

三唑并吡嗪类衍生物、其制备方法、药物组合物和用途

本申请要求申请日为 2019/12/16 的中国专利申请 201911296884.9 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及对 $\alpha 5$ -GABA_A 受体具有调节功能的三唑并吡嗪类衍生物、它们的制备、含有它们的药物组合物和它们作为药物的用途。

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，有两类 GABA 受体存在于自然界中，一类是 GABA_A 受体，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，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 受体亚基被发现的有 $\alpha 1$ -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 亚基对苯二氮与 GABA_A 受体的结合是至关重要的。

含 $\alpha 5$ 的 GABA_A 受体 ($\alpha 5$ -GABA_A 受体) 在哺乳动物大脑的 GABA_A 受体中所占的比例小于 5%，在大脑皮层中表达水平非常低，但在大脑海马组织中的 GABA_A 受体中所占比例大于 20%，其他大脑区域几乎不表达。考虑到 $\alpha 5$ -GABA_A 受体的在大脑海马组织中特异性分布和功能研究，包括罗氏在内的许多制药公司从事于 $\alpha 5$ -GABA_A 受体配体的研究，陆续有大量的化合物合成出来，特别是针对大脑海马组织的含 $\alpha 5$ 亚基的 GABA_A 受体的反向激动剂，其中 $\alpha 5$ IA 和 MRK-016 在动物疾病模型中显示出良好的治疗认知类疾病的效果。普遍认为 $\alpha 5$ 亚基的 GABA_A 受体的反向激动剂可以用来治疗认知类疾病，特别是治疗阿尔茨海默氏病。专利申请 US 2011 0224278 A1 披露含 $\alpha 5$ 亚基的 GABA_A 受体的反向激动剂可用于治疗多梗塞性痴呆和脑卒中相关疾病。

近十年的研究证明 (Zlokovic et al. Nat Rev Neurosci. 12(12): 723–738) 在许多疾病状态下，尤其是神经退行性疾病、阿尔茨海默氏病和脑卒中等，血脑屏障被破坏，即使那些原本无法进入大脑的物质也可以发挥相应的药理作用，因此原本无法跨过血脑屏障的 $\alpha 5$ 亚基的 GABA_A 受体的反向激动剂也可用于治疗阿尔茨海默氏病和脑卒中。

2002 年张旭实验室报道 $\alpha 5$ -GABA_A 受体也主要表达在小神经元，并且在神经切断模型中表达升高 (Xiao HS et al., Identification of gene expression profile of dorsal root ganglion in the rat peripheral axotomy model of neuropathic pain." Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 年 6 月 11 日; 99(12), 专利申请 CN103239720A 披露 $\alpha 5$ -GABA_A 受体在外周神经系统表达, 在神经部分损伤模型中表达升高非常明显, 并且 $\alpha 5$ -GABA_A 受体的反向激动剂通过选择性地结合于外周神经系统的 $\alpha 5$ -GABA_A 受体, 发挥抑制各类疼痛的作用, 动物实验模型数据显示, 反向激动剂的反向激动效果越强, 其抑制疼痛的效果越好。

检测一个化合物是否是针对包含 $\alpha 5$ 亚基的 GABA_A 受体的反向激动剂或者拮抗剂, 这方面的

研究工作已经做了很多,例如为在国际申请专利 WO 92/22652和WO 94/13799中,用GABA_A受体的 $\alpha 5$ 、 $\beta 3$ 和 $\gamma 2$ 组合来检测某一个化合物是否与该受体相结合;在进行药物筛选的过程中,通常用Goeders等(Goeders N E and Kuhar M J (1985) Benzodiazepine binding in vivo with [³H]RO15-1788. Life Sci 37:345-355)所述的方法。检测一个能与GABA_A受体 $\alpha 5$ 亚基结合的配体是拮抗剂、激动剂还是反向激动剂,在这一方面的研究也很多,可以参照Wafford 等(Wafford K A, Whiting P J and Kemp J A (1993) Differences in affinity and efficacy of benzodiazepine receptor ligands on recombinant GABA_A receptor subtypes. Mol. Pharmacol 43:240-244)所述的方法。

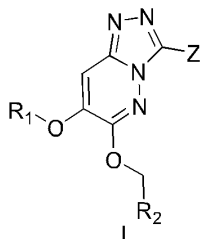
筛选药物是否进入血脑屏障的办法比较广泛,在文献(Jones et al., Pharmacokinetics and metabolism studies on (3-*tert*-butyl-7-(5-methylisoxazol-3-yl)-2-(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)methoxy) pyrazolo[1,5-*d*][1,2,4]triazine, a functionally selective GABA_A $\alpha 5$ inverse agonist for cognitive dysfunction. Bioorg Med Chem Lett. 2006 Feb 15;16(4):872-5) 中报道可以检测化合物抑制(³H)RO-15-1788($\alpha 5$ -GABA_A受体标记的特异性反向激动剂)在大脑中的结合,MRK016可以有效地抑制(³H)RO-15-1788在中枢的结合,而MRK016-M3却几乎不能显著的抑制(³H)RO-15-1788在中枢的结合。也可以通过检测药物在不同组织的方法检测,例如为检测药物在大脑和血浆中的分布比例来确定药物是否可以有效进入血脑屏障。

以往的研究发现使用药物或基因方法抑制或者降低 $\alpha 5$ -GABA_A受体介导的突出外抑制效果可以改善认知和学习能力,但同时会导致轻微焦虑样行为。(Brickley, S.G. & Mody, I. Extrasynaptic GABA_A receptors: their function in the CNS and implications for disease. Neuron 73, 23-34 (2012); Harris, D. et al. Selective influence on contextual memory: physiochemical properties associated with selectivity of benzodiazepine ligands at GABA_A receptors containing the $\alpha 5$ subunit. J. Med. Chem. 51, 3788-3803 (2008).; Savic', M.M. et al. PWZ-029, a compound with moderate inverse agonist functional selectivity at GABA_A receptors containing $\alpha 5$ subunits, improves passive, but not active, avoidance learning in rats. Brain Res. 1208, 150-159 (2008); Clément, Y. et al. Gabra5-gene haplotype block associated with behavioral properties of the full agonist benzodiazepine chlordiazepoxide. Behav. Brain Res. 233,474-482 (2012). 研究发现恐惧和焦虑特质与Gabra5 mRNA的降低相关。(Heldt, S.A. & Ressler, K.J. Training-induced changes in the expression of GABA_A associated genes in the amygdala after the acquisition and extinction of Pavlovian fear. Eur. J. Neurosci. 26, 3631-3644 (2007); Tasan, R.O. et al. Altered GABA transmission in a mouse model of increased trait anxiety. Neuroscience 183, 71-80 (2011).)。Paolo Botta等披露了 $\alpha 5$ -GABA_A受体参与焦虑和恐惧的机制。在脑区域特异性的敲除 $\alpha 5$ -GABA_A受体表达会导致动物产生恐惧和焦虑行为。由此,过往披露的 $\alpha 5$ -GABA_A反向激动剂进入大脑会产生恐惧和焦虑的副作用,不适合应用于医药领域,需要对其进行改造。

发明内容

本发明提供了一种三唑并吡嗪类衍生物、其制备方法、药物组合物和用途。该类化合物对 $\alpha 5$ -GABA_A 具有良好的反向激动活性、热力学溶解度、生物利用度和和药代动力学性质。

本发明提供了一种如式 I 所示的化合物、其顺反异构体、其对映异构体、其非对映异构体、其外消旋体、其溶剂合物、其水合物、其药学上可以接受的盐或其前体药物，



其中，Z 为含有 1、2 或 3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子的 5 元或 6 元杂芳环，所述杂芳环任选地被一个或多个 R₃ 取代；

R₃ 独立地为卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基(C₁₋₆)烷基、C₃₋₆ 环烷基(C₁₋₆)烷氧基、C₃₋₆ 环烷基(C₁₋₆)烷氧基(C₁₋₆)烷基、C₃₋₇ 杂环烷基或 C₃₋₇ 杂环烷基(C₁₋₆)烷基，其可各自任选地被 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代：卤素、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷基氨基；

R₁ 为 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₇ 杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基(C₁₋₆)烷基或 C₁₋₆ 烷氧基(C₁₋₆)烷基，其可各自任选地被 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代：卤素、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基氨基；

R₂ 为杂环基、苯基或杂芳基，其可各自任选地被 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代：卤素、氰基、氧代、-R、-OR、-C(O)R、-NHR、C₃₋₆ 烯基环烷基、-NR₄R₅、-C(O)NR₄R₅、-COOH、-SO₂-C₁₋₆ 烷基和-SO₂NR₆R₇；

R 独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烯基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、杂环基、芳基或杂芳基，其可各自任选地被 1-3 个 R' 取代；

R' 独立地为卤素、氰基、羟基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆)烷氧基、氰基或卤素取代的 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷基酮、杂环基、杂芳基、被 1-3 个 R'¹ 取代的 5-10 元的杂芳基、-(C=O)NR₈R₉、被 1-3 个氰基取代的 C₃₋₆ 环烷基、-(C=O)R'²、C₆₋₁₈ 芳基或被 1-3 个 R'³ 取代的 3-9 元的杂环基、-SO₂R₁₀；

R'¹ 独立地为 C₁₋₆ 烷基；

R₈ 和 R₉ 独立地为 H 或 C₁₋₆ 烷基，或者 R₈ 和 R₉ 与其相连的氮原子一起形成 5 或 6 元的杂环基，杂原子选自 N、S 和 O 中一种或多种，个数为 1、2 或 3 个；

R'² 为 C₃₋₆ 环烷基或 C₁₋₆ 烷基；

R'³ 独立地为 C₁₋₆ 烷基；

R₁₀ 为 C₁₋₆ 烷基；

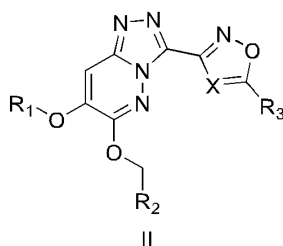
R₄ 和 R₅ 独立的为 H、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基，或者 R₄ 和 R₅ 与其相连的氮原子一起形成 5 或 6 元的杂环基，杂原子选自 N、S 和 O 中一种或多种，个数为 1、2 或 3 个；可各自任选地被 1-5 个取

代基取代, 所述取代基独立地选自: 氨基、卤素、羟基、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆烷氧基;

R₆ 和 R₇ 独立地为 C₁₋₆烷基。

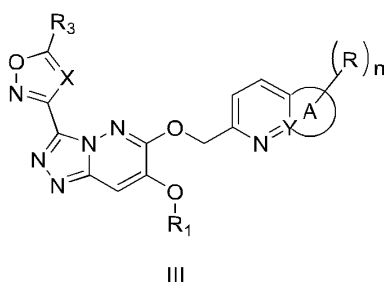
在某一技术方案中, 所述的化合物 I、其顺反异构体、其对映异构体、其非对映异构体、其外消旋体、其溶剂合物、其水合物、其药学上可以接受的盐或其前药里, 某些基团的定义可如下所述(未注释的定义均如前任一所述, 以下简称为在某一技术方案中):

所述的式 I 可进一步为如式 II 所示,



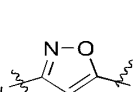
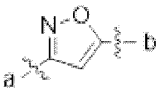
其中, X 为 N 或 CH;

较佳地, 所述的式 II 为如式 III、IV 或 V 所示:



其中, Y 为 C 或 N; A 为 5-6 元杂环、5-6 元杂芳环或不存在, 所述的 5-6 元杂环和 5-6 元杂芳环中的杂原子独立地为 N, 个数为 1 个或 2 个; n 为 0-4 任一整数。

在某一技术方案中, 当所述的 Z 为含有 1、2 或 3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子的 5 元杂芳环时, 所述的含有 1、2 或 3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子的 5 元杂芳环例如为含 2 个独立选自氧、

氮和硫的杂原子的 5 元杂芳环, 又例如为异噁唑, 还例如为 , 更例如为 ,

其 b 端与所述的 R₃ 连接。

在某一技术方案中, 当 R₃ 为多个时, 所述的 R₃ 例如为相同或不同。

在某一技术方案中, 所述的 R₃ 的个数例如为 1 个或 2 个。

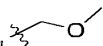
在某一技术方案中, 当所述的 R₃ 为 C₁₋₆烷基时, 所述的 C₁₋₆烷基例如为 C₁₋₃烷基, 又例如为甲基、乙基、正丙基或异丙基, 还例如为甲基。

在某一技术方案中, 当所述的 R₃ 为 C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基时, 其烷基端可与所述的 Z 相连。

在某一技术方案中, 当所述的 R₃ 为 C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基时, 所述的 C₁₋₆烷氧基例如为 C₁₋₄烷氧

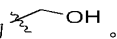
基(如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基),又例如为 C_{1-3} 烷氧基(如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基),还例如为甲氧基。

在某一技术方案中,当所述的 R_3 为 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基时,所述的 C_{1-6} 烷基例如为 C_{1-4} 烷基(甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基),又例如为 C_{1-3} 烷基(甲基、乙基、正丙基或异丙基),还例如为甲基。

在某一技术方案中,当所述的 R_3 为 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基时,所述的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基例如为 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基,又例如为 。

在某一技术方案中,当所述的 R_3 被 1-4 个取代基取代时,所述的取代基的个数例如为 1 个、2 个、3 个或 4 个,又例如为 1 个或 2 个。

在某一技术方案中,当所述的 R_3 为 C_{1-6} 烷基时,所述的 C_{1-6} 烷基例如为 C_{1-4} 烷基(如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基),又例如为 C_{1-3} 烷基(如甲基、乙基、正丙基或异丙基),还例如为甲基。

在某一技术方案中,当所述的 R_3 为羟基取代的 C_{1-6} 烷基时,所述的 R_3 例如为 。

在某一技术方案中,当所述的 R_1 为 C_{1-6} 烷基时,所述的 C_{1-6} 烷基例如为 C_{1-4} 烷基,又例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

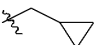
在某一技术方案中,当所述的 R_1 被卤素取代时,所述的卤素例如为氟、氯、溴或碘,又例如为氟。

在某一技术方案中,当所述的 R_1 被 1-4 个取代基取代时,所述的取代基的个数例如为 1 个、2 个、3 个或 4 个,又例如为 1 个或 2 个。

在某一技术方案中,当所述的 R_1 为 C_{1-6} 烷基,且所述的 C_{1-6} 烷基被 1-4 个取代基取代时,所述的 R_1 例如为 2 个卤素取代的甲基,又例如为二氟甲基。

在某一技术方案中,当所述的 R_1 为 C_{3-6} 环烷基(C_{1-6})烷基时,所述的 C_{1-6} 烷基例如为 C_{1-4} 烷基,又例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,还例如为甲基。

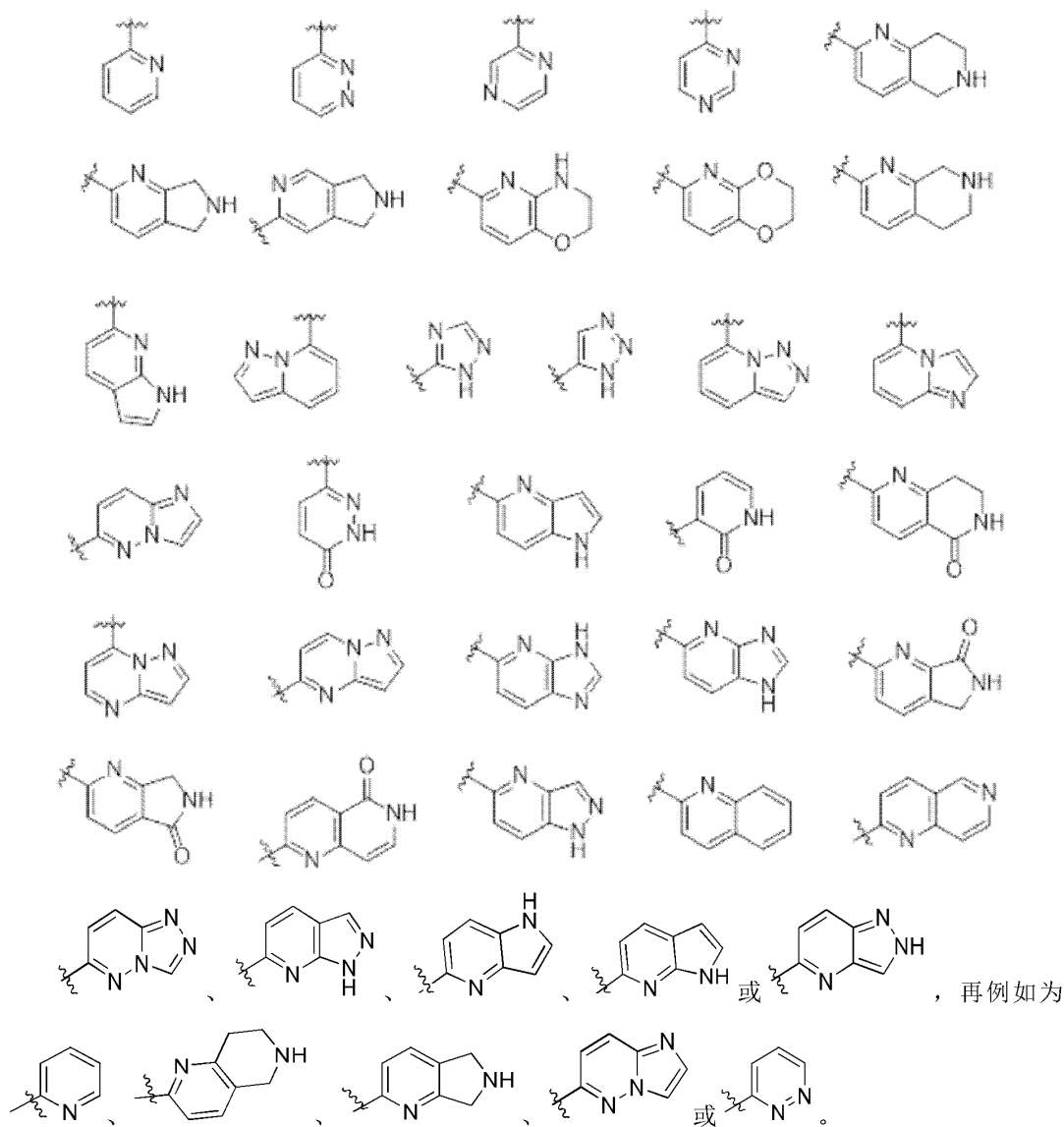
在某一技术方案中,当所述的 R_1 为 C_{3-6} 环烷基(C_{1-6})烷基时,所述的 C_{3-6} 环烷基例如为环丙基、环丁基、环戊基或环己基,又例如为环丙基或环丁基。

在某一技术方案中,当所述的 R_1 为 C_{3-6} 环烷基(C_{1-6})烷基时,所述的 C_{3-6} 环烷基(C_{1-6})烷基例如为 C_3 环烷基(C_{1-3})烷基,又例如为 。

在某一技术方案中,当 R_2 被 1-4 个取代基取代,所述的取代基与 R_2 连接的碳原子为手性碳原子时,所述的手性碳原子例如为 *R* 构型碳原子或 *S* 构型碳原子。

在某一技术方案中,当所述的 R_2 为杂芳基时,所述的杂芳基例如为 5-10 元杂芳基,杂原子为氮和/或氧,个数 1-4 个;又例如为 5-6 元单环杂芳基或 9-10 元双环杂芳基(所述的 9-10 元双环杂芳基例如 5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基的双环杂芳基、或、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基的双环杂芳基),又例如为三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑并吡啶基、吡咯并吡啶基、吡啶并吡咯酮

基、蔡啶基、喹啉基、咪唑并吡啶基、二噁烷并吡啶基、吡啶并噁嗪基、吡啶并噻唑基、吡啶并吡唑基、吡啶并吡咯基、吡啶并吡啶基、吡啶酮基、吡啶并咪唑基、吡啶并三唑基、吡啶酮基、吡啶并三唑基、哒嗪酮基、杂蔡基、蔡啶酮基、咪唑并哒嗪基、吡啶基、二氮杂蔡基、四氢蔡啶基或蔡啶基，又例如为



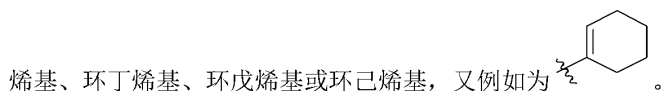
在某一技术方案中，当所述的 R_2 为 5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环基形成的 9-10 元双环杂芳基时，所述的取代基取代位置位于所述的 5-6 元杂环基中的杂原子上。

在某一技术方案中，当所述的 R_2 被 1-4 个取代基取代时，所述的取代基的个数例如为 1 个、2 个、3 个或 4 个，又例如为 1 个或 2 个。

在某一技术方案中，当所述的 R_2 被 2 个、3 个或 4 个取代基取代时，所述的取代基例如为相同或不同。

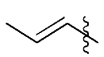
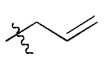
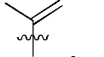
在某一技术方案中,当所述的 R_2 被卤素取代时,所述的卤素例如为氟、氯、溴或碘,又例如为氟或氯。

在某一技术方案中,当所述的 R_2 被 C_{3-6} 烯基环烷基取代时,所述的 C_{3-6} 烯基环烷基例如为环丙



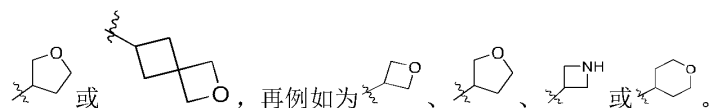
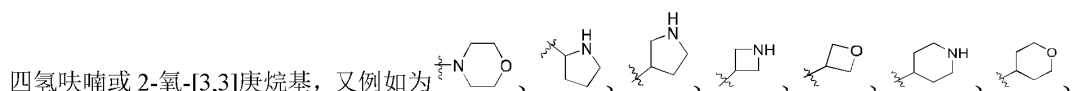
在某一技术方案中,当所述的 R_2 被 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基取代时,所述的 C_{1-6} 烷基例如为 C_{1-4} 烷基(如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基),又例如为 C_{1-3} 烷基(如甲基、乙基、正丙基或异丙基),还例如为甲基和乙基。

在某一技术方案中,当所述的 R 独立地为 C_{1-6} 烷基时,所述的 C_{1-6} 烷基例如为 C_{1-4} 烷基,又例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,又例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基或叔丁基。

在某一技术方案中,当所述的 R 独立地为 C_{1-6} 烯基时,所述的 C_{1-6} 烯基例如为 C_{2-3} 烯基,又例如为乙烯、、或。

在某一技术方案中,当所述的 R 独立地为 C_{3-6} 环烷基时,所述的 C_{3-6} 环烷基例如为环丙基、环丁基、环戊基或环己基,例如为环丁基或环丙基。

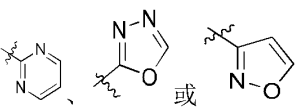
在某一技术方案中,当所述的 R 独立地为杂环基时,所述的杂环基例如为 3-10 元杂环基,杂原子为氮和/或氧,个数为 1 或 2 或 3 个,又例如为 5-6 元单杂环基或 7-8 元杂螺环基,杂原子为氮和/或氧,个数为 1 或 2 个,又例如为吗啉基、吡咯烷基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、哌啶基、四氢吡喃、



某一技术方案中,当所述的 R 为 C_{3-6} 环烯基时,所述的 C_{3-6} 环烯基例如为环己烯、环丙基或环丁基,又例如为 。

在某一技术方案中,当所述的 R 为芳基时,所述的芳基例如为 C_{6-14} 芳基,又例如为苯基、萘基、菲基或蒽基,又例如为苯基。

在某一技术方案中,当所述的 R 为杂芳基时,所述的杂芳基例如为 5-10 元杂芳基,杂原子为氮和/或氧,个数为 1、2 或 3 个,又例如为 5 元单环杂芳基,杂原子为氮和/或氧,个数为 2 或 3 个,例

如为嘧啶基、噁二唑基或异噁唑，又例如为 。

在某一技术方案中，当所述的 R' 独立地为卤素时，所述的卤素例如为氟、氯、溴或碘，又例如为氟。

在某一技术方案中，当所述的 R' 为 C₃₋₆ 环烷基时，所述的 C₃₋₆ 环烷基例如为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，例如为环丙基。

在某一技术方案中，当所述的 R' 独立地为 C₁₋₆ 烷基氨基时，所述的 C₁₋₆ 烷基氨基例如为 C₁₋₃ 烷基氨基，又例如为乙基氨基，还例如为 -NHEt。

在某一技术方案中，当所述的 R' 独立地为 C₁₋₆ 烷基时，所述的 C₁₋₆ 烷基例如为 C₁₋₄ 烷基（如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基），又例如为 C₁₋₃ 烷基（甲基、乙基、正丙基或异丙基），还例如为甲基。

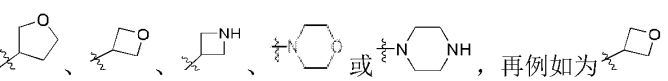
在某一技术方案中，当所述的 R' 独立地为 C₁₋₆ 烷氧基时，所述的 C₁₋₆ 烷氧基例如为 C₁₋₄ 烷氧基（甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基），又例如为 C₁₋₃ 烷氧基（甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基），还例如为甲氧基。

在某一技术方案中，当所述的 R' 独立地为氰基或卤素取代的 C₁₋₃ 烷基时，所述的 C₁₋₃ 烷基又例如为甲基、乙基、正丙基或异丙基，还例如为甲基。

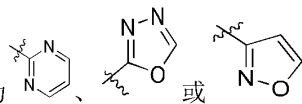
在某一技术方案中，当所述的 R' 独立地为氰基或卤素取代的 C₁₋₃ 烷基时，所述的 R' 例如为 。

在某一技术方案中，当所述的 R' 独立地为 C₁₋₆ 烷基磺基时，所述的 C₁₋₆ 烷基磺基例如为 C₁₋₄ 烷基磺基（甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基），又例如为 C₁₋₃ 烷基磺基（甲基、乙基、正丙基或异丙基），还例如为甲基。

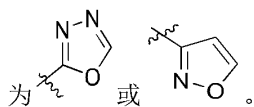
在某一技术方案中，当所述的 R' 独立地为 C₁₋₆ 烷基磺基时，所述的 C₁₋₆ 烷基磺基例如为 -SO₂Me、-CH₂CH₂SO₂Me，又例如为 -SO₂Me。

在某一技术方案中，当所述的 R' 独立地为杂环基时，所述的杂环基例如为 3-6 元单环杂环基，杂原子为氮和/或氧，个数为 1 或 2 个，又例如为四氢呋喃基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吗啉基或哌嗪基，又例如为 。

在某一技术方案中，当所述的 R' 为杂芳基时，所述的杂芳基例如为 5-10 元杂芳基，杂原子为氮和/或氧，个数为 1、2 或 3 个，又例如为 5 元单环杂芳基，杂原子为氮和/或氧，个数为 2 或 3 个，又

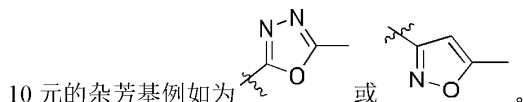
例如为嘧啶基、噁二唑基或异噁唑，再例如为 。

在某一技术方案中，当所述的 R' 独立地为被 1-3 个 Rⁿ⁻¹ 取代的 5-10 元的杂芳基时，所述的杂芳基例如为 5-6 元杂芳基，杂原子为氮和/或氧，个数为 1、2 或 3 个，例如为噁二唑或噁二唑，又例如

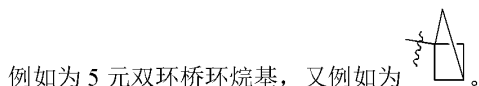


在某一技术方案中,当所述的 R^{2-1} 独立地为 C_{1-6} 烷基时,所述的 C_{1-6} 烷基例如为 C_{1-4} 烷基(如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基),又例如为 C_{1-3} 烷基(如甲基、乙基、正丙基或异丙基),还例如为甲基。

在某一技术方案中，当所述的 R' 独立地为 Rⁿ⁻¹ 取代的 5-10 元的杂芳基时，所述的 Rⁿ⁻¹ 取代的 5-

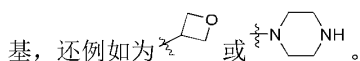


在某一技术方案中,当所述的 R'独立地为被 1-3 个氰基取代的 C₃₋₆ 环烷基时,所述的 C₃₋₆ 环烷基



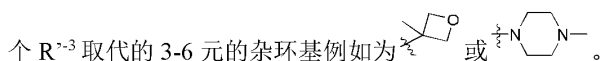
在某一技术方案中,当所述的R'独立地为C₆₋₁₄芳基时,所述的C₆₋₁₄芳基例如为苯基、萘基、菲基或蒽基,又例如为苯基。

在某一技术方案中, 当所述的 R³ 独立地为被 1-3 个 R³⁻³ 取代的 3-6 元的杂环基时, 所述的 3-6 元的杂环基例如为 4-6 元单杂环基, 杂原子为氮和/或氧, 个数为 1 或 2 个, 又例如为嘧啶基或氧杂环丁



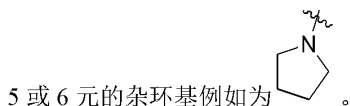
在某一技术方案中,当所述的 R^{2-3} 独立地为 C_{1-6} 烷基时,所述的 C_{1-6} 烷基例如为 C_{1-4} 烷基(如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基),又例如为 C_{1-3} 烷基(如甲基、乙基、正丙基或异丙基),还例如为甲基。

在某一技术方案中,当所述的R³独立地为被1-3个R³取代的3-6元的杂环基时,所述的被1-3个R³取代的3-6元的杂环基例如为



在某一技术方案中,当所述的 R₈ 和 R₉ 独立地为 C₁₋₆ 烷基时,所述的 C₁₋₆ 烷基例如为 C₁₋₄ 烷基(如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基),又例如为 C₁₋₃ 烷基(如甲基、乙基、正丙基或异丙基),还例如为甲基。

在某一技术方案中，当所述的 R₈ 和 R₉ 与其相连的氮原子一起形成 5 或 6 元的杂环基时，所述的



在某一技术方案中，当所述的 R₁₀ 为 C₁₋₆ 烷基时，所述的 C₁₋₆ 烷基例如为 C₁₋₄ 烷基（如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基），又例如为 C₁₋₃ 烷基（如甲基、乙基、正丙基）。

基或异丙基), 还例如为甲基。

在某一技术方案中, 当所述的 R_4 和 R_5 独立地为 C_{1-6} 烷基时, 所述的 C_{1-6} 烷基例如为 C_{1-4} 烷基, 又例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 还例如为甲基、乙基或正丙基。

在某一技术方案中, 当所述的 R_4 和 R_5 独立地为 C_{3-6} 环烷基时, 所述的 C_{3-6} 环烷基例如为环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 还例如为环己基。

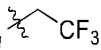
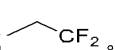
在某一技术方案中, 当 R_4 和 R_5 与其相连的氮原子一起形成 5 或 6 元的杂环烷基时, 所述的 5 或

6 元的杂环烷基例如为 。

在某一技术方案中, 当所述的 R_4 和 R_5 被 1-5 个取代基取代, 所述取代基独立地为卤素时, 所述的卤素例如为氟、氯、溴或碘, 又例如为氟。

在某一技术方案中, 当所述的 R_4 和 R_5 被 1-5 个取代基取代时, 所述的取代基的个数例如为 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个, 又例如为 1 个或 2 个或 3 个。

在某一技术方案中, 当所述的 R_4 和 R_5 独立地被 1-5 个取代基取代时, 所述的 R_4 和 R_5 独立地例

如为  或 。

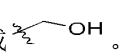
在某一技术方案中, 当所述的 R_6 和 R_7 独立地为 C_{1-6} 烷基时, 所述的 C_{1-6} 烷基例如为 C_{1-4} 烷基 (如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基), 又例如为 C_{1-3} 烷基 (如甲基、乙基、正丙基或异丙基), 还例如为甲基。

在某一技术方案中, 当 R_2 被 1-4 个取代基取代, 所述的取代基为 -R 时, 所述的 -R 为 - C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 烯基、- C_{3-6} 环烷基、-杂环基、-芳基或-杂芳基。

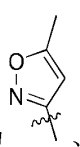
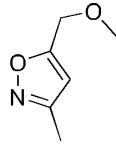
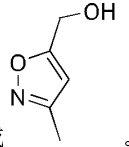
在某一技术方案中, 当 R_2 被 1-4 个取代基取代, 所述的取代基为 -OR 时, 所述的 -OR 为 -O- C_{1-6} 烷基或 -O-杂环基。

在某一技术方案中, 当 R_2 被 1-4 个取代基取代, 所述的取代基为 -C(O)R 时, 所述的 -C(O)R 为 -C(O)- C_{1-6} 烷基、-C(O)- C_{1-6} 烯基、-C(O)- C_{3-6} 环烷基或 -C(O)-芳基。

在某一技术方案中, R_3 独立地为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基(C_{1-6})烷基; R_3 任选地被 1-4 个羟基取代。

在某一技术方案中, R_3 为甲基、 或 。

在某一技术方案中, -Z 为含有 2 个独立选自氧和氮的杂原子的 5 元杂芳环。

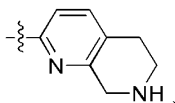
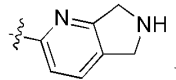
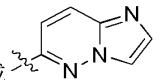
在某一技术方案中, -Z 为 、 或 。

在某一技术方案中, R_1 为 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基(C_{1-6})烷基, R_1 任选地被 1-4 个卤素取代。

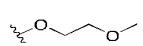
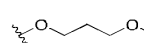
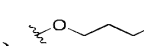
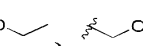
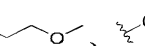
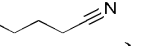
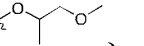
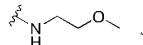
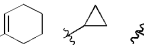
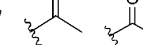
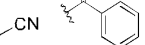
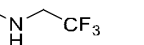
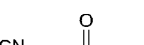
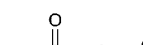
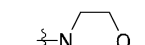
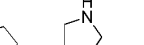
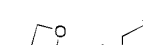
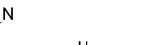
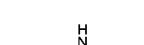
在某一技术方案中， R_1 为甲基、乙基、 或 .

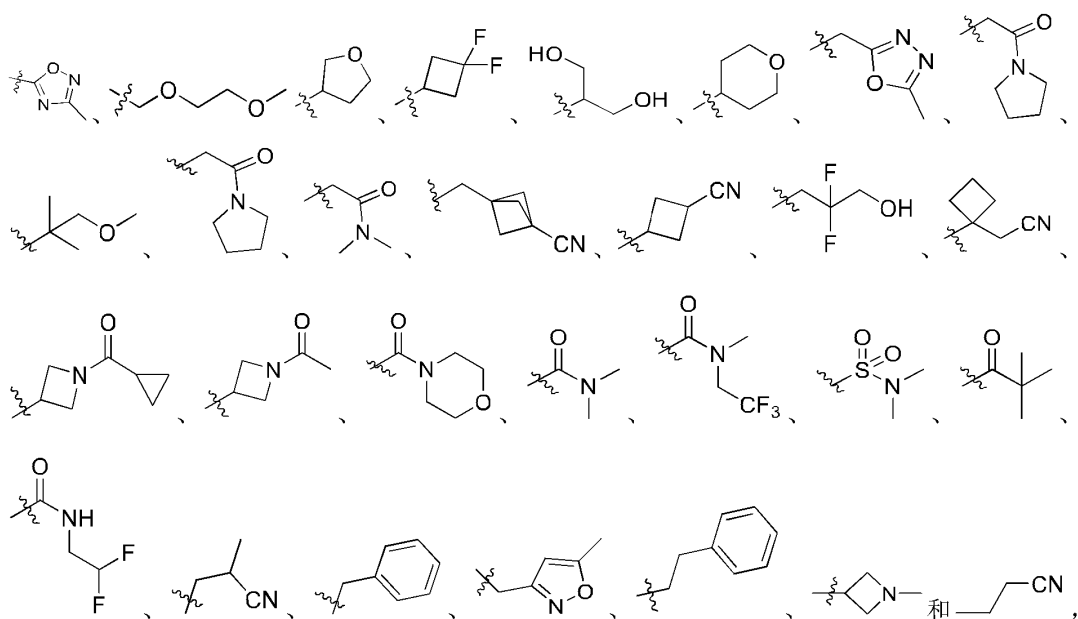
在某一技术方案中， R_2 为苯基或杂芳基；所述的杂芳基为 5-10 元杂芳基，杂原子为氮和/或氧，杂原子个数为 1-4 个；较佳地为 5-6 元单环杂芳基或 9-10 元双环杂芳基。

在某一技术方案中， R_2 为苯基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、噻啶基、吡嗪基、吡唑并吡啶基、吡咯并吡啶基、吡啶并吡咯酮基、萘啶基、喹啉基、咪唑并吡啶基、二噁烷并吡啶基、吡啶并噁嗪基、吡啶并噻啶基、吡啶并吡唑基、吡啶并吡咯基、吡啶并吡唑基、吡啶酮基、吡啶并咪唑基、吡啶并三唑基、吡啶酮基、吡啶并三唑基、哒嗪酮基、杂萘基、萘啶酮基、咪唑并哒嗪基、吡啶基或二氮杂萘基，

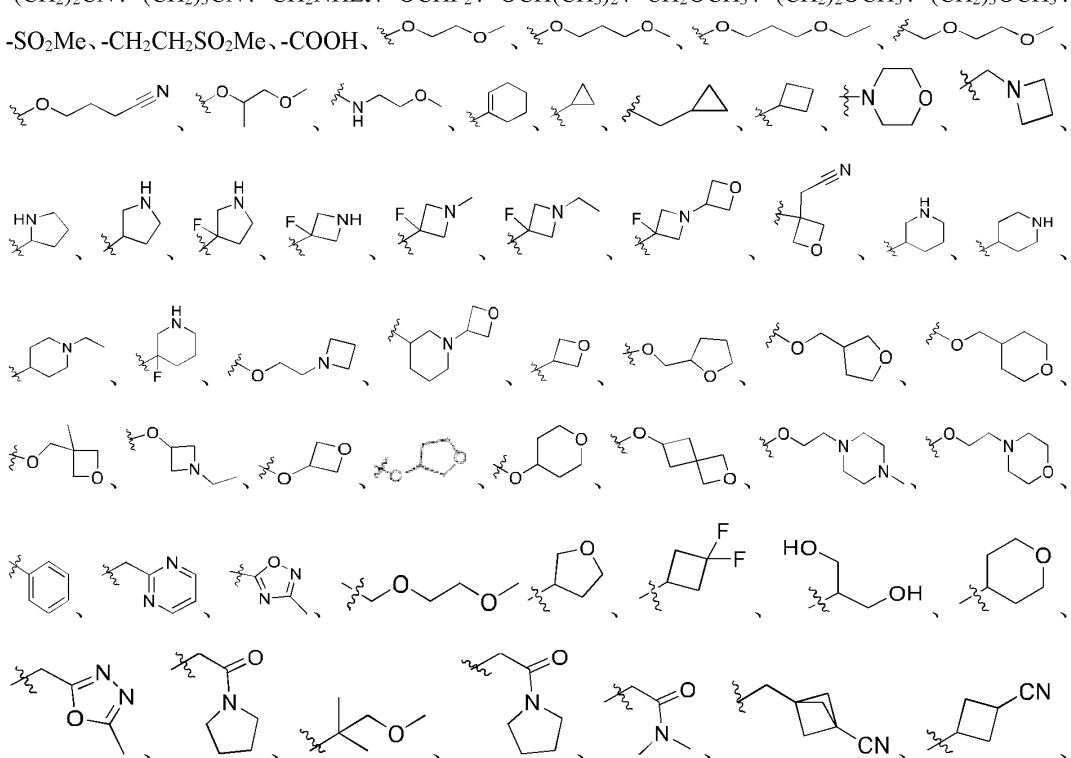
较佳地为吡啶基、哒嗪基、,  或 .

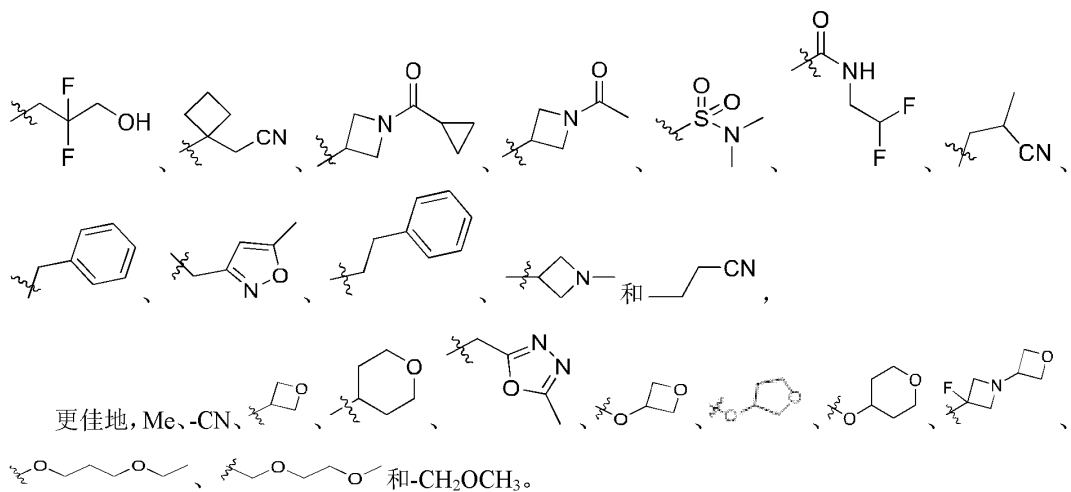
在某一技术方案中，所述的 R_2 任选地被 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代：卤素、氰基、氧代、-R、-OR、-NHR、 C_{3-6} 烯基环烷基、-NR₄R₅、-SO₂-C₁₋₆ 烷基和-SO₂NR₆R₇，较佳地为氰基、-R 和 -OR。

在某一技术方案中，所述的 R_2 被 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代：Me、-Et、-iPr、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-Cl、-F、-CN、-OMe、-OEt、-NMe₂、-CH₂CF₃、-(CH₂)₂CN、-(CH₂)₃CN、-CH₂NHEt、-OCHF₂、-OCH(CH₃)₂、-CH₂OCH₃、-(CH₂)₂OCH₃、-(CH₂)₃OCH₃、-SO₂Me、-CH₂CH₂SO₂Me、-COOH、
, , , , , , ,
, , , , , , ,
, , , , , , ,
, , , , , , ,
, , , , , , ,
, , , , , , ,
, , , , , , ,



较佳地, Me、-Et、-iPr、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-Cl、-F、-CN、-OMe、-OEt、-NMe₂、-CH₂CF₃、
-(CH₂)₂CN、-(CH₂)₃CN、-CH₂NHEt、-OCHF₂、-OCH(CH₃)₂、-CH₂OCH₃、-(CH₂)₂OCH₃、-(CH₂)₃OCH₃、
-SO₂Me、-CH₂CH₂SO₂Me、-COOH、
   

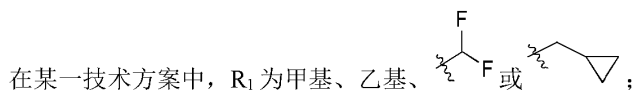




在某一技术方案中, R₃ 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基(C₁₋₆)烷基, R₃ 任选地被 1-4 个羟基取代;

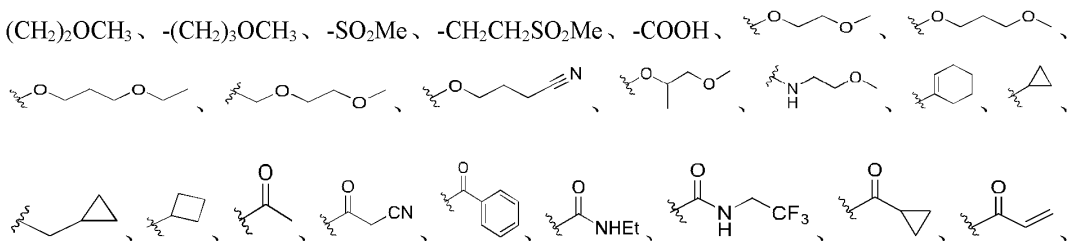
R₁ 为 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基(C₁₋₆)烷基, R₁ 任选地被 1-4 个卤素取代;

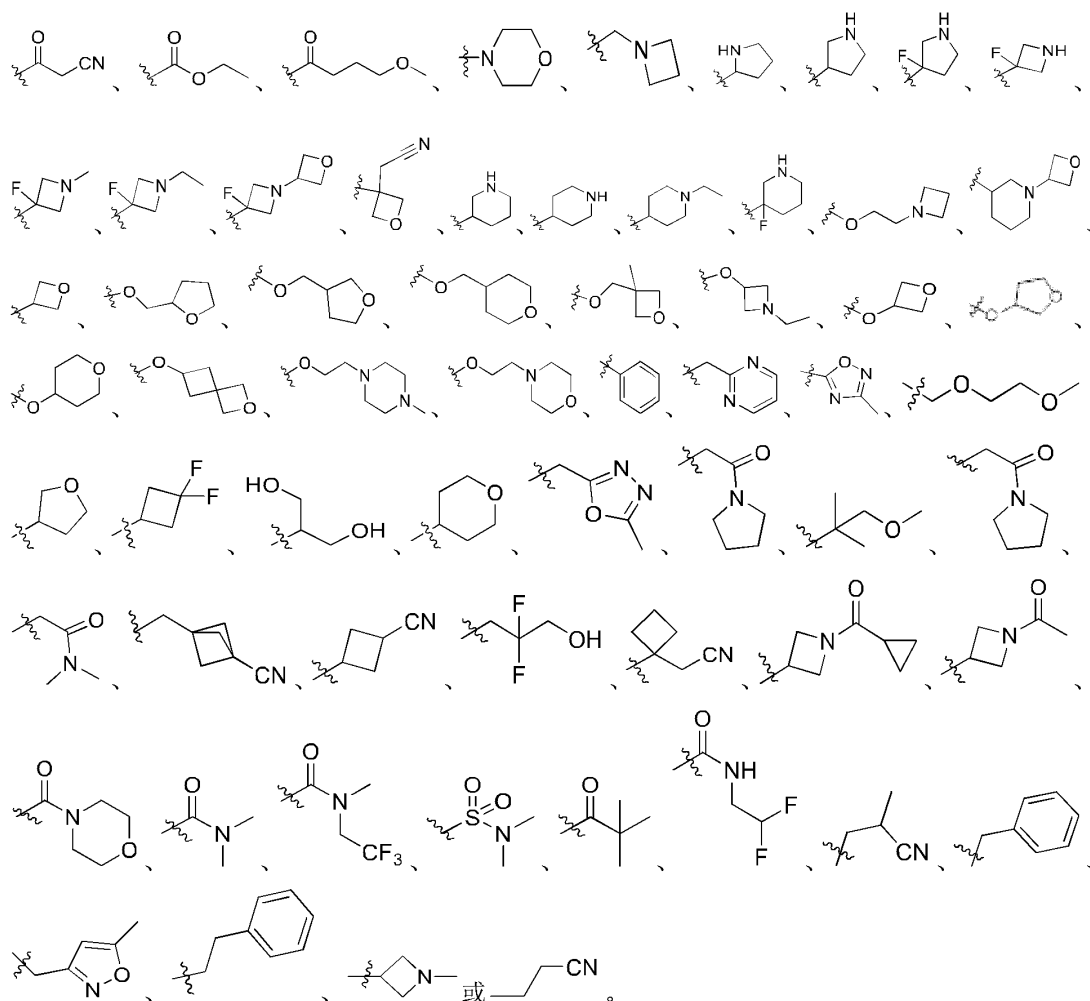
R₂ 为苯基或杂芳基；R₂ 任选地被 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代：卤素、氰基、氧代、-R、-OR、-C(O)R、C₃₋₆ 烯基环烷基、-NR₄R₅、-C(O)NR₄R₅、-COOH、-SO₂-C₁₋₆ 烷基和-SO₂NR₆R₇；所述的-R 为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烯基、C₃₋₆ 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；所述的-OR 为-O-C₁₋₆ 烷基或-O-杂环基；所述的-C(O)R 为-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-C₁₋₆ 烯基、-C(O)-C₃₋₆ 环烷基或-C(O)-芳基。



R₃ 为甲基、 或  ;

R_2 为苯基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑并吡啶基、吡咯并吡啶基、吡啶并吡咯酮基、萘啶基、喹啉基、咪唑并吡啶基、二噁烷并吡啶基、吡啶并噁嗪基、吡唑并嘧啶基、吡啶并吡唑基、吡啶并吡咯基、吡啶并吡嗪基、吡啶酮基、吡啶并咪唑基、吡啶并三唑基、吡啶酮基、吡啶并三唑基、哒嗪酮基、杂萘基、萘啶酮基、咪唑并哒嗪基、𪔐𪔐基或二氮杂萘基, R_2 任选地被 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代: Me、-Et、-iPr、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-Cl、-F、-CN、-OMe、-OEt、-NMe₂、-CH₂CF₃、-(CH₂)₂CN、-(CH₂)₃CN、-CH₂NH₂、-OCHF₂、-OCH(CH₃)₂、-CH₂OCH₃、-(CH₂)₂OCH₃、-(CH₂)₃OCH₃、-SO₂Me、-CH₂CH₂SO₂Me、-COOH、、、





在某一技术方案中, R₃ 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基(C₁₋₆)烷基, R₃ 任选地被 1-4 个羟基取代;

R₁ 为 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基(C₁₋₆)烷基, R₁ 任选地被 1-4 个卤素取代;

R₂ 为苯基或杂芳基; R₂ 任选地被 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、氰基、氧代、-R、-OR、C₃₋₆ 烯基环烷基、-NR₄R₅、-SO₂-C₁₋₆ 烷基和-SO₂NR₆R₇; 所述的-R 为-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烯基、-C₃₋₆ 环烷基、-杂环基、-芳基或-杂芳基; 所述的-OR 为-O-C₁₋₆ 烷基或-杂环基; 所述的-C(O)-R 为-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-C₁₋₆ 烯基、-C(O)-C₃₋₆ 环烷基或-C(O)-芳基。

在某一技术方案中, R₃ 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基(C₁₋₆)烷基, R₃ 任选地被 1-4 个羟基取代;

R₁ 为 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基(C₁₋₆)烷基, R₁ 任选地被 1-4 个卤素取代;

R₂ 为苯基或杂芳基, 所述的杂芳基为 5-6 元单环杂芳基或 9-10 元双环杂芳基, 所述 9-10 元双环杂芳基为 5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基的杂芳基;

R₂ 任选地被 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、氰基、氧代、-R、-OR、C₃₋₆ 烯基环烷基、-NR₄R₅、-SO₂-C₁₋₆ 烷基和-SO₂NR₆R₇; 所述的-R 为-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烯基、-C₃₋₆ 环烷基、-杂环基、

-芳基或-杂芳基；所述的-OR 为-O-C₁₋₆ 烷基或-杂环基；所述的-C(O)-R 为-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-C₁₋₆ 烯基、-C(O)-C₃₋₆ 环烷基或-C(O)-芳基。

在某一技术方案中，R₃ 为 C₁₋₆ 烷基；

R₁ 为 C₁₋₆ 烷基；

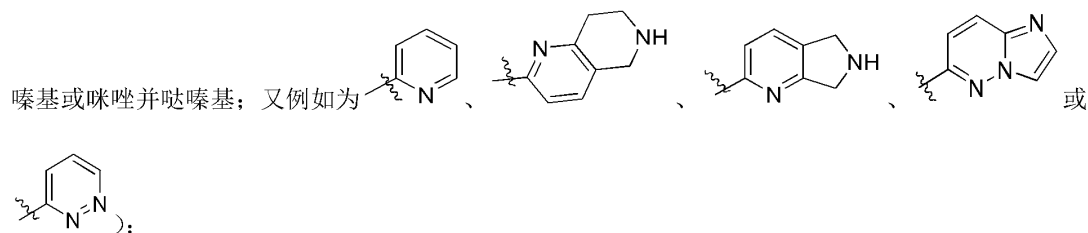
R₂ 为杂芳基，所述的杂芳基为 5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环基的双环 9-10 元杂芳基；

R₂ 任选地被 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代：卤素、氰基、氧代、-R、-OR、C₃₋₆ 烯基环烷基、-NR₄R₅、-SO₂-C₁₋₆ 烷基和-SO₂NR₆R₇；所述的-R 为-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烯基、-C₃₋₆ 环烷基、-杂环基、-芳基或-杂芳基；所述的-OR 为-O-C₁₋₆ 烷基或-杂环基；所述的-C(O)-R 为-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-C₁₋₆ 烯基、-C(O)-C₃₋₆ 环烷基或-C(O)-芳基。

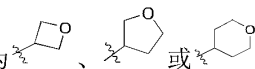
在某一技术方案中，R₁ 为 C₁₋₆ 烷基（例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基）；

R₃ 为 C₁₋₆ 烷基（例如为甲基、乙基、正丙基或异丙基，又例如为甲基）；

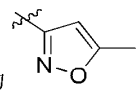
R₂ 为杂芳基；所述的杂芳基为 5-10 元杂芳基，杂原子为 N，个数为 1、2 或 3 个（例如为 5-6 元单环杂芳基或 9-10 元双环杂芳基；又例如为吡啶基、吡啶并吡啶基、四氢吡啶基、吡咯并吡啶基、哒



R₂ 任选地被 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代：氰基、-R 或-OR；

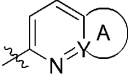
R 独立地为 C₁₋₆ 烷基（例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，又例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基或叔丁基）或杂环基（又例如为 3-10 元杂环基，杂原子为氮和/或氧，个数为 1 或 2 或 3 个，又例如为 5-6 元单杂环基或 7-8 元杂螺环基，杂原子为氮和/或氧，个数为 1 或 2 个，又例如为吗啉基、吡咯烷基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、哌啶基、四氢吡喃、四氢呋喃或 2-氧-[3,3]庚烷基，又例如为 ), R 任选地被 1-3 个 R' 取代；

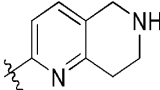
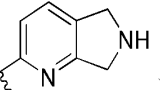
R' 独立地为卤素、羟基、被 1-3 个 R²⁻³ 取代的 3-9 元的杂环基（例如为 4-6 元单杂环基，杂原子为氮和/或氧，个数为 1 或 2 个，又例如为哌嗪基或氧杂环丁基，又例如为 ), R²⁻¹ 取代的 5-10

元的杂芳基（例如为 ）或(C₁₋₆)烷氧基（例如为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，又例如为甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基，还例如为甲氧基）。

在某一技术方案中, R_1 为 C_{1-6} 烷基 (例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基);

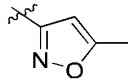
R_3 为 C_{1-6} 烷基 (例如为甲基、乙基、正丙基或异丙基, 又例如为甲基);

R_2 为 ; Y 为 C 或 N; A 为 5-6 元杂环, 所述的 5-6 元杂环中的杂原子为 N, 个数为

1 个或 2 个 (例如为  或 );

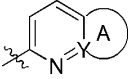
R_2 任选地被 1-4 选自下列的取代基取代: C_{1-6} 烷基或杂环基 (杂环基例如为 3-10 元杂环基, 杂原子为氮和/或氧, 个数为 1 或 2 或 3 个, 又例如为 5-6 元单杂环基或 7-8 元杂螺环基, 杂原子为氮和/或氧, 个数为 1 或 2 个, 又例如为吗啉基、吡咯烷基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、哌啶基、四氢吡喃、

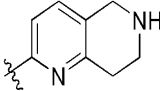
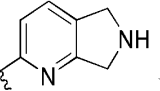
四氢呋喃或 2-氧-[3,3]庚烷基, 又例如为 、 或 );

R' 独立地为羟基或被 1-3 个 R'^{-1} 取代的 5-10 元的杂芳基 (例如为 )。

在某一技术方案中, R_1 为 C_{1-6} 烷基 (例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基);

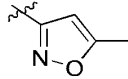
R_3 为 C_{1-6} 烷基 (例如为甲基、乙基、正丙基或异丙基, 又例如为甲基);

R_2 为 ; Y 为 C 或 N; A 为 5-6 元杂环, 所述的 5-6 元杂环中的杂原子为 N, 个数为

1 个或 2 个 (例如为  或 );

