

咪唑并吡嗪取代苯环类衍生物、制备方法、药物组合物及用途

相关申请的交叉引用

本申请要求在 2022 年 5 月 10 日提交中国专利局、申请号为 202210542611.3、发明名称为“咪唑并吡嗪取代苯环类衍生物、制备方法、药物组合物及用途”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用的方式并入本文中。

技术领域

本发明涉及对 GABA_A 受体具有调节功能的咪唑并吡嗪取代苯环类衍生物、其制备方法、药物组合物和它们作为药物的应用。

背景技术

γ -氨基丁酸 (GABA) 是哺乳动物中枢神经系统中重要的抑制性神经递质。调节 GABA 能神经传导的物质，被广泛地用于治疗各种病症，诸如癫痫症、焦虑症和抑郁症。自然界中，有两类 GABA 受体，一类是 GABA_A 受体 (GABA_AR)，该类受体为配体门控离子通道超家族的成员，另一类是 GABA_B 受体 (GABA_BR)，该类受体是为 G 蛋白偶联受体超家族的成员。哺乳动物中的 GABA_A 受体亚基已发现的有 $\alpha 1$ -6、 $\beta 1$ -4、 $\gamma 1$ -3、 δ 、 ϵ 、 θ 和 $\rho 1$ -2 等亚基，其中 α 亚基、 β 亚基和 γ 亚基对形成一个完整的功能型 GABA_A 受体是必不可少的，而 α 亚基对苯二氮卓类化合物与 GABA_A 受体的结合是至关重要的。

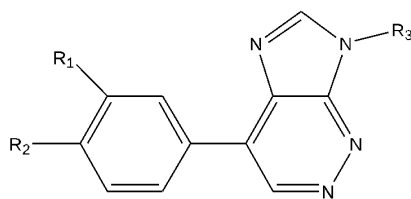
在别构结合位置上结合的药物可为增加受体活性的阳性别构调节剂 (或正向别构调节剂)、降低受体活性的阴性别构调节剂 (或反向别构调节剂) 或不改变受体活性的中性别构调节剂 (该指与别构结合位置结合但不调节受体活性的化合物)。最近的证据示意包含 $\alpha 2$ 或 $\alpha 3$ 亚基的 GABA_A 受体 (在本文称为 $\alpha 2/3$ -GABA_A 受体) 可能涉及某些疼痛状态，且这些受体的阳性别构调节剂可能为有效的镇痛剂 (Mirza, N. R. 和 Munro, G., Drug News and Perspectives, 2010, 23(6), 351-360)。

国际专利申请案 PCT/GB01/04948 (公告为 WO2002/038568) 和 PCT/GB02/03114 (公告为 WO2003/008418) 描述 7-苯基咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪衍生物，其对 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 和/或 $\alpha 5$ 亚基具有亲和性。国际专利申请案 PCT/US99/14935 (公告为 WO2000/001697) 尤其公开了 4-苯基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪衍生物，其为促肾上腺皮质激素释放因子拮抗剂。国际专利申请案 PCT/IB2013/060631 (公告为 WO2014/091368) 和 PCT/IB2015/054200 (公告号为 WO2015/189744) 和 Robert M. Owen 的文章 (Robert M. Owen 的 J. Med. Chem. 2019, 62, 5773-5796) 描述 4-(联苯-3-基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪衍生物与 $\alpha 2/3$ -GABA_A 受体具有相互作用，用于治疗包括疼痛等多种疾病。该类化合物还被用于瘙痒症 (国际专利申请案 PCT/US2019/033598, 公告号为 WO2019/26820A1) 以及癫痫 (Duveau, V. 的 CNS Neurosci Ther. 2019, 25(2): p. 255-260.) 的治疗。

主流观点认为对含有 $\alpha 1$ 亚基的 GABA_A 受体的调节活性，是目前 GABA_A 调节剂 (诸如苯并二氮卓类) 的副作用 (诸如镇静、成瘾性、嗜睡、健忘) 主要来源 (Uwe Rudolph 和 Frederic Knoflach 的 Nature Reviews: Drug Discovery, 2011, 10(9), 685-697)。寻找与 GABA_A 受体相互作用且 $\alpha 1$ -GABA_A 受体相关副作用更少的新化合物将有巨大的治疗潜力。

发明内容

为此，本发明所要解决的技术问题在于提供一种如式 (1) 所示咪唑并吡嗪取代苯环类化合物、其衍生物、立体异构体、互变异构体、前体药物、药学上可接受的盐、无定形物、多晶型物或溶剂合物：



式 (1)

其中，

所述 R_1 为取代或者未取代的苯环与杂环形成的稠合基；
所述 R_2 选自 H、卤素、OH、C1-C6 烷氧基或 CN；
所述 R_3 选自 H、取代或者未取代的直链或者支链 C1-C6 烷基或取代或者未取代的 C3-C6 环烷基。

除特别指明外，下列定义用于说明和定义在本文中用于描述本发明时使用的各种术语的意义和范围。

无论是单独出现还是组合出现，一般术语的下列定义均适用。

本申请中使用的命名规则是基于 AutoNomTM 2000，用于产生 IUPAC 系统命名的 Beilstein Institute 计算机化的系统。在本文中给出的结构中的碳、氧、硫或氮原子上出现的任何开放价键表明存在氢原子。

除特别说明外，术语“取代的”是指指定的基团或部分可以具有 1、2、3、4、5 或 6 个取代基。当基团上可以具有多个取代基并且给出了多种可能的取代基时，所述取代基独立选择，不必是相同的。

术语“未取代的”是指指定的基团上不具有取代基。

术语“任选取代的”是指指定的基团是未取代的或者是被一个或多个独立选自可能的取代基所取代的。

当指明取代基的数目时，术语“一个或多个”是指一个取代至取代的最多可能的数目，即取代一个氢至所有的氢均被取代基取代。除特别指明外，优选 1、2、3、4 或 5 个取代基。

具体的， R_1 和 R_3 的基团定义中，“取代的”意为所述基团上一个或多个氢被选自 C1-C4 的烷基、C1-C4 的烷氧基、C1-C4 的卤素取代烷基或者卤素取代。

术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘，优选氟。

本发明的化合物可以含有不对称中心或手性中心，并且因此存在不同的立体异构体形式。本发明化合物的所有立体异构体形式，包括但不限于，非对映体、对映体和位阻异构体，以及它们的混合物例如外消旋混合物，将形成本发明的一部分。在本文中，当任何特定手性原子的立体化学未确定时，所有立体异构体均被考虑。此外，本发明涉及所有的几何和位置异构体。本发明化合物可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这些形式均包括在本发明范围内。本发明化合物的所有立体异构体预期包括混合物形式或纯的或基本上纯的形式。可以通过物理方法例如分步结晶、非对映体衍生物的分离或结晶、或者通过手性柱层析分离来拆分。

术语“前体药物”是式 (1) 的化合物的功能性衍生物，该衍生物在体内容易转化成式 (1) 的化合物。可以通过本领域技术人员众所周知的常规技术选择和制备合适该衍生物，例如参见 Design of Prodrugs, ed.H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

本文所用术语“药学上可接受的盐”，是指本发明化合物的药学上可接受有机或无机盐。示例性的盐包括但是不局限于硫酸盐、枸橼酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、酸式硫酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式枸橼酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、延胡索酸盐、葡萄糖酸盐、甲酸盐、甲磺酸盐和巴莫酸盐。“药学上可接受的盐”可涉及包括另一分子例如马来酸盐或其他平衡离子。平衡离子在母体化合物中稳定电荷。“药学上可接受的盐”可以有多于一个的荷电原子，多个荷电原子可具有多个平衡离子。

如果本发明化合物是碱，需要的“药学上可接受的盐”可通过适宜的方法制备，例如，用以下的无机酸处理该游离碱：盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸；或者用如下的有机酸：乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、水杨酸、吡喃糖苷基酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、 α -羟基酸如枸橼酸或酒石酸、氨基酸如谷氨酸、芳香族酸如苯甲酸或肉桂酸、磺酸如甲磺酸或对甲苯磺酸。

如果本发明化合物是酸，需要的“药学上可接受的盐”可通过适宜的方法制备，例如，用如下的无机碱或者有机碱处理该游离酸：胺、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等。适宜的盐的示例性的示例包括但是不限于由氨基酸得到的有机盐，伯、仲、叔胺盐，以及环状胺例如吡啶、吗啉和哌嗪的盐，以及由钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂得到的无机盐。

本发明的化合物可以以从完全无定形到完全结晶的连续固态存在。术语“无定形”是指材料在分子水平上缺少长程有序性的状态，并且取决于温度，可以表现出固体或液体的物理性质。典型地，这样的材料不给出明显的 X 射线衍射图案，并且在显示出固体性质的同时，更正式地描述为液体。在加热时，发生从固体性质到液体性质的变化，其特征在于状态的变化，通常是二级（“玻璃化转变”）。术语“晶体”指的是一种固相，其中材料在分子水平上具有规则有序的内部结构，并给出具有确定峰

的独特的 X 射线衍射图。这样的材料在充分加热时也将表现出液体的性质，但是从固体到液体的变化的特征在于相变，通常是一级（“熔点”）。

本文所用术语“多晶型物”是指本发明的某些化合物在固体状态下由于存在两种或两种以上不同分子排列而产生的不同固体结晶相。本发明的某些化合物可以存在多于一种晶型，本发明旨在包括各种晶型及其混合物。

本文所用术语“溶剂合物”是指一个或多个溶剂分子与本发明化合物的结合物或络合物。形成溶剂合物的溶剂的示例包括但是不局限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。本发明化合物可以以非溶剂化形式存在，也可以与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等以溶剂化形式存在，所以本发明将包括溶剂化和非溶剂化的形式。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素，术语“同位素体”具有相同的原子数，但是其原子质量或质量数不同于在自然界中占优势地存在的原子质量或质量数。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氘（2H）、氚（3H）、碘-125（125I）或 C-14（14C）。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。同位素变体可能会提高某些治疗优点，比如氘富集可以增加体内半衰期或减少剂量需求，或者可以提供可用作生物样品的表征的标准品化合物。通过本领域技术人员众所周知的常规技术，或者通过与在本文的路线和实施例中所述的那些类似的方法，使用适当的同位素富集的试剂和/或中间体，无需过多实验，可以制备式（1）内的同位素富集的化合物。

R₂

在本发明所述化合物中，所述 R₂ 选自 H、卤素、OH、C1-C6 烷氧基或 CN；优选的，所述 R₂ 优选为 H 或卤素，更优选为 H 或 F。

R₃

在本发明所述化合物中，所述 R₃ 选自 H、取代或者未取代的直链或者支链 C1-C6 烷基或取代或者未取代的 C3-C6 环烷基。在 R₃ 中，所述 C1-C6 烷基可以是直链，也可以是支链，示例性的 C1-C6 烷基包括甲基、乙基、正丙基（1-丙基）、异丙基（2-丙基，1-甲基乙基）、正丁基（1-丁基）、仲丁基（2-丁基，1-甲基丙基）、异丁基（2-甲基丙基）或 Fe/F-丁基（1，1-二甲基乙基）。上述烷基上 1 至多个氢原子可以被甲基、乙基、正丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氟代甲基、氟代乙基、氟、氯、溴等取代基所取代。

术语“环烷基”是指单价饱和的环状烃基，在 R₃ 中，示例性的 C3-C5 环烷基包括环丙基、环丁基或环戊基。

在 R₃ 中，示例性的 C3-C6 环烷基包括 1-甲基环丙基、2-甲基环丙基、1-甲基环丁基、2-甲基环丁基、3-甲基环丁基、1-甲基环戊基、2-甲基环戊基或 3-甲基环戊基。上述环烷基上 1 至多个氢原子可以被甲基、乙基、正丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氟代甲基、氟代乙基、氟、氯、溴等取代基所取代。

术语“烷氧基”是指烷基氧基，在 R₃ 中，示例性的 C1-C6 烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基等。上述烷氧基上 1 至多个氢原子可以被甲基、乙基、正丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氟代甲基、氟代乙基、氟、氯、溴等取代基所取代。

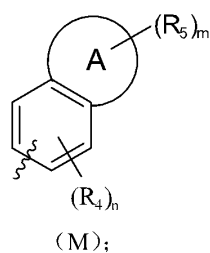
在本发明一种优选地实施方案中，R₃ 选自直链或者支链 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基，更优选为 C2-C4 烷基，更优选乙基或异丙基。

R₁

在本发明方案中，所述 R₁ 为苯环与杂环的稠合基，所述杂环是指具有杂原子的饱和或部分不饱和的单环或多环基团，所述杂原子为 N、O 或 S。优选地，两个杂环独立地为含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 3-7 元饱和或部分不饱和的单环或多环基团，S 和 O 可以以-SO 或者 SO₂ 存在。

作为优选的结构，本发明所述化合物中，形成所述 R₁ 所示稠合基的杂环为含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 5-7 元饱和或不饱和的单环基或双环基团。更优选地，所述杂环为含有 1 个、2 个或 3 个选自 N 和/或 O 的环杂原子的 5-6 元饱和或不饱和的单环基，更优选的为仅含 N 或者同时含 N 和 O 为杂原子的杂环。

优选的，所述 R₁ 具有如下式（M）所示的结构：



其中, m 为 1、2 或 3, n 为 1 或 2, $\sim$ 表示连接位点;

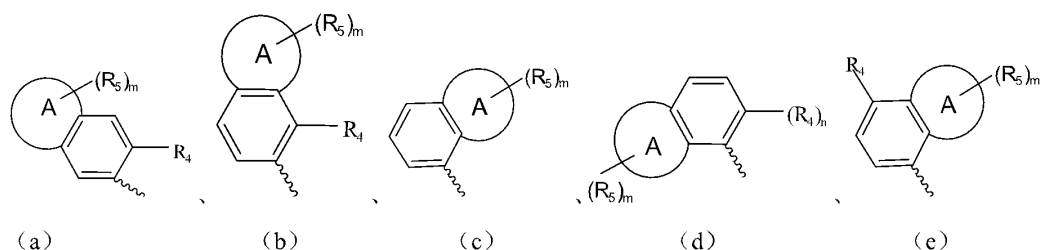
所述 A 环是指含有选自 N、O 或 S 中至少一种杂原子的 5-7 元饱和或部分不饱和的单环或双环。

所述 A 环是指含有选自 N、O 或 S 中至少一种杂原子的 5-7 元饱和或部分不饱和的单环; m 为 1、2 或 3, n 为 1 或 2, $\sim$ 表示连接位点。

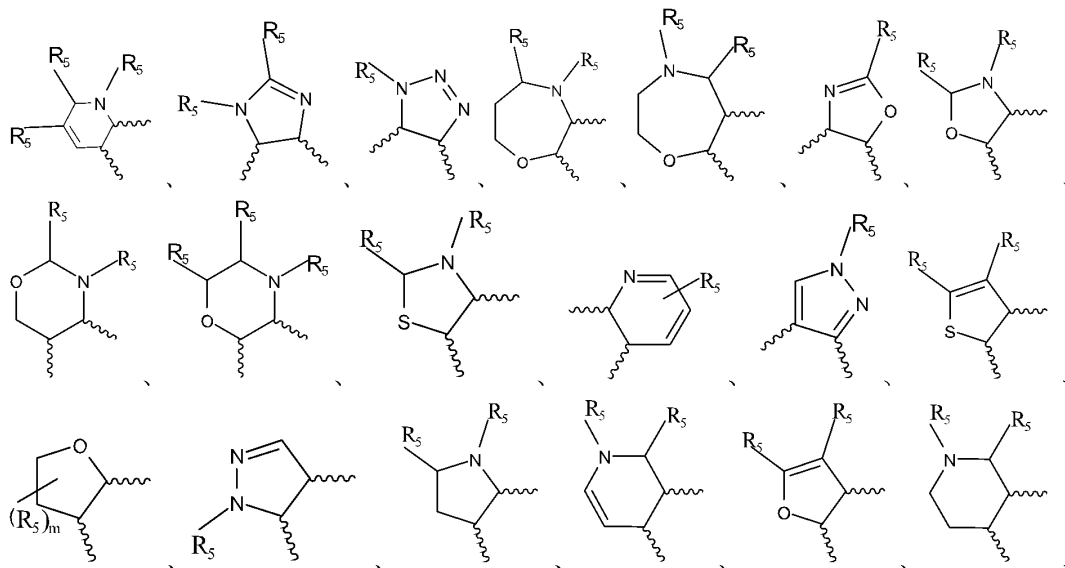
R_1 通过 $\sim$ 与式 (1) 化合物的苯基连接。

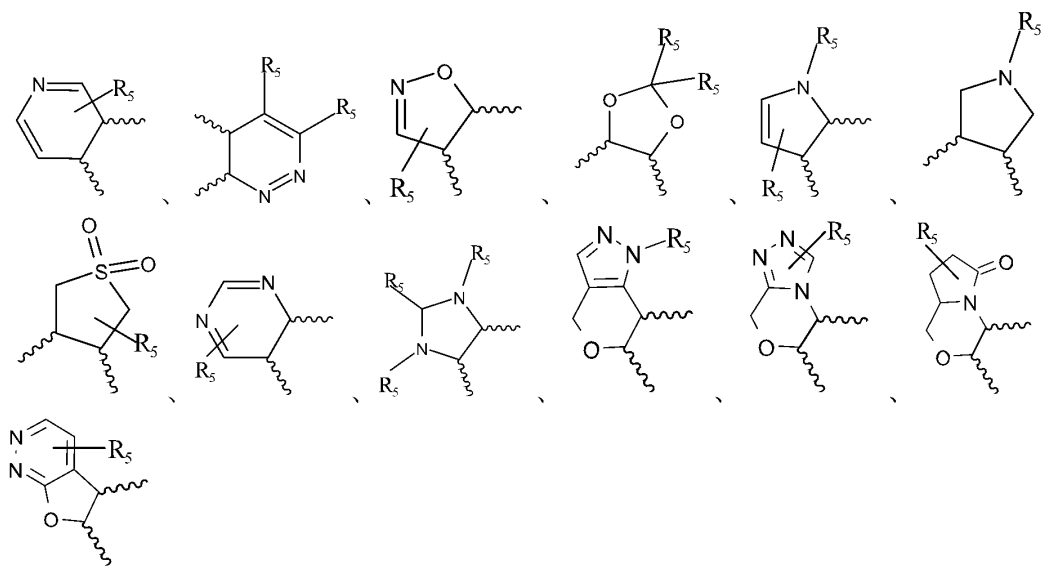
R_4 或者 R_5 为杂环上的取代基, 可以与杂原子连接, 也可以与碳原子连接。

作为更为优选的结构, 所述 A 环为含有 1-3 个选自 N、O 或 S 中至少一种杂原子的 5-6 元饱和或不饱和的单环基; 具体的, 当所述 R_1 具有如式 (M) 所示结构时, 所述 R_1 具有如下 (a) - (e) 所示的结构:

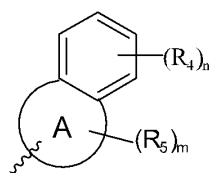


更优选的, 对于上述 A 环结构中, 当所述 R_1 具有如式 (M) 所示结构时, 所述 A 环可选自如下结构:



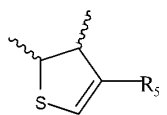


作为可选的结构, 所述 R_1 具有如下式 (N) 所示的结构:



(N);

作为可选择的结构, 当所述 R_1 具有如式 (N) 所示结构时, 所述 A 环可选自如下结构:



对于前述 R_1 的可选结构中, 所述 R_4 选自氢、C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基或 C1-C6 烷氧基; 上述基团可选择的未被取代或者彼此独立的被 1-4 个分别选自卤素、羟基、C1-C3 烷基、卤代 C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基或者卤代 C1-C3 烷氧基中的至少一种所取代。

优选的, 所述 R_4 选自氢、C1-C3 烷基或 C1-C3 烷氧基; 上述基团可选择的未被取代或者彼此独立的被 C1-C3 烷氧基或卤素取代。

更优选的, 所述 R_4 选自甲氧基 C1-C3 烷基或 C1-C3 烷氧基; 更优选为甲氧基甲基或者甲氧基。

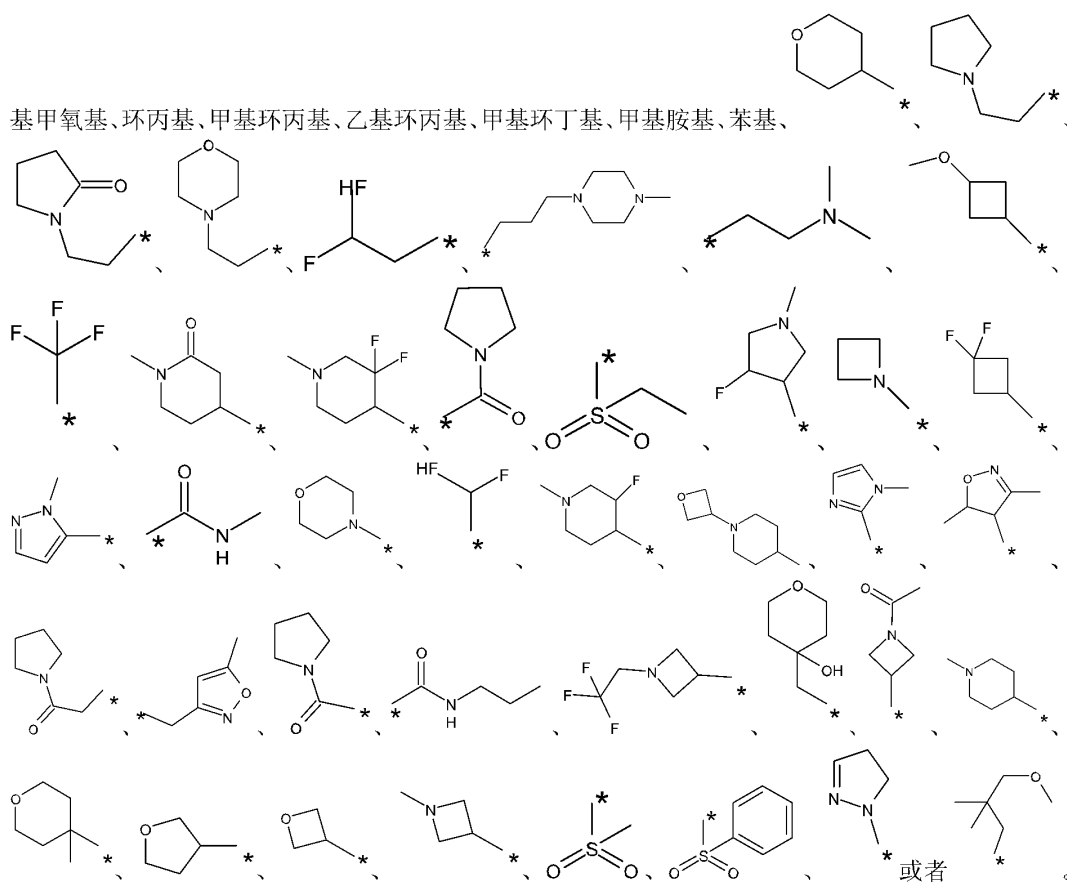
对于前述 R_1 的可选结构中, R_5 基团中, 杂原子选自 N、O 或 S。

所述 R_5 选自氢、卤素、羟基、氧代、C1-C6 烷基酰基、C1-C6 烷基酰胺基、C1-C6 烷氧基亚胺基、C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基、C1-C6 烷氧基、C6-C10 的芳基、含有 1-3 个杂原子的 5-7 元的杂芳基或者含有 1-3 个杂原子的 C3-C7 的非芳族杂环; 上述基团可选择的未被取代或者彼此独立的被 1-4 个分别选自卤素、羟基、氧代、C1-C4 酰基、C1-C3 烷基、卤素取代的 C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、卤代 C1-C3 烷氧基或者磺酰基中的至少一种所取代。

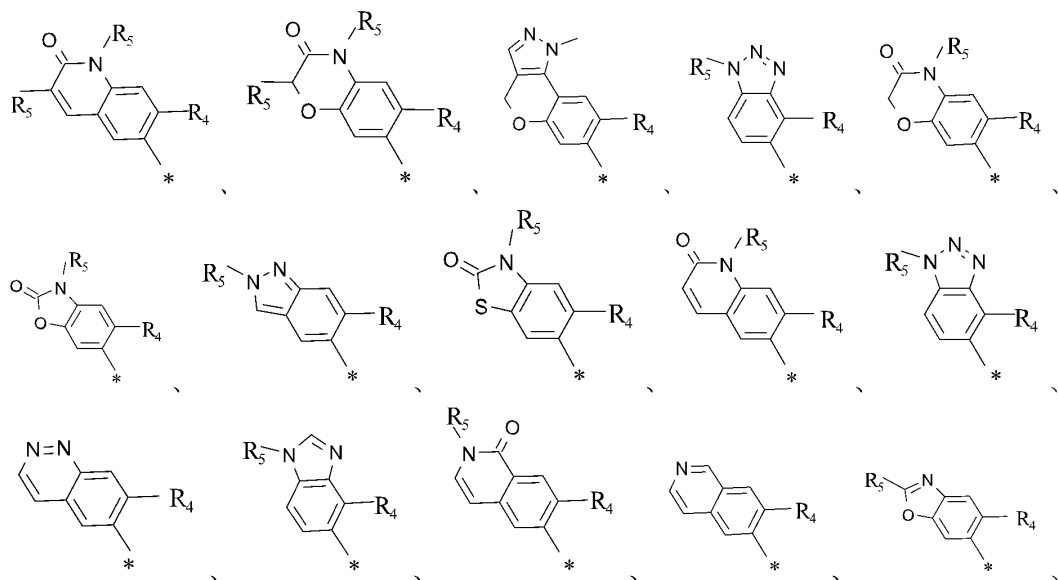
作为优选的结构, 所述 R_5 选自氢、卤素、氧代、C1-C3 烷基酰基、C1-C3 烷基酰胺基、C1-C3 烷氧基亚胺基、C1-C3 烷基、C3-C4 环烷基、C1-C3 烷氧基、C6-C8 芳基、含有 1-2 个杂原子的 5-6 元的杂芳基或者含有 1-2 个杂原子的 C4-C6 的非芳族杂环; 上述基团可选择的未被取代或者彼此独立的被 1-2 个分别选自卤素、羟基、氧代、C1-C3 酰基、C1-C3 烷基、卤素取代的 C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、卤代 C1-C3 烷氧基或者磺酰基中的至少一种所取代。

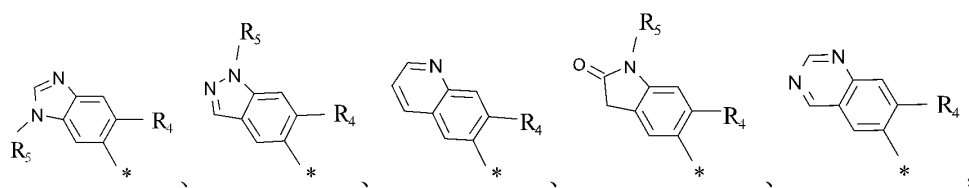
作为更优选的结构, 所述 R_5 选自: H、氧代、甲基、乙基、异丙基、乙酰基、甲基甲氧基、乙

基甲氧基、环丙基、甲基环丙基、乙基环丙基、甲基环丁基、甲基胺基、苯基、



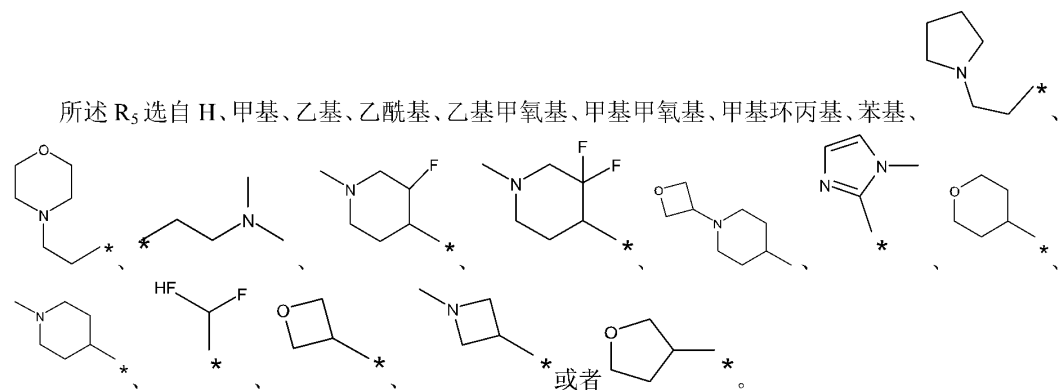
本发明所述化合物中，所述 R₁ 选自如下结构中的任意一种：





并且,

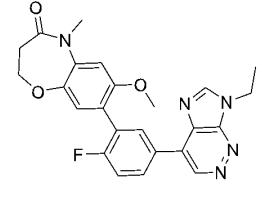
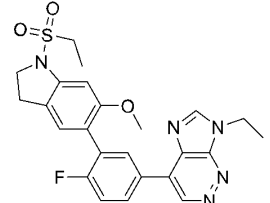
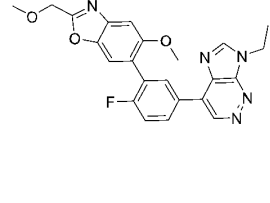
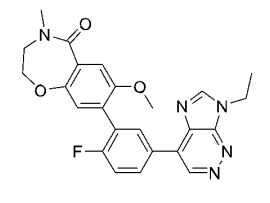
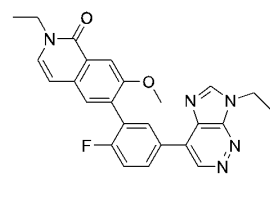
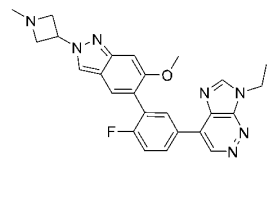
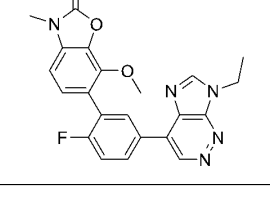
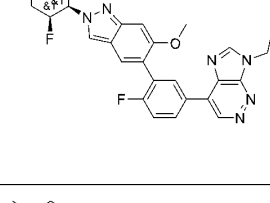
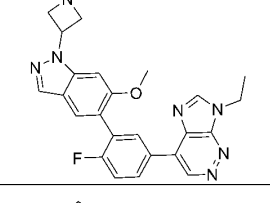
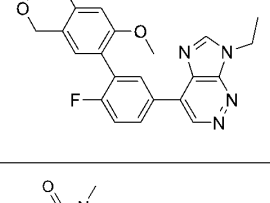
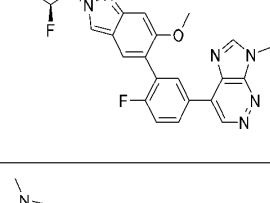
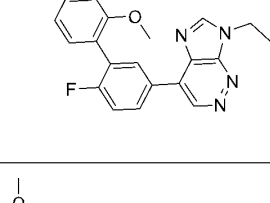
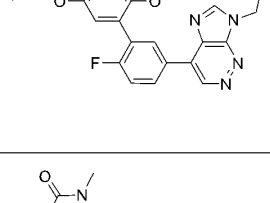
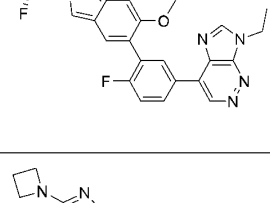
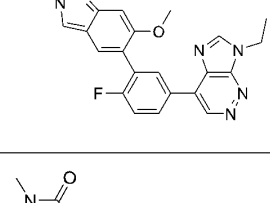
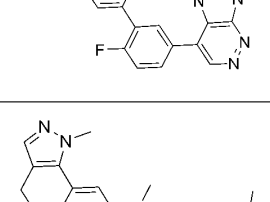
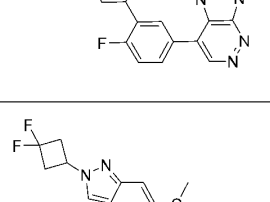
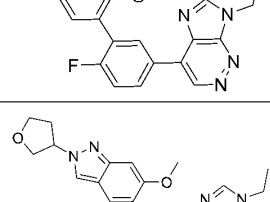
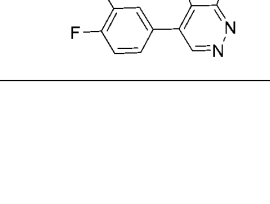
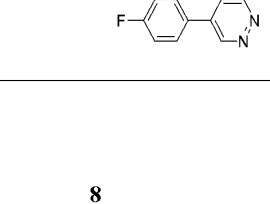
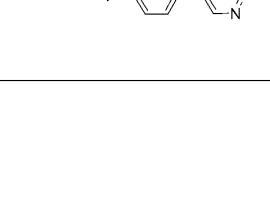
所述 R₄ 选自 H、C1-C3 烷氧基、或者取代或未取代的甲氧基 C1-C3 烷基; 优选为 H、甲基甲氧基、乙基甲氧基、甲氧基或者二氟代甲氧基;



最优选的结构中, 所述化合物选自如下表 1 中化合物中的任意一种。

表 1 优选化合物

编号	结构式	编号	结构式	编号	结构式
1		57		113	
2		58		114	
3		59		115	

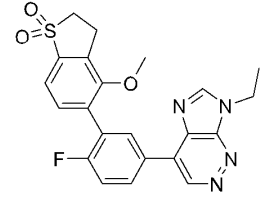
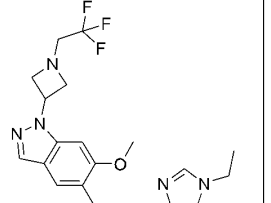
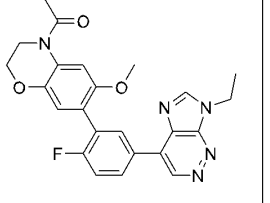
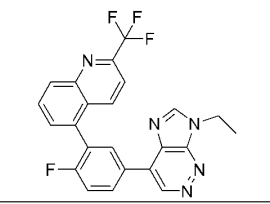
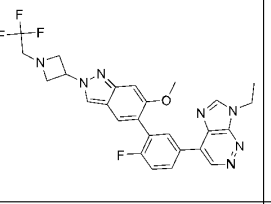
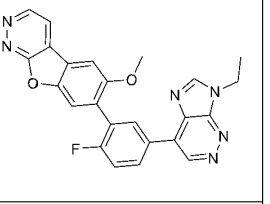
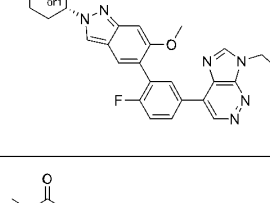
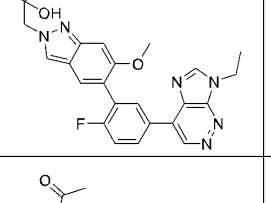
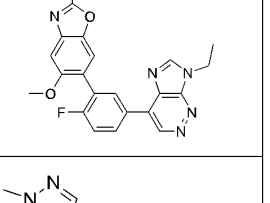
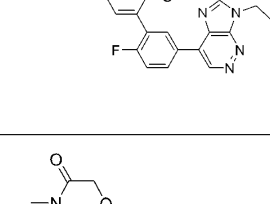
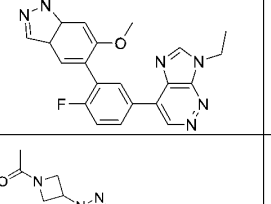
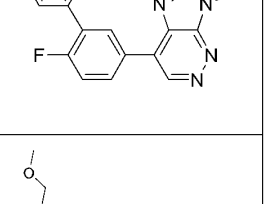
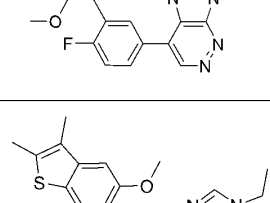
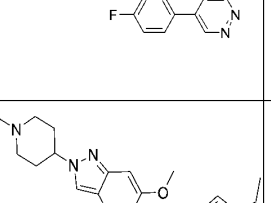
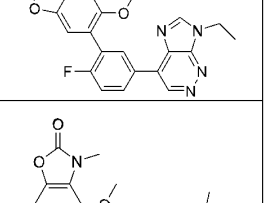
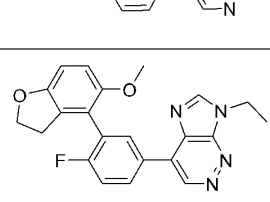
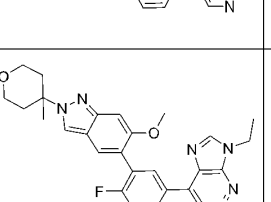
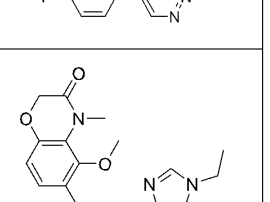
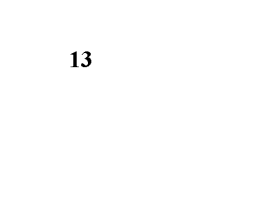
4		60		116	
5		61		117	
6		62		118	
7		63		119	
8		64		120	
9		65		121	
10		66		122	

11		67		123	
12		68		124	
13		69		125	
14		70		126	
15		71		127	
16		72		128	
17		73		129	

18		74		130	
19		75		131	
20		76		132	
21		77		133	
22		78		134	
23		79		135	
24		80		136	

25		81		137	
26		82		138	
27		83		139	
28		84		140	
29		85		141	
30		86		142	
31		87		143	

32		88		144	
33		89		145	
34		90		146	
35		91		147	
36		92		148	
37		93		149	

38		94		150	
39		95		151	
40		96		152	
41		97		153	
42		98		154	
43		99		155	
44		100		156	

45		101	
46		102	
47		103	
48		104	
49		105	
50		106	
51		107	

52		108		164	
53		109		165	
54		110		166	
55		111		167	
56		112		168	

本发明还提供了一种药物混合物，所述药物混合物包含选自下组的两种或两种以上的化合物：本发明任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前体药物、药学上可接受的盐、无定形物、同位素体、多晶型物或溶剂合物。

本发明还提供了一种药物组合物，其包含本发明任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前体药物、药学上可接受的盐、无定形物、同位素体、多晶型物或溶剂合物中的至少一种，并可选择的添加药学上可接受的载体和/或辅助剂。

本发明任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前体药物、药学上可接受的盐、无定形物、多晶型物、溶剂合物、所述的药物混合物，或所述的药物组合物在制备治疗或预防与 GABA_A 受体有关的疾病的药物中的用途。

进一步地，所述与 GABA_A 受体有关的疾病选自如下至少一种：疼痛、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆和中风。

进一步地，所述的疼痛是神经病理性疼痛、炎性疼痛和癌性痛。

进一步地，所述的疼痛选自：头痛，面部痛、颈痛、肩痛、背痛、胸痛、腹痛、背部痛、腰痛、

下肢痛、肌肉与骨骼疼痛、血管疼痛、痛风、关节炎疼痛、内脏疼痛、感染性疾病导致的疼痛、多骨疼痛、镰刀细胞贫血、自身免疫性疾病、多发性硬化或炎症有关的疼痛，损伤或手术引起的慢性疼痛、伤害感受性疼痛、糖尿病性疼痛、三叉神经痛、腰部或子宫颈神经根病痛、舌咽神经痛、自主神经反射性疼痛、反射性交感神经营养不良、神经根撕脱、癌症、化学损伤、毒素、营养缺乏、病毒或细菌感染或退行性骨关节病有关的疼痛。

本发明还提供了一种治疗或预防与 GABA_A 受体有关的疾病的方法，向患者施用有效剂量的本发明任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前体药物、药学上可接受的盐、无定形物、多晶型物、溶剂合物、所述的药物混合物，或所述的药物组合物。

本发明还提供了一种治疗或预防疼痛、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆或中风的方法，向患者施用有效剂量的本发明任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、前体药物、药学上可接受的盐、无定形物、多晶型物、溶剂合物、所述的药物混合物，或所述的药物组合物。

如果没有在实施例中描述其制备方法，那么式 (1) 化合物及其中间体产物可以根据类似的方法或者根据前述方法制备。本领域已知的原料可以得自商业，或者可以根据本领域已知的方法或已知方法的类似方法制备。

可以理解，本发明的式 (1) 化合物可以在官能团上衍生，从而得到能够在体内再转化为母体化合物的衍生物。

因此，本发明还涉及药用组合物，该药用组合物包括如上文所定义的化合物或其药学上可以接受的盐或其前药和药学上可接受的载体和/或辅助剂。

同样，本发明还包括如上所述的化合物或者组合物，用作制备治疗或预防与 $\alpha 2/3\text{-GABA}_A$ 受体有关的疾病的药物的用途，尤其是治疗或预防下列疾病：疼痛、癫痫、焦虑、瘙痒和抑郁。

优选治疗或预防疼痛。

特别优选治疗或预防神经病理性痛、炎性疼痛和癌性痛。

如本文所用，“癌性痛”是指恶性肿瘤在其发展过程中出现的疼痛，癌性痛发生目前认为有三种机制，即：癌症发展直接造成的疼痛、癌症治疗后造成的疼痛和癌症患者并发疼痛性疾病。

如本文所用，“神经病理性痛”是由神经系统原发性损害和功能障碍所激发或引起的疼痛。

如本文所用，“炎性疼痛”是局部急性炎症或是慢性炎症刺激神经所致的疼痛。

如本文所用，“治疗”也包括预防性给药，一旦所述病症建立后缓解或消除所述病症。

如本文所用，“患者”定义为任何温血动物，例如不限于小鼠、豚鼠、狗、马或人，所述患者最好是人。

如本文所用，“急性疼痛”定义为由皮肤、身体结构或内脏的损伤和/或疾病发生的有害刺激而引起的疼痛，或由不产生实际组织损害的肌肉或内脏的异常功能而引起的疼痛。

如本文所用，“慢性疼痛”定义为持续超出急性疾病通常的病程或损伤治愈的合理时间，或与引起持续疼痛的慢性病理过程有关，或疼痛以一定间隔复发数月或数年，如果在应该已经达到治愈后或超过通常的治疗过程后仍存在疼痛，则认为是慢性疼痛。在疼痛需要经过的时间长度取决于疼痛的性质和与疼痛有关的治疗过程，如果疼痛超过通常的治疗过程，则疼痛是慢性的。慢性疼痛包括但不限于头痛、面部痛、颈痛、肩痛、胸痛、腹痛、背部痛、腰痛、下肢痛、肌与骨骼疼痛、与躯体病样精神障碍有关的疼痛、内脏痛、疼痛性糖尿病性神经病、血管疼痛、痛风、关节炎性疼痛、癌症疼痛、自主神经反射性疼痛、感染性疾病(如艾滋病和带状疱疹)导致的疼痛、自身免疫性疾病(风湿)导致的疼痛、急慢性炎症导致的疼痛、手术后疼痛和烧伤后疼痛。

本发明揭示的药物能有效地治疗如上定义的慢性疼痛，而且本发明揭示的药物可用于治疗伴随其他病症的痛敏，包括痛觉过敏、异常性疼痛、痛觉增强和疼痛记忆增强，该发明将改善对其疼痛的治疗。

如本文所用，“头痛”可分为原发性头痛和继发性头痛，原发性头痛包括紧张性头痛、偏头痛和丛集性头痛，而继发性头痛是由于其他疾病引起的。头面部的痛敏感组织发生病变或受到刺激时，可引起各种头痛，这些痛敏感组织包括分布于头皮、面部、口腔及咽喉等，由于它们主要是头部的肌肉或血管，含有丰富的神经纤维，对疼痛比较敏感，所以当这些组织受到伤害时可引起头痛。

如本文所用，“面部痛”包括但不限于三叉神经痛、非典型面痛、面神经麻痹和面肌痉挛。

如本文所用，“三叉神经痛”是一种独特的慢性疼痛性疾病，又称痛性抽搐，是指在三叉神经分布区域出现短暂的、阵发性的和反复发作的电击样剧烈性疼痛，或伴有同侧面肌痉挛。三叉神经痛分为原发性和继发性两种类型，原发性三叉神经痛是指临床上未发现神经系统体征，检查未发现器质性病变；继发性三叉神经痛是指在临床上有神经系统体征，检查发现有器质性病变，如肿瘤和炎

症等。

如本文所用,“非典型面痛”是指由多种病因引起的疼痛。表现为持续性烧灼样疼痛、无间歇性、与特殊的动作或触发刺激无关,疼痛多为双侧、疼痛常常超出三叉神经的分布范围甚至累及颈部皮肤。病因可由鼻窦炎、恶性肿瘤、颌及颅底感染等原因刺激或损伤三叉神经而引起疼痛。

如本文所用,“颈痛、背痛、肩痛”是指由于急慢性肌肉劳损及骨关节的退行性变和外伤等导致的疼痛。引起颈、肩及上肢疼痛的常见疾病有颈肩肌筋膜炎、项韧带炎、颈椎病、肩周炎、胸廓出口综合症、肱骨外上髁炎等,或由自身免疫性疾病引起的疼痛常见于类风湿性关节炎、强直性脊柱炎和风湿性关节炎等疾病,其他可能引起颈痛、背痛、肩痛的疾病还有颈、肩部的肿瘤、神经炎、动静脉疾病和各种感染以及胸、腹腔脏器病变引起的牵涉痛等。

如本文所用,“胸、腹及背部痛”指由于胸腹部内脏、胸腹壁组织的疾病导致的疼痛,包括但不限于肋间神经痛、肋间软骨炎、心绞痛、腹痛(急性腹部内脏痛)和腰背部肌筋膜综合征。

如本文所用,“腰、下肢痛”是指下腰、腰骶、骶髂、髋、臀及下肢痛。腰和下肢痛往往并不是独立的疾病,而是多种疾病的共有特征,临床表现多样,病因十分复杂,以退行性和损伤为多,包括但不限于腰椎间盘突出、急性腰扭伤、坐骨神经痛、骨质疏松症、第三腰椎横突综合症、梨状肌综合症、膝关节骨性关节炎、尾痛症和足跟痛等涉及的疼痛。

如本文所用,“肌与骨骼疼痛”包括但不限于肌筋膜疼痛、创伤引发的疼痛和慢性区域性疼痛综合症。

如本文所用,“疼痛性糖尿病”是指糖尿病并发的神经损伤而引起的疼痛,糖尿病中的神经损伤至少部分是由于血流减少和高血糖引起的。某些糖尿病患者不发生神经病变,而其他患者早期就发生该疾病,糖尿病性神经病痛可以分为涉及一个或者多个病灶部位的单神经病和全身性多神经病,所述多神经病可以是扩散和对称的,通常主要涉及感觉方式(Merri's Textbook of Neurology,第9版,LPRowland LP 编辑)。糖尿病性神经病的表现可以包括植物神经功能障碍,导致包括心脏、平滑肌和腺体在内的调节障碍,引起低血压、腹泻、便秘和性无能。糖尿病神经病往往分阶段发展,早期在神经末梢区,植物神经病或感觉神经病的时发生在足部,脑神经病时发生在面部和眼周围,出现间歇性疼痛和麻刺感,在随后的阶段中,疼痛更强和经常发生,最后,当某一区域痛觉丧失时,发生为无痛性神经病,由于没有疼痛作为损伤的指示,大大增加了发生严重组织损伤的风险。

如本文所用,“内脏疼痛”包括但不限于刺激性肠综合征(IRS),伴有或不伴有慢性疲劳综合征(CFS)、炎性肠病(IBD)和间质性膀胱炎的疼痛。

如本文所用,“血管疼痛”是由以下一种或多种因素产生的疼痛。第一,组织的灌注不当。引起暂时或连续的局部缺血,诸如在运动期间发生肢体肌肉中的局部缺血;第二,迟发性变化。例如在皮肤或腹部内脏中的溃疡或坏疽;第三,大血管口径的突然或加速变化。例如动脉瘤发生的变化;第四,主动脉破裂。结果是血液溢出,刺激腹膜或胸膜壁层中的伤害感受纤维;第五,由于动脉内注射严重刺激动脉内皮而引起的强痉挛;第六,静脉血回流的损害,结果是迅速扩张筋膜隔室的大量水肿(Bonica 等, The Management of Pain, 第一卷(第二版), Philadelphia; Lea&Feboger, 1990)。实例包括但不限于闭塞性动脉硬化、闭塞性血栓性脉管炎、急性动脉闭塞、栓塞、先天性动静脉瘤、血管痉挛性疾病、Raynaud 病、手足发绀、急性静脉闭塞、血栓性静脉炎、静脉曲张和淋巴水肿。

如本文所用,“自主神经反射性疼痛”是指由“反射性交感神经萎缩征”导致的疼痛。反射性交感神经萎缩征是指机体遭受急性慢性损伤后,有剧烈的自发疼痛,对触觉和痛觉过敏,可伴有浮肿和血行障碍,随后可出现皮肤及肌肉骨骼的营养障碍和萎缩等症状。

如本文所用,“术后疼痛”是指机体对疾病本身和手术造成的组织损伤的一种复杂的生理反应,它表现为心理和行为上的一种不愉快的经历。

如本文所用,“关节炎性疼痛”包括但不限于骨关节炎、类风湿性关节炎、关节强直性脊椎炎、牛皮癣性关节炎、痛风、假痛风、传染性关节炎、腱炎、粘液囊炎、骨损害和关节软组织炎症等疾病导致的疼痛。

如本文所用,“带状疱疹后的神经痛”是指带状疱疹的皮疹愈合后,在原来皮疹区的皮下长期存在的剧烈疼痛。

如本文所用,“伤害感受性疼痛”是由刺激伤害性感受器传入的组织损害过程引起的疼痛,或是由伤害性感受器延长的兴奋引起的疼痛。由伤害感受器延长的兴奋引起的疼痛可以是由伤害感受器的持久有害刺激或其敏化或这两者共同引起,或它们可以由这些因素引起,并由其持久性、各种反射机制和其他因素而延长。

本发明提供含治疗有效量的 $\alpha 2/3$ -GABA_A 正向别构调节剂的药物化合物的用途。尽管用于本发

明治疗的 $\alpha 2/3$ -GABA_A 正向别构调节剂可以原料化合物的形式给药，但优选将活性成分，任选地以生理上可接受的盐的形式，与一种或多种添加剂、赋形剂、载体、缓冲剂、稀释剂和 / 或其它常规的药物辅料一起混合成药物组合物。

在优选的实施方案中，本发明提供含 $\alpha 2/3$ -GABA_A 正向别构调节剂的药物组合物，其中 $\alpha 2/3$ -GABA_A 正向别构调节剂与一种或多种药学上可接受的载体、和任选地与其它本领域已知的或使用的治疗性的和 / 或预防性的组份混合。该载体必须是“可接受的”，即与制剂中的其它成分相容且不会对其接受者有害。

因此可将用于本发明的化合物与常规的添加剂、或稀释剂一起制成药物组合物及其单位剂量的形式。诸如此类的形式包括固体（尤其是片剂、填充胶囊、粉末以及丸剂的形式）、和液体（尤其是水溶液或非水溶液、混悬液、乳剂、酞剂）、和填充上述形式的胶囊、所有口服给药的形式、直肠给药的栓剂、以及肠胃外给药的无菌可注射的溶液。诸如此类药物组合物及其单位剂量形式可包括常规比例的常规成分、含或不含另外的活性化合物或成分，这类单位剂量形式可含与所需的每日应用剂量范围相当的任何合适的有效量的活性成分。

用于本发明的化合物可以各种的口服的和胃肠外的剂型给药。对本领域技术人员来说下述的剂型可含作为活性成分的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

为将用于本发明的化合物制成药物组合物，药学上可接受的载体可以是固体或者液体。固体形式的制剂包括粉末、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂、以及可分散的颗粒剂。固体载体可以是一种或多种还起稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂、或囊化材料作用的物质。

粉末中，载体为细分的固体，它与细分的活性成分混合。

片剂中，活性成分与具有必要的粘合性能的载体以适当的比例混合并压缩成所需的形状和大小。

粉末和片剂优选地含 5% 或 10% 到约 70% 的活性化合物。合适的载体为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点的蜡、可可脂等等。术语“制剂”包括含与作为载体的囊化材料配制的活性化合物，囊化材料提供囊，其中含或不含载体的活性成分被载体包围，这样与其结合在一起。同样地，制剂包括扁囊剂和锭剂 (lozenges)。片剂、散剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可以用作适合于口服给药的固体形式。

为制备栓剂，首先将低熔点的蜡，如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物熔化，然后通过搅拌将活性成分均匀地分散于其中。然后将该熔化的均匀混合物倒入适当大小模具中，让其冷却并由此固化。

适合于阴道给药的组合物可以阴道栓剂、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾剂的形式存在，组合物除含活性成分外还含本领域已知的合适的载体。

液体制剂包括溶液、混悬液和乳剂，例如，水溶液或水-丙二醇溶液。例如，肠胃外注射液体制剂可以配制成水-聚乙二醇的溶液。

因此用于本发明的化合物可配制成用于肠胃外给药（例如注射，如快速浓注或连续输注）的制剂，和可以与添加的防腐剂一起以单位剂量的形式存在于安瓿、预填充的注射器、小体积的输液袋中或多剂量容器中。该组合物可采取油性或水性载体的混悬液、溶液或乳剂的形式，并可含制剂成分，如悬浮剂、稳定剂和 / 或分散剂。另外，活性成分可以是粉末的形式，可由灭菌的固体无菌分离或由溶液冻干获得，用于临用前与合适的载体如无菌的、无热原的水重建。

适合于口服给药的水溶液可通过将活性成分溶解于水中并加入所需的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。

适合于口服给药的水悬浮液可通过将细分的活性成分分散于含粘性物质，如天然的或合成的树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、或其它公知的悬浮剂的水中而制备。

还包括为在临用前不久转化为用于口服给药的液态制剂而设计的固体制剂。这类液体制剂包括溶液、混悬液和乳剂。除活性成分之外，这类制剂可含着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造的和天然的甜味剂、分散剂增稠剂、增溶剂等。

为了局部施用到表皮，可将本发明的化合物配制成软膏剂、乳膏剂或洗剂或透皮贴剂。例如，软膏剂和乳膏剂可用水性或油性基质外加合适的增稠剂和 / 或胶凝剂配制而成。洗剂可用水性或油性基质配制而成，且通常还含一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。

适合于口腔局部给药的组合物包括在调味基质通常为蔗糖和金合欢胶或西黄蓍胶中含有活性成分的锭剂 (lozenges)；在惰性的基质如明胶和甘油或蔗糖和金合欢胶中含活性成分的锭剂 (pastilles)；以及在合适的液体载体中含活性成分的漱口药。

可将溶液或混悬液用常规方法例如用滴管、吸管或喷雾器直接应用到鼻腔。该组合物可以是单

剂量或多剂量的形式。

呼吸道给药也可以通过气雾剂实现，其中活性成分与合适的推进剂一起装在加压的包装中，合适的推进剂包括氟氯化碳(CFC)例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷，二氧化碳或其它合适的气体。气雾剂还可适当地含表面活性剂，如卵磷脂。药物的剂量可通过量阀控制。

另外活性成分可以是干粉的形式，例如化合物与合适粉末基质如乳糖、淀粉、淀粉衍生物如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)的粉末混合物。粉末载体可方便地在鼻腔内形成凝胶。粉末组合物可以单位剂量的形式存在，例如存在于胶囊或药筒(如明胶的胶囊或药筒)中，或存在于粉末可经吸入器给药的泡罩包装中。

在用于呼吸道给药的组合物(包括鼻内用的组合物)中，通常化合物具有小的粒度，例如为5微米或更小数量级的粒度。这样的粒度可以用本领域已知的方法，例如通过微粉化获得。

需要时，可以应用适于活性成分缓释的组合物。

药物制剂优选为单位剂量形式。这类形式中，制剂被细分成合适量活性成分的单位剂量。单位剂量形式可以是封装的制剂，其中密封包装中含分离的大量制剂，如封装的片剂、胶囊和装入小瓶或安瓿中的粉末。此外，单位剂量形式可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂(lozenge)本身，或可以是任何封装形式的适量上述胶囊、片剂等。

用于口服给药的片剂或胶囊和用于静脉给药的液体以及连续的输液为优选的组合物。

关于制剂和给药技术的更详细的资料可以在 Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿药物科学)(Maack Publishing Co., Easton, PA)的最新的版本上见到。

单位剂量制剂中活性组份的量可根据具体的应用和活性组份的效力而变化，可调节自0.01mg至约0.1g。例如，在医药用途中，该药物可以0.01至约100mg的胶囊每天给药三次，必要时该组合物还可以含其他相容的治疗剂。

在治疗用途中，用于本发明的化合物以起始剂量每天0.001mg/kg至10mg/kg体重。但是，这些剂量可以根据患者的需要、被治疗病症的严重性以及使用的化合物而变化，一般来说，开始以小于该化合物最佳剂量的较小剂量治疗，此后，小量增加此剂量达到最佳效果，方便起见，如果可将总日剂量再细分为一天内分次给药。

本发明的药物组合物还可同时与其它治疗疼痛、癫痫、焦虑和抑郁的药物联合使用，包括但不限于吗啡、加巴喷丁等。因此，本发明提供了一种用于治疗疼痛、癫痫、焦虑和抑郁的药物，该药物不仅有效，而且没有明显的副作用，本发明的另一个目的是提供一种对于特殊病人群体，如老人、患有肝或肾功能衰退、或心脏血管性疾病的病人，具有高度安全性的药物。

本发明还提供了一种治疗或预防疾病的方法，向患者施用有效剂量的如上所述的化合物或组合物。

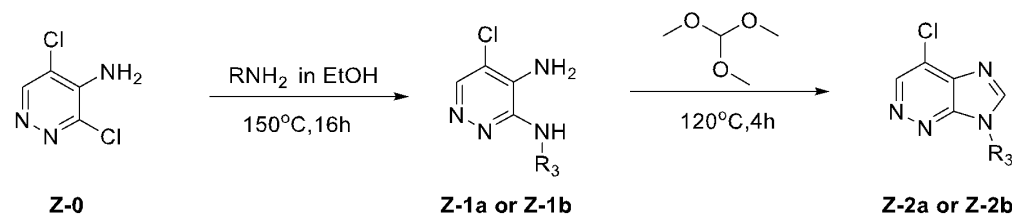
本发明还提供了一种治疗或预防与GABA_A受体有关的疾病的方法，向患者施用有效剂量的如上所述的化合物或如上所述的组合物。

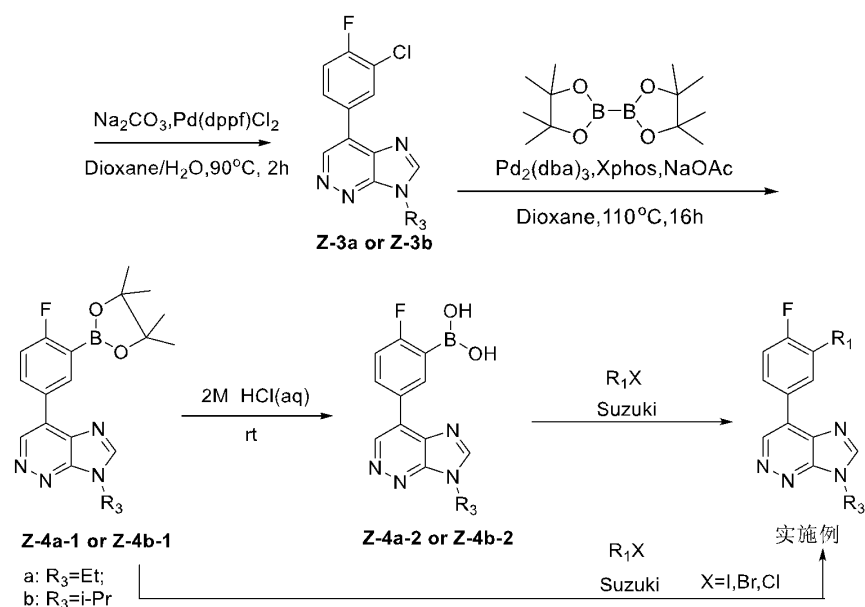
本发明还提供了一种如上所述的化合物或组合物在制备治疗或预防下列疾病的药物中的用途：疼痛、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆和中风。

所述的疼痛是神经病理性疼痛、炎性疼痛和癌性痛。优选地，所述疼痛选自：头痛、面部痛、颈痛、肩痛、背痛、胸痛、腹痛、背部痛、腰痛、下肢痛、肌肉与骨骼疼痛、血管疼痛、痛风、关节炎疼痛、内脏疼痛、感染性疾病导致的疼痛、多骨疼痛、镰刀细胞贫血、自身免疫性疾病、多发性硬化或炎症有关的疼痛，损伤或手术引起的慢性疼痛、伤害感受性疼痛、疼痛性糖尿病、三叉神经痛、腰部或子宫颈神经根病痛、舌咽神经痛、自主神经反射性疼痛、反射性交感神经营养不良、神经根撕脱、癌症、化学损伤、毒素、营养缺乏、病毒或细菌感染或退行性骨关节病有关的疼痛。

本发明还提供了一种治疗或预防疼痛、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆或中风的方法，向患者施用有效剂量的如商所述的化合物或如上所述的组合物。

本发明还涉及如上所述的式(1)所示咪唑并吡嗪取代苯环类化合物的制备方法如下，包括：





注: R_3 为乙基或者异丙基实验操作相同。

Z-1a: 5-氯-N3-乙基吡嗪-3,4-二胺

将 3,5-二氯吡嗪-4-胺(80.5 g, 0.5 mol)和乙胺醇溶液(30%, 600 ml)放在高压釜中, 150 摄氏度反应 16 小时。反应液降至室温后有固体析出, 过滤, 滤饼用二氯甲烷洗(300 ml), 母液浓缩(不蒸干), 有固体析出, 再过滤, 反复 3 次, 收集所有的滤饼得到粗产物(含乙胺盐酸盐)。粗产物中加水搅拌打浆, 过滤, 滤饼旋干得到 65g(76.5% 产率)淡黄色固体目标产物。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=173$ 。

Z-2a: 4-氯-7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

将 5-氯-N3-乙基吡嗪-3,4-二胺(30g, 0.17mol)加入原甲酸三甲酯(600ml)中。120 摄氏度反应 4 小时。反应液直接旋干得到粗产物, 粗产物加二氯甲烷/甲醇溶解拌样过柱子(二氯甲烷, 二氯甲烷/甲醇=50/1, V/V)得到 20g(63% yield)黄色固体目标产物 LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=183$ 。

Z-3a: 4-(3-氯-4-氟苯基)-7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

将 4-氯-7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(20g, 108mmol), (3-氯-4-氟苯基)硼酸 (19.08g, 108mmol), 碳酸钠(24g, 216mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(9.2g, 10.8mmol)加入 1,4-二氧六环/水(160ml/40ml)中, 90 摄氏度反应 2 小时。反应液直接柱层层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1, 5/1, 1/1, 乙酸乙酯, V/V)得到黄色固体标题化合物 (26g, 85.7%yield)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=277$ 。

Z-4a-1: 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

将 4-(3-氯-4-氟苯基)-7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪 (15g, 54 mmol), 联硼酸频那醇酯(27.6g, 108mmol), 乙酸钠(13g, 163mmol), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯(2.7g, 5.4mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(5g, 5.4mmol)加入无水 1,4-二氧六环 (150ml)中, 110 摄氏度搅拌过夜。反应液直接柱层层析纯化(二氯甲烷/无水甲醇=50/1)得到淡黄色固体标题化合物 (12 g, 60%yield)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) ppm 1.40 (s, 12 H) 1.69 (t, $J=7.09$ Hz, 3 H) 4.58 (q, $J=7.34$ Hz, 2 H) 7.26 (d, $J=6.36$ Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.45 (d, $J=1.96$ Hz, 2 H) 9.39 (s, 1 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=287, 369$ 。

Z-4a-2: (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸

将 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪 (12g, 32.5mmol)溶于 200mL 盐酸水溶液(2M)中, 室温下搅拌 2 小时, 冻干得标题化合物(9.3g, 粗品), 外观为白色固体。

有益效果:

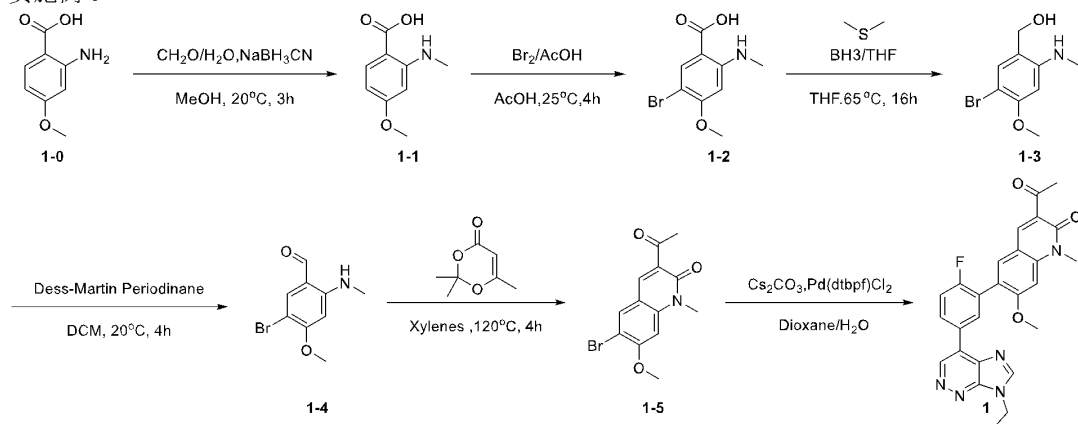
本发明的化合物及其药学上可接受的盐或其前药具有重要的药理学性质, 为 $\alpha 2/3\text{-GABA}_A$ 受体正向别构调节剂。本发明的化合物对 $\alpha 2/3\text{-GABA}_A$ 受体具有优异的亲和活性、正向调控活性, 且具有良好的遗传毒安全性和成药性。因此, 本发明化合物及其药学上可接受的盐或其前药可以单独使

用或与其他药物组合使用，用于治疗或预防与 $\alpha 2/3$ -GABAA 有关的疾病。

具体实施方式

下面对本发明的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。其中，下述实施例中纯化步骤（例如制备薄层色谱、柱层析等）采用的溶剂比例为体积比。

实施例 1



1-1: 4-甲氧基-2-(甲氨基)苯甲酸

在 25°C 下，将 2-氨基-4-甲氧基苯甲酸(2 g, 12 mmol, 1.0eq)溶解于甲醇(20mL)中，加入 37% 甲醛溶液(1mL, 13.2mmol, 1.1eq)，搅拌分批加入氰基硼氢化钠(791mg, 12.6mmol, 1.05eq)，并将混合物搅拌 2 小时。LCMS 检测完全，反应液倒入 100mL 水中，乙酸乙酯(100mL $\times$ 2)萃取，水洗与盐水洗有机相后干燥浓缩旋干，得到粗品 4-甲氧基-2-(甲氨基)苯甲酸(2.2 g, 100 %)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ =182。

