

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680016809.7

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 5 月 7 日

[11] 公开号 CN 101175754A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

[22] 申请日 2006.3.17

[21] 申请号 200680016809.7

[30] 优先权

[32] 2005.3.22 [33] SE [31] 0500654-9

[86] 国际申请 PCT/SE2006/000339 2006.3.17

[87] 国际公布 WO2006/101434 英 2006.9.28

[85] 进入国家阶段日期 2007.11.15

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 程云星 麦罗斯劳·托马萨维斯基

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 陈 桢 封新琴

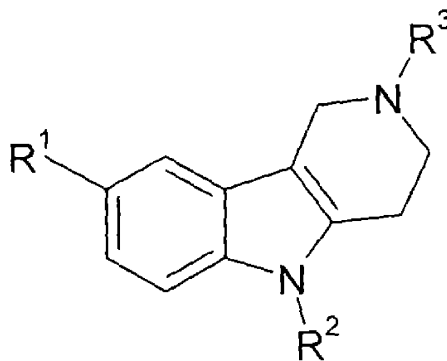
权利要求书 28 页 说明书 183 页

[54] 发明名称

用作 CB1 受体配体的新四氢 - 1H - 吡啶并
[4,3-b] 吡啶衍生物

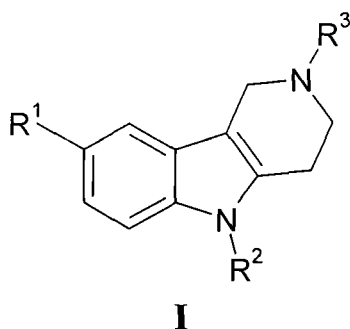
[57] 摘要

式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如说明书中所定义的, 以及盐和包含该化合物的药物组合物的制备。它们可用于治疗, 特别是用于疼痛的治疗。



I

1. 式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 非对映异构体、对映异构体或其混合物:



其中

R^1 选自 $-C(=O)-R^4$, $-NH-C(=O)-R^5$, $-NH-C(=O)-NH-R^6$, $-NR^7-S(=O)_2-R^8$ 和 $-NR^7-S(=O)_2-NR^9R^{10}$;

R^2 选自 $-H$, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基, $-S(=O)_2-C_{6-10}$ 芳基, $-S(=O)_2-C_{3-5}$ 杂芳基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基; C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基; 和 C_{3-5} 杂芳基- C_{1-4} 烷基, 其中定义 R^2 时使用的所述 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基, $-S(=O)_2-C_{6-10}$ 芳基, $-S(=O)_2-C_{3-5}$ 杂芳基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基; C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基; 和 C_{3-5} 杂芳基- C_{1-4} 烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: $-OR$, R , $-CO_2H$, $-CO_2-R$; $-SO_2-R$; 卤素, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHR$, $-C(=O)-NH_2$ 和 $-C(=O)-NHR$;

R^3 选自 C_{3-6} 杂环烷基, C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烯基, C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 杂芳基- C_{1-4} 烷基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基, $-C(=O)-C_{3-6}$ 环烷基和 $-C(=NH)-C_{1-6}$ 烷基, 其中定义 R^3 时使用的所述 C_{3-6} 杂环烷基, C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烯基, C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 杂芳基- C_{1-4} 烷基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基, $-C(=O)-C_{3-6}$ 环烷基和 $-C(=NH)-C_{1-6}$ 烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: $-OR$, R , NO_2 , $-CO_2H$, $-CO_2-R$; $-SO_2-R$; 卤素; $-OH$; $-NH_2$; $-NHR$, $-C(=O)-NH_2$ 和 $-C(=O)-NHR$;

R 为 C_{1-6} 烷基;

R^4 选自含氮的 C_{3-9} 杂环基和 $-NR^9R^{10}$, 其中所述含氮的 C_{3-9} 杂环基可任选被一或多个选自下列的基团所取代: C_{1-6} 烷基, 苯基, C_{1-6} 烷氧基, $-NH_2$,

-OH, 卤代 C_{1-6} 烷基和卤素; 以及

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 和 R^{10} 独立地选自: -H, C_{1-6} 烷基, C_{6-10} 芳基, C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 杂环基, C_{3-6} 杂环基- C_{1-4} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基; N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基- C_{1-6} 烷基, 羟基- C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

R^1 选自 $-C(=O)-R^4$, $-NH-C(=O)-R^5$, $-NH-C(=O)-NH-R^6$, $-NR^7-S(=O)_2-R^8$, $-NR^7-S(=O)_2-NR^9R^{10}$;

R^2 选自 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基, $-S(=O)_2-C_{6-10}$ 芳基, $-S(=O)_2-C_{3-5}$ 杂芳基, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基; C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基; 和 C_{3-5} 杂芳基- C_{1-4} 烷基, 其中定义 R^2 时使用的所述 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基, $-S(=O)_2-C_{6-10}$ 芳基, $-S(=O)_2-C_{3-5}$ 杂芳基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基; C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基; 和 C_{3-5} 杂芳基- C_{1-4} 烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: 甲氧基, 乙氧基, $-S(=O)_2CH_3$, 甲基, 乙基, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$ 和卤素;

R^3 选自 C_{3-6} 杂环烷基, C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基和 C_{1-6} 烷基, 其中定义 R^3 时使用的所述 C_{3-6} 杂环烷基, C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基和 C_{1-6} 烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: 甲氧基, 乙氧基, $-S(=O)_2CH_3$, 甲基, 乙基, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$ 和卤素;

R^4 选自含氮的 C_{3-9} 杂环烷基和 $-NR^9R^{10}$, 其中所述含氮的 C_{3-9} 杂环烷基可任选被一或多个选自下列的基团所取代: 甲基, 乙基, 苯基, 甲氧基, 乙氧基, -OH, 三氟甲基和卤素; 以及

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 和 R^{10} 独立地选自: -H, C_{1-6} 烷基, 苯基, 苄基, C_{3-6} 杂环基, C_{3-6} 杂环基-甲基, C_{2-6} 烯基, C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基-甲基; 羟基- C_{1-6} 烷基, 甲氧基- C_{1-6} 烷基和乙氧基- C_{1-6} 烷基。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

R^1 选自 $-C(=O)-R^4$ 和 $-NH-C(=O)-R^5$;

R^2 选自 -H, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基, $-S(=O)_2-C_{6-10}$ 芳基, $-S(=O)_2-C_{3-5}$ 杂芳基, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基, 苄基和 C_{3-5} 杂芳基-甲基, 其中定义 R^2 时使用的所述 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基,

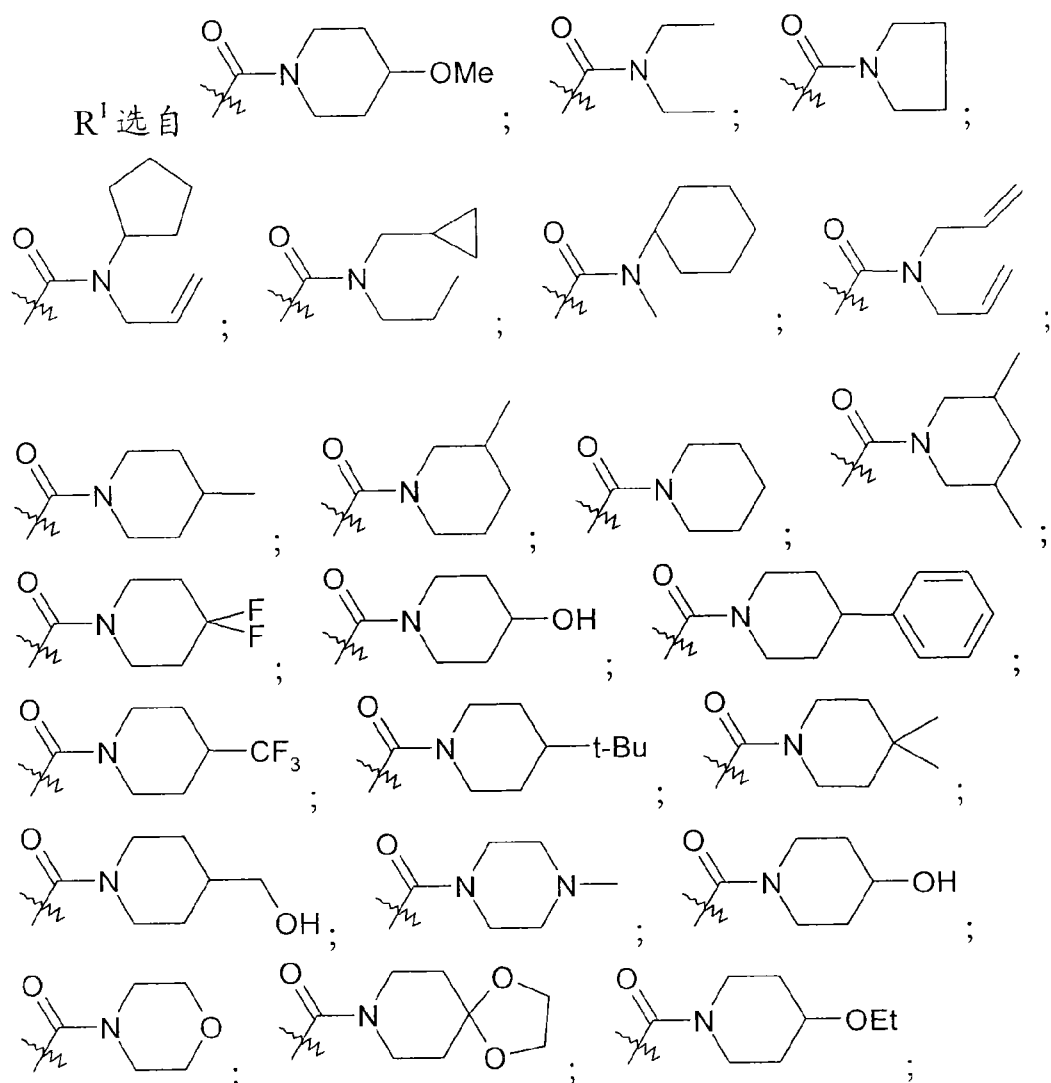
-S(=O)₂-C₁₋₆烷基, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆烷基, 苄基和 C₃₋₅杂芳基-甲基任选被一或多个选自下列的基团所取代: 甲氧基, 乙氧基, -NO₂, -S(=O)₂CH₃, 甲基, 乙基, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃ 和 卤素;

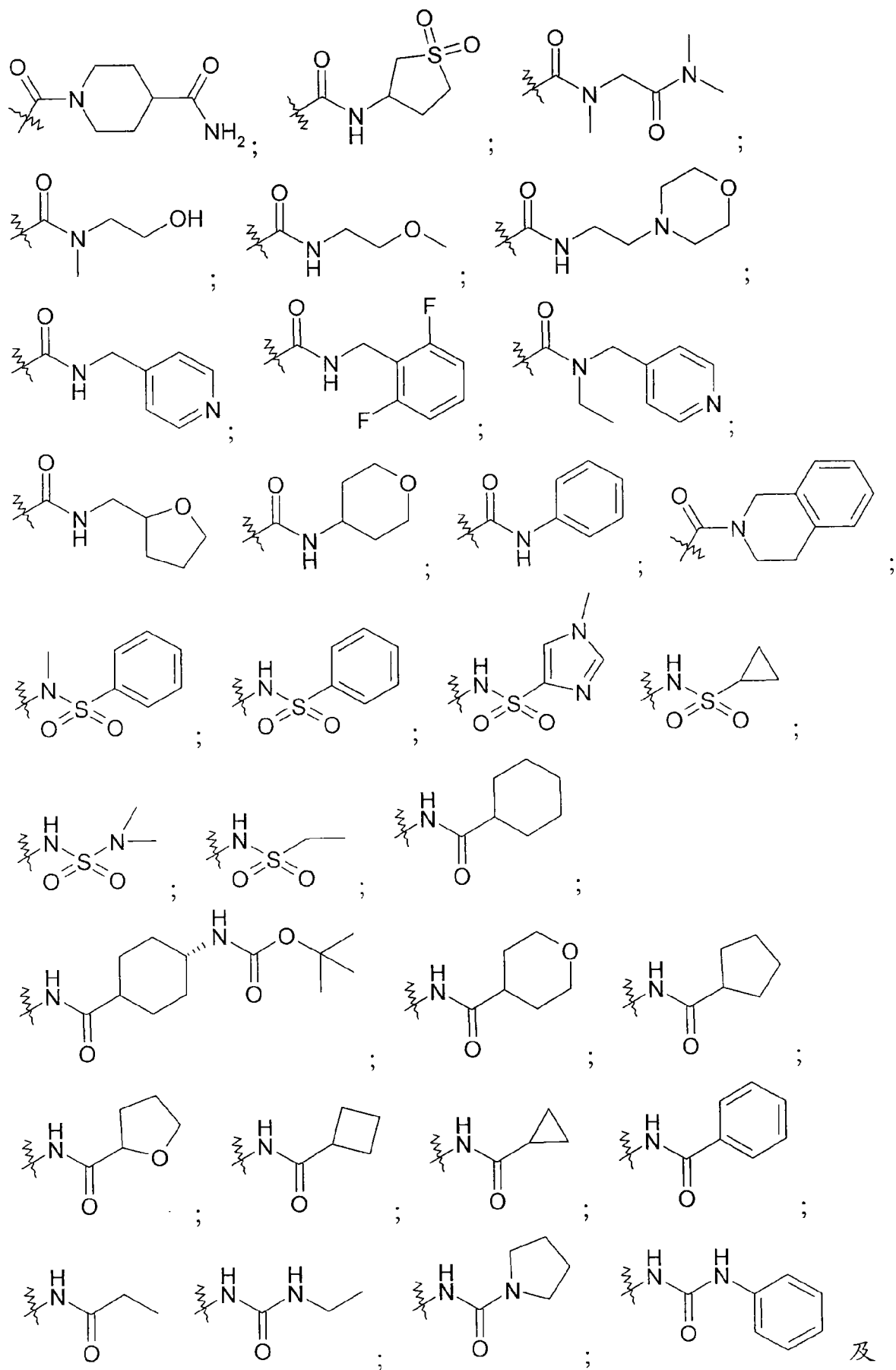
R³选自 C₃₋₆杂环烷基, C₃₋₆杂环烷基-甲基, C₃₋₆环烷基, C₃₋₆环烷基-甲基和 C₁₋₆烷基, 其中定义 R³时使用的所述 C₃₋₆杂环烷基, C₃₋₆杂环烷基-甲基, C₃₋₆环烷基, C₃₋₆环烷基-甲基和 C₁₋₆烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: 甲氧基, 乙氧基, 甲基, 乙基和 卤素;

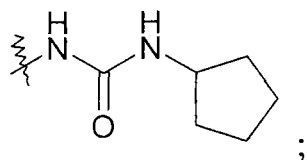
R⁴选自哌啶基, 哌嗪基和吗啉基, 其中所述哌啶基, 哌嗪基和吗啉基任选被一或多个选自下列的基团所取代: 甲基, 乙基, 甲氧基, 乙氧基, -OH, 羟甲基, 三氟甲基和 卤素; 以及

R⁹和 R¹⁰独立地选自: -H, C₁₋₆烷基和 C₂₋₆烯基。

4. 根据权利要求1的化合物, 其中



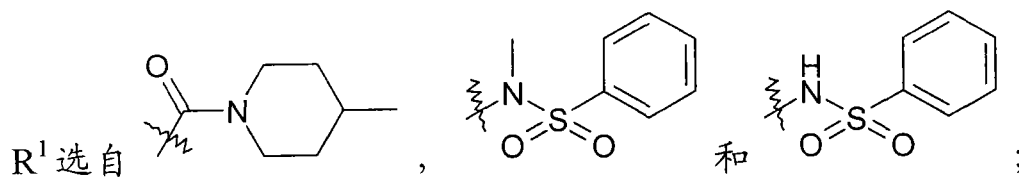




R^2 选自甲基, 乙基, 1-丙基, 2-丙基, 1-丁基, 2-丁基, 叔丁基, 烯丙基, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$, 2-甲氧基乙基, 四氢吡喃-4-基-甲基, 1-丙基磺酰基, 环丙基磺酰基, 苯基, 苯磺酰基, 2-(甲氧基羰基)-苯磺酰基; 2-(羟基羰基)-苯磺酰基, 1-甲基-1H-咪唑-4-基-磺酰基, 1H-咪唑-1-基-磺酰基, (5-甲基异噁唑-4-基)磺酰基, 吗啉-4-基羰基, 4-氨基-苯基, $-CH_2-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$, $-S(=O)_2-NHCH_2CH_3$, $-C(=O)-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2-C(=O)-OCH_3$, $-CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3$, $-CH_2-CO_2H$, 苄基, 4-氨基苄基, 4-硝基苄基, 4-甲基磺酰基-苄基, 4-甲硫基-苄基, 4-乙酰氨基-苄基, 4-甲氧基-苄基, 4-乙氧基-苄基, 2,6-二氟苄基, (6-氯-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)甲基, (5-乙氧基羰基)-呋喃-2-基-甲基, (2-甲基-1,3-噻唑-4-基)-甲基, (5-甲基-异噁唑-4-基)-甲基, 吡啶-2-基甲基, 环丁基甲基和环丙基甲基;

R^3 选自乙基, 异丙基, 丙基, 2-甲基-丙基, 1-丁基, 1-戊基, 1-乙酰基-哌啶-4-基, 四氢噻吩-3-基, 环丙基甲基, 环丁基甲基, 环戊基甲基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 4-四氢-2H-吡喃基, 四氢-噻喃-4-基, 2-嘧啶基, 1-亚氨基乙基, 2-吡啶基, 3,4,5,6-四氢吡啶-2-基, 3,4-二氢-2H-吡咯-5-基, 2-吡啶基-甲基, 3-吡啶基甲基, 4-吡啶基甲基, 1-甲基-4-哌啶基, 4-哌啶基, (6-甲基-吡啶-2-基)甲基, (2-乙基-4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基, 四氢呋喃-2-基, 四氢呋喃-3-基, 四氢呋喃-3-基甲基, 1-乙基-1H-吡唑-4-基, 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基, (3-甲基吡啶-4-基)甲基, 1,3-噁唑-2-基甲基, 1,3-噁唑-5-基甲基, 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基, 四氢-2H-吡喃-4-基甲基, 2-苯基乙基, 2-甲氧基苄基, 3,3,3-三氟丙基, 2,2-二氟乙基, 2-羟基环戊基, (1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基, 2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基, 3-噻吩基甲基, 2-三氟甲基-苄基, 3-甲基丁基, 环己-3-烯-1-基甲基, 2-氟-6-甲氧基苄基, 2-苯基-丙基, 2-乙基-丁基, 环丁基羰基, 2,2-二氟丙酰基, 环戊基羰基, 四氢-2H-吡喃-4-基羰基, 环丙基羰基, 丙基羰基, N-乙基氨基羰基, N-异丙基氨基羰基, 环丙基磺酰基和乙基磺酰基。

5. 根据权利要求1的化合物, 其中



R^2 选自 -H, 甲基, 乙基, 1-丙基, 2-丙基, 1-丁基, 2-丁基, 叔丁基, 烯丙基, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$, 2-甲氧基乙基, 四氢吡喃-4-基-甲基, 1-丙基磺酰基, 环丙基磺酰基, 苯基, 苯磺酰基, 2-(甲氧基羰基)-苯磺酰基; 2-(羟基羰基)-苯磺酰基, 1-甲基-1H-咪唑-4-基-磺酰基, 1H-咪唑-1-基-磺酰基, (5-甲基异噁唑-4-基)磺酰基, 吗啉-4-基羰基, 4-氨基-苯基, $-CH_2-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$, $-S(=O)_2-NHCH_2CH_3$, $-C(=O)-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2-C(=O)-OCH_3$, $-CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3$, $-CH_2-CO_2H$, 苄基, 4-氨基苄基, 4-硝基苄基, 4-甲基磺酰基-苄基, 4-甲硫基-苄基, 4-乙酰氨基-苄基, 4-甲氧基-苄基, 4-乙氧基-苄基, 2,6-二氟苄基, (6-氯-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)甲基, (5-乙氧基羰基)-呋喃-2-基-甲基, (2-甲基-1,3-噻唑-4-基)-甲基, (5-甲基-异噁唑-4-基)-甲基, 吡啶-2-基甲基, 环丁基甲基和环丙基甲基; 以及

R^3 选自乙基, 异丙基, 丙基, 2-甲基-丙基, 1-丁基, 1-戊基, 1-乙酰基-哌啶-4-基, 四氢噻吩-3-基, 环丙基甲基, 环丁基甲基, 环戊基甲基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 4-四氢-2H-吡喃基, 四氢-噻喃-4-基, 1-亚氨基乙基, 3,4,5,6-四氢吡啶-2-基, 3,4-二氢-2H-吡咯-5-基, 四氢呋喃-3-基甲基, 四氢呋喃-2-基, 四氢呋喃-3-基, 1-甲基-4-哌啶基, 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基, 四氢-2H-吡喃-4-基甲基, 3,3,3-三氟丙基, 2,2-二氟乙基, 2-羟基环戊基, 3-甲基丁基, 环己-3-烯-1-基甲基和 2-乙基-丁基。

