺): m/z = 338 [M+H] ⁺	(方法 3): 0.888 min	1-(溴-甲基)-2-甲氧基-4-(三氟-甲基)苯
6.3		(ESI ⁺): m/z = 308 [M+H] ⁺	(方法 2): 0.819 min	1-(溴-甲基)-4-(三氟-甲基)苯
[0789] 6.4		(ESI ⁺): m/z = 306 [M+H] ⁺	(方法 1): 0.797 min	1-(溴-甲基)-4-(二氟-甲氧基)苯
6.5		(ESI ⁺): m/z = 340 [M+H] ⁺	(方法 7): 0.882 min	1-(氯-甲基)-4-[(三氟-甲基)硫烷基]苯

[0790] 程序7

[0791] 步骤A

[0792] 6-(溴甲基)-2-氯吡啶-3-甲腈

[0793]



[0794] 将2-氯-6-甲基吡啶-3-甲腈(5.00g;31.8mmol)、1-溴吡咯烷-2,5-二酮(9.05g;50.9mmol)、偶氮双异丁腈(1.56g;9.54mmol)在60mL的二氯甲烷中的混合物在110℃、在微波中搅拌15分钟。添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(500mg;2.81mmol)和偶氮双异丁腈(100mg;0.61mmol),并将反应在110℃搅拌30分钟。将反应混合物减压浓缩并将残余物通过硅胶色谱提纯(洗脱液:环己烯/乙酸乙酯0->20%)。

[0795] 产率:1.69g(理论的23%)

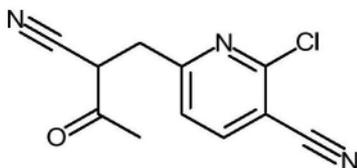
[0796] 质谱(ESI^+): $m/z=231/233/235[\text{M}+\text{H}]^+$ (Br/Cl)

[0797] HPLC(方法4):保留时间=0.848min。

[0798] 步骤B

[0799] 6-(2-乙酰基-2-氰基乙基)-2-氯吡啶-3-甲腈

[0800]



[0801] 将氰基丙酮钠盐(CAS:70807-22-6;1.01g;9.66mmol)的8mL的N,N-二甲基甲酰胺和240μL水溶液冷却至0℃,并逐滴添加8mL的N,N-二甲基甲酰胺中的6-(溴甲基)-2-氯吡啶-3-甲腈(1.49g;6.44mmol),并将反应在室温搅拌过夜。将反应减压浓缩,得到粗产物,其直接用于下一步骤中。

[0802] 产率:1.5g(理论的100%)

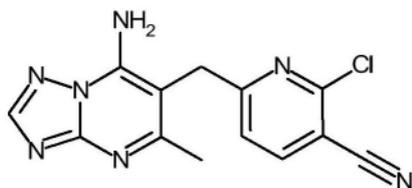
[0803] 质谱(ESI^+): $m/z=232/234[\text{M}+\text{H}]^+$ (Cl)

[0804] HPLC(方法3):保留时间=0.877min。

[0805] 步骤C

[0806] 6-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-2-氯吡啶-3-甲腈

[0807]



[0808] 将6-(2-乙酰基-2-氰基乙基)-2-氯吡啶-3-甲腈(1.50g;6.42mmol)、1H-1,2,4-三唑-3-胺(648mg;7.70mmol)和新戊酸(1.30g;12.84mmol)的混合物在120℃搅拌6小时。将反应应用甲醇淬灭并滤去沉淀,用甲醇洗涤并干燥。

[0809] 产率:280mg(理论的15%)

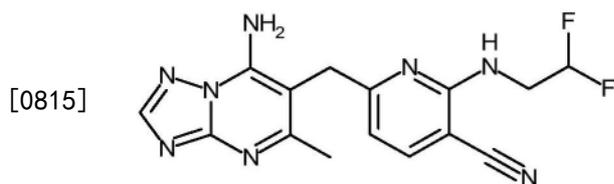
[0810] 质谱(ESI^+): $m/z=300/302[\text{M}+\text{H}]^+$ (Cl)

[0811] HPLC(方法3):保留时间=0.715min。

[0812] 步骤D

[0813] 实施例7.1

[0814] 6-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-2-[(2,2-二氟乙基)氨基]吡啶-3-甲腈



[0816] 将6-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-2-氯吡啶-3-甲腈(35mg;0.12mmol)、2,2-二氟乙-1-胺(142mg;1.75mmol)、N,N-二异丙基乙胺(202 μ L;1.17mmol)、氟化钾(34mg;0.58mmol)在3mL 1-甲基吡啶中的混合物在150 $^{\circ}$ C搅拌1小时。将反应用甲醇淬灭,过滤并通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:氢氧化铵)。

[0817] 产率:13mg(理论的32%)

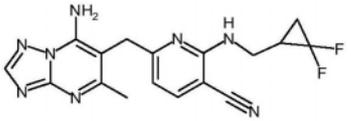
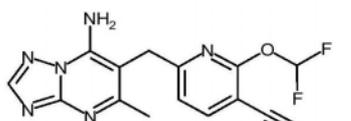
[0818] 质谱(ESI^+): $m/z=345[\text{M}+\text{H}]^+$

[0819] HPLC(方法1):保留时间=0.731min。

[0820] 类似于实施例7.1制备以下实施例:

[0821]

实施例	结构	质谱	HPLC 保留时间	起始材料, 步骤 A	起始材料, 步骤 D
7.2		(ESI ⁺): m/z = 366 [M+H] ⁺	(方法 1): 1.080 min	5-甲基-2-(三氟-甲基)-苯甲酸甲基酯	无步骤 D
7.3		(ESI ⁺): m/z = 371 [M+H] ⁺	(方法 1): 0.832 min	2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲腈	3,3-二氟环丁-1-胺盐酸盐
7.4		(ESI ⁺): m/z = 360 [M+H] ⁺	(方法 1): 0.814 min	2-(2,2-二氟-丙氧基)-6-甲基-吡啶-3-甲腈(中间体 7.4.A)	无步骤 D
7.5		(ESI ⁺): m/z = 338 [M+H] ⁺	(方法 3): 0.881 min	4-(溴-甲基)-2-甲氧基-1-(三-氟-甲基)苯	无步骤 D
7.6		(ESI ⁺): m/z = 363 [M+H] ⁺	(方法 1): 0.761 min	2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲腈	2,2,2-三氟乙-1-胺
7.7		(ESI ⁺): m/z = 359 [M+H] ⁺	(方法 1): 0.784 min	2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲腈	3,3-二氟丙-1-胺盐酸盐
7.8		(ESI ⁺): m/z = 327 [M+H] ⁺	(方法 1): 0.723 min	2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲腈	2-氟-乙-1-胺盐酸盐
7.9		(ESI ⁺): m/z = 341 [M+H] ⁺	(方法 1): 0.758 min	2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲腈	3-氟-丙-1-胺盐酸盐

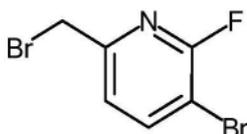
7.10		(ESI ⁺): m/z = 371 [M+H] ⁺	(方法 1): 0.807 min	2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲腈	(2,2-二氟环丙基)甲胺盐酸盐
7.11		(ESI ⁺): m/z = 330 [M+H] ⁺	(方法 1): 0.759 min	2-(二氟甲氧基)-6-甲基-吡啶-3-甲腈 (中间体 7.11.A)	无步骤 D

[0823] 程序8

[0824] 步骤A

[0825] 3-溴-6-(溴甲基)-2-氟吡啶

[0826]



[0827] 将3-溴-2-氟-6-甲基吡啶 (2.50g; 12.8mmol)、1-溴吡咯烷-2,5-二酮 (2.73g; 15.3mmol)、偶氮双异丁腈 (419mg; 2.55mmol) 在25mL的二氯甲烷中的混合物在微波中、在110℃搅拌15分钟。将反应减压浓缩并将残余物通过硅胶色谱提纯(洗脱液:环己烯/乙酸乙酯0-20%)。

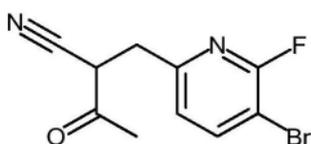
[0828] 产率:2.9g(理论的59%)

[0829] HPLC(方法3):保留时间=1.006min。

[0830] 步骤B

[0831] 2-[(5-溴-6-氟吡啶-2-基)甲基]-3-氧代丁腈

[0832]