1-2: 5-溴-4-甲氧基-2-(甲氨基)苯甲酸

将 4-甲氧基-2-(甲氨基)苯甲酸(1.5 g, 8.3 mmol, 1.0eq)溶解于醋酸(20mL)中，滴加自制 1.4M 溴醋酸溶液(6.2 mL, 8.7mmol, 1.05eq)，并将混合物 25°C 反应 3 小时。倒入 100mL 水中，乙酸乙酯萃取干燥旋干，得粗品 5-溴-4-甲氧基-2-(甲氨基)苯甲酸(2.05g, 100%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ =261。

1-3: (5-溴-4-甲氧基-2-(甲氨基)苯基)甲醇

在 25°C 下，将 5-溴-4-甲氧基-2-(甲氨基)苯甲酸(2.05 g, 7.7 mmol, 1.0eq)溶解于四氢呋喃(40mL)中，加入 2M 硼烷二甲硫醚四氢呋喃溶液(20mL)。将混合物在 65°C 下搅拌 16 小时。倒入 150mL 水中，乙酸乙酯(100mL $\times$ 2)萃取，旋蒸除去一半左右溶剂，剩余有机相无水硫酸钠干燥，备得含产物的有机相(200mL)，旋干了会变蓝色非常不稳定。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ =248。

1-4: 5-溴-4-甲氧基-2-(甲氨基)苯甲醛

在 25°C 下，将粗品(5-溴-4-甲氧基-2-(甲氨基)苯基)甲醇(50mL)加入到二氯甲烷(50mL)中，再加入戴斯马丁氧化剂(cas: 87413-09-0, 3 g)。将混合物在 25°C 搅拌 4 小时。反应液过滤，滤液中加入二甲苯(50mL)后旋蒸除去乙酸乙酯等低沸点溶剂后，无水硫酸钠干燥。得到含产物的干燥二甲苯溶液(50mL, 计 500mg 粗品, 100%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ =244。

1-5: 3-乙酰基-6-溴-7-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

在 25°C 下，将含粗品 5-溴-4-甲氧基-2-(甲氨基)苯甲醛(20mL, 计 200mg 含量)加入 2,2,6-三甲基-4H-1,3-二噁英-4-酮(1.13g, 8mmol, 10.0eq)。将混合物在 120°C 搅拌 2 小时。蒸除去大量二甲苯后，柱层析(二氯甲烷: 甲醇=10: 1)，得到粗品标题产物(150mg, 60%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ =311。

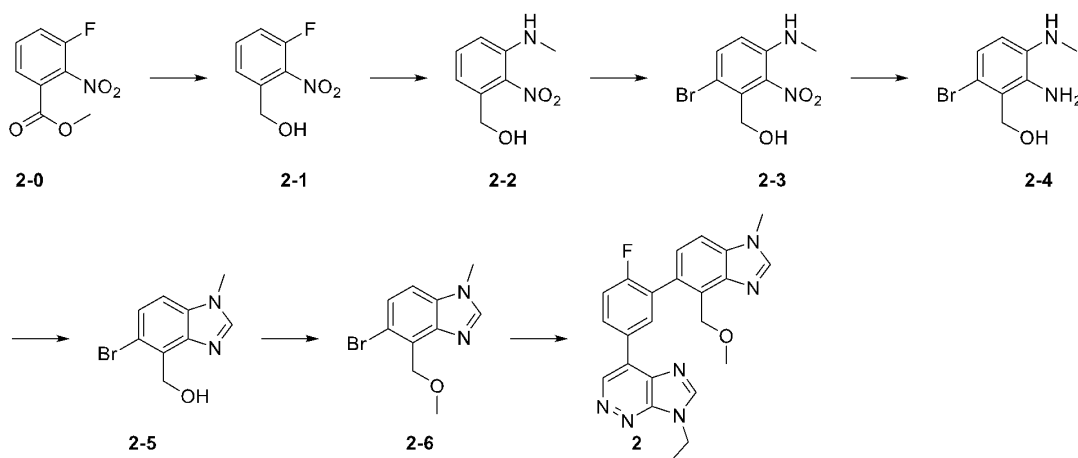
1: 3-乙酰基-6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

将 3-乙酰基-6-溴-7-甲氧基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮(150 mg, 0.48 mmol)，(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(138 mg, 0.48 mmol)，[1,1-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(cas:95408-45-0, 32 mg, 0.05 mmol)，碳酸铯(325 mg, 1.0 mmol)加入 1, 4-二氧六环/水(3 ml/0.3 ml)中。氩气保护下， 100°C 反应 2 小时。反应液送 HPLC 制备，冻干后得标题化合物(100 mg, 21 %)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.59 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H),

8.00 (s, 1H), 7.54 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.51 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.56 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 474。

实施例 2



2-1: (3-氟-2-硝基苯基)甲醇

3-氟-2-硝基苯甲酸甲酯(1 g, 5.02 mmol)和硼氢化钠(570 mg, 15.06 mmol)加到四氢呋喃/甲醇(10/10 mL)得混合溶剂中, 室温搅拌 1 小时。将反应液柱层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)得到标题化合物(800 mg, 93%)。

2-2: (3-(甲氨基)-2-硝基苯基)甲醇

(3-氟-2-硝基苯基)甲醇(600mg, 3.51 mmol) 和 甲胺的醇溶液(5 mL), 闷罐 100°C 搅拌过夜。将反应液柱层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)得到标题化合物(500 mg, 78%)。

2-3: (6-溴-3-(甲氨基)-2-硝基苯基)甲醇

将(3-(甲氨基)-2-硝基苯基)甲醇(500mg, 2.74mmol), N-溴代丁二酰亚胺(439mg, 2.47mmol)加到乙腈(20mL)中, 室温搅拌 2 小时。反应液加水(150ml), 然后用乙酸乙酯萃取(200ml×2), 乙酸乙酯用水洗一次, 再用饱和食盐水洗一次, 然后浓缩得到红色固体标题化合物(600mg, 84%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 243。

2-4: (2-氨基-6-溴-3-(甲氨基)苯基)甲醇

(6-溴-3-(甲氨基)-2-硝基苯基)甲醇(600mg, 2.3mmol), 雷尼镍(68mg)加到甲醇(20ml)中, 反应体系处于氢气氛围下, 室温搅拌 2 小时。反应液过滤, 滤饼用甲醇洗两次, 然后将滤液浓缩得到黄色固体标题化合物(500 mg, 94%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 231。

2-5: (5-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲醇

(2-氨基-6-溴-3-(甲氨基)苯基)甲醇(500mg, 2.16mmol)加到原甲酸三甲酯(10ml)中, 90 摄氏度搅拌过夜。反应液直接薄层层析(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到黄色油状标题化合物(400 mg, 76%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 241。

2-6: 5-溴-4-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑

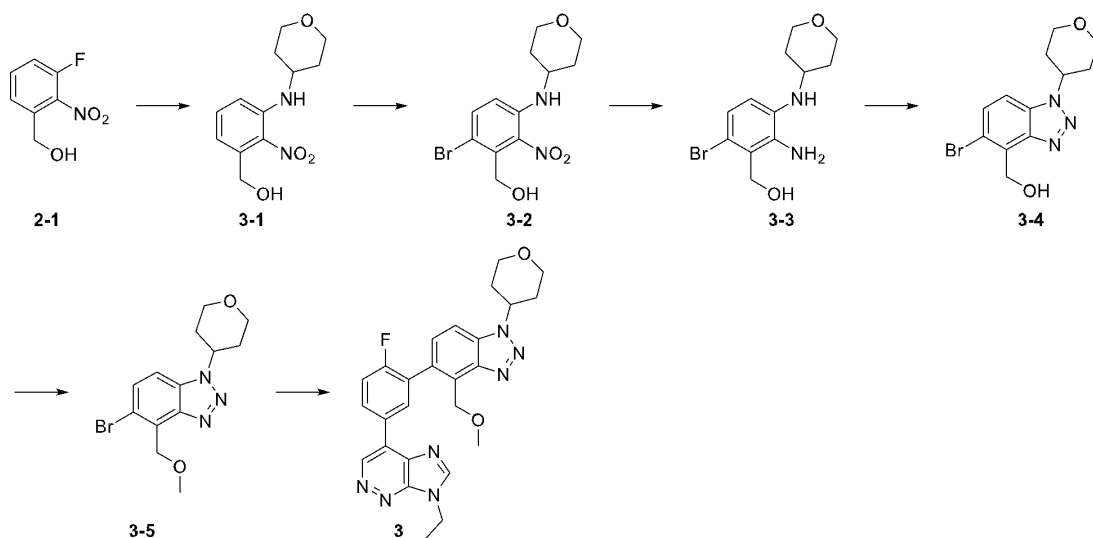
将(5-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲醇(400 mg, 1.65 mmol)加到四氢呋喃(10 mL)中, 然后氢氧化钠(119mg, 4.95mmol)加入反应体系中, 常温搅拌 10 分钟后加入碘甲烷(1171mg, 8.25mmol), 室温搅拌 1 小时。反应液中加乙酸乙酯(200ml), 然后用水洗(100ml×2), 再用饱和食盐水洗一次, 然后用无水硫酸钠干燥, 浓缩后得到黄色油状标题化合物(240mg, 57%) LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 255。

2: 7-乙基-4-(4-氟-3-(4-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]喹啉

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-4-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(100 mg, 0.39 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-基)-2-氟苯基)硼酸(112 mg, 0.39 mmol)为原料, 得到黄色固体标题化合物(14 mg, 9%)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.68 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.57 (q, J=7.34 Hz, 2 H) 4.83 (br. s., 2 H) 7.33 - 7.41 (m, 2H) 7.43 - 7.49 (m, 1 H) 7.97 (s, 1H) 8.27 (s, 1 H) 8.31 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 8.37 - 8.44 (m, 1H) 9.40 (s, 1 H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 417。

实施例 3

**3-1: (2-硝基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)甲醇**

(3-氟-2-硝基苯基)甲醇(500mg, 2.92mmol) 和四氢-2H-吡喃-4-胺(570mg, 5.84mmol) 加到无水乙醇中(10 ml) 100°C 闷罐搅拌过夜。将反应液直接上制备板分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得标题化合物(680mg, 92%)。LC-MS: $m/z[M+H]^+$ =253。

3-2: (6-溴-2-硝基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)甲醇

实验操作同实施例 2 中, 2-3 的合成方法, 以(2-硝基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)甲醇(600 mg, 2.4 mmol) 为原料, 得标题化合物(300 mg, 38%)。LC-MS: $m/z[M+H]^+$ =331, 333。

3-3: (2-氨基-6-溴-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)甲醇

实验操作同实施例 2 中, 2-4 的合成方法, 以(6-溴-2-硝基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)甲醇(300mg, 0.9mmol) 为原料, 得标题化合物(220 mg, 82%)。LC-MS: $m/z[M+H]^+$ =301, 303。

3-4: (5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)甲醇

(2-氨基-6-溴-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)甲醇(200 mg, 0.67mol), 亚硝酸钠(231 mg, 3.35 mmol)加到盐酸溶液(1M, 8 ml)中, 室温搅拌两小时, 将反应液加入乙酸乙酯萃取, 有机相制备薄层色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到标题化合物(150 mg, 72%)。LC-MS: $m/z[M+H]^+$ =312, 314。

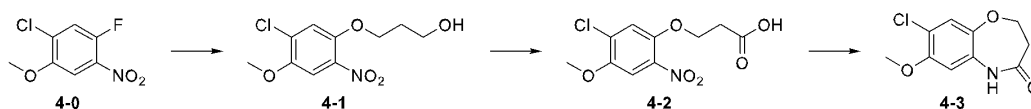
3-5: 5-溴-4-(甲氧基甲基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

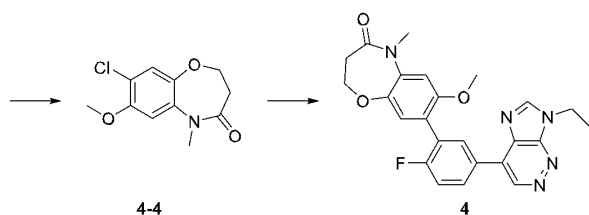
实验操作同实施例 2 中, 2-6 的合成方法, 以(5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)甲醇(150mg, 0.48mmol)为原料, 得到标题化合物(140 mg, 90%)。LC-MS: $m/z[M+H]^+$ =326, 328。

3: 7-乙基-4-(4-氟-3-(4-(甲氧基甲基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-4-(甲氧基甲基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(70mg, 0.22 mmol)和(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(75 mg, 0.26mmol)为原料, 得标题化合物(65mg, 61%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.40 (s, 1 H), 8.42 (br. s., 1 H), 8.35 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.06 - 4.89 (m, 3 H), 4.58 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.24 (d, J = 9.8 Hz, 2 H), 3.69 (t, J = 11.5 Hz, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 2.63 - 2.50 (m, 2 H), 2.17 (d, J = 13.2 Hz, 2 H), 1.72 - 1.67 (m, 3 H)。LC-MS: $m/z[M+H]^+$ =488。

实施例 4



4-1: 3-(5-氯-4-甲氧基-2-硝基苯氧基)丙-1-醇

1-氯-5-氟-2-甲氧基-4-硝基苯(1g, 4.86mmol), 1,3-丙二醇(740mg, 9.72mmol), 碳酸铯(3.17g, 9.72mmol)加到 N,N-二甲基甲酰胺(5ml)中, 120°C反应 3 小时。反应液倒入水(30ml)中, 二氯甲烷萃取(30ml×3), 有机相合并, 饱和氯化钠水溶液(30ml)洗, 有机相浓缩, 拌样, 柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=4/1)得标题化合物白色固体(648mg, 51%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.54 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 4.24 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.94 - 3.89 (m, 5 H), 2.11 (quin, J = 5.5 Hz, 2 H)。

4-2: 3-(5-氯-4-甲氧基-2-硝基苯氧基)丙酸

琼斯试剂(2.5M, 2ml)加到丙酮(4ml)中, 3-(5-氯-4-甲氧基-2-硝基苯氧基)丙-1-醇(200mg, 0.76mmol)溶于丙酮(4ml)中, 缓慢滴加至反应液, 室温搅拌 30 分钟。反应液倒入水(30ml)中, 二氯甲烷萃取(30ml×3)有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得标题化合物淡黄色固体(178mg, 84.97%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.49 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 4.36 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.93 (t, J = 6.1 Hz, 2 H)。

4-3: 8-氯-7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂-4(5H)-酮

3-(5-氯-4-甲氧基-2-硝基苯氧基)丙酸(170mg, 0.62mmol)铁粉(69mg, 1.24mmol)加到乙酸(3ml)中, 110°C反应过夜。反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液(30ml), 抽滤得标题化合物白色固体(120mg, 85%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 228, 230。

4-4: 8-氯-7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂-4(5H)-酮

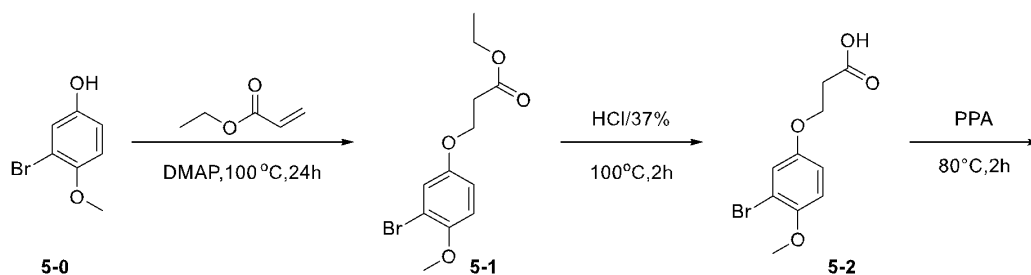
8-氯-7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂-4(5H)-酮(60mg, 0.26mmol)加到四氢呋喃(2ml)中, 氢化钠(12mg, 0.40mmol)加到反应液, 室温搅拌 5 分钟后, 碘甲烷(55mg, 0.39mmol)缓慢加到反应液, 室温搅拌 30 分钟。反应液缓慢倒入水(30ml)中, 二氯甲烷萃取(30ml×3), 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=30/1)得标题化合物灰色固体(40mg, 64%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 242, 244。

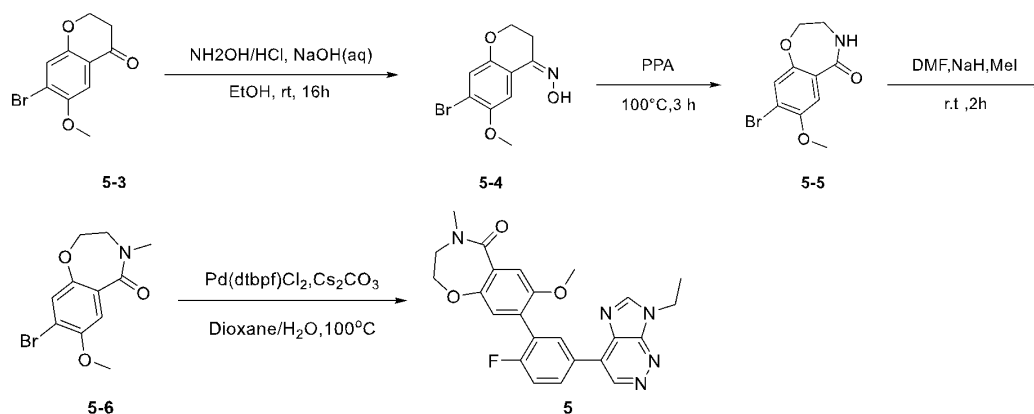
4: 8-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂-4(5H)-酮

8-氯-7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂-4(5H)-酮(30mg, 0.12mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(34mg, 0.12mmol), 碳酸铯(78 mg, 0.24mmol), 甲烷磺酸(2-二乙基基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (Xphos-Pd-G3, cas: 1445085-55-1, 10mg, 0.01mmol)加到 1,4-二氧六环(2ml)中。氩气保护, 100°C下反应两小时。反应液制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=15/1)得标题化合物棕色固体(11mg, 20%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.37 (s, 1 H), 8.28 (s, 3 H), 7.37 - 7.35 (m, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 4.58 (br. s., 2 H), 4.45 (br. s., 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 2.73 (s, 2 H), 1.71 - 1.70 (m, 3 H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 448。

实施例 5



**5-1: 3-(3-溴-4-甲氧基苯氧基)丙酸乙酯**

在 25°C 下, 将 3-溴-4-甲氧基苯酚(10 g, 49 mmol)加入丙烯酸乙酯(70 mL)中, 添加催化量的 4-二甲氨基吡啶(0.5 g), 将该溶液在 100°C 下搅拌 24 小时。LCMS 检测后。旋蒸出去丙烯酸乙酯, 然后乙酸乙酯溶解拌样, 柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=3: 1)纯化得到产物(7 g, 47%)类白色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 303$ 。

5-2: 3-(3-溴-4-甲氧基苯氧基)丙酸

将 3-(3-溴-4-甲氧基苯氧基)丙酸乙酯 (600 mg, 2 mmol)加入浓盐酸(5 mL), 并将混合物加热 100°C 回流 2 小时。加入水中稀释, 然后乙酸乙酯(2×100mL)萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤。然后经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。然后通过柱色谱纯化(石油醚: 乙酸乙酯 =1: 2)获得产物(400 mg, 72%) 类白色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 276$ 。

5-3: 7-溴-6-甲氧基色满-4-酮

在 25°C 下, 将 3-(3-溴-4-甲氧基苯氧基)丙酸(400 mg, 1.45 mmol)添加到多聚磷酸(5 mL)中, 将混合物在 80°C 下搅拌 2 小时。倒入 20mL 水中搅拌 30 分钟, 混合物用乙酸乙酯萃取(2×50 毫升)。合并的有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到粗品产物(500 mg, 100%)黄色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 257$ 。

5-4: (Z)-7-溴-6-甲氧基色满-4-酮肟

在 25°C 下, 将 7-溴-6-甲氧基色满-4-酮(500 mg, 1.94 mmol), 溶解于乙醇(7mL)中, 添加羟胺盐酸盐(404 mg, 5.82 mmol), 再滴加 2M 氢氧化钠溶液(5mL)。将混合物在 25°C 搅拌 16 小时。倒入水中, 乙酸乙酯萃取干燥旋干得到粗品产物(240 mg, 45%)黄色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 273$ 。

5-5: 8-溴-7-甲氧基-3,4-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂-5(2H)-酮

在 25°C 下, 将(Z)-7-溴-6-甲氧基色满-4-酮肟(240 mg, 0.22 mmol), 溶解于多聚磷酸(5mL)中, 将混合物在 100°C 搅拌 3 小时。倒入水中, 乙酸乙酯萃取干燥旋干。得到粗品产物(180 mg, 75%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 273$ 。

5-6: 8-溴-7-甲氧基-4-甲基-3,4-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂-5(2H)-酮

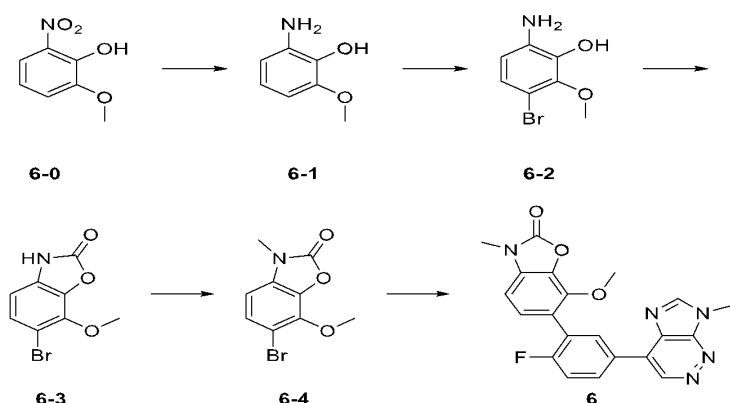
在 25°C 下, 将 8-溴-7-甲氧基-3,4-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂-5(2H)-酮(180 mg, 0.36 mmol), 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 分批加入 NaH (23 mg, 0.55 mmol)搅拌 30min 后, 加入碘甲烷(142 mg, 1 mmol), 将混合物在 25°C 搅拌 2 小时。倒入水中, 乙酸乙酯萃取干燥旋干得到粗品产物(100 mg, 96%)黄色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 287$ 。

5: 8-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-4-甲基-3,4-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂-5(2H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 8-溴-7-甲氧基-4-甲基-3,4-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂-5(2H)-酮(100 mg, 0.35 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(100 mg, 0.35 mmol)为原料, 得标题化合物(25 mg, 16%)类白色固体。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.56 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.47 (t, J = 7.3, 2.3 Hz, 2H), 7.57–7.45 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.51 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.56 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 448$ 。

实施例 6



6-1: 2-氨基-6-甲氧基苯酚

将 2-硝基-6-甲氧基苯酚(CAS: 15969-08-1 900mg, 5.3mmol)溶于 10mL 甲醇中,加入雷尼镍(1g), 氢气保护下, 室温搅拌 30 分钟, 过滤, 浓缩反应液得到黄色固体标题化合物(600mg, 80%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 140$ 。

6-2: 6-氨基-3-溴-2-甲氧基苯酚

将 2-氨基-6-甲氧基苯酚(600mg, 4.3mmol)溶于 10mL 二氯甲烷中冷却至 0 摄氏度, 加入 N-溴代丁二酰亚胺(613mg, 3.45mmol), 保持 0 摄氏度搅拌 30 分钟, 浓缩, 柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=5: 1)得到黄色固体标题化合物(110mg, 12%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 218$ 。

6-3: 6-溴-7-甲氧基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

将 6-氨基-3-溴-2-甲氧基苯酚(100mg, 0.46mmol)溶于 10mL 四氢呋喃中, 加入三光气(273mg, 0.92mmol), 室温搅拌 2 小时, 浓缩, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=20: 1)得到白色固体标题化合物(100mg, 89%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 244$ 。

6-4: 6-溴-7-甲氧基-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

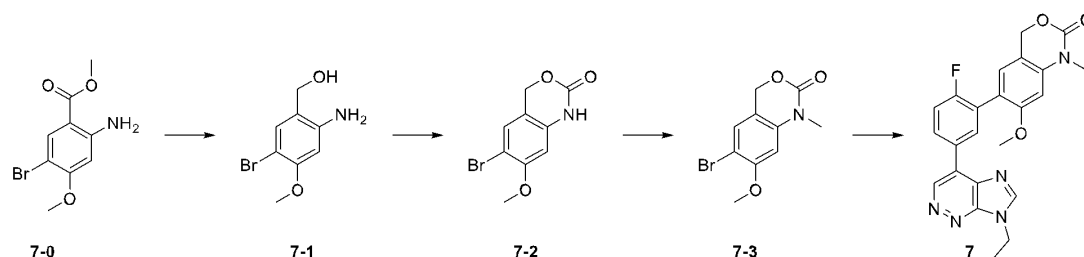
将 6-溴-7-甲氧基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(100mg, 0.41mmol)溶于 10mL 乙腈中, 加入碘甲烷(116mg, 0.82mmol)和碳酸铯(270mg, 0.82mmol), 室温搅拌 2 小时, 过滤固体, 浓缩, 得到黄色固体标题化合物(100mg, 94%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 258$ 。

6: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

实验操作同实施例 4, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(100mg, 0.35mmol), 6-溴-7-甲氧基-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮 (90mg, 0.35mmol)为原料, 得到白色固体标题化合物(10mg, 7%)。

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 9.39 (s, 1 H) 8.26 - 8.37 (m, 3 H) 7.40 (s, 1 H) 7.08 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H) 6.82 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 4.60 (d, $J=7.34$ Hz, 2 H) 4.04 (s, 3 H) 3.16 (s, 3 H) 1.70 (t, $J=7.58$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 420$ 。

实施例 7



7-1: (2-氨基-5-溴-4-甲氧基苯基)甲醇

将 2-氨基-5-溴-4-甲氧基苯甲酸甲酯(500mg, 1.92mmol)加到四氢呋喃(10 mL)中, 然后氢化铝锂(291mg, 7.68 mmol)加入反应体系中, 常温搅拌 2 小时。反应液直接薄层层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)得到黄色油状标题化合物(380mg, 85%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =213.9。

7-2: 6-溴-7-甲氧基-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

(2-氨基-5-溴-4-甲氧基苯基)甲醇(380mg, 1.64mmol), 双(三氯甲基)碳酸酯(1947mg, 6.56mmol)加到四氢呋喃(10 mL) 中, 室温搅拌 2 小时。反应液直接浓缩, 然后用薄层析纯化(二氯甲烷/甲醇 20/1)得到黄色固体标题化合物(180 mg, 42%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =258。

7-3: 6-溴-7-甲氧基-1-甲基-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

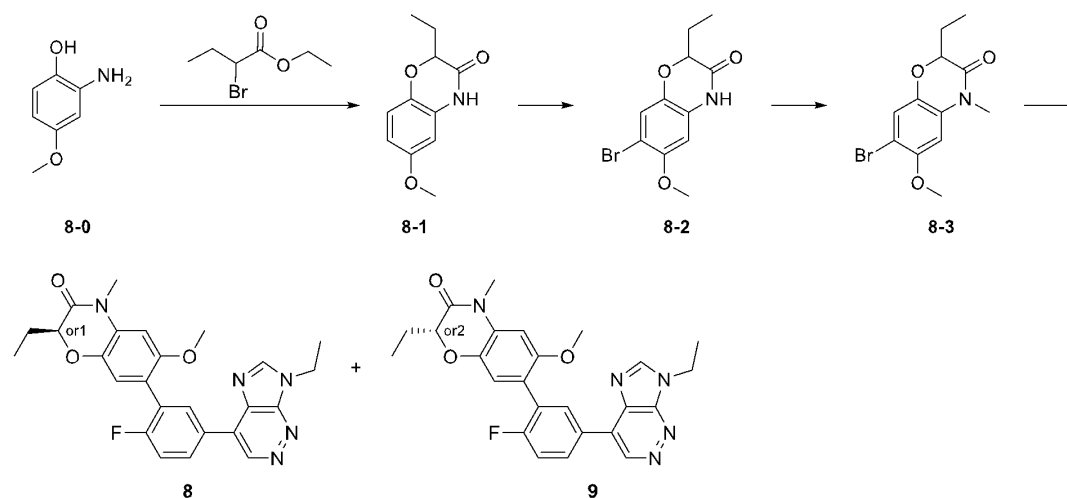
将 6-溴-7-甲氧基-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮(150mg, 0.58mmol), 碳酸钾(80mg, 0.58mol), 碘甲烷(247mg, 1.74mmol)加入甲醇(5ml)中, 40 摄氏度搅拌过夜。反应液直接薄层层析(石油醚/乙酸乙酯=5/1)得到黄色固体标题化合物(150mg, 95%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =272。

7: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-4-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-1-甲基-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

将 6-溴-7-甲氧基-1-甲基-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮(90 mg, 0.33 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(122 mg, 0.33 mmol), 二(三苯基膦)二氯化钯(23 mg, 0.033 mmol), 碳酸钠(70 mg, 0.66 mmol)加入四氢呋喃/水(5 ml/1 ml)中。氩气保护下, 80 摄氏度, 反应过夜。反应液直接薄层析纯化(二氯甲烷/甲醇=20/1)得到黄色固体标题化合物(28 mg, 19%)。

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) ppm 1.68 - 1.73 (m, 3 H) 3.47 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.54 - 4.63 (m, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 7.15 (s, 1 H) 7.34 (t, $J=9.29$ Hz, 1 H) 7.64 - 7.72 (m, 1 H) 8.19 (d, $J=6.85$ Hz, 1 H) 8.28 (s, 2 H) 9.39 (br. s., 1 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =434。

实施例 8、实施例 9

**8-1: 2-乙基-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮**

在氮气保护下将 2-氨基-4-甲氧基苯酚(1.9 g, 13.8 mmol)和 2-溴-丁酸乙酯(3 g, 15.2mmol)溶解在 20 mL N, N-二甲基甲酰胺中, 再加入碳酸铯(9 g, 27.6 mmol), 95 °C 反应 16 小时。反应结束后加入 50 mL 水中, 乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 水反洗(30ml×3), 旋干有机相, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5/1), 得到标题化合物(1g, 35%)白色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =208。

8-2: 7-溴-2-乙基-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮

将 2-乙基-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (3.4 g, 16.4mmol), 溶解于二甲基甲酰胺(40 mL)中, 再分批加入 N-溴代丁二酰亚胺(5.8 g, 32.8mmol)室温反应 2h。反应完全后将体系倒入冰水中, 乙酸乙酯(3×50ml)萃取, 无水硫酸钠干燥, prep-HPLC 制备纯化得到标题产物, 旋干得到 7-溴-2-乙基-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(2.1g, 45%)黄色固体。LC-MS: m/z [M+1]⁺=208。

8-3: 7-溴-2-乙基-6-甲氧基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

将 7-溴-2-乙基-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 1c (2.1 g, 7.4 mmol)溶解在四氢呋喃(30 mL)中, 搅拌 10 分钟。在 0°C 下加入氢化钠(596 mg, 14.8 mmol), 搅拌 20 分钟后入碘甲烷(2.1 g, 14.8 mmol), 撤走冰水浴, 室温下反应 2h。将反应液倒入冰水(20ml)中, 乙酸乙酯(3×50ml)萃取, 无水硫酸钠干燥, HPLC 制备纯化, 旋干得到标题化合物(2.0 g, 油状液体, 产率 91%)。LCMS: m/z [M+1]⁺=301。

8: rel-(S)-2-乙基-7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

9: rel-(R)-2-乙基-7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

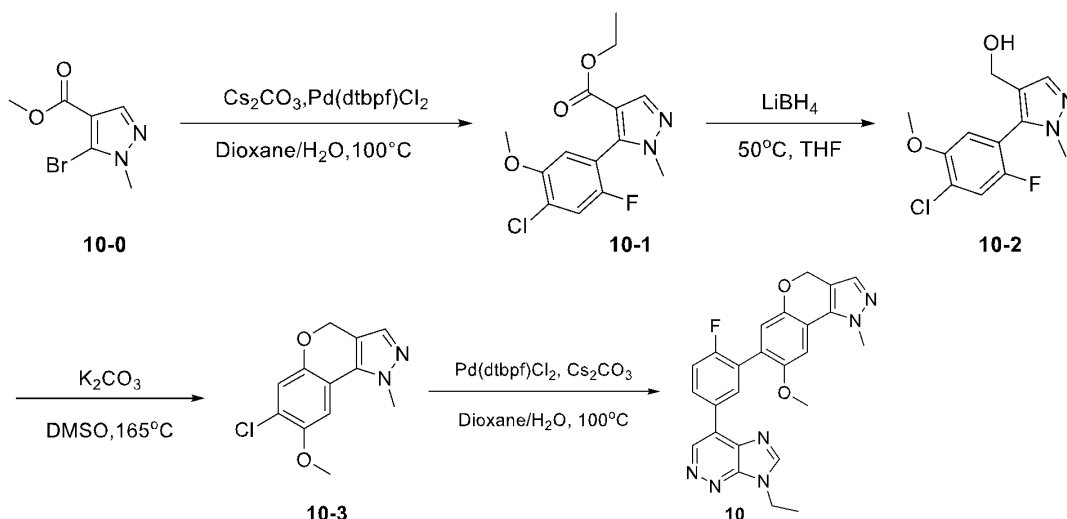
实验操作同实施例 1, 以 7-溴-2-乙基-6-甲氧基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (2.0 g, 6.7 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(1.9 g, 6.7 mmol)为原料, 得到标题化合物(1.0g, 33%)类白色固体。再经过手性拆分, 得到实施例 8(第一个峰, 10mg, 白色固体)和实施例 9(第二个峰, 10mg, 白色固体)。

拆分方法: Instrument: MG II preparative SFC (SFC-1); Column: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10μm; Mobile phase: A for CO₂ and B for Isopropanol; Gradient: B 55%; Flow rate: 80 mL/min; Back pressure: 100 bar; Column temperature: 38°C; Wavelength: 220nm。

实施例 8: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.55 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.83 (ddd, J = 21.7, 14.2, 6.8 Hz, 2H), 1.56 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H)。LC-MS: m/z [M+1]⁺=462。

实施例 9: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.37 (s, 1H), 8.34–8.24 (m, 2H), 8.19 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.58 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.48 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.11–1.83 (m, 3H), 1.69 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LC-MS: m/z [M+1]⁺=462。

实施例 10



10-1: 5-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(300mg, 1.37 mmol), 4-氯-2-氟-5-甲氧基

基苯基)硼酸(279 mg, 1.37 mmol)为原料, 得标题化合物(200 mg, 47%)收率黄色固体。LC-MS: m/z $[M+1]^+=313$ 。

10-2: (5-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲醇

将 5-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(400 mg, 1.28 mmol)溶解在四氢呋喃(40 ml)中, 降温至 0°C, 再加入硼氢化锂(84 mg, 3.84 mmol)。反应在室温条件下反应 3 小时。反应完全后, 将反应液倒入冰水(20ml)中, 乙酸乙酯(3×50ml)萃取, 无水硫酸钠干燥, HPLC 制备纯化, 旋干得到标题化合物(150 mg, 43%)油状液体。LC-MS: m/z $[M+1]^+=272$ 。

10-3: 7-氯-8-甲氧基-1-甲基-1,4-二氢色烯并[4,3-c]吡唑

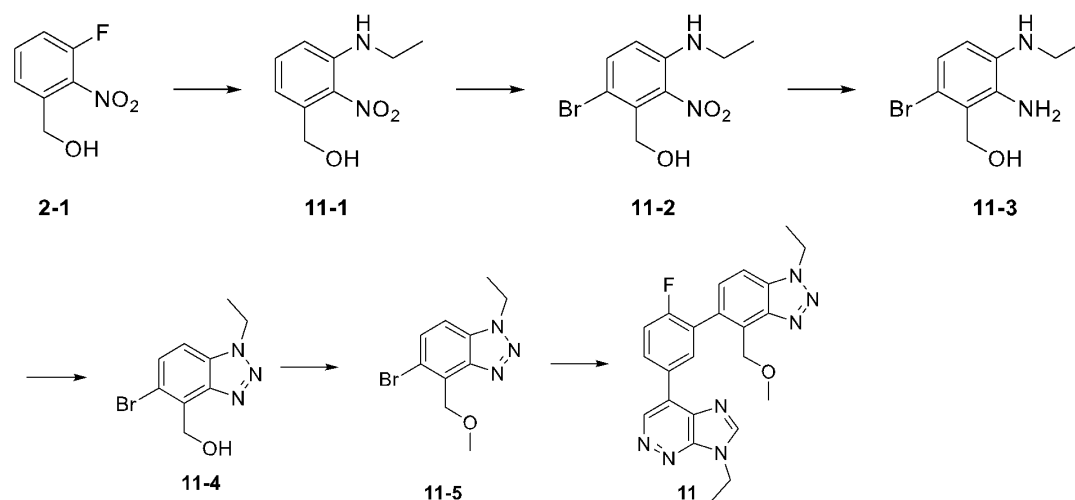
将 5-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲醇(200 mg, 0.74 mmol)溶解在二甲基亚砜(10ml)中, 再加入碳酸钾(200 mg), 加热至 165 摄氏度反应 3 小时。反应完全后, 将反应液倒入冰水(20ml)中, 乙酸乙酯(3×50ml)萃取, 无水硫酸钠干燥, HPLC 制备纯化, 旋干得到标题化合物(75 mg, 产率 40%)。LC-MS: m/z $[M+1]^+=251$ 。

10: 7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-8-甲氧基-1-甲基-1,4-二氢色烯并[4,3-c]吡唑

实验操作同实施例 1, 以 7-氯-8-甲氧基-1-甲基-1,4-二氢色烯并[4,3-c]吡唑(20.0 mg, 0.08 mmol), (5-(7-异丙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(23 mg, 0.08mmol)为原料, 得类白色固体的标题化合物(8 mg, 22%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.39 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.24–8.17 (m, 1H), 7.35 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.58 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。LC-MS: m/z $[M+1]^+ = 457$ 。

实施例 11



11-1: (3-(乙氨基)-2-硝基苯基)甲醇

(3-氟-2-硝基苯基)甲醇(1000mg, 5.84mmol), 乙氨水溶液(50%, 4ml)加入乙醇(10ml)中, 100 摄氏度封管搅拌过夜。反应液直接柱层析(二氯甲烷/甲醇=30/1)得到红色固体标题化合物(1100mg, 96%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 197$ 。

11-2: (6-溴-3-(乙氨基)-2-硝基苯基)甲醇

实验操作同实施例 2 中, 2-3 的合成方法, 以(3-(乙氨基)-2-硝基苯基)甲醇(1100mg, 5.61mmol)为原料, 得到红色固体标题化合物(1500mg, 97%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 275$ 。

11-3: (2-氨基-6-溴-3-(乙氨基)苯基)甲醇

实验操作同实施例 2 中, 2-4 的合成方法, 以(6-溴-3-(乙基氨基)-2-硝基苯基)甲醇(1500mg, 5.47mmol), 得到黄色固体标题化合物(1300mg, 97%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 245$ 。

11-4: (5-溴-1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)甲醇

实验操作同实施例 3 中, 3-4 的合成方法, 以(2-氨基-6-溴-3-(乙基氨基)苯基)甲醇(1300mg, 5.3mmol)为原料, 得到棕色固体标题化合物(1100 mg, 81%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 256$ 。

11-5: 5-溴-1-乙基-4-(甲氧基甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

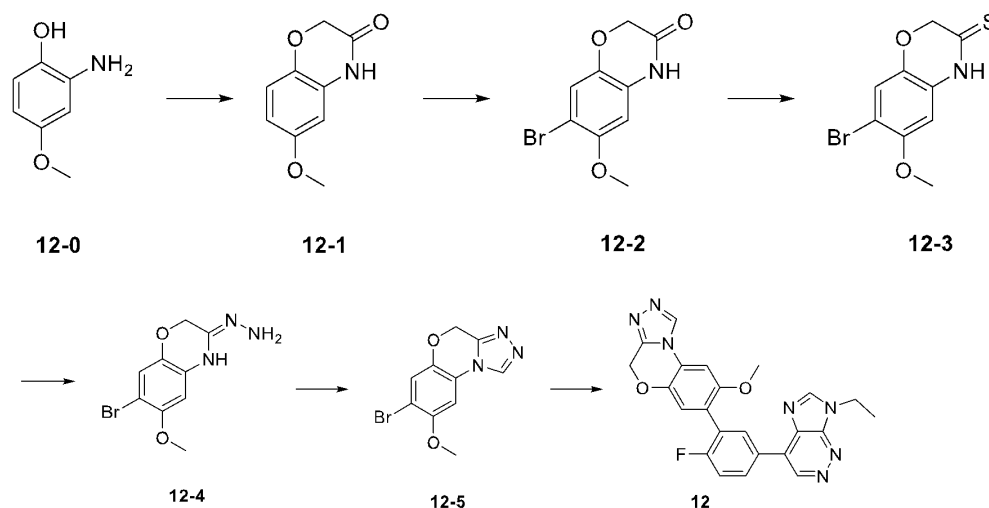
实验操作同实施例 2 中, 2-6 的合成方法, 以(5-溴-1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)甲醇(1100mg, 4.3 mmol)为原料, 得到黄色油状标题化合物(1100mg, 95%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 270$ 。

11: 7-乙基-4-(3-(1-乙基-4-(甲氧基甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-4-氟苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-1-乙基-4-(甲氧基甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(1100 mg, 4.07mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(932 mg, 3.26 mmol)为原料, 得到白色固体标题化合物(545mg, 31%)。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.54 (s, 6 H) 3.12 (s, 3 H) 4.46 - 4.54 (m, 2 H) 4.76 - 4.85 (m, 4 H) 7.55 - 7.62 (m, 2 H) 7.96 - 8.00 (m, 1 H) 8.52 - 8.59 (m, 2 H) 8.83 - 8.86 (m, 1 H) 9.53 - 9.56 (m, 1 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 432.2$ 。

实施例 12



12-1: 6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

将 2-氨基-4-甲氧基苯酚 (10000 mg, 71.68 mmol), 碳酸钾 (19860 mg, 147.72 mmol) 和氯乙酰氯 (8120mg, 71.68 mmol) 依次加到乙腈 (80 mL) 中, 在 90°C 下搅拌 16 小时。反应液加入水 (200 mL), 将析出的固体过滤后浓缩得紫色固体标题化合物 (12000 mg, 93%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 259, 261$ 。

12-2: 7-溴-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

将 6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (12000 mg, 66.98 mmol), 氢溴酸乙酸溶液(33wt%) (24633 mg, 100.47 mmol) 依次加到乙酸 (80 mL) 中, 在室温下搅拌 0.5 小时后, 再加入过氧化氢 (2278 mg, 66.98 mmol), 在室温下搅拌 2 小时。反应液加入水 (200 mL), 将析出的固体过滤后浓缩得紫色固体标题化合物 (10000 mg, 46%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 259, 261$ 。

12-3: 7-溴-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-硫酮

在氮气保护下, 将五硫化二磷 (947.3 mg, 4.26 mmol), 碳酸钾 (802.9 mg, 5.81mmol), TEBA (44.1 mg, 0.19 mmol) 悬浮于 1, 2-二氯乙烷(40 mL)中, 并于 100°C 搅拌 2 小时, 冷却至 40°C 左右, 将 7-

溴-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(1.0 g, 3.87 mmol)加入反应液中,并于 100 °C 反应 15 分钟。热过滤,滤饼用二氯甲烷洗三次,滤液浓缩,柱层析(二氯甲烷/乙酸乙酯=3/1)纯化得到标题产物(0.51 g, 48%)黄色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 275。

12-4: (Z)-7-溴-3-胍基-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪

在氮气保护下,将 7-溴-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-硫酮 (470 mg, 1.7 mmol)溶解在 20 mL 乙醇中,并加入水合肼 (103 mg, 2.1 mmol),室温下反应 2h,加入水 (100 mL),搅拌 30 分钟后过滤,滤饼用水洗三次,真空干燥后得到标题产物(290 mg, 褐色固体)产率 62%。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 273。

12-5: 7-溴-8-甲氧基-4H-苯并[b][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁嗪

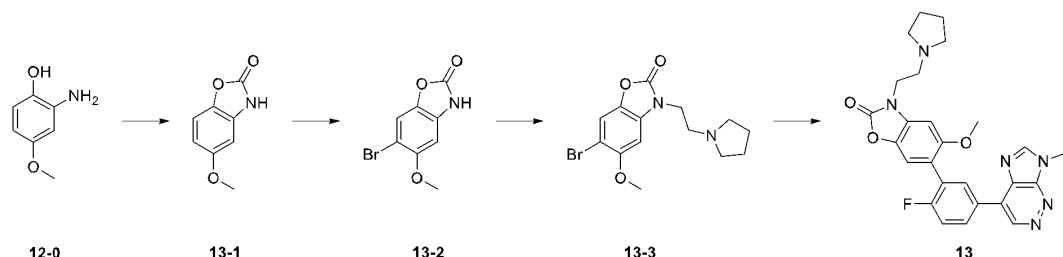
在氮气保护下,将(Z)-7-溴-3-胍基-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(290 mg, 1.07 mmol)悬浮在 12 mL 原甲酸三甲酯中,并于 125°C 搅拌 2 小时后,柱层析(二氯甲烷/乙酸乙酯=3/1)纯化得到标题产物(202 mg, 67%)白色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 283。

12: 7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-8-甲氧基-4H-苯并[b][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁嗪

实验操作同实施例 1,以 7-溴-8-甲氧基-4H-苯并[b][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁嗪(100.0 mg, 0.35 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(100.1 mg, 0.35 mmol)为原料,得标题化合物(23 mg, 15 %)类白色固体。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.57 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.47 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.51 (dd, J = 14.5, 7.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.56 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 444。

实施例 13



13-1: 5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

将 2-氨基-4-甲氧基苯酚(5.01 g, 35.93 mmol),溶于无水二氯甲烷 (100.0 mL)中,并分批加入 N,N-羰基二咪唑(6.41 g, 39.53 mmol),室温搅拌 16h,用水(100 mL)淬灭后,分层,收集有机层,水相再用二氯甲烷(100 mLx3)萃取,旋干后得到一粗品,柱层析(二氯甲烷:乙酸乙酯)纯化后得到标题产物(4.51 g, 褐色固体)产率 76%。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 166。

13-2: 6-溴-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(1 g, 6.06 mmol)和氢溴酸的醋酸溶液 (33%, 3.71g, 15.1mmol) 溶到醋酸中(8 mL), 0 摄氏度下,滴加双氧水(30%, 0.895g, 7.88mmol),室温搅拌 2 小时。往反应体系中加水,有粉红色固体析出,将固体滤出浓缩得到得标题化合物(500 mg, 34%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 11.78 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.84 (s, 3H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 244, 244。

13-3: 6-溴-5-甲氧基-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

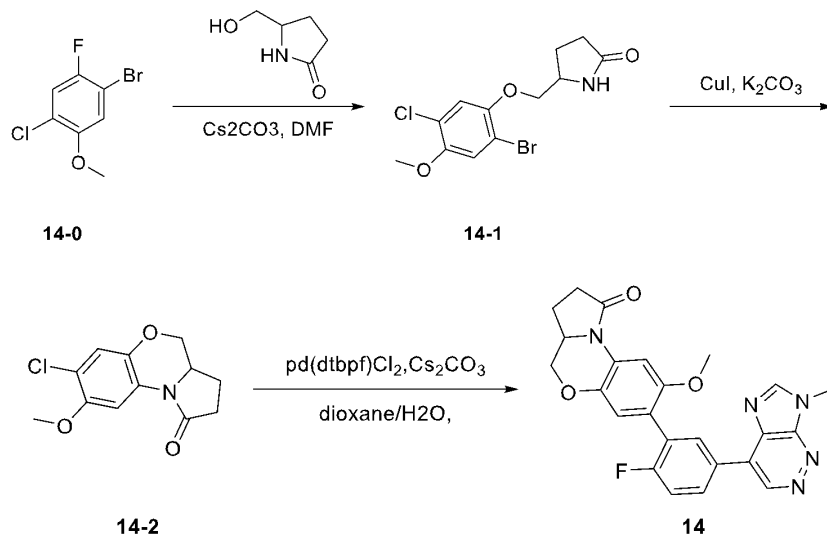
6-溴-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(100mg, 0.41mmol), 碳酸钾(170mg, 1.23mmol) 和 1-(2-氯乙基)吡咯烷盐酸盐(104.6 mmol, 0.61 mmol)溶于二甲基亚砜中(4 mL) 80°C 搅拌过夜。将反应液用乙酸乙酯和水萃取 3 次,有机相浓缩薄层色谱板纯化(二氯甲烷/甲醇=20/1)得到标题化合物(70 mg, 50%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 341, 343。

13: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-5-甲氧基-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(68mg, 0.2mmol)和 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(75mg, 0.2mmol)为原料, 得到标题化合物(30mg, 33%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.37 (s, 1 H), 8.30 - 8.17 (m, 3 H), 7.34 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.00 (br. s., 1 H), 4.58 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.17 (br. s., 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.08 (br. s., 2 H), 2.85 (br. s., 4 H), 1.92 (br. s., 4 H), 1.72 - 1.68 (m, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 448。

实施例 14



14-1: 5-((2-溴-5-氯-4-甲氧基苯氧基)甲基)吡咯烷-2-酮

在 25°C 下, 将 1-溴-4-氯-2-氟-5-甲氧基苯(500 mg, 2.0 mmol, 1.0eq)溶解于二甲基亚砜 (4mL)中, 加入 5-(羟甲基)吡咯烷-2-酮(350 mg, 3.0 mmol, 1.5eq), 再加入碳酸铯(500 mg, 1.5mmol, 0.77eq), 置换气体后, 将混合物于微波 100°C 反应 2 小时。LCMS 检测, 将该溶液过滤后反向 HPLC 纯化。冻干得到 5-((2-溴-5-氯-4-甲氧基苯氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(200 mg, 30%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 334。

14-2: 7-氯-8-甲氧基-2, 3, 3a, 4-四氢-1H-苯并[b]吡咯并[1, 2-d][1, 4]噁嗪-1-酮

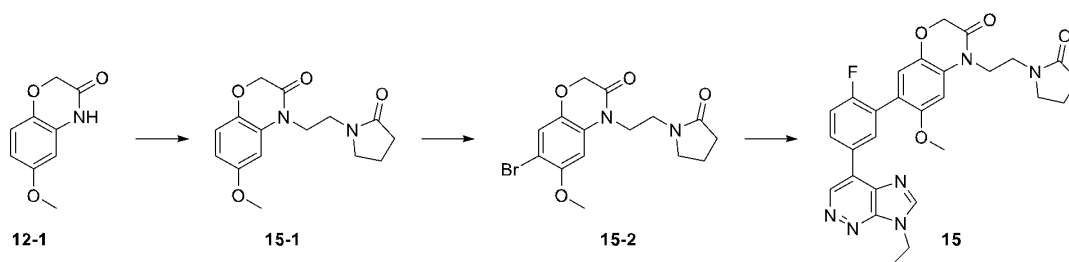
将 5-((2-溴-5-氯-4-甲氧基苯氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(150 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq)溶解于甲苯(3 mL)中, 加入 1,1'-联苯-2,2'-双二苯膦(150 mg, 0.24 mmol, 0.5 eq), 再加入碳酸铯(300 mg, 0.92 mmol, 2.0 eq)加醋酸钨(60 mg, 0.2 mmol, 0.45 eq)。置换氮气后微波 100°C 反应 1.5 小时。LCMS 检测后, 反应液过滤后反向 HPLC 纯化, 冻干得 7-氯-8-甲氧基-2, 3, 3a, 4-四氢-1H-苯并[b]吡咯并[1, 2-d][1, 4]噁嗪-1-酮(70 mg, 61%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 254。

14: 7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-8-甲氧基-2,3,3a,4-四氢-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-1-酮

实验操作同实施例 1, 以 7-氯-8-甲氧基-2, 3, 3a, 4-四氢-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁嗪-1-酮(50 mg, 0.2 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(112 mg, 0.4 mmol)为原料, 得标题化合物(10 mg, 11%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.54 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.47 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.52 (dt, J = 14.7, 5.2 Hz, 3H), 4.06 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.77-2.57 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 1H), 2.24 (t, J = 13.7 Hz, 1H), 1.79-1.62 (m, 1H), 1.55 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 460。

实施例 15



15-1: 6-甲氧基-4-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(200 mg, 1.12 mmol), 碳酸铯(730 mg, 2.24 mmol) 和 1-(2-氯乙基)吡咯烷-2-酮(248 mg, 1.68 mmol) 加到乙腈(8 mL)中 60°C 搅拌过夜。将反应液浓缩, 上制备板分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得标题化合物(220 mg, 38%)。

15-2: 7-溴-6-甲氧基-4-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

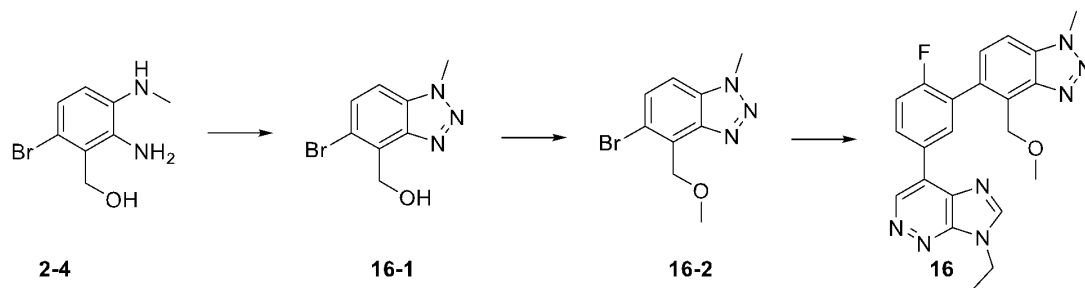
6-甲氧基-4-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (200 mg, 0.69 mmol), HBr(0.3 mL) 和双氧水(0.1 mL) 加到醋酸中(10 mL)中室温搅拌一个小时。将反应加入大量水, 产物从反应体系中析出, 将反应液过滤浓缩得标题化合物(140 mg, 55%)。

15: 7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-4-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 7-溴-6-甲氧基-4-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(130 mg, 0.17 mmol) 和 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑(130 mg, 0.35 mmol)为原料, 得标题化合物(100 mg, 54%)。

¹H NMR (CHLOROFORM-d, 400MHz) 9.36 (s, 1 H), 8.23 - 8.29 (m, 2 H), 8.19 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 7.33 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.55 - 4.60 (m, 2 H), 4.16 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.59 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 3.50 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 2.36 (t, J=8.1 Hz, 2 H), 1.99 - 2.06 (m, 2 H), 1.68 - 1.72 ppm (m, 3 H)。LC-MS: m/z[M+H]⁺=531。

实施例 16



16-1: (5-溴-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)甲醇

实验操作同实施例 3 中, 3-4 的合成方法, 以(2-氨基-6-溴-3-(甲基氨基)苯基)甲醇 (200 mg, 0.87mol)为原料, 得到标题化合物(170 mg, 81%)。

16-2: 5-溴-4-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

实验操作同实施例 2 中, 2-6 的合成方法, 以(5-溴-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)甲醇(150 mg, 0.69 mmol)为原料, 得到标题化合物(140 mg, 88%)。

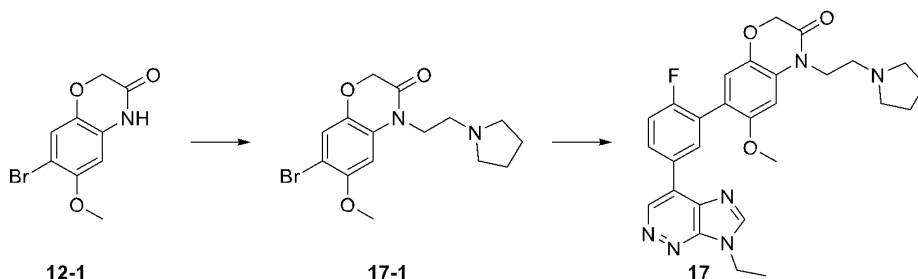
16: 7-乙基-4-(4-氟-3-(4-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)苯基)-7H-咪唑[4,5-c]噻唑

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-4-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(101mg, 0.4mmol)和

7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(120 mg, 0.33mmol)为原料, 得标题化合物(80 mg, 58%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.41 (s, 1 H), 8.45 - 8.39 (m, 1 H), 8.35 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.57 (s, 2 H), 7.40 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.95 (br. s., 2 H), 4.58 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.36 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 1.72 - 1.67 (m, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 418。

实施例 17



17-1: 7-溴-6-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

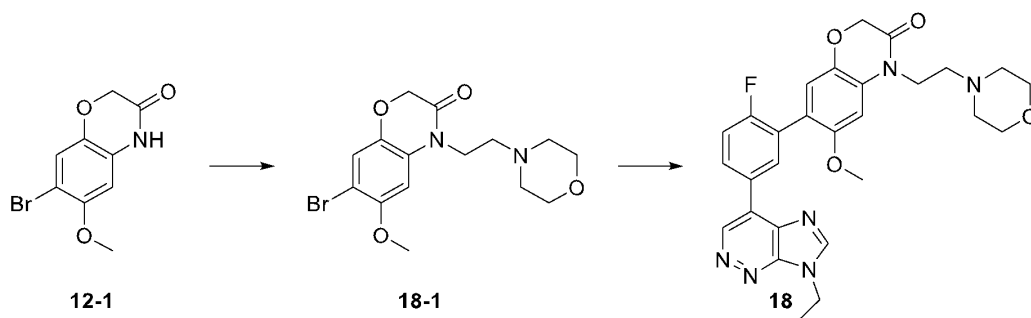
将 7-溴-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(200 mg, 0.77 mmol), 1-(2-氯乙基)吡咯烷盐酸盐(262 mg, 1.54 mmol) 和碳酸铯(753 mg, 2.31 mmol)加到乙腈(10 mL) 中, 在 80°C 下搅拌 0.5 小时后, 再加入 2-溴-N,N-二甲基乙胺盐酸盐(360 mg, 1.54 mmol), 在室温下搅拌 2 小时。反应液过滤后浓缩, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)分离得标题化合物(110 mg, 40%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 356, 358。

17: 7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

实验操作同实施例 1, 以将 7-溴-6-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(100 mg, 0.28 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(100 mg, 0.28 mmol)为原料, 得标题化合物(46 mg, 32%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.35 (s, 1 H), 8.31 - 8.21 (m, 2 H), 8.19 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.32 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.62 - 4.53 (m, 4 H), 4.43 (br. s., 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.10 (br. s., 6 H), 2.03 (br. s., 4 H), 1.68 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 517。

实施例 18



18-1: 7-溴-6-甲氧基-4-(2-(吗啉代基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

7-溴-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(200 mg, 0.77 mmol), 碳酸铯(752.6 mg, 2.31 mmol) 和 4-(2-氯乙基)吗啉(172.8 mg, 1.16 mmol) 加到乙腈(6 mL)60°C搅拌过夜。反应直接上制备板分离纯化(二氯甲烷/甲醇=20/1)得标题化合物(190mg, 66%)。

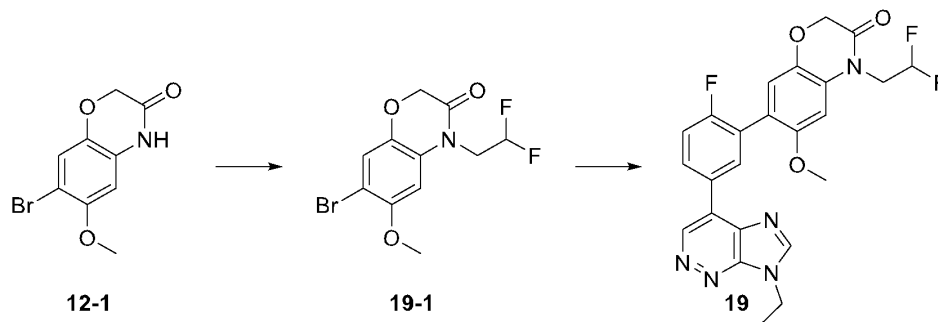
18: 7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-4-(2-(吗啉乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

实验操作同实施例 7, 以 7-溴-6-甲氧基-4-(2-(吗啉代基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(80 mg,

0.22mmol)和 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(100 mg, 0.27 mmol)为原料, 得标题化合物(35 mg, 24%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.36(s, 1H), 8.28(s, 2H), 8.19(d, J=6.8Hz, 1H), 7.34(t, J=8.8Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 6.78(s, 1H), 4.61(s, 2H), 4.60-4.55(m, 2H), 4.13(t, J=6.8Hz, 2H), 3.82(s, 3H), 3.73(br.s., 4H), 2.68 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.59(br.s., 4H), 1.69(s, 3H)。LC-MS: m/z[M+H]⁺=533。

实施例 19



19-1: 7-溴-4-(2,2-二氟乙基)-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

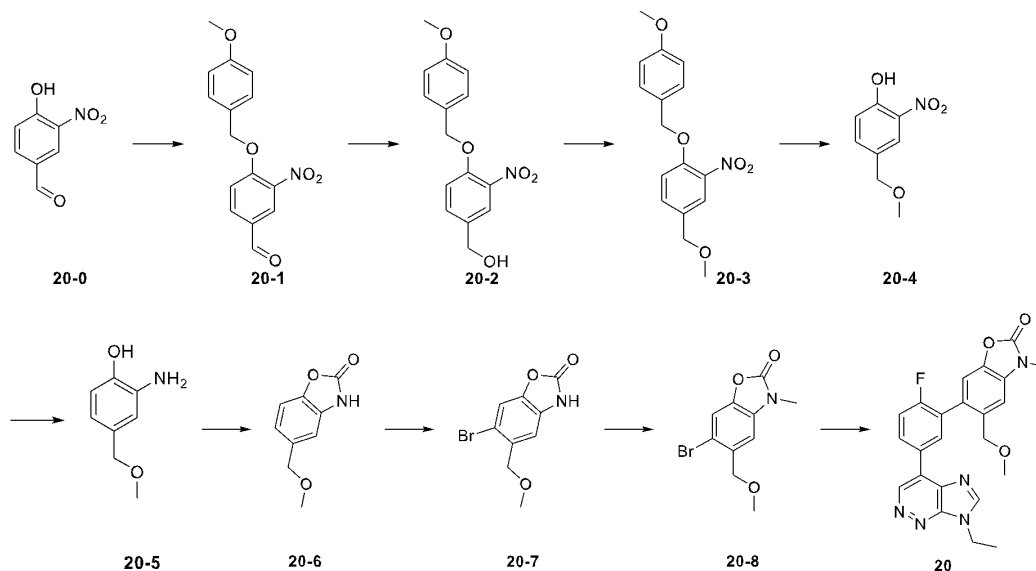
7-溴-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(100 mg, 0.39 mmol), 碳酸铯(381 mg, 1.17 mmol)和 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(36 mg, 0.09 mmol) 加到乙腈(6 mL)60°C 搅拌过夜。反应直接上制备板分离纯化(二氯甲烷/甲醇=20/1)得标题化合物(90mg, 72%)。

19: 4-(2,2-二氟乙基)-7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 7-溴-4-(2,2-二氟乙基)-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(92 mg, 0.29 mmol)和 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(90 mg, 0.24 mmol)为原料, 得标题化合物(70 mg, 63%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.37 (s, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.19 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.34 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.31 - 5.98 (m, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.58 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.37 - 4.27 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 1.69 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z[M+H]⁺=484。

实施例 20



20-1: 4-((4-甲氧基苄基)氧基)-3-硝基苯甲醛

将 4-羟基-3-硝基苯甲醛(5.0 g, 29.92 mmol), 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(7.03 g, 44.88 mmol), 碳酸铯(19.50 g, 59.84 mmol)加入 N, N-二甲基甲酰胺(100 mL)中, 65°C 搅拌 16h。将反应液倒入水(200 mL)中, 用乙酸乙酯(100mL×3)萃取, 分别用 5% 氯化锂, 饱和食盐水洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后得标题化合物(7.0 g, 黄色油状物, 产率: 81%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.94 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.01–6.95 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.76 (s, 3H)。

20-2: (4-((4-甲氧基苄基)氧基)-3-硝基苯基)甲醇

将 4-((4-甲氧基苄基)氧基)-3-硝基苯甲醛(7.0 g, 24.37 mmol)溶于甲醇(150 mL)中, 并于室温下缓慢加入硼氢化钠(4.63 g, 121.84 mmol), 室温搅拌 16h, 将反应液倒入水(200 mL)中, 用乙酸乙酯(100mL×3)萃取, 用饱和食盐水洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后得标题化合物(7.0 g, 黄色油状物, 产率: 99%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93–6.89 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)。

20-3: 1-((4-甲氧基苄基)氧基)-4-(甲氧基甲基)-2-硝基苯

将 4-((4-甲氧基苄基)氧基)-3-硝基苯基)甲醇(6.7 g, 23.16 mmol), 碘甲烷(2.2 mL, 34.74 mmol)溶于无水 N, N-二甲基甲酰胺(134 mL)中, 并于氮气下缓慢加入 60% 氢化钠(1.39 g, 34.74 mmol), 室温搅拌 16h, 将反应液倒入饱和氯化铵(200 mL)中, 用乙酸乙酯(100mL×3)萃取, 分别用 5% 氯化锂, 饱和食盐水洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后得标题化合物(6.8 g, 黄色油状物, 产率: 97.1%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93–6.90 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.39 (s, 3H)。

20-4: 4-(甲氧基甲基)-2-硝基苯酚

将 1-((4-甲氧基苄基)氧基)-4-(甲氧基甲基)-2-硝基苯(7.0 g, 23.08 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中, 并加入三氟乙酸(10.0 mL), 室温搅拌 16h, 将反应液倒入水(100 mL)中, 用二氯甲烷(100mL×3)萃取, 用 10% 碳酸钾(50mL×5)洗涤后, 收集水相, 水相用乙酸乙酯(50mL×3)洗涤后, 用浓盐酸调节 pH=1, 然后用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得标题化合物(3.4 g, 黄色油状物, 产率: 81%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.50 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.34 (s, 3H)。

20-5: 2-氨基-4-(甲氧基甲基)苯酚

将 4-(甲氧基甲基)-2-硝基苯酚(3.5 g, 19.10 mmol)溶于乙醇(70 mL)中, 并加入二氧化铂(350 mg), 此反应于氢气(1atm)下室温搅拌 16h, 过滤, 滤液浓缩得标题化合物(2.1 g, 褐色固体, 产率: 72%)。

20-6: 5-(甲氧基甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

将 2-氨基-4-(甲氧基甲基)苯酚(2.1 g, 13.71 mmol), 溶于无水二氯甲烷(100.0 mL)中, 并分批加入 N,N'-羰基二咪唑(2.45 g, 15.08 mmol), 室温搅拌 16h, 用水(100 mL)淬灭后, 分层, 收集有机层, 水相再用二氯甲烷(100 mL×3)萃取, 旋干后得到一粗品, 正相(二氯甲烷: 乙酸乙酯)纯化后得到标题产物(1.7 g, 褐色固体)产率 69%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.23 (d, 1H), 7.01 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.27 (s, 3H)。LCMS: m/z[M+1]⁺ = 180.0。