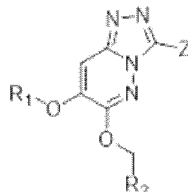
R_2 任选地被 1-4 选自下列的取代基取代: C_{1-6} 烷基或杂环基 (杂环基例如为 3-10 元杂环基, 杂原子为氮和/或氧, 个数为 1 或 2 或 3 个, 又例如为 5-6 元单杂环基或 7-8 元杂螺环基, 杂原子为氮和/或氧, 个数为 1 或 2 个, 又例如为吗啉基、吡咯烷基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、哌啶基、四氢吡喃、

四氢呋喃或 2-氧-[3,3]庚烷基, 又例如为 、 或 );

R' 独立地为羟基或被 1-3 个 R'^{-1} 取代的 5-10 元的杂芳基 (例如为 )。

当 R_2 任选地被 1-4 个 C_{1-6} 烷基或杂环基取代时, 所述的取代的位置位于 A 环的杂原子上。

在某一技术方案中,所述的化合物 I、其顺反异构体、其对映异构体、其非对映异构体、其外消旋体、其溶剂合物、其水合物、其药学上可以接受的盐或其前药里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):



(I)

其中, Z 为含有 1、2 或 3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子的 5 元或 6 元杂芳环,所述杂芳环可被一个或多个 R₃ 取代;

R₃ 选自卤素, 氰基, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基(C₁₋₆)烷基, C₃₋₆ 环烷基(C₁₋₆)烷氧基, C₃₋₆ 环烷基(C₁₋₆)烷氧基(C₁₋₆)烷基, C₃₋₇ 杂环烷基, C₃₋₇ 杂环烷基(C₁₋₆)烷基, 其可各自任选地被 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷基氨基;

R₁ 选自 H, C₁₋₆ 烷基, C₃₋₆ 环烷基, C₃₋₇ 杂环烷基, C₃₋₆ 环烷基(C₁₋₆)烷基, C₁₋₆ 烷氧基(C₁₋₆)烷基, 其可各自任选地被 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基氨基;

R₂ 为杂环基, 苯基或杂芳基;

R₂ 可任选的被 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素, 氰基, 氧代, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, C₃₋₆ 烯基环烷基, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₆ 烷基;

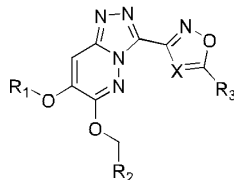
R 选自 H, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烯基, C₃₋₆ 环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 其可各自任选地被 1-3 个 R' 取代;

R' 选自卤素, 氰基, 羟基, C₃₋₆ 环烷基, C₁₋₆ 烷基氨基, C₁₋₆ 烷基, (C₁₋₆)烷氧基, 氰基或卤素取代的 C₁₋₃ 烷基, C₁₋₆ 烷基砷, 杂环基, 杂芳基;

R₄ 或 R₅ 独立的为 H 或 C₁₋₆ 烷基, 可各自任选地被 1-5 个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 氨基、卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基。

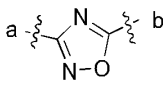
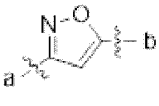
在某一技术方案中,所述的化合物 I、其顺反异构体、其对映异构体、其非对映异构体、其外消旋体、其溶剂合物、其水合物、其药学上可以接受的盐或其前药里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

所述的式 I 可进一步如式 II 所示,



(II)

在某一技术方案中，当所述的 Z 为含有 1、2 或 3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子的 5 元杂芳环时，所述的含有 1、2 或 3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子的 5 元杂芳环例如为含 2 个独立选自氧、

氮和硫的杂原子的 5 元杂芳环，又例如为异噁唑，还例如为  , 更例如为  , 其 b 端与所述的 R₃ 连接。

在某一技术方案中，当所述的 R₃ 为 C₁₋₆ 烷基时，所述的 C₁₋₆ 烷基例如为 C₁₋₃ 烷基，又例如为甲基、乙基、正丙基或异丙基，还例如为甲基。

在某一技术方案中，当所述的 R₃ 为 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基时，其烷基端可与所述的 Z 相连。

在某一技术方案中，当所述的 R₃ 为 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基时，所述的 C₁₋₆ 烷氧基例如为 C₁₋₃ 烷氧基，又例如为甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基，还例如为甲氧基。

在某一技术方案中，当所述的 R₃ 为 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基时，所述的 C₁₋₆ 烷基例如为 C₁₋₃ 烷基，又例如为甲基、乙基、正丙基或异丙基，还例如为甲基。

在某一技术方案中，当所述的 R₃ 为羟基取代的 C₁₋₆ 烷基时，所述的 C₁₋₆ 烷基为 C₁₋₃ 烷基，又例如为甲基、乙基、正丙基或异丙基，还例如为甲基。

在某一技术方案中，当所述的 R₃ 被一个或多个取代基取代时，所述的取代基的个数例如为 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个，又例如为 1 个或 2 个。

在某一技术方案中，当所述的 Z 被一个或多个 R₃ 取代时，所述的取代基的个数例如为 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个，又例如为 1 个或 2 个。

在某一技术方案中，当所述的 R₁ 为 C₁₋₆ 烷基时，所述的 C₁₋₆ 烷基例如为 C₁₋₃ 烷基，又例如为甲基、乙基、正丙基或异丙基，还例如为甲基或乙基。

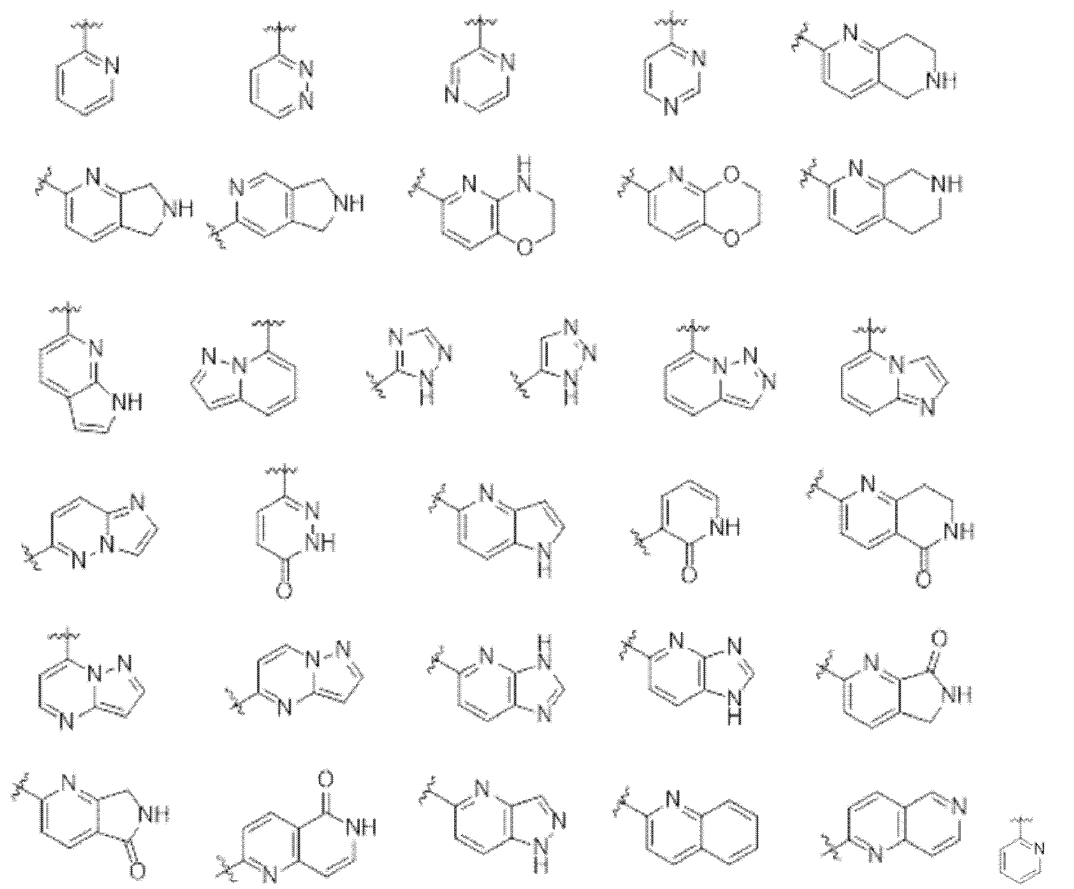
在某一技术方案中，当所述的 R₁ 为 C₃₋₆ 环烷基(C₁₋₆)烷基，时，所述的 C₁₋₆ 烷基例如为 C₁₋₃ 烷基，又例如为甲基、乙基、正丙基或异丙基，还例如为甲基。

在某一技术方案中，当所述的 R₁ 为 C₃₋₆ 环烷基(C₁₋₆)烷基时，所述的 C₃₋₆ 环烷基例如为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，又例如为环丙基或环丁基。

在某一技术方案中，当所述的 R₁ 被卤素取代时，所述的卤素例如为氟、氯、溴或碘，又例如为氟。

在某一技术方案中，当所述的 R₁ 被 1-4 个基团取代时，所述的取代基的个数例如为 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个，又例如为 1 个或 2 个。

在某一技术方案中，当所述的 R₂ 为杂芳基，所述的杂芳基例如为三唑基、吡啶基、吡啶并吡咯酮基、吡啶并吡咯基、吡啶并吡唑基、吡啶酮基、吡啶并咪唑基、吡啶并三唑基、吡啶并噁唑基、二噁烷并吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪酮基、吡唑并嘧啶基、杂萘基、萘啶酮基、咪唑并哒嗪基、萘啶基、喹啉基、如 1,2,4-三唑基、二氮杂萘基，又例如为



在某一技术方案中,当所述的 R_2 被 1-4 个取代基取代时,所述的取代基的个数例如为 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个,又例如为 1 个或 2 个。

在某一技术方案中,当所述的 R_2 被卤素取代时,所述的卤素例如为氟、氯、溴或碘,又例如为氟或氯。

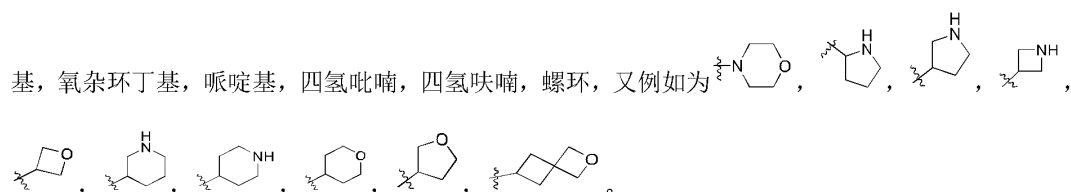
在某一技术方案中,当所述的 R_2 被 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基取代时,所述的 C_{1-6} 烷基例如为 C_{1-3} 烷基,又例如为甲基和乙基。

在某一技术方案中,当所述的 R 为 C_{1-6} 烷基时,所述的 C_{1-6} 烷基例如为 C_{1-3} 烷基,又例如为甲基、乙基、正丙基或异丙基。

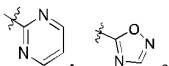
在某一技术方案中,当所述的 R 为 C_{1-6} 烷氧基时,所述的 C_{1-6} 烷氧基例如为 C_{1-3} 烷氧基,又例如为甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基,还例如为甲氧基。

在某一技术方案中,当所述的 R 为 C_{1-6} 烯基时,所述的 C_{1-6} 烯基例如为 C_{1-3} 烯基,又例如为乙烯或丙烯。

在某一技术方案中,当所述的 R 为杂环基时,所述的杂环基例如为吗啉基,吡咯烷基,氮杂环丁



在某一技术方案中, 当所述的 R 为 C₃₋₆ 环烷基时, 所述的 C₃₋₆ 环烷基例如为环己烯, 环丙基, 环丁基, 又例如为 .

在某一技术方案中, 当所述的 R 为杂芳基时, 所述的杂芳基例如为嘧啶基, 噁二唑, 又例如为 .

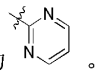
在某一技术方案中, 当所述的 R 被 1-3 个 R' 取代时, 所述的取代基的个数例如为 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个, 又例如为 1 个或 2 个或 3 个。

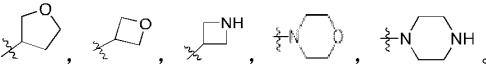
在某一技术方案中, 当所述的 R' 为 C₁₋₆ 烷基时, 所述的 C₁₋₆ 烷基例如为 C₁₋₃ 烷基, 又例如为甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基, 还例如为甲氧基。

在某一技术方案中, 当所述的 R' 为 C₁₋₆ 烷基氨基时, 所述的 C₁₋₆ 烷基氨基例如为 C₁₋₃ 烷基氨基, 又例如为乙基氨基, 还例如为 NHEt。

在某一技术方案中, 当所述的 R' 为卤素时, 所述的卤素例如为氟、氯、溴或碘, 又例如为氟。

在某一技术方案中, 当所述的 R' 为 C₃₋₆ 环烷基时, 所述的 C₃₋₆ 环烷基例如为环丙基。

在某一技术方案中, 当所述的 R' 为杂芳基时, 所述的杂芳基例如为嘧啶基, 又例如为 .

在某一技术方案中, 当所述的 R' 为杂环基时, 所述的杂环基例如为四氢呋喃, 氧杂环丁基, 氮杂环丁基, 吗啉基, 哌啶基, 又例如为 .

在某一技术方案中, 当所述的 R' 为 C₁₋₆ 烷基磺基时, 所述的 C₁₋₆ 烷基磺基例如为 -SO₂Me、-CH₂CH₂SO₂Me, 又例如为 -SO₂Me。

在某一技术方案中, 当所述的 R₄ 或 R₅ 为 C₁₋₆ 烷基时, 所述的 C₁₋₆ 烷基例如为 C₁₋₃ 烷基, 又例如为甲基、乙基、正丙基或异丙基, 还例如为甲基、乙基或正丙基。

在某一技术方案中, 当所述的 R₄ 或 R₅ 为卤素时, 所述的卤素例如为氟、氯、溴或碘, 又例如为氟。

在某一技术方案中, 当所述的 R₄ 或 R₅ 被 1-5 个取代基取代时, 所述的取代基例如为卤素, 又例如为氟、氯、溴或碘, 还例如为氟。

在某一技术方案中, 当所述的 R₄ 或 R₅ 任选的被 1-5 个取代基取代时, 所述的取代基的个数例如为 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个, 又例如为 1 个或 2 个或 3 个。

在某一技术方案中, X 为 N 或 CH;

R₁选自C₁₋₆烷基, 卤素取代的C₁₋₆烷基, C₃₋₆环烷基取代的C₁₋₆烷基;

R₃选自C₁₋₆烷基, 羟基取代的C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基。

R₂为苯基或杂芳基;

R₂可任选的成为1-4个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素, 氰基, 氧代, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, C₃₋₆烯基环烷基, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₆烷基;

R选自H, C₁₋₆烷基, C₁₋₆烯基, C₃₋₆环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 其可各自任选地被1-3个R'取代。

R'选自卤素, 氰基, 羟基, C₃₋₆环烷基, C₁₋₆烷基氨基, C₁₋₆烷基, (C₁₋₆)烷氧基, 氰基或卤素取代的C₁₋₃烷基, C₁₋₆烷基砜, 杂环基, 杂芳基;

R₄或R₅独立的为H或C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷基可被1-5个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 氨基、卤素、卤代C₁₋₆烷氧基、羟基、C₁₋₆烷氧基。

在某一技术方案中, X为N或CH;

R₁选自C₁₋₃烷基, 氟取代的C₁₋₃烷基, 或C₃₋₆环烷基取代的C₁₋₃烷基;

R₃选自C₁₋₃烷基, 羟基取代的C₁₋₃烷基, 或C₁₋₃烷氧基取代的C₁₋₃烷基。

R₂为苯基或杂芳基;

R₂可任选的成为1-4个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素, 氰基, 氧代, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, C₃₋₆烯基环烷基, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₆烷基;

R选自H, C₁₋₆烷基, C₁₋₆烯基, C₃₋₆环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 其可各自任选地被1-3个R'取代。

R'选自卤素, 氰基, 羟基, C₃₋₆环烷基, C₁₋₆烷基氨基, C₁₋₆烷基, (C₁₋₆)烷氧基, 氰基或卤素取代的C₁₋₃烷基, C₁₋₆烷基砜, 杂环基, 杂芳基;

R₄或R₅独立的为H或C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷基可被1-5个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 氨基、卤素、卤代C₁₋₆烷氧基、羟基、C₁₋₆烷氧基。

在某一技术方案中, X为N或CH;

R₁选自甲基, 乙基, 环丙基甲基, 二氟甲基;

R₃选自甲基, 羟基甲基, 甲氧基甲基;

R₂为苯基或杂芳基;

R₂可任选的成为1-4个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素, 氰基, 氧代, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, C₃₋₆烯基环烷基, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₆烷基;

R选自H, C₁₋₆烷基, C₁₋₆烯基, C₃₋₆环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 其可各自任选地被1-3个R'取代。

R'选自卤素, 氰基, 羟基, C₃₋₆环烷基, C₁₋₆烷基氨基, C₁₋₆烷基, (C₁₋₆)烷氧基, 氰基或卤素取代的C₁₋₃烷基, C₁₋₆烷基砜, 杂环基, 杂芳基;

R₄或R₅独立的为H或C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷基可被1-5个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 氨

基、卤素、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基。

在某一技术方案中，X 为 N 或 CH₃；

R₁ 选自 C₁₋₆ 烷基，卤素取代的 C₁₋₆ 烷基，C₃₋₆ 环烷基取代的 C₁₋₆ 烷基；

R₃ 选自 C₁₋₆ 烷基，羟基取代的 C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷氧基取代的 C₁₋₆ 烷基；

R₂ 选自苯基，三唑基，吡啶基，三唑并吡啶基，吡啶酮基，哒嗪基，哒嗪酮基，吡嗪基，嘧啶基，吡唑并嘧啶基，吡咯并吡啶基，二氢吡咯并吡啶基，二氢吡咯酮并吡啶基，吡唑并吡啶基，咪唑并吡啶基，咪唑并哒嗪基，吡啶并噁嗪基，1,4 二噁烷并吡啶基，咪唑并哒嗪基，杂萘基，萘啶基，萘啶酮基，二氢萘啶酮基，喹啉基；

R₂ 可任选的选为 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代：卤素，氰基，氧代，-R，-OR，-C(O)R，-NHR，C₃₋₆ 烯基环烷基，-NR₄R₅，-C(O)NR₄R₅，-COOH，-SO₂-C₁₋₆ 烷基；

R 选自 C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烯基，C₃₋₆ 环烷基，杂环基，芳基，杂芳基，其可各自任选地被 1-3 个 R' 取代；

R' 选自卤素，氰基，C₃₋₆ 环烷基，C₁₋₆ 烷基氨基，C₁₋₆ 烷基，(C₁₋₆) 烷氧基，氰基或卤素取代的 C₁₋₃ 烷基，C₁₋₆ 烷基砜，杂环基，杂芳基；

R₄ 或 R₅ 独立地选自 H，被 1-5 个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基。

在某一技术方案中，X 为 N 或 CH₃；

R₁ 选自 C₁₋₃ 烷基，氟取代的 C₁₋₃ 烷基，或 C₃₋₆ 环烷基取代的 C₁₋₃ 烷基；

R₃ 选自 C₁₋₃ 烷基，羟基取代的 C₁₋₃ 烷基，或 C₁₋₃ 烷氧基取代的 C₁₋₃ 烷基。

R₂ 选自苯基，三唑基，吡啶基，三唑并吡啶基，吡啶酮基，哒嗪基，哒嗪酮基，吡嗪基，嘧啶基，吡唑并嘧啶基，吡咯并吡啶基，二氢吡咯并吡啶基，二氢吡咯酮并吡啶基，吡唑并吡啶基，咪唑并吡啶基，咪唑并哒嗪基，吡啶并噁嗪基，1,4 二噁烷并吡啶基，咪唑并哒嗪基，杂萘基，萘啶基，萘啶酮基，二氢萘啶酮基，喹啉基；

R₂ 可任选的选为 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代：卤素，氰基，氧代，-R，-OR，-C(O)R，-NHR，C₃₋₆ 烯基环烷基，-NR₄R₅，-C(O)NR₄R₅，-COOH，-SO₂-C₁₋₆ 烷基；

R 选自 C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烯基，C₃₋₆ 环烷基，杂环基，芳基，杂芳基，其可各自任选地被 1-3 个 R' 取代；

R' 选自卤素，氰基，C₃₋₆ 环烷基，C₁₋₆ 烷基氨基，C₁₋₆ 烷基，(C₁₋₆) 烷氧基，氰基或卤素取代的 C₁₋₃ 烷基，C₁₋₆ 烷基砜，杂环基，杂芳基；

R₄ 或 R₅ 独立地选自 H，被 1-5 个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基。

在某一技术方案中，X 为 N 或 CH₃；

R₁ 选自甲基，乙基，环丙基甲基，二氟甲基；

R₃ 选自甲基，羟基甲基，甲氧基甲基。

R₂ 选自苯基，三唑基，吡啶基，三唑并吡啶基，吡啶酮基，哒嗪基，哒嗪酮基，吡嗪基，嘧啶基，吡唑并嘧啶基，吡咯并吡啶基，二氢吡咯并吡啶基，二氢吡咯酮并吡啶基，吡唑并吡啶基，咪唑并吡啶基，咪唑并哒嗪基，吡啶并噁嗪基，1,4 二噁烷并吡啶基，咪唑并哒嗪基，杂萘基，萘啶基，萘啶酮基，二氢萘啶酮基，喹啉基；

啉基, 咪唑并吡嗪基, 吡啶并噁嗪基, 1,4 二噁烷并吡啶基, 咪唑并吡嗪基, 杂萘基, 萘啉基, 萘啉酮基, 二氢萘啉酮基, 喹啉基;

R_2 可任选的成为 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素, 氰基, 氧代, $-R$, $-OR$, $-C(O)R$, $-NHR$, C_{3-6} 烯基环烷基, $-NR_4R_5$, $-C(O)NR_4R_5$, $-COOH$, $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基;

R 选自 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烯基, C_{3-6} 环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 其可各自任选地被 1-3 个 R' 取代;

R' 选自卤素, 氰基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷基氨基, C_{1-6} 烷基, (C_{1-6}) 烷氧基, 氰基或卤素取代的 C_{1-3} 烷基, C_{1-6} 烷基砜, 杂环基, 杂芳基;

R_4 或 R_5 独立地选自 H , 被 1-5 个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

在某一技术方案中, X 为 N 或 CH ;

R_1 选自 C_{1-3} 烷基, 氟取代的 C_{1-3} 烷基, 或 C_{3-6} 环烷基取代的 C_{1-3} 烷基;

R_3 选自 C_{1-3} 烷基, 羟基取代的 C_{1-3} 烷基, 或 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷基;

R_2 选自苯基, 三唑基, 吡啶基, 三唑并吡啶基, 吡啶酮基, 哒嗪基, 哒嗪酮基, 吡嗪基, 嘧啶基, 吡唑并嘧啶基, 吡咯并吡啶基, 二氢吡咯并吡啶基, 二氢吡咯酮并吡啶基, 吡唑并吡啶基, 咪唑并吡啶基, 咪唑并哒嗪基, 吡啶并噁嗪基, 1,4 二噁烷并吡啶基, 咪唑并吡嗪基, 杂萘基, 萘啉基, 萘啉酮基, 二氢萘啉酮基, 喹啉基;

R_2 可任选的成为 1-2 个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素, 氰基, 氧代, $-R$, $-OR$, $-C(O)R$, $-NHR$, 环己烯, $-NR_4R_5$, $-C(O)NR_4R_5$, $-COOH$, $-SO_2-C_{1-3}$ 烷基;

R 选自 C_{1-3} 烷基, C_{1-3} 烯基, 环丙基, 环丁基, 吗啉基, 吡咯烷基, 氮杂环丁基, 氧杂环丁基, 哌啶基, 四氢吡喃, 四氢呋喃, 螺环, 芳基, 嘧啶基, 噁二唑, 其可各自任选地被 1-3 个 R' 取代;

R' 选自卤素, 氰基, 环丙基, C_{1-3} 烷基氨基, C_{1-3} 烷基, C_{1-3} 烷氧基, 氰基或卤素取代的 C_{1-3} 烷基, C_{1-3} 烷基砜, 四氢呋喃, 氧杂环丁基, 氮杂环丁基, 吗啉基, 哌啶基, 甲基哌啶, 嘧啶基;

R_4 或 R_5 选自 H , 被 1-3 个氟取代的 C_{1-3} 烷基。

在某一技术方案中, X 为 N 或 CH ;

R_1 选自甲基, 乙基, 环丙基甲基, 二氟甲基;

R_3 选自甲基, 羟基甲基, 甲氧基甲基。

R_2 选自苯基, 三唑基, 吡啶基, 三唑并吡啶基, 吡啶酮基, 哒嗪基, 哒嗪酮基, 吡嗪基, 嘧啶基, 吡唑并嘧啶基, 吡咯并吡啶基, 二氢吡咯并吡啶基, 二氢吡咯酮并吡啶基, 吡唑并吡啶基, 咪唑并吡啶基, 咪唑并哒嗪基, 吡啶并噁嗪基, 1,4 二噁烷并吡啶基, 咪唑并吡嗪基, 杂萘基, 萘啉基, 萘啉酮基, 二氢萘啉酮基, 喹啉基;

R_2 可任选的成为 1-2 个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素, 氰基, 氧代, $-R$, $-OR$, $-C(O)R$, $-NHR$, 环己烯, $-NR_4R_5$, $-C(O)NR_4R_5$, $-COOH$, $-SO_2-C_{1-3}$ 烷基;

R 选自 C_{1-3} 烷基, C_{1-3} 烯基, 环丙基, 环丁基, 吗啉基, 吡咯烷基, 氮杂环丁基, 氧杂环丁基, 哌啶基, 四氢吡喃, 四氢呋喃, 螺环, 芳基, 嘧啶基, 噁二唑, 其可各自任选地被 1-3 个 R' 取代;

R'选自卤素, 氰基, 环丙基, C₁₋₃烷基氨基, C₁₋₃烷基, C₁₋₃烷氧基, 氰基或卤素取代的 C₁₋₃烷基, C₁₋₃烷基砜, 四氢呋喃, 氧杂环丁基, 氮杂环丁基, 吗啉基, 哌嗪基, 甲基哌嗪, 嘧啶基;

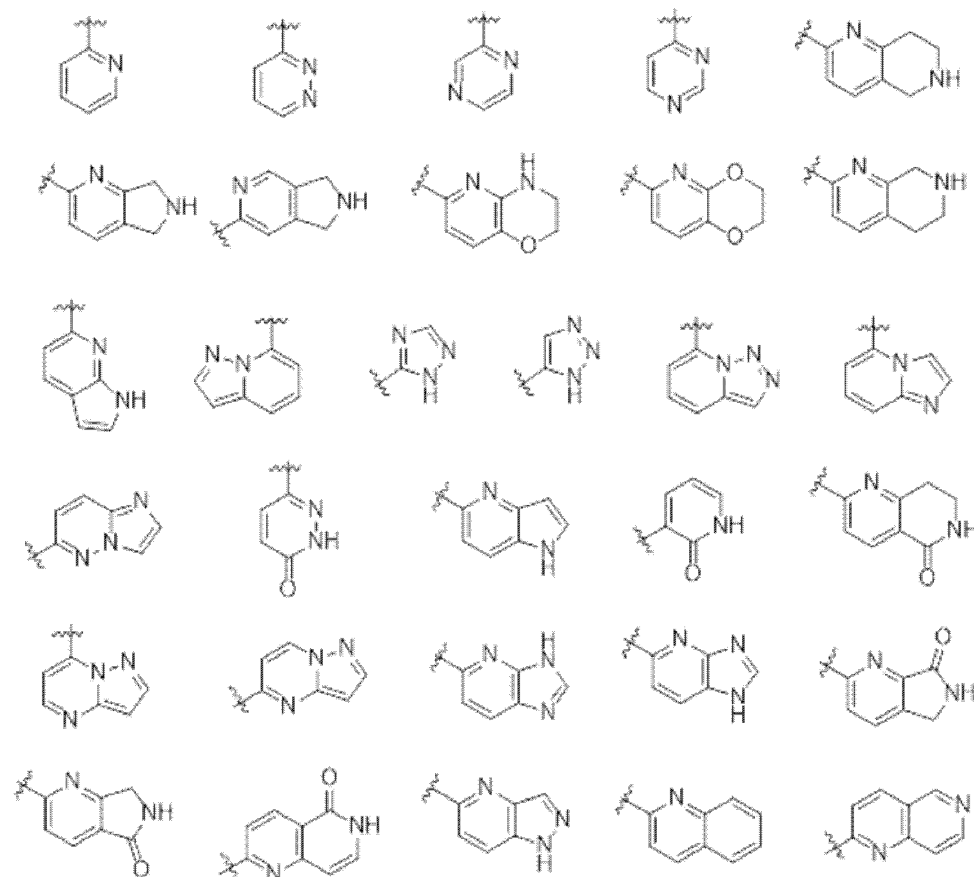
R₄或R₅选自H, 被1-3个氟取代的C₁₋₃烷基。

在某一技术方案中, X为N或CH;

R₁选自甲基, 乙基, 环丙基甲基, 二氟甲基;

R₃选自甲基, 羟基甲基, 甲氧基甲基。

R₂选自苯基和以下取代基:



R₂可任选的选为1-2个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素, 氰基, 氧代, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, 环己烯, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₃烷基;

R选自C₁₋₃烷基, C₁₋₃烯基, 环丙基, 环丁基, 吗啉基, 吡咯烷基, 氮杂环丁基, 氧杂环丁基, 哌啶基, 四氢吡喃, 四氢呋喃, 螺环, 芳基, 嘧啶基, 噁二唑, 其可各自任选地被1-3个R'取代;

R'选自卤素, 氰基, 环丙基, C₁₋₃烷基氨基, C₁₋₃烷基, C₁₋₃烷氧基, 氰基或卤素取代的 C₁₋₃烷基, C₁₋₃烷基砜, 四氢呋喃, 氧杂环丁基, 氮杂环丁基, 吗啉基, 哌嗪基, 甲基哌嗪, 嘧啶基;

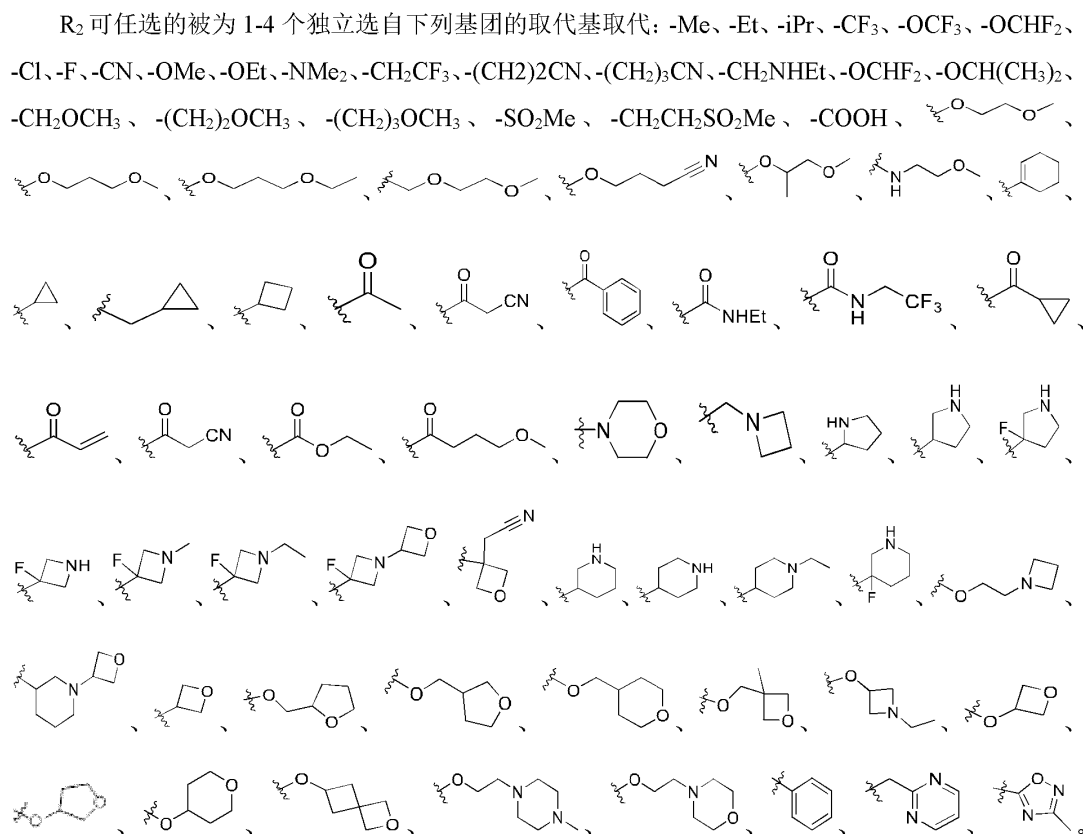
R₄或R₅选自H, 被1-3个氟取代的C₁₋₃烷基。

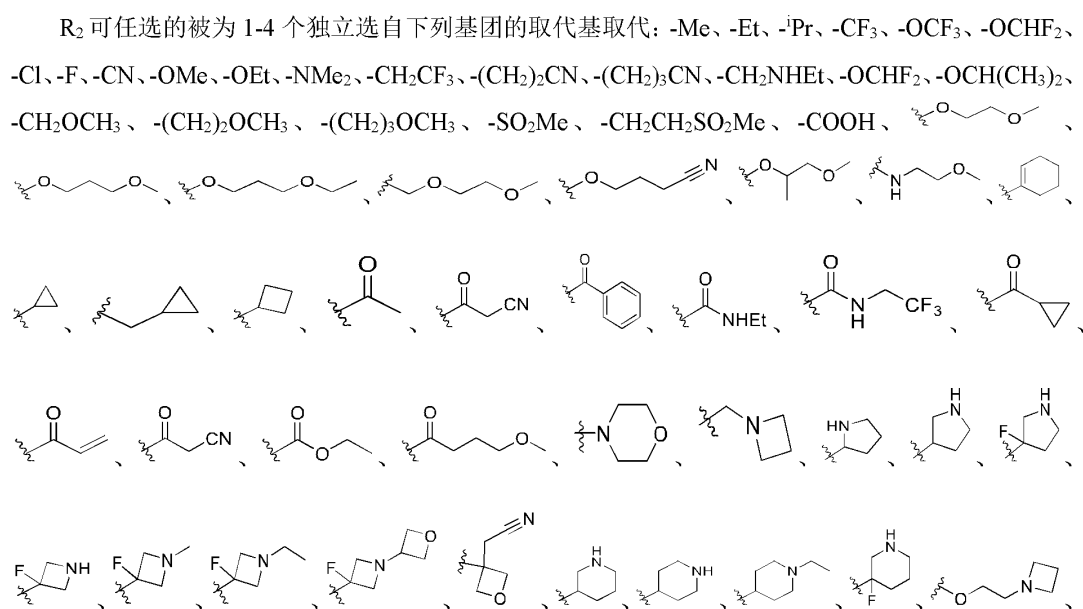
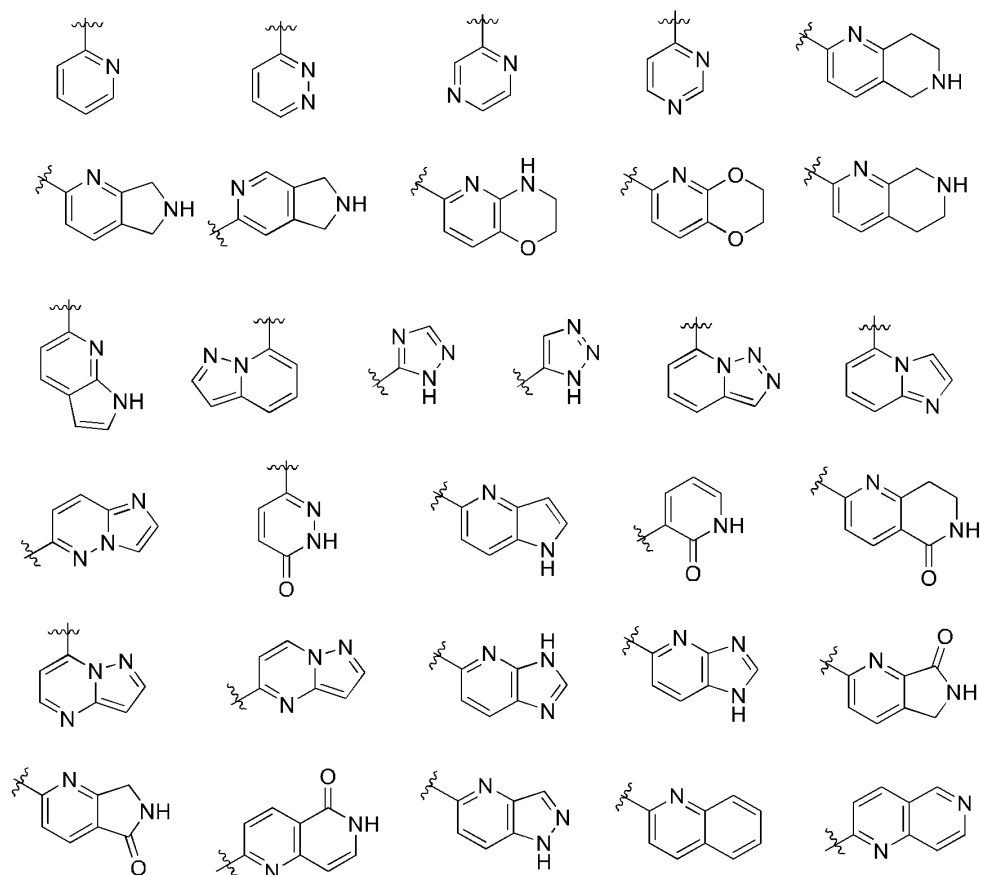
在某一技术方案中, X为N或CH;

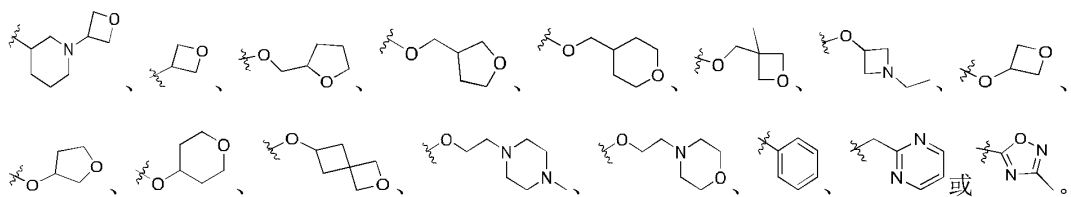
R₁ 选自甲基, 乙基, 环丙基甲基, 二氟甲基;

R₃ 选自甲基, 羟基甲基, 甲氧基甲基。

R₂ 选自苯基, 三唑基, 吡啶基, 三唑并吡啶基, 吡啶酮基, 哒嗪基, 哒嗪酮基, 吡嗪基, 嘧啶基, 吡唑并嘧啶基, 吡咯并吡啶基, 二氢吡咯并吡啶基, 二氢吡咯酮并吡啶基, 吡唑并吡啶基, 咪唑并吡啶基, 咪唑并哒嗪基, 吡啶并噁嗪基, 1,4 二噁烷并吡啶基, 咪唑并哒嗪基, 杂萘基, 萘啶基, 萘啶酮基, 二氢萘啶酮基, 喹啉基;





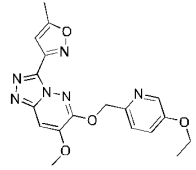
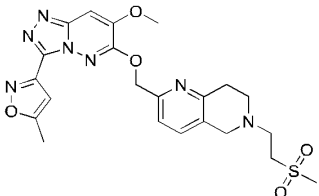
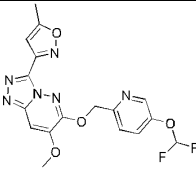
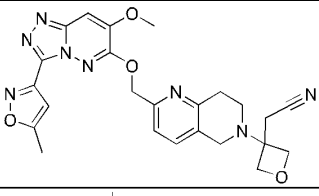
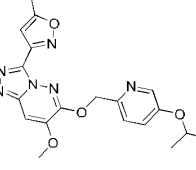
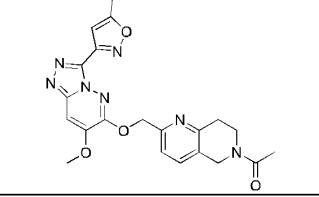
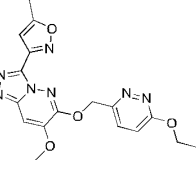
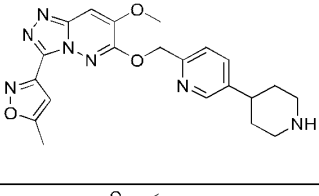
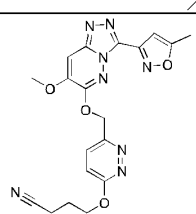
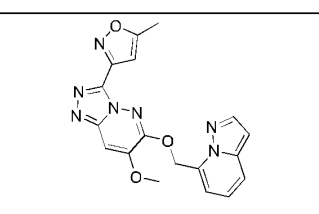
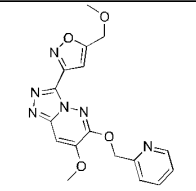
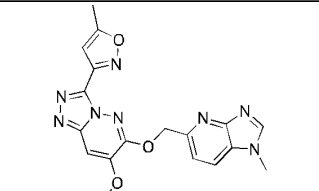
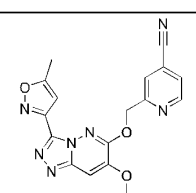
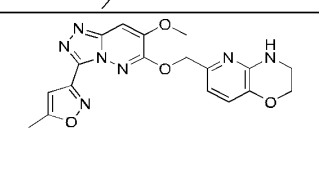
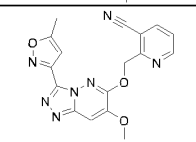
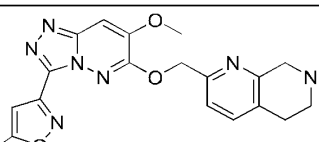


在某一技术方案中，所述的化合物I为如下任一化合物：

实施例	结构	实施例	结构
1		91	
2		92	
3		93	
4		94	
5		95	
6		96	

7		97	
8		98	
9		99	
10		100	
11		101	
12		102	
13		103	
14		104	

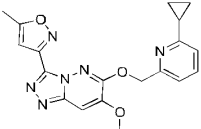
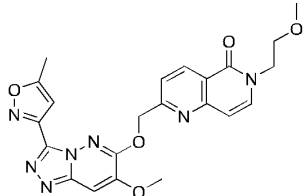
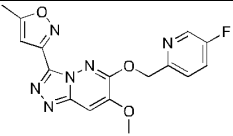
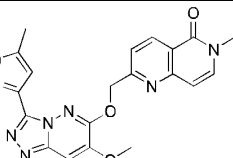
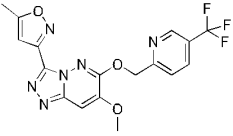
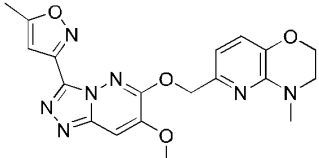
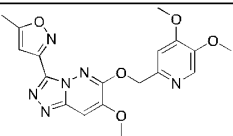
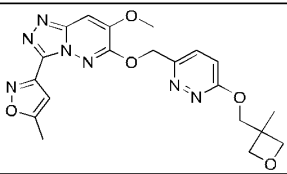
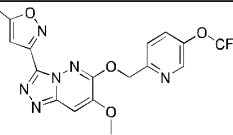
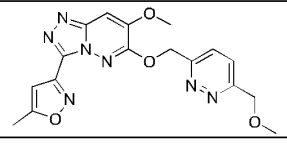
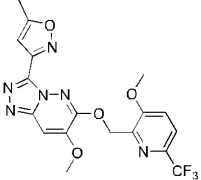
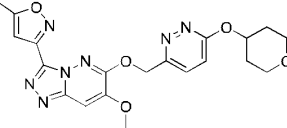
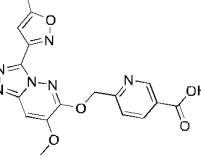
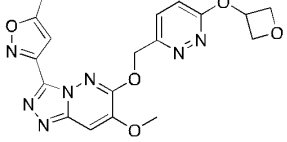
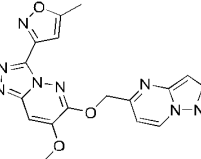
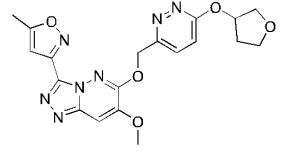
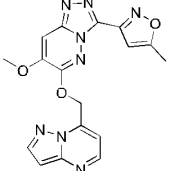
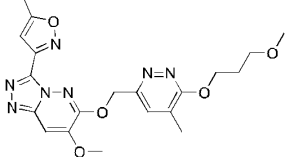
15		105	
16		106	
17		107	
18		108	
19		109	
20		110	
21		111	
22		112	

23		113	
24		114	
25		115	
26		116	
27		117	
28		118	
29		119	
30		120	

31		121	
32		122	
33		123	
34		124	
35		125	
36		126	
37		127	
38		128	
39		129	

40		130	
41		131	
42		132	
43		133	
44		134	
45		135	
46		136	
47		137	
48		138	

49		139	
50		140	
51		141	
52		142	
53		143	
54		144	
55		145	
56		146	

57		147	
58		148	
59		149	
60		150	
61		151	
62		152	
63		153	
64		154	
65		155	

66		156	
67		157	
68		158	
69		159	
70		160	
71		161	
72		162	
73		163	

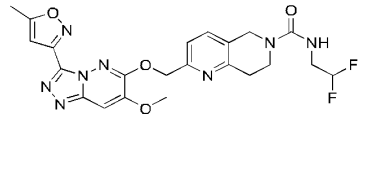
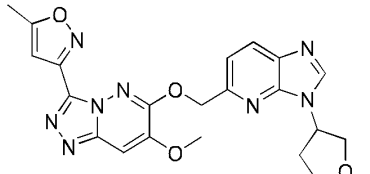
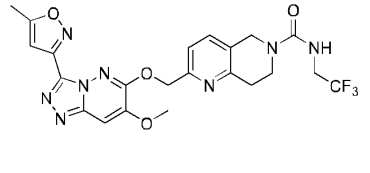
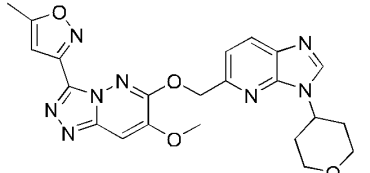
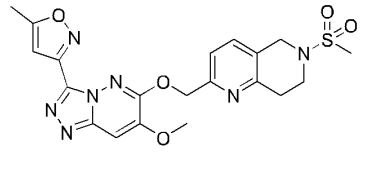
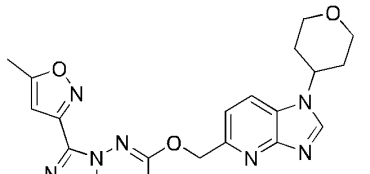
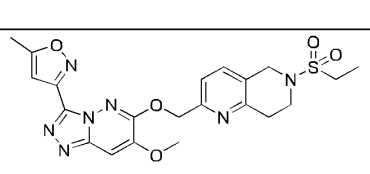
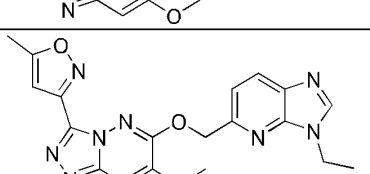
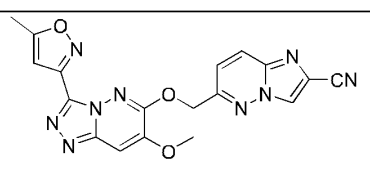
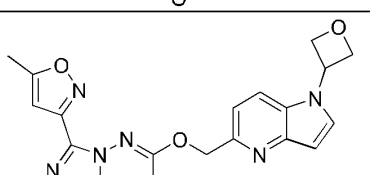
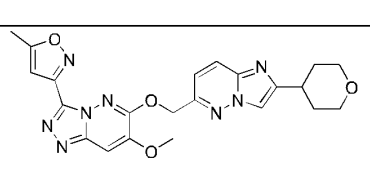
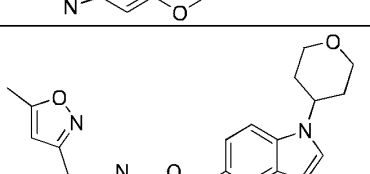
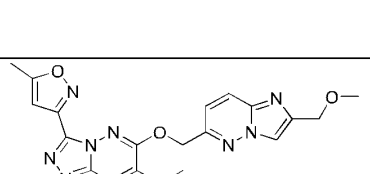
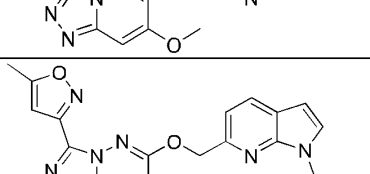
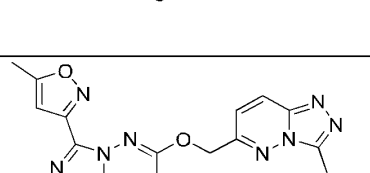
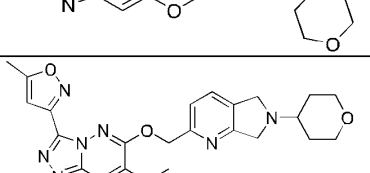
74		164	
75		165	
76		166	
77		167	
78		168	
79		169	
80		170	
81		171	
82		172	

83		173	
84		174	
85		175	
86		176	
87		177	
88		178	
89		179	
90		180	

181		220	
182		221	
183		222	
184		223	
185		224	
186		225	
187		226	
188		227	
189		228	

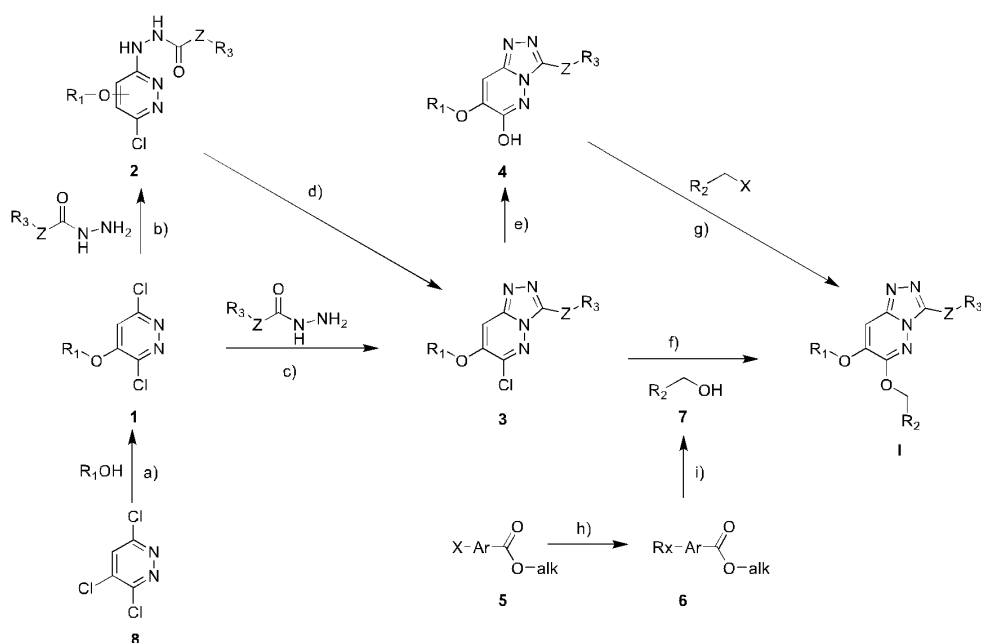
190		229	
191		230	
192		231	
193		232	
194		233	
195		234	
196		235	
197		236	
198		237	

199		238	
200		239	
201		240	
202		241	
203		242	
204		243	
205		244	
206		245	

207		246	
208		247	
209		248	
210		249	
211		250	
212		251	
213		252	
214		253	

215		254	
216		255	
217		256	
218		257	
219		258	

本发明还提供了一种产生上述的如式 I 或 II 所示的化合物方法，该方法包括：



1) 通常化合物 1 由商业化原料提供, 对于特殊结构的化合物 1, 可通过对应的醇与化合物 8 通过步骤 a 取代反应得到, 一般在碱性试剂, 例如为金属钠, 氢化钠, 叔丁醇钾等存在下, 在醚类或对应醇类溶剂中反应;

2) 化合物 3 的制备可以通过步骤 c, 直接将对应酰肼与化合物 1 在酸催化, 例如为对甲苯磺酸等条件下, 在各种醚类或醇类溶剂中加热制得, 同时会有不同区域异构体产生, 需要分离; 或者, 对于反应活性较弱的底物, 可以通过步骤 b 在与 c 类似条件将酰肼与化合物 1 反应后, 分离得到化合物 2, 进一步通过步骤 d 在醇类, 乙酸等溶剂中加热关环, 分离异构体后得到化合物 3.