[0833] 将氰基丙酮钠盐(CAS:70807-22-6; 1.20g; 11.46mmol)的6mL的N,N-二甲基甲酰胺和180μL水溶液冷却至0℃,并逐滴添加6mL的N,N-二甲基甲酰胺中的3-溴-6-(溴甲基)-2-氟吡啶(2.74g; 7.64mmol),并将反应在室温搅拌过夜。将反应用甲醇淬灭,过滤并通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:三氟乙酸)。

[0834] 产率:880mg(理论的42%)

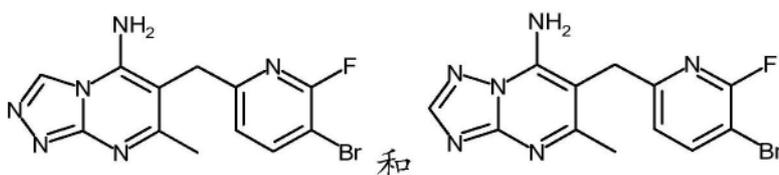
[0835] 质谱(ESI⁺):m/z=271/273[M+H]⁺(Br)

[0836] HPLC(方法3):保留时间=0.928min。

[0837] 步骤C

[0838] 6-[(5-溴-6-氟-吡啶-2-基)甲基]-7-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5-胺和6-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺

[0839]



[0840] 将2-[(5-溴-6-氟吡啶-2-基)甲基]-3-氧代丁腈(880mg;3.25mmol)、1H-1,2,4-三唑-3-胺(327mg;3.90mmol)和新戊酸(1.00g;9.75mmol)的混合物在120℃搅拌3小时。将反应用甲醇淬灭,滤去沉淀,用甲醇洗涤并干燥,得到6-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺。将滤液减压浓缩并通过反相色谱提纯(改性剂:三氟乙酸),得到6-[(5-溴-6-氟吡啶-2-基)甲基]-7-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5-胺。

[0841] 6-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

[0842] 产率:416mg(理论的38%)

[0843] 质谱(ESI^+): $m/z=337/339[M+H]^+$ (Br)

[0844] HPLC(方法3):保留时间=0.777min。

[0845] 6-[(5-溴-6-氟吡啶-2-基)甲基]-7-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5-胺

[0846] 产率:300mg(理论的27%)

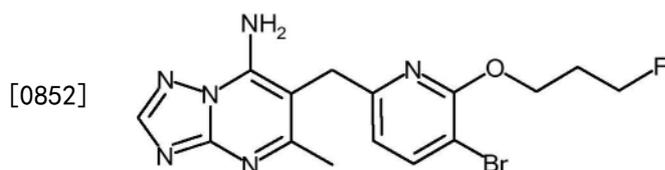
[0847] 质谱(ESI^+): $m/z=337/339[M+H]^+$ (Br)

[0848] HPLC(方法2):保留时间=0.702min。

[0849] 步骤D

[0850] 实施例8.1

[0851] 6-[[5-溴-6-(3-氟丙氧基)吡啶-2-基]甲基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺



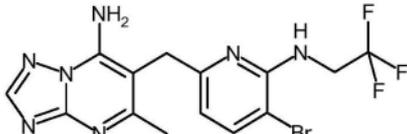
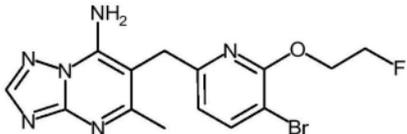
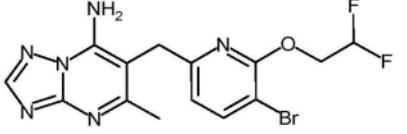
[0853] 将6-[(5-溴-6-氟吡啶-2-基)甲基]-7-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5-胺(50.0mg;0.15mmol)、3-氟丙-1-醇(111 μ L;1.48mmol)、碳酸铯(120mg;0.37mmol)在2.5mL二噁烷中的混合物在120℃搅拌数小时。将反应用甲醇淬灭,过滤并通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:氢氧化铵)。

[0854] 产率:11mg(理论的19%)

[0855] 质谱(ESI^+): $m/z=395/397[M+H]^+$ (Br)

[0856] HPLC(方法1):保留时间=0.884min。

[0857] 起始于6-[(5-溴-6-氟吡啶-2-基)甲基]-7-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5-胺,类似于程序8制备以下实施例:

实施例		质谱	HPLC 保留时间	起始材料, 步骤 D
8.2		(ESI): m/z = 414/416 [M-H] ⁻ (Br)	(方法 1): 0.866 min	2,2,2-三氟乙-1-胺
8.3		(ESI): m/z = 379/381 [M-H] ⁻ (Br)	(方法 1): 0.847 min	2-氟乙-1-醇
8.4		(ESI): m/z = 397/399 [M-H] ⁻ (Br)	(方法 1): 0.860 min	2,2-二氟乙-1-醇

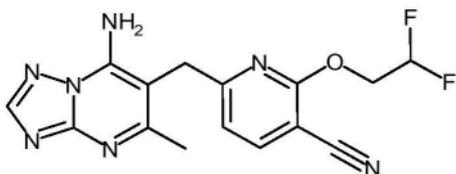
[0859] 程序9

[0860] 步骤A

[0861] 实施例9.1

[0862] 6-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-2-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-甲腈

[0863]



[0864] 将6-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-2-氯吡啶-3-甲腈(67mg;0.22mmol)(参见程序7,步骤C)、2,2-二氟乙-1-醇(183mg;2.24mmol)、碳酸铯(182mg;0.56mmol)在3mL的二噁烷中的混合物在100℃搅拌1小时。将反应用甲醇淬灭,过滤并通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:氢氧化铵)。

[0865] 产率:40mg(理论的52%)

[0866] 质谱(ESI⁺):m/z=346[M+H]⁺

[0867] HPLC(方法1):保留时间=0.760min。

[0868] 起始于6-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-2-氯吡啶-3-甲腈,类似于程序9制备以下实施例:

实施例	结构	质谱	HPLC 保留时间	起始材料, 步骤 D
9.2		(ESI ⁺): m/z = 404 [M+H] ⁺	(方法 1): 0.866 min	[1-(三氟-甲 基)环丙基] 甲醇
9.3		(ESI ⁺): m/z = 342 [M+H] ⁺	(方法 1): 0.766 min	3-氟-丙-1- 醇
9.4		(ESI ⁺): m/z = 328 [M+H] ⁺	(方法 1): 0.735 min	2-氟乙-1-醇
9.5		(ESI ⁺): m/z = 364 [M+H] ⁺	(方法 1): 0.806 min	2,2,2-三氟- 乙-1-醇

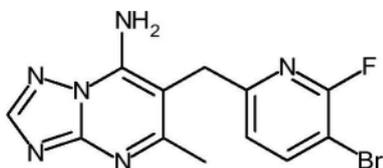
[0869]

[0870] 程序10

[0871] 步骤A

[0872] 6-[(5-溴-6-氟吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺

[0873]



[0874] 将2-[(5-溴-6-氟吡啶-2-基)甲基]-3-氧代丁腈(840g;3.10mmol)(参见程序8,步骤B)、1H-1,2,4-三唑-3-胺(312.6mg;3.72mmol)和新戊酸(1g;9.92mmol)的混合物在120℃搅拌3小时。将反应用甲醇淬灭并滤去沉淀,用甲醇洗涤并干燥。

[0875] 产率:481mg(理论的46%)

[0876] 质谱(ESI⁺):m/z=337/339[M+H]⁺(Br)

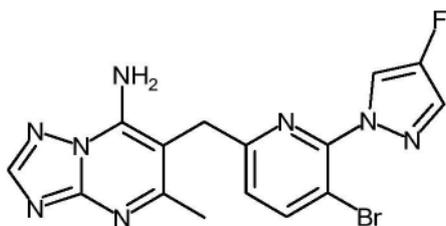
[0877] HPLC(方法3):保留时间=0.780min。

[0878] 步骤B

[0879] 实施例10.1

[0880] 6-[[5-溴-6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基]甲基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺

[0881]