20-7: 6-溴-5-(甲氧基甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

将 5-(甲氧基甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(500 mg, 2.79 mmol)溶于冰醋酸(12.5 mL)溶液中, 加入(33%) 氢溴酸/醋酸(1.72 g, 6.98 mmol), 并于室温下搅拌 30 分钟, 冷却至 10 度, 并缓慢滴加(30%) 双氧水(284.6 mg, 2.51 mmol), 控制温度不要超过 10 度, 并于 10 度~室温反应 2h, 将反应液倒入 100 mL 水中, 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 浓缩, prep-HPLC (0.5% HCOOH~乙腈)纯化得到标题化合物(415.0 mg, 白色固体, 产率 57.6%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.82 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.36 (s, 3H)。

20-8: 6-溴-5-(甲氧基甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

将 6-溴-5-(甲氧基甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(431 mg, 1.67 mmol), 悬浮于二甲基亚砜(10.0 mL)的溶液中, 室温下加入碘甲烷 (3.1 mL, 50.1 mmol), 碳酸钾 (461.1 mg, 3.34 mmol), 并于室温下反应 16h, 加入水 (100 mL)淬灭后, 用乙酸乙酯(50 mLx3) 萃取, 再用饱和食盐水(50 mL)洗一次, 旋干后得一粗品, HPLC 制备纯化后得到标题产物(267.7 mg, 白色固体)产率 59%。

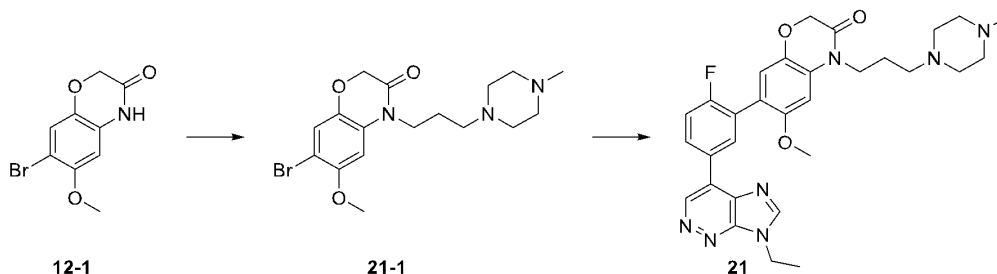
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 7.68 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.34 (s, 3H)。

20: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-(甲氧基甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-5-(甲氧基甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(100.0 mg, 0.37mmol), (2-氟-5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)苯基)硼酸(105.1 mg, 0.37 mmol)为原料, 得到标题化合物 (82 mg, 白色固体)产率 52 %。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 9.57 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.40 (m, 2H), 4.51 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。LCMS: m/z $[M+1]^+ = 434$ 。

实施例 21

**21-1: 7-溴-6-甲氧基-4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮**

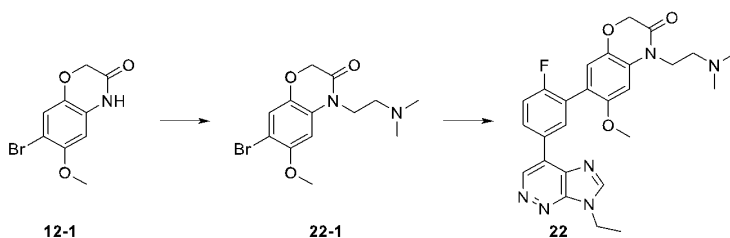
将 7-溴-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (200 mg, 0.77 mmol) 1-(3-氯丙基)-4-甲基哌嗪盐酸盐 (380 mg, 1.54 mmol) 和碳酸铯(750 mg, 2.31 mmol) 依次加到乙腈 (5 mL) 中, 在 80°C 下搅拌 2 小时。反应液过滤后浓缩, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)分离得标题化合物 (200 mg, 65%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 399, 401$ 。

21: 7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮

实验操作同实施例 7, 以 7-溴-4-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (150 mg, 0.38 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪 (140 mg, 0.38 mmol)为原料, 得标题化合物 (120 mg, 56%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.36 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.28 - 8.22 (m, 1 H), 8.19 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 7.33 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 4.62 - 4.54 (m, 4 H), 4.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.60 (br. s., 8 H), 2.51 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.98 - 1.89 (m, 2 H), 1.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 560$ 。

实施例 22



22-1: 7-溴-4-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

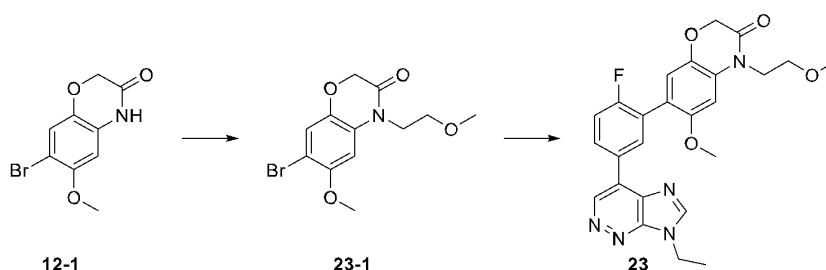
将 7-溴-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (200 mg, 0.77 mmol) 加到四氢呋喃(10 mL)中, 在冰浴下加入氢氧化钠(92 mg, 3.85 mmol), 在室温下搅拌 0.5 小时后, 再加入 2-溴-N,N-二甲基乙胺盐酸盐(360 mg, 1.54 mmol), 在室温下搅拌 2 小时。反应液过滤后浓缩, 制备薄层色谱(乙酸乙酯)分离得标题化合物(120 mg, 47%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 330, 332。

22: 4-(2-(二甲基氨基)乙基)-7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

实验操作同实施例 7, 以 7-溴-4-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (120 mg, 0.36 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(133 mg, 0.36 mmol)为原料, 得白色固体标题化合物(24 mg, 14%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.37 (s, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.20 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.93 (br. s., 1 H), 4.62 - 4.56 (m, 4 H), 4.23 (br. s., 2 H), 3.87 (s, 3 H), 2.77 (br. s., 2 H), 2.50 (br. s., 6 H), 1.70 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 491。

实施例 23

**23-1: 7-溴-6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮**

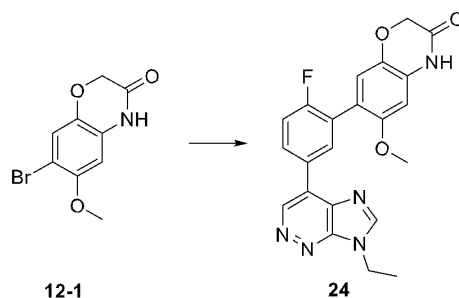
将 7-溴-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(300 mg, 1.16 mmol), 1-溴-2-甲氧基乙烷 (322 mg, 2.32 mmol) 和碳酸钾(481 mg, 3.48 mmol)依次加到甲醇(5 mL)中, 在 45°C 下搅拌 16 小时。反应液反应液过滤后浓缩, 制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离得黄色固体标题化合物(40 mg, 11%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 317, 319。

23: 7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

实验操作同实施例 7, 以 7-溴-6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(60 mg, 0.22 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(81 mg, 0.22 mmol)为原料, 得黄色固体标题化合物(10 mg, 10%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.40 (br. s., 1 H), 8.34 - 8.22 (m, 2 H), 8.18 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 4.62 - 4.52 (m, 3 H), 4.50 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.62 (br. s., 2 H), 2.55 - 2.42 (m, 2 H), 1.86 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 1.69 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 474。

实施例 24

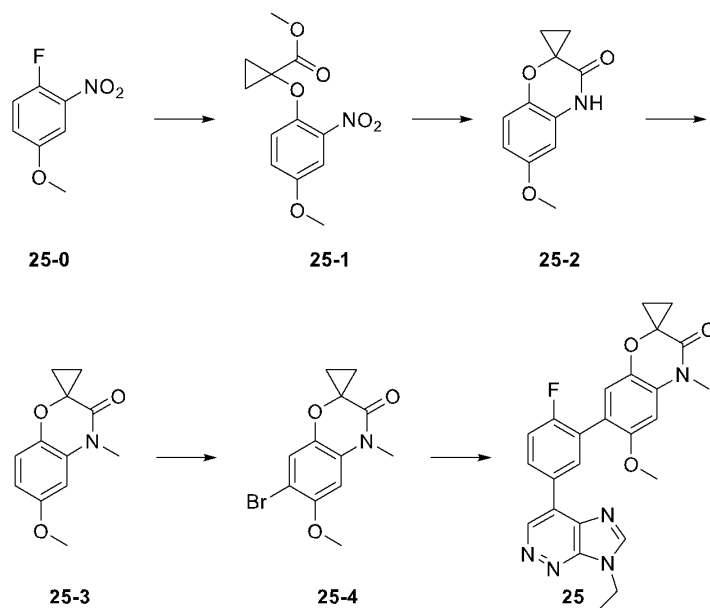


24: 7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

实验操作同实施例 7，以 7-溴-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (100 mg, 0.39 mmol)，7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(144 mg, 0.39 mmol) 为原料，得标题化合物 (68 mg, 42%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 10.76 (s, 1 H), 9.50 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.41 - 8.35 (m, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.51 - 4.43 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 1.51 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 420。

实施例 25

**25-1: 1-(4-甲氧基-2-硝基苯氧基)环丙烷-1-羧酸甲酯**

1-氟-4-甲氧基-2-硝基苯(1 g, 5.85 mmol)，钠氢 (420 mg, 17.52 mmol) 和 1-羟基环丙烷-1-羧酸甲酯(1.06 g, 8.76 mmol)加到四氢呋喃中(10 ml) 0°C 搅拌两小时。将反应液浓缩上制备板分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得标题化合物(1.1 g, 71%)。

25-2: 6-甲氧基螺[苯并[b][1,4]噁嗪-2,1'-环丙烷]-3(4H)-酮

1-(4-甲氧基-2-硝基苯氧基)环丙烷-1-羧酸甲酯(1 g, 3.74 mmol)和 Fe (1.04 g, 18.7 mmol)加到乙酸中(6 ml) 80°C 搅拌一小时。将反应液浓缩加适量甲醇上制备板分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得标题化合物(550 mg, 71%)。

25-3: 6-甲氧基-4-甲基螺[苯并[b][1,4]噁嗪-2,1'-环丙烷]-3(4H)-酮

6-甲氧基螺[苯并[b][1,4]噁嗪-2,1'-环丙烷]-3(4H)-酮 (550 mg, 2.65 mmol)，碳酸铯(2.59 g, 7.95 mmol)和碘甲烷 (2.59 mg, 7.95 mmol)加到甲醇中(8 ml)室温搅拌过夜。将反应液过滤浓缩，母液上制备板分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得标题化合物(400 mg, 68.22%)。

25-4: 7-溴-6-甲氧基-4-甲基螺[苯并[b][1,4]噁嗪-2,1'-环丙烷]-3(4H)-酮

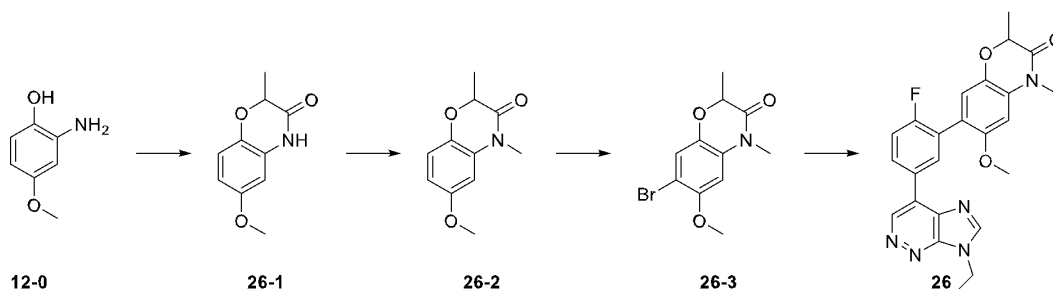
6-甲氧基-4-甲基螺[苯并[b][1,4]噁嗪-2,1'-环丙烷]-3(4H)-酮(200 mg, 0.9 mmol)，HBr(0.3 mL) 和双氧水(0.1 mL) 加到醋酸中(10 mL)中室温搅拌一个小时。将反应加入大量水，产物从反应体系中析出，将反应液过滤浓缩得标题化合物(110 mg, 41%)。

25: 7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-4-甲基螺[苯并[b][1,4]噁嗪-2,1'-环丙烷]-3(4H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 7-溴-6-甲氧基-4-甲基螺[苯并[b][1,4]噁嗪-2,1'-环丙烷]-3(4H)-酮(97 mg, 0.32 mmol)和 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(100 mg, 0.27 mmol)为原料, 得标题化合物(57 mg, 46%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.36 (br. s., 1 H), 8.31 - 8.23 (m, 2 H), 8.18 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.33 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.58 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.49 - 3.41 (m, 3 H), 1.73 - 1.68 (m, 3 H), 1.45 - 1.38 (m, 2 H), 1.25 - 1.21 (m, 2 H)。LCMS: m/z[M+H]⁺=460。

实施例 26



26-1: 6-甲氧基-2-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

2-氨基-4-甲氧基苯酚(500 mg, 3.59 mmol), 碳酸铯(2.34 g, 7.18 mmol)和 2-溴丙酸乙酯(650 mg, 3.59 mmol)加到 N, N-二甲基甲酰胺中(8 mL)95°C 搅拌过夜。反应液用乙酸乙酯和水萃取三次, 有机相浓缩直接上制备板分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得标题化合物(500 mg, 72.09%)。

26-2: 6-甲氧基-2,4-二甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

6-甲氧基-2-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(500 mg, 2.59 mmol), 碳酸铯(2.53 g, 7.77 mmol)和碘甲烷(1.85 mg, 12.95 mmol) 加到甲醇中(20 mL)室温搅拌过夜。反应液直接上制备板分离纯化(二氯甲烷/甲醇=30/1)得标题化合物(400 mg, 74.6%)。

26-3: 7-溴-6-甲氧基-2,4-二甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

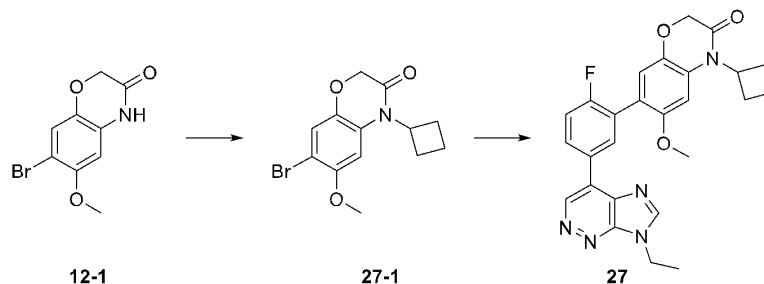
6-甲氧基-2,4-二甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(400 mg, 1.93 mmol), HBr(0.5 mL)和双氧水(0.2 mL)加到醋酸中(20 mL)中室温搅拌一个小时。将反应加入大量水, 产物从反应体系中析出, 将反应液过滤浓缩得标题化合物(190 mg, 34%)。

26: 7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-2,4-二甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 2-(5-溴-6-乙氧基吡啶-2-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑(92 mg, 0.32 mmol)和 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(100 mg, 0.27 mmol)为原料, 得标题化合物(60 mg, 50%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.37 (s, 1 H), 8.30 - 8.25 (m, 2 H), 8.19 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.34 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.67 - 4.62 (m, 1 H), 4.59 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.44 (s, 3 H), 1.72 - 1.69 (m, 3 H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z[M+H]⁺=448。

实施例 27



27-1: 7-溴-4-环丁基-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

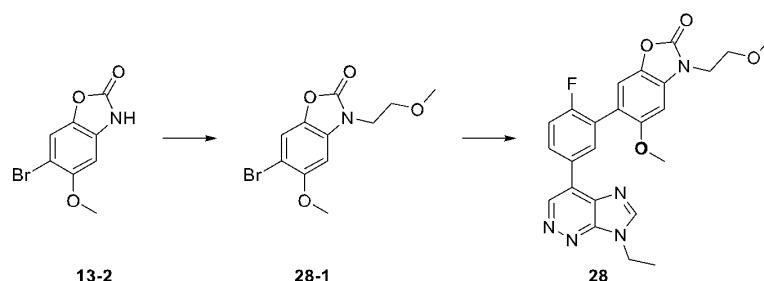
将 7-溴-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(300 mg, 1.16 mmol), 环丁基溴(235 mg, 1.74 mmol)和碳酸钾(481 mg, 3.48 mmol)依次加到 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 在 80°C 下搅拌 2 小时。反应液反应液过滤后浓缩, 制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离得白色固体标题化合物 (110 mg, 30%)。LCMS: m/z $[M+H]^+$ = 313, 315。

27: 4-环丁基-7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

实验操作同实施例 1, 以将 7-溴-4-环丁基-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(100 mg, 0.32 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(117 mg, 0.32 mmol)为原料, 得黄色固体标题化合物 (17 mg, 11%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 9.40 (br. s., 1 H), 8.34 - 8.22 (m, 2 H), 8.18 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 4.62 - 4.52 (m, 3 H), 4.50 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.62 (br. s., 2 H), 2.55 - 2.42 (m, 2 H), 1.86 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 1.69 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LCMS: m/z $[M+H]^+$ = 474。

实施例 28

**28-1: 6-溴-5-甲氧基-3-(2-甲氧基乙基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮**

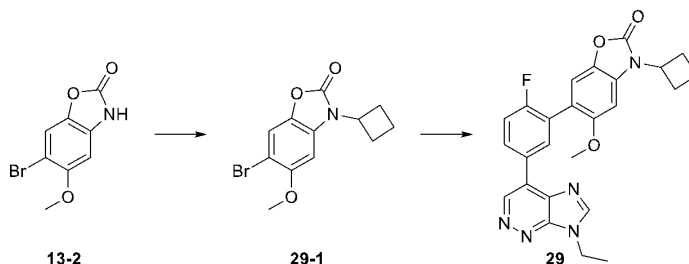
6-溴-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(200 mg, 0.82 mmol)加入 N, N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 加碳酸钾(113 mg, 0.82 mmol), 1-溴-2-甲氧基乙烷(0.77 mL, 0.82 mmol), 80°C 搅拌 5 h。反应液倒入水中, 用乙酸乙酯(100 mLx3)萃取, 浓缩, 柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化得标题化合物为白色固体(70 mg, 产率 57%)。LCMS: m/z $[M+H]^+$ = 302。

28: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基-3-(2-甲氧基乙基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-5-甲氧基-3-(2-甲氧基乙基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(70 mg, 0.23 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(66.28 mg, 0.23 mmol)为原料, 得标题化合物(43 mg, 产率 40%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.56 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.45 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 1.56 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 464.2。

实施例 29



29-1: 6-溴-3-环丁基-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

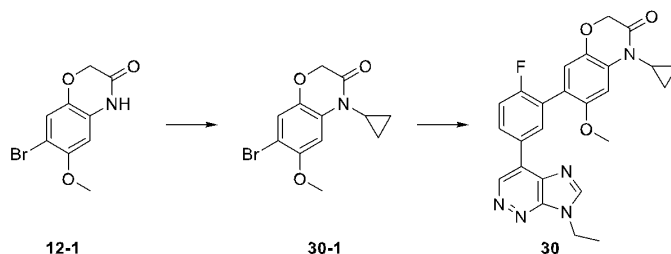
6-溴-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(100 mg, 0.41 mmol)加入 N, N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 加溴代环丁烷(1.11 g, 8.19 mmol), 碳酸钾(113.27 mg, 0.82 mmol), 加热到 80°C 搅拌 5 h。反应液倒入水中, 用乙酸乙酯(50 mLx3)萃取, 浓缩, 柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化得标题化合物为粉色固体(130 mg)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =298。

29: 3-环丁基-6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-3-环丁基-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(130 mg, 0.44 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(124.74 mg, 0.44 mmol)为原料, 得标题化合物(45 mg, 产率 22%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.59 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.56–8.35 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.95–4.74 (m, 1H), 4.52 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.42–2.30 (m, 2H), 1.99–1.75 (m, 2H), 1.56 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =460。

实施例 30

**30-1: 7-溴-4-环丙基-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮**

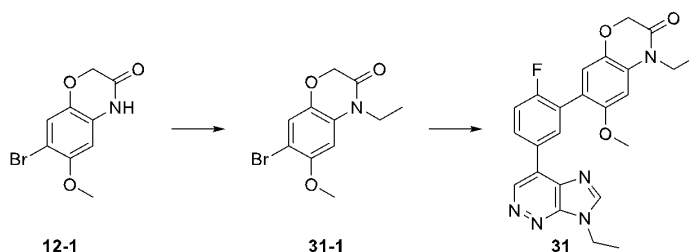
将 7-溴-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (500 mg, 1.94 mmol), 醋酸铜 (352 mg, 1.94 mmol), 碳酸铯 (316 mg, 0.97 mmol), 环丙基硼酸 (330 mg, 3.88 mmol) 和联吡啶 (460 mg, 5.82 mmol) 依次加到甲苯 (10 mL) 中, 在 110°C 下搅拌 2 小时。反应液过滤后浓缩, 制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离得标题化合物 (190 mg, 33%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =299, 231。

30: 4-环丙基-7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

实验操作同实施例 7, 以 7-溴-4-环丙基-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(190 mg, 0.70 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪(258 mg, 0.70 mmol)为原料, 得白色固体标题化合物(99 mg, 33%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.38 (s, 1 H), 8.31 - 8.22 (m, 2 H), 8.18 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.33 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.00 (br. s., 2 H), 4.63 - 4.51 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 2.80 (br. s., 1 H), 1.69 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.26 - 1.19 (m, 4 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =434。

实施例 31

**31-1: 7-溴-4-乙基-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮**

将 7-溴-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(500 mg, 1.94 mmol), 碘乙烷(454 mg, 2.91 mmol)

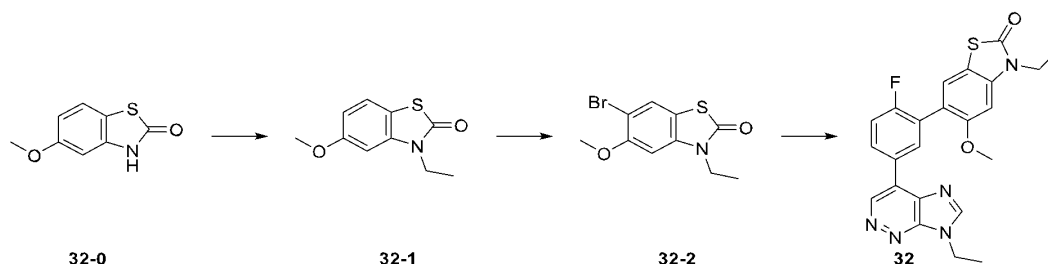
和碳酸钾(804 mg, 5.82 mmol)依次加到甲醇 (5 mL)中, 在 45°C 下搅拌 16 小时。反应液过滤后浓缩, 制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离得标题化合物(200 mg, 36%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =287, 289。

31: 4-乙基-7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮

实验操作同实施例 7, 以 7-溴-6-甲氧基-4-(2-甲氧基乙基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮(200 mg, 0.70 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(258 mg, 0.70 mmol)为原料, 得黄色固体标题化合物(72 mg, 23%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.34 (s, 1 H), 8.31 - 8.20 (m, 2 H), 8.17 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.31 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.61 - 4.50 (m, 4 H), 4.02 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 1.66 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =448。

实施例 32



32-1: 3-乙基-5-甲氧基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

将 5-甲氧基-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-2-酮(CAS: 15193-51-8 300mg, 1.7mmol)溶于 10mL 甲醇中, 加入碘乙烷(1.3g, 8.3mmol)和碳酸钾(0.5g, 3.3mmol)加热至 40 摄氏度搅拌 2 小时, 过滤碳酸钾, 浓缩, 制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=3: 1)得到黄色固体标题化合物(200mg, 57%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =210。

32-2: 6-溴-3-乙基-5-甲氧基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

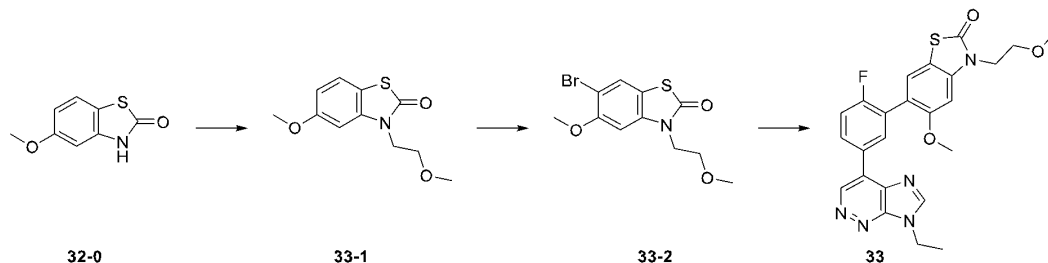
将 3-乙基-5-甲氧基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(200mg, 0.96mmol)溶于 2mL 醋酸中, 加入 33%氢溴酸醋酸溶液(588mg, 2.4mmol)室温搅拌 30 分钟后冷却至 0 摄氏度, 加入双氧水(163mg, 1.44mmol)后升至室温搅拌 2 小时, 加入水, 大量固体析出, 过滤, 干燥, 浓缩, 制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=3: 1)得到白色固体标题化合物(100mg, 36%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =288。

32: 3-乙基-6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(120mg, 0.33mmol), 6-溴-3-乙基-5-甲氧基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(100mg, 0.33mmol)为原料, 得到白色固体标题化合物(16mg, 11%)。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) 9.37 (br. s., 1 H) 8.18 - 8.34 (m, 3 H) 7.41 (s, 1 H) 7.34 (t, J =8.80 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 4.59 (q, J =6.85 Hz, 2 H) 4.03 - 4.12 (m, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 1.67 - 1.70 (m, 3 H) 1.41 (t, J =6.85 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =450。

实施例 33



33-1: 5-甲氧基-3-(2-甲氧基乙基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

将 5-甲氧基-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-2-酮(CAS: 15193-51-8 300mg, 1.7mmol)溶于 10mL 乙腈中, 加入 1-溴-2-甲氧基乙烷(346mg, 2.5mmol)和碳酸铯(1.1g, 03.3mmol)加热至 60 摄氏度搅拌过夜, 过滤碳酸铯, 浓缩, 制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=3: 1)得到黄色固体标题化合物(200mg, 50%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 241$ 。

33-2: 6-溴-5-甲氧基-3-(2-甲氧基乙基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

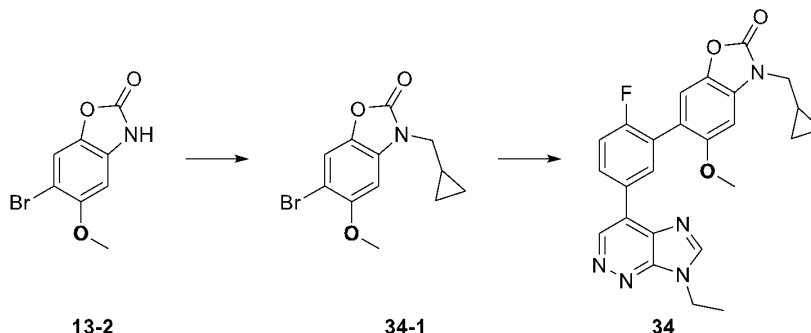
将 5-甲氧基-3-(2-甲氧基乙基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(200mg, 0.96mmol)溶于 2mL 醋酸中, 加入 33% 氢溴酸醋酸溶液(588mg, 2.4mmol)室温搅拌 30 分钟后冷却至 0 摄氏度, 加入双氧水(163mg, 1.44mmol)后升至室温搅拌 2 小时, 加入水, 大量固体析出, 过滤, 干燥, 浓缩, 制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1)得到白色固体标题化合物(120mg, 39%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 318$ 。

33: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基-3-(2-甲氧基乙基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(129mg, 0.35mmol), 6-溴-5-甲氧基-3-(2-甲氧基乙基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(110mg, 0.35mmol)为原料, 得到白色固体标题化合物(125mg, 74%)。

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) 9.37 (s, 1 H) 8.20 - 8.32 (m, 3 H) 7.31 - 7.40 (m, 2 H) 6.95 (s, 1 H) 4.59 (q, $J=7.34$ Hz, 2 H) 4.19 (t, $J=5.14$ Hz, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 3.74 (t, $J=5.14$ Hz, 2 H) 3.38 (s, 3 H) 1.69 (t, $J=7.34$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 480$ 。

实施例 34

**34-1: 6-溴-3-(环丙基甲基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮**

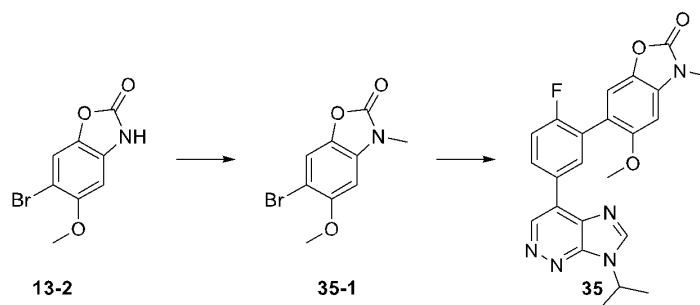
在氮气的惰性气氛下, 将 6-溴-5-甲氧基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(100 mg, 0.4 mmol)用 N-甲基吡咯烷酮(10 mL)溶解后, 在 0°C 下加入氰化钠(40 mg, 1.0 mmol), 加完室温搅拌 15 分钟后, 加(溴甲基)环丙烷(108 mg, 0.8 mmol)搅拌 2 小时。反应液倒入冰水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(100 mLx3)萃取, 旋干后柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=4:1)纯化得到标题产物(110 g, 产率 90 %)黄色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 298.0$ 。

34: 3-(环丙基甲基)-6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-3-(环丙基甲基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(75 mg, 0.25 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(86 mg, 0.3 mmol)为原料, 得标题化合物(30 mg, 产率 26%)白色固体。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 9.40 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31-8.22 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.59 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.28 (m, 1H), 0.70-0.60 (m, 2H), 0.49 (m, 2H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 460$ 。

实施例 35



35-1: 6-溴-5-甲氧基-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

6-溴-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(200 mg, 0.82 mmol)加入二甲亚砜(20 mL)中, 加碘甲烷(1.53 mL, 24.59 mmol), 碳酸铯(534 mg, 1.64 mmol), 80°C搅拌 3 h。反应液倒入水中, 乙酸乙酯(40 mLx3)萃取, 浓缩, 柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化得标题化合物为紫色固体(130 mg, 产率 49%)。

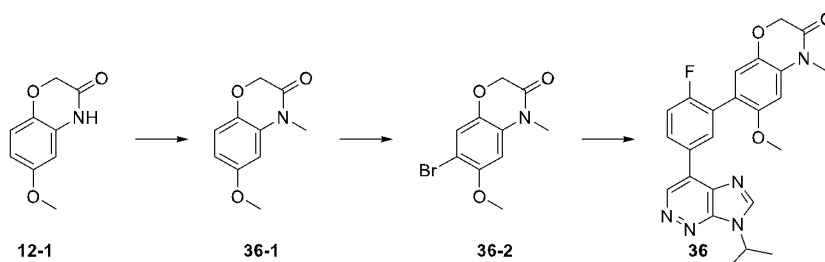
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 7.64 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.35 (s, 3H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=258$ 。

35: 6-(2-氟-5-(7-异丙基-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-4-基)苯基)-5-甲氧基-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-5-甲氧基-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(30 mg, 0.12 mmol), (2-氟-5-(7-异丙基-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-4-基)苯基)硼酸(44 mg, 0.12 mmol)为原料, 得标题化合物(40 mg, 产率 77%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=434.2$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.60 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.70–8.40 (m, 2H), 7.61–7.45 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 1.68 (m, 6H)。

实施例 36



36-1: 6-甲氧基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噻唑-3(4H)-酮

将 6-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噻唑-3(4H)-酮(500mg, 2.8mmol), 碳酸铯(2.8g, 8.4mmol)和碘甲烷(800mg, 5.6mmol)依次加入到 20mL 甲醇中, 加热至 35 摄氏度搅拌 2 小时, 过滤碳酸铯, 浓缩, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=30: 1), 得到棕色固体标题化合物(400mg, 74%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=194$ 。

36-2: 7-溴-6-甲氧基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噻唑-3(4H)-酮

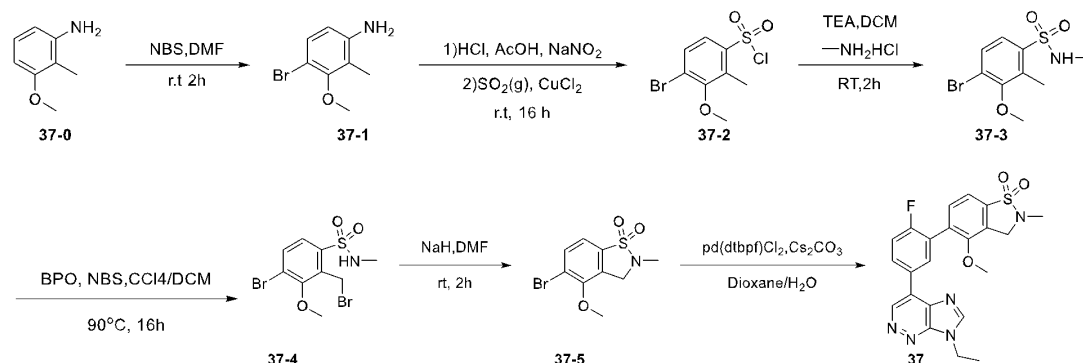
将 6-甲氧基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噻唑-3(4H)-酮(400mg, 2mmol), 溶于 5 mL 的醋酸中, 加入 3M 溴化氢醋酸溶液 2mL 室温搅拌 30 分钟后冷却至 0 摄氏度, 加入双氧水 1mL 后升至室温搅拌 2 小时, 加水, 大量固体析出, 用二氯甲烷萃取, 干燥, 浓缩, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=30: 1), 得到白色固体标题化合物(180mg, 32%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=272$ 。

36: 7-(2-氟-5-(7-异丙基-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-4-基)苯基)-6-甲氧基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噻唑-3(4H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 7-溴-6-甲氧基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噻唑-3(4H)-酮(151 mg, 0.55 mmol)和 4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯基)-7-异丙基-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑 (141 mg, 0.37 mmol) 为原料, 得标题化合物(140 mg, 85%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 9.53 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 7.47 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 5.13 - 5.08 (m, 1 H), 4.67 - 4.62 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 1.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448$ 。

实施例 37



37-1: 4-溴-3-甲氧基-2-甲基苯胺

将 3-甲氧基-2-甲基苯胺(5.48 g, 40.0 mmol), 加入到 N, N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中。然后分批加入 N-溴代丁二酰亚胺 (7.2g, 40.0mmol), 室温条件下反应 2 h。反应液倒入水(200 mL)中, 乙酸乙酯 (100mL x 3) 萃取, 有机相旋干后柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯 = 4:1), 得到灰色标题化合物固体 (3.5 g, 产率 41%)。LCMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 216.1$ 。

37-2: 4-溴-3-甲氧基-2-甲基苯磺酰氯

将 4-溴-3-甲氧基-2-甲基苯胺(2.0 g, 9.3 mmol)溶解于盐酸(8 mL)、醋酸(4 mL)和乙腈 (30 mL) 混合溶液中, 搅拌 10 分钟后降至 0°C 滴加亚硝酸钠 (5N, 2 mL) 并反应 30 分钟, 滴加饱和的二氧化硫醋酸溶液(5 mL), 控制温度不超过 5°C 并保持 10 分钟。再滴加氯化铜水溶液 (2.4 g, 2 mL/g) 并恢复至室温反应 16 h, 倒入水(100 mL)中, 乙酸乙酯(100mL x 3)萃取, 有机相用盐水洗, 饱和碳酸氢钠洗至弱碱性, 干燥, 浓缩得到灰色标题化合物粗品 1.5g。LCMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 298.9$ 。

37-3: 4-溴-3-甲氧基-N,2-二甲基苯磺酰胺

将 4-溴-3-甲氧基-2-甲基苯磺酰氯 (200 mg, 0.67mmol) 和甲胺盐酸盐 (90 mg, 1.33 mmol) 依次加入到二氯甲烷(10 mL)中。然后, 逐滴加入三乙胺 (203 mg, 2.01 mmol), 室温条件下反应 2 h。反应液倒入水(50 mL)中, 乙酸乙酯(50mL x 3)萃取旋干得到灰色标题化合物固体 (200 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.66 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.61 (s, 3H)。LCMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 294$ 。

37-4: 4-溴-2-(溴甲基)-3-甲氧基-N-甲基苯磺酰胺

将原料 4-溴-3-甲氧基-N,2-二甲基苯磺酰胺 (200 mg, 0.67mmol) 与过氧化二苯甲酰(100 mg, 0.41 mmol) 加入到四氯化碳 (10 mL) 与二氯甲烷 (4 mL) 混合溶液中。将原料 N-溴代丁二酰亚胺 (145 mg, 0.81 mmol) 分批加入到反应液中。90°C 下反应过夜。反应液中加水(100mL), 乙酸乙酯(50mL x 3)萃取浓缩, 柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 20%-30%), 得白色标题化合物固体(110 mg, 产率 44%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 7.94-7.84 (m, 2H), 7.55 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.04-3.97 (m, 3H), 2.49 (s, 3H)。LCMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373$ 。

37-5: 5-溴-4-甲氧基-2-甲基-2,3-二氢苯并[d]异噻唑 1,1-二氧化物

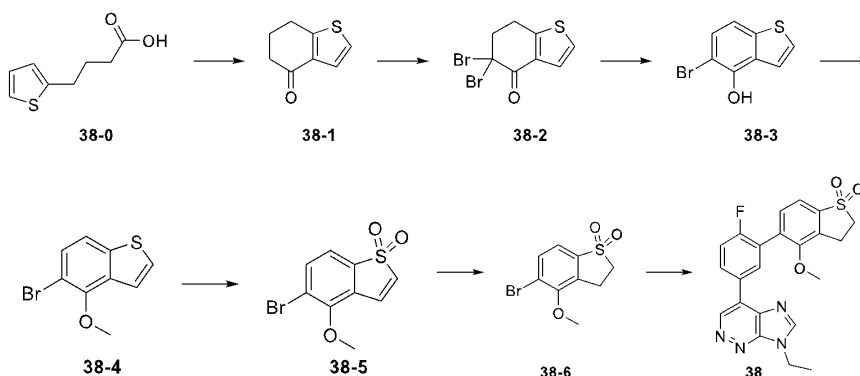
将 4-溴-2-(溴甲基)-3-甲氧基-N-甲基苯磺酰胺(110 mg, 0.29 mmol) 加入到 N, N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中。常温下加入氢氧化钠 (14 mg, 0.35 mmol) 反应 1 小时。倒入水(50mL)中, 乙酸乙酯(50mL x 3) 萃取旋干, TLC 板纯化 (石油醚/乙酸乙酯= 4:1), 得到白色标题化合物固体(10 mg, 产率 11.8%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.65 (m, 1H), 7.49-7.30 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.89 (s, 3H)。LCMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 292$ 。

37: 5-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-4-甲氧基-2-甲基-2,3-二氢苯并[d]异噻唑 1,1-二氧化物

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-4-甲氧基-2-甲基-2,3-二氢苯并[d]异噻唑 1,1-二氧化物 (10 mg, 0.034 mmol)和(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(10 mg, 0.035mmol)为原料, 得到白色标题化合物固体 (2.7mg, 产率 18%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.59 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.57 (t, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.52 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。LCMS: m/z [$M+1$] $^+$ = 454。

实施例 38



38-1: 6,7-二氢苯并[b]噻吩-4-(5H)-酮

将 4-(噻吩-2-基)丁酸 (5000 mg, 29.37 mmol) 和三氟乙酸酐 (18510 mg, 88.11 mmol) 依次加到三氟乙酸 (40 mL) 中, 在室温下搅拌 2 小时。把反应液浓缩, 加入水 (40 mL), 水相经乙酸乙酯 (30 mL x 3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得棕色液体标题化合物 (5400 mg, 粗产物)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.39 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 3.04 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 2.59 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 2.22 (q, $J = 6.2$ Hz, 2 H)。

38-2: 5,5-二溴-6,7-二氢苯并[b]噻吩-4-(5H)-酮

将乙酸乙酯(20 mL), 6,7-二氢苯并[b]噻吩-4-(5H)-酮 (5000 mg, 32.85 mmol) 和溴化铜 (14670 mg, 65.7 mmol) 依次加到氯仿 (20 mL) 中, 在 80°C 下敞口搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤出的固体经硅胶柱纯化(石油醚 : 乙酸乙酯 = 100 : 1)得产物缩得棕色固体标题化合物 (1500 mg, 15%)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.47 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 3.15 (s, 4 H)。

38-3: 5-溴苯并[b]噻吩-4-醇

将 5,5-二溴-6,7-二氢苯并[b]噻吩-4-(5H)-酮 (1400 mg, 4.52 mmol) 和碳酸锂 (1000 mg, 13.56 mmol) 依次加到 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 在 100°C 下搅拌 3 小时。反应液加入水 (50 mL), 水相经乙酸乙酯 (30 mL x 3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得白色固体标题化合物 (1000 mg, 94%)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.52 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 7.40 - 7.35 (m, 2 H), 7.34 - 7.30 (m, 1 H), 6.32 (br. s., 1 H)。

38-4: 5-溴-4-甲氧基苯并[b]噻吩

将 5-溴苯并[b]噻吩-4-醇 (1000 mg, 4.37 mmol), 硫酸二甲酯 (1650 mg, 13.11 mmol) 和碳酸钾 (1810 mg, 13.11 mmol) 依次加到丙酮 (40 mL) 中, 在 50°C 下搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤渣经丙酮 (5 mL x 3)洗涤, 滤液减压浓缩后, 加甲醇(20 mL)溶解, 加入氢氧化钠(600 mg), 在室温下搅拌 0.5 h 淬灭多余的硫酸二甲酯。然后过滤, 把滤液减压浓缩得棕色固体标题化合物 (1000 mg, 97%)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.52 - 7.42 (m, 4 H), 4.00 (s, 3 H)。

38-5: 5-溴-4-甲氧基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物

将 5-溴-4-甲氧基苯并[b]噻吩 (600 mg, 2.47 mmol) 和过硫酸氢钾 (4555 mg, 7.41 mmol) 依次加

到甲醇 (5 mL) 四氢呋喃 (5 mL) 水 (5 mL) 的混合溶剂中, 在 40°C 下搅拌 16 小时。反应液加入水 (100 mL) 稀释, 过滤烘干得白色固体标题化合物 (500 mg, 74%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 276, 278$ 。

38-6: 5-溴-4-甲氧基-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物

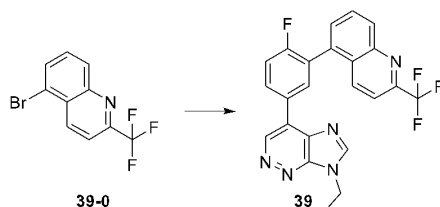
将 5-溴-4-甲氧基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 (200 mg, 0.73 mmol) 和氰基硼氢化钠 (55 mg, 1.46 mmol) 依次加到乙醇 (10 mL) 中, 在室温下搅拌 2 小时。反应液加入盐酸水溶液 (1M) 调至弱酸, 加入水 (20 mL) 稀释, 分液, 水相经二氯甲烷 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂得白色固体标题化合物 (150 mg, 74%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 278, 280$ 。

38: 5-(5-(7-乙基 7H 咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-4-甲氧基 - 2,3-二氢苯并[b]噻吩-1,1-二氧化物

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-4-甲氧基-2,3-二氢苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 (120 mg, 0.43 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪 (158 mg, 0.43 mmol) 为原料, 得白色固体标题化合物 (40 mg, 21%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 9.40 (br. s., 1 H), 8.38 - 8.28 (m, 3 H), 7.64 - 7.52 (m, 2 H), 7.41 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.59 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 3.60 - 3.52 (m, 2 H), 3.51 - 3.42 (m, 2 H), 1.70 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 439$ 。

实施例 39

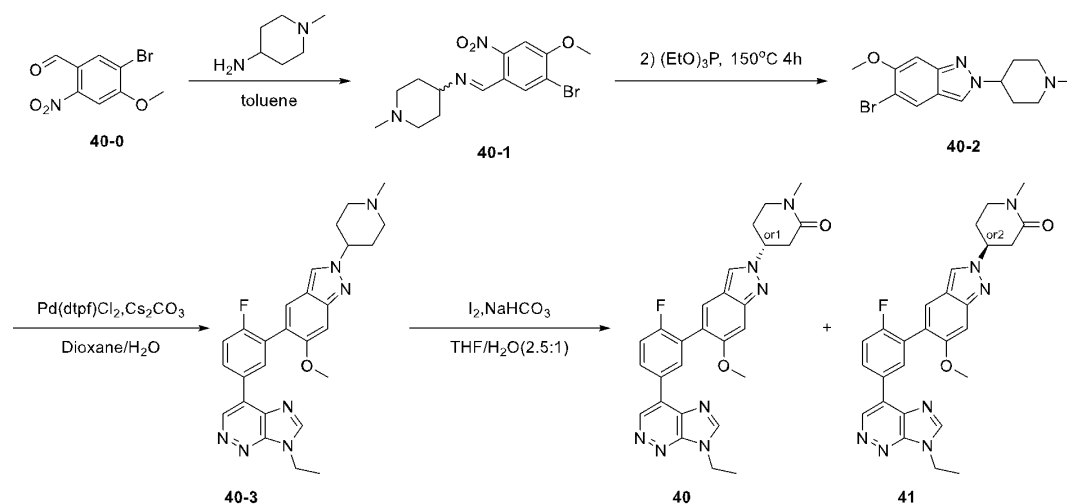


39: 5-(5-(7-乙基 7H 咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-2-(三氟甲基)噻吩

实验操作同实施例 1, 以乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪 (100mg, 0.27mmol), 5-溴-2-(三氟甲基)噻吩 (74mg, 0.27mmol) 为原料, 得标题化合物白色固体 (68mg, 55.31%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 9.41 (s, 1 H), 8.42 - 8.22 (m, 5 H), 7.94 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.81 - 7.70 (m, 2 H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.60 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.70 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 438$ 。

实施例 40、实施例 41



40-1: 1-(5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)甲胺

将 5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛(780 mg, 3.0 mmol), 1-甲基哌啶-4-胺(342 mg, 3.0 mmol)加入甲苯(50 mL)中, 110°C 搅拌 16 小时。将反应液浓缩得标题化合物为黄褐色油状物(1.0 g, 产率 94%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 356

40-2: 5-溴-6-甲氧基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑

将 1-(5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)甲胺(1.0 g, 2.8 mmol)用磷酸三乙酯(20 mL)溶解, 150 °C 反应 2 小时后。反应液直接柱层析(二氯甲烷: 甲醇=12:1)纯化得标题化合物为黄色固体(650 mg, 产率 71 %)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 324

40-3: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-6-甲氧基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑(324 mg, 1.0 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪(286 g, 1.0 mmol)为原料, 得到黄褐色固体(200 mg, 产率 37%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 486。

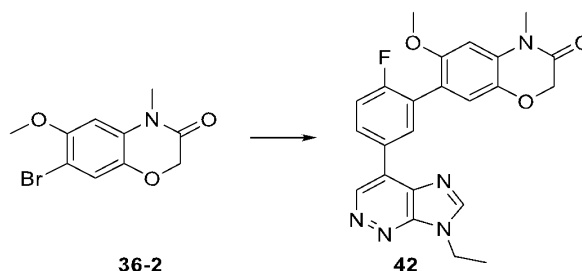
实施例 40: rel-(R)-4-(5-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-2H-吡唑-2-yl)-1-甲基哌啶-2-酮**实施例 41: rel-(S)-4-(5-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-2H-吡唑-2-yl)-1-甲基哌啶-2-酮**

将 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪(175 mg, 0.36 mmol)用四氢呋喃(20 mL)溶解, 加入碳酸氢钠(303 mg, 3.6 mmol)单质碘(916 mg, 3.6 mmol)和水(8 mL), 30 °C 下搅拌 24 小时后, 将反应液倒入水(50 mL)中, 乙酸乙酯萃取(50 mLx3), 干燥, 浓缩, 柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=10: 1)得到黄色固体(120 mg), HPLC 制备纯化得到白色固体(60 mg)。然后, SFC 手性拆分得实施例 40 和实施例 41。拆分方法: Instrument: MG II preparative SFC (SFC-1); Column: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10 μ m; Mobile phase: A for CO₂ and B for Isopropanol; Gradient: B 55%; Flow rate: 80 mL/min; Back pressure: 100 bar; Column temperature: 38°C; Wavelength: 220nm。

实施例 40: 得到标题产物(7.2 mg, 白色固体, 第二个峰)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.43 (brs, 1H), 8.35 (m, 2H), 8.23 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.59 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.70 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 500。

实施例 41: 得标题产物(6.2 mg, 白色固体, 第一个峰)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.41 (brs, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.59 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.53–3.39 (m, 1H), 3.39–3.28 (m, 1H), 3.19–3.05 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.67–2.52 (m, 1H), 2.48 (s, 1H), 1.69 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 500。

实施例 42

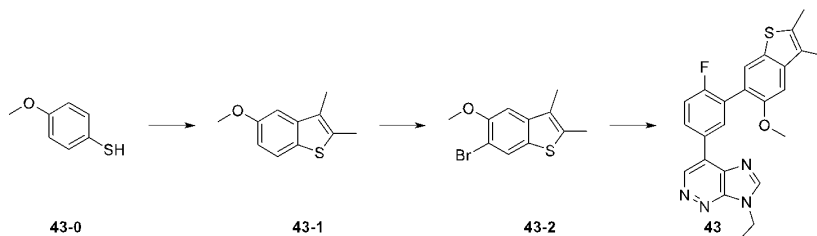
**42: 7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮**

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪(220mg, 0.6mmol), 7-溴-6-甲氧基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(160mg, 0.6mmol)

为原料, 得到棕色固体标题化合物(97mg, 37%)。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) 9.54 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 8.37 - 8.46 (m, 2 H) 7.43 - 7.51 (m, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 6.93 (s, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 4.50 (d, $J=7.34$ Hz, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 1.55 (t, $J=7.09$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=434$ 。

实施例 43



43-1: 5-甲氧基-2,3-二甲基苯并[b]噻吩

4-甲氧基苯硫酚(501mg, 3.57mmol)加入反应瓶中, 0°C 搅拌 15 分钟。氢氧化钠(285mg, 7.14mmol)溶于水(3ml)中缓慢加入反应液, 加完后 0°C 搅拌 30 分钟。3-溴-2-丁酮(1g, 6.62mmol)缓慢加至反应液, 加完后室温搅拌 1 小时。反应液倒入水(30ml)中, 二氯甲烷萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品中间体。多聚磷酸(3.24g, 39.5mmol)、上步粗品缓慢加到反应瓶中, 150°C 搅拌 1 小时。反应液冷却至室温, 倒入水(30ml)中, 二氯甲烷萃取, 有机相浓缩。柱层析(石油醚/乙酸乙酯=50/1)得标题化合物黄色油状液滴(480mg, 57%)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 7.61 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 6.93 (dd, $J=2.0, 8.8$ Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H)。

43-2: 6-溴-5-甲氧基-2,3-二甲基苯并[b]噻吩

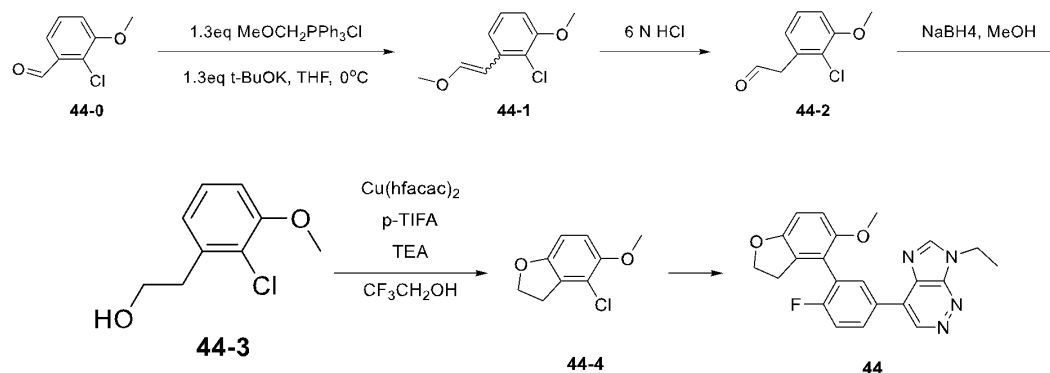
5-甲氧基-2,3-二甲基苯并[b]噻吩(480mg, 2.5mmol)加到乙醚(3ml)中, 0°C 搅拌 10 分钟。液溴(400mg, 2.5mmol)溶于乙醚(2ml)中, 0°C 下缓慢滴加至反应液。加完后, 缓慢升至室温继续搅拌 1 小时。反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液(30ml), 室温搅拌 10 分钟, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥, 浓缩, HPLC 制备得标题化合物与 4-溴-5-甲氧基-2,3-二甲基苯并[b]噻吩棕色固体(240mg)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 7.87 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H)。

43: 7-乙基-4-(4-氟-3-(5-甲氧基-2,3-二甲基苯并[b]噻吩-6-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(70mg, 0.19mmol), 6-溴-5-甲氧基-2,3-二甲基苯并[b]噻吩(103mg, 0.19mmol)为原料, 得标题化合物白色固体(11mg, 13%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ 9.37 (s, 1 H), 8.32 - 8.19 (m, 3 H), 7.69 (s, 1 H), 7.33 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 4.57 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.68 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=433$ 。

实施例 44



44-1: 2-氯-1-甲氧基-3-(2-甲氧基乙烯基)苯

在 0°C 下, 将叔丁醇钾(855 mg, 7.62 mmol)加入氯化(甲氧基甲基)三苯基(2.61 g, 7.62 mmol)的四氢呋喃(20 mL)中, 并将混合物搅拌 1 小时。然后滴加 2-氯-3-甲氧基苯甲醛(1 g, 5.86 mmol), 将该溶液在 0°C 下搅拌 1 小时。加入饱和氯化铵水溶液 并将混合物用乙醚(3×40 mL)萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 然后经无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩得到 2-氯-1-甲氧基-3-(2-甲氧基乙烯基)苯(1 g, 产率 85%), 无需进一步纯化即可使用。

44-2: 2-(2-氯-3-甲氧基苯基)乙醛

将 6 N HCl(20 mL)添加到 2-氯-1-甲氧基-3-(2-甲氧基乙烯基)苯 (1 g) 的四氢呋喃溶液中 (20 mL), 并将混合物加热回流 4 小时。加入水, 然后用乙醚(3×40 mL)萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤。然后经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。然后通过柱色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=100:1~10:1)获得无色油状的 2-(2-氯-3-甲氧基苯基)乙醛(500 mg, 产率 45%)。

44-3: 2-(2-氯-3-甲氧基苯基)乙-1-醇

在 0°C 下, 将硼氢化钠(0.61 g, 15 mmol)添加到 2-(2-氯-3-甲氧基苯基)乙醛(1 g, 15 mmol)的甲醇溶液中。将混合物在 0°C 下搅拌 2 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 混合物用乙醚萃取(3 x 10 mL)。合并的有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩, 然后通过柱色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=100:1~10:1)得到呈无色油状的 2-(2-氯-3-甲氧基苯基)乙-1-醇(0.3 g, 产率 29%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.15 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 3.86 (m, 5H), 3.01 (t, 2H), 1.85 (s, 1H)。

44-4: 4-氯-5-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃

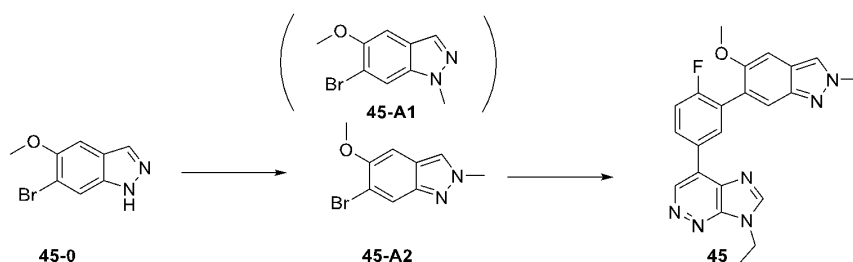
在 0°C 氮气氛围下, 将双(三氟乙酰氧基)碘[对甲苯(720 mg, 1.76 mmol), 三乙胺(40 mg, 0.4 mmol)添加到 2-(2-氯-3-甲氧基苯基)乙-1-醇(300 mg, 1.6 mmol)的三氟乙醇(30 mL)中。将混合物在 50°C 搅拌 36 小时。在 50°C 下, 加入三乙胺(640 mg, 6.4 mmol)后立即加入六氟乙酰丙酮铜(II)(760 mg, 1.6 mmol)。将该混合物加热至 50°C 并搅拌直至碘鎓盐中间体消耗。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 混合物用乙醚萃取(3 x 10 mL)。合并的有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩, 然后通过柱色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=100:1~10:1)得到 4-氯-5-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃(40 mg, 产率 14%)白色的固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.69 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.59 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.24 (t, 2H)。

44: 7-乙基-4-(4-氟-3-(5-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]呋喃

实验操作同实施例 1, 以 4-氯-5-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃(30 mg, 0.16 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]呋喃-4-基)-2-氟苯基)硼酸(45 mg, 0.16 mmol)为原料, 得标题化合物(14 mg, 产率 16%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.39 (s, 1H), 8.43–8.10 (m, 3H), 7.36 (t, 1H), 6.85–6.73 (m, 2H), 4.57 (t, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 1.70 (m, 3H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=391。

实施例 45

**45-A1: 6-溴-5-甲氧基-1-甲基-1H-吲唑****45-A2: 6-溴-5-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑**

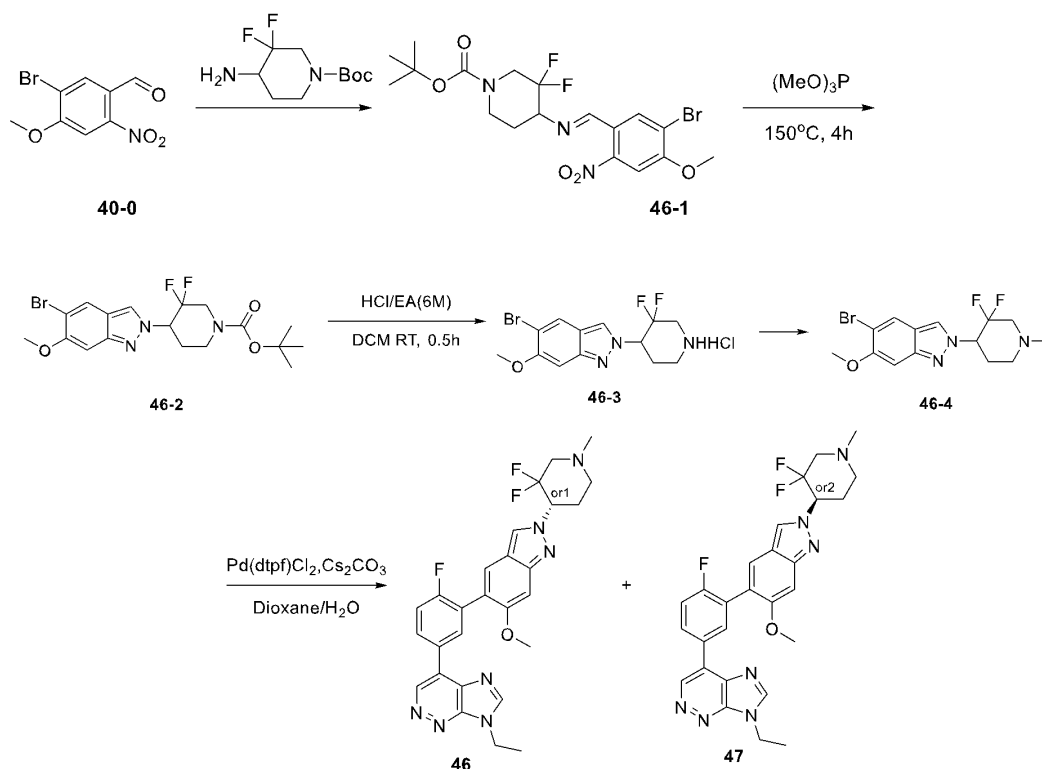
将 6-溴-5-甲氧基-1H-吲唑(200mg, 0.88mmol), 碳酸铯(287mg, 0.88mmol), 碘甲烷(125mg, 0.88mmol)依次加入四氢呋喃(5ml)中。35 摄氏度搅拌过夜。反应液直接薄层层析(石油醚/乙酸乙酯=5/1)得到 A1 化合物(76mg, 36%, R_f=0.4), 得到 A2 化合物(70mg, 33%, R_f=0.3)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=241。

45: 7-乙基-4-(4-氟-3-(5-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-6-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-5-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑(70 mg, 0.29 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(107 mg, 0.29 mmol)为原料, 得到标题化合物(20 mg, 16%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 403$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.51 (br. s., 3 H) 3.72 (br. s., 3 H) 4.12 (br. s., 3 H) 4.47 (br. s., 2 H) 7.14 (br. s., 1 H) 7.35 - 7.63 (m, 2 H) 8.21 (br. s., 1 H) 8.45 (br. s., 2 H) 8.81 (br. s., 1 H) 9.53 (br. s., 1 H)。

实施例 46、实施例 47

**46-1: 4-((5-溴-4-甲氧基-2-硝基亚苄基)氨基)-3,3-二氟哌啶-1-羧酸叔丁酯**

实验操作同实施例 40 中, 40-1 的合成方法, 以 5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛(780 mg, 3.0 mmol), 4-氨基-3,3-二氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.06 g, 4.5 mmol)为原料, 得标题化合物为黄色油状物(950 mg, 产率 66%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 422$ 。

46-2: 4-(5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)-3,3-二氟哌啶-1-羧酸叔丁酯

实验操作同实施例 40 中, 40-1 的合成方法, 以 4-((5-溴-4-甲氧基-2-硝基亚苄基)氨基)-3,3-二氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(950 mg, 2.0 mmol)为原料, 得标题化合物为蓝褐色固体(500 mg, 产率 56%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 446$ 。

46-3: 5-溴-2-(3,3-二氟哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑盐酸盐

将 4-(5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)-3,3-二氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(500 mg, 1.1 mmol)用甲醇(25 mL)溶解后, 加入盐酸 1,4 二氧六环溶液(4 mol/L, 25 mL), 室温反应 2 小时后, 反应液直接浓缩得标题化合物为白色固体(420 mg, 产率 98%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 346$ 。

46-4: 5-溴-2-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑

将 5-溴-2-(3,3-二氟哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑盐酸盐(420 mg, 1.1 mmol)用二氯甲烷(20 mL)

溶解后,依次加入甲醛(37%水溶液, 1 mL), 乙酸(0.5 mL), 搅拌 30 分钟后加入三乙氧基硼氢化钠(467 mg, 2.2 mmol), 室温搅拌 16 小时。将反应液直接浓缩, 经过柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化得标题化合物为类白色固体(396 mg, 产率 99.5%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 360$ 。

实施例 46: rel-(S)-4-(3-(2-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑-5-基)-4-氟苯基)-7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

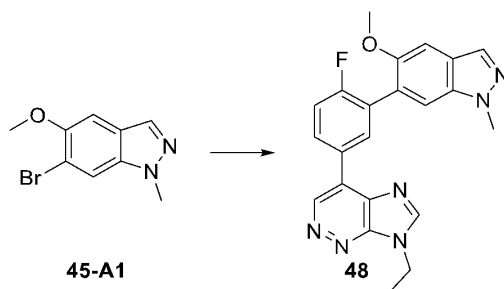
实施例 47: rel-(R)-4-(3-(2-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑-5-基)-4-氟苯基)-7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-2-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑(396 mg, 1.1 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(315 g, 1.1 mmol)为原料, 得到黄色固体(570 mg)。进一步手性拆分, 拆分方法: Instrument: MG II preparative SFC (SFC-I); Column: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10 μ m; Mobile phase: A for CO₂ and B for Isopropanol; Gradient: B 55%; Flow rate: 80 mL/min; Back pressure: 100 bar; Column temperature: 38°C; Wavelength: 220nm。

实施例 46: 得到标题化合物(275 mg, 第一个峰)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.38 (s, 1H), 8.35 – 8.25 (m, 2H), 8.22 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.58 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.92–3.80 (m, 3H), 3.40 (m, 2H), 2.56 (m, 6H), 1.69 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.32 (m, 1H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 522$ 。

实施例 47: 得到标题化合物(273 mg, 第二个峰)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.56 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.55–8.36 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.51 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.64–2.53 (m, 1H), 2.35 (m, 4H), 2.16 (m, 1H), 1.55 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.26 (m, 1H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 522$ 。

实施例 48

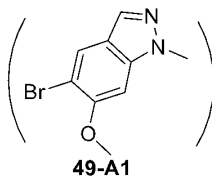


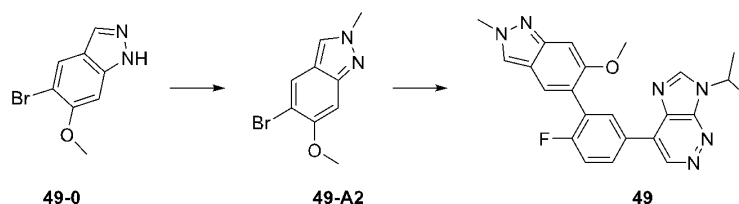
48: 7-乙基-4-(4-氟-3-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-6-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-5-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑(70 mg, 0.29 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(107 mg, 0.29 mmol)为原料, 得到标题化合物(33 mg, 28%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.38 (br. s., 1 H), 8.41 – 8.17 (m, 3 H), 7.93 (br. s., 1 H), 7.45 – 7.32 (m, 2 H), 7.19 (br. s., 1 H), 4.66 – 4.46 (m, 2H), 4.07 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 1.68 (t, J = 6.8 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 403$ 。

实施例 49



**49-A1: 5-溴-6-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑****49-A2: 5-溴-6-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑**

将 5-溴-6-甲氧基-1H-吡唑 (200mg, 0.88 mmol) 加到无水 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 在室温下加入氢化钠 (43mg, 1.06 mmol), 在室温下搅拌 0.5 小时后, 加入碘甲烷 (151mg, 1.06 mmol), 再在室温下搅拌 0.5 小时。把反应液滴到饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3), 合并有机相, 并用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 浓缩有机相, 制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)分离得黄色固体 5-溴-6-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑 (150 mg, 70%), 白色固体 5-溴-6-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑 (60 mg, 28%)。