3) 化合物 7 可以由对应的酯类化合物 6 通过例如为硼氢化钠, 氢化锂铝在醚类, 醇类等溶剂中通过步骤 i 还原获得; 另外, 对于复杂结构的酯类化合物 6, 可以从相应的卤代杂芳基酯, 或者酚羟基取代的杂芳基酯通过步骤 h, 取代, 偶联等反应获得;

化合物 (I) 可以由化合物 3 与化合物 7 在步骤 f 下取代反应直接生成, 对应碱性条件, 例如为碳酸铯, 磷酸钾等在全类溶剂例如为 DMF, 乙腈等中反应; 或者, 可以由化合物 3 通过碱性条件, 例如为氢氧化钠, 氢氧化钾等, 步骤 e 转化成对应的酚类化合物 4, 然后与对应的商业可得的卤代化合物通过步骤 g 在碱性条件例如为碳酸银, 碳酸铯等下取代得到。

本发明还涉及如上所述的通式(I)或(II)化合物, 是通过如上所述的方法制备的。

如果没有在实施例中描述其制备方法, 那么通式(I)或(II)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, 本发明的通式(I)或 (II) 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。

如果没有在实施例中描述其制备方法,那么通式(I)或(II)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。

本发明还提供一种药物组合物,其包含上述的如式 I 所示的化合物、其顺反异构体、其对映异构体、其非对映异构体、其外消旋体、其溶剂合物、其水合物或其药学上可以接受的盐或其前体药物,以及药学上可以接受的辅料。

本发明还提供了一种上述的如式 I 所示的化合物、其顺反异构体、其对映异构体、其非对映异构体、其外消旋体、其溶剂合物、其水合物或其药学上可以接受的盐或其前体药物或者上述药物组合物在制备药物中的用途。

在一实施方案中,所述的药物可用于治疗、预防或改善与 $\alpha 5$ -GABA_A受体有关的疾病。所述的与 $\alpha 5$ -GABA_A受体有关的疾病例如为认知疾病、阿尔茨海默氏病、记忆障碍、唐氏综合征、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、药物成瘾、下肢不宁综合征、认知不足、多梗塞性痴呆、疼痛、中风和注意缺陷中的一种或多种,又例如为疼痛。

在一实施方案中,所述的药物可用于治疗、预防或改善下列疾病:认知疾病、阿尔茨海默氏病、记忆障碍、唐氏综合征、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、药物成瘾、下肢不宁综合征、认知不足、多梗塞性痴呆、疼痛、中风和注意缺陷中的一种或多种,又例如为疼痛。

在一优选的实施方式中,所述的疼痛是神经病理性疼痛、炎性疼痛和癌性痛中的一种或多种。

在一优选的实施方式中,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(如 AIDS 和带状疱疹后神经痛)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、退行性骨关节病有关的疼痛。

本发明还提供了一种上述的如式 I 所示的化合物、其顺反异构体、其对映异构体、其非对映异构体、其外消旋体、其溶剂合物、其水合物或其药学上可以接受的盐或其前体药物,或者上述药物组合物在制备用于治疗或预防与 $\alpha 5$ -GABA_A受体有关的疾病的药物中的用途。其中,所述的与 $\alpha 5$ -GABA_A受体有关的疾病如本发明所述。

本发明还提供了一种上述的如式 I 所示的化合物、其顺反异构体、其对映异构体、其非对映异构体、其外消旋体、其溶剂合物、其水合物或其药学上可以接受的盐或其前体药物,或述药物组合物在制备用于治疗或预防疾病的药物中的用途,所述的疾病为疼痛、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆和脑卒中中的一种或多种。其中,所述的疼痛如本发明所述。

本发明还提供一种治疗或预防与 $\alpha 5$ -GABA_A受体有关的疾病的方法,包括向患者施用有效剂量的上述的如式 I 所示的化合物、其顺反异构体、其对映异构体、其非对映异构体、其外消旋体、其溶剂合物、其水合物或其药学上可以接受的盐或其前体药物,或者上述药物组合物。

在一实施方案中，本发明的组合物、用途以及方法中，上述的如式 I 所示的化合物、其顺反异构体、其对映异构体、其非对映异构体、其外消旋体、其溶剂合物、其水合物或其药学上可以接受的盐或其前体药物可为有效剂量。

在一实施方案中，本发明的组合物、用途以及方法中，上述的如式 I 所示的化合物、其顺反异构体、其对映异构体、其非对映异构体、其外消旋体、其溶剂合物、其水合物或其药学上可以接受的盐或其前体药物可与其他药物联合使用。

本发明还提供本文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、多发性硬化症和卒中。

本发明还提供一种治疗或预防疾病的方法，包括向患者施用有效剂量的上述的如式 I 所示的化合物、其顺反异构体、其对映异构体、其非对映异构体、其外消旋体、其溶剂合物、其水合物或其药学上可以接受的盐或其前体药物，或者上述药物组合物，所述的疾病为疼痛、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症和卒中的一种或多种。其中，所述的疼痛同本发明所述。

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 ChemDraw 产生的 IUPAC 系统命名。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。

本发明的某些化合物可以具有不对称碳原子（光学中心）或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

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“任选地被...取代”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。

术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“环烷基”是指单价饱和的环状烃基包括桥环及螺环，优选具有 3-7 个环碳原子，例如为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，以及下文中特别示例的那些基团。

术语“杂环”或“杂环基”是指 1 至 4 个碳原子已被独立地选自 N、N(R)、S、S(O)、S(O) 和 O 的杂原子代替的环烃。杂环可以是饱和的或不饱和的，但不是芳族的。杂环基也可以是含有 1、2 或 3 个环，包括桥环及螺环结构。适合的杂环基的实例包括但不限于：氮杂环丁烷、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、2-氧代吡咯烷基、吡咯啉基、吡喃基、二氧戊环基、哌啶基、2-氧代哌啶基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、二硫杂环戊二烯基、氧杂硫杂环戊二烯基、二噁烷基、二噁烯基、二噁唑

基、噁噻唑基(oxathiazolyl)、噁唑酮基、哌嗪基、吗啉代、硫代吗啉基、3-氧代吗啉基、二噻烷基、三噻烷基和噁噻基。

桥环化合物术语指一个或多个原子(即 C、O、N 或 S)连接两个不相邻的碳原子或氮原子。优选的桥环包括但不限于:一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子和一个碳-氮基。值得注意的是,一个桥总是将单环转换成三环。桥环中,环上的取代基也可以出现在桥上。

螺环化合物术语是指两个单环共用一个碳原子的多环化合物,共用的碳原子称为螺原子

术语“芳基”是指含有 6-14 个、优选 6-10 碳原子并具有至少一个芳环或其中至少一个环为芳环的多稠合环的单价芳族碳环体系。芳基的示例为苯基、萘基、联苯基或茚满基,以及下文中特别示例的那些基团。优选的芳基为苯基,芳基也可以被取代,如下文和权利要求中所定义。

术语“杂芳基”表示在各环中具有至多 7 个原子的稳定单环、双环、或三环,其中至少一个环是芳族的并且至少一个环含有 1 至 4 个选自 O、N 和 S 的杂原子。在该定义的范围内的杂芳基包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑啉基、吡唑基、咪唑基、异咪唑基、1H,3H-1-氧代异咪唑基、苯并三唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶并吗啉基、吡啶并哌嗪基、吡啶并吡咯烷基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并二噻烷、苯并二氧杂苯、噻吩基、异噻吩基、噁唑基、异噁唑基、苯并噁唑基、咪唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四氢噻吩基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,2,4,5-四嗪基、四唑基、咕吨基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、氮杂卓基、氧杂卓基和硫杂卓基。特别的杂芳基具有 5 或 6 元环,例如为呋喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、异噻基、噁唑基、二唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基,吡啶并吗啉基、吡啶并哌嗪基、吡啶并吡咯烷基。杂芳基也可以为取代的,如下文和权利要求中所定义。

通式(I)或(II)的化合物可以形成药学上可接受的酸加成盐。此类药学上可接受的盐的示例为通式(I)或(II)化合物与生理学上相容的无机酸或有机酸形成的盐,无机酸例如为盐酸、硫酸、亚硫酸或磷酸;有机酸例如为甲烷磺酸、p-甲苯磺酸、乙酸、乳酸、三氟乙酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、酒石酸、琥珀酸或水杨酸。术语“药学上可接受的盐”是指此类盐。含有酸性基团例如为 COOH 的式(I)或(II)化合物还可以与碱形成盐。此类盐的示例为碱金属、碱土金属和铵盐,例如为 Na⁺、K⁺、Ca²⁺和三甲基铵盐。术语“药学上可接受的盐”也指此类盐。

术语“前体药物”通常指的是对通式(I)或(II)的化合物进行官能团衍生化,其衍生物在体内能很容易转化成为通式(I)或(II)的化合物。通常合适的前体药物选取和制备可参见例如为 Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 所描述。

本文中消旋体、ambiscalemic and scalemic 或者对映体纯的化合物的示法来自 Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62:114-120。除非另有说明,用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。当本文所述化合物含有烯属双键或者其它几何不对称中心,除非另有规定,它们包括 E、Z 几何异构体。同样地,所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

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,所述同

位素具有相同的原子数，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。例如为，可用放射性同位素标记化合物，比如氘 (^2H)、氚 (^3H)、碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。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，可以制备在通式 I 内的同位素富集的化合物。

如上所述，本发明的新化合物及其药学上可接受的盐和前体药物具有重要的药理学性质，为 $\alpha 5\text{GABA}_A$ 受体反向激动剂。因此，本发明化合物可以单独使用或与其他药物组合使用，用于治疗或预防由含有 $\alpha 5$ 亚单位的 GABA_A 受体配体介导的疾病。这些疾病包括但不限于疼痛、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆和中风。

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，用作制备治疗或预防与 $\alpha 5\text{GABA}_A$ 受体有关的疾病的药物，尤其是治疗或预防下列疾病：疼痛、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆和脑卒中。

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、癌症化疗药物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，例如为不限于小鼠、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。

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。

如本文所用,“腰、下肢痛”是指下腰、腰骶、骶髂、髋、臀及下肢痛。

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,“糖尿病外周神经病变性疼痛”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。

如本文所用,“内脏疼痛”包括但不限于刺激性肠综合征(IBS),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。例如为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。例如为动脉瘤发生的变化;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)。

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慢性损伤后,有剧烈的自发疼痛,对触觉和痛觉过敏。

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。

在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

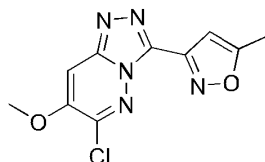
本发明的积极进步效果在于:本发明中的三唑并吡啶类衍生物对 $\alpha 5$ -GABA_A 具有良好的反向激动活性、热力学溶解度、生物利用度和药代动力学性质。

具体实施方式

实施例及制备方法

中间体 1

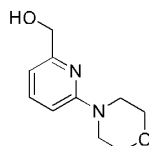
3-(6-氯-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-5-甲基异噁唑



将 3,6-二氯-4-甲氧基-吡啶(9.9 g, 55.6 mmol), 5-甲基-异噁唑-3-羧酸酐(7.8 g, 55.6 mmol)依次加入到 50 mL 的正丁醇中, 氩气保护下加热回流 4 小时, 蒸干溶剂, 固体用二氯甲烷打浆, 过滤不溶物, 浓缩有机相。残余物通过硅层析纯化, 得到白色标题化合物固体 500 mg, 产率 3%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.35 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.07 (s, 3H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 266。

中间体 2

(6-吗啉代吡啶-2-基)甲醇

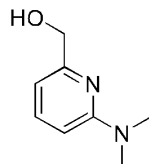


将(6-氟吡啶-2-基)甲醇(150mg, 1.2 mmol), 吗啉(1 mL, 12 mmol)混合, 反应混合物 160°C 封管内搅拌 6

小时。混合物减压浓缩，薄层层析分离得到标题化合物220mg，产率94%，外观为淡黄色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+=195$

中间体 3

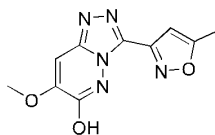
(6-(二甲基氨基)吡啶-2-基)甲醇



将(6-氟吡啶-2-基)甲醇(150mg, 1.2mmol), 二甲胺四氢呋喃溶液(2M, 3mL, 6mmol)混合，反应混合物90°C封管内搅拌16小时。混合物减压浓缩得到含有原料(6-氟吡啶-2-基)甲醇的粗品标题化合物180mg，外观为淡黄色油状。LC-MS: m/z $[M+H]^+=153$

中间体 4

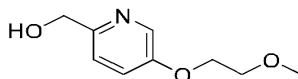
7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-酚



向3-(6-氯-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑(380 mg, 1.43 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液中，加入10%的氢氧化钾水溶液(5 mL)，室温搅拌3天。用1N盐酸将pH调节至2，将析出的固体沉淀过滤，干燥，获得标题化合物310 mg，产率87.6%，外观为淡黄色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+=248$

中间体 5

(5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)甲醇

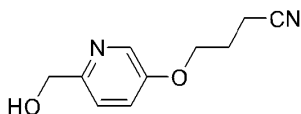


步骤 1)制备 5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶甲酸甲酯

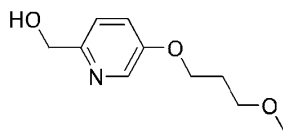
将 5-羟基吡啶甲酸甲酯(2.5g, 16.3mmol), 1-溴-2-甲氧基乙烷(2.7g, 19.6mmol)和碳酸铯(8.0g, 24.5mmol)依次加入到DMF(30mL)中，反应混合物室温搅拌16小时。将混合物倒入冰水中，二氯甲烷萃取3次，有机相合并，水洗3次，饱和盐水洗涤1次。有机相干燥、浓缩得到5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶甲酸甲酯3.4g，产率99%。LC-MS: m/z $[M+H]^+=212$

步骤 2)制备(5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)甲醇

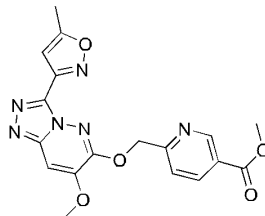
将5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶甲酸甲酯(3.4g, 16.1mmol)溶解在THF(80mL)与MeOH(20mL)的混合溶剂中，分批加入NaBH₄(1.2g, 32.2mmol)后，反应混合物室温搅拌16小时。冰水淬灭后，二氯甲烷萃取3次，有机相合并，水洗1次，饱和盐水洗涤1次。有机相干燥、浓缩得到标题化合物2.31g粗品。LC-MS: m/z $[M+H]^+=184$

中间体 6**4-((6-(羟基甲基)吡啶-3-基)氧基)丁腈**

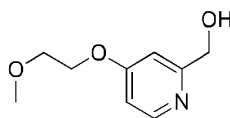
实验操作同**中间体5**，将5-羟基吡啶甲酸甲酯(150mg, 1mmol)，4-溴丁腈(178mg, 1.2mmol)和碳酸钾(207mg, 1.5mmol)依次加入到DMF(2mL)中，两步反应得到标题化合物95mg，两步产率49% LC-MS: m/z [M+H]⁺=193

中间体 7**(5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-2-基)甲醇**

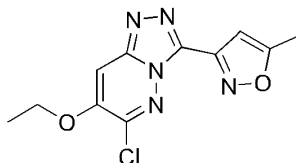
实验操作同**中间体5**，将5-羟基吡啶甲酸甲酯(150mg, 1mmol)，1-溴-3-甲氧基丙烷(184mg, 1.2mmol)和碳酸铯(489mg, 1.5mmol)依次加入到DMF(2mL)中，两步反应得到标题化合物100mg，两步产率51% LC-MS: m/z [M+H]⁺=198

中间体 8**6-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基)氧基)甲基)烟酸甲酯**

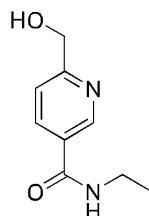
将 6-氯-7-甲氧基-3-(5-甲基-异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪(240mg, 0.9mmol)，6-(羟基甲基)烟酸甲酯(150mg, 0.9mmol)和碳酸铯(585mg, 1.8mmol)依次加入到 10mL 的乙腈中，然后加热至 50 度搅拌 2 小时。用硅藻土过滤碳酸铯固体，浓缩有机相。残余物通过制备型 TLC (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化，得到白色固体的标题化合物 300mg，产率 84%，外观为白色固体。LC-MS: m/z [M+H]⁺=397

中间体 9**(4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)甲醇**

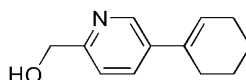
实验操作参考**中间体5**，从4-羟基吡啶-2-甲酸甲酯(150mg, 0.98mmol)，1-溴-2-甲氧基乙烷(180mg, 1.29mmol)出发，获得标题化合物47mg，两步产率26.5%。LC-MS: m/z [M+H]⁺=184

中间体 10**6-氯-7-乙氧基-3-(5-甲基-异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪**

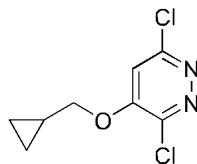
将 3,6-二氯-4-乙氧基-哒嗪(2 g, 10.4mmol, 合成见 *Pharmaceutical Bulletin*, 1958, vol. 6, p. 641), 5-甲基-异噁唑-3-羧酸酐(1.47g, 10.4 mmol)依次加入到 50 mL 的正丁醇中, 合成步骤同**中间体 1**, 得到白色固体的标题化合物 110 mg, 产率 4%. LC-MS: m/z $[M+H]^+=280$ 。

中间体 11**N-乙基-6-羟甲基-烟酰胺**

将 6-羟甲基-烟酸甲酯(10g, 60mmol)溶于 150ml 的 35%乙胺乙醇溶液, 封管加热回流过夜。蒸干溶剂, 得到标题化合物粗品 12g, LC-MS: m/z $[M+H]^+=181$ 。

中间体 12**(5-环己-1-烯基-吡啶-2-基)-甲醇**

将(5-溴-吡啶-2-基)-甲醇 (350mg, 1.9mmol), 环乙烯-1-硼酸频哪醇酯(350mg, 1.9mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯, 碳酸铯催化量, 溶于 10ml 二氧六环, 加热至 100 度过夜。过滤, 浓缩滤液, 残余物通过柱层析(二氯甲烷/乙酸乙酯= 1/2)纯化, 得到黄色固体的标题化合物 200mg, 产率 55%, 外观为黄色液体。LC-MS: m/z $[M+H]^+=190$

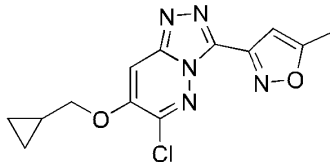
中间体 13**3,6-二氯-4-环丙基甲氧基-哒嗪**

将环丙基甲醇(400mg, 5.5mmol)溶于 20ml 无水四氢呋喃中, 冷却至 0 度, 加入氢化钠(250mg, 5.5mmol), 搅拌 10 分钟后加入 3,4,6-三氯哒嗪(1g, 5.5mmol)升至室温搅拌 1 小时。加入一滴水淬灭反应。浓缩, 加水 20ml 溶解固体, 用二氯甲烷 20ml 萃取两次, 干燥(无水硫酸钠)并蒸发, 得到白色

固体的标题化合物 1.2g, 产率 100%. LC-MS: m/z $[M+H]^+=219$ 。

中间体 14

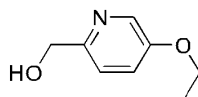
6-氯-7-环丙基甲氧基-3-(5-甲基-异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪



将 3,6-二氯-4-环丙基甲氧基-哒嗪(1.2 g, 5.4mmol), 5-甲基-异噁唑-3-羧酸酐 (770mg, 5.4 mmol) 依次加入到 50 mL 的正丁醇中, 合成步骤同**中间体 1**, 得到白色的标题化合物固体 100 mg, 产率 10%. LC-MS: m/z $[M+H]^+=306$ 。

中间体 15

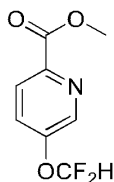
(5-乙氧基-吡啶-2-基)-甲醇



将 5-乙氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(4g, 10mol), 溶于 100ml 无水四氢呋喃中, 搅拌至完全溶解, 冷却至 0 度, 加入氢化锂铝(380mg, 11mmol), 搅拌 15 分钟, 后补加 400mg 氢化锂铝, 搅拌 10 分钟后。依次加水 0.8ml, 15%氢氧化钠溶液 1.5ml, 水 2.5ml, 过滤, 滤液干燥(无水硫酸钠)并浓缩, 残余物通过柱层析(二氯甲烷/甲醇= 30/1)纯化, 得到黄色的标题化合物液体 850mg, 产率 56%. LC-MS: m/z $[M+H]^+=154$ 。

中间体 16

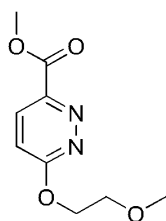
5-二氟甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯



将 5-羟基-吡啶-2-甲酸甲酯(1g, 6.54mmol)、2-氯-2,2-二氟乙酸钠(2g, 13.08mmol)和碳酸钾(1.1g, 7.84mmol)溶于 27ml (N, N-二甲基甲酰胺/水=8:1)中, 氩气保护, 100℃下搅拌 2h, 淬灭后用 100mL 乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析得标题化合物 800mg, 产率 60%, 外观为白色固体。LCMS: m/z $[M+H]^+=204$

中间体 17

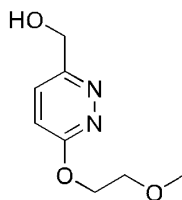
6-(2-甲氧基-乙氧基)-哒嗪-3-羧酸甲酯



将 6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酸甲酯(500 mg, 3.2mmol), 2-溴乙基甲基醚(541mg, 3.9 mmol)和碳酸银(1.78g, 6.5 mmol)依次加入到 5 mL 的甲苯中, 然后封管加热至 100 度搅拌过夜。过滤, 浓缩滤液。残余物通过制备型 TLC(二氯甲烷/甲醇= 30/1)纯化, 得到无色油状的标题化合物 90mg, 产率 13%. LC-MS: m/z $[M+H]^+=213$ 。

中间体 18

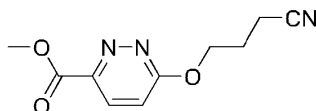
6-(2-甲氧基-乙氧基)-哒嗪-3-基]-甲醇



将 6-(2-甲氧基-乙氧基)-哒嗪-3-羧酸甲酯(90mg, 0.42mol), 溶于 10ml 无水四氢呋喃中, 加入硼氢化钠(32mg, 0.84mmol), 搅拌 1 小时。加入 1ml 甲醇淬灭, 浓缩, 残余物通过制备型 TLC(二氯甲烷/甲醇= 30/1)纯化, 得到黄色油状的标题化合物 40mg, 产率 52%. LC-MS: m/z $[M+H]^+=185$

中间体 19

6-(3-氰基丙氧基)哒嗪-3-甲酸甲酯

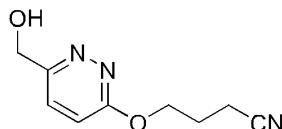


将 6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酸甲酯 (1g, 6.4mmol), 4-溴丁腈 (1.5g, 11.7mmol)溶于 50ml 甲苯中, 加入碳酸银 (3.6g, 13.0mmol), 加热至 100 度, 搅拌 5 小时。冷却反应液, 过滤, 浓缩反应液, 残余物用制备型 TLC (二氯甲烷/甲醇= 20/1)纯化, 得到油状物的目标化合物 100mg, 产率 7%, 外观为黄色油状物。

LC-MS: m/z $[M+H]^+=222$ 。

中间体 20

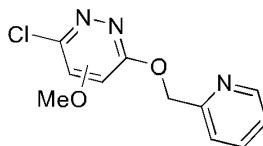
4 - ((6-(羟基甲基)哒嗪-3-基)氧基)丁腈



将 6-(3-氰基丙氧基)哒嗪-3-甲酸甲酯(100mg, 0.45mol), 溶于 5ml 无水四氢呋喃中,加入硼氢化钠(34mg, 0.90mmol), 搅拌 1 小时。加入 1ml 甲醇淬灭, 浓缩有机相。残余物通过制备型 TLC(二氯甲烷/甲醇= 20/1)纯化, 得到黄色油状的标题化合物 20mg, 产率 23%。LC-MS: m/z [M+H]⁺=194

中间体 21

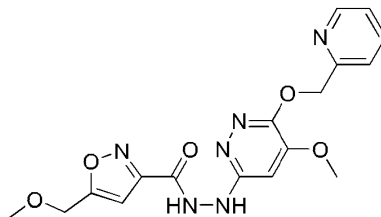
3-氯-4-甲氧基-6-(吡啶-2-甲氧基)哒嗪及异构体



将吡啶-2-甲醇 (13.7 g, 83.75 mmol) 加到四氢呋喃(250 mL)中, 加入氢化钠(5.1 g, 125.6 mmol, 60%在矿物油), 室温反应 30 分钟, 再冷却到 0 度, 加入 3,6-二氯-4-甲氧基哒嗪(15 g, 83.75 mmol), 40 度搅拌 2 小时。反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 浓缩, 柱层析(二氯甲烷/甲醇=50/1)得 3-氯-4-甲氧基-6-(吡啶-2-甲氧基)哒嗪和异构体 6-氯-4-甲氧基-3-(吡啶-2-甲氧基)哒嗪的混合物(11 g, 52%), 不进一步纯化直接下一步反应。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.64-8.62 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.67(s, 2H), 3.95 (s, 3H).

中间体 22

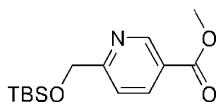
N-(5-甲氧基-6-(2-吡啶基-甲氧基)哒嗪-3-基)-5-(甲氧基甲基)异噁唑-3-甲酰肼



将 3-氯-4-甲氧基-6-(吡啶-2-甲氧基)哒嗪和 6-氯-4-甲氧基-3-(吡啶-2-甲氧基)哒嗪 的混合物(600 mg, 23.84 mmol), 5-(甲氧基甲基)异噁唑-3-甲酰肼(605 mg, 35.76 mmol, 合成见 CN106854207A)和对甲苯磺酸一水合物(453 mg, 23.84 mmol)加到二氧六环(100 mL)中, 120 度反应 3 小时。反应液用二氯甲烷和甲醇(10/1)稀释, 加入饱和的碳酸钠水溶液, 用二氯甲烷和甲醇(10/1)萃取, 合并有机相, 浓缩, 柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)得 N-(5-甲氧基-6-(2-吡啶基-甲氧基)哒嗪-3-基)-5-(甲氧基甲基)异噁唑-3-甲酰肼(120 mg, 13%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺= 433.

中间体 23

6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)烟酸甲酯

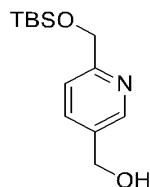


将 6-(羟甲基)烟酸(5.98g, 38.8mmol)溶入二氯甲烷(200ml)中, 分别加入咪唑(2.9g, 42.7mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(6.44g, 42.7mmol), 加完室温反应 3 小时。将反应液过滤, 用二氯甲烷洗, 将有

机相用水洗(50ml*3 次)再用饱和氯化铵溶液洗(50ml)一次, 然后用饱和食盐水洗(50ml*1 次)。有机相干燥, 浓缩得到标题化合物 2g, 产率 18.9% LC-MS: m/z $[M+H]^+=282$

中间体 24

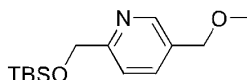
6-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)吡啶-3-基)甲醇



将 6-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)烟酸甲酯(1.28g, 4.5mmol)溶于四氢呋喃(20ml)中, 加入硼氢化钠(684mg, 22mmol)室温反应 3 小时, 将反应液淬灭, 浓缩, 层析柱分离得到标题化合物 325mg, 产率 28.6% LC-MS: m/z $[M+H]^+=254.2$

中间体 25

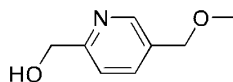
2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-5-(甲氧基甲基)吡啶



将 6-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)吡啶-3-基)甲醇(270mg, 1.06mmol) 加入四氢呋喃(20ml)中, 氩气保护, 加入氢化钠(51mg, 1.28mmol), 0°C 下搅拌 10 分钟, 加入碘甲烷(150mg, 1.06mmol), 加完后室温下反应 3 小时, 将反应液加水淬灭用二氯甲烷萃取(20ml*3 次)合并有机相, 然后用饱和食盐水洗(15ml*1 次)。有机相干燥, 浓缩得到标题化合物 300mg, 产率 87% LC-MS: m/z $[M+H]^+=268$

中间体 26

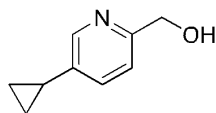
(5-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)甲醇



将 2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-5-(甲氧基甲基)吡啶(300mg, 1.12mmol)溶于四氢呋喃(10ml)中, 加入四丁基氟化铵(783mg, 3.36mmol), 室温下反应 3 小时, 将反应液浓缩, 层析柱分离得到标题化合物 30mg, 产率 17%. LC-MS: m/z $[M+H]^+=154$

中间体 27

5-环丙基-2-吡啶甲醇

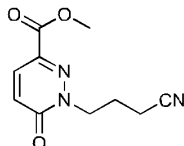


将 5-溴-2-吡啶甲醇 (1.0 g, 5.32 mmol), 环丙基硼酸 (1.37 g, 15.96 mmol), 四三苯基磷钾 (612 mg, 0.53 mmol) 和碳酸钾 (2.2 g, 15.96 mmol) 加到二氧六环 (15 mL) 中, 氮气保护下 120 度搅拌 2

小时。反应液浓缩，柱层析（二氯甲烷/甲醇= 50/1）得油标题化合物（400 mg, 50%）。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 150.

中间体 28

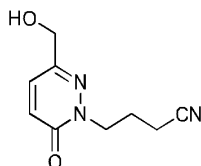
1-(3-氰基丙基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯



将 6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酸甲酯 (1g, 6.49mmol), 4-溴丁腈 (960 mg, 6.49mmol) 和碳酸铯 (4.2g, 13 mmol) 依次加入到 50 mL 的乙腈中，然后 50 摄氏度搅拌两小时。淬灭后过滤，浓缩。残余物通过柱层析(二氯甲烷/甲醇= 20/1)纯化，得到白色标题化合物固体 1g，产率 69% LC-MS: m/z [M+H]⁺=222

中间体 29

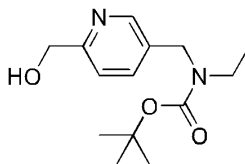
4-(3-(羟甲基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)丁腈



将 1-(3-氰基丙基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯(400mg, 1.8mol), 溶于 5ml 无水四氢呋喃中, 加入硼氢化钠(102mg, 2.7mmol), 搅拌 1 小时。加入 1ml 甲醇淬灭, 浓缩, 残余物通过制备型 TLC(二氯甲烷/甲醇= 20/1)纯化, 得到黄色油状的标题化合物 90mg, 产率 26% LC-MS: m/z [M+H]⁺=194

中间体 30

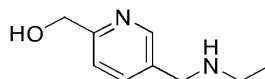
((6-(羟甲基)吡啶-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



将(5 - ((乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)甲醇(800mg 粗品, 5mmol), 二碳酸二叔丁酯(1.5 ml, 6mmol)和三乙胺(2ml, 10 mmol)依次加入到 50 ml 二氯甲烷中, 然后室温搅拌两小时。加 50ml 水和 50ml 氯化铵水溶液, 用 50ml 二氯甲烷萃取两次, 硫酸钠干燥, 浓缩。残余物通过柱层析(二氯甲烷/甲醇= 40/1)纯化, 得到黄色的标题化合物液体 120mg, 产率 9%. LC-MS: m/z [M+H]⁺=267

中间体 31

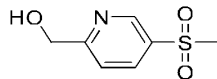
(5 - ((乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)甲醇



将 N-乙基-6-(羟基甲基)烟酰胺(900mg, 5mmol)溶于 20ml 硼烷四氢呋喃溶液中, 密封, 加热至 70 度过夜。加入 10ml 的 1M 盐酸淬灭, 浓缩溶剂, 得到黄色的标题化合物液体 800mg 粗品, 产率 100%。LC-MS: m/z [M+H]⁺=167。

中间体 32

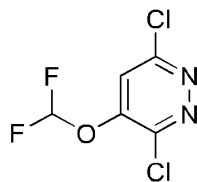
(5-(甲磺酰基)吡啶-2-基)甲醇



将 5-(甲磺酰基)吡啶甲酸甲酯(100 mg, 0.46 mmol)和四氢呋喃(20 mL)加入单口瓶中, 然后加入硼氢化钠(50 mg, 1.4 mmol), 加热外温 50 摄氏度反应 1 小时。加入 0.5 mL 水淬灭过量的硼氢化钠, 浓缩, 将残余物用制备 TLC 纯化, 展开剂为二氯甲烷/甲醇=20/1, 得到标题化合物 35 mg, 产率 40.2%, 外观黄色固体。LC-MS: m/z [M+H]⁺=188

中间体 33

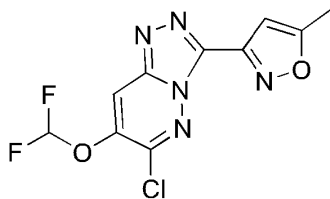
3,6-二氯-4-(二氟甲氧基)哒嗪



将 3,6-二氯-4-羟基哒嗪(1.55g, 9.5mmol), 碳酸钾(1.54g, 11.2mmol), 2-氯-2,2-二氟乙酸钠(2.88g, 18.9mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(40ml)与水(5ml)中, 100℃油浴搅拌 3h。向体系中加入水, 然后用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗, 然后用饱和食盐水洗, 干燥浓缩。所得物用柱层析分离, 获得标题化合物 0.83g, 产率 40.8%, 淡黄色液体。LC-MS: m/z [M+H]⁺=215

中间体 34

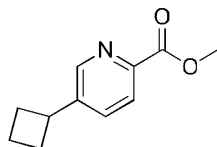
3-(6-氯-7-(二氟甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑



将 3,6-二氯-4-(二氟甲氧基)哒嗪(0.82g, 3.8mmol)与 5-甲基异噁唑-3-甲酰肼(0.54g, 3.8mmol)加入到正丁醇(20ml)中, 氩气保护, 120℃油浴搅拌 3h。滤除体系中的不溶物, 滤液浓缩柱层析分离。将所得物进一步用制备 TLC 纯化, 获得标题化合物 124mg, 产率 10.7%, 黄色固体。LC-MS: m/z [M+H]⁺=302

中间体 35

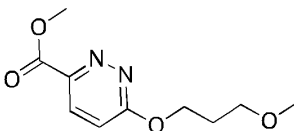
5-环丁基吡啶甲酸甲酯



无水无氧条件下, 将镁粉(1.154 g, 48 mmol)加入到三口瓶中, 加入 THF(2 mL)。40°C 条件下, 加入引发剂异丙基氯化镁氯化锂络合物溶液(溶于四氢呋喃, 1.3 M, 0.96 mL, 0.74 mmol)。将原料溴代环丁烷 (5.0 g, 37 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中, 逐渐加入到反应液中。40°C 条件下反应 2 小时。在 0°C 条件下, 加入氯化锌(5.54 g, 40.7 mmol), 室温条件下反应 2 小时。向反应液中加入原料 5-溴吡啶甲酸甲酯(3.98 g, 18.5 mmol), 碘化亚铜(351.5 g, 1.85 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (1.35 g, 1.85 mmol)。然后, 氮气保护, 80°C 条件下反应过夜。向反应液中加入饱和氯化铵溶液(100 mL), 然后用乙酸乙酯萃取三次, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 制备液相得到黄色标题化合物固体 (1.04 g, 14.7%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.56 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.66-3.62 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 3H), 1.96-1.92 (m, 1H)。

中间体 36

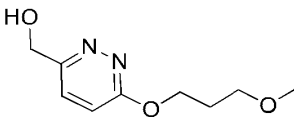
6-(3-甲氧基丙氧基)哒嗪-3-甲酸甲酯



将 6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(2g, 11.63mmol)、3-甲氧基丙醇(1.25g, 14mmol)和碳酸铯(11.34g, 34.89mmol)溶于 100ml 乙腈中, 氩气保护, 室温下搅拌过夜。过滤, 滤液用 100mL 乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩柱层析分离得无色油状标题化合物 0.5g, 产率 19% LC-MS: m/z [M+H]⁺=227

中间体 37

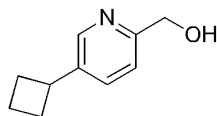
6-(3-甲氧基丙氧基)哒嗪-3-基)甲醇



将 6-(3-甲氧基丙氧基)哒嗪-3-甲酸甲酯(0.5g, 2.21mmol)溶于 20ml 四氢呋喃中, 加入硼氢化钠 (160mg, 4.21mmol), 室温下搅拌 1h。加 1ml 甲醇淬灭, 浓缩柱层析得标题化合物 0.3g, 产率 69%, 外观为无色油状物。LC-MS: m/z [M+H]⁺=199

中间体 38

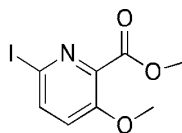
(5-环丁基吡啶-2-基)甲醇



将 5-环丁基吡啶甲酸甲酯 (750 mg, 3.92 mmol) 溶于甲醇 (7 mL) 中, 室温下缓慢加入硼氢化钠 (430 mg, 11.8 mmol), 然后室温反应过夜。将反应液直接倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析分离 (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 得到淡黄色油状标题化合物 (550 mg, 85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.39 (s, 1H), 7.55 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.57-3.53 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.17-1.88 (m, 4H)。

中间体 39

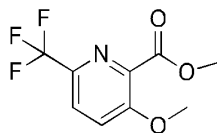
6-碘-3-甲氧基吡啶甲酸甲酯



将 6-溴-3-甲氧基吡啶-2-甲酸甲酯 (500mg, 2.32mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml) 中, 加入碘化铜 (1320mg, 6.97mmol), 在 170°C 下反应 4 个小时, 将反应液冷却加水 (30ml), 用乙酸乙酯萃取 (20ml*3 次), 合并有机相, 然后用饱和食盐水洗 (15ml*1 次)。有机相干燥, 浓缩得到获得标题化合物 400mg, 产率 65%。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 293.9

中间体 40

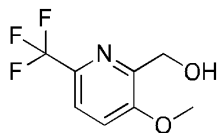
3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯



将 6-碘-3-甲氧基吡啶甲酸甲酯 (106mg, 0.55mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20ml) 中, 加入碘化铜 (106mg, 0.55mmol) 和氟磺酰基二氟乙酸甲酯 (500mg, 2.6mmol), 在 90 下反应 1 个小时, 将反应液冷却加水 (30ml), 用乙酸乙酯萃取 (20ml*3 次), 合并有机相, 然后用饱和食盐水洗 (15ml*1 次)。有机相干燥, 浓缩, 层析柱分离得到标题化合物 120mg 产率: 92% LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 236

中间体 41

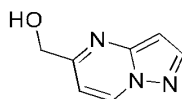
3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醇



将 3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(80mg, 0.38mmol)溶于四氢呋喃(5ml)中, 加入硼氢化钠(29mg, 0.76mmol)室温反应 3 小时, 将反应液淬灭, 浓缩, 层析柱分离得到标题化合物 20mg, 产率 25.3% LC-MS: m/z $[M+H]^+=208$

中间体 42

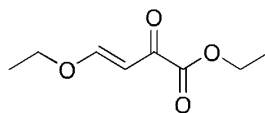
吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基甲醇



在吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸(68mg, 0.417mmol)的 THF (15mL)溶液中加入三乙胺(84mg, 84uL, 0.834mmol) 和氯甲酸异丁酯(62mg, 62uL, 0.458mmol), 充分搅拌室温反应 1 小时. 然后滴加入 1mL 的 NaBH_4 (31mg, 0.834mmol)水溶液. 充分搅拌室温反应 0.5 小时. LCMS 显示反应完成. 浓缩制备薄层色谱纯化, 得到 33mg 标题化合物, 产率 53%, LC-MS: m/z $[M+H]^+=210.1$

中间体 43

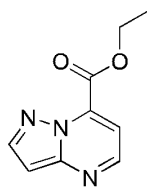
(E)-4-乙氧基-2-氧代丁-3-烯酸乙酯



在氩气保护和冰浴下, 将乙基乙烯基醚(36g, 263mmol)滴加到 2-氯-2-氧代乙酸乙酯(10mL, 263mmol)中, 过程持续约 20 分钟. 持续冰浴保护约 2 小时. 然后去掉冰浴将化合物缓慢升到室温, 反应 15 小时后, 将反应液分馏收集产品, 得到 0.5 克标题化合物为黄色油状物. LC-MS: m/z $[M+H]^+=173.1$

中间体 44

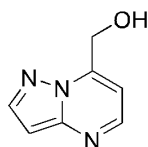
吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-羧酸乙酯



将(E)-4-乙氧基-2-氧代丁-3-烯酸乙酯 (300mg, 1.74mmol)溶到 10 毫升乙醇中, 然后加入 2-氨基吡唑(100mg, 1.74mmol)。反应液在 90°C 反应 16 小时。浓缩, 残留物用制备板分离, 得到 120mg 标题化合物。LC-MS: m/z $[M+H]^+=192.1$

中间体 45

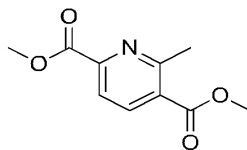
吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基甲醇



将吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-羧酸乙酯(47.7mg, 2.5mmol)溶于 5mL 四氢呋喃和 5mL 甲醇, 然后加入硼氢化钠(22.5mg, 7.5mmol)。室温反应 16 小时。浓缩, 残留物用制备板分离, 得到 27mg 标题化合物。物 LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =150.1

中间体 46

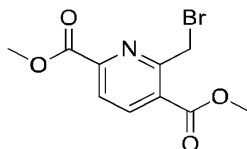
6-甲基吡啶-2,5-二甲酸二甲酯



将 3,6-二溴-2-吡啶 (7.5 g, 30 mmol), 加入到甲醇 (100 mL) 中, 加入三乙胺 (9.1 g, 90 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (1.1 g, 1.5 mmol), 100 °C, 5MPa 一氧化碳气氛下反应过夜。浓缩, 柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 -2/1) 得到淡黄色固体标题化合物 (4.5 g, 72 %)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J = 8.1Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.1Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.80 (s, 1H), 2.91 (s, 3H). LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =210.1.

中间体 47

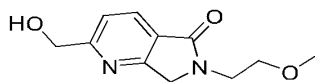
6-(溴甲基)吡啶-2,5-二甲酸二甲酯



将 6-甲基吡啶-2,5-二甲酸二甲酯 (5.0 g, 23.9 mmol), 加入到四氯化碳 (60 mL) 中, 加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (4.25 g, 23.9 mmol), 过氧化二苯甲酰 (291mg, 1.2 mmol), 80 °C 下搅拌过夜。加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用碳酸氢钠洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到黄色油状标题化合物(5.6 g, 81%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =288.0

中间体 48

2-(羟甲基)-6-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

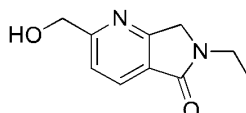


将 6-(溴甲基)吡啶-2,5-二甲酸二甲酯 (1.0 g, 3.47 mmol)溶于乙腈(20 mL), 2-甲氧基乙胺 (260 mg, 3.47 mmol), 三乙胺 701 mg, 6.94 mmol), 室温下搅拌过夜。加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 干燥, 柱层析分离 (二氯甲烷 : 甲醇 = 100:1 -50 :1), 得到白色固体

化合物 130 mg, 将其加入到甲醇 (1.5 mL), 0°C 下加入硼氢化钠 (30 mg, 0.78 mmol), 室温下搅拌 2 小时。加入少量水淬灭反应, 浓缩, 柱层析分离(二氯甲烷 : 甲醇 = 100:1 -20 :1), 得到白色固体标题化合物 (100 mg, 两步产率 13%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (d, *J* = 7.6Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 5.62 (t, *J* = 5.6Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 5.6Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.70 (t, *J* = 5.6Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 5.6Hz, 2H), 3.27 (s, 3H). LC-MS: *m/z* [M+H]⁺=223.1

中间体 49

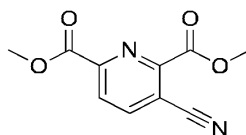
6-乙基-2-(羟甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮



将 6-(溴甲基)吡啶-2,5-二甲酸二甲酯 (5.6 g, 19.4 mmol) 溶于乙腈(60 mL),加入乙胺盐酸盐 (1.90 g, 23.28 mmol), 三乙胺 (4.91g, 48.6 mmol), 40°C 下搅拌 2 小时。加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 旋干, 拌样, 柱层析分离 (二氯甲烷 : 甲醇 = 100:1 -25 :1), 得到淡黄色固体化合物(1.0 g, 23%) , 将其加入到甲醇 (15 mL), 加入硼氢化钠 (257 mg, 6.75 mmol), 室温下搅拌 1 小时。浓缩柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 100/1 -25/1), 得到标题化合物(430 mg, 两步收率 11%) 为淡黄色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 5.62 (t, *J* = 6.0Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 6.0Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.56 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.2Hz, 3H). LC-MS: *m/z* [M+H]⁺=193.1

中间体 50

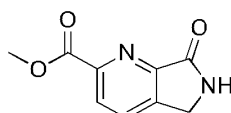
3-氰基吡啶-1,6-二甲酸二甲酯



将 2,6-二氯烟腈(10.0g, 57.8 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (4.23 g, 5.78 mmol)和三乙胺 (17.51g, 173.4 mmol)依次加入到甲醇(150mL)中。然后, 在 5MPa, 80°C 一氧化碳气氛条件下反应过夜。过滤, 浓缩, 柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯 = 4:1-2:1), 得到白色标题化合物固体 (2.30 g, 18.1%) 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.41(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.07 (s, 3H). LC-MS: *m/z* [M+H]⁺ = 221

中间体 51

7-氧代-6-7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-羧酸甲酯



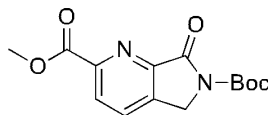
将 3-氰基吡啶-1,6-二甲酸二甲酯(2.3g, 10.5 mmol) 和雷尼镍 (1.24g, 21.0 mmol)依次加入到甲醇

(300mL)中。然后, 在 50psi, 40°C 氢气条件下反应 5 小时。抽滤, 浓缩得到标题化合物粗品 2.1g。

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 193$

中间体 52

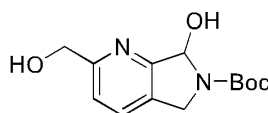
6-叔丁基-2-甲基-7-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2,6(7H)-二羧酸酯



将 7-氧代-6-7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-羧酸甲酯(2.1g, 11.0 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (201 mg, 1.65 mmol)依次加入到二氯甲烷(20mL)中。然后, 逐滴加入原料二叔丁基二碳酸酯(3.6 g, 16.5 mmol), 50°C 条件下反应 30 分钟。浓缩, 柱层析分离(二氯甲烷/甲醇= 100:1), 得到黄色标题化合物固体(1.7g, 53.0%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.36(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 1.62 (s, 9H). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 293$

中间体 53

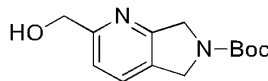
7-羟基-2-(羟甲基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-羧酸叔丁酯



0°C 条件下, 将原料 6-叔丁基-2-甲基-7-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2,6(7H)-二羧酸酯 (930 mg, 3.2 mmol)加入到四氢呋喃(10mL)中。氮气条件下, 将原料二异丁基氢化铝 (溶于四氢呋喃, 9.6 mL, 9.6 mmol, 1M)缓慢滴入到溶液中。常温下反应过夜。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 -20:1), 得到棕色标题化合物固体(376 mg, 44.2%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.0$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.69-4.68 (m, 2H), 4.07-4.03 (m, 1H), 1.55 (s, 9H). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 267$

中间体 54

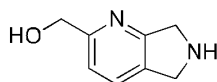
2-(羟甲基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-羧酸叔丁酯



将 7-羟基-2-(羟甲基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-羧酸叔丁酯(376 mg, 1.4 mmol) 和氰基硼氢化钠 (97.0 mg, 1.54 mmol)依次加入到醋酸 (4 mL)中。常温下反应 1 小时。低温旋干醋酸, 用二氯甲烷/甲醇= 10:1 溶解, 饱和碳酸氢钠溶液调节 pH~9, 用二氯甲烷/甲醇= 10:1 萃取, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 柱层析 (二氯甲烷/甲醇= 60:1-40:1), 得到黄色标题化合物固体(200 mg, 57.1%)为产物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60-7.53 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.78-4.77 (m, 2H), 4.71-4.68 (m, 4H), 3.43-3.37 (m, 1H), 1.53 (s, 9H). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 251$

中间体 55

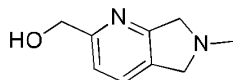
(6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)甲醇



将 2-(羟甲基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-羧酸叔丁酯(240 mg, 0.96 mmol)和三氟乙酸(3 mL)依次加入到二氯甲烷(3 mL)中。常温条件下反应 30 分钟, 低温旋干溶液, 用甲醇溶解, 加入离子交换树脂, 搅拌 3 小时至溶液 pH 为碱性。过滤, 浓缩得到标题化合物粗品 200mg 为红棕色油状物 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.70(s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.30 (s, 2H). LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 151$

中间体 56

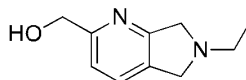
(6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)甲醇



将(6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)甲醇 (150 mg, 1mmol, 粗品), 溶在二氯甲烷 (3mL) 中滴入 1 滴醋酸, 再加入甲醛水溶液 (0.5mL), 室温反应 30 分钟, 再加入醋酸硼氢化钠 (636mg, 3mmol), 室温反应过夜。将反应液浓缩, 用甲醇溶解, 浓缩, 柱层析分离, (二氯甲烷: 甲醇 = 10: 1)得到棕色油状标题化合物(80 mg, 30%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 & CD_3OD) δ 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.01-3.99 (m, 4H), 2.66 (s, 3H).

中间体 57

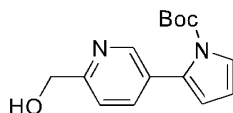
(6-乙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)甲醇



将(6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)甲醇(200 mg, 1.3 mmol), 碘乙烷(203 mg, 1.3 mmol)和三乙胺(404 mg, 3.9 mmol)依次加入到乙腈(2 mL)中。85°C 条件下反应过夜。浓缩, 柱层析分离(二氯甲烷/甲醇= 50:1-10:1), 得到黄色固体标题化合物(120 mg, 70.2%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.05-3.99 (m, 4H), 2.90-2.85 (m, 2H), 1.16-1.14(m, 3H). LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 179$

中间体 58

2-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯

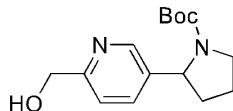


将(5-溴吡啶-2-基)甲醇 (2.5 g, 13.3 mmol), (1-(叔丁氧羰基)-1H-吡咯-2-基)硼酸 (3.37 g, 15.96 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (974 mg, 1.33 mmol), 碳酸钾 (2.75 g, 39.9 mmol)加入到二氧六环 (25 mL)中, 加入水(5 mL), 100 °C 下搅拌 4 小时, 氮气保护。浓缩柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 50/1-10/1) 得到标题化合物 (3.5 g, 96 %) 为黄色油状物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56-8.55 (m, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.27-6.24 (m, 2H), 4.79-4.78

(m, 2H), 3.67-3.64 (m, 1H), 1.41 (s, 9H). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 275.0$

中间体 59

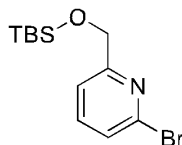
2-(6-羟甲基吡啶-3-基)吡咯烷羧酸叔丁酯



将 2-(6-羟甲基吡啶-3-基)-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯 (4.0 g, 3.65 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 加入 钯/碳 (10%, 4.0 g), 在氢气氛围下, 50°C, 50 Psi, 反应 40 小时。过滤, 浓缩柱层析分离 (二氯甲烷/ 甲醇 = 100:1 -20 :1) 得到标题化合物 (2.3g, 57 %) 为淡黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 4.95-4.81 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.64-3.49 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.45-1.21 (m, 9H). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 279.0$

中间体 60

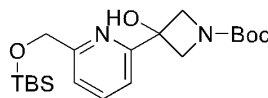
2-溴-6-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)吡啶



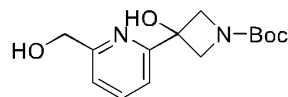
将 (6-溴吡啶-2-基) 甲醇 (9.96g, 53.0mmol) 加入到二氯甲烷 (110mL) 中, 开启搅拌, 将咪唑 (10.82g, 159mmol) 加入到反应液中。冰浴下将叔丁基二甲基氯硅烷 (11.98g, 79.5mmol) 缓缓加入至反应液中, 氮气保护下室温反应过夜, 反应液依次用饱和氯化铵溶液、饱和碳酸氢钠溶液, 饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 50:1) 得无色油状标题化合物 (15.00g 94%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)

中间体 61

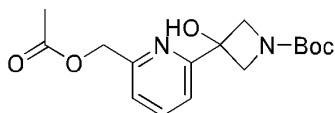
3-羟基-3-(6-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



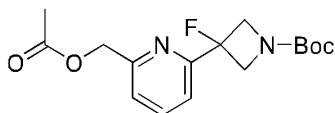
将 2-溴-6-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)吡啶 (5.0 g, 16.6 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 在 -78°C 下加入正丁基锂 (2.5 M, 7.3 mL, 18.3 mmol), -78°C 下搅拌 30 分钟, 加入 3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (2.83 g, 16.6 mmol), -78°C 下搅拌 2 小时。将反应液倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析分离 (PE : EA = 50 : 1-5:1), 得到标题化合物 (3.8 g, 58 %) 为黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86-7.82 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.31-4.29 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.13 (s, 6H). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 394.9$

中间体 62**3-羟基-3-(6-(羟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯**

将 3-羟基-3-(6-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (3.8 g, 9.6 mmol), 溶于四氢呋喃 (30 mL)中, 加入四丁基氟化铵 (1 M, 5.8 mL, 5.8 mmol), 室温搅拌过夜。加入乙酸乙酯 (150 mL), 用饱和氯化铵溶液洗涤 (50 mL*2), 干燥浓缩后得到标题化合物(2.6 g, 96%) 为黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86-7.82 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.31-4.28 (m, 2H), 4.16-4.12 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 281.0

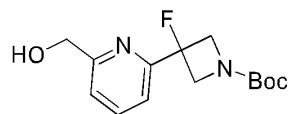
中间体 63**3-羟基-3-(6-(乙酰氧基甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯**

将 3-羟基-3-(6-(羟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(2.6 g, 9.3 mmol), 溶于二氯甲烷 (90 mL)中, 0 °C 下加入三乙胺 (1.88 g, 18.6 mmol), 乙酸酐 (949 mg, 9.3 mmol)。0 °C 下搅拌 1 小时后, 室温下搅拌 2 小时。加入水 (100 mL), 用二氯甲烷萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤 3 次, 干燥浓缩得到标题化合物粗产物 (2.6g, 87 %) 为黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.73 (m, 1H), 7.53-7.52 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.22-4.20 (m, 2H), 4.02-3.99 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 322.9

中间体 64**3-氟-3-(6-(乙酰氧基甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯**

将 3-羟基-3-(6-(乙酰氧基甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(2.6 g, 8 mmol) 溶于二氯甲烷 (90 mL) 中, 0 °C 下加入二乙胺基三氟化硫 (1.95g, 12 mmol)反应 5 分钟。将反应液倒入含有碳酸钠的水溶液中 (100 mL), 用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析分离(PE : EA = 50 :1-5:1) 得到标题化合物(1.5 g, 57%)为黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.75 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.54-4.46 (m, 2H), 4.32-4.24 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.49 (s, 9H). LC-MS: m/z [M+H-56]⁺ = 269.0

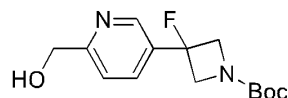
中间体 65**3-氟-3-(6-(羟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯**



将 3-氟-3-(6-(乙酰氧基甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (1.5 g, 4.6 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 加入水 (10 mL), 一水合氢氧化锂 (292 mg, 6.9 mmol)。室温下搅拌 2 小时, 将反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 浓缩, 柱层析分离(PE : EA = 20:1 -5 :1) 得到标题化合物(1.2 g, 92 %)为黄色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.72 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 4.79-4.78 (m, 2H), 4.52-4.45 (m, 2H), 4.35-4.27 (m, 2H), 3.68-3.69 (m, 1H), 1.48 (s, 9H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 283.0

中间体 66

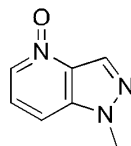
3-氟-3-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



从(5-溴吡啶-2-基)甲醇 (10.0g 53.4mmol)出发, 同**中间体 65** 合成方法得到标题化合物(1.1 g, 63 %)为黄色油状物, 放置一段时间后为黄色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.45-4.41 (m, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.64 (s, 1H), 1.49 (s, 9H).