[0882] 向3mL的N,N-二甲基甲酰胺中的4-氟-1H-吡啶(15.3mg;0.18mmol)添加碳酸钾(24.6mg;0.18mmol)并将混合物在室温搅拌15分钟。添加6-[(5-溴-6-氟吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(30mg;89.0 μ mol)并将反应在70 $^{\circ}$ C搅拌90分钟,且在100 $^{\circ}$ C搅拌1小时。将反应用甲醇淬灭,过滤并通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:氢氧化铵)。

[0883] 产率:21mg(理论的59%)

[0884] 质谱(ESI $^{+}$):m/z=403,405[M+H] $^{+}$ (Br)

[0885] HPLC(方法1):保留时间=0.803min。

[0886] 起始于3-溴-2-氟-6-甲基吡啶和适当的吡啶衍生物,类似于程序10制备以下实施例:

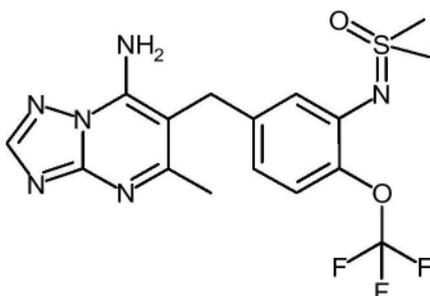
实施例	结构	质谱	HPLC 保留时间
10.2		(ESI $^{-}$): m/z = 451/453 [M-H] $^{-}$ (Br)	(方法 1): 0.911 min
10.3		(ESI $^{-}$): m/z = 451/453 [M-H] $^{-}$ (Br)	(方法 1): 0.914 min

[0888] 程序11

[0889] 实施例11.1

[0890] {[5-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-2-(三氟甲氧基)苯基]亚氨基}二甲基- λ 6-硫烷酮(sulfanone)

[0891]



[0892] 反应在氩气氛中进行。向6-[[3-溴-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-5-甲基-[1,2,

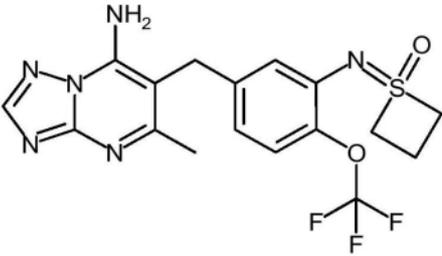
4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(280mg;0.70mmol)(参见程序4,实施例4.4),亚氨基二甲基- λ -6-硫烷酮(97.3mg;1.04mmol)、{[1,1'-联苯基]-2-基}二-叔丁基)膦烷(41.5mg;0.14mmol)和叔丁醇钠(100mg;1.04mmol)在1mL N,N-二甲基甲酰胺中的混合物中添加三((1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮)二钯(51.0mg;55.7 μ mol)并将反应混合物在90 $^{\circ}$ C搅拌1小时。将反应用乙腈/水淬灭,过滤并通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:氢氧化铵)。

[0893] 产率:22mg(理论的8%)

[0894] 质谱(ESI^+): $m/z=415[\text{M}+\text{H}]^+$

[0895] HPLC(方法1):保留时间=0.768min。

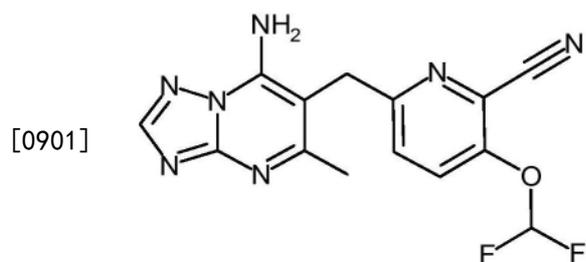
[0896] 起始于6- {[3-溴-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺和1-亚氨基- λ 6-硫杂环丁-1-酮(根据WO 2008/141843所述制备),类似于程序11制备以下实施例。

实施例	结构	质谱	HPLC 保留时间
[0897] 11.2		(ESI^+): $m/z = 427 [\text{M}+\text{H}]^+$	(方法 7): 0.787 min

[0898] 程序12

[0899] 实施例12.1

[0900] 6-({[7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]甲基}-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲腈



[0902] 反应在氩气气氛中进行。向6- {[6-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基}-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(155mg;0.32mmol)(参见程序4,实施例4.1)的5mL的N,N-二甲基甲酰胺溶液中添加1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(17.9mg;32.3 μ mol)和氰化锌(56.7mg;0.48mmol)。在搅拌数分钟后,添加三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(14.8mg;16.2 μ mol),并将反应在120 $^{\circ}$ C搅拌30分钟。将反应通过反相色谱提纯(改性剂:氢氧化铵)。

[0903] 产率:43mg(理论的40%)

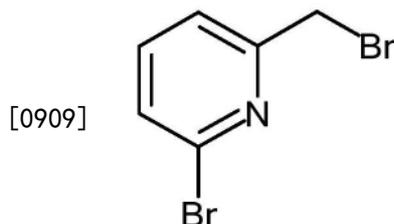
[0904] 质谱(ESI^+): $m/z=332[\text{M}+\text{H}]^+$

[0905] HPLC(方法1):保留时间=0.753min。

[0906] 程序13

[0907] 步骤A

[0908] 2-溴-6-(溴甲基)吡啶



[0910] 在0℃,向(6-溴-吡啶-2-基)-甲醇(2.00g;10.64mmol)的15mL的二氯甲烷逐溶液中滴添加三溴化磷(0.61mL;6.44mmol)。将混合物温热至室温并搅拌过夜。添加额外的100μL的三溴化磷,并将反应混合物在室温搅拌3小时。将反应用冷却的NaHCO₃(半饱和水溶液)淬灭并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。

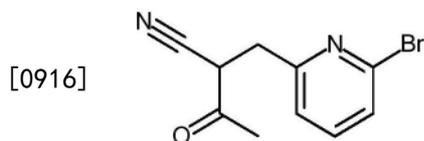
[0911] 产率:2.44g(理论的91%)

[0912] 质谱(ESI⁺):m/z=250/252[M+H]⁺(Br)

[0913] HPLC(方法1):保留时间=0.878min。

[0914] 步骤B

[0915] 2-[(6-溴吡啶-2-基)甲基]-3-氧代丁腈



[0917] 将氰基丙酮钠盐(CAS:70807-22-6;1.53g;14.6mmol)的8mL的N,N-二甲基甲酰胺和240μL的水溶液冷却至0℃,并逐滴添加8mL的N,N-二甲基甲酰胺中的2-溴-6-(溴甲基)吡啶(2.44g;9.72mmol),并将反应在室温搅拌过夜。将反应减压浓缩,得到粗产物,其直接用于下一步骤中。

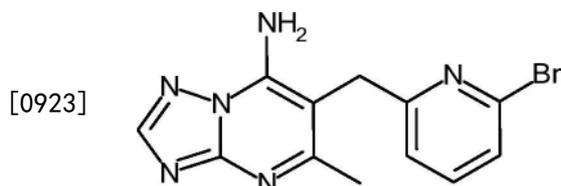
[0918] 产率:0.89g(理论的36%)

[0919] 质谱(ESI⁺):m/z=253/255[M+H]⁺(Br)

[0920] HPLC(方法3):保留时间=0.87min。

[0921] 步骤C

[0922] 6-[(6-溴吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺



[0924] 将2-[(6-溴吡啶-2-基)甲基]-3-氧代丁腈(0.89g;3.52mmol)、1H-1,2,4-三唑-3-胺(295mg;3.52mmol)和新戊酸(1.00g;9.79mmol)的混合物在120℃搅拌4小时。将反应用甲醇淬灭并滤去沉淀,用甲醇洗涤并干燥。

[0925] 产率:780mg(理论的69%)

[0926] 质谱(ESI⁺):m/z=319/321[M+H]⁺(Br)

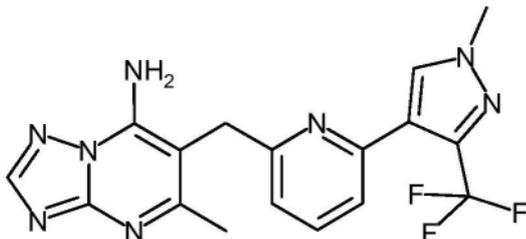
[0927] HPLC(方法1):保留时间=0.748min。

[0928] 步骤D

[0929] 实施例13.1

[0930] 5-甲基-6-((6-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺

[0931]