6. 一种化合物, 其选自:

5-烯丙基-2-(环丙基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-异丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-(1-乙酰基哌啶-4-基)-5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-3-噻吩基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-(环戊基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-环丁基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-环己基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-噻喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-戊基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(吡啶-2-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(吡啶-3-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(吡啶-4-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-[(2-乙基-4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-(3-甲基丁基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-(环己-3-烯-1-基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-(2-氟-6-甲氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(2-苯基丙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡

啉并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-(2-乙基丁基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-丁基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢呋喃-3-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-[(3-甲基吡啶-4-基)甲基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(1,3-噁唑-2-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-[2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(2-苯基乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-(2-甲氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(3,3,3-三氟丙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-[(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-[(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(3-噻吩基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-[2-(三氟甲基)苄基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-哌啶-4-基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-(2,2-二氟丙酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-(环戊基羰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-(环丙基羰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-丁酰基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-N-乙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

5-烯丙基-N-异丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-甲酰胺;

5-烯丙基-2-(环丙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(吡啶-2-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(1,3-噁唑-5-基甲

基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(1,3-噁唑-2-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-乙基-5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-[2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-(环戊基甲基)-5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(吡啶-3-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(2-甲氧基乙基)-2-(3-甲基丁基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-(环己-3-烯-1-基甲基)-5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-(环丙基甲基)-5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-丁基-5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢呋喃-3-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(吡啶-4-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-戊基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(2-苯基乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2-(3,3,3-三氟丙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2-(四氢呋喃-3-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-(2,2-二氟乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

(1R*,2R*)-2-{8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基}环戊醇;

8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2-吡啶-2-基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2-(3,4,5,6-四氢吡啶-2-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-(3,4-二氢-2H-吡咯-5-基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-(环丁基羰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-(环戊基羰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-(2,2-二氟丙酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-(环丙基甲基)-5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(4-乙氧基苄基)-2-异丁基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-丙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-环丁基-5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-(环丁基羰基)-5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四

氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-嘧啶-2-基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(3,4,5,6-四氢吡啶-2-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

1-{5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基}乙亚胺;

2-(3,4-二氢-2H-吡咯-5-基)-5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-(环丙基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(丙基磺酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(丙基磺酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(丙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 TFA 盐;

8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(丙基磺酰基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-(3,4-二氢-2H-吡咯-5-基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(丙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-环丁基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-(环丙基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(环丙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-环戊基-5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-环丁基-5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-(环丙基甲基)-5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-(2,2-二氟乙基)-5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(异丙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

N,N-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-磺酰胺;

N,N-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(3,3,3-三氟丙基)-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-磺酰胺;

2-环戊基-N,N-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-磺酰胺;

N,N-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢呋喃-3-基)-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-磺酰胺;

2-环丁基-N,N-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-磺酰胺;

N,N-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

2-环丁基-N,N-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

5-丁酰基-2-环丁基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并

[4,3-b]吡啶;

5-丁酰基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-环戊基-5-甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-环戊基-5-乙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-乙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-环戊基-5-(环丙基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(环丁基甲基)-2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-环戊基-5-[(5-甲基异噁唑-4-基)甲基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)甲基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-{2-环丁基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基}-N,N-二甲基乙酰胺;

2-{2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基}-N,N-二甲基乙酰胺;

2-{2-环己基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基}-N,N-二甲基乙酰胺;

{2-环丁基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基}乙酸甲酯;

{2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基}乙酸甲酯;

{2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基}乙酸;

{2-环己基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基}乙酸甲酯;

5-({2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基}甲基)-2-糠酸甲酯;

5-({2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基}甲基)-2-糠酸;

2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[4-(甲硫基)苄基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[4-(甲硫基)苄基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 2-氧化物;

2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(4-硝基苄基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

{4-[8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]苄基}胺;

N-{4-[8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]苄基}乙酰胺;

4-{2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基}苄基}胺;

2-异丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-苄基-2-异丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-异丙基-5-(4-甲氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-异丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-戊基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-异丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并

[4,3-b]吡啶;

5-[(6-氯-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)甲基]-2-异丙基-8-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(4-乙氧基苄基)-2-异丙基-8-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(2,6-二氟苄基)-2-异丙基-8-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-乙氧基哌啶-1-基)羰基]-2-异丙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-环戊基-8-[(4,4-二氟哌啶-1-基)羰基]-5-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

8-[(4,4-二氟哌啶-1-基)羰基]-5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

8-[(4,4-二氟哌啶-1-基)羰基]-5-甲基-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-2-(环丁基)-8-[(3-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

1-{[5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]羰基}哌啶-4-甲酰胺;

1-{[5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]羰基}哌啶-4-醇;

(1-{[5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]羰基}哌啶-4-基)甲醇;

5-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-甲基-8-(吗啉-4-基羰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-甲基-8-(哌啶-1-基羰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

8-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基羰基)-5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

N-(1,1-二氧化四氢-3-噻吩基)-5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-甲酰胺;

N-[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]-N,5-二甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-甲酰胺;

N-(2-羟基乙基)-N,5-二甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-甲酰胺;

5-甲基-N-(2-吗啉-4-基乙基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-甲酰胺;

5-甲基-N,2-二(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-甲酰胺;

5-甲基-N-(吡啶-4-基甲基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-甲酰胺;

N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-甲酰胺;

5-甲基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-甲酰胺;

N-乙基-5-甲基-N-(吡啶-4-基甲基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-甲酰胺;

8-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基羰基)-5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-甲基-N-苯基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-甲酰胺;

5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]羰基}-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

8-[(4-叔丁基哌啶-1-基)羰基]-5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

8-[(4,4-二甲基哌啶-1-基)羰基]-5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-甲基-8-[(4-苯基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

N-(5-烯丙基-2-环戊基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-

基)-N-甲基苯磺酰胺;

N-甲基-N-[5-丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]苯磺酰胺;

N-[5-烯丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]苯磺酰胺;

N-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基)苯磺酰胺;

N-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基)环丙烷磺酰胺;

N'-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基)-N,N-二甲基磺酰胺;

N-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基)乙磺酰胺;

N-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基)苯甲酰胺;

N-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基)丙酰胺;

N-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基)环丙烷甲酰胺;

N-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基)环戊烷甲酰胺;

N-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基)-N'-乙基脲;

N-环戊基-N'-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基)脲;

N-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基)-N'-苯基脲;

8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(苯磺酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-{[8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]磺酰基}苯甲酸甲酯;

2-{[8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]磺酰基}苯甲酸;

2-{[8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]磺酰基}苯甲酸甲酯 TFA 盐;

2-环丁基-5-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

8-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基羰基)-5-(乙基磺酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

8-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基羰基)-5-(乙基磺酰基)-2-(四氢呋喃-2-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

8-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基羰基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(丙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(1H-咪唑-1-基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(吗啉-4-基羰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-[(5-甲基异噁唑-4-基)磺酰基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2-环戊基-5-(1H-咪唑-1-基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

N-乙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-磺酰胺;

5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

(1-{[2-环丁基-5-(乙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]羰基}哌啶-4-基)甲醇;

1-{[2-环丁基-5-(乙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]羰基}哌啶-4-醇;

N-[5-(甲基磺酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]

吡啶-8-基]环戊烷甲酰胺;

N-[5-(乙基磺酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]吡咯烷-1-甲酰胺;

N-[5-(乙基磺酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]-1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰胺;

(反式-4-[(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基)羰基]环己基)氨基甲酸叔丁酯;

反式-N-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基)-4-[(2,2-二甲基丙酰基)氨基]环己烷甲酰胺;

N-[5-丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]环己烷甲酰胺;

N-[5-丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺;

N-[5-丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]环戊烷甲酰胺;

N-[5-丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]四氢呋喃-2-甲酰胺;

N-[5-丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]环丁烷甲酰胺;

8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(吡啶-2-基甲基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-(乙基磺酰基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶;

及其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求 1~6 中任一项的化合物, 其用作药物。

8. 根据权利要求 1~6 中任一项的化合物在制备用于治疗疼痛的药物中的用途。

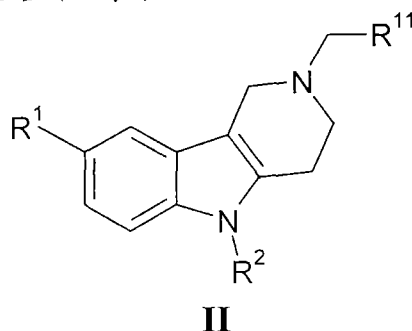
9. 根据权利要求 1~6 中任一项的化合物在制备用于治疗焦虑症的药物中的用途。

10. 根据权利要求 1~6 中任一项的化合物在制备用于治疗癌症, 多发性硬化症, 帕金森疾病, 亨廷顿舞蹈病, 阿尔茨海默疾病, 胃肠道病症和心血管病症的药物中的用途。

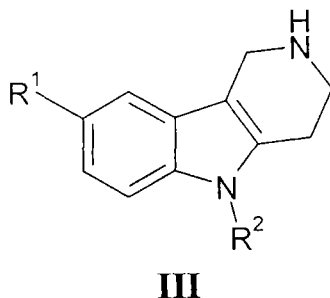
11. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求 1~6 中任一项的化合物以及药学上可接受的载体。

12. 一种治疗温血动物疼痛的方法, 包括将治疗有效量的根据权利要求 1~6 中任一项的化合物给药于需要这种治疗的动物。

13. 一种制备式 II 化合物的方法, 包括:



使式 III 化合物与式 R^{11} -CHO 的化合物反应,



其中

R^1 选自 $-C(=O)-R^4$, $-NH-C(=O)-R^5$, $-NH-C(=O)-NH-R^6$, $-NR^7-S(=O)_2-R^8$, $-NR^7-S(=O)_2-NR^9R^{10}$;

R^2 选自 $-H$, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基, $-S(=O)_2-C_{6-10}$ 芳基, $-S(=O)_2-C_{3-5}$ 杂芳基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基; C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基; 和 C_{3-5} 杂芳基- C_{1-4} 烷基, 其中定义 R^2 时使用的所述 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基, $-S(=O)_2-C_{6-10}$ 芳基, $-S(=O)_2-C_{3-5}$ 杂芳基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基; C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基; 和 C_{3-5} 杂芳基- C_{1-4} 烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: $-OR$, R , $-CO_2H$, $-CO_2-R$; $-SO_2-R$; 卤素, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHR$, $-C(=O)-NH_2$ 和 $-C(=O)-NHR$;

R 为 C_{1-6} 烷基;

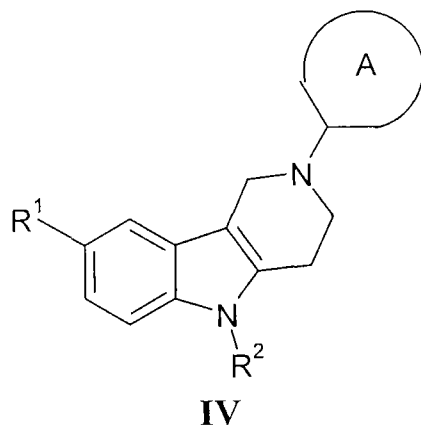
R^4 选自含氮的 C_{3-9} 杂环基和 $-NR^9R^{10}$, 其中所述含氮的 C_{3-9} 杂环基可任

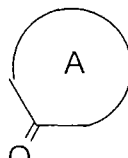
选被一或多个选自下列的基团所取代： C_{1-6} 烷基，苯基， C_{1-6} 烷氧基， $-NH_2$ ， $-OH$ ，卤代 C_{1-6} 烷基和卤素；

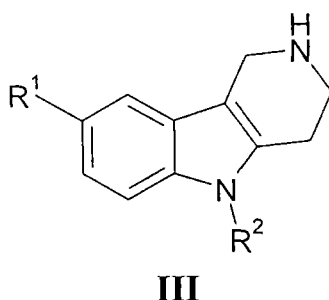
R^5 ， R^6 ， R^7 ， R^8 ， R^9 和 R^{10} 独立地选自： $-H$ ， C_{1-6} 烷基， C_{6-10} 芳基， C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基， C_{3-6} 杂环基， C_{3-6} 杂环基- C_{1-4} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基； N,N -二(C_{1-4} 烷基)氨基- C_{1-6} 烷基，羟基- C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基；以及

R^{11} 选自 C_{3-6} 杂环烷基， C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 烷基，其中定义 R^{11} 时使用的所述 C_{3-6} 杂环烷基， C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代：甲氧基，乙氧基，甲基，乙基和卤素。

14. 一种制备式 IV 化合物的方法，包括：



使式 III 化合物与式  的化合物反应，



其中

R^1 选自 $-C(=O)-R^4$ ， $-NH-C(=O)-R^5$ ， $-NH-C(=O)-NH-R^6$ ， $-NR^7-S(=O)_2-R^8$ ， $-NR^7-S(=O)_2-NR^9R^{10}$ ；

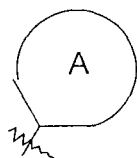
R^2 选自 $-H$ ， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ， $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$ ， $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基， $-S(=O)_2-C_{6-10}$ 芳基， $-S(=O)_2-C_{3-5}$ 杂芳基， $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基； C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基；和 C_{3-5} 杂芳基- C_{1-4} 烷基，其中定义 R^2 时使用的所述 C_{1-6}

烷基, C_{2-6} 烯基, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基, $-S(=O)_2-C_{6-10}$ 芳基, $-S(=O)_2-C_{3-5}$ 杂芳基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基; C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基; 和 C_{3-5} 杂芳基- C_{1-4} 烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: $-OR$, R , $-CO_2H$, $-CO_2-R$; $-SO_2-R$; 卤素, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHR$, $-C(=O)-NH_2$ 和 $-C(=O)-NHR$;

R 为 C_{1-6} 烷基;

R^4 选自含氮的 C_{3-9} 杂环基和 $-NR^9R^{10}$, 其中所述含氮的 C_{3-9} 杂环基可任选被一或多个选自下列的基团所取代: C_{1-6} 烷基, 苯基, C_{1-6} 烷氧基, $-NH_2$, $-OH$, 卤代 C_{1-6} 烷基和卤素;

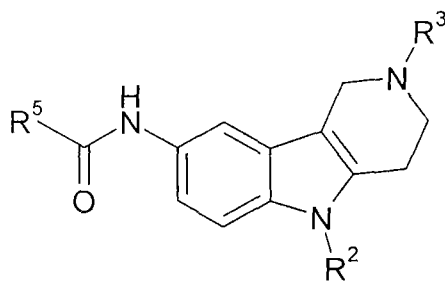
R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 和 R^{10} 独立地选自: $-H$, C_{1-6} 烷基, C_{6-10} 芳基, C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 杂环基, C_{3-6} 杂环基- C_{1-4} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基; N,N -二(C_{1-4} 烷基)氨基- C_{1-6} 烷基, 羟基- C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基; 以及



选自 C_{3-6} 杂环烷基和 C_{3-6} 环烷基, 其中所述 C_{3-6} 杂环烷基和

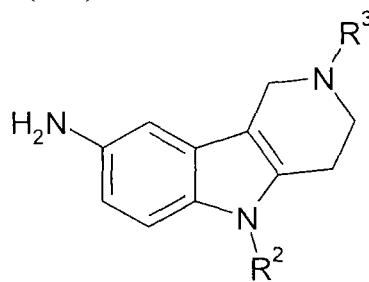
C_{3-6} 环烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: 甲氧基, 乙氧基, 甲基, 乙基和卤素。

15. 一种制备式 V 化合物的方法, 包括:



V

使式 VI 化合物与 $R^5-C(=O)-Cl$ 反应,



VI

其中

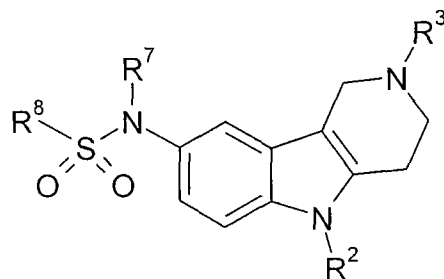
R^2 选自 -H, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基, $-S(=O)_2-C_{6-10}$ 芳基, $-S(=O)_2-C_{3-5}$ 杂芳基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基; C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基; 和 C_{3-5} 杂芳基- C_{1-4} 烷基, 其中定义 R^2 时使用的所述 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基, $-S(=O)_2-C_{6-10}$ 芳基, $-S(=O)_2-C_{3-5}$ 杂芳基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基; C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基; 和 C_{3-5} 杂芳基- C_{1-4} 烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: -OR, R, $-CO_2H$, $-CO_2R$; $-SO_2R$; 卤素, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHR$, $-C(=O)-NH_2$ 和 $-C(=O)-NHR$;

R^3 选自 C_{3-6} 杂环烷基, C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烯基, C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 杂芳基- C_{1-4} 烷基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基, $-C(=O)-C_{3-6}$ 环烷基和 $-C(=NH)-C_{1-6}$ 烷基, 其中定义 R^3 时使用的所述 C_{3-6} 杂环烷基, C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烯基, C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 杂芳基- C_{1-4} 烷基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基, $-C(=O)-C_{3-6}$ 环烷基和 $-C(=NH)-C_{1-6}$ 烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: -OR, R, NO_2 , $-CO_2H$, $-CO_2R$; $-SO_2R$; 卤素; $-OH$; $-NH_2$; $-NHR$, $-C(=O)-NH_2$ 和 $-C(=O)-NHR$;

R 为 C_{1-6} 烷基; 以及

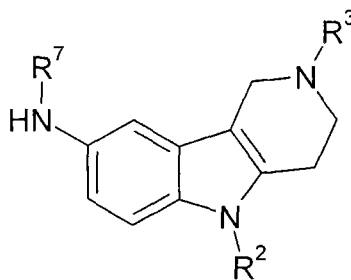
R^5 , R^9 和 R^{10} 独立地选自: -H, C_{1-6} 烷基, C_{6-10} 芳基, C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 杂环基, C_{3-6} 杂环基- C_{1-4} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基; N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基- C_{1-6} 烷基, 羟基- C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基。

16. 一种制备式 VII 化合物的方法, 包括:



VII

使式 VIII 化合物与 R^8-SO_2-Cl 反应,



VIII

其中

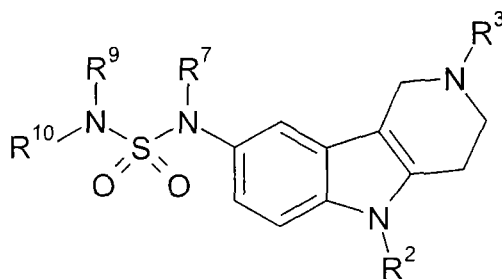
R^2 选自 -H, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基, $-S(=O)_2-C_{6-10}$ 芳基, $-S(=O)_2-C_{3-5}$ 杂芳基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基; C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基; 和 C_{3-5} 杂芳基- C_{1-4} 烷基, 其中定义 R^2 时使用的所述 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基, $-S(=O)_2-C_{6-10}$ 芳基, $-S(=O)_2-C_{3-5}$ 杂芳基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基; C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基; 和 C_{3-5} 杂芳基- C_{1-4} 烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: -OR, R, $-CO_2H$, $-CO_2R$; $-SO_2R$; 卤素, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHR$, $-C(=O)-NH_2$ 和 $-C(=O)-NHR$;

R^3 选自 C_{3-6} 杂环烷基, C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烯基, C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 杂芳基- C_{1-4} 烷基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基, $-C(=O)-C_{3-6}$ 环烷基和 $-C(=NH)-C_{1-6}$ 烷基, 其中定义 R^3 时使用的所述 C_{3-6} 杂环烷基, C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烯基, C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 杂芳基- C_{1-4} 烷基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基, $-C(=O)-C_{3-6}$ 环烷基和 $-C(=NH)-C_{1-6}$ 烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: -OR, R, NO_2 , $-CO_2H$, $-CO_2R$; $-SO_2R$; 卤素; $-OH$; $-NH_2$; $-NHR$, $-C(=O)-NH_2$ 和 $-C(=O)-NHR$;

R 为 C_{1-6} 烷基; 以及

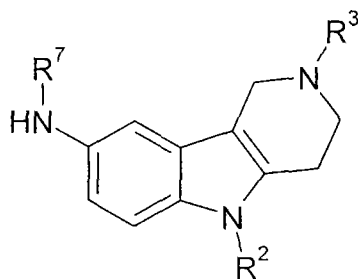
R^7 , R^8 , R^9 和 R^{10} 独立地选自: -H, C_{1-6} 烷基, C_{6-10} 芳基, C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 杂环基, C_{3-6} 杂环基- C_{1-4} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基; N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基- C_{1-6} 烷基, 羟基- C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基。

17. 一种制备式 IX 的化合物的方法, 包括:



IX

使式 VIII 化合物与 $R^{10}R^9N-SO_2-Cl$ 反应,



VIII

其中

R^2 选自 $-H$, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基, $-S(=O)_2-C_{6-10}$ 芳基, $-S(=O)_2-C_{3-5}$ 杂芳基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基; C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基; 和 C_{3-5} 杂芳基- C_{1-4} 烷基, 其中定义 R^2 时使用的所述 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基, $-S(=O)_2-C_{6-10}$ 芳基, $-S(=O)_2-C_{3-5}$ 杂芳基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基; C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基; 和 C_{3-5} 杂芳基- C_{1-4} 烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: $-OR$, R , $-CO_2H$, $-CO_2-R$; $-SO_2-R$; 卤素, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHR$, $-C(=O)-NH_2$ 和 $-C(=O)-NHR$;

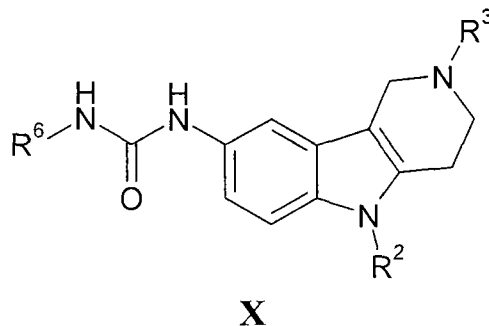
R^3 选自 C_{3-6} 杂环烷基, C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烯基, C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 杂芳基- C_{1-4} 烷基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基, $-C(=O)-C_{3-6}$ 环烷基和 $-C(=NH)-C_{1-6}$ 烷基, 其中定义 R^3 时使用的所述 C_{3-6} 杂环烷基, C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烯基, C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 杂芳基- C_{1-4} 烷基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基, $-C(=O)-C_{3-6}$ 环烷基和 $-C(=NH)-C_{1-6}$ 烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: $-OR$, R , NO_2 , $-CO_2H$, $-CO_2-R$; $-SO_2-R$; 卤素; $-OH$; $-NH_2$; $-NHR$, $-C(=O)-NH_2$ 和 $-C(=O)-NHR$;

R 为 C_{1-6} 烷基; 以及

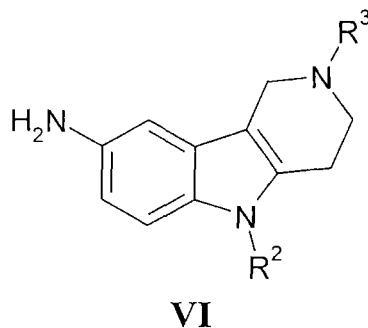
R^7 , R^9 和 R^{10} 独立地选自: $-H$, C_{1-6} 烷基, C_{6-10} 芳基, C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 杂环基, C_{3-6} 杂环基- C_{1-4} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基

-C₁₋₄ 烷基; N,N-二(C₁₋₄ 烷基)氨基-C₁₋₆ 烷基, 羟基-C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基。

18. 一种制备式 X 的化合物的方法, 包括:



使式 VI 化合物与 R⁶NCO 反应,



其中

R² 选自 -H, C₁₋₆ 烷基, C₂₋₆ 烯基, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰, -S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基, -S(=O)₂-C₆₋₁₀ 芳基, -S(=O)₂-C₃₋₅ 杂芳基, -C(=O)-C₁₋₆ 烷基; C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基; 和 C₃₋₅ 杂芳基-C₁₋₄ 烷基, 其中定义 R² 时使用的所述 C₁₋₆ 烷基, C₂₋₆ 烯基, -S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基, -S(=O)₂-C₆₋₁₀ 芳基, -S(=O)₂-C₃₋₅ 杂芳基, -C(=O)-C₁₋₆ 烷基; C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基; 和 C₃₋₅ 杂芳基-C₁₋₄ 烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: -OR, R, -CO₂H, -CO₂-R; -SO₂-R; 卤素, -NO₂, -OH, -NH₂, -NHR, -C(=O)-NH₂ 和 -C(=O)-NHR;

R³ 选自 C₃₋₆ 杂环烷基, C₃₋₆ 杂环烷基-C₁₋₄ 烷基, C₃₋₆ 环烷基, C₃₋₆ 环烷基-C₁₋₄ 烷基, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烯基, C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基, C₃₋₆ 杂芳基-C₁₋₄ 烷基, -C(=O)-C₁₋₆ 烷基, -C(=O)-C₃₋₆ 环烷基和 -C(=NH)-C₁₋₆ 烷基, 其中定义 R³ 时使用的所述 C₃₋₆ 杂环烷基, C₃₋₆ 杂环烷基-C₁₋₄ 烷基, C₃₋₆ 环烷基, C₃₋₆ 环烷基-C₁₋₄ 烷基, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烯基, C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基, C₃₋₆ 杂芳基-C₁₋₄ 烷基, -C(=O)-C₁₋₆ 烷基, -C(=O)-C₃₋₆ 环烷基和 -C(=NH)-C₁₋₆ 烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: -OR, R, NO₂, -CO₂H, -CO₂-R; -SO₂-R; 卤素; -OH; -NH₂; -NHR, -C(=O)-NH₂ 和 -C(=O)-NHR;

R 为 C₁₋₆ 烷基；以及

R⁶, R⁹ 和 R¹⁰ 独立地选自：-H, C₁₋₆ 烷基, C₆₋₁₀ 芳基, C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基, C₃₋₆ 杂环基, C₃₋₆ 杂环基-C₁₋₄ 烷基, C₂₋₆ 烯基, C₃₋₆ 环烷基和 C₃₋₆ 环烷基-C₁₋₄ 烷基；N,N-二(C₁₋₄ 烷基)氨基-C₁₋₆ 烷基, 羟基-C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基。

用作 CB1 受体配体的新四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶衍生物

根据 35 U.S.C. §119(a)-(d), 本申请要求 2005 年 3 月 22 日提交的瑞典申请 No. 0500654-9 的优先权, 该申请整体引入本文作为参考。

技术领域

本发明涉及治疗性化合物、包含这些化合物的药物组合物、其制备方法和用途。具体地, 本发明涉及有效治疗疼痛(pain)、癌症(cancer)、多发性硬化症(multiple sclerosis)、帕金森疾病(Parkinson's disease)、亨廷顿舞蹈病(Huntington's chorea)、阿尔茨海默疾病(Alzheimer's disease)、焦虑症(anxiety disorder)、胃肠道疾病(gastrointestinal disorder)和/或心血管疾病(cardiovascular disorder)的化合物。

背景技术

对疼痛控制(pain management)已经研究过多年。并且, 已经知道, 大麻素受体(例如, CB₁受体、CB₂受体)配体, 包括激动剂、拮抗剂和反激动剂, 通过与 CB₁和/或 CB₂受体相互作用来减轻各种动物模型中的疼痛。通常, CB₁受体支配性地(predominately)位于中枢神经系统, 而 CB₂受体主要位于外周(periphery), 并且主要受限来源于免疫系统的细胞和组织。

尽管 CB₁受体激动剂, 例如 Δ^9 -四氢大麻酚(Δ^9 -THC)和花生四烯酰胺(anadamide), 可用于动物抗伤害感受模型, 但是它们往往产生不希望的 CNS 副作用, 例如影响精神行为的副作用、滥用潜力、药物依赖性和耐受性等。已知这些不希望的副作用由位于 CNS 中的 CB₁受体来介导。然而, 一系列证据表明, 作用于外周部位或具有有限 CNS 暴露的 CB₁激动剂能够控制人类或动物的疼痛, 使总体内分布得到极大改善。

因此, 需要新的 CB₁受体配体, 例如激动剂, 其可用于控制疼痛或治疗其它相关症状或疾病, 并降低不希望的 CNS 副作用或使其最小化。

具体实施方式

本发明提供 CB₁ 受体配体, 其可用于治疗疼痛和/或其它有关的症状或疾病。

术语“C_{m-n}”或“C_{m-n} 基团”是指具有 m~n 个碳原子的任何基团。

术语“烷基”是指包含 1 至约 12 个碳原子的饱和的一价直链或支链烃基。烷基的说明性实例包括但不限于 C₁₋₆ 烷基, 如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 2-甲基-1-丙基, 2-甲基-2-丙基, 2-甲基-1-丁基, 3-甲基-1-丁基, 2-甲基-3-丁基, 2,2-二甲基-1-丙基, 2-甲基-1-戊基, 3-甲基-1-戊基, 4-甲基-1-戊基, 2-甲基-2-戊基, 3-甲基-2-戊基, 4-甲基-2-戊基, 2,2-二甲基-1-丁基, 3,3-二甲基-1-丁基, 2-乙基-1-丁基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 戊基, 异戊基, 新戊基和己基, 以及更长的烷基, 如庚基和辛基。烷基可以是未取代的, 也可以被一或两个合适的取代基取代。

术语“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键并且包含至少两个至约 12 个碳原子的一价直链或支链烃基。烯基的双键可以是与另一不饱和基团共轭或非共轭的。适宜的烯基包括但不限于 C₂₋₆ 烯基, 如乙烯基, 烯丙基, 丁烯基, 戊烯基, 己烯基, 丁二烯基, 戊二烯基, 己二烯基, 2-乙基己烯基, 2-丙基-2-丁烯基, 4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。烯基可以是未取代的, 也可以被一或两个合适的取代基取代。

术语“环烷基”是指包含至少 3 个至约 12 个碳原子的饱和一价含环烃基。环烷基的实例包括但不限于 C₃₋₇ 环烷基, 如环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基和环庚基, 以及饱和的环状和二环萜烯。环烷基可以是未取代的, 也可以被一或两个合适的取代基取代。优选地, 该环烷基为单环或双环。

术语“环烯基”是指具有至少一个碳碳双键且含有至少 3 个至多达约 12 个碳原子的一价含环烃基。

术语“芳基”是指具有一个或多个具芳香性(例如 4n+2 个离域电子)的多不饱和碳环、且含有 5 个、至多约 14 个碳原子的一价烃基, 其中连接基(radical)位于芳香环的碳上。

术语“杂环”是指具有一个或多个独立地选自 N、O、P 和 S 中的多价杂原子作为环结构的一部分且(一个或多个)环中包括至少 3 个、至多约 20 个原子的含环结构或分子。杂环可以是饱和或不饱和的, 含有一个或多个双键, 且杂环可以含有不止一个环。当杂环含有不止一个环时, 环可以是稠合的或

未稠合的。稠合环通常是指共享其间两个原子的至少两个环。杂环可以具有或不具有芳香性。

术语“杂芳族基团”是指具有一个或多个独立地选自 N、O、P 和 S 中的多价杂原子且(一个或多个)环中包括至少 3 个、至多约 20 个碳原子的含环结构或分子,其中该含环结构或分子具有芳香性(例如 $4n + 2$ 个离域电子)。

术语“杂环基团(heterocyclic group)”、“杂环部分(heterocyclic moiety)”、“杂环(heterocyclic)”或“杂环并(heterocyclo)”是指由杂环通过除去其一个或多个氢衍生得到的基团。

术语“杂环基(heterocyclyl)”是指由杂环上除去一个氢衍生而得到的一价基团。

术语“亚杂环基”是指由杂环通过除去其两个氢衍生得到的二价基团,其用于将两个结构连接在一起。

术语“杂芳基”是指具有芳香性的杂环基。

术语“杂环烷基”是指包含碳和氢原子以及至少一个、优选 1~3 个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和的单环或多环。杂环烷基的实例包括吡咯烷基,吡咯烷子基,哌啶基,哌啶子基,哌嗪基,哌嗪子基,吗啉基,吗啉代,硫吗啉基,硫吗啉代和吡喃基。杂环烷基可以是未取代的,也可以被一或两个合适的取代基取代。优选地,该杂环烷基为单环或双环,更优选为单环,其中该环包括 3~6 个碳原子以及 1~3 个杂原子,称之为 C_{3-6} 杂环烷基。

术语“亚杂芳基”是指具有芳香性的亚杂环基。

术语“亚杂环烷基”是指不具有芳香性的亚杂环基。

术语“六元”是指具有含六个环原子的环的基团。

术语“五元”是指具有含五个环原子的环的基团。

五元环的杂芳基是指具有含五个环原子的环的杂芳基,其中 1、2 或 3 个环原子独立地选自 N、O 和 S。

示例性的五元环的杂芳基是噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基和 1,3,4-噁二唑基。

六元环的杂芳基是指具有含六个环原子的环的杂芳基,其中 1、2 或 3 个环原子独立地选自 N、O 和 S。

示例性的六元环的杂芳基是吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基和哒嗪基。

杂环包括，例如单环杂环，例如：氮丙啶(aziridine)、环氧乙烷、硫杂环丙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷(thietane)、吡咯烷、吡咯啉、咪唑烷、吡唑烷、吡唑啉、二氧戊环、环丁砜、2,3-二氢呋喃、2,5-二氢呋喃、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、1,2,3,6-四氢-吡啶、哌嗪、吗啉、硫吗啉、吡喃、噻喃、2,3-二氢吡喃、四氢吡喃、1,4-二氢吡啶、1,4-二氧杂环己烷、1,3-二氧杂环己烷、二氧杂环己烷、高哌啶(homopiperidine)、2,3,4,7-四氢-1*H*-氮杂茛(2,3,4,7-四氢-1*H*-azepine)、高哌嗪(homopiperazine)、1,3-二氧杂环庚烷(1,3-dioxepane)、4,7-二氢-1,3-二氧杂茛(4,7-二氢-1,3-dioxepin)和氧杂环庚烷(hexamethylene oxide)。

此外，杂环包括芳族杂环，例如吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、噻吩、呋喃、呋咱、吡咯、咪唑、噻唑、噁唑、吡唑、异噻唑、异噁唑、1,2,3-三唑、四唑、1,2,3-噻二唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-三唑、1,2,4-噻二唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-三唑、1,3,4-噻二唑和1,3,4-噁二唑。

此外，杂环包括多环杂环，例如吡啶、二氢吡啶、二氢异吡啶、喹啉、四氢喹啉、异喹啉、四氢异喹啉、1,4-苯并二噁烷(1,4-benzodioxan)、香豆素、二氢香豆素、苯并呋喃、2,3-二氢苯并呋喃、异苯并呋喃、色烯、色满、异色满、咕吨、吩噻噁、噻蒎、吡嗪、异吡啶、吡唑、嘌呤、酞嗪、茶啶、喹啉、喹唑啉、噌啉、蝶啶、菲啶、茶嵌间二氮杂苯(perimidine)、菲咯啉、吩嗪、吩噻嗪、吩噁嗪、1,2-苯并异噁唑、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并三唑、硫代黄嘌呤(thioxanthine)、卞唑、卞啉、吡啶、吡咯烷士啶(pyrolizidine)和喹诺里西啶(quinolizidine)。

除了上述多环杂环以外，杂环还包括这样的多环杂环，其中两个或多个环之间的稠合环包括不止一个被两个环公用的键和不止两个被两个环公用的原子。这种桥连杂环的实例包括奎宁环(quinuclidine)、二氮杂双环[2.2.1]庚烷和7-氧杂双环[2.2.1]庚烷。

杂环基包括例如单环杂环基，例如：氮丙啶基、环氧乙烷基、硫杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡唑啉基、二氧戊环基、环丁砜基、2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、1,2,3,6-四氢-吡啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、吡喃基、噻喃基、2,3-二氢吡喃基、四氢吡喃

基、1,4-二氢吡啶基、1,4-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环己烷基、二氧杂环己烷基、高哌啶基、2,3,4,7-四氢-1*H*-氮杂萘基、高哌嗪基、1,3-二氧杂环庚烷基、4,7-二氢-1,3-二氧杂萘基和氧杂环庚烷基。

此外，杂环基包括芳族杂环基或杂芳基，例如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、呋咱基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基和1,3,4-噁二唑基。

此外，杂环基包括多环杂环基(包括芳族的或非芳族的)，例如吲哚基、二氢吲哚基、二氢异吲哚基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、1,4-苯并二噁烷基、香豆素基、二氢香豆素基、苯并呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、异苯并呋喃基、色烯基、色满基、异色满基、咕吨基、吩噻噁基、噻蒎基、吲嗪基、异吲哚基、吲唑基、嘌呤基、酞嗪基、茶啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、菲啶基、萘嵌间二氮杂苯基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、1,2-苯并异噁唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、硫代黄嘌呤基、卟唑基、卟啉基、吡啶基、吡咯烷士啶基和喹诺里西啶基。

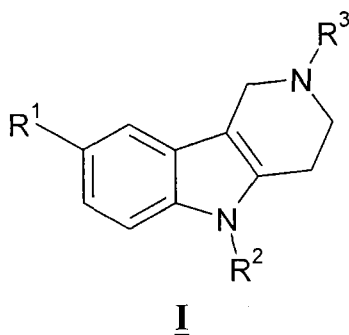
除了上述多环杂环基以外，杂环基还包括这样的多环杂环基，其中两个或多个环之间的稠合环包括不止一个被两个环公用的键和不止两个被两个环公用的原子。这种桥连杂环基的实例包括奎宁环基、二氮杂双环[2.2.1]庚基和7-氧杂双环[2.2.1]庚基。

术语“烷氧基”是指通式-O-R的基团，其中R选自烷基。示例性的烷氧基包括甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，丁氧基，叔丁氧基，异丁氧基，环丙基甲氧基，烯丙氧基和炔丙氧基。

卤素包括氟，氯，溴和碘。

"RT"或"rt"意指室温。

一方面，本发明的实施方案提供式I化合物，或其药学上可接受的盐，它们的非对映异构体、对映异构体或其混合物：



其中

R^1 选自 $-C(=O)-R^4$, $-NH-C(=O)-R^5$, $-NH-C(=O)-NH-R^6$, $-NR^7-S(=O)_2-R^8$, $-NR^7-S(=O)_2-NR^9R^{10}$;

R^2 选自 $-H$, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基, $-S(=O)_2-C_{6-10}$ 芳基, $-S(=O)_2-C_{3-5}$ 杂芳基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基; C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基; 和 C_{3-5} 杂芳基- C_{1-4} 烷基, 其中定义 R^2 时使用的所述 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基, $-S(=O)_2-C_{6-10}$ 芳基, $-S(=O)_2-C_{3-5}$ 杂芳基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基; C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基; 和 C_{3-5} 杂芳基- C_{1-4} 烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: $-OR$, R , $-CO_2H$, $-CO_2-R$; $-SO_2-R$; 卤素, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHR$, $-C(=O)-NH_2$ 和 $-C(=O)-NHR$;

R^3 选自 C_{3-6} 杂环烷基, C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烯基, C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 杂芳基- C_{1-4} 烷基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基, $-C(=O)-C_{3-6}$ 环烷基和 $-C(=NH)-C_{1-6}$ 烷基, 其中定义 R^3 时使用的所述 C_{3-6} 杂环烷基, C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烯基, C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 杂芳基- C_{1-4} 烷基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基, $-C(=O)-C_{3-6}$ 环烷基和 $-C(=NH)-C_{1-6}$ 烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: $-OR$, R , NO_2 , $-CO_2H$, $-CO_2-R$; $-SO_2-R$; 卤素; $-OH$; $-NH_2$; $-NHR$, $-C(=O)-NH_2$ 和 $-C(=O)-NHR$;

R 为 C_{1-6} 烷基;

R^4 选自含氮的 C_{3-9} 杂环基和 $-NR^9R^{10}$, 其中所述含氮的 C_{3-9} 杂环基可任选被一或多个选自下列的基团所取代: C_{1-6} 烷基, 苯基, C_{1-6} 烷氧基, $-NH_2$, $-OH$, 卤代 C_{1-6} 烷基和卤素; 以及

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 和 R^{10} 独立地选自: $-H$, C_{1-6} 烷基, C_{6-10} 芳基, C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 杂环基, C_{3-6} 杂环基- C_{1-4} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基; N,N -二(C_{1-4} 烷基)氨基- C_{1-6} 烷基, 羟基- C_{1-6} 烷基和 C_{1-6}

烷氧基- C_{1-6} 烷基。

本发明的另一实施方案提供式 I 化合物，其中

R^1 选自 $-C(=O)-R^4$, $-NH-C(=O)-R^5$, $-NH-C(=O)-NH-R^6$, $-NR^7-S(=O)_2-R^8$, $-NR^7-S(=O)_2-NR^9R^{10}$;

R^2 选自 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基, $-S(=O)_2-C_{6-10}$ 芳基, $-S(=O)_2-C_{3-5}$ 杂芳基, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基; C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基; 和 C_{3-5} 杂芳基- C_{1-4} 烷基, 其中定义 R^2 时使用的所述 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基, $-S(=O)_2-C_{6-10}$ 芳基, $-S(=O)_2-C_{3-5}$ 杂芳基, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基; C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基; 和 C_{3-5} 杂芳基- C_{1-4} 烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: 甲氧基, 乙氧基, $-S(=O)_2CH_3$, 甲基, 乙基, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$ 和卤素;

R^3 选自 C_{3-6} 杂环烷基, C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基和 C_{1-6} 烷基, 其中定义 R^3 时使用的所述 C_{3-6} 杂环烷基, C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基和 C_{1-6} 烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: 甲氧基, 乙氧基, $-S(=O)_2CH_3$, 甲基, 乙基, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$ 和卤素;