中间体 67

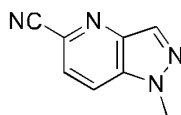
1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶 4-氧化物



将 1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(1.03g, 7.7mmol) (参照文献 US20140343065A1)和间氯过氧苯甲酸(1.47g, 8.5mmol, 85%) 依次加入到二氯甲烷(40mL)中, 反应混合物室温搅拌 16 小时。混合物用 4M 氢氧化钠水溶液调至碱性, 二氯甲烷萃取, 干燥, 浓缩得到标题化合物 904mg, 产率 75% LC-MS: m/z [M+H]⁺=150

中间体 68

1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-甲腈

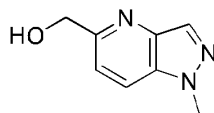


将 1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶 4-氧化物(870mg, 5.8mmol), 三甲基硅氰(863mg, 8.7mmol)和三乙胺(1.17g, 11.6mmol)依次加入到乙腈(30mL)中, 反应混合物 110°C 搅拌 16 小时。混合物浓缩, 柱

层析分离得到标题化合物 958mg, 产率 100% ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.52 (s, 1 H), 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.15 (s, 3 H) LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 159

中间体 69

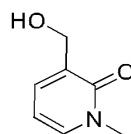
(1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)甲醇



将 1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-甲腈(200mg, 1.26mmol)和氢氧化钠(202mg, 5.04mmol)依次加入到甲醇(20mL)和水(4mL)中, 反应混合物 100°C 搅拌 16 小时。浓缩, 残渣用 1N 盐酸调至 pH=3~4, 析出的固体过滤收集、烘干得到 1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸 208mg, 将其与三甲基硅重氮甲烷(4.68mL, 9.36mmol, 2M 正己烷溶液) 依次加入到二氯甲烷(4mL)和甲醇(0.5mL)中, 反应混合物室温搅拌 2 小时。将混合物倒入水中, 二氯甲烷萃取干燥、浓缩得到标题化合物粗品 260mg 将其和硼氢化钠(206mg, 5.4mmol)依次加入到四氢呋喃(6mL)和甲醇(1.5mL)中, 反应混合物室温搅拌 16 小时。反应用水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩得到粗品, 薄层层析分离得到标题化合物 120mg LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 164

中间体 70

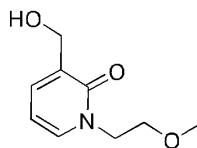
1-甲基-3-(羟基甲基)吡啶-2(1H)-酮



将 3-(羟基甲基)吡啶-2(1H)-酮(100mg, 0.8mmol), 碘甲烷(1.1g, 8mmol)和碳酸钾(442mg, 3.2mmol)依次加入到甲醇(4mL)中, 反应混合物室温搅拌 16 小时。将混合物倒入水中, 二氯甲烷萃取, 干燥、浓缩, 薄层层析分离得到标题化合物 93mg。

中间体 71

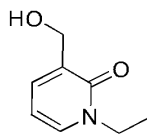
1-(2-甲氧基乙基)-3-(羟基甲基)吡啶-2(1H)-酮



将 3-(羟基甲基)吡啶-2(1H)-酮(100mg, 0.8mmol), 1-溴-2-甲氧基乙烷(667mg, 4.8mmol) 和碳酸钾(442mg, 3.2mmol)依次加入到甲醇(4mL)中, 实验操作同**中间体 70**, 薄层层析分离得到标题化合物 48mg

中间体 72

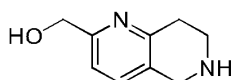
1-乙基-3-(羟基甲基)吡啶-2(1H)-酮



将 3-(羟基甲基)吡啶-2(1H)-酮(150mg,1.2mmol), 碘乙烷(1.87g,12mmol)和碳酸钾(663mg,4.8mmol)依次加入到甲醇(10mL)中, 实验操作同**中间体 70**, 得到标题化合物 75mg

中间体 73

(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲醇

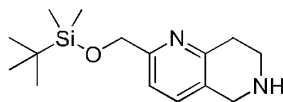


往 2-(羟甲基)-7,8-二氢-1,6-二氮杂萘-6(5H) - 羧酸叔丁酯(1.1 g, 4.2 mmol)的二氯甲烷溶液(10 mL)加入三氟乙酸(10 mL), 搅拌 16 小时。浓缩得标题化合物 3 g, 粗产率 >99%, 外观为浅黄色油。

LC-MS: m/z [M+H]⁺=165

中间体 74

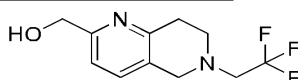
2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘



将(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲醇 (2.9 g, 4.2 mmol, 粗产品), 二异丙基乙基胺(11.2 g, 87 mmol)加入四氢呋喃(80 mL)中, 叔丁基二甲基氯硅烷 (2.64 g, 17.4 mmol)的 THF(20 mL)溶液滴加到上述溶液中, 反应搅拌过夜。反应液柱色谱分离得标题化合物与二异丙基乙基胺的混合物(2.5 g, 40% 纯度), 产率 85%, 外观为黄色油。LC-MS: m/z [M+H]⁺=279

中间体 75

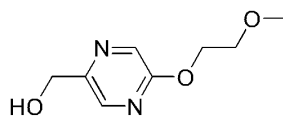
(6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲醇



将 2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘 (500mg,40%纯度, 0.72mmol), 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(335mg,1.44mmol)和碳酸铯(469mg,1.44mmol)依次加入到乙腈(8mL)中, 反应混合物室温搅拌 16 小时。将混合物倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩标题化合物 140mg, 将其与四丁基氟化铵三水合物 (246mg,0.78mmol)依次加入到二氯甲烷(5mL)中, 反应混合物室温搅拌 16 小时。将混合物倒入水中, 二氯甲烷萃取, 干燥, 浓缩得到粗品, 薄层层析分离得到标题化合物 54mg, 二步收率 30.5% LC-MS: m/z [M+H]⁺= 247

中间体 76

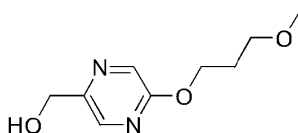
5-(2-甲氧基丙氧基)吡嗪-2-基)甲醇



将 5-氯吡啶-2-羧酸甲酯 (1g, 5.8mmol), 乙二醇甲醚 (1g, 11.6mmol) 和碳酸铯 (5.7g, 17.4mmol) 依次加入到 50 mL 的乙腈中, 然后加热至 50 度搅拌过夜。用硅藻土过滤碳酸铯固体, 反应液加水稀释, 用二氯甲烷萃取, 浓缩有机相。残余物通过硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化, 得到黄色液体的 2-甲氧基乙基 5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-羧酸酯 180mg, 将其溶于 20ml 无水四氢呋喃中, 加入硼氢化钠 (120mg, 3.5mmol), 加热至 70 度回流 1 小时。加入 1ml 甲醇淬灭, 过滤固体, 浓缩有机相。残余物通过制备型薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=2/1)纯化, 得到无色油状的标题化合物 60mg, 两步产率 6% LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 185$ 。

中间体 77

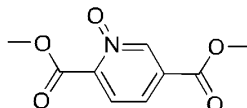
(5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-2-基)甲醇



将 5-氯吡啶-2-羧酸甲酯 (1g, 5.8mmol), 3-甲氧基-1-丙醇 (1g, 11.6mmol) 和碳酸铯 (5.7g, mmol) 依次加入到 50 mL 的乙腈中, 实验操作同中间体 76, 得无色油状的标题化合物 120mg, 两步收率 9% LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 199$

中间体 78

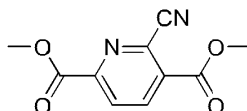
2,5-双(甲氧基羰基)吡啶 1-氧化物



将二甲基吡啶-2,5-二羧酸酯 (4g, 20mmol) 溶于 200 mL 的二氯甲烷中, 冷却至 0 度, 分批加入间氯过氧苯甲酸 (10.6g, 61mmol)。将反应液倒入硫代硫酸钠水溶液中, 用二氯甲烷萃取硫酸钠干燥浓缩。残余物通过硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=10/1 到 2/1)纯化, 得到黄色固体的目标化合物 3.5g, 产率 81%, 外观为黄色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 212$ 。

中间体 79

6-氰基吡啶-2,5-二甲酸二甲酯

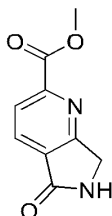


将 2,5-双(甲氧基羰基)吡啶 1-氧化物 (3.5g, 15.8mmol), TMSCN (3.1g, 31.7 mmol) 和三乙胺 (2.4g, 23.7 mmol) 依次加入到 100 mL 的乙腈中, 加热至 80 度, 搅拌过夜。浓缩反应液。残余物通过硅胶

柱(石油醚/乙酸乙酯=10/1 到 2/1,)纯化, 得到黄色固体的标题化合物 1.8g, 产率 52%, 外观为黄色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 221$ 。

中间体 80

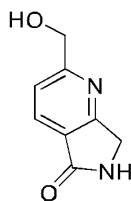
5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-羧酸甲酯



将 6-氰基吡啶-2,5-二甲酸二甲酯(1.8g, 8.1mmol),溶于 100ml 甲醇中,加入雷尼镍, 氢气氛下室温搅拌过夜。过滤反应液, 烘干滤饼, 得到灰色固体的标题化合物 1g, 产率 64% LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 193$ 。

中间体 81

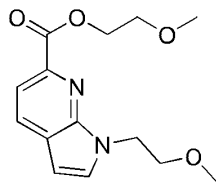
2-(羟甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮



将 5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-羧酸甲酯(300mg, 1.5mmol),溶于 50ml 无水四氢呋喃中,冷却至-10 度, 加入 DIBAL-H(1N,9mL, 9mmol), 搅拌 10 分钟, 缓慢升至室温搅拌 1 小时。加水 1ml, 反应液浓缩, 残余物通过制备型 TLC(二氯甲烷/甲醇= 50/1 到 20/1)纯化, 得到灰色固体的标题化合物 200mg, 产率 78% LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 165$ 。

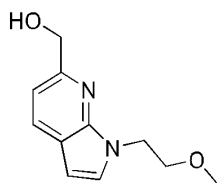
中间体 82

2-甲氧基乙基 1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-羧酸酯

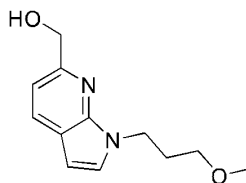


将 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-羧酸 (200mg,1.23mmol),2-溴乙基甲基醚(514 mg, 3.7 mmol)和碳酸钾(852 mg, 6.2 mmol)依次加入到 50 mL 的 DMF 中, 然后加热至 80 度室过夜。反应液加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩。残余物通过硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=50/1 到 20/1,)纯化。得到液体的标题化合物 160mg, 产率 59%, 外观为黄色油状物。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 279$ 。

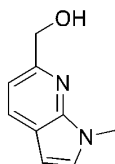
中间体 83

(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲醇

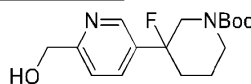
将 2-甲氧基乙基 1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-羧酸酯(320mg, 1.2mol),溶于 10ml 无水四氢呋喃中,冷却至 0 度,加入氢化锂铝(91mg, 2.4mmol),搅拌 10 分钟。依次加水 0.1ml, 15%氢氧化钠溶液 0.1ml,水 0.3ml,过滤固体,有机相浓缩,残余物通过制备型 TLC(二氯甲烷/甲醇= 50/1 到 20/1)纯化,得到黄色液体的标题化合物 160mg,产率 65%,外观为黄色油状物。LC-MS: m/z [M+H]⁺= 207。

中间体 84**(1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲醇**

将 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-羧酸 (200mg,1.23mmol), 1-溴-3-甲氧基丙烷(567 mg, 3.7 mmol)和碳酸钾 (852 mg, 6.2 mmol)依次加入到 50 mL 的 DMF 中,实验操作同**中间体 83**合成方法,两步反应得到黄色液体的标题化合物 170mg,产率 65%,外观为黄色油状物。LC-MS: m/z [M+H]⁺= 221。

中间体 85**(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲醇**

将 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-羧酸 (250mg,1.54mmol), 碘甲烷 (1.02g, 7.7 mmol)和碳酸钾 (1.28g, 9.2 mmol)依次加入到 10 mL 的 DMF 中,实验操作同**中间体 83**合成方法, 两步反应得到黄色液体的标题化合物 150mg,产率 67%,外观为黄色油状物。LC-MS: m/z [M+H]⁺= 163

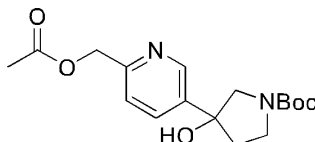
中间体 86**3-氟-3-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯**

从 5-溴-2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)吡啶(4 g,13.2mmol)和 3-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.6

g, 13.2mmol) 出发, 实验操作同 **中间体 65** 合成方法, 得到黄色油状标题化合物 130mg LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 311

中间体 87

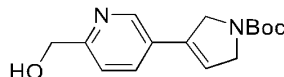
3-(6-(乙酰氧基甲基)吡啶-3-基)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯



从 5-溴-2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)吡啶 (2 g, 6.6mmol) 和 3-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (1.2 g, 6.6mmol) 为原料出发, 实验操作同 **中间体 63** 合成方法, 得到黄色液体标题化合物 300mg, LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 337。

中间体 88

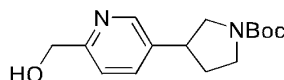
3-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯



将 3-(6-(乙酰氧基甲基)吡啶-3-基)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (300 mg, 0.89mmol) 溶于 50mL 的二氯甲烷中, 冷却至 0 度, 加入 DAST (215mg, 1.33mmol), 室温搅拌 20 分钟。将反应液倒入 20mL 碳酸氢钠水溶液中淬灭, 用二氯甲烷萃取, 干燥浓缩, 得到黄色油状 3-(6-(乙酰氧基甲基)吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯 300mg, 将其溶于 5mL 的四氢呋喃中, 加入氢氧化锂一水 (60mg, 1.4mmol), 室温搅拌 3 小时。将反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 残余物通过硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化, 得到黄色油状标题化合物 250mg, 两步产率 90% LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 277。

中间体 89

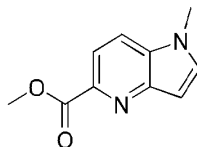
3-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯



将 3-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯 (250mg, 0.9mmol) 溶于 10mL 的甲醇中, 加入钨碳催化剂 (20mg), 常压氢气环境下, 室温搅拌过夜。过滤钨碳, 浓缩反应液, 得到黄色油状的标题化合物 210mg, 产率 90% LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 279。

中间体 90

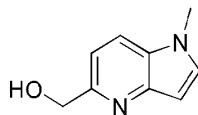
1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-羧酸甲酯



往甲基 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-羧酸甲酯(200 mg, 1.14 mmol)的 DMF(3 mL)溶液中, 加入碳酸铯(743 mg, 2.28 mmol)与碘甲烷(324 mg, 2.28 mmol), 室温搅拌 1 小时。反应液倒入水(10 mL)中, 乙酸乙酯萃取(4 mL x 4), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得标题化合物 210 mg, 产率 97%, 外观为淡黄色油。LC-MS: m/z $[M+H]^+=191$

中间体 91

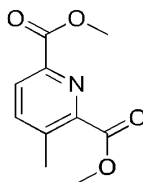
(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)甲醇



将 1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-羧酸甲酯(160 mg, 0.84 mmol)加入到 $LiAlH_4$ (96 mg, 2.53 mmol)的 THF(10 mL)混悬液中, 搅拌 2 小时。加入 96 mg 的水淬灭, 过滤, 浓缩过柱, 得标题化合物 50 mg, 产率 37%, 外观为浅黄色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+=163$

中间体 92

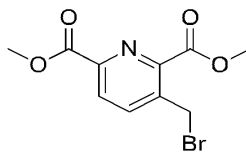
3-甲基吡啶-2,6-二甲酸二甲酯



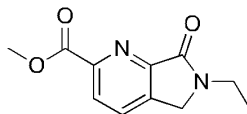
将化合物 2,6-二氯-3-甲基吡啶(10.04 g, 62 mmol) 加入到 180 mL 的无水甲醇中, 依次向反应液加入三乙胺 (18.78g, 186 mmol), $[1,1'$ -双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(4.54 g, 6.2 mmol), 一氧化碳抽换气至内压为 5.0MPa, 加热至 100 摄氏度反应过夜。反应液中加入水和二氯甲烷, 分液, 有机相用饱和食盐水洗涤, 浓缩, 硅胶柱层析分离 (石油醚:乙酸乙酯从 8:1 到 2:1) 得到灰色固体标题化合物 (11.7 g, 90.7%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+=210$

中间体 93

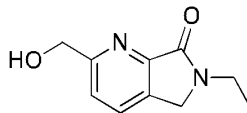
3-(溴甲基)吡啶-2,6-二甲酸二甲酯



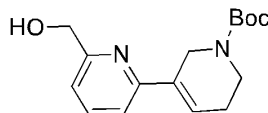
0°C 条件下, 将原料 3-甲基吡啶-2,6-二甲酸二甲酯(5.7 g, 27.3 mmol), 原料 N-溴代丁二酰亚胺 (4.86 g, 27.3 mmol)和过氧化苯甲酰(339 mg, 1.4 mmol) 依次加入到四氯化碳(60 mL)中。然后, 85°C 条件下回流反应过夜。旋干, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯 = 20:1-10:1), 得到白色固体 (6.14 mg, 78.1%) 为产物。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.27-8.24(m, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.04-4.02 (m, 6H). LC-MS: m/z $[M+H]^+=290$

中间体 94**甲基-6-乙基-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-甲酸酯**

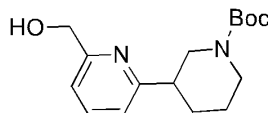
将原料 3-(溴甲基)吡啶-2,6-二甲酸二甲酯(4.44 g, 15.4 mmol), 原料乙胺盐酸盐(1.5 g, 18.5 mmol) 和碳酸钾(4.68 g, 34 mmol) 依次加入到四氢呋喃(45 mL)中。常温条件下反应过夜。向反应液中加水 (100 mL), 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 柱层析(二氯甲烷/甲醇 = 100:1-60:1), 得到黄色固体标题化合物(1.2 g, 35.4%)¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.30-8.28 (m, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.80-3.75 (m, 2H), 1.32-1.29 (m, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 221

中间体 95**6-乙基-2-(羟甲基)-5H 吡咯并[3,4-b]吡啶-7(6H)-酮**

0°C 条件下, 将甲基-6-乙基-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-甲酸酯(1.2 g, 5.5 mmol)和原料硼氢化钠(627 mg, 16.5 mmol) 依次加入到甲醇(15 mL)中。常温条件下反应过夜。浓缩, 柱层析(二氯甲烷/甲醇 = 60:1-50:1), 得到黄色油状标题化合物 (420 mg, 39.8%) 为产物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.90-4.89 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.77-3.75 (m, 2H), 1.33-1.29 (m, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 193.

中间体 96**6-(羟甲基)-5',6'-二氢-[2,3'-双吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯**

(6-溴吡啶-2-基)甲醇(450 mg, 2.39 mmol), 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(500mg, 2.39mmol), Pd(dppf)Cl₂ (146 mg, 0.2 mmol) 和碳酸钾 (990 mg, 7.17 mmol) 加到二氧六环和水 (8 mL / 2 mL)中, 氮气保护下 100 度搅拌 5 小时。反应液浓缩, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得产物 (500 mg, 72%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 291

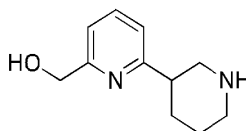
中间体 97**3-(6-(羟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯**

6-(羟甲基)-5',6'-二氢-[2,3'-双吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(500 mg, 1.72 mmol) 溶解在甲醇 (10 mL)

中, 加入 10% 的钨碳 (50 mg), 氢气下室温搅拌 4 小时。反应液过滤, 浓缩, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯 = 2/1)得标题化合物(350 mg, 70%) LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 293$

中间体 98

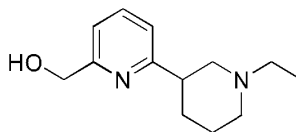
(6-(哌啶-3-基)吡啶-2-基)甲醇



将 3-(6-羟甲基吡啶-2-基)-1-哌啶甲酸叔丁酯(1.13 g, 3.86 mmol)溶于二氯甲烷 (10 mL) 中加入三氟乙酸 (6 mL) 然后室温反应过夜。将反应液直接旋干, 用甲醇溶解, 加入碳酸钾固体搅拌 30 分钟, 过滤, 滤液加入碱性氧化铝柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 得到淡黄色油状标题化合物(500 mg, 67%)LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 193$.

中间体 99

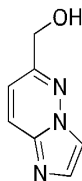
(6-(1-乙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)甲醇



将(6-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)甲醇(200mg, 1mmol), 碘乙烷 (468 mg, 3 mmol)和碳酸铯 (1.0g, 3mmol)依次加入到 10 mL 的乙腈中, 然后室温搅拌过夜。用硅藻土过滤碳酸铯固体, 浓缩有机相。制备型 TLC(二氯甲烷/甲醇=5/1)纯化, 得到无色油状标题化合物(80 mg, 35%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 221$

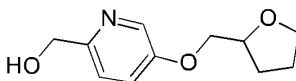
中间体 100

咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基甲醇

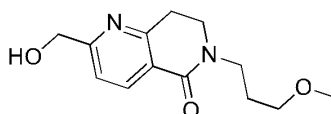


将甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-羧酸甲酯(200mg, 1.13mmol)加入四氢呋喃(5ml)和甲醇(2ml)的混合溶液中, 氩气保护, 冰浴下, 硼氢化钠(85mg, 2.26mmol)溶于四氢呋喃中滴加进去, 0 °C 下反应 2 小时, 将反应液加碳酸钠溶液(30ml)稀释, 乙酸乙酯萃取(20ml*3 次), 合并有机相, 然后用饱和食盐水洗(10ml)。有机相浓缩获得标题化合物 110mg, 产率 64.9% LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 150$

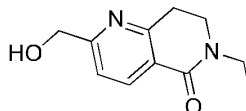
中间体 101

(5-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)甲醇

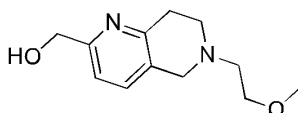
5-羟基吡啶甲酸甲酯 (306mg, 2mmol)、2-(溴甲基)四氢呋喃(990mg, 6mmol)和碳酸钾(1.38g, 10mmol)依次加入到 30 mL 的乙腈中, 实验操作同**中间体 5**, 得到无色油状标题化合物 40mg, 产率 22% LC-MS: m/z $[M+H]^+=210$

中间体 102**2-(羟甲基)-6-(3-甲氧基丙基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮**

将(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲醇(1g, 6.1mmol)、1-溴-3-甲氧基丙烷(1g, 6.7mmol)和碳酸钾(2.52g, 18.3mmol)依次加入到 30 mL 的乙腈中, 然后 70°C 下搅拌过夜。将混合物抽滤, 母液蒸干, 得到 820mg 黄色油状物, 将其溶 160mL THF 与水的混合溶剂(THF/H₂O=2.5/1)中, 依次加入碳酸氢钠(2.85g, 33.9mmol)和碘(6.46g, 25.43mmol), 然后室温搅拌过夜。用硫代硫酸钠中和至颜色褪去, DCM 萃取, 柱层析得到 400mg 无色油状物, 两步收率 47% LC-MS: m/z $[M+H]^+=251$ 。

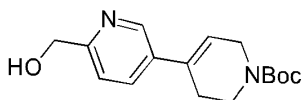
中间体 103**6-乙基-2-(羟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮**

将(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲醇(400mg, 2.44mmol)、碘乙烷(380mg, 2.44mmol)和碳酸钾(1.01g, 7.32mmol)依次加入到 20 mL 的乙腈中, 实验操作同**中间体 102** 得到 60mg 无色油状标题化合物, 两步收率 12.5%。LC-MS: m/z $[M+H]^+=207$

中间体 104**(6-(2-甲氧基乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲醇**

将(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲醇(650mg, 3.96mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(650mg, 4.76mmol)和碳酸钾(1.64g, 12mmol)依次加入到 20 mL 的乙腈中, 实验操作同**中间体 102**, 得到 85mg 无色油状标题化合物, 收率 10%。LC-MS: m/z $[M+H]^+=237$

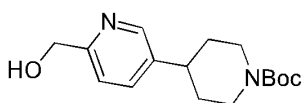
中间体 105**6-(羟甲基)-5',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸叔丁酯**



将(5-溴吡啶-2-基)甲醇(1.88g, 10mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (4.5g, 15mmol)、碳酸铯(6.5g, 20mmol)和 Pd(dppf)₂Cl₂ (0.8g, 1mmol)依次加入到 80 mL 的二氧六环中, 氩气保护, 然后 100℃搅拌过夜。TLC(二氯甲烷: 甲醇=20: 1)显示原料反应完全。垫硅藻土抽滤, 浓缩, 柱层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化, 得到无色油状标题化合物 3g。LC-MS: [M+H]⁺=291

中间体 106

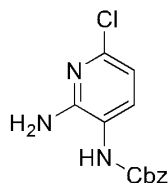
4-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



将 6-(羟甲基)-5',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸叔丁酯(3g, 10.3mmol)溶于 50 mL 的甲醇中, 加入钯碳(200mg), 常温常压氢化搅拌过夜。过滤, 浓缩, 得到黄色油状标题化合物 2g LC-MS: [M+H]⁺=293

中间体 107

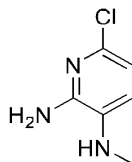
苄基(2-氨基-6-氯吡啶-3-基)氨基甲酸酯



将 6-氯吡啶-2- 3-二胺(2.27g, 15.8mmol)溶于 150ml 1,4-二氧六环中。加入氯甲酸苄酯 (2.70g 15.8mmol), 避光过夜搅拌。过滤反应液, 将固体溶于二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=5:1)得 1.20g 浅黄色固体, 收率 27% LC-MS: m/z [M+H]⁺=278

中间体 108

6-氯-N³-甲基吡啶-2- 3-二胺

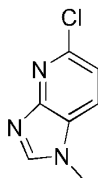


将苄基(2-氨基-6-氯吡啶-3-基)氨基甲酸酯(1.20g 4.60mmol)溶于四氢呋喃(60ml)中。缓慢分三批加入氢化铝锂(0.66g 17.5mmol), 加热回流 15min。用水淬灭反应。乙酸调节溶液至中性, 乙酸乙酯萃取,

干燥, 浓缩, 柱色谱分离(石油醚:乙酸乙酯=8:1)得 375mg 标题化合物。收率 52% LC-MS: m/z [M+H]⁺=158。

中间体 109

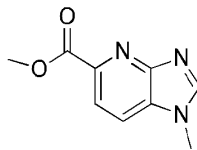
5-氯-1-甲基-1H-咪唑[4,5-b]吡啶



将 6-氯-N³-甲基吡啶-2-3-二胺(150mg 0.96mmol)溶与甲酸中(7.5ml), 加热回流 3h, 除去溶剂, 残余物溶于二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。浓缩后得 150mg 产品, 收率 93%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.88 (s, 3 H) 7.37 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H) LC-MS: m/z [M+H]⁺=168

中间体 110

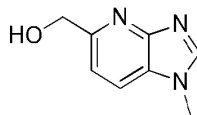
1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯



将 5-氯-1-甲基-1H-咪唑[4,5-b]吡啶 (100 mg, 0.59 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (43 mg, 0.059 mmol)和三乙胺 (180 mg, 1.78 mmol)溶到甲醇 (5 ml) 中, 在一氧化碳 5M Pa 120°C 下反应过夜。补加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (43 mg, 0.059 mmol)再继续反应过夜。反应液用二氯甲烷稀释, 浓缩, 柱层析分离(二氯甲烷:甲醇=20:1) 得到橙色油状标题化合物 60 mg, 产率 53% LC-MS: m/z [M+H]⁺=192.

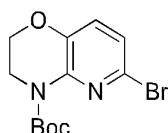
中间体 111

(1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)甲醇

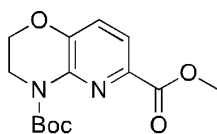


将 5-氯-1-甲基-1H-咪唑[4,5-b]吡啶 (100 mg, 0.59 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (43 mg, 0.059 mmol)和三乙胺(180 mg, 1.78 mmol)溶到甲醇(5 ml) 中, 在一氧化碳 5 兆帕 120°C 下反应过夜。补加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (43 mg, 0.059 mmol)再将反应继续在一氧化碳 5 兆帕 120 摄氏度下反应过夜。反应液用二氯甲烷稀释, 浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 得到油状化合物(60 mg, 53%), 将其溶在四氢呋喃 (3 ml) 在 0 摄氏度下加入铝锂氢(48 mg, 1.256 mmol)

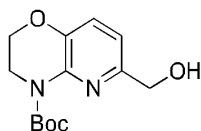
室温反应过夜。将反应液用少量乙酸乙酯稀释，再加入少量的水淬灭，直接拌样，柱层析分离（二氯甲烷/甲醇 = 30/1）得到橙色油状标题化合物（34 mg, 产率 66%）¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.89 (s, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 192 中间体

112**叔丁基-6-溴-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-羧酸甲酯**

将 6-溴-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪（1.86g, 8.65mmol）, 4-二甲氨基吡啶（0.21g, 1.73mmol）, 三乙胺（1.75g, 17.3mmol）加入到二氯甲烷（30mL）中，氮气保护下冰浴降温至 0~10°C。将 BOC 酸酐（2.83g, 12.97mmol）慢慢加入至反应液中，室温下搅拌 15 分钟后加热至 40°C 下反应 3 小时。反应液加入水淬灭，用二氯甲烷萃取，有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩柱层析（石油醚/乙酸乙酯=12/1）得到白色标题固体化合物（2.64g, 97%）¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.26-7.21 (m, 2H), 4.24 (t, J=4Hz, 2H), 3.81 (t, J=4Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)

中间体 113**4-叔丁基-6-甲基-2H 吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4,6(3H)-二羧酸甲酯**

将叔丁基-6-溴-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-羧酸甲酯（2.32g, 7.36mmol）加入到无水甲醇（50mL）中。依次加入三乙胺（2.23g, 22.08mmol）, 1,1'-双二苯基膦基二茂铁二氯化钯（0.54g, 0.74mmol）。一氧化碳抽换气至内压为 6.0MPa，加热至 120°C 下反应过夜。反应液加入水，二氯甲烷，分液，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析（石油醚：乙酸乙酯=4:1）得到白色固体标题化合物（0.81g, 37%）¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (d, J=8Hz, 1H), 7.38 (d, J=8Hz, 1H), 4.33 (t, J=4Hz, 2H), 3.85 (t, J=4Hz, 2H), 3.83 (s, 1H), 1.50 (s, 9H) LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 295

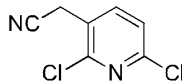
中间体 114**6-(羟甲基)-2-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-羧酸叔丁酯**

将 4-叔丁基-6-甲基-2H 吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4,6(3H)-二羧酸甲酯（590mg, 2.0mmol）加入到无水四氢呋喃（8mL）中，氮气保护下，冰浴降温至 0~10°C。搅拌 30 分钟后将二异丁基氢化铝（1.0M 在正

己烷中)(5.0mL) 慢慢加入到反应液中,冰浴下反应 2 小时。反应液加入水淬灭,用乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩后柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1) 得到类白色标题固体化合物 (210mg, 39%) LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 267$

中间体 115

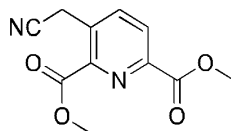
2-(2,6-二氯吡啶-3-基)乙腈



3-(溴甲基)-2,6-二氯吡啶 (500 mg, 2.08 mmol)加到 DMF (10 mL) 中,冷却到 0 度,加入氰化钠 (508 mg, 2.08 mmol) 的水 (2 mL) 溶液,室温搅拌 5 小时。反应液倒入水中,用乙酸乙酯萃取,有机相浓缩,柱层析(石油醚/乙酸乙酯 = 4/1)得标题化合物 (180 mg, 46%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 2H).

中间体 116

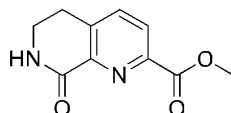
3-(氰基甲基)吡啶-2,6-二甲酸二甲酯



2-(2,6-二氯吡啶-3-基)乙腈 (180 mg, 0.963 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (73 mg, 0.1 mmol) 和三乙胺 (292 mg, 2.89 mmol) 加到甲醇 (4 mL) 中, 100 度, 5MPa 压力的一氧化碳下反应过夜。反应液浓缩, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯 = 4/1)得标题化合物(100 mg, 44%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.03 (s, 6H).

中间体 117

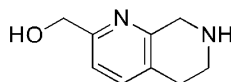
8-氧代-5,6,7,8-四氢-1,7-二氮杂萘-2-羧酸甲酯



将原料 3-(氰基甲基)吡啶-2,6-二甲酸二甲酯(100 mg, 0.43 mmol)和雷尼镍(51 mg, 0.86 mmol)依次到甲醇(30 mL) 中。40 度, 50Psi 压力的氢气下反应 5 小时。抽滤, 旋干滤液, 得到粗品直接下一步反应。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 207$

中间体 118

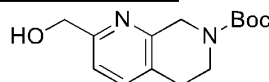
(5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2-基)甲醇



8-氧代-5,6,7,8-四氢-1,7-二氮杂萘-2-羧酸甲酯(500 mg, 2.42 mmol)加到四氢呋喃 (10 mL) 中, 冷却到 0 度, 加入四氢锂铝的四氢呋喃溶液 (4.84 mL, 4.84 mmol), 然后室温搅拌过夜。反应液冷却到 0 度, 滴加乙酸乙酯, 然后加入水, 反应液浓缩得粗品产物 (1.0 g, 100%)。

中间体 119

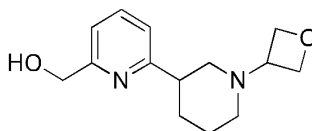
叔丁基 2-(羟甲基)-5-6-二氢-1,7-萘啶-7(8H)-羧酸酯



(5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2-基)甲醇 (1.0 g, 6.1 mmol), 二碳酸二叔丁酯 (1.33 g, 6.1 mmol) 和三乙胺 (1.85 g, 18.3 mmol) 加到二氯甲烷中, 室温搅拌 3 小时, 反应液浓缩, 柱层析得产物 (50 mg, 8%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 265$.

中间体 120

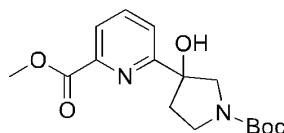
6-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-3-哌啶基)吡啶-2-基)甲醇



将6-(哌啶-3-基)吡啶-2-基)甲醇(100 mg, 0.52 mmol), 溶在二氯甲烷 (3 mL) 中滴入 1 滴醋酸, 再加入氧杂环丁烷-3-酮(116 mg, 1.56 mmol) 然后室温反应 30 分钟, 再加入醋酸硼氢化钠 (330 mg, 1.56 mmol), 室温反应过夜。将反应液直接过滤, 浓缩, 滤液薄层层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)得到黄色油状物标题化合物(100 mg, 77%) LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 249$

中间体 121

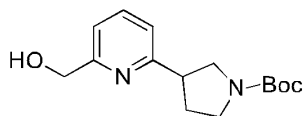
6-(1-(叔丁氧基羰基)-3-羟基吡咯烷-3-基)吡啶甲酸甲酯



将 2,6-二溴吡啶 (7.0 g, 29.55 mmol) 加到四氢呋喃(70 mL)中, 冷却到-78 度, 滴加正丁基锂(13 mL, 32.5 mmol), -78 度搅拌 30 分钟, 再加入 3-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (5.47 g, 32.5 mmol), 自然升到室温反应 1 小时。反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩, 柱层析得产物 3(6-溴吡啶-2-基)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(3.0 g), 将其与 Pd(dppf)Cl₂ (637 mg, 0.87 mmol), 三乙胺(2.65 g, 26.22 mmol)加到甲醇(50 mL)中, 在 1 兆帕一氧化碳环境下, 80°C 反应过夜。反应液浓缩, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯= 1/1)得标题化合物(1.5 g, 两步收率 16%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 323$.

中间体 122

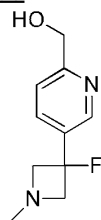
3-(6-(羟甲基)吡啶-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯



将 6-(1-(叔丁氧基羰基)-3-羟基吡咯烷-3-基)吡啶甲酸甲酯(860 mg, 2.67 mmol), 三乙胺 (809 mg, 18.01 mmol)溶于二氯甲烷 (10 ml) 中, 降温至 0 摄氏度下加入甲磺酰氯 (397 mg, 3.47 mmol) 然后室温反应过夜。将反应液倒入水中, 用二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩柱层析(石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 得到淡黄色固体 430 mg, 将其溶于甲醇 (8 ml) 中加入钯/碳 (800 mg) 在 50 摄氏度, 氢气环境下反应过夜。将反应液过滤除钯/碳, 滤液旋干得灰色油状物粗品 440 mg, 取出 200mg 溶于四氢呋喃 (2 mL) 中, 在冰乙醇浴中加入二异丁基氢化铝 (1M, 1.95 ml, 1.95 mmol), 0 摄氏度下反应两小时。将反应液倒入水中, 用二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析分离(二氯甲烷/甲醇 = 50/1) 得到黄色油状物 90 mg, 多步产率 25% LC-MS: m/z $[M+H]^+=279$.

中间体 123

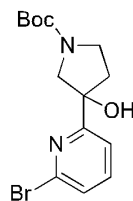
(5-(3-氟-1-甲基氮杂环丁-3-基)吡啶-2-基)甲醇



将(5-(3-氟氮杂基-3-基)吡啶-2-基)甲醇 (600 mg, 3.3mmol), 溶于二氯甲烷 (6mL) 中滴入 1 滴醋酸和甲醛水溶液 (1.5ml) 室温反应 30 分钟, 再加入醋酸硼氢化钠 (2 g, 9.9mmol), 室温反应过夜。将反应液旋干用甲醇溶解, 柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=10: 1)得到黄色油状标题化合物 100 mg, 产率 13% LC-MS: m/z $[M+H]^+=197$.

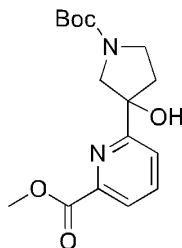
中间体 124

3-(6-溴吡啶-2-基)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

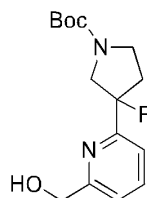


2,6-二溴吡啶 (7.0 g, 29.55 mmol) 加到四氢呋喃 (70 mL) 中, 冷却到-78 度, 滴加正丁基锂 (13 mL, 32.5 mmol), -78 度搅拌 30 分钟, 再加入 2 (5.47 g, 32.5 mmol), 自然升到室温反应 1 小时。反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩, 柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=3: 1) 得标题化合物 3.0 g, 产率 30% LC-MS: m/z $[M+H-56]^+=289$.

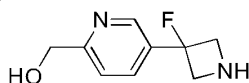
中间体 125

6-(1-(叔丁氧基羰基)-3-羟基吡咯烷-3-基)吡啶甲酸甲酯

3-(6-(溴吡啶-2-基)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (3.0 g, 8.74 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (637 mg, 0.87 mmol), 三乙胺 (2.65 g, 26.22 mmol) 加到甲醇(50 mL) 中, 80 度在一氧化碳 1M pa 环境下反应过夜。反应液浓缩, 柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1)得标题化合物(1.5 g, 54%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ =323.

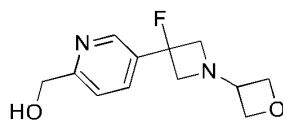
中间体 126**3-氟-3-(6-(羟甲基)吡啶-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯**

将 6-(1-(叔丁氧基羰基)-3-羟基吡咯烷-3-基)吡啶甲酸甲酯(500 mg, 1.55 mmol) 加到二氯甲烷 (10 mL) 中, 冷却到 0 度, 滴加 DAST (375 mg, 2.33 mmol), 室温搅拌 2 小时。反应液倒入水中, 条件 pH 到 8, 用二氯甲烷萃取, 有机相浓缩, 柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=3: 1)得到化合物 300 mg, 将其加到四氢呋喃 (5 mL)中, 冷却到 0 度, 滴加 DIBAL-H (2.8 mL, 2.78 mmol), 反应 2 小时。反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩, 柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯 = 2: 1)得标题化合物(120 mg, 两步收率 26.4%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ =297.

中间体 127**(5-(3-氟氮杂基-3-基)吡啶-2-基)甲醇**

将 3-氟-3-(6-(羟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(500 mg, 1.77mmol), 溶在二氯甲烷 (3mL) 中加入三氟乙酸 (1mL) 室温反应 1 小时。补加三氟乙酸 (1mL) 室温反应 2 小时。将反应液直接旋干, 再用甲醇溶解, 加入碳酸钾固体搅拌 30 分钟, 过滤, 旋干, 用碱性氧化铝柱层析(二氯甲烷/甲醇 = 5/1)得到黄色油状标题化合物。200 mg, 产率 62% ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.327 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.29-4.21 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 2H), 2.53-2.22 (m, 2H).

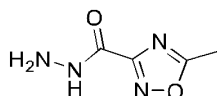
中间体 128**(5-(3-氟-1-(氮杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲醇**



将5-(3-(4-氟苯基)-3-基)吡啶-2-基)甲醇 (150 mg, 0.81mmol), 溶在二氯甲烷 (3mL) 中滴入1滴醋酸, 再加入氧杂环丁烷-3-酮 (179.8mg, 2.43mmol) 室温反应30分钟, 再加入醋酸硼氢化钠 (515mg, 2.43mmol), 室温反应过夜。将反应液倒入水中, 用二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 制备型柱层析分离(二氯甲烷/甲醇 = 20/1)得到黄色固体标题化合物 80 mg, 产率 30% LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 239$.

中间体 129

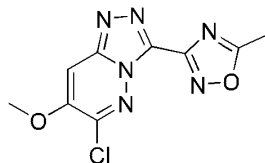
5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-碳酰肼



将 5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-羧酸乙酯(10g, 64.1mmol)溶入乙醇(100ml)中, 冰浴下滴加水合肼(2.46g, 76.92mmol, 99%)室温下反应 16 小时, 将反应液过滤, 滤饼用乙醇洗, 将滤饼干燥获得标题化合物 7.2g, 产率 78.5% LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 143$

中间体 130

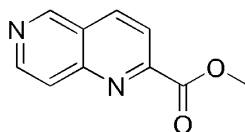
3-(6-氯-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑



将 3,6-二氯-4-甲氧基哒嗪(1g, 5.62mmol)和 5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-碳酰肼(797mg, 5.62mmol)溶入叔丁醇(20ml)中, 加甲烷磺酸(1.08g, 11.24mmol), 氩气保护, 85 度反应 16 小时, 将反应液冷却, 浓缩, 层析柱分离得到标题化合物 36mg, 产率 2.4% LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 267$

中间体 131

1,6-萘啶-2-羧酸甲酯



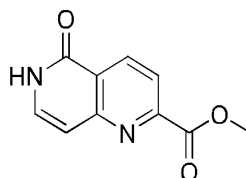
将 4-氨基-3-吡啶甲醛 (5.0g, 41mmol), 丙酮酸钠 (4.56g, 41mmol), 氢氧化钠 (0.62g, 16mmol) 溶入乙醇 (300ml) 中, 加毕升温至 70 度反应 5 小时。反应完毕后, 将反应液过滤, 滤饼少量乙醇淋洗后干燥获得固体化合物 7.83g, 将其与 浓硫酸 (9.0ml) 溶入甲醇 (350ml) 中, 加毕, 升温回流反应 3 小时, 反应完毕后浓缩出去大部分溶剂, 残留物中加入 150ml 水, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节体

系 PH 值 8-9 后用二氯甲烷萃取 (400ml*2 次), 合并有机相, 然后用饱和食盐水洗 (400ml*1 次) 有机相干燥, 浓缩得到获得标题化合物 6.4g, 两步产率 83%

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 189.07$

中间体 132

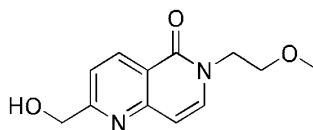
5-氧代-5,6-二氢-1,6-萘啶-2-羧酸甲酯



将 1,6-萘啶-2-羧酸甲酯 (5.1g, 27mmol), 间氯过氧苯甲酸 (9.36g, 54mmol) 加入二氯甲烷 (75ml) 中, 加毕室温搅拌反应 2 和, 反应结束后加入饱和碳酸氢钠溶液 (150ml), 搅拌 15min 后静置分层, 分离出有机相, 水相用二氯甲烷萃取 (200ml*3 次) 合并有机相, 然后用饱和食盐水洗 (300ml*1 次)。有机相干燥, 旋干得到获得固体化合物, 将其溶于醋酸酐 (110ml) 中, 加毕, 升温至 140 度搅拌反应 4 小时后将体系降温至 100 度加入水 (40ml) 继续搅拌反应 0.5h 后将体系降温至室温, 反应体系中加入水 (100ml), 然后乙酸乙酯 (250ml*3 次) 萃取, 合并有机相, 然后用饱和食盐水洗 (300ml*1 次)。有机相干燥, 浓缩得到获得标题化合物 2.66g, 两步产率 48% LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 205.11$

中间体 133

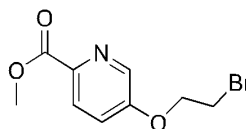
2-(羟甲基)-6-(2-甲氧基乙基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮



将 5-氧代-5,6-二氢-1,6-二氮杂萘-2-羧酸甲酯 (200mg, 0.98mmol) 和 1-溴-2-甲氧基乙烷 (135mg, 0.98mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml) 中, 加入钠氢 (58mg, 1.47mmol, 60%) 室温下反应 3 小时, 将反应液加水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (10ml*3 次) 合并有机相, 然后用饱和食盐水洗 (15ml*1 次)。有机相干燥浓缩得固体化合物, 将其溶于四氢呋喃 (5ml) 和甲醇 (5ml) 的混合溶液中, 加入硼氢化钠 (87mg, 2.29mmol) 室温反应 1 小时, 将反应液加入甲醇淬灭, 层析柱分离得到标题化合物 82mg, 两步产率 36.2% LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 235$

中间体 134

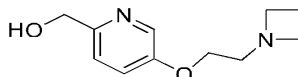
5-(2-溴乙氧基)吡啶甲酸甲酯



将 5-羟基吡啶甲酸甲酯(3g, 19.5mmol)和 1,2-二溴乙烷(10.9g, 58.5mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(50ml)中, 加入碳酸铯(6.3g, 19.5mmol), 氩气保护, 60 度下反应过夜, 将反应液冷却加水, 乙酸乙酯萃取(20ml*3 次)合并有机相, 然后用饱和食盐水洗(25ml*1 次)。有机相干燥浓缩获得标题化合物 2.5g, 产率 49.5% LC-MS: m/z [M+H]⁺=259

中间体 135

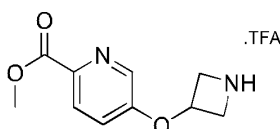
(5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)吡啶-2-基)甲醇



将 5-(2-溴乙氧基)吡啶甲酸甲酯(100mg, 0.39mmol)溶于四氢呋喃(10ml)中, 加入硼氢化钠(30mg, 0.78mmol), 50 度下反应 5 小时, 将反应液加入甲醇淬灭, 旋干, 二氯甲烷萃取(10ml*3 次)合并有机相, 然后用饱和食盐水洗(15ml*1 次)。有机相干燥浓缩获得化合物 65mg, 将其和氮杂环丁烷(48mg, 0.85mmol)溶于乙腈(10ml)中, 加完室温反应 16 小时, 将反应液浓缩得到标题化合物 35mg, 两步产率: 39% LC-MS: m/z [M+H]⁺=209

中间体 136

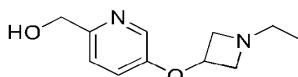
5-(氮杂环丁烷-3-基氧基)吡啶甲酸甲酯三氟醋酸盐



将 5-羟基吡啶甲酸甲酯(2g, 13.0mmol)和 3-碘代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(7.4g, 26.0mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(100ml)中, 分别加入碳酸铯(8.4g, 26mmol)和碘化亚铜(2.5g, 13mmol), 氩气保护, 100 度下反应过夜, 将反应液冷却垫硅藻土过滤, 用水和二氯甲烷洗, 将滤液用二氯甲烷萃取(50ml*3 次)合并有机相, 然后用饱和食盐水洗(30ml*1 次)。有机相干燥旋干, 层析柱分离获得化合物 1.92g, 产率: 47.8% 取化合物 1g 溶于二氯甲烷(20ml)中, 加入三氟乙酸(5ml), 室温下反应 3 小时, 将反应液旋干, 再加入乙酸乙酯旋干, 再加入甲苯旋干, 获得标题化合物 1.04g, 产率: 100% LC-MS: m/z [M+H]⁺=209

中间体 137

5-((1-乙基氮杂环丁烷-3-基)氧基)吡啶-2-基)甲醇

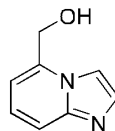


将 5-(氮杂环丁烷-3-基氧基)吡啶甲酸甲酯(1.04g, 3.23mmol)溶于四氢呋喃(10ml)中, 加入乙醛的四氢呋喃溶液(6.26ml, 6.26mmol), 然后加入醋酸硼氢化钠(2.05g, 9.69mmol), 加完后室温反应 16 小时, 将反应液浓缩, 层析柱分离得到化合物 283mg, 产率: 37.0% 取化合物(113mg, 0.55mmol)溶于四氢呋喃和甲醇的混合溶液(4ml)中, 加入硼氢化钠(150mg, 4mmol)室温反应 6 小时, 将反应液加氯

化铵溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取(10ml*3 次)合并有机相, 然后用饱和食盐水洗(15ml*1 次)。有机相干燥浓缩获得标题化合物 25mg, 产率 21.8% LC-MS: m/z $[M+H]^+=209$

中间体 138

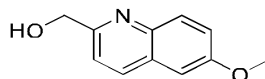
咪唑并[1,2]吡啶-5-基甲醇



将咪唑并[1,2]吡啶-5-羧酸(100mg, 0.62mmol)溶于四氢呋喃(5ml)中, 冰浴下加入氢化铝锂(35mg, 0.93mmol), 氩气保护, 室温下反应 2 小时, 向反应液中加入 15ml 的水和再加入 15ml 的 15%氢氧化钠溶液进行淬灭, 二氯甲烷萃取(20ml*3 次)合并有机相, 然后用饱和食盐水洗(15ml*1 次)。有机相干燥浓缩, 层析柱分离获得标题化合物 45mg, 产率 48.7% LC-MS: m/z $[M+H]^+=149$

中间体 139

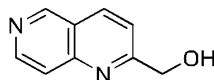
(6-甲氧基喹啉-2-基)甲醇



将原料 6-甲氧基喹啉-2-羧酸(203mg, 1mmol)加入无水四氢呋喃(20mL)中, 加入氢化铝锂(60mg, 1.5mmol), 室温搅拌 1 小时。加入 3 滴水淬灭过量的氢化铝锂, 抽滤, 滤液旋干, 制备板纯化, 获得标题化合物 30mg, 产率 15.8%, 无色液体。LC-MS: m/z $[M+H]^+=190$

中间体 140

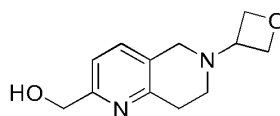
(1,6-萘啶-2-基)甲醇



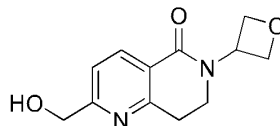
将 1,6-萘啶-2-羧酸甲酯(200mg, 1.06mmol), 甲醇(4ml), 硼氢化钠(200mg, 5.26mmol)溶于四氢呋喃(12ml)中, 加毕, 室温搅拌 1.5h, 利用层析柱分离得到标题化合物 62mg, 收率 36.5%。LC-MS: m/z $[M+H]^+=161.10$

中间体 141

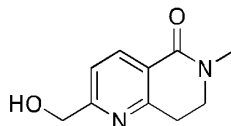
(6-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘-2-基)甲醇



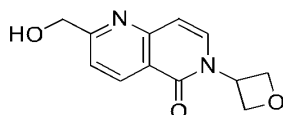
将(5,6,7,8-四氢-1,6-萘-2-基)甲醇(400 mg, 2.44 mmol), 氧杂环丁烷-3-酮(878.4 mg, 12.2 mmol)和醋酸硼氢化钠(2.58 g, 12.2 mmol)加入到 1,2-二氯乙烷(40 mL)中, 搅拌 15 h。加饱和碳酸氢钠溶液搅拌, 二氯甲烷(20 mL*5)萃取, 浓缩, 使用制备薄层色谱法分离, 获得标题化合物 140 mg, 产率 26.1%, 外观为黄色固体。LC-MS: m/z $[M+H]^+=221$

中间体 142**2-(羟甲基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮**

将(6-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘-2-基)甲醇(140 mg, 0.64 mmol), 碳酸氢钠(537.6 mg, 6.4 mmol), 和单质碘(1219.4 mg, 4.8 mmol)依次加入到 13 mL 的 THF/H₂O(2.5: 1)溶液中, 室温搅拌 5 h。滴加 Na₂S₂O₃ 溶液至反应液褪色, 用二氯甲烷(10 mL*5)萃取, 合并有机相, 浓缩, 使用制备薄层色谱法分离, 得到标题化合物 30 mg, 产率 20.0%, 外观为无色固体。LC-MS: m/z [M+H]⁺=235

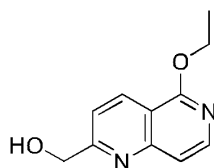
中间体 143**2-(羟甲基)-6-甲基-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮**

将(5,6,7,8-四氢-1,6-萘-2-基)甲醇(400 mg, 1.68 mmol)和 37wt%甲醛溶液(102.28 mg, 3.66 mmol)加入到甲醇(10 mL)中, 在冰水浴下分批加入 NaBH₄(369 mg, 9.76 mmol), 搅拌 1h。加入 5 mL 丙酮搅拌 10 min, 用硅藻土过滤, 浓缩, 使用制备薄层色谱法分离, 得到黄色固体 230 mg, 取 200mg 固体与碳酸氢钠(924 mg, 11 mmol), 和单质碘(2.1g, 8.3 mmol)依次加入到 35 mL 的 THF/H₂O(2.5: 1)溶液中, 室温搅拌 5 h。滴加硫代硫酸钠溶液至反应液褪色, 用二氯甲烷(10 mL*5)萃取, 合并有机相, 浓缩, 得到标题化合物 70 mg, 两步产率 25%, 外观为黄色固体。LC-MS: m/z [M+H]⁺=193

中间体 144**2-(羟甲基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮**

将 5-氧代-5,6-二氢-1,6-萘啶-2-羧酸甲酯(204mg, 1.0mmol), 氢化钠(60%)(80mg, 2.0mmol), 3-碘-氧杂环丁烷(920mg, 5.0mmol)溶入 DMF(12.0ml)中, 加毕, 升温至 50 度搅拌反应 3 小时, 反应完全后反应体系中加入水(50ml), 然后乙酸乙酯(50ml*2 次)萃取, 合并有机相, 然后用饱和食盐水洗(30ml*1 次)。有机相干燥, 浓缩后柱层析分离得到化合物 18.0mg, 将其与硼氢化钠(80mg, 2.35mmol)溶入四氢呋喃和甲醇的混合溶液中(四氢呋喃: 甲醇=4: 1)(10ml)中, 加毕, 室温搅拌反应 1.5h, 反应完毕后反应液层析柱分离得到标题化合物 10.0mg, 两步产率 4.3% LC-MS: m/z [M+H]⁺=233.08

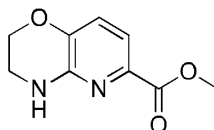
中间体 145**(5-乙氧基-1,6-二氮杂萘-2-基)甲醇**



将 5-氧代-5,6-二氢-1,6-萘啶-2-羧酸甲酯(200mg, 1.0mmol)溶入到三氯氧磷(3.0ml)中, 体系升温至 80 度搅拌反应 4h, 反应完全后蒸馏除去体系中多余的三氯氧磷, 然后残留物中加入乙醇(20.0ml)室温搅拌 2h, 反应完全后, 减压蒸馏除去体系中多余的乙醇, 然后反应体系中加入水(20ml), 然后乙酸乙酯(40ml*2 次)萃取, 合并有机相, 然后用饱和食盐水洗(30ml*1 次)。有机相干燥浓缩得到获得化合物 200 mg 粗品, 取出 170 mg 与硼氢化钠(140mg, 3.68mmol)溶入四氢呋喃和甲醇的混合溶液中(四氢呋喃: 甲醇=4: 1)(10ml)中, 加毕, 室温搅拌反应 2.0h, 反应完毕后反应液浓缩层析柱分离得到标题化合物 147.0mg, 产率: 98.3% LC-MS: m/z [M+H]⁺=205.11

中间体 146

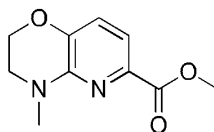
3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯



将 6-溴-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-羧酸叔丁酯(2.32g, 7.36mmol)加入到无水甲醇(50mL)中。依次加入三乙胺(2.23g, 22.08mmol), 1,1'-双二苯基膦基二茂铁二氯化钯(0.54g, 0.74mmol)。一氧化碳抽换气至内压为 6.0MPa, 加热至 120°C 下反应过夜。反应液加入水, 二氯甲烷, 分液, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 得到白色固体标题化合物(0.87g, 61%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.26-7.24(m, 2H), 7.02(d, J = 8Hz, 1H), 4.17(t, J = 4Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 3.42-3.40(m, 2H) LC-MS: m/z [M+H]⁺ =195

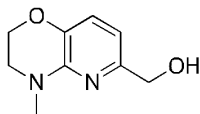
中间体 147

4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯

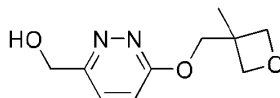


将 3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯(194mg, 1.0mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中, 开启搅拌。依次向反应液中加入碳酸铯(488mg, 1.5mmol), 碘甲烷(142mg, 1.0mmol)。氮气保护下, 加热至 40°C 反应过夜。反应液加入水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=2:1)得到黄色固体标题化合物(42mg, 20%) LC-MS: m/z [M+H]⁺ =209

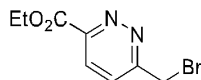
中间体 148

4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻嗪-6-基甲醇

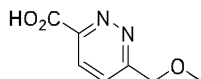
0°C 条件下, 将甲基-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻嗪-6-羧酸酯(71 mg, 0.34 mmol)和四氢铝锂(38.8 mg, 1.02 mmol) 依次加入到四氢呋喃 (2 mL)中。反应 2 小时。向反应液中加水淬灭反应, 浓缩后, 柱层析分离(二氯甲烷/甲醇 = 100:1-80:1), 得到黄色油状标题化合物 (53 mg, 86.9%) 为产物。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.25-4.23 (m, 2H), 3.65-3.64 (m, 1H), 3.46-3.44 (m, 2H), 3.15 (s, 3H). LC-MS: *m/z* [M+H]⁺ = 181

中间体 149**6-((3-甲基吡啶-3-基)甲氧基)哒嗪-3-基)甲醇**

将 6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(500mg, 2.90mmol)和(3-甲基吡啶-3-基)甲醇(3g, 29mmol)溶于乙腈(30ml)中, 加入碳酸铯(1.9g, 5.8mmol), 室温下反应 3 小时, 向反应液中加入 25ml 的水, 乙酸乙酯萃取(20ml*3 次)合并有机相, 干燥, 浓缩, 层析柱分离得 250mg 无色油状物, 将其溶于四氢呋喃(10ml)和甲醇(10ml)的混合溶液中加入硼氢化钠 (119mg, 3.15mmol) 室温反应 3 小时。将反应液直接浓缩, 层析柱分离纯化得到无色油状标题化合物(120mg, 两步收率 20%) LC-MS: *m/z* [M+H]⁺=211

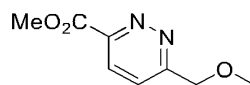
中间体 150**6-(溴甲基)哒嗪-3-羧酸乙酯**

6-甲基哒嗪-3-羧酸乙酯 (460 mg, 2.8 mmol), NBS (605 mg, 3.4 mmol)和AIBN (49 mg, 0.3 mmol)依次加入到DMF (6 mL)中, 混合物加热至80°C搅拌0.5小时。反应混合物倒入水中, 乙酸乙酯萃取3次, 合并的有机相水洗3次, 饱和盐水洗涤1次。有机相干燥、浓缩得到粗品, 制备薄层色谱分离粗品得到红褐色固体标题化合物 (400 mg, 58%)。LC-MS: *m/z* [M+H]⁺=245/247.