[0932] 反应在氩气氛中进行。向6-[(6-溴吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(50.0mg;0.16mmol)、[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]硼酸(51.6mg;0.27mmol)、碳酸钾(2M水溶液)(200 μ L;0.40mmol)在2mL的二噁烷中的混合物中添加1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(30.6mg;47.0 μ mol)并将反应混合物在100 $^{\circ}$ C搅拌1小时。将反应用甲醇淬灭,过滤并通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:氢氧化铵)。

[0933] 产率:28mg(理论的46%)

[0934] 质谱(ESI⁺):m/z=389[M+H]⁺

[0935] HPLC(方法1):保留时间=0.849min。

[0936] 起始于6-[(6-溴吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑,类似于实施例13.1制备以下实施例:

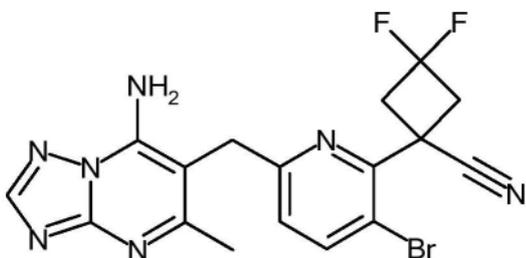
实施例	结构	质谱	HPLC 保留时间
[0937] 13.2		(ESI ⁺): m/z = 375 [M+H] ⁺	(方法 1): 0.766 min

[0938] 程序14

[0939] 实施例14.1

[0940] 1-[6-((7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)甲基)-3-溴吡啶-2-基]-3,3-二氟环丁烷-1-甲腈

[0941]



[0942] 向6-[(5-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(50.0mg;0.14mmol)(参见程序1,步骤F),3,3-二氟环丁烷-1-甲腈(76 μ L;0.49mmol)的3mL四氢呋喃溶液中逐滴添加双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠(1M溶液,在四氢呋喃中)(495 μ L;0.49mmol)并将反应在室温搅拌数分钟。在100 $^{\circ}$ C搅拌10分钟后,将反应用NaHCO₃(饱和水溶

液)淬灭并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。将残余物通过反相色谱提纯(改性剂:氢氧化铵)。

[0943] 产率:9mg(理论的15%)

[0944] 质谱(ESI^+): $m/z=434, 436[\text{M}+\text{H}]^+$ (Br)

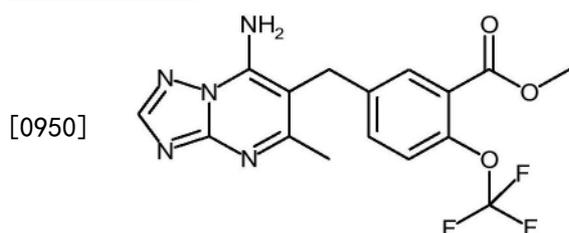
[0945] HPLC(方法1):保留时间=0.849min。

[0946] 程序15

[0947] 步骤A

[0948] 实施例15.1

[0949] 5-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲基酯



[0951] 向6-{{3-溴-4-(三氟甲氧基)苯基}甲基}-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(100mg;0.25mmol)(参见程序4,实施例4.4)的4mL的甲醇和1mL的N,N-二甲基甲酰胺溶液中添加三乙胺(70.0 μL ;0.505mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯甲烷(40.0mg;49.0 μmol)。将反应在5bar的 CO 氛围中、80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌过夜。将反应过滤并减压浓缩。将残余物通过反相色谱提纯(改性剂:三氟乙酸)。

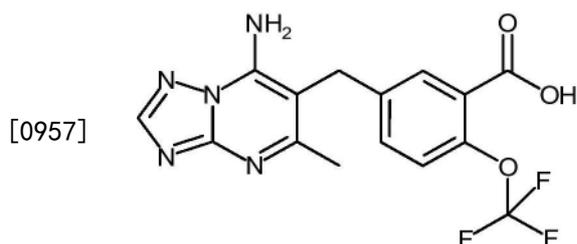
[0952] 产率:11mg(理论的12%)

[0953] 质谱(ESI^+): $m/z=382[\text{M}+\text{H}]^+$

[0954] HPLC(方法3):保留时间=0.885min

[0955] 步骤B

[0956] 5-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-2-(三氟甲氧基)苯甲酸



[0958] 向2mL的四氢呋喃中的5-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲基酯(115mg;0.30mmol)添加氢氧化锂(2M水溶液)(377 μL ;0.75mmol)并将反应在室温搅拌2小时。将反应减压浓缩。将残余物溶于水并用HCl(4M水溶液)酸化于pH 6。滤去沉淀并干燥。

[0959] 产率:60mg(理论的54%)

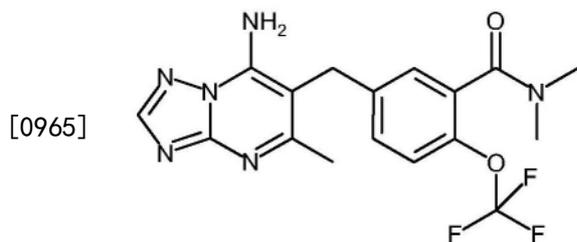
[0960] 质谱(ESI^+): $m/z=368[\text{M}+\text{H}]^+$

[0961] HPLC(方法3):保留时间=0.779min

[0962] 步骤C

[0963] 实施例15.2

[0964] 5-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-N,N-二甲基-2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



[0966] 向5-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-2-(三氟甲氧基)苯甲酸(20.0mg;54.4 μ mol)的1mL的N,N-二甲基甲酰胺溶液中添加(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐,HATU)(22.7mg;59.9 μ mol)和N,N-二异丙基乙胺(22.1 μ L;0.12mmol)并将反应在室温搅拌15分钟。添加二甲胺(2M,在四氢呋喃中)(29.9 μ L;59.9 μ mol),并将反应在室温搅拌过夜。将反应用水/乙腈稀释,过滤并通过反相色谱提纯(改性剂:氢氧化铵)。

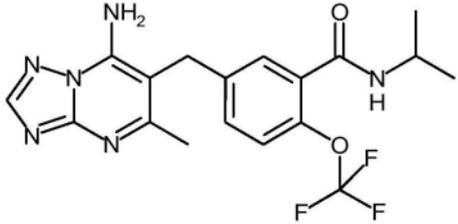
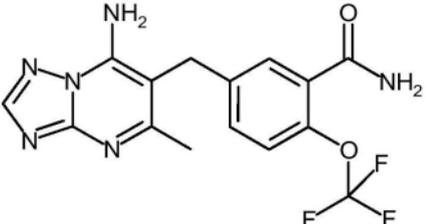
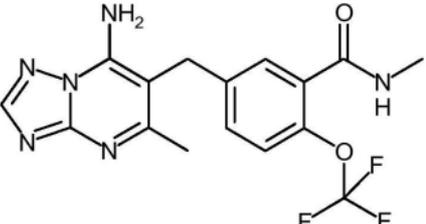
[0967] 产率:12mg(理论的56%)

[0968] 质谱(ESI⁺):m/z=395[M+H]⁺

[0969] HPLC(方法3):保留时间=0.790min

[0970] 起始于5-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-2-(三氟甲氧基)苯甲酸和适当的胺,类似于实施例15.2制备以下实施例:

[0971]	实施例	质谱	HPLC 保留时间

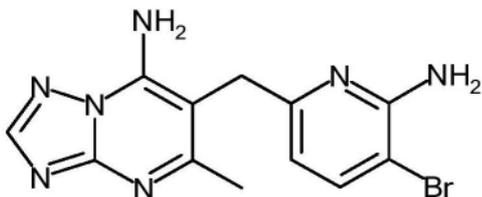
15.3		(ESI ⁺): m/z = 409 [M+H] ⁺	(方法 5): 0.56 min
[0972] 15.4		(ESI ⁺): m/z = 367 [M+H] ⁺	(方法 3): 0.688 min
15.5		(ESI): m/z = 381 [M+H] ⁺	(方法 5): 0.45 min

[0973] 程序16

[0974] 步骤A

[0975] 6-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-3-溴吡啶-2-胺

[0976]



[0977] 将6-[(5-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(700mg;1.98mmol)(参见程序1,步骤F)、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(1.19mL;7.91mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.03mL;5.94mmol)在8mL的二甲基亚砜中的混合物在125℃搅拌数小时。将反应用甲醇淬灭,过滤并通过反相色谱提纯(改性剂:三氟乙酸)。

