



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113278013 B

(45) 授权公告日 2022.09.23

(21) 申请号 202010106760.6	A61P 3/04 (2006.01)
(22) 申请日 2020.02.20	A61P 3/10 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 113278013 A	A61P 3/06 (2006.01)
(43) 申请公布日 2021.08.20	A61P 1/16 (2006.01)
(73) 专利权人 昆药集团股份有限公司 地址 650106 云南省昆明市高新技术产业 开发区科医路166号	A61P 9/10 (2006.01)
专利权人 上海昆恒医药科技有限公司	A61P 35/00 (2006.01)
(72) 发明人 吕贺军 王朋 叶文武 郭飞 梁辉 刘俊 任利锋 高杨 石含章	A61P 5/14 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限 公司 11227	A61K 31/53 (2006.01)
专利代理师 夏菁	A61K 31/513 (2006.01)
(51) Int. Cl.	(56) 对比文件
C07D 403/12 (2006.01)	CN 113045551 A, 2021.06.29
C07D 401/14 (2006.01)	CN 101228135 A, 2008.07.23
C07D 471/08 (2006.01)	CN 112839655 A, 2021.05.25
	WO 2019055966 A2, 2019.03.21
	CN 102459185 A, 2012.05.16
	EP 1088819 A2, 2001.04.04
	CN 101801960 A, 2010.08.11
	registry.RN:2202465-74-3 RN:2198989- 57-8.《STN检索记录》.2018,
	审查员 耿佳琳

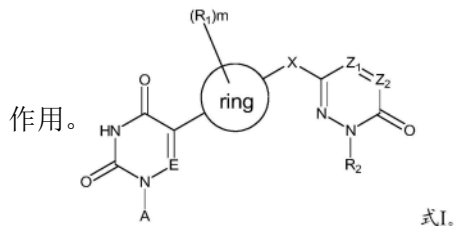
权利要求书3页 说明书27页

(54) 发明名称

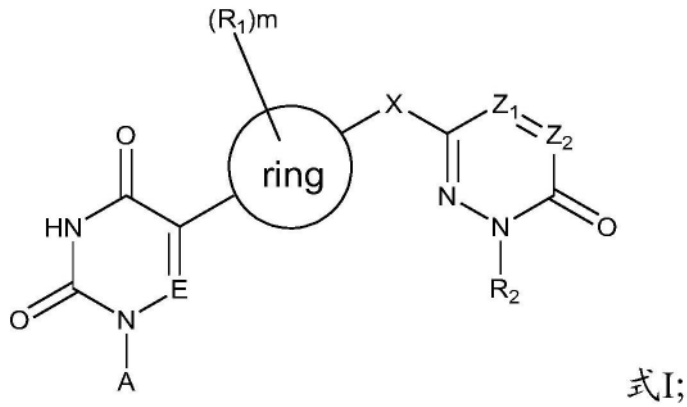
2,6-二取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮化合物及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明提供了一种2,6-二取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮化合物,具有式I所示结构,或其药学上可接受的盐。上述三嗪酮衍生物结构新颖且显示出优良的THR β激动作用,能够作为甲状腺激素受体相关疾病的治疗和/或预防药物来发挥



1. 一种2,6-二取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮化合物,具有式I所示结构,或其药学上可接受的盐:



其中,

A为一氟甲基;

E为N;

Z₁为CH,Z₂为CR;

X为-O-;

ring为苯基;

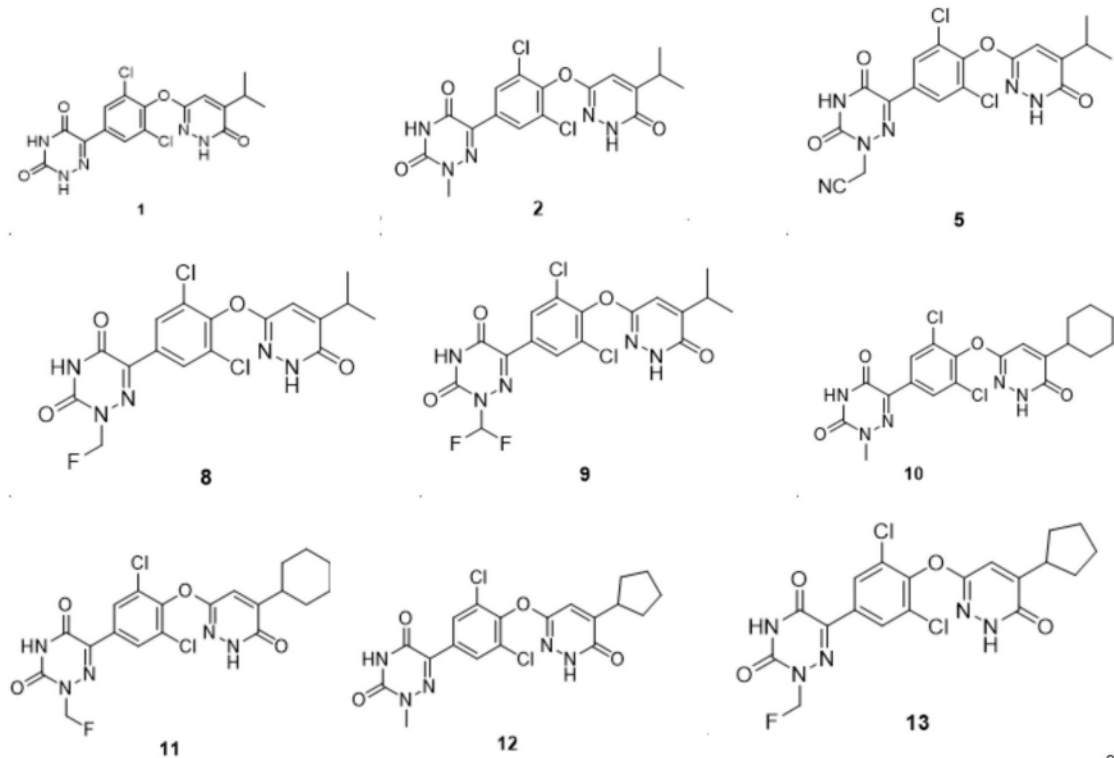
R₁为卤素;

R₂为氢;

R为C₁~C₁₀烷基或C₃~C₁₀环烷基;

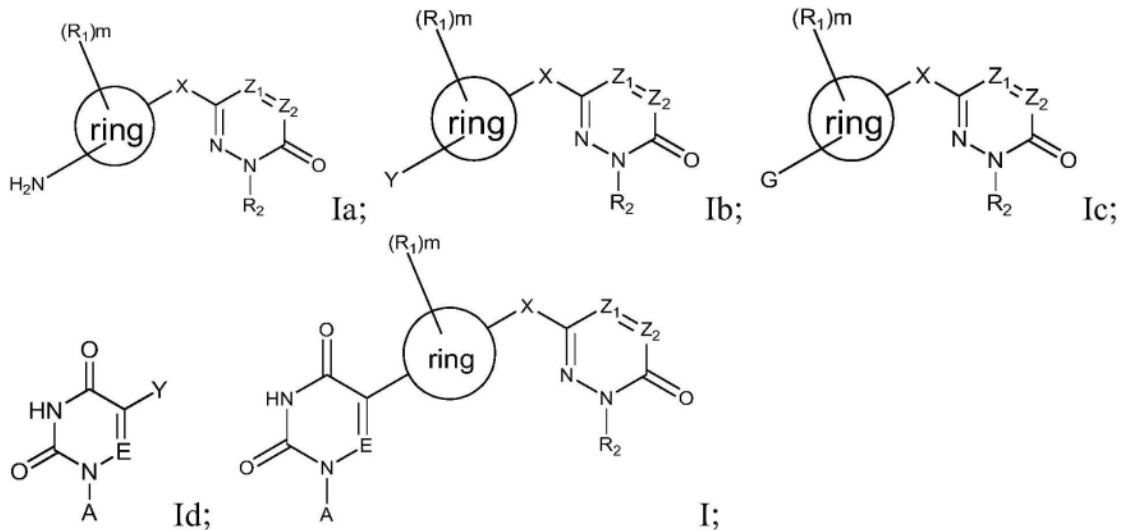
m为1或2。

2. 2,6-二取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮化合物,其特征在于,具有以下任一结构:



3. 权利要求1所述的2,6-二取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮化合物的制备方法,包括以下步骤:

- S1) 化合物Ia在低温和酸性条件下,与亚硝酸盐或酯进行反应,形成重氮盐;
 所述重氮盐与一价铜卤化物在酸性条件下加热反应,得到化合物Ib;
 S2) 化合物Ib在钯催化剂作用下与硼酸或硼酯加热反应,得到化合物Ic;
 S3) 化合物Ic与化合物Id在钯催化剂作用下加热反应,得到化合物I;



其中,

A为一氟甲基;

E为N;

Z₁为CH,Z₂为CR;

X为-O-;

ring为苯基;

R₁为卤素;

R₂为氢;

R为C₁~C₁₀烷基或C₃~C₁₀环烷基;

m为1或2;

Y为卤素;

G为含硼基团。

4. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于,所述步骤S1)中,低温为-20~10℃;酸性条件为盐酸、氢溴酸、硫酸、冰醋酸和三氟乙酸中的一种或多种。

5. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于,所述钯催化剂为Pd(PPh₃)₄和/或Pd(dppf)Cl₂。

6. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于,所述含硼基团为硼酸基团、硼酸甲酯基团、硼酸乙酯基团或频呐醇硼酯基团。

7. 权利要求1~2任一项所述的2,6-二取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮化合物在制备治疗和/或预防与甲状腺激素受体相关的疾病的药物中的应用。

8. 根据权利要求7所述的应用,其特征在于,所述与甲状腺激素受体相关的疾病为肥胖、糖尿病、高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、肝脏脂肪病变、非酒精性脂肪肝、非

酒精性脂肪性肝炎、家族性高胆固醇血症、血脂异常、动脉粥样硬化症、甲状腺功能减退症、甲状腺癌。

2,6-二取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮化合物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,尤其涉及一种2,6-二取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮化合物及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 甲状腺激素(Thyroid hormone, TH)由甲状腺产生且以T₄和T₃两种不同形式分泌到循环系统(下丘脑/垂体/甲状腺系统)中,其中T₄是甲状腺分泌的主要形式,而T₃是生理上更活跃的形式。T₄通过组织特异性脱碘酶被转化为T₃,组织特异性脱碘酶存在于所有组织中,但主要存在于肝肾组织。甲状腺激素在机体正常生长和发育以及维持代谢平衡中起到关键作用。

[0003] 甲状腺激素的生理活性主要由甲状腺激素受体(THR_s)介导。THR属于核受体超家族,它与担当配体-诱导的转录因子的类维生素A受体形成杂二聚体。THR具有配体结合结构域,DNA结合结构域和氨基末端结构域,并通过与DNA响应要素以及与各种核共-活化剂和共-阻遏剂的相互作用而调节基因表达。THR由位于人类染色体17和3上的不同基因表达 α 和 β 编码而来,通过对初级转录物进行选择剪切后产生不同的蛋白亚型,每个基因产生两个亚型,即THR α 1、THR α 2、THR β 1、THR β 2。THR β 1和THR β 2由启动子差异表达得到,这两个亚型仅在氨基末端存在差异。THR α 1和THR α 2由前体mRNA的差异剪接而来,主要在羧基末端存在差异。THR α 1、THR β 1和THR β 2可以结合甲状腺激素。研究表明,甲状腺激素受体亚型在特殊生理响应的贡献方面可以不同。THR β 1在肝脏中的调节促甲状腺激素和甲状腺激素方面起重要作用,THR β 2在调节甲状腺刺激激素方面起主要作用。研究表明,THR的两种亚型 α 和 β 在肝脏中并存,其中与脂代谢有关的THR β 占70-80%,在心脏中,THR α 与心跳增加和心输出量增加有关。

[0004] 甲状腺激素在靶器官中新陈代谢并主要在胆汁中排泄,其在哺乳动物中的生理作用主要表现在生长和分化以及维持生命机能方面,如心率、血液中的胆固醇和甘油三酯浓度、以及全身代谢速度和体重等的控制和调节。从病理生理学角度,在甲状腺机能亢进症如Graves病中观察到心动过速、心律不齐、心脏衰竭,以及疲劳感、呼吸急促、骨骼肌减少和骨质酥松症等。

[0005] 甲状腺激素本身的治疗用途受到与甲状腺机能亢进、特别是心血管毒性有关的不利副作用的限制。一种甲状腺激素类似物,如果可以避免甲状腺机能亢进和甲状腺功能减退的不良效果,同时保持甲状腺激素的有益效果,则可能应用于响应疾病的治疗,如代谢类疾病包括肥胖、高血脂症、高胆固醇血症、糖尿病和其它病症如肝脏脂肪变性和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、动脉粥样硬化、心血管疾病、甲状腺功能减退、甲状腺癌、甲状腺疾病等等。

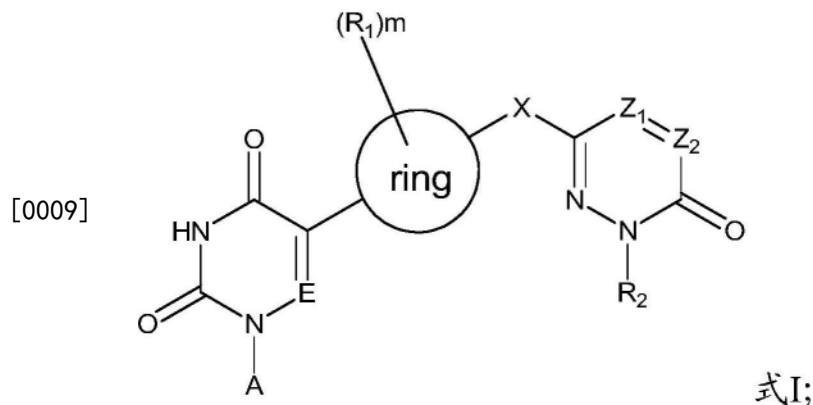
[0006] 已经公开了与本发明化合物结构不同的甲状腺激素类似物(Agricultural and Biol.Chem.1974,38(6),1169;J.Med.Chem.1989,32,320;J.Med.Chem.2014,57(10),3912;

