

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480030650.5

[51] Int. Cl.

A61K 31/5025 (2006.01)  
C07D 237/32 (2006.01)  
C07D 237/34 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)

[43] 公开日 2006年11月29日

[11] 公开号 CN 1871008A

[22] 申请日 2004.10.15

[21] 申请号 200480030650.5

[30] 优先权

[32] 2003.10.21 [33] US [31] 60/513,046

[86] 国际申请 PCT/US2004/034466 2004.10.15

[87] 国际公布 WO2005/041971 英 2005.5.12

[85] 进入国家阶段日期 2006.4.18

[71] 申请人 默克公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 A·D·莱布萨克 B·穆诺兹

R·普拉茨托 S·文卡特拉曼

王波维 J·贡茨纳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 庞立志 黄可峻

权利要求书 13 页 说明书 99 页

[54] 发明名称

用于治疗神经病变性疼痛的三唑并 - 吡嗪化合物和它们的衍生物

[57] 摘要

本发明涉及使用三唑并 - 吡嗪化合物来治疗神经病变性疼痛的方法。本发明还涉及三唑并 - 吡嗪化合物来治疗精神病和心境障碍中的用途,例如在精神分裂症、焦虑症、抑郁症、躁郁症和恐慌症,以及治疗疼痛、帕金森病、认知功能障碍、癫痫、昼夜节律和睡眠障碍例如轮班作业引起的睡眠障碍和时差反应、药瘾、药物滥用、药物戒断(停药)及其它疾病中的用途。本发明还涉及与Ca通道的 $\alpha_2\delta-1$ 亚单元选择性结合的新型三唑并 - 吡嗪化合物。



自 N 和 O 的杂原子，其中杂芳基任选被甲基、甲氧基、羟基或卤素取代；

$R^2$  选自

(a) 氢，

(b)  $-C_{1-6}$  烷基，

(c) 5 或 6 元杂芳香环，其中杂环烷基或杂芳香环包括 1、2 或 3 个独立地选自 N 和 O 的杂原子，

(d) 芳基，和

(e)  $-NR^5R^6$ ；

$R^3$  选自

(a) 氢，

(b)  $-C_{1-6}$  烷基，

(c) 5 或 6 元杂芳香环，其中杂环烷基或杂芳香环包括 1、2 或 3 个独立地选自 N 和 O 的杂原子，

(d) 芳基，和

(e)  $-NR^5R^6$ ；

其中  $R^2$  和  $R^3$  选项 (a)、(b)、(c)、(d) 和 (e) 各自任选被一或两个选自甲基、甲氧基、卤素和羟基的取代基取代，

或  $R^2$  和  $R^3$  相连接，以使与它们所连接的原子一起形成选自苯基和环己基的环；

$R^4$  是  $-NH(C_{1-3}$  烷基芳基)，任选被一或两个选自卤素、羟基、 $-C_{1-6}$  烷基和  $-O-C_{1-6}$  烷基的取代基取代；

$R^7$  选自：

(a) 羟基，

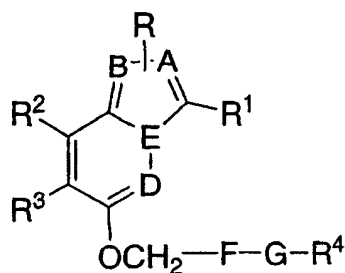
(b)  $N(CH_3)_2$ ，

(c) 芳基，

(d) 5 或 6 元杂芳香环，其中杂芳香环包括 1、2 或 3 个独立地选自 N 和 O 的杂原子，

其中  $R^7$  选项 (b)、(c) 和 (d) 任选被甲基、甲氧基、羟基或卤素取代。

2. 按照权利要求 1 的化合物，其为式 (I)



或其药学可接受的盐。

3. 按照权利要求 2 的化合物，其中：D 和 E 是 N。

4. 按照权利要求 2 的化合物，其中：

G 是亚甲基，其中亚甲基任选被选自甲基、乙基、异丙基和羰基的取代基取代。

5. 按照权利要求 2 的化合物，其中：

R<sup>1</sup> 选自：

- (a) 氢，
- (b) CF<sub>3</sub>，
- (c) 苯基，
- (d) -C<sub>1-3</sub> 烷基，
- (e) -C<sub>3-6</sub> 环烷基。

6. 按照权利要求 2 的化合物，其中：

R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 相连接，以使与它们所连接的原子一起形成选自苯基和环己基的环。

7. 按照权利要求 2 的化合物，其中：

R<sup>4</sup> 是 -NH (C<sub>1-3</sub> 烷基苯基)，任选被一或两个选自卤素、羟基、-C<sub>1-6</sub> 烷基和 -O-C<sub>1-6</sub> 烷基的取代基取代。

8. 按照权利要求 2 的化合物，其中，R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 中的至少一个是苯基。

9. 按照权利要求 2 的化合物，其中：

A 和 B 各自独立地选自 CH<sub>2</sub> 和 N；

D 和 E 各自独立地选自 N；

F 选自苯基和吡啶基；

G 是键或亚甲基，其中亚甲基任选被选自甲基、乙基、异丙基和羰基的取代基取代；

**R** 选自:

- (a) H,
- (b) CF<sub>3</sub>,
- (c) CH<sub>3</sub>;

**R**<sup>1</sup> 选自:

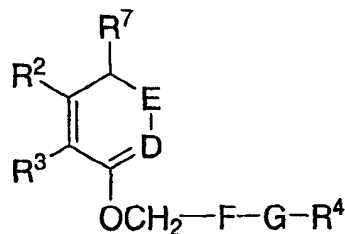
- (a) 氢,
- (b) CF<sub>3</sub>,
- (c) 苯基,
- (d) -C<sub>1-3</sub> 烷基;

**R**<sup>2</sup> 和 **R**<sup>3</sup> 相连接, 以使与它们所连接的原子一起形成选自苯基和环己基的环;

**R**<sup>4</sup> 是 -NH (C<sub>1-3</sub> 烷基苯基), 任选被一或两个选自卤素、羟基、-C<sub>1-6</sub> 烷基和 -O-C<sub>1-6</sub> 烷基的取代基取代。

10. 按照权利要求 1 的化合物, 其中:

在此方面内, 还存在一类式 (II) 的化合物:



(II)

或其药学可接受的盐。

11. 按照权利要求 10 的化合物, 其中: D 和 E 是 N。

12. 按照权利要求 10 的化合物, 其中:

G 是亚甲基, 其中亚甲基任选被选自甲基、乙基、异丙基和羰基的取代基取代。

13. 按照权利要求 10 的化合物, 其中:

**R**<sup>4</sup> 是 -NH (C<sub>1-3</sub> 烷基苯基), 任选被一或两个选自卤素、羟基、-C<sub>1-6</sub> 烷基和 -O-C<sub>1-6</sub> 烷基的取代基取代。

14. 按照权利要求 10 的化合物, 其中:

$R^7$  是任选被一或两个选自甲基、甲氧基、羟基和卤素的取代基取代的吡咯、吡啶或咪唑。

15. 按照权利要求 10 的化合物，其中：

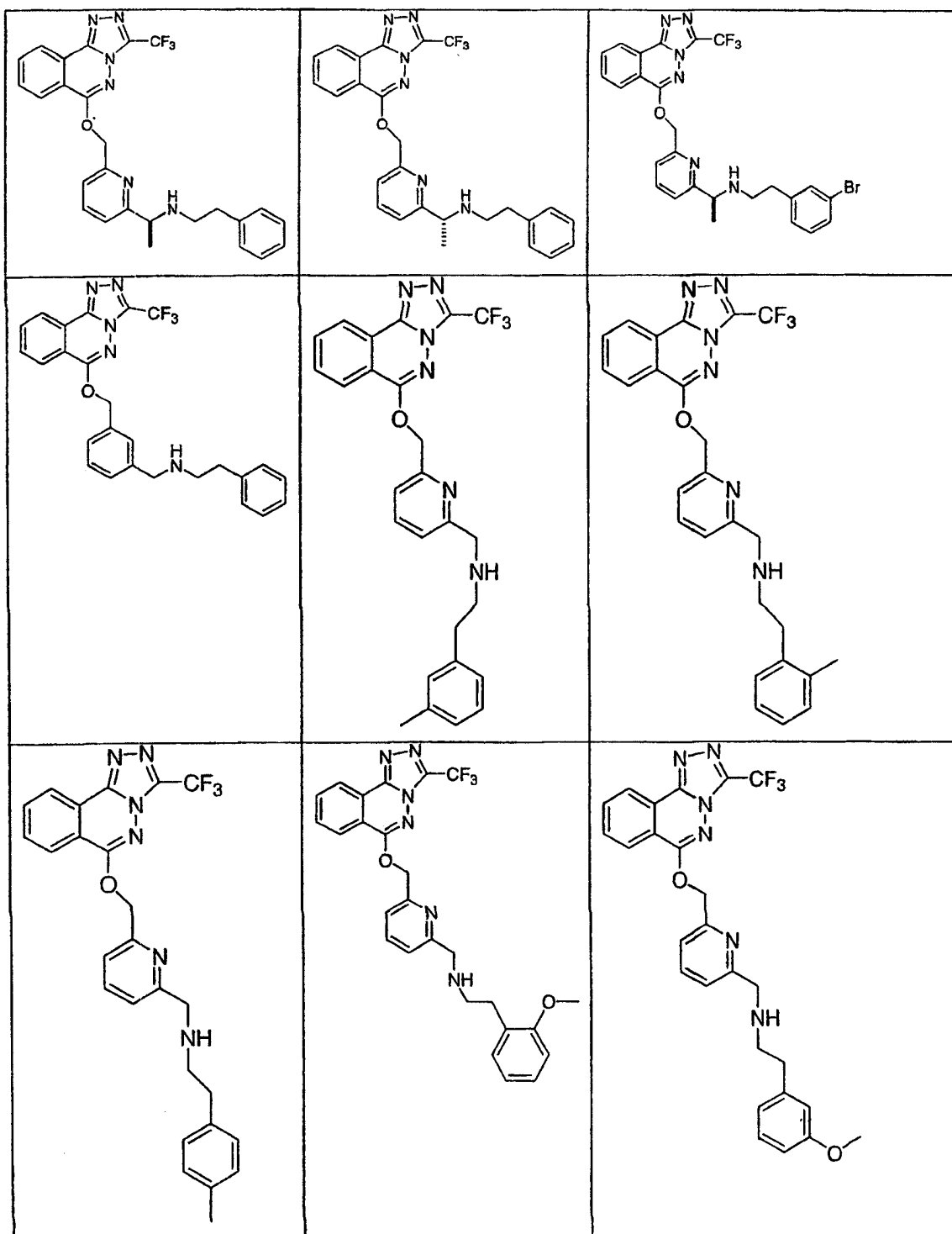
D 和 E 是 N；

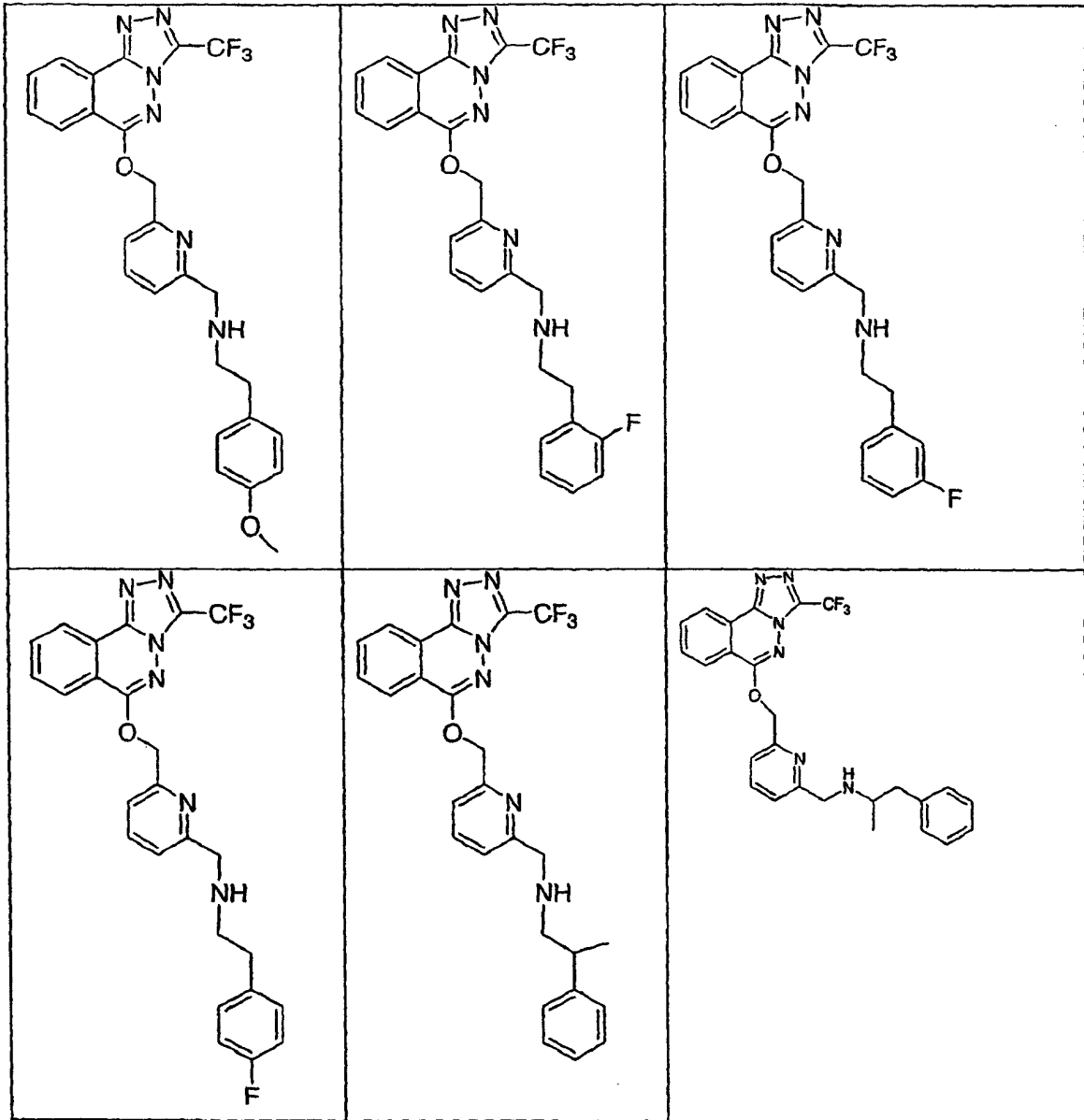
G 是亚甲基，其中亚甲基任选被选自甲基、乙基、异丙基和羰基的取代基取代；

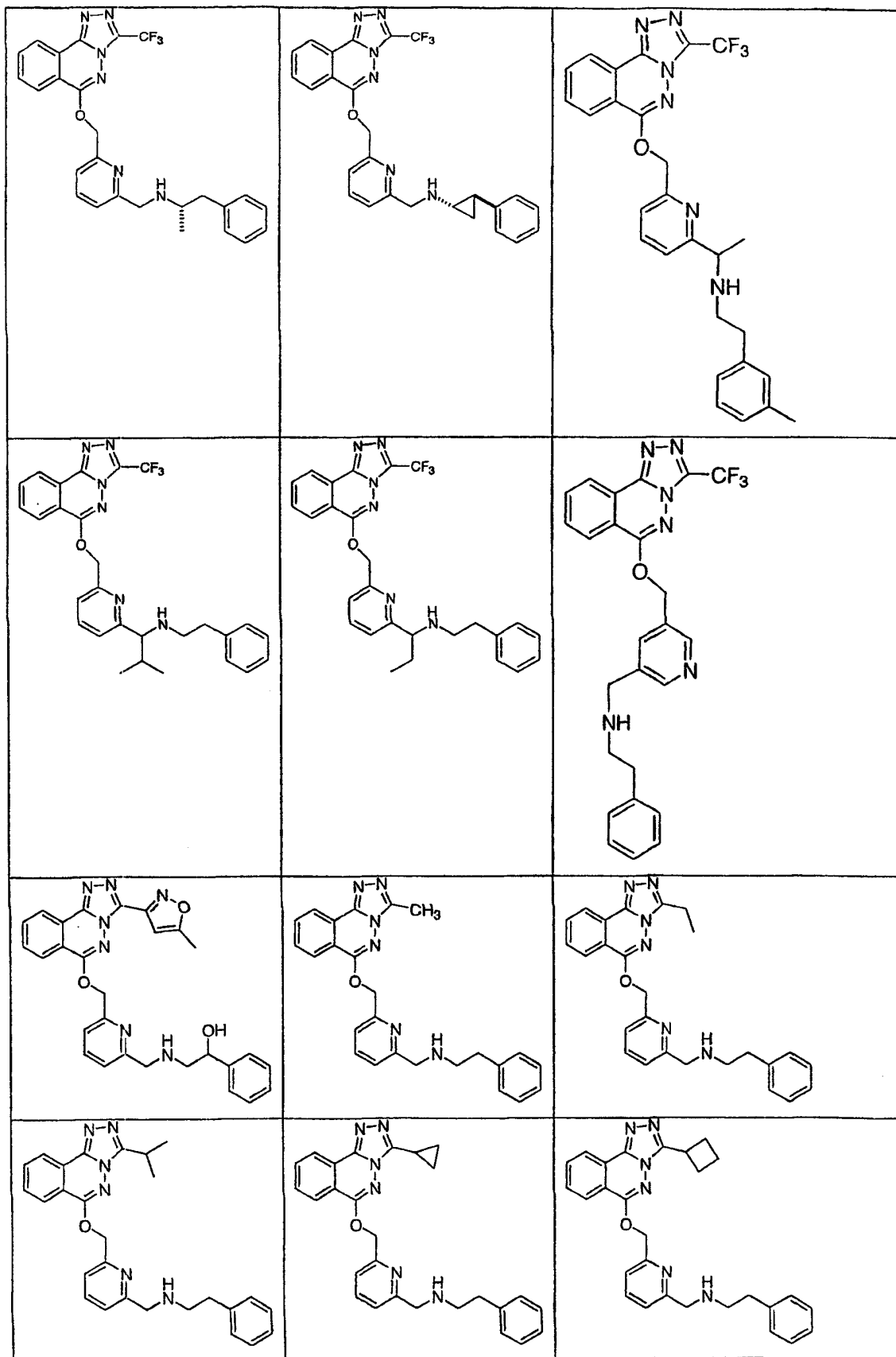
$R^4$  是-NH (C<sub>1-3</sub> 烷基苯基)，任选被一或两个选自卤素、羟基、-C<sub>1-6</sub> 烷基和-O-C<sub>1-6</sub> 烷基的取代基取代；

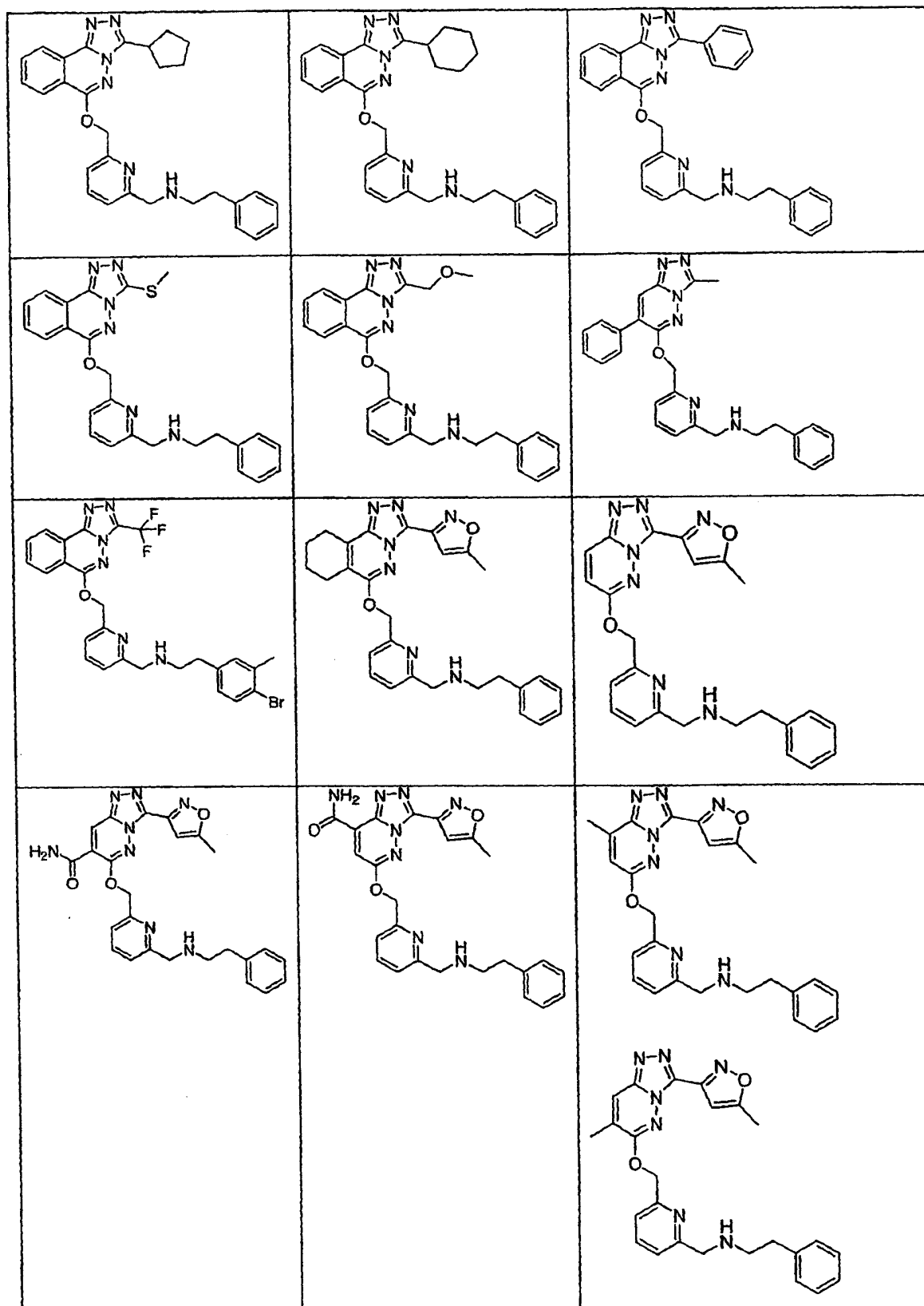
$R^7$  是任选被一或两个选自甲基、甲氧基、羟基和卤素的取代基取代的吡咯、吡啶或咪唑。

16. 按照权利要求 1 的化合物，其选自：

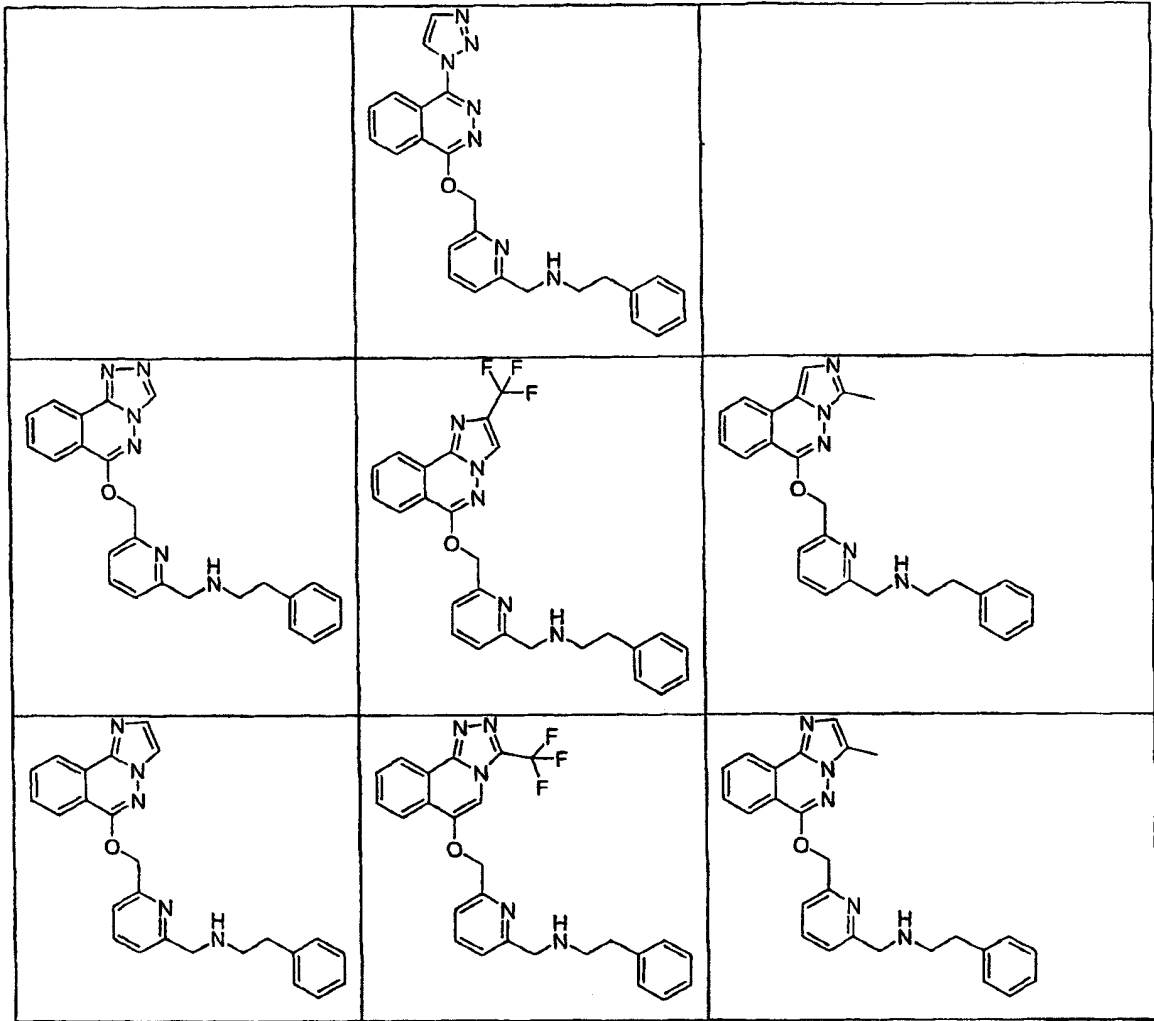












或其药学可接受的盐。

17. 用于治疗由结合电压门控钙通道的 $\alpha_2\delta$ 亚单元所介导的适应症的药物组合物，包括治疗有效量的按照权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐和药学可接受的载体。

18. 按照权利要求 16 的组合物，所述组合物进一步包括 i) 阿片激动剂，ii) 阿片拮抗剂，iii) mGluR5 拮抗剂，iv) 5HT 受体激动剂，v) 5HT 受体拮抗剂，vi) 钠通道拮抗剂，vii) NMDA 受体激动剂，viii) NMDA 受体拮抗剂，ix) COX-2 选择性抑制剂，x) NK1 拮抗剂，xi) 非甾体抗炎药，xii) GABA-A 受体调节剂，xiii) 多巴胺激动剂，xiv) 多巴胺拮抗剂，xv) 选择性血清素再摄取抑制剂，xvi) 三环类抗抑郁药，xvii) 去甲肾上腺素调节剂，xviii) L-DOPA，xix) 丁螺环酮，xx) 锂盐，xxi) 丙戊酸盐，xxii) 加巴喷丁，xxiii) 奥氮平，xxiv) 烟碱激动剂，xxv) 烟碱拮抗剂，xxvi) 毒蕈碱激动剂，xxvii) 毒蕈碱拮抗剂，

xxviii) 选择性血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂, (SSNRI), xxix) 海洛因替代药, xxx) 双硫仑, 或 xxxi) 阿坎酸。

19. 按照权利要求 17 的组合物, 其中, 所述海洛因替代药是美沙酮、左旋- $\alpha$ -乙酰美沙醇、丁丙诺啡或纳曲酮。

20. 一种治疗神经病变性疼痛的方法, 包括给予有效量的按照权利要求 1 的化合物的步骤。

21. 一种治疗或预防疼痛的方法, 包括给予治疗有效量或预防有效量的按照权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐的步骤。

22. 一种治疗或预防疼痛病症的方法, 其中所述疼痛病症是急性痛、持续性痛、慢性痛、炎性疼痛或神经病变性疼痛, 包括给予治疗有效量或预防有效量的按照权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐的步骤。

23. 一种治疗或预防焦虑症、抑郁症、躁郁症、精神病、药物戒断、烟草戒断、记忆丧失、认识缺损、痴呆、阿尔茨海默氏病、精神分裂症或恐慌症的方法, 包括给予治疗有效量或预防有效量的按照权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐的步骤。

24. 一种治疗或预防锥体束外运动功能病症的方法, 包括给予治疗有效量或预防有效量的按照权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐的步骤。

25. 权利要求 24 的方法, 其中所述锥体束外运动功能病症是帕金森病、进行性肌肉上麻痹、亨廷顿病、吉勒德拉图雷综合症或迟发性运动障碍。

26. 一种治疗或预防焦虑症的方法, 包括给予治疗有效量或预防有效量的按照权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐的步骤。

27. 权利要求 26 的方法, 其中所述焦虑症是惊恐发作、广场恐怖症或特定恐怖症、强迫症、创伤后应激障碍、急性应激障碍、广泛性焦虑症、进食障碍、物质-引起的焦虑症、或非特异性焦虑症。

28. 一种治疗或预防神经病变性疼痛的方法, 包括给予治疗有效量或预防有效量的按照权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐的步骤。

29. 一种治疗或预防帕金森病的方法, 包括给予治疗有效量或预防有效量的按照权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐的步骤。

30. 一种治疗或预防抑郁症的方法, 包括给予治疗有效量或预防有效量的按照权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐的步骤。

31. 一种治疗或预防癫痫的方法, 包括给予治疗有效量或预防有效量的按照权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐的步骤。