R^4 选自含氮的 C_{3-9} 杂环烷基和 $-NR^9R^{10}$, 其中所述含氮的 C_{3-9} 杂环烷基可任选被一或多个选自下列的基团所取代: 甲基, 乙基, 苯基, 甲氧基, 乙氧基, $-OH$, 三氟甲基和卤素; 以及

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 和 R^{10} 独立地选自: $-H$, C_{1-6} 烷基, 苯基, 苄基, C_{3-6} 杂环基, C_{3-6} 杂环基-甲基, C_{2-6} 烯基, C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基-甲基; 羟基- C_{1-6} 烷基, 甲氧基- C_{1-6} 烷基和乙氧基- C_{1-6} 烷基。

本发明的又一实施方案提供式 I 化合物，其中

R^1 选自 $-C(=O)-R^4$ 和 $-NH-C(=O)-R^5$;

R^2 选自 $-H$, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基, $-S(=O)_2-C_{6-10}$ 芳基, $-S(=O)_2-C_{3-5}$ 杂芳基, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基, 苄基和 C_{3-5} 杂芳基-甲基, 其中定义 R^2 时使用的所述 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基, 苄基和 C_{3-5} 杂芳基-甲基任选被一或多个选自下列的基团所取代: 甲氧基, 乙氧基, $-NO_2$, $-S(=O)_2CH_3$, 甲基, 乙基, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$ 和卤素;

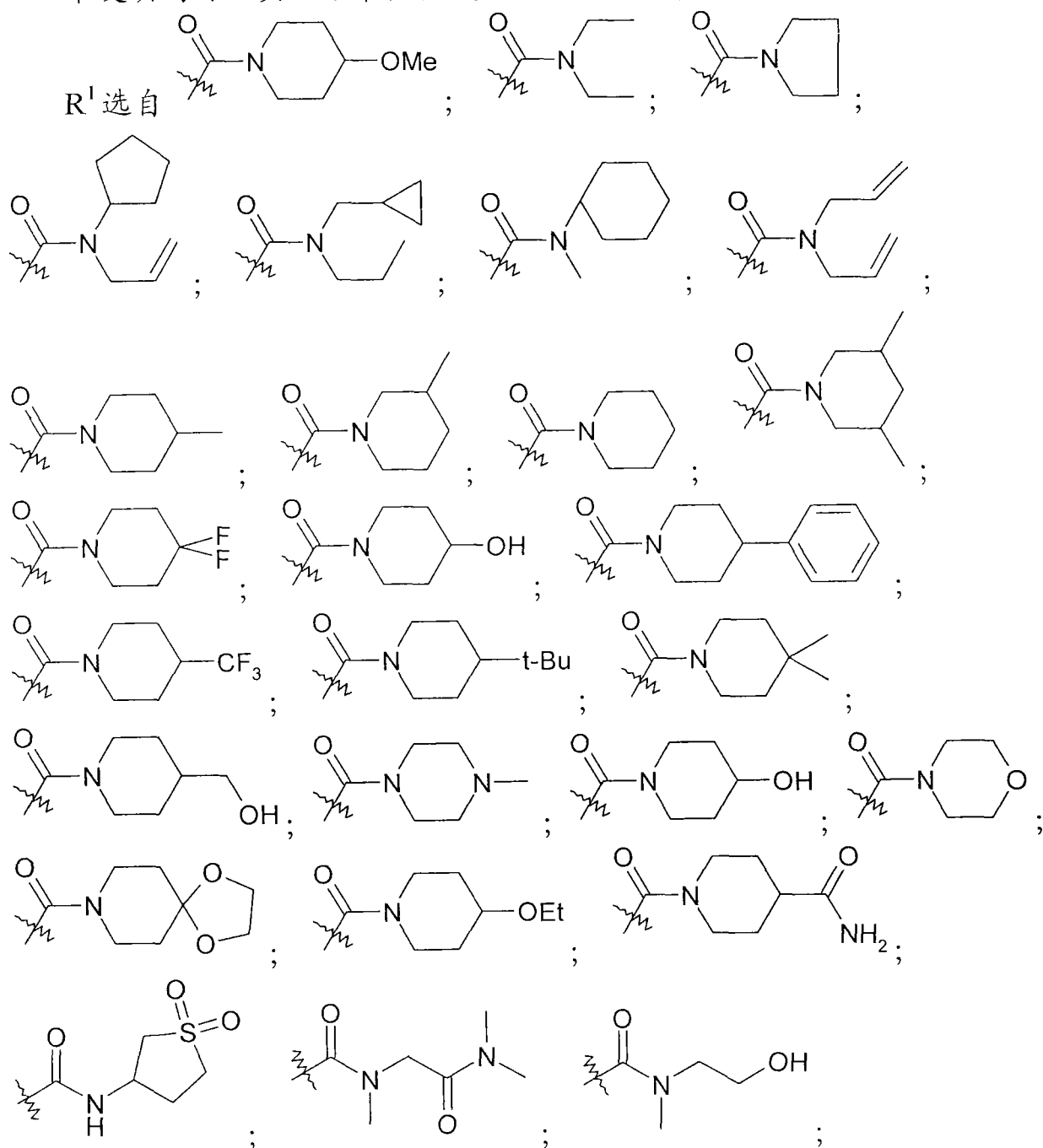
R^3 选自 C_{3-6} 杂环烷基, C_{3-6} 杂环烷基-甲基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基-甲

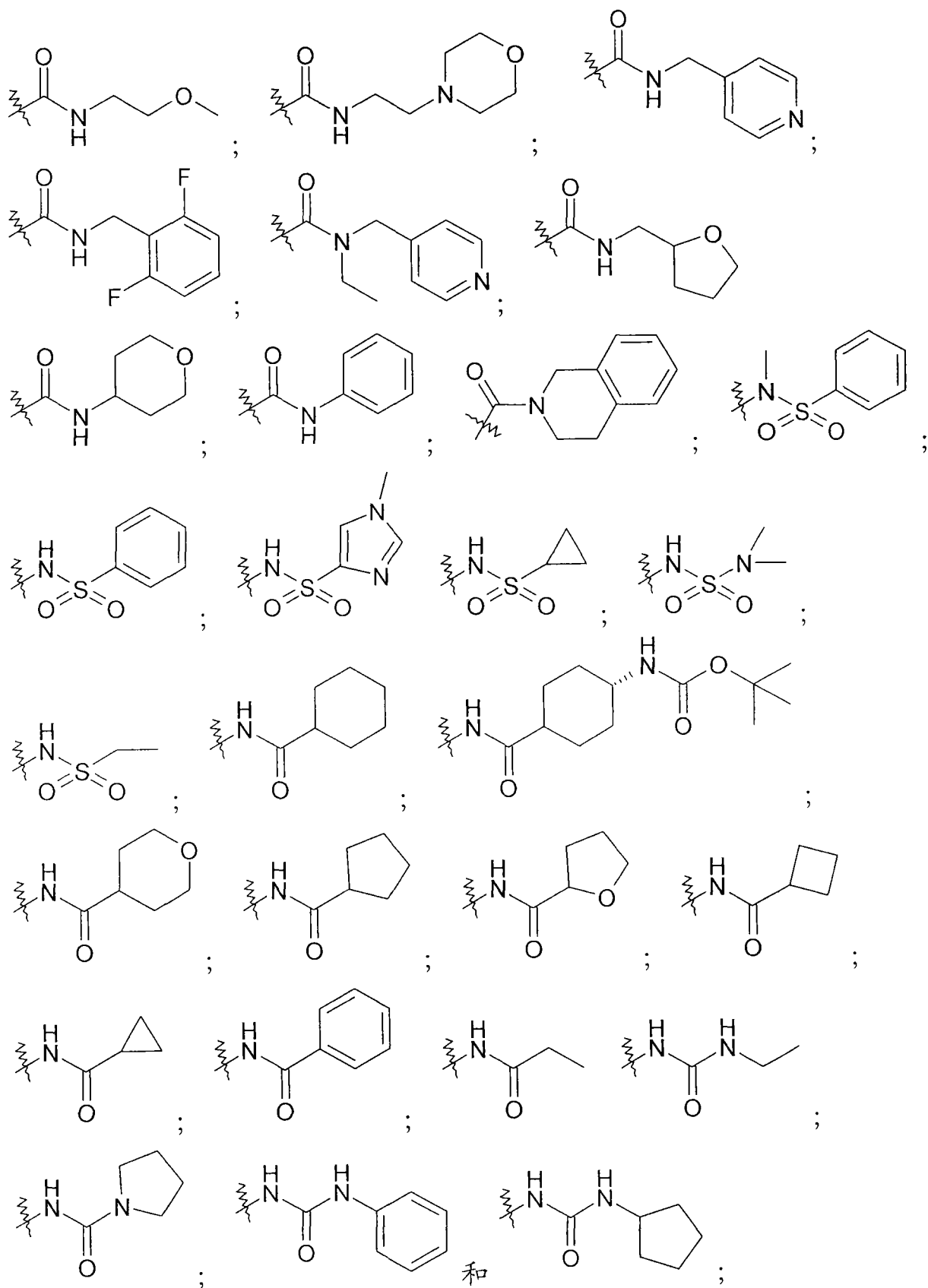
基和 C_{1-6} 烷基, 其中定义 R^3 时使用的所述 C_{3-6} 杂环烷基, C_{3-6} 杂环烷基-甲基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基-甲基和 C_{1-6} 烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: 甲氧基, 乙氧基, 甲基, 乙基和卤素;

R^4 选自哌啶基, 哌嗪基和吗啉基, 其中所述哌啶基, 哌嗪基和吗啉基任选被一或多个选自下列的基团所取代: 甲基, 乙基, 甲氧基, 乙氧基, $-OH$, 羟甲基, 三氟甲基和卤素; 以及

R^9 和 R^{10} 独立地选自: $-H$, C_{1-6} 烷基和 C_{2-6} 烯基。

本发明的再一实施方案提供式 I 化合物, 其中





R^2 选自甲基, 乙基, 1-丙基, 2-丙基, 1-丁基, 2-丁基, 叔丁基, 烯丙基, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$, 2-甲氧基乙基, 四氢吡喃-4-基-甲基, 1-丙基磺酰基, 环丙基磺酰基, 苯基, 苯磺酰基, 2-(甲氧基羰基)-苯磺酰基;

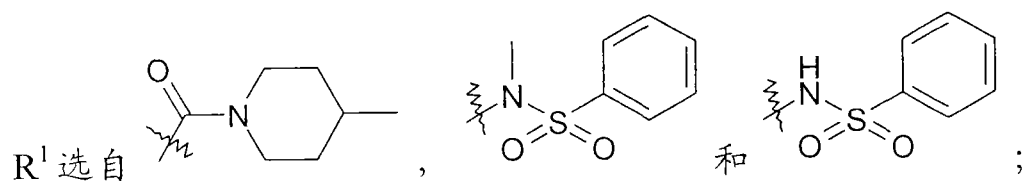
2-(羟基羰基)-苯磺酰基, 1-甲基-1H-咪唑-4-基-磺酰基, 1H-咪唑-1-基-磺酰基, (5-甲基异噁唑-4-基)磺酰基, 吗啉-4-基羰基, 4-氨基-苄基, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$, 苄基, 4-氨基苄基, 4-硝基苄基, 4-甲基磺酰基-苄基, 4-甲硫基-苄基, 4-乙酰氨基-苄基, 4-甲氧基-苄基, 4-乙氧基-苄基, 2,6-二氟苄基, (6-氯-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)甲基, (5-乙氧基羰基)-呋喃-2-基-甲基, (2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-甲基, (5-甲基-异噁唑-4-基)-甲基, 吡啶-2-基甲基, 环丁基甲基和环丙基甲基;

R^3 选自乙基, 异丙基, 丙基, 2-甲基-丙基, 1-丁基, 1-戊基, 1-乙酰基-哌啶-4-基, 四氢噻吩-3-基, 环丙基甲基, 环丁基甲基, 环戊基甲基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 4-四氢-2H-吡喃基, 四氢-噻喃-4-基, 2-噻啶基, 1-亚氨基乙基, 2-吡啶基, 3,4,5,6-四氢吡啶-2-基, 3,4-二氢-2H-吡咯-5-基, 2-吡啶基-甲基, 3-吡啶基甲基, 4-吡啶基甲基, 1-甲基-4-哌啶基, 4-哌啶基, (6-甲基-吡啶-2-基)甲基, (2-乙基-4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基, 四氢呋喃-2-基, 四氢呋喃-3-基甲基, 1-乙基-1H-吡唑-4-基, 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基, (3-甲基吡啶-4-基)甲基, 1,3-噁唑-2-基甲基, 1,3-噁唑-5-基甲基, 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基, 四氢-2H-吡喃-4-基甲基, 2-苄基乙基, 2-甲氧基苄基, 3,3,3-三氟丙基, 2,2-二氟乙基, 2-羟基环戊基, (1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基, 2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基, 3-噻吩基甲基, 2-三氟甲基-苄基, 3-甲基丁基, 环己-3-烯-1-基甲基, 2-氟-6-甲氧基苄基, 2-苄基-丙基, 2-乙基-丁基, 环丁基羰基, 2,2-二氟丙酰基, 环戊基羰基, 四氢-2H-吡喃-4-基羰基, 环丙基羰基, 丙基羰基, N-乙基氨基羰基, N-异丙基氨基羰基, 环丙基磺酰基和乙基磺酰基。

在另一具体实施方案中, R^3 选自乙基, 异丙基, 丙基, 2-甲基-丙基, 1-丁基, 1-戊基, 1-乙酰基-哌啶-4-基, 四氢噻吩-3-基, 环丙基甲基, 环丁基甲基, 环戊基甲基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 4-四氢-2H-吡喃基, 四氢-噻喃-4-基, 2-噻啶基, 1-亚氨基乙基, 2-吡啶基, 3,4,5,6-四氢吡啶-2-基, 3,4-二氢-2H-吡咯-5-基, 2-吡啶基-甲基, 3-吡啶基甲基, 4-吡啶基甲基, 1-甲基-4-哌啶基, 4-哌啶基, (6-甲基-吡啶-2-基)甲基, (2-乙基-4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基, 四氢呋喃-2-基, 四氢呋喃-3-基, 四氢呋喃-3-基甲基, 1-乙基-1H-

吡唑-4-基, 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基, (3-甲基吡啶-4-基)甲基, 1,3-噁唑-2-基甲基, 1,3-噁唑-5-基甲基, 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基, 四氢-2H-吡喃-4-基甲基, 2-苄基乙基, 2-甲氧基苄基, 3,3,3-三氟丙基, 2,2-二氟乙基, 2-羟基环戊基, (1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基, 2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基, 3-噻吩基甲基, 2-三氟甲基-苄基, 3-甲基丁基, 环己-3-烯-1-基甲基, 2-氟-6-甲氧基苄基, 2-苄基-丙基, 2-乙基-丁基, 环丁基羰基, 2,2-二氟丙酰基, 环戊基羰基, 四氢-2H-吡喃-4-基羰基, 环丙基羰基, 丙基羰基, N-乙基氨基羰基, N-异丙基氨基羰基, 环丙基磺酰基和乙基磺酰基。

本发明的再一实施方案提供式 I 化合物, 其中



R^2 选自 -H, 甲基, 乙基, 1-丙基, 2-丙基, 1-丁基, 2-丁基, 叔丁基, 烯丙基, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$, 2-甲氧基乙基, 四氢吡喃-4-基-甲基, 1-丙基磺酰基, 环丙基磺酰基, 苄基, 苄磺酰基, 2-(甲氧基羰基)-苄磺酰基; 2-(羟基羰基)-苄磺酰基, 1-甲基-1H-咪唑-4-基-磺酰基, 1H-咪唑-1-基-磺酰基, (5-甲基异噁唑-4-基)磺酰基, 吗啉-4-基羰基, 4-氨基-苄基, $-CH_2-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$, $-S(=O)_2-NHCH_2CH_3$, $-C(=O)-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2-C(=O)-OCH_3$, $-CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3$, $-CH_2-CO_2H$, 苄基, 4-氨基苄基, 4-硝基苄基, 4-甲基磺酰基-苄基, 4-甲硫基-苄基, 4-乙酰氨基-苄基, 4-甲氧基-苄基, 4-乙氧基-苄基, 2,6-二氟苄基, (6-氯-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)甲基, (5-乙氧基羰基)-呋喃-2-基-甲基, (2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-甲基, (5-甲基-异噁唑-4-基)-甲基, 吡啶-2-基甲基, 环丁基甲基和环丙基甲基; 以及

R^3 选自乙基, 异丙基, 丙基, 2-甲基-丙基, 1-丁基, 1-戊基, 1-乙酰基-哌啶-4-基, 四氢噻吩-3-基, 环丙基甲基, 环丁基甲基, 环戊基甲基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 4-四氢-2H-吡喃基, 四氢-噻喃-4-基, 1-亚氨基乙基, 3,4,5,6-四氢吡啶-2-基, 3,4-二氢-2H-吡咯-5-基, 四氢呋喃-3-基甲基, 四氢呋喃-2-基, 1-甲基-4-哌啶基, 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基, 四氢-2H-吡喃-4-基甲基, 3,3,3-三氟丙基, 2,2-二氟乙基, 2-羟基环戊基, 3-甲基丁基, 环己-3-烯-1-基甲基和 2-乙基-丁基。

在另一实施方案中， R^3 选自乙基，异丙基，丙基，2-甲基-丙基，1-丁基，1-戊基，1-乙酰基-哌啶-4-基，四氢噻吩-3-基，环丙基甲基，环丁基甲基，环戊基甲基，环丁基，环戊基，环己基，4-四氢-2H-吡喃基，四氢-噻喃-4-基，1-亚氨基乙基，3,4,5,6-四氢吡啶-2-基，3,4-二氢-2H-吡咯-5-基，四氢呋喃-3-基甲基，四氢呋喃-2-基，四氢呋喃-3-基，1-甲基-4-哌啶基，2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基，四氢-2H-吡喃-4-基甲基，3,3,3-三氟丙基，2,2-二氟乙基，2-羟基环戊基，3-甲基丁基，环己-3-烯-1-基甲基和2-乙基-丁基。

应该理解，当本发明的化合物含有一个或多个手性中心时，本发明的化合物可以以对映或非对映形式存在或分离成对映或非对映形式，或者作为外消旋混合物存在。本发明包括式I化合物的任何可能的对映异构体、非对映异构体、外消旋物或其混合物。本发明化合物的光学活性形式可以通过如下方式制备：例如外消旋物的手性色谱分离、从光学活性原料合成，或者基于下面所描述的不对称合成。

还可以理解，本发明的某些化合物可以作为几何异构体，例如烯烃的E和Z异构体而存在。本发明包括式I化合物的任何几何异构体。还可以理解本发明包含式I化合物的互变体。

还可以理解本发明的某些化合物可以以溶剂化，例如水合形式存在，以及未溶剂化的形式存在。还可以理解本发明包含式I化合物的所有这些溶剂化形式。

式I化合物的盐也在本发明的范围内。本发明化合物的药学上可接受的盐通常可以使用本领域已知的标准操作获得，例如通过使足够碱性的化合物(例如烷基胺)与合适的酸(例如，HCl或乙酸)反应，得到生理学可接受的阴离子。也可以通过在含水介质中，用一当量碱金属或碱土金属的氢氧化物或烷氧化物(例如乙氧化物或甲氧化物)或合适的碱性有机胺(例如胆碱或甲葡胺)处理具有合适酸性质子(例如羧酸或苯酚)的本发明化合物，接着通过常规纯化技术处理以制备相应的碱金属(例如钠、钾或锂)盐或碱土金属(例如钙)盐。

在一个实施方式中，可将上述式I化合物转化为药学上可接受的盐或其溶剂化物，特别是酸加成盐例如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、乙酸盐、甲酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

现在，我们已发现本发明化合物具有作为药物的活性，特别是作为CB₁受体的调节剂或配体例如激动剂、部分激动剂、反激动剂或拮抗剂。更具体

地,本发明化合物显示出作为 CB₁ 受体激动剂的选择性活性并用于治疗,特别是缓解各种疼痛病症,例如慢性疼痛(chronic pain)、神经性疼痛(neuropathic pain)、急性疼痛(acute pain)、癌症疼痛(cancer pain)、由类风湿性关节炎引起的疼痛、偏头痛(migraine)、内脏痛(visceral pain)等。然而,这种列举不应解释为穷举性的。另外,本发明化合物可用于其中存在或牵涉 CB₁ 受体功能紊乱的其它疾病状态。此外,本发明的化合物可用于治疗癌症、多发性硬化症、帕金森病、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默氏病、焦虑症、肥胖、胃肠道疾病和心血管疾病。甚至,本发明的化合物可用于增强吸烟戒断(smoking cessation)

本发明的化合物可用作免疫调节剂,特别是用于自身免疫疾病,例如关节炎,用于皮肤移植、器官移植和类似手术需要,用于胶原性疾病、各种变态反应、用作抗肿瘤药和抗病毒药。

本发明的化合物可用于以下疾病状态,其中在范例中存在或牵涉大麻素受体的退化或功能异常。这可以包括在诊断技术和成像应用(例如正电子成像术(PET))中使用本发明化合物的同位素标记变体。