WO2007009913;WO2010122980)。其中WO2007009913公开了一种哒嗪酮衍生物,尤其是其中的实施例8(化合物31,即MGL-3196),作为具有THRB选择性和肝脏组织选择性的甲状腺激素类似物,取得了良好的效果,可能用于治疗多种疾病,但MGL-3196仍存在活性不足,体内代谢快等问题。有必要继续发现和开发具有甲状腺激素的有益效果且可以避免不良效果的高活性高选择性及高代谢稳定性新化合物,用于治疗与甲状腺激素受体相关的疾病。

发明内容

[0007] 有鉴于此,本发明要解决的技术问题在于提供一种2,6-二取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮化合物及其制备方法和应用,具有优良的THRB激动作用。

[0008] 本发明提供了一种2,6-二取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮化合物,具有式I所示结构,或其药学上可接受的盐:



[0010] 其中,

[0011] A为H、任选取代或非取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[0012] E、Z₁、Z₂各自独立的选自N或CR;

[0013] X为任选取代或非取代的亚甲基,-O-或-S-;

[0014] ring为芳基、杂芳基、环烷基或杂环基;

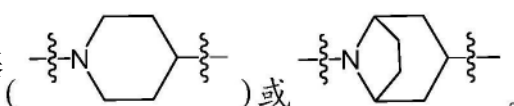

[0015] R₁、R₂和R各自独立的选自氢,任选取代或非取代的烷基、环烷基、烷氧基,卤素或氰基,

[0016] m为0-4的整数。

[0017] 优选的,所述A为H、任选取代或非取代的C₁~C₁₀烷基、C₃~C₁₀环烷基、C₆~C₁₂芳基、C₃~C₁₂杂芳基或C₁~C₁₀杂环基。

[0018] 进一步优选的,所述A为H,C₃~C₆的环烷基,被羧基、羟基、硝基、羰基、氰基、卤素取代的C₁~C₁₀烷基,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、羧甲基、羧乙基、羟基甲基、羟基乙基、硝基甲基、硝基乙基、羰基甲基、羰基乙基、氰基甲基、氰基乙基、三氟甲基、二氟甲基、一氟甲基、2,2,2-三氟乙基等。

[0019] 优选的,所述ring为C₆~C₁₂芳基、C₃~C₁₂杂芳基、C₃~C₁₀环烷基或C₁~C₁₀杂环基。

[0020] 进一步优选的,所述ring为苯基、吡啶基 () 或 .

[0021] 优选的,所述 R_1 、 R_2 和R各自独立的选自氢,任选取代或非取代的C1~C10烷基、C3~C10环烷基、C1~C10烷氧基,卤素或氰基;

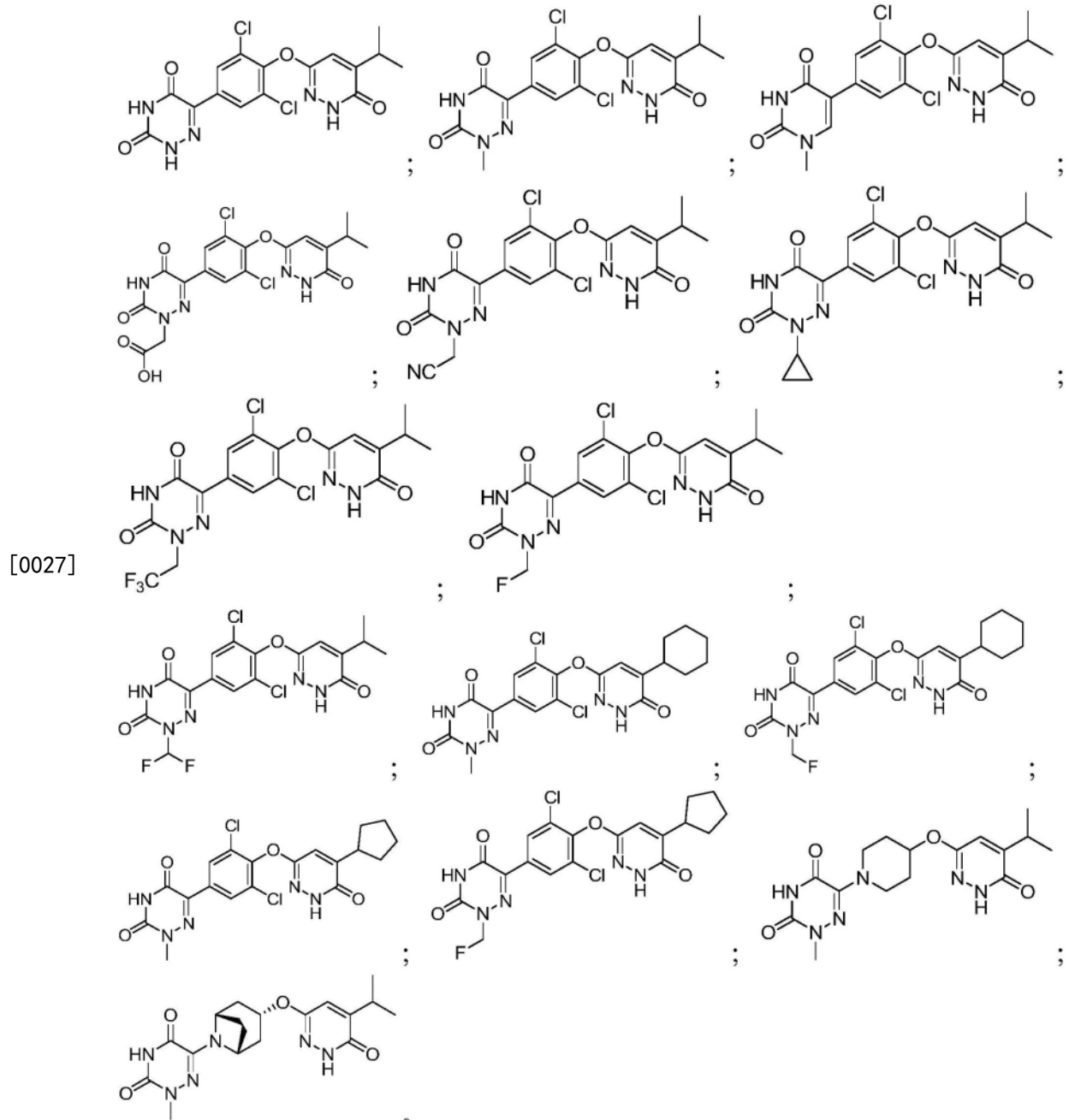
[0022] 所述 R_1 进一步优选为卤素;再优选为氟、氯或溴。

[0023] 所述 R_2 进一步优选为氢。

[0024] 所述R进一步优选为C₁~C₁₀烷基或C₃~C₁₀环烷基;再优选为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基等。

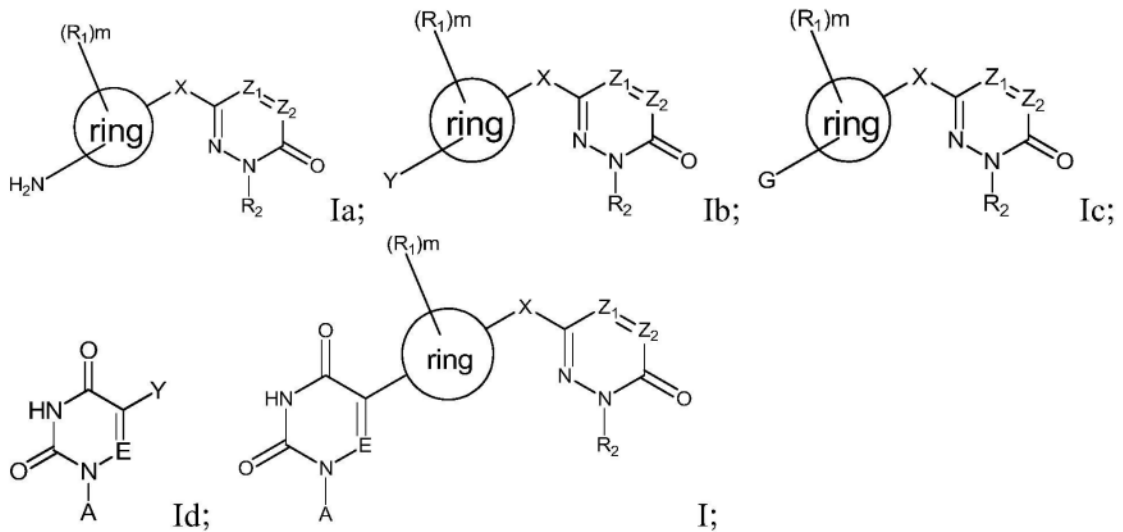
[0025] 优选的,所述m为0-3的整数。进一步优选为0、1或2。

[0026] 在本发明的一些具体实施例中,所述2,6-二取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮化合物具有以下任一结构:



[0028] 本发明公开了2,6-二取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮化合物的制备方法,包括以下步骤:

- [0029] S1) 化合物Ia在低温和酸性条件下,与亚硝酸盐或酯进行反应,形成重氮盐;
 [0030] 所述重氮盐与一价铜卤化物在酸性条件下加热反应,得到化合物Ib;
 [0031] S2) 化合物Ib在钯催化剂作用下与硼酸或硼酯加热反应,得到化合物Ic;
 [0032] S3) 化合物Ic与化合物Id在钯催化剂作用下加热反应,得到化合物I;



- [0033] 其中,
 [0034] A、E、Z₁、Z₂、X、ring、R₁、R₂、R、m的范围同上,在此不再赘述。
 [0035] Y为卤素;
 [0036] G为含硼基团。
 [0037] 所述含硼基团优选为硼酸基团、硼酸甲酯基团、硼酸乙酯基团或频呐醇硼酯基团。
 [0038] 其中,化合物Ia可以为一般市售或按文献方法制得。
 [0039] 所述步骤S1)中,低温优选为-20~10℃;
 [0040] 所述酸性条件优选为盐酸、氢溴酸、硫酸、冰醋酸和三氟乙酸中的一种或多种。
 [0041] 所述加热反应的温度优选为70-110℃。
 [0042] 所述步骤S2)和S3)中,钯催化剂优选为Pd(PPh₃)₄和/或Pd(dppf)Cl₂。
 [0043] 所述步骤S2)中的加热反应的温度优选为70-110℃。
 [0044] 所述步骤S3)中的加热反应的温度优选为80-120℃。
 [0045] 本发明提供了上述2,6-二取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮化合物可作为甲状腺激素受体激动剂,尤其是甲状腺激素β激动剂,可用于治疗和/或预防甲状腺激素类似物调节的疾病的治疗用途。
 [0046] 本发明提供了上述2,6-二取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮化合物,或上述制备方法制备的2,6-二取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮化合物在制备治疗和/或预防与甲状腺激素受体相关的疾病的药物中的应用。
 [0047] 优选的,所述与甲状腺激素受体相关的疾病为肥胖、糖尿病、高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、肝脏脂肪病变、非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、家族性高胆固醇血症、血脂异常、动脉粥样硬化症、甲状腺功能减退症、甲状腺癌。
 [0048] 本发明还提供了一种上述2,6-二取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮化合物治疗和/或预防由甲状腺激素类似物调节的疾病的方法,该方法包括向受试者给药治疗有效量的上述化合物。

[0050] 上述给药的途径包括口服、皮下、静脉内或肌肉内。

[0051] 在本发明的具体实施方案中,长期给药所述化合物。

[0052] 与现有技术相比,本发明提供了一种2,6-二取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮化合物,具有式I所示结构,或其药学上可接受的盐。上述三嗪酮衍生物结构新颖且显示出优良的THR β 激动作用,能够作为甲状腺激素受体相关疾病的治疗和/或预防药物来发挥作用。

[0053] 术语解释

[0054] “烷基”当作一基团或一基团的一部分时是指包括直链或者带有支链的C1-C20脂肪烃基团,优选为C1-C10烷基,更优选为C1-C6烷基,特别优选为C1-C4烷基。烷基基团的实施例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代或未取代的。

[0055] “环烷基”是指饱和或部分饱和的单环、稠环、桥环或螺环的碳环。优选为C3-C12环烷基,更优选为C3-C8环烷基,最优选为C3-C6环烷基。单环环烷基的实施例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等,优选环丙基、环己烯基。

[0056] “螺环烷基”指5至18元的、含有两个或两个以上环状结构的且单环之间彼此共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,环内可含有1个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺、双螺或多螺环烷基,优选为单螺和双螺环烷基,优选为4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元。“螺环烷基”的非限制性实施例包括但不限于:螺[4.5]癸基、螺[4.4]壬基、螺[3.5]壬基、螺[2.4]庚基。

[0057] “稠环烷基”指5至18元的、含有两个或两个以上环状结构的彼此共用一对碳原子的全碳多环基团,其中一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统,优选为6至12元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、吡啶酮或多环稠环烷基,优选为双环或三环,更优选为5元/5元或5元/6元双环烷基。“稠环烷基”的非限制性实施例包括但不限于:二环[3.1.0]己基、二环[3.2.0]庚-1-烯基、二环[3.2.0]庚基、十氢化萘基或十四氢菲基。