32. 一种治疗或预防炎性疼痛的方法, 包括给予治疗有效量或预防有效量的按照权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐的步骤。

33. 一种治疗或预防认知功能障碍的方法, 包括给予治疗有效量或预防有效量的按照权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐的步骤。

34. 一种治疗或预防药瘾、药物滥用和药物戒断的方法, 包括给予治疗有效量或预防有效量的按照权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐的步骤。

35. 一种治疗或预防躁郁症的方法, 包括给予治疗有效量或预防有效量的按照权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐的步骤。

36. 一种治疗或预防昼夜节律和睡眠障碍的方法, 包括给予治疗有效量或预防有效量的按照权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐的步骤。

37. 权利要求 36 的方法, 其中昼夜节律和睡眠障碍是轮班作业引起的睡眠障碍或时差反应。

## 用于治疗神经病变性疼痛的三唑并-哒嗪化合物和它们的衍生物

### 发明背景

### 发明领域

本发明涉及三唑并-哒嗪化合物和它们的使用方法。特别是，本发明涉及使用三唑并-哒嗪化合物来治疗神经病变性疼痛的方法。

### 相关背景

在许多生理学过程中，包括哺乳动物神经系统中的神经传递，主要的机理是电压门控钙通道（“VGCC”），亦称电压敏感性钙通道（“VSCC”）的开放和关闭。这种 VGCC 是由亚单元类例如 $\alpha_1$ 和 $\alpha_2$ 的组合形成的。 $\alpha_2$ 类中的一种亚单元是 $\alpha_2\delta$ 亚单元。钙通道的活性可以由组分亚单元的活性来调节。例如，已知加巴喷丁与 $\alpha_2\delta$ 亚单元具有高亲合的结合性。这种 $\alpha_2\delta$ 蛋白质的四种异构体是已知的，并且加巴喷丁与这些中的2个（ $\alpha_2\delta-1$ 和 $\alpha_2\delta-2$ ）进行高亲合性的结合。在解释加巴喷丁的效果和不利影响中，这两种活性的相对重要性不为人们所知。那些与电压门控钙通道的 $\alpha_2\delta$ 亚单元显示高亲合性结合的化合物已经证明有效用于治疗例如神经病变性疼痛。参见，J. Biol. Chem., 271 (10):5768-5776 (1996) 和 J. Med. Chem., 41:1838-1845 (1998)。尽管如此，如果一种异构体更多地控制通道调节，而其它的较少，那么可选择性控制该异构体的化合物可能是更有效的，并且显示较少的副作用。

因此，为了给治疗神经病变性疼痛提供新的药物，对于那些与电压门控钙通道的 $\alpha_2\delta$ 亚单元显示高亲合性结合的其他化合物加以鉴别就成为人们所希望的。进一步的，这种化合物可用于治疗精神病和心境障碍，例如，精神分裂症、焦虑症、抑郁症、躁郁症和恐慌症，以及用于治疗疼痛、帕金森病、认知功能障碍、癫痫、昼夜节律和睡眠障碍-例如轮班作业引起的睡眠障碍和时差反应、药瘾、药物滥用、药物戒断及其它疾病。

国际专利公开说明书 No. WO01/88101 描述了一种用于表达 $\alpha_2\delta_2$ 钙通道亚单元的细胞系。

6-甲基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪描述在 MM. J. Duflos 等人, *Tetrahedron Lett.*, 3453-3454 (1973) 中。1,4,5,7-四甲基-6-苯基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪、1,4,5-三甲基-6,7-二苯基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪、5,7-二甲基-1,4,6-三苯基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪、5-甲基-1,4,6,7-四苯基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪、1,4-二(4-甲氧基-苯基)-5,7-二甲基-6-苯基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪、1,4-二(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-6,7-二苯基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪和 1,4-二乙基-5,7-二甲基-6-苯基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪描述在 R. Rips 等人, *J. Org. Chem.*, 24:551-554 (1959) 中。1,4,5,7-四甲基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪、N-(1,4,5,7-四甲基-吡咯并[3,4-d]吡嗪-6-基)-苯甲酰胺、1,4,5,7-四甲基-吡咯并[3,4-d]吡嗪-6-基胺苦味酸盐和 1,4,5,7-四甲基-吡咯并[3,4-d]吡嗪-6-基胺描述在 W. L. Mosby, *J. Chem. Soc.*, 3997-4003 (1957) 中。5,7-二甲基-6-苯基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪描述在 R. Rips 等人, *J. Org. Chem.*, 24:372-374 (1959) 中。

溴化 5,7-二甲基-2-苯甲酰甲基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪鎓(亦称溴化 5,7-二甲基-2-(2-氧代-2-苯基-乙基)-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪-2-鎓)和四氟硼酸 2-(2-甲氧羰基乙烯基)-5,7-二甲基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪鎓描述在 F. Fuentes-Rodriguez 等人, *J. Chem. Res. Miniprint*, 11:2901-2914 (1987) 中。5,7-二苯基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪描述在 T. Hernandez 等人 *J. Chem. Soc., Perkins Trans.*, 1:899-902 (1985), 和 F. F. Rodriguez 等人, *J. Chem. Res. Miniprint*, 11:3001-3001 (1987) 中。5,6,7-三甲基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪描述在 T. Hernandez 等人 *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1:899-902 (1985), F. Fuentes-Rodriguez 等人 *J. Chem. Res. Miniprint*, 11:2901-2914 (1987), 和 R. von Kreher 等人 *Angew. Chem.*, 82:958 (1970) 中。

1,4-二苯基-7,8,9,10-四氢-吡嗪并[4,5- $\alpha$ ]中氮茛(亦称 1,4-二苯基-5,6,7,8-四氢-2,3,8a-三氮杂-茛)和 5-甲基-1,4-二苯基-7,8,9,10-四氢-吡嗪并[4,5-a]中氮茛(亦称 9-甲基-1,4-二苯基-5,6,7,8-四氢-2,3,8a-三氮杂-茛)描述在 T. Uchida 等人 *J. Heterocycl. Chem.*, 15:1303-1307 (1978) 中。6-苄基-1,4-二苯基-5-对-甲苯基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪、6-苄基-5-(2-氯-苯基)-1,4-二苯基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪、1,4,5,6,7-五苯基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪、6,7,10,11-四苯基-吡嗪并[4',5':3,4]吡咯并[1,2- $\alpha$ ]喹啉(亦称 6,7,10,11-四苯基-5,8,9,11a-四氮杂-茛并[a]茛)、11-(4-硝

基-苯基)-6,7,10-三苯基-吡嗪并[4',5':3,4]吡咯并[1,2- $\alpha$ ]喹啉(亦称 11-(4-硝基-苯基)6,7,10-三苯基-5,8,9,11a-四氮杂-苯并[a]茛)和 6-苄基-1,4,5-三苯基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪描述在 T. Uchida 等人 *J. Heterocycl. Chem.*, 15:241-248 (1978) 中。

9,12-二苯基-吡嗪并[4',5':3,4]吡咯并[2,1- $\alpha$ ]异喹啉、5-甲基硫烷基-1,4,6,7-四苯基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪和 1,4,6,7-四苯基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪-5-羧酸乙酯描述在 K. T. Potts 等人 *J. Org. Chem.*, 42:1639-1644 (1977) 中, 7,10-二苯基-吡嗪并[4',5':3,4]吡咯并[1,2- $\alpha$ ]喹啉和 11,14-二苯基-吡嗪并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-f]菲啶(亦称 9,12-二苯基-10,11,13a-三氮杂-茛并[1,2-l]菲)描述在 K. T. Potts 等人 *J. Org. Chem.*, 44:977-979 (1979) 中。

1-氧代-7-氧-6b,11b-二氢(吡嗪并[4',5'-c]-吡咯并)[2.1-c]苯并噁嗪-1,4(亦称 11-羟基-5-氧杂-8,9,11a-三氮杂-苯并[ $\alpha$ ]茛-6-酮)描述在 Kumashiro 等人 *Nippon Kagaku Zasshi.*, 82:1072-1074 (1961) 中, 10-甲基-1,4-二苯基-8,9-二氢-7H-苯并(e,f)吡嗪并[4,5-a]环[3.3.2]吡嗪和 11-甲基-1,4-二苯基-7,8,9,10-四氢环庚烷并(e,f)吡嗪并[4,5-a]环[3.3.2]吡嗪描述在 M. Noguchi 等人 *J. Heterocycl. Chem.*, 22:1049-1053 (1985) 中。

1,4-二氯-5,6,7-三甲基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪、1-氯-4-乙氧基-5,6,7-三甲基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪、氯化 1-氯-5,6,7-三甲基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪鎓、四氟硼酸 1-乙氧基-2,5,6,7-四甲基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪鎓、四氟硼酸 1-乙氧基-5,6,7-三甲基-2H,6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪鎓、四氟硼酸 1-乙氧基-3-乙基-5,6,7-三甲基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪鎓和 1-乙氧基-5,6,7-三甲基-6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪描述在 S. Inel 等人 *Tetrahedron*, 40:3979-3986 (1984) 中。

5-氟基-1,4-二甲基吡嗪并[4,5- $\alpha$ ]中氮茛(亦称 1,4-二甲基-2,3,8a-三氮杂-茛-9-腈)、1,4-二甲基-6-苯基-2,3,8a-三氮杂-茛-9-腈、6-苄基(benzoyl)-1,4-二甲基-2,3,8a-三氮杂-茛-9-腈、6-苄基-1,4-二苯基-2,3,8a-三氮杂-茛-9-腈和 1,4,6-三甲基-2,3,8a-三氮杂-茛-9-腈描述在 K. Matsumoto 等人 *J. Heterocycl. Chem.*, 25:1793-1801 (1988) 中, 5-氟基-1,4-二苯基吡嗪并[4,5- $\alpha$ ]中氮茛(亦称 1,4-二苯基-2,3,8a-三氮杂-茛-9-腈)描述在 K. Matsumoto 等人 *J. Heterocycl. Chem.*, 25:1793-1801

(1988) 和 K. Matsumoto 等人 *Heterocycles*, 20:1525-1529 (1983) 中, 6-甲基-1,4-二苯基-2,3,8a-三氮杂-茛-9-腈、6-苯甲酰基-1,4-二苯基-2,3,8a-三氮杂-茛-9-腈和 1,4,6-三苯基-2,3,8a-三氮杂-茛-9-腈描述在 K. Matsumoto 等人 *J.Heterocycl. Chem.*, 25:1793-1801 (1988)、K. Matsumoto 等人 *Heterocycles*,34:2239-2242 (1992)、K. Matsumoto 等人 *Heterocycles*, 20:1525-1529 (1983) 和 K. Matsumoto 等人 *Can. J. Chem.*, 71:529-533 (1993) 中, 5,7-二甲基-1,4-二苯基-2,3,8a-三氮杂-茛-9-腈和 9,12-二苯基-吡嗪并[4',5':3,4]吡咯并[2,1- $\alpha$ ]异喹啉-8-腈描述在 K. Matsumoto 等人 *Heterocycles*, 34:2239-2242 (1992) 和 K. Matsumoto 等人 *Can. J. Chem.*, 71:529-533 (1993) 中。

3,12,13,17-四甲基-7<sup>2</sup>,7<sup>3</sup>-二氮杂苯并[g]吡啶-2,18-二丙酸二甲酯描述在 I. A. Chaudhry 等人 *Aust. J. Chem.*, 35:1185-11201 (1982) 中, 5,6-二氢-2,3-二甲氧基吡嗪并[4',5':3,4]吡咯并[2,1- $\alpha$ ]异喹啉(isochinolin)-9-醇、5,6-二氢-2,3-二甲氧基吡嗪并[4',5':3,4]吡咯并[2,1- $\alpha$ ]异喹啉(isochinolin)-9-醇-盐酸盐和 3-甲基-6,9-二苯基噻唑并[3',2':1,2]吡咯并[3,4-d]吡啶(亦称 1-甲基-4,7-二苯基-3-硫杂-5,6,8a-三氮杂-环戊烷并[ $\alpha$ ]茛)描述在 W. Losel 等人 *Chem. Ber.*, 118:413-427 (1985) 中, 1,4-二苯基吡嗪并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-b]苯并噻唑(亦称 1,4-二苯基-5-硫杂-2,3,9b-三氮杂-茛并[2,1- $\alpha$ ]茛)描述在 N. Abe 等人 *Bull. Chem. Soc. Japan*, 55:200-203 (1982) 中。

尽管如此, 仍然需要鉴别那些与电压门控钙通道的 $\alpha_2\delta$ 亚单元显示高亲合性结合-特别是选择性结合的 6H-吡咯并[3,4-d]吡嗪化合物, 以提供治疗神经病变性疼痛, 以及精神病和心境障碍例如精神分裂症、焦虑症、抑郁症、躁郁症和恐慌症, 以及治疗疼痛、帕金森病、认知功能障碍、癫痫、昼夜节律和睡眠障碍-例如轮班作业引起的睡眠障碍和时差反应、药瘾、药物滥用, 药物戒断及其它疾病的新药。

### 发明概述

本发明涉及使用三唑并-吡嗪化合物来治疗神经病变性疼痛的方法。本发明还涉及三唑并-吡嗪化合物在治疗精神病和心境障碍中的用途, 例如精神分裂症、焦虑症、抑郁症、躁郁症和恐慌症, 以及在治疗疼痛、帕金森病、认知功能障碍、癫痫、昼夜节律和睡眠障碍例如



(i) -O-C<sub>2-6</sub> 链烯基,

(j) -S-C<sub>1-6</sub> 烷基, 和

(k) 5 或 6 元杂环烷基或杂芳香环, 其中杂环烷基或杂芳香环包括 1、2 或 3 个独立地选自 N 和 O 的杂原子, 其中杂芳基任选被一或两个选自甲基、甲氧基、羟基或卤素的取代基取代;

(l)

R<sup>2</sup> 选自

(a) 氢,

(b) -C<sub>1-6</sub> 烷基,

(c) 5 或 6 元杂芳香环, 其中杂环烷基或杂芳香环包括 1、2 或 3 个独立地选自 N 和 O 的杂原子,

(d) 芳基, 和

(e) -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> 选自

(a) 氢,

(b) -C<sub>1-6</sub> 烷基,

(c) 5 或 6 元杂芳香环, 其中杂环烷基或杂芳香环包括 1、2 或 3 个独立地选自 N 和 O 的杂原子,

(d) 芳基, 和

(e) -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

其中 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 选项 (b)、(c)、(d) 和 (e) 各自任选被一或两个选自甲基、甲氧基、羟基或卤素的取代基取代,

或 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 相连接, 以使与它们所连接的原子一起形成选自苯基和环己基的环;

R<sup>4</sup> 是 -NH (C<sub>1-3</sub> 烷基芳基), 任选被一或两个选自卤素、羟基、-C<sub>1-6</sub> 烷基和 -O-C<sub>1-6</sub> 烷基的取代基取代;

R<sup>7</sup> 选自:

(a) 羟基,

(b) C<sub>1-3</sub> 烷氧基,

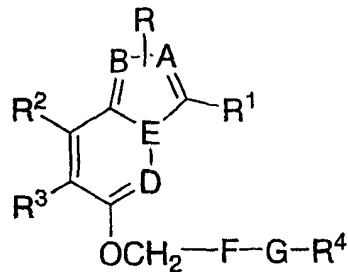
(c) N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

(d) 芳基,

(e) 5 或 6 元杂芳香环, 其中杂芳香环包括 1、2 或 3 个独立地选

自 N 和 O 的杂原子，其中 R<sup>7</sup> 选项 (b)、(c)、(d) 和 (e) 任选被一或两个选自甲基、甲氧基、羟基和卤素的取代基取代。

在此方面内，存在一类式 (I) 化合物，



或其药学可接受的盐。

在此类内，存在一个亚类，其中：

D 和 E 是 N。

在此类内，存在另一个亚类，其中：

G 是亚甲基，其中亚甲基任选被选自甲基、乙基、异丙基和羰基的取代基取代。

在此类内，存在另一个亚类，其中：

R<sup>1</sup> 选自：

- (a) 氢，
- (b) CF<sub>3</sub>，
- (c) 苯基，
- (d) -C<sub>1-3</sub> 烷基。

在此类内，存在另一个亚类，其中：

R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 相连接，与它们所连接的原子一起形成选自苯基和环己基的环。

在此类内，存在另一个亚类，其中：

R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 中的至少一个是苯基。

在此类内，存在另一个亚类，其中：

R<sup>4</sup> 是 -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 苯基，任选被一或两个选自卤素、羟基、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基的取代基取代；

在此类内，存在另一个亚类，其中：

A 和 B 各自独立地选自  $\text{CH}_2$  和 N;

D 和 E 各自独立地选自 N 和 O;

F 选自苯基和吡啶基;

G 是亚甲基, 其中亚甲基任选被选自甲基、乙基、异丙基和羰基的取代基取代;

R 选自:

(a) H,

(b)  $\text{CF}_3$ ,

(c)  $\text{CH}_3$ ;

$\text{R}^1$  选自:

(a) 氢,

(b)  $\text{CF}_3$ ,

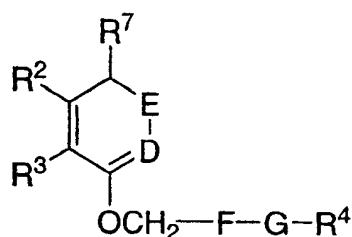
(c) 苯基,

(d)  $-\text{C}_{1-3}$  烷基,

$\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  相连接, 与它们所连接的原子一起形成选自苯基和环己基的环;

$\text{R}^4$  是  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2$  苯基, 任选被一或两个选自卤素、羟基、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基的取代基取代;

在此方面内, 还存在一类式 II 的化合物:



(II)

和其药学可接受的盐。

在此类内, 存在一个亚类, 其中:

D 和 E 是 N。

在此类内, 存在另一个亚类, 其中:

G 是亚甲基, 其中亚甲基任选被选自甲基、乙基、异丙基和羰基的取代基取代。

$R^4$  是  $-NHCH_2CH_2$  苯基, 任选被一或两个选自卤素、羟基、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基的取代基取代;

在此类内, 存在另一个亚类, 其中:  $R^7$  是任选被甲基、甲氧基、羟基或卤素取代的吡咯、吡啶和咪唑。

在此类内, 存在另一个亚类, 其中:

D 和 E 是 N;

G 是亚甲基, 其中亚甲基任选被选自甲基、乙基、异丙基和羰基的取代基取代;

$R^4$  是  $-NHCH_2CH_2$  苯基, 任选被一或两个选自卤素、羟基、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基的取代基取代;

$R^7$  是任选被甲基、甲氧基、羟基或卤素取代的吡咯、吡啶和咪唑。

本文中使用的“烷基”以及其它具有前缀“alk”的基团, 例如烷氧基、烷酰基、链烯基、炔基等等, 是指可以是直链或支链或其组合形式的碳链。烷基的例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲和叔丁基、戊基、己基、庚基等等。“链烯基”、“炔基”及其它类似的术语包括含有至少一个不饱和 C-C 键的碳链。

术语“环烷基”是指不包含杂原子的碳环, 并且包括单、二和三环的饱和碳环以及稠环系统。这种稠环系统可以包括一个部分或完全不饱和的环, 例如苯环, 形成稠环系统, 例如苯并稠合碳环。环烷基包括例如螺稠环系统这样的稠环系统。环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、十氢萘、金刚烷、茛满基、茛基、茛基、1,2,3,4-四氢萘 (naphalene) 等等。同样, 术语“环烯基”是指不包含杂原子并且包括至少一个非芳香 C-C 双键的碳环, 包括单、二和三环的部分饱和碳环以及苯并稠合环烯。环烯基的例子包括环己烯基、茛基等等。

术语“芳基”是指芳香取代基, 其是单环或稠合在一起的多环。当形成多环时, 构成环中的至少一个是芳香环。优选的芳基取代基是苯基和萘基。

术语“环烷基氧基”, 除非明确陈述, 否则也包括通过短的  $C_{1-2}$  烷基与氧基连接原子相连接的环烷基。

术语“ $C_{0-6}$  烷基”包括含有 6、5、4、3、2、1 个碳原子或没有碳原子的烷基。当烷基是端基时, 没有碳原子的烷基是氢原子取代基, 当烷基是桥基时, 没有碳原子的烷基是直接的键。

术语“杂”，除非明确陈述，否则包括一个或多个 O、S 或 N 原子。例如，杂环烷基和杂芳基包括环中含有一个或多个 O、S 或 N 原子的环系，包括所述原子的混合。杂原子取代了环碳原子。由此，例如杂环 C<sub>5</sub> 烷基是含有从 4 个至没有碳原子的五元环。杂芳基的例子包括吡啶基、喹啉基、异喹啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹喔啉基、呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、吡咯基、吲哚基、吡唑基、吲唑基、噁唑基、苯并噁唑基、异噁唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基和四唑基。杂环烷基的例子包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢呋喃基、咪唑啉基、吡咯烷-2-酮、哌啶-2-酮和硫吗啉基。

术语“杂 C<sub>0-4</sub> 烷基”是指含有 3、2、1 或没有碳原子的杂烷基。然而，必须至少存在一个杂原子。由此，举例来说，没有碳原子只有一个 N 原子的杂 C<sub>0-4</sub> 烷基，如果是桥基，将是 -NH-，如果是端基，将是 -NH<sub>2</sub>。对于 O 或 S 杂原子，类似的桥或端基是很清楚的。

术语“胺”，除非明确陈述，否则包括被 C<sub>0-6</sub> 烷基取代的伯、仲和叔胺。

术语“羰基”，除非明确陈述，否则当羰基是端基时，包括 C<sub>0-6</sub> 烷基取代基团。

术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘原子。

术语“任选被取代的”包括取代和未取代两种。由此例如，任选被取代的芳基可以被表示为五氟苯基或苯基环。进一步的，任选被取代的多个部分例如烷基芳基是指芳基和烷基都是任选被取代的。如果多个部分中只有一个是任选被取代的，那么将明确地列举出来，例如“烷基芳基，芳基任选被卤素或羟基取代”。

本文中描述的化合物含有一个或多个双键，并可以由此导致顺式/反式异构体以及其它构象异构体。本发明包括所有这类可能的异构体以及这种异构体的混合物。

本文中描述的化合物可以含有一个或多个不对称中心，并可以由此导致非对映体和旋光异构体。本发明包括使用所有这类可能的非对映体以及其外消旋混合物、其基本上纯的拆分对映体、所有可能的几何异构体和其药学可接受的盐。上述式 I 在某些位置没有由确定的立体

化学方式表示。本发明包括使用式 I 的所有立体异构体和其药学可接受的盐。进一步的，还包括立体异构体的混合物以及分离的具体立体异构体。在制备这种化合物所用的合成过程期间，或在使用本领域技术人员已知的消旋或差向异构过程中，所述过程的产物可以是立体异构体的混合物。

术语“药学可接受的盐”是指由药学可接受的无毒性的碱或酸制备的盐。当本发明中所使用的化合物是酸性时，其相应的盐可以由药学可接受的无毒性的碱包括无机碱和有机碱来适宜地制备。衍生自这样的无机碱的盐包括铝、铵、钙、铜（三价和二价）、铁、亚铁、锂、镁、锰（三价和二价）、钾、钠、锌等盐。特别优选的是铵、钙、镁、钾和钠盐。衍生自药学可接受的有机无毒性的碱的盐包括伯、仲和叔胺的盐，以及环胺和取代胺例如天然存在的与合成的取代胺的盐。可以形成盐的其它药学可接受的有机无毒性的碱包括离子交换树脂，例如，精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、葡糖胺、组氨酸、海巴胺（hydrabamine）、异丙胺、赖氨酸、葡甲胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨基丁三醇等等。

当本发明中所使用的化合物是碱性时，其相应的盐可以由药学可接受的无毒性的酸包括无机酸和有机酸来适宜地制备。这样的酸包括，例如，乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、双羧茶酸（pamoic acid）、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等等。特别优选的是柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。

使用本发明的 2H-吡咯并[3,4-c]吡嗪化合物的药物组合物包括由式 I 表示的化合物（或其药学可接受的盐）作为活性组分、药学可接受的载体和任选的其它治疗组分或助剂。这种附加治疗组分包括，例如，i) 阿片类激动剂或拮抗剂，ii) 钙通道拮抗剂，iii) 5HT 受体激动剂或拮抗剂，iv) 钠通道拮抗剂，v) NMDA 受体激动剂或拮抗剂，vi) COX-2 选择性抑制剂，vii) NK1 拮抗剂，viii) 非甾体抗炎药（“NSAID”），ix) GABA-A 受体调节剂，x) 多巴胺激动剂或拮抗剂，xi) 选择性血

清素再摄取抑制剂 (“SSRI”) 和/或选择性血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (“SSNRI”), xii) 三环类抗抑郁药, xiv) 去甲肾上腺素调节剂, xv) L-DOPA, xvi) 丁螺环酮, xvii) 锂, xviii) 丙戊酸盐, ixx) 加巴喷丁 (加巴喷丁), xx) 奥氮平, xxi) 包括烟碱的烟碱激动剂或拮抗剂, xxii) 毒蕈碱激动剂或拮抗剂, xxiii) 海洛因替代药例如美沙酮、左旋- $\alpha$ -乙酰美沙醇、丁丙诺啡和纳曲酮, 和 xxiv) 双硫仑和阿坎酸。组合物包括适合于口服、直肠、局部和肠胃外 (包括皮下、肌肉内和静脉内) 给予的组合物, 尽管在任何所给予的病例中的最合适途径将取决于活性组分所给予的具体宿主和情况的性质和严重程度。药物组合物可以适宜地以单位剂型 (单位剂量形式 (unit dosage form)) 存在, 并且可以通过药学领域众所周知的任何方法来制备。

对于局部使用, 可以采用含有式 I 化合物的乳膏、软膏、凝胶、溶液或悬浮液。口洗剂和含漱液包括在本发明目的的局部使用范围内。

每天约 0.01mg/kg 至约 140mg/kg 体重的剂量水平可用于治疗精神病和心境障碍, 例如精神分裂症、焦虑症、抑郁症、恐慌症、躁郁症和昼夜节律紊乱, 以及可用于治疗对钙通道调节起反应的疼痛, 或者每个患者每天约 0.5mg 至约 7g。例如, 精神分裂症、焦虑症、抑郁症和恐慌症可以通过每公斤体重每天给予化合物约 0.01mg 至 75mg 来有效地治疗, 或者每个患者每天给予约 0.5mg 至约 3.5g。可以通过每公斤体重每天给予约 0.01mg 至 125mg 的化合物来有效地治疗疼痛, 或者每个患者每天给予约 0.5mg 至约 5.5g。进一步的, 很清楚, 本发明的钙通道调节化合物可以以预防有效的剂量水平给予, 以预防上述列举的情况。

可以与载体材料结合以制备单一剂型的活性组分的量可根据所治疗的宿主和具体的给药方式加以改变。例如, 为人类口服设计的制剂可以适宜地含有约 0.5mg 至约 5g 的活性剂, 其可以与合适和适宜数量的载体材料混合, 所述载体材料可以从全部组合物的约 5 至约 95% 之间变化。单元剂型通常含有约 1mg 至约 1000mg 之间的活性组分, 一般含有 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 800mg 或 1000mg。

然而, 应当理解对于任何具体患者的具体剂量水平将取决于各种因素, 包括年龄、体重、综合健康状况、性别、饮食、给予时间、给

药途径、排泄速度、药品组合及所治疗具体疾病的严重程度。

在实践中，所使用的、本发明的由式 I 表示的化合物或其药学可接受的盐，可以作为活性组分、按照常规的药物混合技术与药物载体以紧密混合物的形式混合。根据所希望给予的剂型，载体可以采用多种形式，例如口服或肠胃外（包括静脉内）。由此，在本发明中使用的药物组合物可以以适合于口服的分散单位形式提供，例如胶囊、扁囊剂或片剂，每个含有预定数量的活性组分。进一步的，组合物可以以粉剂、颗粒剂、溶液、含水液体中的悬浮液、非水液体、水包油型乳剂或油包水液体乳剂的形式提供。除了上面罗列的普通剂型之外，由式 I 表示的化合物或其药学可接受的盐，还可以通过控制释放的方法和/或输送装置给予。组合物可以通过任何药学方法制备。通常，这种方法包括使活性组分与构成一或多种必要组分的载体结合的步骤。通常，组合物是通过将活性组分与液体载体或细碎固体载体或这两种载体均匀且紧密地混合来制备的。然后可以将产品适宜地形成所需要的外观形状。

由此，在本发明中使用的药物组合物可以包括药学可接受的载体和式 I 的化合物或药学可接受的盐。

还可以在与一或多种其它治疗活性化合物的组合中，将式 I 的化合物或其药学可接受的盐归入到药物组合物中。

采用的药物载体可以是例如固体、液体或气体。固体载体的例子包括乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石粉、凝胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体的例子是糖浆、花生油、橄榄油和水。气态载体的例子包括二氧化碳和氮气。

在制备口服剂型组合物中，可以采用任何适宜的药物介质。例如，水、乙二醇、油类、醇、增香剂、防腐剂、着色剂等等可以用来形成口服的液体制剂，例如悬浮液、酏剂和溶液；而载体例如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘结剂、崩解剂等等可以用来形成口服的固体制剂，例如粉剂、胶囊和片剂。由于容易给予，片剂和胶囊是优选的口服剂量单位，由此采用固体药物载体。任选地，片剂可以通过标准的含水或非水技术进行包衣。

含有本发明组合物的片剂可以通过任选与一或多种辅助组分或助剂一起挤压或模制来制备。压制片可以如下制备：将自由流动形式的

活性组分例如粉剂或颗粒剂在合适的机器中挤压，任选地与粘结剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂混合。模制片剂可以通过在合适的机器中、将粉末状的湿润化合物与惰性液体稀释剂的混合物加以模制来制备。每个片剂优选含有约 0.1mg 至约 500mg 的活性组分，每个扁囊剂或胶囊优选含有约 0.1mg 至约 500mg 的活性组分。由此，片剂、扁囊剂或胶囊适宜地含有 0.1mg、1mg、5mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg 或 500mg 的活性组分，每天一次、两次或三次摄取一或两个片剂、扁囊剂或胶囊。