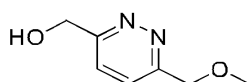
中间体 151**6-(甲氧基甲基)哒嗪-3-羧酸**

6-(溴甲基)哒嗪-3-羧酸乙酯 (400 mg, 1.6 mmol)和 1.8M 甲醇钠甲醇溶液 (3.5 mL, 6.4 mmol)溶于甲醇 (3.5 mL)中, 混合物室温搅拌 16 小时。反应液酸化至 pH = 5~6, 二氯甲烷(35 mL)加入稀释, 混合物硅藻土过滤, 滤液浓缩得到淡黄色油状标题化合物(340 mg 粗品)。LC-MS: *m/z* [M+H]⁺ = 169.

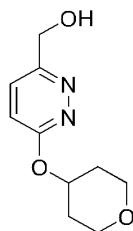
中间体 152

6-(甲氧基甲基)哒嗪-3-羧酸甲酯

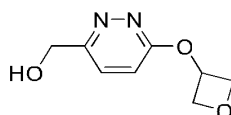
6-(甲氧基甲基)哒嗪-3-羧酸 (340 mg 粗品), 草酰氯 (432 mg, 3.4 mmol)和催化量的DMF依次加入二氯甲烷 (5 mL)中, 反应混合物室温搅拌0.5小时。甲醇(5 mL)加入, 反应物室温搅拌16小时。反应混合物倒入饱和碳酸氢钠 (40 mL)中, 二氯甲烷萃取3次, 合并的有机相饱和盐水洗涤1次。有机相干燥、浓缩得到粗品, 制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯 = 1/1)分离粗品得到标题化合物 (153 mg, 两步收率 51%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 183$.

中间体 153**6-(甲氧基甲基)哒嗪-3-基)甲醇**

6-(甲氧基甲基)哒嗪-3-羧酸甲酯 (150 mg, 0.82 mmol)溶于四氢呋喃 (8 mL)和甲醇 (2 mL)中, 硼氢化钠 (240 mg, 6.3 mmol)加入, 混合物室温搅拌 16 小时。反应液硅藻土过滤, 滤液浓缩, 制备薄层色谱 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1)分离得到淡黄色油状标题化合物 (95 mg, 75%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 155$.

中间体 154**6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)哒嗪-3-基)甲醇**

将 6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(500mg, 2.90mmol)和四氢-2H-吡喃-4-醇(1.48g, 14.5mmol)溶于乙腈(50ml)中, 加入碳酸铯(1.9g, 5.8mmol), 室温下反应 3 小时, 向反应液中加入 25ml 的水, 乙酸乙酯萃取(30ml*3次)合并有机相, 干燥, 浓缩, 层析柱分离得无色油状物 180mg 将其溶在四氢呋喃(5mL)和甲醇(5mL)的混合溶液中加入硼氢化钠 (86mg, 2.27mmol) 室温反应 2 小时。将反应液直接浓缩, 层析柱分离纯化得到无色油标题化合物(134mg, 84%) LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 211$

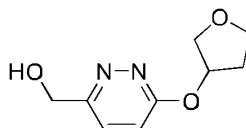
中间体 155**6-(氧杂环丁-3-基氧基)哒嗪-3-基)甲醇**

6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯 (2.9g, 16.8 mmol), 氧杂环丁-3-醇(2.5g, 33.7 mmol)和碳酸铯(17.2g, 52.8 mmol), 加到乙腈 (80 mL) 中, 室温搅拌 4 小时。反应液加入二氯甲烷(200 mL), 搅拌 0.5h 后过滤,

滤液减压浓缩得酯粗品 5.0g, 将 3.5g 酯粗品, 硼氢化钠 (1.9g, 50.0 mmol) 加到甲醇 (20 mL) 和四氢呋喃 (80 mL) 中, 室温搅拌 4 小时, 反应液浓缩, 柱层析 (二氯甲烷/甲醇 = 20/1) 得黄色油状标题化合物粗品 3.5g LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 183.1$

中间体 156

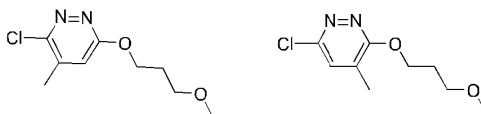
(6-((四氢呋喃-3-基)氧基)哒嗪-3-基)甲醇



将 6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯 (500mg, 2.90mmol) 和四氢呋喃-3-醇 (1.3g, 14.5mmol) 溶入乙腈 (50ml) 中, 加入碳酸铯 (1.9g, 5.8mmol), 室温下反应 3 小时, 向反应液中加入 25ml 的水, 乙酸乙酯萃取 (30ml*3 次) 合并有机相, 干燥, 浓缩, 层析柱分离得无色油状化合物 130mg, 将其溶在四氢呋喃 (10mL) 和甲醇 (5mL) 的混合溶液中, 加入硼氢化钠 (50mg, 1.28mmol) 室温反应 3 小时。将反应液直接浓缩, 层析柱分离纯化得到无色油状标题化合物 (83mg, 两步收率 15.6%) LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 197$

中间体 157

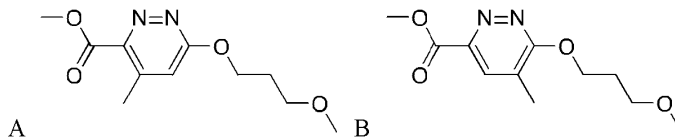
6-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲基哒嗪 和 3-氯-6-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲基哒嗪



将 3,6-二氯-4-甲基哒嗪 (3 g, 18.4 mmol), 3-甲氧基丙-1-醇 (1.82 g, 20.24 mmol) 溶在四氢呋喃 (50 ml) 中, 0 摄氏度下加入 60% 氢化钠 (736 mg, 18.4 mmol), 然后室温反应 1 小时。将反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1) 得到黄色油状 6-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲基哒嗪 和 3-氯-6-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲基哒嗪混合物 (2.4 g, 61%)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.20 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.59-4.53 (m, 4H), 3.57-3.52 (m, 4H), 3.35 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.12-2.06 (m, 4H).

中间体 158

6-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲基哒嗪-3-甲酸甲酯 和 6-(3-甲氧基丙氧基)-5-甲基哒嗪-3-羧酸甲酯

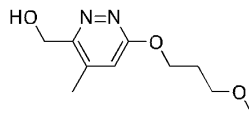


将 6-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲基哒嗪 和 3-氯-6-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲基哒嗪混合物 (2.4 g, 11.11 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (813 mg, 1.11 mmol) 和三乙胺 (3.36 g, 33.33 mmol) 溶于甲醇 (24 ml) 中, 在一氧化碳 5 兆帕 80 摄氏度下反应过夜。反应液直接浓缩, 取部分薄层层析 (石油醚: 乙酸乙酯=3: 1) 两次, (石油醚: 乙酸乙酯=2.5: 1) 两次, 得到黄色油状 6-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲基哒嗪-3-甲酸甲酯 和 6-(3-甲氧基丙氧基)-5-甲基哒嗪-3-羧酸甲酯混合物。

基丙氧基)-4-甲基哒嗪-3-甲酸甲酯(140 mg) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.81 (s, 1H), 4.68-4.65 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.12-2.09 (m, 2H). 黄色固体 6-(3-甲氧基丙氧基)-5-甲基哒嗪-3-羧酸甲酯(85 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H), 4.73-4.69 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.15-2.12 (m, 2H).

中间体 159

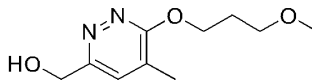
(6-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲基哒嗪-3-基)甲醇



将 6-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲基哒嗪-3-甲酸甲酯 (140 mg, 0.58 mmol) 溶在甲醇 (2 ml) 中, 在 0 摄氏度下加入硼氢化钠(44.3 mg, 1.167 mmol), 室温反应过夜。将反应液中加入 0.5mL 的水淬灭, 浓缩, 再用二氯甲烷溶解, 浓缩, 柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=50: 1)得到黄色油状标题化合物(90 mg, 产率 73%) LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 213$.

中间体 160

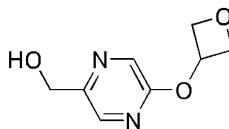
(6-(3-甲氧基丙氧基)-5-甲基哒嗪-3-基)甲醇



实验操作同上, 从原料 6-(3-甲氧基丙氧基)-5-甲基哒嗪-3-羧酸甲酯 (85 mg, 0.35 mmol)出发得到黄色固体(6-(3-甲氧基丙氧基)-5-甲基哒嗪-3-基)甲醇(56 mg, 75.6%)。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 213$.

中间体 161

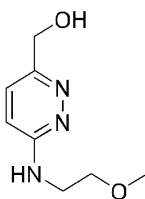
(5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡嗪-2-基)甲醇



将 6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(600mg, 3.49mmol)和氧杂环丁烷-3-醇(774mg, 10.46mmol)溶入乙腈 (50ml)中, 加入碳酸铯(2.27g, 6.98mmol), 室温下反应 3 小时, 向反应液中加入 25ml 的水, 乙酸乙酯萃取(30ml*3 次)合并有机相, 干燥, 浓缩, 层析柱分离得无色油状化合物 220mg, 将其溶在四氢呋喃(10mL)和甲醇(5mL)的混合溶液中加入硼氢化钠 (108mg, 2.86mmol) 室温反应 3 小时。将反应液直接浓缩, 层析柱分离纯化得到无色油标题化合物(85mg, 两步产率 14.7%)LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 183$

中间体 162

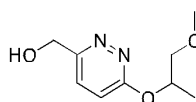
(6-((2-甲氧基乙基)氨基)哒嗪-3-基)甲醇



将 6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(500mg, 2.9mmol)和 2-甲氧基乙胺(2.15g, 29mmol)溶于乙腈(20ml)中, 加入碳酸铯(1.9g, 5.8mmol), 室温下反应过夜, 向反应液中加入 20ml 的水, 乙酸乙酯萃取(20ml*3 次)合并有机相, 干燥, 浓缩, 层析柱分离得粗品黄色油状物 230mg, 将其溶于四氢呋喃(10mL)和甲醇(10mL)的混合溶液中加入硼氢化钠 (207mg, 5.45mmol) 室温反应 3 小时。将反应液直接浓缩, 层析柱分离纯化得到无色油状化合物(40mg, 20%) LC-MS: m/z $[M+H]^+=184$

中间体 163

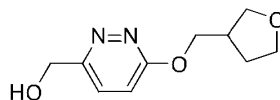
6-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)哒嗪-3-基)甲醇



该化合物与**中间体 154**一样制备, 用 1-甲氧基丙烷-2-醇 (607 mg, 6.7 mmol)得到黄色油状标题化合物粗品(80 mg, 46%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+=199$ 。

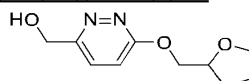
中间体 164

6-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)哒嗪-3-基)甲醇



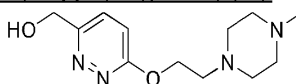
该化合物与**中间体 154**一样制备, 用 3-四氢呋喃甲醇(704 mg, 7.0 mmol)得到黄色油状标题化合物粗品 (180 mg, 34%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+=211$

中间体 165 6-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)哒嗪-3-基)甲醇



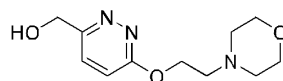
该化合物与**中间体 154**一样制备, 用四氢糠醇 (704 mg, 7.0 mmol)得到黄色油状标题化合物粗品 (150 mg, 29%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+=211$

中间体 166 6-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)哒嗪-3-基)甲醇

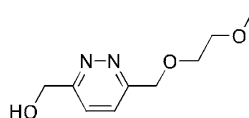


该化合物与**中间体 154**一样制备, 用 1-(2-羟乙基)-4-甲基哌嗪(1g, 6.94mmol)得到油状标题化合物 (34 mg, 2%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+=253.16$

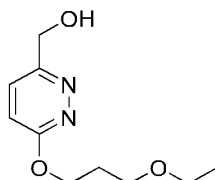
中间体 167

(6-(2-吗啉代乙氧基)哒嗪-3-基)甲醇

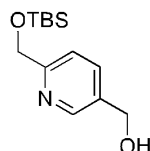
该化合物与**中间体 154**一样制备，用 N-(2-羟乙基)吗啉(150 mg, 1.14 mmol)得到油状标题化合物 (34 mg, 12.2%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=239.13

中间体 168 (6-((2-甲氧基乙氧基)甲基)哒嗪-3-基)甲醇

该化合物与**中间体 153**一样制备，用 6-(溴甲基)哒嗪-3-羧酸乙酯 (100 mg, 0.41 mmol)，乙二醇单甲醚 (62 mg, 0.82 mmol)得到淡黄色油状标题化合物 (10 mg, 71%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=199.

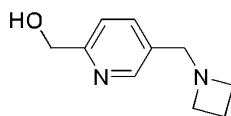
中间体 169 (6-(3-乙氧基丙氧基)哒嗪-3-基)甲醇

将 6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(500mg, 2.9mmol)和 3-乙氧基丙-1-醇(907mg, 8.72mmol)溶入乙腈(20ml)中，加入碳酸铯(1.9g, 5.8mmol)，室温下反应过夜，向反应液中加入 15ml 的水，二氯甲烷萃取(20ml*3次)合并有机相，干燥，浓缩，得到黄色油 30.0mg，将其溶在四氢呋喃(10mL)和甲醇(5ml)的混合溶液中加入硼氢化钠 (98mg, 2.60mmol) 室温反应过夜。将反应液直接浓缩，层析柱分离纯化得到无色油状标题化合物 170mg，两步产率 27.7% LC-MS: m/z [M+H]⁺=213

中间体 170 (6-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)吡啶-3-基)甲醇

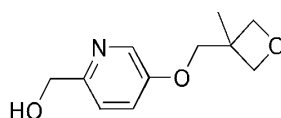
将 6-(羟甲基)烟酸甲酯 (2.0 g, 11.98 mmol)和 TBSCl (2.2 g, 14.37 mmol)溶在二氯甲烷(50 ml) 中，0℃下加入咪唑(2.44 g, 35.94 mmol)，室温下反应 1 小时。将反应液倒入水中，用二氯甲烷萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析 (石油醚：乙酸乙酯=5：1) 得到无色液体(3.5 g, 粗品)将其溶在无水四氢呋喃(50 ml) 中，0℃下加入氢化锂铝(455mg, 11.98 mmol)，室温下反应 10 分钟。往反应液中依次加入 0.5mL 水，0.5mL 15%氢氧化钠水溶液，1.5mL 水。搅拌 5 分钟，抽滤，母液浓缩得到浅黄色油状标题化合物(3g, 粗品)，直接用于下一步。LC-MS: [M+H]⁺=254

中间体 171 (5-(氮杂环丁烷-1-基甲基)吡啶-2-基)甲醇



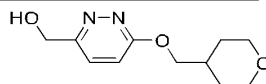
将6 - (((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)吡啶-3-基甲醇(0.5 g, 1.98 mmol)和三乙胺(1 g, 10 mmol)溶在二氯甲烷(20 ml) 中, 0℃下滴加 MsCl (338 mg, 2.96 mmol), 室温下反应 2 小时; 再加入氮杂环丁烷(339 mg, 5.94mmol) , 室温下反应 2 小时。将反应液倒入水中, 用二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到浅黄色油状化合物(0.5 g, 粗品)。将其溶在二氯甲烷(30 ml)中, 加入四丁基氟化铵(893mg, 3.42 mmol), 50℃下反应 5h。柱层析得到无色油状标题化合物(0.53g, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+$ =179

中间体 172 (5 - ((3-甲基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)甲醇



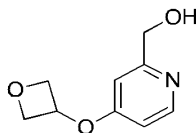
将 5-氟吡啶-2-甲醛(500mg, 4mmol)和(3-甲基吡啶-3-基)甲醇(1.12g, 12mmol)溶入 N,N-二甲基甲酰胺(20ml)中, 加入碳酸铯(2.6g, 8mmol), 100 度下反应 2 小时, 向反应液中加入 25ml 的水, 乙酸乙酯萃取(20ml*3 次)合并有机相, 干燥, 浓缩, 层析柱分离得无色油状物其溶在四氢呋喃(10ml)和甲醇(10ml)的混合溶液中加入硼氢化钠 (200mg, 5.31mmol), 室温反应 3 小时。将反应液直接浓缩, 层析柱分离纯化得到无色油标题化合物(120mg, 54.2%)LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =210

中间体 173 (6 - ((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)哒嗪-3-基)甲醇



将 6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(500mg, 2.90mmol)和(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇(1.01g, 8.72mmol)溶入乙腈(20ml)中, 加入碳酸铯(1.89g, 5.8mmol), 室温下反应 3 小时, 向反应液中加入 25ml 的水, 乙酸乙酯萃取(30ml*3 次)合并有机相, 干燥, 浓缩, 层析柱分离得黄色油状物, 将其溶在四氢呋喃(5ml)和甲醇(5ml)的混合溶液中加入硼氢化钠 (140mg, 3.69mmol) 室温反应 16 小时。将反应液直接浓缩, 层析柱分离纯化得到无色油标题化合物(97mg, 两步收率 19%)LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =225

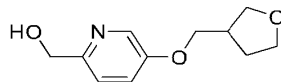
中间体 174 (4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-2-基)甲醇



将 4-氯吡啶甲酸甲酯 (380 mg, 2.25 mmol)和氧杂环丁烷-3-醇 (170mg, 2.25 mmol)溶在乙腈(5 ml) 中, 加入碳酸铯(1.461g, 4.50 mmol), 室温下反应 16 小时。将反应液倒入水中, 用二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=5: 1) 得到无色液体化合物, 将其溶在无四氢呋喃(20 ml)中, 0℃下加入氢化锂铝(114mg, 3.0 mmol), 室温下反应 10 分钟。往反应液中依次

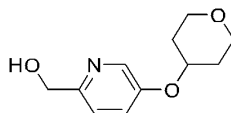
加入 0.1mL 水, 0.1mL15%氢氧化钠水溶液, 0.3mL 水。搅拌 5 分钟, 抽滤, 母液浓缩, 制备薄层色谱纯化得到浅黄色油状标题化合物(40mg, 25%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 182$

中间体 175 (5-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)甲醇



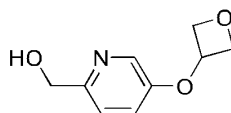
将 5-氟吡啶-2-甲醛(380mg, 3.1mmol), 3-四氢呋喃甲醇 (634mg, 6.3mmol)和碳酸铯(4.0g, 12.6mmol)依次加入到 30 mL 的 DMF 中, 加热至 100°C 过夜。加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩, 柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 = 30/1)。得到黄色油状物, 将其溶于 5ml 四氢呋喃中, 加入 1mL 甲醇, 硼氢化钠 (72mg, 1.9mmol), 搅拌 15 分钟后补加硼氢化钠(72mg, 1.9mmol)。加入 5ml 甲醇淬灭, 有机相浓缩, 柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 = 15/1), 得到标题无色油状化合物 (110mg, 产率 57%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 210$ 。

中间体 176 (5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-2-基)甲醇



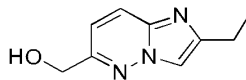
5-氟吡啶-2-甲醛 (330 mg, 2.6 mmol), 四氢-2H-吡喃-4-醇 (809 mg, 7.9 mmol)和碳酸铯 (1.7 g, 5.2 mmol)依次加入到DMF (15 mL)中, 混合物加热至100°C搅拌1.5小时。反应混合物倒入水中, 乙酸乙酯萃取3次, 合并的有机相水洗3次, 饱和盐水洗涤1次。有机相干燥、浓缩得到粗品化合物, 将其溶于四氢呋喃 (4 mL)和甲醇 (1 mL)中, 硼氢化钠 (86 mg, 2.3 mmol)加入, 混合物室温搅拌16小时。反应液浓缩, 制备薄层色谱分离得到淡黄色油状标题化合物 (133 mg, 两步收率24%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 210$ 。

中间体 177 (5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-2-基)甲醇



将6-氟吡啶-3-甲酸甲酯(300mg, 1.94mmol)和氧杂环丁烷-3-醇(430g, 5.8mmol)溶于乙腈(30ml)中, 加入碳酸铯(1.26g, 3.88mmol), 室温下反应5小时, 向反应液中加入25ml的水, 乙酸乙酯萃取(30ml*3次)合并有机相, 干燥, 浓缩, 层析柱分离得黄色油状物, 将其溶于四氢呋喃(5ml)和甲醇(5ml)的混合溶液中加入硼氢化钠 (43mg, 1.15mmol), 50°C反应16小时。将反应液直接浓缩, 层析柱分离纯化得到无色油状标题化合物(61mg, 两步产率17.5%)LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 182$

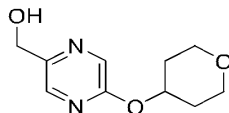
中间体 178 (2-乙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)甲醇



将 6-氨基哒嗪-3-羧酸甲酯(153mg, 1.0mmol), 1-溴丁-2-酮 (222mg, 1.2 mmol) 加到 DMF(10mL)中, 体系升温至 90 度搅拌反应 4h。反应液降温至室温, 加入二氯甲烷(50mL)和水(40mL)萃取, 有机

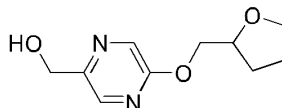
相薄层层析(二氯甲烷/甲醇 = 20/1)得到固体化合物, 将其加到四氢呋喃 (10 mL)和甲醇(2.5ml)的混合溶液中, 加入硼氢化钠(55.4mg, 1.46mmol), 室温搅拌 2h。浓缩, 薄层层析分离(二氯甲烷/甲醇 = 20/1)得标题化合物(50.0mg, 两步收率 28%), LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 178.1$

中间体 179 (5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡嗪-2-基)甲醇



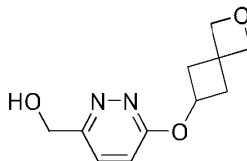
将 6-氯吡嗪-3-甲酸甲酯(400mg, 2.33mmol)和四氢-2H-吡喃-4-醇(711mg, 6.98mmol)溶于乙腈(30ml)中, 加入碳酸铯(1.5g, 4.66mmol), 室温下反应 16 小时, 向反应液中加入 25ml 的水, 乙酸乙酯萃取 (30ml*3 次)合并有机相, 干燥, 浓缩, 层析柱分离得黄色油状物, 将其溶在四氢呋喃(5ml)和甲醇(5ml)的混合溶液中加入硼氢化钠 (60mg, 1.56mmol) 50°C 反应 24 小时。将反应液直接浓缩, 层析柱分离纯化得到白色固体标题化合物(60mg, 两步收率 12.2%)LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 211$

中间体 180 (5-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)吡嗪-2-基)甲醇



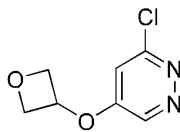
将 5-氯吡嗪-2-羧酸甲酯 (600mg, 3.5mmol), 四氢糖醇 (711 mg, 7.0 mmol)和碳酸铯 (4.5g, 13.9mmol)依次加入到 20 mL 的乙腈中, 然后室温搅拌过夜。加入 30mL 水溶解碳酸铯, 移除有机溶剂, 大量固体析出, 过滤固体, 烘干, 得到标题化合物黄色固体(600 mg)取 300mg 溶于 5ml 四氢呋喃中, 加入 1ml 甲醇, 硼氢化钠(48mg, 2.6mmol), 搅拌 15 分钟后补加硼氢化钠(48mg, 2.6mmol)。加入 5ml 甲醇淬灭, 有机相浓缩, 柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 = 15/1), 得到无色油状标题化合物(180mg, 两步产率 49%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 211$ 。

中间体 181 (6-((2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)氧基)吡嗪-3-基)甲醇



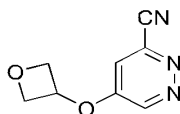
将 6-氯吡嗪-3-甲酸甲酯(300mg, 1.74mmol)和 2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-醇(200mg, 1.74mmol)溶于乙腈(10ml)中, 加入碳酸铯(1.13g, 3.48mmol), 室温下反应过夜, 向反应液中加入 20ml 的水, 乙酸乙酯萃取(20ml*3 次)合并有机相, 干燥, 浓缩, 层析柱分离得黄色油状粗品, 将其溶在四氢呋喃(10mL)和甲醇(10mL)的混合溶液中加入硼氢化钠 (96mg, 2.52mmol) 室温反应 2 小时。将反应液直接浓缩, 层析柱分离纯化得到白色固体标题化合物(48mg, 两步收率 13%) LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 223$

中间体 1823-氯-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡嗪



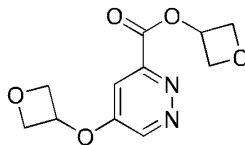
将 3-氧杂环丁醇 CAS: 7748-36-9(550mg, 6.7mmol)溶于 20 mL 四氢呋喃中, 冷却至零度, 加入氢氧化钠(295mg, 7mmol), 搅拌 15 分钟, 加入 3,5-二氯哒嗪 CAS: 1837-55-4(1g, 6.7mmol), 升至室温搅拌 1 小时。加水淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩。得到粗品标题化合物白色固体(800mg, 64%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 187$ 。

中间体 1835-(氧杂环丁烷-3-基氧基)哒嗪-3-甲腈



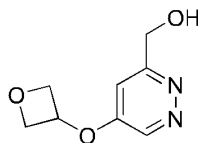
将 3-氯-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)哒嗪(700mg, 3.8mmol), 氧化锌(308mg, 2.6mmol), Pd2(dba)3(103mg, 0.11mmol)和 DPPF(125g, 0.22mmol)依次加入到 20 mL 的 DMF 中, 氩气保护下加热回流过夜。浓缩反应液, 柱层析(二氯甲烷: 甲醇=100: 1)。得到黑色油状标题化合物(1.5 g, 100%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 178$ 。

中间体 184 氧杂环丁烷-3-基 5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)哒嗪-3-羧酸盐



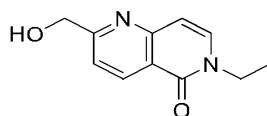
将 5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)哒嗪-3-甲腈(600mg, 3.4mmol)溶于 3-氧杂环丁醇 5mL, 加入碳酸铯(1g, 10mmol), 然后室温搅拌 2 天。将反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩有机相, 残余物通过制备型 TLC(二氯甲烷甲醇= 20/1)纯化, 得到白色固体标题化合物(150 mg, 22%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 253$ 。

中间体 185 (5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)哒嗪-3-基)甲醇



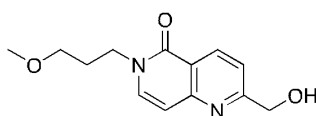
将氧杂环丁烷-3-基 5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)哒嗪-3-羧酸盐(150mg, 0.7mol), 溶于 5ml 四氢呋喃中, 加入 1mL 甲醇, 加入硼氢化钠(54mg, 1.4mmol), 搅拌 30 分钟。加入 10ml 甲醇淬灭, 浓缩有机相。残余物通过制备型 TLC(二氯甲烷甲醇= 10/1)纯化, 得到标题化合物黄色油状物(30mg, 24%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 183$

中间体 1866-乙基-2-(羟基甲基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮



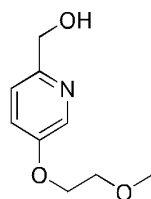
将 5-氧代-5,6-二氢-1,6-萘啶-2-羧酸甲酯(150mg, 0.735mmol), 氢化钠 (60%) (45mg, 1.1mmol), 碘乙烷(1.15g, 7.35mmol)溶于 DMF (6.0ml)中, 加毕, 室温搅拌反应 3 小时, 反应完全后反应体系中加入水(20ml), 然后乙酸乙酯(40ml*2 次)萃取, 合并有机相, 然后用饱和食盐水洗(30ml*1 次)。有机相干燥, 浓缩后与硼氢化钠(130mg, 3.5mmol)溶于四氢呋喃和甲醇的混合溶液中(四氢呋喃: 甲醇=4:1) (10ml)中, 加毕, 室温搅拌过夜, 反应完毕后反应液层析柱分离得到标准化合物 53mg, 产率: 40.2% LC-MS: m/z [M+H]⁺=205.12

中间体 187



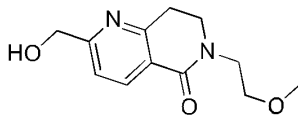
从原料 5-氧代-5,6-二氢-1,6-萘啶-2-羧酸甲酯(100mg, 0.49mmol), 3-溴丙基甲基醚(380mg, 2.48mmol)出发, 实验步骤同中间体 133, 得到 40mg 标题化合物, LC-MS: m/z [M+H]⁺=249

中间体 188(5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)甲醇



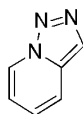
将 5-羟基吡啶甲酸甲酯(1g, 6.54mmol)和 2-甲氧基乙醇(1g, 13.16mmol)溶于干燥的四氢呋喃(30ml)中, 加入三苯基膦(5.14g, 19.62mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(3.96g, 19.62mmol)室温反应过夜, 将反应液拌样, 层析柱纯化, 将滤液旋干获得固体化合物将其溶于四氢呋喃(20ml)中, 后加入硼氢化钠(180mg, 4.74mmol)加完室温反应 16 小时, 将反应液加入甲醇淬灭, 层析柱分离得到标题化合物 180mg, 两步产率 15% LC-MS: m/z [M+H]⁺=184

中间体 187 2-(羟甲基)-6-(2-甲氧基乙基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮



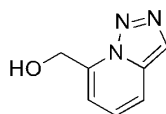
将(6-(2-甲氧基乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲醇(800mg, 3.6mmol)溶于 THF/H₂O(2.5/1, 35mL)中, 依次加入碳酸氢钠(3.027g, 36mmol)和碘(6.685g, 27mmol), 然后室温搅拌过夜。TLC(二氯甲烷: 甲醇=20: 1)显示原料反应完全。用硫代硫酸钠中和至颜色褪去, 二氯甲烷萃取, 柱层析纯化得到 85mg 无色油状物标题化合物, 收率 10%。LC-MS: [M+H]⁺=237

中间体 188 [1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶



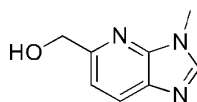
吡啶-2-甲醛 (2.0 g, 18.7 mmol) 加到甲醇中, 再加入对甲苯磺酰肼(3.48 g, 18.7 mmol), 室温搅拌 6 小时。反应液冷却到 0 度, 过滤, 滤饼用少量甲醇洗, 固体干燥得固体产物, 将其加到吗啡啉 (30 mL) 中, 100 度搅拌反应 3 小时。反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得黄色油状物 (900 mg, 两步产率 40%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 120$

中间体 189 [1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶-7-甲醇



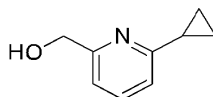
二异丙胺 (383 mg, 3.78 mmol) 加到四氢呋喃 (5 mL) 中, 冷却到 -78 度, 滴加正丁基锂 (1.2 mL, 3.02 mmol), 0 度下反应 20 分钟, 再冷却到 -78 度, 滴加 [1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶 (300 mg, 2.52 mmol) 的四氢呋喃溶液, -78 度搅拌 20 分钟, 再加入 DMF (0.5 mL) 搅拌 20 分钟, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得产物 (230 mg, 62%), 将其加到甲醇 (5 mL) 中, 再加入硼氢化钠 (119 mg, 3.13 mmol), 室温搅拌 1 小时。反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩, 柱层析 (二氯甲烷/甲醇 = 30/1) 得标题化合物 (120 mg, 52%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 5.92-5.89 (m, 1H), 5.06-5.05 (m, 2H).

中间体 190 (3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)甲醇



将原料 5-氯-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(200 mg, 1.2 mmol), $[1,1'\text{-双(二苯基膦基)二茂铁}]二氯化钯$ (88 mg, 0.12 mmol) 和三乙胺 (364 mg, 3.6 mmol) 依次加入到甲醇(5 mL)中。然后, 在一氧化碳, 5MPa, 120°C 条件下反应过夜。浓缩, 柱层析分离得到红色固体(180 mg)0°C 条件下, 将其和四氢铝锂(107 mg, 2.82 mmol) 依次加入到四氢呋喃 (5 mL)中。常温条件下反应 12 小时。向反应液中加水淬灭反应, 浓缩, 柱层析分离, 得到黄色固体(100 mg, 65.3%)为产物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.06-8.01 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.92 (s, 3H). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 164$.

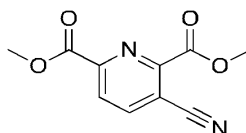
中间体 191 (6-环丙基吡啶-2-基) 甲醇



将化合物(6-环丙基吡啶甲酸甲酯) (1.81 g, 10.2 mmol), 溶于 20 mL 的甲醇中, 氮气保护下冰浴

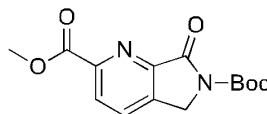
降温至 0~5 摄氏度。向反应液中缓缓加入硼氢化钠 (1.15 g, 30.6 mmol)，加完后室温下搅拌 5 小时。反应液加入 1.0 mL 的水，搅拌 1 小时后浓缩，柱层析分离，得无色油状物(1.10 g, 72%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.631-7.593 (m, 1H), 7.203-7.184 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.104-7.084 (d, J = 8Hz, 1H), 5.284-5.256 (m, 1H), 4.464-4.450 (d, J = 5.6Hz, 2H), 2.060-2.028 (m, 1H), 0.916-0.862 (m, 4H) LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 150

中间体 192 3-氰基吡啶-1,6-二甲酸二甲酯



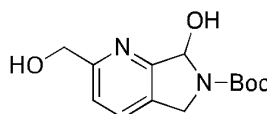
将原料 2,6-二氯烟腈(17.0g, 98.7 mmol)，[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (7.2g, 9.87 mmol) 和三乙胺 (29.9g, 296.1 mmol)依次加入到甲醇(150mL)中。然后，在 CO，5MPa，80°C 条件下反应过夜。与 N0036-78 合并处理。抽滤，浓缩柱层析分离(二氯甲烷/甲醇 = 300:1)，得到白色固体 (2.16g, 10.0%) 为产物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.39(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.07 (s, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 221.

中间体 193 6-叔丁基-2-甲基-7-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2,6(7H)-二羧酸酯

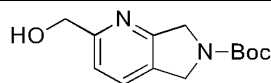


将原料 3-氰基吡啶-1,6-二甲酸二甲酯(2.5g, 11.4 mmol) 和雷尼镍 (1.4 g, 22.8 mmol)依次加入到甲醇(300mL)中。然后，在氢气，50psi，40°C 条件下反应 8 小时。浓缩，得到灰色固体，将其和 4-二甲氨基吡啶 (124 mg, 1.02 mmol)依次加入到二氯甲烷(10mL)中。然后，加入原料二叔丁基二碳酸酯 (2.2g, 10.2mmol)，50°C 条件下反应 30 分钟。浓缩，柱层析分离，得到红棕色固体 (1.25g, 63.0%) 为产物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.36(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.62 (s, 9H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 293.

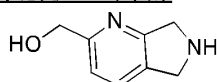
中间体 194 叔丁基-7-羟基-2-(羟甲基)-5H 吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-羧酸盐



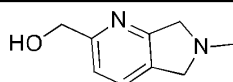
0°C 条件下，将原料 6-叔丁基-2-甲基-7-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2,6(7H)-二羧酸酯 (900 mg, 3.1 mmol)加入到四氢呋喃(10mL)中。然后，氮气条件下，将原料二异丁基氢化铝 (溶于四氢呋喃, 6.2 mL, 6.2 mmol, 1M)逐滴加入到溶液中。反应 2 小时后，补加原料二异丁基氢化铝 (6.2 mL, 6.2 mmol, 1M)。常温下反应 3 小时。向反应液中滴加水(10mL)淬灭多余的二异丁基氢化铝，过滤浓缩，柱层析分离得到黄色固体标题化合物(320 mg, 37.6%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.68-4.61 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 1.59 (s, 9H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 267.

中间体 195 叔丁基 2-(羟甲基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-羧酸盐

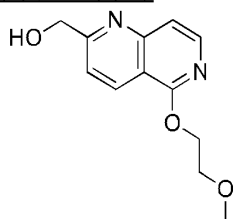
将原料叔丁基-7-羟基-2-(羟甲基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-羧酸盐(320 mg, 1.2 mmol)和氰基硼氢化钠 (83.2 mg, 1.32 mmol)依次加入到醋酸 (5mL)中。常温下反应 1 小时。低温旋干醋酸, 用二氯甲烷/甲醇= 10:1 溶解, 饱和碳酸钠溶液调节 pH=9, 二氯甲烷/甲醇= 10:1 萃取, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩柱层析分离, 得到黄色固体标题化合物(190 mg, 63.3%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60-7.53(m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.78-4.77 (m, 2H), 4.71-4.67 (m, 4H), 1.50 (s, 9H). LC-MS: *m/z* [M+H]⁺ = 251.

中间体 196 (6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)甲醇

将 2-(羟甲基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H) - 羧酸叔丁酯 (300 mg, 1.2mmol), 溶在二氯甲烷 (2mL) 中加入三氟乙酸 (1mL) 室温反应 1 小时。将反应液直接浓缩, 再用甲醇溶解, 加入离子树脂搅拌 30 分钟, 过滤, 浓缩, 得到棕色固体标题化合物(180 mg, 粗品)。LC-MS: *m/z* [M+H]⁺ =151.

中间体 197 (6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)甲醇

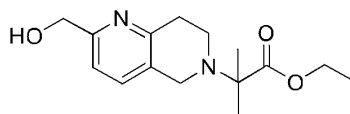
将(6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)甲醇 (150 mg, 1mmol, 粗品), 溶在二氯甲烷 (3mL) 中滴入 1 滴醋酸, 再加入甲醛水溶液 (0.5mL), 室温反应 30 分钟, 再加入醋酸硼氢化钠 (636mg, 3mmol), 室温反应过夜。将反应液浓缩, 用甲醇溶解, 浓缩, 柱层析分离得到棕色油状标题化合物(80 mg, 30%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ & CD₃OD) δ 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.01-3.99 (m, 4H), 2.66 (s, 3H).

中间体 198 (5-(2-甲氧基乙氧基)-1,6-萘啶-2-基)甲醇

将 5-氧代-5,6-二氢-1,6-萘啶-2-羧酸甲酯(200mg, 1.0mmol)溶入到三氯氧磷(3.0ml)中, 体系升温至 80 度搅拌反应 4h, 反应完全后体系降温至室温, 然后体系中加入乙二醇单甲醚(30.0ml)室温搅拌 0.5h, 反应完全后, 反应体系用饱和碳酸氢钠溶液调节体系 PH=8-9, 然后反应体系中加入水(20ml), 然后乙酸乙酯(40ml*2 次)萃取, 合并有机相, 然后用饱和食盐水洗(30ml*1 次)。有机相干燥, 浓缩后与硼氢化钠(433mg, 11.4mmol)溶入四氢呋喃和甲醇的混合溶液中(四氢呋喃: 甲醇=4: 1)(20ml)中, 加毕, 室温搅拌反应 2.0h, 反应完毕后反应液层析柱分离得到标题化合物(105.0mg, 19.6%) LC-MS: *m/z*

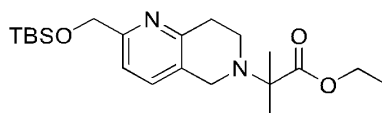
$[M+H]^+ = 235.10$

中间体 199 2-(2-(羟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-甲基丙酸乙酯



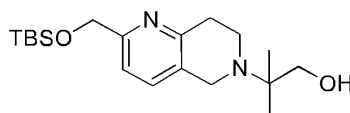
将(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)甲醇(1g, 6.1mmol), 2-溴异丁酸乙酯(CAS:600-00-0, 2g, 12mmol)和碳酸钾(2.5g, 21.8mmol)溶于 10mL 的乙腈中, 然后加热至 80 摄氏度搅拌过夜。过滤固体, 浓缩反应液, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到无色液体标题化合物(1g, 59%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 279$.

中间体 200 2-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-甲基丙酸乙酯



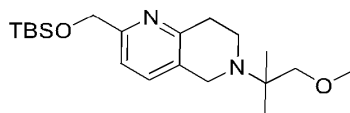
将 2-(2-(羟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-甲基丙酸乙酯(1g, 4mmol), 咪唑(900mg, 6mmol)溶于 10mL 的二氯甲烷中, 然后冷却至 0 摄氏度, 加入 TBSCl(1g, 15mmol)室温搅拌 2 小时。过滤固体, 浓缩反应液, 柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=30: 1), 得到黄色液体标题化合物(400mg, 28%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 393$.

中间体 201 2-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-甲基丙烷-1-醇



将 2-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-甲基丙酸乙酯(400mg, 1mmol)溶于 10mL 的四氢呋喃中, 然后冷却至 0 摄氏度, 加入氢化铝锂(80mg, 2mmol)室温搅拌 30 分钟。加入十水硫酸钠淬灭, 过滤固体, 浓缩反应液, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到无色液体标题化合物(300mg, 90%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 351$.

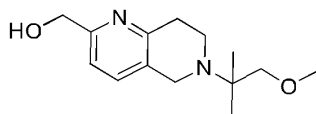
中间体 202 2-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)-6-(1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶



将 2-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-甲基丙烷-1-醇(300mg, 0.8mmol)溶于 10mL 的四氢呋喃中, 然后冷却至 0 摄氏度, 加入氢化钠(40mg, 1mmol)搅拌 30 分钟。加入碘甲烷 0.5mL, 室温搅拌 2 小时。过滤固体, 浓缩反应液, 制备板纯化(二氯甲烷:

甲醇=10: 1), 得到无色液体标题化合物(300mg, 100%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =365.

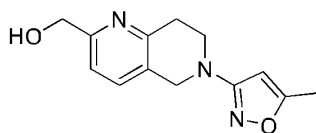
中间体 203 (6-(1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)甲醇



将 2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-(1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶(300mg, 0.8mmol)溶于 5mL 的四氢呋喃中, 加入 1M 四丁基氟化铵四氢呋喃溶液(5mL)室温搅拌过夜。浓缩反应液, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到无色液体标题化合物(200mg, 95%)。

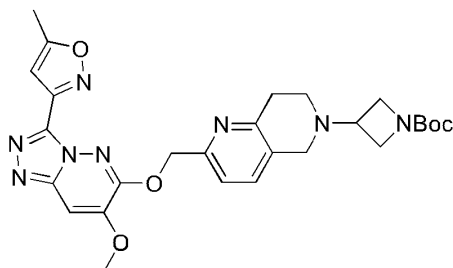
LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =251.

中间体 204 (6-(5-甲基异噁唑-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)甲醇



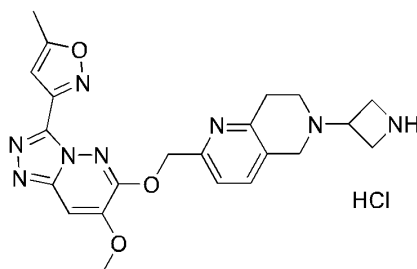
将 3-溴-5-甲基异噁唑(CAS:25741-97-3, 330mg, 2mmol)和三氟甲磺酸甲酯(1mL)加热至 80 摄氏度搅拌 1 小时后冷却, 浓缩, 加入甲醇溶解, 加入(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)甲醇(330mg, 2mmol), 室温搅拌 1 小时后浓缩反应液, 然后加入 DMF 溶解, 加入三苯基膦(500mg, 2mmol), 氩气保护, 加热至 120 度过夜。加水, 用二氯甲烷萃取, 浓缩, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1 换乙酸乙酯), 得到黄色油状标题化合物(100mg, 20%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =246

中间体 205 叔丁基 3-(2-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基)氧基)甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯



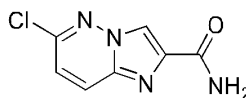
将 3-(7-甲氧基-6-(((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3-基)-5-甲基异噁唑(300mg, 0.7mmol)和 1-(叔丁氧羰基)-3-氮杂环丁酮(CAS:398489-26-4, 171mg, 1mmol)溶于 10mL 甲醇中, 然后加入氰基硼氢化钠(200mg, 3mmol)室温搅拌过夜。加水, 用二氯甲烷萃取, 分离, 浓缩, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到白色固体标题化合物(300mg, 78%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =549

中间体 206 3-(6-((6-(氮杂环丁烷-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)甲氧基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3-基)-5-甲基异噁唑盐酸盐



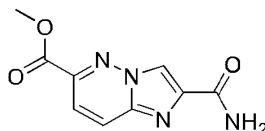
将叔丁基 3-(2-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基)氧基)甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯(300mg, 0.6mmol)溶于 10mL 二氯甲烷中, 然后加入盐酸乙酸乙酯溶液 10mL 室温搅拌 30 分钟。浓缩反应液, 加甲醇溶解, 加入固体碳酸氢钠中和至中性, 过滤, 有机相浓缩, 得到白色固体标题化合物(300mg, 100%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 449$

中间体 207 6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-羧酰胺



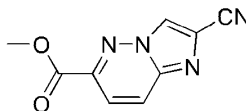
在氮气保护, 40 摄氏度条件下, 将 6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-羧酸甲酯 (2.0 g, 9.45 mmol) 分散于乙腈 (30 mL) 中, 加入氨水 (100 mL), 反应液搅拌 2 小时。反应结束, 反应液冷却至室温, 过滤, 固体干燥得到标题产物 (1.6 g, 白色固体) 产率 86%。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 197$ 。

中间体 208 2-氨基甲酰咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-羧酸甲酯



在高压釜中将 6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-羧酰胺 (937 mg, 4.8 mmol) 分散于甲醇 (30ml) 中, 加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁] 二氯化钯 (936 mg, 1.15 mmol), 三乙胺 (9 mL), 反应液在 3 Mpa 一氧化碳气氛下, 80 摄氏度反应 16 小时。反应结束, 降至室温, 反应液过滤, 滤液浓缩, 残留物柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到标题产物 (1 g, 褐色固体) 产率 99%。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 221$ 。

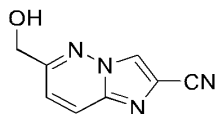
中间体 209 2-氰基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-羧酸甲酯



在氮气保护, 室温条件下, 将 2-氨基甲酰咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-羧酸甲酯 (1 g, 4.55 mmol) 用四氢呋喃 (20 mL) 溶解, 加入三乙胺 (920 mg, 9.10 mmol), 三氟乙酸酐 (3.81 g, 18.20 mmol), 反应液搅拌 2 小时。反应结束, 反应液浓缩, 残留物通过柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到标题产物

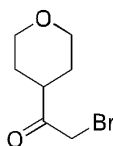
(645 mg, 白色固体) 产率 70%。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 203$ 。

中间体 210 6-(羟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-腈



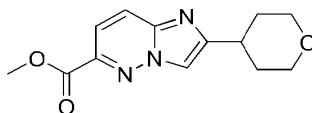
在氮气保护, 30 度条件下, 将 2-氰基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-羧酸甲酯 (550 mg, 2.72 mmol) 用四氢呋喃 (15 mL) 溶解, 加入无水氯化钙 (604 mg, 5.45 mmol), 硼氢化钠 (206 mg, 5.45 mmol), 反应液搅拌 2 小时。反应结束, 反应液冷却浓缩, 残留物通过柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到标题产物 (350 mg, 白色固体) 产率 73%。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 175$ 。

中间体 211 2-溴-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙-1-酮



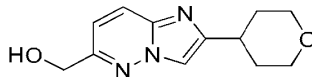
将1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙-1-酮放入无水甲醇(5 ml)中, 降温至0摄氏度。在0摄氏度条件下将液溴(0.4 ml)滴入反应液中, 保持0摄氏度反应45分钟, 然后升温至室温反应45分钟。然后将浓硫酸(2.7 ml)加入反应液中, 室温反应过夜。反应液中加入饱和亚硫酸氢钠水溶液(5 ml), 然后加乙酸乙酯(200 ml), 乙酸乙酯用水洗三次后乙酸乙酯用无水硫酸钠干燥, 然后旋干得到黄色油状物标题化合物(677 mg, 41.9%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 208$ 。

中间体 212 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-羧酸甲酯



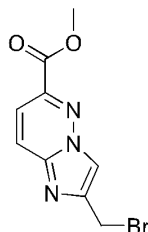
将2-溴-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙-1-酮(677 mg, 3.27mmol), 6-氨基咪唑-3-羧酸甲酯(500 mg, 3.27mmol)放入乙二醇二甲醚(10 ml)中, 90摄氏度反应2小时。反应液直接薄层层析(二氯甲烷/无水甲醇=20/1)得到黄色固体标题化合物(430 mg, 50.4%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 262$ 。

中间体 213 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)甲醇



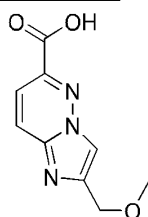
实验操作同 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)甲醇, 原料2-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-羧酸甲酯(430 mg, 1.6mmol)得到黄色固体标题化合物 (200 mg, 52.1%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 234$ 。

中间体 214 2-(溴甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-羧酸甲酯



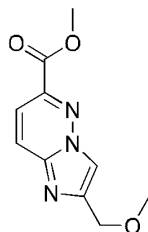
6-氨基哒嗪-3-羧酸甲酯(300mg, 2mmol), 1,2-二溴丙酮(440mg, 2.2mmol)加到 1,2 二甲氧基乙烷(2ml)中, 90℃反应 2 小时。制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=30/1)得标题化合物黄色固体(193mg, 35.9%). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 270, 272$.

中间体 215 2-(甲氧基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-羧酸



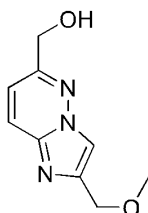
2-(溴甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-羧酸甲酯(190mg, 0.72mmol)加到四氢呋喃(2ml), 甲醇(1ml)混合溶液中, 碳酸钾(200mg, 1.45mmol)加到反应液中, 55℃反应 2 小时。反应液用冰醋酸调至 PH 为 5 左右, 浓缩, 反相色谱柱纯化得粗品。

中间体 216 2-(甲氧基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-羧酸甲酯



2-(甲氧基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-羧酸(上步粗品)加到甲醇(5ml)中, 二氯亚砷(1ml)缓慢滴加至反应液, 60℃反应 1 小时。制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=30/1)得标题化合物棕黄色固体(87mg, 两步收率 54.9%). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 222$.

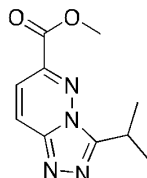
中间体 217 2-(甲氧基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)甲醇



2-(甲氧基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-羧酸甲酯(87mg, 0.40mmol)加到四氢呋喃(2ml)与甲醇(0.5ml)

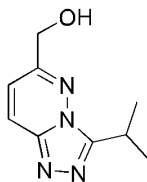
混合溶液中, 硼氢化钠(45mg, 1.2mmol)分两次加至反应液, 室温搅拌 1 小时。甲醇(20ml)加入反应液淬灭, 浓缩, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇= 20/1)得标题化合物黄色固体(68mg, 88%). LC-MS: m/z [M+H]⁺=194.

中间体 218 3-异丙基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-羧酸甲酯



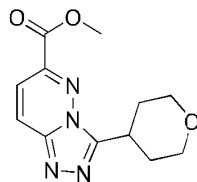
6-胍基哒嗪-3-羧酸甲酯二盐酸盐(400mg, 1.659mmol), 异丁醛(239mg, 3.32mmol), 醋酸钾(326mg, 3.32mmol)加到无水乙醇(3ml)中, 室温搅拌 30 分钟。溴化铜(407mg, 1.83mmol)加到反应液中, 过氧硫酸钾复合盐(1.123g, 1.83mmol)溶于水(2ml)中加到反应液, 室温搅拌 1 小时。反应液抽滤, 有机相浓缩, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=40/1)得标题化合物黄色固体(280mg, 76.7%). LC-MS: m/z [M+H]⁺=221.

中间体 219 (3-异丙基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)甲醇



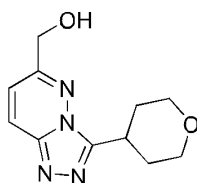
3-异丙基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-羧酸甲酯(280mg, 1.280mmol)加到四氢呋喃(2ml)中, -20℃搅拌 15 分钟。 -20℃下, 氢化铝锂(99mg, 2.56mmol)分 3 批次加至反应液, 加完后-20℃反应 30 分钟。十水合硫酸钠(5g)加入反应液, 反应液抽滤, 有机相浓缩, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=25/1)得标题化合物棕色油状液体(62mg, 25.2%). LC-MS: m/z [M+H]⁺=193.

中间体 220 3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-羧酸甲酯



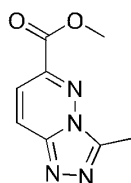
6-胍基哒嗪-3-羧酸甲酯二盐酸盐(300mg, 1.25mmol), 醋酸钾(366mg, 3.74mmol), 四氢吡喃 4-甲醛(284mg, 2.49mmol)加到乙醇(2ml)中, 室温搅拌 30 分钟。溴化铜(305mg, 1.37mmol)加到反应液, 过氧硫酸钾复合盐(842mg, 1.37mmol)溶于水(1.5ml)中加入反应液, 室温搅拌 1 小时。反应液抽滤, 浓缩, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)得标题化合物黄色固体(184mg, 56.4%). LC-MS: m/z [M+H]⁺=263.

中间体 221 (3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)甲醇



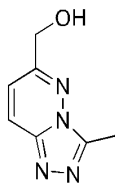
3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-羧酸甲酯(168mg, 0.641mmol)加到四氢呋喃(2ml)中, -20℃搅拌 15 分钟。 -20℃下, 氢化铝锂(49mg, 1.282mmol)分 3 批次加入反应液, 加完后-20℃反应 30 分钟。十水合硫酸钠(5g)加入反应液,反应液抽滤, 有机相浓缩, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)得标题化合物棕色油状液体(86mg, 57.3%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 235$.

中间体 222 3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-羧酸甲酯



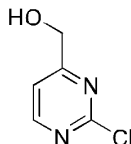
6-胍基哒嗪-3-羧酸甲酯二盐酸盐(484mg, 2mmol), 醋酸钾(588mg)加到原甲酸三乙酯(2ml)中, 90℃反应过夜。反应液制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=30/1)得标题化合物黄色固体(321mg, 99.2%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 193$.

中间体 223 (3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)甲醇



3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-羧酸甲酯(300mg, 1.562mmol)加到四氢呋喃(4ml)中, -20℃下搅拌 15 分钟。氢化铝锂(54mg, 1.406mmol)-20℃下分 3 批次加入反应液, -20℃下搅拌 30 分钟。反应液加入十水合硫酸钠(5g), 抽滤, 有机相浓缩, 制备板制备(二氯甲烷/甲醇=30/1)得标题化合物黄色固体(88mg, 34.3%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 165$.

中间体 224 (2-氯嘧啶-4-基)甲醇

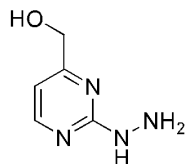


2-氯嘧啶-4-羧酸甲酯(500mg, 2.89mmol)加到四氢呋喃(4ml)中, -20℃搅拌 15 分钟。 -20℃下, 氢化铝锂(99mg, 2.6mmol)分 3 批次加入反应液, 加完后-20℃反应 30 分钟。十水合硫酸钠(10g)加到反应

液，抽滤，有机相浓缩，制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=30/1)得标题化合物棕黑色固体(168mg, 40.3%).

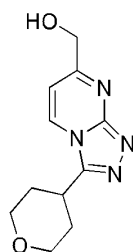
LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 145, 147$.

中间体 225 (2-胍基嘧啶-4-基)甲醇



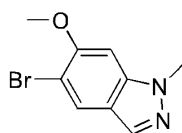
(2-氯嘧啶-4-基)甲醇(168mg, 1.16mmol), 水合肼(64mg, 1.27mmol)加到无水乙醇(2ml)中, 90℃反应 1.5 小时。制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)得标题化合物棕褐色油状液体(141mg, 86.9%). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 141$.

中间体 226 (3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-7-基)甲醇

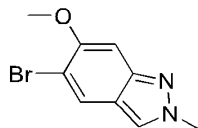


(2-胍基嘧啶-4-基)甲醇(141mg, 1.0mmol), 四氢吡喃 4-甲醛(228mg, 2.0mmol)加到乙醇(2ml)中, 室温搅拌 1 小时。溴化铜(246mg, 1.1mmol)加到反应液, 过氧硫酸钾复合盐(681mg, 1.1mmol)溶于水(1.5ml)中加到反应液, 室温搅拌 1 小时。反应液抽滤, 有机相浓缩, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=30/1)得标题化合物棕色油状液体(101mg, 43.1%). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 235$.