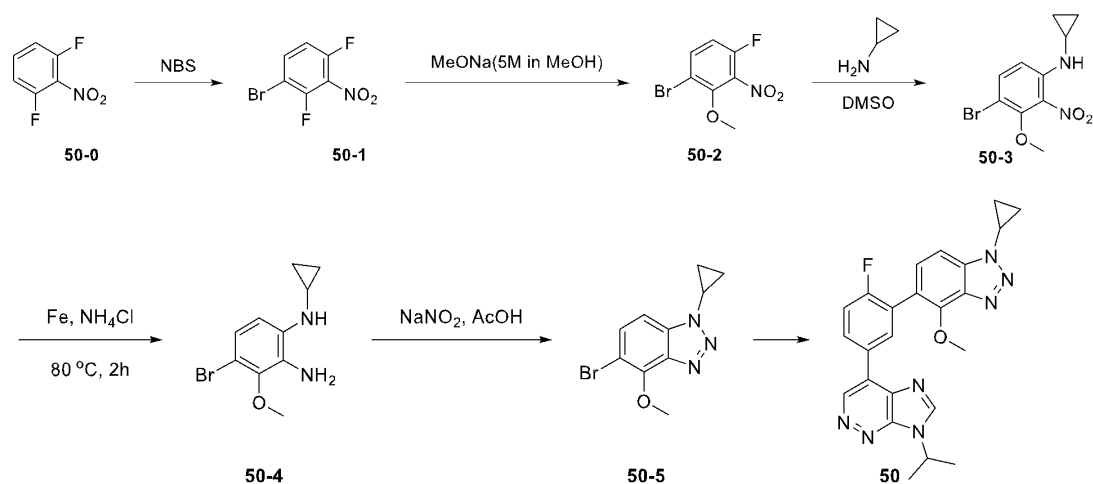
A1: 5-溴-6-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑(展开剂石油醚: 乙酸乙酯=3: 1, Rf=0.5), ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 7.89 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H). LC-MS: m/z [M+H]⁺=241, 243。

A2: 5-溴-6-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑(展开剂石油醚: 乙酸乙酯=3: 1, Rf=0.3), ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 7.85 (s, 1 H), 7.76 (s, 1H), 7.02 (s, 1 H), 4.16 (s, 26 H), 3.94 (s, 3 H) .LC-MS: m/z [M+H]⁺=241, 243。

49: 4-(4-氟-3-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)苯基)-7-异丙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-6-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑(52 mg, 0.22 mmol)和 4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯基)-7-异丙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪 (68.8 mg, 0.18 mmol)为原料, 得标题化合物(45 mg, 60%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.37 (s, 1 H), 8.34 - 8.24 (m, 2 H), 8.19 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.32 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 5.18 (br. s., 1 H), 4.19 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 6 H)。LC-MS: m/z[M+H]⁺=417。

实施例 50**50-1: 1-溴-2,4-二氟-3-硝基苯**

将 1,3-二氟-2-硝基苯(5.0 g, 31.4 mmol)用浓硫酸(10 mL)和三氟乙酸(50 mL)的混合液溶解后, 加入 N-溴代丁二酰亚胺(6.7 g, 37.7mmol), 室温搅拌 16h。将反应液倒入冰水(300 mL)中, 用乙酸乙酯

(150 mLx3)萃取, 合并有机相, 再分别用 2 mol/L 的氢氧化钠溶液(200 mLx2)、饱和碳酸氢钠溶液(200 mL)和饱和食盐水(200 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后得到红色油状液体(5.0 g, 产率 65%)。

50-2: 1-溴-4-氟-2-甲氧基-3-硝基苯

将 1-溴-2,4-二氟-3-硝基苯(4.5 g, 18.9 mmol)溶于甲醇(50 mL)中, 滴加甲醇钠的甲醇溶液(4.0 mL, 5 mol/L), 室温搅拌 2 小时后倒入冰水(200 mL)中, 用乙酸乙酯(150 mLx3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=10: 1)纯化后得到白色固体(1.0 g, 产率 21%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.04 (dd, J = 9.2 Hz, 5.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 9.3 Hz 1H), 3.95 (s, 3H)。

50-3: 4-溴-N-环丙基-3-甲氧基-2-硝基苯胺

将 1-溴-4-氟-2-甲氧基-3-硝基苯(500 mg, 2.0 mmol), 环丙胺(1.14 g, 20 mmol)和二甲基亚砜(5 mL)加入微波管中并将此反应于微波下 80 °C 反应 2 小时。将反应液倒入冰水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(50 mLx3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=15: 1)纯化后得到黄色固体(300 mg, 产率 85%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=287。

50-4: 4-溴-N1-环丙基-3-甲氧基苯-1,2-二胺

将 4-溴-N-环丙基-3-甲氧基-2-硝基苯胺(300.0 mg, 1.04 mmol)溶于甲醇(20 mL)中, 并加入雷尼镍(100 mg), 氢气球下室温搅拌 2 小时后, 反应完毕。过滤, 滤液浓缩得到棕色固体(256 mg, 收率: 94%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=257。

50-5: 5-溴-1-环丙基-4-甲氧基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

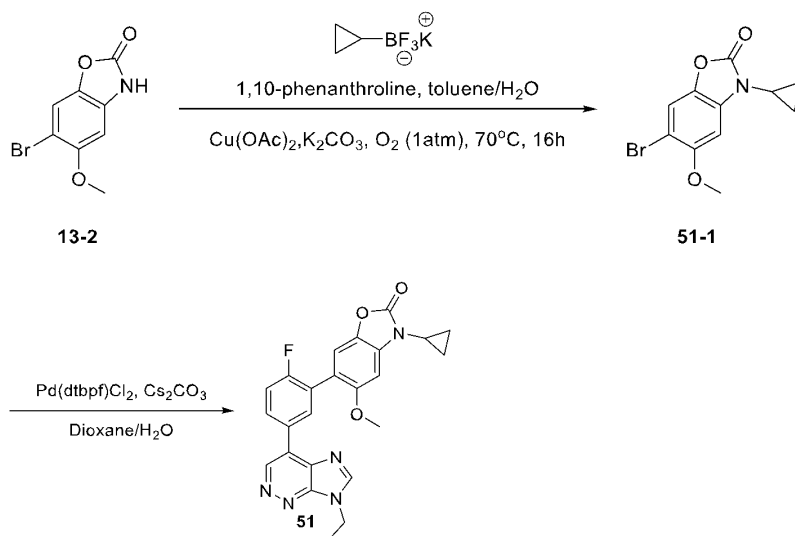
将 4-溴-N1-环丙基-3-甲氧基苯-1,2-二胺(256 mg, 1.0 mmol)用乙酸(5 mL)溶解加入反应瓶中, 0 °C 下再将亚硝酸钠(173 mg, 2.5 mmol)的水溶液(1 mL)滴加到反应瓶中, 室温搅拌 30 min 后将反应液倒入水(30 mL)中, 用乙酸乙酯(50 mLx5)萃取, 浓缩, 柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1)纯化后得到黄色固体(150 mg, 产率 56%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=268。

50: 4-(3-(1-环丙基-4-甲氧基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-4-氟苯基)-7-异丙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-1-环丙基-4-甲氧基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(58 mg, 0.22 mmol)和 4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯基)-7-异丙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪 (68.8 mg, 0.18 mmol)为原料, 得标题化合物(45 mg, 60%)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 9.38 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.29 - 8.20 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.41 - 7.31 (m, 2 H), 5.32 - 5.15 (m, 1 H), 4.60 (s, 3 H), 3.78 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 6 H), 1.41 (br. s., 2 H), 1.33 (d, J = 5.9 Hz, 2 H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=444。

实施例 51



51-1: 6-溴-3-环丙基-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

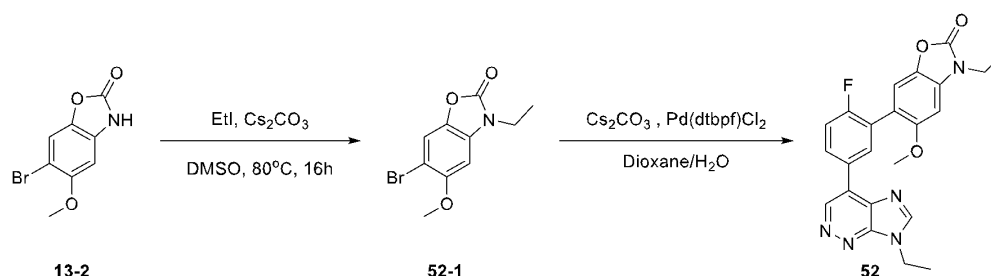
将 6-溴-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(500 mg, 2.05 mmol), 乙酸铜 (102 mg, 0.51 mmol), 1,10-菲罗啉 (56 mg, 0.15 mmol), 碳酸钾 (566 mg, 4.10 mmol) 悬浮于甲苯(10 mL)和水 (2.5 mL)的溶液中,并于氧气氛 (1atm)下加热到 70°C 反应 16h. 将反应液倒入饱和氯化铵 (100 mL)淬灭后,用乙酸乙酯(50 mLx3) 萃取,旋干后得一粗品,HPLC 制备纯化后得到标题产物(144 mg, 白色固体)产率 21%。LCMS: m/z $[M+H]^+$ =284.1。

51: 3-环丙基-6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-3-环丙基-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(144.0 mg, 0.51 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(144.9 mg, 0.51 mmol)为原料, 得到标题产物 (25.1 mg, 白色固体)产率 11 %。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.51 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 1.56 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21–0.96 (m, 4H). LCMS: m/z $[M+H]^+$ =446.1。

实施例 52

**52-1: 6-溴-3-乙基-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮**

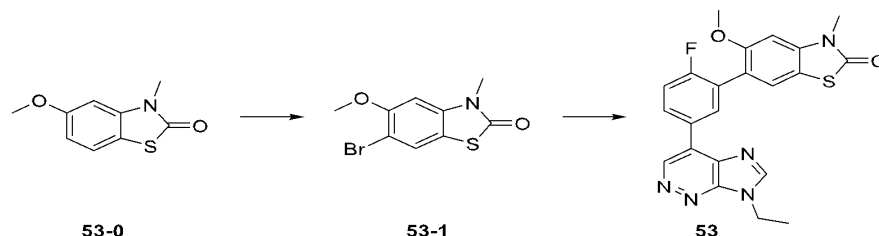
6-溴-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(200 mg, 0.82 mmol)加入二甲亚砜(20 mL)中, 加碘乙烷(1.97 mL, 0.82 mmol), 碳酸铯(534.43 mg, 1.64 mmol), 80°C 搅拌 3 h. 反应液倒入水中, 乙酸乙酯(40 mLx3) 萃取, 浓缩, 柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化得标题化合物为粉色固体(175 mg, 产率 78%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =272。

52: 3-乙基-6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-3-乙基-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(175 mg, 0.64 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(184.01 mg, 0.64 mmol)为原料, 得标题化合物(100 mg, 产率 36%)。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.55 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.50 – 8.38 (m, 2H), 7.48 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.51 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.94 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.56 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =434.2。

实施例 53

**53-1: 6-溴-5-甲氧基-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮**

将 5-甲氧基-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(230mg, 1.2mmol), 溶于 5 mL 的醋酸中, 加入 3M 溴化

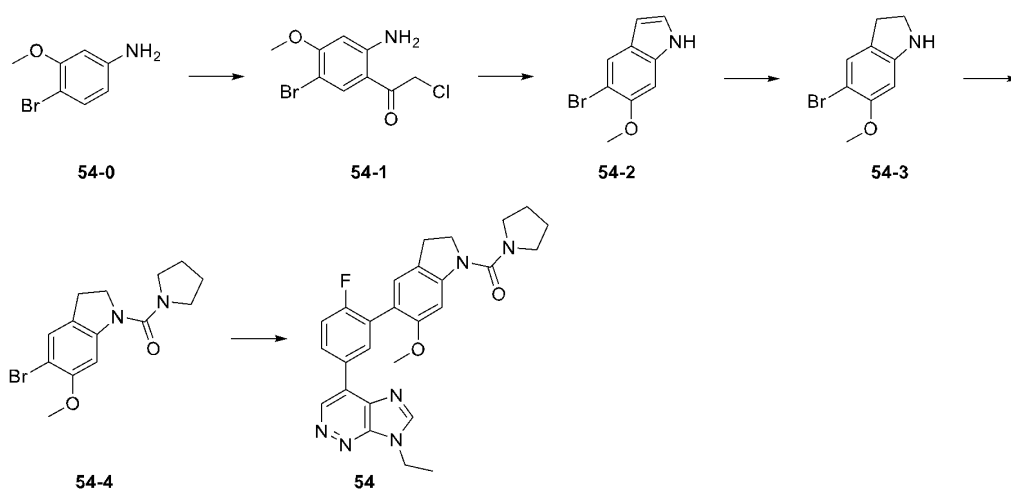
氢醋酸溶液 2mL 室温搅拌 30 分钟后冷却至 0 摄氏度, 加入双氧水 1mL 后升至室温搅拌 2 小时, 加水, 大量固体析出, 用二氯甲烷萃取, 干燥, 浓缩, 得到白色固体标题化合物(170mg, 52%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 272$ 。

53: 6-(5-(7-乙基 7H 咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基-3-甲基苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(220mg, 0.6mmol), 6-溴-5-甲氧基-3-甲基苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(160mg, 0.6mmol)为原料, 得到白色固体标题化合物(118mg, 45%)。

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) 9.28 - 9.41 (m, 1 H) 8.23 - 8.31 (m, 2 H) 8.21 (d, $J=6.85$ Hz, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.35 (t, $J=8.80$ Hz, 1 H) 6.71(s, 1 H) 4.59 (q, $J=7.17$ Hz, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 3.52 (s, 3 H) 1.68 - 1.73 (m, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 436$ 。

实施例 54



54-1: 1-(2-氨基-5-溴-4-甲氧基苯基)-2-氯乙烷-1-酮

将 4-溴-3-甲氧基苯胺(CAS:19056-40-7, 100 mg, 0.5 mmol)加入到 5mL 的 1,2-二氯乙烷中, 加入 1M 氯化硼(1.5 mL, 1.5mmol)搅拌 10 分钟后加入氯乙腈(112 mg, 1.5 mmol)和氯化锌 (204 mg, 1.5mmol), 然后 40°C 反应过夜。冷却至室温后加入 1M 盐酸中和后再加热回流 1 小时, 用二氯甲烷萃取, 干燥, 浓缩, 得到黄色固体标题化合物(100mg, 90%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 278$ 。

54-2: 5-溴-6-甲氧基-1H-吡唑

将 1-(2-氨基-5-溴-4-甲氧基苯基)-2-氯乙烷-1-酮(500mg, 1.8mmol)和硼氢化钠 (62mg, 1.6mmol)依次加入到 20mL 的二氧六环和 2mL 的水中, 然后 100°C 反应过夜。加水, 用乙酸乙酯萃取, 浓缩, 制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=5: 1), 得到黄色固体标题化合物(170mg, 42%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 226$ 。

54-3: 5-溴-6-甲氧基二氢吡唑

5-溴-6-甲氧基-1H-吡唑(100mg, 0.45mmol)加到二氯甲烷(1mL), 甲醇(0.5ml) 中, 将氰基硼氢化钠 (56mg, 0.89mmol)加到反应液中, 然后将乙酸(1ml)滴加入反应体系中, 常温搅拌 2 小时。反应液中加入 10 ml 饱和氢氧化钠水溶液, PH 值调至碱性。然后加乙酸乙酯萃取(3 x 50ml), 乙酸乙酯用水洗三次后用饱和食盐水洗一次, 然后用无水硫酸钠干燥, 浓缩后得到标题化合物(80 mg, 79%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 228$ 。

54-4: (5-溴-6-甲氧基吡唑-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮

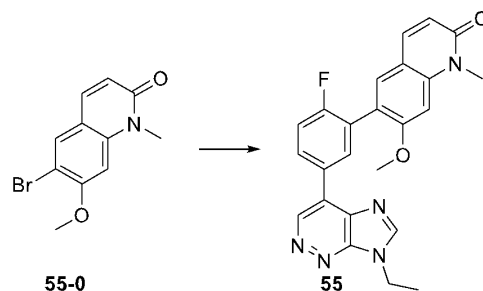
5-溴-6-甲氧基二氢吡唑 (80 mg, 0.35mmol), 吡咯烷-1-碳酰氯(93.5mg, 0.7mmol), 三乙胺 (106mg, 1.05mmol)加到二氯甲烷(4 mL)中, 30 摄氏度搅拌过夜。反应液直接薄层纯化(二氯甲烷/甲醇=20/1)得到标题化合物(20 mg, 18%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 325$ 。

54: (5-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基咪唑-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮

实验操作同实施例 1，以(5-溴-6-甲氧基咪唑-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(20 mg, 0.062mmol)，7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(23mg, 0.06 mmol)为原料，得到标题化合物(9mg, 27%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 487$ 。

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) 1.69 (br. s., 3 H) 1.94 (br. s., 4 H) 3.11 (t, $J=8.07$ Hz, 2 H) 3.52 (br. s., 4 H) 3.82 (s, 3 H) 4.04 (t, $J=8.31$ Hz, 2H) 4.54 - 4.62 (m, 2 H) 7.13 (s, 2 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 8.16 (d, $J=6.85$ Hz, 1 H) 8.21 - 8.30 (m, 2 H) 9.37 (s, 1 H)。

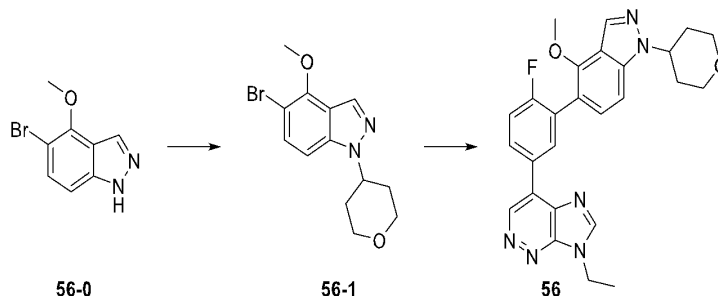
实施例 55

**55: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-1-甲基咪唑-2(1H)-酮**

实验操作同实施例 1，以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(136mg, 0.37mmol)，6-溴-7-甲氧基-1-甲基咪唑-2(1H)-酮(99mg, 0.37mmol)为原料，得到白色固体标题化合物(90mg, 57%)。

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) 9.38 (s, 1 H) 8.26 - 8.34 (m, 2 H) 8.24 (dd, $J=6.85, 1.96$ Hz, 1 H) 7.67 (d, $J=9.29$ Hz, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 7.36 (t, $J=9.05$ Hz, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 6.63 (d, $J=9.29$ Hz, 1 H) 4.59 (q, $J=7.34$ Hz, 2 H) 3.97 (s, 3H) 3.79 (s, 3 H) 1.68-1.72 (m, 3 H). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 430$ 。

实施例 56

**56-1: 5-溴-4-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑**

将 5-溴-4-甲氧基-1H-咪唑(CAS: 850363-67-6 250mg, 1.1mmol)溶于 10mLN, N-二甲基甲酰胺中，加入四氢-2H-吡喃-4-基甲磺酸酯(400mg, 2.2mmol)和碳酸铯(1g, 3.3mmol)加热至 70 摄氏度搅拌 3 小时，加水稀释，用乙酸乙酯萃取，浓缩，制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=3: 1)，得到白色固体标题化合物(240mg, 70%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 311$ 。

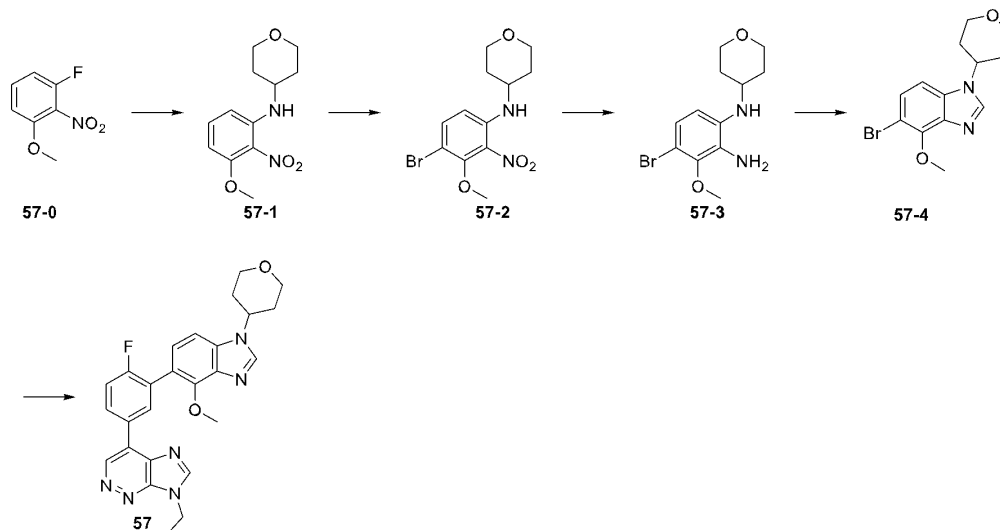
56: 7-乙基-4-(4-氟-3-(4-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1，以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(129mg, 0.35mmol)，5-溴-4-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑(110mg, 0.35mmol)为原料，得到白色固体标题化合物(50mg, 30%)。

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 9.39 (s, 1 H) 8.19 - 8.32 (m, 4 H) 7.33 - 7.45 (m, 2 H) 7.22 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H) 4.63 - 4.73 (m, 1 H) 4.59 (q, $J=7.34$ Hz, 2 H) 4.13 - 4.27 (m, 5 H) 3.66 (t, $J=11.49$

Hz, 2 H) 2.45 (qd, J=12.23, 4.40 Hz, 2 H) 2.04 (d, J=12.72 Hz, 2 H) 1.70 (t, J=7.34 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=473。

实施例 57



57-1: N-(3-甲氧基-2-硝基苯基)四氢-2H-吡喃-4-胺

将 1-氟-3-甲氧基-2-硝基苯(500 mg, 2.9mmol), 四氢-2H-吡喃-4-胺(590 mg, 5.8mmol), 碳酸钾(1200 mg, 8.8mmol)加入二甲基亚砜(20 ml)中。90 摄氏度搅拌过夜。反应液加乙酸乙酯(300ml), 用水洗(200ml x 3), 乙酸乙酯干燥后浓缩得到标题化合物(730 mg, 99%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=253。

57-2: N-(4-溴-3-甲氧基-2-硝基苯基)四氢-2H-吡喃-4-胺

将 N-(3-甲氧基-2-硝基苯基)四氢-2H-吡喃-4-胺(730mg, 2.9mmol), N-溴代丁二酰亚胺(620 mg, 3.48mmol)加入乙腈(20 ml)中。室温搅拌过夜。反应液加乙酸乙酯(300ml), 用水洗(200ml x 3), 乙酸乙酯干燥后浓缩得到标题化合物(750 mg, 75%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=331。

57-3: 4-溴-3-甲氧基-N1-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯-1,2-二胺

将 N-(4-溴-3-甲氧基-2-硝基苯基)四氢-2H-吡喃-4-胺(750mg, 2.3mmol), 雷尼镍(100 mg, 1.7mmol)加入甲醇(20 ml)中。室温搅拌过夜。反应液过滤后浓缩得到标题化合物(600 mg, 88%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=301。

57-4: 5-溴-4-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

将 4-溴-3-甲氧基-N1-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯-1,2-二胺(500mg, 1.66mmol)加入原甲酸三乙酯(20ml)中。90 摄氏度搅拌过夜。反应液直接薄层层析(二氯甲烷/甲醇=30/1)得到标题化合物(400 mg, 70%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=311。

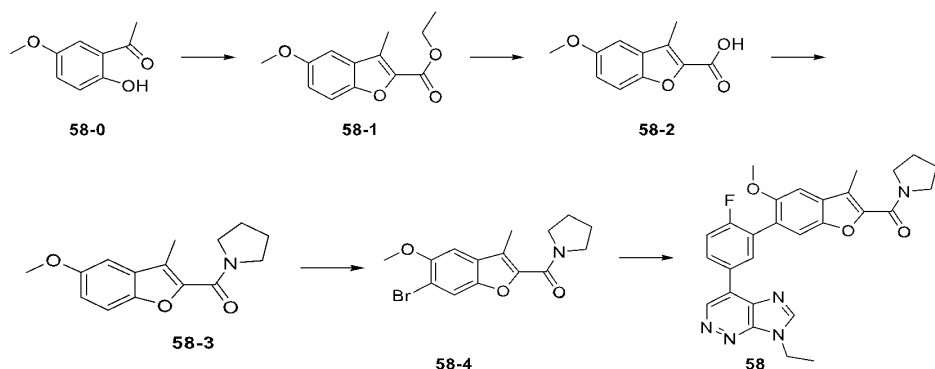
57: 7-乙基-4-(4-氟-3-(4-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]喹啉

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-4-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(100 mg, 0.32 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]喹啉(118 mg, 0.32 mmol)为原料, 得到标题化合物(35 mg, 22%)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.68 (t, J=7.09 Hz, 3 H) 2.13 - 2.28 (m, 4 H) 3.64 (t, J=11.00 Hz, 2 H) 4.20 (d, J=10.27 Hz, 2 H) 4.38 (s, 3 H) 4.44 (d, J=11.25 Hz, 1 H) 4.57 (d, J=7.34 Hz, 2 H) 7.19 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.25 - 7.40 (m, 2 H) 7.98 (br. s., 1 H) 8.14 - 8.34 (m, 3 H) 9.37 (s, 1 H)。LC-MS:

m/z $[M+H]^+ = 473$ 。

实施例 58



58-1: 5-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸乙酯

在氩气环境下，将 1-(2-羟基-5-甲氧基苯基)乙烷-1-酮(CAS: 705-15-7 1g, 6mmol)溶于 10mLN, N-二甲基甲酰胺中，加入溴乙酸乙酯(1.3g, 7.8mmol)和碳酸钾(1.7g, 4.5mmol)加热至 100 摄氏度搅拌过夜，加水稀释，用乙酸乙酯萃取，浓缩得到红色固体标题化合物(1g, 71%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 235$ 。

58-2: 5-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸

将 5-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸乙酯(1g, 4.2mmol)溶于 10mL 乙醇中，加入 4M 氢氧化钠水溶液(10mL)室温搅拌过夜，加水稀释，用 1M 盐酸中和，过滤固体干燥，得到红色固体标题化合物(600mg, 70%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 207$ 。

58-3: (5-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮

将 5-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸(600mg, 2.9mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(2.2g, 5.8mmol)，吡咯烷(310mg, 4.3mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(2mL)依次加入到 10 mL 的二氯甲烷中，然后室温搅拌 3 小时。用饱和氯化铵水溶液洗涤，干燥，浓缩得到红色固体标题化合物粗品(1g, 100%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 260$ 。

58-4: (6-溴-5-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮

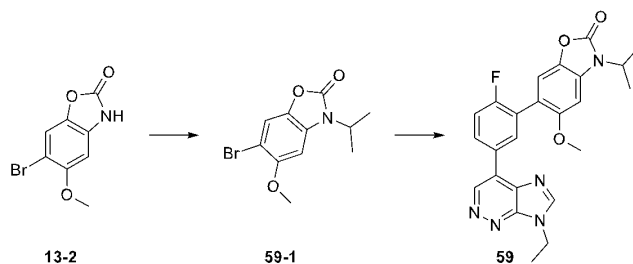
将(5-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(300mg, 1mmol)溶于 10 mL 的乙腈中，加入 N-溴代丁二酰亚胺(150mg, 1mmol)，加热至 40 摄氏度搅拌 2 小时。制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1)，得到白色固体标题化合物(60mg, 18%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 338$ 。

58: (6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮

实验操作同实施例 1，以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(77mg, 0.21mmol)，(6-溴-5-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(70mg, 0.21mmol)为原料，得到白色固体标题化合物(15mg, 14%)。

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 9.38 (s, 1 H) 8.28 (s, 2 H) 8.19 - 8.26 (m, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.32 - 7.40 (m, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 4.54 - 4.62 (m, 2 H) 3.87 - 3.95 (m, 5 H) 3.65 - 3.72 (m, 2 H) 2.60 (s, 3 H) 1.92 - 2.02 (m, 4 H) 1.66 - 1.73 (m, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 500$ 。

实施例 59



59-1: 6-溴-3-异丙基-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

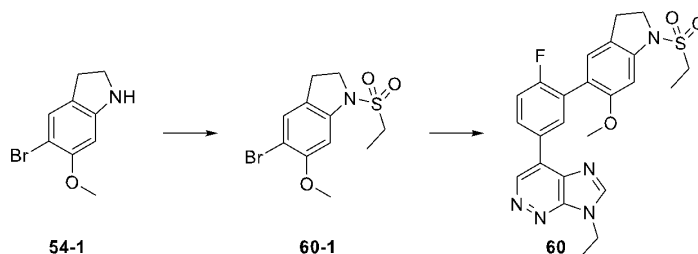
将 6-溴-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(1.0 g, 4.10 mmol), 2-碘丙烷 (17.4 mL, 122.95 mmol), 碳酸铯 (2.67 g, 8.20 mmol) 溶于二甲基亚砜(20.0 mL), 用闷罐加热到 80°C 反应 16h. 将反应液倒入水 (100 mL)中, 用乙酸乙酯(50 mLx3) 萃取, 饱和食盐水洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 旋干后得一粗品, HPLC 纯化后得到标题产物(344 mg, 白色固体)产率 29%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.64 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。LCMS: m/z [M+H]⁺ = 286.1。

59: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-3-异丙基-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-3-异丙基-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(244 mg, 0.85 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(244 mg, 0.85 mmol), 碳酸铯(277.9 mg, 0.85 mmol) 为原料, 得到标题产物(144.1 mg, 白色固体)产率 38%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.55 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.45 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.53 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.55 (m, 9H)。LCMS: m/z [M+H]⁺ = 448。

实施例 60

**60-1: 5-溴-1-(乙基磺酰基)-6-甲氧基二氢吡咯**

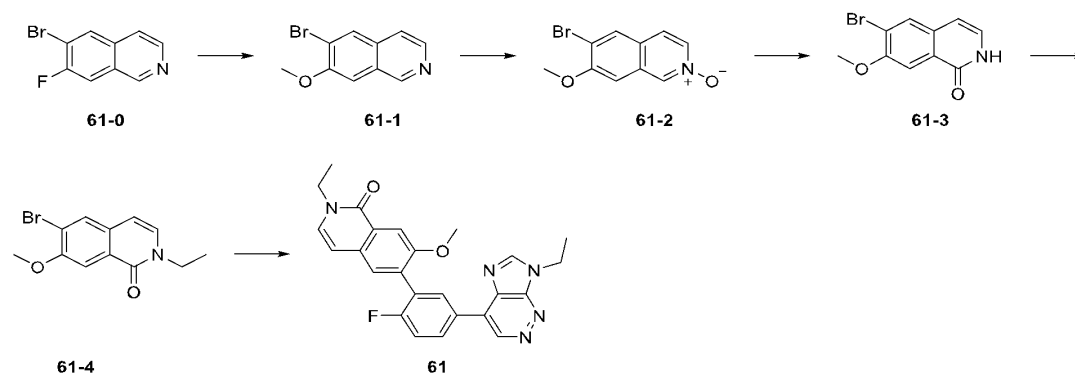
将 5-溴-6-甲氧基二氢吡咯(70mg, 0.31mmol), ((氯甲基)磺酰基)乙烷(79mg, 0.62mmol), 三乙胺 (0.5ml), 加入二氯甲烷(3ml)中。室温搅拌 3 小时。反应液直接薄层层析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得到标题化合物(40mg, 40.1%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 320。

60: 7-乙基-4-(3-(1-(乙基磺酰基)-6-甲氧基吡咯-5-基)-4-氟苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-1-(乙基磺酰基)-6-甲氧基二氢吡咯(40 mg, 0.125 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(46 mg, 0.125 mmol) 为原料, 得到标题化合物(20 mg, 33%)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 1.45 (t, J=7.58 Hz, 3 H) 1.69 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 3.10 - 3.24 (m, 4 H) 3.83 (s, 3 H) 4.12 (t, J=8.56 Hz, 2 H) 4.58 (q, J=7.17 Hz, 2 H) 7.16 (d, J=15.16 Hz, 2 H) 7.33 (t, J=9.05 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=6.36 Hz, 1 H) 8.22 - 8.33 (m, 2 H) 9.36 (s, 1 H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 482。

实施例 61



61-1: 6-溴-7-甲氧基异喹啉

将甲醇钠(1g, 18mmol)溶于 10mL 甲醇中, 加入 6-溴-7-氟异喹啉(CAS:1258833-80-5 1g, 4.2mmol), 加热回流 2 小时。加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 得到白色固体标题化合物(800mg, 80%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 238$ 。

61-2: 6-溴-7-甲氧基异喹啉 2-氧化物

将 6-溴-7-甲氧基异喹啉(800mg, 3.9mmol)溶于 10mL 二氯甲烷中, 加入间氯过氧苯甲酸(1.3g, 8mmol), 室温搅拌过夜。浓缩反应液, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=40: 1)得到白色固体标题化合物(700mg, 80%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 254$ 。

61-3: 6-溴-7-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮

将 6-溴-7-甲氧基异喹啉 2-氧化物(700mg, 2.7mmol)溶于 10mL 醋酸酐中, 加热回流 2 小时, 冷却后加水 20mL, 再加热回流 2 小时。用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=20: 1)得到红棕色固体标题化合物(400mg, 55%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 254$ 。

61-4: 6-溴-2-乙基-7-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮

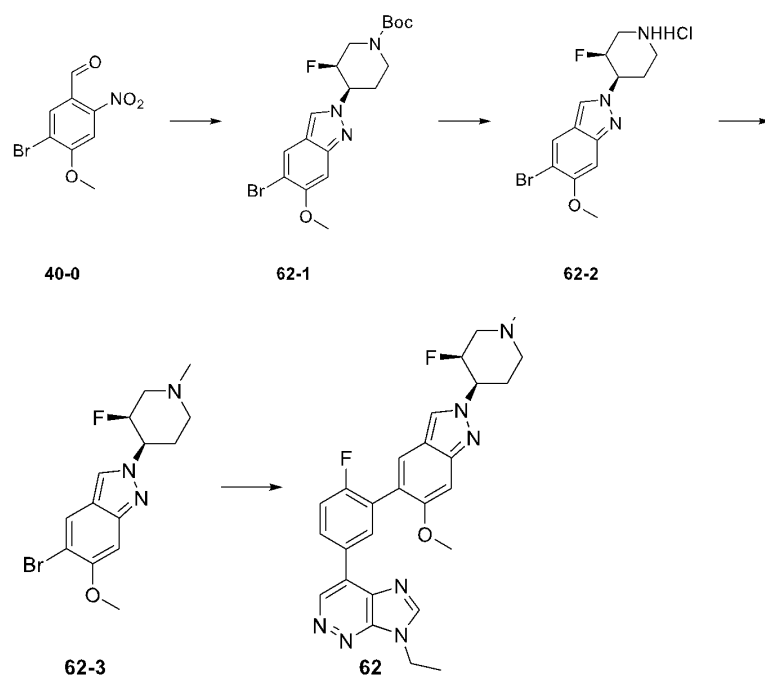
将 6-溴-7-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(100mg, 0.39mmol)溶于 5mL 甲醇中, 加入碳酸钾(170mg, 1.2mmol)和碘乙烷 0.2mL, 室温搅拌 3 小时, 加水 20mL, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=20: 1)得到黄色固体标题化合物(60mg, 55%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 282$ 。

61: 2-乙基-6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(78mg, 0.21mmol), 6-溴-2-乙基-7-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(60mg, 0.21mmol)为原料, 得到白色固体标题化合物(50mg, 54%)。

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) 9.38 (s, 1 H) 8.20 - 8.38 (m, 3 H) 7.98 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.36 (t, $J=9.05$ Hz, 1 H) 7.03 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 6.53 (d, $J=7.34$ Hz, 1 H) 4.58 (q, $J=7.17$ Hz, 2 H) 4.11 (q, $J=7.34$ Hz, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 1.69 (t, $J=7.34$ Hz, 3 H) 1.41 (t, $J=7.09$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 444$ 。

实施例 62



62-1: 叔丁基(3S, 4R)-4-(5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯

实验操作同实施例 40 中, 40-1 和 40-2 的合成方法, 以 5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛 (300 mg, 1.15 mmol), 叔丁基(3S, 4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯 (500 mg, 2.29 mmol) 为原料, 得淡黄色油状液体标题化合物 (250 mg, 51%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 428, 430。

62-2: 5-溴-2-((3S, 4R)-3-氟哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑盐酸盐

实验操作同实施例 46 中, 46-3 的合成方法, 以叔丁基(3S, 4R)-4-(5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯 (250 mg, 0.58 mmol) 为原料, 得黄色固体标题化合物 (203 mg, 粗产物)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 328, 330。

62-3: 5-溴-2-((3S, 4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑

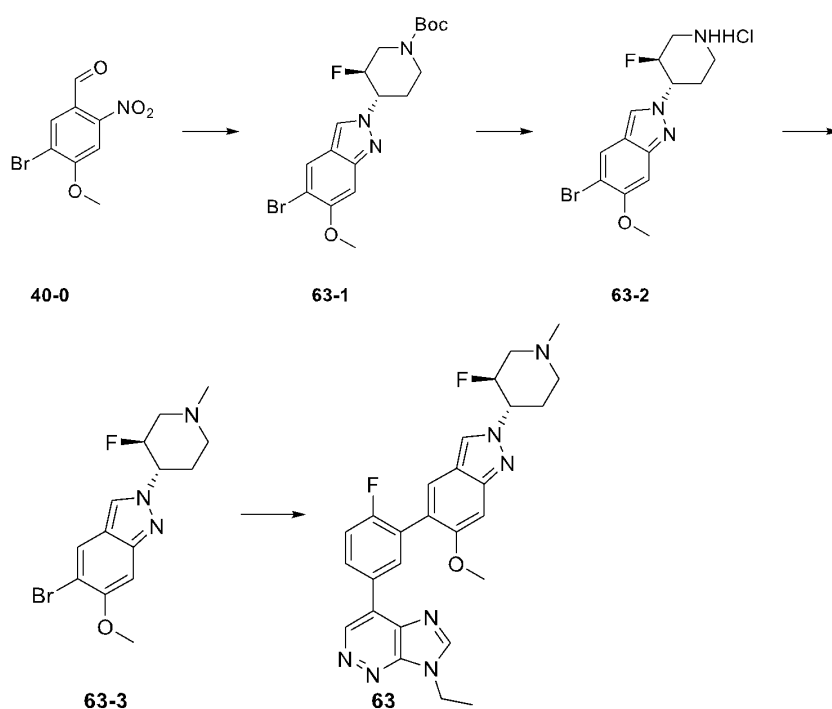
实验操作同实施例 46 中, 46-4 的合成方法, 以 5-溴-2-((3S, 4R)-3-氟哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑盐酸盐 (203 mg, 0.58 mmol) 为原料, 得黄色油状液体标题化合物 (150 mg, 76%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 342, 344。

62: 7-乙基-4-(4-氟-3-(2-((3S, 4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-2-((3S, 4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑 (150 mg, 0.439 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪 (162 mg, 0.439 mmol) 为原料, 得棕色固体标题化合物 (18 mg, 8%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ 9.38 (s, 1 H), 8.27 (s, 2 H), 8.22 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 5.37 - 5.02 (m, 1 H), 4.69 - 4.52 (m, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.35 (br. s., 1 H), 3.16 (br. s., 1 H), 2.71 - 2.57 (m, 1 H), 2.49 - 2.27 (m, 5 H), 2.22 (br. s., 1 H), 1.69 (s, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 504。

实施例 63

**63-1: 叔丁基(3S, 4R)-4-(5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯**

实验操作同实施例 40 中, 40-1 和 40-2 的合成方法, 以 5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛 (300 mg, 1.15

mmol), 叔丁基(3S, 4S)-4-氨基-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯 (500 mg, 2.29 mmol)为原料, 得淡黄色油状液体标题化合物 (280 mg, 57%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 428, 430。

63-2: 5-溴-2-((3S, 4S)-3-氟哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑盐酸盐

实验操作同实施例 46 中, 46-3 的合成方法, 以叔丁基(3S, 4S)-4-(5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯 (280 mg, 0.65 mmol)为原料, 得黄色固体标题化合物(227 mg, 粗产物)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 328, 330。

63-3: 5-溴-2-((3S, 4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑

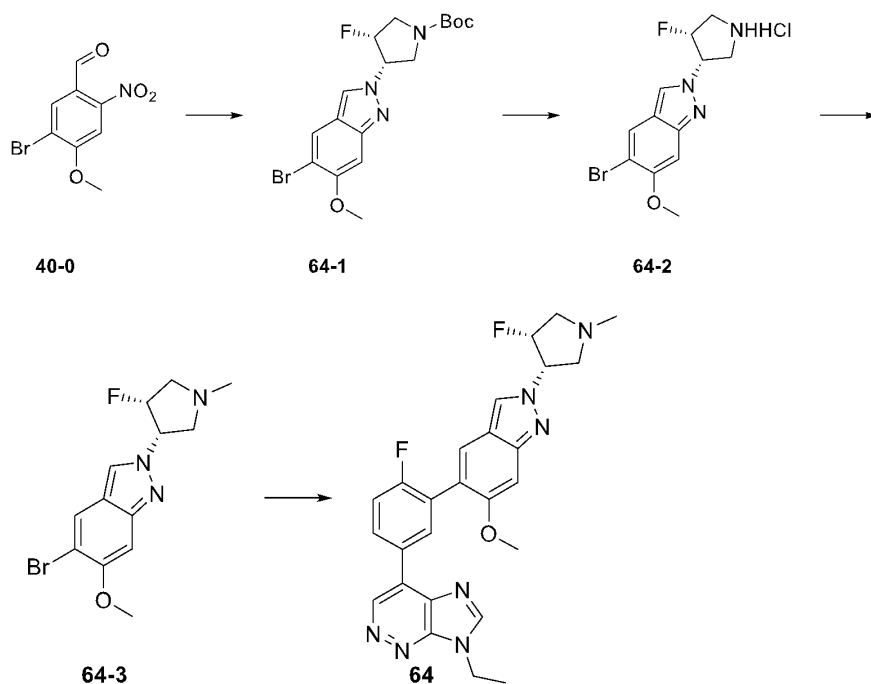
实验操作同实施例 46 中, 46-4 的合成方法, 以 5-溴-2-((3S, 4S)-3-氟哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑盐酸盐 (227 mg, 0.65 mmol)为原料, 得白色固体标题化合物 (180 mg, 81%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 342, 344。

63: 7-乙基-4-(4-氟-3-(2-((3S, 4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-2-((3S, 4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑(170 mg, 0.497 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(183 mg, 0.497 mmol)为原料, 得灰白色固体标题化合物(89 mg, 36%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 9.38 (s, 1 H), 8.27 (s, 2 H), 8.21 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.33 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 5.32 - 4.97 (m, 1 H), 4.57 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.35 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.40 - 3.29 (m, 1 H), 2.99 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 2.57 - 2.35 (m, 3 H), 2.30 - 2.16 (m, 3 H), 1.68 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 504。

实施例 64



64-1: 叔丁基(3S, 4R)-3-(5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

实验操作同实施例 40 中, 40-1 和 40-2 的合成方法, 以 5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛 (500 mg, 1.92 mmol), 叔丁基(3S, 4R)-3-氨基-4-氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (783 mg, 3.84 mmol)为原料, 得淡黄色油状液体标题化合物 (760 mg, 95%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 414, 416。

64-2: 5-溴-2-((3S, 4R)-4-氟吡咯烷-3-基)-6-甲氧基-2H-吡唑盐酸盐

实验操作同实施例 46 中, 46-3 的合成方法, 以叔丁基(3S, 4R)-3-(5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (760 mg, 1.84 mmol) 为原料得黄色固体标题化合物(720 mg, 粗产物)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 314, 316$ 。

64-3: 5-溴-2-((3S, 4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)-6-甲氧基-2H-吡唑

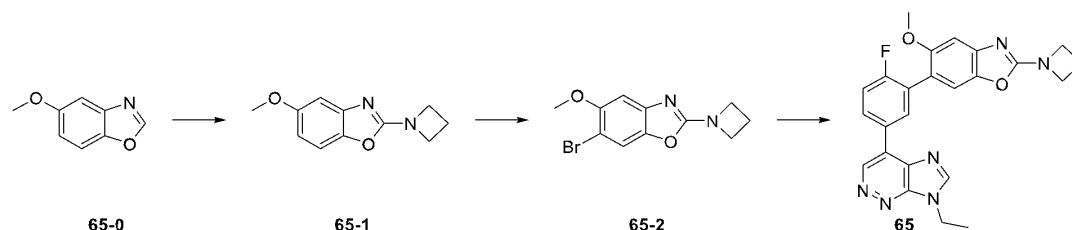
实验操作同实施例 46 中, 46-4 的合成方法, 以 5-溴-2-((3S, 4R)-4-氟吡咯烷-3-基)-6-甲氧基-2H-吡唑盐酸盐 (720 mg, 2.06 mmol) 为原料, 得黄色油状液体标题化合物 (150 mg, 22%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 414, 416$ 。

64: 7-乙基-4-(4-氟-3-(2-((3S, 4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)-6-甲氧基-2H-吡唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-2-((3S, 4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)-6-甲氧基-2H-吡唑 (150 mg, 0.46 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪 (169 mg, 0.46 mmol) 为原料, 得棕色固体标题化合物 (60 mg, 27%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.37 (s, 1 H), 8.30 - 8.24 (m, 2 H), 8.23 - 8.18 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.32 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 5.42 - 5.19 (m, 2 H), 4.56 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.37 - 3.30 (m, 1 H), 3.27 - 3.12 (m, 2 H), 3.11 - 2.96 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 1.67 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 490$ 。

实施例 65



65-1: 2-(氮杂环丁烷-1-基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑

将 5-甲氧基苯并[d]噻唑(400mg, 2.7mmol)溶于 10mL 乙腈中, 加入氮杂环丁烷(300mg, 5.3mmol), NIS(30mg, 0.13mmol), 醋酸 0.5mL 和 30%双氧水(0.6mL)室温搅拌过夜, 加水稀释, 用二氯甲烷萃取, 浓缩, 制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1)得到棕色固体标题化合物(70mg, 4%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 205$ 。

65-2: 2-(氮杂环丁烷-1-基)-6-溴-5-甲氧基苯并[d]噻唑

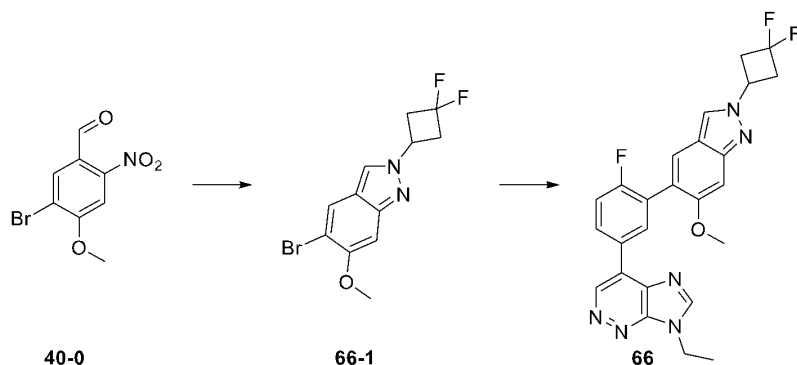
将 2-(氮杂环丁烷-1-基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑(70mg, 0.34mmol)溶于 10mL 乙腈中, 加入 N-溴代丁二酰亚胺(30mg, 0.17mmol), 加热至 40 摄氏度搅拌过夜, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=20:1), 得到棕色固体标题化合物(55mg, 57%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 283$ 。

65: 2-(氮杂环丁烷-1-基)-6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(72mg, 0.19mmol), 2-(氮杂环丁烷-1-基)-6-溴-5-甲氧基苯并[d]噻唑(55mg, 0.19mmol)为原料, 得到白色固体标题化合物(40mg, 48%)。

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 9.38 (s, 1 H) 8.23 - 8.32 (m, 2 H) 8.21 (dd, $J = 7.09, 2.20$ Hz, 1 H) 7.33 (t, $J = 9.05$ Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 4.58 (q, $J = 7.34$ Hz, 2 H) 4.32 (t, $J = 7.58$ Hz, 4 H) 3.83 (s, 3 H) 2.53 (quin, $J = 7.58$ Hz, 2 H) 1.69 (t, $J = 7.34$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 445$ 。

实施例 66



66-1: 5-溴-2-(3,3-二氟环丁基)-6-甲氧基-2H-咪唑

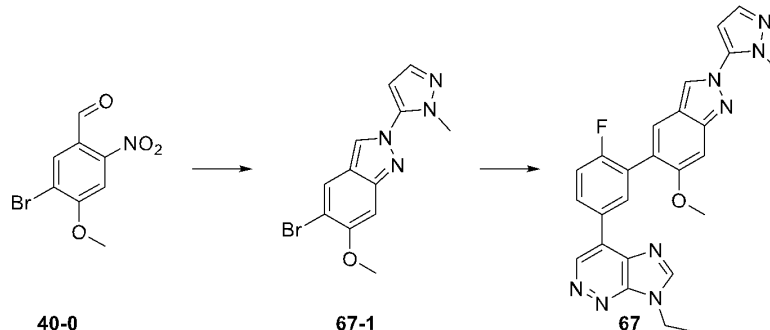
实验操作同实施例 40 中, 40-1 和 40-2 的合成方法, 以 5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛 (200 mg, 0.77 mmol), 3,3-二氟环丁烷-1-胺 (165 mg, 1.54 mmol) 为原料, 得淡黄色油状液体标题化合物 (150 mg, 62%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 317, 319。

66: 4-(3-(2-(3,3-二氟环丁基)-6-甲氧基-2H-咪唑-5-基)-4-氟苯基)-7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-2-(3,3-二氟环丁基)-6-甲氧基-2H-咪唑 (150 mg, 0.475 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪 (175 mg, 0.475 mmol) 为原料, 得白色固体标题化合物 (120 mg, 53%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 9.38 (s, 1 H), 8.27 (br. s., 2 H), 8.20 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 4.95 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.58 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.52 - 3.37 (m, 2 H), 3.23 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 1.69 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 479。

实施例 67



67-1: 5-溴-6-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2H-咪唑

实验操作同实施例 40 中, 40-1 和 40-2 的合成方法, 以 5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛 (200 mg, 0.77 mmol), 1-甲基-1H-吡唑-5-胺 (224 mg, 2.31 mmol) 为原料, 得白色固体标题化合物 (50 mg, 21%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 307, 309。

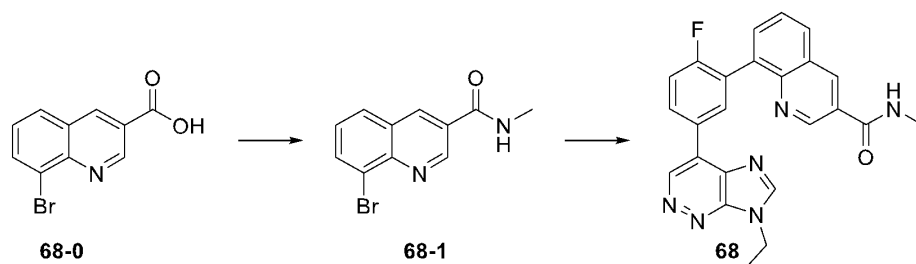
67: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2H-咪唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-6-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2H-咪唑 (50 mg, 0.16 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪 (59 mg, 0.16 mmol) 为原料, 得黄色固体标题化合物 (12 mg, 16%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 9.39 (s, 1 H), 8.33 - 8.26 (m, 2 H), 8.25 - 8.21 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.35 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.43 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.58 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 1.69 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z

$[M+H]^+ = 469$ 。

实施例 68



68-1: 8-溴-N-甲基喹啉-3-甲酰胺

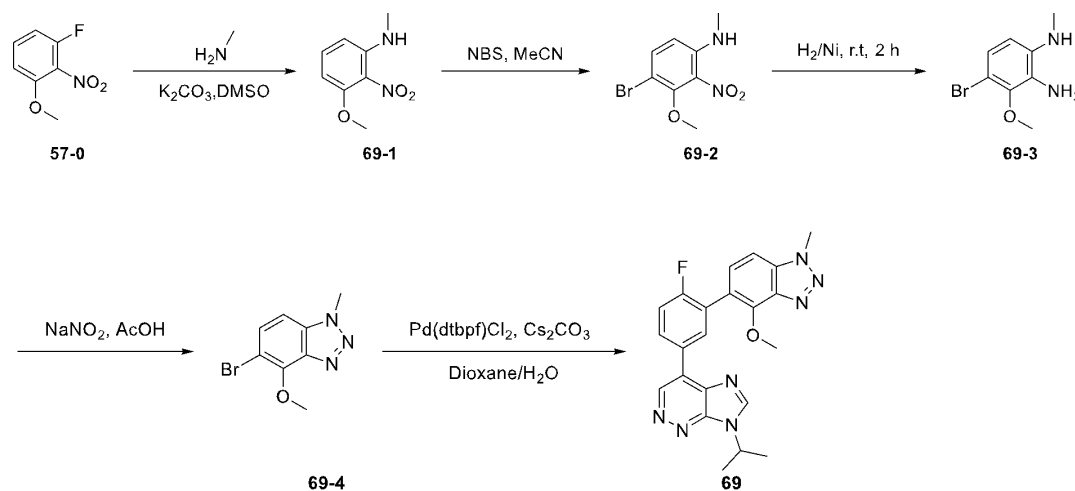
将 8-溴喹啉-3-羧酸(80mg, 0.32mmol), 甲氨醇盐酸盐(65mg, 0.96mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(360 mg, 0.96mmol), 三乙胺(97mg, 0.96mmol)加入二氯甲烷(5ml)中。40 摄氏度搅拌过夜。反应液直接薄层层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)得到标题化合物(20mg, 24%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 265$ 。

68: 8-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-N-甲基喹啉-3-甲酰胺

实验操作同实施例 1, 以 8-溴-N-甲基喹啉-3-甲酰胺(20 mg, 0.076 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(28 mg, 0.076 mmol)为原料, 得到标题化合物(10 mg, 31%)。

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 1.69 - 1.78 (m, 3 H) 3.10 (br. s., 3 H) 4.57 (d, $J=6.85$ Hz, 2 H) 6.52 (br. s., 1 H) 7.43 (br. s., 1 H) 7.71 (br. s., 1 H) 7.85 - 8.06 (m, 2 H) 8.20 - 8.45 (m, 3 H) 8.70 (br. s., 1 H) 9.23 (br. s., 1 H) 9.40 (br. s., 1 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 427$ 。

实施例 69



69-1: 3-甲氧基-N-甲基-2-硝基苯胺

实验操作同实施例 57 中, 57-1 的合成方法, 以 1-氟-3-甲氧基-2-硝基苯(800 mg, 4.7 mmol), 甲胺盐酸盐(635 mg, 9.4 mmol)为原料, 得标题化合物(700 mg, 收率 53%)红色油状液体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 183$ 。

69-2: 4-溴-3-甲氧基-N-甲基-2-硝基苯胺

实验操作同实施例 57 中, 57-2 的合成方法, 以 3-甲氧基-N-甲基-2-硝基苯胺(700 mg, 3.8 mmol)为原料, 得标题化合物(914 mg, 收率 91%)黄色油状液体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 261$ 。

69-3: 4-溴-3-甲氧基-N1-甲基苯-1,2-二胺

实验操作同实施例 57 中, 57-3 的合成方法, 以 4-溴-3-甲氧基-N-甲基-2-硝基苯胺(914 mg, 3.5 mmol)为原料, 得到标题化合物(0.116 g, 收率 55%)黄色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 231$ 。

69-4: 5-溴-4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

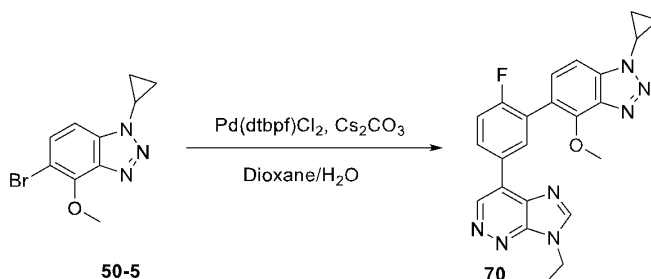
将 4-溴-3-甲氧基-N1-甲基苯-1,2-二胺(696 mg, 3.0 mmol)用乙酸(7 mL)溶解, 再在 0 °C 下将亚硝酸钠(414 mg, 6.0 mmol)水溶液(5 mL)滴加入体系中, 0 °C 搅拌 30 分钟后, 反应完毕。将反应液浓缩, 柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化得标题化合物(365 mg, 收率 50%)黄色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 242$ 。

69: 4-(4-氟-3-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)苯基)-7-异丙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(242 mg, 1.0 mmol), (2-氟-5-(7-异丙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)苯基)硼酸(314 mg, 1.1 mmol)为原料, 得标题化合物(157 mg, 产率 38%)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 9.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34–8.22 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.32–5.07 (m, 1H), 4.61 (s, 3H), 4.31 (s, 3H), 1.77 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 418$ 。

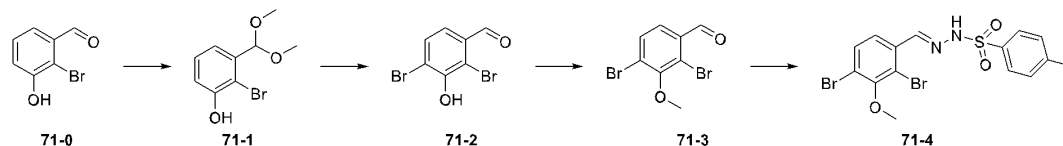
实施例 70

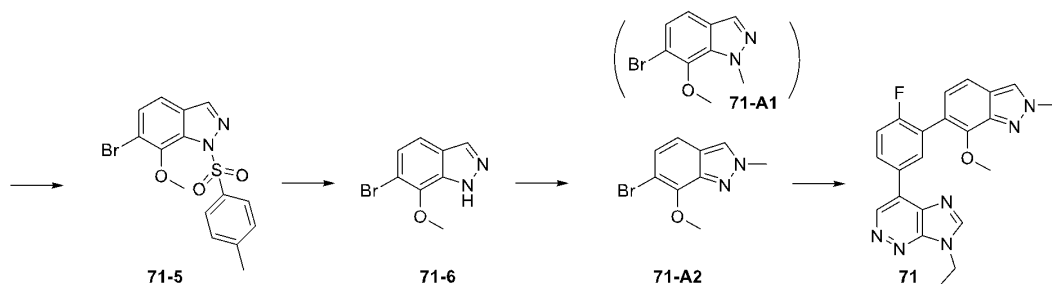
**70: 4-(3-(1-环丙基-4-甲氧基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-4-氟苯基)-7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪**

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-1-环丙基-4-甲氧基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(100 mg, 0.37 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(126 mg, 0.45 mmol)为原料, 得到标题化合物(83 mg, 白色固体)产率 41%。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 9.41 (s, 1H), 8.38–8.21 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.65–4.49 (m, 5H), 3.84–3.72 (m, 1H), 1.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.46–1.38 (m, 2H), 1.37–1.30 (m, 2H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 430$ 。

实施例 71





71-1: 2-溴-3-(二甲氧基甲基)苯酚

2-溴-3-羟基苯甲醛(4g, 20mmol), 原甲酸三甲酯(4.1g, 40mmol)加到甲醇(10ml)中, 浓盐酸(0.02ml)滴入, 60°C反应过夜。反应液蒸干得粗品标题化合物(5338mg)。

71-2: 2,4-二溴-3-羟基苯甲醛

2-溴-3-(二甲氧基甲基)苯酚(5338mg, 20mmol)加到氯仿(10ml)中, 0°C搅拌 10 分钟。液溴(1.8g, 12mmol)溶于氯仿(10ml)中, 0°C下缓慢滴加至反应液, 滴加完后 0°C反应 1 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液(50ml)淬灭, 二氯甲烷萃取, 浓缩。所得中间体溶于二氯甲烷(20ml)中, 三氟醋酸(2ml)加入, 25°C搅拌 30 分钟。反应液浓缩, 柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=6/1)得标题化合物黄色固体(570mg, 10%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 279, 281, 283。

71-3: 2,4-二溴-3-甲氧基苯甲醛

2,4-二溴-3-羟基苯甲醛(570mg, 2.036mmol), 碳酸钾(2484mg, 18mmol), 碘甲烷(1406mg, 9.9mmol)加到乙腈(5ml)中, 50°C反应过夜。反应液倒入水(50ml), 乙酸乙酯萃取, 浓缩, 得粗品标题化合物黄色固体(688mg)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 293, 295, 297。

71-4: N'-(2,4-二溴-3-甲氧基亚苄基)-4-甲基苯磺酰肼

2,4-二溴-3-甲氧基苯甲醛(688mg, 2.340mmol), 对甲苯磺酰肼(1637mg, 8.8mmol)加到乙醇(5ml)中, 80°C反应过夜。反应液浓缩, 柱色谱(二氯甲烷/甲醇=30/1)得标题化合物黄色固体(717mg, 66%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 461, 463, 465。

71-5: 6-溴-7-甲氧基-1-甲基磺酰基-1H-吡唑

N'-(2,4-二溴-3-甲氧基亚苄基)-4-甲基苯磺酰肼(717mg, 1.552mmol), 氧化亚铜(343mg, 2.4mmol)加到异丙醇(10ml)中, 100°C反应过夜。反应液抽滤, 浓缩, 柱色谱(二氯甲烷/甲醇=30/1)得标题化合物棕色油状液体(327mg, 55%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 381, 383。

71-6: 6-溴-7-甲氧基-1H-吡唑

6-溴-7-甲氧基-1-甲基磺酰基-1H-吡唑(327mg, 0.858mmol)加到甲醇(6ml)中, 镁屑(42mg, 1.716mmol)加入, 氩气保护下, 0°C反应 3 小时。反应液抽滤, 浓缩, 制备薄层色谱(石油醚/二氯甲烷/甲醇=10/30/1)得标题化合物黄色固体(141mg, 72%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 227, 229。

71-A1: 6-溴-7-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑

71-A2: 6-溴-7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑

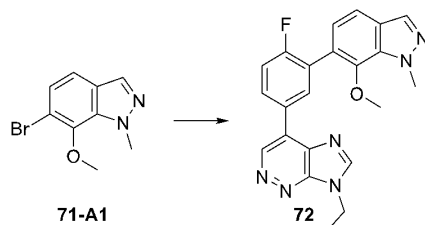
6-溴-7-甲氧基-1H-吡唑(135mg, 0.595mmol), 碘甲烷(85mg, 0.595mmol), 碳酸铯(395mg, 1.190mmol)加到 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)中, 25°C反应 15 分钟。反应液抽滤, 制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得化合物白色固体(A1, 49mg, 34.17%, Rf=0.6)和(A2, 51mg, 34.23%, Rf=0.4)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 241, 243。

71: 7-乙基-4-(4-氟-3-(7-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-6-基)苄基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪(61mg, 0.166mmol), 6-溴-7-甲氧基-2-甲基-吡唑(40mg, 0.166mmol)为原料, 得标题化合物淡黄色固体(25mg, 37%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.39 (s, 1 H), 8.32 - 8.25 (m, 3 H), 7.95 (s, 1 H), 7.42 - 7.34 (m, 2 H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.58 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.27 (s, 3 H), 4.24 (s, 3 H), 1.69 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 403。

实施例 72

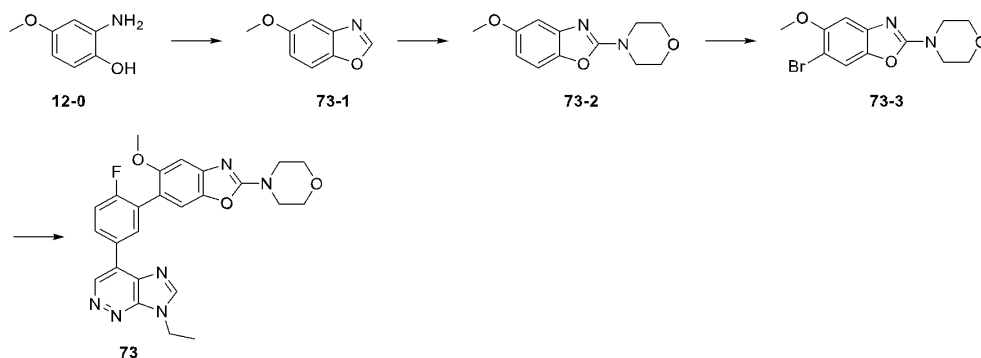


72: 7-乙基-4-(4-氟-3-(7-甲氧基-1-甲基-1H-咪唑-6-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑(61mg, 0.166mmol), 6-溴-7-甲氧基-1-甲基-咪唑(40mg, 0.166mmol)为原料, 得标题化合物淡黄色固体(14mg, 21%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.40 (br. s., 1 H), 8.39 - 8.32 (m, 2 H), 8.29 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.58 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.33 (s, 3 H), 3.60 (s, 3 H), 1.69 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 403。

实施例 73



73-1: 5-甲氧基苯并[d]噁唑

将 2-氨基-4-甲氧基苯酚(CAS: 20734-76-3 1g, 7.2mmol)溶于 10mL 甲苯中, 加入 3A 分子筛(1g), 原甲酸三乙酯(1.5g, 10mmol)加热至 100 摄氏度搅拌过夜, 加饱和氯化铵水溶液稀释, 用乙酸乙酯萃取, 浓缩, 柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=30: 1)得到黄色固体标题化合物(900mg, 83%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 150。

73-2: 5-甲氧基-2-吗啉代苯并[d]噁唑

将 5-甲氧基苯并[d]噁唑(40mg, 2.7mmol)溶于 10mL 乙腈中, 加入吗啉(464mg, 5.3mmol), N-碘代丁二酰亚胺(30mg, 0.13mmol), 醋酸 0.5mL 和 30%双氧水(0.6mL)室温搅拌过夜, 加水稀释, 用二氯甲烷萃取, 浓缩, 制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=5: 1)得到白色固体标题化合物(120mg, 20%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 235。