[0978] 将产物溶于二氯甲烷,并添加0.5mL三氟乙酸,将混合物在室温搅拌2小时。将混合物浓缩,将残余物溶于甲醇并添加四烷基碳酸铵(聚合物结合)。在搅拌2小时后,将混合物过滤并将滤液减压浓缩。将残余物用甲醇处理并滤去沉淀并干燥。

[0979] 产率:50mg(理论的8%)

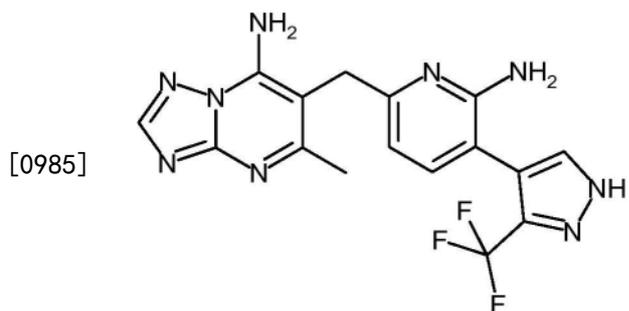
[0980] 质谱(ESI⁺):m/z=334,336[M+H]⁺(Br)

[0981] HPLC(方法3):保留时间=0.646min

[0982] 步骤B

[0983] 实施例16.1

[0984] 6-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-3-[3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶-2-胺



[0986] 反应在氩气气氛中进行。向6-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-3-溴吡啶-2-胺(50.0mg;0.15mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(66.6mg;0.25mmol)、碳酸钾(2M水溶液)(200 μ L;0.40mmol)在2mL的二噁烷中的混合物中添加1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钿(29.2mg;44.9 μ mol)并将反应在120 $^{\circ}$ C搅拌1小时。将反应用甲醇淬灭,过滤并通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:氢氧化铵)。

[0987] 产率:7mg(理论的12%)

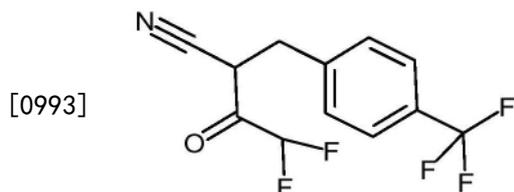
[0988] 质谱(ESI⁺):m/z=390[M+H]⁺

[0989] HPLC(方法1):保留时间=0.716min。

[0990] 程序17

[0991] 步骤A

[0992] 4,4-二氟-3-氧代-2-{{4-(三氟甲基)苯基}甲基}丁腈



[0994] 向4-(三氟甲基)苯甲醛(250mg;1.44mmol)的5mL的乙醇溶液中添加(1E)-1-氰基-3,3-二氟丙-1-烯-2-酸钠(200mg;1.42mmol)、2,6-二甲基-1,4-二氢吡啶-3,5-二羧酸3,5-二乙基酯(360mg;1.42mmol)和吡咯烷-2-羧酸(16mg;0.14mmol)。将反应在室温搅拌7天。将反应混合物减压浓缩。将残余物在乙酸乙酯中稀释,并用HCl(1M水溶液)萃取三次。将有机层干燥并减压浓缩。

[0995] 产率:617mg(理论的86%)

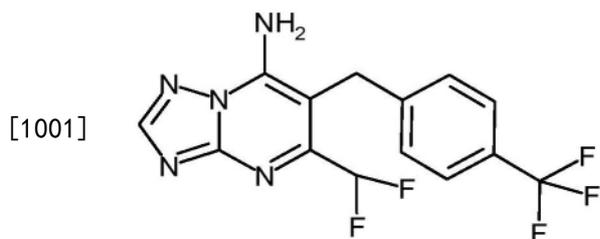
[0996] 质谱(ESI⁺):m/z=276[M-H]⁻

[0997] HPLC(方法1):保留时间=0.65min。

[0998] 步骤B

[0999] 实施例17.1

[1000] 5-(二氟甲基)-6-{{4-(三氟甲基)苯基}甲基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺



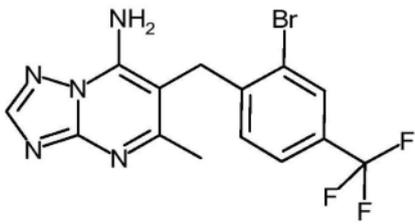
[1002] 将4,4-二氟-3-氧代-2-{{4-(三氟甲基)苯基}甲基}丁腈(610mg;1.10mmol)、1H-1,2,4-三唑-3-胺(280mg;3.33mmol)和新戊酸(1.00g;9.79mmol)的混合物在140℃搅拌4小时。将反应用甲醇淬灭并通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:三氟乙酸)。

[1003] 产率:49mg(理论的13%)

[1004] 质谱(ESI⁺):m/z=344[M+H]⁺

[1005] HPLC(方法6):保留时间=0.77min。

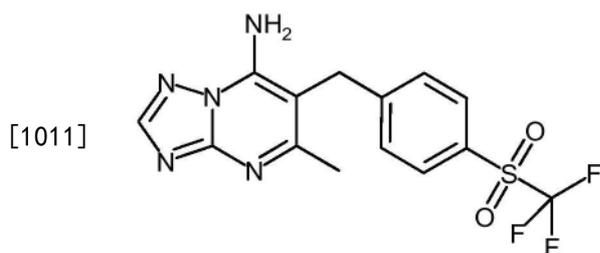
[1006] 起始于氰基丙酮钠盐和2-溴-4-(三氟甲基)苯甲醛,类似于程序17制备以下实施例:

实施例	结构	质谱	HPLC 保留时间
[1007] 17.2		(ESI ⁻): m/z = 384/386 [M-H] ⁻ (Br)	(方法 1): 0.95 min

[1008] 程序18

[1009] 实施例18.1

[1010] 5-甲基-6-[(4-三氟甲烷磺酰基苯基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺



[1012] 向5-甲基-6-({4-[(三氟甲基)磺烷基]苯基}甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(550mg;1.62mmol)(参见程序6,实施例6.5)的15mL的乙酸溶液中逐滴添加高锰酸钾(380mg;2.40mmol)的10mL水溶液。将反应在室温搅拌过夜。将反应用水稀释并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。

[1013] 产率:139mg(理论的23%)

[1014] 质谱(ESI⁺):m/z=372[M+H]⁺

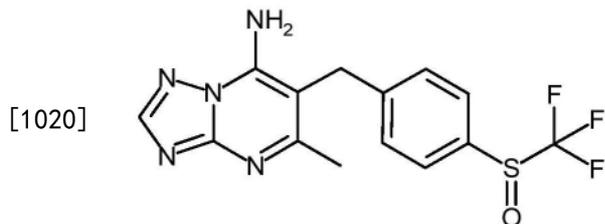
[1015] HPLC(方法2):保留时间=0.83min。

[1016] 程序19

[1017] 步骤A

[1018] 实施例19.1

[1019] 5-甲基-6-[(4-三氟甲亚磺酰基苯基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺



[1021] 向5-甲基-6-({4-[(三氟甲基)硫烷基]苯基}甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(2.00g;5.89mmol)(参见程序6,实施例6.5)在150mL的二氯甲烷中的悬浮液中添加3-氯苯-1-碳过氧酸(75%;3.66g;15.9mmol)并将反应在室温搅拌过夜。添加3-氯苯-1-碳过氧酸(75%;677mg;2.95mmol)并将反应搅拌3小时。将反应减压浓缩,并将残余物通过硅胶色谱提纯(洗脱液:二氯甲烷/甲醇3%→7%)。将粗产物通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:三氟乙酸)。

[1022] 产率:315mg(理论的15%)

[1023] 质谱(ESI^+): $m/z=356[\text{M}+\text{H}]^+$

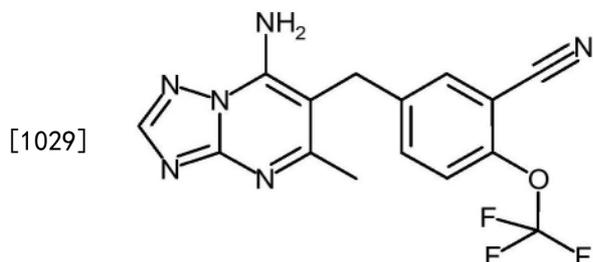
[1024] HPLC(方法1):保留时间=0.767min。

[1025] 程序20

[1026] 步骤A

[1027] 实施例20.1

[1028] 5-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-2-(三氟甲氧基)苯甲腈



[1030] 反应在氩气气氛中进行。向6-{{3-溴-4-(三氟甲氧基)苯基}甲基}-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(60mg;0.15mmol)(参见程序4,实施例4.4)的1mL的N,N-二甲基甲酰胺溶液中添加氰化锌(43.8mg;0.37mmol)和四(三苯基膦)钯(103.4mg;89.4mmol)。在110℃搅拌1小时后,将反应用水/乙腈淬灭,过滤并通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:三氟乙酸)。将残余物碱化并再次通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:氢氧化铵)。