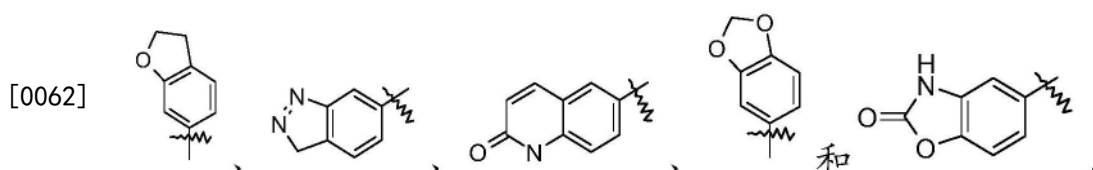
[0058] “桥环烷基”指5至18元的、含有两个或两个以上环状结构的彼此共用两个不直接相连接碳原子的全碳多环基团,其中一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统,优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、吡啶酮或多环桥环烷基,优选为双环、三环或吡啶酮,更优选为双环或三环。“桥环烷基”的非限制性实施例包括但不限于:(1s,4s)-二环[2.2.1]庚基、二环[3.2.1]辛基、(1s,5s)-二环[3.3.1]壬基、二环[2.2.2]辛基、(1r,5r)-二环[3.3.2]癸基。

[0059] 所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环基环上,其中与母体结构连接在一起的环为环烷基,非限制性实施例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或未取代的。

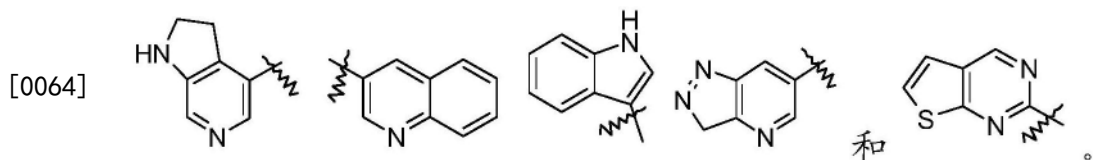
[0060] “杂环基”、“杂环”或“杂环的”在本申请中可交换使用,都是指非芳香性杂环基,其

中一个或多个成环的原子是杂原子,如氧、氮、硫原子等,包括单环、稠环、桥环和螺环。优选具有5至7元单环或7至10元双-或三环,其可以包含1、2或3个选自氮、氧和/或硫中的原子。“杂环基”的实例包括但不限于吗啉基,氧杂环丁烷基,硫代吗啉基,四氢吡喃基,1,1-二氧化代-硫代吗啉基,哌啶基,2-氧代-哌啶基,吡咯烷基,2-氧代-吡咯烷基,哌嗪-2-酮,8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛基和哌嗪基。杂环基可以是取代或未取代的。

[0061] “芳基”是指含有一个或者两个环的碳环芳香系统,其中所述环可以以稠合的方式连接在一起。术语“芳基”包括比如苯基、萘基、四氢萘基的芳香基团。优选芳基为C₆-C₁₀芳基,更优选芳基为苯基和萘基,最优选为苯基。芳基可以是取代或未取代的。所述“芳基”可与杂芳基、杂环基或环烷基稠合,其中与母体结构连接在一起的为芳基环,非限制性实施例包括但不限于:



[0063] “杂芳基”是指芳香族5至6元单环或9至10元双环,其可以包含1至4个选自氮、氧和/或硫中的原子。“杂芳基”的实施例包括但不限于呋喃基,吡啶基,2-氧代-1,2-二氢吡啶基,哒嗪基,嘧啶基,吡嗪基,噻吩基,异噻唑基,噻唑基,噻二唑基,咪唑基,吡咯基,吡唑基,三唑基,四氮唑基,噻唑基,异噻唑基,1,2,3-噻二唑基,苯并间二氧杂环戊烯基,苯并咪唑基,吡啶基,异吡啶基,1,3-二氧化代-异吡啶基,喹啉基,吡唑基,苯并异噻唑基,苯并噻唑基和苯并异噻唑基。杂芳基可以是取代或未取代的。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环,非限制性实施例包括但不限于:



[0065] “烷氧基”是指(烷基-O-)的基团。其中,烷基见本文有关定义。C₁-C₆的烷氧基为优先选择,尤其优选C₁-C₄烷氧基。其实例包括但不限于:甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等。

[0066] “羟基”指-OH基团。

[0067] “卤素”是指氟、氯、溴和碘,优选氯、溴和碘。

[0068] “氨基”指-NH₂。

[0069] “氰基”指-CN。

[0070] “硝基”指-NO₂。

[0071] “苄基”指-CH₂-苯基。

[0072] “羧基”指-C(O)OH。

[0073] “羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或(环烷基),其中烷基、环烷基的定义如上所述。

[0074] “DMSO”指二甲基亚砷。

[0075] “巯基”指-SH。

[0076] “取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为最多5个,更优选为1~3个氢原子


彼此独立地被相应数目的取代基替换。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和键(如烯键)的碳原子结合时可能是不稳定的。

[0077] 本说明书所述的“取代”或“取代的”,如无特别指出,均是指基团可被一个或多个选自以下的基团取代:烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基、羧酸酯基、=O、-OR₃、-SR₃、-NR₄R₅、-C(O)NR₄R₅、-C(O)R₃、-OC(O)R₃、-S(O)_nNR₄R₅、-C(O)OR₃或-NR₄C(O)R₅,其中,n为0、1或2,其中的R₃,R₄,R₅各自独立的选自氢,任选取代或非取代的烷基、环烷基、烷氧基,卤素或氰基。

[0078] “药学上可接受的盐”是指上述化合物能保持原有生物活性并且适合于医药用途的某些盐类。式(I)化合物的可药用的盐可以为金属盐、与合适的酸形成的胺盐,金属盐优选碱金属、碱土金属盐,合适的酸包括无机酸和有机酸,例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、苹果酸、马来酸、扁桃酸、甲磺酸、硝酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。特别优选的是盐酸、氢溴酸、磷酸和硫酸,最优选的是盐酸盐。

[0079] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物(包括其可药用的盐或立体异构体、互变异构体或前体药物等形式)与任选的其他药物活性成分的混合物,其可以包含其他任选组分例如可药用的载体和/或赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

[0080] 在本发明中,用语“多个”包括两个或更多个,例如两个、三个、四个等。

[0081] 本发明中,“”表示取代的位置,单键表示甲基。

[0082] 本发明中,¹H NMR图谱是用Bruker仪器(400MHz)测定而得,化学位移用ppm表示。使用四甲基硅烷内标准(0.00ppm)。¹H NMR的表示方法:s=单峰,d=双重峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰,br=变宽的,dd=双重峰的双重峰,dt=三重峰的双重峰。若提供偶合常数时,其单位为Hz。

[0083] 质谱分析使用岛津LCMS-2020液质联用仪,离子化方式可为ESI或APCI。

[0084] 制备纯化使用岛津LC-20AP制备型高效液相色谱仪。

[0085] 快速柱色谱分离使用Biotage Isolera™ Prime快速制备色谱仪。

[0086] 微波反应使用安东帕Monowave 400微波反应器。

[0087] 薄层层析硅胶板使用烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板,薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是0.15mm~0.2mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm~0.5mm。

[0088] 柱层析一般使用烟台黄海硅胶200~300目硅胶为载体。

[0089] 在下列实例中,除非另有指明,所有温度为摄氏温度,除非另有指明,各种起始原料和试剂来自市售或者是根据已知的方法合成,市售原料和试剂均不经进一步纯化直接使用,除非另有指明,市售厂家包括但不限于Aldrich Chemical Company, ABCR GmbH&Co. KG, Acros Organics, 广赞化工科技有限公司和景颜化工科技有限公司等。

[0090] CD₃OD: 氘代甲醇

[0091] CDCl_3 : 氘代氯仿

[0092] DMSO-d_6 : 氘代二甲基亚砜

[0093] 氩气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氩气气球。

[0094] 氮气气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氮气气球。

[0095] 实施例中无特殊说明, 反应中的溶液是指水溶液。

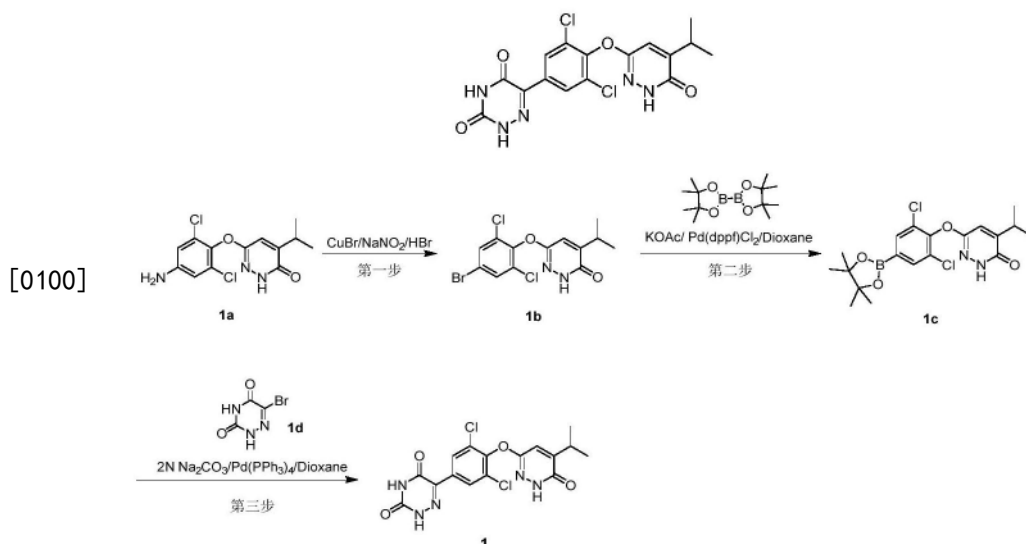
[0096] 对化合物进行纯化, 采用硅胶柱层析和薄层色谱法, 其中洗脱剂体系选自:A: 石油醚和乙酸乙酯体系; B: 二氯甲烷和甲醇体系; C: 二氯甲烷: 乙酸乙酯; 其中溶剂的体积比根据化合物的极性不同而不同, 也可以加入少量的酸性或碱性试剂进行调节, 如醋酸或三乙胺等。

具体实施方式

[0097] 为了进一步说明本发明, 下面结合实施例对本发明提供的2,6-二取代的1,2,4-三嗪-3,5-二酮化合物及其制备方法和应用进行详细描述。

[0098] 实施例1

[0099] 6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-1,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮



[0101] 第一步 6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮

[0102] 将6-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮1a(3g, 9.58mmol) (合成方法参考专利W020140437061A) 溶于150mL氢溴酸中, 冷至0℃, 分批加入亚硝酸钠(674mg, 9.77mmol), 将此混合溶液加入到盛有溴化亚铜(1.92g, 13.41mmol) 和30mL氢溴酸的单口瓶中, 90℃反应5小时, 二氯甲烷萃取(100mL×2), 合并有机相用1mol/L氢氧化钠水溶液(100mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物用柱层析纯化得到化合物6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮1b(1.44g, 白色固体), 收率40%。MS m/z (ESI): 378.9[M+1]⁺。

[0103] 第二步 6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶英-2-基)苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮

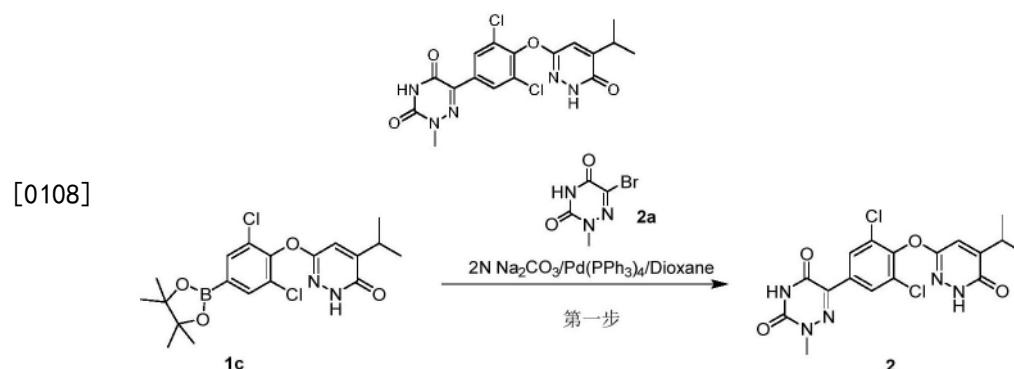
[0104] 将6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮1b(754mg, 2.0mmol) 溶于

15mL二氧六环中,再加入双联频哪醇硼酸酯(1.02g,4.0mmol),乙酸钾(392mg,4.0mmol)和双二苯基膦二茂铁二氯化钯(74mg,0.01mmol),氮气置换三次,90℃反应16小时,反应完成后,减压浓缩除去溶剂,残余物用柱层析纯化得到6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶英-2-基)苯氧基)-4-异丙基吡嗪-3(2H)-酮1c(732mg,白色固体),收率86%。MS m/z (ESI):425.1[M+1]⁺。

[0105] 第三步 6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)-1,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

[0106] 将6-溴-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮1d(67mg,0.38mmol)和6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧基)苯氧基)-4-异丙基吡嗪-3(2H)-酮1c(150mg,0.35mmol)溶于二氧六环(20mL)中,加入2M的碳酸钠溶液(5mL),氮气保护下加入四三苯基膦钯(50mg,0.04mmol),反应液加热到90℃反应12小时,将反应液加入到50mL水中,用乙酸乙酯萃取(50mL×3),有机相用饱和食盐水洗涤,将有机相干燥并浓缩,残留物用制备色谱纯化得到6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)-1,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮1(15mg,白色固体),产率:11%。MS m/z (ESI):410.2[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.71(s,1H),12.26(s,1H),12.22(s,1H),8.03(s,2H),7.43(s,1H),3.15(m,1H),1.19(d,J=7.2Hz,6H)。