73-3: 6-溴-5-甲氧基-2-吗啉代苯并[d]噁唑

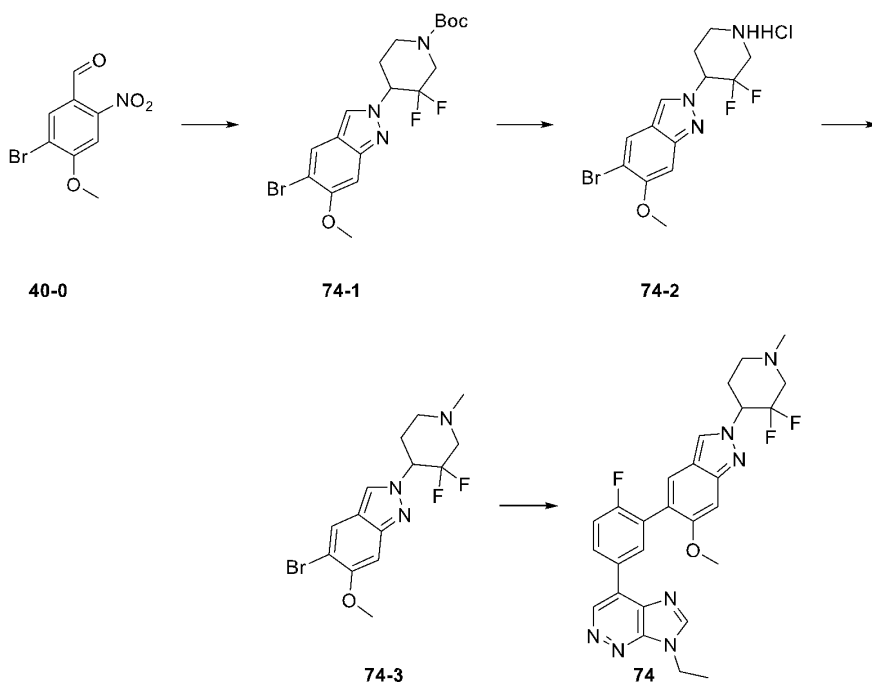
将 5-甲氧基-2-吗啉代苯并[d]噁唑(120mg, 0.5mmol)溶于 10mL 乙腈中, 加入 N-溴代丁二酰亚胺(108mg, 0.6mmol), 室温搅拌 30 分钟, 制备板纯化(二氯甲烷), 得到白色固体标题化合物(200mg, 100%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 313。

73: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吗啉代苯并[d]噁唑

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(100mg, 0.27mmol), 6-溴-5-甲氧基-2-吗啉苯并[d]噻唑(100mg, 0.27mmol)为原料, 得到棕色固体标题化合物(42mg, 33%)。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 9.38 (br. s., 1 H) 8.24 - 8.34 (m, 2 H) 8.11 - 8.22 (m, 1 H) 7.34 (t, J=9.05 Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 4.58 (q, J=7.34 Hz, 2 H) 3.78 - 3.89 (m, 7 H) 3.67 - 3.75 (m, 4 H) 1.69 (t, J=7.34 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ =475。

实施例 74



74-1: 4-(5-溴-6-甲氧基-2H-咪唑-2-基)-3,3-二氟哌啶-1-羧酸叔丁酯

实验操作同实施例 40 中, 40-1 和 40-2 的合成方法, 以 5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛 (275 mg, 1.06 mmol), 4-氨基-3,3-二氟哌啶-1-羧酸叔丁酯 (250 mg, 1.06 mmol) 为原料, 得淡黄色油状液体标题化合物 (330 mg, 70%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ =446, 448。

74-2: 5-溴-2-(3,3-二氟哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-咪唑盐酸盐

实验操作同实施例 46 中, 46-3 的合成方法, 以 4-(5-溴-6-甲氧基-2H-咪唑-2-基)-3,3-二氟哌啶-1-羧酸叔丁酯 (330 mg, 0.74 mmol) 为原料, 得黄色固体标题化合物(190 mg, 67%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ =346, 348。

74-3: 5-溴-2-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-咪唑

实验操作同实施例 46 中, 46-4 的合成方法, 以 5-溴-2-(3,3-二氟哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-咪唑盐酸盐(190 mg, 0.50 mmol)为原料, 得无色油状液体标题化合物(160 mg, 90%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ =360, 362。

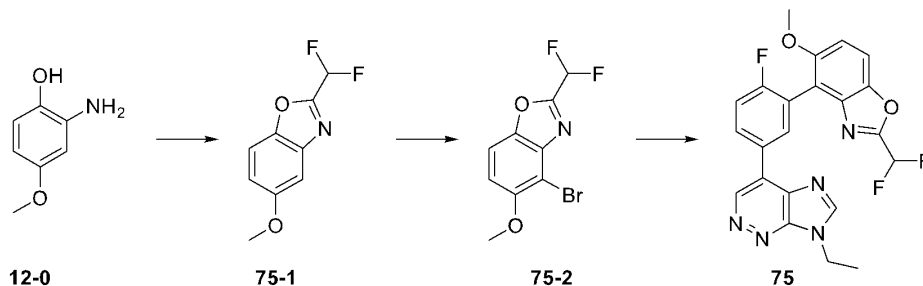
74: 4-(3-(2-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-咪唑-5-基)-4-氟苯基)-7-乙基 7H 咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-2-(3,3-二氟-1-甲基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-咪唑(150 mg, 0.42 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(155 mg, 0.42 mmol)为原料, 得灰白色固体标题化合物(37 mg, 17%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.38 (s, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.22 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.08 (s,

1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 4.84 - 4.71 (m, 1 H), 4.58 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.29 (br. s., 1 H), 3.13 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 2.60 - 2.52 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.40 - 2.30 (m, 3 H), 1.69 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 522$ 。

实施例 75



75-1: 2-(二氟甲基)-5-甲氧基苯并[d]噁唑

2-氨基-4-甲氧基苯酚(500 mg, 3.59 mmol), 三乙胺(725 mg, 7.18 mmol), 三苯基膦(941 mg, 3.59 mmol)和二氟乙酸(344.7 mg, 3.59 mmol) 加到四氯化碳(8 mL)闷罐 100°C搅拌过夜。将反应液过滤, 母液上制备板分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得标题化合物(110 mg, 15%)。

75-2: 4-溴-2-(二氟甲基)-5-甲氧基苯并[d]噁唑

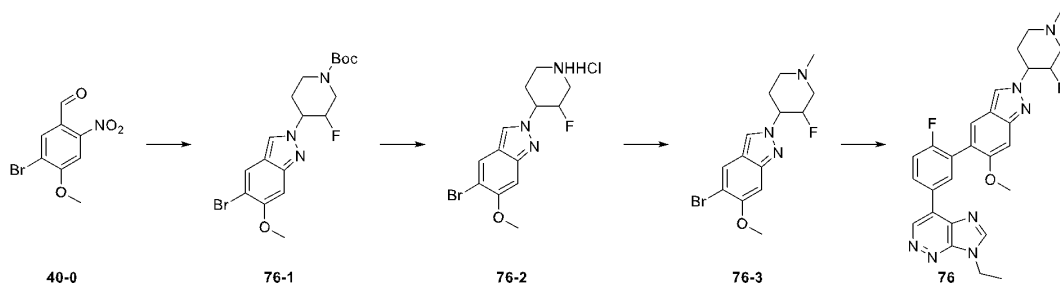
2-(二氟甲基)-5-甲氧基苯并[d]噁唑(100 mg, 0.5 mmol)和 N-溴代丁二酰亚胺(90 mg, 0.5 mmol)加到醋酸中(4 mL) 90°C 搅拌两小时。将反应浓缩, 加适量甲醇爬制备板分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=6/1)得标题化合物(68 mg, 49%)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.91 - 6.69 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H)。

75: 2-(二氟甲基)-4-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基苯并[d]噁唑

实验操作同实施例 1, 以 4-溴-2-(二氟甲基)-5-甲氧基苯并[d]噁唑(60 mg, 0.215 mmol)和 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(67 mg, 0.17 mmol)为原料, 得标题化合物(40 mg, 54%)。

1H NMR (400MHz, $CHLOROFORM-d$) 9.39 (s, 1 H), 8.39 (br. s., 1 H), 8.32 - 8.20 (m, 3 H), 7.72 - 7.62 (m, 1 H), 7.45 - 7.37 (m, 1 H), 7.24 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 6.90 - 6.62 (m, 1 H), 4.63 - 4.56 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 1.71 - 1.68 (m, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 440$ 。

实施例 76



76-1: 4-(5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯

实验操作同实施例 40 中, 40-1 和 40-2 的合成方法, 以 5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛 (300 mg, 1.15 mmol), 4-氨基-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯 (377 mg, 1.73 mmol)为原料, 得淡黄色油状液体标题化合物 (400 mg, 81%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 428, 430$ 。

76-2: 5-溴-2-(3-氟哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑盐酸盐

实验操作同实施例 46 中, 46-3 的合成方法, 以 4-(5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯 (400 mg, 0.93 mmol) 为原料, 得黄色固体标题化合物(290 mg, 86%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ =$

=328, 330。

76-3: 5-溴-2-(3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑

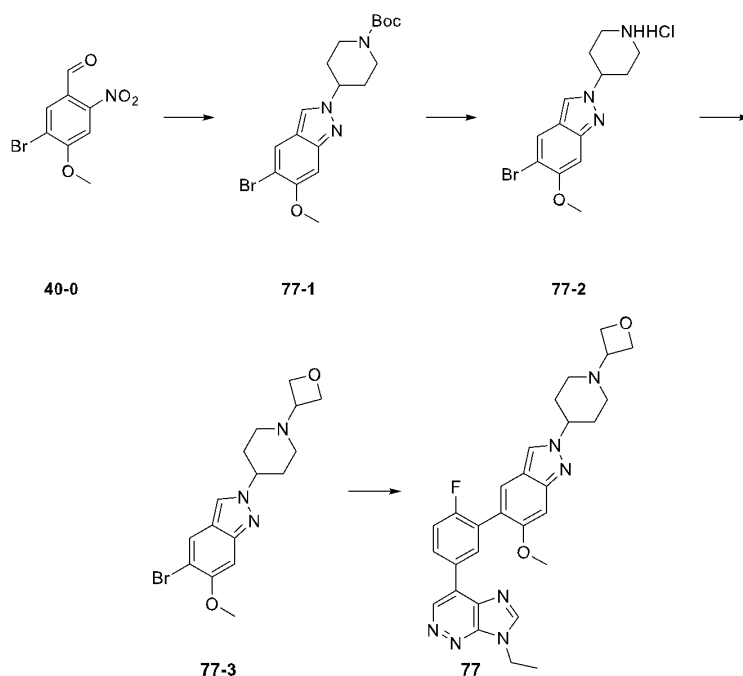
实验操作同实施例 46 中, 46-4 的合成方法, 以 5-溴-2-(3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑盐酸盐 (290 mg, 0.80 mmol) 为原料, 得无色油状液体标题化合物 (100 mg, 37%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 342, 346。

76: 7-乙基-4-(4-氟-3-(2-(3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-2-(3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑 (100 mg, 0.29 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪 (95 mg, 0.29 mmol) 为原料, 得黄色固体标题化合物 (68 mg, 46%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.38 (s, 1 H), 8.26 (br. s., 2 H), 8.22 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.32 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 5.18 - 4.98 (m, 1 H), 4.57 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.35 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.40 - 3.30 (m, 1 H), 2.98 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 2.56 - 2.38 (m, 4 H), 2.30 - 2.16 (m, 3 H), 1.68 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 504。

实施例 77



77-1: 4-(5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

实验操作同实施例 40 中, 40-1 和 40-2 的合成方法, 以 5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛 (300 mg, 1.15 mmol), 4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (345 mg, 1.73 mmol) 为原料, 得淡黄色油状液体标题化合物 (300 mg, 64%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 410, 412。

77-2: 5-溴-6-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-2H-吡唑盐酸盐

实验操作同实施例 46 中, 46-3 的合成方法, 以 4-(5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (300 mg, 0.73 mmol) 为原料, 得白色固体标题化合物 (251 mg, 100%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 310, 312。

77-3: 5-溴-6-甲氧基-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-2H-吡唑

实验操作同实施例 46 中, 46-4 的合成方法, 以 5-溴-6-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-2H-吡唑盐酸盐 (280

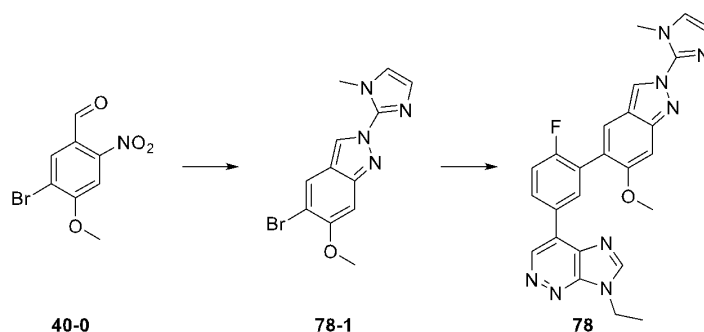
mg, 0.81 mmol), 氧杂环丁烷-3-酮 (62 mg, 1.62 mmol) 为原料, 得黄色固体标题化合物 (170 mg, 58%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 366, 368。

77: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-2H-咪唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-6-甲氧基-2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-2H-咪唑 (70 mg, 0.19 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪 (70 mg, 0.19 mmol) 为原料, 得白色固体标题化合物 (28 mg, 28%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.37 (s, 1 H), 8.31 - 8.24 (m, 2 H), 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.32 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 4.67 (td, J = 6.4, 18.1 Hz, 4 H), 4.56 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.46 - 4.37 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.56 (quin, J = 6.4 Hz, 1 H), 2.93 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 2.36 - 2.28 (m, 2 H), 2.28 - 2.16 (m, 2 H), 2.13 - 2.04 (m, 2 H), 1.68 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 528。

实施例 78



78-1: 5-溴-6-甲氧基-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2H-咪唑

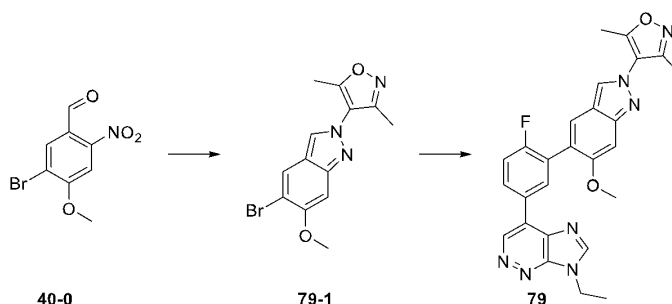
实验操作同实施例 40 中, 40-1 和 40-2 的合成方法, 以 5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛 (200 mg, 0.77 mmol), 1-甲基-1H-咪唑-2-胺 (112 mg, 3.45 mmol) 为原料, 得淡黄色油状液体标题化合物 (50 mg, 54%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 307, 309。

78: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2H-咪唑-5-基)苯基)-7H-咪唑[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-6-甲氧基-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2H-咪唑 (50 mg, 0.16 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪 (59 mg, 0.16 mmol) 为原料, 得黄色固体标题化合物 (6 mg, 8%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.39 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.30 - 8.24 (m, 3 H), 7.70 (s, 1 H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 4.58 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 1.69 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 469。

实施例 79



79-1: 4-(5-溴-6-甲氧基-2H-咪唑-2-基)-3,5-二甲基异噁唑

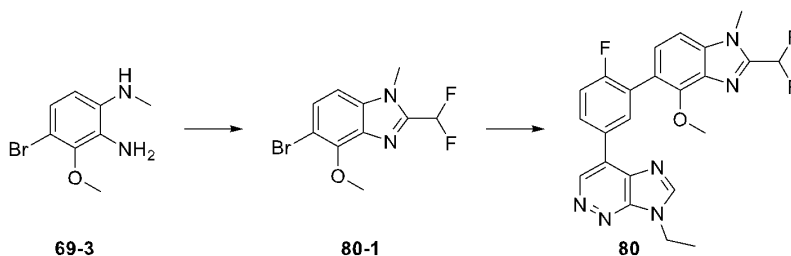
实验操作同实施例 40 中, 40-1 和 40-2 的合成方法, 以 5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛(300 mg, 1.15 mmol), 3,5-二甲基异噁唑-4-胺(386 mg, 3.45 mmol)为原料, 得淡黄色油状液体标题化合物 (200 mg, 54%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 322, 324$ 。

79: 4-(5-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-2H-吡啶-2-基)-3,5-二甲基异噁唑

实验操作同实施例 1, 以 4-(5-溴-6-甲氧基-2H-吡啶-2-基)-3,5-二甲基异噁唑(200 mg, 0.62 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(228 mg, 0.62 mmol)为原料, 得白色固体标题化合物(28 mg, 9%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.38 (s, 1 H), 8.33 - 8.26 (m, 2 H), 8.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.34 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 4.57 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 1.68 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 484$ 。

实施例 80



80-1: 5-溴-2-(二氟甲基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑

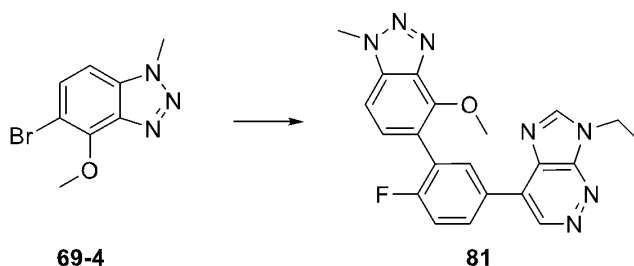
将 4-溴-3-甲氧基-N1-甲基苯-1,2-二胺(200 mg, 0.87 mmol), 邻苯三酚 (20 mg, 0.159 mmol)和 2,2-二氟乙-1-胺(211 mg, 2.61 mmol)依次加到甲醇 (5 mL)中, 在 80°C 下搅拌 16 小时。反应液浓缩, 制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离得棕色固体标题化合物(30 mg, 49%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 291, 293$ 。

80: 4-(3-(2-(二氟甲基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-氟苯基)-7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-2-(二氟甲基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(30 mg, 0.1 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(37 mg, 0.1 mmol)为原料, 得黄色固体标题化合物(2 mg, 4%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.40 (br. s., 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.42 - 7.35 (m, 2 H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.08 - 6.80 (m, 1 H), 4.58 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 4.37 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 1.71 - 1.67 (m, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 453$ 。

实施例 81

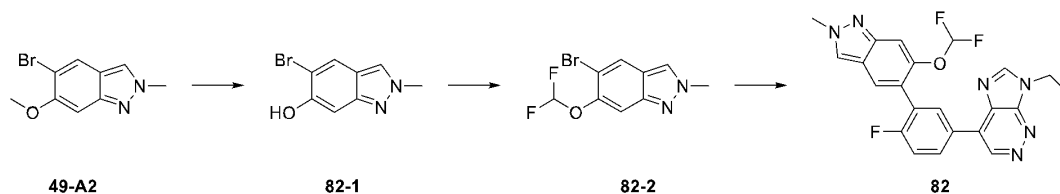


81: 7-乙基-4-(4-氟-3-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(90mg, 0.24mmol), 5-溴-4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(60mg, 0.24mmol)为原料, 得到棕色固体标题化合物(48mg, 48%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.39 (s, 1 H), 8.34 - 8.19 (m, 3 H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.37 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.64 - 4.52 (m, 5 H), 4.34 - 4.28 (m, 3 H), 1.70 - 1.66 (m, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 404。

实施例 82



82-1: 5-溴-2-甲基-2H-吡唑-6-醇

将 5-溴-6-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑(500mg, 2mmol)溶于 10mL 二氯甲烷中, 加入 1M 三溴化硼二氯甲烷溶液(5mL)然后室温搅拌过夜, 浓缩, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=20: 1)得到黄色固体标题化合物(800mg, 100%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 227。

82-2: 5-溴-6-(二氟甲氧基)-2-甲基-2H-吡唑

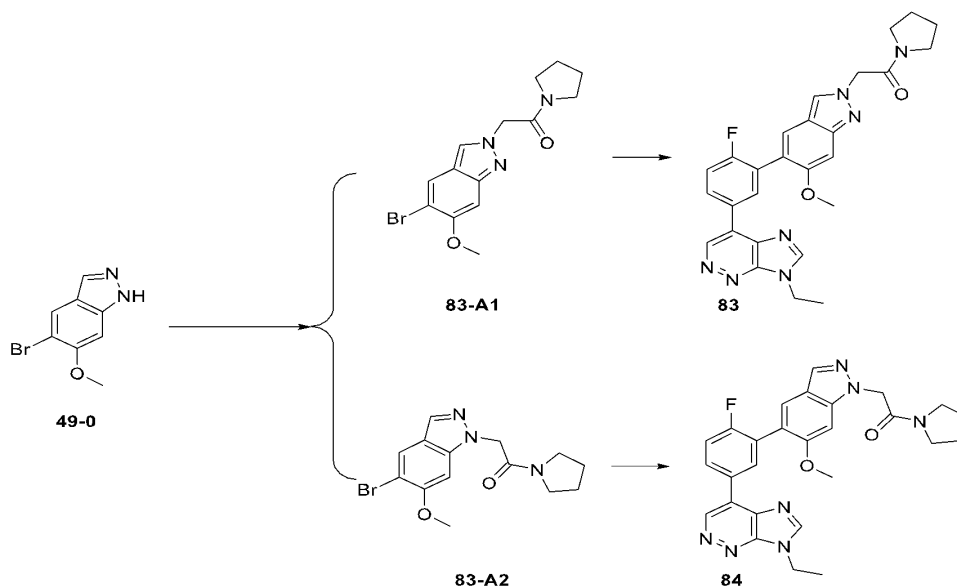
将 5-溴-2-甲基-2H-吡唑-6-醇(500mg, 2mmol)溶于 10mL 乙腈中, 加入氢氧化钾水溶液(200mg 溶于 5mL), 冷却至 0 度, 加入二氟氯乙酸钠(600mg, 4mmol), 搅拌 1 小时, 分液, 浓缩, 制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1)得到黄色固体标题化合物(160mg, 29%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 277。

82: 4-(3-(6-(二氟甲氧基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-氟苯基)-7-乙基 7H 咪唑并[4,5-c]噻嗪

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪(90mg, 0.24mmol), 5-溴-6-(二氟甲氧基)-2-甲基-2H-吡唑(66mg, 0.24mmol)为原料, 得到棕色固体标题化合物(47mg, 49%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.39 (s, 1 H), 8.36 - 8.20 (m, 3 H), 7.96 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.36 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.75 - 6.31 (m, 1 H), 4.58 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.25 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 439。

实施例 83、实施例 84



83-A1: 2-(5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙基-1-酮

83-A2:2-(5-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-2H-咪唑-2-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙基-1-酮

将 5-溴-6-(甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑(CAS: 1008361-65-6 300mg, 1.3mmol)溶于 10mL 乙腈中, 加入碳酸铯(1g, 2.6mmol)和 2-氯-1-(吡咯烷-1-基)乙基-1-酮(200mg, 1.3mmol), 80 摄氏度下, 搅拌 1 小时, 过滤固体, 加水稀释, 固体析出, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1)得到白色固体标题化合物 A1(70mg, 16%, Rf=0.3)和白色固体标题化合物 A2(270mg, 60%, Rf=0.4)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=338。

83: 2-(5-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-2H-咪唑-2-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙基-1-酮

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(80mg, 0.22mmol), 2-(5-溴-6-甲氧基-2H-咪唑-2-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙基-1-酮(70mg, 0.22mmol)为原料, 得到棕色固体标题化合物(70mg, 64%)。

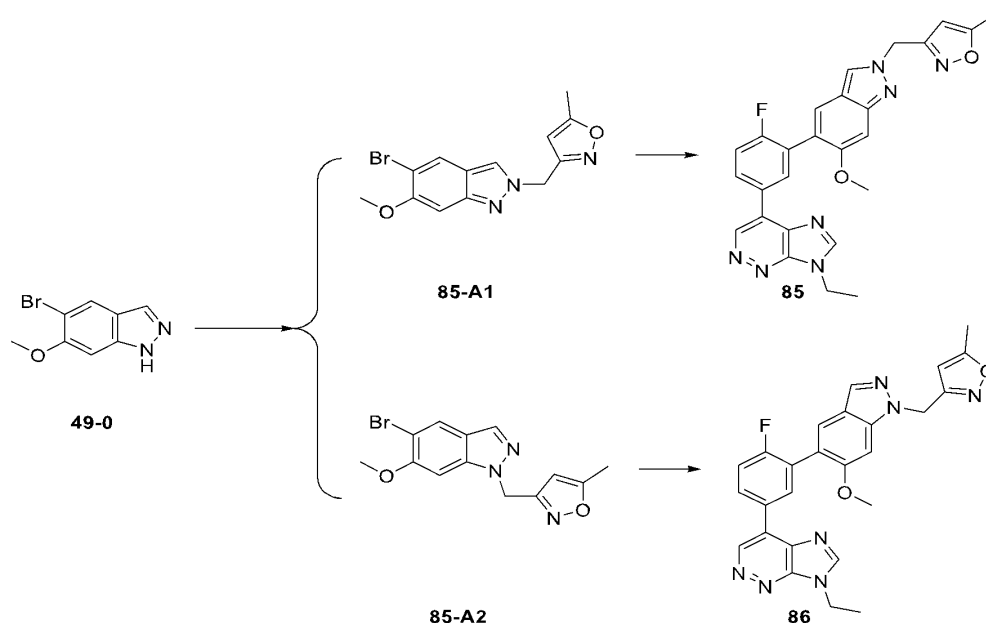
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 9.38 (s, 1 H) 8.25 - 8.30 (m, 2 H) 8.23 (dd, J=6.85, 2.45 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.32 (t, J=9.05 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 5.16 (s, 2 H) 4.51 - 4.61 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.54 (dt, J=14.06, 6.91 Hz, 4 H) 1.97 - 2.05 (m, 2 H) 1.86 - 1.93 (m, 2 H) 1.68 (t, J=7.09 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=500。

84: 2-(5-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-1H-咪唑-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙基-1-酮

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(80mg, 0.22mmol), 2-(5-溴-6-甲氧基-1H-咪唑-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙基-1-酮(70mg, 0.22mmol)为原料, 得到棕色固体标题化合物(46mg, 42%)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 9.38 (s, 1 H) 8.19 - 8.29 (m, 3 H) 7.98 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.34 (t, J=9.05 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 5.17 (s, 2 H) 4.54 - 4.63 (m, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 3.53 (q, J=6.85 Hz, 4 H) 1.99 (quin, J=6.73 Hz, 2 H) 1.84 - 1.92 (m, 2 H) 1.69 (t, J=7.09 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=500。

实施例 85、实施例 86

**85-A1:3-((5-溴-6-甲氧基-2H-咪唑-2-基)甲基)-5-甲基异噁唑****85-A2:3-((5-溴-6-甲氧基-1H-咪唑-1-基)甲基)-5-甲基异噁唑**

将 5-溴-6-(甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑(CAS: 1008361-65-6 300mg, 1.3mmol)溶于 10mL 乙腈中, 加入碳酸铯(845mg, 2.6mmol)和 3-(氯甲基)-5-甲基异噁唑(180mg, 1.3mmol)加热至 80 摄氏度搅拌 2 小时,

过滤固体, 制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=10: 1)得到黄色固体标题化合物 A1(110mg, 26%, Rf=0.3)和黄色固体标题化合物 A2(260mg, 61%, Rf=0.5)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 322$ 。

85: 3-((5-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)甲基)-5-甲基异噁唑

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(80mg, 0.22mmol), 3-((5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)甲基)-5-甲基异噁唑(70mg, 0.22mmol)为原料, 得到白色固体标题化合物(29mg, 27%)。

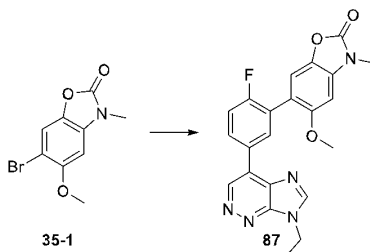
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) 9.37 (s, 1 H) 8.27 (br. s., 2 H) 8.20 (d, $J=5.38$ Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.33 (t, $J=8.80$ Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 5.98 (s, 1 H) 5.60 (s, 2 H) 4.58 (q, $J=6.85$ Hz, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 1.69 (t, $J=7.09$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 484$ 。

86: 3-((5-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲基异噁唑

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(80mg, 0.22mmol), 3-((5-溴-6-甲氧基-1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲基异噁唑(70mg, 0.22mmol)为原料, 得到棕色固体标题化合物(38mg, 35%)。

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) 9.28 - 9.43 (m, 1 H) 8.24 - 8.31 (m, 2 H) 8.21 (d, $J=6.85$ Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.33 (t, $J=9.05$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 5.61 (s, 2 H) 4.58 (q, $J=7.34$ Hz, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 1.69 (t, $J=7.34$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 484$ 。

实施例 87

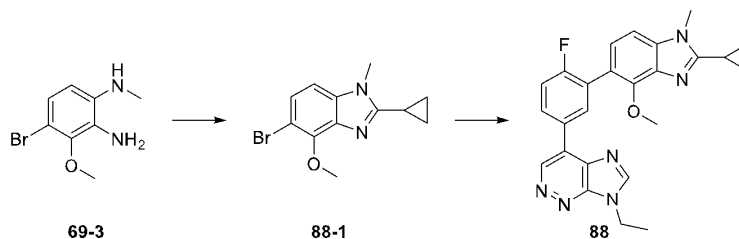


87: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)酮

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-5-甲氧基-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(500.0 mg, 1.94 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(554 mg, 1.94 mmol)为原料, 得到标题产物(310 mg, 白色固体)产率 38 %。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.55 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.45 (dd, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.51 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 1.56 (t, 3H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 420$ 。

实施例 88



88-1: 5-溴-2-环丙基-4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑

将 4-溴-3-甲氧基-N1-甲基苯-1,2-二胺 (200 mg, 0.87 mmol), 邻苯三酚 (20 mg, 0.159 mmol) 和环丙基胺 (93 mg, 1.31 mmol) 依次加到甲醇 (5 mL) 中, 在 60°C 下搅拌 16 小时。反应液浓缩, 制备薄层色谱 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 分离得棕色油状液体标题化合物(120 mg, 49%)。LC-MS: m/z

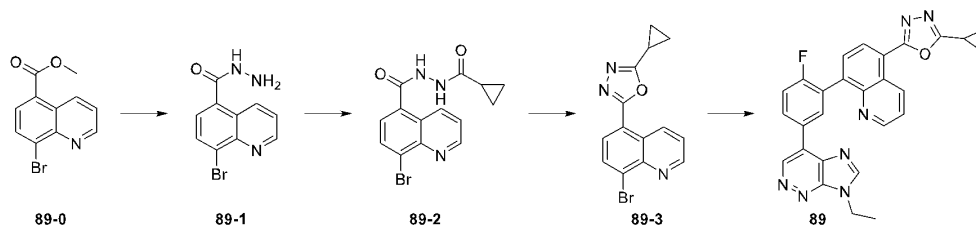
$[M+H]^+ = 281, 283$ 。

88: 4-(3-(2-环丙基-4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-氟苯基)-7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1，以 5-溴-2-环丙基-4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(120 mg, 0.43 mmol)，7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(158 mg, 0.43 mmol)为原料，得白色固体标题化合物(17 mg, 9%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.37 (s, 1 H), 8.30 - 8.24 (m, 2 H), 8.21 (dd, $J = 2.0, 6.8$ Hz, 1 H), 7.34 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.57 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.29 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 2.05 - 1.97 (m, 1 H), 1.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.25 (br. s., 2 H), 1.14 - 1.07 (m, 2 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 443$ 。

实施例 89



89-1: 8-溴喹啉-5-碳酰肼

8-溴喹啉-5-羧酸甲酯(500mg, 1.88)和水合肼(280 mg, 5.6 mmol)加到无水乙醇(10 mL)中 50°C 搅拌过夜。将反应液直接上制备板分离纯化(二氯甲烷/甲醇=15/1)得标题化合物(260mg, 52%)。

89-2: 8-溴-N'-(环丙烷羰基)喹啉-5-碳酰肼

8-溴喹啉-5-碳酰肼(230 mg, 0.86 mmol)，N,N-二异丙基乙胺(223 mg, 1.73 mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(162 mg, 1.73 mmol)和环丙甲酸(150 mg, 1.73 mmol)加到二氯甲烷(6 mL)室温搅拌过夜。将反应液直接上制备板分离纯化(二氯甲烷/醇=20/1)得到标题化合物(150 mg, 52%)。

89-3: 2-(8-溴喹啉-5-基)-5-环丙基-1,3,4-噁二唑

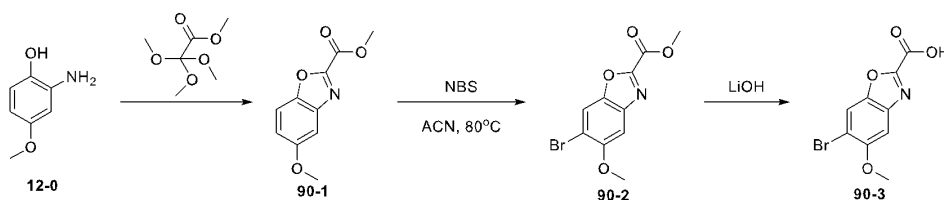
8-溴-N'-(环丙烷羰基)喹啉-5-碳酰肼(150 mg, 0.45 mmol)，N,N-二异丙基乙胺(174 mg, 1.35 mmol)和 对甲苯磺酰氯(256 mg, 1.35 mmol)加到二氯甲烷(6 mL)室温搅拌过夜。将反应液直接上制备板分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=11)得到标题化合物(20mg, 14.1%)。

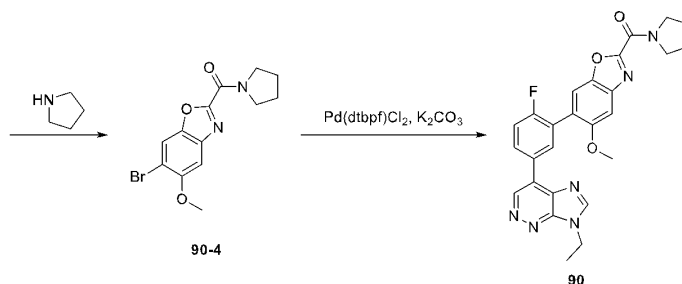
89: 2-环丙基-5-(8-(5-(7-乙基 7H 咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)喹啉-5-基)-1,3,4-噁二唑

实验操作同实施例 1，以 2-(8-溴喹啉-5-基)-5-环丙基-1,3,4-噁二唑 (23 mg, 0.06 mmol)和 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(23 mg, 0.06 mmol)为原料，得到标题化合物(13 mg, 45%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 9.00 (br. s., 1 H), 8.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 8.30 - 8.22 (m, 2 H), 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.60 (br. s., 1 H), 7.45 (s, 1 H), 4.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.33 (br. s., 1 H), 1.71 - 1.67 (m, 3 H), 1.32 - 1.30 (m, 4 H)。

实施例 90



**90-1: 5-甲氧基苯并[d]噁唑-2-羧酸甲酯**

将 2-氨基-4-甲氧基苯酚 (1.0g, 7.19 mmol) 和 2,2,2-三甲氧基乙酸甲酯 (11.8 g, 72 mmol) 在微波反应器中加热到 110°C 反应 3 h。反应液浓缩, 柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯 = 10:1-5:1), 得到红棕色标题化合物固体(0.46 g, 产率 31%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 208$ 。

90-2: 6-溴-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2-羧酸甲酯

将 5-甲氧基苯并[d]噁唑-2-羧酸甲酯(0.4 g, 1.93 mmol) 和 N-溴代丁二酰亚胺(0.376 g, 2.1 mmol) 依次加入到乙腈(20 mL) 中。然后, 在 50°C 条件下反应 4 小时。浓缩纯化得到标题化合物粗品(0.4 g, 产率 72%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 286$ 。

90-3: 6-溴-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2-羧酸

将 6-溴-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2-羧酸甲酯(0.4 g, 1.4 mmol) 和氢氧化锂 (0.117g, 2.8 mmol)依次加入到四氢呋喃: 水= 10: 1 (5mL) 中。然后, 在室温条件下反应 4 小时。用 1N 盐酸调 pH 至 3-4, 乙酸乙酯萃取 3 次, 有机相浓缩纯化得到标题化合物(300 mg, 产率 79%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 272$ 。

90-4: (6-溴-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮

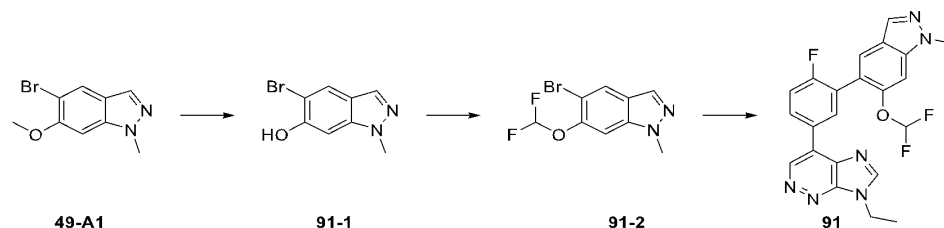
将原料 6-溴-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2-羧酸(300 mg, 1.1 mmol), 四氢吡咯(90 mg, 1.2 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(630 mg, 1.6 mmol), N,N-二异丙基乙胺(280 mg, 2.2 mmol), 加入到 N, N-二甲基甲酰胺(10 mL)中。氮气条件下, 常温反应过夜。向反应液中加水淬灭反应, 浓缩, 柱层析分离(二氯甲烷/甲醇=30:1-10:1), 得到棕色标题化合物固体(200 mg, 产率 56%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 325$ 。

90: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮

实验操作同实施例 1, 以(6-溴-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(100 mg, 0.3 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(124 mg, 0.33 mmol)为原料, 得到类白色标题化合物固体(80 mg, 产率 54%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.38 (s, 1H), 8.28 (t, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.42–7.32 (m, 2H), 4.58 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (t, 2H), 2.03 (m, 4H), 1.69 (t, 3H)。

实施例 91

**91-1: 5-溴-1-甲基-1H-咪唑-6-醇**

将 5-溴-6-甲氧基-1-甲基-1H-咪唑(500mg, 2mmol)溶于 10mL 二氯甲烷中, 加入 1M 三溴化硼二氯甲烷溶液(5mL)然后室温搅拌 2 小时, 浓缩, 制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1)得到黄色液体

标题化合物(300mg, 65%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 227$ 。

91-2: 5-溴-6-(二氟甲氧基)-1-甲基-1H-吡唑

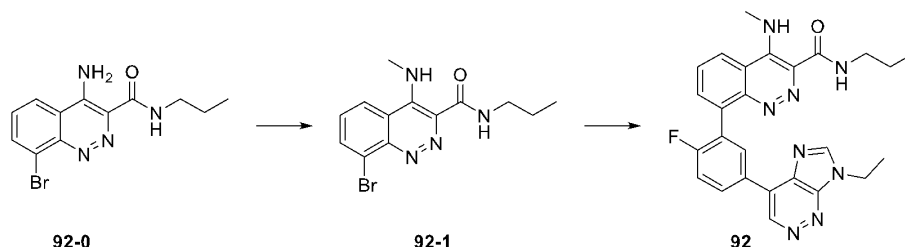
将 5-溴-1-甲基-1H-吡唑-6-醇(300mg, 1mmol)溶于 10mLN, N-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸铯(700mg, 1mmol)和二氟氯乙酸钠(230mg, 1.5mmol)加热至 100 摄氏度搅拌 2 小时, 加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 浓缩, 制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=3: 1)得到白色固体标题化合物(150mg, 50%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 277$ 。

91: 4-(3-(6-(二氟甲氧基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氟苯基)-7-乙基 7H 咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(80mg, 0.22mmol), 5-溴-6-(二氟甲氧基)-1-甲基-1H-吡唑(75mg, 0.22mmol)为原料, 得到棕色固体标题化合物(25mg, 27%)。

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 9.41 (s, 1 H) 8.30 (s, 3 H) 8.04 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.34 - 7.42 (m, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 6.32 - 6.78 (m, 1 H) 4.59 (d, $J=7.34$ Hz, 2 H) 4.12 (s, 3 H) 1.70 (t, $J=7.34$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 439$ 。

实施例 92



92-1: 8-溴-4-(甲基氨基)-N-丙基肉咪-3-甲酰胺

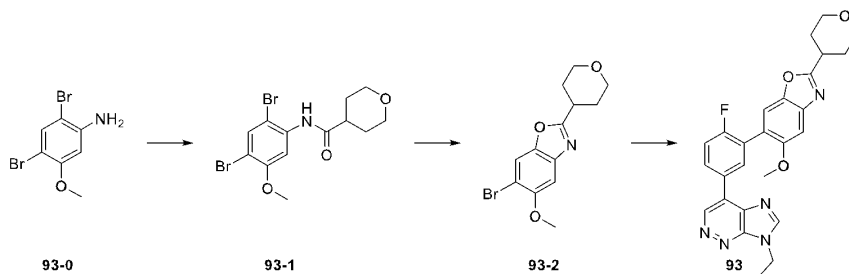
将 4-氨基-8-溴-N-丙基肉咪-3-甲酰胺(400mg, 1.3mmol), 碳酸铯(1300mg, 3.9mmol), 碘甲烷(553mg, 3.9mmol)加入四氢呋喃(10ml)中。40 摄氏度搅拌 72 小时。反应液直接薄层析纯化(二氯甲烷/甲醇=30/1)得到标题化合物(200 mg, 48%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 323$ 。

92: 8-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-4-(甲基氨基)-N-丙基肉咪-3-甲酰胺

实验操作同实施例 1, 以 8-溴-4-(甲基氨基)-N-丙基肉咪-3-甲酰胺(53 mg, 0.16 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(50 mg, 0.13 mmol)为原料, 得到标题化合物(26 mg, 40%)。

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 0.97 (t, $J=6.36$ Hz, 3 H) 1.63 (br. s., 5 H) 3.40 (d, $J=5.38$ Hz, 2 H) 3.55 (d, $J=4.40$ Hz, 3 H) 4.57 (d, $J=6.85$ Hz, 2 H) 7.41 (t, $J=8.56$ Hz, 1 H) 7.64 (br. s., 1 H) 7.84 (d, $J=5.87$ Hz, 1 H) 8.26 (br. s., 1 H) 8.34 (br. s., 2 H) 8.48 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 8.60 (br. s., 1 H) 9.39 (br. s., 1 H) 10.54 (br. s., 1 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 485$ 。

实施例 93



93-1: N-(2,4-二溴-5-甲氧基苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺

将 2,4-二溴-5-甲氧基苯胺(500mg, 1.8mmol), 四氢-2H-吡喃-4-羧酸甲酯(308mg, 2.1mmol), 叔丁

醇钾(400mg, 3.6mmol)加入四氢呋喃(20ml)中。室温在空气中搅拌 5 小时。反应液直接加乙酸乙酯(200ml), 用水(100ml)洗三次, 然后乙酸乙酯用无水硫酸钠干燥后浓缩得到标题化合物(600 mg, 85.8%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 394$ 。

93-2: 6-溴-5-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并[d]噁唑

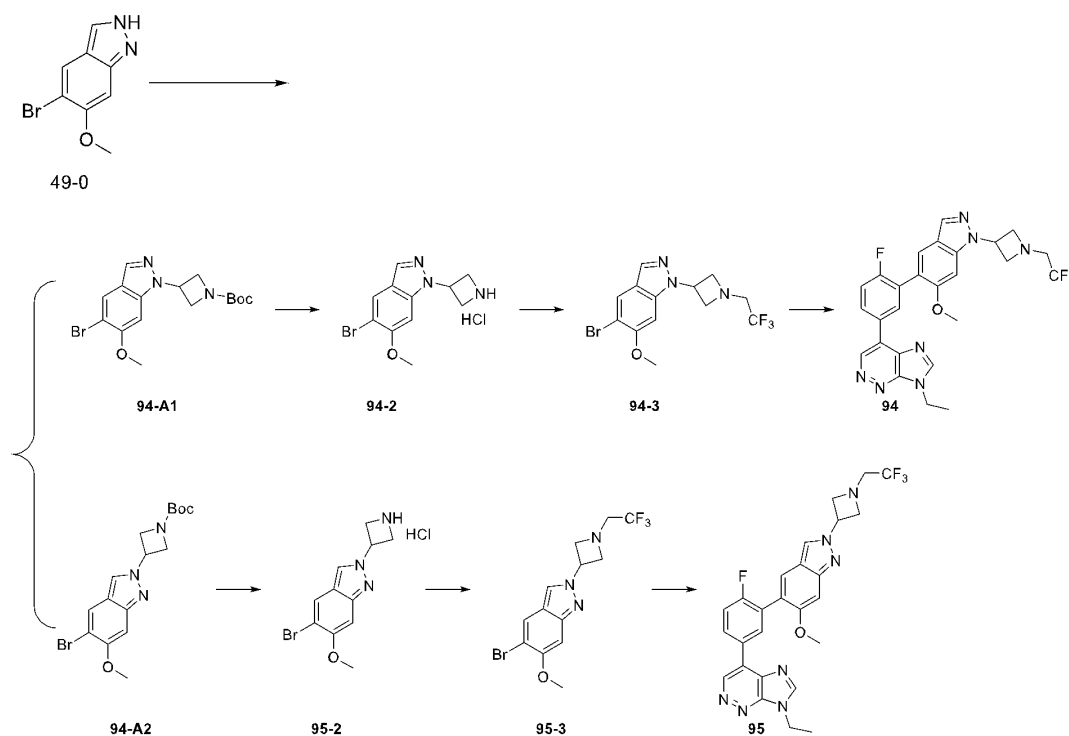
将 N-(2,4-二溴-5-甲氧基苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺(300mg, 0.76mmol), 碳酸钾(316mg, 2.3mmol), 铜粉(147mg, 2.3mmol), 三氧化二铝(233mg, 2.3mmol)加入 N,N-二甲基甲酰胺(10ml)中。110 摄氏度搅拌 4 小时。反应液直接柱层层析得到标题化合物(170 mg, 71.7%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 312$ 。

93: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并[d]噁唑

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-5-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并[d]噁唑(50 mg, 0.16 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(50 mg, 0.13 mmol)为原料, 得到标题化合物(12 mg, 19%)。

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 1.66 - 1.70 (m, 3 H) 2.03 - 2.16 (m, 4 H) 3.23 (br. s., 1 H) 3.59 (t, $J=10.76$ Hz, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.08 (d, $J=11.25$ Hz, 2 H) 4.57 (q, $J=7.34$ Hz, 2 H) 7.28 - 7.40 (m, 2 H) 7.49 (s, 1 H) 8.22 (d, $J=6.85$ Hz, 1 H) 8.27 (br. s., 2 H) 9.38 (br. s., 1 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 474$ 。

实施例 94、实施例 95



94-A1: 3-(5-溴-6-甲氧基-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

94-A2: 3-(5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

将 5-溴-6-甲氧基-1H-吡唑 (2 g, 8.81 mmol) 加到无水 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 在室温下加入氢氧化钠 (705 mg, 17.62 mmol), 在室温下搅拌 0.5 小时后, 加入 3-碘代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (4.19 g, 17.62 mmol), 再在室温下搅拌 16 小时。往反应液中加入十水硫酸钠 (500 mg), 过滤后浓缩, 制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离得 3-(5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸

叔丁酯(340 mg, 10%, Rf=0.3)、3-(5-溴-6-甲氧基-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (900 mg, 27%, Rf=0.5)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=382, 384。

94-2: 1-(氮杂环丁烷-3-基)-5-溴-6-甲氧基-1H-吡唑盐酸盐

将 3-(5-溴-6-甲氧基-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (900 mg, 2.36 mmol) 加到二氯甲烷 (5 mL) 中, 再加入盐酸乙酸乙酯溶液 (2 mL, 6M), 在室温下搅拌 10 分钟。把析出的固体过滤出得白色固体标题化合物(663 mg, 100%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=282, 284。

94-3: 5-溴-6-甲氧基-1-(1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑

将 1-(氮杂环丁烷-3-基)-5-溴-6-甲氧基-1H-吡唑盐酸盐 (80 mg, 0.25 mmol), 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯 (116 mg, 0.50 mmol) 和三乙胺 (126 mg, 1.25 mmol) 依次加到二氯甲烷 (2 mL) 中, 在室温下搅拌 2 小时。反应液浓缩, 制备薄层色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 分离得白色固体标题化合物(60 mg, 66%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=364, 366。

94: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-1-(1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)-3a,7a 二氢-1H-吡唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-6-甲氧基-1-(1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑 (60 mg, 0.16 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪 (59 mg, 0.16 mmol)为原料, 得黄色固体标题化合物 (35 mg, 42%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.37 (s, 1 H), 8.26 (s, 2 H), 8.20 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.33 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 5.39 - 5.30 (m, 1 H), 4.57 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.14 - 4.06 (m, 2 H), 3.99 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.24 (q, J = 9.1 Hz, 2 H), 1.68 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=526。

95-2: 2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑盐酸盐

操作方法同 94-2, 以 3-(5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (900 mg, 2.36 mmol)为原料, 得白色固体标题化合物(660 mg, 100%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=282, 284。

95-3: 5-溴-6-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)-2H-吡唑

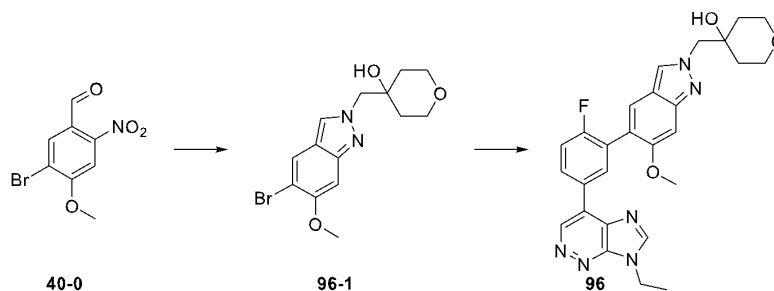
操作方法同 94-2, 以 2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑盐酸盐 (80 mg, 0.25 mmol)为原料, 得淡黄色油状液体标题化合物(50 mg, 55%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=364, 366。

95: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)-2H-吡唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-6-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)-2H-吡唑(50 mg, 0.14 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(52 mg, 0.14 mmol)为原料, 得黄色固体标题化合物(35 mg, 48%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.37 (s, 1 H), 8.26 (s, 2 H), 8.20 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.32 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 5.24 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.61 - 4.53 (m, 2 H), 4.13 - 4.06 (m, 2 H), 3.96 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.23 (q, J = 9.1 Hz, 2 H), 1.68 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=526。

实施例 96



96-1: 4-((5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-醇

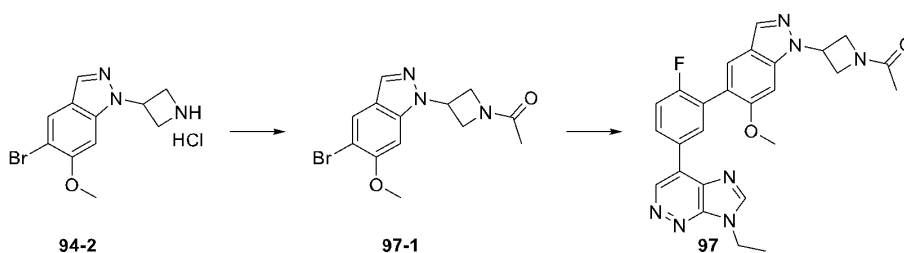
实验操作同实施例 40 中, 40-1 和 40-2 的合成方法, 以 5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛 (150 mg, 0.58 mmol), 4-(氨基甲基)四氢-2H-吡喃-4-醇 (152 mg, 1.16 mmol) 为原料, 得淡黄色油状液体标题化合物 (50 mg, 25%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 341, 343。

96: 4-((5-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-醇

实验操作同实施例 1, 以 4-((5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-醇 (50 mg, 0.15 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪 (55 mg, 0.15 mmol) 为原料, 得黄色固体标题化合物 (8 mg, 11%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.38 (s, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.20 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.36 - 7.30 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.57 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.83 - 3.73 (m, 4 H), 2.23 - 2.11 (m, 4 H), 1.70 - 1.67 (m, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 503。

实施例 97

**97-1: 1-(3-(5-溴-6-甲氧基-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮**

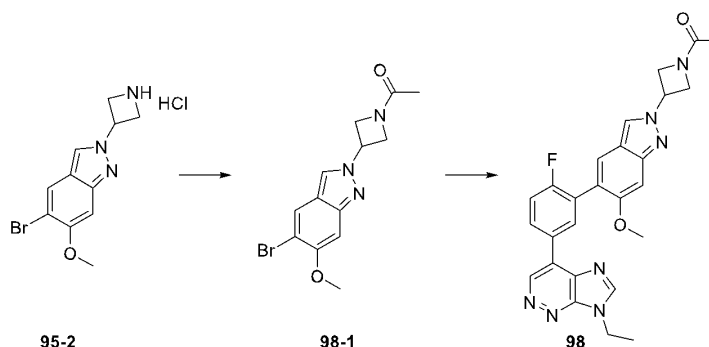
将 1-(氮杂环丁烷-3-基)-5-溴-6-甲氧基-1H-吡唑盐酸盐 (100 mg, 0.31 mmol), 乙酸酐 (63 mg, 0.62 mmol) 和三乙胺 (116 mg, 1.15 mmol) 依次加到二氯甲烷 (5 mL) 中, 在室温下搅拌 2 小时。把反应液滴入饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 中, 将分层的有机相经制备薄层色谱(乙酸乙酯)分离得淡黄色油状液体标题化合物(100 mg, 100%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 324, 326。

97: 1-(3-(5-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-3a,7a-二氢-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮

实验操作同实施例 1, 以 1-(3-(5-溴-6-甲氧基-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮(60 mg, 0.19 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(70 mg, 0.19 mmol)为原料, 得黄色固体标题化合物(30 mg, 33%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.37 (s, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.20 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 5.42 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.86 - 4.79 (m, 1 H), 4.66 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.60 - 4.54 (m, 4 H), 3.89 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.68 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 486。

实施例 98



98-1: 1-(3-(5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮

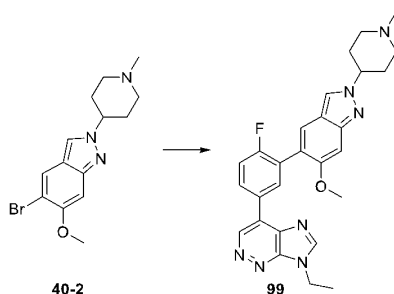
将 2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑盐酸盐 (100 mg, 0.31 mmol), 乙酸酐(63 mg, 0.62 mmol) 和三乙胺(116 mg, 1.15 mmol) 依次加到二氯甲烷(5 mL) 中, 在室温下搅拌 2 小时。把反应液滴入饱和氯化铵水溶液(10 mL) 中, 将分层的有机相经制备薄层色谱(乙酸乙酯)分离得淡黄色油状液体标题化合物(50 mg, 50%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 324, 326。

98: 1-(3-(5-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮

实验操作同实施例 1, 以 1-(3-(5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮 (50 mg, 0.15 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(55 mg, 0.15 mmol)为原料, 得黄色固体标题化合物 (20 mg, 27%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.36 (s, 1 H), 8.26 (s, 2 H), 8.19 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.31 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 5.36 - 5.27 (m, 1 H), 4.80 - 4.73 (m, 1 H), 4.65 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.59 - 4.52 (m, 4 H), 3.86 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 1.66 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 486。

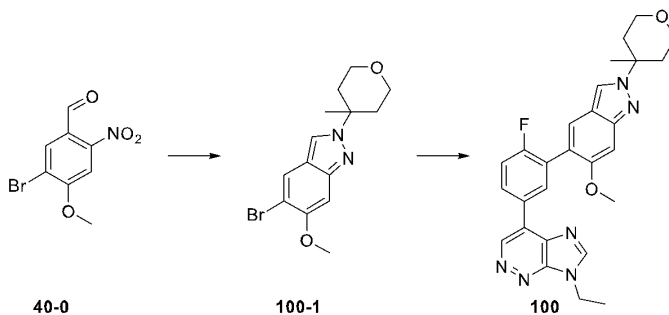
实施例 99

**99: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪**

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-6-甲氧基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑(200 mg, 0.62 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(228 mg, 0.62 mmol)为原料, 得白色固体标题化合物 (160 mg, 53%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.38 (s, 1 H), 8.27 (br. s., 2 H), 8.20 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 4.63 - 4.53 (m, 2 H), 4.47 (br. s., 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.17 (br. s., 2 H), 2.52 - 2.26 (m, 9 H), 1.69 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 486。

实施例 100

**100-1: 5-溴-6-甲氧基-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑**

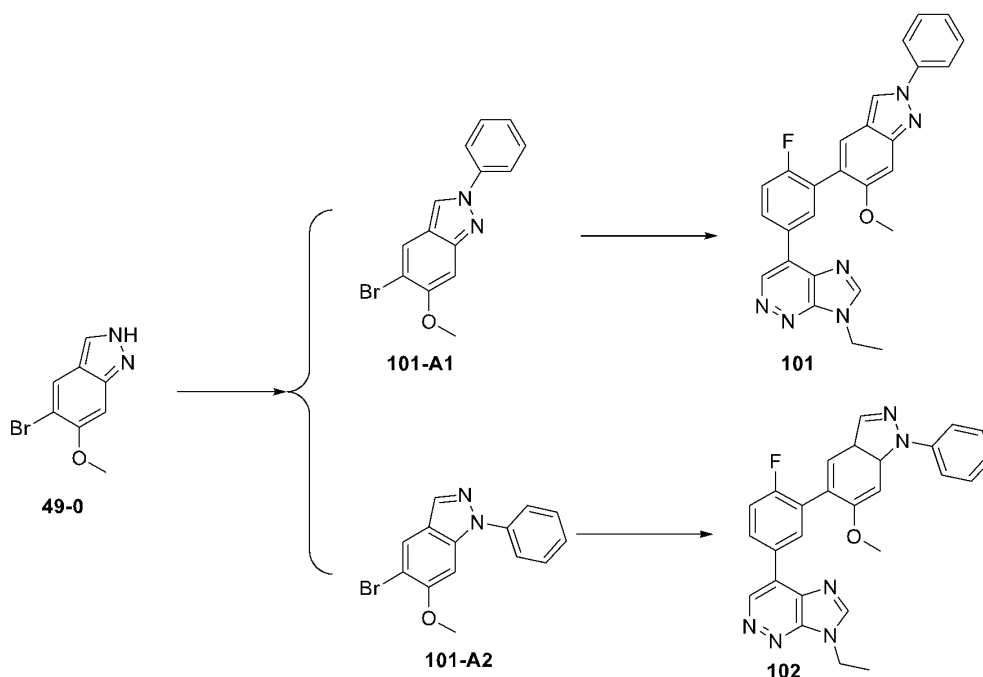
实验操作同实施例 40 中, 40-1 和 40-2 的合成方法, 以 5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛(150 mg, 0.58 mmol), 四氢-4-甲基-2H-吡喃-4-胺(132 mg, 1.16 mmol)为原料, 得淡黄色油状液体标题化合物(80 mg, 43%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 325, 327。

100: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-呋唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-6-甲氧基-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-呋唑(80 mg, 0.25 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(92 mg, 0.25 mmol)为原料, 得黄色固体标题化合物 (25 mg, 21%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.37 (s, 1 H), 8.31 - 8.24 (m, 2 H), 8.20 (dd, J = 2.0, 6.8 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.32 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 4.56 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.90 - 3.79 (m, 5 H), 3.74 - 3.66 (m, 2 H), 2.65 - 2.56 (m, 2 H), 2.17 - 2.08 (m, 2 H), 1.71 - 1.61 (m, 6 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487$ 。

实施例 101、实施例 102

**101-A1: 5-溴-6-甲氧基-2-苯基-2H-呋唑****101-A2: 5-溴-6-甲氧基-1-苯基-1H-呋唑**

将 5-溴-6-甲氧基-1H-呋唑(200 mg, 0.88 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(4 mL) 中, 依次加入碘苯(359 mg, 1.76 mmol)、碘化铜(17 mg, 0.088 mmol)、N,N-二甲基乙二胺(8 mg, 0.088 mmol) 和磷酸钾(560 mg, 2.64 mmol), 在室温下搅拌 16 小时。反应液经制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=5/1)分离得 5-溴-6-甲氧基-2-苯基-2H-呋唑(20 mg, 8%, Rf=0.3)、5-溴-6-甲氧基-1-苯基-1H-呋唑 (120 mg, 45%, Rf=0.5)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303, 305$ 。

实施例 101: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-2-苯基-2H-呋唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-6-甲氧基-2-苯基-2H-呋唑 (20 mg, 0.07 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪 (37 mg, 0.07 mmol)为原料, 得黄色固体标题化合物 (8 mg, 25%)。

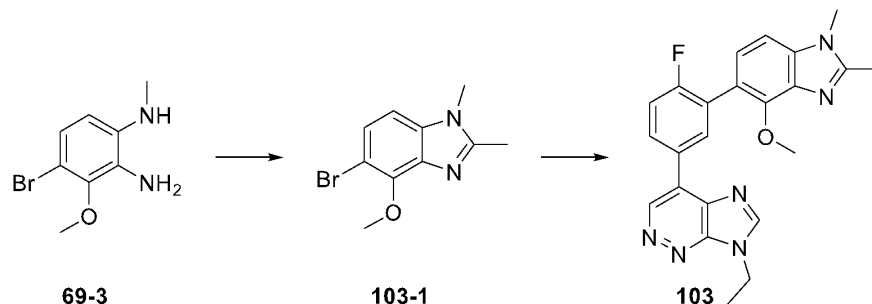
^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.43 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.34 - 8.23 (m, 3 H), 7.91 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.56 - 7.51 (m, 2 H), 7.42 - 7.34 (m, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 4.62-4.55 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 1.70 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465$ 。

实施例 102: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-1-苯基-3a,7a-二氢-1H-呋唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-6-甲氧基-1-苯基-1H-咪唑(60 mg, 0.20 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(74 mg, 0.20 mmol)为原料, 得黄色固体标题化合物(35 mg, 38%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.40 (s, 1 H), 8.32 - 8.23 (m, 3 H), 8.16 (s, 1 H), 7.79 - 7.74 (m, 3 H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.44 - 7.32 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 4.62-4.55 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 1.72 - 1.66 (m, 3 H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=465。

实施例 103



103-1: 5-溴-4-甲氧基-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑

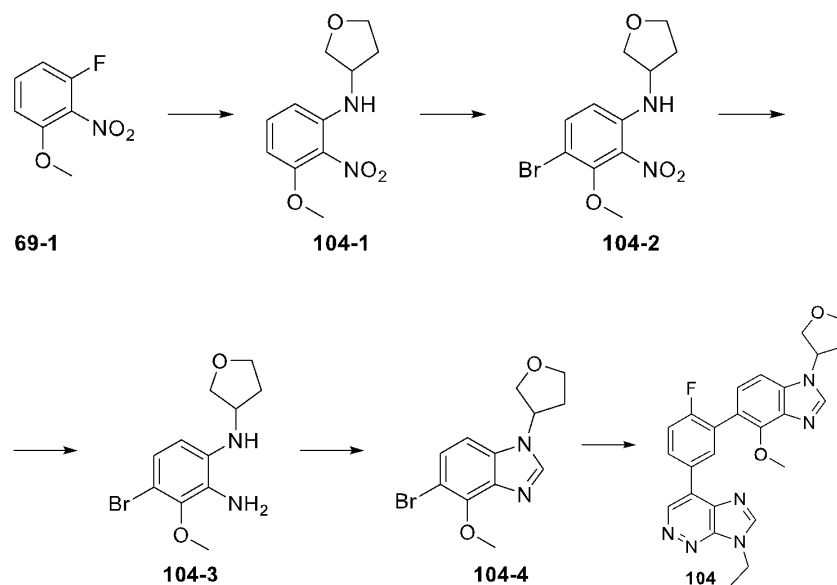
将 4-溴-3-甲氧基-N1-甲基苯-1,2-二胺(200mg, 0.87mmol)加入原乙酸三乙酯(5ml)中。90 摄氏度搅拌过夜。反应液直接薄层层析(二氯甲烷/甲醇=40/1)得到标题化合物(200 mg, 90%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=255。

103: 7-乙基-4-(4-氟-3-(4-甲氧基-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-4-甲氧基-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(42 mg, 0.16 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(50 mg, 0.13 mmol)为原料, 得到标题化合物(25 mg, 44%)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 1.63 - 1.72 (m, 3 H) 2.63 (br. s., 3 H) 3.73 (br. s., 3 H) 4.29 (br. s., 3 H) 4.56 (d, J=7.34 Hz, 2 H) 7.05 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.22 (br. s., 1 H) 7.34 (t, J=8.07 Hz, 1 H) 8.16 - 8.32 (m, 3 H) 9.37 (br. s., 1 H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=417。

实施例 104



104-1: N-(3-甲氧基-2-硝基苯基)四氢呋喃-3-胺

实验操作同实施例 57 中, 57-1 的合成方法, 以 1-氟-3-甲氧基-2-硝基苯(500 mg, 2.9mmol), 四氢呋喃-3-胺(508 mg, 5.8mmol)为原料, 得到标题化合物(700 mg, 100%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 239$ 。

104-2: N-(4-溴-3-甲氧基-2-硝基苯基)四氢呋喃-3-胺

实验操作同实施例 57 中, 57-2 的合成方法, 以 N-(3-甲氧基-2-硝基苯基)四氢呋喃-3-胺(700mg, 2.94mmol)为原料, 得到标题化合物(1000 mg, 100%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 317$ 。

104-3: 4-溴-3-甲氧基-N1-(四氢呋喃-3-基)苯-1,2-二胺

实验操作同实施例 57 中, 57-3 的合成方法, 以 N-(4-溴-3-甲氧基-2-硝基苯基)四氢呋喃-3-胺(1000mg, 3.2mmol)为原料, 得到标题化合物(700 mg, 77%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 287$ 。

104-4: 5-溴-4-甲氧基-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-苯并[d]咪唑

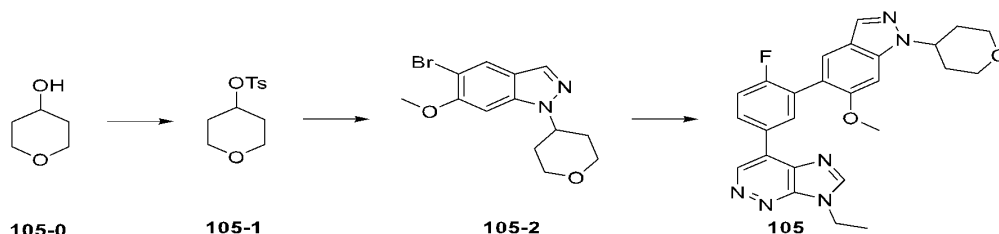
将 4-溴-3-甲氧基-N1-(四氢呋喃-3-基)苯-1,2-二胺(200mg, 1.75mmol)加入原甲酸三乙酯(10ml)中。90 摄氏度搅拌过夜。反应液直接薄层层析(二氯甲烷/甲醇=30/1)得到标题化合物(140 mg, 68%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 297$ 。

104: 7-乙基-4-(4-氟-3-(4-甲氧基-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-4-甲氧基-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-苯并[d]咪唑(85 mg, 0.16 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪(50 mg, 0.13 mmol)为原料, 得到标题化合物(14 mg, 23%)。

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) 1.68 (br. s., 3 H) 2.32 (br. s., 1 H) 2.60 (dd, $J=13.69, 6.36$ Hz, 1 H) 3.95 - 4.04 (m, 1 H) 4.11 (dd, $J=10.03, 6.11$ Hz, 1 H) 4.21 - 4.28 (m, 2 H) 4.37 (br. s., 3 H) 4.55 - 4.60 (m, 2 H) 5.07 (br. s., 1 H) 7.22 (br. s., 1 H) 7.29 - 7.39 (m, 2 H) 8.01 (br. s., 1 H) 8.22 (d, $J=5.87$ Hz, 1 H) 8.26 (s, 2 H) 9.37 (s, 1 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 459$ 。