在本发明中使用的适合于肠胃外给药的药物组合物，可以在水中以活性化合物的溶液或悬浮液的形式制备。可以包括合适的表面活性剂例如羟丙基纤维素。悬浮液还可以在甘油、液体聚乙二醇和其在油中的混合物中来制备。进一步的，可以包括防腐剂，以防止微生物的有害繁殖。

在本发明中使用的、适合于注射使用的药物组合物包括无菌水溶液或悬浮液。此外，对于这种无菌可注射溶液或悬浮液的临时制剂，组合物可以是无菌粉末的形式。在任何场合，最终的可注射形式必须是无菌的，并且必须是容易注射的有效液体。

药物组合物在制备和贮存条件下必须稳定；由此，优选针对微生物例如细菌和真菌的污染作用来加以保护。载体可以是溶剂或分散介质，含有例如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇）、植物油和其合适的混合物。

在本发明中使用的药物组合物可以是适合于局部使用的形式，例如气溶胶、乳膏、油膏、洗剂、撒粉等等。进一步的，组合物可以是适合用于透皮装置的形式。这些制剂可以利用由本发明式 I 表示的化合物、或其药学可接受的盐，通过常规加工方法来制备。举例来说，乳膏或油膏是将亲水材料和水与约 5wt% 至约 10wt% 的化合物一起混合、产生具有所需要稠性的乳膏或油膏来制备的。

本发明中使用的药物组合物可以是适合于直肠给予的形式，其中载体是固体。优选，混合物形成单位剂量栓剂。合适的载体包括可可脂及其它本领域通常使用的物质。可以首先将组合物与软化或熔化载体混合、而后冷却并在塑模中成型来适宜地形成栓剂。

除了上述的载体组分之外，如上所述的药物制剂可以包括，视情

况而定，一或多种附加载体组分例如稀释剂、缓冲液、增香剂、粘结剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂（包括抗氧化剂）等等。此外，可以包括其它助剂，以使制剂与预定接受者的血液等渗。含有式 I 描述的化合物或其药学可接受的盐的组合物，还可以以粉剂或液体浓缩物形式制备。

已经发现，本发明中使用的化合物和药物组合物作为钙通道配体显示出生物活性。相应地，本发明的另一个方面是通过给予有效量的本发明的化合物，治疗哺乳动物的例如精神分裂症、焦虑症、抑郁症、恐慌症、躁郁症、昼夜节律和睡眠障碍、疼痛、帕金森病、认知功能障碍、癫痫、药瘾、药物滥用和药物戒断（停药），这些病症是通过钙通道的调节来改善的。术语“哺乳动物”包括人类以及其它动物例如狗、猫、马、猪和牛。因此应理解，治疗除人类以外的哺乳动物是治疗与上面列举的人类痛苦例子临床相关的痛苦。

进一步的，如上所述，本发明使用的化合物可以在与其它治疗化合物的组合中使用。特别是，本发明使用的钙通道调节化合物的结合物可以在与下列的组合中使用：i) 阿片类激动剂或拮抗剂，ii) mGluR5 拮抗剂，iii) 5HT 受体激动剂或拮抗剂，iv) 钠通道拮抗剂，v) NMDA 受体激动剂或拮抗剂，vi) COX-2 选择性抑制剂，vii) NK1 拮抗剂，viii) 非甾体抗炎药（“NSAID”），ix) GABA-A 受体调节剂，x) 多巴胺激动剂或拮抗剂，xi) 选择性血清素再摄取抑制剂（“SSRI”）和/或选择性血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂（“SSNRI”），xii) 三环类抗抑郁药，xiii) 去甲肾上腺素调节剂，xiv) L-DOPA，xv) 丁螺环酮，xvi) 锂，xvii) 丙戊酸盐，xviii) 加巴喷丁（加巴喷丁），xix) 奥氮平，xx) 包括烟碱的烟碱激动剂或拮抗剂，xxi) 毒蕈碱激动剂或拮抗剂，xxii) 海洛因替代药例如美沙酮、左旋- $\alpha$ -乙酰美沙醇、丁丙诺啡和纳曲酮，和 xxiii) 双硫仑和阿坎酸。

本文中使用的缩写具有下面列表中的含义。除非明确陈述，否则没有列在下面表中的缩写具有它们通常使用的含义。

<b>Ac</b>	乙酰基
<b>AIBN</b>	2,2'-偶氮二(异丁腈)
<b>BINAP</b>	1,1'-联-2-萘酚
<b>Bn</b>	苄基
<b>CAMP</b>	环腺苷酸
<b>DAST</b>	(二乙氨基)三氟化硫
<b>DEAD</b>	偶氮二羧酸乙酯
<b>DBU</b>	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
<b>DIBAL</b>	氢化二异丁基铝
<b>DMAP</b>	4-(二甲基氨基)吡啶
<b>DMF</b>	N,N-二甲基甲酰胺
<b>Dppf</b>	1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁
<b>EDCI</b>	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
<b>Et3N</b>	三乙胺
<b>GST</b>	谷胱甘肽转移酶
<b>HMDS</b>	六甲基二硅胺烷(hexamethyldisilazide)
<b>LDA</b>	二异丙基氨基化锂
<b>m-CPBA</b>	偏氯过苯甲酸
<b>MMPP</b>	单过氧邻苯二甲酸
<b>MPPM</b>	单过氧邻苯二甲酸, 镁盐, 6H <sub>2</sub> O
<b>Ms</b>	甲磺酰基=甲磺酰基=SO <sub>2</sub> Me
<b>MsO</b>	甲磺酸酯=甲磺酸酯
<b>NBS</b>	N-溴琥珀酰亚胺
<b>NSAID</b>	非甾体抗炎药
<b>o-Tol</b>	邻甲苯基
<b>OXONE®</b>	2KHSO <sub>5</sub> ·KHSO <sub>4</sub> ·K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
<b>PCC</b>	氯铬酸吡啶盐
<b>Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub></b>	双(二亚苄基丙酮)钯(0)
<b>PDC</b>	重铬酸吡啶翁
<b>PDE</b>	磷酸二酯酶

<b>Ph</b>	苯基
<b>Phe</b>	苯二基
<b>PMB</b>	对甲氧苯甲基
<b>Pye</b>	吡啶二基
<b>r.t.</b>	室温
<b>Rac.</b>	外消旋的
<b>SAM</b>	氨基磺酰基或磺酰胺或 $\text{SO}_2\text{NH}_2$
<b>SEM</b>	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲氧基
<b>SPA</b>	亲合闪烁测定法
<b>TBAF</b>	氟化四-正丁基铵
<b>Th</b>	2-或3-噻吩基
<b>TFA</b>	三氟乙酸
<b>TFAA</b>	三氟乙酸酐
<b>THF</b>	四氢呋喃
<b>Thi</b>	噻吩二基
<b>TLC</b>	薄层色谱法
<b>TMS-CN</b>	氰化三甲基甲硅烷
<b>TMSI</b>	三甲基碘硅烷
<b>Tz</b>	1H (或 2H) -四唑-5-基
<b>XANTPHOS</b>	4,5-双-二苯基膦酰基 (diphenylphosphanyl) -9,9-二甲基-9H-咕吨
<b>C<sub>3</sub>H<sub>5</sub></b>	烯丙基

## 烷基缩写

Me	=	甲基
Et	=	乙基
n-Pr	=	正丙基
i-Pr	=	异丙基
n-Bu	=	正丁基
i-Bu	=	异丁基
s-Bu	=	仲丁基
t-Bu	=	叔丁基
c-P	=	环丙基
c-Bu	=	环丁基
c-Pen	=	环戊基
c-Hex	=	环己基

## 证明生物活性的试验

通过下面的试验来检验本发明的化合物。

## 膜制备:

收集 T250 烧瓶中培养的 A710 (共同表达□1b、□2□、□3 的 HEK293), 并用缓冲液 A (20mM HEPES, 10mM EDTA, pH 值=7.4) 洗涤一次。使用 Polytron 在缓冲液 A 中将小丸均化 20 秒。离心分离 10min 之后, 将得到的小丸用相同缓冲液洗涤一次、用缓冲液 B (20mM HEPES, 0.1mM EDTA, pH 值=7.4) 洗涤两次。将最终得到的小丸再悬浮在相同缓冲液中, 并等分, 储藏在-70℃。通过 Biorad D C 方法、用作为标准的牛血清白蛋白测定蛋白质含量。

[<sup>3</sup>H]-加巴喷丁结合:

解冻之后, 将膜用缓冲液 C (50mM TRIS, pH 值=7.1) 洗涤一次, 并且再悬浮在冰冷的试验缓冲液 (20mM HEPES, pH 值=7.4) 中, 至 50□g 蛋白质/孔的最终蛋白质浓度。为了竞争性结合实验, 将膜在室温下、在不存在或存在至少 11 浓度的所检验化合物的条件下, 用 7nM [<sup>3</sup>H]-加巴喷丁培养 1 小时。在存在 100□M 加巴喷丁的条件下, 测定非特异性结合。在培养结束时, 将悬浮液过滤到 96 孔 Whatmann

GF/B 滤板 (Packard) 上, 并用冰冷试验缓冲液洗涤 3 次。将滤板干燥, 并在每个孔中加入 50 $\mu$ L 的微闪烁液 (microscint) 20 (Packard)。将滤板密封, 并使用 Packard Topcount 计数。将滤板以正常的 cpm 计数方式进行计数 (2min), 并在 DPM 中用恒定猝灭校正进行转化。

在上述模型中本发明的化合物显示 IC<sub>50</sub> 值小于 10 $\mu$ M 的效果。然而下面表中的化合物给出的 IC<sub>50</sub> 值超过 10 $\mu$ M:

#### 脊神经结扎模型 (Chung 模型):

神经病变性疼痛的脊神经结扎模型是用来评估所检验化合物对于神经损伤引起的触觉异常性疼痛 tactile allodynia 的效果 (S.H. Kim 和 J.M. Chung, Pain 50:355-363(1992))。使用 4-0 丝缝线, 将雄性 Sprague Dawley 大鼠 (175-200g) 左侧 L5/L6 脊神经远端单侧紧扎到背根神经节。通过将大鼠放置在金属丝网上的室中, 脊神经结扎之后 7-14 天, 进行行为感受伤害的检验。通过对神经损伤部位同侧的左后爪的跖面施加一系列标准化 von Frey 纤维, 检验大鼠的触觉异常性疼痛 (对于非有害点状刺激作用, 后爪收缩阈值减小)。使用 Dixon “上-下” 非参数检验, 来测定平均 50% 后爪收缩阈值 (g)。(Chaplan 等人 J. Neurosci. Methods, 53:55-63 (1994)), 显示给药前收缩阈值 >4g 的大鼠, 不认为是异常性疼痛, 并且从研究中排除。在测定给药前收缩阈值之后, 大鼠接受试验化合物的 i.p. 或 p.o. 注射。通过测定注射 30、60、90、120 分钟后的后爪收缩阈值, 来测定试验化合物随时间对于触觉异常性疼痛的效果。

在上述模型中, i.p. 给药 30mg/kg 之后, 实施例 23 产生 65% 的效果, i.p. 给药 30mg/kg 之后, 实施例 58 产生 100% 效果。

#### $\alpha$ -芳氨基酸作为加巴喷丁的拮抗剂

在此试验中, 通过模仿加巴喷丁的作用机理来对化合物进行检验, 以评价是否它们可以减少疼痛。一般来说, 单独和在与苯基甘氨酸的组合中给予所检验化合物。通过加入苯基甘氨酸而使化合物的疼痛减少能力削弱的该化合物被认为是加巴喷丁模拟物。

#### 材料和方法

在检验时实验中使用重 200-250g 的雄性 Sprague Dawley 大鼠 (Harlan, San Diego, CA)。每个笼中放置 3 个大鼠。将所有的大鼠在标准 12 小时照明/黑暗周期下安置, 并且自由接触食物和水。本研究

中描述的实验方法，是由 Merck Institutional Animal Care and Use Committee 批准的，并且按照 The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals 进行。

#### L5/L6 脊神经结扎损伤

用异氟烷（4-5%引起，2-3%保持）将大鼠麻醉。使用无菌技术，从 L4-S2 水平处的棘突切开左脊旁肌肉，并且分离左侧 L5 和 L6 脊神经。用 4-0 丝缝线将每个脊神经紧密结扎至背根神经节的远端（Kim 和 Chung, 1992）。在脊神经结扎之后，缝合伤口，并使用兽医级氰基丙烯酸酯封闭皮肤。使大鼠恢复 7 天。

#### 机械性异常性疼痛的评价

用一系列标准化 von Frey 纤维，测定对探针反应引起的爪收缩，以此测定机械性异常性疼痛。在脊神经结扎 7-14 天之后，将大鼠放置在升高的金属丝网上的单独的有机玻璃室中，允许它们在其中适应 1 小时。适应期间之后，通过对神经损伤部位同侧的左后爪的跖面施加一系列 von Frey 纤维，来检测大鼠对于触觉异常性疼痛。von Frey 刺激的强度在 0.4 至 15g 的范围。使用 Dixon “上-下 (up-down)” 方法，来测定平均 50%收缩阈值 (g) (Chaplan 等人 1994; Dixon, 1968)，显示给药前收缩阈值 >4g 的大鼠，不认为是异常性疼痛，并且从研究中排除。在测定给药前收缩阈值之后，使大鼠接受皮下注射加巴喷丁 (GBP, 100mg/kg) 或赋形剂。通过测定注射 30、60、90、120 分钟后的后爪收缩阈值，来随时间测定触觉异常性疼痛的效果。对于检验苯基甘氨酸对于 GBP 的抗异常性疼痛作用的效果的实验，在注射 GBP 或赋形剂之后 30 分钟，i.p.注射苯基甘氨酸 (20mg/kg) 或赋形剂。

#### 数据分析和统计

所有的行为实验组包括 5-7 只大鼠。对于所有的实验，将数据表示为反应的平均 ±SEM。使用用于事后比较的 Dunnett's 测试的单向 ANOVA 和 Student-Newman-Keuls Method 的双向 ANOVA，通过比较给药后反应与给药前反应来进行药效的统计分析。通过下式将数据转变为 %抗异常性疼痛： $\%抗异常性疼痛 = 100 \times (\text{测试值} - \text{对照值}) / (15g - \text{对照值})$ 。使用计算机程序来计算在最大效果时产生 50%抑制异常性疼痛反应所需的剂量。

#### 试剂

在本实验中使用的试剂是(S)苯基甘氨酸、(D)苯基甘氨酸(Merck Research Laboratories)和加巴喷丁(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), 将加巴喷丁溶于0.9%盐水(pH值~7)中,(S)和(D)两种苯基甘氨酸溶于盐水(pH值~5)中。

随后的实施例是作为本发明某些优选实施方案的例证说明, 没有限制本发明的意思。

除非明确陈述, 否则实验过程是在下面的条件中进行的。所有的操作是在室温或环境温度下进行的, 即在18-25℃范围内。使用旋转蒸发器、在减压(600-4000帕: 4.5-30mm Hg)下进行溶剂的蒸发, 浴温高达60℃。反应过程后, 进行薄层色谱法(TLC), 并且反应时间仅供说明之用。未校正熔点, 并且'd'表示分解。给出的熔点是按照描述制备的物质所得到的熔点。多晶型现象可以导致一些制剂中的不同熔点物质的分离。所有最终产品的结构和纯度是通过下面技术中的至少一种来确定的: TLC, 质谱, 核磁共振(NMR)光谱测定法或微量分析的数据。当给出产率时, 其仅供说明之用。当给出时, NMR数据是以主要特征质子的 $\delta$ (□)的形式, 以相对于内标四甲基硅烷(TMS)的百万分之一(ppm)给出, 在300MHz、400MHz或500MHz处测定, 使用所指明的溶剂。用于信号形状的常规缩写是: s: 单峰; d: 双峰; t: 三重峰; m: 多重峰; br: 宽峰; 等等。另外, "Ar"表示芳烃信号。化学符号具有它们的常用含义; 使用下面的缩写: v(体积), w(重量), b.p.(沸点), m.p.(熔点), L(升), mL(毫升), g(克), mg(毫克), mol(摩尔), mmol(毫摩尔), eq(当量)。

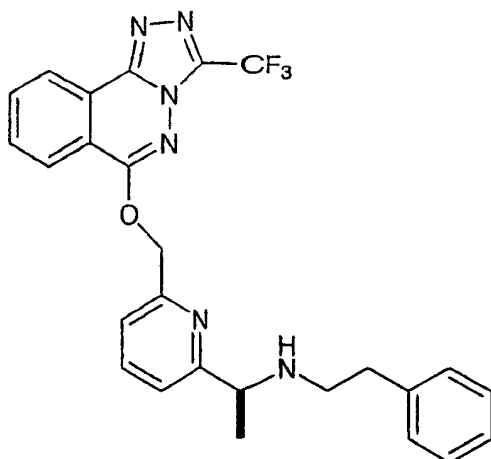
#### 合成方法

本发明的化合物可以按照下面的方法制备。除了其中所定义的之外, 否则取代基与式I的相同。

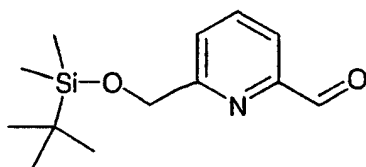
#### 实施例 1-58:

#### 实施例 1

(S)-苯乙基-1-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-胺



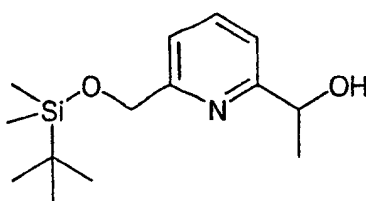
### 步骤 1: 6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-甲醛的合成



将 Dess-Martin 过碘烷 (J. Org. Chem. 1983, 48, 4155) (2.0g, 4.7mmol) 加入到 [6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基]-甲醇 (J. Org. Chem. 1993, 58, 4389) (1.0g, 4.3mmol) 和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) 溶液中。1 小时之后, 将反应物在饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (15mL) 和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) 之间分配。分离各层, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 25mL) 萃取水层。将合并的有机层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并浓缩。将残余物在硅胶 (1:99→30:70 乙酸乙酯-己烷) 上纯化, 得到 6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-甲醛, 无色油:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.0 (s, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 4.91 (s, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.14 (s, 6H);  
LRMS (ESI)  $m/z$  252 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Si}$  的计算值: 252,  $\text{M}+\text{H}$ )。

### 步骤 2: (rac)-1-[6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙醇的合成

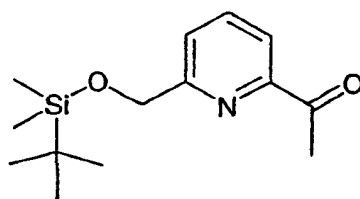


在-78℃，将甲基溴化镁（3.1毫升，1.4M）的 THF 溶液滴加至 6-（叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基）-吡啶-2-甲醛（1.0克，3.9mmol）和 THF（30ml）中。2小时后，使得到的溶液于30分钟内升温到0℃。将反应物在饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液（20mL）和 Et<sub>2</sub>O（20mL）之间分配。分离各层，用 Et<sub>2</sub>O（3 x 20mL）萃取水层。将合并的有机层干燥（MgSO<sub>4</sub>），过滤并浓缩。将残余物在硅胶（1:99→30:70 乙酸乙酯-己烷）上纯化，得到（rac）-1-[6-（叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基）-吡啶-2-基]-乙醇，无色油：

<sup>1</sup>H

NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.88-4.84 (m, 3H), 4.45 (br d, 1H), 1.50 (d, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.14 (s, 6H); LRMS (ESI) *m/z* 268 (C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>Si 的计算值: 268, M+H)。

步骤 3: 1-[6-（叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基）-吡啶-2-基]-乙酮的合成

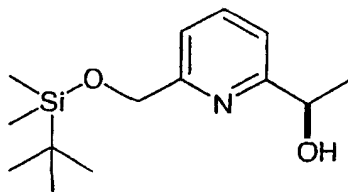


将 Dess-Martin 过碘烷（J. Org. Chem. 1983, 48, 4155）（1.9克，4.4mmol）加入到 1-[6-（叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基）-吡啶-2-基]-乙醇（1.0克，3.9mmol）和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（30ml）的溶液中，1小时之后，将反应物在饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液（20mL）和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（20mL）之间分配。分离各层，并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（3 x 30 毫升）萃取水层。将合并的有机层干燥（MgSO<sub>4</sub>），过滤并浓缩。将残余物在硅胶（1:99→1:3 乙酸乙酯-己烷）上纯化，得到 1-[6-（叔丁基-二甲基硅烷基氧基甲基）-吡啶-2-基]-乙酮，无色油：

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (d, 1H),

7.82 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.14 (s, 6H); LRMS (ESI) *m/z* 266 (C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>Si 的计算值: 266, M+H)。

步骤 4: (R)-1-[6-（叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基）吡啶-2-基]-乙醇的合成

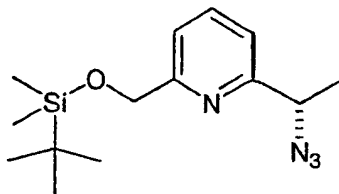


在室温,将(S)-四氢-1-甲基-3,3-二苯基-1H,3H-吡咯并[1,2-c][1,3,2]氧杂氮杂硼戊烷(oxazaborole)(3ml,1M)的甲苯溶液滴加至 $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (4.1毫升,1M)和THF(10ml)溶液中,并搅拌30分钟。将该溶液冷却至 $-25^\circ\text{C}$ ,由此通过注射泵用20分钟加入1-[6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙酮(1.0克,3.7mmol)和THF(20ml)溶液。在 $-25^\circ\text{C}$ 保持2小时后,用1小时使溶液升温至 $0^\circ\text{C}$ 。将得到的溶液在饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(30mL)和 $\text{Et}_2\text{O}$ (30mL)之间分配。分离各层,用 $\text{Et}_2\text{O}$ (2 x 40 mL)萃取水层。将合并的有机萃取物干燥( $\text{MgSO}_4$ ),过滤并浓缩。将残余物在硅胶(1:99 $\rightarrow$ 1:3 乙酸乙酯-己烷)上纯化,得到(R)-1-[6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙醇,无色油:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.88-4.84 (m, 3H), 4.45 (br d, 1H), 1.50 (d, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.14 (s, 6H); LRMS (ESI)  $m/z$  268 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{Si}$ 的计算值:268, M+H),

在步骤9中测定(R)-1-[6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙醇的对映体过量。

步骤5: (S)-2-(1-(叠氮基乙基)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶的合成

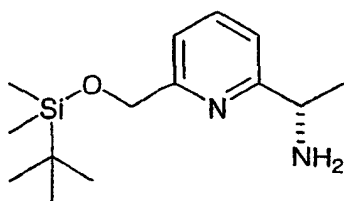


在室温,将偶氮二羧酸乙酯(1.1ml,6.7mmol)和THF(2毫升)的溶液滴加至(R)-1-[6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙醇(0.9克,3.3mmol)(对映体富集的醇的另一种制备方法,见:J. Org. Chem. 1998, 63, 2481)、三苯基膦(1.8克,6.7mmol)、二苯基膦酰基叠氮化物(1.9克,6.7mmol)和THF(30ml)中。12小时

后，将溶液浓缩，并将残余物在硅胶（1:99→1:2 乙酸乙酯-己烷）上纯化，得到（S）-2-（1-叠氮基乙基）-6-（叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基）-吡啶，无色油：

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.59 (q, 1H), 1.55 (d, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); LRMS (ESI)  $m/z$  293 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{OSi}$  的计算值: 293, M+H)。

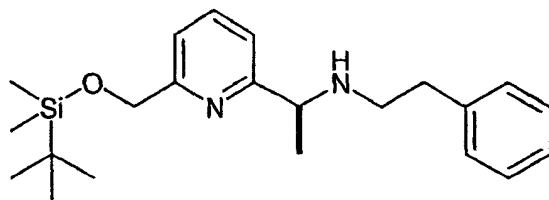
步骤 6: （S）-1-[6-（叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基）-吡啶-2-基]-乙胺的合成



将（S）-2-（1-叠氮基乙基）-6-（叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基）-吡啶（527 毫克，1.80mmol）、Pd/C（50 毫克，10wt%）和 MeOH（10ml）的混合物在氢气气氛下搅拌。12 小时后，将混合物通过硅藻土过滤，用 EtOAc（100ml）洗涤滤饼，浓缩，得到（S）-1-[6-（叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基）-吡啶-2-基]乙胺，澄清油：

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.11 (q, 1H), 1.40 (d, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); LRMS (ESI)  $m/z$  267 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{OSi}$  的计算值: 267, M+H)。

步骤 7: （S）-{1-[6-（叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基）-吡啶-2-基]-乙基}-苯乙基-胺的合成

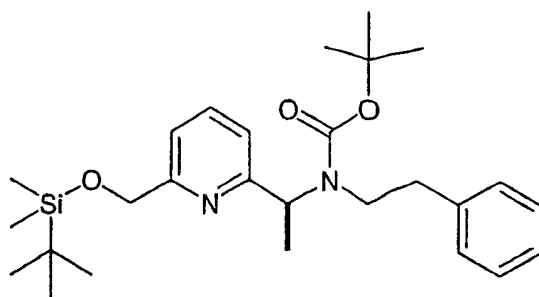


向（S）-1-[6-（叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基）-吡啶-2-基]-乙胺（513 克，1.93mmol）、苯乙醛（231 毫克，1.93mmol）和二氯乙烷（20ml）的溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠（817 毫克，3.86mmol）。36 小时之后，将反应物在饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液（20mL）和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （20mL）之间分配。分离各层，并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （3 X 30 毫升）萃取水层。将合并

的有机层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，过滤并浓缩。将残余物在硅胶 (1:99→1:4 甲醇- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 上纯化，得到 (S)-{1-[6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-苯乙基-胺，无色油：

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (t, 1H), 7.35-7.08 (m, 7H), 4.78 (s, 2H), 3.84 (q, 1H), 2.83-2.63 (m, 4H), 1.33 (d, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.12 (s, 6H); LRMS (ESI)  $m/z$  371 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{OSi}$  的计算值: 371, M+H)。

步骤 8: (S)-{1-[6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-苯乙基-氨基甲酸叔丁酯的合成

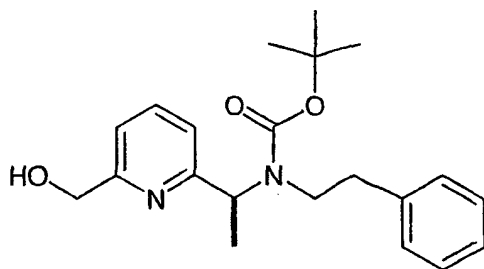


将一份的二碳酸二-叔丁酯 ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) 加入到 (S)-{1-[6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-苯乙基-胺 (739 毫克, 1.99mmol)、三乙胺 (0.57 毫升, 3.98mmol) 和 THF (15ml) 中。12 小时之后，将得到的溶液在饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (15mL) 和  $\text{Et}_2\text{O}$  (20mL) 之间分配。分离各层，用  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 20mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，过滤并浓缩。(S)-{1-[6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-苯乙基-氨基甲酸叔丁酯 (无色油) 的特征数据：

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  复杂，由于在 NMR 时标上存在多重构象；

LRMS (ESI)  $m/z$  371 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{OSi}$  的计算值: 371,  $\text{MH-O}_2\text{CC}(\text{CH}_3)_3$ )。

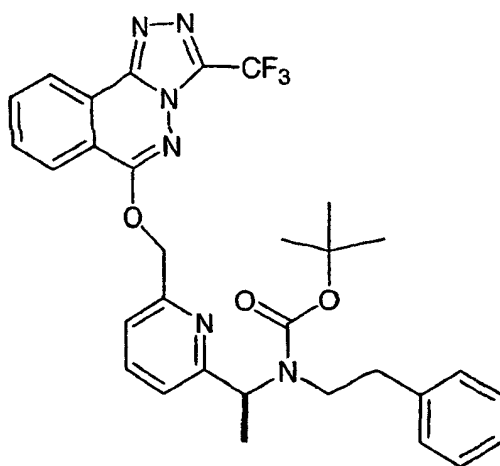
步骤 9: (S)-[1-(6-羟甲基-吡啶-2-基)-乙基]-苯乙基-氨基甲酸叔丁酯的合成



将氟化四丁铵 (2.0 毫升, 1M) 的 THF 溶液滴加到 (S)-{1-[6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-苯乙基-氨基甲酸叔丁酯 (0.9 克, 2.0mmol) 和 THF (20ml) 中。2 小时之后, 将得到的溶液在饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (20mL) 和 Et<sub>2</sub>O (30mL) 之间分配。分离各层, 用 Et<sub>2</sub>O (2 x 30mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。将残余物在硅胶 (1:99→1:2 乙酸乙酯-己烷) 上纯化, 得到 (S)-[1-(6-羟甲基-吡啶-2-基)-乙基]-苯乙基-氨基甲酸叔丁酯, >95% ee (手性分析 HPLC: Regis Whelk O, 98:1:1 己烷-异丙醇-三乙胺, 1 毫升/分钟, 在 254nm 处进行 UV 检测), 无色油:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (t, 1H), 7.27-7.01 (m, 7H), 4.73 (s, 2H), 3.37-2.30 (m, 4H), 1.6-1.45 (m, 12H); LRMS (ESI) *m/z* 257 (C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 的计算值: 257, MH-O<sub>2</sub>CC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

步骤 10: (S)-苯乙基-{1-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4-α]喹啉-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯的合成