[1031] 产率:3mg(理论的6%)

[1032] 质谱(ESI^+): $m/z=349[\text{M}+\text{H}]^+$

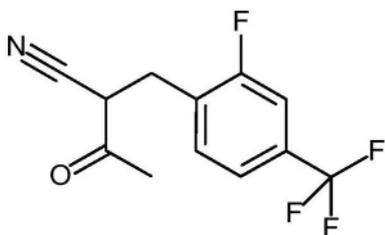
[1033] HPLC(方法3):保留时间=0.865min。

[1034] 程序21

[1035] 步骤A

[1036] 2-{{2-氟-4-(三氟甲基)苯基}甲基}-3-氧代丁腈

[1037]



[1038] 将氰基丙酮钠盐(CAS:70807-22-6;0.98g;9.34mmol)的10mL的N,N-二甲基甲酰胺和300 μ L水溶液冷却至0 $^{\circ}$ C,并逐滴添加10mL的N,N-二甲基甲酰胺中的1-(溴甲基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯(2g;7.78mmol),并将反应在室温搅拌18小时。将反应混合物通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:三氟乙酸)。

[1039] 产率:750mg(理论的37%)

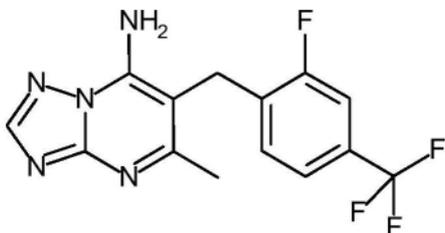
[1040] 质谱(ESI^+): $m/z=260[\text{M}+\text{H}]^+$

[1041] HPLC(方法3):保留时间=1.022min。

[1042] 步骤B

[1043] 6- {[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺

[1044]



[1045] 将2- {[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基}-3-氧代丁腈(350mg;1.35mmol)、1H-1,2,4-三唑-3-胺(170mg;2.03mmol)和新戊酸(400mg;3.92mmol)的混合物在140 $^{\circ}$ C搅拌1小时。将反应用N,N-二甲基甲酰胺淬灭,并滤去沉淀并干燥。

[1046] 产率:250mg(理论的57%)

[1047] 质谱(ESI^+): $m/z=326[\text{M}+\text{H}]^+$

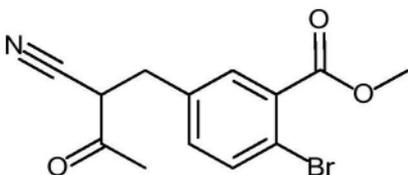
[1048] HPLC(方法3):保留时间=0.908min。

[1049] 程序22

[1050] 步骤A

[1051] 5-(2-乙酰基-2-氰基乙基)-2-溴苯甲酸甲基酯

[1052]



[1053] 将氰基丙酮钠盐(CAS:70807-22-6;1.02g;9.74mmol)的20mL N,N-二甲基甲酰胺和450 μ L的水溶液冷却至0 $^{\circ}$ C,并逐滴添加10mL的N,N-二甲基甲酰胺中的2-溴-5-(溴甲基)苯甲酸甲基酯(2g;6.49mmol),并将反应在室温搅拌18小时。将反应通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:三氟乙酸)。

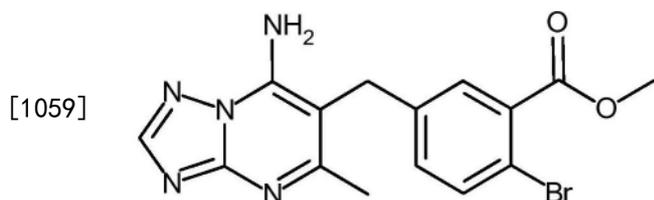
[1054] 产率:525mg(理论的26%)

[1055] 质谱(ESI^+): $m/z=310[\text{M}+\text{H}]^+$

[1056] HPLC(方法3):保留时间=0.960min。

[1057] 步骤B

[1058] 5-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-2-溴苯甲酸甲基酯



[1060] 将5-(2-乙酰基-2-氰基乙基)-2-溴苯甲酸甲基酯(525mg;1.69mmol)、1H-1,2,4-三唑-3-胺(156mg;1.86mmol)和新戊酸(500mg;4.90mmol)的混合物在140℃搅拌3小时。将反应用甲醇淬灭并滤去沉淀,用甲醇洗涤并干燥。

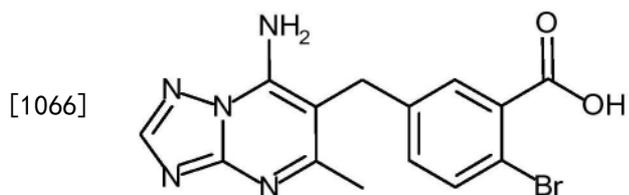
[1061] 产率:314mg(理论的49%)

[1062] 质谱(ESI⁺):m/z=376,378[M+H]⁺(Br)

[1063] HPLC(方法1):保留时间=0.800min。

[1064] 步骤C

[1065] 5-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-2-溴苯甲酸



[1067] 向5-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-2-溴苯甲酸甲基酯(310mg;0.82mmol)在3mL的四氢呋喃中的混合物中添加氢氧化锂(2M水溶液)(1.24mL;2.47mmol)和3mL的水。在100℃搅拌15分钟后,将反应用HCl(4M水溶液)酸化并搅拌30分钟。滤去沉淀并干燥。

[1068] 产率:280mg(理论的94%)

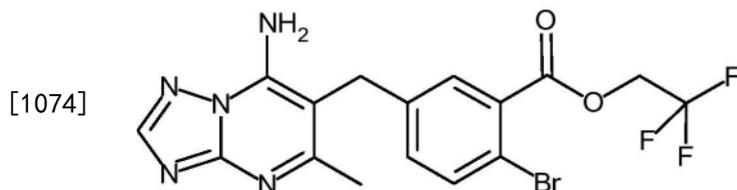
[1069] 质谱(ESI⁺):m/z=362,364[M+H]⁺(Br)

[1070] HPLC(方法3):保留时间=0.707min

[1071] 步骤D

[1072] 实施例22.1

[1073] 5-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-2-溴苯甲酸2,2,2-三氟乙基酯



[1075] 将5-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-2-溴苯甲酸(50mg;0.14mmol)和亚硫酰氯(500μL;6.89mmol)在80℃搅拌1小时。添加2,2,2-三氟乙-1-

醇(500 μ L;6.95mmol)并将反应在室温搅拌3小时,并在50 $^{\circ}$ C搅拌过夜。将反应用水淬灭并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。将残余物通过反相色谱提纯(改性剂:三氟乙酸)。

[1076] 产率:4mg(理论的7%)

[1077] 质谱(ESI⁺):m/z=444/446[M-H]⁺(Br)

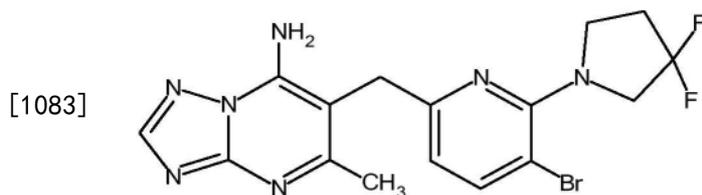
[1078] HPLC(方法3):保留时间=0.922min

[1079] 程序23

[1080] 步骤A

[1081] 实施例23.1

[1082] 6- {[5-溴-6-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)吡啶-2-基]甲基}-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺



[1084] 将6-[(5-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(17.6mg;50.0 μ mol)(参见程序1,步骤F)、3,3-二氟吡咯烷(16mg;150 μ mol)、N,N-二异丙基乙胺(25.9 μ L;150 μ mol)、氟化钾(8.7mg;150 μ mol)和1.2mL 1-甲基吡咯烷-2-酮的混合物在150 $^{\circ}$ C搅拌过夜。将反应用甲醇淬灭,过滤并通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:氢氧化铵)。