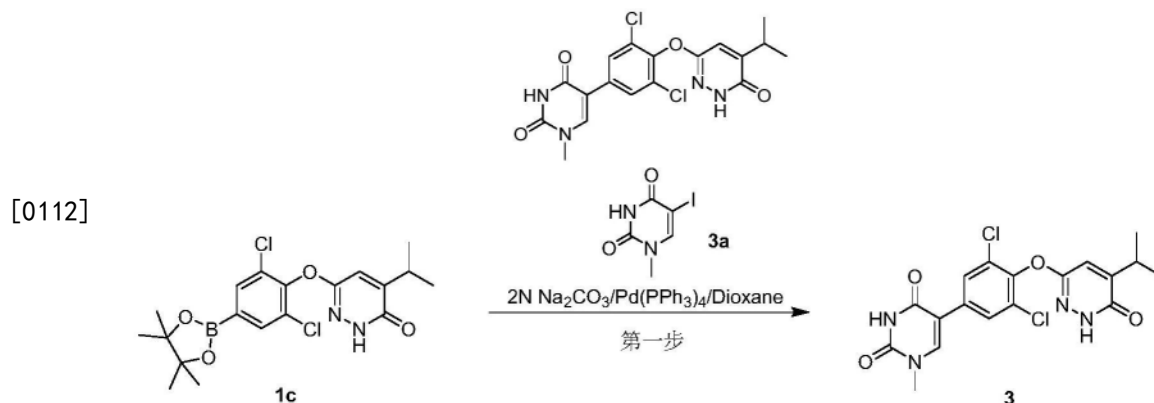
[0107] 实施例2 6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧)苯基)-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮



[0109] 第一步 6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧)苯基)-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

[0110] 将6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶英-2-基)苯氧基)-4-异丙基吡嗪-3(2H)-酮1c(318mg,0.75mmol)溶于3mL的二氧六环中,再加入6-溴-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮2a(103mg,0.5mmol)(合成方法见W02010006962),四三苯基膦钯(58mg,0.05mmol)和2mol/L碳酸钠水溶液(1mL),氮气置换三次,然后100℃反应16小时。反应完成后加入10mL的乙酸乙酯,用1mol/L的盐酸调pH=6-7,分液后水相用10mL乙酸乙酯再萃取一次,合并有机相用饱和食盐水(10mL)洗一次,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得粗品。粗品再用5mL乙酸乙酯打浆,然后再用二氯甲烷(5mL)和甲醇(0.5mL)的混合溶液打浆得到6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧)苯基)-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮2(60mg,白色固体)。收率28%。MS m/z (ESI):423.9[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.46(s,1H),12.22(s,1H),8.09(s,2H),7.44(s,2H),3.57(s,3H),3.06-3.03(m,1H),1.18(d,J=8.0Hz,6H)。

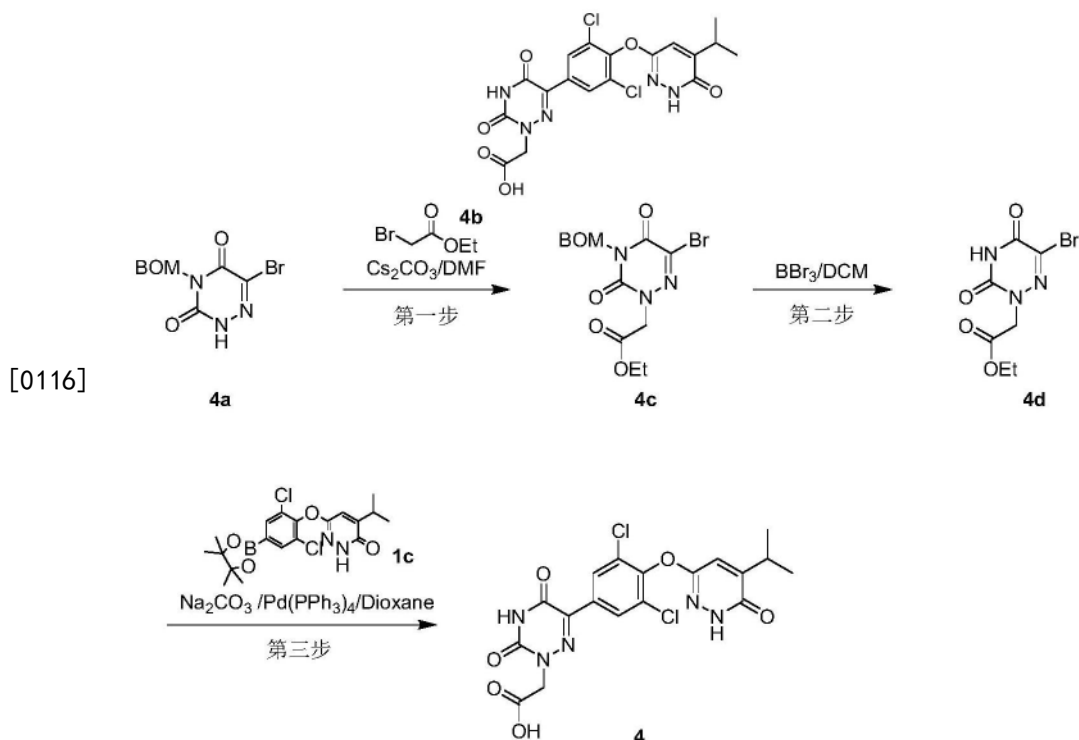
[0111] 实施例3 5-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-1-甲基吡啶-2,4(1H,3H)-二恶英



[0113] 第一步 5-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-1-甲基吡啶-2,4(1H,3H)-二恶英

[0114] 将6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶英-2-基)苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮1c (200mg, 0.47mmol) 溶于3mL的二氧六环中, 再加入5-碘1-甲基吡啶-2,4(1H,3H)-二酮3a (130mg, 0.52mmol) (合成方法见Synthesis, 2003, 7, 1039-1042), 四三苯基膦钯 (58mg, 0.05mmol) 和2mol/L碳酸钠水溶液 (1mL), 氮气置换三次, 然后90℃反应12小时。反应完成后加入10mL的乙酸乙酯, 用1mol/L的盐酸调pH=6-7, 分液后水相用10mL乙酸乙酯再萃取一次, 合并有机相用饱和食盐水 (10mL) 洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品。粗品制备色谱分离纯化得到化合物5-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-1-甲基吡啶-2,4(1H,3H)-二恶英3 (25mg, 白色固体), 收率13%。MS m/z (ESI): 423.1 [M+1]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.21 (s, 1H), 11.63 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.06-3.03 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.4Hz, 6H)。

[0115] 实施例4 2-(6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-3,5-二恶英-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)乙酸



[0117] 第一步 乙基2-(4-((苯氧基)甲基)-6-溴-3,5-二氧-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)乙酸乙酯

[0118] 将化合物4-((苯氧基)甲基)-6-溴-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮4a (350mg, 1.13mmol) (合成方法见W02010006962) 加入到30mL N,N-二甲基甲酰胺中, 然后加入碳酸铯 (733mg, 2.25mmol) 和溴乙酸乙酯4b (374mg, 2.25mmol), 反应液室温搅拌5小时。反应完毕后, 加入50mL水, 用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (100mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 制备色谱制备得到乙基2-(4-((苯氧基)甲基)-6-溴-3,5-二氧-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)乙酸乙酯4c (420mg, 白色固体), 产率:94%。

[0119] 第二步 乙基2-(6-溴-3,5-二恶英-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)乙酸乙酯

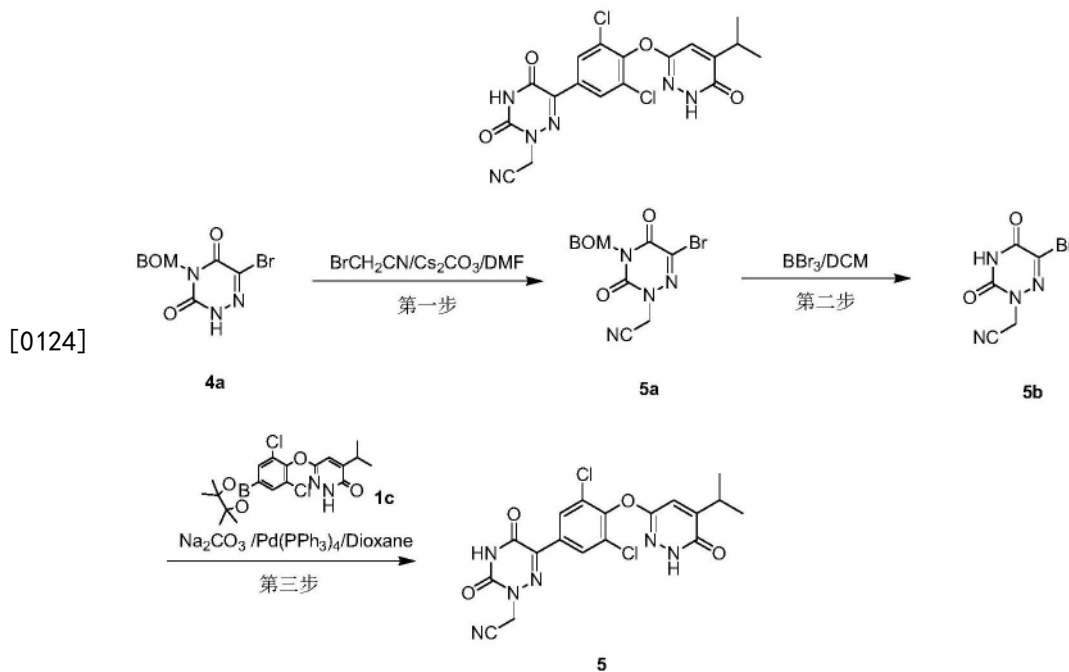
[0120] 将化合物乙基2-(4-((苯氧基)甲基)-6-溴-3,5-二氧-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)乙酸乙酯4c (420mg, 1.06mmol) 加入到20mL二氯甲烷中, 然后在冰浴中加入三溴化硼的二氯甲烷溶液 (1.6mL, 1.60mmol, 1M/L), 反应液室温搅拌5小时。反应完毕后, 加入50mL水, 用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (100mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 制备色谱制备得到化合物乙基2-(6-溴-3,5-二恶英-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)乙酸乙酯4d (200mg, 白色固体), 产率:69%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.80 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.16 (q, J=4.0Hz, 2H), 1.21 (t, J=4.0Hz, 3H)。

[0121] 第三步 2-(6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-3,5-二恶英-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)乙酸

[0122] 将6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶英-2-基)苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮1c (275mg, 0.65mmol) 溶于10mL的二氧六环中, 再加入乙基2-(6-溴-3,5-二恶英-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)乙酸乙酯4d (150mg, 0.54mmol), 四三苯基磷钯 (58mg, 0.05mmol) 和2mol/L碳酸钠水溶液 (3mL), 氮气置换三次后90℃反应12小时。反应完成后加入30mL的乙酸乙酯, 用1mol/L的盐酸调pH=6-7, 分液后水相用30mL乙酸乙酯再萃取一次, 合

并有机相后用饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品。粗品通过制备色谱分离纯化得到 2-(6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-3,5-二恶英-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)乙酸 (29mg, 白色固体), 收率 12%。MS m/z (ESI): 466.1 $[M-1]^-$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.22 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.06-3.03 (m, 1H), 1.18 (d, $J=8.0$ Hz, 6H)。

[0123] 实施例 5 2-(6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)乙腈



[0125] 第一步 2-(4-((苯氧基)甲基)-6-溴-3,5-二氧基-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)乙腈

[0126] 将 4-((苯氧基)甲基)-6-溴-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮 4a (100mg, 0.321mmol) 溶于 2mL 的 N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入溴乙腈 (58mg, 0.482mmol) 和碳酸铯 (313mg, 0.963mmol), 室温反应两小时, 加入 20mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (10mL \times 3), 合并有机相, 饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物用柱层析纯化得到化合物 2-(4-((苯氧基)甲基)-6-溴-3,5-二氧基-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)乙腈 5a (40mg, 白色固体), 收率 35.7%。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.29-7.37 (m, 5H), 5.33 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.61 (s, 2H)。

[0127] 第二步 2-(6-溴-3,5-二氧-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)乙腈

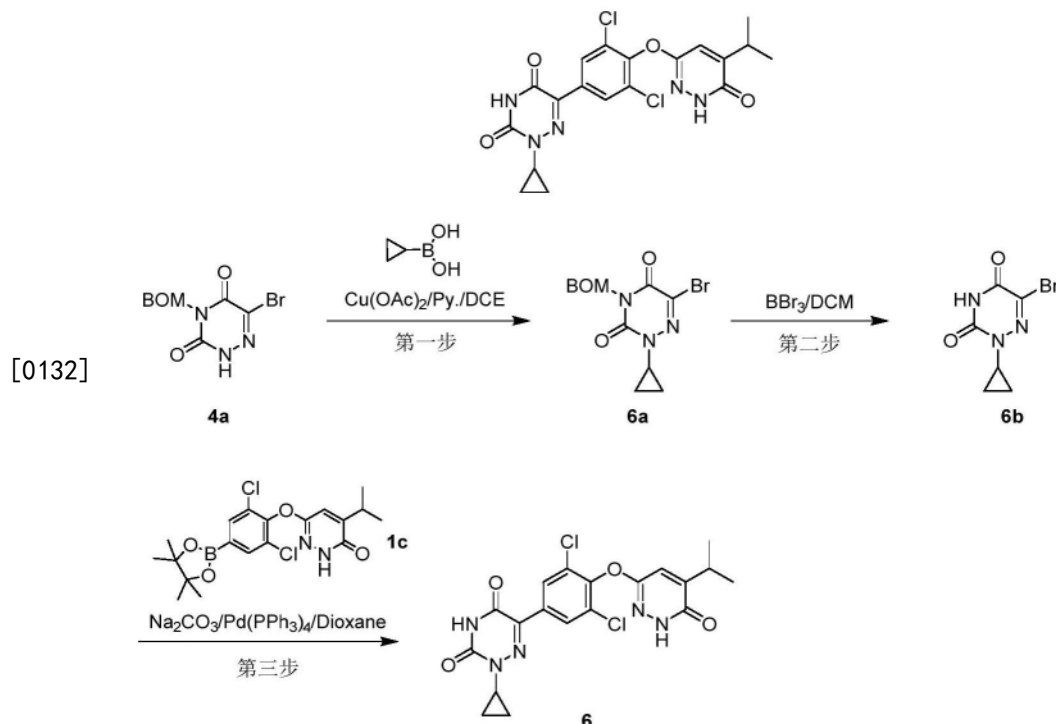
[0128] 将 2-(4-((苯氧基)甲基)-6-溴-3,5-二氧基-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)乙腈 5a (30mg, 0.086mmol) 溶解于 2mL 二氯甲烷中, 在 0 $^{\circ}C$ 下缓慢滴加三溴化硼 (0.1mL, 0.1mmol), 滴加完成后室温反应一小时, 用 1mL 甲醇淬灭反应, 减压浓缩除去溶剂, 残余物通过柱层析纯化得到化合物 2-(6-溴-3,5-二氧-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)乙腈 5b (20mg, 白色固体), 收率 100%。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.75 (s, 1H), 5.06 (s, 2H)。