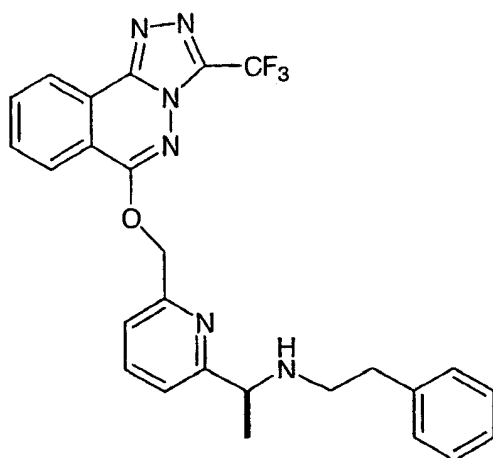


在 -78℃, 将双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂的 THF 溶液 (1.20ml, 1M) 滴加至 (S)-[1-(6-羟甲基-吡啶-2-基)-乙基]-苯乙基-氨基甲酸叔丁酯 (380 毫克, 1.07mmol)、6-氯-3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4-α]喹啉 (319 毫克, 1.17mmol) 和 DMF (15ml) 的混合物中。1 小时

之后，使混合物于 15 分钟内升温到 0℃。1 小时之后，将得到的溶液在饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (40mL) 和 Et<sub>2</sub>O (60mL) 之间分配。分离各层，用 Et<sub>2</sub>O (2 x 60mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO<sub>4</sub>)，过滤并浓缩。将残余物在硅胶 (5:95→1:1 乙酸乙酯-己烷) 上纯化，得到 (S)-苯乙基-{1-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4-α]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯，黄色油：

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 复杂，由于在 NMR 时标上存在多重构象；LRMS (ESI) m/z 493 (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O 的计算值：493, MH-O<sub>2</sub>CC (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)。

步骤 11: (S)-苯乙基-{1-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4-α]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-胺的合成



将 HCl 的二噁烷溶液 (9.0 毫升, 4M) 加入到 (S)-苯乙基-{1-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4-α]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯 (0.5 克, 0.9mmol) 中。2 小时之后，浓缩混合物，并将残余物在 0.5N NaOH 水溶液 (10mL) 和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL) 之间分配。分离各层，用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO<sub>4</sub>)，过滤并浓缩。将残余物在硅胶 (1:99→1:4 MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 上纯化，得到 (S)-苯乙基-{1-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4-α]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-胺，澄清油：

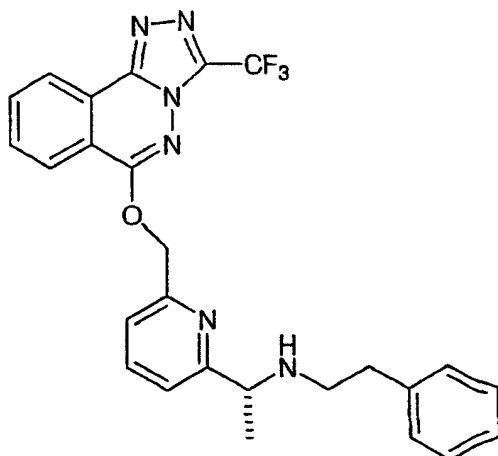
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.27-7.14 (m, 5H), 5.61 (s, 2H), 4.02 (q, 1H), 2.90-2.71 (m, 4H), 1.44 (d, 3H); LRMS (ESI) m/z 493 (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O 的计算值: 493, M+H)。

还可以制备实施例 1 的三酯 (Triated) 类似物。这些包括在实施

例 1 的烷基苯基的 3 位处的三酯化 (triated) 的类似物。

### 实施例 2

(R)-苯乙基-{1-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-胺



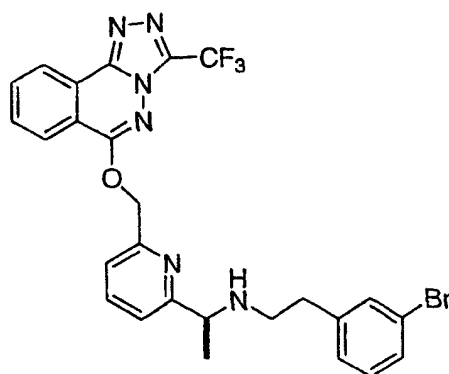
利用实施例 1 列出的一般方法，在步骤 4 中用 (R)-四氢-1-甲基-3,3-二苯基-1H,3H-吡咯并[1,2-c][1,3,2]氧杂氮杂硼戊烷替换 (S)-四氢-1-甲基-3,3-二苯基-1H,3H-吡咯并[1,2-c][1,3,2]氧杂氮杂硼戊烷，形成 (R)-苯乙基-{1-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-胺，无色油：

<sup>1</sup>H NMR

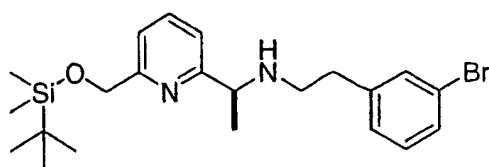
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.65 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.27-7.14 (m, 5H), 5.61 (s, 2H), 4.02 (q, 1H), 2.90-2.71 (m, 4H), 1.44 (d, 3H); LRMS (ESI) *m/z* 493 (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O 的计算值: 493, M+H)。

### 实施例 3

(S)-[2-(3-溴-苯基)-乙基]-{1-[6-(3-三氟甲基-3H-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-胺



步骤 1: (S)-[2-(3-溴-苯基)-乙基]-{1-[6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-胺的合成

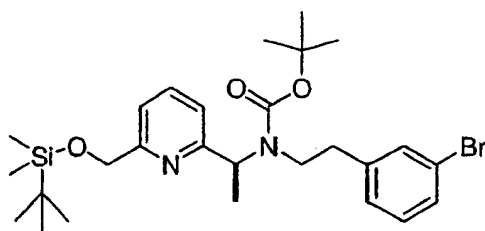


向 (S)-1-[6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙胺 (合成参见实施例 1) (600 毫克, 2.26mmol)、3-溴-苯乙醛 (PCT Int. Appl.WO 9846605 A1, 1998) (447 毫克, 2.26mmol) 和二氯乙烷 (20 毫升) 的溶液中加入  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (957 毫克, 4.52mmol)。36 小时之后, 将反应物在饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (20ml) 和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) 之间分配。分离各层, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30mL) 萃取水层。将合并的有机层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并浓缩。将残余物在硅胶 (1:99→1:4 甲醇- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 上纯化, 得到 (S)-[2-(3-溴-苯基)-乙基]-{1-[6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-胺, 无色油:

 $^1\text{H}$ 

NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (t, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.14-7.07 (m, 3H), 4.79 (s, 2H), 3.85-3.81 (m, 1H), 2.78-2.63 (m, 4H), 1.33 (d, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.12 (s, 6H); LRMS (ESI)  $m/z$  449 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{BrN}_2\text{OSi}$  的计算值: 449, M+H)。

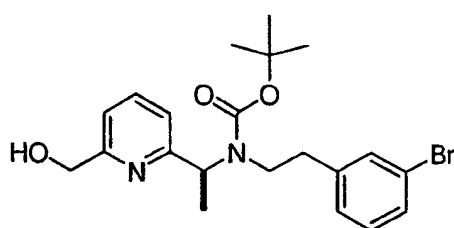
步骤 2: (S)-[2-(3-溴-苯基)-乙基]-{1-[6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯的合成



将一份二碳酸二-叔丁酯 ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) (455 毫克, 2.08mmol) 加入到 (S)-[2-(3-溴-苯基)-乙基]-{1-[6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-胺 (623 毫克, 1.39mmol)、三乙胺 (0.40 毫升, 2.78mmol) 和 THF (13ml) 中。12 小时之后, 将得到的溶液在饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (15ml) 和  $\text{Et}_2\text{O}$  (20mL) 之间分配。分离各层, 用  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 20mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并浓缩。(S)-[2-(3-溴-苯基)-乙基]-{1-[6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯 (无色油) 的特征数据:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  复杂, 由于在 NMR 时标上存在多重构象; LRMS (ESI)  $m/z$  449 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{BrN}_2\text{OSi}$  的计算值: 449,  $\text{MH}_2\text{-O}_2\text{CC}(\text{CH}_3)_3$ )。

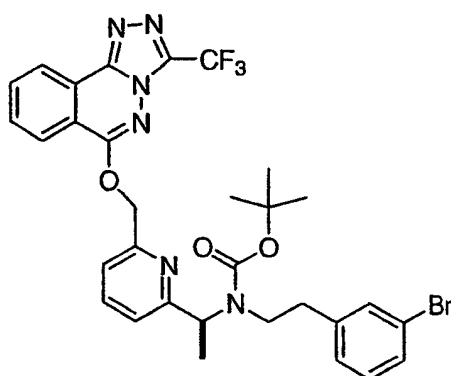
步骤 3: (S)-[2-(3-溴-苯基)-乙基]-[1-(6-羟甲基-吡啶-2-基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯的合成



将氟化四丁铵的 THF 溶液 (1.40ml, 1M) 滴加到 (S)-[2-(3-溴-苯基)-乙基]-{1-[6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}氨基甲酸叔丁酯 (650 毫克, 1.18mmol) 和 THF (12ml) 中。2 小时之后, 将得到的溶液在饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (20ml) 和  $\text{Et}_2\text{O}$  (30mL) 之间分配。分离各层, 用  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 30mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并浓缩。将残余物在硅胶 (1:99 $\rightarrow$ 1:2 乙酸乙酯-己烷) 上纯化, 得到 (S)-[2-(3-溴-苯基)-乙基]-[1-(6-羟甲

基-吡啶-2-基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯, >95% ee (手性分析 HPLC: Regis Whelk O, 98:1:1 己烷-异丙醇-三乙胺, 1 毫升/分钟, 在 254nm 处进行 UV 检测), 无色油:

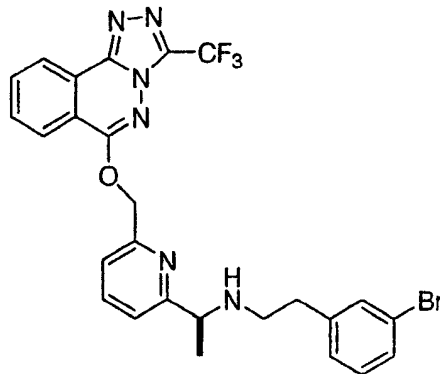
$^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 复杂, 由于在 NMR 时标上存在多重构象; LRMS (ESI)  $m/z$  435 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{BrN}_2\text{O}_3$  的计算值: 435,  $\text{M}+\text{H}$ )。步骤 4: (S)-[2-(3-溴-苯基)-乙基]-{1-[6-(3-三氟甲基-3H-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯的合成



在-78℃, 将双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂的 THF 溶液 (1.20ml, 1M) 滴加到 (S)-[2-(3-溴-苯基)-乙基]-[1-(6-羟甲基-吡啶-2-基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (390 毫克, 0.89mmol)、6-氯-3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4-a]酞嗪 (269 毫克, 0.99mmol) 和 DMF (10 毫升) 的混合物中。1 小时之后, 使混合物于 15 分钟内升温到 0℃。1 小时之后, 将得到的溶液在饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (40mL) 和  $\text{Et}_2\text{O}$  (60mL) 之间分配。分离各层, 用  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 60mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并浓缩。将残余物在硅胶 (5:95→1:1 乙酸乙酯-己烷) 上纯化, 得到 (S)-[2-(3-溴-苯基)-乙基]-{1-[6-(3-三氟甲基-3H-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯, 黄色油:

$^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 复杂, 由于在 NMR 时标上存在多重构象; LRMS (ESI)  $m/z$  571 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{BrF}_3\text{N}_6\text{O}$  的计算值: 571,  $\text{MH}_2-\text{O}_2\text{CC}(\text{CH}_3)_3$ )。

步骤 5: (S)-[2-(3-溴-苯基)-乙基]-{1-[6-(3-三氟甲基-3H-[1,2,4]

三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-胺的合成

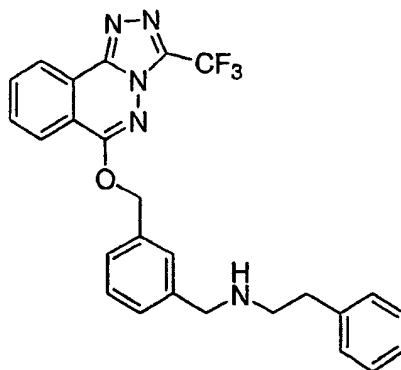
将 HCl 的二噁烷溶液 (9.0 毫升, 4M) 加入到 (S)-[2-(3-溴-苯基)-乙基]-{1-[6-(3-三氟甲基-3H-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯 (0.43 克, 0.64mmol) 中。2 小时之后, 浓缩混合物, 并将残余物在 0.5N NaOH 水溶液 (10mL) 和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL) 之间分配。分离各层, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。将残余物在硅胶 (1:99→1:4 MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 上纯化, 得到 (S)-[2-(3-溴-苯基)-乙基]-{1-[6-(3-三氟甲基-3H-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-胺, 澄清油:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$

8.67 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.14-7.07 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.95-3.91 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 4H), 1.39 (d, 3H); LRMS (ESI) *m/z* 571 (C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O 的计算值: 571, M+H)。

#### 实施例 4

2-苯基-N-[3-({3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基}氧基)甲基]-苄基]乙胺。

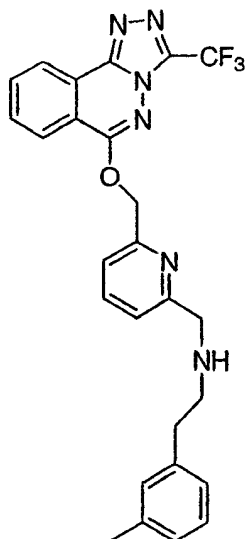


将 1,4-二氯酞嗪 (1.0 克, 5.0mmol) 和 2,2,2-三氟乙酰肼 (0.64 克, 5.0mmol) 溶于二噁烷 (10 毫升) 中, 并加热到回流 12 小时。将反应混合物浓缩, 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 得到所需要的 6-氯-3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪。将 6-氯-3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪 (300 毫克, 1.1mmol) 和 [3-({叔丁基二甲基}甲硅烷基)氧基]甲基)苯基]甲醇 (Bioorg. Med. Chem. Lett 12, 2002, 137) (280mg, 1.1mmol) 溶于 DMF (10 毫升) 中, 冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 并用双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂溶液 (1.1ml, 1M, 在 THF 中) 处理。使反应物在 12 小时内升至室温, 浓缩, 并将粗产品溶于 THF (5 毫升) 中, 用 TBAF (1.0ml, 1M, 在 THF 中) 处理。在环境温度搅拌反应物 2 小时之后, 将反应物浓缩, 并利用快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 1 至 9% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 纯化, 得到 [6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-甲醇。将该醇 (224 毫克, 0.6mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 毫升) 中, 并用三乙胺 (0.17 毫升, 1.2mmol) 和甲磺酰氯 (0.07 毫升, 0.9mmol) 处理。将反应物在环境温度搅拌 1 小时, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 毫升) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 浓缩, 得到 [6-({[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲基甲磺酸酯, 褐色固体。将粗品甲磺酸酯残余物溶于二氯甲烷 (2ml) 中, 并在环境温度用苯乙胺 (360mg, 3.0mmol) 处理 20 小时。将反应物浓缩, 并将残余物利用快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 1%-20% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 纯化, 得到 2-苯基-N-[3-({[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基]氧基}甲基)苄基]乙胺, 无色油:

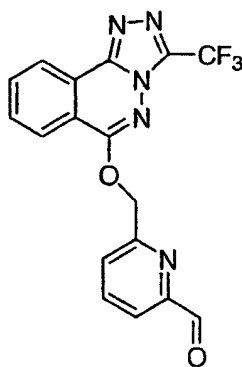
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.69 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.00 (dt, 1H), 7.86 (dt, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.21 (m, 3H), 5.59 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.86 (t, 2H); LCMS (ESI)  $m/z$  477 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$  的计算值: 477,  $\text{M}+\text{H}$ )。

### 实施例 5

(2-间-甲苯基-乙基)-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-胺



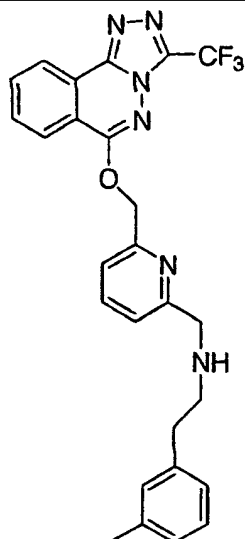
步骤 1: 6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-甲醛的合成:



向在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18 毫升) 中的 [6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-甲醇 (见实施例 4) (1.0 克, 2.66mmol) 中加入 Dess-Martin 过碘烷 (1.4 克, 3.2mmol) (J.Org.Chem. 1993, 58, 4389), 2 小时之后, 将反应混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100mL) 稀释, 并用 1M NaOH (2 X 75mL) 萃取。将合并的有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩, 得到 6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-甲醛, 白色固体:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.11 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.93 (t, 1H), 7.87 (m, 1H), 5.82 (s, 2H)。

步骤 2: (2-间-甲苯基-乙基)-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-胺的合成:



在室温，将一份三乙酰氧基硼氢化钠 ( $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ ) (0.18 克, 0.86mmol) 加入到在二氯乙烷 (4ml) 中的 6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]呋嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-甲醛 (0.20 克, 0.536mmol) 和 3-甲基苯乙基胺 (0.14 克, 1.07mmol)。在室温搅拌混合物 20 小时，用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) 稀释，并用 1M NaOH (1 x 20mL) 萃取。将有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥，过滤并浓缩。在硅胶 (1:24 MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 上进行纯化，得到 (2-间-甲苯基-乙基)-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]呋嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-胺，白色固体：

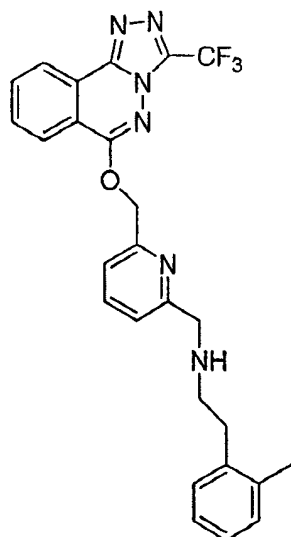
$^1\text{H NMR}$

(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.04 (m, 3H), 5.66 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)。

还可以制备实施例 5 的三酯类似物。这些包括在实施例 5 的 3-甲基苯基的 2 或 4 位处的三酯化的类似物。

#### 实施例 6

(2-邻-甲苯基-乙基)-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]呋嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-胺

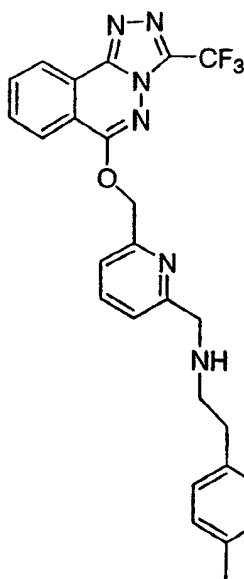


利用实施例 5 列出的一般方法, 6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-甲醛 (0.20 克, 0.54mmol)、2-甲基苯乙基胺 (0.14 克, 1.07mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (0.18 克, 0.86mmol) 和二氯乙烷 (4ml) 反应, 得到 (2-邻-甲苯基-乙基)-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-胺, 白色固体:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.13 (m, 3H), 5.66 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)。

#### 实施例 7

(2-对-甲苯基-乙基)-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-胺



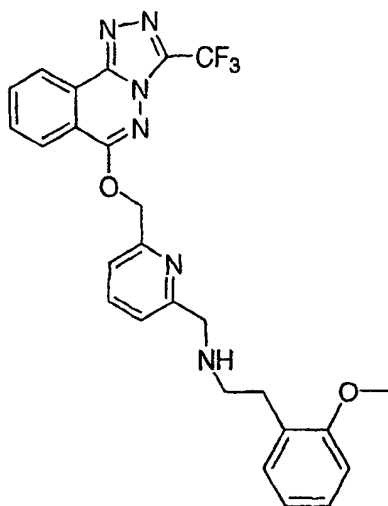
利用实施例 5 列出的一般方法, 6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-甲醛 (0.20 克, 0.54mmol)、4-甲基苯乙基胺 (0.14 克, 1.07mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (0.18 克, 0.86mmol) 和二氯乙烷 (4ml) 反应, 得到 (2-对-甲苯基-乙基)-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-胺, 褐色固体:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

8.70 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.13 (m, 4H), 5.67 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

### 实施例 8

[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-1,2-二氢-吡啶-2-基甲基]-胺

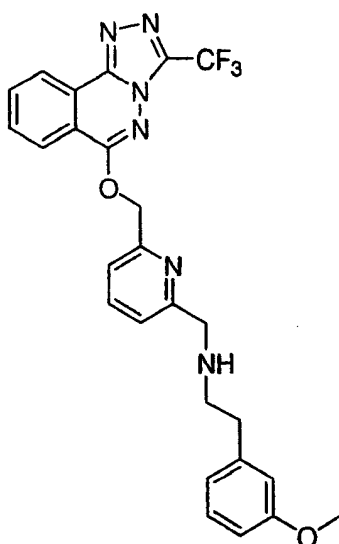


利用实施例5列出的一般方法,6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-甲醛(0.1克, 0.3mmol)、2-甲氧基苯乙基胺(0.1克, 0.6mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.1克, 0.5mmol)和DCE(2ml)反应,得到[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-1,2-二氢-吡啶-2-基甲基]-胺,褐色固体:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 5.67 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.82 (t, 2H).

### 实施例9

[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-胺

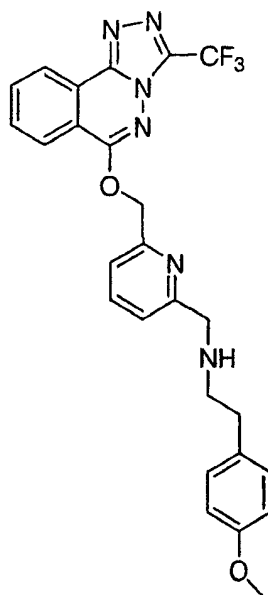


利用实施例5列出的一般方法,6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-甲醛(0.1克, 0.3mmol)、3-甲氧基苯乙基胺(0.1克, 0.6mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.1克, 0.5mmol)和二氯乙烷(2ml)反应,得到[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-胺,白色固体:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.77 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 2.86 (t, 2H).

### 实施例 10

[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-胺



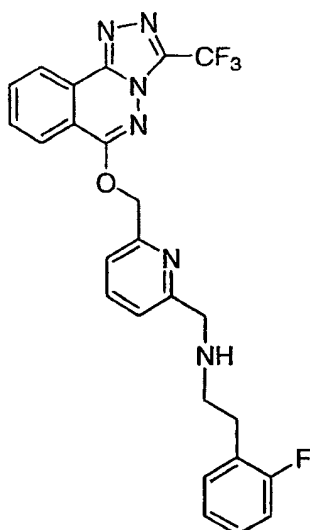
利用实施例 5 列出的一般方法, 6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-甲醛 (0.1 克, 0.3mmol)、4-甲氧基苯乙基胺 (0.1g, 0.6mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (0.1 克, 0.5mmol) 和二氯乙烷 (2 毫升) 反应, 得到 [2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-胺, 白色固体:

$^1\text{H NMR}$

(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.00 (t, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.89 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.91 (t, 2H).

### 实施例 11

[2-(2-氟-苯基)-乙基]-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-胺

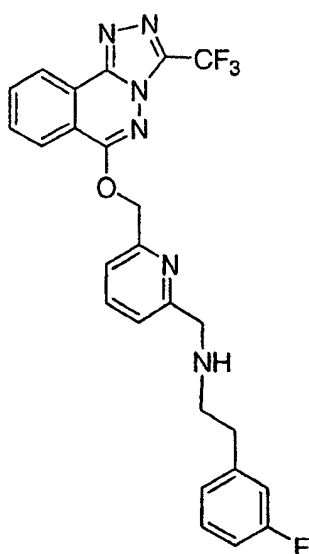


利用实施例5列出的一般方法,6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-甲醛(0.1克, 0.3mmol)、2-氟苯乙基胺(0.1克, 0.6mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.1克, 0.6mmol)和二氯乙烷(2ml)反应,得到[2-(2-氟-苯基)-乙基]-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-胺,褐色固体:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.71 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.93 (t, 2H).

### 实施例 12

[2-(3-氟-苯基)-乙基]-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-胺



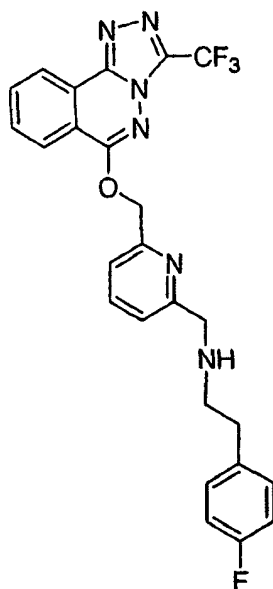
利用实施例5列出的一般方法,6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-甲醛(0.1克, 0.3mmol)、3-氟苯乙基胺(0.1克, 0.6mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.1克, 0.6mmol)和二氯乙烷(2毫升)反应,得到[2-(3-氟-苯基)-乙基]-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-胺,无色油:

$^1\text{H NMR}$

(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.71 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.87 (t, 2H).

### 实施例 13

[2-(4-氟-苯基)-乙基]-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-胺



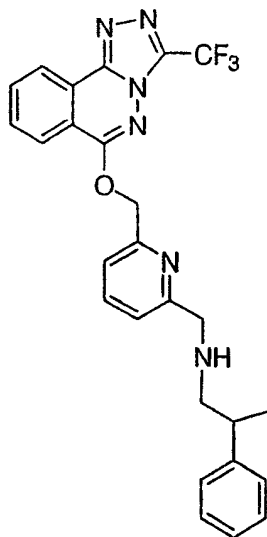
利用实施例5列出的一般方法,6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-甲醛(0.1克, 0.3mmol)、4-氟苯乙基胺(0.1克, 0.6mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.1克, 0.6mmol)和二氯乙烷(2毫升)反应,得到[2-(4-氟-苯基)-乙基]-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-胺,白色固体:

$^1\text{H NMR}$

(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.71 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.19 (t, 2H), 6.99 (t, 2H), 5.69 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.85 (t, 2H).

### 实施例 14

(rac) - (2-苄基-丙基) -[6- (3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]呋喃-6-基氧基甲基) -吡啶-2-基甲基]-胺

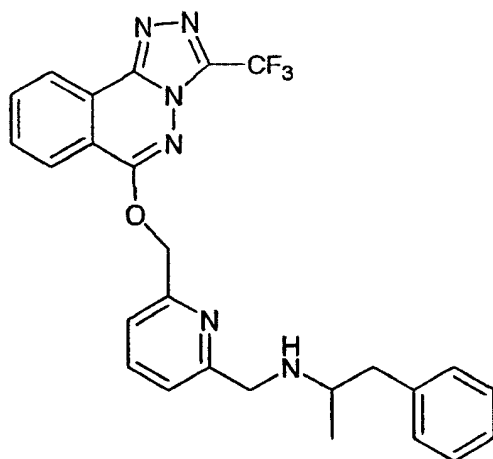


利用实施例 5 列出的一般方法, 6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]呋喃-6-基氧基甲基) -吡啶-2-甲醛、2-苄基-丙胺、三乙酰氧基硼氢化钠和二氯乙烷 (2ml) 反应, 得到 (rac) - (2-苄基-丙基) -[6- (3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]呋喃-6-基氧基甲基) -吡啶-2-基甲基]-胺, 白色固体:

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz) 8.74 (d, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 8.05 (m, 1 H), 7.95 (t, 1 H), 7.81 (t, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.28 (m, 5 H), 5.46 (m, 2 H), 4.28 (m, 1 H), 4.20 (d, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.8 (m, 1H); LCMS (ESI)  $m/z$  493 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$  的计算值: 493 M+H)。

### 实施例 15

(rac) - (1-甲基-2-苄基-乙基) -[6- (3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]呋喃-6-基氧基甲基) -吡啶-2-基甲基]-胺



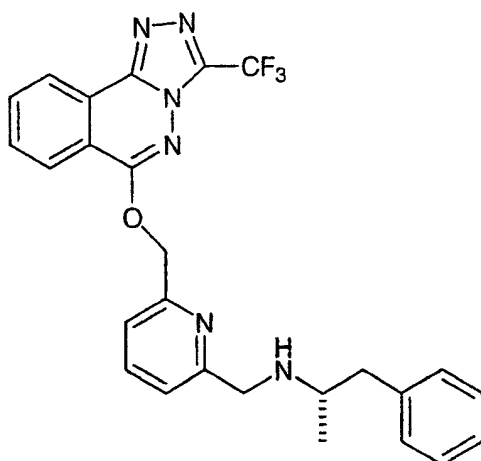
该化合物是按照实施例 5、用 dl-□ 甲基苯乙基胺替代 3-甲基苯乙基胺制备得到 (rac) - (1-甲基-2-苯基-乙基) - [6- (3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]呋嗪-6-基氧基甲基) -吡啶-2-基甲基]-胺, 无色油;

<sup>1</sup>H NMR

(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.64 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.28-7.16 (m, 6H), 5.60 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.30 (br s, 1H), 1.11 (s, 3H); LRMS (ESI)  $m/z$  493 (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O 的计算值: 493, M+H).