中间体 227 5-溴-6-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑 (中间体 227-A)



5-溴-6-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑 (中间体 227-B)

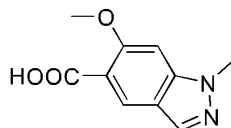


在氮气保护零度条件下, 将 5-溴-6-甲氧基-1H-吡唑 (2.27 g, 10 mmol) 溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (100 mL) 中, 缓慢加入氢化钠 (0.48 g, 12 mmol, 60%分散于矿物油中)。室温下搅拌 0.5 小时后, 加入碘甲烷 (2.13 g, 15 mmol)。室温下继续搅拌 2 小时。用饱和氯化钠水溶液淬灭, 乙酸乙酯 (50 mLx3) 萃取。有机相浓缩, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 纯化得到小极性组分 **5-溴-6-甲氧基-1-甲**

基-1*H*-吡唑 (1.5g, 淡黄色固体), 产率 62.5%。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 241$; 得到大极性组分 **5-溴-6-甲氧基-2-甲基-2*H*-吡唑** (800 mg, 淡黄色固体) 产率 33%。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 241$ 。

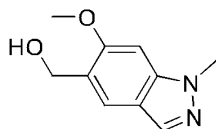
中间体 228

6-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-羧酸



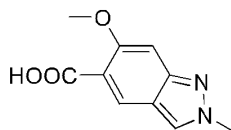
在氮气保护下, 将 5-溴-6-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡唑 (1.4 g, 5.8 mmol) 溶解在 20 mL 四氢呋喃中, 在氮气保护下, 将溶液降温至 -78°C。在此温度下, 缓慢加入正丁基锂 (2.6 mL, 6.4 mmol, 2.5 M 正己烷溶液)。在此温度下搅拌 0.5 小时后, 通入二氧化碳气体。让反应液在此温度下搅拌 1 小时后, 自然升温至室温, 继续搅拌 12 小时。用 1N 盐酸调节 pH 至 5~6。用二氯甲烷 (50 mLx3) 萃取。有机相浓缩, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化得到标题产物 (700 mg, 黄色固体) 产率 59%。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 207$ 。

中间体 229 **(6-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲醇**



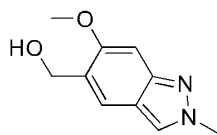
在氮气保护下, 将 6-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-羧酸 (100 mg, 0.49 mmol) 溶解在 5 mL 四氢呋喃中, 将溶液降温至 0°C。在此温度下, 缓慢加入氢化铝锂 (55 mg, 1.46 mmol)。在此温度下搅拌 2 小时后。用水淬灭, 过滤。滤液用二氯甲烷 (50 mLx3) 萃取。有机相浓缩, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化得到标题产物 (70 mg, 白色固体) 产率 75%。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 193$ 。

中间体 330 **6-甲氧基-2-甲基-2*H*-吡唑-5-羧酸**



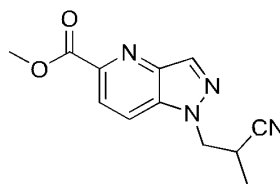
在氮气保护下, 将 5-溴-6-甲氧基-2-甲基-2*H*-吡唑 (300 mg, 1.24 mmol) 溶解在 10 mL 四氢呋喃中, 在氮气保护下, 将溶液降温至 -78°C。在此温度下, 缓慢加入正丁基锂 (0.55 mL, 6.4 mmol, 2.5 M 正己烷溶液)。在此温度下搅拌 0.5 小时后, 通入二氧化碳气体。让反应液在此温度下搅拌 1 小时后, 自然升温至室温, 继续搅拌 12 小时。用 1N 盐酸调节 pH 至 5~6。用二氯甲烷 (50 mLx3) 萃取。有机相浓缩, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化得到标题产物 (250 mg, 黄色固体) 产率 97%。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 207$ 。

中间体 231 **(6-甲氧基-2-甲基-2*H*-吡唑-5-基)甲醇**



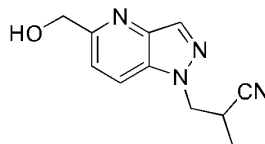
在氮气保护下, 将 6-甲氧基-2-甲基-2H-吡唑-5-羧酸 (100 mg, 0.49 mmol) 溶解在 5 mL 四氢呋喃中, 将溶液降温至 0°C。在此温度下, 缓慢加入氢化铝锂 (55 mg, 1.46 mmol)。在此温度下搅拌 2 小时后。用水淬灭, 过滤。滤液用二氯甲烷 (50 mLx3) 萃取。有机相浓缩, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化得到标题产物 (60 mg, 白色固体。) 产率 65%。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =193。

中间体 232 1-(2-氰丙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯



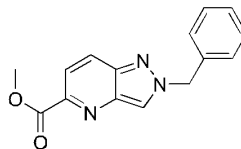
将甲基 1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(CAS:1033772-23-4, 400mg, 2.3mmol), 2-碘-2-甲基丙腈 (CAS:19481-79-9, 800mg, 4mmol)和碳酸铯(1.6g, 5mmol)溶于 10mL 的乙腈中, 然后加热至 70 摄氏度搅拌过夜。过滤固体, 浓缩反应液, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=20: 1), 得到白色固体标题化合物 (350mg, 64%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =245。

中间体 233 3-(5-(羟甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)-2-甲基丙腈

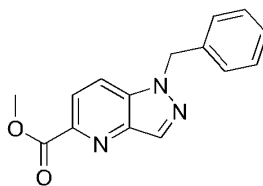


将 1-(2-氰丙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(200mg, 0.9mmol)溶于 5mL 的四氢呋喃中, 然后加入甲醇 5mL, 硼氢化钠(100mg, 3mmol)室温搅拌 30 分钟。浓缩反应液, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到白色固体标题化合物(100mg, 45%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =217。

中间体 234 2-苄基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (中间体 234-A)



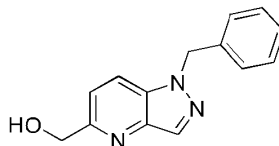
1-苄基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (中间体234-B)



实验操作同**中间体232**的合成方法，原料2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(500 mg, 2.82mmol)，(溴甲基) 苯(960 mg, 5.65 mmol)得到黄色固体标题化合物大极性组分2-苄基-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(170 mg, 22.5%)，小极性组分1-苄基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (300 mg, 39.8%)，LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 268$.

中间体 235

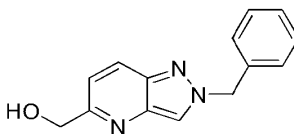
(1-苄基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基) 甲醇



实验操作同**中间体233**的合成方法，原料1-苄基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (300 mg, 1.1mmol)得到黄色油状标题化合物(300 mg, 粗品)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 240$.

中间体 236

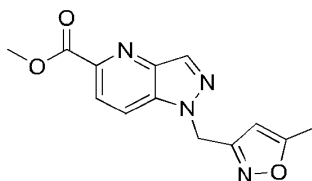
(2-苄基-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基) 甲醇



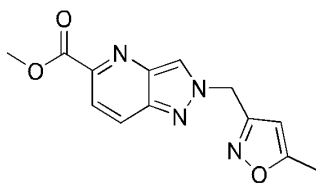
实验操作同**中间体233**的合成方法，原料2-苄基-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(170 mg, 0.64mmol)得到黄色固体标题化合物(100 mg, 65.7%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 240$.

中间体 237

1-((5-甲基异噁唑-3-基) 甲基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (中间体 237-A)



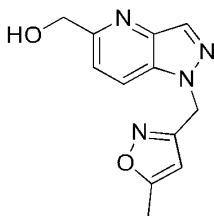
2-((5-甲基异噁唑-3-基) 甲基)-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (中间体 237-B)



1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(300mg, 1.65mmol), 碳酸铯(1.6g, 4.95mmol) 和3-(氯甲基)-5-甲基异噁唑 (217 mg, 1.65mmol) 加到乙腈(10 mL), 85°C下搅拌过夜。反应液直接爬制备板分离纯化(二氯甲烷/甲醇=20/1)得2-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(130 mg, 29%) 和1-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(250 mg, 56%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =273.

中间体 238

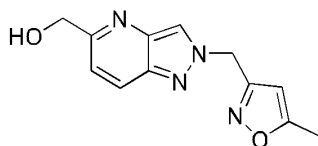
1-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)甲醇



1-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(230mg, 0.84mmol)和NaBH₄(300 mg, 8mmol) 加到THF/MeOH(6/3 mL)室温下搅拌一个小时。反应液浓缩爬制备板分离纯化(二氯甲烷/甲醇=15/1)得标题化合物(160 mg, 78.4%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =246.

中间体 239

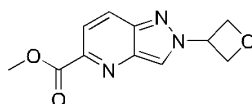
2-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)甲醇



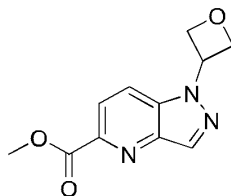
2-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(130mg, 0.48mmol)和NaBH₄(200 mg, 10mmol) 加到THF/MeOH(6/3 mL)室温下搅拌一个小时。反应液浓缩爬制备板分离纯化(二氯甲烷/甲醇=15/1)得标题化合物(90 mg, 76.3%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+$ =246.

中间体 240

2-(氧杂环丁-3-基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(中间体240-A)



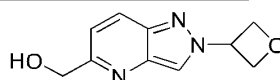
1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(中间体240-B)



将2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(400 mg, 2.2mmol), 3-碘氧杂环丁烷(500 mg, 2.6 mmol), 碳酸铯 (2.20g, 6.6 mmol),加入N,N-二甲基甲酰胺(20ml)中。60摄氏度反应过夜。反应液直接薄层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到白色固体标题化合物,极性大组分2-(氧杂环丁-3-基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(100 mg, 19%), 极性小组分1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(150 mg, 28.5%), LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 234$.

中间体 241

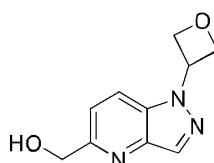
2-(氧杂环丁-3-基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基) 甲醇



实验操作同**中间体233**的合成方法,由原料2-(氧杂环丁-3-基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(100 mg, 0.43 mmol)得到白色油状标题化合物 (20 mg, 28.5%). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 206$.

中间体 242

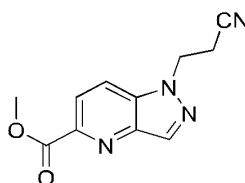
1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基) 甲醇



实验操作同**中间体233**的合成方法,由原料1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(150 mg, 0.64mmol)得到黄色固体标题化合物(100 mg, 75.8%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 206$.

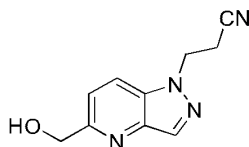
中间体 243

1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯

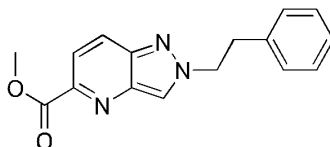
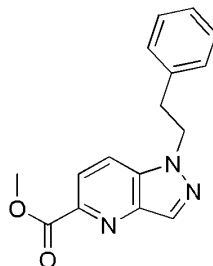


实验操作同**中间体232**的合成方法,由原料2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(500 mg, 2.82mmol), 3-溴丙腈(680 mg, 5.65 mmol)得到黄色固体标题化合物(570 mg, 87.7%), LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 231$.

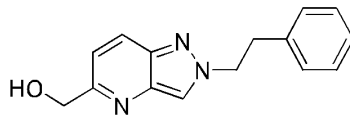
中间体 244

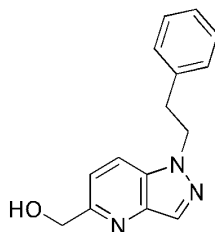
3-(5-(羟甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)丙腈

实验操作同**中间体233**的合成方法，由原料1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(570 mg, 2.5mmol)得到黄色固体标题化合物(200 mg, 40%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 203$.

中间体 2452-苯乙基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (中间体245-A)1-苯乙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (中间体245-B)

实验操作同**中间体232**的合成方法，由原料2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(500 mg, 2.82mmol)，(2-碘乙基)苯(1300 mg, 5.65 mmol)得到黄色固体标题化合物2-苯乙基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯/1-苯乙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯混合(600 mg, 75.6%), LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 282$

中间体 246(2-苯乙基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基) 甲醇 (中间体246-A)(1-苯乙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基) 甲醇 (中间体246-B)

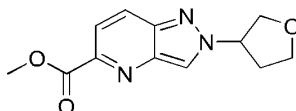


实验操作同**中间体233**的合成方法，由原料2-苯乙基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯/1-苯乙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯混合(600 mg, 2.14mmol)得到黄色油状标题化合物(2-苯乙基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基) 甲醇/(1-苯乙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基) 甲醇混合(500 mg, 92.6%)。

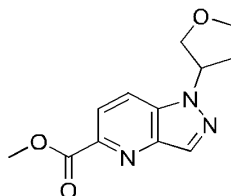
LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 254$

中间体 247

2-(四氢呋喃-3-基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(中间体247-A)



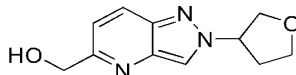
1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(中间体247-B)



实验操作同**中间体232**的合成方法，由原料2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(500 mg, 2.82mmol)，3-碘四氢呋喃(1100 mg, 5.65 mmol)得到黄色固体标题化合物大极性组分2-(四氢呋喃-3-基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(230 mg, 33%)，无色油状小极性组分1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (330 mg, 47.3%)，LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 248$ 。

中间体 248

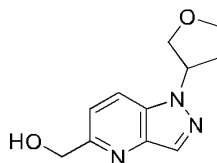
(2-(四氢呋喃-3-基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基) 甲醇



实验操作同**中间体233**的合成方法，由原料2-(四氢呋喃-3-基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(230 mg, 1.1mmol)得到黄色固体标题化合物(150 mg, 73.5%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 220$ 。

中间体 249

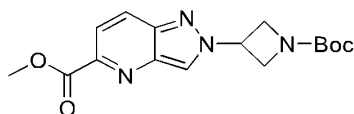
(1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基) 甲醇



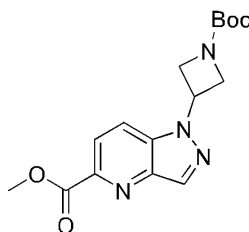
实验操作同**中间体233**的合成方法，由原料1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(300 mg, 1.21mmol)得到黄色固体标题化合物(100 mg, 37.6%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ =220.

中间体 250

2-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(中间体250-A)



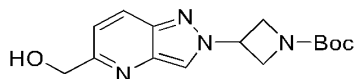
1-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(中间体250-B)



实验操作同**中间体232**的合成方法，由原料2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(500 mg, 2.82mmol)，3-(甲苯磺酰氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1600 mg, 5.65 mmol)得到无色油状标题化合物大极性组分2-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(300 mg, 32%)，小极性组分1-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(400 mg, 42.6%)，LC-MS: m/z [M+H]⁺ =333.

中间体 251

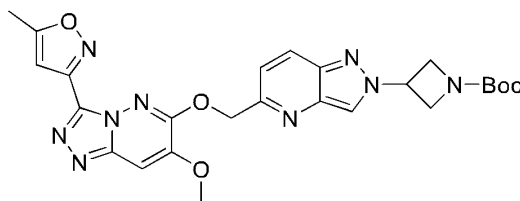
3-(5-(羟甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



实验操作同**中间体233**的合成方法，由原料2-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(300 mg, 0.9mmol)得到无色油状标题化合物(170 mg, 62.9%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ =305.

中间体 252

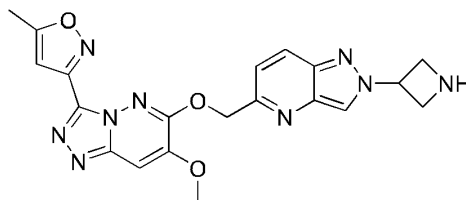
叔丁基3-(5-(7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶-6-基)氧基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸



实验操作同**实施例226**，由原料3-(5-(羟甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(170 mg, 0.56mmol)，3-(6-氯-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑(150 mg, 0.56 mmol)得到黄色固体标题化合物(130 mg, 43.6%), LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 534$.

中间体 253

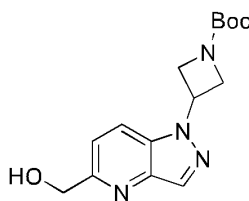
3-(6-(2-(氮杂环丁烷-3-基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)甲氧基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑



将叔丁基3-(5-(6-(7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸(130 mg, 0.24mmol)放入乙酸乙酯(5 ml)中，将自制盐酸/乙酸乙酯(2 ml, 4M)滴入反应液中，常温反应4小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液调至碱性，有固体析出，过滤，滤饼用水洗三次，得到黄色固体标题化合物(100 mg, 94.7%). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 434$.

中间体 254

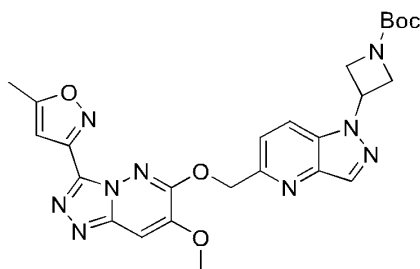
3-(5-(羟甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



实验操作同**中间体233**的合成方法，由原料1-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(400 mg, 1.2mmol)得到无色油状标题化合物(260 mg, 71%). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 305$.

中间体 255

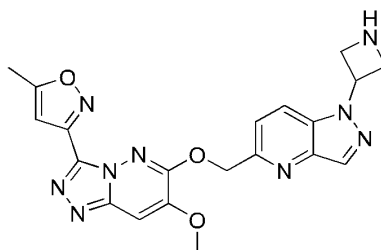
叔丁基3-(5-(6-(7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯



实验操作同**实施例226**，由原料3-(5-(羟甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (260 mg, 0.86mmol)，3-(6-氯-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑(230 mg, 0.86 mmol)得到黄色固体标题化合物(260 mg, 57%), LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 534$.

中间体 256

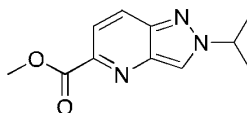
3-(6-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)甲氧基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑



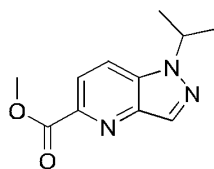
实验操作同**中间体253**，由原料叔丁基3-(5-(7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)氮取代丁烷-1-羧酸酯(260 mg, 0.49mmol)得到黄色固体标题化合物(170 mg, 80.5%), LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 434$.

中间体 257

2-异丙基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (中间体257-A)



1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (中间体257-B)

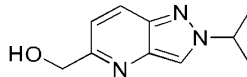


实验操作同**中间体232**的合成方法，由原料2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(500 mg, 2.82mmol)，2-碘丙烷(960 mg, 5.65 mmol)得到黄色液态标题化合物大极性组分2-异丙基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(260 mg, 42%)，小极性组分1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(350

mg, 56.6%), LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 220$.

中间体 258

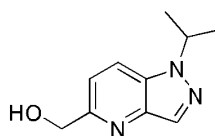
(2-异丙基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基) 甲醇



实验操作同**中间体233**的合成方法，由原料2-异丙基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(250 mg, 1.14mmol)得到黄色固体标题化合物(120 mg, 55%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 192$.

中间体 259

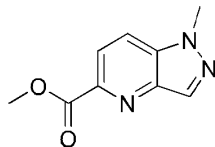
(1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基) 甲醇



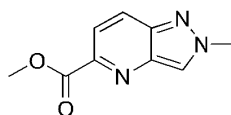
实验操作同**中间体233**的合成方法，由原料1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(350 mg, 1.6mmol)得到黄色油状标题化合物(220 mg, 72%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 192$.

中间体 260

1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (中间体260-A)



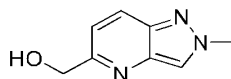
2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (中间体260-B)



实验操作同**中间体232**的合成方法，由原料2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(500 mg, 2.82mmol)，碘甲烷(800 mg, 5.65 mmol)得到黄色固体标题化合物大极性组分2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯((270 mg, 50%)，小极性组分1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(200 mg, 37%)，LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 192$

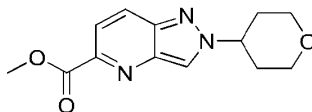
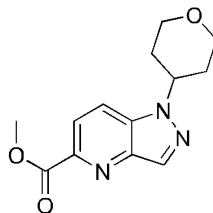
中间体 261

(2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基) 甲醇



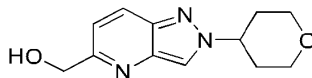
实验操作同**中间体233**的合成方法，由原料2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(200 mg, 1.05mmol)得到黄色油状标题化合物(200 mg, 117%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 164$.

中间体 262

2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(中间体262-A)1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(中间体262-B)

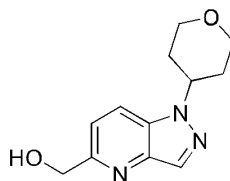
实验操作同**中间体232**的合成方法，由原料2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(500 mg, 2.82mmol)，四氢-2H-吡喃-4-基4-甲基苯磺酸盐(1400 mg, 5.65 mmol)得到黄色固体标题化合物大极性组分2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(220 mg, 29.8%)，小极性组分1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (220 mg, 29.8%), LC-MS: m/z [M+H]⁺ =262.

中间体 263

(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基) 甲醇

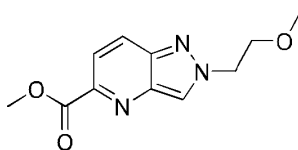
实验操作同**中间体233**的合成方法，由原料2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(220 mg, 0.84mmol)得到白色固体标题化合物(60 mg, 30.6%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ =234.

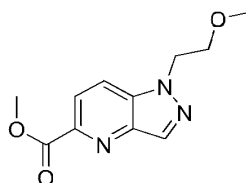
中间体 264

(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基) 甲醇

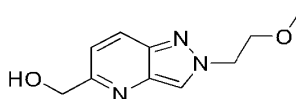
实验操作同**中间体233**的合成方法，由原料1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(220 mg, 0.84mmol)得到白色固体标题化合物(100 mg, 51%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ =234.

中间体 265

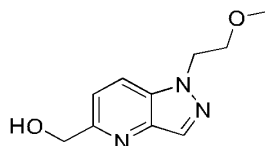
2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(中间体265-A)

1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(中间体265-B)

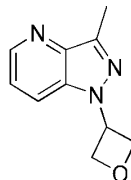
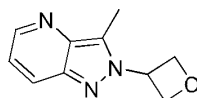
实验操作同**中间体232**的合成方法, 由原料2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(500 mg, 2.82mmol), 1-溴-2-甲氧基乙烷(780 mg, 5.65 mmol)得到黄色固体标题化合物大极性组分2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(290 mg, 43.7%), 小极性组分1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (340 mg, 51.2%), LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 236$.

中间体 266(2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基) 甲醇

实验操作同**中间体233**的合成方法, 由原料2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(290 mg, 1.23mmol)得到黄色油状标题化合物(100 mg, 39%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 208$.

中间体 267(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基) 甲醇

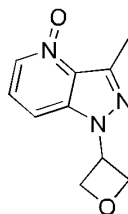
实验操作同**中间体233**的合成方法, 由原料1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯(340 mg, 1.45mmol)得到黄色油状标题化合物(200 mg, 66.7%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 208$.

中间体 2683-甲基-1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(中间体 268-A)3-甲基-2-(氧杂环丁-3-基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶(中间体 268-B)

在氮气保护，80 摄氏度条件下，将 3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶（3.0 g, 22.5 mmol），3-碘氧杂环丁烷（4.97 g, 27.0 mmol）和碳酸铯（8.81 g, 27.0 mmol）溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺（40 mL）中，反应液搅拌 3 小时。反应结束，反应液浓缩，残留物通过制备液相纯化得到小极性组分 3-甲基-1-(氧杂环丁-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶（2.3 g，白色固体）产率 54%。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 190$ ；得到大极性组分 3-甲基-2-(氧杂环丁-3-基)-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶（0.5 g，白色固体）产率 11.7%。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 190$ 。

中间体 269

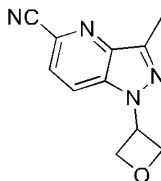
3-甲基-1-(氧杂环丁-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶 4-氧化物



将 3-甲基-1-(氧杂环丁-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶（1.6 g，8.72 mmol）溶于二氯甲烷（20 mL）中，加入间氯过氧苯甲酸（3.8 g，21.8 mmol），反应液在室温下搅拌 16 小时。反应结束，反应液浓缩，残留物通过柱层析（二氯甲烷/甲醇=10/1）纯化得到标题产物（1.7 g，淡黄色固体）产率 99%。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 206$ 。

中间体 270

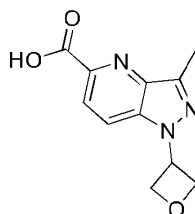
3-甲基-1-(氧杂环丁-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-甲腈



将 3-甲基-1-(氧杂环丁-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶 4-氧化物（1.7 g，8.8 mmol）用二氯甲烷（25 mL）溶解，加入三甲基氰硅烷（1.61 g，16.4 mmol）和二甲基氨基甲酰氯（1.77 g，16.4 mmol），反应液在 30 摄氏度搅拌 16 小时。反应液浓缩，残留物通过柱层析（二氯甲烷/甲醇=10/1）纯化得到标题产物（1.2 g，白色固体）产率 69%。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 215$ 。

中间体 271

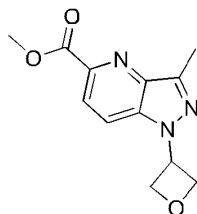
3-甲基-1-(氧杂环丁-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-羧酸



将 3-甲基-1-(氧杂环丁-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-甲腈 (500 mg, 2.3 mmol) 用乙醇 (20 mL) 溶解, 加入氢氧化钠 (934 mg, 23.4 mmol) 的饱和水溶液, 反应液在 90 摄氏度搅拌 2 小时。反应结束, 反应液冷却至室温, 用 1N 盐酸调节 PH<7, 用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥, 浓缩得到标题产物 (437 mg, 白色固体) 产率 54%。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 234$ 。

中间体 272

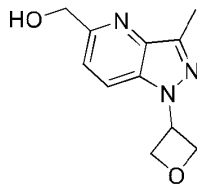
3-甲基-1-(氧杂环丁-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-羧酸甲酯



在氮气条件下, 将 3-甲基-1-(氧杂环丁-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-羧酸 (280 mg, 1.2 mmol) 用甲醇/甲苯=1/4 (7.5 mL) 溶解, 加入三甲基硅烷化重氮甲烷 (466 mg, 4.1 mmol), 反应液在室温搅拌 2 小时。反应结束, 反应液浓缩得到标题产物 (130 mg, 白色固体) 产率 44%。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 248$ 。

中间体 273

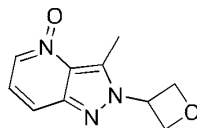
(3-甲基-1-(氧杂环丁-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)甲醇



在氮气条件下, 将 3-甲基-1-(氧杂环丁-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-羧酸甲酯 (130 mg, 0.52 mmol) 用四氢呋喃 (5 mL) 溶解, 加入无水氯化钙 (117 mg, 1.04 mmol), 硼氢化钠 (40 mg, 1.04 mmol), 反应液在 60 摄氏度搅拌 8 小时。反应结束, 反应液浓缩, 残留物通过柱层析纯化得到标题产物 (90 mg, 白色固体) 产率 78%。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 220$ 。

中间体 274

3-甲基-2-(氧杂环丁-3-基)-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶 4-氧化物

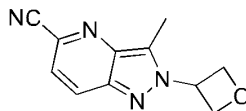


将 3-甲基-2-(氧杂环丁-3-基)-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶 (0.5 g, 2.65 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (1.14 g, 6.6 mmol), 反应液在 24°C 搅拌 16 小时。反应结束, 反应液浓缩, 残留物通过柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到标题产物 (380 mg, 淡黄色固体) 产率 70%。LC-

MS: m/z $[M+H]^+ = 206$ 。

中间体 275

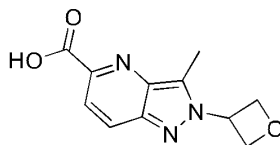
3-甲基-2-(氧杂环丁-3-基)-2H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-甲腈



将 3-甲基-2-(氧杂环丁-3-基)-2H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶 4-氧化物 (330 mg, 1.61 mmol) 用二氯甲烷 (10 mL) 溶解, 加入三甲基氰硅烷 (320 mg, 3.2 mmol) 和二甲基氨基甲酰氯 (346 mg, 3.2 mmol), 反应液在 30 摄氏度搅拌 16 小时。反应液浓缩, 残留物通过柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到标题产物 (280 mg, 白色固体) 产率 80%。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 215$ 。

中间体 276

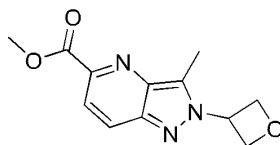
3-甲基-2-(氧杂环丁-3-基)-2H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-羧酸



将 3-甲基-2-(氧杂环丁-3-基)-2H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-甲腈 (280 mg, 1.3 mmol) 用乙醇 (20 mL) 溶解, 加入氢氧化钠 (523 mg, 13.1 mmol) 的饱和水溶液, 反应液在 90 摄氏度搅拌 2 小时。反应结束, 反应液冷却至室温, 用 1N 盐酸调节 pH<7, 用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥, 浓缩得到标题产物 (110 mg, 白色固体) 产率 34%。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 234$ 。

中间体 277

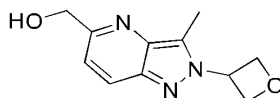
3-甲基-2-(氧杂环丁-3-基)-2H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-羧酸甲酯



在氮气条件下, 将 3-甲基-2-(氧杂环丁-3-基)-2H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-羧酸 (130 mg, 0.56 mmol) 用甲醇/甲苯=1/4 (7.5 mL) 溶解, 加入三甲基硅烷化重氮甲烷 (191 mg, 1.67 mmol), 反应液在室温搅拌 2 小时。反应结束, 反应液浓缩得到标题产物 (110 mg, 白色固体) 产率 79%。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 248$ 。

中间体 278

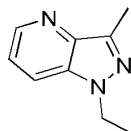
(3-甲基-2-(氧杂环丁-3-基)-2H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)甲醇



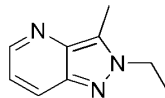
在氮气条件下, 将 3-甲基-2-(氧杂环丁-3-基)-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-羧酸甲酯 (110 m g, 0.44 mmol) 用四氢呋喃 (5 mL) 溶解, 加入无水氯化钙 (99 m g, 0.88 mmol), 硼氢化钠 (34 mg, 0.88 mmol), 反应液在 60 摄氏度搅拌 8 小时。反应结束, 反应液浓缩, 残留物通过柱层析纯化得到标题产物 (30 mg, 白色固体) 产率 34%。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 220$ 。

中间体 279

1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶 (中间体 279-A)



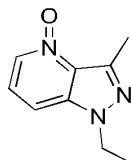
2-乙基-3-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶 (中间体 279-B)



将 3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶 (2.0 g, 15 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL), 反应液冰浴冷却下加入氢化钠 (720 mg, 18.0 mmol, 60%分散在矿物油里), 反应液搅拌 30 分钟后加入碘乙烷 (2.8 g, 18.0 mmol), 反应液搅拌 16 小时。反应液加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠洗涤, 有机相干燥, 浓缩, 残留物通过制备液相纯化得到小极性组分白色固体 1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶 (1.0 g, 产率 43%)。MS m/z (ESI): 162 $[M+1]$ 。得到大极性组分 2-乙基-3-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶 (0.8 g, 白色固体) 产率 34%。MS m/z (ESI): 162 $[M+1]$ 。

中间体 280

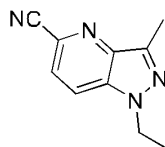
1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶 4-氧化物



将 1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶 (1.0 g, 6.2 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (2.14 g, 12.4 mmol), 反应液在室温下搅拌 16 小时。反应液浓缩, 残留物通过柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到标题产物 (0.8 g, 淡黄色固体) 产率 73%。MS m/z (ESI): 178 $[M+1]$ 。

中间体 281

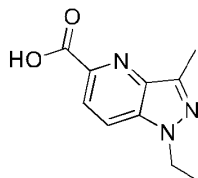
1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-甲腈



将 1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶 4-氧化物 (0.4 g, 2.26 mmol) 用二氯甲烷 (8 mL) 溶解, 加入三甲基氧硅烷 (0.45 g, 4.5 mmol) 和二甲基氨基甲酰氯 (0.24 g, 2.26 mmol), 反应液在 30 摄氏度搅拌 16 小时。反应液浓缩, 残留物通过柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到标题产物 (0.3 g, 白色固体) 产率 71%。MS *m/z* (ESI):187 [M+1]。

中间体 282

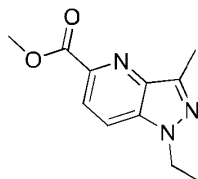
1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-羧酸



将 1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-甲腈 (300 mg, 1.61 mmol) 用浓盐酸 (5 mL) 溶解, 反应液在 100 摄氏度搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 用碳酸氢钠水溶液调节 PH=6~7, 用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥, 浓缩得到标题产物 (200 mg, 白色固体) 产率 61%。MS *m/z* (ESI):206 [M+1]。

中间体 283

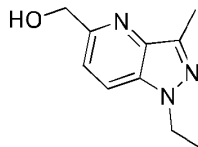
1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-羧酸甲酯



在氮气条件下, 将 1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-羧酸 (200 mg, 0.97 mmol) 用甲醇/甲苯=1/4 (7.5 mL) 溶解, 加入三甲基硅烷化重氮甲烷 (336 mg, 2.9 mmol), 反应液在室温搅拌 2 小时。反应液浓缩, 残留物得到标题产物 (200 mg, 白色固体) 产率 93.6%。MS *m/z* (ESI):220 [M+1]。

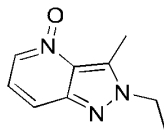
中间体 284

(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基) 甲醇

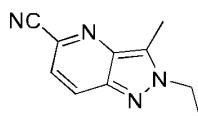


在氮气条件下, 1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-羧酸甲酯 (200 mg, 0.9 mmol) 用四氢呋喃 (6 mL) 溶解, 加入无水氯化钙 (0.2 g, 1.8 mmol), 硼氢化钠 (70 mg, 1.8 mmol), 反应液在 60 摄氏度搅拌 8 小时。反应液浓缩, 残留物通过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 纯化得到标题产物 (80 mg, 白色固体) 产率 46%。MS *m/z* (ESI):193 [M+1]。

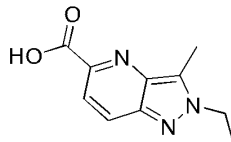
中间体 285

2-乙基-3-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶 4-氧化物

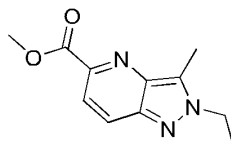
将 2-乙基-3-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶 (0.8 g, 5.0 mmol) 溶于二氯甲烷 (16 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (1.72 g, 9.92 mmol), 反应液在室温下搅拌 16 小时。反应液浓缩, 残留物通过柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到标题产物 (0.64 g, 淡黄色固体) 产率 73%。MS *m/z* (ESI): 178 [M+1]。

中间体 286**2-乙基-3-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-甲腈**

将 2-乙基-3-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶 4-氧化物 (0.4 g, 2.26 mmol) 用二氯甲烷 (8 mL) 溶解, 加入三甲基氧硅烷 (0.45 g, 4.5 mmol) 和二甲基氨基甲酰氯 (0.24 g, 2.26 mmol), 反应液在 30 摄氏度搅拌 16 小时。反应液浓缩, 残留物通过柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到标题产物 (0.3 g, 白色固体) 产率 71%。MS *m/z* (ESI): 187 [M+1]。

中间体 287**2-乙基-3-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-羧酸**

将 2-乙基-3-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-甲腈 (300 mg, 1.61 mmol) 用浓盐酸 (5 mL) 溶解, 反应液在 100 度搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 用碳酸氢钠水溶液调节 PH=6~7, 用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥, 浓缩得到标题产物 2-乙基-3-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-羧酸 (200 mg, 白色固体), 产率 61%。MS *m/z* (ESI): 206 [M+1]。

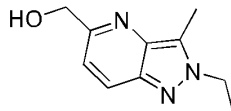
中间体 288**2-乙基-3-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-羧酸甲酯**

在氮气条件下, 将 2-乙基-3-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-羧酸 (200 mg, 0.97 mmol) 用甲醇/甲苯=1/4 (7.5 ml) 溶解, 加入三甲基硅烷化重氮甲烷 (336 mg, 2.9 mmol), 反应液在室温搅拌 2 小时。

反应液浓缩，残留物得到标题产物（200 mg，白色固体），产率 93.6%。MS m/z (ESI):220 [M+1]。

中间体 289

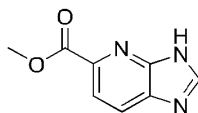
(2-乙基-3-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)甲醇



在氮气条件下，2-乙基-3-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯（200 mg，0.9 mmol）用四氢呋喃（6 mL）溶解，加入无水氯化钙（0.2 g，1.8 mmol），硼氢化钠（70 mg，1.8 mmol），反应液在 60 摄氏度搅拌 8 小时。反应液浓缩，残留物通过柱层析（石油醚/乙酸乙酯=10/1）纯化得到标题产物（80 mg，白色固体），产率 46%。MS m/z (ESI):193 [M+1]。

中间体 290

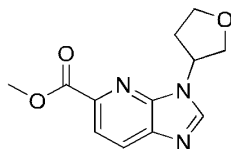
3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯



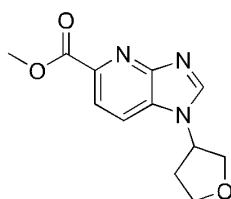
将 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸（0.50 g，3.07 mmol），二氯亚砷（1 mL）依次加到甲醇（10 mL）中，在 80°C 下搅拌 2 小时。把反应液旋干得标题化合物（0.60 g，粗品）。LC-MS: m/z [M+H]⁺=178.

中间体 291

3-(四氢呋喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯（中间体 291-A）



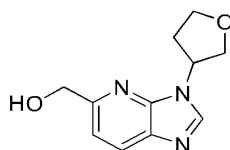
1-(四氢呋喃-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯（中间体 291-B）



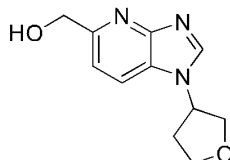
将 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯（600 mg，3.39 mmol），3-碘四氢呋喃（1008 mg，5.09 mmol）和碳酸钾（1403 mg，10.17 mmol）加到 N,N-二甲基甲酰胺（10 mL）中，在 80°C 下搅拌 16 小时。制备薄层色谱（石油醚/乙酸乙酯=1/1）分离得淡黄色油状液体两个标题化合物的混合物（1000 mg，粗品）。LC-MS: m/z [M+H]⁺=248.

中间体 292

(3-(四氢呋喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)甲醇（中间体 292-A）



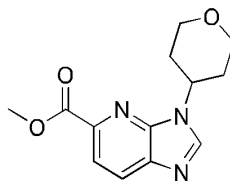
(1-(四氢呋喃-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)甲醇 (中间体 292-B)



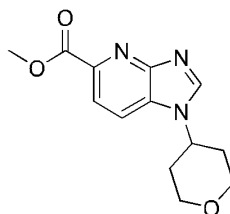
将四氢呋喃 (10 mL), 3-(四氢呋喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯和 1-(四氢呋喃-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯的混合物 (1000 mg, 4.05 mmol) 和硼氢化钠 (770 mg, 20.25 mmol) 依次加到甲醇 (10 mL) 中, 在室温下搅拌 16 小时。将反应液中的固体滤出, 把滤液浓缩后, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)分离得淡黄色油状液体3-(四氢呋喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)甲醇 (90 mg, 10.1%), 淡黄色油状液体(1-(四氢呋喃-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)甲醇 (40 mg, 4.5%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 220$.

中间体 293

3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (中间体 293-A)

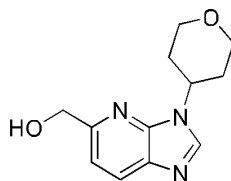


1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (中间体 293-B)



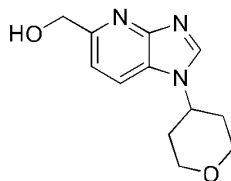
将 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (700 mg, 3.95 mmol), 四氢-2H-吡喃-4-基 4-甲基苯磺酸盐 (2022 mg, 7.90 mmol) 和碳酸钾 (1635 mg, 11.85 mmol) 加到 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 在 80°C 下搅拌 16 小时。将反应液滴入水溶液 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL*3), 把水相浓缩后, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=30/1)分离得白色固体 1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (400 mg, 38.7%)。把有机相浓缩后, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=30/1)分离得淡黄色油状液体 3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (300 mg, 29.0%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 262$.

中间体 294

3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)甲醇

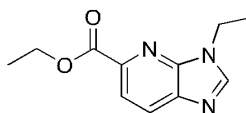
将四氢呋喃 (5 mL), 3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (250 mg, 0.96 mmol) 和硼氢化钠 (182 mg, 4.80 mmol) 依次加到甲醇 (5 mL) 中, 在室温下搅拌 16 小时。将反应液中的固体滤出, 把滤液浓缩后, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)分离得淡黄色油状液体标题化合物 (70 mg, 31.4%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 234$ 。

中间体 295

1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)甲醇

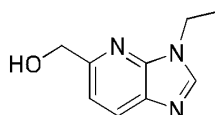
将四氢呋喃 (5 mL), 1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (400 mg, 1.54 mmol) 和硼氢化钠 (293 mg, 7.70 mmol) 依次加到甲醇 (5 mL) 中, 在室温下搅拌 16 小时。将反应液中的固体滤出, 把滤液浓缩后, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)分离得淡黄色油状液体标题化合物 (200 mg, 55.6%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 234$ 。

中间体 296

3-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯

将 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 (500 mg, 3.07 mmol), 碘乙烷 (1437 mg, 9.21 mmol) 和碳酸钾 (1271 mg, 9.21 mmol) 加到 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 在 80°C 下搅拌 4 小时。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 (600 mg, 粗品)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 220$ 。

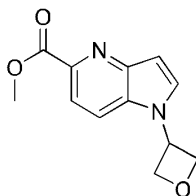
中间体 297

3-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)甲醇

将四氢呋喃 (5 mL), 3-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯 (600 mg, 2.75 mmol) 和硼氢化钠 (868 mg, 22.85 mmol) 依次加到甲醇 (5 mL) 中, 在室温下搅拌 16 小时。将反应液中的固体滤出, 把滤液浓缩后, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)分离得白色固体标题化合物 (100 mg, 20.7%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 178$.

中间体 298

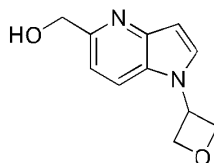
1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-羧酸甲酯



1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-羧酸甲酯(300mg, 1.70mmol), 3-碘氧杂环丁烷(627mg, 3.41mmol), 碳酸钾 (440mg, 3.41mmol)加到 N,N-二甲基甲酰胺(4ml)中, 105℃反应 24 小时。反应液抽滤, 浓缩, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=45/1)得标题化合物白色固体(68mg, 17.2%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 233$.

中间体 299

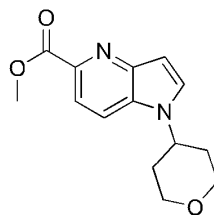
(1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)甲醇



1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-羧酸甲酯(65mg, 0.29mmol)加到四氢呋喃(2ml)与甲醇 (0.5ml)得混合溶液中, 硼氢化钠(50mg, 1.32mmol)分两批次加至反应液, 室温反应 1 小时。甲醇(20ml)加入反应液淬灭, 浓缩, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=15/1)得标题化合物黄色液体(22mg, 37.2%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 205$.

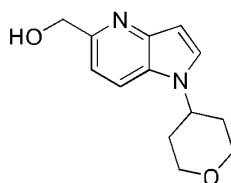
中间体 300

1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-羧酸甲酯

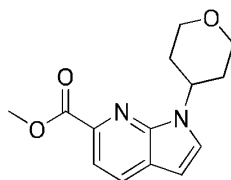


1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-羧酸甲酯(300mg, 1.71mmol), 四氢-2H-吡喃-4-基 4-甲基苯磺酸盐(877mg, 3.41mmol), 碳酸钾(470mg, 3.41mmol)加到 DMF(3.5ml)中, 105℃反应 24 小时。反应液抽滤, 浓缩, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=40/1)得标题化合物黄色固体(105mg, 23.7%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 261$.

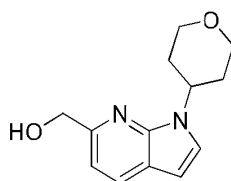
中间体 301

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

1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-羧酸甲酯(105mg, 0.40mmol)加到四氢呋喃(2ml), 甲醇(0.5ml)得混合溶液中, 硼氢化钠(31mg, 0.81mmol)加到反应液中, 室温搅拌 30 分钟。反应液加入甲醇(10ml)淬灭, 反应液浓缩, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)得标题化合物黄色油状液体 (52mg, 55.4%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 233$ 。

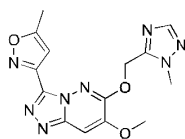
中间体 302**1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-羧酸甲酯**

将 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-羧酸甲酯 (200 mg, 1.14 mmol), 四氢-2H-吡喃-4-基 4-甲基苯磺酸盐 (438 mg, 1.71 mmol) 和碳酸钾 (472 mg, 3.42 mmol) 加到 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 在 100°C 下搅拌 16 小时。将反应液滴入水溶液 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL*3), 合并有机相, 并用饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 把有机相浓缩后, 制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离得淡黄色油状液体标题化合物 (120 mg, 40.5%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 261$ 。

中间体 303**1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲醇**

将四氢呋喃 (2 mL), 1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-羧酸甲酯 (120 mg, 0.46 mmol) 和硼氢化钠 (35 mg, 0.92 mmol) 依次加到甲醇 (2 mL) 中, 在室温下搅拌 16 小时。将反应液中的固体滤出, 把滤液浓缩后, 制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)分离得白色固体标题化合物 (50 mg, 47.2%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 233$ 。

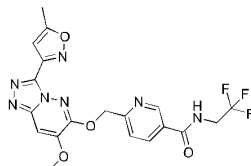
实施例 1 (方法 A)**3-(7-甲氧基-6-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑**



将3-(6-氯-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑(60mg, 0.23mmol), (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇(26mg, 0.23mmol)和碳酸铯(147mg, 0.45mmol)依次加入到乙腈(3mL), 反应混合物50℃搅拌16小时。将混合物倒入冰水中, 析出的固体过滤收集、烘干得到白色固体标题化合物51.0mg, 产率66% ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 5.66 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H) LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=343$

实施例 11

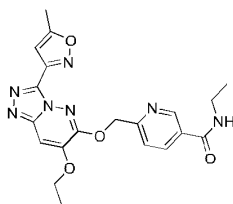
6-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧基)甲基)-N-(2,2,2-三氟乙基)烟酰胺



将 6-[7-甲氧基-3-(5-甲基-异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基氧基甲基]-烟酸(200 mg, 0.52mmol), HOBT (210 mg, 1.56 mmol)和 EDCI (210 mg, 1.56 mmol)依次加入到 5 mL 的 DMF 中, 2,2,2-三氟乙基胺(1410 mg, 1.0 mmol)和三乙胺(0.5ml)依次加入到混合物中, 然后室温搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯(10ml)稀释, 用盐水(20 mL)洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。残余物通过制备型 TLC(二氯甲烷/甲醇= 15/1)纯化, 得到白色固体的目标化合物 8 mg, 产率 3%, 外观为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 - 9.29 (m, 1 H), 9.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.29 (dd, $J = 2.2, 8.1$ Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 5.63 (s, 2 H), 4.18 - 4.06 (m, 2H), 4.00 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H). LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=464$

实施例 12 (方法 B)

6-(((7-乙氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧基)甲基)-N-乙基烟酰胺

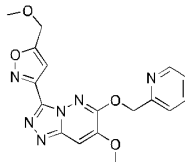


将 6-氯-7-乙氧基-3-(5-甲基-异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪(110 mg, 0.39 mmol), N-乙基-6-羟甲基-烟酰胺(71 mg, 0.39 mmol)和碳酸铯 (252 mg, 0.78 mmol) 依次加入到 20 mL 乙腈中, 然后加热至 50 度搅拌 2 小时, 过滤, 滤液浓缩, 残余物通过制备型薄层色谱板(二氯甲烷/甲醇= 20/1)或柱层析纯化, 得到白色固体的标题化合物 30 mg, 产率 18%, 外观为白色固体。 ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 9.01 (br. s., 1 H), 8.68 - 8.69 (m, 1 H), 8.20 - 8.25 (m, 1 H), 7.75 (s, 2 H), 6.78 (s, 1 H), 5.62 (br. s., 2 H), 4.28 (d, $J=6.85$ Hz, 2 H), 3.25 - 3.31 (m, 2 H), 2.53 (br. s., 3 H), 1.42 (t, $J=6.60$ Hz, 3 H), 1.12 (t, $J=6.85$ Hz, 3 H). LC-MS: m/z $[M+H]^+=424$

实施例 28

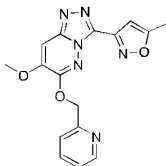
3-(7-甲氧基-6-(吡啶-2-基甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-(甲氧基甲基)异噁唑



将 N-(5-甲氧基-6-(2-吡啶基-甲氧基)哒嗪-3-基)-5-(甲氧基甲基)异噁唑-3-甲酰肼(120 mg, 0.31 mmol)加到醋酸(3 mL)中, 100 度搅拌 5 小时, 反应液浓缩后, 用二氯甲烷和甲醇(10/1)稀释, 用饱和的碳酸钠水溶液洗涤, 浓缩, 柱层析(二氯甲烷和甲醇 = 30/1)得淡黄色标题化合物固体 (45 mg, 6%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.62-8.60 (m, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.38 (s, 3H). LC-MS: m/z $[M+H]^+=369$.

实施例 33 (方法 C)

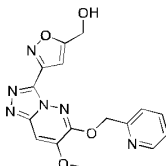
3-(7-甲氧基-6-(吡啶-2-基甲氧基)-[1,2,4]-三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑



将原料 2-吡啶甲醇 (314 mg, 2.88 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 0 度条件下, 将双三甲基硅基胺基锂 (四氢呋喃溶液, 1M, 3.6 mL, 3.6 mmol) 加入到溶液中。0 度条件下反应 30 分钟, 然后加入原料 3-(6-氯-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑 (636 mg, 2.4 mmol)。然后, 50 度条件下反应过夜。反应结束后, 向反应液中加水 (100 mL), 然后用二氯甲烷/甲醇 = 10/1 萃取, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析(二氯甲烷/甲醇= 100/1~90/1~80/1), 得到黄色标题化合物固体 (650 mg, 80.1%) 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.63-8.61(m, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). LC-MS: m/z $[M+H]^+=339$.

实施例 46

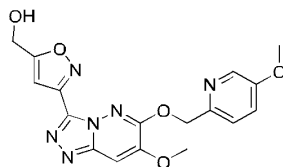
3-(7-甲氧基-6-(吡啶-2-基甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)异噁唑-5-基)甲醇



将 6-氯-4-甲氧基-3-(吡啶-2-甲氧基)哒嗪及异构体 (500 mg, 2 mmol), 见**中间体 21**, 5-(羟甲基)异噁唑-3-甲酰肼 (470 mg, 3 mmol), 一水合对甲苯磺酸(380 mg, 2 mmol)溶于 1,4-二氧六环 (9mL)中 120 摄氏度反应 3 小时。将反应液直接拌样过柱(二氯甲烷: 甲醇=100/1-10/1)得到棕色固体。再薄层层析(二氯甲烷/甲醇=15/1)得到橙色固体, 再进行薄层层析分离(二氯甲烷: 甲醇=15: 1)得到黄色标题化合物固体(17 mg, 收率 2%) ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.579 (d, J =5.6 Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.734 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.07 (s, 3H). LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 355

实施例 47

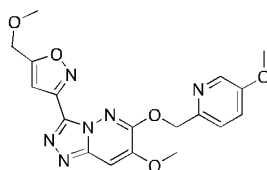
3-(7-甲氧基-6-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)异噁唑-5-基)甲醇



将 6-氯-4-甲氧基-3-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基)哒嗪及异构体 (200 mg, 0.71mmol, 参考**中间体 21** 制备), 5-(羟甲基)异噁唑-3-甲酰肼 (167 mg, 1.06 mmol), 对甲苯磺酸 (122 mg, 0.71 mmol)溶于 1,4-二氧六环 (4mL)中 120 摄氏度反应 3 小时。将反应液用碳酸氢钠溶液稀释, 用(二氯甲烷/甲醇=10/1)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到棕色固体。加入 5mL 醋酸 90 摄氏度反应 2 小时。将反应液直接浓缩, 用(二氯甲烷/甲醇=10/1)溶解, 用碳酸氢钠溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 薄层层析分离(二氯甲烷: 甲醇=20: 1)得到黄色标题化合物固体(17 mg, 6.2%) ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.28 (s, 1H), 7.724 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.91 (s, 3H). LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 385

实施例 48

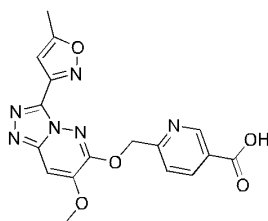
3-(7-甲氧基-6-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-(甲氧基甲基)异噁唑



将 6-氯-4-甲氧基-3-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基)哒嗪及异构体(200mg, 0.71mmol, 参考**中间体 21** 合成), 5-(甲氧基甲基)异噁唑-3-甲酰肼 (182 mg, 1.06 mmol), 对甲苯磺酸 (122 mg, 0.71 mmol)溶于 1,4-二氧六环 (4 mL)中, 实验操作见**实施例 47**, 得白色标题化合物固体(16 mg, 5.6%) ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.50 (s, 3H). LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 399.