本发明的化合物用于治疗腹泻、抑郁、焦虑和应激相关的病症(stress-related disorders),例如创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder)、惊恐性障碍(panic disorder)、广泛性焦虑症、社交恐惧症(social phobia)和强迫性障碍(obsessive compulsive disorder)、尿失禁(urinary incontinence)、早泄、各种心理疾病、咳嗽、肺水肿、各种胃肠道疾病(例如便秘、功能性胃肠道疾病例如肠易激综合征(Irritable Bowel Syndrome)和机能性消化不良)、帕金森病和其它运动障碍、外伤性脑损伤、中风、心肌梗塞后的心脏保护(cardioprotection)、肥胖、脊椎伤损和药瘾,包括治疗酒精、尼古丁、阿片样物质及其它药物滥用,和交感神经系统紊乱例如高血压。

本发明的化合物可用作止痛剂,在全身麻醉和监视麻醉护理(monitored anaesthesia care)过程中使用。不同性质试剂的组合通常用于获得保持麻醉状态(例如:遗忘、痛觉缺失、肌肉放松和镇静)所需效果的平衡。该组合包括吸入麻醉剂、安眠药、抗焦虑药、神经肌肉阻滞剂(neuromuscular blockers)和阿片样物质。

上述任何式I化合物在制备用于治疗上述任何病症的药物中的用途也在本发明的范围内。

本发明的另一方面是治疗患有上述任何病症的患者,其中将有效

量的上述式 I 化合物给药至需要这种治疗的患者。

因此,本发明提供用于治疗的上述式 I 化合物或药学上可接受的盐或其溶剂化物。

另一方面,本发明提供上述式 I 化合物或药学上可接受的盐或其溶剂化物在制备用于治疗的药物中的用途。

除非另有相反说明,在本说明书的上下文中,术语“治疗”还包括“预防”。术语“治疗的”和“治疗地”也应该相应理解。本发明的上下文中,术语“治疗”还包括给药有效量的本发明化合物,以减轻预先存在的急性或慢性疾病状况或复发病症。该定义还包括用于防止复发病症的预防性治疗和用于慢性疾病的持续治疗。

本发明的化合物可用于治疗,特别是用于治疗各种疼痛病症,包括但不限于:急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、背痛、癌症疼痛和内脏痛。

在治疗温血动物例如人时,本发明的化合物可以以常规药物组合物的形式通过各种路径给药,包括口服、肌内、皮下、局部地、鼻内、腹腔内、胸内 (intrathoracically)、静脉内、硬膜外、鞘内、经皮、胸室内 (intracerebroventricularly) 和注入关节。

在本发明的一个实施方式中,给药途径可为口服、静脉内或肌内。

当确定对于特定患者最适合的各用药法和剂量水平时,剂量将取决于给药路径、疾病的严重性、患者的年龄和体重以及主治医师通常考虑的其它因素。

为了从本发明的化合物制备药物组合物,惰性、药学可接受的载体可以是固体或液体。固体形式的制剂包括粉剂、片剂、可分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。

固体载体可以为一种或多种物质,其可以作为稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂或片状崩解剂(table disintegrating agents); 其也可以是包装材料。

在粉剂中,载体为微细粉碎固体,其可以为与本发明微细粉碎的化合物或者活性组分的混合物。在片剂中,活性组分与具有必须粘合性质的载体以合适的比例混合并以所需的形状和尺寸压缩。

为了制备栓剂组合物,首先熔化低熔点蜡(例如脂肪酸甘油酯和可可脂的混合物),然后例如通过搅拌在其内分散活性组分。然后将熔化的均匀混

合物倒入适当尺寸的模具中并使之冷却和凝固。

合适的载体可以为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、乳糖、糖、果胶、糊精、淀粉、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。

术语“组合物”还意图包括活性组分与作为载体提供胶囊的包封材料的制剂，其中活性组分(有或没有其它载体)被与之结合的载体包围。相似地，还包括扁囊剂。

片剂、粉剂、扁囊剂和胶囊剂可以用作适合口服的固体剂型。

液体形式的组合物包括溶液剂、混悬剂和乳剂。例如，活性组分的无菌水或水丙二醇溶液可以为适合肠胃外给药的液体制剂。液体组合物也可以配制为聚乙二醇水溶液的形式。

口服用水溶液可以通过将活性组分溶解在水中并根据需要加入合适的着色剂、调味剂、增溶剂和增稠剂来制备。口服用的含水混悬剂可以通过将微细粉碎的活性组分和粘性材料分散在水中来制备，所述粘性材料例如天然合成胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和药物配制领域已知的其它悬浮剂。

基于给药的方式，药物组合物优选地包括 0.05%至 99w%(重量%)，更优选 0.10 至 50w%的本发明化合物，所有百分比都是基于组合物总重。

本领域普通技术人员可以利用已知的标准来确定实践本发明的治疗有效量，所述标准包括单个患者的年龄、体重和反应，并可以在正在被治疗或预防的疾病的范围内解释。

本发明的范围还包括上述定义的任何式 I 化合物在制备药物中的用途。

本发明的范围还包括上述定义的任何式 I 化合物在制备用于治疗疼痛的药物中的用途。

此外，提供任何式 I 化合物在制备用于治疗各种疼痛病症的药物中的用途，疼痛包括但不限于：急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、背痛、癌症疼痛和内脏痛。

本发明的另一方面提供治疗患有上述任何病症的患者的方法，其中将有效量的上述式 I 化合物给药至需要这种治疗的患者。

此外，提供一种药物组合物，包括式 I 化合物或其药学上可接受的盐，以及药学可接受的载体。

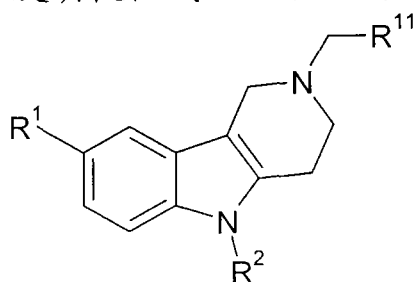
特别是，提供用于治疗，更具体地用于治疗疼痛的药物组合物，其包括

式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学可接受的载体。

此外, 提供用于治疗上述任何病症的药物组合物, 其包括式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学可接受的载体。

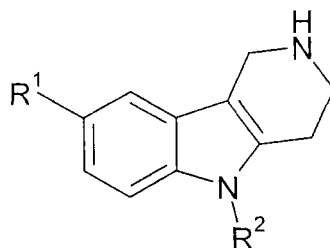
另一方面, 本发明提供制备本发明化合物的方法。

在一个实施方案中, 本发明提供式 II 化合物的制备方法, 包括:



II

使式 III 化合物与式 R^{11} -CHO 的化合物反应,



III

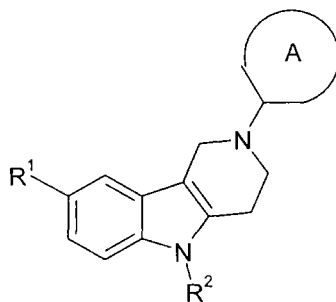
其中

R^1 和 R^2 的定义同上; 以及

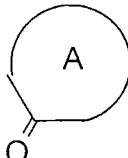
R^{11} 选自 C_{3-6} 杂环烷基, C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 烷基, 其中定义 R^{11} 时使用的所述 C_{3-6} 杂环烷基, C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代: 甲氧基, 乙氧基, 甲基, 乙基和卤素。

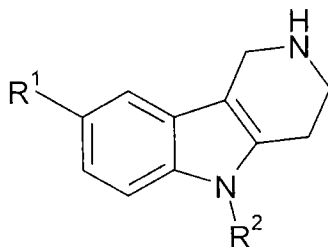
任选地, 式 II 化合物与式 R^{11} -CHO 的化合物反应的步骤在还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠或硼氢化钠存在下进行。

在另一实施方案中, 本发明提供式 IV 化合物的制备方法, 包括:



IV

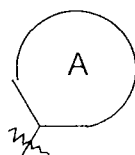
使式 III 化合物与式  的化合物反应，



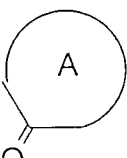
III

其中

R^1 和 R^2 的定义同上；以及

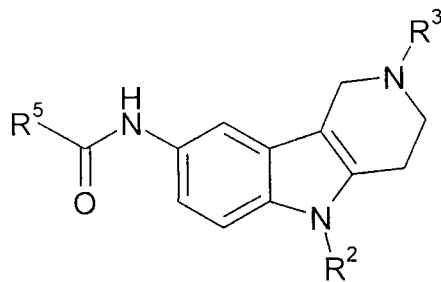


选自 C_{3-6} 杂环烷基和 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{3-6} 杂环烷基和 C_{3-6} 环烷基任选被一或多个选自下列的基团所取代：甲氧基，乙氧基，甲基，乙基和卤素。

任选地，式 II 化合物与式  的化合物反应的步骤在还原剂如三乙

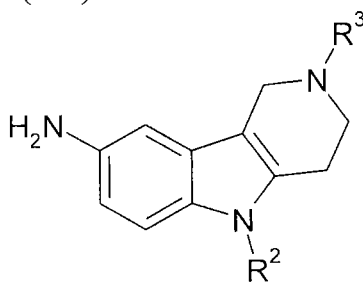
酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠或硼氢化钠存在下进行。

在另一实施方案中，本发明提供式 V 化合物的制备方法，包括：



V

使式 VI 化合物与 $R^5-C(=O)-Cl$ 反应，

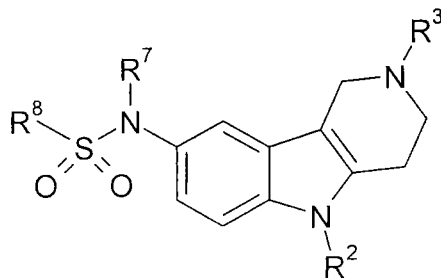


VI

其中 R^2 , R^3 和 R^5 的定义同上。

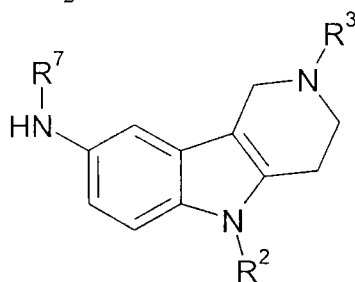
任选地, 式 VI 化合物与 $R^5-C(=O)-Cl$ 反应的步骤在碱如三乙胺存在下进行。

在另一实施方案中, 本发明提供式 VII 化合物的制备方法, 包括:



VII

使式 VIII 化合物与 R^8-SO_2-Cl 反应,

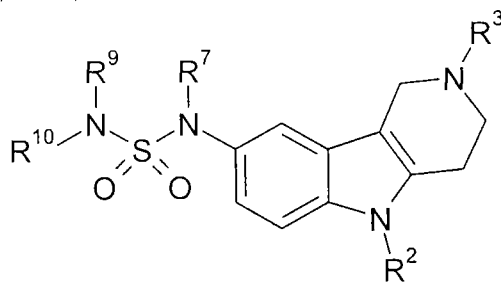


VIII

其中 R^2 , R^3 , R^5 和 R^7 的定义同上。

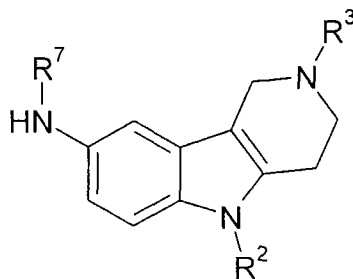
任选地, 式 VIII 化合物与 R^8-SO_2-Cl 反应的步骤在碱如三乙胺存在下进行。

在另一实施方案中, 本发明提供式 IX 的化合物的制备方法, 包括:



IX

使式 VIII 化合物与 $R^{10}R^9N-SO_2-Cl$ 反应,

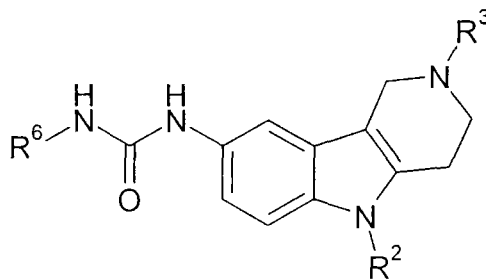


VIII

其中 R^2 , R^3 , R^7 , R^9 和 R^{10} 的定义同上。

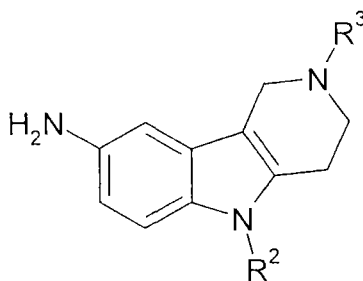
任选地, 式 VIII 化合物与 $R^{10}R^9N-SO_2-Cl$ 反应的步骤在碱如三乙胺存在下进行。

在另一实施方案中, 本发明提供式 X 的化合物的制备方法, 包括:



X

使式 VI 化合物与 R^6NCO 反应,



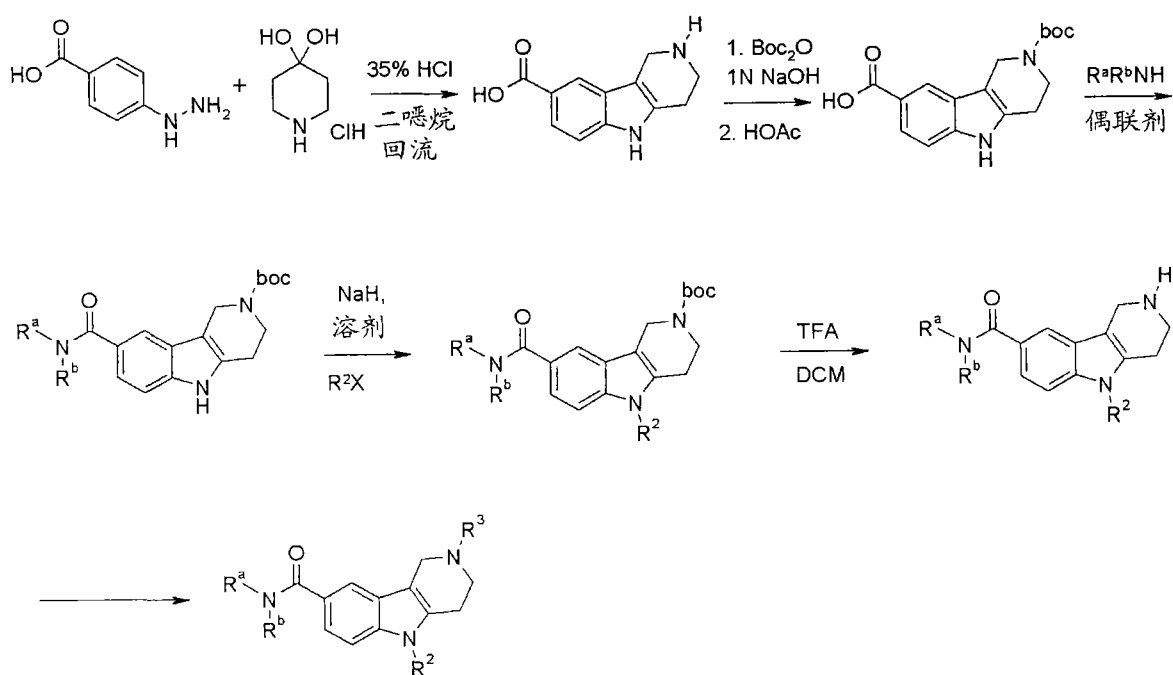
VI

其中 R^2 , R^3 和 R^6 的定义同上。

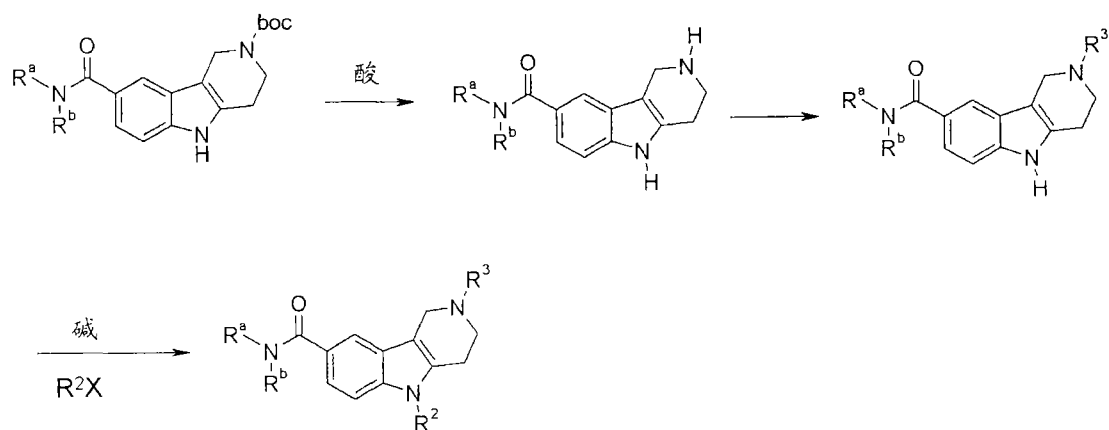
任选地, 式 VI 化合物与 R^6NCO 反应的步骤在碱如三乙胺存在下进行。

本发明的化合物还可以根据方案 1~10 中所述的合成途径制备。

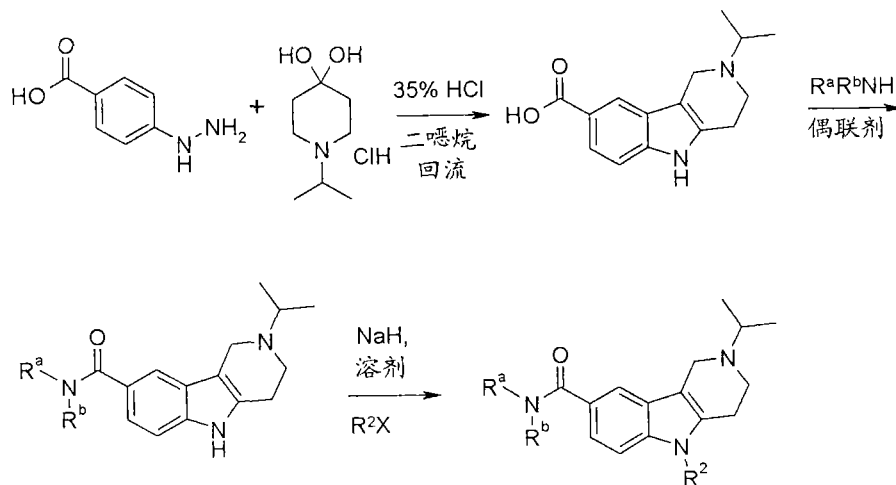
一般方案 1: 化合物 1-114, 116-130, 133-139, 149-152, 192-200 和 219-221