实施例 105

**105-1: 四氢-2H-吡喃-4-基 4-甲基苯磺酸盐**

将四氢吡喃-4-醇(CAS:2081-44-9 500mg, 5mmol)溶于 10mL 二氯甲烷中, 加入对甲苯磺酰氯(1g, 5.3mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(2ml), 然后室温搅拌 2 小时。用饱和氯化铵水溶液洗涤反应液, 浓缩反应液, 制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=20: 1), 得到白色固体标题化合物(400mg, 30%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 257$ 。

105-2: 5-溴-6-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑

将 5-溴-6-(甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑(CAS: 1008361-65-6 354mg, 1.5mmol)溶于 10mL 乙腈中, 加入碳酸铯(1g, 3mmol)和四氢-2H-吡喃-4-基 4-甲基苯磺酸盐(400mg, 1.5mmol)然后加热至 60 摄氏度搅拌 3 小时, 过滤固体, 浓缩, 制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=5: 1)得到白色固体标题化合物(300mg, 62%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 311$ 。

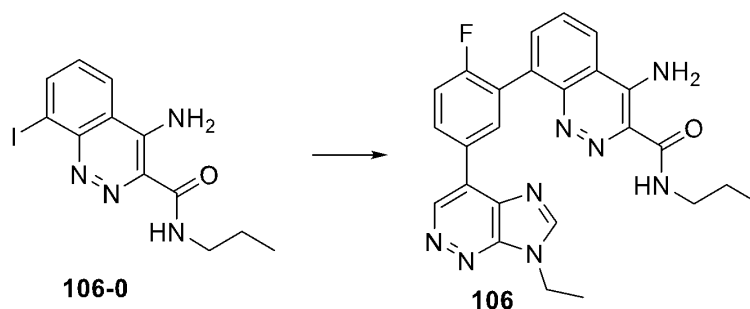
105: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪(60mg, 0.16mmol), 5-溴-6-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑(50mg, 0.16mmol)为原

料, 得到白色固体标题化合物(36mg, 48%)。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) 9.40 (s, 1 H) 8.28 (s, 2 H) 8.23 (d, $J=6.36$ Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.35 (t, $J=9.05$ Hz, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 4.54 - 4.68 (m, 3 H) 4.22 (d, $J=11.74$ Hz, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 3.68 (t, $J=11.74$ Hz, 2 H) 2.40 - 2.54 (m, 2 H) 2.04 (d, $J=11.74$ Hz, 2 H) 1.68 - 1.71 (m, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=473$ 。

实施例 106

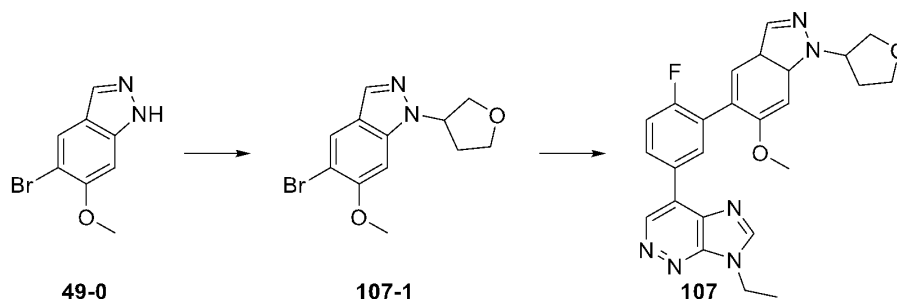


106: 4-氨基-8-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-N-丙基肉桂-3-甲酰胺

将 4-氨基-8-碘代-N-丙基辛诺林-3-甲酰胺(40 mg, 0.11 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪 (40 mg, 0.11 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (9 mg, 0.011 mmol), 碳酸铯(108 mg, 0.33 mmol) 和水(0.4 mL) 加到 1,4-二氧六环(4 mL) 中, 置换氮气, 在 100°C 下搅拌 2 小时。反应液过滤后浓缩, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)分离得棕色固体标题化合物 (30 mg, 58%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.39 (s, 1 H), 8.52 (br. s., 1 H), 8.42 - 8.30 (m, 2 H), 8.26 (s, 1 H), 7.99 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H), 7.72 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.62 - 7.53 (m, 1 H), 7.48 - 7.36 (m, 2 H), 4.56 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 3.43 (q, $J=6.4$ Hz, 2 H), 1.69 - 1.59 (m, 5 H), 0.97 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=471$ 。

实施例 107



107-1: 5-溴-6-甲氧基-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吲唑

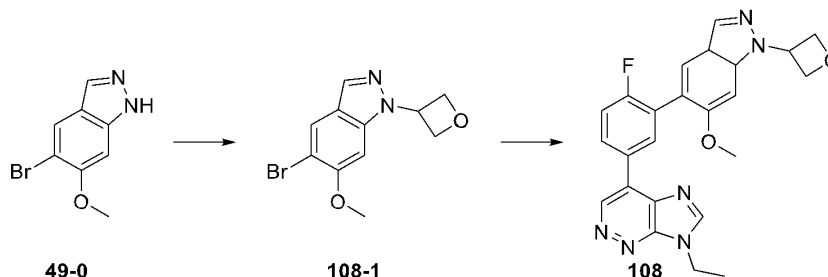
将 5-溴-6-甲氧基-1H-吲唑 (200 mg, 0.88 mmol), 溶在 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 在室温下加入氢化钠 (70 mg, 1.76 mmol), 在室温下搅拌 0.5 小时后, 加入 3-碘四氢呋喃 (349 mg, 1.76 mmol), 再在室温下搅拌 16 小时。往反应液中加入十水硫酸钠 (100 mg), 过滤后浓缩, 制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离得淡黄色固体标题化合物(90 mg, 35%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=297, 299$ 。

107: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-1-(四氢呋喃-3-基)-3a,7a-二氢-1H-吲唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-6-甲氧基-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吲唑 (55 mg, 0.19 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪 (70 mg, 0.19 mmol) 为原料, 得黄色固体标题化合物 (40 mg, 46%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 9.38 (br. s., 1 H), 8.35 - 8.14 (m, 3 H), 7.96 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 5.29 (br. s., 1 H), 4.57 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.34 - 4.17 (m, 3 H), 4.06 - 3.99 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.53 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.68 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461$ 。

实施例 108



108-1: 5-溴-6-甲氧基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑

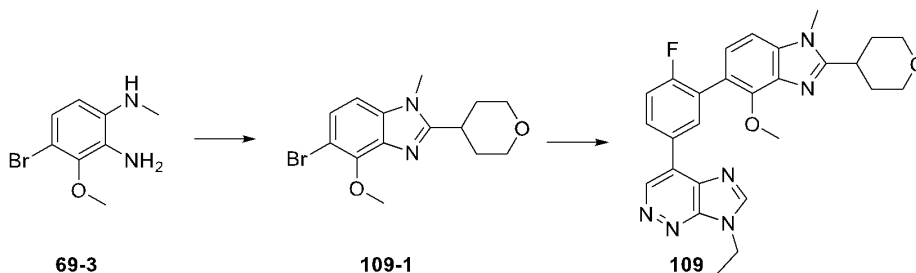
将 5-溴-6-甲氧基-1H-吡唑(1000 mg, 4.40 mmol), 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(8 mL) 中, 在室温下加入氢化钠(176 mg, 4.40 mmol), 在室温下搅拌 0.5 小时后, 加入 3-碘氧杂环丁烷(1619 mg, 8.80 mmol), 再在室温下搅拌 16 小时。往反应液中加入十水硫酸钠(500 mg), 过滤后浓缩, 制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离得淡黄色固体标题化合物(310 mg, 25%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 283, 285$ 。

108: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-3a,7a-二氢-1H-吡唑啉-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-6-甲氧基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑 (50 mg, 0.18 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(66 mg, 0.18 mmol)为原料, 得黄色固体标题化合物(40 mg, 50%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.38 (br. s., 1 H), 8.27 (s, 2 H), 8.21 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.34 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 5.79 (quin, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.34 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 5.18 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.57 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 1.68 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447$ 。

实施例 109



109-1: 5-溴-4-甲氧基-1-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

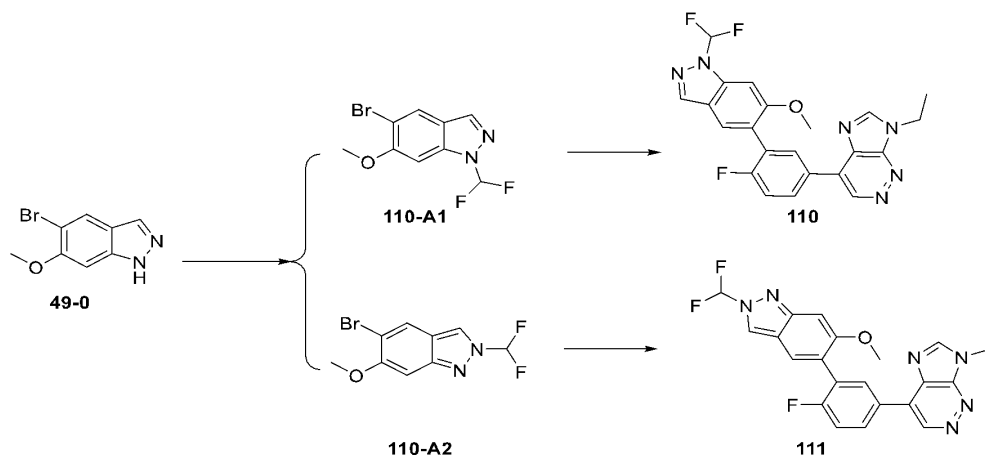
将 4-溴-3-甲氧基-N1-甲基苯-1,2-二胺(200mg,0.87mmol), 四氢吡喃-4-甲醛(100 mg, 0.87mmol)加入四氢呋喃(10 ml), 乙酸(0.5ml)中。氩气保护下 65 摄氏度搅拌过夜。反应液直接薄层层析得到标题化合物(100 mg, 36%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 325$ 。

109: 7-乙基-4-(4-氟-3-(4-甲氧基-1-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-4-甲氧基-1-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(85 mg, 0.26 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(50 mg, 0.13 mmol)为原料, 得到标题化合物(24 mg, 36.3%)。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) 1.70 (br. s., 3 H) 1.92 (d, $J=11.74$ Hz, 2 H) 2.21 (br. s., 2 H) 3.15 (br. s., 1 H) 3.62 (t, $J=10.03$ Hz, 2 H) 3.78 (br. s., 3 H) 4.15 (d, $J=10.76$ Hz, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 4.57 (d, $J=6.85$ Hz, 2 H) 7.05 (d, $J=6.85$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.23 (m, 1 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 8.19 - 8.29 (m, 3 H) 9.37 (br. s., 1 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=487$ 。

实施例 110、实施例 111



110-A1: 5-溴-1-(二氟甲基)-6-甲氧基-1H-咪唑

110-A2: 5-溴-2-(二氟甲基)-6-甲氧基-2H-咪唑

将 5-溴-6-(甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑(CAS: 1008361-65-6 440mg, 1.9mmol)溶于 10mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸铯(2g, 5.8mmol), 氟化钾(1g, 5.8mmol)和二氟氯乙酸钠(589mg, 3.8mmol)加热至 100 摄氏度搅拌过夜, 过滤固体, 制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=3: 1)得到极性小白色固体标题化合物 A1(80mg, 15%), 展开剂石油醚: 乙酸乙酯=3: 1, $R_f=0.7$)和极性大黄色固体标题化合物 A2(200mg, 38%, 展开剂石油醚: 乙酸乙酯=3: 1, $R_f=0.5$)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=277$ 。

110: 4-(3-(1-(二氟甲基)-6-甲氧基-1H-咪唑-5-基)-4-氟苯基)-7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪(60mg, 0.16mmol), 5-溴-1-(二氟甲基)-6-甲氧基-1H-咪唑(50mg, 0.16mmol)为原料, 得到白色固体标题化合物(36mg, 51%)。

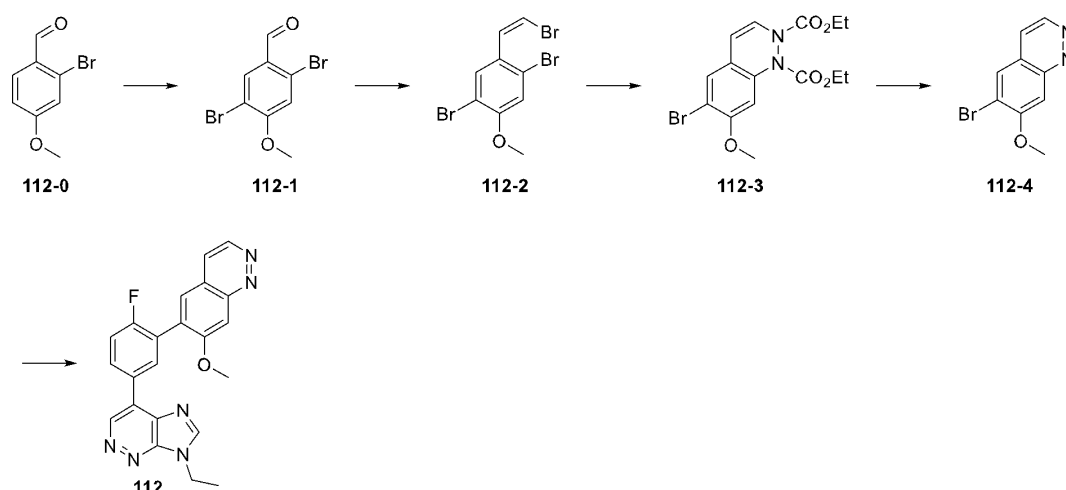
^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ 9.38 (s, 1 H) 8.28 (s, 2 H) 8.23 (d, $J=6.85$ Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.33 - 7.65 (m, 2 H) 7.27 (s, 1 H) 4.58 (q, $J=7.34$ Hz, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 1.69 (t, $J=7.34$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=439$ 。

111: 4-(3-(2-(二氟甲基)-6-甲氧基-2H-咪唑-5-基)-4-氟苯基)-7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪(60mg, 0.16mmol), 5-溴-2-(二氟甲基)-6-甲氧基-2H-咪唑(50mg, 0.16mmol)为原料, 得到黄色固体标题化合物(32mg, 46%)。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) 9.40 (s, 1 H) 8.30 (d, $J=5.87$ Hz, 3 H) 8.23 (d, $J=6.85$ Hz, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.28 - 7.61 (m, 2 H) 7.06 (s, 1H) 4.59 (q, $J=7.17$ Hz, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 1.70 (s, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=439$ 。

实施例 112



112-1: 2,5-二溴-4-甲氧基苯甲醛

将 2-溴-4-甲氧基苯甲醛(5000 mg, 23.26 mmol)和三溴化吡啶 (14886 mg, 46.52 mmol)加到甲醇(50 mL), 在 35°C 下搅拌 16 小时。把反应液滴入饱和氯化铵水溶液(100 mL)中, 过滤得白色固体标题化合物(6000 mg, 88%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 293, 295。

112-2: (Z)-1,4-二溴-2-(2-溴乙烯基)-5-甲氧基苯

将(溴甲基)三苯基溴化磷(8000 mg, 18.35 mmol)溶解在四氢呋喃中(50 mL), 在-78°C 下将溶解在四氢呋喃(20 mL) 中的叔丁醇钾(3394 mg, 30.30 mmol)滴加进反应液中, 在-78°C下搅拌 2 小时后, 再加入 2,5-二溴-4-甲氧基苯甲醛(4000 mg, 15.15 mmol), 再在室温下搅拌 16 小时。反应液浓缩后, 经柱层析(石油醚)分离得白色固体标题化合物(1500 mg, 27%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 369, 371。

112-3: 6-溴-7-甲氧基肉桂碱-1,2-二羧酸二乙酯

将(Z)-1,4-二溴-2-(2-溴乙烯基)-5-甲氧基苯(1500 mg, 4.05 mmol), 肼-1,2-二羧酸二乙酯(1426 mg, 8.10 mmol), 碳酸钾(1397 mg, 10.13 mmol), 碘化亚铜(77 mg, 0.405 mmol)和 N,N-二甲基乙二胺(179 mg, 2.03 mmol)加到 1,4-二氧六 (10 mL)中, 置换氮气, 在 90°C 下搅拌 16 小时。反应液中加入水(40 mL), 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 有机相经柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10/1)分离得黄色油状液体标题化合物 (950 mg, 61%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 385, 387。

112-4: 6-溴-7-甲氧基肉碱

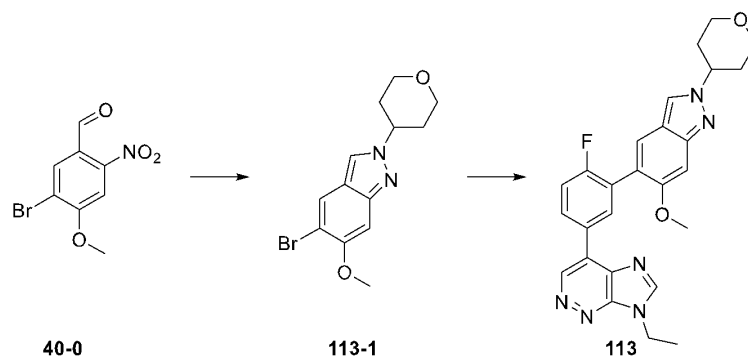
将 6-溴-7-甲氧基肉桂碱-1,2-二羧酸二乙酯(950 mg, 2.47 mmol) 和氢氧化钠(99 mg, 2.47 mmol)加到乙醇(20 mL)中, 在室温下搅拌 16 小时。把乙醇浓缩干后, 经制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)分离得黄色固体标题化合物 (300 mg, 51%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 239, 241。

112: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-4-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基肉碱

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-7-甲氧基肉碱(200 mg, 0.84 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪(309 mg, 0.84 mmol)为原料, 得白色固体标题化合物(135 mg, 27%)。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) 9.39 (s, 1 H), 9.27 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.39 - 8.26 (m, 3 H), 7.92 (s, 1 H), 7.88 - 7.80 (m, 2 H), 7.45 - 7.36 (m, 1 H), 4.59 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 1.69 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 401。

实施例 113



113-1: 5-溴-6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑

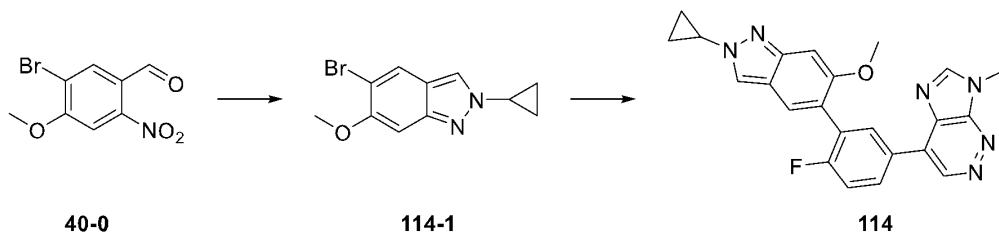
实验操作同实施例 40 中, 40-1 和 40-2 的合成方法, 以 5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛(500 mg, 1.92 mmol), 四氢-2H-吡喃-4-胺(388 mg, 3.84 mmol)为原料, 得淡黄色油状液体标题化合物(500 mg, 84%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 311, 313。

113: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑 (200 mg, 0.64 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪 (236 mg, 0.64 mmol)为原料, 得黄色固体标题化合物(140 mg, 46%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.36 (s, 1 H), 8.25 (s, 2 H), 8.19 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.31 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 4.56 (td, J = 7.5, 14.8 Hz, 3 H), 4.15 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.64 - 3.54 (m, 2 H), 2.23 (br. s., 4 H), 1.66 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 473。

实施例 114



40-0

114-1

114

114-1: 5-溴-2-环丙基-6-甲氧基-2H-吡唑

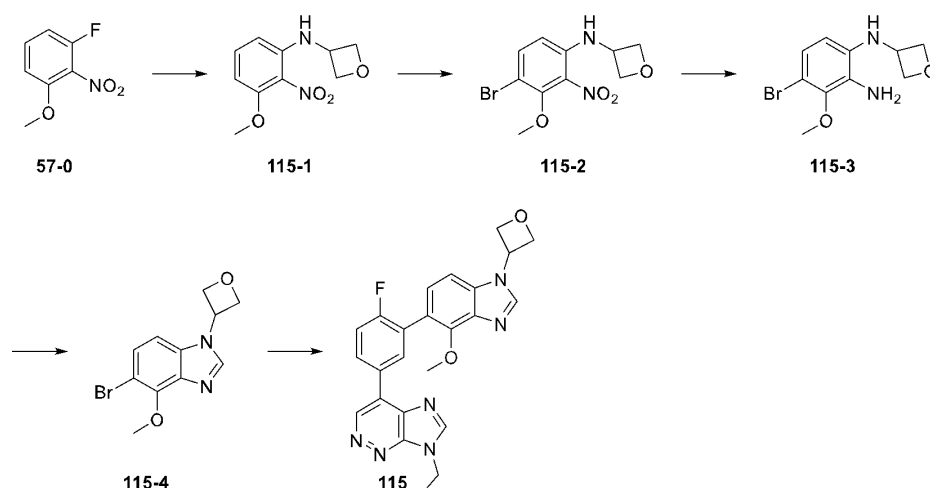
实验操作同实施例 40 中, 40-1 和 40-2 的合成方法, 以 5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛(100mg, 0.38 mmol), 环丙胺(43mg, 0.76 mmol)为原料, 得淡黄色油状液体标题化合物(70 mg, 69%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 267, 269。

114: 4-(3-(2-环丙基-6-甲氧基-2H-吡唑-5-基)-4-氟苯基)-7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-2-环丙基-6-甲氧基-2H-吡唑(70mg, 0.26mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(96 mg, 0.26 mmol)为原料, 得黄色固体标题化合物(15 mg, 13%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 9.35 (br. s., 1 H), 8.24 (br. s., 2 H), 8.17 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.30 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.05 (br. s., 1 H), 4.55 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.89 (br. s., 1 H), 3.83 (s, 3 H), 1.66 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.31 (br. s., 2 H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 2 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 429。

实施例 115



115-1: N-(3-甲氧基-2-硝基苯基)氧杂环丁烷-3-胺

实验操作同实施例 57 中, 57-1 的合成方法, 以 1-氟-3-甲氧基-2-硝基苯(500 mg, 2.9 mmol)为原料, 得到黄色油状标题化合物(400 mg, 62%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 225$ 。

115-2: N-(4-溴-3-甲氧基-2-硝基苯基)氧杂环丁烷-3-胺

实验操作同实施例 57 中, 57-2 的合成方法, 以 N-(3-甲氧基-2-硝基苯基)氧杂环丁烷-3-胺(400 mg, 1.79 mmol)为原料, 得到黄色油状标题化合物(400 mg, 74%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 303$ 。

115-3: 4-溴-3-甲氧基-N1-(氧杂环丁-3-基)苯-1,2-二胺

实验操作同实施例 57 中, 57-3 的合成方法, 以 N-(4-溴-3-甲氧基-2-硝基苯基)氧杂环丁烷-3-胺(400 mg, 1.32 mmol)为原料, 得到红色油状标题化合物(300 mg, 84%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 273$ 。

115-4: 5-溴-4-甲氧基-1-(氧杂环丁-3-基)-1H-苯并[d]咪唑

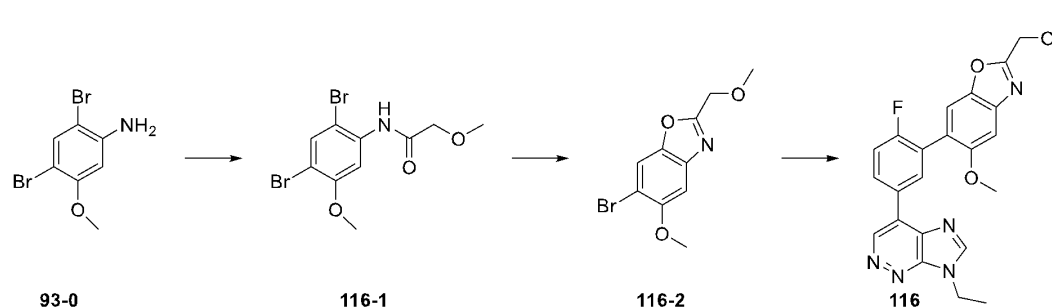
实验操作同实施例 57 中, 57-4 的合成方法, 以 4-溴-3-甲氧基-N1-(氧杂环丁-3-基)苯-1,2-二胺(300 mg, 1.1 mmol)为原料, 得到红色油状标题化合物(140 mg, 45%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 283$ 。

115: 7-乙基-4-(4-氟-3-(4-甲氧基-1-(氧杂环丁-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-7H-咪唑[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(50 mg, 0.136 mmol), 5-溴-4-甲氧基-1-(氧杂环丁-3-基)-1H-苯并[d]咪唑(60 mg, 0.21 mmol)为原料, 得到标题化合物(13mg, 22%)。

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) 9.37 (br.s., 1 H) 8.19 - 8.32 (m, 3 H) 8.03 (br. s., 1 H) 7.45 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.31 - 7.39 (m, 2 H) 5.56 (br. s., 1 H) 5.14 - 5.27 (m, 4 H) 4.56 (d, $J=7.34$ Hz, 2 H) 4.36 (br. s., 3 H) 1.66 - 1.69 (m, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 445$ 。

实施例 116



116-1: N-(2,4-二溴-5-甲氧基苯基)-2-甲氧基乙酰胺

2,4-二溴-5-甲氧基苯胺(200 mg, 0.71 mmol), 三乙胺(36 mg, 0.35 mmol) 和 2-甲氧基乙酰氯(154 mg, 1.42 mmol) 加到二氯甲烷(4 mL)中, 室温搅拌一小时。将反应液浓缩, 直接上制备板分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得标题化合物(300 mg, 80%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 354$ 。

116-2: 6-溴-5-甲氧基-2-(甲氧基甲基)苯并[d]噁唑

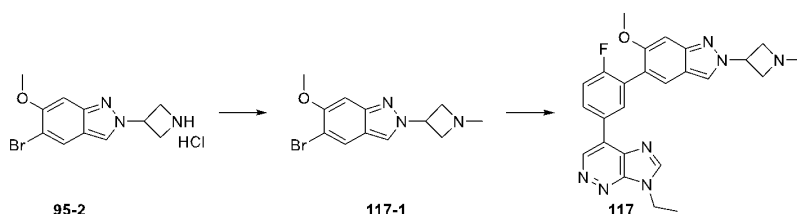
N-(2,4-二溴-5-甲氧基苯基)-2-甲氧基乙酰胺(300 mg, 0.85 mmol), 碳酸钾(293 mg, 2.12 mmol), 碘化亚铜(16 mg, 0.09 mmol) 和 N,N-二甲基乙二胺(37.4 mg, 0.43 mmol) 加到甲苯(6 mL)中, 110°C 下搅拌 16 小时。将反应液浓缩, 直接上制备板分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得标题化合物(60 mg, 26%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 272, 274$ 。

116: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-(甲氧基甲基)苯并噻唑

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-5-甲氧基-2-(甲氧基甲基)苯并噻唑(60 mg, 0.22 mmol)和 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(68 mg, 0.17 mmol)为原料, 得标题化合物(10 mg, 11%)。

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (br. s., 1 H), 8.32 - 8.20 (m, 3 H), 7.54 (s, 1 H), 7.38 - 7.34 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 4.72 (s, 2 H), 4.57 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.92 - 3.83 (m, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 1.72 - 1.67 (m, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 434$ 。

实施例 117

**117-1: 5-溴-6-甲氧基-2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2H-咪唑**

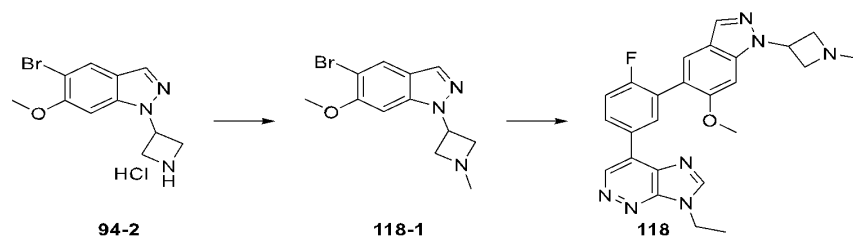
将 2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-溴-6-甲氧基-2H-咪唑(150mg, 0.5mmol)溶于 20mL 的甲醇中, 加入 37% 甲醛水溶液(1mL)和氧基硼氢化钠(620mg, 10mmol), 然后室温搅拌过夜。浓缩, 加入二氯甲烷溶解, 过滤不溶物, 浓缩, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到白色固体标题化合物(100mg, 64%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 296$ 。

117: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2H-咪唑-5-基)苯基)-7H-咪唑[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(60mg, 0.16mmol), 5-溴-6-甲氧基-2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2H-咪唑(50mg, 0.16mmol)为原料, 得到黄色固体标题化合物(20mg, 27%)。

1H NMR (400MHz, $CHLOROFORM-d$) δ 9.38 (s, 1 H), 8.27 (s, 2 H), 8.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.34 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 5.28 (d, $J = 17.1$ Hz, 1 H), 4.58 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.17 (br. s., 2 H), 3.88 (br. s., 5 H), 2.67 (br. s., 3 H), 1.71 - 1.68 (m, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 458$ 。

实施例 118



118-1: 5-溴-6-甲氧基-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑

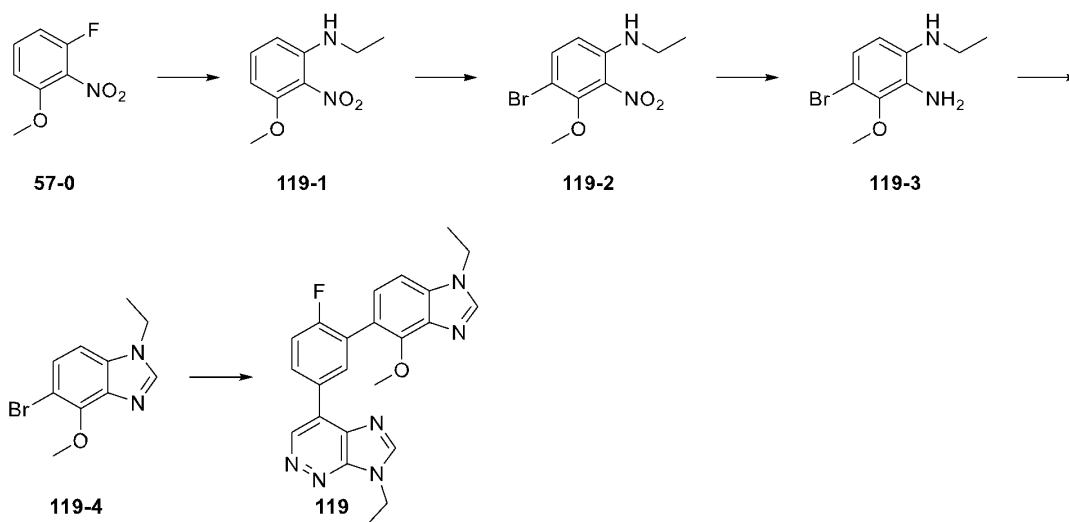
将 1-(氮杂环丁烷-3-基)-5-溴-6-甲氧基-1H-吡唑(150mg, 0.5mmol)溶于 20mL 的甲醇中, 加入 37% 甲醛水溶液(1mL)和氰基硼氢化钠(620mg, 10mmol), 然后室温搅拌过夜。浓缩, 加入二氯甲烷溶解, 过滤不溶物, 浓缩, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到白色固体标题化合物(100mg, 64%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 296。

118: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-5-基)苯基)-7H-咪唑[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(60mg, 0.16mmol), 5-溴-6-甲氧基-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑(50mg, 0.16mmol)为原料, 得到黄色固体标题化合物(20mg, 27%)。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ 9.38 (s, 1 H) 8.28 (s, 2 H) 8.20 (d, $J=5.87$ Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.34 (t, $J=8.80$ Hz, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 5.50 (br. s., 1 H) 4.58 (q, $J=7.34$ Hz, 2 H) 4.51 (t, $J=7.58$ Hz, 2 H) 4.13 (t, $J=7.83$ Hz, 2 H) 3.92 (s, 3 H) 2.85 (s, 3 H) 1.69 (t, $J=7.34$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 458。

实施例 119

**119-1: N-乙基-3-甲氧基-2-硝基苯胺**

实验操作同实施例 57 中, 57-1 的合成方法, 以 1-氟-3-甲氧基-2-硝基苯(500 mg, 2.9 mmol)为原料, 得到黄色油状标题化合物(450 mg, 79%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 197。

119-2: 4-溴-N-乙基-3-甲氧基-2-硝基苯胺

实验操作同实施例 57 中, 57-2 的合成方法, 以 N-乙基-3-甲氧基-2-硝基苯胺(400 mg, 2.04 mmol)为原料, 得到黄色油状标题化合物(350 mg, 62.6%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 275。

119-3: 4-溴-N1-乙基-3-甲氧基苯-1,2-二胺

实验操作同实施例 57 中, 57-3 的合成方法, 以 4-溴-N-乙基-3-甲氧基-2-硝基苯胺(350 mg, 1.28 mmol)为原料, 得到黄色标题化合物(300 mg, 96%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 245。

119-4: 5-溴-1-乙基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑

实验操作同实施例 57 中, 57-4 的合成方法, 以 4-溴-N1-乙基-3-甲氧基苯-1,2-二胺(300 mg, 1.2 mmol)为原料, 得到黄色固体标题化合物(200 mg, 66%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 255。

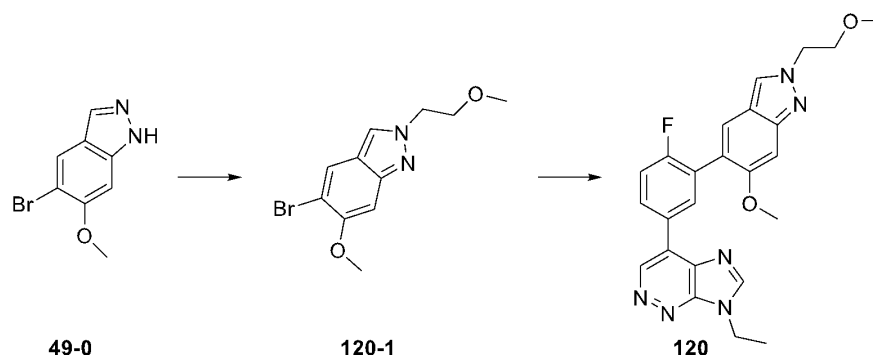
119: 7-乙基-4-(3-(1-乙基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-氟苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑

并[4,5-c]吡嗪(50 mg, 0.136 mmol), 5-溴-1-乙基-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑(69 mg, 0.27mmol)为原料, 得到标题化合物(48mg, 85%)。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 9.37 (s, 1 H) 8.26 (s, 2 H) 8.22 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 7.93 (br. s., 1 H) 7.28 - 7.39 (m, 2 H) 7.16 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 4.57 (q, J=7.01Hz, 2 H) 4.37 (br. s., 3 H) 4.26 (q, J=7.01 Hz, 2 H) 1.68 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 1.58 (t, J=7.09 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ =417。

实施例 120



120-1: 5-溴-6-甲氧基-2-(2-甲氧基乙基)-2H-咪唑

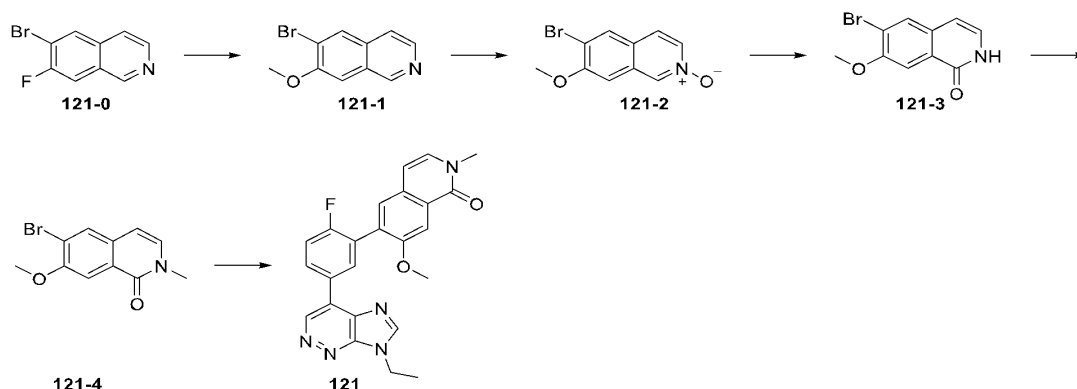
5-溴-6-甲氧基-1H-咪唑(200 mg, 0.9 mmol), 钠氢(108 mg, 4.5mmol) 和 1-溴-2-甲氧基乙烷(187mg, 1.4mmol) 加到无水 N, N-二甲基甲酰胺(8 mL)中, 室温搅拌 16 小时。将反应液浓缩, 加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩上制备板分离纯化(乙酸乙酯)得标题化合物(80 mg, 31.3%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ =285, 287。

120: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-2-(2-甲氧基乙基)-2H-咪唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-6-甲氧基-2-(2-甲氧基乙基)-2H-咪唑(80 mg, 0.28 mmol)和 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(87 mg, 0.28 mmol)为原料, 得标题化合物(60 mg, 61%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.37 (s, 1 H), 8.30 - 8.24 (m, 2 H), 8.23 - 8.18 (m, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.32 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 4.59 - 4.52 (m, 4 H), 3.90 - 3.86 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.34 (s, 3 H), 1.71 - 1.66 (m, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ =447。

实施例 121



121-1: 6-溴-7-甲氧基异喹啉

将 6-溴-7-氟异喹啉(CAS:1258833-80-5, 130mg, 0.5mmol), 4M 甲醇钠的甲醇溶液(2mL)依次溶于 10mL 的甲醇中, 然后加热回流 2 小时。加水, 用 1M 盐酸中和。用二氯甲烷萃取, 干燥, 浓缩, 得

到白色固体标题化合物(800mg, 76%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 238$ 。

121-2: 6-溴-7-甲氧基异喹啉-2-氧化物

将 6-溴-7-甲氧基异喹啉(700mg, 3.4mmol)溶于 10mL 的二氯甲烷中, 加入间氯过氧苯甲酸(1.1g, 6.8mmol), 室温搅拌过夜。浓缩, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=20: 1), 得到白色固体标题化合物(600mg, 80%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 254$ 。

121-3: 6-溴-7-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮

将 6-溴-7-甲氧基异喹啉-2-氧化物(600mg, 2.3mmol)溶于乙酸酐(50mL)中, 然后加热回流 2 小时。降温至 100°C, 加入水 50mL, 加热回流过夜。用乙酸乙酯萃取, 浓缩, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=20: 1)。得到黄色固体标题化合物(200mg, 33%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 254$ 。

121-4: 6-溴-7-甲氧基-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮

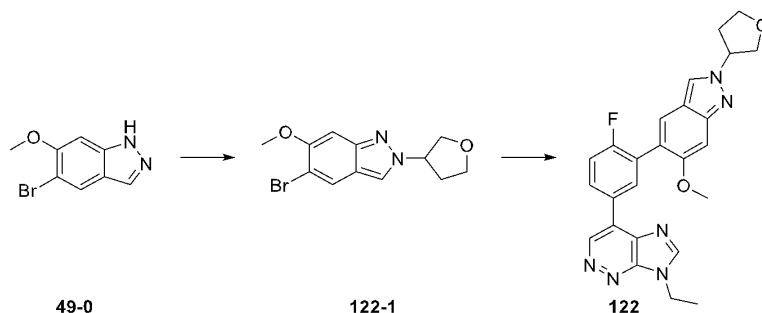
将 6-溴-7-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(200mg, 0.78mmol), 碳酸钾(500mg, 1.6mmol), 碘甲烷(0.5mL)依次溶于 10mL 的甲醇中, 然后室温搅拌过夜。浓缩, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=20: 1)。得到白色固体标题化合物(110mg, 52%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 268$ 。

121: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(70mg, 0.2mmol), 6-溴-7-甲氧基-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(60mg, 0.2mmol)为原料, 得到白色固体标题化合物(48mg, 58%)。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ 9.39 (s, 1 H) 8.22 - 8.37 (m, 3 H) 7.97 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.37 (t, $J=9.05$ Hz, 1 H) 7.03 (d, $J=6.85$ Hz, 1H) 6.51 (d, $J=7.34$ Hz, 1 H) 4.59 (q, $J=7.34$ Hz, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 3.66 (s, 3 H) 1.70 (t, $J=7.09$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 430$ 。

实施例 122



122-1: 5-溴-6-甲氧基-2-(四氢呋喃-3-基)-2H-吡唑

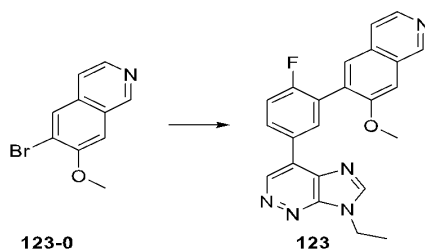
将 5-溴-6-甲氧基-1H-吡唑(200mg, 0.88 mmol)加到无水 N,N-二甲基甲酰胺(4 mL) 中, 在室温下加入氢化钠(35mg, 0.88 mmol), 在室温下搅拌 0.5 小时后, 加入 3-碘四氢呋喃(523mg, 2.64 mmol), 再在室温下搅拌 16 小时。往反应液中加入十水硫酸钠(100 mg), 过滤后浓缩, 制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离得标题化合物(40 mg, 15%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 297, 299$ 。

122: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-2-(四氢呋喃-3-基)-2H-吡唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-6-甲氧基-2-(四氢呋喃-3-基)-2H-吡唑 (40mg, 0.14 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(52 mg, 0.14 mmol)为原料, 得黄色固体标题化合物 (27 mg, 42%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.37 (s, 1 H), 8.31 - 8.24 (m, 2 H), 8.22 - 8.17 (m, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.32 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 5.23 (br. s., 1 H), 4.56 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 4.26 - 4.13 (m, 3 H), 4.03 - 3.96 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.64 - 2.53 (m, 1 H), 2.51 - 2.42 (m, 1 H), 1.67 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 459$ 。

实施例 123

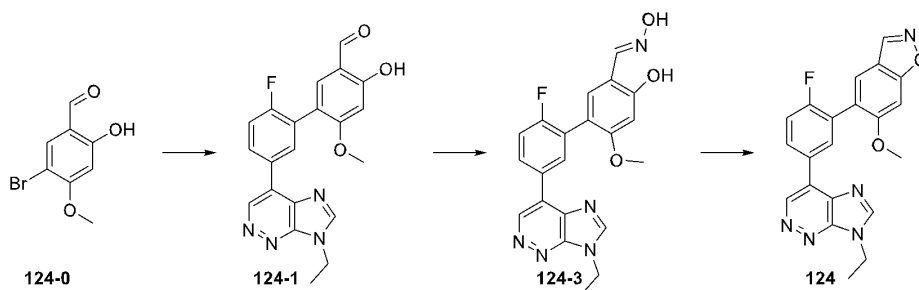


123: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-4-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基异喹啉

实验操作同实施例 1, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑(50mg, 0.14mmol), 6-溴-7-甲氧基异喹啉(30mg, 0.16mmol)为原料, 得到白色固体标题化合物(19mg, 35%)。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 9.40 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H) 8.48 (d, $J=5.38$ Hz, 1 H) 8.25 - 8.37 (m, 3 H) 7.85 (s, 1 H) 7.65 (d, $J=5.38$ Hz, 1H) 7.33 - 7.44 (m, 2 H) 4.59 (q, $J=7.01$ Hz, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 1.70 (t, $J=7.09$ Hz, 3 H)。 LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=400$ 。

实施例 124



124-1: 5'-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-4-基)-2'-氟-4-羟基-6-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-甲醛

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-2-羟基-4-甲氧基苯甲醛(70mg, 0.299mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑(100mg, 0.272mmol)为原料, 得标题化合物(66mg, 62%)。 LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=393$ 。

124-2: 5'-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-4-基)-2'-氟-4-羟基-6-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-甲醛甲酰胺

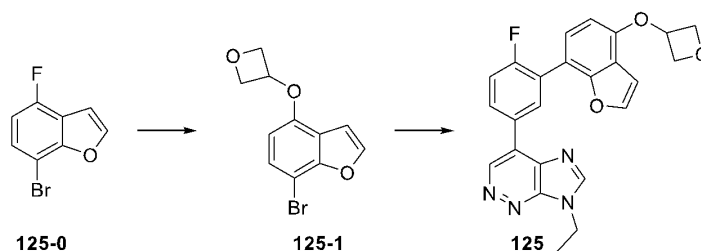
5'-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-4-基)-2'-氟-4-羟基-6-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-甲醛(66mg, 0.168mmol), 盐酸羟胺(35mg, 0.505mmol), 碳酸钠(53mg, 0.505mmol)加到乙醇(2ml), 水(0.2ml)中, 室温搅拌过夜, 反应液抽滤, 浓缩, 粗品(48mg)直接投下一步。

124: 5-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基苯并[d]异噻唑

5'-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-4-基)-2'-氟-4-羟基-6-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-甲醛甲酰胺(48mg, 0.118mmol), 三苯基磷(31mg, 0.120mmol)加到乙腈(1ml)中, 室温搅拌 5 分钟后, 偶氮二甲酸二异丙酯(24mg, 0.12mmol)溶于乙腈(0.5ml)中, Ar 保护下滴加至反应液, 滴加完后室温搅拌过夜, 反应液抽滤, 浓缩, 制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/3)得标题化合物(1mg, 2%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 9.20 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.12 - 7.99 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.26-7.23 (m, 2 H), 6.50 (s, 1 H), 4.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 1.59 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H)。 LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=390$ 。

实施例 125



125-1: 7-溴-4-(氧杂环丁-3-基氧基)苯并呋喃

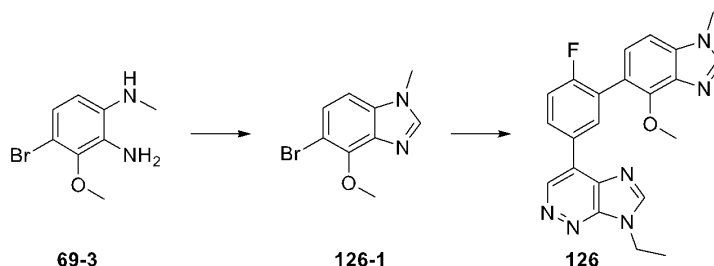
7-溴-4-氟苯并呋喃(200mg, 0.9mmol), 氧杂环丁烷-3-醇(133mg, 1.8mmol), 碳酸铯(472mg, 1.45mmol)加到 N, N-二甲基甲酰胺(1ml)中, 80°C反应 6 小时, 反应液抽滤, 浓缩, 制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得标题化合物(188mg, 77%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =269, 271。

125: 7-乙基-4-(4-氟-3-(4-(氧杂环丁-3-基氧基)苯并呋喃-7-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪

实验操作同实施例 1, 以 7-溴-4-(氧杂环丁-3-基氧基)苯并呋喃(46mg, 0.163mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪(60mg, 0.163mmol)为原料, 得标题化合物(33mg, 47%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.40 (s, 1 H), 8.45 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.32 - 8.25 (m, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.44 - 7.35 (m, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 6.35 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 5.41 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 5.07 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.89 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.58 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.71 - 1.67 (m, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =431。

实施例 126



126-1: 5-溴-4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑

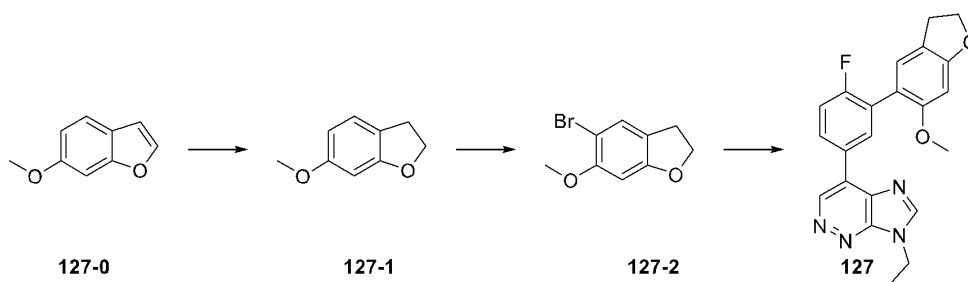
将 4-溴-3-甲氧基-N1-甲基苯-1,2-二胺(200mg, 0.87 mmol) 加到原甲酸三乙酯(5 mL) 中, 在 80°C 下搅拌 1 小时。把反应液浓缩, 制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)分离得淡黄色油状液体标题化合物(100 mg, 47%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =241, 243。

126: 7-乙基-4-(4-氟-3-(4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪

实验操作同实施例 106, 以 5-溴-4-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑 (50mg, 0.21 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪(77 mg, 0.21 mmol)为原料, 得白色固体标题化合物(26 mg, 30%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.38 (s, 1 H), 8.34 - 8.19 (m, 3 H), 7.89 (br. s., 1 H), 7.40 - 7.29 (m, 2 H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.57 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.39 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 1.68 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =403。

实施例 127

**127-1: 6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃**

6-甲氧基苯并呋喃(500mg, 3.38mmol), 钯碳(20mg)加到乙醇(5ml)中, H₂ 保护下室温反应 4 小时。反应液抽滤, 浓缩, 收得粗品(321mg)直接投下一步。LC-MS: m/z [M+H]⁺=151。

127-2: 5-溴-6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃

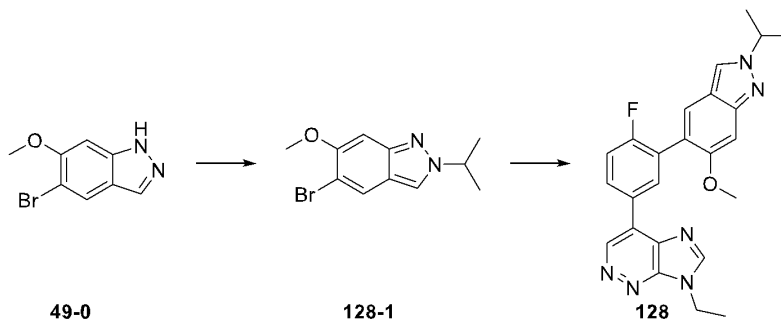
6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃(200mg, 1.333mmol)加到乙酸(1ml)中, 液溴(229mg, 1.466mmol)溶于乙酸(1ml)中, 缓慢滴加至反应液。滴加完后, 室温反应 30 分钟。反应液倒入饱和碳酸钠溶液(20ml)中, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=10/1)得标题化合物(126mg, 41%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=228, 230。

127: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]喹啉

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-6-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃(20mg, 0.088mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]喹啉(32mg, 0.088mmol)为原料, 得标题化合物(6mg, 18%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.39 - 9.33 (m, 1 H), 8.28 - 8.20 (m, 2 H), 8.14 (dd, J = 2.2, 7.1 Hz, 1 H), 7.33 - 7.28 (m, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 4.64 (t, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.59 - 4.55 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.21 (t, J = 8.6 Hz, 2 H), 1.70 - 1.67 (m, 3 H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=391。

实施例 128

**128-1: 5-溴-2-异丙基-6-甲氧基-2H-咪唑**

将 5-溴-6-甲氧基-1H-咪唑(200mg, 0.88 mmol)加到无水 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 在室温下加入氢化钠(35mg, 0.88 mmol), 在室温下搅拌 0.5 小时后, 加入 2-碘丙烷(300mg, 1.76 mmol), 再在室温下搅拌 1 小时。往反应液中加入十水硫酸钠(100 mg), 过滤后浓缩, 制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离得标题化合物(50 mg, 19%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=269, 271。

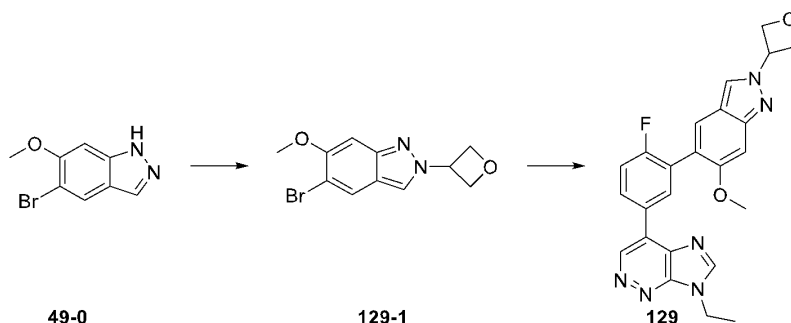
128: 7-乙基-4-(4-氟-3-(2-异丙基-6-甲氧基-2H-咪唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]喹啉

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-2-异丙基-6-甲氧基-2H-咪唑(50 mg, 0.19 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]喹啉(68 mg, 0.19 mmol)为原料, 得棕色固体标题化合物 (13 mg, 15%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.37 (s, 1 H), 8.30 - 8.24 (m, 2 H), 8.19 (dd, J = 2.0, 6.8 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.31 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 4.75 (td, J = 6.5, 13.5 Hz, 1 H),

4.55 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 1.71 - 1.62 (m, 9 H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 431。

实施例 129



129-1: 5-溴-6-甲氧基-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2H-吡唑

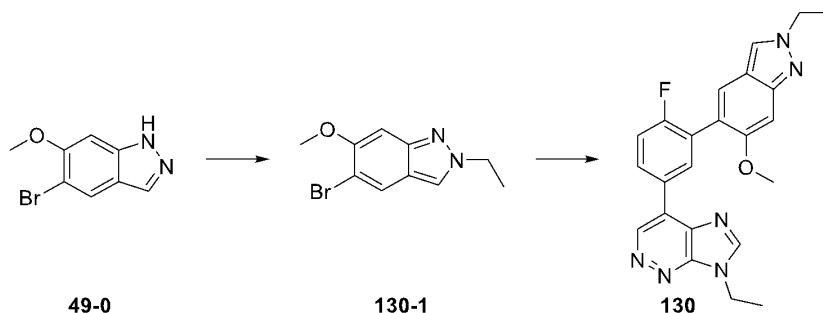
将 5-溴-6-甲氧基-1H-吡唑 (100mg, 0.44 mmol) 加到无水 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 在室温下加入氢化钠 (18mg, 0.44 mmol), 在室温下搅拌 0.5 小时后, 加入 3-碘氧杂环丁烷 (162mg, 0.88 mmol), 再在室温下搅拌 1 小时。往反应液中加入十水硫酸钠 (100 mg), 过滤后浓缩, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)分离得淡黄色油状液体粗品标题化合物 (100 mg, 粗品)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 283, 285。

129: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2H-吡唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-6-甲氧基-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2H-吡唑 (100mg, 粗品), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪 (129 mg, 0.35 mmol) 为原料, 得固体标题化合物 (6 mg, 两步收率 3%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.38 (s, 1 H), 8.31 - 8.26 (m, 2 H), 8.20 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 5.73 - 5.65 (m, 1 H), 5.25 - 5.20 (m, 2 H), 5.18 - 5.14 (m, 2 H), 4.57 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 445。

实施例 130



130-1: 5-溴-2-乙基-6-甲氧基-2H-吡唑

将 5-溴-6-甲氧基-1H-吡唑 (100mg, 0.44 mmol) 加到无水 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 在室温下加入氢化钠 (18mg, 0.44 mmol), 在室温下搅拌 0.5 小时后, 加入碘乙烷 (137mg, 0.88 mmol), 再在室温下搅拌 1 小时。往反应液中加入十水硫酸钠 (100 mg), 过滤后浓缩, 制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离得标题化合物 (50 mg, 45%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 255, 257。

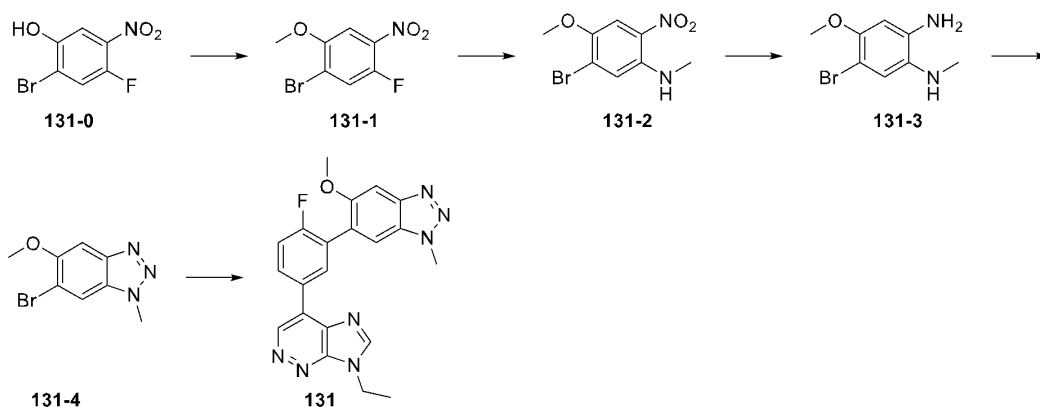
130: 7-乙基-4-(3-(2-乙基-6-甲氧基-2H-吡唑-5-基)-4-氟苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-2-乙基-6-甲氧基-2H-吡唑 (50mg, 0.20 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪 (74 mg, 0.20 mmol) 为原料, 得棕色固体标题化合物 (2 mg, 2%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.34 (s, 1 H), 8.28 - 8.21 (m, 1 H), 8.18 (dd, J = 2.0, 6.8 Hz,

1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.29 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.52 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.41 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 1.69 - 1.55 (m, 6 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 417$ 。

实施例 131



131-1: 1-溴-5-氟-2-甲氧基-4-硝基苯

2-溴-4-氟-5-硝基苯酚 (1 g, 4.2 mmol), 碘甲烷 (5.9 g, 42 mmol) 和碳酸铯 (6.8 g, 21 mmol) 加到乙腈中 (10 ml), 100°C 下搅拌两小时。将反应液浓缩, 用乙酸乙酯和水萃取, 有机相浓缩上制备板分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 得标题化合物 (1 g, 95%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 250, 252$ 。

131-2: 5-溴-4-甲氧基-N-甲基-2-硝基苯胺

1-溴-5-氟-2-甲氧基-4-硝基苯 (1 g, 4 mmol) 和甲胺盐酸盐 (1.35 g, 20 mmol) 加到乙腈中 (10 ml) 90°C 搅拌两小时。将反应液浓缩, 用乙酸乙酯和水萃取, 有机相浓缩上制备板分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 得标题化合物 (1 g, 96%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 261, 263$ 。

131-3: 5-溴-4-甲氧基-N1-甲基苯-1,2-二胺

5-溴-4-甲氧基-N-甲基-2-硝基苯胺 (1 g, 3.83 mmol) 和雷尼镍 (250 mg) 加到甲醇中 (20 ml), 氢气条件下, 室温搅拌半小时。将反应液过滤浓缩, 得粗品标题化合物 (850 mg, 96%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 231, 233$ 。

131-4: 6-溴-5-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

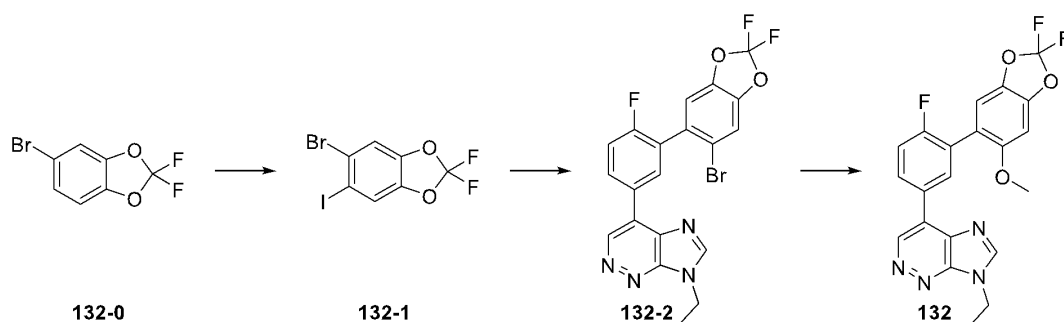
5-溴-4-甲氧基-N1-甲基苯-1,2-二胺 (900 mg, 3.9 mmol), 溴化氢 (3 ml) 和亚硝酸钠 (538 mg, 7.8 mmol) 依次加到水中 (10 ml), 室温搅拌 5 小时。将反应液用乙酸乙酯和水萃取, 有机相浓缩上制备板分离纯化 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 得标题化合物 (500 mg, 53%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 242, 244$ 。

131: 7-乙基-4-(4-氟-3-(5-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-5-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑 (22.4 mg, 0.09 mmol) 和 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪 (30 mg, 0.01 mmol) 为原料, 得标题化合物 (18 mg, 50%)。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) 9.39 (s, 1 H), 8.35 - 8.23 (m, 3 H), 7.52 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 7.38 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.59 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.31 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 1.70 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 404$ 。

实施例 132



132-1: 5-溴-2,2-二氟-6-碘苯并[d][1,3]二噁茂

5-溴-2,2-二氟苯并[d][1,3]二噁茂(1g, 4.22mmol), 碘(2.14g, 8.44mmol), 三氟醋酸银(560mg, 2.53mmol)加到二氯甲烷(20ml)中, 40°C反应 48 小时。反应液倒入饱和硫代硫酸钠(30ml)溶液, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱色谱(石油醚)得粗品(80%纯度)。

132-2: 4-(3-(6-溴-2,2-二氟苯并[d][1,3]二噁茂-5-基)-4-氟苯基)-7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪

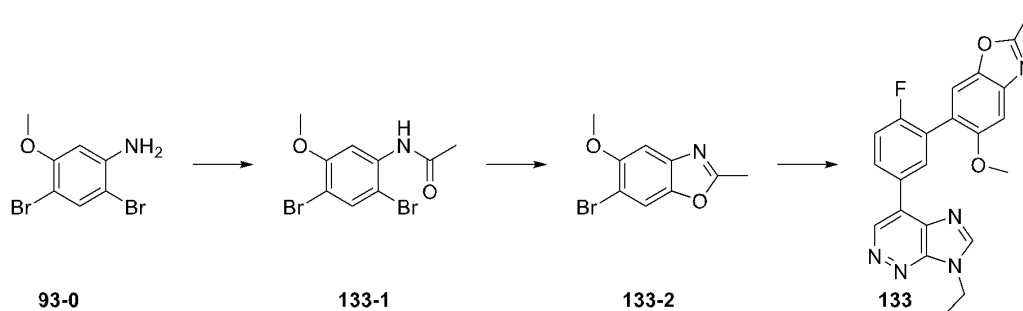
实验操作同实施例 1, 以 5-溴-2,2-二氟-6-碘苯并[d][1,3]二噁茂粗品(50mg, 0.168mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪(50mg, 0.168mmol)为原料, 得标题化合物(27mg, 34%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 477, 479$ 。

132: 4-(3-(2,2-二氟-6-甲氧基苯并[d][1,3]二噁茂-5-基)-4-氟苯基)-7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪

4-(3-(6-溴-2,2-二氟苯并[d][1,3]二噁茂-5-基)-4-氟苯基)-7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪(20mg, 0.042mmol), 氯化钯(1-苯基烯丙基)二聚物(2mg, 0.002mmol), 二叔丁基(2,4,6-三异丙基-3,6-二甲氧基-[1,1'-二联苯]-2-基)膦(3mg, 0.004mmol), 碳酸铯(28mg, 0.084mmol), 甲醇(4mg, 0.126mmol)加到甲苯(1ml)中, 氩气保护下室温搅拌过夜。反应液抽滤, 浓缩, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)得标题化合物(12mg, 67%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.37 (s, 1 H), 8.29 - 8.22 (m, 2 H), 8.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.33 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.65 - 4.48 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 1.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 429$ 。

实施例 133



133-1: N-(2,4-二溴-5-甲氧基苯基)乙酰胺

2,4-二溴-5-甲氧基苯胺(300mg, 1.075mmol), 乙酸酐(132mg, 1.290mmol), 三乙胺(132mg, 1.290mmol)加到二氯甲烷(2ml)中, 室温搅拌过夜。反应液倒入饱和氯化铵溶液中, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品(317mg)直接投下一步。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 322, 324, 326$ 。

133-2: 6-溴-5-甲氧基-2-甲基苯并[d]噁唑

N-(2,4-二溴-5-甲氧基苯基)乙酰胺(300mg, 0.934mmol), 碘化亚铜(18mg, 0.094mmol), N,N-二甲基乙二胺(16mg, 0.187mmol), 碳酸钾(258mg, 1.872mmol)加到甲苯(2ml)中, 氩气保护下, 110°C

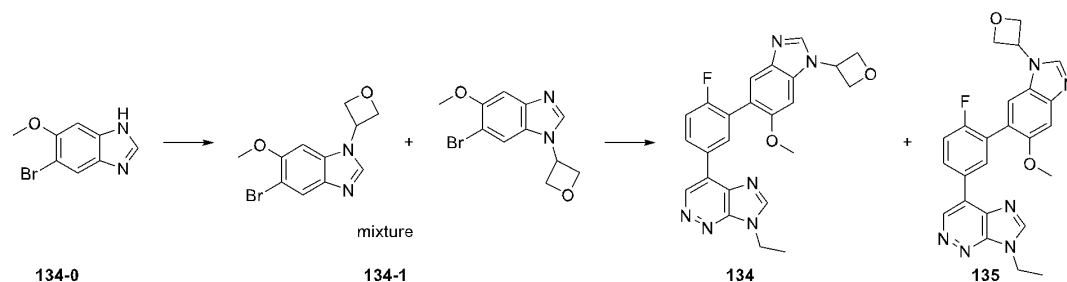
反应过夜。反应液抽滤，浓缩，制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得标题化合物(70mg, 29%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 242, 244$ 。

133: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-甲基苯并[d]噁唑

6-溴-5-甲氧基-2-甲基苯并[d]噁唑(62mg, 0.257mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(95mg, 0.257mmol), 四(三苯基膦)钯(30mg, 0.026), 碳酸铯(166mg, 0.514mmol)加到 1,4-二氧六环(2ml)中, 氩气保护下, 100°C反应 1 小时。反应液抽滤, 浓缩, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=30/1)得标题化合物(50mg, 48%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.37 (s, 1 H), 8.27 (s, 2 H), 8.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.35 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 4.58 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 1.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 404$ 。

实施例 134、实施例 135



134-1: 5-溴-6-甲氧基-1-(氧杂环丁-3-基)-1H-苯并[d]咪唑和 6-溴-5-甲氧基-1-(氧杂环丁-3-基)-1H-苯并[d]咪唑混合物

将 5-溴-6-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑 (100mg, 0.44 mmol)加到无水 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 在室温下加入氢氧化钠 (35mg, 0.88 mmol), 在室温下搅拌 0.5 小时后, 加入 3-碘氧杂环丁烷 (162mg, 0.88 mmol), 再在 80°C 下搅拌 16 小时。把反应液滴到饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 并用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 浓缩有机相, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)分离得 5-溴-6-甲氧基-1-(氧杂-3-基)-1H-苯并[d]咪唑和 6-溴-5-甲氧基-1-(氧杂环丁-3-基)-1H-苯并[d]咪唑的混合物 (80 mg, 64%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 283, 285$ 。