#### 实施例 16

(S) - (1-甲基-2-苯基-乙基) - [6- (3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]呋嗪-6-基氧基甲基) -吡啶-2-基甲基]-胺



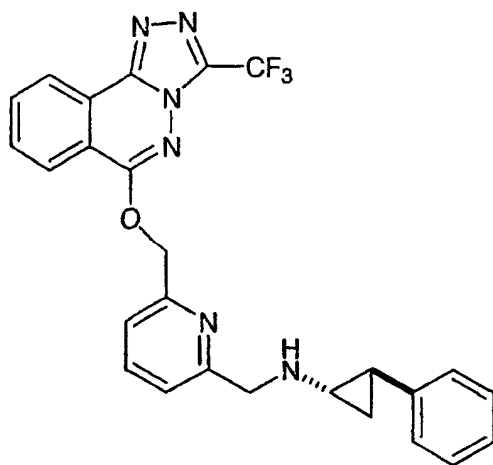
该化合物是按照实施例 5、用 d-(+) -□ 甲基苯乙基胺替代 3-甲基苯乙基胺制备形成 (S) - (1-甲基-2-苯基-乙基) - [6- (3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]呋嗪-6-基氧基甲基) -吡啶-2-基甲基]-胺, 无色油;

<sup>1</sup>H NMR:

(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.28-7.16 (m, 6H), 5.60 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.30 (br s, 1H), 1.11 (s, 3H); LRMS (ESI) *m/z* 493 (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O 的计算值: 493, M+H)。

**实施例 17**

(rac)-(反式-2-苯基-环丙基)-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4-α]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-胺

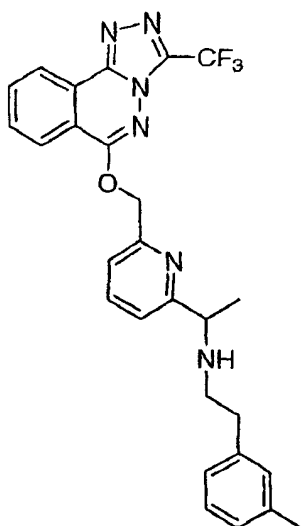


该化合物是按照实施例 5、用反式-2-苯基-环丙基胺替代 3-甲基苯乙基胺制备得到 (rac)-(反式-2-苯基-环丙基)-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4-α]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-胺, 无色油;

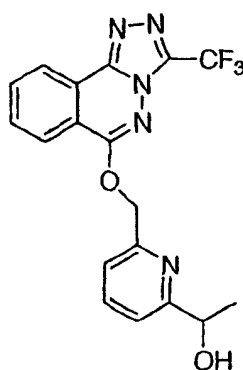
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.23-7.08 (m, 3H), 6.99-6.97 (m, 2H), 5.67 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.53 (br s, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.16-1.12 (m, 1H), 1.00-0.97 (m, 1H); LRMS (ESI) *m/z* 491 (C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O 的计算值: 491, M+H)。

**实施例 18**

(rac)-(2-间-甲苯基-乙基)-{1-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4-α]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-胺



步骤 1: (rac)-1-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙醇的合成

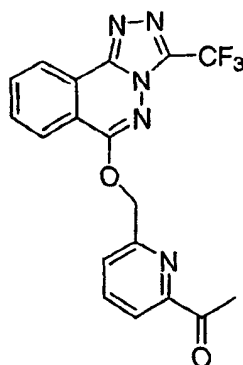


在 0℃，将甲基溴化镁的 THF 溶液 (0.8ml, 1.0M) 滴加到 [6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-甲醇 (0.3 克, 0.8mmol) 和 THF (0.5 毫升) 中。搅拌混合物 10 分钟，升温至室温，然后加热到 60℃。15 小时之后，用 NaHCO<sub>3</sub> (1mL) 淬灭反应混合物，浓缩并溶于 EtOAc (30mL) 中。将有机层用水 (1 x 10mL)、盐水 (2 x 10mL) 洗涤。将合并的有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤并浓缩。将残余物在硅胶 (1:1 乙酸乙酯-己烷) 上纯化，得到 (rac)-1-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙醇，白色固体：

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.69 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.00 (t, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.93 (m, 1H), 1.53 (d, 3H)。

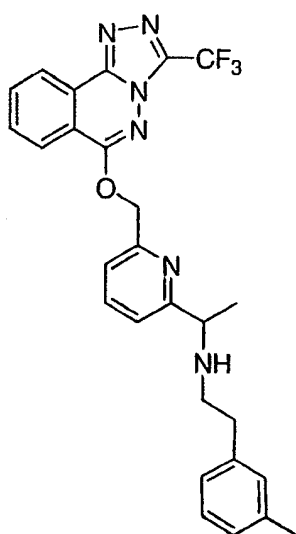
步骤 2: 1-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)

## -吡啶-2-基]-乙酮的合成



向在二氯甲烷 (18ml) 中的 1-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙醇 (0.15 克, 0.37mmol) 中加入 Dess-Martin 过碘烷 (0.24 克, 0.56mmol)。(J. Org. Chem. 1983, 48, 4155), 将混合物搅拌 3 小时, 同时通过 TLC 监测。将反应混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30mL) 稀释, 并用 1M NaOH (2 x 20mL) 萃取。将合并的有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩, 得到 1-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙酮, 白色固体:  
LCMS (ESI)  $m/z$  388 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$  的计算值: 388 M+H)。

步骤 3: (rac) - (2-间-甲苯基-乙基) - {1-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-胺的合成



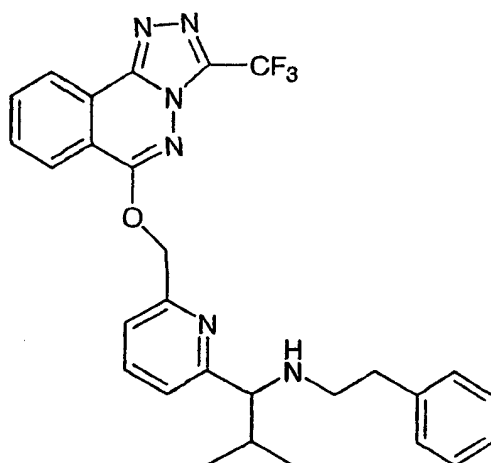
利用实施例 5 的步骤 2 列出的一般方法, 1-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙酮 (0.1 克, 0.3mmol)、

3-甲基苯乙基胺 (0.1 克, 0.6mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (0.1 克, 0.6mmol) 和 THF (3.2ml) 反应得到 (rac)- (2-间-甲苯基-乙基)-{1-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-乙基}-胺, 白色固体:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.71 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.63(m, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.13 (m, 3H), 3.0 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.91 (bs, 3H)。

### 实施例 19

(rac)-2-甲基-{1-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-丙基}-苯乙基-胺

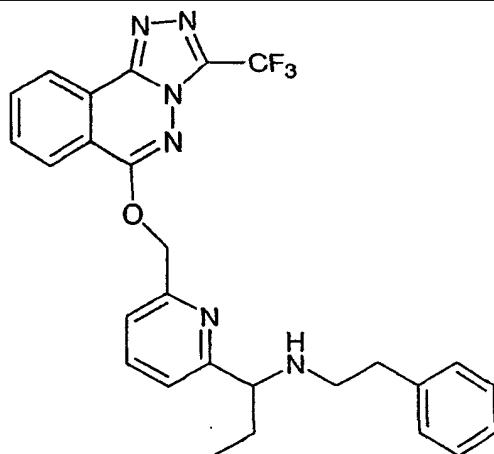


该化合物是按照实施例 18、在步骤 1 中用异丙基溴化镁替代甲基溴化镁制备得到 (rac)-2-甲基-{1-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-丙基}-苯乙基-胺, 无色油:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.64 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.24-7.10 (m, 6H), 5.65 (s, 2H), 3.50 (d, 1H), 2.76-2.63 (m, 4H), 1.98-1.94 (M, 1H), 0.90 (d, 3H), 0.73 (d, 3H); LRMS (ESI)  $m/z$  521 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$  的计算值: 521, M+H)。

### 实施例 20

(rac)-苯乙基-{1-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-丙基}-胺



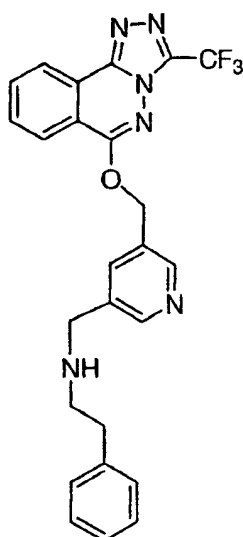
该化合物是按照实施例 18、在步骤 1 中用乙基溴化镁替代甲基溴化镁制备得到 (rac)-苯乙基-{1-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基]-丙基}-胺, 无色油:

$^1\text{H NMR}$

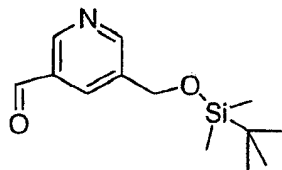
(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.20-7.07 (m, 5H), 5.61 (s, 2H), 3.67 (t, 1H), 2.77-2.62 (m, 4H), 1.75-1.68 (m, 2H), 0.77 (t, 3H); LRMS (ESI)  $m/z$  507 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$  的计算值: 507,  $\text{M}+\text{H}$ ).

### 实施例 21

苯乙基-[5-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-3-基甲基]-胺



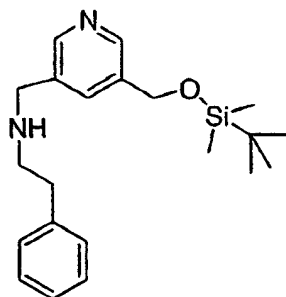
步骤 1: 5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-3-甲醛的合成



在-78℃，将正丁基锂的己烷溶液（0.9 毫升，1.6M）慢慢地加入到在 THF（6ml）中的 3-溴-5-（叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基）-吡啶（J. Med. Chem.1997, 40, 2866）（0.4 克，1.4mmol）中。1 小时之后，加入无水 DMF（0.45mL），并将混合物升温至 0℃，搅拌 90 分钟。加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液（5mL），并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（3 x 10mL）萃取混合物。将合并的有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤并浓缩。在硅胶上（己烷-乙酸乙酯 1:1）进行纯化，得到 5-（叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基）-吡啶-3-甲醛，无色油：

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.14 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.15 (s, 6H)。

步骤 2: 5-（叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基）-吡啶-3-基甲基]-苯乙基-胺的合成：

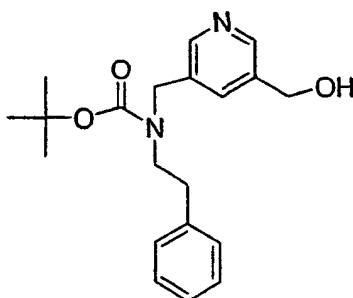


向在二氯乙烷（5 毫升）中的 5-（叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基）-吡啶-3-甲醛（0.19 克，0.756mmol）和苯乙胺（0.18 克，1.51mmol）中加入一份三乙酰氧基硼氢化钠（NaBH(OAc)<sub>3</sub>）（0.32 克，1.51mmol）。在室温搅拌混合物 15 小时，用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（20mL）稀释，并用 1M NaOH（1 x 20mL）萃取。将有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤并浓缩。在硅胶（1:19 MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）上进行纯化，形成 5-（叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基）-吡啶-3-基甲基]-苯乙基-胺，无色油：

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 4.75 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.15 (s, 6H)。

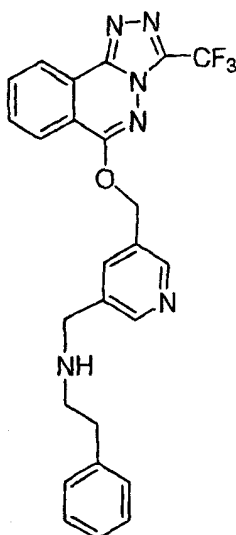
步骤 3: （5-羟甲基-吡啶-3-基甲基）-苯乙基-氨基甲酸叔丁酯的合

成:



向 5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-3-基甲基]-苄乙基-胺 (0.16 克, 0.43mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.5ml) 溶液中加入二碳酸二-叔丁酯 (0.19 克, 0.870mmol)。在室温搅拌 18 小时之后, 将混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10mL) 稀释, 并用  $\text{NaHCO}_3$  分配。分离各层, 将有机层用水 (1 x 10mL) 萃取。将合并的有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并浓缩。在室温, 将得到的粗品残余物 (0.17 克) 溶于 THF (2.3ml) 中, 而后加入氟化四丁铵 (0.57ml, 1M, 在 THF 中)。1 小时之后, 加入饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (3mL), 而后在真空中除去 THF。将浓缩的混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x 5mL) 萃取。将合并的有机层用水 (2 X 5 毫升)、盐水 (1 X 5 毫升) 萃取, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 形成 (5-羟甲基-吡啶-3-基甲基)-苄乙基-氨基甲酸叔丁酯, 其不用进一步纯化就可以使用: LCMS (ESI)  $m/z$  343 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$  的计算值: 343,  $\text{M}+\text{H}$ )。

步骤 4: 苄乙基-[5-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]呋嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-3-基甲基]-胺的合成:

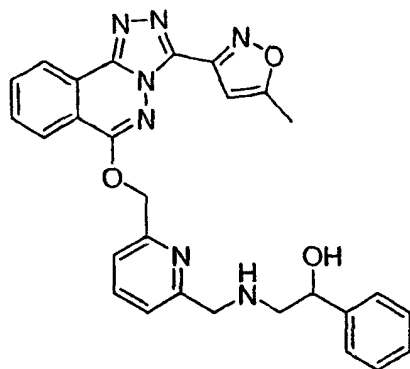


将 6-氯-3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪 (0.10 克, 0.36mmol) 和 (5-羟甲基-吡啶-3-基甲基)-苄乙基-氨基甲酸叔丁酯 (0.10 克, 0.29mmol) 投入到 DMF (2ml) 中, 并冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。将双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂的 THF 溶液 (0.33ml, 1M) 滴加至该混合物中。30 分钟之后, 将反应用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (2mL) 淬灭, 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10mL) 稀释。分离各层, 将有机层用水 (5 x 5mL) 和盐水 (1 x 5mL) 萃取。将得到的溶液用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并浓缩。在硅胶 (3-7%  $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ ) 上纯化, 形成白色泡沫。使用 4N HCl/二噁烷、通过标准条件除去 Boc 基团, 得到苄乙基-[5-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-3-基甲基]-胺, 以盐酸盐形式:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.26 (s, 1H), 9.13 (d, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.12 (t, 2H)。

### 实施例 22

(rac) -2-({[6-({[3-(5-甲基异噁唑-3-基)[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基]氧基}甲基)-吡啶-2-基]甲基}氨基)-1-苯基乙醇。



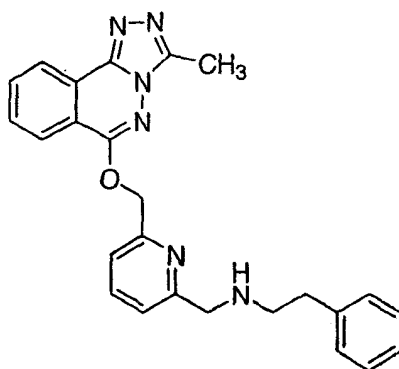
将 1,4-二氯酞嗪 (5.6 克, 28mmol) 和 5-甲基异噁唑-3-碳酰肼 (J. Heterocycl. Chem.1992, 29, 1101) (4.0 克, 28mmol) 溶于二噁烷 (100 毫升) 中, 并加热至回流 12 小时。将反应混合物浓缩, 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 得到所需要的三唑并酞嗪。将三唑并酞嗪 (570 毫克, 2.0mmol) 和 [6-({叔丁基二甲基}甲硅烷基[氧基]甲基)吡啶-2-基]甲醇 (J. Org. Chem.1993, 58, 4389) (506 毫克, 2.0mmol) 溶于 DMF (4.0 毫升) 中, 冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 并用双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂溶液 (2.0mL, 1M, 在 THF 中) 处理。使反应物在 12 小时内升至室温, 浓缩, 并将粗产品溶于 THF (1 毫升) 中, 用 TBAF (2.0ml, 1M, 在 THF 中) 处理。在环境温度搅拌反应物 2 小时之后, 从溶液中沉淀出产物, 过滤并干燥, 得到所需要的醇。将醇 (170 毫克, 0.44mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 毫升) 中, 并用三乙胺 (0.092 毫升, 0.66mmol) 和甲磺酰氯 (0.044 毫升, 0.57mmol) 处理。在环境温度搅拌反应物 1 小时, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 浓缩, 得到甲磺酸酯。在环境温度, 将粗品甲磺酸酯残余物溶于二氯甲烷 (2mL) 中, 用 2-氨基-1-苯基乙醇 (110mg, 0.8mmol) 处理 20 小时。将反应物浓缩, 并将残余物利用快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 1%-20%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中) 纯化, 得到 (rac) -2-({[6-({(3-(5-甲基异噁唑-3-基)[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基)氧基]甲基)吡啶-2-基]甲基}氨基)-1-苯基乙醇:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.68 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.96 (dt, 1H), 7.81 (dt, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.33 (m, 6H), 6.86 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.80 (dd, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.00 (dd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.58 (s, 3H); LCMS (ESI)  $m/z$  507 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_3$  的计算值: 507, M+H)。

### 实施例 23

N-[ (6-{{ (3-甲基[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基)氧基]甲基}吡啶

-2-基) 甲基]-2-苯基乙胺。

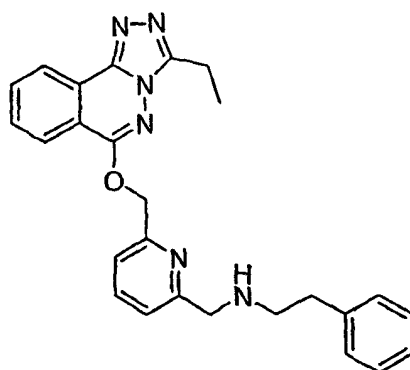


将 1-氯-4-胍基酞嗪盐酸盐 (Helv. Chim. Acta.1951, 34, 195) (0.5 克, 2.6mmol)、三乙胺 (0.43 毫升, 3.1mmol) 和乙酰氯 (0.22 毫升, 3.1mmol) 溶于二噁烷 (9 毫升) 中, 并加热至回流 12 小时, 将反应混合物浓缩, 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并利用快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 1%-5%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中) 纯化, 得到所需要的三唑并酞嗪。将三唑并酞嗪 (300 毫克, 1.4mmol) 和 [6-({叔丁基二甲基}甲硅烷基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲醇 (J. Org.Chem. 1993, 58, 4389) (230 毫克, 1.4mmol) 溶于 DMF (1.5ml) 中, 冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 并用双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂溶液 (1.4mL, 1M, 在 THF 中) 处理。使反应物在 12 小时内升至室温, 浓缩, 并将粗产品溶于 THF (1 毫升) 中, 用 TBAF (1.4ml, 1M, 在 THF 中) 处理。在环境温度搅拌反应物 2 小时之后, 将反应物浓缩并利用快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 1 至 9%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中) 纯化, 得到所需要的醇。将该醇 (90 毫克, 0.28mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 毫升) 中, 并用三乙胺 (0.078mL, 0.56mmol) 和甲磺酰氯 (0.034 毫升, 0.42mmol) 处理。在环境温度搅拌反应物 1 小时, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 浓缩, 得到甲磺酸酯。将粗品甲磺酸酯残余物溶于二氯甲烷 (1mL) 中, 并在环境温度用苯乙胺 (170mg, 1.4mmol) 处理 20 小时。将反应物浓缩, 并将残余物利用快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 1%-20% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 纯化, 得到 N-[(6-[(3-甲基[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基)氧基]甲基]吡啶-2-基)甲基]-2-苯基乙胺:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.93 (dt, 1H), 7.77 (dt, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.21 (m, 3H), 5.67 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.74 (s, 3H); LCMS (ESI)  $m/z$  424 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ 的计算值: 424, M+H)。

### 实施例 24

N-[ (6-{{ (3-乙基[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基) 氧基} 甲基} 吡啶-2-基) 甲基]-2-苯基乙胺。



将 1-氯-4-胍基酞嗪盐酸盐 (Helv. Chim. Acta.1951, 34, 195) (1.0 克, 4.3mmol)、三乙胺 (0.72 毫升, 5.2mmol) 和丙酰氯 (0.45 毫升, 5.2mmol) 溶于二噁烷 (10ml) 中, 并加热至回流 12 小时。将反应混合物浓缩, 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并利用快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 1%-5%,  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 纯化, 得到所需要的三唑并酞嗪。将三唑并酞嗪 (0.6 克, 2.6mmol) 和 [6-({叔丁基二甲基}甲硅烷基)氧基]甲基)吡啶-2-基]甲醇 (J. Org. Chem.1993, 58, 4389) (654 毫克, 2.6mmol) 溶于 DMF (10 毫升) 中, 冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 并用双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂溶液 (2.6 毫升, 1M, 在 THF 中) 处理。使反应物在 12 小时内升至室温, 浓缩, 并将粗产品溶于 THF (1 毫升) 中, 用 TBAF (2.6ml, 1M, 在 THF 中) 处理。在环境温度搅拌反应物 2 小时之后, 将反应物浓缩, 并利用快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 1 至 9% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 纯化, 得到所需要的醇。将该醇 (335 毫克, 1.0mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 毫升) 中, 并用三乙胺 (0.2 毫升, 1.5mmol) 和甲磺酰氯 (0.1 毫升, 1.25mmol) 处理。在环境温度搅拌反应物 1 小时, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 浓缩, 得到甲磺酸酯。在环境温度将粗品

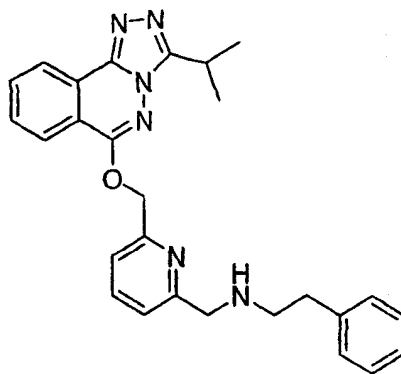
甲磺酸酯残余物溶于二氯甲烷（4 毫升）中，并用苯乙胺（0.6 毫升，5.0mmol）处理 20 小时。将反应物浓缩，并将残余物利用快速柱色谱（SiO<sub>2</sub>, 1%-20% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）纯化，得到 N-[(6-[(3-乙基[1,2,4]三唑并[3,4-α]酞嗪-6-基)氧基]甲基]吡啶-2-基)甲基]-2-苯基乙胺：

<sup>1</sup>H

NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.92 (dt, 1H), 7.77 (dt, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.22 (m, 3H), 5.66 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.15 (q, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 1.45 (t, 3H); LCMS (ESI) *m/z* 439 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O 的计算值: 439, M+H)。

### 实施例 25

N-[(6-[(3-异丙基[1,2,4]三唑并[3,4-α]酞嗪-6-基)氧基]甲基]吡啶-2-基)甲基]-2-苯基乙胺。



将 1-氯-4-胍基酞嗪盐酸盐 (Helv.Chim. Acta.1951, 34, 195) (0.75 克, 3.3mmol)、三乙胺 (0.54 毫升, 3.9mmol) 和异丁酰氯 (0.41 毫升, 3.9mmol) 溶于甘醇二甲醚 (10 毫升) 中，并加热至回流 12 小时。将反应混合物浓缩，溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，干燥 (MgSO<sub>4</sub>)，并利用快速柱色谱 (SiO<sub>2</sub>, 1%-5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化，得到所需要的三唑并酞嗪。将三唑并酞嗪 (0.5g, 2.0mmol) 和 [6-({叔丁基二甲基}甲硅烷基]氧基]甲基)吡啶-2-基]甲醇 (J. Org. Chem.1993, 58, 4389) (510 毫克, 2.0mmol) 溶于 DMF (10 毫升) 中，冷却至 -78℃，并用双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂溶液 (2.0mL, 1M, 在 THF 中) 处理。使反应物在 12 小时内升至室温，浓缩，并将粗产品溶于 THF (3 毫升) 中，用 TBAF (3.0ml, 1M, 在 THF 中) 处理。在环境温度搅拌反应物 2 小时之后，将反应物浓缩，并利纯化快速柱色谱 (SiO<sub>2</sub>, 1%-9%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化，得到所需要的醇。

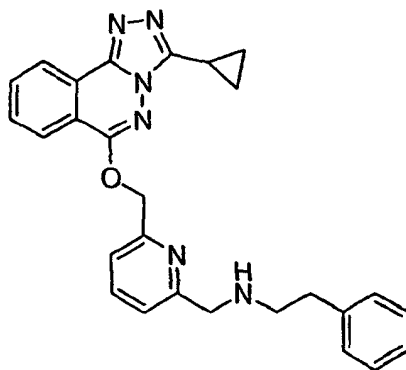
将该醇 (349 毫克, 1.0mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 毫升) 中, 并用三乙胺 (0.2 毫升, 1.5mmol) 和甲磺酰氯 (0.1 毫升, 1.25mmol) 处理。在环境温度搅拌反应物 1 小时, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 浓缩, 得到甲磺酸酯。在环境温度将粗品甲磺酸酯残余物溶于二氯甲烷 (4 毫升) 中, 并用苯乙胺 (0.6 毫升, 5.0mmol) 处理 20 小时。将反应物浓缩, 并将残余物利用快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 1%-20%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 纯化, 得到 N-[ (6-{{ (3-异丙基[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基) 氧基} 甲基} 吡啶-2-基) 甲基]-2-苯基乙胺:

<sup>1</sup>H

NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.22 (m, 3H), 5.66 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.56 (septet, 1H), 2.98 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 1.51 (d, 6H); LCMS (ESI)  $m/z$  453 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$  的计算值: 453, M+H)。

### 实施例 26

N-[ (6-{{ (3-环丙基[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基) 氧基} 甲基} 吡啶-2-基) 甲基]-2-苯基乙胺。



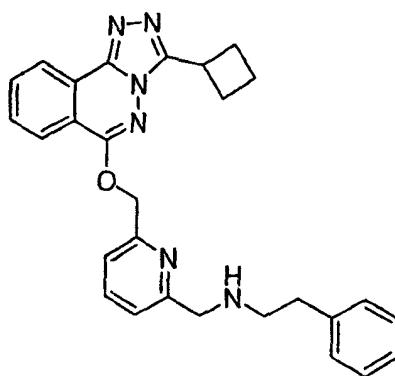
将 1-氯-4-胍基酞嗪盐酸盐 (Helv. Chim. Acta.1951, 34, 195) (0.35 克, 3.9mmol)、三乙胺 (0.54 毫升, 3.9mmol) 和环丙烷羰基氯 (0.35ml, 3.9mmol) 溶于甘醇二甲醚 (10ml) 中, 并加热至回流 12 小时, 将反应混合物浓缩, 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并利用快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 1%-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 纯化, 得到所需要的三唑并酞嗪。将三唑并酞嗪 (0.75 克, 3.1mmol) 和 [6-({叔丁基二甲基} 甲硅烷基) 氧基] 甲基) 吡啶-2-基] 甲醇 (J. Org. Chem.1993, 58, 4389) (780 毫克, 3.1mmol) 溶于 DMF (10 毫升)

中，并冷却至 $-78^{\circ}\text{C}$ ，用双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂溶液(3.1ml, 1M, 在THF中)处理。使反应物在12小时内升至室温，浓缩，并将粗产品溶于THF(4毫升)中，用TBAF(4.0ml, 1M, 在THF中)处理。在环境温度搅拌反应物2小时之后，将反应物浓缩，并纯化快速柱色谱( $\text{SiO}_2$ , 1%-9%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )纯化，得到所需要的醇。将该醇(347毫克, 1.0mmol)溶于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10毫升)中，并用三乙胺(0.2毫升, 1.5mmol)和甲磺酰氯(0.1毫升, 1.25mmol)处理。在环境温度搅拌反应物1小时，用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20mL)稀释，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，干燥( $\text{MgSO}_4$ )，浓缩，得到甲磺酸酯。在环境温度将粗品甲磺酸酯残余物溶于二氯甲烷(4毫升)中，并用苯乙胺(0.6毫升, 5.0mmol)处理20小时。将反应物浓缩，并将残余物利用快速柱色谱( $\text{SiO}_2$ , 1%-20% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )纯化，得到N-[(6-[(3-环丙基[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基)氧基]甲基]吡啶-2-基)甲基]-2-苯基乙胺：

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.59 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.90 (dt, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.22 (m, 3H), 5.67 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 1.57 (m, 2H); LCMS (ESI)  $m/z$  450 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ 的计算值: 450,  $\text{M}+\text{H}$ )。

### 实施例 27

N-[(6-[(3-环丁基[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基)氧基]甲基]吡啶-2-基)甲基]-2-苯基乙胺。



将1-氯-4-胍基酞嗪盐酸盐(Helv. Chim. Acta.1951, 34, 195)(1.0克, 4.3mmol)、三乙胺(0.72毫升, 5.2mmol)和环丁烷羰基氯(0.59毫升, 5.2mmol)溶于二噁烷(10毫升)中，并加热至回流12小时，将反应混合物浓缩，溶于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，干