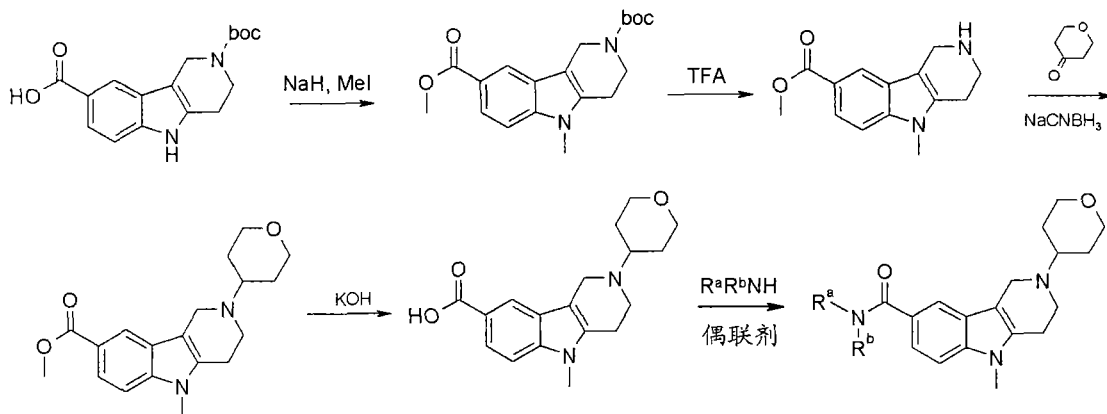
一般方案 2: 化合物 115, 131, 132, 201, 202-203



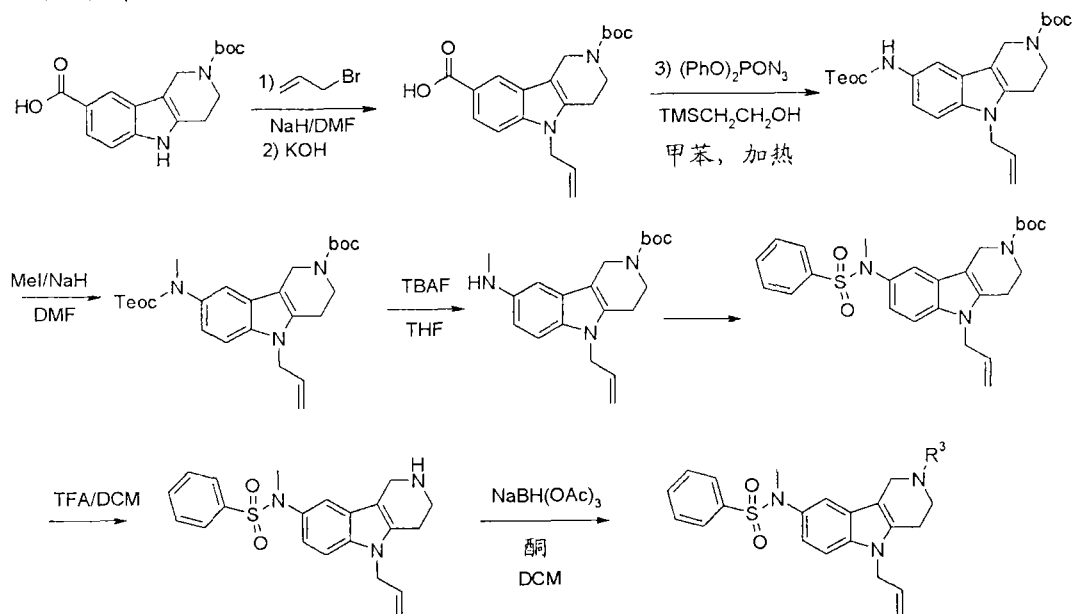
一般方案 3: 化合物 140-148



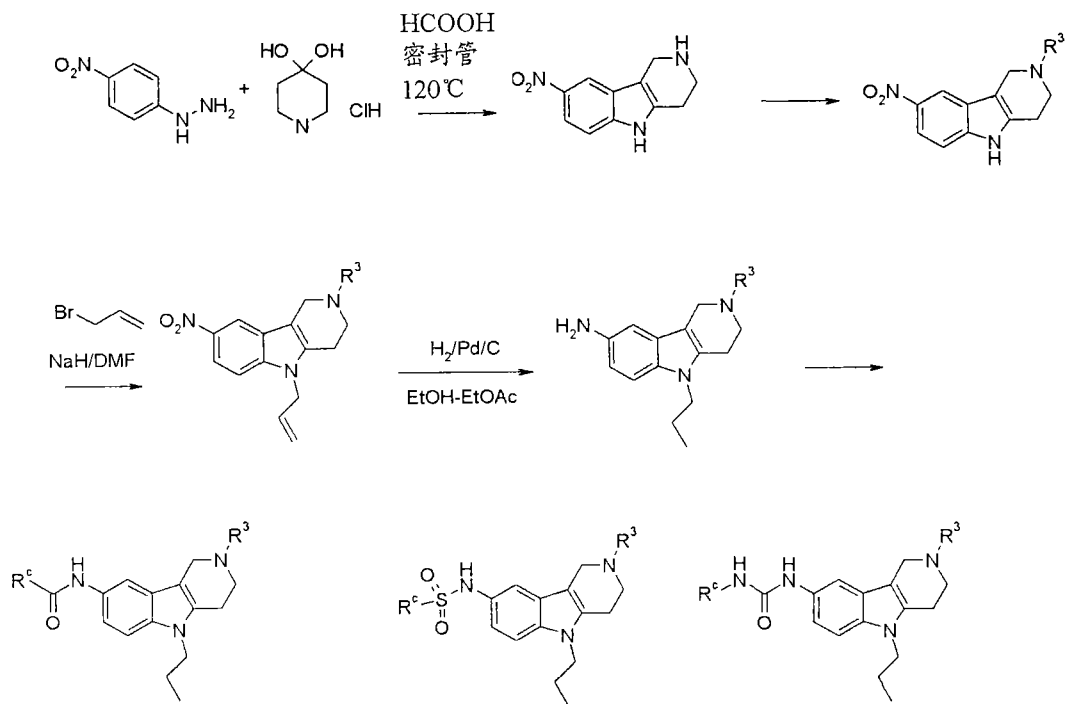
一般方案 4: 化合物 153-175



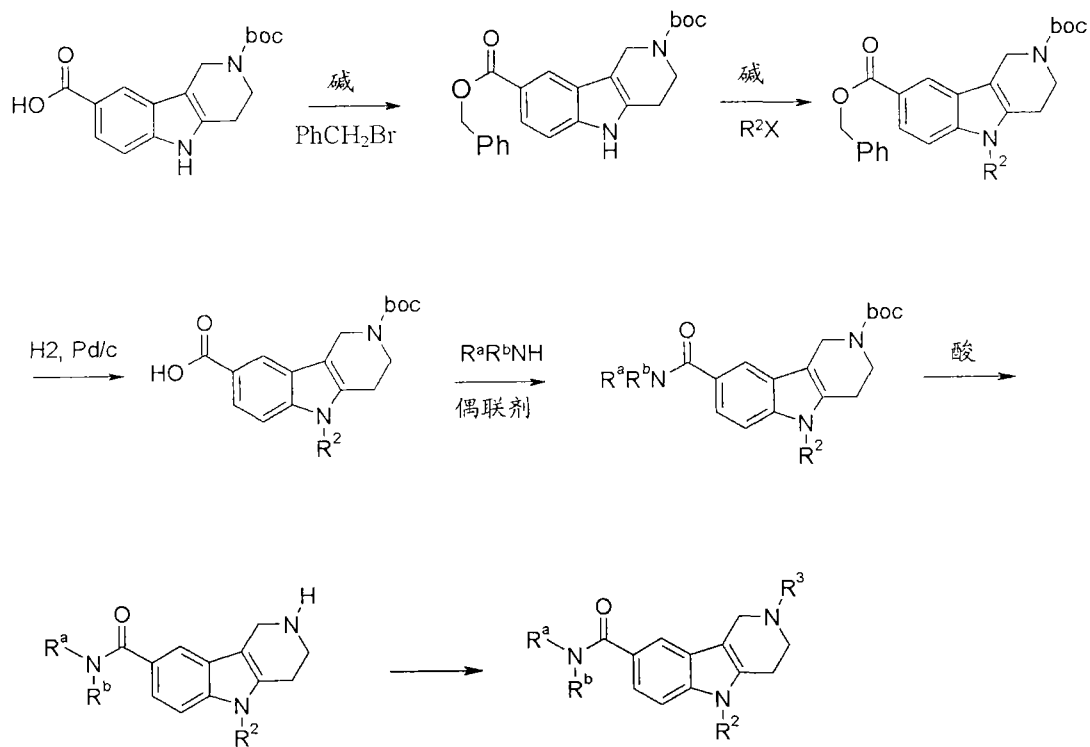
一般方案 5: 化合物 176-178



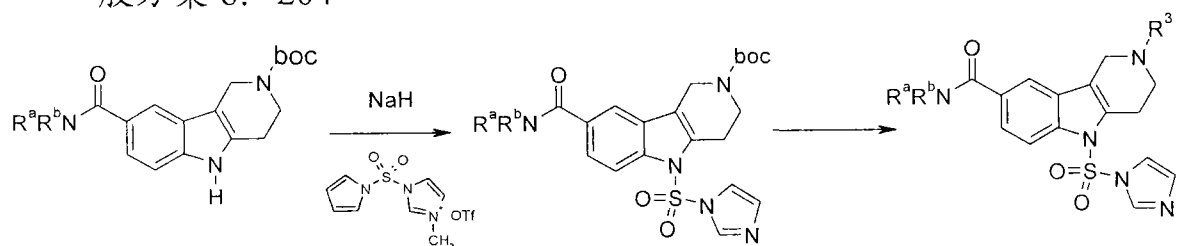
一般方案 6: 化合物 179-191 和 212-218



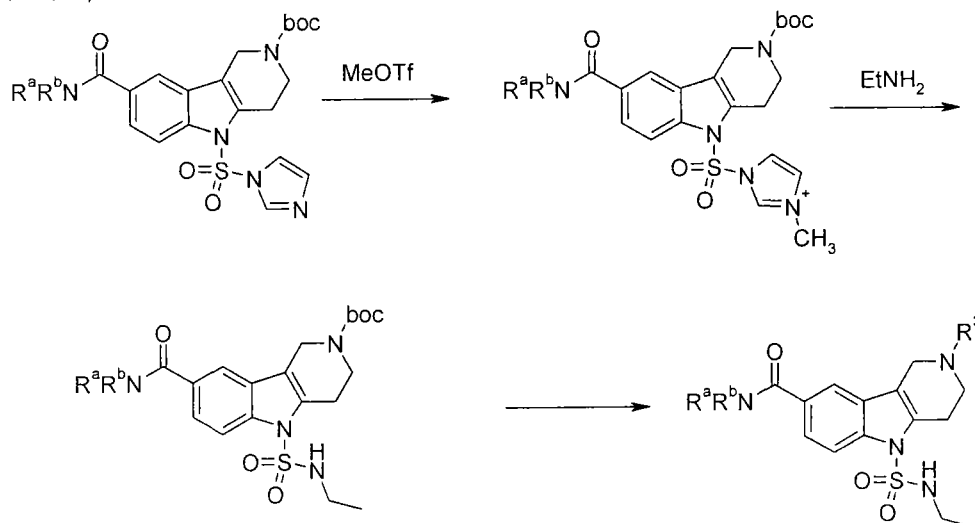
一般方案 7: 化合物 206-208



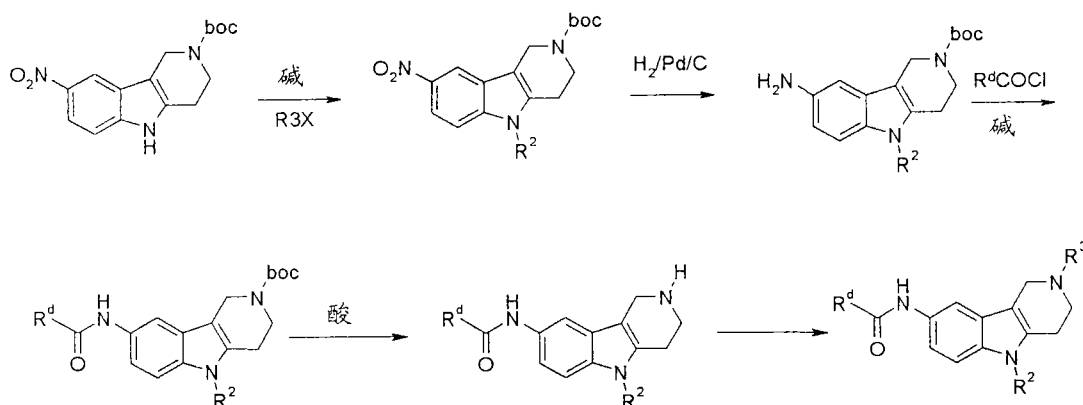
一般方案 8: 204



一般方案 9: 205



一般方案 10: 化合物 209-211

生物学评价hCB₁ 和 hCB₂ 受体结合

将得自 Receptor Biology 的人类 CB₁ 受体(hCB₁)或得自 BioSignal 的人类 CB₂ 受体(hCB₂)膜在 37℃解冻, 穿过 25-号钝头针 3 次, 在大麻素结合缓冲液(50 mM Tris、2.5 mM EDTA、5 mM MgCl₂ 和 0.5mg/mL BSA, 不含脂肪酸, pH7.4)中稀释, 并将含有适量蛋白质的等分试样分配至 96-孔板中。从 10 点剂量-反应曲线来评价本发明化合物对 hCB₁ 和 hCB₂ 的 IC₅₀, 所述剂量-反应曲线是在 300μl 的最终体积中以每孔 20000-25000 dpm 的 ³H-CP55,940 (0.17-0.21 nM)而获得的。分别确定不含和含有 0.2μM HU210 时的总结合和非特异性结合。将板涡旋并在室温培养 60 分钟, 通过 Unifilters GF/B(在 0.1% 聚乙烯亚胺中预浸过)过滤, 用 Tomtec 或 Packard 收集器收集, 并使用 3mL 洗涤缓冲液(50 mM Tris、5 mM MgCl₂、0.5 mg BSA, pH 7.0)洗涤。将过滤器在

55℃干燥1小时。加入MS-20闪烁液，每孔65μl，然后在TopCount(Packard)中计算放射性(cpm)。

hCB₁和hCB₂ GTPγS 结合

将得自 Receptor Biology 的人类 CB₁ 受体(hCB₁)或人类 CB₂ 受体(hCB₂)膜(BioSignal)在37℃解冻，穿过25-号钝头针3次，在GTPγS结合缓冲液(50 mM Hepes、20 mM NaOH、100 mM NaCl、1 mM EDTA、5mM MgCl₂、0.1%BSA, pH 7.4)中稀释。本发明化合物的EC₅₀和E_{max}由10点剂量-反应曲线来评价，所述剂量-反应曲线是在300μl体积中用每孔含适量膜蛋白和GTPγ³⁵S (0.11-0.14 nM, 100000-130000 dpm)而获得的。分别确定不含和含有1μM (hCB₂)或10μM (hCB₁)Win 55,212-2的基本和最大刺激结合。将膜用56.25 μM (hCB₂)或112.5 μM (hCB₁) GDP预培育5分钟，然后分配至板(最终15 μM (hCB₂)或30 μM (hCB₁) GDP)。将板涡旋并在室温培育60分钟，通过Unifilters GF/B(在水中预浸过)过滤，用Tomtec或Packard收集器收集，并使用3 mL洗涤缓冲液(50 mM Tris、5 mM MgCl₂、50 mM NaCl, pH 7.0)洗涤。将滤器在55℃干燥1小时。加入MS-20闪烁液，每孔65μl，然后在TopCount(Packard)中计算放射性(cpm)。以同样的方式进行拮抗剂逆转(antagonist reversal)研究，不同之处在于：(a)在恒定浓度的拮抗剂存在下获得激动剂剂量-反应曲线，或(b)在恒定浓度的激动剂存在下获得拮抗剂剂量-反应曲线。

基于上述试验，本发明具体化合物对具体受体的离解常数(Ki)可使用下列公式测定：

$$K_i = IC_{50} / (1 + [rad] / K_d),$$

其中IC₅₀是本发明化合物被观察到50%置换时的浓度；

[rad]是此时放射性配体的标准或参比浓度；和

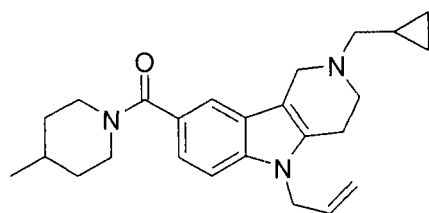
K_d是放射性配体对具体受体的离解常数。

上述测定发现本发明的化合物对人类CB₁受体具有活性。

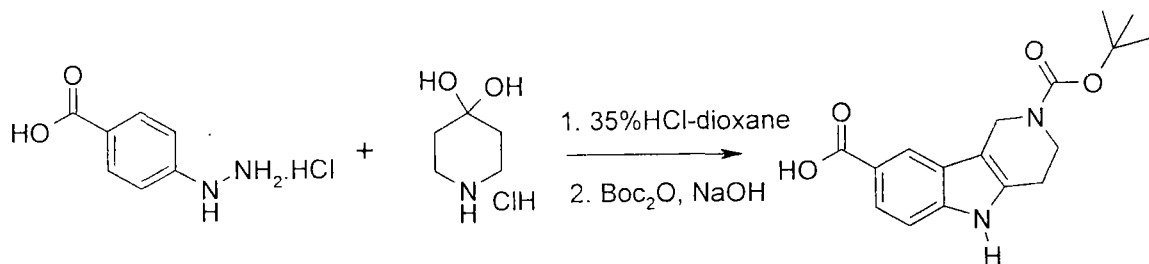
实施例

现将通过下面的实施例更具体地说明本发明，所述实施例描述了制备、纯化、分析和生物学试验本发明的化合物的方法，并且不应解释为是对本发明的限制。

实施例 1. 5-烯丙基-2-(环丙基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚



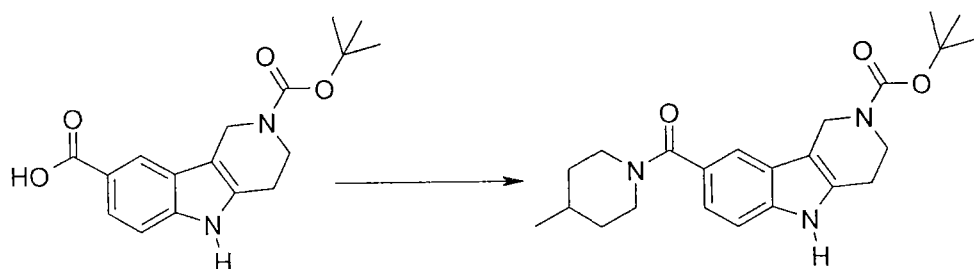
步骤 A: 2-(叔丁氧基羰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-8-羧酸的制备



将 4-氨基苯甲酸盐酸盐(18.6 g, 98.6 mmol)和 4-哌啶酮一水合物盐酸盐(17.0 g, 110 mmol)在二噁烷(300 ml)和浓盐酸(30 ml)中加热回流过夜, 使之冷却至室温, 收集沉淀, 真空浓缩滤液至干, 残余物用水(50 mL)处理, 过滤收集固体。合并固体, 没有纯化就使用。

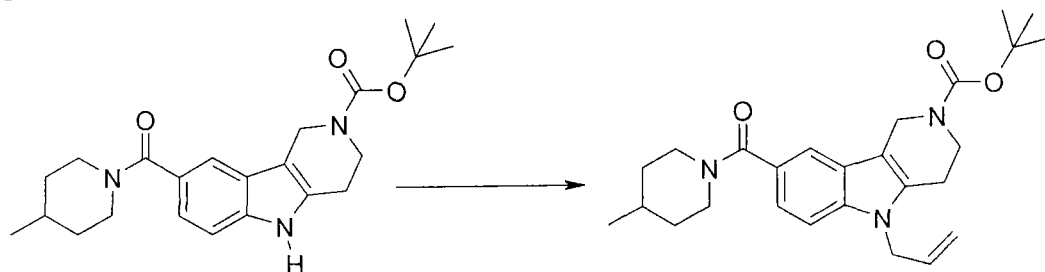
将上述固体中间体溶于甲醇(250 mL), 用 5N NaOH 调整 pH 至约 9-10, 加入一缩二碳酸二叔丁酯(di-tert-butyl dicarbonate)(13.0 g, 59.6 mmol)并将反应物搅拌 2 小时, 然后将 pH 调整至约 9-10, 加入一缩二碳酸二叔丁酯(5.0 g, 22.9 mmol), 并将反应物在室温搅拌过夜。再次用 2N NaOH 将 pH 调整至约 9-10, 并再次加入 3 g 的一缩二碳酸二叔丁酯(3.0 g, 13.7 mmol), 且将反应物再次搅拌 2 小时。真空浓缩 MeOH, 残余物用水(100 mL)稀释, 用二氯甲烷(2 × 200 mL)萃取, 水相借助于搅拌用乙酸酸化至 pH~5。收集白色固体并干燥(15.2 g, 48.7%于两步骤中)。

步骤 B: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



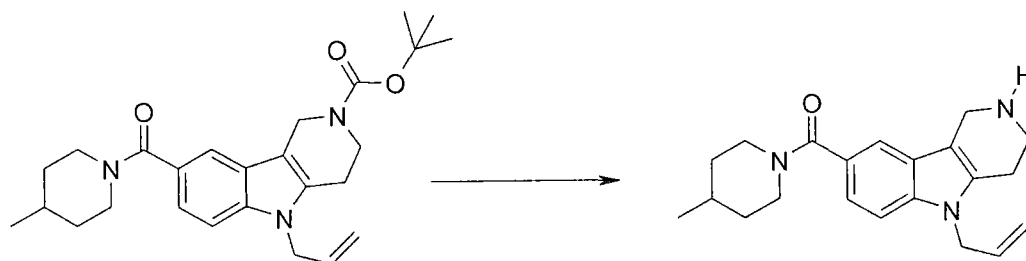
将得自步骤 A 的产物(2-(叔丁氧基羰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸, 4.80 g, 15.2 mmol)溶于 DMF(80 mL), 依次加入 4-甲基哌啶(2 mL, 16.9 mmol), 二异丙基乙基胺(7.0 mL, 38.9 mmol)和 HATU(7.60 g, 20.0 mmol)。将该混合物在室温搅拌 1 小时, 并将反应用水(5 mL)淬灭。真空除去溶剂得到淡黄色固体, 将该固体用水(100 mL)处理并通过过滤收集, 然后在甲醇中重结晶得到所需产物(4.60 g), 将滤液真空浓缩, 并于硅胶(0-40%EtOAc/二氯甲烷)上纯化, 得到 1.10 g 另外的所需产物, 合并的收率为 94.5%。MS: 398.1 (M+1)。