实施例 63

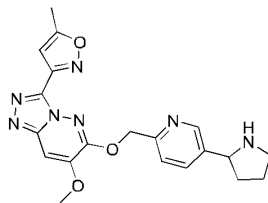
6-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧)甲基)烟酸



将 6-[7-甲氧基-3-(5-甲基-1H-咪唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶-6-基氧基甲基]-烟酸甲酯 (300mg, 0.75 mmol), 1M 氢氧化锂(1.5ml, 1.5 mmol)依次加入到 10 mL 的乙醇中, 室温搅拌 1 小时。加入 0.5M 盐酸中和至 pH=7, 加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 发现产物水溶性很好, 于是蒸干水相, 得到黄色固体的标题化合物 200 mg, 产率 70%, 外观为黄色固体。LC-MS: m/z [M+H]⁺=383。

实施例 69 (方法 D)

3-(7-甲氧基-6-((5-(吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-5-甲基异噁唑

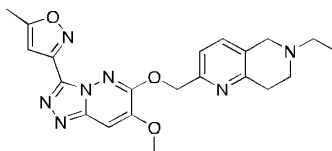


从 2-(6-羟甲基吡啶-3-基)吡咯烷羧酸叔丁酯 (188 mg, 0.68 mmol), 3-(6-氯-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-5-甲基异噁唑 (150 mg, 0.56 mmol), 同方法 C, 得到产物 2-(6-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]-三唑并[4,3-b]吡啶-6-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (120 mg, 42%) 为淡黄色固体, 将其溶于二氯甲烷 (3 mL) 中。加入三氟乙酸 (1 mL), 室温下搅拌 3 小时, 将反应液倒入水中, 用 1M 氢氧化钠溶液调节 pH >= 11, 萃取, 干燥, 浓缩后柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 30/1 -8/1) 得到标题化合物 (26.6mg, 两步产率 11%) 为近白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 1H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 408.0

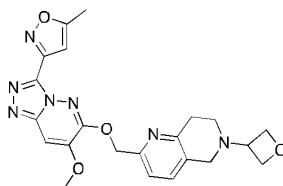
实施例 78

3-(6-(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-5-甲基异噁唑

中间体 2-(羟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸叔丁酯 (0.50 g/1.89mmol) 和 3-(6-氯-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-5-甲基异噁唑 (0.53 g/1.05mmol) (合成方法参照: 方法 B) 反应得白色固体粗品 (0.88 g)。将以上的粗品加入到 20mL 的 HCl/EtOAc (2.6 mol/L/4.04mmol) 溶液中, 25 ~ 30 °C 下搅拌反应 3h, 取样中控, 反应完全, 过滤, 滤饼干燥, 得白色固体 (0.57 g), 收率 93.07%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.04 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.56 (s, 3H); LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 395。

实施例 79 (方法 E)**3-(6-(6-乙基-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑**

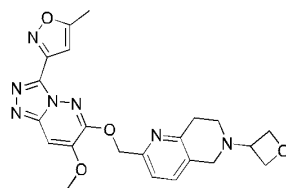
将3-(7-甲氧基-6-((5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪吡啶-3-基)-5-甲基异噁唑 (实施例78) (40mg, 0.1mmol), 碘乙烷(23mg, 0.15mmol)和碳酸钾(28mg, 0.2mmol)依次加入到DMF(1mL)中, 反应混合物室温搅拌过夜。将混合物倒入水中, 乙酸乙酯萃取干燥、浓缩得到粗品, 薄层层析分离得到标题化合物14.7mg, 产率35%, 外观为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1 H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.63 (m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.81 (m, 2 H), 2.67 (m, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 1.11 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H) LC-MS: *m/z* [M+H]⁺=422

实施例 84**3-(7-甲氧基-6-((6-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑**

将3-(7-甲氧基-6-((5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪吡啶-3-基)-5-甲基异噁唑(25mg, 0.064mmol), 氧杂环丁烷-3-酮(23mg, 0.32mmol)和醋酸硼氢化钠(68mg, 0.32mmol)依次加入到1,2-二氯乙烷(3mL)中, 反应混合物室温搅拌过夜。将混合物倒入碳酸氢钠饱和溶液中, 二氯甲烷萃取干燥、浓缩得到粗品, 薄层色谱纯化得标题化合物24.1mg, 产率84%, 外观为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 4.80 - 4.63 (m, 4H), 4.00 (s, 3 H), 3.71 (t, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 3.52 (s, 2 H), 3.08 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 2.71 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 2.55 (s, 3 H)

LC-MS: *m/z* [M+H]⁺=450

实施例 84**3-(7-甲氧基-6-((6-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑**



方法一：中间体141：(6-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘-2-基)甲醇和中间体1：3-(6-氯-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异恶唑制备得到实施例84（合成方法参照实施例12：方法B）

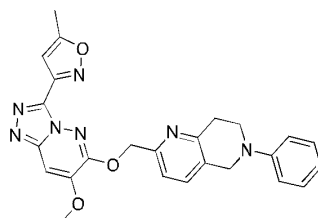
方法二：

将3-(7-甲氧基-6-((5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪吡啶-3-基)-5-甲基异恶唑（实施例78化合物）（25mg, 0.064mmol），氧杂环丁烷-3-酮（23mg, 0.32mmol）和醋酸硼氢化钠（68mg, 0.32mmol）依次加入到1,2-二氯乙烷（3mL）中，反应混合物室温搅拌过夜。将混合物倒入碳酸氢钠饱和溶液中，二氯甲烷萃取干燥、浓缩得到粗品，薄层色谱纯化得标题化合物24.1mg，产率84%，外观为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 4.80 - 4.63 (m, 4H), 4.00 (s, 3 H), 3.71 (t, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 3.52 (s, 2 H), 3.08 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 2.71 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 2.55 (s, 3 H)

LC-MS: *m/z* [M+H]⁺=450

实施例 87

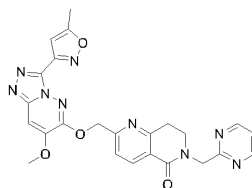
3-(7-甲氧基-6-((6-苯基-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异恶唑



将 3-(7-甲氧基-6-((5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪吡啶-3-基)-5-甲基-异恶唑（实施例 78）（200 mg, 0.5mmol），三苯基铷（440 mg, 1 mmol）和乙酸铜（181 mg, 1 mmol）依次加入到 50 mL 的二氯甲烷中，室温搅拌过夜。用硅藻土过滤固体，浓缩有机相。残余物通过制备型 TLC（二氯甲烷/甲醇= 20/1）纯化，得到白色固体的目标化合物 110 mg，产率 47%，外观为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J*=2.93 Hz, 2 H) 7.28 - 7.33 (m, 2 H) 7.24 (br. s., 1 H) 7.01 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 6.88 (s, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 5.62 (s, 2 H) 4.42 (s, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 3.69 (t, *J*=5.87 Hz, 2 H) 3.19 (t, *J*=5.87 Hz, 2 H) 2.57 (s, 3 H) LC-MS: *m/z* [M+H]⁺=470

实施例 88（方法 F）

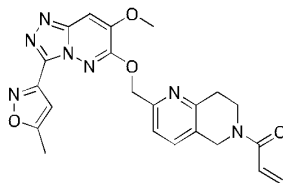
2-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异恶唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧基)甲基)-6-(哒嗪-2-基甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮



将 3-(7-甲氧基-6-((5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪吡啶-3-基)-5-甲基-异噁唑(120 mg, 0.64mmol), 哒啉-2-甲基甲磺酸盐(274 mg, 0.64 mmol)和三乙胺(193 mg, 1.9 mmol)依次加入到 10 mL 的二氯甲烷中, 然后室温搅拌过夜。反应液加水稀释, 用二氯甲烷萃取, 干燥浓缩。残余物通过制备型 TLC(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化, 得到白色固体 3-(7-甲氧基-6-((6-(哒啉-2-基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑 150 mg, 将其溶于 20 mL 四氢呋喃水 3:1 中, 加入碳酸氢钠(260mg, 3.1mmol), 碘颗粒(590mg, 2.3mmol), 室温搅拌过夜, 加入 2mL 硫代硫酸钠水溶液, 加水 10mL, 用二氯甲烷和乙酸乙酯各萃取一次, 干燥, 浓缩有机相, 残余物通过制备型 TLC 纯化, 得到白色固体的标题化合物 62 mg, 两步产率 22% ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, $J=4.89$ Hz, 2 H) 8.44 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.70 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.26 (br. s., 1 H) 7.20 (t, $J=4.89$ Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 5.68 (s, 2 H) 5.06 (s, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 3.85 (t, $J=6.85$ Hz, 2 H) 3.33 (t, $J=6.85$ Hz, 2 H) 2.57 (s, 3 H) LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=500$

实施例 108 (方法 G)

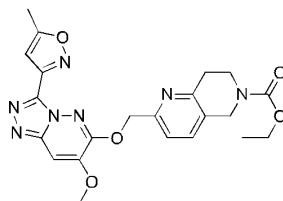
1-(2-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧基)甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)丙-2-烯-1-酮



将 3-(7-甲氧基-6-((5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪吡啶-3-基)-5-甲基异噁唑 (实施例 78) (100mg, 0.254mmol)、3-氟丙酸(50mg, 0.508mmol)、HBTU(191mg, 0.504mmol)和三乙胺(128mg, 1.27mmol)依次加入到 20 mL 的二氯甲烷中, 然后室温搅拌过夜。TLC(二氯甲烷: 甲醇=20: 1)显示原料反应完全。氯化铵水溶液萃取, 有机相浓缩, 残余物通过制备型 TLC(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化, 得到白色固体的目标化合物 10mg, 产率 9%, 外观为白色固体 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.65 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.94 – 4.70 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.97 – 3.77 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.57 (s, 3H). LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=448$.

实施例 111

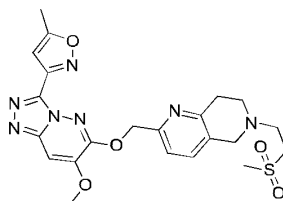
2-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧基)甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸乙酯



将 3-(7-甲氧基-6-((5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪吡啶-3-基)-5-甲基异噁唑 (实施例 78) (200mg, 0.508mmol) 和三乙胺 (257mg, 2.54mmol) 溶于 20 mL 的二氯甲烷, 降温至 0℃, 再加入三光气 (200mg, 0.330mmol), 低温下搅拌 10 分钟, 然后室温搅拌 30 分钟。蒸去溶剂, 加入乙醇 (10ml) 和三乙胺 (257mg, 2.54mmol), 70℃ 下回流过夜。氯化铵水溶液萃取, 有机相浓缩, 残余物通过制备型薄层色谱 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化, 得到标题白色固体化合物 60mg, 产率 51% ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.72 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 466。

实施例 113

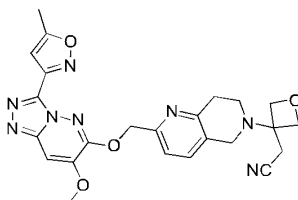
3-(7-甲氧基-6-((6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑



将 3-(7-甲氧基-6-((5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪吡啶-3-基)-5-甲基异噁唑 (80mg, 0.204mmol)、(甲基磺酰基)乙烯 (108mg, 1.02mmol) 和三乙胺 (411mg, 4.04mmol) 依次加入到 20 mL 的 MeOH 中, 然后室温搅拌过夜。浓缩过滤, 得到白色标题固体化合物 30mg, 产率 30% ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.54-4.49 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 6H), 3.15-3.10 (m, 5H), 2.55 (s, 3H). LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 500。

实施例 114

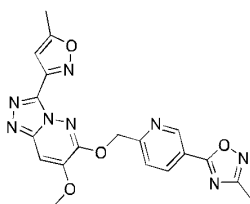
2-(3-(2-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧基)甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)氧杂环丁烷-3-基)乙腈



将 3-(7-甲氧基-6-((5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噻唑 (80mg, 0.204mmol)、2-(氧杂环丁烷-3-亚基)乙腈和三乙胺(60mg, 0.612mmol)依次加入到 5 mL 的 MeOH 中, 然后加热回流 2 天。醋酸酸化, 浓缩, 残余物通过制备型薄层色谱(二氯甲烷/甲醇= 20/1)纯化, 得到白色固体标题化合物 37mg, 产率 37% ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.56 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.91 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H). LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ =489。

实施例 137

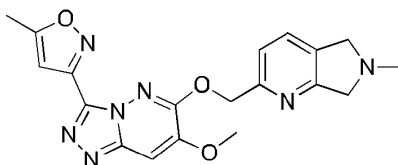
5-(6-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异噻唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑



将原料 6-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异噻唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧基)甲基)烟酸(382mg, 1mmol), N-羟基乙脒(74mg, 1mmol), EDCI(300mg, 1.5mmol), HOBt(200mg, 1.5mmol), DIPEA(260mg, 2mmol)加入到 DMF(10mL)中, 50°C 搅拌过夜。反应液冷至室温, 蒸除溶剂, 残余物用柱层析纯化, 获得烟酰胺化合物 140mg, 产率 31.9% 将其与三乙胺盐酸盐(10mg, 0.07mmol)加入到二甲苯(15mL)中, 140°C 搅拌 2 小时。冷至室温, 蒸除溶剂, 残余物用制备板纯化, 获得标题化合物 19mg, 产率 14.1%, 白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 - 9.32 (m, 1 H) 8.52 (dd, J =8.07, 2.20 Hz, 1 H) 7.76 - 7.89 (m, 2 H) 6.84 (s, 1 H) 5.68 (s, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ =421

实施例 160

3-(7-甲氧基-6-((6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噻唑

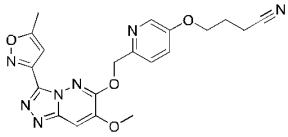
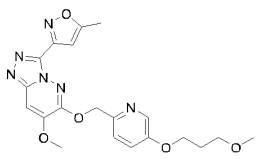
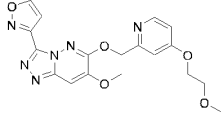
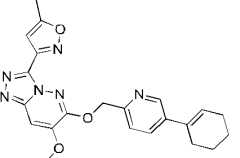
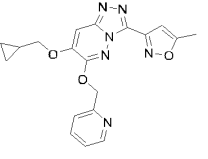
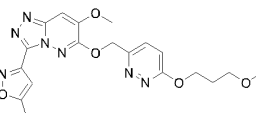


将 (6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)甲醇 (90 mg, 0.545mmol) 溶于四氢呋喃 (3mL) 中, 在 0°C 条件下加入六甲基二硅基胺基锂 (1M) (0.57ml, 0.572mmol), 室温反应半小时。然后在 0°C 条件下加入 3-(6-氯-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噻唑 (159 mg, 0.599 mmol) 再升温到 50°C 反应过夜。将反应液倒入水中, 用二氯甲烷萃取, 干燥, 浓缩, 柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=30: 1)得到白色固体标题化合物(45 mg, 21%) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, J = 3.2

Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.00-3.96 (m, 7H), 2.63 (s, 3H), 2.57 (s, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 394

其余实施例根据上述类似方法将母核与相应片段对接。

实 施 例	结 构	合 成 方 法	质 谱 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
2		A	424	(DMSO-d ₆) δ 7.75 (s, 1 H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 7.3, 8.3 Hz, 1 H), 6.92-6.76 (m, 3 H), 5.38 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.74-3.63 (m, 4 H), 3.47-3.41 (m, 4 H), 2.54 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3 H)
3		A	382	(DMSO-d ₆) δ 7.74 (s, 1 H), 7.53 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.74 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.01 (s, 6 H), 2.52 (s, 3 H)
4		A	357	(DMSO-d ₆) δ 8.06 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 2.0, 7.3 Hz, 1 H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 2.2, 8.1 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
5		A	363	(DMSO-d ₆) δ 7.98-7.94 (m, 1 H), 7.86-7.81 (m, 1 H), 7.80-7.74 (m, 2 H), 7.62 (dt, <i>J</i> = 1.2, 7.7 Hz, 1 H), 6.96 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 5.66 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H)
6		A	413	(CDCl ₃) δ 8.37 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.81 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 4.20-4.15 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.79-3.74 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 2.57 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3 H)
7		A	399	(DMSO-d ₆) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.17 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1 H), 6.95 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)

8		A	422	(DMSO-d ₆) δ 8.33 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 2.9, 8.3 Hz, 1 H), 6.98 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 4.13 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.66 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2 H), 2.60-2.51 (m, 3 H), 2.08-2.00 (m, 2 H)
9		A	427	(DMSO-d ₆) δ 8.30 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 2.9, 8.3 Hz, 1 H), 6.98 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 4.11 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.48-3.45 (m, 2 H), 3.28-3.21 (m, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 1.96 (quin, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2 H)
10		A	413	(DMSO-d ₆) δ 8.41 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 2.4, 5.4 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 4.22-4.14 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.70-3.60 (m, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
13		B	419	(DMSO-d ₆) δ 8.66 (s, 1 H), 7.82 - 7.91 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.51 - 7.61 (m, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.22 - 6.35 (m, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 2.38 (br. s., 2 H), 2.19 (br. s., 2 H), 1.68 - 1.79 (m, 2 H), 1.55 - 1.65 (m, 2 H)
14		B	379	(DMSO-d ₆) δ 8.62 (d, <i>J</i> = 4.40 Hz, 1 H), 7.84 - 7.90 (m, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 6.85, 5.38 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 4.08 (d, <i>J</i> = 6.85 Hz, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.30 - 1.35 (m, 1 H), 0.64 (dd, <i>J</i> = 7.83, 1.47 Hz, 2 H), 0.39 (d, <i>J</i> = 4.89 Hz, 2 H)
15		B	428	(DMSO-d ₆) δ 7.87 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.27 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 6.99 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 4.49 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.48 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2 H),

				3.24 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 2.01 (t, $J=6.4$ Hz, 2 H)
16		B	353	(DMSO- d_6) δ 7.72 - 7.80 (m, 2 H), 7.39 - 7.45 (m, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.50 - 2.52 (m, 3 H)
17		B	373	(DMSO- d_6) δ 8.54 (d, $J=3.42$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J=1.47$ Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.44 - 7.51 (m, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 5.69 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)
18		B	373	(DMSO- d_6) δ 7.90 - 7.98 (m, 1 H), 7.75 - 7.81 (m, 1 H), 7.61 - 7.68 (m, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 1 H), 6.85 - 6.93 (m, 1 H), 5.47 - 5.58 (m, 2 H), 3.98 - 4.03 (m, 3 H), 2.55 - 2.57 (m, 3 H)
19		B	340	(DMSO- d_6) δ 8.95 (d, $J=0.98$ Hz, 1 H), 8.64 - 8.75 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 5.63 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
20		B	373	(DMSO- d_6) δ 8.67 (br. s., 1 H), 8.01 (d, $J=6.36$ Hz, 1 H), 7.62 - 7.80 (m, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
21		B	396	(DMSO- d_6) δ 9.61 (br. s., 2 H), 8.83 (d, $J=1.47$ Hz, 1 H), 8.24 (dd, $J=8.31, 1.96$ Hz, 1 H), 7.74 - 7.81 (m, 2 H), 6.94 (s, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.88 - 2.97 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 1.22 (t, $J=7.34$ Hz, 3 H)
22		B	383	(DMSO- d_6) δ 7.68 - 7.81 (m, 2 H), 7.17 (d, $J=7.34$ Hz, 1 H), 6.71 - 6.87 (m, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 4.28 (d, $J=6.85$ Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 1.28 (t, $J=6.85$ Hz, 3 H)
23		B	383	(DMSO- d_6) δ 8.29 (d, $J=2.93$ Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.60 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J=8.56, 2.69$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.46 (s, 2 H)

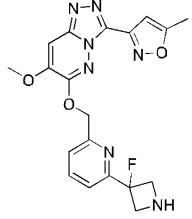
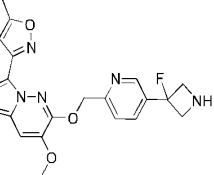
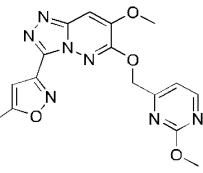
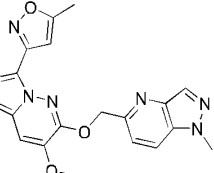
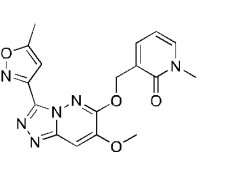
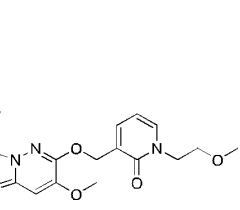
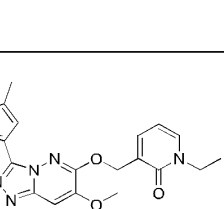
				H), 4.11 (q, $J=6.85$ Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 1.34 (t, $J=6.85$ Hz, 3 H)
24		B	405	(DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 1 H), 7.67 - 7.83 (m, 3 H), 7.14 - 7.55 (t, $J=72$ Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
25		B	397	(DMSO- d_6) δ 8.27 (d, $J=2.45$ Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.59 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H), 7.40 - 7.48 (m, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 4.65 - 4.76 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 1.28 (d, $J=5.87$ Hz, 6 H)
26		B	414	(CDCl ₃) δ 7.95 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H), 7.25 (br. s., 1 H), 7.08 (d, $J=9.29$ Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 5.78 (s, 2 H), 4.68 - 4.74 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.77 - 3.84 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H)
27		B	423	(CDCl ₃) δ 8.02 (d, $J=9.29$ Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.03 (d, $J=9.29$ Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 5.78 (s, 2 H), 4.67 (t, $J=5.87$ Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.53 - 2.57 (m, 2 H), 2.22 (quin, $J=6.48$ Hz, 2 H)
29		A	364	(DMSO- d_6) δ 8.86 (d, $J=4.89$ Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.91 - 7.83 (m, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 5.63 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
30		B	364	(DMSO- d_6) δ 8.88 - 8.81 (m, 1 H), 8.41 (dd, $J=7.83, 1.47$ Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.61 (dd, $J=7.83, 4.89$ Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)
31		B	340	(DMSO- d_6) δ 9.26 - 9.12 (m, 1 H), 8.83 (d, $J=4.89$ Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.67 (d, $J=4.89$ Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 4.01 (m, 3 H), 2.52 (s, 3 H)

32		B	383	(DMSO-d ₆) δ 8.56 (s, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
34		C	339	(DMSO-d ₆): δ 8.63-8.61(m, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
35		B	410	(DMSO-d ₆) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.30 – 3.27 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
36		B	423	(CDCl ₃) δ 7.81 (d, <i>J</i> =9.78 Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 6.94 (d, <i>J</i> =9.29 Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 5.42 - 5.48 (m, 2 H) 4.29 (t, <i>J</i> =6.60 Hz, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 2.52 - 2.61 (m, 3 H) 2.39 - 2.47 (m, 2 H) 2.20 (quin, <i>J</i> =6.97 Hz, 2 H)
37		B	369	(DMSO-d ₆) δ 8.30 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)
38		B	369	(DMSO-d ₆) δ 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)
39		B	340	(DMSO-d ₆) δ 9.23 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 7.8, 5.6 Hz, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)
40		B	364	(DMSO-d ₆) δ 8.11 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)

41		B	364	(DMSO-d ₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.37 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)
42		B	353	(DMSO-d ₆) δ 8.43 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)
43		B	370	(DMSO-d ₆) δ 7.87 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
44		B	370	(DMSO-d ₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
45		C	407	(DMSO-d ₆) δ 8.20-8.16 (m, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.53-2.50 (m, 3H)
49		C	370	(DMSO-d ₆) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
50		B	383	(DMSO-d ₆) δ 7.87 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)
51		B	369	(DMSO-d ₆) δ 8.41 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 2.4, 5.4 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)
52		B	369	(DMSO-d ₆) δ 8.14 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 4.4, 8.3 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H)

53		B	417	(DMSO-d ₆) 9.09 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 8.37 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.3 Hz, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)
54		B	375	(DMSO-d ₆) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 2.57 (s, 3H)
55		B	427	(DMSO-d ₆) δ 8.40 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 2.4, 5.4 Hz, 1 H), 6.91 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.46 - 3.41 (m, 2H), 3.22 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 1.94 (quin, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H)
56		C	393	(DMSO-d ₆): δ 8.48 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.59-7.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.58-3.56 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.33-2.32 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 1H)
57		C	379	(DMSO-d ₆): δ 7.77 (s, 1H), 7.72-7.68 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.34-7.32 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.25 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.13-2.10 (m, 1H), 0.95-0.93 (m, 2H), 0.89-0.88 (m, 2H)
58		C	357	(DMSO-d ₆): δ 8.63-8.63 (m, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)
59		C	407	(DMSO-d ₆): δ 9.02 (s, 1H), 8.31-8.29 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 7.85-7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)

60		C	399	(DMSO-d ₆): δ 8.19 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)
61		C	423	(DMSO-d ₆): δ 8.77 (s, 1H), 8.00-7.98 (d, <i>J</i> = 10.4Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
62		B	437	(DMSO-d ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.80 - 7.73 (m, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 3.97 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 6 H), 2.54 (s, 3 H)
64		B	379	(DMSO-d ₆) δ 9.14 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 8 H), 8.24 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 9 H), 7.78 (s, 8 H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 9 H), 6.86 (s, 7 H), 6.72 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 8 H), 5.62 (s, 13 H), 4.02 (s, 21 H), 2.51 (br. s., 18 H)
65		B	379	(DMSO-d ₆) δ 8.66 - 8.36 (m, 1 H), 7.50 - 7.22 (m, 7 H), 7.15 - 7.04 (m, 2 H), 4.94 (s, 2 H), 4.07 - 3.99 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.71 (s, 3H), 1.99 (s, 1 H), 1.36 (br. s., 9 H), 1.20 - 1.14 (m, 1 H)
66		B	452	(DMSO-d ₆) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 7.6Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.0Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.59 (s 2H), 4.01 (s, 3H), 3.72 (t, <i>J</i> = 5.2Hz, 2H), 3.58 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
67		C	422	(DMSO-d ₆) δ 8.14 (d, <i>J</i> = 8.0Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.0Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.58 (q, <i>J</i> = 7.2Hz, 2H), 2.55 (s, 3H) 1.19 (t, <i>J</i> = 7.2Hz, 3H)
68		C	408	(DMSO-d ₆): δ 7.76 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.90(d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 4H), 2.75-7.73 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.12-1.10

				(m, 3H)
70		D	412	(DMSO-d ₆) δ 7.99-7.95 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.11-4.08 (m, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 1H), 2.54 (s, 3H)
71		D	412	(DMSO-d ₆): δ 8.81(s, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.00-3.95 (m, 5H), 3.82-3.78 (m, 2H), 2.55 (s, 3H)
72		B	370	(DMSO-d ₆) δ 8.63 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.27 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1 H), 6.76 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 2.53 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3 H)
73		B	393	(DMSO-d ₆) δ 8.27 (s, 1 H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 5.66 (s, 2 H), 4.07 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)
74		B	369	(DMSO-d ₆) δ 7.75 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.27 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
75		B	413	(DMSO-d ₆) δ 7.75 (dd, <i>J</i> = 2.0, 6.8 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 2.4, 6.8 Hz, 1 H), 7.00 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 6.27 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 4.11 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.59 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.55 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3 H)
76		B	383	(DMSO-d ₆) δ 7.81 - 7.70 (m, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.30 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.98 - 3.93 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 2.52 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 3 H), 1.27 - 1.16 (m, 3 H)

77		B	476	(CDCl ₃) δ 7.49 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.91 (s, 2 H), 3.20 (q, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2 H), 3.11 (s, 4 H), 2.58 (s, 3 H)
78		D	394	(DMSO-d ₆) δ 7.74 (s, 1 H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.87 (s, 2 H), 3.04 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2 H), 2.85 - 2.75 (m, 2 H), 2.56 (s, 3 H)
80		E	452	(CDCl ₃) δ 7.43 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.70 (s, 2 H), 3.59 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 3.40 - 3.32 (m, 3 H), 3.06 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2 H), 2.90 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2 H), 2.76 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2 H), 2.55 (s, 3 H)
81		E	462	(CDCl ₃) δ 7.55 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1 H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 4.86-4.73 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.91 (m, 2 H), 3.12 - 3.02 (m, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.83 (m, 1 H), 1.07 - 0.92 (m, 2 H), 0.81 (m, 2 H)
82		E	448	(CDCl ₃) δ 7.51 - 7.36 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.76 (s, 2 H), 3.09 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2 H), 2.97 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.48 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 0.97 (m, 1 H), 0.59 (m, 2 H), 0.19 (m, 2 H)
83		E	436	(CDCl ₃) δ 7.48 - 7.38 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.78 (m, 2 H), 3.09 - 2.94 m, 5 H), 2.55 (s, 3 H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6 H)
85		B	414	(DMSO-d ₆) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 0.98 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 4.38 - 4.48 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.62 - 3.72

				(m, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 2.57 (s, 3 H)
86		B	428	(DMSO-d ₆) δ 8.53 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 5.52 (s, 2 H) 4.35 (t, <i>J</i> =6.36 Hz, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 3.45 (t, <i>J</i> =6.11 Hz, 2 H) 3.23 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 1.90 - 2.05 (m, 2 H)
89		B	394	(DMSO-d ₆) δ 8.77 - 8.86 (m, 1 H) 8.13 - 8.19 (m, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.71 - 7.76 (m, 1 H) 6.85 - 6.96 (m, 1 H) 5.67 (s, 2 H) 4.45 (s, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 2.55 (s, 3 H)
90		E	447	(DMSO-d ₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.89 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.83 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.76 (s, 4H), 2.54 (s, 3H)
91		F	461	(DMSO-d ₆) δ 8.22 - 8.31 (m, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.59 - 7.66 (m, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 5.59 (s, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 3.75 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 3H) 3.16 (t, <i>J</i> =6.60 Hz, 2 H) 2.86 (t, <i>J</i> =6.60 Hz, 2 H) 2.55 (s, 3 H)
92		B	436	(DMSO-d ₆) δ 8.01 - 8.05 (m, 1 H) 7.73 - 7.76 (m, 1 H) 7.57 - 7.60 (m, 1 H) 7.35 - 7.39 (m, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 6.49 (d, <i>J</i> =3.42 Hz, 1H) 5.61 (s, 2 H) 4.41 (t, <i>J</i> =5.62 Hz, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 3.68 (t, <i>J</i> =5.38 Hz, 2 H) 3.20 (s, 3 H) 2.53 (s, 3 H)
93		B	450	(DMSO-d ₆) δ 8.02 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.58 (d, <i>J</i> =3.42 Hz, 1 H) 7.36 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 6.50 (d, <i>J</i> =3.42Hz, 1 H) 5.60 (s, 2 H) 4.29 (t, <i>J</i> =7.09 Hz, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 3.25 (t, <i>J</i> =6.11 Hz, 2 H) 3.18 - 3.20 (m, 3 H) 2.52 (s, 3 H) 1.94 - 2.04 (m, 2 H)

94		B	392	(DMSO-d ₆) δ 7.97 - 8.06 (m, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.51 - 7.62 (m, 1 H) 7.30 - 7.41 (m, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 6.39 - 6.53 (m, 1 H) 5.60 (s, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H)
95		D	440	(DMSO-d ₆) δ 8.71 (d, <i>J</i> =1.47 Hz, 1 H) 7.92 (dd, <i>J</i> =8.07, 2.20 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.66 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 5.48 - 5.61 (m, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 2.92 - 3.07 (m, 3 H) 2.64 (t, <i>J</i> =12.47 Hz, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 2.08 - 2.25 (m, 1 H) 1.93 - 2.07 (m, 2 H) 1.69 - 1.82 (m, 1 H) 1.56 (d, <i>J</i> =13.21 Hz, 1 H)
96		D	408	(DMSO-d ₆) δ 8.60 (d, <i>J</i> =1.96 Hz, 1 H) 7.89 (dd, <i>J</i> =8.07, 2.20 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.63 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 5.52 (s, 2 H) 3.91 - 4.03 (m, 3 H) 3.62 (dd, <i>J</i> =10.76, 8.31 Hz, 2 H) 3.47 - 3.53 (m, 2 H) 3.40 (ddd, <i>J</i> =11.37, 8.44, 3.18 Hz, 3 H) 3.06 - 3.13 (m, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 2.38 (ddd, <i>J</i> =19.44, 7.21, 3.18 Hz, 1 H) 1.88 - 2.01 (m, 1 H)
97		B	392	(DMSO-d ₆) δ 7.88 - 7.97 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> =3.4 Hz, 1 H), 7.43 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 6.57 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 1 H) 5.61 (s, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H)
98		D	380	(DMSO-d ₆): δ 7.78 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.06 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H)
99		E	438	(CD ₃ OD): δ 7.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.08-4.05 (m, 7H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.60 (s, 3H)

100		C	422	(CD ₃ OD): δ 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.23-1.17 (m, 3H)
101		C	393	(DMSO-d ₆): δ 8.48 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)
102		E	422	(CD ₃ OD): δ 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.15-1.14 (m, 6H)
103		D	422	(DMSO-d ₆): δ 7.79-7.75 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.00 (m, 3H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.45-2.42 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.66-1.43 (m, 3H)
104		C	379	(DMSO-d ₆): δ 8.36 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)
105		B	379	(DMSO-d ₆) δ 8.31 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.46 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 5.64 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H)
106		B	439	(DMSO-d ₆) δ 8.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.15 (dt, J = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 4.11 – 4.00 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.83 – 3.63 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.94 – 1.78 (m, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 1H)

107		B	480	(DMSO-d ₆) δ 8.23 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.64 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.52 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.36 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.14 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.82-1.78 (m, 2H)
109		B	436	(DMSO-d ₆) δ 8.22 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.64 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.51 (dd, <i>J</i> = 14.2, 7.1 Hz, 2H), 3.12 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.11 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)
110		B	466	(DMSO-d ₆) δ 8.23 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.74 – 3.62 (m, 4H), 3.53 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.11 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H)
112		G	494	(DMSO-d ₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.67 (d, <i>J</i> = 18.3 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 3.32 – 3.28 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 3H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.46 – 2.37 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H)
115		G	436	(DMSO-d ₆) δ 7.72 - 7.75 (m, 1 H) 7.64 - 7.71 (m, 1 H) 7.44 - 7.51 (m, 1 H) 6.94 - 7.01 (m, 1 H) 5.44 - 5.51 (m, 2 H) 4.61 - 4.72(m, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 3.74 - 3.80 (m, 2 H) 2.96 - 3.02 (m, 1 H) 2.82 - 2.90 (m, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H)
116		D	422	(DMSO-d ₆) δ 8.50 (s, 1H), 7.79 – 7.67 (m, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.94 (dd, <i>J</i> = 12.1, 9.3 Hz, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.87 (d, <i>J</i> = 22.5 Hz, 4H)

117		B	378	(DMSO-d ₆) δ 8.08 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.8, 6.9 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)
118		C	393	(CD ₃ OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)
119		D	396	(CDCl ₃) δ 7.18 (s, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.24-4.22 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.58-3.55 (m, 2H), 2.56 (s, 3H).
120		D	394	(CD ₃ OD) δ 7.63 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 3.14-3.10 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.61 (s, 3H)
121		C	397	(CD ₃ OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.38-4.32 (m, 4H), 4.06 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)
122		C	478	(DMSO-d ₆) δ 7.80-7.77 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.53-4.36 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H)
123		D	408	(CD ₃ OD) δ 7.88-7.84 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.5-3.58 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.24-2.19 (m, 1H)

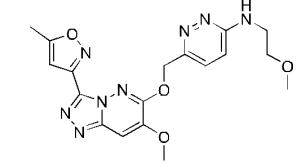
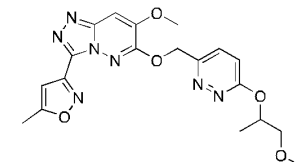
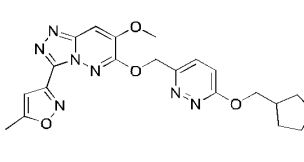
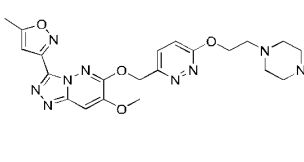
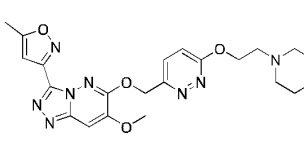
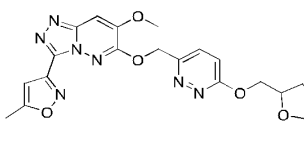
124		C	426	(CD ₃ OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.79-3.64 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)
125		D	426	(CD ₃ OD) δ 7.80-7.76 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.23-3.15 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H)
126		D	422	(CD ₃ OD) δ 7.84-7.80 (m, 1H), 7.55-7.54 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H)
127		C	440	(CD ₃ OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.86-3.74 (m, 4H), 2.75-7.72 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.08-1.04 (m, 3H)
128		C	468	(DMSO-d ₆) δ 8.82-8.81 (m, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.61-4.58 (m, 2H), 4.41-4.38 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.79-3.64 (m, 4H), 2.55 (s, 3H)
129		B	429	(DMSO-d ₆) δ 7.93 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 5.61 (s, 2 H), 4.47 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.46 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 1.99 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H)
130		B	465	(DMSO-d ₆) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.71 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3 H), 6.68 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1 H), 5.65 (s, 2 H), 4.15 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.62 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H)

131		G	498	(DMSO-d ₆) δ 7.94 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.70 - 7.56 (m, 1 H), 7.54 - 7.37 (m, 5 H), 6.97 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 4.81 (br. s., 1 H), 4.64 (br. s., 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.67 (br. s., 2 H), 2.98 (br. s., 2 H), 2.55 (s, 3 H)
132		B	414	(CDCl ₃) δ 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.79 (dd, J = 2.9, 8.8 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 3.69 - 3.66 (m, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H)
133		C	438	(DMSO-d ₆) δ 8.32 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 2.9, 8.8 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 4.16 (br. s., 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.65 (br. s., 4 H), 3.15 (br. s., 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.21 - 2.10 (m, 2 H)
134		B	438	(DMSO-d ₆) δ 8.25 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 2.9, 8.3 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 5.13 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 4.07 - 4.00 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.80 - 3.73 (m, 2 H), 2.93 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)
135		B	378	(DMSO-d ₆) δ 8.07 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.70 - 7.62 (m, 2 H), 7.33 - 7.21 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 5.82 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)
136		B	419	(DMSO-d ₆) δ 8.31 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.88 (s, 4H)

138		B	389	(DMSO-d ₆) 8.44 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1H), 7.72-7.84 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)
139		B	478	(DMSO-d ₆) 8.56 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =7.34 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> =7.34 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.94-4.10 (m, 5H), 3.29-3.32 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.49 (s, 5H), 1.90 (quin, <i>J</i> =6.60 Hz, 2H)
140		B	390	(DMSO-d ₆) 9.42 (s, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> =5.87 Hz, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =5.87 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.03 (s, 4H), 2.45 (s, 4H)
141		B	464	(DMSO-d ₆) δ 8.19 - 8.27 (m, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 5.60 (s, 2 H) 5.46 (m, 1 H) 4.72 - 4.79 (m, 4 H) 4.01 (s, 3 H) 3.81 (t, <i>J</i> =6.60 Hz, 2 H) 3.18 - 3.24 (t, <i>J</i> =6.60 Hz, 2 H) 2.55 (s, 3 H)
142		B	422	(DMSO-d ₆) δ 8.23 (m, 1H), 7.77 (s, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.64 (t, <i>J</i> =6.85 Hz, 2 H), 3.14 (t, <i>J</i> =6.85 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H)
143		G	461	(DMSO-d ₆) δ 7.61 - 7.78 (m, 2 H), 7.46 - 7.54 (m, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 4.60 - 4.71 (m, 2 H), 4.12 - 4.20 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.66 - 3.84 (m, 2 H), 2.86 - 3.05 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H)
144		B	462	(DMSO-d ₆) 8.56 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1H), 6.76-6.86 (m, 2H), 5.70 (s, 2H), 5.60-5.68 (m, 1H), 4.87-4.98 (m, 2H),

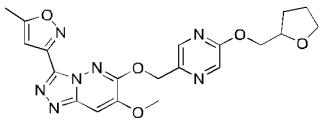
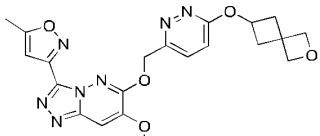
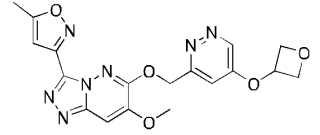
				4.80 (t, $J=6.85$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H)
145		B	434	(DMSO- d_6) 8.55-8.63 (m, 1H), 8.20-8.28 (m, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.43-7.49 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.52-4.57 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 2.47 (s, 4H), 1.39-1.46 (m, 5H)
146		B	464	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.60 (d, $J=8.31$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=5.87$ Hz, 1H), 7.74-7.91 (m, 2H), 7.49 (d, $J=5.87$ Hz, 1H), 6.73 (br. s., 1H), 5.77 (br. s., 2H), 4.62 (br. s., 2H), 4.04 (br. s., 2H), 3.78 (br. s., 1H)
147		B	464	(DMSO- d_6) 8.58 (d, $J=8.31$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.31$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.70 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.15 (t, $J=5.38$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.62 (t, $J=5.38$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H)
148		B	434	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.59 (d, $J=8.31$ Hz, 1H), 7.76-7.88 (m, 2H), 7.68 (d, $J=8.31$ Hz, 1H), 6.68-6.84 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 3.94-4.10 (m, 5H), 2.52-2.59 (m, 2H), 1.25-1.32 (m, 3H)
149		C	410	(DMSO- d_6) δ 7.74(s, 1H), 6.97-6.94(m, 2H), 6.76(d, 1H), 5.29(s, 2H), 4.21(t, $J=4$ Hz, 2H), 3.97(s, 3H), 3.44(t, $J=4$ Hz, 2H), 3.01(s, 3H), 2.55(s, 3H)
150		B	440	(DMSO- d_6) δ 7.88 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.66 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 4.51 (d, $J=5.9$ Hz, 2 H), 4.30 (d, $J=5.9$ Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H)
151		B	384	(CDCl_3) 8.10 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 5.90 (s, 2 H), 4.85 (s, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H)

152		B	440	(DMSO-d ₆) δ 7.87 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.64 (s, 2 H), 5.45 - 5.33 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.90 - 3.82 (m, 2 H), 3.50 (t, J = 9.5 Hz, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.05 (d, J = 12.7 Hz, 2 H), 1.67 (dd, J = 3.9, 12.7 Hz, 2 H)
153		B	412	(CD ₃ OD) δ 8.06 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.80(s, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.05 (t, 2H), 4.75 (dd, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)
154		B	426	(DMSO-d ₆) δ 7.87 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.70 - 5.66 (m, 1 H), 5.65 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.95 - 3.91 (m, 1 H), 3.89 - 3.84 (m, 1 H), 3.81 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.78 - 3.72 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.35 - 2.23 (m, 1 H), 2.08 - 1.99 (m, 1 H)
155		C	442	(DMSO-d ₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.00(s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.52-4.49(m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 2H)
156		C	442	(CDCl ₃) δ 7.21 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.61-4.58 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 2H)
157		B	412	(DMSO-d ₆) δ 8.47 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.59 (quin, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 4.89 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.60 - 4.55 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
158		B	343	(CDCl ₃) δ 8.07 (s, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 5.63 (s, 2 H) 4.19 (s, 3 H) 3.93 - 4.03 (m, 3 H) 2.57 (s, 3 H)

159		B	413	(DMSO-d ₆) δ 7.71 (s, 1 H), 7.49 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 7.17 (br. s., 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.90 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.49 - 3.48 (m, 4 H), 3.24 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H)
161		B	428	(DMSO-d ₆) δ 7.87 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 7.00 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 5.66 (s, 2 H), 5.59 - 5.50 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.61 - 3.48 (m, 2 H), 3.30 - 3.25 (m, 3 H), 2.60 - 2.54 (m, 3 H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3 H)
162		B	440	(DMSO-d ₆) δ 7.89 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.29 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 6.99 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 5.66 (s, 2 H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 6.8, 10.5 Hz, 1 H), 4.35 (dd, <i>J</i> = 7.8, 10.5 Hz, 1 H), 4.01 - 3.93 (m, 3 H), 3.82 - 3.73 (m, 2 H), 3.70 - 3.62 (m, 1 H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 5.5, 8.8 Hz, 1 H), 2.78 - 2.66 (m, 1 H), 2.59 - 2.54 (m, 3 H), 2.08 - 1.96 (m, 1 H), 1.74 - 1.63 (m, 1 H)
163		B	482	(CDCl ₃) δ 7.99 (d, 1 H) 7.19 - 7.24 (m, 1 H) 7.02 (d, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.77 - 6.86 (m, 1 H) 5.77 (s, 2 H) 4.67 (t, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 3.08 (br. s., 2 H) 2.89 - 3.02 (m, 4 H) 2.73 - 2.82 (m, 2 H) 2.62 (s, 5 H) 2.57 (s, 3 H)
164		B	469	(CDCl ₃) δ 7.96 (d, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.03 (d, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 5.76 (s, 2 H) 4.68 (t, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 3.64 - 3.82 (m, 4 H) 2.84 (t, 2 H) 2.57 (s, 7 H)
165		B	440	(DMSO-d ₆) δ 7.88 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1H), 7.76 (s, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.29 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.34-4.40 (m, 1H), 4.21 (dd, <i>J</i> = 6.85, 3.91 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (q, <i>J</i> = 7.01 Hz, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.95-2.06 (m, 1H), 1.90-

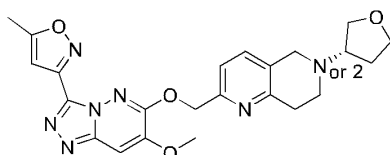
				1.80 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 1 H)
166		B	428	(DMSO-d ₆) 7.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.84 - 7.72 (m, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 5.78 (s, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.70 - 3.61 (m, 2 H), 3.53 - 3.47 (m, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
167		B	450	(CDCl ₃) 7.69 - 7.76 (m, 1 H) 7.55 (d, <i>J</i> = 7.34 Hz, 1 H) 7.25 (t, <i>J</i> = 3.67 Hz, 2 H) 6.80 (s, 1 H) 5.63 (s, 2 H) 4.03 (s, 3H) 3.44 (br. s., 2 H) 2.91 (br. s., 3 H) 2.57 (s, 4 H) 2.09 - 2.41 (m, 5 H) 1.37 - 1.43 (m, 3H)
168		B	442	(DMSO-d ₆) 7.87 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.27 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 6.99 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 4.50 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.51 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2 H), 3.42 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.00 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 1.09 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3 H)
169		B	408	(CDCl ₃) δ 8.55 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.40-3.36 (s, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.26-2.12 (m, 2H)
170		B	439	(DMSO-d ₆) δ 8.34 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 2.7, 8.6 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 4.47 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2 H), 4.29 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2 H), 4.13 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H)
171		B	454	(DMSO-d ₆) δ 7.88 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.28 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 6.99 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 4.32 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.87 (dd, <i>J</i> = 3.4, 10.7 Hz, 2 H), 3.32 (br. s., 1 H), 3.29 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.15 - 2.01 (m, 1 H), 1.67

				(dd, $J = 1.8, 12.9$ Hz, 2 H), 1.41 - 1.28 (m, 2 H)
172		B	411	(CDCl ₃) δ 8.46 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.61 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.30 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.98 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).
173		B	439	(CDCl ₃) δ 8.33 (d, $J = 2.45$ Hz, 1 H) 7.70 (d, $J = 8.31$ Hz, 1 H) 7.17 - 7.24 (m, 2 H) 6.82 (s, 1 H) 5.60 (s, 2 H) 4.00 (s, 3H) 3.97 (d, $J = 6.85$ Hz, 1 H) 3.88 - 3.95 (m, 3 H) 3.79 (d, $J = 7.83$ Hz, 1 H) 3.72 (dd, $J = 8.80, 4.89$ Hz, 1 H) 2.72 - 2.82 (m, 1 H) 2.58 (s, 3 H) 2.07 - 2.19 (m, 1H) 1.66 - 1.83 (m, 1 H)
174		B	439	(CDCl ₃) δ 8.34 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.24 (dd, $J = 2.9, 8.8$ Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.85-6.78 (m, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 4.60-4.47 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 4.00-3.91 (m, 2 H), 3.64-3.52 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.10 - 2.01 (m, 2 H), 1.85 - 1.75 (m, 2 H)
175		B	411	(DMSO-d ₆) δ 8.23 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.29 (dd, $J = 3.0, 8.5$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 5.39 (t, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 4.94 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 4.56 (dd, $J = 4.8, 7.4$ Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H)
176		B	407	(CDCl ₃) δ 7.87 (d, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.44 (d, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 5.67 (s, 2 H) 4.01 (s, 3H) 2.87 (d, 2 H) 2.57 (s, 3 H) 1.36 (t, 3 H)
177		B	452	(DMSO-d ₆) δ 7.86 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.63 (s, 2 H), 5.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.79 (ddd,

				$J = 2.9, 7.2, 10.4 \text{ Hz}, 2 \text{ H}), 2.55 \text{ (s, 3 H)}, 2.28 \text{ (d, } J = 6.4 \text{ Hz, 2 H)}$
178		B	440	(CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 5.62 (s, 2 H) 4.38 - 4.46 (m, 1 H) 4.22 - 4.33 (m, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 3.90 - 3.96 (m, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 1 H) 2.58 (s, 3 H) 2.03 - 2.12 (m, 1 H) 1.91 - 2.01 (m, 2 H) 1.71 (d, $J = 4.40 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$
179		B	452	(DMSO-d ₆) δ 7.86 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 7.75 \text{ (s, 1 H)}, 7.23 \text{ (d, } J = 8.8 \text{ Hz, 1 H)}, 6.98 \text{ (s, 1 H)}, 5.63 \text{ (s, 2 H)}, 5.15 \text{ (t, } J = 6.8 \text{ Hz, 1 H)}, 4.63 \text{ (s, 2 H)}, 4.53 \text{ (s, 2 H)}, 3.96 \text{ (s, 3 H)}, 2.79 \text{ (ddd, } J = 2.9, 7.2, 10.4 \text{ Hz, 2 H)}, 2.55 \text{ (s, 3 H)}, 2.28 \text{ (d, } J = 6.4 \text{ Hz, 2 H)}$
180		B	412	(CDCl ₃) δ 8.86 (d, $J = 2.93 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 7.41 \text{ (d, } J = 2.45 \text{ Hz, 1 H)}, 7.23 \text{ (s, 1 H)}, 6.84 \text{ (s, 1 H)}, 5.81 \text{ (s, 2 H)}, 5.37 - 5.44 \text{ (m, 1 H)}, 4.98 \text{ (t, } J = 6.60 \text{ Hz, 2 H)}, 4.74 \text{ (dd, } J = 7.34, 4.89 \text{ Hz, 2 H)}, 4.02 \text{ (s, 3 H)}, 2.61 \text{ (s, 3 H)}$

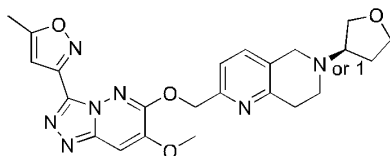
实施例 181

(S)-3-(7-甲氧基-6-((6-(四氢呋喃-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑



实施例 182

(R)-3-(7-甲氧基-6-((6-(四氢呋喃-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑



将 3-(7-甲氧基-6-(((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑(800mg, 2.03mmol)和二氢呋喃-3(2H)-酮(CAS:22929-52-8, 500mg, 5.8mmol)溶于 100mL 甲醇中,

然后加入氰基硼氢化钠(630mg, 10 mmol)室温搅拌 2 小时。反应液浓缩, 加水溶解 (100mL), 用二氯甲烷萃取 (200mL*2), 分离, 有机相浓缩得 900mg 浅黄色固体 (粗品), 手性拆分得白色固体(手性拆分方法下, 保留时间 5.316min) (S)-3-(7-甲氧基-6-((6-(四氢呋喃-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)甲氧基)-[1, 2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3-基)-5-甲基异噁唑 (308mg, 33%); 得到白色固体(手性拆分方法下, 保留时间 4.327min) (R)-3-(7-甲氧基-6-((6-(四氢呋喃-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)甲氧基)-[1, 2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3-基)-5-甲基异噁唑 (314mg, 33%)。

手性拆分方法:

Instrument: Waters UPC2 analytical SFC (SFC-H)

Column: ChiralPak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm

Mobile phase: A for CO₂ and B for Methanol (0.05%DEA)

Gradient: B 50%

Flow rate: 2.5 mL/min

Back pressure: 100 bar

Column temperature: 35°C

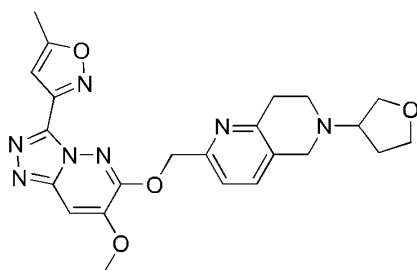
Wavelength: 220nm

实施例 181: ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 7.47 - 7.41 (m, 1 H), 7.40 - 7.35 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 4.03 - 3.93 (m, 5 H), 3.82 (q, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 3.76 - 3.68 (m, 2 H), 3.65 - 3.56 (m, 1 H), 3.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 3.07 (br. s., 2 H), 2.97 - 2.87 (m, 1 H), 2.84 - 2.75 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.17 - 2.11 (m, 1 H), 1.97 - 1.91 (m, 1 H); LC-MS: *m/z* [M+H]⁺ = 464.

实施例 182: ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 7.46 - 7.35 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 4.02 - 3.92 (m, 5 H), 3.86 - 3.78 (m, 1 H), 3.76 - 3.69 (m, 2 H), 3.67 - 3.57 (m, 1 H), 3.21 (quin, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 3.07 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 2.92 (td, *J* = 5.9, 11.7 Hz, 1 H), 2.79 (td, *J* = 5.7, 11.6 Hz, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.19 - 2.11 (m, 1 H), 1.98 - 1.91 (m, 1 H); LC-MS: *m/z* [M+H]⁺ = 464.

实施例 183 (方法 H)

3-(7-甲氧基-6-(((6-(四氢呋喃-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3-基)-5-甲基异噁唑



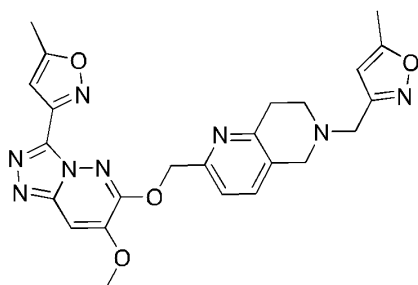
将 3-(7-甲氧基-6-(((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3-基)-5-甲基异噁唑(300mg, 0.7mmol)和二氢呋喃-3(2H)-酮(CAS:22929-52-8, 100mg, 1mmol)溶于 10mL 甲醇中, 然后

加入氰基硼氢化钠(200mg, 3mmol)室温搅拌过夜。加水, 用二氯甲烷萃取, 分离, 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(168mg, 52%)。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d_6) δ ppm 7.44 - 7.49 (m, 1 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 5.59 (s, 2H) 4.01(m, 5H) 3.78 -3.66 (m, 4 H) 3.23 (t, $J=6.85$ Hz, 1 H) 3.05 - 3.15 (m, 2 H) 2.95 (dt, $J=11.62, 5.69$ Hz, 1 H) 2.76 - 2.87 (m, 1 H) 2.57 (s, 3 H) 2.09 - 2.23 (m, 1 H) 1.93 -2.05 (m, 1 H); LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 464$

实施例 187 (方法 I)

3-((2-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基)氧基)甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲基)-5-甲基异噁唑

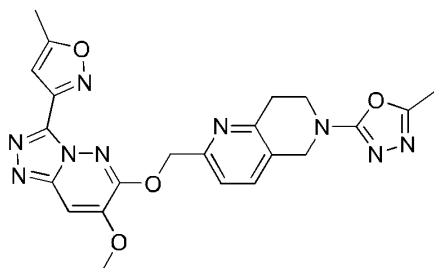


将 3-(7-甲氧基-6-(((5,6,7,8-四氢-1,6-萘吡啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3-基)-5-甲基异噁唑(120mg, 0.3mmol), 3-氯甲基-5-甲基异噁唑(CAS:35166-37-1, 100mg, 0.9mmol)和碳酸钾(300mg, 2.5mmol)溶于 5mL 的乙腈中, 然后加热至 70 摄氏度搅拌 2 小时。过滤固体, 浓缩反应液, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到白色固体标题化合物(23mg, 15%)。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d_6) δ ppm 7.45 (d, $J=7.34$ Hz, 1 H) 7.36 (d, $J=7.34$ Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 6.80 (br. s., 1 H) 6.05 (br. s., 1 H) 5.58 (br.s., 2 H) 4.00 (s, 3 H) 3.77 (br. s., 2 H) 3.68 (br. s., 2 H) 3.08 (br. s., 2 H) 2.92 (br. s., 2 H) 2.57 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H); LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 489$.

实施例 192

2-(2-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基氧基)甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑



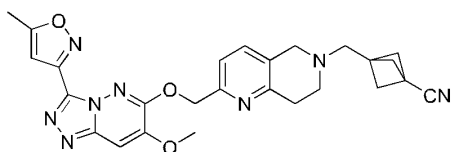
将 3-(7-甲氧基-6-(((5,6,7,8-四氢-1,6-萘吡啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3-基)-5-甲基异噁唑(100mg, 0.23mmol), 2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑(CAS:864750-58-3, 38mg, 0.23mmol)和碳酸氢钠

(84mg, 1mmol)溶于 5mL 的 DMF 中, 然后加热至 80 摄氏度搅拌 3 小时。过滤碳酸氢钠固体, 浓缩反应液, 制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到白色固体标题化合物(13mg, 12%)。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d_6) δ ppm 7.56 - 7.64 (m, 1 H) 7.49 - 7.54 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 5.61 (s, 2 H) 5.30 (s, 3 H) 4.68 (s, 2 H) 3.88 (t, $J=5.62$ Hz, 2 H) 3.16 (t, $J=5.14$ Hz, 2 H) 2.57 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H); LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 476$.

实施例 194

3-(2-(2-(2-(7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧基)甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-腈

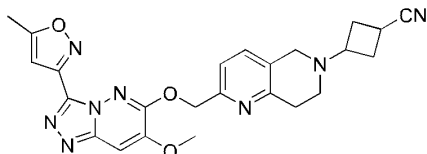


将 3-(羟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-腈 (cas: 1370705-39-7, 200 mg, 1.63 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 依次加入三乙胺 (600 mg, 6 mmol) 和对甲苯磺酰氯 (310mg, 1.63 mmol), 室温下搅拌 4h, 加氯化铵水溶液洗涤 (10 mL*2), 有机相浓缩得 400mg 浅黄色固体 (粗品)。然后将所得粗品溶于乙腈 (5 mL) 中, 依次加入 3-(7-甲氧基-6-(((5,6,7,8-四氢-1,6-萘吡啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑(100 mg, 0.25 mmol)、碳酸钾 (138 mg, 1 mmol), 80 摄氏度下加热搅拌 16 小时, 制备板制备得标题化合物 (24mg, 19%), 外观为浅黄色固体。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) = 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.63 (s, 2 H), 3.03 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H), 2.82 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 2.61 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.24 (s, 6 H); LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 499$.