[0129] 第三步 2-(6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)乙腈

[0130] 将 2-(6-溴-3,5-二氧-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)乙腈 5b (55mg,

0.238mmol)溶于3mL二氧六环中,再加入6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶英-2-基)苯氧基)-4-异丙基吡嗪-3(2H)-酮1c(152mg,0.357mmol),四三苯基膦钯(28mg,0.024mmol)和2mol/L碳酸钠水溶液(1mL),氮气置换三次,然后100℃反应16小时。反应完成后加入10mL的乙酸乙酯,用1mol/L的盐酸调pH=6-7,分液后水相用10mL乙酸乙酯再萃取一次,合并有机相用饱和食盐水(10mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。残余物用制备板纯化(DCM:MeOH=20:1),得到化合物2-(6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)乙腈5(30mg,白色固体),收率28%。MS m/z (ESI): 448.9[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.46(s,1H),12.23(s,1H),8.06(s,2H),7.43(s,1H),5.17(s,2H),3.06-3.02(m,1H),1.19(d,J=8.0Hz,6H)。

[0131] 实施例6 2-环丙基-6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮



[0133] 第一步 4-((苄氧基)甲基)-6-溴-2-环丙基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

[0134] 化合物4-((苄氧基)甲基)-6-溴-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮4a(430mg,1.38mmol)和环丙基硼酸(238mg,2.76mmol)溶于8mL的二氯乙烷中,再加入醋酸铜(500mg,2.76mmol)和吡啶(218mg,2.76mmol),氩气保护下,反应体系60℃搅拌16小时。反应体系用乙酸乙酯(30mL)稀释后,用水(30mL)洗涤,有机相浓缩后粗品用柱层析纯化得到4-((苄氧基)甲基)-6-溴-2-环丙基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮6a(440mg,淡黄色固体),收率90.8%。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ7.26-7.36(m,5H),5.52(s,2H),4.71(s,2H),3.51-3.56(m,1H),1.24-1.28(m,4H)。

[0135] 第二步 6-溴-2-环丙基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

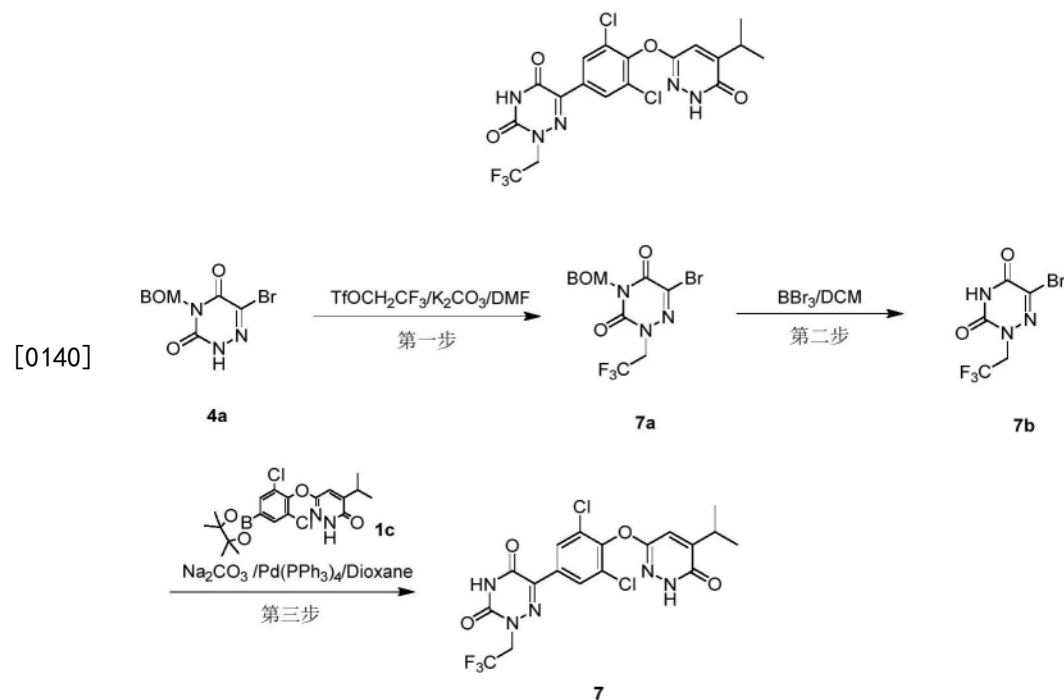
[0136] 4-((苄氧基)甲基)-6-溴-2-环丙基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮6a(100mg,0.28mmol)溶解于3mL二氯甲烷中,在0℃下缓慢滴加三溴化硼(0.1mL,0.1mmol),反应体系在0℃反应一小时,然后继续加入三溴化硼(0.1mL,0.1mmol),反应体系继续在0℃反应一小

时。反应体系用水 (20mL) 淬灭后用乙酸乙酯 (20mL×2) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩, 粗品用柱层析纯化得到6-溴-2-环丙基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮6b (30mg, 淡黄色固体), 收率46%。MS m/z (ESI): 232.0[M+1]⁺。

[0137] 第三步 2-环丙基-6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

[0138] 6-溴-2-环丙基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮6b (11mg, 0.05mmol) 溶于1mL二氧六环中, 再加入6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶英-2-基)苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮1c (20mg, 0.05mmol), 四三苯基膦钯 (6mg, 0.005mmol) 和2mol/L碳酸钠水溶液 (0.5mL), 氮气置换三次, 然后100℃反应16小时。反应完成后加入10mL的乙酸乙酯, 用1mol/L的盐酸调pH=6-7, 分液后水相用10mL乙酸乙酯再萃取一次, 合并有机相用饱和食盐水 (10mL) 洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品用柱层析纯化得到2-环丙基-6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮6 (5mg, 白色固体), 收率22.2%。MS m/z (ESI): 449.9[M+1]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.44 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.01-3.08 (m, 1H), 1.19 (d, J=7.2Hz, 6H), 0.98-1.05 (m, 4H)。

[0139] 实施例7 6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮



[0141] 第一步 4-((苄氧基)甲基)-6-溴-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

[0142] 将4-((苄氧基)甲基)-6-溴-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮4a (100mg, 0.321mmol) 溶于2mL的N,N-二甲基甲酰胺中, 再加入三氟甲磺酸三氟乙基酯 (90mg, 0.386mmol) 和碳酸钾 (133mg, 0.963mmol), 室温反应两小时, 加入20mL水, 用乙酸乙酯萃取 (10mL×3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (10mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物用柱层析纯化得到4-((苄氧基)甲基)-6-溴-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮7a (50mg, 白色

固体), 收率40.0%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ

[0143] 7.34-7.29 (m, 5H), 5.34 (s, 2H), 4.81-4.83 (m, 2H), 4.61 (s, 2H)。

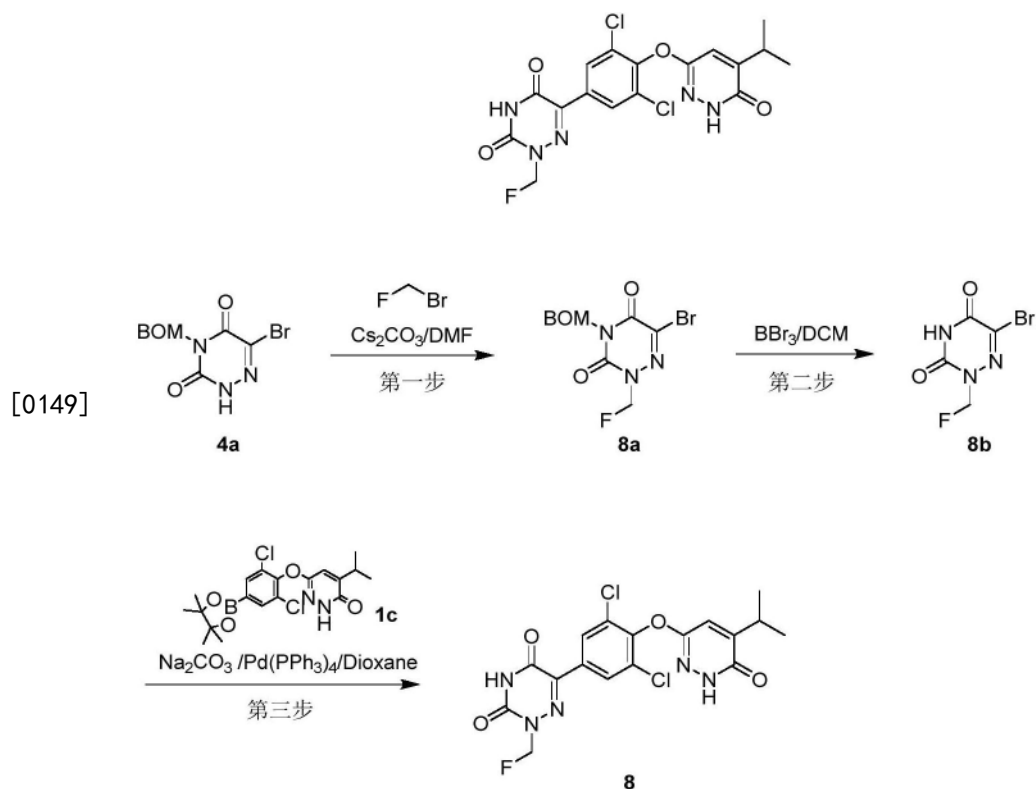
[0144] 第二步 6-溴-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

[0145] 将4-(苄氧基)甲基)-6-溴-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮 7a (50mg, 0.127mmol) 溶解于2mL二氯甲烷中, 在0℃下缓慢滴加三溴化硼(0.19mL, 0.19mmol), 滴加完成后室温反应1小时, 用1mL甲醇淬灭反应, 减压浓缩除去溶剂, 残余物通过柱层析纯化得到化合物6-溴-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮 7b (30mg, 白色固体), 收率86%。MS m/z (ESI): 271.9[M-1]⁻。

[0146] 第三步 6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧)苯基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

[0147] 将6-溴-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮 7b (100mg, 0.366mmol) 溶于3mL二氧六环中, 再加入6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶英-2-基)苯氧基)-4-异丙基吡嗪-3(2H)-酮 1c (233mg, 0.549mmol), 四三苯基膦钯(42mg, 0.037mmol) 和2mol/L碳酸钠水溶液(1mL), 氮气置换三次, 然后100℃反应16小时。反应完成后加入10mL的乙酸乙酯, 用1mol/L的盐酸调pH=6-7, 分液后水相用10mL乙酸乙酯再萃取一次, 合并有机相用饱和食盐水(10mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物用柱层析纯化得到6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧)苯基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮 7 (20mg, 白色固体), 收率10%。MS m/z (ESI): 492.4 [M+1]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.25 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 4.91-4.81 (m, 2H), 3.10-2.98 (m, 1H), 1.19 (d, J=8.0Hz, 6H)。

[0148] 实施例8 6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧)苯基)-2-(氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮



[0150] 第一步 4-((苄氧基)甲基)-6-溴-2-(氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

[0151] 取4-((苄氧基)甲基)-6-溴-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮4a(500mg,1.60mmol)溶于10mL N,N二甲基乙酰胺中,依次加入碳酸铯(1.15g,3.52mmol)和氟溴甲烷(3.61g,32.0mmol),反应液微波加热至55℃反应2小时,冷却至室温,加水(100mL)稀释,用乙酸乙酯(100mL)萃取,然后用水(100mL)洗涤,饱和食盐水(100mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得到4-((苄氧基)甲基)-6-溴-2-(氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮8a(550mg,淡棕色固体),产率99%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.28-7.34(m,5H),5.84(d,J=11.6Hz,2H),5.52(s,2H),4.71(s,2H)。