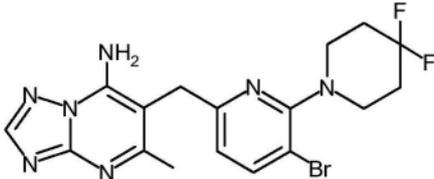
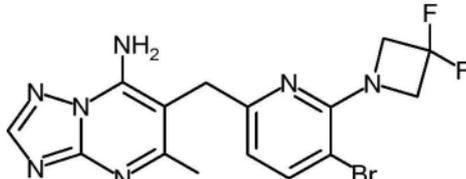
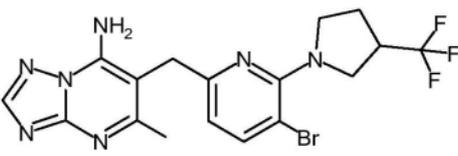
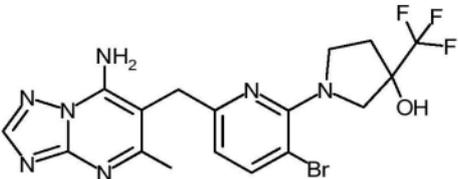
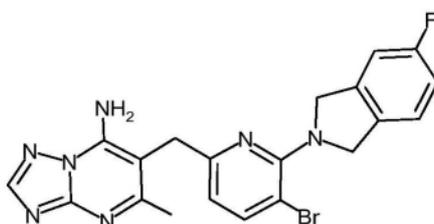
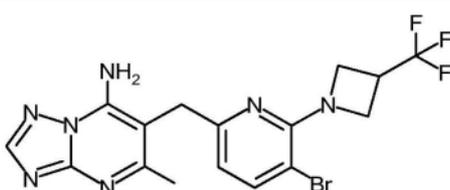
[1085] 产率:9.3mg(理论的44%)

[1086] 质谱(ESI⁺):m/z=424/426[M+H]⁺(Br)

[1087] HPLC(方法8):保留时间=0.97min。

[1088] 由6-[(5-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺和相应的胺开始,类似于程序23制备以下实施例

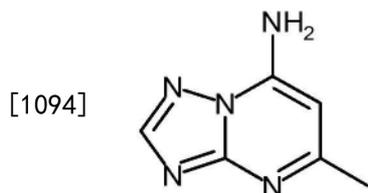
[1089]	实施例	结构	质谱	HPLC 保留时间

23.2		(ESI ⁺): m/z = 438/440 [M+H] ⁺ (Br)	(方法 8): 1.00 min
23.3		(ESI ⁺): m/z = 410/412 [M+H] ⁺ (Br)	(方法 8): 0.95 min
23.4		(ESI ⁺): m/z = 456/458 [M+H] ⁺ (Br)	(方法 8): 1.04 min
[1090] 23.5		(ESI ⁺): m/z = 472/474 [M+H] ⁺ (Br)	(方法 8): 0.94 min
23.6		(ESI ⁺): m/z = 454/456 [M+H] ⁺ (Br)	(方法 8): 1.08 min
23.7		(ESI ⁺): m/z = 442/444 [M+H] ⁺ (Br)	(方法 8): 0.96 min

[1091] 程序24

[1092] 步骤A

[1093] 5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺



[1095] 将氨基丙酮钠盐 (CAS:70807-22-6; 3.00g; 28.6mmol)、1H-1,2,4-三唑-5-胺 (2.53g; 28.55mmol) 在30mL的酸性酸中的混合物在110℃搅拌4小时。将反应添加至水中,并将混合物搅拌过夜。滤去沉淀并将滤液减压浓缩。将残余物溶于20mL甲醇并添加20mL甲醇钠(33%在甲醇中)。滤去沉淀并干燥。

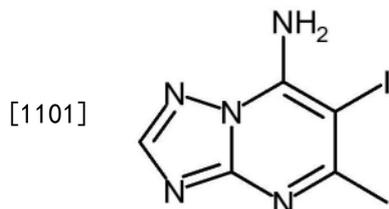
[1096] 产率:2.3g(理论的54%)

[1097] 质谱(ESI^+): $m/z=150[\text{M}+\text{H}]^+$

[1098] HPLC(方法1):保留时间=0.268min。

[1099] 步骤B

[1100] 6-碘-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺



[1102] 向15mL的酸性酸中的5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(900mg; 5.73mmol)添加碘化钠(944mg;5.98mmol)并将混合物搅拌数分钟。添加N-氯-对甲苯磺酰胺钠(氯胺-T)三水合物(2.43g;8.22mmol)并将反应在室温搅拌1小时。添加50mL的乙酸乙酯,并滤去沉淀并干燥。

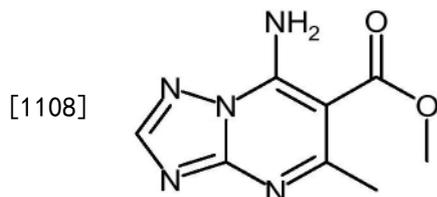
[1103] 产率:1.45g(理论的92%)

[1104] 质谱(ESI^+): $m/z=276[\text{M}+\text{H}]^+$

[1105] HPLC(方法3):保留时间=0.634min。

[1106] 步骤C

[1107] 7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-羧酸甲基酯



[1109] 向6-碘-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(1.90g;6.91mmol)的30mL的N,N-二甲基甲酰胺、30mL的甲醇和三乙胺(1.99mL;13.82mmol)溶液中添加[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡(505mg;0.69mmol)。在3bar的CO氛围中、在60℃,将反应搅拌18小时。

[1110] 添加[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡(505mg;0.69mmol),并将在3bar的CO氛围中、在60℃反应搅拌18小时。将反应过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱提纯(洗脱液:二氯甲烷/甲醇0->90%)

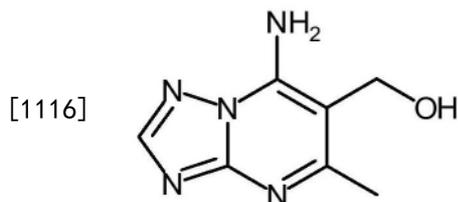
[1111] 产率:835mg(理论的58%)

[1112] 质谱(ESI^+): $m/z=208[\text{M}+\text{H}]^+$

[1113] HPLC(方法3):保留时间=0.632min。

[1114] 步骤D

[1115] {7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲醇



[1117] 向7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-羧酸甲基酯(300mg;1.45mmol)在6mL的四氢呋喃和2mL的甲苯中的悬浮液中添加双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠溶液(2M,在甲苯中,866 μ L;2.90mmol)并将反应在室温搅拌18小时。将反应倒入100mL的酒石酸钾钠饱和水溶液中。将乙酸乙酯添加至混合物中并滤去沉淀,用乙酸乙酯洗涤并干燥。

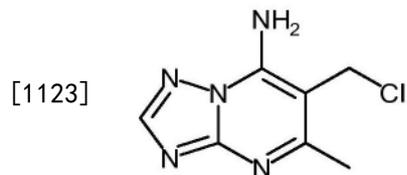
[1118] 产率:240mg(理论的93%)

[1119] 质谱(ESI⁺):m/z=180[M+H]⁺

[1120] HPLC(方法3):保留时间=0.218min。

[1121] 步骤E

[1122] 6-(氯甲基)-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺

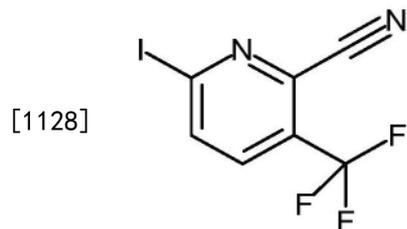


[1124] 向{7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲醇(100mg;0.56mmol)在2mL的1-甲基-2-吡咯烷酮的悬浮液中逐滴添加草酰氯(72 μ L:0.84mmol)并将反应在室温搅拌过夜。将反应用冷却的NaHCO₃(半饱和水溶液)淬灭并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥并减压浓缩。将残余物进一步用作步骤H中的粗产物。

[1125] 产率:110mg(理论的100%)