实施例 195

3-(2-(2-(2-(7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧基)甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)环丁烷-1-腈



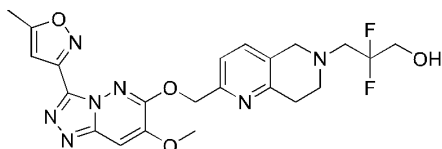
将 3-羟基环丁烷-1-腈 (cas: 20249-17-6, 200 mg, 2.15 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 0 摄氏度下, 依次滴加三乙胺 (1g, 10 mmol) 和三氟甲基磺酸酐 (608mg, 2.15 mmol), 室温下搅拌 4h, 然后加入 3-(7-甲氧基-6-(((5,6,7,8-四氢-1,6-萘吡啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑(100 mg, 0.25 mmol), 室温下搅拌 16 小时, 制备板制备得标题化合物 (10mg, 8%), 外观为浅黄色固体。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) = 7.45 (d, $J = 14.7$ Hz, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.65 - 3.57 (m, 2 H), 3.29 (br. s., 1 H), 3.12 - 3.02 (m, 2 H), 2.55-2.49 (m, 6 H), 1.32 (d,

$J = 6.8 \text{ Hz}$, 4 H); LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 473$.

实施例 196

2,2-二氟-3-(2-(4-(4-(7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶-6-基)氧基)甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)丙-1-醇

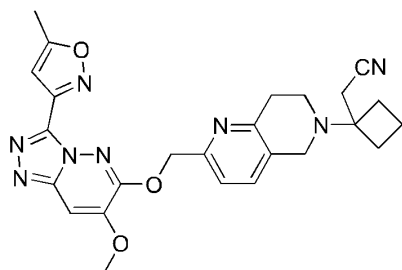


将 2,2-二氟丙烷-1,3-二醇 (cas: 428-63-7, 150 mg, 1.34 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 0 摄氏度下, 依次滴加三乙胺 (500 mg, 5 mmol) 和三氟甲基磺酸酐 (280mg, 1 mmol), 室温下搅拌 4h, 然后加入 3-(7-甲氧基-6-(((5,6,7,8-四氢-1,6-萘吡啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-5-甲基异噁唑 (80 mg, 0.20 mmol), 室温下搅拌 16 小时, 制备板制备得标题化合物 (8mg, 8%), 外观为浅黄色固体。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 7.48 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.80 (d, $J = 0.8 \text{ Hz}$, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.91 (s, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.13 - 3.04 (m, 6 H), 2.56 (d, $J = 0.8 \text{ Hz}$, 3 H); LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 488$.

实施例 197

2-(2-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶-6-基)氧基)甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)环丁基)乙腈

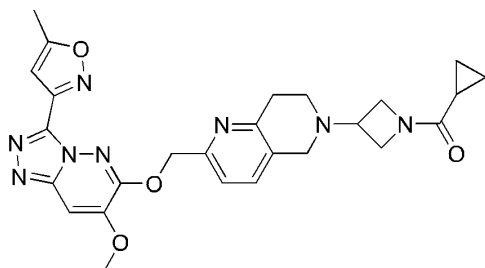


将 3-(7-甲氧基-6-(((5,6,7,8-四氢-1,6-萘吡啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-5-甲基异噁唑 (100mg, 0.25mmol), 2-环亚丁基乙腈 (CAS: 27784-69-6, 100mg, 1mmol) 和三乙胺 (200mg, 2mmol) 溶于 10mL 甲醇中, 然后加热至 80 摄氏度搅拌过夜。浓缩反应液, 制备板纯化 (二氯甲烷: 甲醇=10:1), 得到白色固体标题化合物 (22mg, 18%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.68 - 7.79 (m, 1 H) 7.51 - 7.58 (m, 1 H) 7.35 - 7.43 (m, 1 H) 6.91 - 7.00 (m, 1 H) 5.42 - 5.50 (m, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 3.61 - 3.71 (m, 2 H) 2.88 (br. s., 4 H) 2.73 - 2.80 (m, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 2.09 - 2.19 (m, 2 H) 1.94 - 2.03 (m, 2 H) 1.82 - 1.91 (m, 1 H) 1.72 - 1.80 (m, 1 H); LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 487$.

实施例 198

环丙基(3-(2-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧基)甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)氮杂环丁烷-1-基)甲酮

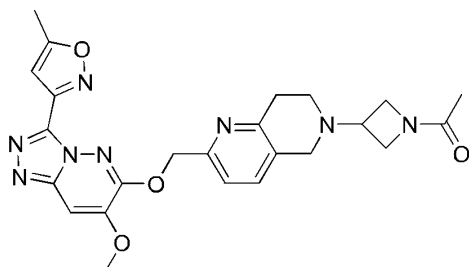


将3-(6-(((6-(氮杂环丁烷-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘吡啶-2-基)甲氧基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑盐酸盐(100mg, 0.22mmol)溶于10mL 二氯甲烷中,加入三乙胺(1mL)和环丙烷甲酰氯(CAS:4023-34-1,330mg, 0.33mmol)室温搅拌2小时。加氯化铵水溶液,用二氯甲烷萃取,分离,浓缩,制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1),得到白色固体标题化合物(16mg, 14%)。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d_6) δ ppm 7.37 - 7.53 (m, 2 H) 7.24 (br. s., 1 H) 6.81 (s, 1 H) 5.60 (s, 2 H) 4.34 - 4.42 (m, 1 H) 4.23 (br. s., 1 H) 4.13 (t, $J=8.56$ Hz, 1 H) 3.95 - 4.04 (m, 4 H) 3.54 - 3.68 (m, 2 H) 3.40 - 3.49 (m, 1 H) 3.07 - 3.16 (m, 2 H) 2.81 (t, $J=5.62$ Hz, 2 H) 2.57 (s, 3 H) 1.42 (br. s., 1 H) 0.97 (br. s., 2 H) 0.76 (d, $J=6.85$ Hz, 2 H); LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 517$

实施例 199

1-(3-(2-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧基)甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮

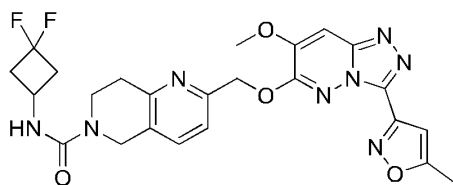


将3-(6-(((6-(氮杂环丁烷-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘吡啶-2-基)甲氧基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑盐酸盐(100mg, 0.22mmol)溶于10mL 二氯甲烷中,加入三乙胺(1mL)和乙酸酐(300mg, 0.33mmol)室温搅拌2小时。加氯化铵水溶液,用二氯甲烷萃取,分离,浓缩,制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1),得到白色固体标题化合物(36mg, 33%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.49 - 7.61 (m, 1 H) 7.39 - 7.45 (m, 1 H) 6.92 - 7.03 (m, 1 H) 5.53 - 5.54 (m, 1 H) 5.42 - 5.55 (m, 2 H) 4.15 - 4.21 (m, 1 H) 4.03 - 4.08 (m, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 3.88 - 3.94 (m, 1 H) 3.72 - 3.78 (m, 1 H) 3.52 - 3.62 (m, 2 H) 3.23 - 3.28 (m, 1 H) 2.88 - 2.97 (m, 2 H) 2.66 - 2.79 (m, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 1.76 (s, 3 H); LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 491$

实施例 201 (方法 J)

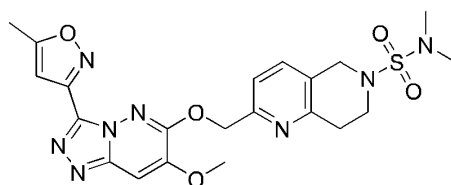
N-(3,3-二氟环丁基)-2-((((7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶-6-基)氧基)甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酰胺



冰浴下将 3-(7-甲氧基-6-(((5,6,7,8-四氢-1,6-萘吡啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-5-甲基异噁唑盐酸盐(233 mg, 0.54mmol)、三乙胺(154mg, 1.5mmol)和二氯甲烷(3 mL)混合搅拌, 再将其滴加到 3,3-二氟环丁胺盐酸盐(144mg, 1.0mmol), 三光气(99mg, 0.33mmol)、三乙胺(250mg, 2.5mmol)和二氯甲烷(3mL)搅拌混合物中, 加毕, 搅拌过夜, 反应液加水, 分液, 有机层直接柱层析分离得到白色固体标题化合物(53mg)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.44 - 2.60 (m, 5 H) 2.94 - 3.09 (m, 4 H) 3.72 (t, J=5.87 Hz, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 4.21 (br. s., 1 H) 4.61 (s, 2 H) 5.07 (d, J=5.87 Hz, 1 H) 5.60 (s, 2 H) 6.80 (s, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.44 - 7.59 (m, 2 H); LC-MS: m/z [M+H]⁺=527.

实施例 205 (方法 K)

2-((((7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶-6-基)氧基)甲基)-N,N-二甲基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-磺酰胺



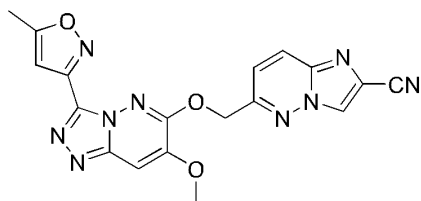
3-(7-甲氧基-6-(((5,6,7,8-四氢-1,6-萘吡啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-5-甲基异噁唑盐酸盐(100mg, 0.25mmol), 三乙胺(150mg, 1.5mmol)和二甲基氨磺酰氯(73 mg, 0.51mmol)加到DCM(4 mL)室温搅拌过夜。反应液直接爬制备板分离纯化(二氯甲烷/甲醇=10/1)得标题化合物(25 mg, 24%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.62 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.12 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.84 (s, 6 H), 2.56 (s, 3 H). LC-MS: m/z [M+H]⁺

=501.

实施例211 (方法L)

6-((((7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶-6-基)氧基)甲基)咪唑[1,2-b]吡啶-2-腈

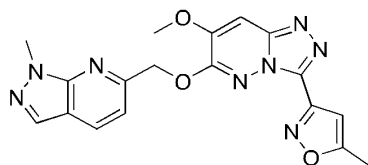


在氮气保护，室温条件下，将 6-(羟甲基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-2-腈（60 mg, 0.34 mmol）用四氢呋喃（3 mL）溶解，加入叔丁醇钾，室温下搅拌 15 分钟，加入 3-(6-氯-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑（68 mg, 0.26 mmol），反应液搅拌 2 小时。反应结束，反应液浓缩，残留物通过柱层析（二氯甲烷/甲醇=10/1）纯化得到标题产物（7.5 mg，白色固体）产率 5%。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 404$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.23 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。

实施例 220

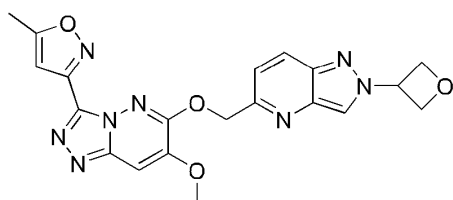
3-(7-甲氧基-6-(((1-甲基-1H-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑



将 3-(7-甲氧基-6-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘吡啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑盐酸盐(150 mg, 0.56 mmol)，(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-基)甲醇(92 mg, 0.56 mmol)，磷酸钾（179 mg, 0.85 mmol）和乙腈（5 mL）分别加入到反应瓶中，50 度反应过夜，过滤反应液，滤饼水洗得到白色固体标题化合物(87 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.58 (br. s., 3 H) 3.93 (br. s., 3 H) 4.06 (br. s., 3 H) 5.65 (br. s., 2 H) 7.03 (br. s., 1 H) 7.68 (br. s., 1 H) 8.16 (br. s., 1 H) 8.51 (br. s., 1 H) 8.82 (br. s., 1 H); LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 393$ 。

实施例 226 (方法 M)

3-(7-甲氧基-6-((2-(氧杂环丁-3-基)-2H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑



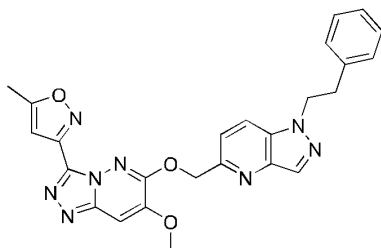
将 (2-(氧杂环丁-3-基)-2H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)甲醇(20 mg, 0.1 mmol)加入四氢呋喃 (4 mL) 中，加入氢化钠(12 mg, 0.5 mmol)，室温下搅拌 5 分钟，然后将 3-(6-氯-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]

哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑(27 mg, 0.1 mmol)加入反应液中, 常温反应1小时。反应液直接薄层析纯化(二氯甲烷/无水甲醇=20/1)得到白色固体标题化合物 (23.6 mg, 55.7%)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.51 - 2.54 (m, 3 H) 3.96 - 4.01 (m, 3 H) 4.99 - 5.07 (m, 4 H) 5.60 - 5.65 (m, 2 H) 5.90 - 5.97 (m, 1 H) 6.91 - 6.94 (m, 1 H) 7.51 - 7.56 (m, 1 H) 7.72 - 7.76 (m, 1 H) 8.19 - 8.25 (m, 1 H) 8.81 - 8.84 (m, 1 H); LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 435.

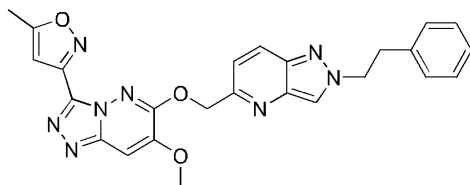
实施例 229

3-(7-甲氧基-6-((2-苯乙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑



实施例 230

3-(7-甲氧基-6-((2-苯乙基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑



实验操作同3-(7-甲氧基-6-((2-(氧杂环丁-3-基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑, 原料(2-苯乙基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)甲醇/(1-苯乙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)甲醇混合(500 mg, 1.98mmol), 3-(6-氯-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑(525 mg, 1.98 mmol)得到黄色固体混合标题化合物(360 mg),然后制备得到白色固体标题化合物3-(7-甲氧基-6-((2-苯乙基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑(52 mg, 5.5%).

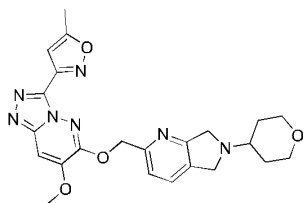
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.54 (s, 3 H) 3.33 (t, J=7.09 Hz, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 4.69 (t, J=7.09 Hz, 2 H) 5.72 (s, 2 H) 6.79 (s, 1 H) 7.08 (d, J=6.36 Hz, 2 H) 7.23 (d, J=5.38 Hz, 3 H) 7.25 - 7.26 (m, 1 H) 7.59 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.12 (d, J=8.80 Hz, 1 H); LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 483

白色固体标题化合物3-(7-甲氧基-6-((2-苯乙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异噁唑 (152 mg, 16%). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.57 (s, 3 H) 3.21 (t, J=7.09 Hz, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 4.60 (t, J=7.09 Hz, 2 H) 5.74 (s, 2 H) 6.79 (s, 1 H) 7.03 (d, J=5.87 Hz, 2 H) 7.13 - 7.19 (m, 3 H) 7.21 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.26 (s, 1 H), LC-MS:

m/z [M+H]⁺ = 483.

实施例253 (方法N)

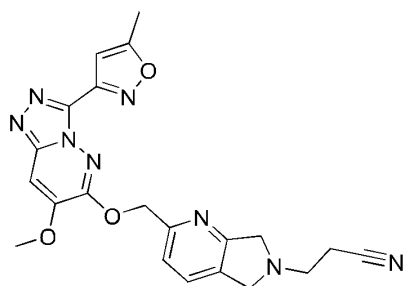
3-(7-甲氧基-6-(((6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]呋喃-3-基)-5-甲基异噁唑



将 3-(6-((6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)甲氧基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]呋喃-3-基)-5-甲基异噁唑 (30 mg, 0.079 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 滴入 50 mg 醋酸, 再加入四氢-4H-吡喃-4-酮 (32 mg, 0.32 mmol), 室温反应 30 分钟, 再加入醋酸硼氢化钠 (67 mg, 0.316 mmol), 室温反应 3 小时。反应结束后向反应液中滴加饱和碳酸氢钠水溶液, 至溶液 pH 为弱碱性。过滤得到标题化合物粗品, 经过柱层析 (二氯甲烷/甲醇= 10/1), 得到灰白色标题化合物固体 (22 mg, 71%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 464。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.05 (d, J = 8.9 Hz, 6H), 4.00 (s, 3H), 3.47 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.91 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 10.1 Hz, 2H)。

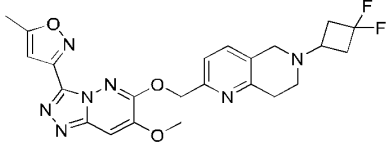
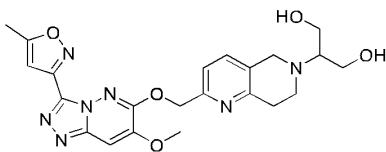
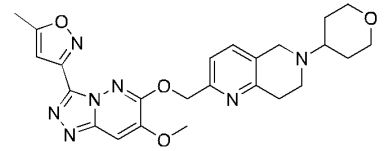
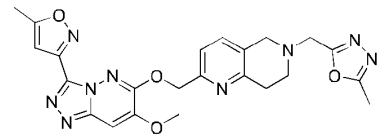
实施例 256

3-(2-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]呋喃-6-基)氧基)甲基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)丙腈



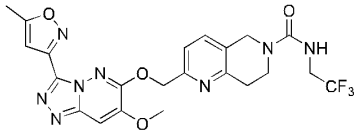
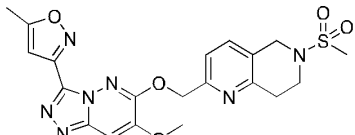
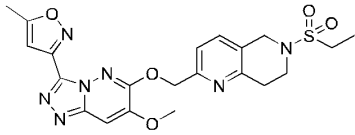
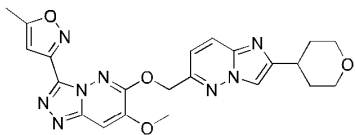
将 3-(6-((6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)甲氧基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]呋喃-3-基)-5-甲基异噁唑 (30 mg, 0.079 mmol), 溶于乙醇 (2 mL) 中滴入三乙胺 (50 mg, 0.49 mmol), 再加入丙烯腈 (21 mg, 0.316 mmol), 微波 100°C 反应 30 分钟, 经过柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1), 得到灰白色固体标题化合物 (20 mg, 58%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 433。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.10 (s, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.11 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H)。

实施 例	结构	合 成	质谱 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
---------	----	--------	--------------------------	------------------------------

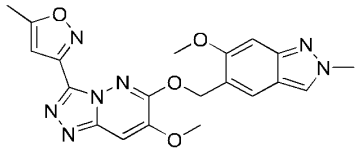
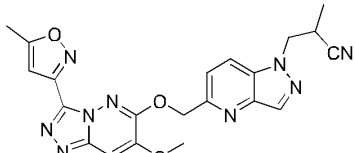
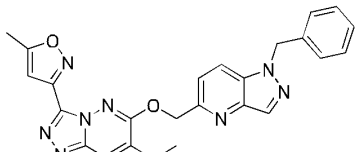
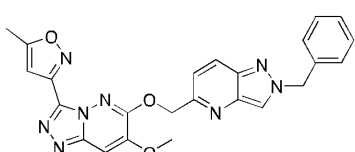
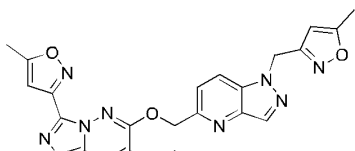
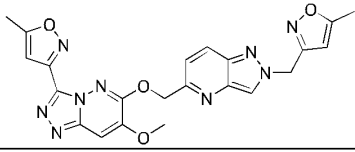
		方 法		
184		H	484	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 2.55 (s, 3 H) 2.69 (br. s., 2 H) 2.77 (br. s., 1 H) 2.90 (br. s., 2 H) 3.55-3.40 (m, 4H) 3.62 (s, 3 H) 3.97 (br. s., 2 H) 5.47 (s, 2 H) 6.96 (br. s., 1 H) 7.40 (br. s., 1 H) 7.54 (br. s., 1 H) 7.71 (br. s., 1 H)
185		H	468	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.68 - 7.78 (m, 1 H) 7.47 - 7.56 (m, 1 H) 7.33 - 7.41 (m, 1 H) 6.92 - 7.01 (m, 1 H) 5.37 - 5.50 (m, 2 H) 4.33 - 4.45(m, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 3.82 - 3.92 (m, 2 H) 3.49 - 3.64 (m, 4 H) 2.97 - 3.03 (m, 2 H) 2.84 - 2.91 (m, 2 H) 2.68 - 2.75 (m, 1 H) 2.55 (s, 3 H)
186		H	478	(400MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.44(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.39(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.05-4.08 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.39-3.45 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.06-3.09(t, J=5.6Hz, 2H), 2.95-2.97 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.71-2.73 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.68-1.86 (m, 4H)
188		I	490	(400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.44 - 7.49 (m, 1 H) 7.38 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.20 - 7.23 (m, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 5.58 (s, 2 H) 4.00 - 4.02 (m, 3 H) 3.99 (s, 2 H) 3.78 (s, 2 H) 3.08 - 3.15 (m, 2 H) 2.97 - 3.04 (m, 2 H) 2.57 (s, 3 H) 2.53 - 2.56 (m, 3 H)

189		I	505	(400 MHz, CHLOROFORM-d ₆) δ ppm 7.45 (s, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 5.59 (s, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 3.83 (s, 2 H) 3.52 (d, J=5.38 Hz, 4 H) 3.38 (s, 2 H) 3.11 (d, J=5.38 Hz, 2 H) 3.01 (br. s., 2 H) 2.58 (s, 3 H) 1.92 - 1.99 (m, 2 H) 1.83 - 1.90 (m, 2 H)
190		B	480	(400 MHz, CHLOROFORM-d ₆) δ ppm 7.40 (q, J=7.83 Hz, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 5.58 (s, 2 H) 4.00 (s, 3 H) 3.88 (s, 2 H) 3.37 (br. s., 2 H) 3.36 (s, 3 H) 3.04 (d, J=4.89 Hz, 2 H) 2.98 (d, J=4.89 Hz, 2 H) 2.58 (s, 3 H) 1.18 (s, 6H)
191		B	475	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.71 - 7.77 (m, 1 H) 7.65 - 7.70 (m, 1 H) 7.43 - 7.50 (m, 1 H) 6.94 - 7.01 (m, 1 H) 6.12 - 6.17 (m, 1 H) 5.43 - 5.54 (m, 2 H) 4.39 - 4.46 (m, 2 H) 3.96 - 3.98 (m, 3 H) 3.60 - 3.65 (m, 2 H) 2.91 - 3.01 (m, 2 H) 2.53 - 2.55 (m, 3 H) 2.24 - 2.30 (m, 3 H)
193		I	479	(400 MHz, CHLOROFORM-d ₆) δ ppm 7.44 - 7.50 (m, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 5.59 (s, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 3.80 (s, 2 H) 3.43 (s, 2 H) 3.11 (s, 4 H) 2.98 (s, 6 H) 2.58 (s, 3 H)
200		H	478	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 4.55 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.40 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.01

				(s, 3 H), 3.58 (s, 2 H), 3.09 - 3.02 (m, 2 H), 2.79 - 2.72 (m, 4 H), 2.57 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H)
202		J	507	(400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 2.56 (s, 3 H) 3.08 (t, J=5.62 Hz, 2 H) 3.28 - 3.36 (m, 4 H) 3.59 (t, J=5.62 Hz, 2 H) 3.66 - 3.75 (m, 4 H) 4.00 (s, 3 H) 4.44 (s, 2 H) 5.58 (s, 2 H) 6.79 (s, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.46 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=7.83 Hz, 1 H)
203		J	465	(400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 2.56 (s, 3 H) 2.89 (s, 6 H) 3.07 - 3.12 (m, 2 H) 3.56 (t, J=5.38 Hz, 2 H) 4.00 (s, 3 H) 4.40 (s, 2 H) 5.59 (s, 2 H) 6.80 (s, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.40 - 7.60 (m, 2 H)
204		J	533	(400 MHz, CDCl ₃) = 7.62 - 7.47 (m, 2 H), 7.25 - 7.24 (m, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.98 - 3.88 (m, 2 H), 3.63 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.16 - 3.11 (m, 2 H), 3.09 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H)
206		K	478	(400 MHz, CDCl ₃) = 7.57 - 7.46 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.96 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.07 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 1.32 (s, 9 H)
207		J	501	(400MHz, CHLOROFORM-d) d = 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 5.73 (br. s., 1 H), 5.61 (s, 2 H), 4.96 (br. s., 1 H), 4.64 (s, 2 H), 4.02

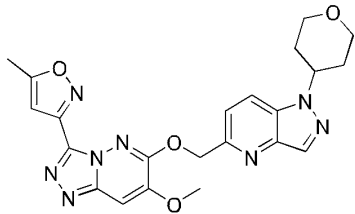
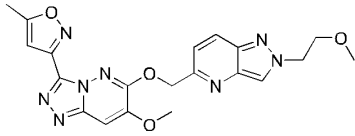
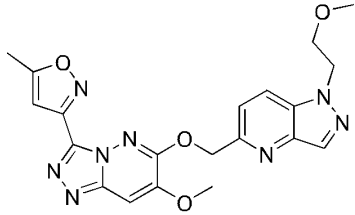
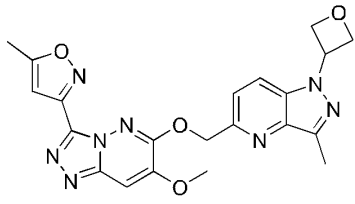
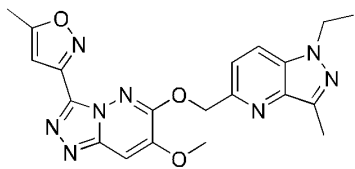
				(s, 3 H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.63 (d, J = 18.1 Hz, 2 H), 3.10 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 2.58 (s, 3 H)
208		J	519	(400MHz, CHLOROFORM-d) d = 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 4.93 (br. s., 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.97 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 3.76 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.11 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 2.58 (s, 3 H)
209		K	472	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.63 - 7.77 (m, 2 H) 7.49 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 5.48 (s, 2 H) 4.42 (s, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 3.54 (t, J=5.62 Hz, 2 H) 3.01(t, J=5.62 Hz, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 2.54 (s, 3 H)
210		K	486	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.74 (s, 1 H) 7.64 - 7.71 (m, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 1 H) 6.92 - 7.01 (m, 1 H) 5.49 (s, 2 H) 4.48 (s, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 3.61 (br. s., 2 H) 3.12 - 3.19 (m, 2 H) 2.93 - 3.04 (m, 2 H) 2.55 (s, 3 H) 1.22 (d, J=6.85 Hz, 3 H)
212		B	463	(400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 1.71 - 1.82 (m, 2 H) 1.94 (d, J=13.21 Hz, 2 H) 2.49 (s, 3 H) 2.97 (br. s., 1 H) 3.50 (t, J=11.25 Hz, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 3.98 (d, J=12.23 Hz, 2 H) 5.60 (s, 2 H) 6.72 (s, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.40 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.83 (d, J=9.29 Hz, 1 H)

213		B	423	(400MHz ,CHLOROFORM-d) d = 7.97 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.70 (s, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H)
214		B	422	(400MHz, CHLOROFORM-d) d = 8.11 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 5.71 (s, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.67 (td, J = 7.0, 13.8 Hz, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 6 H)
215		B	464	(400MHz ,CHLOROFORM-d) d = 8.12 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 5.72 (s, 2 H), 4.18 - 4.10 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.70-3.64 (m, J = 2.0 Hz, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.30 - 2.16 (m, 2 H), 2.13 - 2.04 (m, 2 H)
216		B	394	(400MHz , CHLORO FORM-d) d = 8.10 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.28 (br. s., 1 H), 6.78 (s, 1 H), 5.72 (s, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H).
217		B	464	(400MHz ,CHLOROFORM-d) d = 8.78 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 5.74 (s, 2 H), 4.11 - 3.99 (m, 5 H), 3.64-3.55 (m, 2 H), 3.28 - 3.15 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.0-2.04 (m, 4 H).
218		L	422	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.02 (s,

				3H), 3.93 (m, 6H), 2.57 (s, 3H)
219		L	422	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.75 (m, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)
221		B	446	(400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.29 (s, 1 H) 7.89 - 7.96 (m, 1 H) 7.80 - 7.87 (m, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 5.77 (s, 2 H) 4.45 - 4.69(m, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 3.30 - 3.44 (m, 1 H) 2.57 (s, 3 H) 1.38 (d, <i>J</i> =6.85 Hz, 3 H)
222		M	469	(400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 2.55 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 5.60 (s, 2 H) 5.75 (s, 2 H) 6.78 (s, 1 H) 7.15 - 7.23 (m, 3 H) 7.27 - 7.33 (m, 3 H) 7.69 (s, 2 H) 8.28 (s, 1 H)
223		M	469	(400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 2.52 (s, 3 H) 3.99 - 4.03 (m, 3 H) 5.62 (s, 2 H) 5.71 (s, 2 H) 6.76 (s, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.28 - 7.32 (m, 2 H) 7.33 - 7.40 (m, 3 H) 7.57 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 1 H) 8.10 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H)
224		B	474	(400 MHz, CDCl ₃) = 8.22 (s, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 5.71 (s, 2 H), 5.56 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H)
225		B	474	(400 MHz, CDCl ₃) = 8.28 (s, 1 H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.78 (s, 1

				H), 5.96 (s, 1 H), 5.79 - 5.61 (m, 4 H), 4.02 (s, 3 H), 2.62 - 2.32 (m, 6 H)
227		M	435	(400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 2.52 - 2.56 (m, 3 H) 3.94 - 4.00 (m, 3 H) 4.96 - 5.04 (m, 4 H) 5.63 - 5.68 (m, 2 H) 6.05 - 6.09 (m, 1 H) 6.93 - 6.96 (m, 1 H) 7.68 - 7.74 (m, 2 H) 8.22 - 8.26 (m, 1 H) 8.45 - 8.48 (m, 1 H)
228		M	432	(400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 2.51 (s, 3 H) 2.98 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 4.62 (t, J=6.36 Hz, 2 H) 5.71 (s, 2 H) 6.75 (s, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H)
231		M	449	(400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 2.47 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 2.58 - 2.67 (m, 1 H) 4.01 (s, 3 H) 4.13 - 4.28 (m, 4 H) 5.29 (br. s., 1 H) 5.72 (s, 2 H) 6.78 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.57 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H)
232		M	449	(400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 2.57 (s, 5 H) 4.01 (s, 5 H) 4.12 - 4.22 (m, 2 H) 4.22 - 4.29 (m, 1 H) 5.78 (s, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.77 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H)
233		H	448	(400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 2.54 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 3.72 - 3.78 (m, 2 H) 4.02 (s, 5 H) 5.25 - 5.30 (m, 1 H) 5.73 (s, 2 H) 6.79 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.56 - 7.63 (m, 1 H) 8.10 - 8.14 (m, 1 H) 8.34 (s, 1 H)

234		H	448	(400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 2.58 (s, 6 H) 3.81 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 4.00 (s, 3 H) 4.06 (t, J=7.58 Hz, 2H) 5.34 (t, J=7.34 Hz, 1 H) 5.77 (s, 2H) 6.81 (s, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.79 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H)
235		M	421	(400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 1.64 (d, J=6.85 Hz, 6 H) 2.52 (s, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 4.80 (dt, J=13.33, 6.79 Hz, 1 H) 5.69 (s, 2 H) 6.74 (s, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.53 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H)
236		M	421	(400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 1.59 (d, J=6.85 Hz, 6 H) 2.55 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 4.83 (dt, J=13.21, 6.60 Hz, 1 H) 5.75 (s, 2 H) 6.79 (s, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.71 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H)
237		M	393	(400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 2.56 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 4.28 (s, 3 H) 5.73 (s, 2 H) 6.78 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.06 - 8.12 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H)
238		M	463	(400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 2.19 - 2.31 (m, 4 H) 2.55 (s, 3 H) 3.61 (t, J=11.00 Hz, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 4.18 (d, J=11.25 Hz, 2 H) 4.62 - 4.74 (m, 1 H) 5.72 (s, 2 H) 6.77 (s, 1 H) 7.20 - 7.24 (m, 1 H) 7.58 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=8.80 Hz,

				1 H) 8.24 (s, 1 H)
239		M	463	(400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 1.97 (d, J=12.72 Hz, 2 H) 2.32 - 2.46 (m, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 3.60 (t, J=11.98 Hz, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 4.16 (d, J=10.76 Hz, 2 H) 4.64 (t, J=11.49 Hz, 1 H) 5.77 (s, 2 H) 6.80 (s, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.75 - 7.81 (m, 1 H) 7.84 - 7.90 (m, 1 H) 8.24 (s, 1 H)
240		M	437	(400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 2.54 (br. s., 3 H) 3.32 (br. s., 3 H) 3.87 (br. s., 2 H) 4.00 (br. s., 3 H) 4.61 (br. s., 2 H) 5.71 (br. s., 2 H) 6.77 (br. s., 1 H) 7.18 - 7.23 (m, 1 H) 7.56 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.29 (br. s., 1 H)
241		M	437	(400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 2.55 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 3.80 (t, J=5.14 Hz, 2 H) 4.00 (s, 3 H) 4.54 (t, J=5.14 Hz, 2 H) 5.76 (s, 2 H) 6.78 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.72 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H)
242		L	449	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.68 (m, 1H), 5.24 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.13 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)
243		L	421	(400 MHz, CDCl ₃) 7.74 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.37 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.49

				(t, $J = 6.7$ Hz, 3H).
244		L	421	(400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.45 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.55 (m, 3H)
245		B	449	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.24 (s, 1 H), 7.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 5.10 - 5.04 (m, 1 H), 4.26 - 4.17 (m, 2 H), 4.03 (dd, $J = 5.9, 10.3$ Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.90 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 2.66 (s, 1 H), 2.57 - 2.56 (m, 3 H), 2.24 - 2.15 (m, 1 H)
246		B	449	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.23 (s, 1 H), 8.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.77 (s, 2 H), 5.50 (dt, $J = 2.9, 5.1$ Hz, 1 H), 4.27 - 4.19 (m, 1 H), 4.18 - 4.12 (m, 1 H), 4.12 - 4.06 (m, 1 H), 4.05 - 3.98 (m, 4 H), 2.68 - 2.60 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.31 - 2.22 (m, 1 H).
247		B	463	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.17 (s, 1 H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.24 (br. s., 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.77 (s, 2 H), 4.87 (br. s., 1 H), 4.17 (d, $J = 10.8$ Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.67 (t, $J = 11.5$ Hz, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.26 - 2.13 (m, 4 H)

248		B	463	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.25 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 4.45 (br. s., 1 H), 4.15 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.58 (t, J = 12.0 Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 2.25 - 2.05 (m, 4 H)
249		B	407	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.16 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.76 (s, 2 H), 4.38 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 1.57 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)
250		B	434	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.84 - 6.81 (m, 2 H), 5.76 (s, 2 H), 5.55 - 5.48 (m, 1 H), 5.20 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 5.08 - 5.04 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H)
251		B	462	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.48 (br. s., 2 H), 7.21 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.66 (br. s., 1 H), 5.66 (s, 2 H), 4.39 (br. s., 1 H), 4.09 (d, J = 9.3 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.59 - 3.53 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.13 - 2.01 (m, 2 H), 1.98 - 1.92 (m, 2 H)

252		B	462	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.49 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 5.74 (s, 2 H), 5.11 - 5.02 (m, 1 H), 4.12 (d, J = 10.8 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.66 (t, J = 11.7 Hz, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.12 - 2.00 (m, 4 H)
254		N	450	(400 MHz, CDCl ₃ & CD ₃ OD) δ 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.99 (m, 6H), 3.93 (m, 1H), 3.90 – 3.83 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H)
255		N	436	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.81 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.75 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.04 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)
257		N	447	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.56 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.00 (m, 7H), 2.92 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 1.95 (m, 2H)
258		L	449	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.82 – 5.74 (m, 3H), 5.35 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)

生物学实验方法:

近期的研究表明, GABA_A受体介导了至少2种抑制模式, 时相型 (phasic inhibition) 和紧张型抑制 (tonic inhibition)。当 GABA 以毫摩尔级浓度增加时, GABA_A受体迅速去敏化, 对 GABA 低亲和力, 形成时相型抑制。当 GABA 以几百纳摩尔至几十微摩尔的浓度激活 GABA_A受体时, 高亲和力突触外的 GABA_A受体介导了紧张型抑制, 调节神经兴奋性和信号传递。

(Farrant M et al. (2005) Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA(A) receptors. Nat Rev Neurosci 6:215–229Y)。Yeung JY et al 披露低浓度的 GABA 更易激活 $\alpha 5$ -GABA_A受体 (Yeung JY et al (2003) . Tonically activated GABA_A receptors in hippocampal neurons are high-affinity, low-conductance sensors for extracellular GABA. Mol Pharmacol; 63: 2–8)。K. Y. LEE,报道在培养 24 小时的分离的 DRG 细胞上检测到了低浓度 GABA 激活的持续的高亲和力的 GABA_A电流, 20 μ M GABA 激活的高亲和力的 GABA_A电流达约 100 pA/pF。(Lee KY et al. Upregulation of high-affinity GABA(A) receptors in cultured rat dorsal root ganglion neurons. Neuroscience 208 (2012) 133–142)。2013 年 I. Lecker 等披露 $\alpha 5$ -GABA_A受体反向激动剂 L-655,708 剂量依赖性的抑制低浓度 GABA(5, 50 和 500 nM)引起的电流, 当 GABA 浓度增至 1 μ M 时, 最高浓度的 L-655,708 仅能抑制 15%的电流, 当 GABA 浓度继续增加时, L-655,708 对 GABA 引起的电流没有抑制作用。(I. Lecker et al (2013) . Potentiation of GABA_A receptor activity by volatile anaesthetics is reduced by $\alpha 5$ -GABA_A receptor-preferring inverse agonists. British Journal of Anaesthesia 110 (S1): i73–i81)。

细胞水平筛选

本发明人通过电生理的方法检测待测药物对 $\alpha 5$ -GABA_A受体的反向激动效率。具体方法如下所示:

将 GABA_A受体的不同亚基表达在人肾上皮细胞系 293 (HEK293) 细胞系中。将所述细胞培养于培养基中, 将该种细胞作为用于筛选抑制疼痛药物的细胞模型。 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。在该实施例中, 本发明人建立了以下细胞模型: 将 $\alpha 5$ 亚基(蛋白序列见 GenBank 登录号 NM_000810.3)、 $\beta 3$ 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) 同时表达在 HEK293 细胞系中, 筛选出单克隆细胞株。这个细胞株包含 $\alpha 5$ -GABA_A受体, 且具有完整的 GABA_A受体功能。

表达 $\alpha 5$ -GABA_A受体的 HEK293 细胞单克隆稳转株培养在 10 cm 培养皿上, 待细胞长到 80%-90%进行传代。传代时, 先吸走培养基, 然后将 3 mL DPBS 磷酸缓冲盐(Gibco™)加入培养皿中, 将培养皿轻微摇晃, 再吸去 DPBS。加入 1 mL 胰酶 TrypLE Express, Gibco™, 在 37℃消化 1-2 分钟。然后加入 3 mL 完全培养基 (DMEM+10%FBS (Gibco™)) 将培养皿底面的细胞吹散, 转移至 15 mL 离心管 (Corning), 200 g 离心 3 分钟。弃上清, 加入 4 mL 完全培养基, 轻轻吹打, 将细胞重悬起来备用。如进行细胞传代, 将细胞悬液按 1:5 或 1:10 的比例稀释。如制

备电生理用细胞，将细胞悬液按照 1:12 的比例稀释后，加入放置有预先用 Poly-D-Lysine 处理过的玻片的 24 孔盘（Corning™）中，待细胞贴壁后进行试验。电生理用细胞培养时间不超过 48 小时。

药物浓度设定：药物筛选使用的药物终浓度均为 100 nM，GABA 浓度范围为 0.05μM。剂量-反向激动效率（%）试验使用的药物终浓度为 0.3 nM, 3nM, 10 nM, 30nM, 100nM 和 300nM。电生理试验采用全细胞膜片钳技术，该方法可参照文献(I. Lecker, Y. Yin, D. S. Wang and B. A. Orser, (2013)Potentiation of GABAA receptor activity by volatile anaesthetics is reduced byα5-GABAA receptor-preferring inverse agonists, British Journal of Anaesthesia 110 (S1): i73–i81)报道的方法。电生理用细胞外液成分如下：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)。信号采集使用 EPC 10 放大器以及 PatchMaster 软件(HEKA)。记录电极使用硼硅酸盐（borosilicate）玻璃拉制，电极电阻为 4~6 MΩ。胞外给药采用 ALA-VC3-8PP™系统。记录时，选取单个独立生长的细胞。记录过程中，细胞膜电位被钳制在-60 mV。试验时，先在胞外施加约 20 秒的细胞外液。待基线稳定后，将胞外液切换至 GABA。此时，可以检测到 GABA 引起的电流。大约 20~40 秒，待电流稳定后，将胞外液切换至相应的药物溶液，检测药物的效果。最后，将溶液切换至细胞外液，待基线回复到给药前水平终止试验。只有基线小于-120pA 且加药后能够回复的数据才会做后续分析。将 GABA 按照 0.05μM 的终浓度稀释在细胞外液中。然后，将药物按照所需浓度稀释到含有 GABA 的细胞外液中。

实验结果的分析采用 PatchMaster 软件。分析时，分别测量漏电流（I_{leak}）、加药前 GABA 电流（I_{pre}）和加药后 GABA 电流（I_{post}），药物效果由以下公式计算得到：反向激动效率（%）=100-100*（I_{post}- I_{leak}）/（I_{pre} - I_{leak}）。

化合物的筛选结果见表 1。

表 1

实施例	化合物反向激动效率%	实施例	化合物反向激动效率%	实施例	化合物反向激动效率%
1	41.9	61	45.8	121	37.4
2	26.6	62	35.7	122	31.9
3	37.1	63	24.2	123	36.7
4	40.8	64	40.0	124	43.9
5	31.5	65	55.4	125	41.8
6	42.2	66	62.0	126	38.3
7	30.1	67	58.0	127	41.8
8	57.8	68	51.3	128	41.2

9	40.6	69	50.0	129	45.8
10	37.1	70	31.7	130	39.9
11	35.4	71	40.7	131	52.2
12	29.6	72	54.3	132	57.3
13	29.0	73	34.5	133	36.9
14	19.4	74	40.4	134	30.4
15	45.8	75	44.3	135	39.5
16	31.1	76	41.6	136	37.3
17	47.7	77	44.8	137	47.2
18	23.0	78	43.4	138	42.9
19	35.4	79	47.6	139	49.0
20	42.9	80	47.2	140	49.3
21	36.3	81	45.9	141	40.6
22	22.1	82	47.9	142	50.2
23	41.2	83	39.9	143	49.6
24	35.0	84	39.6	144	42.0
25	34.1	85	57.3	145	51.3
26	41.7	86	41.8	146	33.4
27	42.0	87	39.7	147	39.8
28	35.4	88	32.5	148	69.6
29	66.9	89	47.2	149	71.7
30	29.4	90	64.9	150	46.2
31	34.1	91	47.8	151	55.8
32	41.6	92	52.8	152	39.3
33	40.4	93	36.5	153	49.4
34	38.0	94	32.9	154	45.2
35	39.3	95	48.1	155	50.1
36	25.9	96	38.8	156	40.5
37	42.1	97	32.6	157	46.8
38	32.0	98	38.0	158	53.1
39	36.5	99	33.7	159	50.4
40	39.0	100	35.3	160	49.3
41	39.4	101	32.9	161	53.1

42	44.9	102	47.3	162	36.6
43	44.2	103	43.9	163	45.2
44	44.8	104	48.2	164	33.9
45	42.4	105	49.3	165	49.8
46	48.7	106	60.4	166	49.9
47	45.2	107	39.3	167	42.5
48	34.7	108	54.9	168	37.5
49	37.2	109	47.3	169	40.7
50	38.8	110	58.6	170	32.9
51	46.2	111	59.6	171	53.1
52	38.0	112	52.4	172	47.6
53	48.8	113	36.7	173	58.8
54	43.5	114	36.0	174	43.5
55	25.1	115	32.9	175	36.0
56	21.6	116	44.9	176	50.1
57	17.6	117	32.3	177	56.5
58	38.5	118	63.7	178	36.7
59	35.7	119	35.9	179	39.0
60	45.8	120	42.6	180	65.4
181	59	206	44.7	234	53.2
182	53.8	207	49.3	235	43.5
183	55.8	208	52.2	236	54.8
184	33.9	209	48.8	237	57.9
185	45.6	210	43.4	239	48
186	56	211	64.7	241	51.3
187	50.4	212	72.6	242	54.7
188	52.4	213	59.5	243	50.5
189	52.4	214	34.9	244	75.1
190	38.3	215	36.8	246	46.6
191	44	216	52.1	247	60.4
192	40.8	217	45.6	248	31.4
193	32.6	220	51.8	249	51.2
194	41.5	222	44.3	250	47.4

195	45.8	224	46.7	252	42.2
196	50.8	225	74.4	253	56.1
198	55.9	226	45.9	254	39
199	56.8	227	61.5	255	45.4
200	37.4	228	44.7	256	40.2
201	48.3	229	30.8	257	50
202	57.4	230	57.2	258	54.7
203	63.6	231	40.3		
204	49.7	232	53.4		
205	52.5	233	41.3		

效果实施例 2 化合物溶解度

实验材料与设备：

50mM 磷酸盐缓冲液 pH=7.4：称取 0.39g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ，1.4025 g Na_2HPO_4 ，置于锥形瓶中，加水 240 ml，溶解并混匀，用 10 M NaOH 溶液调整 pH 到 7.4，转移到 250ml 的容量瓶中，用水稀释到刻度。

模拟肠液 FaSSIF：称取 54.76 mg FaSSIF-V2（Biorelevant, batch. V2FAS-0619-A, lot. V2FAS01）加至 15 ml 缓冲液中，溶解后补足溶液至 30 ml，室温下放置 1 小时后使用。

Waters e2695 HPLC 高效液相色谱，Mettler XSE105 分析天平。

实验方法：

先用 DMSO 配置 10 mM 储备液，用稀释剂（ACN：PB buffer50:50）稀释成 $1\ \mu\text{M}$ ~ $200\ \mu\text{M}$ 标曲溶液。

模拟肠液中的热力学溶解度（TS in FaSSIF）。各称取样品约 0.3 mg 加入 FaSSIF 溶液 1.5 mL，平行两份，1000 rpm 在 37℃ 振摇 4 小时，过滤，弃掉初滤液 1 mL，取续滤液 400 μL ，滤液用高效液相色谱仪（UV）检测。本发明化合物测试结果如下表 2 所示。

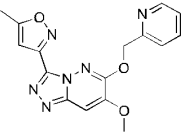
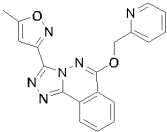
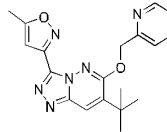
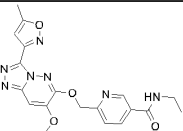
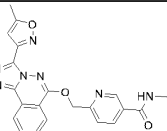
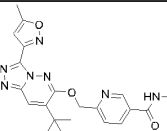
表 2

化合物编号	热力学溶解度 $\mu\text{g/mL}$	化合物编号	热力学溶解度 $\mu\text{g/mL}$	化合物编号	热力学溶解度 $\mu\text{g/mL}$	化合物编号	热力学溶解度 $\mu\text{g/mL}$
1	146.30	84	197.00	141	63.90	187	176.11
6	46.90	85	53.90	150	262.96	189	75.81
7	37.79	88	60.30	151	174.98	193	200.00
9	60.30	90	84.90	152	43.98	198	204.03
19	49.20	99	222.40	153	189.08	200	228.50
21	519.10	100	70.00	154	177.01	202	32.57

28	55.20	102	30.80	156	73.80	203	264.44
31	43.80	103	322.20	158	38.17	206	34.75
32	262.40	107	212.50	160	245.82	208	33.97
33	32.30	109	54.00	162	236.53	210	47.00
36	122.70	110	46.60	163	179.45	213	30.17
39	180.30	112	317.90	164	309.04	214	236.89
43	48.70	113	191.10	166	300.01	216	167.06
47	40.40	114	138.80	167	407.92	217	57.57
49	142.60	115	137.00	168	59.90	231	30.55
50	83.00	122	48.39	169	306.36	232	58.97
55	38.00	124	365.41	170	66.14	233	244.78
63	306.90	126	202.90	173	32.78	234	265.62
66	145.60	127	223.40	174	35.43	240	43.50
68	145.70	128	118.10	179	44.90	241	91.76
75	52.40	129	85.40	180	146.30	247	32.73
78	254.90	130	30.90	185	238.90	253	38.88
80	195.20	135	35.40	186	95.40		

磷酸盐缓冲液中的热力学溶解度(TS in PBS)。称取样品约 1mg, 加 50mM 磷酸盐缓冲液 (pH7.4) 1.5ml, 在室温下振荡 24 小时, 以确保样品达到饱和状态, 过滤, 滤液用高效液相色谱仪 (UV) 检测。本发明化合物和对比化合物用该方法测试, 结果如下表 3 所示:

表 3

化合物编号	热力学溶解度 μg/mL	对比化合物	热力学溶解度 μg/mL	对比化合物	热力学溶解度 μg/mL
 实施例 33	20.1	 α5IA-II	0.3	 2.6	2.6
 实施例 35	14.2	 CN106854207A 中化合物 07	0.8	 CN107344936A 中化合物 42	2.5

结论: 与三唑啉母核和 7-叔丁基三唑啉母核相比, 本发明化合物的热力学溶解度大幅增加,

可以显著降低临床前和临床研究中制剂开发难度，提高口服生物利用度。

效果实施例3 大鼠肝微粒体稳定性（RLM）实验

实验材料：

大鼠肝微粒体（Xenotech, 货号 R1000, 批号 1310030），100 mM 磷酸钾缓冲液(pH 7.4)，10 mM 氯化镁。

化合物准备：加 5 μ L 化合物 DMSO 母液（10 mM）于 495 μ L 甲醇，得到中间溶液，化合物浓度 100 μ M。再取中间溶液 50 μ L 溶于 450 μ L 磷酸钾缓冲液，得到终浓度 10 μ M 的测试液。

NADPH 再生系统（异柠檬酸脱氢酶的浓度 1 单位/mL）。

肝微粒体（终浓度 0.5 mg 蛋白/mL）。

反应终止液：含有 100 ng/mL Tolbutamide 和 100 ng/mL Labetalol 作为内标的冷乙腈。

实验方法：

（1）缓冲液的配制：

缓冲液 A：1.0L 含 1.0mM EDTA 的 0.1M 磷酸钾缓冲液

缓冲液 B：1.0L 含 1.0mM EDTA 的 0.1M 磷酸二钾缓冲液

缓冲液 C：0.1M 磷酸钾缓冲液，1.0mM EDTA，pH 7.4，用 700mL 缓冲液 B 和缓冲液 A 滴定，pH 计监测。

（2）对照品（酮色林）和受试物给药溶液浓度的配制：

5000 照给药溶液：分别将 10 μ 0 10mM DMSO 对照品储备液和受试物储备液加入到 190 μ L ACN 中。1.5uM 的给药溶液(含肝微粒体 0.75mg/ml)：湿冰上将 1.5 上将 g/ml μ M 给药溶液和 18.75 μ L 20 mg/mL 肝微粒体加入到 479.75 μ L 缓冲液 C 中。

（3）将 NADPH 加入到缓冲液 C 中得到 NADPH 储备液（6mM）。

（4）湿冰上分别取 30 μ L 1.5uM 的给药溶液(含肝微粒体 0.75mg/ml)，加入到测试板上不同时间点(0-, 5-, 15-, 30-, 45-min)的孔内。

（5）先将含有 IS 的 135 μ L ACN 加入到 0min 测试板的孔里，再加入 15 μ L NADPH 储备液（6mM）。

（6）其他时间点的测试板及 NADPH 储备液在 37°C 水浴中预热 5min。

（7）取 15 μ L NADPH 储备液（6mM）加入到预孵的测试板中，反应开始并计时。

（8）在 5min, 15min, 30min 和 45min，分别将含有 IS 的 135 μ L CAN 加入到对应的测试板内，试验结束。

（9）用振荡器(IKA, MTS 2/4)振摇测试板 10min (600 rpm/min)，然后离心 15min (Thermo Multifuge $\times$ 3R, 5594g)。

（10）每孔取 50 μ L 上清液加入到含有 50 μ L 超纯水（Millipore, ZMQS50F01）的 96 孔样品板中，用 LC/MS 分析样品。

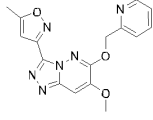
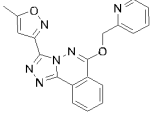
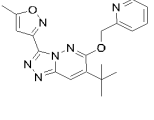
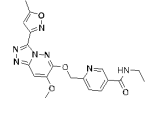
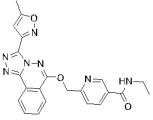
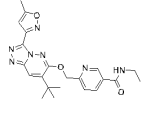
本发明化合物大鼠肝微粒体稳定性数据如下表 4 所示：

表 4

化合物编号	RLM μL/min/mg	化合物编号	RLM μL/min/mg	化合物编号	RLM μL/min/mg
84	0	154	1	187	15
128	6	160	6	211	5
129	14	166	0	213	10
151	1	183	5	253	10
152	23	185	9		
153	5	186	22		

本发明化合物与对比化合物大鼠肝微粒体稳定性数据如下表 5:

表 5

化合物编号	RLM μL/min/mg	对比化合物	RLM μL/min/mg	对比化合物	RLM μL/min/mg
 33	0.3	 α5IA-II	28.2		33.6
 35	11.4	 CN106854207A 中 化合物 07	26	 CN107344936A 中化合物 42	142.6

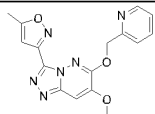
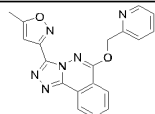
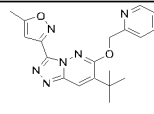
结论: 与三唑喹啉母核和 7-叔丁基三唑喹啉母核相比, 本发明化合物的大鼠肝微粒体稳定性更好, 可以显著降低体内清除率, 提高口服生物利用度。

效果实施例 4 大鼠药代动力学实验

通过大鼠药代动力学实验里的最大血药浓度 (C_{max}), 来评价化合物在大鼠体内的吸收情况。将试验化合物溶解后口服(po)灌胃给予雄性 SD 大鼠体内, 每组 3 只, 给药前禁食过夜。给予受试化合物后, 在 0.25、0.5、1.2、4.8 小时经颈静脉穿刺采血, 每个样品采集月 0.25ml。采用 LC-MS/MS 法测定血浆药物浓度, 使用 Phoenix WinNonlin7.0 计算药代动力学参数。给药剂量均为 10 mg/kg, 溶媒为 5%CMC-Na 水溶液。

通过大鼠药代动力学实验里的血浆和脑组织药物浓度比例, 来评价化合物进脑情况。将试验化合物溶解后口服(po)灌胃给予雄性 SD 大鼠体内, 每组 3 只, 给药前禁食过夜。给予受试化合物后, 在 0.5 小时经颈静脉穿刺采血, 每个样品采集月 0.25ml。同时取全脑。采用 LC-MS/MS 法测定血浆和脑组织药物浓度, 使用 Phoenix WinNonlin7.0 计算药代动力学参数。给药剂量均为 10 mg/kg, 溶媒为 5%CMC-Na 水溶液。下表 6 显示了本发明化合物和对比化合物的最大血药浓度和进脑比例 (脑组织/血浆浓度比例)。

表 6

化合物编号			
	33	α5IA-II	
最大血药浓度	1778 ng/mL	25.7 ng/mL	216 ng/mL
进脑比例	7%	151%	65.1%

结论：与三唑啉母核和 7-叔丁基三唑啉母核相比，本发明化合物的吸收更好，更有利于成药。
而且本发明化合物进脑比例更低，中枢神经系统（CNS）副作用更小。

本发明化合物的大鼠进脑比例（脑组织/血浆浓度比例）数据如下表 7：

表 7

化合物编号	进脑比例	化合物编号	进脑比例	化合物编号	进脑比例
84	0.45%	154	2.57%	187	2.93%
128	3.2%	160	4.41%	211	1.8%
129	4.7%	166	1%	213	1.79%
151	2%	183	1.83%	253	1.33%
152	2.43%	185	0		
153	2%	186	4.42%		

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。