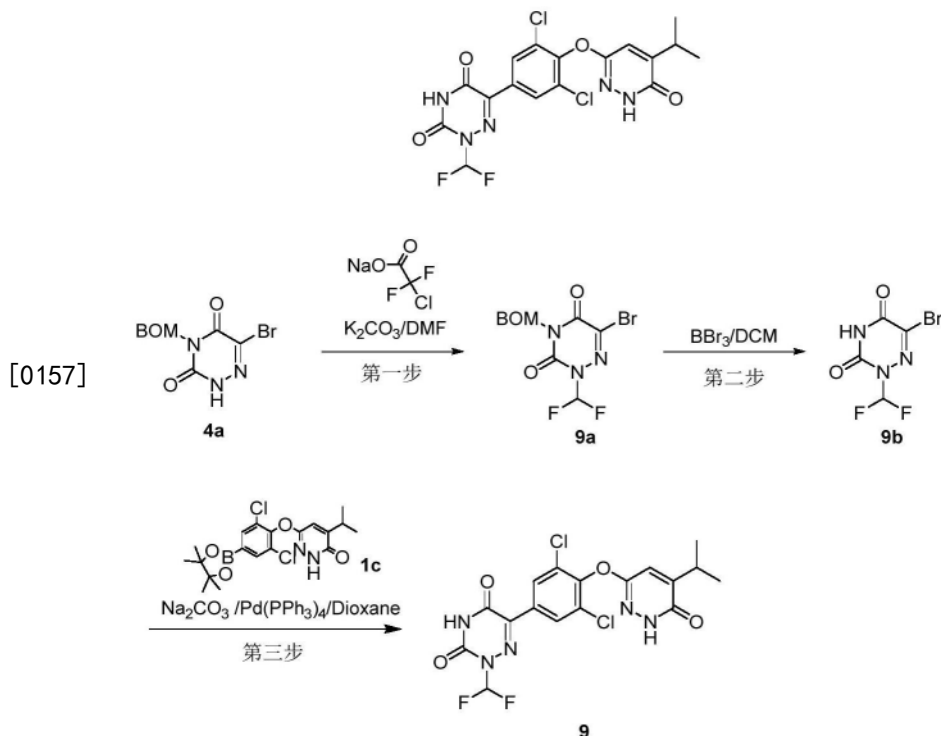
[0152] 第二步 6-溴-2-(氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

[0153] 取4-((苄氧基)甲基)-6-溴-2-(氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮8a(400mg,1.16mmol)溶于20mL二氯甲烷中,冷却至-78℃,缓慢滴加三溴化硼(1.74mL,1.74mmol),反应液在-78℃搅拌1小时,冰水(50mL)淬灭反应,用二氯甲烷(100mL)萃取,有机层用水(100mL),饱和食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:2),得到6-溴-2-(氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮8b(170mg,白色固体),产率:66%。MS m/z (ESI):222.9[M-1]⁻。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.76(s,1H),5.85(d,J=12.4Hz,2H)。

[0154] 第三步 6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-2-(氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

[0155] 取6-溴-2-(氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮8b(80mg,0.36mmol),6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶英-2-基)苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮1c(230mg,0.54mmol)和碳酸钠(189mg,1.79mmol)溶于3mL四氢呋喃和1mL水中,加入1,1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯合钯(23mg,0.036mmol),在氮气保护下反应液25℃反应3小时,加入20mL盐酸水溶液(0.5M),用乙酸乙酯(20mL)萃取,有机相饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,制备色谱纯化得到6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-2-(氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮8(59.9mg,淡棕色固体),产率:38%。MS m/z (ESI):442.5[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.23(s,1H),8.05(s,2H),7.42(s,1H),6.00(d,J=52.0Hz,2H),3.01-3.08(m,1H),1.20(d,J=8.0Hz,6H)。

[0156] 实施例9 6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-2-(二氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮



[0158] 第一步 4-((苄氧基)甲基)-6-溴-2-(二氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

[0159] 取4-((苄氧基)甲基)-6-溴-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮4a (500mg, 1.60mmol) 溶于10mL N,N二甲基甲酰胺中,依次加入碳酸钾(486mg, 3.52mmol)和二氟氯乙酸钠(1.22g, 8.00mmol),反应液加热至90℃反应5小时,冷却至室温,加水(80mL)稀释,用乙酸乙酯(80mL)萃取,然后用水(80mL×3)洗涤,饱和食盐水(80mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,粗品用硅胶柱层析法纯化(石油醚:乙酸乙酯=4:1)得到4-((苄氧基)甲基)-6-溴-2-(二氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮9a (210mg, 无色油状物),产率36%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.81 (t, J=17.2Hz, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 4.62 (s, 2H)。

[0160] 第二步 6-溴-2-(二氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

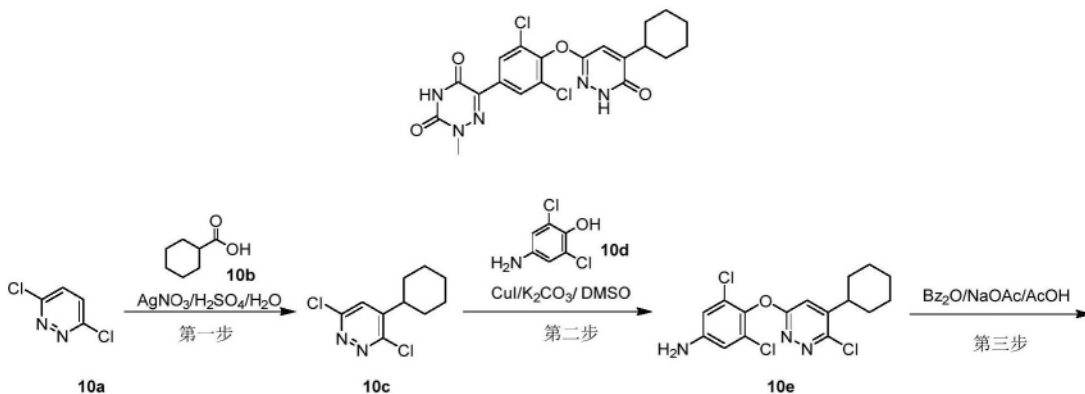
[0161] 取4-((苄氧基)甲基)-6-溴-2-(二氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮9a (210mg, 0.58mmol) 溶于10mL二氯甲烷中,冷却至0℃,缓慢滴加三溴化硼(1.16mL, 1.16mmol),反应液在0℃搅拌2小时,冰水(40mL)淬灭反应,用二氯甲烷(30mL)萃取,有机层用水(30mL),饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),得到6-溴-2-(二氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮9b (90mg, 白色固体),产率:64%。MS m/z (ESI): 239.8 [M-1]⁻。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.85 (s, 1H), 7.72 (t, J=17.2Hz, 1H)。

[0162] 第三步 6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)-2-(二氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

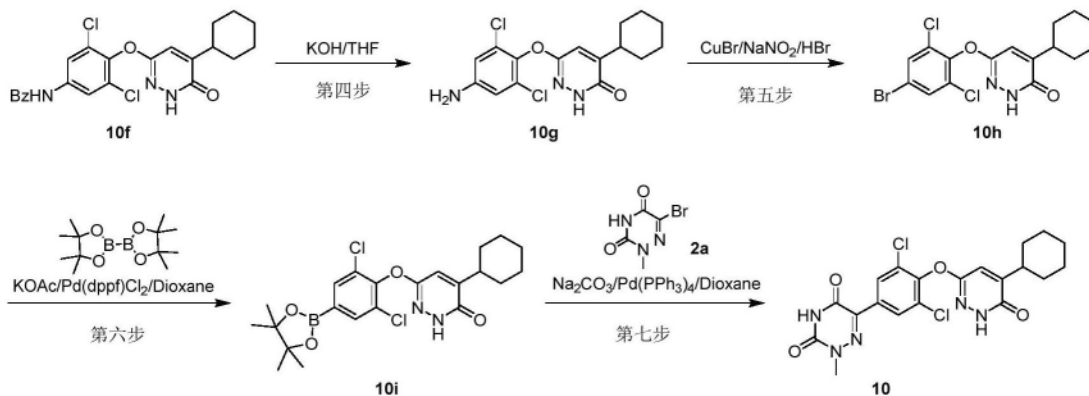
[0163] 取6-溴-2-(二氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮9b (90mg, 0.37mmol) 和6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶英-2-基)苯氧基)-4-异丙基吡嗪-3(2H)-酮1c (237mg, 0.56mmol) 溶于碳酸钠水溶液(3mL, 2M)和四氢呋喃(9mL)的混合溶液中,加入四三苯基膦钾(21mg, 0.019mmol),在氮气保护下反应液加热至100℃反应17小时,加入20mL盐酸

水溶液 (0.5M), 用乙酸乙酯 (50mL) 萃取, 有机相饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 制备色谱纯化得到 6-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-2-(二氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮 (17mg, 白色固体), 产率: 10%。MS m/z (ESI): 460.6 $[M+1]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.81 (s, 1H), 12.23 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.84 (t, $J=17.2$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.01-3.08 (m, 1H), 1.20 (d, $J=7.2$ Hz, 6H)。

[0164] 实施例10 6-(3,5-二氯-4-((5-环己基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮



[0165]



[0166] 第一步 3,6-二氯-4-环己基哒嗪

[0167] 氮气保护下, 将 3,6-二氯哒嗪 10a (1.49g, 10mmol), 环己羧酸 10b (4.49g, 35mmol) 和硝酸银 (0.17g, 1mmol) 以及浓硫酸 (1.81mL, 30mmol) 加入到 300mL 水中, 升温至 70°C, 将过硫酸铵 (2.28g, 10mmol) 溶于 100mL 水中, 并将此溶液十分钟内滴加至上述反应液中, 70°C 下反应 24 小时。反应体系冷至室温, 用氨水调 pH=8, 二氯甲烷萃取 (100mL × 3), 合并有机相用 1N 氢氧化钠溶液洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用硅胶柱层析纯化, 石油醚: 乙酸乙酯从 1:0 到 5:1 冲洗, 得到 3,6-二氯-4-环己基哒嗪 10c (829mg, 无色油), 收率 36%。MS m/z (ESI): 231.1 $[M+1]^+$ 。

[0168] 第二步 3,5-二氯-4-((6-氯-5-环己基哒嗪-3-基)氧基)苯胺

[0169] 将 3,6-二氯-4-环己基哒嗪 10c (829mg, 3.6mmol), 4-氨基-2,6-二氯苯酚 10d (642mg, 3.6mmol), 碳酸钾 (2.0g, 14.4mmol) 和碘化亚铜 (686mg, 3.6mmol) 加入到 13mL 的二甲亚砷中, 氮气置换三次, 然后将反应液在 120°C 下反应 16 小时, 加入 100mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (20mL × 3), 合并有机相用饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 然后用硅胶柱纯化, 石油醚: 乙酸乙酯从 1:0 到 3:1 冲洗, 得到 3,5-二氯-4-((6-氯-5-环己基哒嗪-3-

基)氧基)苯胺10e (678mg,白色固体),收率50%。MS m/z (ESI):373.1[M+1]⁺。

[0170] 第三步 N-(3,5-二氯-4-((5-环己基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)苯甲酰胺

[0171] 将3,5-二氯-4-((6-氯-5-环己基哒嗪-3-基)氧基)苯胺10e (2.33g,6.26mmol)溶于47mL的冰乙酸中,加入苯甲酸酐(1.42g,6.26mmol),100℃下反应一小时,然后加入乙酸钠(1.03g,12.52mmol),升温至110℃反应16小时,减压浓缩除去溶剂,加入50mL的乙酸乙酯,用饱和食盐水洗一次(20mL),无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残余物用柱层析纯化得到化合物N-(3,5-二氯-4-((5-环己基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)苯甲酰胺10f (1.723g,白色固体),收率60%。MS m/z (ESI):458.1[M+1]⁺。

[0172] 第四步 6-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-4-环己基哒嗪-3(2H)-酮

[0173] 将N-(3,5-二氯-4-((5-环己基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)苯甲酰胺10f (1.723g,3.77mmol)溶于10mL的四氢呋喃中,再加入10%的氢氧化钾溶液(60mL),回流反应24小时,减压浓缩除去四氢呋喃,乙酸乙酯萃取(20mL×3),无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残余物用柱层析纯化得到化合物6-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-4-环己基哒嗪-3(2H)-酮10g (800mg,白色固体),收率60%。MS m/z (ESI):354.1[M+1]⁺。

[0174] 第五步 6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-4-环己基哒嗪-3(2H)-酮

[0175] 将6-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-4-环己基哒嗪-3(2H)-酮10g (400mg,1.13mmol)溶于20mL氢溴酸中,冷至0℃,分批加入亚硝酸钠(80mg,1.15mmol),将此混合溶液加入到单口瓶中,其中有溴化亚铜(228mg,1.59mmol)和4mL氢溴酸,90℃反应5小时,二氯甲烷萃取(20mL×2),合并有机相用1mol/L氢氧化钠水溶液(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残余物用柱层析纯化得到6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-4-环己基哒嗪-3(2H)-酮10h (173mg,白色固体),收率37%,MS m/z (ESI):418.9[M+1]⁺。

[0176] 第六步 6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶英-2-基)苯氧基)-4-环己基哒嗪-3(2H)-酮

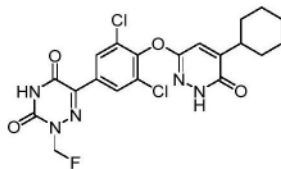
[0177] 将6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-4-环己基哒嗪-3(2H)-酮10h (173mg,0.415mmol)溶于10mL二氧六环中,再加入双联频哪醇硼酸酯(211mg,0.829mmol),乙酸钾(81mg,0.829mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(15mg,0.02mmol),氮气置换三次,90℃反应16小时。反应完成后,减压浓缩除去溶剂,残余物用柱层析纯化得到6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶英-2-基)苯氧基)-4-环己基哒嗪-3(2H)-酮10i (160mg,白色固体),收率80%。MS m/z (ESI):465.1[M+1]⁺。

[0178] 第七步 6-(3,5-二氯-4-((5-环己基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