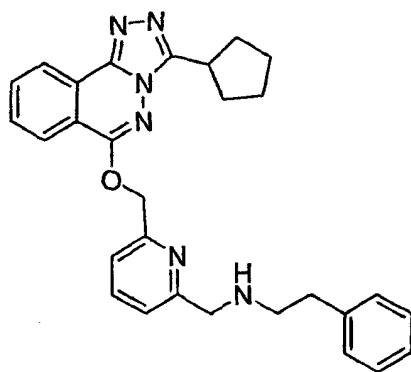
燥 (MgSO<sub>4</sub>)，并利用快速柱色谱 (SiO<sub>2</sub>, 1%-5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化，得到所需要的三唑并酞嗪。将三唑并酞嗪 (0.68 克, 2.6mmol) 和 [6-({叔丁基二甲基}甲硅烷基)氧基]甲基)吡啶-2-基]甲醇 (J. Org. Chem.1993, 58, 4389) (670 毫克, 2.6mmol) 溶于 DMF (10 毫升) 中，冷却至 -78℃，并用双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂溶液 (2.6 毫升, 1M, 在 THF 中) 处理。使反应物在 12 小时内升至室温，浓缩，并将粗产品溶于 THF (3 毫升) 中，用 TBAF (3.0ml, 1M, 在 THF 中) 处理。在环境温度搅拌反应物 2 小时之后，将反应物浓缩，并利纯化快速柱色谱 (SiO<sub>2</sub>, 1%-9%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化，得到所需要的醇。将该醇 (361 毫克, 1.0mmol) 溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 毫升) 中，并用三乙胺 (0.2 毫升, 1.5mmol) 和甲磺酰氯 (0.1 毫升, 1.25mmol) 处理。在环境温度搅拌反应物 1 小时，用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL) 稀释，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，干燥 (MgSO<sub>4</sub>)，浓缩，得到甲磺酸酯。在环境温度将粗品甲磺酸酯残余物溶于二氯甲烷 (4 毫升) 中，并用苯乙胺 (0.6 毫升, 5.0mmol) 处理 20 小时。将反应物浓缩，并将残余物利用快速柱色谱 (SiO<sub>2</sub>, 1%-20% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化，得到 N-[(6-[(3-环丁基[1,2,4]三唑并[3,4-α]酞嗪-6-基)氧基]甲基)吡啶-2-基)甲基]-2-苯基乙胺：

<sup>1</sup>H

NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.22 (m, 3H), 5.64 (s, 2H), 4.04 (pentet, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.09 (m, 1H); LCMS (ESI) *m/z* 464 (C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O 的计算值: 464, M+H)。

### 实施例 28

N-[(6-[(3-环戊基[1,2,4]三唑并[3,4-α]酞嗪-6-基)氧基]甲基)吡啶-2-基)甲基]-2-苯基乙胺。



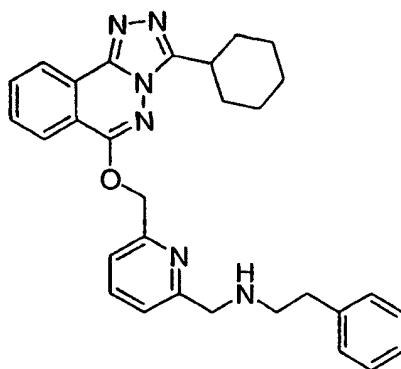
将1-氯-4-胼基酞嗪盐酸盐 (Helv. Chim. Acta.1951, 34, 195) (0.75克, 3.3mmol)、三乙胺 (0.54毫升, 3.9mmol) 和环戊烷羰基氯 (0.47毫升, 3.9mmol) 溶于甘醇二甲醚 (10毫升) 中, 并加热至回流 12 小时。将反应混合物浓缩, 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并利用快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 1%-5%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 纯化, 得到所需要的三唑并酞嗪。将三唑并酞嗪 (0.75克, 2.8mmol) 和 [6-({叔丁基二甲基}甲硅烷基)氧基]甲基]吡啶-2-基]甲醇 (J. Org. Chem.1993, 58, 4389) (700毫克, 2.8mmol) 溶于 DMF (10毫升) 中, 冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 并用双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂溶液 (2.8毫升, 1M, 在 THF 中) 处理。使反应物在 12 小时内升至室温, 浓缩, 并将粗产品溶于 THF (4毫升) 中, 用 TBAF (4.0ml, 1M, 在 THF 中) 处理。在环境温度搅拌反应物 2 小时之后, 将反应物浓缩, 并利纯化快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 1%-9%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 纯化, 得到所需要的醇。将该醇 (375毫克, 1.0mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10毫升) 中, 并用三乙胺 (0.2毫升, 1.5mmol) 和甲磺酰氯 (0.1毫升, 1.25mmol) 处理。

在环境温度搅拌反应物 1 小时, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 浓缩, 得到甲磺酸酯。在环境温度将粗品甲磺酸酯残余物溶于二氯甲烷 (4毫升) 中, 并用苯乙胺 (0.6毫升, 5.0mmol) 处理 20 小时。将反应物浓缩, 并将残余物利用快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 1%-20% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 纯化, 得到 N-[(6-[(3-环戊基[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基)氧基]甲基]吡啶-2-基)甲基]-2-苯基乙胺:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.74 (q, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.21 (d, 3H), 5.64 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.61 (pentet, 1H), 2.97 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.75 (m, 2H); LCMS (ESI)  $m/z$  478 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}$  的计算值: 478,  $\text{M}+\text{H}$ )。

### 实施例 29

N-[ (6-{{ (3-环己基[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基) 氧基} 甲基} 吡啶-2-基) 甲基]-2-苯基乙胺。



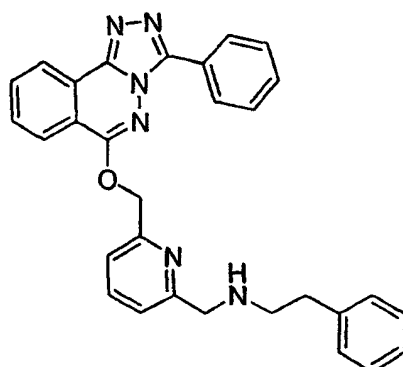
将 1-氯-4-胍基酞嗪盐酸盐 (Helv.Chim. Acta.1951, 34, 195) (0.75 克, 3.3mmol)、三乙胺 (0.54 毫升, 3.9mmol) 和环己烷羰基氯 (0.52 毫升, 3.9mmol) 溶于甘醇二甲醚 (10 毫升) 中, 并加热至回流 12 小时, 将反应混合物浓缩, 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并利用快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 1%-5%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 纯化, 得到所需要的三唑并酞嗪。将三唑并酞嗪 (0.70 克, 2.4mmol) 和 [6-({叔丁基二甲基} 甲硅烷基) 氧基] 甲基) 吡啶-2-基] 甲醇 (J. Org. Chem.1993, 58, 4389) (620 毫克, 2.4mmol) 溶于 DMF (10 毫升) 中, 冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 并用双(三甲基甲硅烷基) 氨基化锂溶液 (2.4 毫升, 1M, 在 THF 中) 处理。使反应物在 12 小时内升至室温, 浓缩, 并将粗产品溶于 THF (3 毫升) 中, 用 TBAF (3.0ml, 1M, 在 THF 中) 处理。在环境温度搅拌反应物 2 小时之后, 将反应物浓缩, 并利纯化快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 1%-9%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 纯化, 得到所需要的醇。将该醇 (389 毫克, 1.0mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 毫升) 中, 并用三乙胺 (0.2ml, 1.5mmol) 和甲磺酰氯 (0.1 毫升, 1.25mmol) 处理。在环境温度搅拌反应物 1 小时, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 浓缩, 得到甲磺酸酯。在环境温度将粗品甲磺酸酯残余物溶于二氯甲烷 (4ml) 中, 并用苯乙胺 (0.6 毫升, 5.0mmol) 处理 20 小时。将反应物浓缩, 并将残余物利用快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 1%-20% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 纯化, 得到 N-[ (6-{{ (3-环己基[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基) 氧基} 甲基} 吡啶-2-基) 甲基]-2-苯基乙胺:

<sup>1</sup>H

NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.22 (m, 3H), 5.66 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.98 (t, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.80 (m, 5H), 1.46 (m, 3H); LCMS (ESI) *m/z* 492 (C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O 的计算值: 492, M+H)。

### 实施例 30

N-[ (6-[(3-苯基[1,2,4]三唑并[3,4-α]酞嗪-6-基)氧基]甲基)吡啶-2-基)甲基]-2-苯基乙胺。



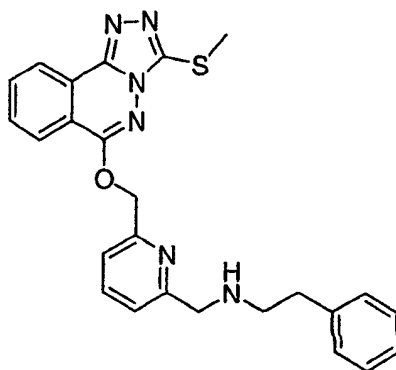
将 1-氯-4-胍基酞嗪盐酸盐 (Helv. Chim. Acta.1951, 34, 195) (0.75 克, 3.3mmol)、三乙胺 (0.54ml, 3.9mmol) 和 苯甲酰氯 (0.45 毫升, 3.9mmol) 溶于 甘醇二甲醚 (10 毫升) 中, 并加热至回流 12 小时。将反应混合物浓缩, 溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 并利用快速柱色谱 (SiO<sub>2</sub>, 1%-5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化, 得到所需要的三唑并酞嗪。将三唑并酞嗪 (0.75 克, 2.7mmol) 和 [6-({叔丁基二甲基}甲硅烷基)氧基]甲基)吡啶-2-基]甲醇 (J. Org. Chem.1993, 58, 4389) (680 毫克, 2.7mmol) 溶于 DMF (10 毫升) 中, 冷却至 -78℃, 并用双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂溶液 (2.7 毫升, 1M, 在 THF 中) 处理。使反应物在 12 小时内升至室温, 浓缩, 并将粗产品溶于 THF (4 毫升) 中, 用 TBAF (4.0ml, 1M, 在 THF 中) 处理。在环境温度搅拌反应物 2 小时之后, 将反应物浓缩, 并利纯化快速柱色谱 (SiO<sub>2</sub>, 1%-9%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化, 得到所需要的醇。将该醇 (383 毫克, 1.0mmol) 溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 毫升) 中, 并用三乙胺 (0.2ml, 1.5mmol) 和 甲磺酰氯 (0.1 毫升, 1.25mmol) 处理。在环境温度搅拌反应物 1 小时, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 浓缩, 得到甲磺酸酯。在环境温度将粗

品甲磺酸酯残余物溶于二氯甲烷 (4ml) 中, 并用苯乙胺 (0.6 毫升, 5.0mmol) 处理 20 小时。将反应物浓缩, 并将残余物利用快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 1%-20% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 纯化, 得到 N-[ (6-{{ (3-苯基[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基) 氧基} 甲基} 吡啶-2-基) 甲基]-2-苯基乙胺:

$^1\text{H}$   
NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.69 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.28 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.22 (m, 3H), 5.68 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.89 (m, 2H); LCMS (ESI)  $m/z$  486 ( $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$  的计算值: 486, M+H)。

### 实施例 31

N-[ (6-{{ (3- (甲硫基) [1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基) 氧代-甲基} 吡啶-2-基) 甲基]-2-苯基乙胺。



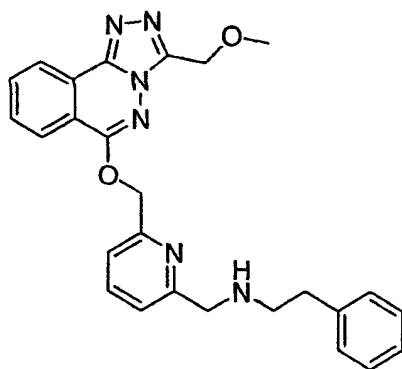
将 1-氯-4-胍基酞嗪盐酸盐 (Helv. Chim. Acta.1951, 34, 195) (0.75 克, 3.3mmol)、氢氧化钾 (0.37 毫克, 6.5mmol) 和二硫化碳 (0.39 毫升, 6.5mmol) 溶于乙醇 (5 毫升) 和水 (5 毫升) 中, 并搅拌 12 小时, 将反应混合物浓缩, 溶于氢氧化钠 (1M) 中, 过滤。用盐酸 (1M) 将滤液酸化, 从溶液中沉淀出产物, 过滤收集, 并真空干燥。将硫醚 (500 毫克, 2.1mmol) 溶于氢氧化钠 (2 毫升, 1M) 中, 并在环境温度用碘甲烷 (1 毫升) 处理 12 小时。将产物萃取到  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并利用快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 1%-15%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 纯化, 得到所需要的三唑并酞嗪。将三唑并酞嗪 (0.25 克, 1.0mmol) 和 [6- ({{叔丁基二甲基} 甲硅烷基} 氧基) 甲基] 吡啶-2-基] 甲醇 (J. Org. Chem.1993,58, 4389) (250 毫克, 1.1mmol) 溶于 DMF (5mL) 中, 冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 并用双 (三甲基甲硅烷基) 氨基化锂溶液 (1.1 毫升, 1M, 在 THF 中) 处理, 使反应物在 12 小时内升至室温, 浓缩, 并将粗产

品溶于 THF (4 毫升) 中, 用 TBAF (1.5ml, 1M, 在 THF 中) 处理。在环境温度搅拌反应物 2 小时之后, 将反应物浓缩, 并利用快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 1%-20% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 纯化, 得到所需要的醇。将该醇 (340 毫克, 0.68mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5ml) 中, 并用三乙胺 (0.19 毫升, 1.4mmol) 和甲磺酰氯 (0.08 毫升, 1.0mmol) 处理。在环境温度搅拌反应物 1 小时, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 浓缩, 得到甲磺酸酯。在环境温度将粗品甲磺酸酯残余物溶于二氯甲烷 (3ml) 中, 并用苯乙胺 (0.43 毫升, 3.4mmol) 处理 20 小时。将反应物浓缩, 并将残余物利用快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 1%-20% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 纯化, 得到 N-[ (6-[(3-(甲氧基)[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基) 氧基] 甲基] 吡啶-2-基) 甲基]-2-苯基乙胺:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.60 (d, 1H), 8.24 (d, 2H), 7.94 (dt, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.25 (m, 3H), 5.59 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.11 (t, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.84 (s, 3H); LCMS (ESI)  $m/z$  456 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{OS}$  的计算值: 456, M+H)。

### 实施例 32

N-[ (6-[(3-(甲氧基甲基)[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基) 氧基] 甲基] 吡啶-2-基) 甲基]-2-苯基乙胺。



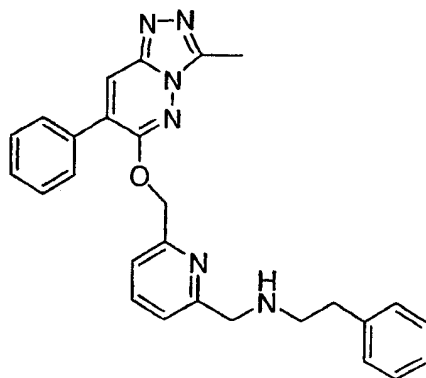
将 1-氯-4-胍基酞嗪盐酸盐 (Helv. Chim. Acta.1951, 34, 195) (0.75 克, 3.3mmol)、三乙胺 (0.54 毫升, 3.9mmol) 和甲氧基乙酰氯 (0.36 毫升, 3.9mmol) 溶于二噁烷 (10ml) 中, 并加热至回流 12 小时, 将反应混合物浓缩, 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并利用快速柱色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 1%-5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 纯化, 得到所需要的三唑并酞嗪。将三唑并酞嗪 (0.65 克, 2.6mmol) 和 [6-

({叔丁基二甲基}甲硅烷基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲醇 (J. Org. Chem.1993, 58, 4389) (660 毫克, 2.6mmol) 溶于 DMF (10 毫升) 中, 冷却至-78℃, 并用双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂溶液(2.6 毫升, 1M, 在 THF 中)处理。使反应物在 12 小时内升至室温, 浓缩, 并将粗产品溶于 THF (3 毫升)中, 用 TBAF (3.0ml, 1M, 在 THF 中)处理。在环境温度搅拌反应物 2 小时之后, 将反应物浓缩, 并利纯化快速柱色谱 (SiO<sub>2</sub>, 1%-9% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化, 得到所需要的醇。将该醇 (351 毫克, 1.0mmol) 溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 毫升)中, 并用三乙胺 (0.28mL, 2.0mmol) 和甲磺酰氯 (0.11 毫升, 1.5mmol) 处理。在环境温度搅拌反应物 1 小时, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 浓缩, 得到甲磺酸酯。在环境温度将粗品甲磺酸酯残余物溶于二氯甲烷 (4ml) 中, 并用苯乙胺 (0.6 毫升, 5.0mmol) 处理 20 小时。将反应物浓缩, 并将残余物利用快速柱色谱 (SiO<sub>2</sub>, 1%-20% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化, 得到 N-[(6-[(3-(甲氧基甲基)[1,2,4]三唑并[3,4-α]吡啶-6-基)氧基]甲基]吡啶-2-基)甲基]-2-苯基乙胺:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.22 (m, 3H), 5.69 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 2.89 (t, 2H); LCMS (ESI) m/z 454 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 454, M+H)。

### 实施例 33

[6-(3-甲基-7-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-苯乙胺



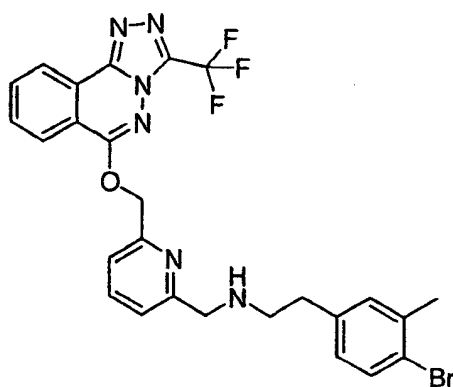
利用实施例 23 列出的一般方法, 将 6-氯-3-甲基-[1,2,4]三唑并[3,4-α]吡啶换为 6-氯-3-甲基-7-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶 (Monatshefte

fuer Chemie1974, 105, 834), 形成[6-(3-甲基-7-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-苄基-胺, 白色固体:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.97 (s, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.52 (m, 3H), 7.30-7.07 (m, 7H), 5.63 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.14-2.81 (m, 4H), 2.74 (s, 3H); LRMS (ESI) *m/z* 451 (C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O 的计算值: 451, M+H)。

#### 实施例 34

2-(4-溴-3-甲基苯基)-N-[3-({[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]哒嗪-6-基]氧基}甲基)苄基]乙胺

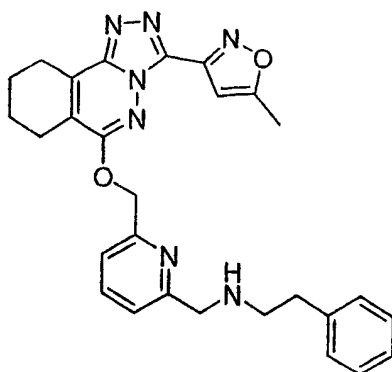


利用实施例 4 列出的一般方法, [6-({[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]哒嗪-6-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲基甲磺酸酯 (150 毫克, 0.30mmol) 和 2-(4-溴-3-甲基苯基)乙胺 (300 毫克, 1.40mmol) 在 DMF (1ml) 中得到 2-(4-溴-3-甲基苯基)-N-[3-({[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]哒嗪-6-基]氧基}甲基)苄基]乙胺固体:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.88-8.87 (d, 1H), 8.32-8.31 (d, 1H), 8.01-7.98 (dt, 1H), 7.89-7.85 (dt, 1H), 7.75-7.72 (t, 1H), 7.49-7.47 (d, 1H), 7.41-7.40 (d, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.11 (br, 2H); LRMS (ESI) *m/z* 572 (C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>6</sub> 的计算值: 572, M+H)。

#### 实施例 35.

N-[3-({[3-(5-甲基异噁唑-3-基)-7,8,9,10-四氢[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]哒嗪-6-基]氧基}甲基)苄基]-2-苯基乙胺

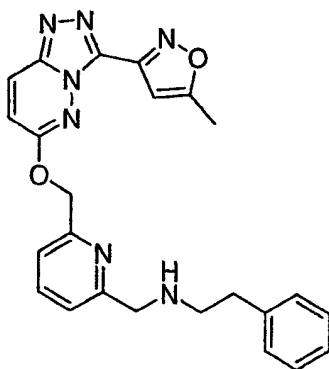


利用实施例 22 列出的一般方法, 1,4-二氯酞嗪换为 1,4-二氯-5,6,7,8-四氢酞嗪 (J. Org.Chem. 1980, 45, 2320), 形成 N-[3-({[3-(5-甲基异噁唑-3-基)-7,8,9,10-四氢[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基]氧基}甲基)苄基]-2-苯基乙胺, 以 HCl 盐的形式:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.97-7.93 (m, 1H), 7.77-7.76 (d, 1H), 7.47-7.46 (d, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.11-3.07 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.02-1.99 (m, 4H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.11 (br, 2H); LRMS (ESI)  $m/z$  496 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2$  的计算值: 496, M+H)。

### 实施例 36

N-[3-({[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)苄基]-2-苯基乙胺

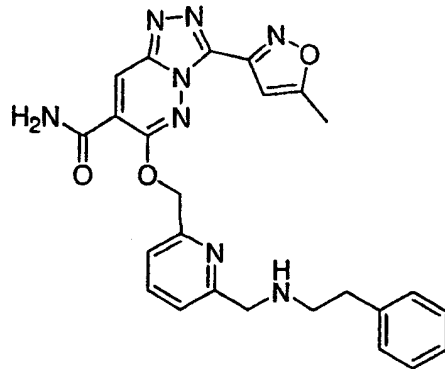


利用实施例 22 列出的一般方法, 1,4-二氯酞嗪换为 3,6-二氯吡嗪, 形成 N-[3-({[3-(5-甲基异噁唑-3-基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基]氧基}甲基)苄基]-2-苯基乙胺, 以 HCl 盐的形式:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.29-8.28 (d, 1H), 7.96-7.93 (t, 1H), 7.76-7.75 (d, 1H), 7.44-7.73 (d, 1H), 7.45-7.44 (d, 1H), 7.39-7.38 (d, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 4H), 6.92 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.60 (s, 3H); LRMS (ESI)  $m/z$  442 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2$  的计算值: 442, M+H)。

### 实施例 37

3-(5-甲基异噁唑-3-基)-6-[(3-[(2-苄乙基)氨基]甲基)苄基)氧基][1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-7-甲酰胺

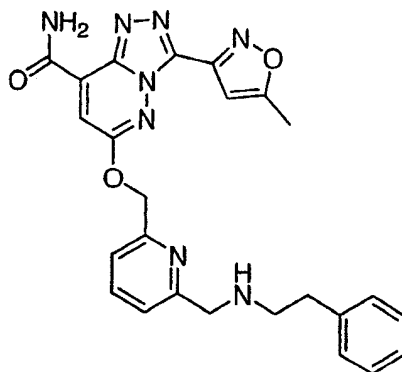


利用实施例 22 列出的一般方法, 把 1,4-二氯吡嗪换成 3,6-二氯吡嗪-4-甲酰胺 (J. Heterocyclic Chem.1970, 7, 465), 形成 3-(5-甲基异噁唑-3-基)-6-[(3-[(2-苄乙基)氨基]甲基)苄基)氧基][1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-7-甲酰胺, 以 HCl 盐的形式:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.68 (s, 1H), 7.95-7.92 (t, 1H), 7.77-7.76 (d, 1H), 7.42-7.41 (d, 1H), 7.36-7.22 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.59 (s, 3H); LRMS (ESI)  $m/z$  485 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_3$  的计算值: 485,  $\text{M}+\text{H}$ ).

### 实施例 38

3-(5-甲基异噁唑-3-基)-6-[(3-[(2-苄乙基)氨基]甲基)苄基)氧基][1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-8-甲酰胺



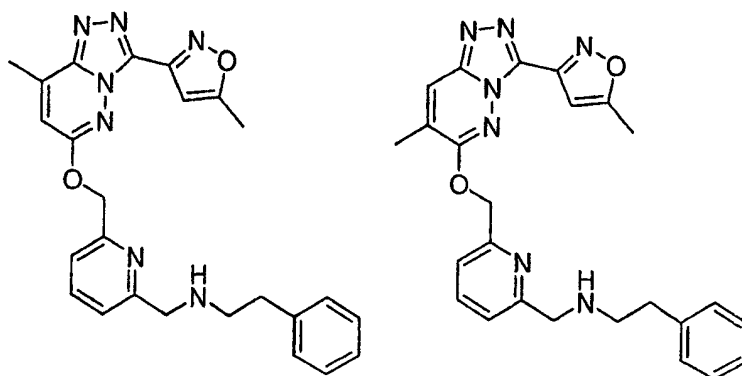
利用实施例 22 列出的一般方法, 把 1,4-二氯吡嗪换成 3,6-二氯吡嗪-4-甲酰胺 (J.Heterocyclic Chem.1970, 7, 465), 得到 3-(5-甲基

异噁唑-3-基)-6-[(3-[(2-苄基)氨基]甲基)苄基)氧基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-8-甲酰胺, 以 HCl 盐的形式:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.97-7.94 (t, 1H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.45-7.44 (d, 1H), 7.36-7.23 (m, 6H), 6.94 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.01-3.03 (m, 2H), 2.59 (s, 3H); LRMS (ESI)  $m/z$  485 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_3$  的计算值: 485,  $\text{M}+\text{H}$ ).

### 实施例 39

N-[3-({[8-甲基-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)苄基]-2-苄基乙胺和 N-[3-({[7-甲基-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)苄基]-2-苄基乙胺

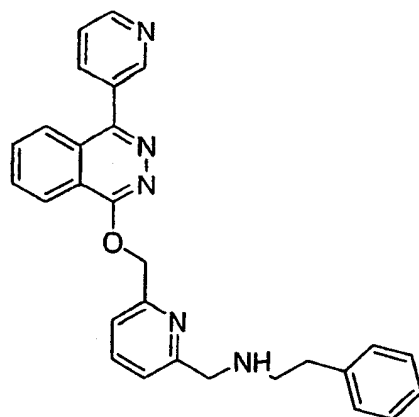


利用实施例 22 列出的一般方法, 把 1,4-二氯哒嗪换成 3,6-二氯-4-甲基哒嗪, 得到 N-[3-({[8-甲基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基]氧基}甲基)苄基]-2-苄基乙胺和 N-[3-({[7-甲基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基]氧基}甲基)苄基]-2-苄基乙胺, 其是硅胶色谱不能分离的异构体混合物, 黄色油:

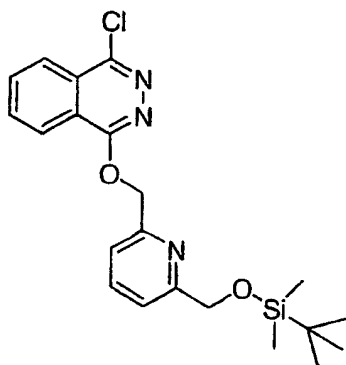
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 2:1 异构体混合物).  $\delta$  8.46 (br, 2H), 8.13-8.11 (m, 3H), 7.93-7.89 (m, 3H), 7.68-7.66 (m, 3H), 7.60 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 12H), 7.27-7.23 (m, 3H), 7.06-7.04 (m, 3H), 5.84 (s, 4H), 5.79 (s, 2H), 4.56 (s, 6H), 3.42-3.40 (m, 6H), 3.14-3.10 (m, 6H), 2.63-2.61 (m, 16H); LRMS (ESI)  $m/z$  456 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2$  的计算值: 456,  $\text{M}+\text{H}$ ).