[1126] 步骤F

[1127] 6-碘-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈



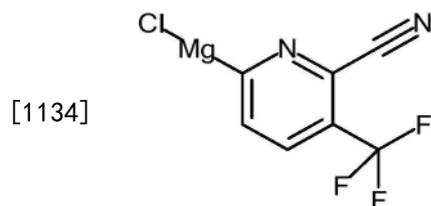
[1129] 将6-氯-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈(如US2008/275057,第81页所述制备)(0.5g,2.42mmol)溶于5.0mL乙腈。添加碘化钠(1.08g,7.26mmol)和乙酰氯(210 μ L,2.91mmol)并将混合物在室温搅拌3.5小时。将混合物用乙酸乙酯稀释,用半饱和的碳酸氢钠和硫代硫酸钠溶液洗涤,干燥并减压浓缩。将残余物通过从异丙醇中重结晶来提纯。

[1130] 产率:340mg(理论的47%)

[1131] HPLC(方法1):保留时间=0.97min。

[1132] 步骤G

[1133] 6-(氯化镁)-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈



[1135] 将5mL的四氢呋喃中的6-碘-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈(500mg;1.68mmol)冷却

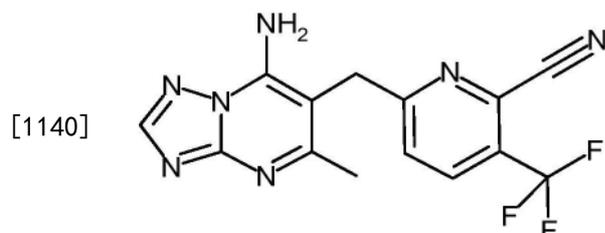
至 -65℃。在 -65℃ 逐滴添加异丙基氯化镁氯化锂配合物 (1.3M 溶液, 在四氢呋喃中) (1.46mL; 1.90mmol)。在 -65℃ 搅拌 10 分钟后, 将混合物进一步用于步骤 H 中。

[1136] 产率: 0.387mg (理论的 100%)

[1137] 步骤 H

[1138] 实施例 24.1

[1139] 6-({7-氨基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈



[1141] 将四氢呋喃中的 6-(氯化镁)-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈 (380mg; 1.65mmol) 冷却至 -65℃。添加氰化铜(I)二(氯化锂)配合物 (1.0M, 在四氢呋喃中) (0.178mL; 0.18mmol) 并将反应在 -65℃ 搅拌 5 分钟。在 -65℃, 逐滴添加 10mL 四氢呋喃中的 6-(氯甲基)-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺 (110mg; 0.45mmol), 并将反应混合物温热至室温。将反应用甲醇淬灭, 过滤并通过反相色谱-HPLC 提纯 (改性剂: 三氟乙酸)。

[1142] 产率: 0.39mg (理论的 26%)

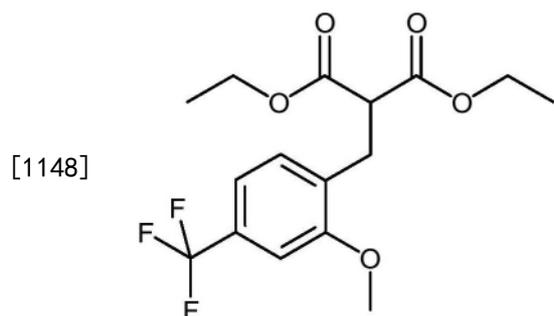
[1143] 质谱 (ESI⁺): m/z = 334 [M+H]⁺

[1144] HPLC (方法 4): 保留时间 = 0.771min。

[1145] 程序 25

[1146] 步骤 A

[1147] 2-{{[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]甲基}丙二酸 1,3-二乙基酯}



[1149] 在 10℃, 向悬浮于 2mL 的 N,N-二甲基甲酰胺中的氢化钠 (60% 矿物油中的悬浮液, 500mg; 1.86mmol) 添加丙二酸二乙基酯 (257μL; 1.86mmol)。在室温搅拌 1 小时后, 将反应冷却至 0℃, 并逐滴添加 1mL 的 N,N-二甲基甲酰胺中的 1-(溴甲基)-2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯 (500mg; 1.86mmol)。将反应在室温搅拌过夜。将反应通过反相色谱-HPLC 提纯 (改性剂: 氢氧化铵)。

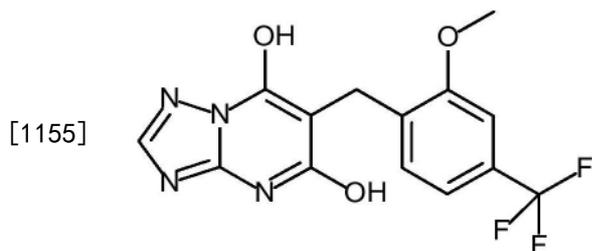
[1150] 产率: 430mg (理论的 66%)

[1151] 质谱 (ESI⁺): m/z = 349 [M+H]⁺

[1152] HPLC (方法 3): 保留时间 = 1.184min

[1153] 步骤 B

[1154] 6- {[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]甲基} - [1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-5,7-二醇



[1156] 将2- {[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]甲基}丙二酸1,3-二乙基酯(200mg; 0.57mmol)、1H-1,2,4-三唑-3-胺(48.2mg; 0.57mmol)和三丁基胺(150 μ L; 0.63mmol)的混合物在150 $^{\circ}$ C搅拌过夜。将反应用甲醇稀释,并通过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:三氟乙酸)。

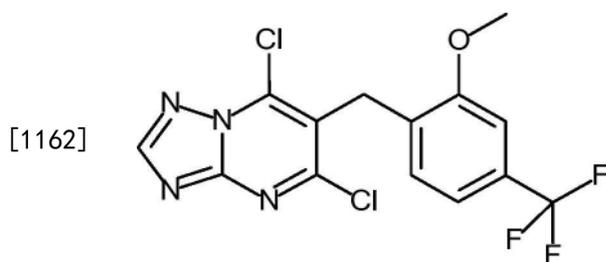
[1157] 产率:73mg(理论的37%)

[1158] 质谱(ESI⁺):m/z=341[M+H]⁺

[1159] HPLC(方法2):保留时间=0.856min

[1160] 步骤C

[1161] 5,7-二氯-6- {[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]甲基} - [1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶



[1163] 向6- {[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]甲基} - [1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-5,7-二醇(73mg; 0.21mmol)中添加3mL三氯氧磷,并将反应搅拌回流2小时。将反应用二氯甲烷稀释并用水萃取。将有机层干燥并减压浓缩。将残余物进一步用作粗产物。

[1164] 产率:73mg(理论的90%)

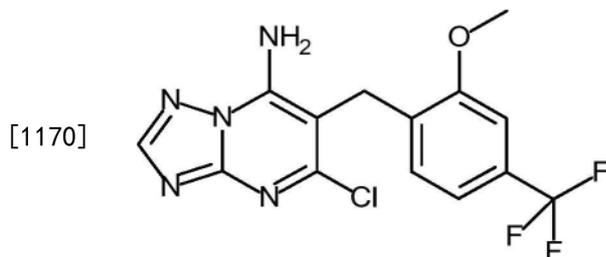
[1165] 质谱(ESI⁺):m/z=377/379/381[M+H]⁺(Cl₂)

[1166] HPLC(方法3):保留时间=1.098min

[1167] 步骤D

[1168] 实施例25.1

[1169] 5-氯-6- {[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]甲基} - [1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺



[1171] 将5,7-二氯-6- {[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]甲基} - [1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(73mg; 0.19mmol)溶于氨(0.5M,在二噁烷中)(1.29mL; 0.65mmol)和氨(7M,在甲醇中)(0.516mL; 3.61mmol)中。在微波中,将反应在70 $^{\circ}$ C搅拌2小时。将反应用三氟乙酸酸化并通

过反相色谱-HPLC提纯(改性剂:三氟乙酸)。

[1172] 产率:16mg(理论的23%)

[1173] 质谱(ESI^+): $m/z=358/360$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Cl)

[1174] HPLC(方法1):保留时间=0.957min

[1175] 类似于实施例25.1制备以下实施例。

[1176]

实施例	结构	质谱	HPLC 保留时间	起始材料 步骤 A 溴 化物
25.2		(ESI^+): $m/z = 358/360$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Cl)	(方法 2): 0.98 min	4-(溴-甲 基)-2-甲氧 基-1-(三氟- 甲基)苯
25.3		(ESI^+): $m/z = 328/330$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Cl)	(方法 3): 0.976 min	1-(溴-甲 基)-4-(三氟- 甲基)苯