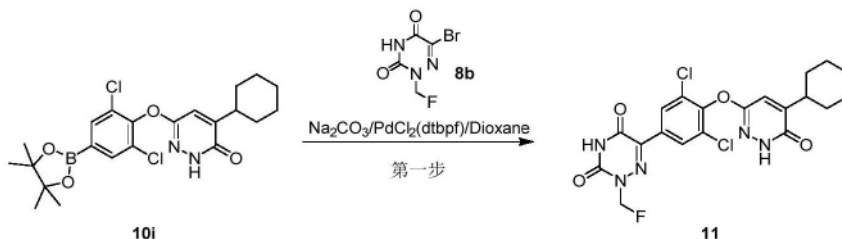
[0179] 将6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶英-2-基)苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮10i (136mg,0.29mmol)溶于8mL的二氧六环中,再加入6-溴-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮2d (30mg,0.15mmol),四三苯基膦钯(10mg,0.015mmol)和2mol/L碳酸钠水溶液(2mL),氮气置换三次,然后100℃反应16小时。反应完成后加入10mL的乙酸乙酯,用1mol/L的盐酸调pH=6-7,分液后水相用10mL乙酸乙酯再萃取一次,合并有机相用饱和食盐水(10mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残余物通过制备色谱纯化得到6-(3,5-二氯-4-((5-环己基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,

4H)-二酮10 (3.5mg, 白色固体), 收率5%。MS m/z (ESI): 464.1 $[M+1]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 12.44 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.93-2.03 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 5H), 1.29-1.41 (m, 5H)。

[0180] 实施例11 6-(3,5-二氯-4-((5-环己基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧)苯基)-2-(氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮



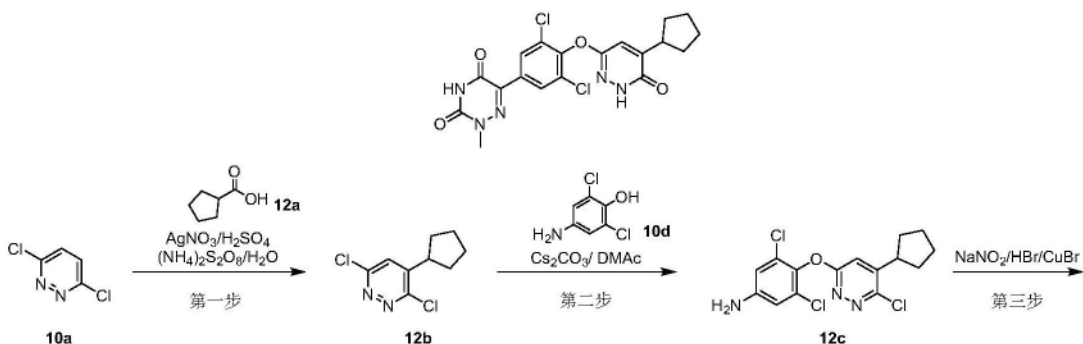
[0181]



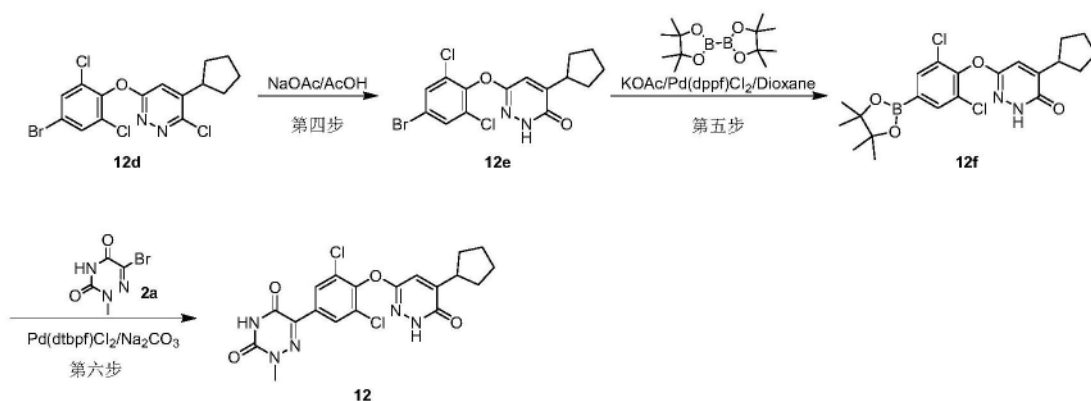
[0182] 第一步 6-(3,5-二氯-4-((5-环己基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧)苯基)-2-(氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

[0183] 将6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶英-2-基)苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮10i (65mg, 0.14mmol) 溶于3mL的二氧六环中, 再加入6-溴-2-氟甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮8b (31mg, 0.14mmol), 1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯 (10mg, 0.014mmol) 和2mol/L碳酸钠水溶液 (1mL), 氮气置换三次, 然后50°C反应16小时。反应完成后加入乙酸乙酯 (10mL), 用1mol/L的盐酸调pH=6-7, 分液后水相用10mL乙酸乙酯再萃取一次, 合并有机相用饱和食盐水 (10mL) 洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物通过制备色谱纯化得到化合物6-(3,5-二氯-4-((5-环己基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧)苯基)-2-氟甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮11 (10mg, 白色固体), 收率15%。MS m/z (ESI): 482.1 $[M+1]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 12.67 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 5.99 (d, J=80.0Hz, 2H), 2.69-2.79 (m, 1H), 1.67-1.87 (m, 5H), 1.18-1.41 (m, 5H)。

[0184] 实施例12 6-(3,5-二氯-4-((5-环戊基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧)苯基)-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮



[0185]



[0186] 第一步 3,6-二氯-4-环戊基吡嗪

[0187] 取3,6-二氯吡嗪10a (2.5g, 16.8mmol) 溶于84mL水和3.7mL浓硫酸的混合液中,依次加入硝酸银(0.58g, 3.36mmol) 和环戊酸12a (3.25g, 28.56mmol), 在室温半个小时内缓慢滴加40mL过硫酸氢铵(13.0g, 56.97mmol) 的水溶液。滴加完毕后升温至70℃反应0.5小时, 反应降至室温, 用氨水调pH=7, 用乙酸乙酯(25mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法纯化, 得到3,6-二氯-4-环戊基吡嗪12b (3.3g, 无色油状液体), 产率:91%。MS m/z (ESI):217.0[M+1]⁺。

[0188] 第二步 3,5-二氯-4-((6-氯-5-环戊基吡嗪-3-基)氧基)苯胺

[0189] 取3,6-二氯-4-环戊基吡嗪12b (1.00g, 4.6mmol) 和4-氨基-2,6-二氯苯酚10d (0.82g, 4.69mmol) 溶于10mL N,N-二甲基乙酰胺中, 再加入碳酸铯(1.73g, 5.29mmol) 使反应升温至110℃搅拌3小时, 反应降至室温, 加入30mL水, 用乙酸乙酯(30mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析纯化, 得到3,5-二氯-4-((6-氯-5-环戊基吡嗪-3-基)氧基)苯胺12c (1.30g, 白色固体), 产率:78%。MS m/z (ESI):358.0[M+1]⁺。

[0190] 第三步 6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-3-氯-4-环戊基吡嗪

[0191] 取3,5-二氯-4-((6-氯-5-环戊基吡嗪-3-基)氧基)苯胺12c (1.30g, 3.64mmol) 溶于10mL氢溴酸中, 降温至0℃, 缓慢滴加4mL亚硝酸钠(256mg, 3.65mmol) 水溶液, 滴加完毕后搅拌10分钟, 再加入15mL溴化亚铜(780mg, 5.46mmol) 氢溴酸溶液, 撤掉冰浴升至60℃反应3小时, 加入20mL水, 过滤固体, 干燥, 得到6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-3-氯-4-环戊基吡嗪12d (1.38g, 白色固体), 产率:63%。MS m/z (ESI):422.0[M+1]⁺。

[0192] 第四步 6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-4-环戊基吡嗪-3(2H)-酮

[0193] 取6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-3-氯-4-环戊基吡嗪12d (1.38g, 3.27mmol) 溶于10mL醋酸中, 再加入醋酸钠(536mg, 6.54mmol) 升至110℃反应3小时, 加入20mL水, 过滤固

体,干燥后得到6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-4-环戊基吡嗪-3(2H)-酮12e(706mg,白色固体),产率:53%。MS m/z (ESI):404.0[M+1]⁺。

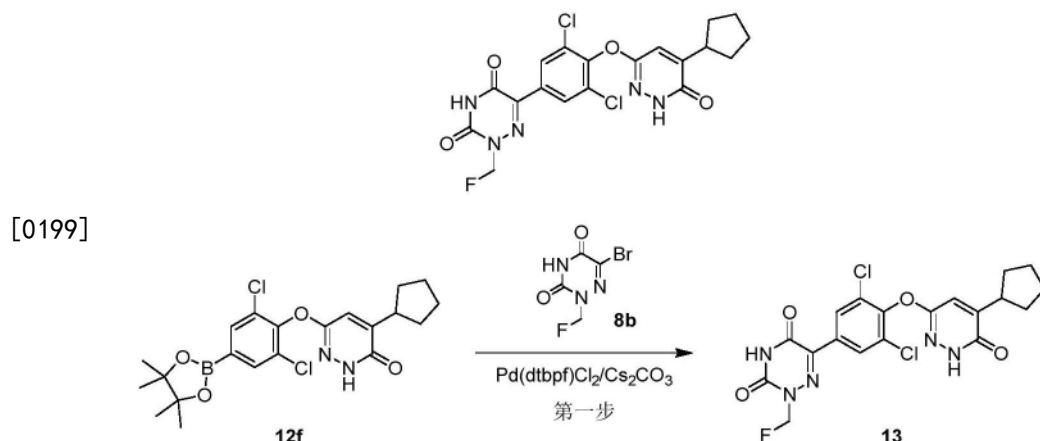
[0194] 第五步 4-环戊基-6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶英-2-基)苯氧基)吡嗪-3(2H)-酮

[0195] 在氮气的保护下,把6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-4-环戊基吡嗪-3(2H)-酮12e(706mg,1.75mmol)溶于10mL 1,4-二氧六环中,再加入醋酸钾(343mg,3.50mmol)和双联硼酸频那醇酯(577mg,2.30mmol),再加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(128mg,0.17mmol)升至90℃反应6小时,加入20mL水,用乙酸乙酯(10mL×3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法纯化,得到4-环戊基-6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶英-2-基)苯氧基)吡嗪-3(2H)-酮12f(855mg,白色固体),产率:95%。MS m/z (ESI):451.0[M+1]⁺。

[0196] 第六步 6-(3,5-二氯-4-((5-环戊基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧)苯基)-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

[0197] 在氮气的保护下,把4-环戊基-6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶英-2-基)苯氧基)吡嗪-3(2H)-酮12f(37mg,0.08mmol)溶于3mL四氢呋喃和1mL H₂O中,再加入碳酸铯(106mg,0.4mmol)和6-溴-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮2a(18mg,0.08mmol),再加入1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(5mg,0.008mmol)室温反应6小时,制备色谱分离纯化得到6-(3,5-二氯-4-((5-环戊基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧)苯基)-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮12(8.0mg,白色固体),产率:20%。MS m/z (ESI):450.0[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.45(s,1H),12.19(s,1H),8.09(s,2H),7.45(s,1H),3.58(s,3H),3.04-3.17(m,1H),1.97-1.99(m,2H),1.74-1.76(m,2H),1.59-1.66(m,4H)。

[0198] 实施例13 6-(3,5-二氯-4-((5-环戊基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧)苯基)-2-(氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

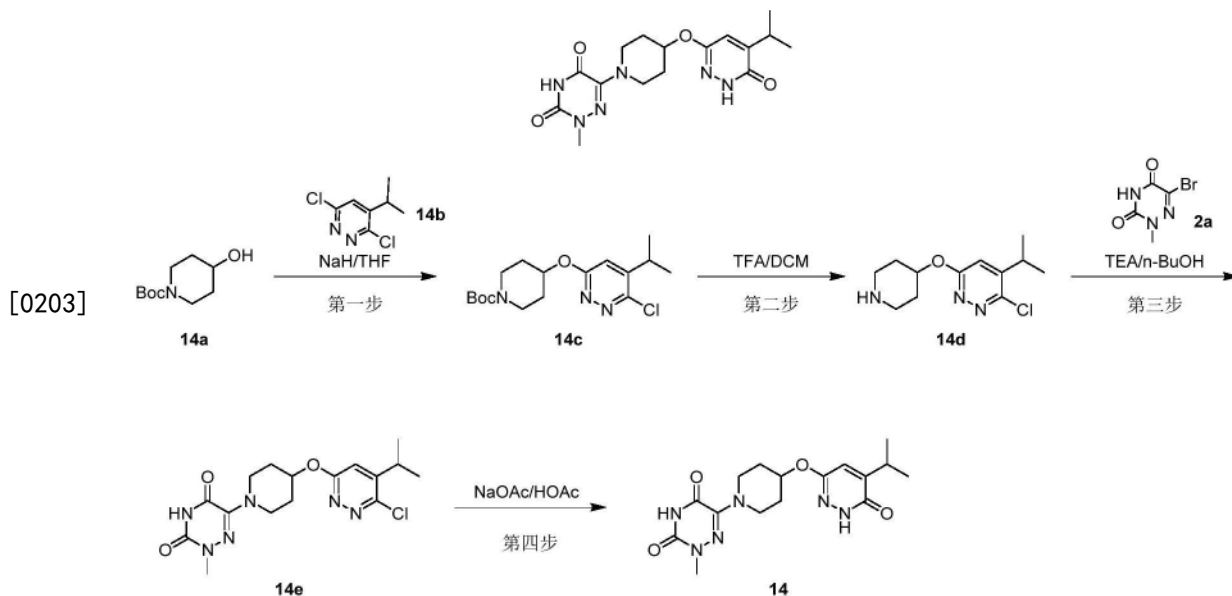


[0200] 第一步 6-(3,5-二氯-4-((5-环戊基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧)苯基)-2-(氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