### 实施例 40

2-苄基-N-[(6-[(4-吡啶-3-基哒嗪-1-基)氧基]甲基)吡啶-2-基]甲基]乙胺



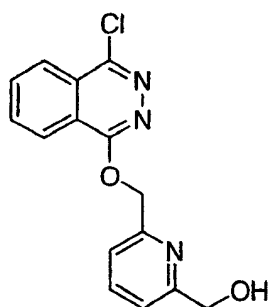
步骤 1: 1-[[6-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)甲基]吡啶-2-基]甲氧基}-4-氯酞嗪的合成



在 $-78^{\circ}\text{C}$ ，在 $\text{N}_2$ 存在下，将双(三甲基甲硅烷基)氨基化钠的 THF 溶液 (7.1 毫升, 1.0m) 通过注射泵滴加到装有 1,4-二氯酞嗪 (1.4 克, 7.1mmol) 和 [6-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)甲基]吡啶-2-基]甲醇 (1.8 克, 7.1mmol) (J. Org. Chem.1993, 58, 4389) (在 THF:DMF (30 毫升, 2:1) 中) 的烧瓶中。将混合物慢慢地温热至室温, 继续搅拌过夜。将混合物在饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (20mL) 和 EtOAc (60mL) 之间分配。分离各相, 用 EtOAc (3 x 60mL) 萃取水层。将合并的有机层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并浓缩。将残余物在硅胶 (20:1 己烷-乙酸乙酯) 上纯化, 得到 1-[[6-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)甲基]吡啶-2-基]甲氧基}-4-氯酞嗪, 黄色固体:

LRMS (ESI)  $m/z$  416 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{Si}$  的计算值 416,  $\text{M}+\text{H}$ )。

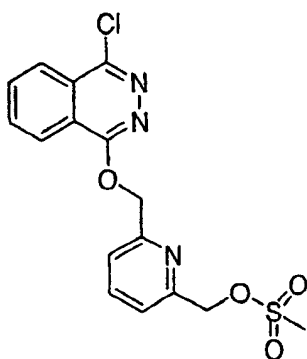
步骤 2: (6-[(4-氯酞嗪-1-基)氧基]甲基]吡啶-2-基) 甲醇的合成



将 TBAF 的 THF 溶液 (1.2 毫升, 1.0M) 滴加到在 THF (10 毫升) 中的 1-[[6-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)甲基]吡啶-2-基]甲氧基]-4-氯酞嗪 (480 毫克, 1.15mmol) 中。30 分钟之后, 将混合物在饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10mL) 和 EtOAc (20mL) 之间分配。分离各相, 用 EtOAc (3 x 10mL) 萃取水层。将合并的有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。将残余物在硅胶(1:2 己烷-乙酸乙酯)上纯化, 得到(6-[[4-氯酞嗪-1-基]氧基]甲基]吡啶-2-基) 甲醇, 黄色固体:

LRMS (ESI) m/z 303 (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 303, M+H)。

步骤 3: (6-[[4-氯酞嗪-1-基]氧基]甲基]吡啶-2-基) 甲基甲磺酸酯的合成

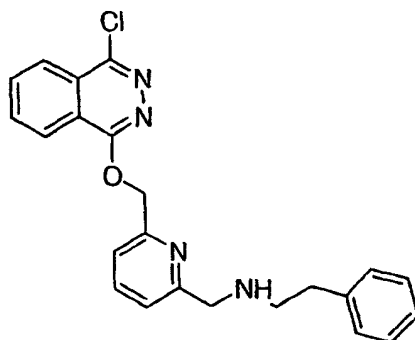


将 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5ml) 和 (6-[[4-氯酞嗪-1-基]氧基]甲基]吡啶-2-基) 甲醇 (480 毫克, 1.60mmol) 的溶液用三乙胺 (0.12 毫升, 1.75mmol)、而后用甲磺酰氯 (0.24 毫升, 1.75mmol) 处理。1 小时之后, 将混合物在饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10mL) 和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL) 之间分配。分离各相, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10mL) 萃取水层。将合并的有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到 (6-[[4-氯酞嗪-1-基]氧基]甲基]吡啶-2-基) 甲基

甲磺酸酯，黄色固体：

LRMS (ESI)  $m/z$  380 ( $C_{16}H_{14}ClN_3O_4S$  的计算值：380, M+H)。

步骤 4: N-[(6-[(4-氯酞嗪-1-基)氧基]甲基]吡啶-2-基)甲基]-2-苯基乙胺的合成

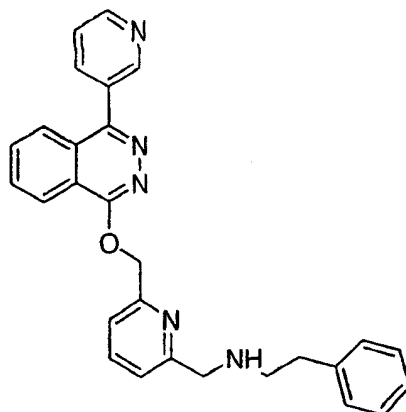


在室温，将 (6-[(4-氯酞嗪-1-基)氧基]甲基]吡啶-2-基) 甲基甲磺酸酯 (200 毫克, 0.53mmol) 和 DMF (5 毫升) 的溶液用苯乙胺 (1 毫升, 8.5mmol) 处理。12 小时之后，将混合物在饱和  $NaHCO_3$  水溶液 (10mL) 和 EtOAc (20mL) 之间分配。分离各相，用 EtOAc (3 x 10mL) 萃取水层。将合并的有机层干燥 ( $MgSO_4$ )，过滤并浓缩。将残余物在硅胶上 (9:1 二氯甲烷-甲醇) 纯化，产生黄色固体。将游离碱溶于 HCl (5ml, 1N, 在乙醚中) 中，过滤溶液，得到 N-[(6-[(4-氯酞嗪-1-基)氧基]甲基]吡啶-2-基) 甲基]-2-苯基乙胺，黄色固体：

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ )

$\delta$  8.42-8.40 (m, 1H), 8.37-8.36 (m, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.43-7.13 (m, 1H), 7.36-7.20 (m, 4H), 5.8 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.39-3.60 (m, 2H), 3.07-3.06 (m, 2H); LRMS (ESI)  $m/z$  405 ( $C_{23}H_{21}ClN_4O$  的计算值：405, M+H)。

步骤 5: 2-苯基-N-[(6-[(4-吡啶-3-基酞嗪-1-基)氧基]甲基]吡啶-2-基) 甲基]乙胺的合成

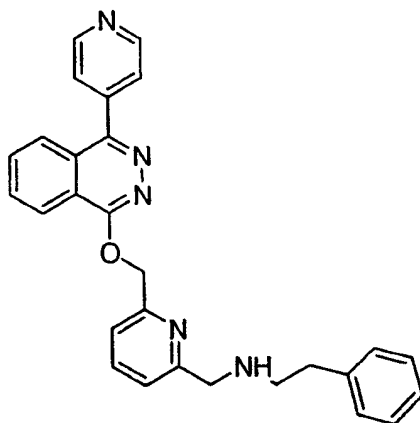


将 N-[(6-[(4-氯喹啉-1-基)氧基]甲基]吡啶-2-基]甲基]-2-苯基乙胺 (300 毫克, 0.74mmol) 和 DMF:H<sub>2</sub>O (6ml, 2:1 混合物) 的溶液通过氩气进行 10 分钟脱气。然后在室温将 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (256 毫克, 1.85mmol)、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (86 毫克, 0.074mmol) 和 2-吡啶基硼酸 (136mg, 1.11mmol) 加入到溶液中, 然后将得到的混合物在 75℃ 下加热。1 小时之后, 将反应混合物冷却至 22℃, 然后通过硅藻土垫过滤。将滤液减压浓缩, 并在硅胶 (9:1 二氯甲烷-甲醇) 上纯化, 得到 2-苯基-N-[(6-[(4-吡啶-3-基喹啉-1-基)氧基]甲基]吡啶-2-基]甲基]乙胺, 黄色油:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.91 (d, 1H), 8.71-8.70 (dd, 1H), 8.35-8.31 (d, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.89-7.79 (m, 3H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.23-7.11 (m, 6H), 5.81 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.84-2.81 (m, 2H), 2.26 (br, 2H); LRMS (ESI) *m/z* 448 (C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O 的计算值: 448, M+H)。

#### 实施例 41

2-苯基-N-[(6-[(4-吡啶-4-基喹啉-1-基)氧基]甲基]吡啶-2-基]甲基]乙胺

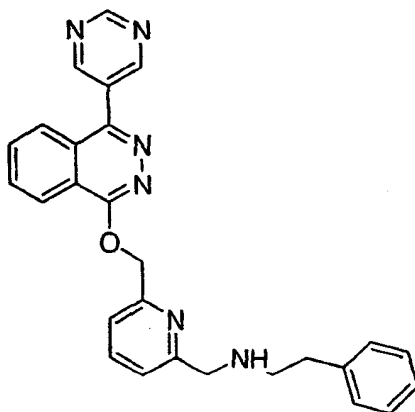


利用实施例 40 的步骤 5 列出的一般方法，利用 N-[(6-[(4-氯酞嗪-1-基)氧基]甲基)吡啶-2-基)甲基]-2-苯基乙胺和 4-吡啶基硼酸得到 2-苯基-N-[(6-[(4-吡啶-4-基酞嗪-1-基)氧基]甲基)吡啶-2-基)甲基]乙胺，黄色油：

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78-8.72 (m, 2H), 8.36-8.33 (d, 1H), 7.88-7.79 (m, 3H), 7.64-7.58 (m, 3H), 7.44-7.42 (d, 1H), 7.23-7.12 (m, 6H), 5.78 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.94-2.92 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.80 (br, 2H); LRMS (ESI)  $m/z$  448 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$  的计算值: 448, M+H)。

#### 实施例 42

2-苯基-N-[(6-[(4-嘧啶-5-基酞嗪-1-基)氧基]甲基)吡啶-2-基)甲基]乙胺

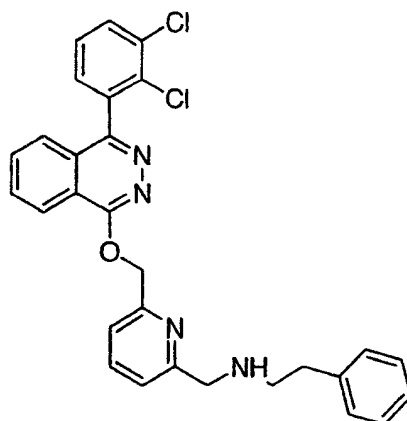


利用实施例 40 的步骤 5 列出的一般方法，利用 N-[(6-[(4-氯酞嗪-1-基)氧基]甲基)吡啶-2-基)甲基]-2-苯基乙胺和嘧啶-5-基硼酸得到 2-苯基-N-[(6-[(4-嘧啶-5-基酞嗪-1-基)氧基]甲基)吡啶-2-基)甲基]乙胺，黄色固体：

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.32 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.39-8.33 (d, 1H), 7.93-7.82 (m, 3H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.44-7.42 (d, 1H), 7.23-7.12 (m, 6H), 5.82 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.40 (br, 2H); LRMS (ESI)  $m/z$  449 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$  的计算值: 449, M+H)。

#### 实施例 43

N-[[6-[(4-(2,3-二氯苯基)酞嗪-1-基)氧基]甲基)吡啶-2-基]甲基]-2-苯基乙胺



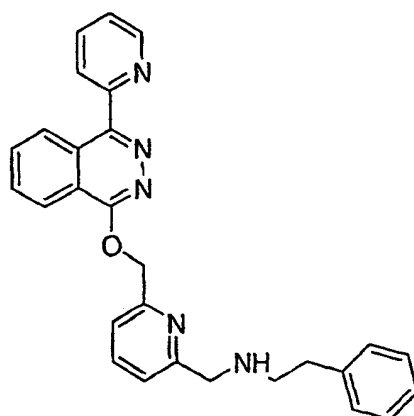
利用实施例 40 的步骤 5 列出的一般方法，利用 N-[ (6-{{ (4-氯喹啉-1-基) 氧基} 甲基} 吡啶-2-基) 甲基]-2-苯基乙胺和 2,3-二氯苯硼酸得到 N-{{6-({4-(2,3-二氯苯基) 喹啉-1-基} 氧基} 甲基) 吡啶-2-基} 甲基}-2-苯基乙胺，黄色固体：

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  8.41-8.40 (s, 1H), 7.91-7.88 (t, 1H), 7.87-7.82 (t, 1H), 7.73-7.02 (t, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.55-7.52 (t, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 6H), 5.89 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.01-2.97 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.06 (br, 2H); LRMS (ESI)  $m/z$  515 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$  的计算值: 515,  $\text{M}+\text{H}$ )。

#### 实施例 44

2-苯基-N-[ (6-{{ (4-吡啶-2-基喹啉-1-基) 氧基} 甲基} 吡啶-2-基) 甲基]乙胺



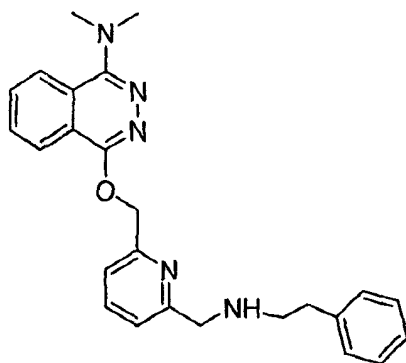
向经过脱气的 THF 溶液 (10ml) 中加入 N-[ (6-{{ (4-氯喹啉-1-基) 氧基} 甲基} 吡啶-2-基) 甲基]-2-苯基乙胺 (300 毫克, 0.74mmol)、2-吡啶基溴化锌 (2.2 毫升, 0.5M 溶液, 在 THF 中, 3.3mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (86 毫克, 1.85mmol)。将混合物用氩气进一步脱气

30 分钟，并在氩气氛下加热回流过夜。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将混合物在饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (10mL) 和 EtOAc (20mL) 之间分配。分离各相，用 EtOAc (3 x 10mL) 萃取水层。将合并的有机层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，过滤并浓缩。将残余物在硅胶 (9:1 二氯甲烷-甲醇) 上纯化，得到 2-苯基-N-[(6-[(4-吡啶-2-基酰嗪-1-基)氧基]甲基]吡啶-2-基)甲基]乙胺，无色油：

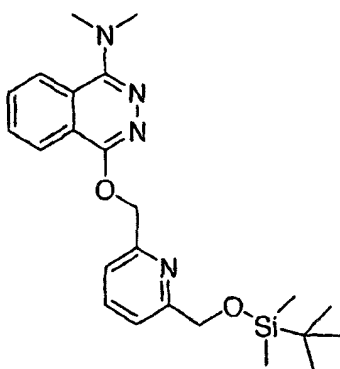
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.91 (d, 1H), 8.66-8.60 (d, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 3H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 7.19-7.10 (m, 6H), 5.66 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.90-2.86 (m, 2H); LRMS (ESI)  $m/z$  448 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$  的计算值: 448,  $M+H$ )。

#### 实施例 45

N,N-二甲基-4-[(6-[(2-苯乙基)氨基]甲基]吡啶-2-基)甲氧基]酰嗪-1-胺



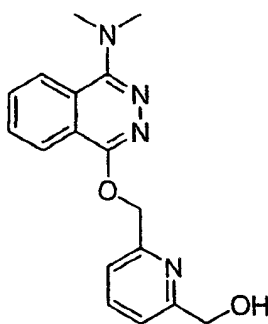
步骤 1: 4-[[6-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)甲基]吡啶-2-基]甲氧基}-N,N-二甲基酰嗪-1-胺的合成



在密封压力管中，将在正丁醇 (5 毫升) 中的 1-[[6-({叔丁基(二

甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲氧基}-4-氯酞嗪(250毫克, 0.6mmol)、二甲胺(3ml, 2.0M, 在THF中)、三乙胺(83ul, 0.6mmol)和催化数量的碘化钾的混合物在110℃下加热过夜。浓缩并在硅胶(1:2己烷-乙酸乙酯)上纯化, 形成4-{{6-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲氧基}-N,N-二甲基酞嗪-1-胺, 白色固体:  
LRMS (ESI) m/z 425 (C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>SiN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的计算值: 425, M+H)。

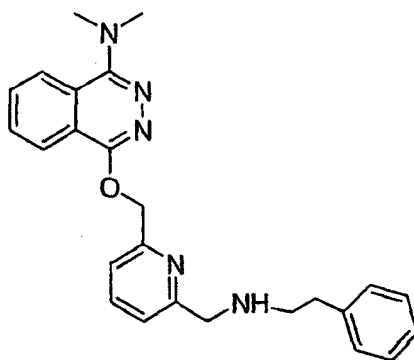
步骤2: [6-({4-(二甲基氨基)酞嗪-1-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲醇的合成



利用实施例40的步骤2列出的一般方法, 由4-{{6-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲氧基}-N,N-二甲基酞嗪-1-胺和TBAF得到[6-({4-(二甲基氨基)酞嗪-1-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲醇, 无色油:

LRMS (ESI) m/z 311 (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的计算值: 311, M+H)。

步骤3: N,N-二甲基-4-[(6-{{(2-苄基)氨基}甲基)吡啶-2-基}甲氧基]酞嗪-1-胺的合成



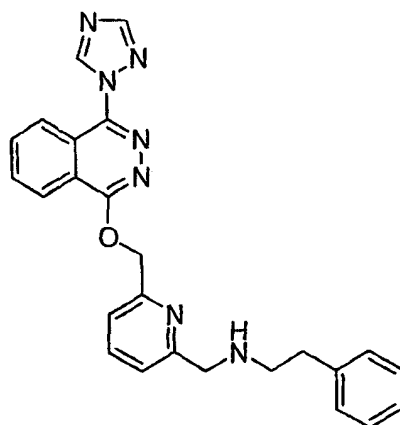
利用实施例40的步骤3和4列出的一般方法, 合成N,N-二甲基-

4-[ (6-{{ (2-苄乙基) 氨基} 甲基} 吡啶-2-基) 甲氧基] 酞嗪-1-胺得到 HCl 盐形式的 N,N-二甲基-4-[ (6-{{ (2-苄乙基) 氨基} 甲基} 吡啶-2-基) 甲氧基] 酞嗪-1-胺:

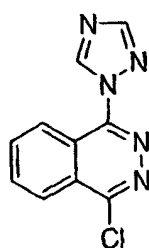
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.87-8.83 (m, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 8.21-8.18(m, 1H), 78.15-8.11 (m, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.76-7.74 (d, 1H), 7.51-7.50 (d, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 3H), 5.68 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.51 (s, 6H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.08-3.05 (m, 2H); LRMS (ESI)  $m/z$  414 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ 的计算值: 414,  $\text{M}+\text{H}$ )。

#### 实施例 46

2-苄基-N-{{[6- ({{[4- (1H-1,2,4-三唑-1-基) 酞嗪-1-基] 氧基} 甲基) 吡啶-2-基] 甲基} 乙胺



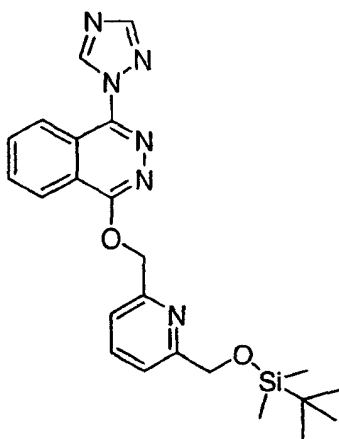
步骤 1: 1-氯-4- (1H-1,2,4-三唑-1-基) 酞嗪的合成:



在  $0^\circ\text{C}$ , 将在 DMF 中的 1,4-二氯酞嗪 (1 克, 5.0mmol) 和 1,2,4-三唑 (0.35 克, 5.0mmol) 的混合物用氢氧化钠 (0.13 克, 5.0mmol) 处理。10 分钟后, 将反应混合物升温至室温, 搅拌 2 小时。将混合物在饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (20mL) 和 EtOAc (60mL) 之间分配。分离各相, 用 EtOAc (3 x 60mL) 萃取水层。将合并的有机层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并浓缩。将残余物在硅胶 (2:1 己烷-乙酸乙酯) 上纯化, 形成 1-氯-4- (1H-1,2,4-三唑-1-基) 酞嗪, 白色固体:

LRMS (ESI)  $m/z$  232 ( $C_{10}H_6ClN_5$  的计算值: 232, M+H)。

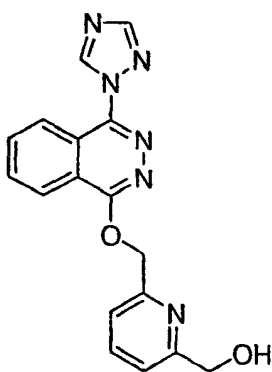
步骤 2: 1-{{6-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}甲基)吡啶-2-基}甲氧基}-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)酞嗪的合成



利用实施例 40 的步骤 1 列出的一般方法, 由 1-氯-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)酞嗪得到 1-{{6-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}甲基)吡啶-2-基}甲氧基}-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)酞嗪, 无色油:

LRMS (ESI)  $m/z$  449 ( $C_{23}H_{28}N_6O_2Si$  的计算值: 449, M+H)。

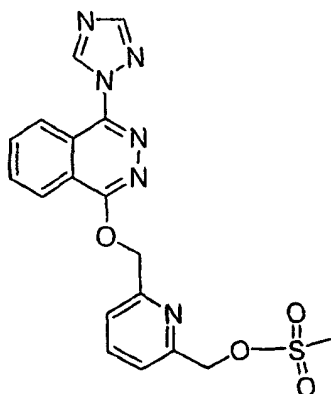
步骤 3: [6-({4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)酞嗪-1-基}氧基}甲基)吡啶-2-基]甲醇的合成



利用实施例 40 的步骤 2 列出的一般方法, 由 1-{{6-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}甲基)吡啶-2-基}甲氧基}-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)酞嗪得到 [6-({4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)酞嗪-1-基}氧基}甲基)吡啶-2-基]甲醇, 无色油:

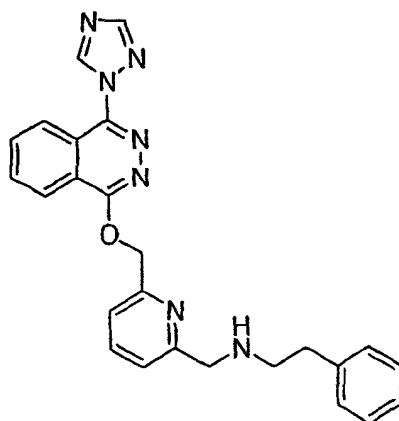
LRMS (ESI)  $m/z$  335 ( $C_{17}H_{14}N_6O_2$  的计算值: 335, M+H)。

步骤 4: [6-({[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)酞嗪-1-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲基甲磺酸酯的合成



利用实施例 40 的步骤 3 列出的一般方法, 由[6-({[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)酞嗪-1-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲醇得到[6-({[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)酞嗪-1-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲基甲磺酸酯, 无色油: LRMS (ESI)  $m/z$  412 ( $C_{18}H_{16}N_6O_4S$  的计算值: 412,  $M+H$ )。

步骤 5: 2-苄基-N-{{[6-({[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)酞嗪-1-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲基}乙胺}的合成

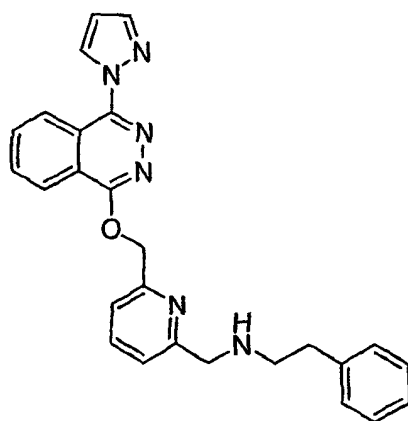


利用实施例 40 的步骤 4 列出的一般方法, 由[6-({[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)酞嗪-1-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲基甲磺酸和苯乙胺得到2-苄基-N-{{[6-({[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)酞嗪-1-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲基}乙胺, 无色油:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.09 (s, 1H), 8.79-8.77 (m, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.71-7.68 (t, 1H), 7.50-7.49 (d, 1H), 7.30-7.27 (m, 3H), 7.22-7.20 (m, 3H), 5.85 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.97-2.95 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.20 (br, 2H); LRMS (ESI)  $m/z$  438 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$  的计算值: 438, M+H).

### 实施例 47

2-苯基-N-{{6-({4-(1H-吡唑-1-基)酞嗪-1-基}氧基)甲基}吡啶-2-基}甲基}乙胺

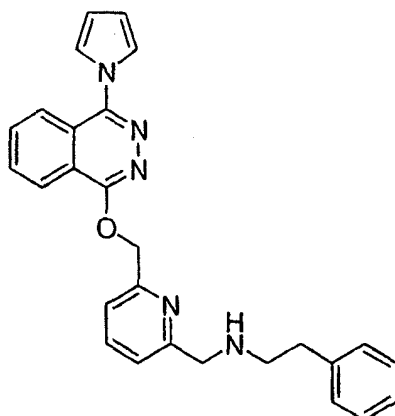


利用实施例 46 列出的一般方法, 由 1,4-二氯酞嗪和吡唑得到 2-苯基-N-{{6-({4-(1H-吡唑-1-基)酞嗪-1-基}氧基)甲基}吡啶-2-基}甲基}乙胺, 无色油:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.92-8.88 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.30-8.29 (m, 1H), 7.94-7.83 (m, 3H), 7.65-7.62 (t, 1H), 7.41-7.40 (d, 1H), 7.23-7.20 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.50-6.48 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.90-2.88 (m, 2H); LRMS (ESI)  $m/z$  437 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$  的计算值: 437, M+H).

### 实施例 48

2-苯基-N-{{6-({4-(1H-吡咯-1-基)酞嗪-1-基}氧基)甲基}吡啶-2-基}甲基}乙胺

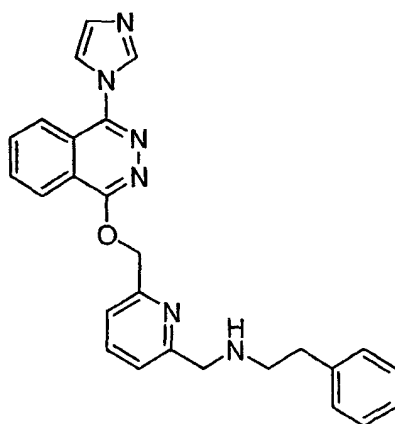


利用实施例 46 列出的一般方法，由 1,4-二氯酞嗪和吡咯得到 2-苯基-N-[[6-({[4-(1H-吡咯-1-基)酞嗪-1-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲基]乙胺，无色油：

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31-8.30 (m, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.65-7.63 (t, 1H), 7.43-7.42 (d, 1H), 7.24-7.01 (m, 9H), 6.40-6.38 (m, 2H), 5.70 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.91-2.90 (m, 2H); LRMS (ESI)  $m/z$  436 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$  的计算值: 436,  $\text{M}+\text{H}$ ).

#### 实施例 49

N-[[6-({[4-(1H-咪唑-1-基)酞嗪-1-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲基]-2-苯基乙胺

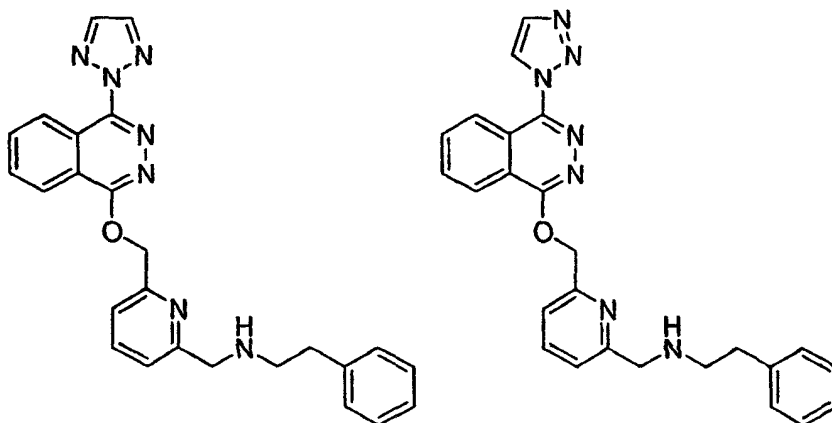


利用实施例 46 列出的一般方法，由 1,4-二氯酞嗪和咪唑得到 N-[[6-({[4-(1H-咪唑-1-基)酞嗪-1-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲基]-2-苯基乙胺，无色油：

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.36-8.31 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93-7.85 (m, 3H), 7.65-7.62 (t, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.41-7.40 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 3H), 7.16-7.12 (m, 3H), 5.75 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.46 (br, 2H); LRMS (ESI)  $m/z$  437 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$  的计算值: 437,  $\text{M}+\text{H}$ ).

### 实施例 50

2-苯基-N-{{[6-({[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)酞嗪-1-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲基}乙胺和 2-苯基-N-{{[6-({[4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)酞嗪-1-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲基}乙胺

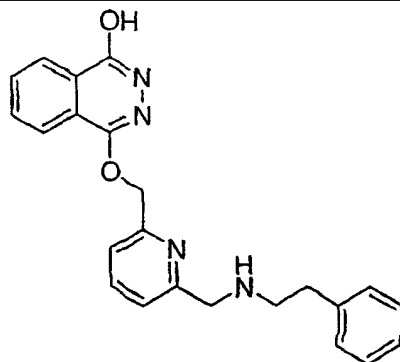


利用实施例 46 列出的一般方法, 由 1,4-二氯酞嗪和 1,2,3-1H-三唑得到 2-苯基-N-{{[6-({[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)酞嗪-1-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲基}乙胺和 2-苯基-N-{{[6-({[4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)酞嗪-1-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲基}乙胺, 其是硅胶色谱不能分离的异构体的混合物:

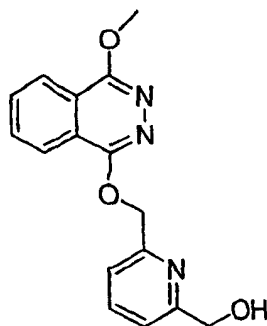
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 2:1 mixture of isomers)  $\delta$  8.78-8.77 (m, 0.3H), 8.51-8.50 (d, 0.3H), 8.34-8.32 (m, 0.6H), 8.27-8.25 (m, 0.6H), 7.80 (s, 1H), 7.93-7.85 (m, 4H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.22-7.11 (m, 6H), 5.78 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.54 (br, 2H); LRMS (ESI)  $m/z$  438 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$  的计算值: 438,  $\text{M}+\text{H}$ ).