134: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-1-(氧杂环丁-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-7H-咪唑[4,5 -c]吡嗪

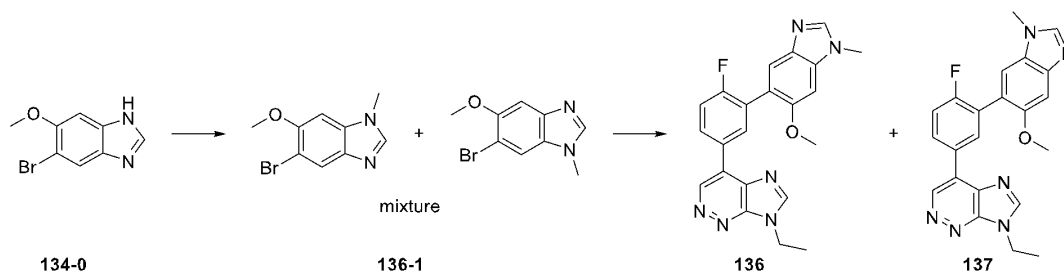
135: 7-乙基-4-(4-氟-3-(5-甲氧基-1-(氧杂环丁-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯基)-7H-咪唑[4,5 -c]吡嗪

实验操作同实施例 106, 以 5-溴-6-甲氧基-1-(氧杂-3-基)-1H-苯并[d]咪唑和 6-溴-5-甲氧基-1-(氧杂环丁-3-基)-1H-苯并[d]咪唑的混合物 (80mg, 0.28 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(100 mg, 0.28 mmol)为原料, 得 30mg 固体, 进一步 SFC 分得(第一个峰, 实施例 134, 12 mg, 9%)和(第二个峰, 实施例 135, 6mg, 4%)。拆分方法: Instrument: MG II preparative SFC (SFC-1); Column: ChiralPak AD, 250 $\times$ 30mm I.D., 10 μ m; Mobile phase: A for CO₂ and B for Isopropanol; Gradient: B 55%; Flow rate: 80 mL /min; Back pressure: 100 bar; Column temperature: 38°C; Wavelength: 220nm。

实施例 134: 1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.39 (s, 1 H), 8.33 - 8.21 (m, 3 H), 8.00 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.38 - 7.33 (m, 2 H), 5.58 - 5.52 (m, 1 H), 5.33 - 5.25 (m, 2 H), 5.23 - 5.18 (m, 2 H), 4.58 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 445$ 。

实施例 135: 1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.39 (s, 1 H), 8.34 - 8.21 (m, 3 H), 8.08 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.36 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 5.59 - 5.50 (m, 1 H), 5.25 - 5.13 (m, 4 H), 4.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 1.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 445$ 。

实施例 136、实施例 137



136-1: 5-溴-6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑 和 6-溴-5-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑混合物

将 5-溴-6-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑(250mg, 1.10 mmol)加到无水 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 在室温下加入氢化钠(67mg, 1.65 mmol), 在室温下搅拌 0.5 小时后, 加入碘甲烷(391mg, 2.75 mmol), 再在室温下搅拌 1 小时。把反应液滴到饱和氯化铵水溶液(20 mL)中, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 并用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 浓缩有机相, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=30/1)分离得 5-溴-6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑和 6-溴-5-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑的混合物(130 mg, 49%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 241, 243。

136: 7-乙基-4-(4-氟-3-(5-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]喹啉

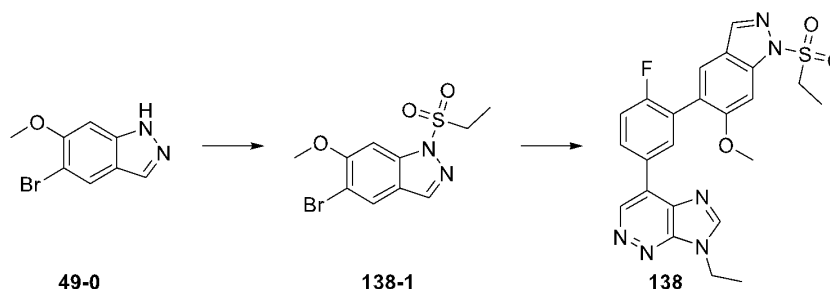
137: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]喹啉

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑和 6-溴-5-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑的混合物(120mg, 0.50 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]喹啉(184 mg, 0.50 mmol)为原料, 得 80mg 固体, 进一步 SFC 分得(第一个峰, 实施例 136, 黄色固体, 18 mg, 8%)和(第二个峰, 实施例 137, 白色固体, 36 mg, 17%)。拆分方法: Instrument: MG II preparative SFC (SFC-1); Column: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10 μ m; Mobile phase: A for CO₂ and B for Isopropanol; Gradient: B 55%; Flow rate: 80 mL/min; Back pressure: 100 bar; Column temperature: 38°C; Wavelength: 220nm。

136: ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.55 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.50 - 8.41 (m, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.52 - 7.45 (m, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 4.50 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 1.54 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 403。

137: ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.55 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.51 - 8.46 (m, 1 H), 8.45 - 8.39 (m, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.51 - 7.44 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 4.50 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 1.54 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 403。

实施例 138



138-1: 5-溴-1-(乙基磺酰基)-6-甲氧基-1H-咪唑

将 5-溴-6-甲氧基-1H-咪唑(200mg, 0.88 mmol)加到无水 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 在室温下加入氢化钠(53mg, 1.32 mmol), 在室温下搅拌 0.5 小时后, 加入乙基磺酰氯(170mg, 1.32 mmol), 再在室温下搅拌 1 小时。把反应液滴到饱和氯化铵水溶液(20 mL)中, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 并用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 浓缩有机相, 制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=5/1)分离得黄色

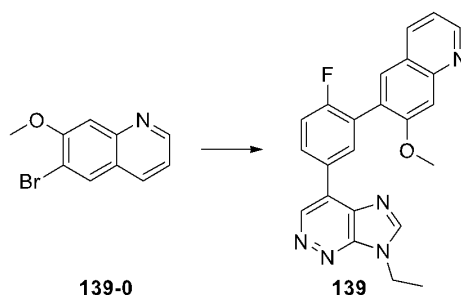
固体标题化合物(210 mg, 78%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 319, 321$ 。

138: 7-乙基-4-(3-(1-(乙基磺酰基)-6-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-4-氟苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-1-(乙基磺酰基)-6-甲氧基-1H-吡唑(35mg, 0.11 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(40 mg, 0.11 mmol)为原料, 得黄色固体标题化合物(25 mg, 47%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.37 (s, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.25 - 8.19 (m, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.35 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.58 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.52 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 481$ 。

实施例 139

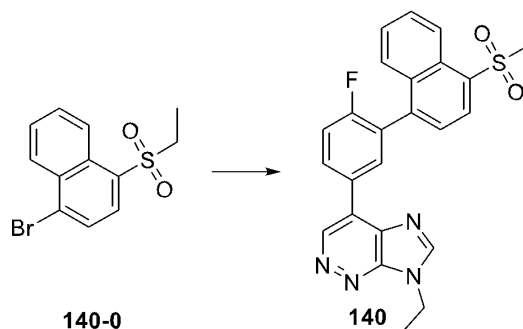


139: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基喹啉

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-7-甲氧基喹啉 (26mg, 0.11 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(40 mg, 0.11 mmol)为原料, 得黄色固体标题化合物 (17 mg, 38%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.37 (s, 1 H), 8.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.33 - 8.23 (m, 3 H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.39 - 7.27 (m, 2 H), 4.55 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 1.66 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 400$ 。

实施例 140

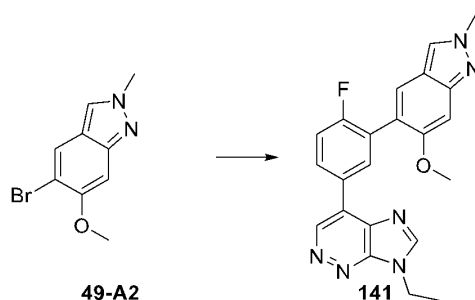


140: 7-乙基-4-(3-(4-(乙基磺酰基)萘-1-基)-4-氟苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 溴-4-(乙基磺酰基)萘(25mg, 0.084mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(31mg, 0.084mmol)为原料, 得标题化合物 (12mg, 29.1%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 9.39 (s, 1 H), 8.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 8.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 8.31 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.78 - 7.65 (m, 2 H), 7.63 - 7.57 (m, 1 H), 7.47 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.58 (q, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 3.39 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 491$ 。

实施例 141

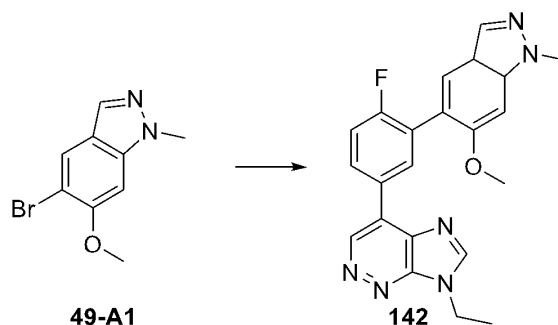


141: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]喹啶

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-6-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑 (50mg, 0.21 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]喹啶 (77 mg, 0.21 mmol) 为原料, 得黄色固体标题化合物 (14 mg, 16%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 9.37 (br. s., 1 H), 8.26 (br. s., 2 H), 8.21 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.59 (br. s., 1 H), 7.32 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.08 (br. s., 1 H), 4.55 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.17 (br. s., 3 H), 3.86 (br. s., 3 H), 1.67 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403$ 。

实施例 142

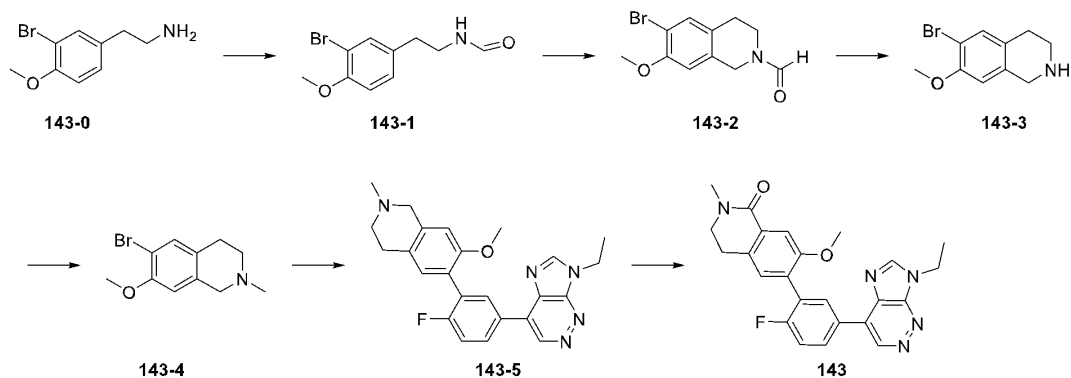


142: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]喹啶

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-6-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑 (50mg, 0.21 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]喹啶 (77 mg, 0.21 mmol) 为原料, 得黄色固体标题化合物 (35 mg, 41%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 9.38 (s, 1 H), 8.27 (s, 2 H), 8.22 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.57 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 1.69 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403$ 。

实施例 143



143-1: 2-(3-溴-4-甲氧基苯乙基)甲酰胺

2-(3-溴-4-甲氧基苯基)乙-1-胺(1 g, 4.3mmol) 加到 甲酰胺中(10 ml) 120°C 搅拌 16 小时。反应液浓缩后用二氯甲烷和水萃取, 制备板分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得标题化合物(900mg, 81.8%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=258, 260。

143-2: 6-溴-7-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲醛

2-(3-溴-4-甲氧基苯乙基)甲酰胺(900 mg, 3.48mmol), 多聚甲醛(300 mg)和三氟醋酸(1 ml)加到甲苯中(6 ml), 60°C搅拌 16 小时。反应液浓缩后用二氯甲烷和水萃取, 制备板分离纯化(二氯甲烷/甲醇=12/1)得标题化合物(460mg, 49%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=258, 260。

143-3: 6-溴-7-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉

6-溴-7-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲醛(200 mg, 0.74mmol) 和 氢氧化钠(148mg, 3.7 mmol)加到乙醇中(4 ml), 80°C搅拌 16 小时。反应液浓缩后爬制备板分离纯化(二氯甲烷/甲醇=12/1)得标题化合物(120mg, 67%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=242, 244。

143-4: 6-溴-7-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉

6-溴-7-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉(100 mg, 0.4mmol), 氰基硼氢化钠(75 mg, 1.2 mmol)和多聚甲醛(125 mg, 4 mmol) 加到甲醇中(4 ml)室温搅拌 0.5 小时。反应液用甲醇淬灭浓缩后爬制备板分离纯化(二氯甲烷/甲醇=12/1)得标题化合物(80mg, 78.4%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=256, 258。

143-5: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉

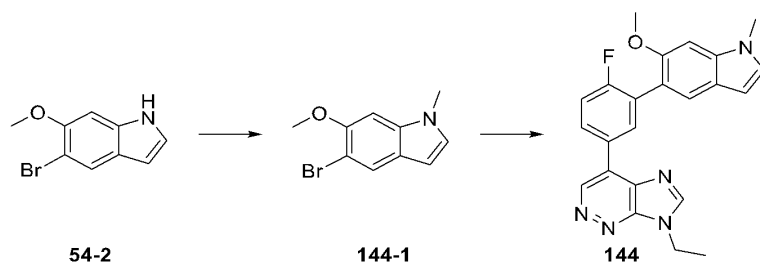
实验操作同实施例 1, 以 6-溴-7-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (120 mg, 0.47 mmol)和 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(146mg, 0.4mmol)为原料, 得标题化合物(30 mg, 15%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=418。

143: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)酮

6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(30 mg, 0.07 mmol), 碘 (137 mg, 0.54mmol), 和碳酸氢钠(42mg, 0.7 mmol) 加到四氢呋喃/水(2.5/1 mL), 室温搅拌 16 小时。用硫代硫酸钠水溶液将反应体系淬灭, 用乙酸乙酯和水萃取, 有机相浓缩上制备板分离纯化(二氯甲烷/甲醇=20/1)得标题化合物(30mg, 99%)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.36 (s, 1 H), 8.31 - 8.22 (m, 2 H), 8.18 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.33 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 4.57 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.60 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 3.00 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 1.68 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=432。

实施例 144

**144-1: 5-溴-6-甲氧基-1-甲基-1H-吡咯**

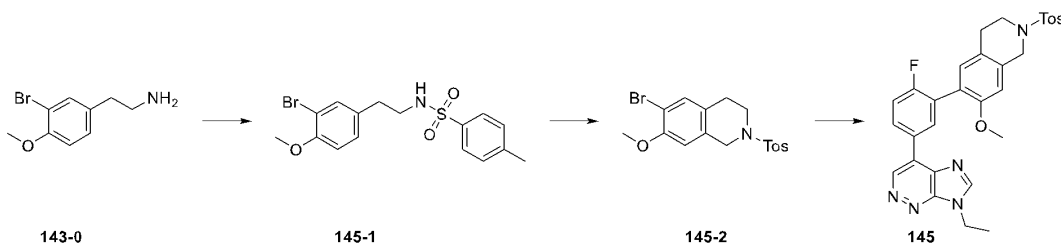
将 5-溴-6-甲氧基-1H-吡咯(CAS:177360-11-1, 200mg, 0.89mmol), 钠氢(53mg, 1.3mmol)和碘甲烷(150mg, 1.1mmol)依次加入到 10mL 的四氢呋喃中, 然后室温搅拌 1 小时, 加水淬灭, 浓缩, 制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=10: 1), 得到黄色固体标题化合物(170mg, 80%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=240。

144: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-1-甲基-1H-吡咯-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1，以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(200mg, 0.54mmol)，5-溴-6-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶(130mg, 0.54mmol)为原料，得到黄色固体标题化合物(150mg, 68%)。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ 9.39 (s, 1 H) 8.27 (s, 2 H) 8.14 - 8.24 (m, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.01 (br. s., 1 H) 6.89 (s, 1 H) 6.48 (br. s., 1 H) 4.58 (d, $J=7.34$ Hz, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 1.70 (t, $J=7.09$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=402$ 。

实施例 145



145-1: N-(3-溴-4-甲氧基苯乙基)-4-甲基苯磺酰胺

2-(3-溴-4-甲氧基苯基)乙-1-胺(2g, 8.69mmol)，三乙胺(3.64g, 26.07mmol) 和 4-甲基苯磺酰氯(1.65g, 8.69mmol) 加到二氯甲烷(20 mL)室温搅拌 16 小时。反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取，有机相浓缩，得标题化合物(2g, 60%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=384$ 。

145-2: 6-溴-7-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉

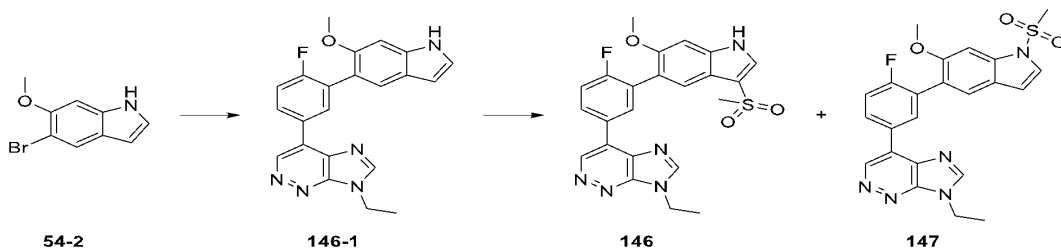
N-(3-溴-4-甲氧基苯乙基)-4-甲基苯磺酰胺(1g, 2.6mmol)，85%磷酸(5mL)和二甲氧基甲烷(5 mL)加到甲苯(10 mL)，氩气保护，60°C下搅拌 16 小时。反应液浓缩后用乙酸乙酯和水萃取，制备板分离纯化(二氯甲烷/甲醇=20/1)得标题化合物(450 mg, 58%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=396, 398$ 。

145: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉

实验操作同实施例 1，以 6-溴-7-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(100mg, 0.25mmol)和 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(97 mg, 0.25mmol)为原料，得标题化合物(30 mg)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.33 (s, 1 H), 8.25 (br. s., 2 H), 8.11 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H), 7.36 - 7.28 (m, 3 H), 7.06 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 4.56 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 4.30 (br. s., 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.38 (br. s., 2 H), 2.90 (br. s., 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.32 (br. s., 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=558$ 。

实施例 146、实施例 147



146-1: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-1H-吡啶-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1，以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(81mg, 0.2mmol)，5-溴-6-甲氧基-1H-吡啶(50mg, 0.2mmol)为原料，得到黄色固体标题化合物(20mg, 23%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=388$ 。

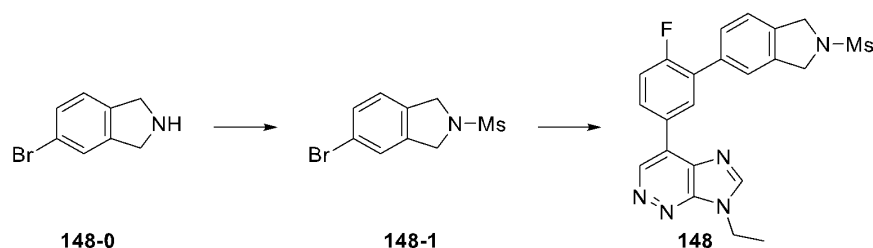
146: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-3-(甲基磺酰基)-1H-吡啶-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪**147: 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-1-(甲基磺酰基)-1H-吡啶-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪**

将 7-乙基-4-(4-氟-3-(6-甲氧基-1H-吡啶-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(20mg, 0.05mmol), MsCl(12mg, 0.1mmol), 四丁基硫酸氢铵(20mg, 0.01mmol)依次加入到 2 mL 的甲苯和 2 mL 的 50%氢氧化钾水溶液中, 然后室温搅拌 30 分钟。加水, 用二氯甲烷萃取, 干燥, 浓缩, 柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=30: 1), 得到标题化合物实施例 200 (7mg, 29%) 和实施例 199(2mg, 8%)。

146: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.98 - 12.16 (m, 1 H) 9.40 - 9.61 (m, 1 H) 8.73 - 8.87 (m, 1 H) 8.35 - 8.55 (m, 2 H) 7.85 - 8.05 (m, 1 H) 7.61 - 7.76 (m, 1 H) 7.39 - 7.52 (m, 1 H) 7.10 - 7.25 (m, 1 H) 4.37 - 4.60 (m, 2 H) 3.78 (br. s., 3 H) 3.16 (br. s., 3 H) 1.52 (br. s., 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466$ 。

147: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.56 (br. s., 1 H) 8.85 (br. s., 1 H) 8.48 (d, $J=9.29$ Hz, 2 H) 7.66 (br. s., 1 H) 7.41 - 7.57 (m, 3 H) 6.82 (br. s., 1 H) 4.51 (d, $J=5.87$ Hz, 2 H) 3.85 (br. s., 3 H) 3.50 (br. s., 3 H) 1.55 (br. s., 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466$ 。

实施例 148

**148-1: 5-溴-2-(甲基磺酰基)异吲哚啉**

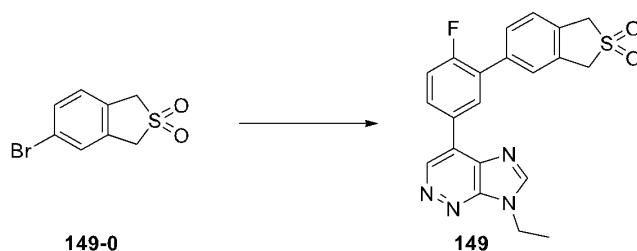
将 5-溴异二氢吲哚(120 mg, 0.61 mmol), 甲基磺酰氯(177mg, 1.22 mmol), 三乙胺(185 mg, 1.83 mmol)加到二氯甲烷(5 mL) 中, 在室温下搅拌 1 小时。将反应液滴入饱和氯化铵水溶液(20 mL) 中, 用二氯甲烷萃取(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 并用饱和食盐水(20mL) 洗涤, 把有机相浓缩后, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=30/1)分离得白色固体标题化合物(40mg, 24%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 235, 237$ 。

148: 7-乙基-4-(4-氟-3-(2-(甲基磺酰基)异吲哚-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-2-(甲基磺酰基)异吲哚啉 (40 mg, 0.14 mmol), 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(52 mg, 0.14 mmol)为原料, 得棕色固体标题化合物 (28 mg, 46%)。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ = 9.37 (br. s., 1 H), 8.39 - 8.24 (m, 2 H), 8.20 (br. s., 1 H), 7.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.52 (br. s., 1 H), 7.43 - 7.31 (m, 2 H), 4.78 (br. s., 4 H), 4.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.91 (br. s., 3 H), 1.69 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 438$ 。

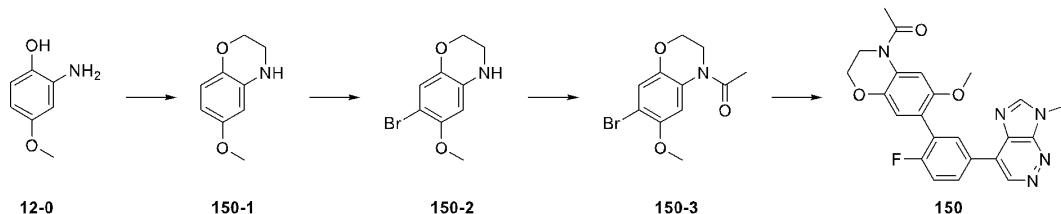
实施例 149

**149: 5-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-1,3-二氢苯并[c]噻吩 2,2-二氧化物**

实验操作同实施例 1, 以(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(138 mg, 0.48 mmol)和 5-溴-1,3-二氢苯并[c]噻吩 2,2-二氧化物 (89 mg, 0.36 mmol)为原料, 得棕色固体标题化合物 (74 mg, 50%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 9.37 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.20 (br. s., 1 H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.58 (br. s., 1 H), 7.49 - 7.33 (m, 2 H), 4.58 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.45 (d, J = 7.8 Hz, 4 H), 1.69 (br. s., 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 409$ 。

实施例 150



150-1: 6-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪

将 2-氨基-4-甲氧基苯酚(1000 mg, 7.19 mmol), 1,2-二溴乙烷(1350mg, 7.19 mmol), 碳酸钾(2980mg, 21.57 mmol) 依次加到 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 在 100°C 下搅拌 16 小时。往反应液加入水(60 mL), 并用乙酸乙酯萃取 (40 mL $\times$ 3), 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤后, 再用硫酸钠干燥, 浓缩后经制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)分离得标题化合物 (300 mg, 25%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 166$ 。

150-2: 7-溴-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪

将 6-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(200 mg, 1.21 mmol)和 N-溴代丁二酰亚胺(215mg, 1.21 mmol)依次加到乙腈(5 mL)中, 在 60°C 下搅拌 3 小时。反应液经制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)分离得红色固体标题化合物(80mg, 27%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 244, 246$ 。

150-3: 1-(7-溴-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮

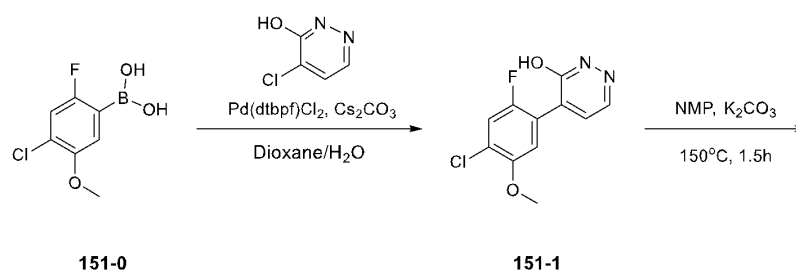
将 7-溴-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(100 mg, 0.41mmol), 乙酸酐(42 mg, 0.41mmol)和三乙胺(83 mg, 0.82 mmol) 依次加到二氯甲烷 (5 mL) 中, 在室温下搅拌 2 小时。反应液经制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)分离得标题化合物 (50 mg, 43%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 286, 288$ 。

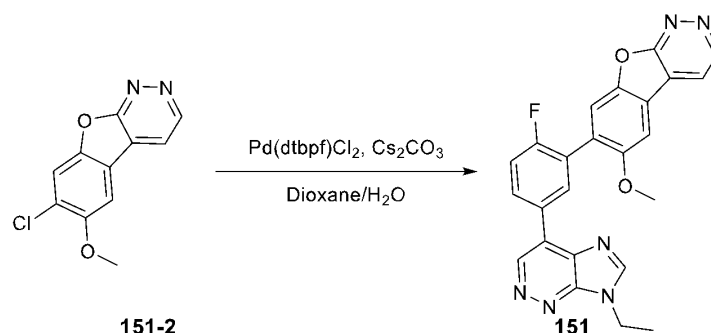
150: 1-(7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮

实验操作同实施例 1, 以 1-(7-溴-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙-1-酮(40mg, 0.14 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-4-基)-2-氟苯基)硼酸(40 mg, 0.14 mmol)为原料, 得标题化合物(44 mg, 70%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 9.37 (s, 1 H), 8.27 (s, 2 H), 8.18 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.33 (t, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 4.58 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.30 (br. s., 2 H), 3.97 (br. s., 2 H), 3.78 (s, 3 H), 2.41 (br. s., 3 H), 1.69 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448$ 。

实施例 151



**151-1: 4-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)哒嗪-3-醇**

在 25°C 下, 将 4-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)硼酸(500 mg, 2.45 mmol) 加入含 4-氯哒嗪-3-醇(350 mg, 2.68 mmol), 碳酸铯(1.6 g, 4.9 mmol), [1,1-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(II) (162 mg, 0.25 mmol) 的 1, 4-二氧六环(18 mL), 水(2 mL) 混合溶剂中, 置换氮气后, 将混合物于 100°C 微波反应 3 小时。HPLC 制备纯化, 冻干得到 4-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)哒嗪-3-醇(150 mg, 24%) 类白色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 255$ 。

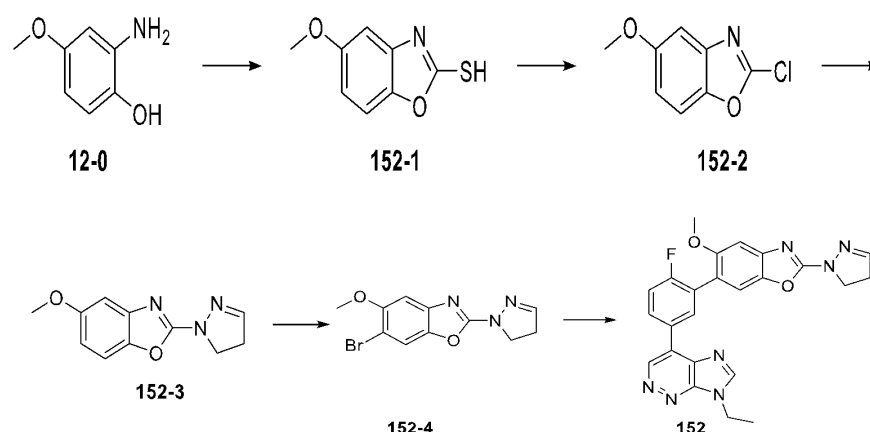
151-2: 7-氯-6-甲氧基苯并呋喃[2,3-c]哒嗪

将 4-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)哒嗪-3-醇(150 mg, 0.59 mmol) 溶解于氮甲基吡咯烷酮(4 mL), 添加碳酸钾(409 mg, 2.95 mmol), 置换氮气后, 将混合物微波加热 150°C 反应 1.5 小时。HPLC 制备纯化获得 7-氯-6-甲氧基苯并呋喃[2,3-c]哒嗪(80 mg, 57%) 类白色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 236$ 。

151: 7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基苯并呋喃[2,3-c]哒嗪

实验操作同实施例 1, 以 7-氯-6-甲氧基苯并呋喃[2,3-c]哒嗪 (50 mg, 0.21 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(61 mg, 0.21 mmol) 为原料, 得标题化合物(40 mg, 43 %) 类白色固体。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.60 (s, 1H), 9.38 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.56 (t, $J = 5.6$ Hz, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.52 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 443$ 。

实施例 152**152-1: 5-甲氧基苯并[d]噁唑-2-硫醇**

将 2-氨基-4-甲氧基苯酚(CAS:20734-76-3 1g, 7.2 mmol) 溶于 10 mL 乙醇中, 加入乙基黄原酸钾(1.7g, 10.8 mmol), 加热回流 2 小时, 浓缩反应液, 加入水溶解固体, 加入 1M 盐酸酸化, 固体析出。干燥, 得到灰色固体标题化合物(800 mg, 61%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 182$ 。

152-2: 2-氯-5-甲氧基苯并[d]噁唑

将 5-甲氧基苯并[d]噁唑-2-硫醇(800mg, 4.4mmol)溶于 10mL 氯化亚砷中, 加入一滴 N, N-二甲基甲酰胺加热至 80 摄氏度搅拌 1 小时, 浓缩反应液, 制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=3: 1)得到白色固体标题化合物(600mg, 75%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=184。

152-3: 2-(4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)-5-甲氧基苯并[d]噁唑

将 2-氯-5-甲氧基苯并[d]噁唑(200mg, 1.1mmol), Pd2dba3(98mg, 0.1mmol), 4,5-二氢-1H-吡唑(150mg, 2.2mmol), 1,3-双[2,6-二(丙-2-基)苯基]咪唑-1-鎓氯化物(98mg, 0.1mmol)和碳酸铯(1g, 3.3mmol)溶于 10mL 二氧六环中加热至 90 摄氏度搅拌 2 小时, 浓缩反应液, 制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1)得到白色固体标题化合物(100mg, 42%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=218。

152-4: 6-溴-2-(4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)-5-甲氧基苯并[d]噁唑

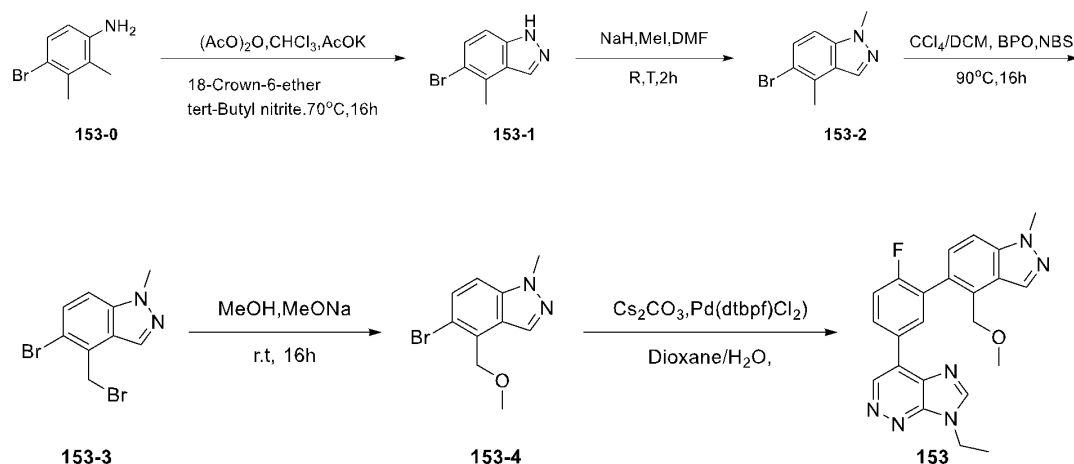
将 2-(4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)-5-甲氧基苯并[d]噁唑(100mg, 0.46mmol)溶于 10mL 乙腈中, 加入 N-溴代丁二酰亚胺(82mg, 0.46mmol)室温搅拌 1 小时, 浓缩, 制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=3: 1)得到白色固体标题化合物(100mg, 73%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=296。

152: 2-(4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)-6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基苯并[d]噁唑

实验操作同实施例 7, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(80mg, 0.28mmol), 6-溴-2-(4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)-5-甲氧基苯并[d]噁唑(83mg, 0.28mmol)为原料, 得到白色固体标题化合物(29mg, 23%)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 9.39 (s, 1 H) 8.17 - 8.31 (m, 3 H) 7.39 (s, 1 H) 7.34 (t, J=8.56 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=14.67 Hz, 2 H) 4.53 - 4.63 (m, 2 H) 4.10 (t, J=10.27 Hz, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.12 (t, J=10.03 Hz, 2 H) 1.70 (t, J=7.34 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=458。

实施例 153



153-1: 5-溴-4-甲基-1-氢-吡唑

将 4-溴-2, 3-二甲基苯胺(2.0 g, 10 mmol)加入氯仿(30 mL)中, 降温 0°C 滴加乙酸酐(2.04 g, 20 mmol), 5 分钟后加醋酸钾(1.03 g, 10.5 mmol)与 18 冠醚 6(5 mL), 5 分钟后滴加亚硝酸叔丁酯(2.6 mL) 0°C 反应 10 分钟。将混合物放入 70°C 搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完全, 加入二氯甲烷与碳酸氢钠溶液分出有机相, 干燥浓缩。粗品加入 10 mL 甲醇与 10 mL 盐酸在 50°C 搅拌 2 小时。倒入水中, 乙酸乙酯萃取旋干, 正相硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯=100:1~1:1)纯化得 5-溴-4-甲基-1-氢-吡唑(2.5 g, 100%)类白色固体。LC-MS: m/z [M+H]⁺=211。

153-2: 5-溴-1,4-二甲基-1-氢-吡唑

将 5-溴-4-甲基-1H-吡唑(1.5 g, 7.1 mmol)分散于 N, N-二甲基甲酰胺(15 mL), 分批加入 NaH (298mg, 7.1mmol), 搅拌 20 分钟后滴加碘甲烷(2.9 g, 21mmol)搅拌 1 小时。倒入水中, 乙酸乙酯萃取二次, 旋干浓缩, 正相纯化(石油醚: 乙酸乙酯= 100:1~1:10)得黄色油状的 5-溴-1, 4-二甲基-1-氢-

吡唑(0.9 g, 56%, 极性相对较小); 另一产物, **153-2B**: 5-溴-2, 4-二甲基-2 氢-吡唑(0.2g, 13%, 极性相对较大)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 225$ 。

153-3: 5-溴-4-(溴甲基)-1-甲基-1 氢-吡唑

在 25°C 下, 将 5-溴-1,4-二甲基-1H-吡唑(0.3 g, 1.33 mmol)添加到含 N-溴代丁二酰亚胺(260 mg, 1.46 mmol), 过氧化二苯甲酰(240 mg, 1mmol)的混合溶剂四氯化碳(10 mL), 二氯甲烷(4 mL)中。将混合物在 90°C 下搅拌 16 小时。加入硅胶直接拌样, 然后通过色谱柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=100:1~10:2)得到 5-溴-4-(溴甲基)-1-甲基-1H-吡唑(0.3 g, 75%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 304$ 。

153-4: 5-溴-4-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-吡唑

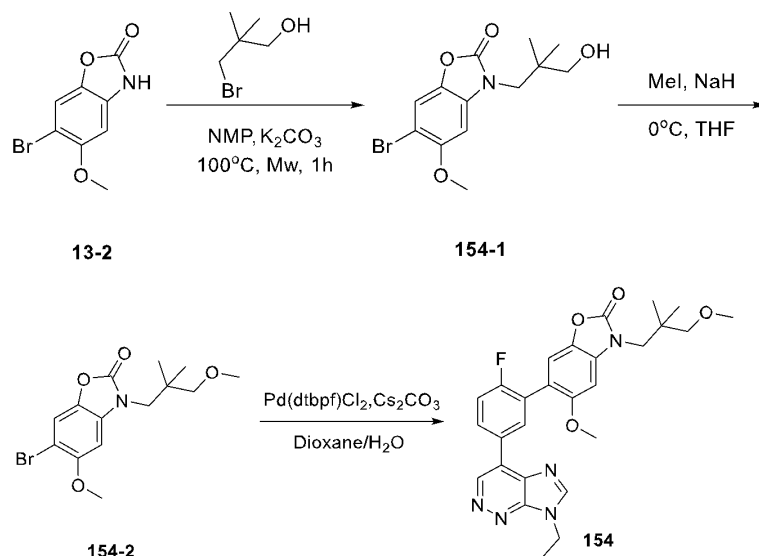
在 25°C 下, 将 5-溴-4-(溴甲基)-1-甲基-1H-吡唑(300 mg, 1.0 mmol)分散于甲醇 (8 mL), 5M 甲醇钠溶液(0.2 mL, 1.0 mmol)稀释到甲醇 2mL 后滴加到反应液中。将混合物在 25°C 搅拌 16 小时。LCMS 检测, 加入数滴水后直接硅胶粉拌样, 然后通过柱色谱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=100:1~5:1)得到 5-溴-4-(甲氧基甲基)-1-甲基-1 氢-吡唑(200 mg, 78%)黄色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 257$ 。

153: 7-乙基-4-(4-氟-3-(4-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-7 氢-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-4-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-吡唑(200 mg, 0.78 mmol), (5-(7-乙基-7 氢-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(223 mg, 0.78 mmol)为原料, 得标题化合物(95 mg, 30 %)类白色固体。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.56 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.52 (dq, $J = 3.8, 2.3$ Hz, 2H), 8.23 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.51 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.55 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 417$ 。

实施例 154



154-1: 6-溴-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

将 6-溴-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(2 g, 40 mmol), 溶于 NMP (80.0 mL)中, 并加入碳酸钾(7 g, 40 mmol), 微波 100°C 条件下反应 1 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)淬灭后, 用二氯甲烷(100 mLx3)萃取, 旋干后得到粗品, 柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=10: 1~2: 1)纯化后, 得到标题化合物(100 mg, 8 %)类白色固体。LC-MS: m/z $[M+1]^+ = 331$ 。

154-2: 6-溴-5-甲氧基-3-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

将 6-溴-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(26 mg, 0.078 mmol), 碘甲烷(22 mg, 0.156 mmol), 氢化钠(6.4 mg, 0.156 mmol)溶于四氢呋喃(2.0 mL)的溶液中, 室温反应 5 小时。

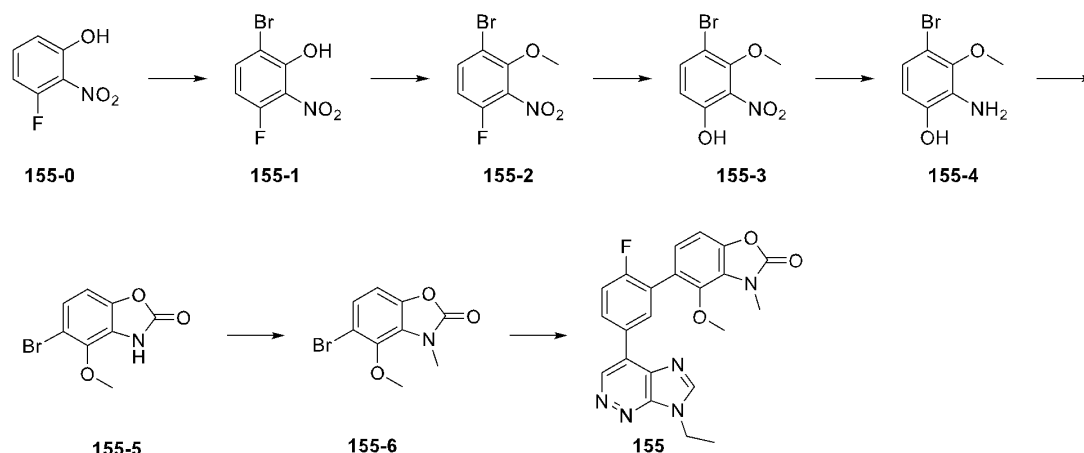
加水淬灭, 再用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物(20 mg, 38 %)类白色固体。LC-MS: m/z $[M+1]^+$ =345。

154: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基-3-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-5-甲氧基-3-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(10.0 mg, 0.028 mmol), (5-(7-异丙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(8 mg, 0.028mmol)为原料, 得到标题产物(10 mg, 45 %)类白色固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.45 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 58.9$ Hz, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.08 (s, 6H)。LC-MS: m/z $[M+1]^+$: 507。

实施例 155



155-1: 6-溴-3-氟-2-硝基苯酚

将 3-氟-2-硝基苯酚(2000 mg, 12.73 mmol)加到乙酸(10 mL)中, 把液溴(2023 mg, 12.73 mmol)用乙酸(10 mL)稀释过后, 在冰浴下滴入反应液中, 反应于室温下搅拌 2 小时。将反应液倒入水(100 mL)中, 并用乙酸乙酯萃取(50 mL $\times$ 3), 有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤后, 再用硫酸钠干燥, 浓缩后经制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=20/1)分离得标题化合物(1400 mg, 47%)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =7.77 (dd, $J = 5.4, 8.8$ Hz, 1 H), 6.76 (t, $J = 9.8$ Hz, 1 H)。

155-2: 1-溴-4-氟-2-甲氧基-3-硝基苯

将 6-溴-3-氟-2-硝基苯酚(1400 mg, 5.93 mmol), 碘甲烷(1700 mg, 11.86 mmol)和碳酸钾(2460mg, 14.79 mmol)依次加到乙腈(10 mL)中, 在 80°C 下搅拌 2 小时。反应液过滤, 将滤液浓缩干得标题化合物粗产品直接投下一步(1600 mg, 粗品)。

155-3: 4-溴-3-甲氧基-2-硝基苯酚

将 1-溴-4-氟-2-甲氧基-3-硝基苯(1400 mg, 5.60mmol)加到二甲基亚砜 (10 mL), 把氢氧化钠(448 mg, 11.20mmol)溶解在水(5 mL)中加到反应液中, 在 80°C 下搅拌 2 小时。将反应液倒入水(100 mL)中, 并用乙酸乙酯萃取(50 mL $\times$ 3), 有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤后, 再用硫酸钠干燥, 浓缩后得标题化合物粗产品直接投下一步(900 mg, 粗品)。

155-4: 2-氨基-4-溴-3-甲氧基苯酚

将 4-溴-3-甲氧基-2-硝基苯酚(900 mg, 3.63mmol)和雷尼镍(426 mg, 7.26mmol)加到甲醇(10 mL)中, 置换氢气, 在氢气保护下于室温搅拌 2 小时。反应液过滤, 将滤液浓缩干经薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离得标题化合物(700 mg, 88%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =218, 220。

155-5: 5-溴-4-甲氧基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

将 2-氨基-4-溴-3-甲氧基苯酚(300 mg, 1.38mmol)和三光气(819 mg, 2.76mmol)加到四氢呋喃(5 mL)中, 在室温下搅拌 2 小时。反应液经薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离得标题化合物(280 mg, 83%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 244, 246$ 。

155-6: 5-溴-4-甲氧基-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

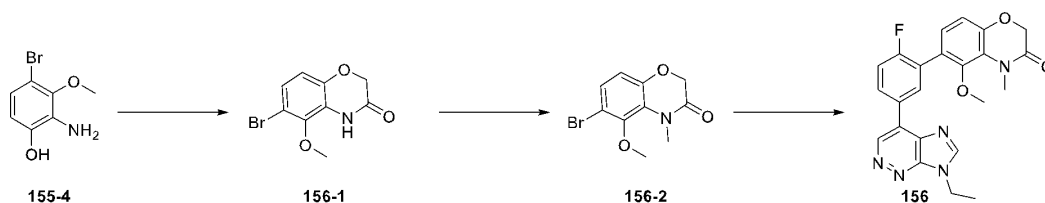
将 5-溴-4-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(280 mg, 1.15 mmol), 碘甲烷(329 mg, 2.30 mmol)和碳酸铯(1124mg, 3.45 mmol)依次加到乙腈(5 mL)中, 在 80°C 下搅拌 1 小时。反应液过滤, 将滤液浓缩干得标题化合物粗产品直接投下一步 (210mg, 粗品)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 258, 260$ 。

155: 5-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-4-甲氧基-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 (200 mg, 0.77 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸 (220 mg, 0.77 mmol)为原料, 得标题化合物 (109 mg, 34%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 9.38 (s, 1 H), 8.36 - 8.26 (m, 3 H), 7.39 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.16 - 7.11 (m, 1 H), 7.10 - 7.06 (m, 1 H), 4.58 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 1.69 (t, J = 7.3 Hz, 3 H). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 420$ 。

实施例 156



156-1: 6-溴-5-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁唑-3(4H)-酮

将 2-氨基-4-溴-3-甲氧基苯酚(300 mg, 1.38mmol), 氯乙酰氯(236 mg, 2.07mmol) 和碳酸钾(572 mg, 4.14mmol) 加到乙腈(8 mL)中, 在 80°C下搅拌 16 小时。反应液经薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离得标题化合物 (200 mg, 56%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 258, 260$ 。

156-2: 6-溴-5-甲氧基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁唑-3(4H)-酮

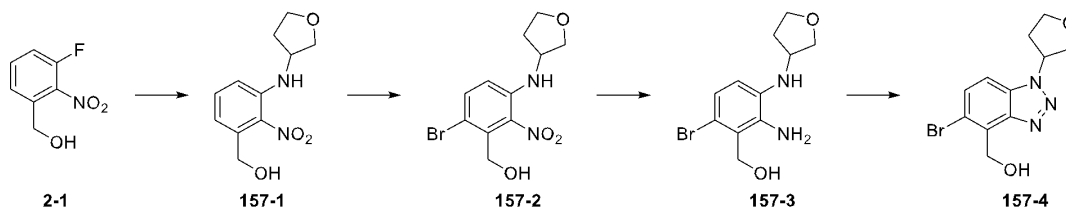
将 6-溴-5-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁唑-3(4H)-酮 (190 mg, 0.74 mmol), 碘甲烷(212 mg, 1.48 mmol) 和碳酸铯 (723 mg, 2.22 mmol) 依次加到乙腈 (5 mL) 中, 在 80°C 下搅拌 1 小时。反应液过滤, 将滤液浓缩干得标题化合物粗产品直接投下一步 (160 mg, 粗品)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 272, 274$ 。

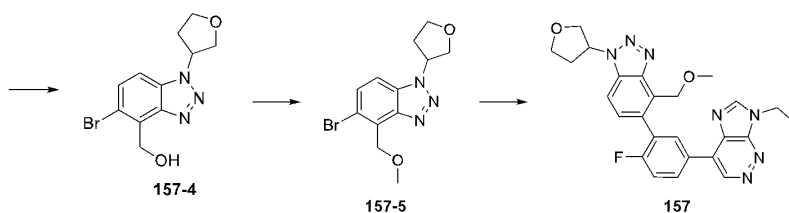
156: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁唑-3(4H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-5-甲氧基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁唑-3(4H)-酮 (150 mg, 0.55 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸 (157 mg, 0.55 mmol)为原料, 得标题化合物 (46 mg, 19%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 9.38 (s, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.24 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.37 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.63 - 4.53 (m, 4 H), 3.53 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 1.68 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 434$ 。

实施例 157



**157-1: (2-硝基-3-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)甲醇**

(3-氟-2-硝基苯基)甲醇(500mg, 2.92mmol)和四氢呋喃-3-胺(508mg, 5.84mmol) 加到无水乙醇中(10 ml) 100°C 闷罐搅拌过夜。将反应液直接上制备板分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得标题化合物(600mg, 86%)。LC-MS: $m/z[M+H]^+$ =239, 241。

157-2: (6-溴-2-硝基-3-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)甲醇

实验操作同实施例 2 中, 2-3 的合成方法, 以(2-硝基-3-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)甲醇(560mg, 2.35mmol)为原料, 得标题化合物(320 mg, 43%)。LC-MS: $m/z[M+H]^+$ =317, 319。

157-3: (2-氨基-6-溴-3-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)甲醇

实验操作同实施例 2 中, 2-4 的合成方法, 以(6-溴-2-硝基-3-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)甲醇(300mg, 1.05mmol)为原料, 得标题化合物(210mg, 70%)。LC-MS: $m/z[M+H]^+$ =287, 289。

157-4: (5-溴-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)甲醇

实验操作同实施例 3 中, 3-4 的合成方法, 以(2-氨基-6-溴-3-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)甲醇(200mg, 0.7mol)为原料, 得到标题化合物(180 mg, 86%)。LC-MS: $m/z[M+H]^+$ =298, 300。

157-5: 5-溴-4-(甲氧基甲基)-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

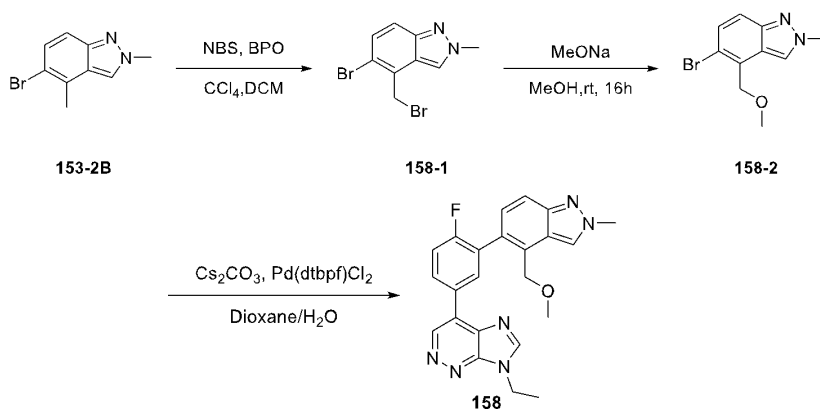
实验操作同实施例 2 中, 2-6 的合成方法, 以(5-溴-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基)甲醇(180 mg, 0.6 mmol)为原料, 得到标题化合物(135 mg, 73%)。

157: 7-乙基-4-(4-氟-3-(4-(甲氧基甲基)-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-4-(甲氧基甲基)-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(65mg, 0.21mmol)和(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(60mg, 0.21mmol) 为原料, 得标题化合物(65 mg, 60%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.40 (s, 1 H), 8.42 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.40 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 5.67 (br. s., 1 H), 4.94 (br. s., 2 H), 4.58 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.40 - 4.31 (m, 2 H), 4.28 - 4.21 (m, 1 H), 4.08 - 3.99 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 2.82 - 2.50 (m, 2 H), 1.72 - 1.68 (m, 3 H)。LC-MS: $m/z[M+H]^+$ =474。

实施例 158



158-1: 5-溴-4-(溴甲基)-2-甲基-2H-吡唑

将 5-溴-2,4-二甲基-2 氢-吡唑(200 mg, 0.89mmol), 溶解于 CCl_4 (20.0 mL)中, 加入二氯甲烷(6mL), 加入过氧化二苯甲酰(430mg, 1.78mmol), 再加入 N-溴代丁二酰亚胺(178mg, 1mmol), 在 90°C 反应 16 小时。反应液拌样后过硅胶正相柱(乙酸乙酯: 石油醚=1: 5)纯化, 旋干得到 5-溴-4-(溴甲基)-2-甲基-2 氢-吡唑(240mg, 81%)黄色固体。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=226$ 。

158-2: 5-溴-4-(甲氧基甲基)-2-甲基-2H-吡唑

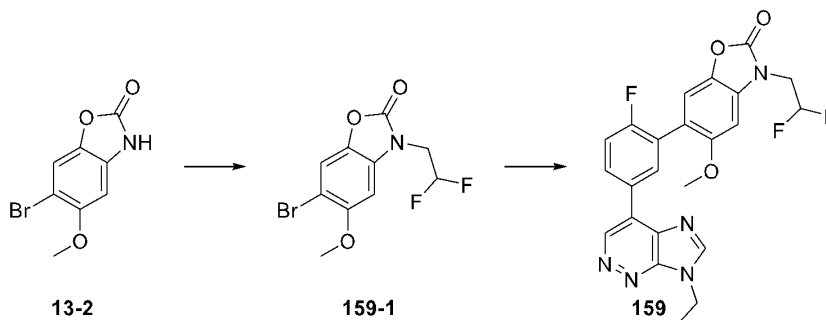
将 5-溴-4-(溴甲基)-2-甲基-2 氢-吡唑(240 mg, 1.061 mmol)加入到甲醇钠(144 mg, 2.122 mmol)和甲醇(15 mL)中, 室温搅拌 16 小时, 反应完全后将体系倒入水中, 乙酸乙酯(3 $\times$ 100ml)萃取, 无水硫酸钠干燥后点板(乙酸乙酯: 石油醚=1: 5), 柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=1: 5), 得标题化合物(200 mg, 76%)黄色固体。LC-MS: m/z $[\text{M}+1]^+=257$ 。

158: 7-乙基-4-(4-氟-3-(4-(甲氧基甲基)-2-甲基-2 氢-吡唑-5-基)苯基)-7 氢-咪唑并[4,5-c]吡嗪

实验操作同实施例 1, 以 5-溴-4-(甲氧基甲基)-2-甲基-2 氢-吡唑(200mg, 0.78 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(223.9mg, 0.78mmol)为原料, 得标题化合物(114mg, 57%)类白色固体。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 9.56 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.54–8.44 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.51 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.55 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+1]^+=418$ 。

实施例 159

**159-1: 6-溴-3-(2,2-二氟乙基)-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮**

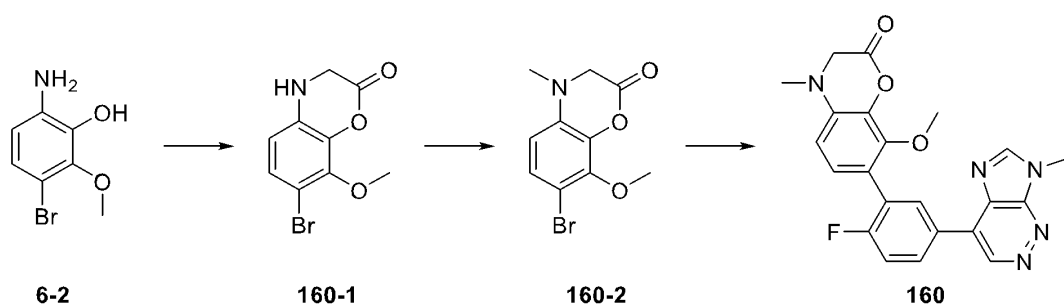
6-溴-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(100mg, 0.41mmol), 碳酸铯(400mg, 1.2mmol) 和 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(105mg, 0.49mmol)加到乙腈(6 mL), 60°C 搅拌过夜。将反应液直接上制备板分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1) 得标题化合物(60mg, 48%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=308, 310$ 。

159: 3-(2,2-二氟乙基)-6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-3-(2,2-二氟乙基)-5-甲氧基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(50mg, 0.17mmol)和(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(52mg, 0.17mmol)为原料, 得标题化合物(25mg, 31%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.37 (s, 1 H), 8.31 - 8.18 (m, 3 H), 7.34 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.26 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.30 - 5.97 (m, 1 H), 4.58 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 4.23 (dt, $J = 3.7, 13.8$ Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 1.72 - 1.68 (m, 3 H)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=470$ 。

实施例 160



160-1: 7-溴-8-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

将 6-氨基-3-溴-2-甲氧基苯酚(100mg, 0.46mmol)溶于 10mL 乙腈, 加入氯乙酰氯(273mg, 0.92mmol)和碳酸钾(127mg, 0.92mmol), 80 摄氏度下, 搅拌 2 小时, 浓缩, 得到白色固体标题化合物(100mg, 84%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 258$ 。

160-2: 7-溴-8-甲氧基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

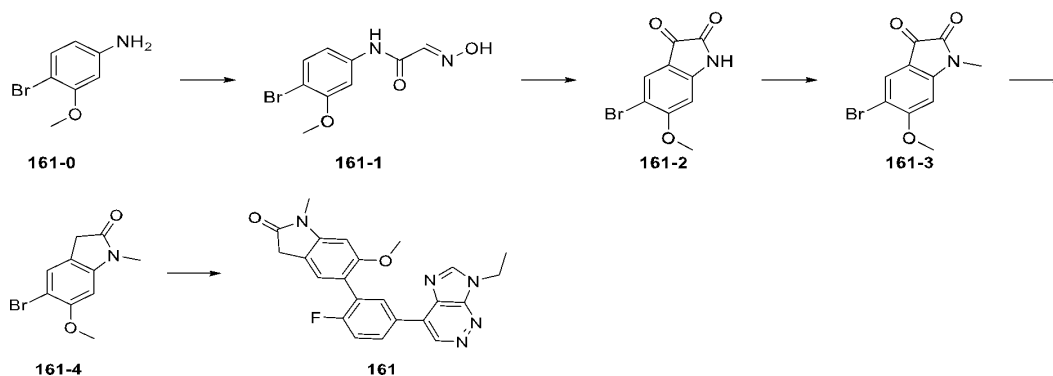
将 7-溴-8-甲氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(100mg, 0.39mmol)溶于 10mL 乙腈中, 加入碘甲烷(110mg, 0.78mmol)和碳酸铯(380mg, 1.2mmol), 室温搅拌过夜, 过滤固体, 浓缩, 制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=3: 1)得到黄色固体标题化合物(80mg, 75%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 272$ 。

160: 7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-4-基)-2-氟苯基)-8-甲氧基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

实验操作同实施例 7, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑(100mg, 0.35mmol), 7-溴-8-甲氧基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(90mg, 0.35mmol)为原料, 得到黄色固体标题化合物(45mg, 30%)。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 9.38 (s, 1 H) 8.20 - 8.33 (m, 3 H) 7.34 (t, $J=9.05$ Hz, 1 H) 7.08 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 6.85 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 4.55 - 4.77 (m, 4 H) 3.97 (s, 3 H) 2.88 (s, 3 H) 1.68 - 1.73 (m, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 434$ 。

实施例 161



161-1: (E)-N-(4-溴-3-甲氧基苯基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺

将三氯乙醛(4.4g, 30mmol)和硫酸钠(35g, 247mmol)溶于盐酸(50mL, 2M)和 75mL 水的混合溶液中, 加入盐酸羟胺(5.2g, 74mmol)的 25mL 水溶液, 加热至 60 摄氏度搅拌 30 分钟, 加入 4-溴-3-甲氧基苯胺(CAS:19056-40-7 5g, 25mmol)的 2M 盐酸溶液 50mL, 加热至 90 摄氏度搅拌 2 小时, 冷却反应液, 过滤固体, 干燥, 得到棕色固体标题化合物(5g, 74%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 273$ 。

161-2: 5-溴-6-甲氧基二氢咪唑-2,3-二酮

将 50mL 浓硫酸加热至 60 摄氏度, 加入(E)-N-(4-溴-3-甲氧基苯基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺(5g,

18mmol)升温至 90 摄氏度, 搅拌 2 小时, 冷却, 倒入冰水中, 过滤固体得到红色固体标题化合物(4g, 85%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 256$ 。

161-3: 5-溴-1-甲基-6-甲氧基二氢吡啶-2,3-二酮

将 5-溴-6-甲氧基二氢吡啶-2,3-二酮(400mg, 1.56mmol)溶于 10mL 乙腈中, 加入碘乙烷(490mg, 3.14mmol)和碳酸铯(1.5g, 4.6mmol), 加热至 50 摄氏度搅拌 2 小时, 过滤固体, 浓缩, 得到黄色固体标题化合物(400mg, 90%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 270$ 。

161-4: 5-溴-1-甲基-6-甲氧基吡啶-2-酮

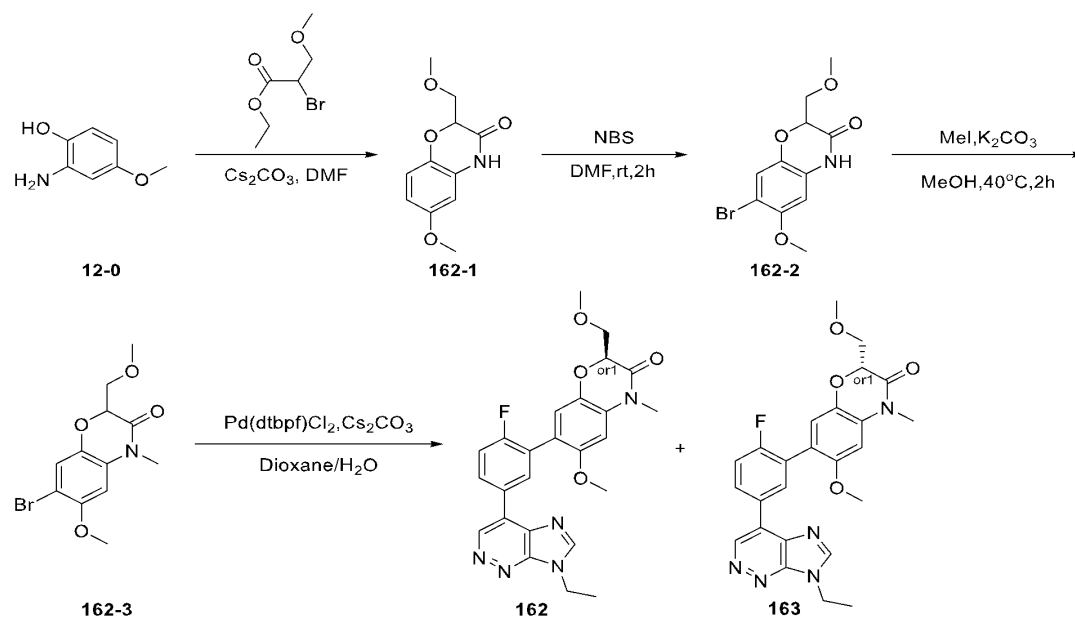
将 5-溴-1-甲基-6-甲氧基二氢吡啶-2,3-二酮(400mg, 1.4mmol)溶于 10mL 水合肼中, 加热至 130 摄氏度搅拌 3 小时, 加水, 用二氯甲烷萃取, 浓缩, 得到黄色固体标题化合物(230mg, 60%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 256$ 。

161: 5-(5-(7-乙基 7H 咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-1-甲基二氢-2-酮

实验操作同实施例 7, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(80mg, 0.28mmol), 5-溴-1-甲基-6-甲氧基吡啶-2-酮(72mg, 0.28mmol)为原料, 得到白色固体标题化合物(8mg, 7%)。

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) 9.37 (s, 1 H) 8.22 - 8.33 (m, 2 H) 8.17 (d, $J=6.85$ Hz, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 4.59 (q, $J=7.34$ Hz, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 3.55 (s, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 1.69 (t, $J=7.34$ Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 418$ 。

实施例 162、实施例 163



162-1: 6-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-2H 苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

在氮气保护下将 2-氨基-4-甲氧基苯酚(1.9 g, 13.8 mmol)和 2-溴-3-甲氧基丙酸乙酯(3 g, 15.2mmol)溶解在 20 mL N, N-二甲基甲酰胺中, 再加入碳酸铯(9 g, 27.6 mmol), 95°C反应 16 小时。反应结束后加入 50 ml 水中, 乙酸乙酯萃取(50 mLx3), 水反洗(30 ml x3), 旋干有机相, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5/1), 得到 6-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-2 氢苯并[b][1,4]噁嗪-3(4 氢)-酮(200 mg, 7%)白色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 224$ 。

162-2: 7-溴-6-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-2H 苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

在氮气保护下, 6-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-2 氢苯并[b][1,4]噁嗪-3(4 氢)-酮(200 mg, 0.09 mmol)溶解在 1.5 ml N,N-二甲基甲酰胺中, 将溶液降温至 0°C, 在此温度下, 缓慢加入 N-溴代丁二酰亚胺

(19 mg, 0.11 mmol)。室温反应 2 小时, 加入 20 ml 冰水中, 乙酸乙酯萃取(20 ml×3), 有机相旋干, 得到标题化合物(195 mg, 71.8%)淡黄色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 302$ 。

162-3: 7-溴-6-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-4-甲基-2 氢-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

在氮气保护下将在氮气保护下将 7-溴-6-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-2 氢-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4 氢)-酮(175 mg, 0.58 mmol)和加入碳酸钾(166 mg, 1.2 mmol)溶解于甲醇中, 最后加入碘甲烷(170 mg, 1.2 mmol), 40°C, 2 小时。反应结束后加入 20ml 水中, 乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 旋干有机相, 得到标题化合物(85mg, 47%)白色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 317$ 。

162: rel-(S)-7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-4-甲基-2 氢-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

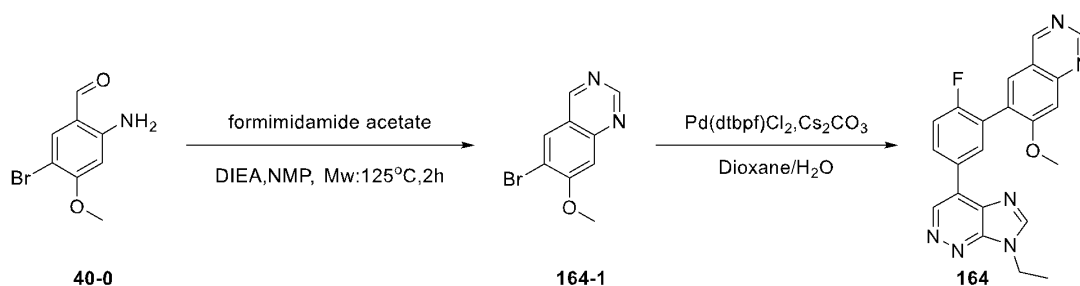
163: rel-(R)-7-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-4-甲基-2 氢-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 7-溴-6-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-4-甲基-2 氢-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(75 mg, 0.24mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(69 mg, 0.24 mmol)为原料, 得两标题化合物的混合物(40 mg, 40%)白色固体。再经过手性拆分, 得到实施例 162(第一个峰)和实施例 163(第二个峰)。拆分方法: Instrument: MG II preparative SFC (SFC-I); Column: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10 μ m; Mobile phase: A for CO₂ and B for Isopropanol; Gradient: B 55%; Flow rate: 80 mL/min; Back pressure: 100 bar; Column temperature: 38°C; Wavelength: 220nm。