[0201] 在氮气的保护下,把4-环戊基-6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶英-2-基)苯氧基)吡嗪-3(2H)-酮12f(100mg,0.22mmol)溶于3mL四氢呋喃和1mL H₂O中,再加入碳酸铯(358mg,1.1mmol)和6-溴-2-氟甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮8b(50mg,

0.22mmol), 再加入1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯合钯(13mg, 0.02mmol) 室温反应6小时, 制备色谱分离纯化得到固体6-(3,5-二氯-4-((5-环戊基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧)苯基)-2-(氟甲基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮13(8.0mg, 白色固体), 产率:4%。MS m/z (ESI): 468.0 $[M+1]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.67 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.00 (d, $J=56.0$ Hz, 2H), 3.04-3.08 (m, 1H), 1.97-1.99 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 2H), 1.59-1.66 (m, 4H)。

[0202] 实施例14 6-(4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮



[0204] 第一步 4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0205] 将化合物4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯14a (101mg, 0.5mmol) 溶解于四氢呋喃(2mL), 在0℃下, 氮气保护下向该反应液中加入氢化钠(30mg, 60%, 0.75mmol), 室温反应30分钟后加入3,6-二氯-4-异丙基哒嗪14b (95mg, 0.5mmol) (合成方法见W02013045519A1), 50℃下反应16小时后, 加入5mL水, 用乙酸乙酯萃取(10mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物用柱层析得到4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯14c (90mg, 白色固体), 收率50%。MS m/z (ESI): 356.2 $[M+1]^+$ 。

[0206] 第二步 3-氯-4-异丙基-6-(哌啶-4-氧基)哒嗪

[0207] 将化合物4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯14c (120mg, 0.34mmol) 溶于1mL二氯甲烷中, 再加入0.25mL三氟乙酸, 室温反应两小时, 减压浓缩除去溶剂, 加入1mol/L的碳酸钠水溶液(10mL), 乙酸乙酯萃取(10mL×2), 合并有机相, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到化合物3-氯-4-异丙基-6-(哌啶-4-氧基)哒嗪14d (86mg, 黄色油状物), 收率100%。MS m/z (ESI): 256.1 $[M+1]^+$ 。

[0208] 第三步 6-(4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

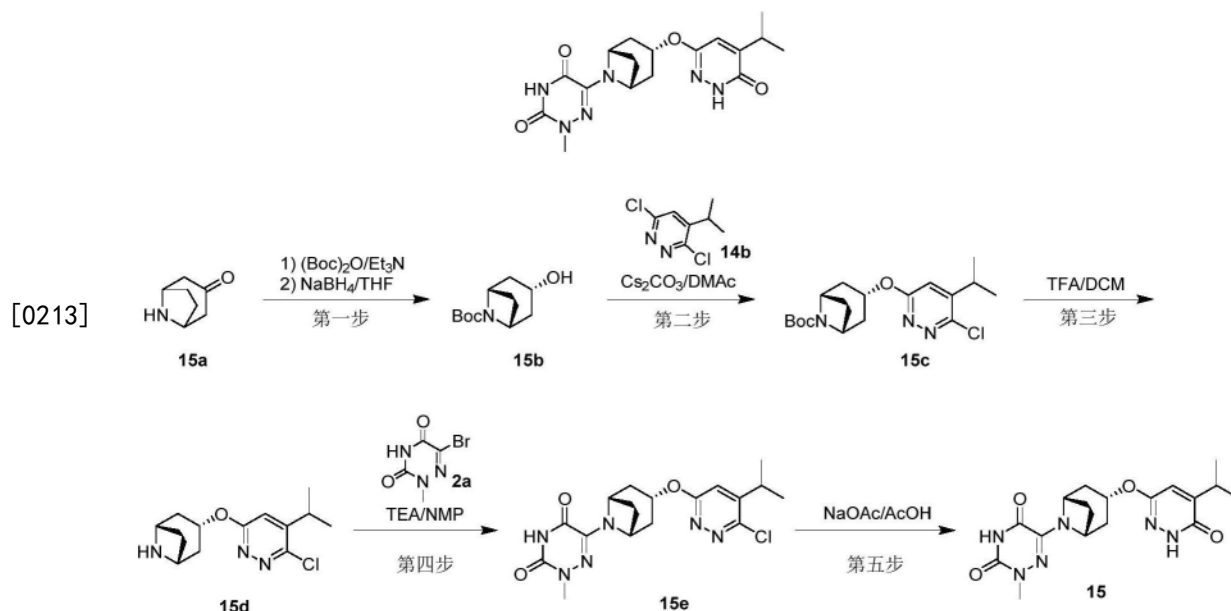
[0209] 将化合物3-氯-4-异丙基-6-(哌啶-4-氧基)哒嗪14d (51mg, 0.2mmol) 溶于2mL正丁醇中, 再向此溶液中加入6-溴-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮2a (45mg, 0.22mmol) 和三乙胺(0.1mL, 0.7mmol), 120℃下反应96小时, 减压浓缩除去溶剂, 柱层析纯化得到化合

物6-(4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮14e(22mg,白色固体),收率30%,MS m/z(ESI):381.1[M+1]⁺。

[0210] 第四步 6-(4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

[0211] 将化合物6-(4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮14e(22mg,0.058mmol)溶于2mL乙酸中,加入乙酸钠(10mg,0.116mmol),110℃反应16小时,减压浓缩除去溶剂,制备薄层色谱分离纯化(DCM:MeOH=20:1)得到6-(4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮14(7mg,白色固体),收率33%。MS m/z(ESI):363[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.08(s,1H),11.95(s,1H),6.90(s,1H),4.84-4.82(m,1H),3.71-3.67(m,2H),3.12-3.07(m,2H),3.00-2.96(m,1H),2.03-2.01(m,2H),1.71-1.73(m,2H),1.12(d,J=8.0Hz,6H)。

[0212] 实施例15 6-((1R,3s,5S)-3-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮



[0214] 第一步 叔丁基(1R,3s,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯

[0215] 将8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮15a(3.2g,25.6mmol)溶于200mL二氯甲烷中,加入三乙胺(7.75g,76.8mmol),冰浴下加入二碳酸二叔丁酯(6.70g,30.72mmol),反应液室温下反应3小时,将反应溶液加入到100mL水中,并用饱和食盐水洗涤有机相,将有机相干燥并浓缩,得到粗品残留物,将残留物加入到四氢呋喃中(100mL),再加入硼氢化钠(6.70g,30.72mmol),反应液加热到60℃,缓慢滴加无水甲醇直到原料反应完全,将反应液加入到100mL水中,用乙酸乙酯萃取(100mL×3),有机相用饱和食盐水洗涤,将有机相干燥并浓缩,得到化合物叔丁基(1R,3s,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯15b(3.5g,淡黄色固体),产率:60%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ4.53-4.60(m,1H),3.95-4.12(m,2H),3.75-3.92(m,1H),1.72-1.93(m,4H),1.50-1.65(m,2H),1.32-1.47(m,11H)。

[0216] 第二步 叔丁基(1R,3s,5S)-3-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯

[0217] 将叔丁基(1R,3s,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯15b(1.50g, 3.93mmol)和碳酸铯(2.56g,7.86mmol)溶于100mL N,N-二甲基甲酰胺,加入3,6-二氯-4-异丙基吡嗪14b(1.50g,7.86mmol),将反应液加热至120℃反应5小时。反应完毕后,将反应液加入到水中,并用乙酸乙酯萃取(100mL×3),有机相用饱和食盐水(100mL)洗涤,有机相干燥并减压浓缩,残留固体用硅胶柱层析分离纯化,用石油醚:乙酸乙酯(10:1~2:1)洗脱剂洗脱,得到叔丁基(1R,3s,5S)-3-((6-氯-5-异丙基吡嗪-3-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯15c(1.30g,淡黄色固体),产率:52%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ6.78(s,1H),δ5.72(m,1H),5.68-5.75(m,1H),4.09-4.29(m,2H),3.10-3.21(m,1H),2.20-2.42(m,2H),1.91-2.15(m,2H),1.60-1.90(m,4H),1.50(s,9H),1.21(d,J=8.0Hz,6H)。

[0218] 第三步 (1R,3s,5S)-3-((6-氯-5-异丙基吡嗪-3-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷

[0219] 将叔丁基(1R,3s,5S)-3-((6-氯-5-异丙基吡嗪-3-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯15c(1.3g,3.4mmol)溶于100mL二氯甲烷中,室温下加入三氟乙酸(20mL),反应液室温搅拌过夜。反应完毕后,减压浓缩,加入20mL水并用饱和碳酸氢钠溶液调到pH=8,用乙酸乙酯(100mL×3)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到(1R,3s,5S)-3-((6-氯-5-异丙基吡嗪-3-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷15d(800mg,白色固体),产率:83%。MS m/z(ESI):281.8[M+1]⁺。

[0220] 第四步 6-((1R,3s,5S)-3-((6-氯-5-异丙基吡嗪-3-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

[0221] 将(1R,3s,5S)-3-((6-氯-5-异丙基吡嗪-3-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷15d(300mg,1.07mmol)和6-溴-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮2a(260mg,1.28mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(5mL)和三乙胺(1mL)的微波管中,微波加热120℃反应两小时。反应完毕后,加入20mL水,用乙酸乙酯(50mL×3)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到6-((1R,3s,5S)-3-((6-氯-5-异丙基吡嗪-3-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮15e(200mg,白色固体),产率:46%。MS m/z(ESI):406.8[M+1]⁺。

[0222] 第五步 6-((1R,3s,5S)-3-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

[0223] 将6-((1R,3s,5S)-3-((6-氯-5-异丙基吡嗪-3-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮15e(80mg,0.19mmol)加入到乙酸(2mL)中,然后在加入乙酸钠(48mg,0.59mmol)反应液加热120℃,加热搅拌5小时。反应完毕后,加入20mL水,用乙酸乙酯(50mL×3)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,制备色谱制备得到化合物6-((1R,3s,5S)-3-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮15(25mg,白色固体),产率:33%。MS m/z(ESI):389.2[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.99(s,1H),7.10(s,1H),5.03-5.18(m,1H),4.30-4.42(m,2H),3.00-3.38(m,1H),1.88-2.02(m,5H),1.81-1.87(m,2H),1.70-1.81(m,2H),1.57-1.65(m,2H),1.20(d,J=7.2Hz,6H)。

[0224] 实施例16 THRβ结合实验

[0225] 实验方法:化合物对THRβ的激动作用的活体外分析是采用时间分辨荧光共振能量转移共激活肽的招募实验进行的。该实验采用Eu-anti-GST抗体,biotin-SRC2-2共激活肽,streptavidin-d2,RXRα和带GST标签的THRβ-LBD。Eu-anti-GST抗体通过结合到GST标签来间接标记THRβ-LBD。Streptavidin-d2通过结合到biotin标签来间接标记SRC2-2共激活肽。在RXRα存在时,THRβ-LBD可以与其形成异质二聚体THRβ-LBD/RXRα。激动剂与THRβ-LBD/RXRα结合并导致THRβ-LBD构象的变化,从而增加了异质二聚体对SRC2-2共激活肽的招募能力。同时,由此引起的d2-labeled SRC2-2共激活肽和Eu-anti-GST抗体的距离减小,增加了THR-FRET信号。根据不同浓度的化合物对THRβ活性的影响,可以评估化合物的激动能力。

[0226] 详细程序如下。

[0227] a. 用DMSO制备100X参比化合物或化合物,并进行1:3等比稀释。

[0228] b. 用1X反应缓冲液将100X梯度稀释参比化合物或化合物稀释为4X,并加入实验板中。

[0229] c. 用1X反应缓冲液制备4X THRβ-LBD,4X RXRα的混合溶液,并加入实验板中。

[0230] d. 用1X反应缓冲液制备2X biotin-SRC2-2,2X Eu-anti-GST,2X streptavidin-d2的混合溶液,并加入实验板中。

[0231] e. 1000rpm离心1min并在室温及避光条件下孵育4小时。

[0232] f. 在EnVision 2104板读取器上读取665nm和615nm荧光信号值,并计算Ratio665nm/615nm。

[0233] 实验结果:见表1。

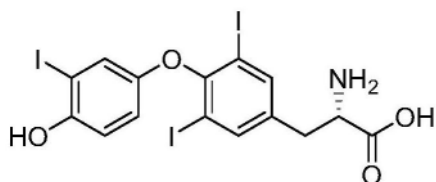
[0234] 表1:THRβ结合实验测试结果

[0235]

实施例编号	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
1	2760	100
2	891	136.7
3	>10000	/
4	>10000	/
5	4438	106
6	>10000	/
7	>10000	/
8	258	111.8
9	724	74.67
10	1764	100.9
11	626	106.5
12	702	71.21
13	301	109.7
14	>10000	/
15	>10000	/
*对照化合物1	0.6	97.3
*对照化合物2	204	105.4

[0236] *对照化合物1为T3;对照化合物2为W02007009913实施例8(化合物31)。

[0237]

**T3**[0238] 实施例17THR α 结合实验[0239] 实验方法:化合物对THR α 的激动作用的活体外分析采用实施例16中THR β 结合实验的类似方法,区别是用THR α 代替THR β 。

[0240] 实验结果:见表2。

[0241] 表2:THR α 结合实验测试结果

[0242]

实施例编号	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
2	1480	77.8
8	1150	88.43
*对照化合物1	0.2	91.4
*对照化合物2	2690	111.4

[0243] *对照化合物1为T3;对照化合物2为W02007009913实施例8(化合物31)。

[0244] 由上述实施例及比较例可知,本发明提供的化合物具有优良的THR β 激动作用。

[0245] 以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以对本发明进行若干改进和修饰,这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。