步骤 C: 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



在 0℃和氮气氛下, 将 60% NaH(480 mg, 12.0 mmol)整份地加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(2.42 g, 6.08 mmol)于 DMF(50 mL)中的悬浮液中。将该混合物在室温搅拌 30 分钟, 然后在室温加入烯丙基溴(1.0 mL, 11.6 mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 1 小时。真空除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷(150 mL), 用水(50 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物, 将其经硅胶(0-30%EtOAc/二氯甲烷)纯化, 得到所需产物(2.48 g, 93.5%)。MS: 438.1 (M+1)。

步骤 D: 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备

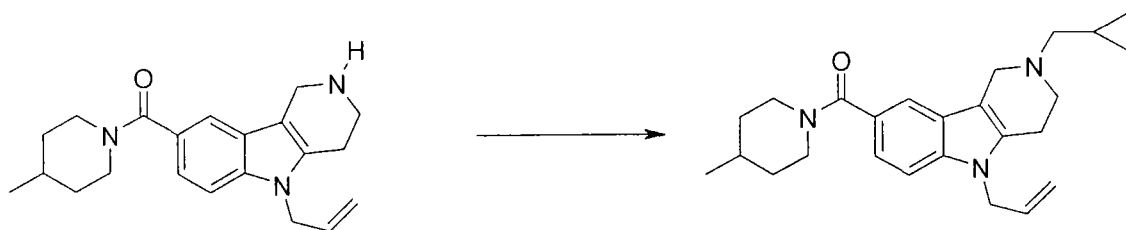


在 0℃, 将方法 A(HCl 盐)的 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(315 mg, 0.720 mmol)加至饱和的 HCl 的乙酸乙酯溶液(15 mL)中。将该混合物在 0℃搅拌 30 分钟, 并除去溶

剂,得到所需产物 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的盐酸盐形式(235 mg, 87%)。MS (M+1): 338.0。

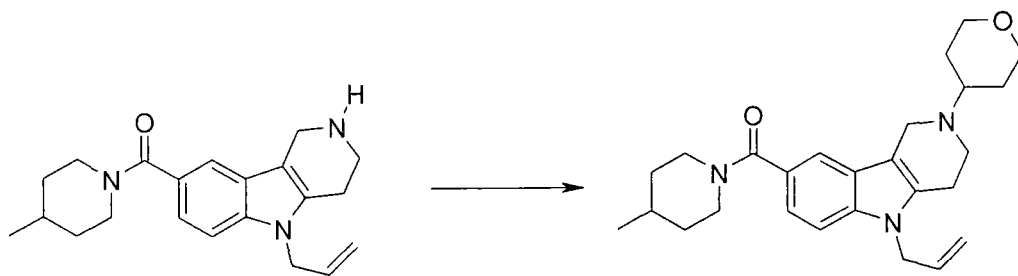
将方法 B(TFA 盐)的 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(2.45 g, 5.60 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)并向反应混合物中加入三氟乙酸(10 mL)。将该混合物在室温搅拌 1 小时。真空除去过量的三氟乙酸,得到粗 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的三氟乙酸盐形式(2.70 g)。

步骤 E: 5-烯丙基-2-(环丙基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



将三乙酰氧基硼氢化钠(100 mg, 0.474 mmol)加至得自步骤 D 之方法 A 的 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚 HCl 盐(101 mg, 0.271 mmol)和环丙烷甲醛(50 μ L)的二氯甲烷(3 mL)混合物中。将该混合物在室温搅拌过夜,用二氯甲烷(15 mL)稀释,用饱和 NaHCO₃ 溶液(5 mL)洗涤,并用 Na₂SO₄ 干燥。将该二氯甲烷溶液真空浓缩并将残余物重新溶于乙醚(10 mL),在搅拌下滴加 1 N 的 HCl/乙醚溶液。收集固体并干燥,得到所需产物 5-烯丙基-2-(环丙基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的 HCl 盐(107 mg, 93%)。MS (M+1): 392.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.39-0.62 (m, 2 H), 0.68-0.91 (m, 2 H), 0.99 (d, *J*=6.44 Hz, 3 H), 1.07-1.43 (m, 3 H), 1.48-1.97 (m, 3 H), 2.81-3.36 (m, 6 H), 3.52-3.66 (m, 1 H), 3.70-3.92 (m, 1 H), 3.93-4.15 (m, 1 H), 4.44 (d, *J*=14.25 Hz, 1 H), 4.51-4.70 (m, 1 H), 4.75-4.88 (m, 4 H), 5.14 (dd, *J*=10.35, 1.17 Hz, 1 H), 5.81-6.16 (m, 1 H), 7.13-7.34 (m, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J*=1.17 Hz, 1 H)。

实施例 2. 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

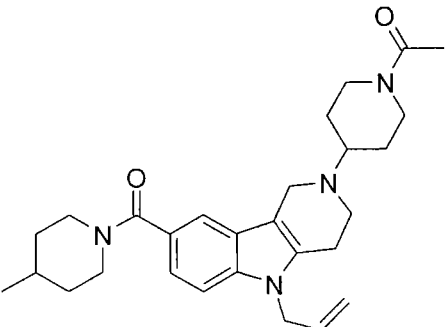
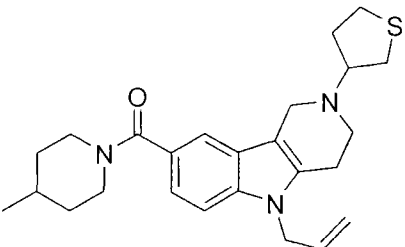
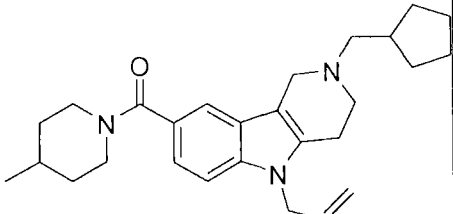
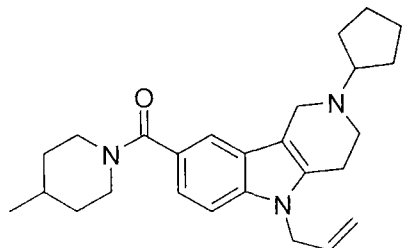


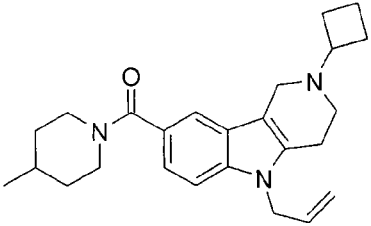
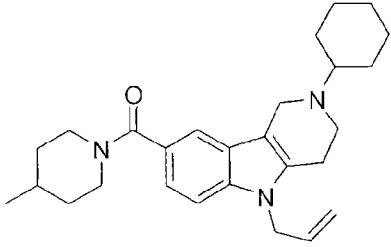
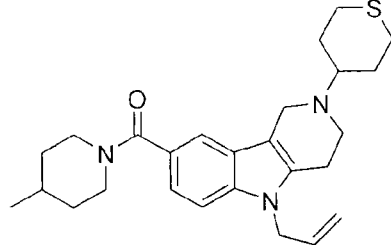
按照实施例 1 步骤 E 中所述的一般方法, 由四氢-4*H*-吡喃-4-酮(30 mg), 由实施例 1 步骤 D(方法 B)中制备的 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚 TFA 盐(50 mg), 制备标题化合物。MS (*M*+1): 422.1。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.01 (d, *J*=6.14 Hz, 3 H), 1.08-1.32 (m, 2 H), 1.55-1.88 (m, 3 H), 1.87-2.01 (m, 2 H), 2.20 (s, 2 H), 2.88 (s, 1 H), 3.06-3.18 (m, 1 H), 3.19-3.28 (m, 2 H), 3.52 (t, *J*=11.78 Hz, 2 H), 3.55-3.64 (m, 1 H), 3.67-3.77 (m, 1 H), 3.77-3.89 (m, 1 H), 4.05 (d, *J*=10.24 Hz, 1 H), 4.10-4.19 (m, 2 H), 4.54 (d, *J*=13.31 Hz, 1 H), 4.59-4.67 (m, 1 H), 4.76 (d, *J*=13.31 Hz, 1 H), 4.81-4.88 (m, 2 H), 4.91-4.93 (m, 1 H), 5.17 (d, *J*=10.24 Hz, 1 H), 5.94-6.07 (m, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.19 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=8.19 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H)。C₂₆H₃₅N₃O₂·2C₂HF₃O₂的分析计算值: C, 55.46; H, 5.74; N, 6.47。实测值: C, 55.67; H, 5.59; N, 6.34。

实施例 3-10 按与实施例 2 中所述相同的方法制备。

表 1

实施例	结构	名称	数据
3		5-烯丙基-2-异丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>b</i>]吲哚	MS (<i>M</i> +1): 380.0。 ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-D ₄) δ ppm 0.98 (d, <i>J</i> =6.25 Hz, 3 H), 1.17 (m, 2 H), 1.49 (dd, <i>J</i> =6.25, 4.30 Hz, 6 H), 1.57-1.82 (m, 3 H), 2.86 (s, 1 H), 3.08 (s, 1 H), 3.14-3.25 (m, 2 H), 3.49-3.61 (m, 1 H), 3.70-3.94 (m, 3 H), 4.40-4.68 (m, 3 H), 4.73-4.83 (m, 3 H), 5.14 (d, <i>J</i> =10.15 Hz, 1 H), 5.79-6.15 (m, 1 H), 7.24 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H), 7.45 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H)。

4		2-(1-乙酰基哌啶-4-基)-5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶	MS (M+1): 463.1; ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-D ₄) δ ppm 0.97 (d, <i>J</i> =6.45 Hz, 3 H), 1.05-1.30 (m, 2 H), 1.48-1.96 (m, 4 H), 2.08-2.17 (m, 3 H), 2.17-2.35 (m, 2 H), 2.69 (t, <i>J</i> =13.09 Hz, 1 H), 2.85 (s, 1 H), 2.99-3.26 (m, 6 H), 3.39-3.86 (m, 3 H), 3.97 (s, 1 H), 4.08-4.22 (m, 1 H), 4.42-4.85 (m, 6 H), 5.10-5.17 (m, 1 H), 5.88-6.07 (m, 1 H), 7.23 (dd, <i>J</i> =8.01, 0.98 Hz, 1 H), 7.45 (d, <i>J</i> =8.01 Hz, 1 H), 7.58 (d, <i>J</i> =0.98 Hz, 1 H).
5		5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-3-噻吩基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶	MS (M+1): 424.0; ¹ H NMR (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.09 (d, <i>J</i> =6.14 Hz, 3 H), 1.16-1.42 (m, 2 H), 1.61-1.98 (m, 3 H), 2.28-2.43 (m, 1 H), 2.76-3.29 (m, 6 H), 3.34 (s, 2 H), 3.43-3.58 (m, 1 H), 3.60-4.05 (m, 2 H), 4.02-4.35 (m, 2 H), 4.47-4.96 (m, 6 H), 5.25 (d, <i>J</i> =10.24 Hz, 1 H), 5.94-6.24 (m, 1 H), 7.35 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1 H), 7.56 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H).
6		5-烯丙基-2-(环戊基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶	MS (M+1): 420.3; ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-D ₄) δ ppm 0.99 (d, <i>J</i> =6.64 Hz, 3 H), 1.07-1.42 (m, 4 H), 1.51-1.85 (m, 7 H), 1.90-2.07 (m, 2 H), 2.37-2.56 (m, 1 H), 2.78-2.96 (m, 1 H), 2.99-3.26 (m, 3 H), 3.36 (d, <i>J</i> =7.42 Hz, 2 H), 3.52-3.66 (m, 1 H), 3.73-3.87 (m, 1 H), 3.89-4.01 (m, 1 H), 4.41 (d, <i>J</i> =14.06 Hz, 1 H), 4.50-4.70 (m, 1 H), 4.74-4.84 (m, 4 H), 5.15 (d, <i>J</i> =10.15 Hz, 1 H), 5.90-6.06 (m, 1 H), 7.20-7.28 (m, 1 H), 7.46 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H).
7		5-烯丙基-2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶	MS (M+1): 406.0. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.97 (d, <i>J</i> =6.44 Hz, 3 H), 1.08-1.35 (m, 2 H), 1.56-2.22 (m, 11 H), 2.88-3.05 (m, 1 H), 3.31-3.46 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.53-3.70 (m, 1 H), 3.89-4.01 (m, 1 H), 4.17 (d, <i>J</i> =13.86 Hz, 1 H), 4.57-4.88 (m, 5 H), 5.14 (d, <i>J</i> =10.35 Hz, 1 H), 5.84-5.93 (m, 1 H), 7.18-7.32 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H).

8		5-烯丙基-2-环丁基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶	MS (M+1): 392.0. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.97 (d, <i>J</i> =6.44 Hz, 3 H), 1.04-1.36 (m, 2 H), 1.52-1.87 (m, 4 H), 1.95 (q, <i>J</i> =9.96 Hz, 1 H), 2.23 -2.41 (m, 2 H), 2.48-2.70 (m, 2 H), 2.76 -3.12 (m, 2 H), 2.90 (d, <i>J</i> =16.60 Hz, 1 H), 3.11-3.35 (m, 2 H), 3.55-3.87 (m, 3 H), 3.95 (d, <i>J</i> =14.25 Hz, 1 H), 4.52 -4.71 (m, 4 H), 4.76 (d, <i>J</i> =17.18 Hz, 1 H), 5.14 (d, <i>J</i> =10.54 Hz, 1 H), 5.81-5.94 (m, 1 H), 7.16-7.28 (m, 2 H), 7.45 (s, 1 H).
9		5-烯丙基-2-环己基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶	MS (M+1): 420.0. ¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.99 (d, <i>J</i> =6.40 Hz, 3 H), 1.09-1.32 (m, 3 H), 1.33-1.47 (m, 2 H), 1.54-1.72 (m, 4 H), 1.76 (d, <i>J</i> =13.06 Hz, 2 H), 1.98 (d, <i>J</i> =10.50 Hz, 2 H), 2.21 (m, 2 H), 2.74-3.10 (m, 2 H), 2.93 (d, <i>J</i> =15.36 Hz, 1 H), 3.33-3.50 (m, 3 H), 3.74-3.93 (m, 2 H), 4.26 (d, <i>J</i> =13.82 Hz, 1 H), 4.58 (d, <i>J</i> =13.82 Hz, 1 H), 4.61-4.72 (m, 3 H), 4.77 (d, <i>J</i> =17.15 Hz, 1 H), 5.15 (d, <i>J</i> =10.50 Hz, 1 H), 5.85-5.95 (m, 1 H), 7.18-7.31 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H).
10		5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(4-噻吩-2-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶	MS (M+1): 438.0. ¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.99 (d, <i>J</i> =6.40 Hz, 3 H), 1.06-1.35 (m, 2 H), 1.53-1.90 (m, 3 H), 1.93-2.09 (m, 2 H), 2.48-2.61 (m, 2 H), 2.75-3.13 (m, 6 H), 3.31-3.46 (m, 2 H), 3.50-3.62 (m, 1 H), 3.71-3.90 (m, 2 H), 4.26-4.36 (m, 1 H), 4.49 (bs, 1 H), 4.56-4.71 (m, 1 H), 4.63 (s, 3 H), 4.77 (d, <i>J</i> =17.15 Hz, 1 H), 5.15 (d, <i>J</i> =9.99 Hz, 1 H), 5.84-5.96 (m, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.20 Hz, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> =8.20 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H).

实施例 11-36: 一般方法

实施例 11-36 中的化合物以板形式(plate format)制备: 利用 Tecan, 将 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 TFA 盐的二氯甲烷(~0.16 M, 0.5 mL, 80 μmol)溶液/孔和相应的醛(~0.5M, 0.25 mL, 125 μmol)/孔分配到板中, 并利用固体分配器将 NaBH(OAc)₃(~30 mg)/

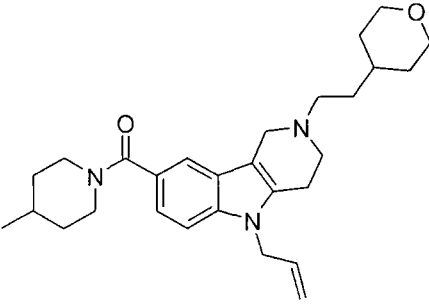
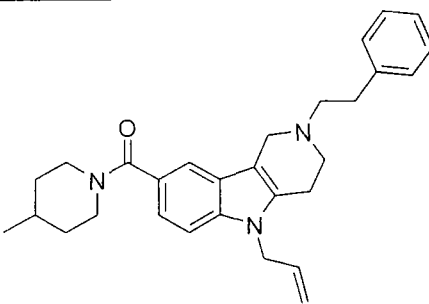
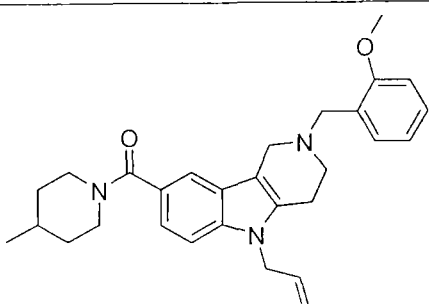
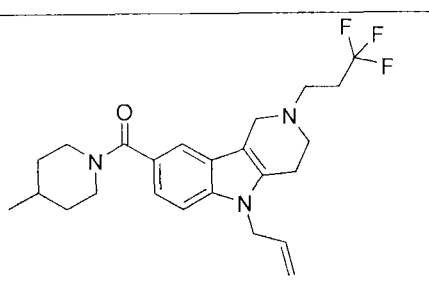
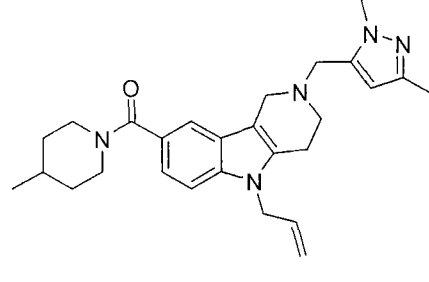
孔分配到板孔中。将板摇动过夜,加入 1 N NaOH (0.5 mL)/孔,然后将板摇动 2 分钟,将有机相转移至新板中,水相用二氯甲烷(0.5 mL)/孔萃取,借助于经过 Hydromatrix(一种硅藻土)(~0.5 g/孔),将每个孔中的合并的有机溶液干燥。通过 Genevac 蒸发器真空除去溶液。将板通过制备型 LCMS 进行纯化,并通过分析 LCMS (10-95%CH₃CN, 3 分钟)得到化合物的纯度。

表 2

实施例	结构	名称	MS (M+1)	保留时间 (分钟)
11		5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-戊基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	408.3	1.53
12		5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(吡啶-2-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	429.3	1.43
13		5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	443.3	1.38
14		5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(吡啶-3-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	429.3	1.20
15		5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(吡啶-4-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	429.3	1.20

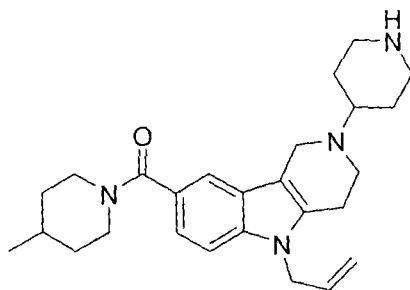
16		5-烯丙基-2-[(2-乙基-4-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)甲基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>b</i>]吲哚	460.3	1.23
17		5-烯丙基-2-(3-甲基丁基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>b</i>]吲哚	408.4	1.52
18		5-烯丙基-2-(环己-3-烯-1-基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>b</i>]吲哚	432.4	1.55
19		5-烯丙基-2-(2-氟-6-甲氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>b</i>]吲哚	476.4	1.55
20		5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(2-苯基丙基)-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>b</i>]吲哚	456.4	1.58
21		5-烯丙基-2-(2-乙基丁基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>b</i>]吲哚	422.4	1.57

22		5-烯丙基-2-丁基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	394.3	1.47
23		5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢呋喃-3-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	422.3	1.33
24		5-烯丙基-2-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	446.3	1.38
25		5-烯丙基-2-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	446.3	1.37
26		5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-[(3-甲基吡啶-4-基)甲基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	443.3	1.22
27		5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(1,3-噁唑-2-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	419.3	1.32

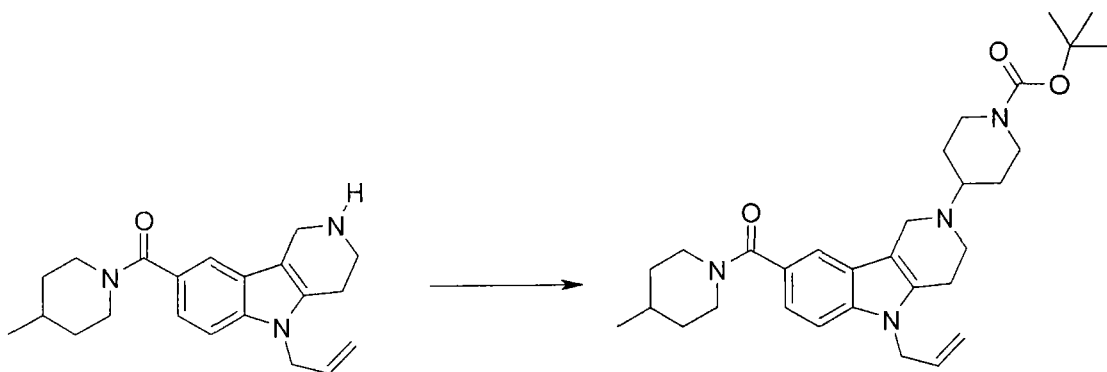
28		5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-[2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶	450.3	1.41
29		5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(2-苯基乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶	442.3	1.57
30		5-烯丙基-2-(2-(4-甲氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶	458.4	1.55
31		5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(3,3,3-三氟丙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶	434.3	1.47
32		5-烯丙基-2-[(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶	460.4	1.40