### 实施例 51

4-[(6-{{[(2-苯乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基}甲氧基]酞嗪-1-醇



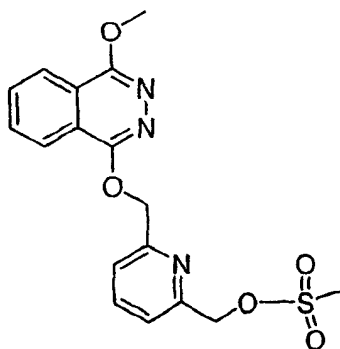
步骤 1: (6-[(4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基]甲基)吡啶-2-基)甲醇的合成



将在甲醇 (2ml) 中的 1-[[6-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)甲基]吡啶-2-基]甲氧基}-4-氯酞嗪 (250 毫克, 0.6mmol) 和甲醇钠 (1.8ml, 0.5M 在甲醇中) 的混合物在密封压力管中加热至 100℃。12 小时之后, 浓缩反应混合物, 并将混合物在饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10mL) 和 EtOAc (20mL) 之间分配。分离各相, 用 EtOAc (3 x 10mL) 萃取水层。将合并的有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩, 得到 (6-[(4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基]甲基)吡啶-2-基)甲醇, 无色油:

LRMS (ESI) m/z 298 (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 的计算值: 298, M+H)。

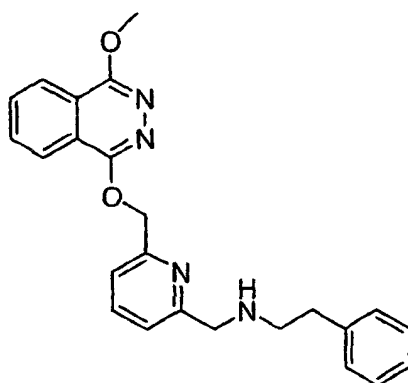
步骤 2: (6-[(4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基]甲基)吡啶-2-基)甲基甲磺酸酯的合成



利用实施例 46 的步骤 4 列出的一般方法，由 (6-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基) 甲醇得到 (6-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基) 甲基甲磺酸酯，黄色固体：

LRMS (ESI)  $m/z$  376 ( $C_{17}H_{17}N_3O_5S$  的计算值：376,  $M+H$ )。

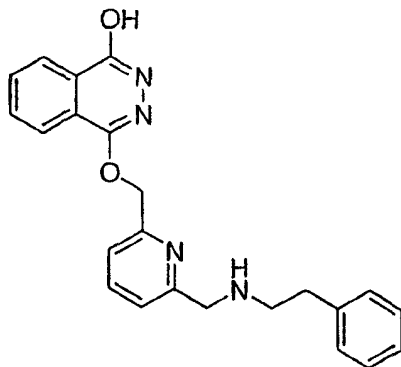
步骤 3: N-[(6-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基) 甲基]-2-苯基乙胺的合成



利用实施例 46 的步骤 5 列出的一般方法，由 (6-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基) 甲基甲磺酸酯形成 N-[(6-((4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基) 甲基]-2-苯基乙胺，无色油：

$^1H$   
NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.23-8.21 (m, 1H), 8.16-8.15 (m, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.70-7.67 (t, 1H), 7.45-7.44 (d, 1H), 7.31-7.07 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.83 (br, 2H); LRMS (ESI)  $m/z$  401 ( $C_{24}H_{24}N_4O_2$  的计算值：401,  $M+H$ )。

步骤 4: 4-[(6-((2-苯乙基)氨基)甲基)吡啶-2-基) 甲氧基]酞嗪-1-醇的合成



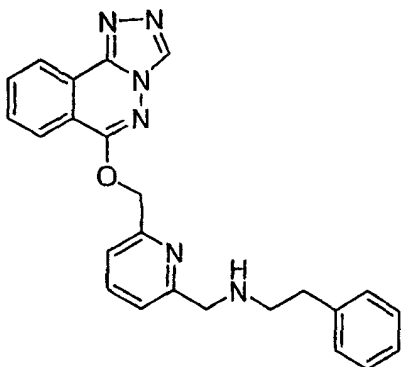
将 N-[(6-[(4-甲氧基酞嗪-1-基)氧基]甲基]吡啶-2-基)甲基]-2-苯基乙胺 (20 毫克, mmol) 和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 毫升) 的溶液用  $\text{HCl}$  (1ml, 1N, 在  $\text{Et}_2\text{O}$  中) 处理。收集产生的沉淀, 并在真空中干燥, 得到 4-[(6-[(2-苯乙基)氨基]甲基]吡啶-2-基)甲氧基]酞嗪-1-醇, 黄色固体:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,

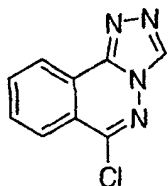
$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.12 (br, 1H), 8.42-8.41 (m, 1H), 8.10-8.09 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.70-7.67 (t, 1H), 7.42-7.41 (d, 1H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 3H), 5.51 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.33 (br, 2H); LRMS (ESI)  $m/z$  387 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$  的计算值: 387, M+H)。

### 实施例 52

2-苯基-N-({6-[(1,2,4)三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基]甲基]吡啶-2-基}甲基)乙胺



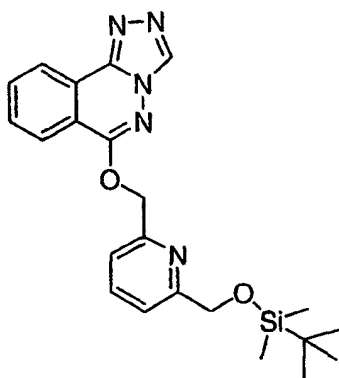
### 步骤 1: 6-氯[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪的合成



将 1-氯-4-胍基酞嗪 (0.5 克, 3.2mmol) (PCT Int. Appl. WO 02/42305 A1, 2001) 和原甲酸三乙酯 (10 毫升) 的溶液回流 4 小时。将溶液浓缩, 并将得到的固体用乙醇洗涤, 得到 6-氯[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪, 黄色固体:

LRMS (ESI)  $m/z$  205 ( $C_9H_5N_4Cl$  的计算值: 205,  $M+H$ )。

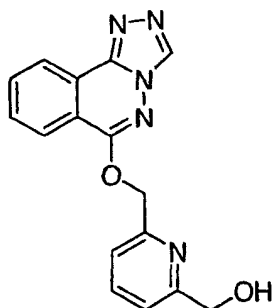
步骤 2: 6-{{6-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)甲基}吡啶-2-基}甲氧基}[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪的合成



利用实施例 46 的步骤 2 列出的一般方法, 由 6-氯[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪形成 6-{{6-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)甲基}吡啶-2-基}甲氧基}[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪, 白色固体:

LRMS (ESI)  $m/z$  421 ( $C_{22}H_{27}N_5O_2Si$  的计算值: 421,  $M+H$ )。

步骤 3: {6-([1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基)甲基}吡啶-2-基}甲醇的合成

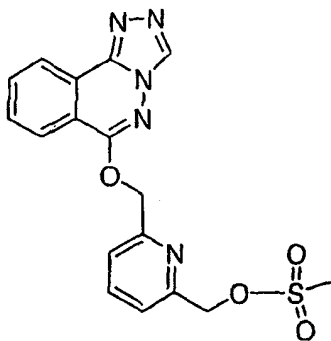


利用实施例 46 的步骤 3 列出的一般方法, 由 6-{{6-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)甲基}吡啶-2-基}甲氧基}[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪得到 {6-([1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基)甲基}吡啶-2-基}甲醇,

白色固体:

LRMS (ESI)  $m/z$  308 ( $C_{16}H_{13}N_5O_2$  的计算值: 308,  $M+H$ )。

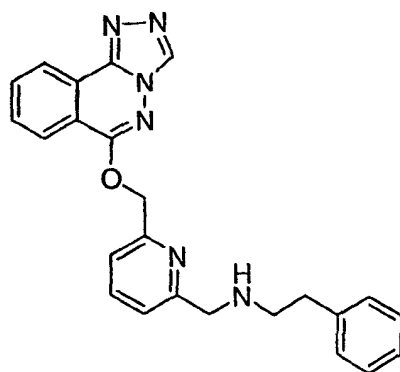
步骤 4: {6-[(1,2,4)三唑并[3,4- $\alpha$ ]呋嗪-6-基氧基)甲基]吡啶-2-基}甲基甲磺酸酯的合成



利用实施例 46 的步骤 4 列出的一般方法, 由{6-[(1,2,4)三唑并[3,4- $\alpha$ ]呋嗪-6-基氧基)甲基]吡啶-2-基}甲醇形成{6-[(1,2,4)三唑并[3,4- $\alpha$ ]呋嗪-6-基氧基)甲基]吡啶-2-基}甲基甲磺酸酯, 白色固体:

LRMS (ESI)  $m/z$  386 ( $C_{17}H_{15}N_5O_4S$  的计算值: 386,  $M+H$ )。

步骤 5: 2-苯基-N-({6-[(1,2,4)三唑并[3,4- $\alpha$ ]呋嗪-6-基氧基)甲基]吡啶-2-基}甲基)乙胺的合成

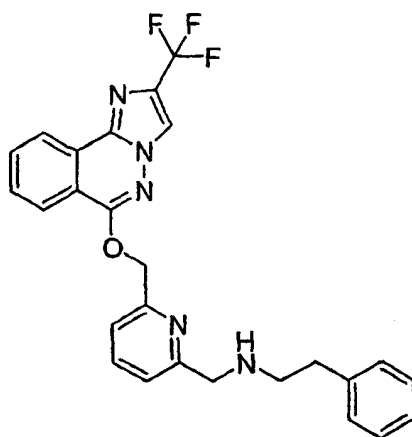


利用实施例 46 的步骤 5 列出的一般方法, 由{6-[(1,2,4)三唑并[3,4- $\alpha$ ]呋嗪-6-基氧基)甲基]吡啶-2-基}甲基甲磺酸酯得到 2-苯基-N-({6-[(1,2,4)三唑并[3,4- $\alpha$ ]呋嗪-6-基氧基)甲基]吡啶-2-基}甲基)乙胺, 以 HCl 盐的形式:

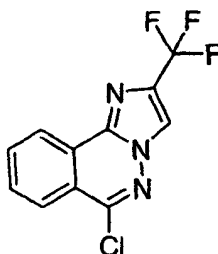
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.96 (br, 1H), 8.61-8.60 (d, 1H), 8.54-8.52 (d, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.15 (t, 1H), 8.02-7.99 (t, 1H), 7.80-7.78 (d, 1H), 7.51-7.49 (d, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 3H), 5.81 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.40-3.67 (m, 2H), 3.30-3.04 (m, 2H); LRMS (ESI)  $m/z$  411 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$  的计算值: 411, M+H).

### 实施例 53

2-苯基-N-{{6-({2-(三氟甲基)咪唑并[2,1- $\alpha$ ]酞嗪-6-基}氧基}甲基)吡啶-2-基}甲基}乙胺



步骤 1: 6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[2,1- $\alpha$ ]酞嗪的合成

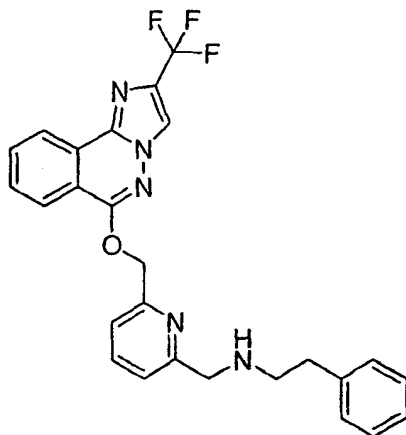


将 4-氯酞嗪-1-胺 (0.5 克, 2.8mmol) (Tetrahedron Lett.1996, 37, 4065) 和 3-溴-1,1,1-三氟丙酮 (0.5 克, 2.8mmol) 在乙醇 (10ml) 中的混合物加热至回流, 12 小时之后, 将混合物在饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (10mL) 和 EtOAc (20mL) 之间分配。分离各相, 用 EtOAc (3 x 20mL) 萃取水层。将合并的有机层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并浓缩。将残余物在硅胶 (5: 1 己烷-乙酸乙酯) 上纯化, 得到 6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[2,1- $\alpha$ ]酞嗪, 白色固体:

LRMS (ESI)  $m/z$  272 ( $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{ClN}_3\text{O}_3$  的计算值: 272, M+H)。

步骤 2: 2-苯基-N-{{6-({2-(三氟甲基)咪唑并[2,1- $\alpha$ ]酞嗪-6-基}

### 氧基}甲基)吡啶-2-基]甲基}乙胺的合成

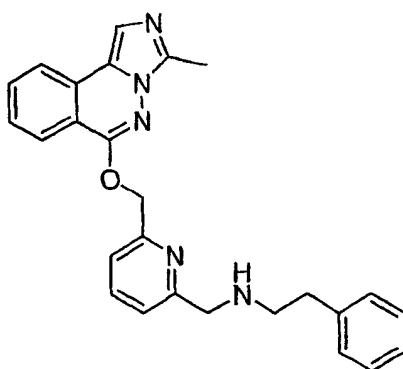


利用实施例46列出的一般方法,由6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[2,1- $\alpha$ ]酞嗪得到2-苄基-N-{{6-({[2-(三氟甲基)咪唑并[2,1- $\alpha$ ]酞嗪-6-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲基}乙胺,白色固体:

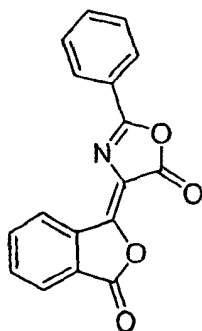
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.57-8.55 (d, 1H), 8.27-8.25 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.42-7.41 (d, 1H), 7.29-7.26 (m, 3H), 7.22-7.13 (m, 3H), 5.66 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.98-2.96 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 2H), 1.76 (br, 2H); LRMS (ESI)  $m/z$  478 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$  的计算值: 478, M+H).

### 实施例 54

N-(3-{{[3-甲基咪唑并[5,1- $\alpha$ ]酞嗪-6-基]氧基}甲基}苄基)-2-苄基乙胺



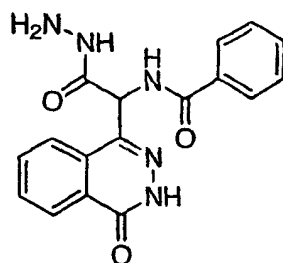
步骤 1: (4E)-4-(3-氧代-2-苯并咪唑-1(3H)-亚基)-2-苄基-1,3-噁唑-5(4H)-酮的合成



在 100℃, 将在乙酸酐(50 毫升)中的邻苯二酸酐(10g, 67.5mmol)、马尿酸(12 克, 67.5mmol)和乙酸钠(5.5 克, 67.5mmol)混合物大力搅拌。2 小时之后, 在热的时候, 过滤混合物, 用热水洗涤固体, 用丙酮洗涤, 直至滤液变成无色。将橙黄色固体进一步用乙醚洗涤, 并在真空中干燥, 得到 (4E)-4-(3-氧代-2-苯并咪唑-1(3H)-亚基)-2-苯基-1,3-噁唑-5(4H)-酮, 橙黄色固体:

LRMS (ESI) m/z 292 ( $C_{17}H_9O_4N$  的计算值: 292, M+H)。

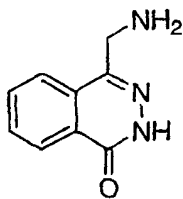
步骤 2: N-[2-联氨基-2-氧代-1-(4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)乙基]苯甲酰胺的合成



在 0℃, 用 10 分钟将 (4E)-4-(3-氧代-2-苯并咪唑-1(3H)-亚基)-2-苯基-1,3-噁唑-5(4H)-酮 (5.3 克, 8.9mmol) 分为几部分加入到搅拌的水合肼 (14ml) 中。10 分钟之后, 除去低温浴, 并将混合物加热至 110℃。5 分钟后, 将反应混合物冷却至室温, 并将得到的固体过滤。将固体用乙醇、而后乙醚洗涤, 然后干燥, 得到 N-[2-联氨基-2-氧代-1-(4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)乙基]苯甲酰胺, 白色固体:

LRMS (ESI) m/z 338 ( $C_{17}H_{15}N_5O_3$  的计算值: 338, M+H)。

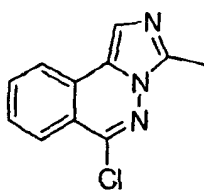
步骤 3: 4-(氨甲基)酞嗪-1(2H)-酮的合成



将 N-[2-氨基-2-氧代-1-(4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)乙基]苯甲酰胺 (3.0 克, 17mmol) 用浓 HCl (36 毫升, 12N) 处理, 并加热到 105℃。12 小时之后, 将反应混合物冷却, 并用固体 NaOH 碱化至 pH 值 10。将水溶液用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 X 50 毫升) 萃取, 得到 4-(氨基甲基)酞嗪-1(2H)-酮, 黄色固体:

LRMS (ESI) m/z 176 (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O 的计算值: 176, M+H)。

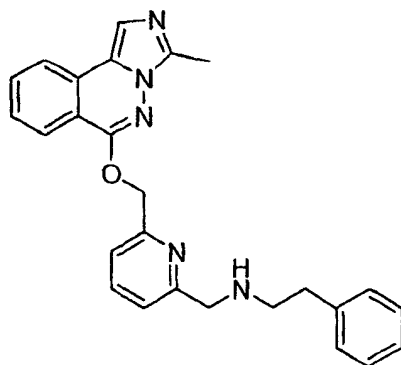
步骤 4: 6-氯-3-甲基-咪唑并[5,1-α]酞嗪的合成



将 DMF (7 毫升) 和 4-(氨基甲基)酞嗪-1(2H)-酮 (0.6 克, 3.4mmol) 的溶液用三乙胺 (0.5 毫升, 3.4mmol) 和乙酰氯 (0.24ml, 3.4mmol) 处理。2 小时之后, 滤出固体, 并将滤液真空浓缩。将得到的褐色固体 N-[(4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基]乙酰胺用 POCl<sub>3</sub> (5 毫升) 处理, 并加热至回流。12 小时之后, 浓缩反应混合物, 并将其在饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10mL) 和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30mL) 之间分配。分离各相, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30mL) 萃取水层。将合并的有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。将残余物在硅胶 (1:2 己烷-乙酸乙酯) 上纯化, 形成 6-氯-3-甲基-咪唑并[5,1-α]酞嗪, 褐色固体:

LRMS (ESI) m/z 218 (C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub> 的计算值: 218, M+H)。

步骤 5: N-(3-[(3-甲基咪唑并[5,1-α]酞嗪-6-基)氧基]甲基)苄基)-2-苄基乙胺的合成

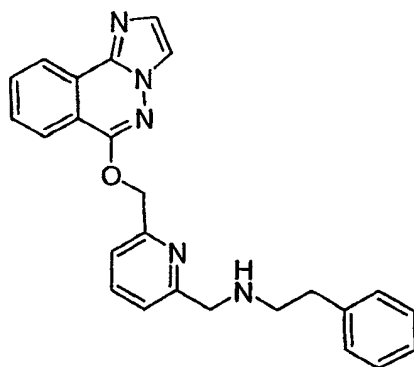


利用实施例 46 列出的一般方法, 由 6-氯-3-甲基-咪唑并[5,1- $\alpha$ ]酞嗪得到 N-(3-[(3-甲基咪唑并[5,1- $\alpha$ ]酞嗪-6-基)氧基]甲基)苄基)-2-苯基乙胺, 白色固体:

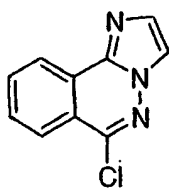
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ . 8.11-8.10 (d, 1H), 8.88-8.87 (d, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 3H), 7.21-7.20 (m, 3H), 5.62 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.62 (s, 3H).

#### 实施例 55.

N-(16-[(咪唑并[2,1- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基)甲基]吡啶-2-基)甲基)-2-苯基乙胺



#### 步骤 1: 6-氯咪唑并[2,1- $\alpha$ ]酞嗪的合成

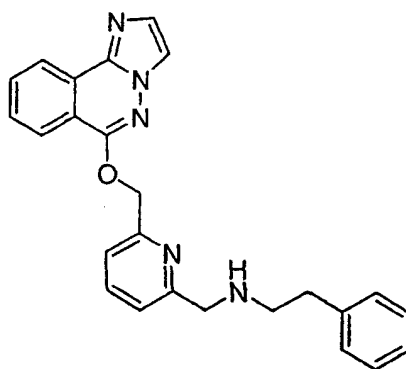


将 4-氯酞嗪-1-胺 (0.5 克, 2.8mmol) (Tetrahedron Lett.1996, 37, 4065)、溴化钠 (86 毫克, 0.8mmol) 和氯乙醛 (0.4 毫升, 2.8mmol,

50%在水中)在乙醇(5ml)中的混合物加热至70℃。12小时之后,将反应混合物浓缩并在硅胶(1:2 乙酸乙酯-己烷)上纯化,得到6-氯咪唑并[2,1- $\alpha$ ]酞嗪,黄色固体:

LRMS (ESI)  $m/z$  204 ( $C_{10}H_6ClN_3$ 的计算值: 204, M+H)。

步骤 2: N-({6-[(咪唑并[2,1- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基)甲基]吡啶-2-基}甲基)-2-苯基乙胺的合成

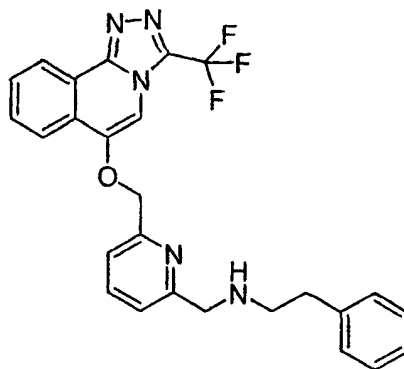


利用实施例 46 列出的一般方法,由 6-氯咪唑并[2,1- $\alpha$ ]酞嗪形成 N-({6-[(咪唑并[2,1- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基)甲基]吡啶-2-基}甲基)-2-苯基乙胺,无色油:

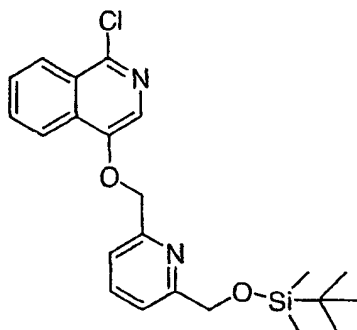
$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.49-8.48 (d, 1H), 8.21-8.20 (d, 1H), 7.85-7.82 (t, 1H), 7.57-7.67 (m, 2H), 7.65-7.62 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43-7.42 (d, 1H), 7.30-7.20 (m, 6H), 5.61 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.84 (br, 2H); LRMS (ESI)  $m/z$  411 ( $C_{25}H_{23}N_5O$ 的计算值: 411, M+H)。

#### 实施例 56.

2-苯基-N-{{6-({3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]异喹啉-6-基}氧基)甲基}吡啶-2-基}甲基}乙胺



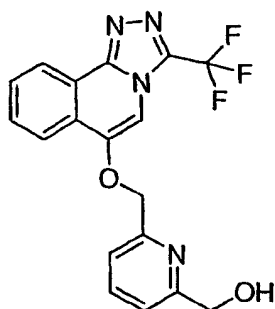
步骤 1: 4-{{6-（{{叔丁基（二甲基）甲硅烷基}氧基}甲基）吡啶-2-基}甲氧基}-1-氯异喹啉的合成



在室温下，将 1-氯异喹啉-4-醇（0.5 克，2.8mmol）和[6-（{{叔丁基（二甲基）甲硅烷基}氧基}甲基）吡啶-2-基}甲基甲磺酸酯（0.9 克，2.8mmol）在无水 DMF（15 毫升）中的混合物用氢氧化钾（0.16 克，2.8mmol）处理。12 小时之后，将混合物在饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液（10ml）和 EtOAc（20mL）之间分配。分离各相，用 EtOAc（3 x 20mL）萃取水层。将合并的有机层干燥（MgSO<sub>4</sub>），过滤并浓缩。将残余物在硅胶（20:1 己烷-乙酸乙酯）上纯化，形成 4-{{6-（{{叔丁基（二甲基）甲硅烷基}氧基}甲基）吡啶-2-基}甲氧基}-1-氯异喹啉，橙色油：

LRMS (ESI) m/z 416 (C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si 的计算值: 416, M+H)。

步骤 2: [6-（{{3-（三氟甲基）[1,2,4]三唑并[3,4-α]异喹啉-6-基}氧基}甲基）吡啶-2-基}甲醇的合成

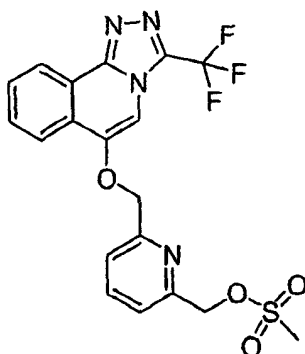


将 4-{{6-（{{叔丁基（二甲基）甲硅烷基}氧基}甲基）吡啶-2-基}甲氧基}-1-氯异喹啉（170 毫克，0.41mmol）、2,2,2-三氟乙酰肼（0.64ml，0.45mmol）和 HCl（5 毫升，4N，在二噁烷中）在 1-丁醇（3ml）中的溶液加热至 110℃。5 小时之后，浓缩反应混合物，并将其在饱和

NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)和EtOAc(20mL)之间分配。分离各相,用EtOAc(3 x 20mL)萃取水层。将合并的有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。将残余物在硅胶(1:2 己烷-乙酸乙酯)上纯化,得到[6-({[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]异喹啉-6-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲醇,黄色固体:

LRMS (ESI) m/z 375 (C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的计算值: 375, M+H)。

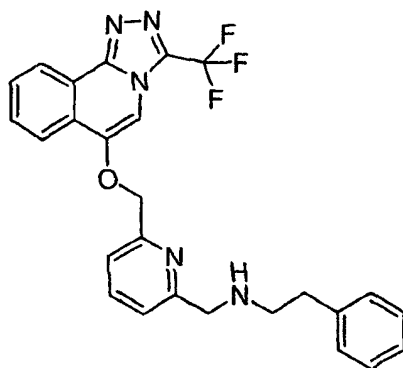
步骤3: [6-({[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]异喹啉-6-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲基甲磺酸酯的合成



利用实施例 46 列出的一般方法,由[6-({[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]异喹啉-6-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲醇得到[6-({[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]异喹啉-6-基]氧基}甲基)吡啶-2-基)甲基甲磺酸酯,黄色油:

LRMS (ESI) m/z 453 (C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S的计算值: 453, M+H)。

步骤4: 2-苄基-N-{{[6-{{[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]异喹啉-6-基]氧基}甲基]吡啶-2-基]甲基}乙胺的合成



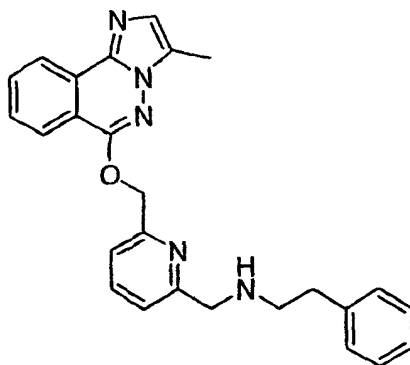
利用实施例 46 列出的一般方法,由[6-({[3-(三氟甲基)[1,2,4]

三唑并[3,4- $\alpha$ ]异喹啉-6-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲基甲磺酸酯得到 2-苄基-N-{{6-({3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]异喹啉-6-基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲基}乙胺, 黄色油:

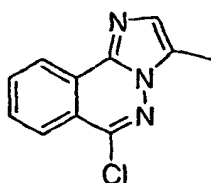
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.80-8.78 (m, 1H), 8.29-8.26 (m, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.76-7.25 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46-7.45 (d, 1H), 7.31-7.21 (m, 6H), 5.31 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.998-2.96 (m, 2H), 2.88-2.86 (m, 2H), 1.88 (br, 2H); LRMS (ESI)  $m/z$  478 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$  的计算值: 478, M+H).

### 实施例 57

N-(3-{{(3-甲基咪唑并[2,1- $\alpha$ ]酞嗪-6-基)氧基}甲基}苄基)-2-苄基乙胺



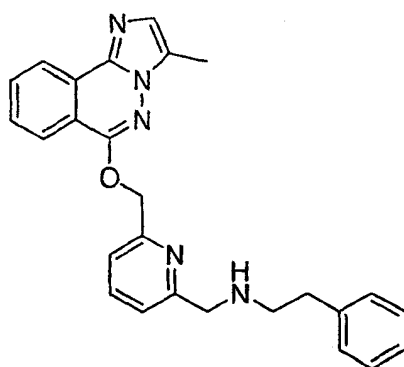
### 步骤 1: 6-氯-3-甲基咪唑并[2,1- $\alpha$ ]酞嗪的合成



将 4-氯酞嗪-1-胺 (1.0 克, 5.6mmol) (Tetrahedron Lett.1996, 37, 4065)、2-氯丙醛 (1.5ml, 11.2mmol)、 $\text{NaHCO}_3$  (2.1 克, 2.5mmol) 和  $\text{HBr}$  (0.5ml, 48%, 在水中) 在 1,4-二噁烷 (15ml) 中的混合物在回流条件下大力搅拌, 2 小时之后, 将反应物冷却至室温, 并将混合物在饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (10mL) 和  $\text{EtOAc}$  (20mL) 之间分配。分离各相, 用  $\text{EtOAc}$  (3 x 20mL) 萃取水层。将合并的有机层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并浓缩, 得到 6-氯-3-甲基咪唑并[2,1- $\alpha$ ]酞嗪, 橙色固体:

LRMS (ESI)  $m/z$  218 ( $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_3$  的计算值: 218, M+H)。

步骤 2: N-(3-{{(3-甲基咪唑并[2,1- $\alpha$ ]酞嗪-6-基)氧基}甲基}苄基)

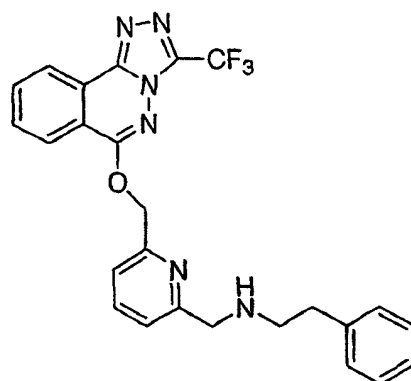
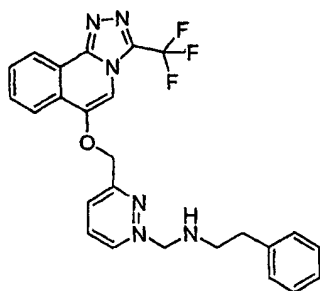
**-2-苯基乙胺的合成**

利用实施例 46 列出的一般方法，由 6-氯-3-甲基咪唑并[2,1- $\alpha$ ]酞嗪得到 N-(3-((3-甲基咪唑并[2,1- $\alpha$ ]酞嗪-6-基)氧基)甲基)苄基)-2-苯基乙胺，白色固体：

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.45-8.44 (d, 1H), 8.17-8.16 (d, 1H), 7.81-7.78 (t, 1H), 7.71-7.69 (t, 1H), 7.49-7.47 (d, 2H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 3H), 5.66 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.96-2.94 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.11 (br, 2H); LRMS (ESI)  $m/z$  424 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$ 的计算值: 424, M+H)。

**实施例 58**

苄基-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-胺



利用实施例5列出的一般方法,6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-甲醛(0.20克,0.54mmol)、苯乙胺(0.14克,1.07mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.18克,0.86mmol)和二氯乙烷(4毫升)反应,得到苯乙基-[6-(3-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[3,4- $\alpha$ ]酞嗪-6-基氧基甲基)-吡啶-2-基甲基]-胺,白色固体:

<sup>1</sup>H NMR

(500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.65-8.64 (d, 1H), 8.44-8.43 (d, 1H), 8.16-8.12 (t, 1H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.79-7.77 (d, 1H), 7.47-7.46 (d, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 3H), 5.74 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.06-3.03 (m, 2H). LRMS (ESI) *m/z* 479 (C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O的计算值: 479, M+H)。

对本领域技术人员明显的其它变化或改进在本发明的范围和教导之内。除了如下面提出的权利要求之外,本发明不受到限制。