实施例 162: (15 mg)白色固体。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.38 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.29–8.24 (m, 1H), 8.21 (dd, $J = 6.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.75 (dd, $J = 5.4, 3.4$ Hz, 1H), 4.58 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.99–3.90 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 1.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 478$ 。

实施例 163: (16 mg)白色固体。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 9.38 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.29–8.24 (m, 1H), 8.21 (dd, $J = 6.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.75 (dd, $J = 5.4, 3.4$ Hz, 1H), 4.58 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.99–3.90 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 1.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 478$ 。

实施例 164



164-1: 6-溴-7-甲氧基咪唑啉

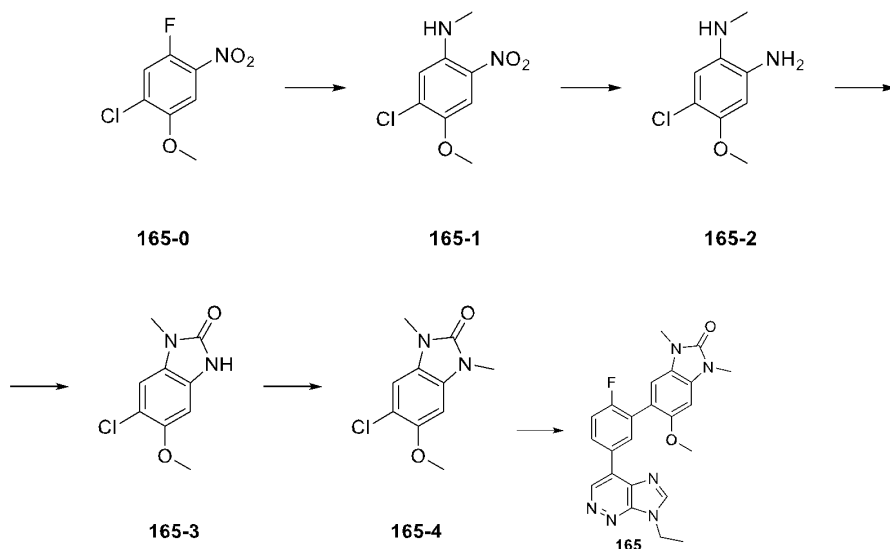
在 25°C下, 将 2-氨基-5-溴-4-甲氧基苯甲醛(80 mg, 0.35 mmol)与醋酸甲酰亚胺(305mg, 3.5mmol)和 N,N-二异丙基乙胺 (677 mg, 5.25mmol) 溶解于 NMP(3 mL)中, 并将混合物于微波条件下 125°C 反应 2 小时。将该反应液倒入水中乙酸乙酯萃取, 旋干后反向 HPLC 纯化, 冻干得灰色固体 6-溴-7-甲氧基咪唑啉(80 mg, 95%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 240$ 。

164: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基咪唑啉

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-7-甲氧基咪唑啉(70 mg, 0.29 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(83.7 mg, 0.29 mmol)为原料, 得标题化合物(34 mg, 29%)类白色固体。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.60 (s, 1H), 9.52 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.64–8.55 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.63–7.53 (m, 2H), 4.52 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 401$ 。

实施例 165

**165-1: 5-氯-4-甲氧基-N-甲基-2-硝基苯胺**

将 1-氯-5-氟-2-甲氧基-4-硝基苯 (1800 mg, 8.76 mmol) 加到甲胺醇溶液(10 mL)中, 反应于 80°C 下搅拌 5 分钟。将反应液浓缩干得粗产物(2000 mg)直接投下一步。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 217, 219$ 。

165-2: 5-氯-4-甲氧基-N1-甲基苯-1,2-二胺

将 5-氯-4-甲氧基-N-甲基-2-硝基苯胺 (2000 mg, 9.23 mmol) 和雷尼镍 (2709 mg, 46.15 mmol) 加到甲醇 (10 mL) 中, 置换氢气, 在氢气保护下于室温搅拌 2 小时。反应液过滤, 将滤液浓缩干得粗产物(1500 mg)直接投下一步。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 187$ 。

165-3: 6-氯-5-甲氧基-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

将 5-氯-4-甲氧基-N1-甲基苯-1,2-二胺 (1500 mg, 8.04 mmol) 和三光气 (2386 mg, 8.04 mmol) 加到四氢呋喃 (20 mL) 中, 在室温下搅拌 2 小时。将反应液用饱和碳酸氢钠水溶液调至碱性, 过滤, 将滤饼浓缩干得粗产物 (1500 mg) 直接投下一步。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 213$ 。

165-4: 5-氯-6-甲氧基-1,3-二甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

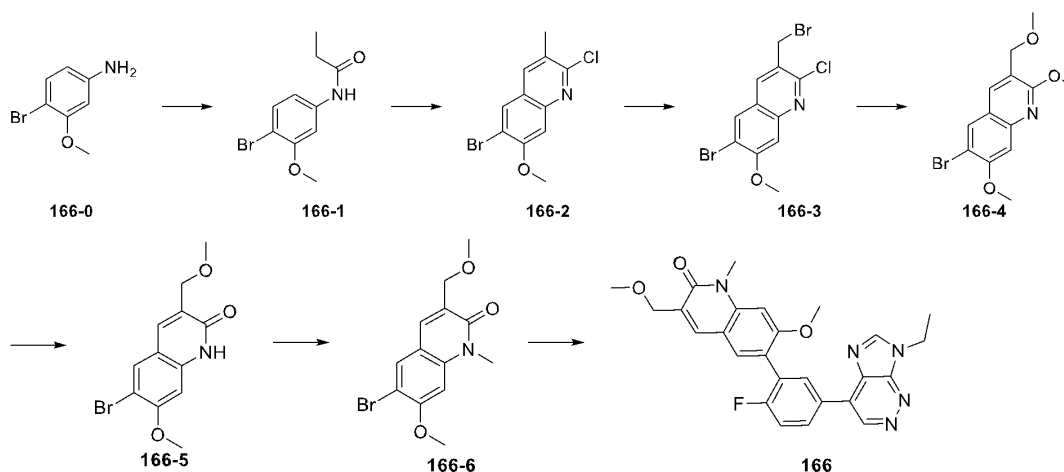
将 6-氯-5-甲氧基-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(500 mg, 2.35 mmol), 碘甲烷(672 mg, 4.70 mmol)和碳酸铯(2297 mg, 7.05 mmol) 依次加到乙腈(10 mL) 中, 在 80°C 下搅拌 1 小时。反应液过滤, 将滤液浓缩干经薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=30/1)分离得标题化合物(230 mg, 43%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 227$ 。

165: 5-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基-1,3-二甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

实验操作同实施例 4, 以 5-氯-6-甲氧基-1,3-二甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(200 mg, 0.88 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(252 mg, 0.88 mmol)为原料, 得标题化合物 (90 mg, 24%)。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.38 (s, 1 H), 8.30 - 8.23 (m, 2 H), 8.20 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.34 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 4.58 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 1.67 (br. s., 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 433$ 。

实施例 166

**166-1: N-(4-溴-3-甲氧基苯基)丙酰胺**

将乙腈(1.8 g)、4-溴-甲氧基苯胺(2.25 g, 11 mmol) 和水(9.0 g) 加入反应器并将混合物加热至约 60°C。缓慢加入丙酸酐(2.17 g)。反应混合物在 60°C下搅拌 1 小时。当反应完成时, 加入水使固体沉淀。在 20°C收集结晶化合物, 用水洗涤并最后在真空干燥得到 N-(4-溴-3-甲氧基苯基)丙酰胺(2.6 g, 92%)白色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 258.0$ 。

166-2: 6-溴-2-氯-7-甲氧基-3-甲基喹啉

将 N-(4-溴-3-甲氧基-苯基)丙酰胺(2.6 g, 10 mmol), 二甲基甲酰胺(1.02 g) 和 甲苯(0.97 g)加入注射器中。将形成的溶液缓慢加入另一个含有三氯化磷(5.31 g, 34.7 mmol)和 甲苯(1.13 g)的反应器中, 同时保持温度在 20 至 30°C之间。然后将反应混合物在约 30°C下再搅拌 1 小时。再将混合物加热至约 80°C的反应温度并搅拌约 1 小时。之后, 将混合物冷却至室温。将反应液倒入冰水(50 mL)中, 乙酸乙酯(60 mL×3)萃取, 浓缩, 柱层析(石油醚:乙酸乙酯=6:1)纯化得 6-溴-2-氯-7-甲氧基-3-甲基喹啉(2.3g, 收率 53%)白色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 286.0$ 。

166-3: 6-溴-3-(溴甲基)-2-氯-7-甲氧基喹啉

将 6-溴-2-氯-7-甲氧基-3-甲基喹啉(2.3 g, 8.04 mmol), N-溴代丁二酰亚胺(1.43 g, 8.04 mmol), 过氧苯甲酰(389 mg, 1.2 mmol), 四氯化碳(50 mL)加入反应瓶中, 在 90°C反应 16 小时。反应液直接旋干, 正相柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=19:1)得到 3-(4-氯-3-(甲氧基甲基)苯基)-6-(甲氧基甲基)哒嗪(1.5 g, 51.0 %)黑色油状液体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 366.0$ 。

166-4: 6-溴-2,7-二甲氧基-3-(甲氧基甲基)喹啉

将 3-(4-氯-3-(甲氧基甲基)苯基)-6-(甲氧基甲基)哒嗪(300 mg, 0.82mmol)用四氢呋喃(20 mL)溶解后, 加入甲醇钠的甲醇溶液(1.6 mL, 80 mmol)室温下搅拌 16 小时。当反应完成时, 直接浓缩得到 6-溴-2,7-二甲氧基-3-(甲氧基甲基)喹啉(250 mg, 97.8%)白色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 312.0$ 。

166-5: 6-溴-7-甲氧基-3-(甲氧基甲基)喹啉-2(1H)-酮

将 6-溴-2,7-二甲氧基-3-(甲氧基甲基)喹啉(250 mg, 0.8 mmol)和盐酸的 1,4-二氧六环溶液(20 mL, 4 Mol/L)加入反应瓶中, 在 125°C 下回流 2 小时后反应完毕浓缩, 得 6-溴-7-甲氧基-3-(甲氧基甲基)喹啉-2(1H)-酮(200 mg, 83.8%)白色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 298.0$ 。

166-6: 6-溴-7-甲氧基-3-(甲氧基甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

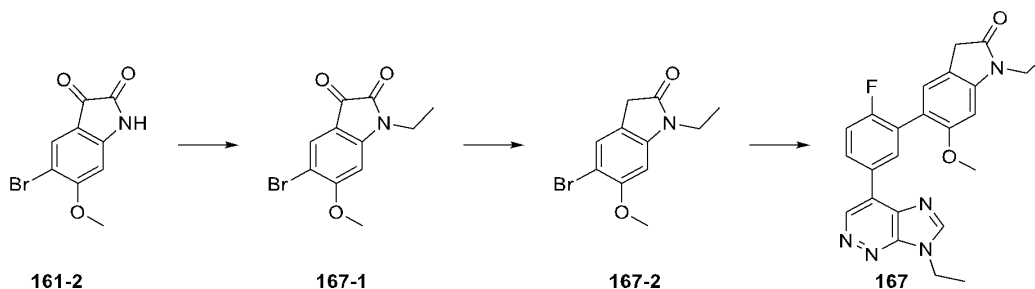
将 6-溴-7-甲氧基-3-(甲氧基甲基)喹啉-2(1H)-酮(200 mg, 0.67 mmol)加入四氢呋喃(10 mL)中, 0°C 下加入 NaH(40 mg, 1.0 mmol)并搅拌 30 分钟后, 加入碘甲烷(284 mg, 2.0 mmol), 加完室温搅拌 2 h。反应液倒入冰水(20 mL)中, 乙酸乙酯(60 mL×3)萃取, 浓缩, 柱层析(石油醚:乙酸乙酯=7:1)纯化得 6-溴-7-甲氧基-3-(甲氧基甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮(160 mg, 收率 76%)白色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 312.0$ 。

166: 6-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-7-甲氧基-3-(甲氧基甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

实验操作同实施例 1, 以 6-溴-7-甲氧基-3-(甲氧基甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮(63 mg, 0.2 mmol), (5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)硼酸(58 mg, 0.2 mmol)为原料, 得标题化合物(65 mg, 68 %)类白色固体。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 11.0, 5.3 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.60 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 1.70 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 474.0。

实施例 167

**167-1: 5-溴-1-乙基-6-甲氧基二氢咪唑-2,3-二酮**

将 5-溴-6-甲氧基二氢咪唑-2,3-二酮(400mg, 1.56mmol)溶于 10mL 乙腈中, 加入碘乙烷(490mg, 3.14mmol)和碳酸铯(1.5g, 4.6mmol), 加热至 50 摄氏度搅拌 2 小时, 过滤固体, 浓缩, 得到黄色固体标题化合物(400mg, 90%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 284。

167-2: 5-溴-1-乙基-6-甲氧基咪唑-2-酮

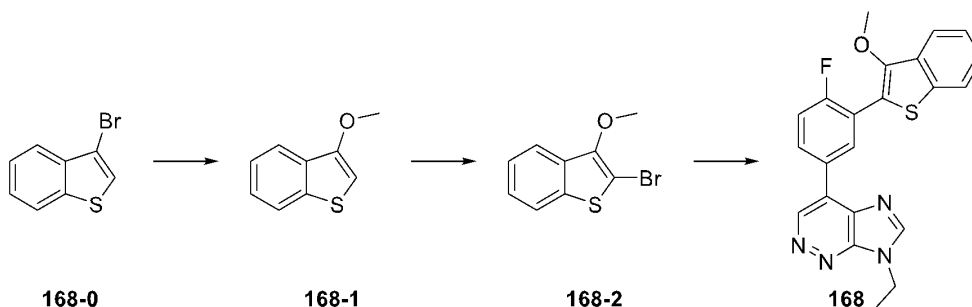
将 5-溴-1-乙基-6-甲氧基二氢咪唑-2,3-二酮(400mg, 1.4mmol)溶于 10mL 水合肼中, 加热至 130 摄氏度搅拌 3 小时, 冷却, 加水稀释, 用二氯甲烷萃取, 浓缩, 得到黄色固体标题化合物(230mg, 60%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 270。

167: 1-乙基-5-(5-(7-乙基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-4-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基咪唑-2-酮

实验操作同实施例 7, 以 7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(240mg, 0.84mmol), 5-溴-1-乙基-6-甲氧基咪唑-2-酮(230mg, 0.84mmol)为原料, 得到白色固体标题化合物(57mg, 16%)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 9.36 (s, 1 H) 8.21 - 8.34 (m, 2 H) 8.18 (d, J=6.85 Hz, 1 H) 7.33 (t, J=9.05 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 4.58 (q, J=7.34 Hz, 2 H) 3.74 - 3.92 (m, 5 H) 3.53 (s, 2 H) 1.69 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 1.33 (t, J=7.09 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 432。

实施例 168

**168-1: 3-甲氧基苯并[b]噻吩**

3-溴苯并[b]噻吩(500mg, 2.35mmol), 甲醇钠(1267mg, 23.5mmol), 氧化铜(93mg, 1.18mmol), 碘

化亚铜(22mg, 0.12mmol), 碘化钾(19mg, 0.12mmol)加到 N,N-二甲基甲酰胺(5ml), 甲醇(5ml)中, 密封管中 120°C反应过夜。反应液加入水(30ml), 乙酸乙酯萃取, 有机相合并, 饱和氯化钠水溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱色谱(纯石油醚)得标题化合物无色油状液体(308mg, 80%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 165。

168-2: 2-溴-3-甲氧基苯并[b]噻吩

3-甲氧基苯并[b]噻吩(308mg, 1.88mmol), N-溴代丁二酰亚胺(368mg, 2.07mmol)加到二氯甲烷(5ml)中, 25°C搅拌 30 分钟。反应液抽滤, 浓缩, 制备薄层色谱(纯石油醚)得标题化合物粉色油状液体(311mg, 68%)。 1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.72 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.39 - 7.31 (m, 2 H), 4.05 (s, 3 H)。

168: 7-乙基-4-(4-氟-3-(3-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪

7-乙基-4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪(59mg, 0.16mmol), 2-溴-3-甲氧基苯并[b]噻吩(97mg, 0.4mmol), 碳酸铯(104mg, 0.32mmol), 四(三苯基膦)钼(9mg, 0.008mmol)加到 1,4-二氧六环(2ml)和水(0.2ml)中, 氩气保护下, 100°C反应 4 小时。反应液抽滤, 浓缩, 制备薄层色谱(石油醚/二氯甲烷/甲醇=20/30/1)得标题化合物淡黄色固体(6mg, 9%)。

1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 9.43 (br. s., 1 H), 8.68 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.31 (br. s., 2 H), 7.90 - 7.76 (m, 2 H), 7.41 (br. s., 3 H), 4.60 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.93 (br. s., 3 H), 1.70 (t, J = 6.4 Hz, 3 H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ = 405。

实验例

细胞系构建和传代培养

α 亚基、 β 亚基和 γ 亚基对形成一个完整的功能型 $GABA_A$ 受体是必不可少的。在该实施例例中, 本发明通过脂质体转染法 (Felgner, P.L., *et al.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 1987, 84: 7413-7417) 构建并分别筛选出稳定表达人源 $\alpha 1$ - $GABA_A$ 受体 ($\alpha 1$ - $GABA_A R$) 和 $\alpha 2$ - $GABA_A$ 受体 ($\alpha 2$ - $GABA_A R$) 的 HEK293 细胞。 $\alpha 1$ - $GABA_A R$ -HEK293 细胞模型同时表达 $\alpha 1$ 亚基 (蛋白序列见 GenBank 登录号: NM_000806.5)、 $\beta 3$ 亚基 (蛋白序列见 GenBank 登录号: NM_000814.5) 和 $\gamma 2$ 亚基 (蛋白序列见 GenBank 登录号: NM_000816.3)。 $\alpha 2$ - $GABA_A R$ -HEK293 细胞模型同时表达 $\alpha 2$ 亚基 (蛋白序列见 GenBank 登录号: NM_000807.4)、 $\beta 3$ 亚基 (蛋白序列见 GenBank 登录号: NM_000814.5) 和 $\gamma 2$ 亚基 (蛋白序列见 GenBank 登录号: NM_000816.3)。

将以上细胞系进行传代培养。扩增 $\alpha 2$ - $GABA_A R$ -HEK293 细胞用于化合物对 $GABA_A$ 受体的苯二氮卓位点 (BZD) 亲和力测试。 $\alpha 1$ - $GABA_A R$ -HEK293 细胞和 $\alpha 2$ - $GABA_A R$ -HEK293 细胞在传代过程中部分悬浮细胞铺在用 Poly-D-Lysine (多聚赖氨酸) 预处理的玻片上用于电生理测试 (方法参照专利 CN 107344936 A 第 0586 段)。

本发明化合物对 $\alpha 2$ - $GABA_A$ 受体的亲和活性

通过竞争 3H -flunitrazepam (同位素 3H 标记的氟硝西泮) 与稳定表达人源 $\alpha 2$ - $GABA_A R$ -HEK293 细胞的膜蛋白 BZD 位点结合来测定化合物对 $\alpha 2$ - $GABA_A$ 受体的亲和力。

膜制备: 细胞悬浮于 50 mM Tris-HCl 缓冲液 (pH=7.4) 中, 在冰上经匀浆机匀浆 20 秒 10 次, 4°C, 1000g 离心 10min。取上清, 重复以上步骤。将上清在 4°C (33800g; Thermo (赛默飞), rotor (转子): A27-8x50) 离心 60min, 取沉淀重悬于 Tris 缓冲液 (50 mM Tris-HCl, 10 mM $MgCl_2$, 0.5 mM EDTA, 10% glycerol) 中。测定蛋白质含量 (基于铜离子还原法的 BCA (二辛可宁酸) 蛋白定量测试法, BCA 试剂盒购自 Pierce (安诺伦生物)), 制备 1 mL 等分物, -80°C 保存。

放射性配体竞争结合试验: 本试验在 200 μ L 体系中 (96 孔板) 进行, 其中有装有 100 μ L 细胞膜。 3H -flunitrazepam 的浓度为 1 nM, 待测化合物的浓度在 1×10^{-5} - 10^{-6} M 范围内。以 flumazenil (氟马唑尼) 为对照。低信号对照孔 (Low control, LC) 加入 1 μ L 2 mM flumazenil (终浓度 10 μ M), 高信号对照孔 (High control, HC) 加入 1 μ L 二甲基亚砜。最终靶点膜蛋白的浓度为 5 μ g/孔。所有待测化合物样品储存液均为 10 mM 二甲基亚砜溶液。样品工作浓度为将所有样品用二甲基亚砜稀释至 0.2 mM, 然后进行 4 倍连续梯度稀释, 共 8 个浓度梯度。用封板膜将 96 孔板密封, 然后置于室温摇床孵育 1 小时。同时用浸板缓冲液 (0.3% PEI (聚乙炔亚胺),

购自: sigmaaldrich (西格玛奥德里奇), 型号: P314), 4°C保存)浸泡 GF/C 过滤板, 至少 0.5 小时。结合孵育完毕用细胞收集器收集到 GF/C 过滤板上, 用洗板缓冲液(50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 4°C保存)洗 4 次。50°C烘箱干燥 1 小时后把干燥好的 GF/C 过滤板底部封膜, 用液体闪烁计数法检测滤膜残留放射性, 每孔加入 50 μ L 闪烁液, 并密封, 使用 Microbeta² (微孔板计数器, 购自: PerkinElmer(珀金埃尔默仪器), 型号: CNLL0153)读数。计算待测样品对 ³H-flunitrazepam 与 GABA_A 受体膜蛋白结合的抑制活性, 通过量效曲线拟合(GraphPad Prism 5 软件)计算各待测样品的 IC₅₀, 并通过 IC₅₀ 计算样品的 Ki, 从而评估化合物与 α 2-GABA_A 受体 BZD 位点的结合能力。

通过上述测定化合物与表达人源 α 2-GABA_AR-HEK293 细胞膜蛋白 BZD 位点结合亲和力的方法获得的代表性检测结果如表 3 所示。

本发明化合物对不同亚型 GABA_A 受体的功能活性

通过电生理的方法检测待测药物对 α 1-GABA_A 受体和 α 2-GABA_A 受体的正向调控活性。具体方法如下所示:

化合物浓度设定: 化合物筛选使用的化合物终浓度均为 100 nM。对于表达 α 1-GABA_A 受体的细胞系, GABA 浓度为 0.05~0.07 μ M (约 EC₂₋₄); 对于表达 α 2-GABA_A 受体的细胞系, GABA 浓度为 0.10~0.11 μ M (约 EC₇₋₈)。电生理试验采用全细胞膜片钳技术, 该方法可参照文献(Nickolls, S.A., et al. British Journal of Pharmacology, 2018, 175: 708-725)报道的方法。电生理用细胞外液(ECS)成分如下: 150 mM NaCl, 5 mM KCl, 2.5 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES 和 10 mM glucose (pH 7.4); 电生理用电极内液(ICS)配方如下: 140 mM CsCl, 11 mM EGTA, 10 mM HEPES, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 4 mM MgATP, 2 mM TEA (pH 7.3)。将 GABA (γ -氨基丁酸)粉末用纯水配制成母液, 在稀释于 ECS 中; 化合物先用二甲亚砜配制成为 4 mM 的母液, 再逐步稀释相应浓度的 GABA-ECS 中。溶液均在电生理测试前新鲜配制。

电生理信号采集使用 EPC 10 放大器及 PatchMaster 软件(HEKA)或 Axon700B 放大器及 Clampex 软件(AXON)。记录电极使用硼硅酸盐(borosilicate)玻璃拉制, 电极电阻为 4~6 M Ω 。胞外给药采用 ALA-VC-8PG™系统。选取单个独立生长的细胞, 玻璃电极与细胞形成良好封接后破膜, 形成全细胞模式。将细胞膜电位被钳制在 -60 mV, Gap-free 模式下记录。试验时, 先在胞外施加约 20 秒的细胞外液。待基线(I_{prebaseline})稳定后, 将胞外液切换至 GABA-ECS。此时, 可以检测到 GABA 引起的电流(I_{gaba})。大约 10~20 秒, 待电流稳定后, 将胞外液切换至化合物和 GABA-ECS 的混合溶液, 直到此时可以检测到化合物和 GABA 共同引起的电流(I_{treatment})。最后, 将溶液切换至细胞外液, 记录 20~40 秒终止试验。只有基线平稳、对照电流大小 (I_{gaba} - I_{prebaseline}) 绝对值大于 40 pA 且 10~20 秒内电流相对平稳的细胞才会用于化合物测试。

α 1-GABA_AR 和 α 2-GABA_AR 的正向别构调节活性的实验结果分析采用 PatchMaster v2x90.1 或 PatchMaster v2x90.3 软件(EPC 10 放大器)和 Clampex10.6 软件 (Axon700B 放大器)。各阶段的电流值按相应条件下稳定后电流的平均值计算。我们将对照电流定义为 I_{gaba}-I_{prebaseline}, 化合物处理后电流定义为 I_{treatment}-I_{prebaseline}。化合物的别构调节活性以百分比表示, 按以下公式计算: 功能活性=[(I_{treatment}-I_{gaba})/(I_{gaba}-I_{prebaseline})] $\times$ 100%。如果数值为负, 则表示测试化合物对 GABA 受体的调节作用为反向别构调节。如果数值为正, 则表示测试化合物对 GABA 受体的调节作用为正向别构调节。为了方便比较, 以阳性化合物 WO2014091368A1 实施例 4 (CVL-865) 作为参照物, 进行归一化, 即正向别构调节活性=[化合物的功能活性/阳性化合物的功能活性] $\times$ 100%。化合物对 α 1-GABA_A 受体和 α 2-GABA_A 受体的正向别构调节活性测试结果如表 3 所示。

体外微核试验

1、遗传毒性研究指导原则

本实验设计基于实验目的, 遵循下列实验设计指导原则:

(1) 2016 年修订的 OECD 化学品测试准则 487, 体外哺乳动物细胞微核试验;

(2) 2011 年 11 月生效的 ICH S2(R1): 人用药物遗传毒性试验和结果分析指导原则。

2、材料和方法

实验系统和选择理由：本实验使用中国仓鼠卵巢细胞（CHO-WBL 细胞）作为实验系统，该细胞系核型含有 21 条染色体，生长周期为 12 到 13 小时。CHO-WBL 细胞最初来源于美国三藩市加利福尼亚大学的 S. Wolff 博士，后在纽约哥伦比亚大学 A. Bloom 博士的实验室克隆，后被马里兰州 Litton Bionetics 实验室 S. Galloway 博士再次克隆。细胞储备液储存在液氮中。每一批次的细胞储备液都鉴定了细胞核型，并经检测证明未被支原体污染。细胞克隆后传代数将不会超过 15 次。之所以选择中国仓鼠卵巢细胞，是因为在 OECD 化学品测试指导原则 487 中推荐使用该细胞系，并被证明对许多种致染色体断裂剂/非整倍体诱变剂敏感（Marilyn J. et al., 2006）。

培养基和细胞生长条件：中国仓鼠卵巢细胞培养在 McCoy's 5A 全培养基中（McCoy's 5A 全培养基补充加入 10% 胎牛血清、2 mM GlutaMAX™ 培养基、100 units/mL 青霉素和 100 µg/mL 链霉素），在标准环境中生长（温度 37°C、CO₂ 浓度为 5% 的高湿度培养箱）。给药前一天，将处于指数生长期的 CHO-WBL 细胞按照 8×10³ 个细胞/400µL McCoy's 5A 全培养基/孔接种到八孔细胞培养玻片上。

代谢活化系统：体外代谢活化系统（Maron and Ames, 1983）包含 β-萘黄酮和苯巴比妥诱导的大鼠肝脏微粒体匀浆（简称 S9）和一个 NADPH 生成系统（即 NADP 二钠加异柠檬酸三钠）。S9 从齐氏生物科技有限公司购买，使用前保存在 -75 °C 冰箱里。S9 匀浆的制备方法：将 β-萘黄酮和苯巴比妥单次腹腔注射雄性 Sprague Dawley 大鼠，取材制备。

S9 代谢活化系统的制备：先将 NADP 二钠盐和异柠檬酸三钠盐溶解在不含血清培养基中，制成核心溶液，并用 0.22 µm 的滤头过滤除菌。临用前，将 S9 匀浆融化，将 S9 代谢活化系统的各组分按照如下表 2 所示比例混匀。

表 2 S9 代谢活化系统组分及配比

组分	暴露培养基中的终浓度
NADP 二钠盐	0.8 mg/mL
异柠檬酸三钠盐	1.5 mg/mL
S9 匀浆	10 µL/mL
备注：S9 匀浆在暴露培养基中的终浓度为 1% (v/v)。	

剂量探索实验：在剂量探索实验中，每个给药处理系列中设立 8 个给药浓度。受试物每个浓度设 1 孔细胞。在 ICH 指导原则 S2 (R1) 中，当不受限于受试物在溶剂/培养基中的溶解度或受试物的细胞毒性时，推荐的最高浓度为 1 mM 或 0.5 mg/mL，取较低者。然而，若受限于溶解度，测试的最高浓度为在显微镜下培养基中可见少量沉淀的最低浓度。为了确保能够达到在培养基中的溶解度上限，可以测试多达 4 个含有可见沉淀的浓度。

给药处理：S9 代谢活化 3 小时给药系列中，将每孔中培养基吸掉，参照 ICH S2 (R1) 指导原则，添加含有合适浓度受试物/对照品的不含血清 McCoy's 5A/S9 混合物培养基。

非代谢活化 3 小时给药系列中，将每孔中培养基吸掉，添加含有合适浓度受试物/对照品的 McCoy's 5A 全培养基。

将细胞放在标准条件下孵育 3 小时，3 小时后，将各孔中旧培养基吸掉，用 McCoy's 5A 全培养基洗 2 次。每孔加入含有细胞松弛素 B（培养基中终浓度为约 3 µg/mL）的 McCoy's 5A 全培养基，接着培养 21 小时直至收获。

对于非代谢活化 24 小时给药系列，处理方式与非代谢活化 3 小时给药系列类似，不同之处在于细胞将与受试物/对照品在含有细胞松弛素 B（培养基中终浓度为约 3 µg/mL）的全培养基中培养 24 小时（±30 分钟）。

玻片制备：收获时，倒掉八孔玻片中的培养基，用吸水纸吸干，每孔中加入 75 mM KCl 低渗液，然后将细胞连续更换两次固定液（无水甲醇：冰醋酸，3：1 v/v）固定 5 分钟，风干。避光条件下，用吖啶橙染色并风干。

计数细胞毒性：通过低倍镜检查呈现出来的染色情况，评估每张玻片的所有孔的可被分析的可能性（足够数量的细胞）。在荧光显微镜下，每孔分析至少 500 个细胞，分别计数含有的单核、双核和

多核细胞的数目，以计算胞质分裂阻断增殖指数（CBPI）。

用 CBPI 评估受试物的细胞毒性。CBPI 的计算公式如下：

$$CBPI = \frac{\text{单核细胞数} + (2 \times \text{双核细胞数}) + (3 \times \text{多核细胞})}{\text{细胞总数}};$$

$$\% \text{ 细胞毒性} = 100 - 100 \{ (CBPI_T - 1) / (CBPI_C - 1) \};$$

其中，T=受试物处理培养组，C=溶媒对照培养组。

当 CBPI 为 1 时，等于 100% 的细胞毒性。

微核主实验：微核主实验将 CHO-WBL 细胞暴露于受试物的 3-8 个浓度下，同时设立与溶剂组相同处理的阳性对照组（环磷酰胺一水合物）和溶媒对照组（二甲基亚砜），每个剂量组均设 2 孔细胞。在非活化测试系统中，给药时间为 3 和 24 小时，在 S9 活化测试系统中，受试物暴露时间为 3 小时。受试物测试的上限取决于它在培养基中的溶解度，但总的来说不会超过最大浓度 1 mM 或 0.5 mg/mL，取较低者。选择微核频率分析的最高剂量时，该受试物剂量组与相应溶媒对照组相比细胞毒性应不超过 50% 太多。若最高浓度不受限于细胞毒性，为了达到培养基中溶解度上限，可以测试多个含有可见沉淀的剂量，且最高剂量组的培养基中可见少量可识别的沉淀。

选择微核分析的剂量：CHO-WBL 细胞微核分析剂量的选择将取决于受试物的细胞毒性。选择用于评估的最高剂量将诱导不超过 50% 太多的细胞毒性。至少再分析两个更低的剂量组（在中等细胞毒性到非细胞毒性范围内，如适用）。若受试物没有细胞毒性，则选择在给药末期在显微镜下可以观察到沉淀的剂量，或者最大待测浓度（1 mM 或 0.5 mg/mL，取较低者）为用于微核分析的最高浓度。

计数微核频率：所有选择作微核分析的玻片均用随机生成的盲码标注，以减少读片的主观性，盲码由不参与读片的人员制作。盲码标记的片子标签中包含以下信息：实验编号、处理系列和随机数字。

每一剂量组分析 2000 个双核细胞（每孔 1000 个），以计数含有微核的双核细胞频率。

双核细胞应符合下列标准才可计数：

a. 具有完整的细胞膜；b. 两个子核大小相等。

微核的判断标准如下：

a. 微核具有与主核类似的荧光强度。b. 微核应游离于细胞质中。c. 微核边缘光滑，直径小于等于主核直径的三分之一。

玻片在签署实验报告前废弃。

数据

数据报告：给药组的细胞毒性根据与对应的溶媒对照相比的细胞毒性来判定并作呈列。微核主实验中每一孔和每一剂量组的微核频率也作呈列。

统计分析：使用 Fisher's 确切概率法比较给药组与相应溶媒对照组含有微核的双核细胞发生频率差异的显著性。作多重比较时，P 值经过 Bonferroni 校正。多组数据比较时，用 Cochran-Armitage 检验来检测剂量效应关系。

当 $P \leq 0.05$ 时，可认为差异具有显著性。

实验有效性标准：一个可接受的遗传毒性测试必须满足以下标准：溶媒/阴性对照微核细胞的频率必须与历史阴性对照数据具有可比性。应该至少有三个可被分析的浓度。阳性对照微核细胞的比例应该和平行溶媒/阴性对照组相比有统计学上的显著的升高（ $p \leq 0.05$ ）。

实验结果的评判标准：在该实验有效前提下，根据指导原则 ICH S2(R1)，试验结果判定，需结合不同给药处理条件下（加 S9 给药 3 小时，不加 S9 给药 3 小时，不加 S9 给药 24 小时），不同受试物浓度下，微核率的结果，参照试验结果的评判标准，综合分析判定受试物的体外微核结果为阴性，阳性或可疑阳性，结果以阴性表示为佳。具体标准评估实验结果如下：

阳性：若受试物同时满足以下标准，可认为该受试物为阳性：在一个或多个剂量组中观察到微核细胞频率与平行溶媒对照组相比显著性增加。微核频率的增加具有剂量效应关系。在一个或多个剂量组中观察到微核细胞频率超出实验室阴性历史数据范围。

阴性：若以上三点均不符合，可认为该受试物为阴性。

可疑阳性：若一个受试物仅部分满足以上三点，应科学地判断。浓度相关效应的迹象被认为是有益的，但在评价阳性结果时并不是必要的。将考虑生物相关性，例如浓度范围内和浓度之间的反应一致性，以及（如适用）实验之间的反应一致性，或仅在高或极强细胞毒性浓度下发生的效应。

本发明各化合物对 $\alpha 2$ -GABA_A 受体的亲和活性以及对 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ -GABA_A 受体的正向别构调节活性结果见下表 3，体外微核测试的结果如表 4 所示。

需要注意的是，由于本发明所述化合物的优势在于受体较高的选择性而不仅仅在于药物的绝对活性，同时考虑到在不同的检测体系下，化合物的功能活性绝对值会有一定差异，不具有可比性，因此，为了方便比较，本发明实验在同一检测系统下同步检测对照和涉及的化合物，并以阳性化合物 WO2014091368A1 实施例 4（CVL-865）作为参照物，进行归一化处理，即正向别构调节活性=[化合物的功能活性/阳性化合物的功能活性]×100%，具体结果见下表 3。

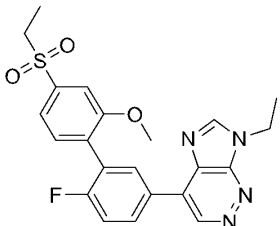
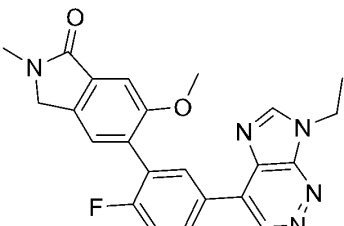
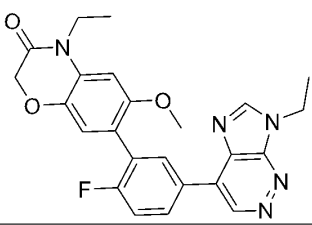
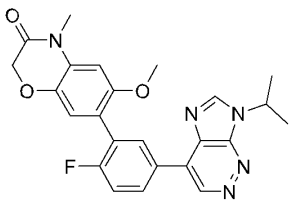
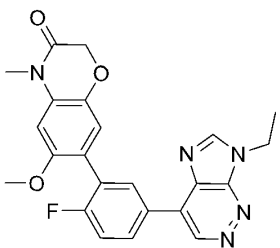
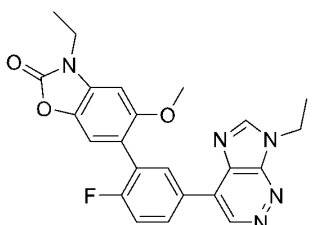
表 3 化合物对 $\alpha 2$ -GABA_A 受体的亲和活性以及对 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ -GABA_A 受体的正向别构调节活性

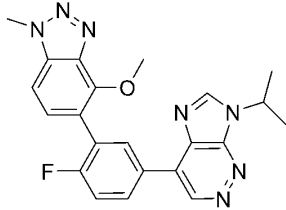
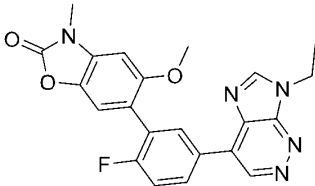
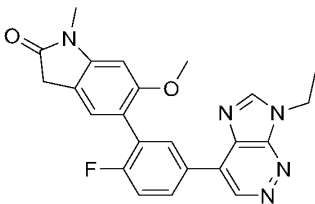
序号	$\alpha 2$ Ki (nM)	$\alpha 1$ -GABAA	$\alpha 2$ -GABAA
CVL-865	2.23	100%	100%
1	6	13%	151%
8	4.76	79%	130%
10	26.91	1%	98%
11	16.42	75%	97%
16	11.63	38%	104%
17	14.43	47%	125%
18	13.93	30%	106%
22	10.04	53%	115%
26	8.95	48%	120%
28	8.56	38%	115%
31	6.85	13%	96%
34	5.71	70%	124%
35	7.73	80%	134%
36	5.73	25%	137%
42	2.92	27%	145%
49	9.16	58%	94%
51	3.44	14%	90%
52	3.95	17%	106%
53	3.78	21%	94%
55	2.43	21%	81%
63	3.51	37%	81%
69	3.09	56%	102%
70	0.50	-27%	90%
74	6.99	9%	104%

76	2.43	61%	107%
77	1.13	66%	104%
78	3.91	10%	110%
81	2.34	-25%	83%
87	3.38	3%	114%
93	8.32	79%	115%
99	4.31	-2%	106%
101	4.46	56%	157%
111	3.35	64%	102%
112	7.62	64%	171%
114	9.97	68%	107%
115	16.38	-25%	85%
117	15.22	37%	86%
119	15.43	-10%	86%
121	3.02	-6%	90%
122	4.76	39%	125%
123	7.70	33%	95%
126	5.22	-35%	90%
129	3.23	56%	128%
130	4.80	36%	139%
133	12.70	16%	130%
135	28.20	68%	142%
139	13.18	35%	122%
141	9.15	37%	105%
142	4.54	36%	99%
157	23.33	50%	99%
161	8.70	65%	118%
162	14.51	42%	114%
164	9.24	29%	122%
166	2.39	12%	128%
167	13.87	35%	125%

本发明实施例化合物对比参考化合物 CVL-865，选择性更好，在保持适当的 $\alpha 2$ -GABA_A 受体亲和力和电生理活性的情况下，使 $\alpha 1$ -GABA_A 受体电生理活性小于 CVL-865，这样在维持体内药效的同时，有更小的副作用。

表 4 体外微核测试的结果

实施例	结构	体外微核测试结果
专利 WO2014091368A1 实施例 4 (CVL-865)		阳性
专利 WO2015189744A1, 实施例 1		阳性
实施例 31		阴性
实施例 36		阴性
实施例 42		阴性
实施例 52		阴性

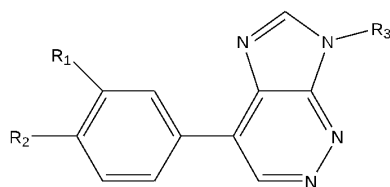
实施例 69		阴性
实施例 87		阴性
实施例 161		阴性

由体外微核结果可见，本发明化合物具有更好的遗传毒安全性，有更好的成药性。

显然，上述实施例仅仅是为清楚地说明所作的举例，而并非对实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说，在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。而由此所引伸出的显而易见的变化或变动仍处于本发明创造的保护范围之中。

权 利 要 求 书

1、一种式(1)所示咪唑并吡嗪取代苯环类化合物及其衍生物、立体异构体、互变异构体、前体药物、药学上可接受的盐、无定形物、同位素体、多晶型物或溶剂合物：



式(1)

其中，

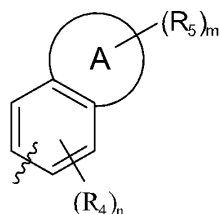
所述 R_1 为取代或者未取代的苯环与杂环形成的稠合基；

所述 R_2 选自 H、卤素、OH、C1-C6 烷氧基或 CN；

所述 R_3 选自 H、取代或者未取代的直链或者支链 C1-C6 烷基或取代或者未取代的 C3-C6 环烷基。

2、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，形成所述 R_1 所示稠合基的杂环为含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 5-7 元饱和或不饱和的单环或双环基团。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其特征在于，所述 R_1 具有如下式 (M) 所示的结构：

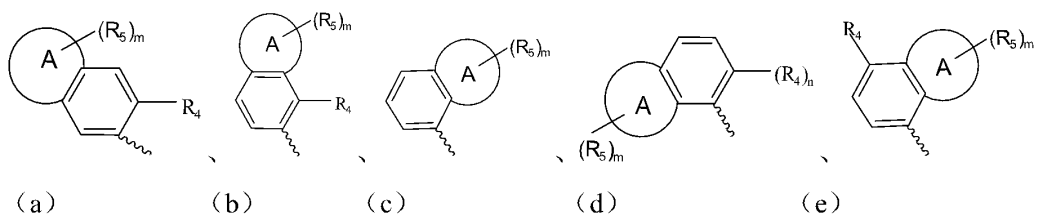


(M)；

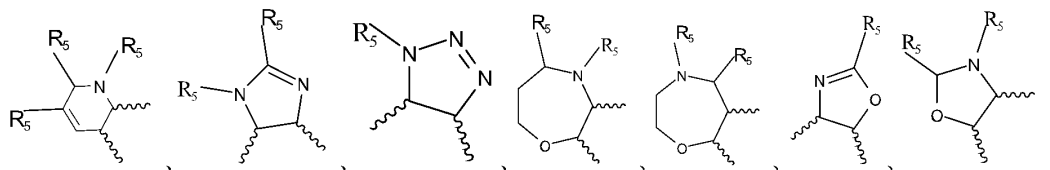
其中，m 为 1、2 或 3，n 为 1 或 2， 表示连接位点；

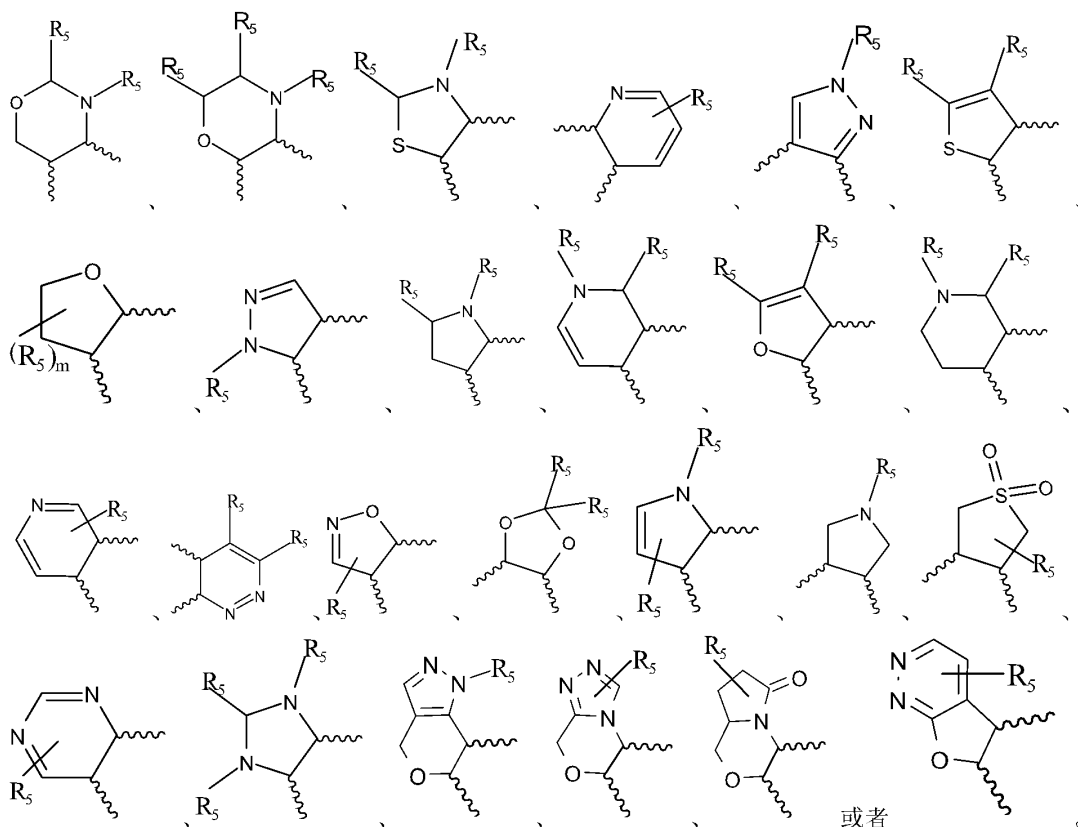
所述 A 环是指含有选自 N、O 或 S 中至少一种杂原子的 5-7 元饱和或部分不饱和的单环或双环。

4、根据权利要求 3 所述的化合物，其特征在于，当所述 R_1 具有如式 (M) 所示结构时，所述 R_1 具有如下 (a) - (e) 所示的结构：



5、根据权利要求 3 或 4 所述的化合物，其特征在于，当所述 R_1 具有如式 (M) 所示结构时，所述 A 环可选自如下结构：





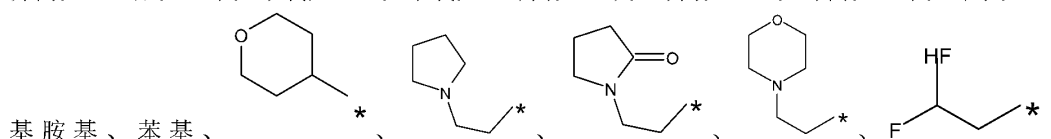
6、根据权利要求3-5任一项所述的化合物，其特征在于，所述 R_4 选自氢、C1-C6烷基、C3-C6环烷基或C1-C6烷氧基；上述基团可选择的未被取代或者彼此独立的被1-4个分别选自卤素、羟基、C1-C3烷基、卤代C1-C3烷基、C1-C3烷氧基或者卤代C1-C3烷氧基中的至少一种所取代。

7、根据权利要求6所述的化合物，其特征在于，所述 R_4 选自氢、C1-C3烷基或C1-C3烷氧基；上述基团可选择的未被取代或者彼此独立的被C1-C3烷氧基或卤素取代。

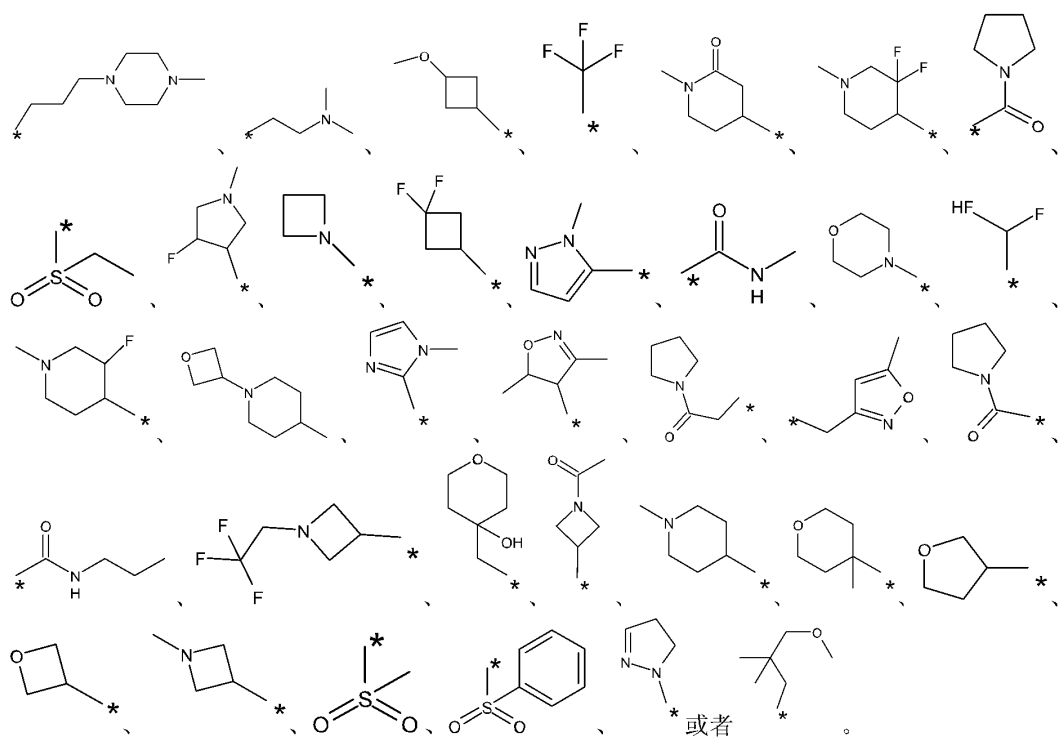
8、根据权利要求3-7任一项所述的化合物，其特征在于，所述 R_5 选自氢、卤素、羟基、氧代、C1-C6烷基酰基、C1-C6烷基酰胺基、C1-C6烷氧基亚胺基、C1-C6烷基、C3-C6环烷基、C1-C6烷氧基、C6-C10的芳基、含有1-3个杂原子的5-7元的杂芳基或者含有1-3个杂原子的C3-C7的非芳族杂环；上述基团可选择的未被取代或者彼此独立的被1-4个分别选自卤素、羟基、氧代、C1-C4酰基、C1-C3烷基、卤素取代的C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、卤代C1-C3烷氧基或者磺酰基中的至少一种所取代。

9、根据权利要求8所述的化合物，其特征在于，所述 R_5 选自氢、卤素、氧代、C1-C3烷基酰基、C1-C3烷基酰胺基、C1-C3烷氧基亚胺基、C1-C3烷基、C3-C4环烷基、C1-C3烷氧基、C6-C8芳基、含有1-2个杂原子的5-6元的杂芳基或者含有1-2个杂原子的C4-C6的非芳族杂环；上述基团可选择的未被取代或者彼此独立的被1-2个分别选自卤素、羟基、氧代、C1-C3酰基、C1-C3烷基、卤素取代的C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、卤代C1-C3烷氧基或者磺酰基中的至少一种所取代。

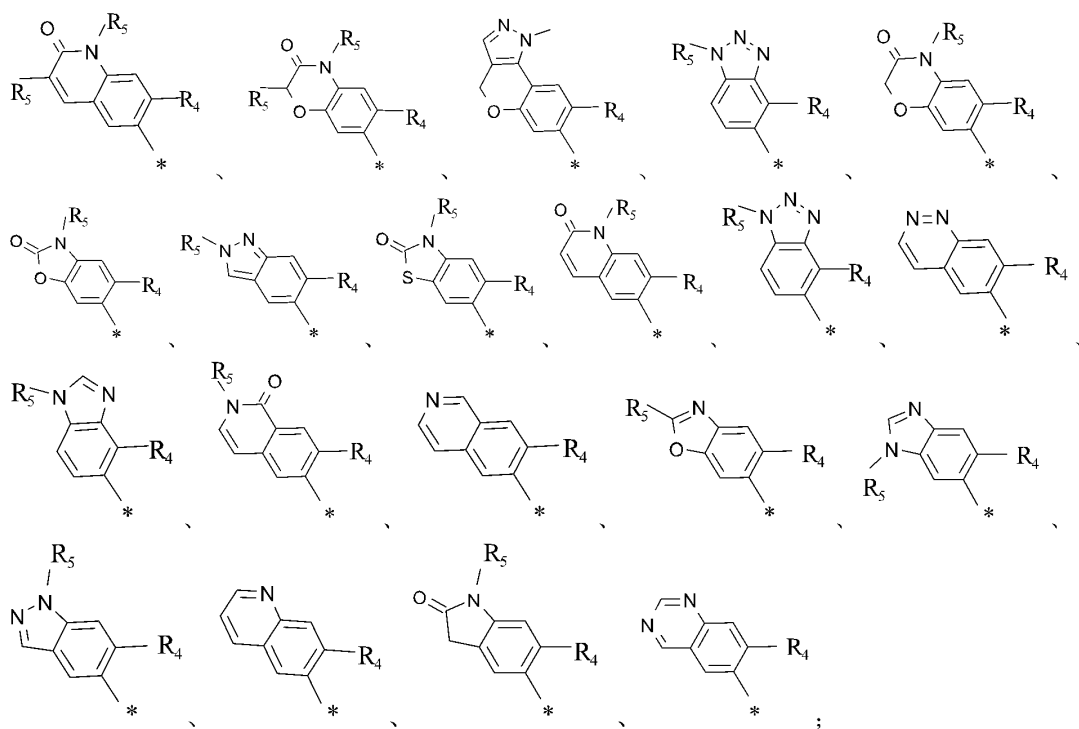
10、根据权利要求8或9所述的化合物，其特征在于，所述 R_5 选自：H、氧代、甲基、乙基、异丙基、乙酰基、甲基甲氧基、乙基甲氧基、环丙基、甲基环丙基、乙基环丙基、甲基环丁基、甲



基胺基、苯基、



11、根据权利要求 3-10 任一项所述的化合物，其特征在于，所述 R₁ 选自如下结构中的任意一种：



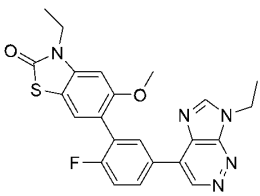
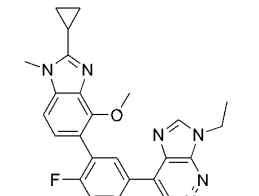
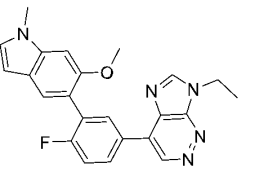
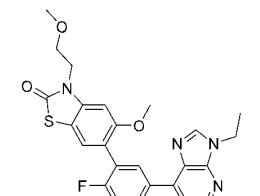
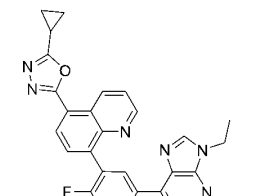
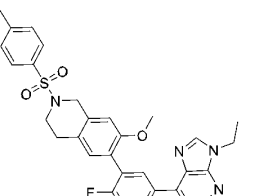
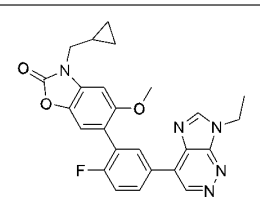
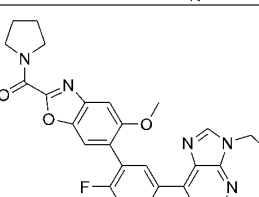
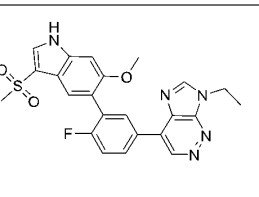
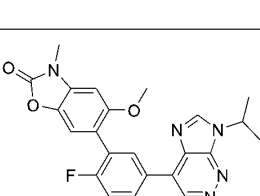
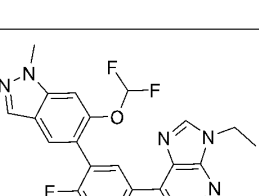
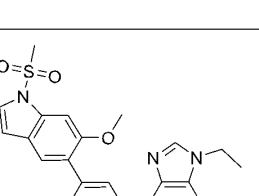
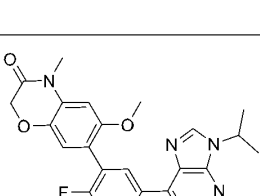
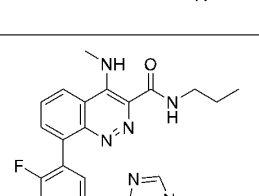
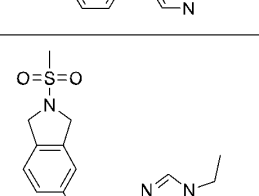
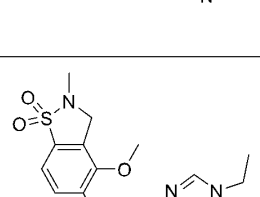
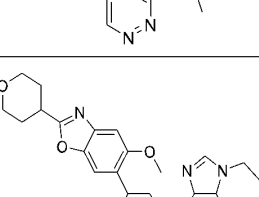
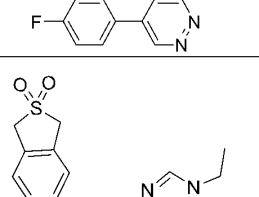
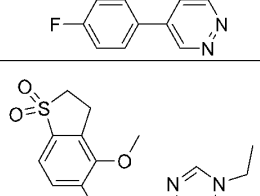
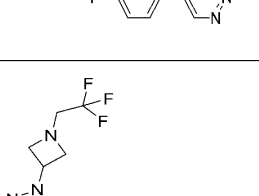
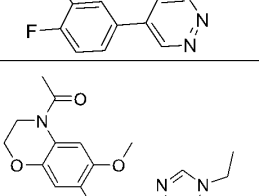
并且,

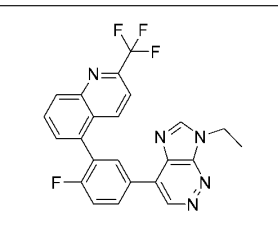
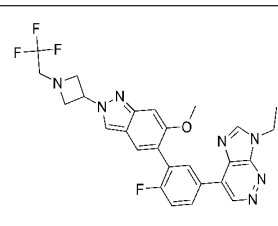
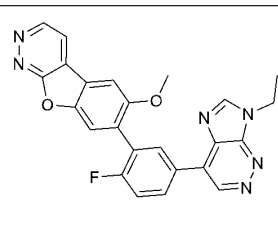
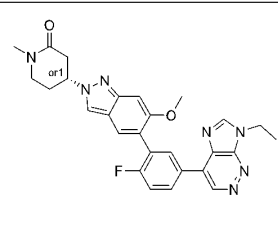
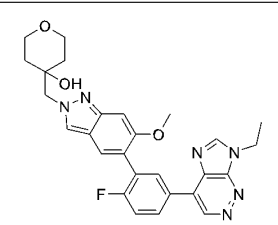
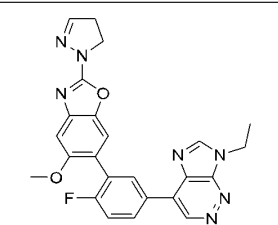
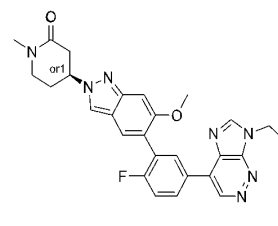
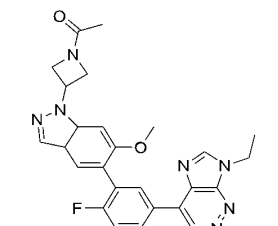
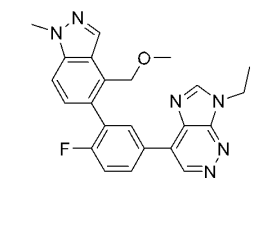
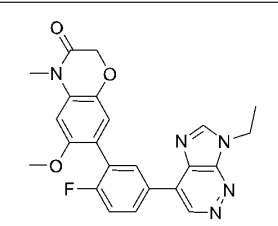
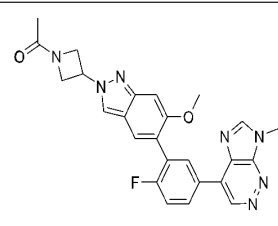
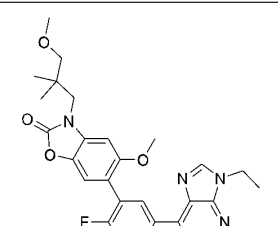
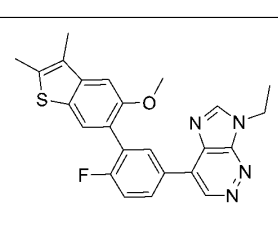
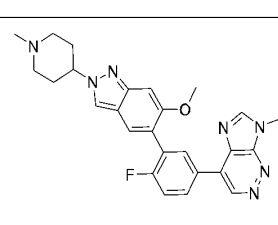
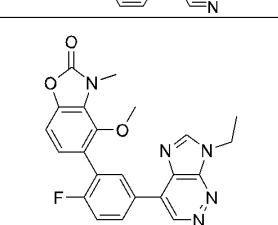
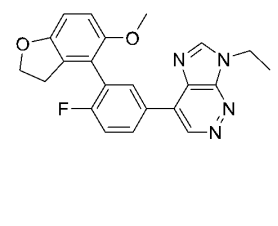
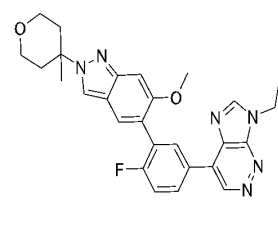
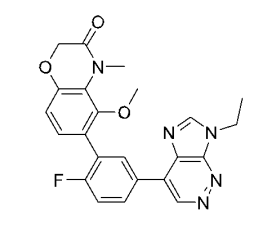
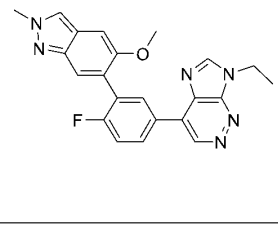
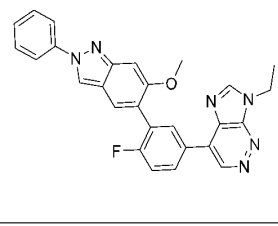
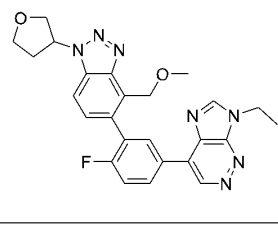
4		60		116	
5		61		117	
6		62		118	
7		63		119	
8		64		120	
9		65		121	
10		66		122	

11		67		12 3	
12		68		12 4	
13		69		12 5	
14		70		12 6	
15		71		12 7	
16		72		12 8	
17		73		12 9	

18		74		130	
19		75		131	
20		76		132	
21		77		133	
22		78		134	
23		79		135	
24		80		136	

25		81		13 7	
26		82		13 8	
27		83		13 9	
28		84		14 0	
29		85		14 1	
30		86		14 2	
31		87		14 3	

32		88		14 4	
33		89		14 5	
34		90		14 6	
35		91		14 7	
36		92		14 8	
37		93		14 9	
38		94		15 0	

39		95		15 1	
40		96		15 2	
41		97		15 3	
42		98		15 4	
43		99		15 5	
44		10 0		15 6	
45		10 1		15 7	

46		10 2		15 8	
47		10 3		15 9	
48		10 4		16 0	
49		10 5		16 1	
50		10 6		16 2	
51		10 7		16 3	
52		10 8		16 4	

53		109		165	
54		110		166	
55		111		167	
56		112		168	

14、一种药物组合物，其特征在于，其包含如权利要求 1-13 中任一项所述的咪唑并吡嗪取代苯环类化合物或其衍生物、立体异构体、互变异构体、前体药物、药学上可接受的盐、无定形物、同位素体、多晶型物或溶剂合物中的至少一种，并可选择的添加药学上可接受的载体和/或辅助剂。

15、如权利要求 1-13 中任一项所述的咪唑并吡嗪取代苯环类化合物或其衍生物、立体异构体、互变异构体、前体药物、药学上可接受的盐、无定形物、同位素体、多晶型物或溶剂合物，或权利要求 14 所述的药物组合物用于制备治疗或预防与 GABA_A 受体有关的疾病的药物中的用途。

16、根据权利要求 15 所述的用途，其特征在于，所述与 GABA_A 受体有关的疾病选自如下至少一种：疼痛、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆、癫痫、瘙痒或中风。

17、根据权利要求 16 所述的用途，其特征在于，所述的疼痛包括神经病理性疼痛、炎性疼痛和癌性痛。

18、根据权利要求 16 或 17 所述的用途，其特征在于，所述的疼痛选自：头痛、面部痛、颈痛、肩痛、背痛、胸痛、腹痛、背部痛、腰痛、下肢痛、肌肉与骨骼疼痛、血管疼痛、痛风、关节炎疼痛、内脏疼痛、感染性疾病导致的疼痛、多骨疼痛、镰刀细胞贫血、自身免疫性疾病、多发性硬化或炎症有关的疼痛，损伤或手术引起的慢性疼痛、伤害感受性疼痛、糖尿病性疼痛、三叉神经痛、腰部或子宫颈神经根病痛、舌咽神经痛、自主神经反射性疼痛、反射性交感神经营养不良、神经根撕脱、癌症、化学损伤、毒素、营养缺乏、病毒或细菌感染或退行性骨关节病有关的疼痛。