33		5-烯丙基-2-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>b</i>]吲哚	470.3	1.52
34		5-烯丙基-2-[(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>b</i>]吲哚	460.4	1.40
35		5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(3-噻吩基甲基)-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>b</i>]吲哚	434.3	1.50
36		5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-[2-(三氟甲基)苄基]-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>b</i>]吲哚	496.3	1.60

实施例 37. 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-哌啶-4-基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

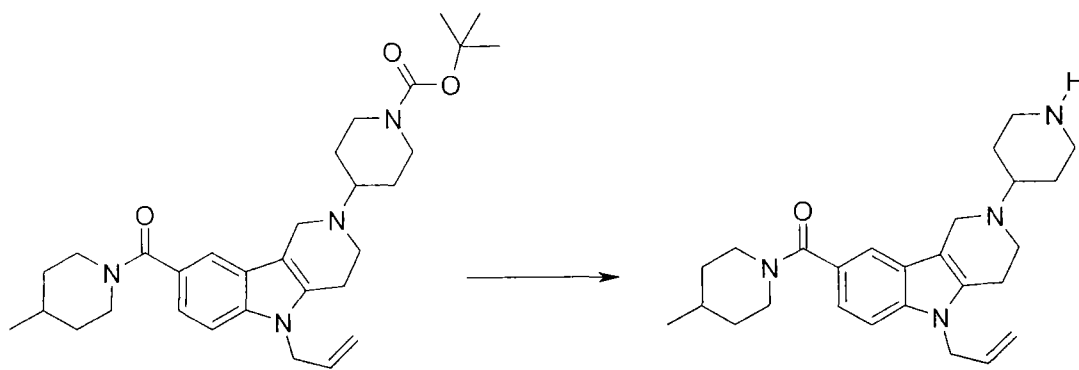


步骤 A: 4-{5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基}哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



按照实施例 2 中所述的一般还原胺化方法,在室温,将 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (200 mg, 0.94 mmol) 加至 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (122 mg, 0.61 mmol), 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚 TFA 盐 (111 mg, 0.196 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中。将反应物在室温搅拌过夜,用二氯甲烷 (20 mL) 稀释,并加入 1 N NaOH (2 mL)。将该混合物搅拌 5 分钟,然后经过预先填充的 Hydromatrix 柱 (10 g),并将该 Hydromatrix 柱用二氯甲烷洗涤。除去二氯甲烷得到粗 Boc-保护的中间体,其没有纯化就用于下一步骤。

步骤 B: 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-哌啶-4-基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备

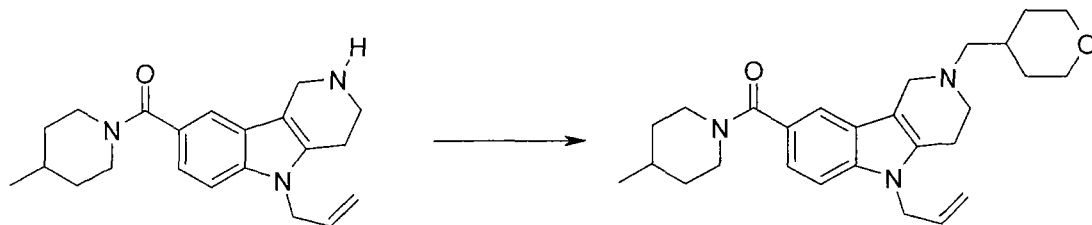


将步骤 A 的中间体溶于二氯甲烷 (10 mL) 并加入三氟乙酸 (3 mL)。将该混合物在室温搅拌 30 分钟,然后真空蒸发过量的 TFA。残余物通过制备型 HPLC 进行纯化,得到所需产物 (62 mg), 其为 TFA 盐。MS ($M+1$): 421.3。

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.09 (d, $J=6.66$ Hz, 3 H), 1.14-1.39 (m, 2 H), 1.63-1.97 (m, 3 H), 2.16-2.30 (m, 2 H), 2.62 (d, $J=13.31$ Hz, 2 H), 2.88-3.05 (m, 1 H), 3.13-3.23 (m, 1 H), 3.23-3.31 (m, 2 H), 3.36 (t, $J=5.63$ Hz, 2 H), 3.76 (d, $J=13.31$ Hz, 2 H), 3.82-4.02 (m, 4 H), 4.62-4.85 (m, 3 H), 4.88-4.96 (m, 3 H), 5.25 (d, $J=9.22$ Hz, 1 H), 6.04-6.16 (m, 1 H), 7.36 (d, $J=8.70$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J=8.70$ Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H)。 $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C,

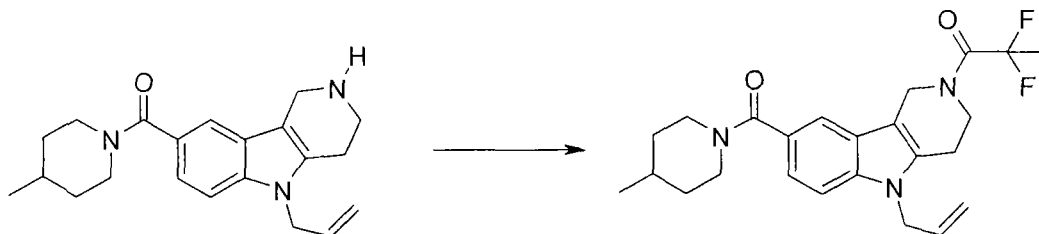
54.23; H, 5.97; N, 7.91。实测值: C, 54.49; H, 5.79; N, 7.91。

实施例 38. 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶



在 N_2 气氛下, 将 4-(溴甲基)四氢-2H-吡喃(50 μ L)加至 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 TFA 盐(53 mg, 0.093 mmol)和 Cs_2CO_3 (200 mg)于 DMF 中的脱气溶液中。将该混合物在 110°C 于密封管中加热 1.5 小时, 使该混合物冷却至室温, 用二氯甲烷和水稀释, 经过短的 Hydromatrix 筒。将该有机溶液真空浓缩, 残余物通过 HPLC (10-65% CH_3CN , 30 分钟)进行纯化, 得到所需产物(16 mg), 其为 TFA 盐, MS (M+1): 436.1。 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.09 (d, $J=6.66$ Hz, 3H), 1.15-1.37 (m, 2 H), 1.38-1.61 (m, 3 H), 1.63-1.98 (m, 5 H), 2.34-2.48 (m, 1 H), 2.82-3.04 (m, 1 H), 3.10-3.39 (m, 4 H), 3.47-3.54 (m, 1 H), 3.56-3.65 (m, 2 H), 3.65-3.74 (m, 1 H), 3.81-4.13 (m, 5 H), 4.46-4.56 (m, 1 H), 4.62-4.78 (m, 1 H), 4.85-4.97 (m, 3 H), 5.25 (d, $J=11.26$ Hz, 1 H), 6.10 (d, 1 H), 7.35 (d, $J=8.70$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J=8.70$ Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H)。

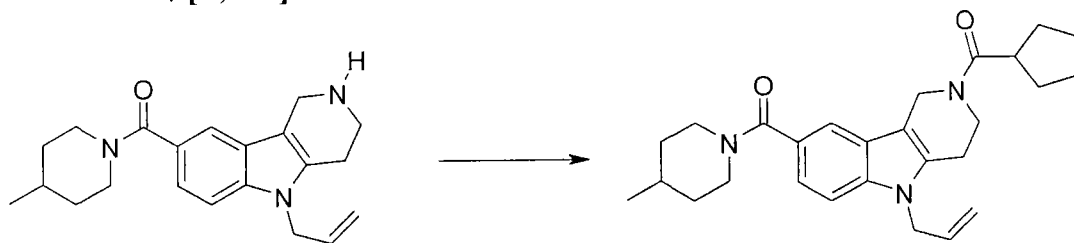
实施例 39. 5-烯丙基-2-(2,2-二氟丙酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶



在室温, 将 HATU(430 mg, 1.13 mmol)加至 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶二 TFA 盐(470 mg, 0.83 mmol), 2,2-二氟丙酸(147 mg, 1.33 mmol), 二异丙基乙基胺(0.8 mL)于 DMF(5 mL)中的混合物中。将该反应混合物在室温搅拌 30 分钟, 真空浓缩, 并加水(10 mL)。该混合物用二氯甲烷(40 mL)萃取并干燥。除去溶剂, 得到所需产物(365 mg)。部分粗产物通过 HPLC(25-85% CH_3CN)纯化, 得到用于特异性的纯产物。MS

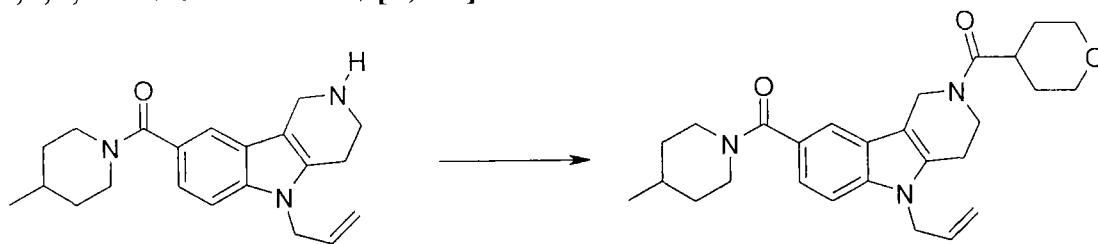
(M+1): 430.1。根据 NMR 数据, 标题化合物为酰胺键引起的两种旋光异构体的~3:1 混合物。

实施例 40. 5-烯丙基-2-(环戊基羰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶



在室温, 将环戊烷甲酰氯(0.1 mL)加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-烯丙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶二 TFA 盐(0.1 mmol)和二异丙基乙基胺(0.3 mL)的二氯甲烷(2 mL)溶液中。将该混合物在室温搅拌 1 小时, 用二氯甲烷(10 mL)稀释, 并加入 1N NaOH(1 mL)。然后使该混合物经过 Hydromatrix 的短垫, 将该有机溶液真空浓缩, 残余物通过制备型 HPLC (10-75%CH₃CN) 进行纯化和冻干, 得到标题化合物(21 mg)。MS (M+1): 434.4。根据 NMR 数据, 标题化合物为酰胺键引起的两种旋光异构体的混合物, 在室温二者的比例为~1:3。

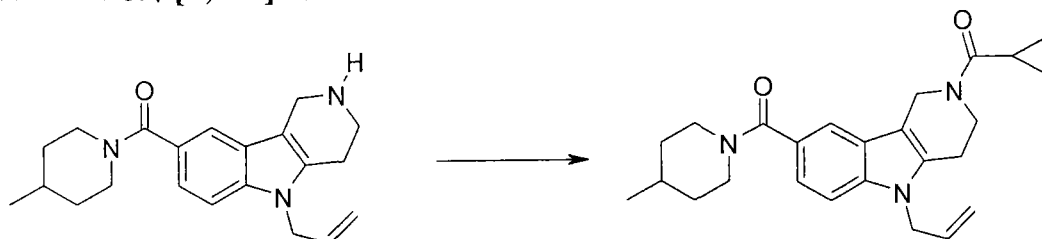
实施例 41. 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶



向得自实施例 1D 的 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-烯丙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶二盐酸盐(82 mg, 0.20 mmol), 二异丙基乙基胺(0.15 mL), 四氢-2H-吡喃-4-羧酸(32.5 mg, 0.25 mmol)于 DMF(3 mL)中的溶液中, 整份地加入 HATU(95 mg, 0.25 mmol)。将该混合物在室温搅拌 30 分钟。蒸发 DMF, 将残余物溶于二氯甲烷并用水洗涤。将该二氯甲烷溶液真空浓缩, 残余物通过制备型 HPLC(10-70%CH₃CN)纯化, 得到标题化合物的 TFA 盐(68 mg)。MS (M+1): 450.0。根据 NMR 数据, 标题化合物为酰胺键引起的两种旋光异构体的混合物, 在室温二者的比例为~1:3。

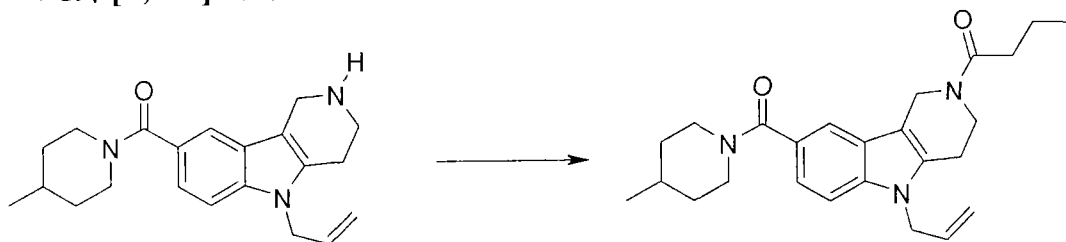
实施例 42. 5-烯丙基-2-(环丙基羰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-

四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



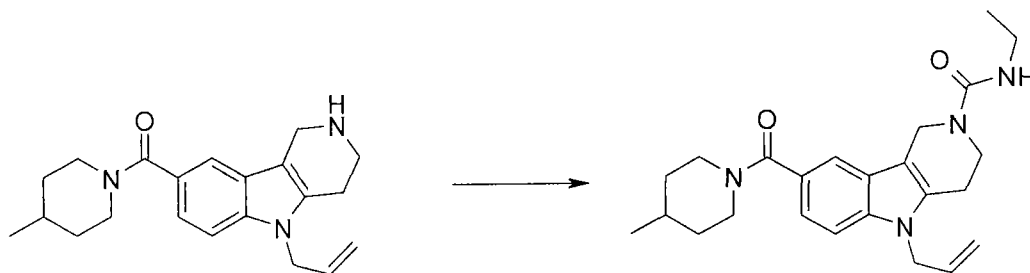
按照实施例 41 的方法, 由 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-烯丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚二盐酸盐和环丙烷羧酸, 制备标题化合物。MS (*M*+1): 406.0。根据 NMR 数据, 标题化合物为酰胺键引起的两种旋光异构体的混合物, 在室温二者的比例为~1:3。

实施例 43. 5-烯丙基-2-丁酰基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



按照实施例 41 的方法, 由 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-烯丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚二盐酸盐和丁酸制备标题化合物。MS (*M*+1): 408.0。根据 NMR 数据, 标题化合物为酰胺键引起的两种旋光异构体的混合物, 在室温二者的比例为~1:3。

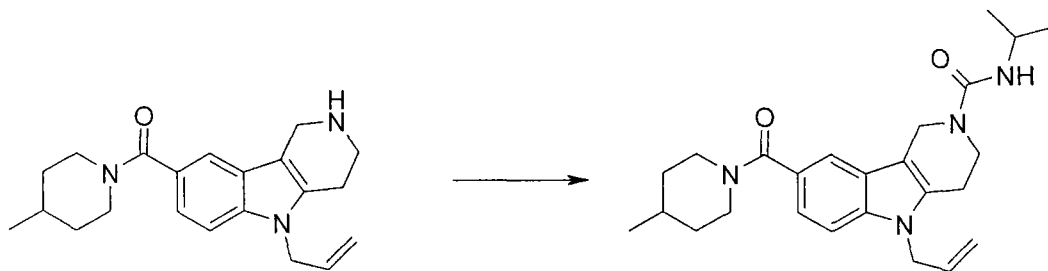
实施例 44. 5-烯丙基-*N*-乙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-甲酰胺



向得自实施例 1D、方法 B 的 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(0.15 mmol)于无水 DMA(2 mL)中的溶液中, 加入异氰酸乙酯(0.15 mmol)。将该混合物在室温搅拌 2 小时。将该溶液真空浓缩, 残余物用反相 HPLC 纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(27 mg, 35%)。MS (*M*+1): 409.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.00 (d, *J*=6.25 Hz, 3 H), 1.19 (t,

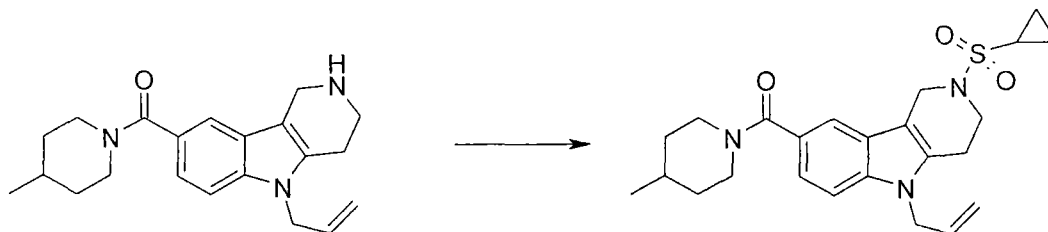
$J=7.23$ Hz, 3 H), 1.20-1.30(m, 2 H), 1.62-1.85 (m, 2 H), 2.80 (t, $J=5.37$ Hz, 2 H), 2.88-3.10 (m, 2 H), 3.35 (q, $J=7.23$ Hz, 2 H), 3.90 (t, $J=5.37$ Hz, 2 H), 4.54 (s, 2 H), 4.62-4.71 (m, 2 H), 4.86 (d, $J=17.18$ Hz, 1 H), 5.15 (d, $J=10.54$ Hz, 1 H), 5.29-5.68 (m, 3 H), 5.83-5.96 (m, 1 H), 7.18-7.30 (m, 2H), 7.61 (s, 1 H)。

实施例 45. 5-烯丙基-*N*-异丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-甲酰胺



按照与实施例 44 相同的方法, 由 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚和异氰酸异丙酯制备标题化合物。MS (M+1): 423.0。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.00 (d, $J=6.25$ Hz, 3 H), 1.15-1.30 (m, 2 H), 1.21 (d, $J=6.44$ Hz, 6H), 1.69 (m, 3 H), 2.80 (t, $J=5.08$ Hz, 2 H), 2.96 (s, 2 H), 3.91 (m, 2 H), 4.04 (m, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 4.66 (m, 2 H), 4.87 (d, $J=16.99$ Hz, 1 H), 5.14 (t, $J=10.06$ Hz, 1 H), 5.95-6.00 (m, 4 H), 7.18-7.31 (m, 2 H), 7.62 (s, 1 H)。

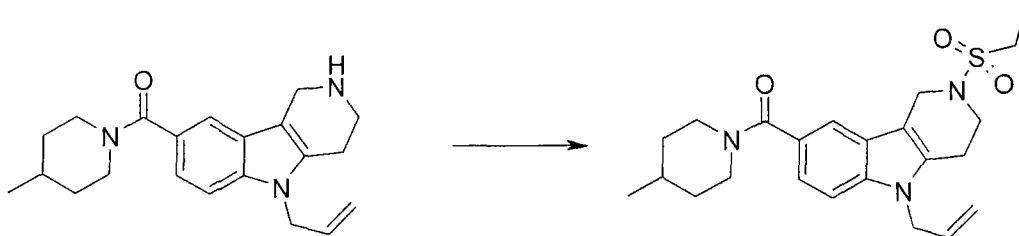
实施例 46. 5-烯丙基-2-(环丙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



向 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(0.15 mmol)于无水二氯甲烷(2 mL)中的溶液中加入三乙胺(0.18 mmol), 接着加入环丙烷磺酰氯(0.18 mmol)。将该混合物在室温搅拌 2 小时。将该溶液真空浓缩, 残余物用反相 HPLC 纯化, 得到所需产物(28 mg)。MS (M+1): 442.0。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.92-1.05 (m, 3 H), 1.00 (d, $J=6.25$ Hz, 3 H), 1.20-1.35 (m, 3 H), 1.58-1.80 (m, 2 H), 2.34 (m, 1 H), 2.91 (t, $J=5.62$ Hz, 2 H), 3.01-3.12 (m 1 H), 3.77 (t, $J=5.62$ Hz, 2 H), 3.82-3.98 (m, 1 H), 4.39-4.59 (m,

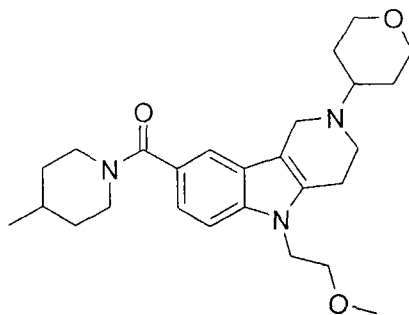
3 H), 4.62 (s, 2 H), 4.67 (m, 2 H), 4.83 (d, $J=16.99$ Hz, 1 H), 5.15 (d, $J=10.35$ Hz, 1 H), 5.91 (m, 1 H), 7.20-7.30 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H)。

实施例 47. 5-烯丙基-2-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

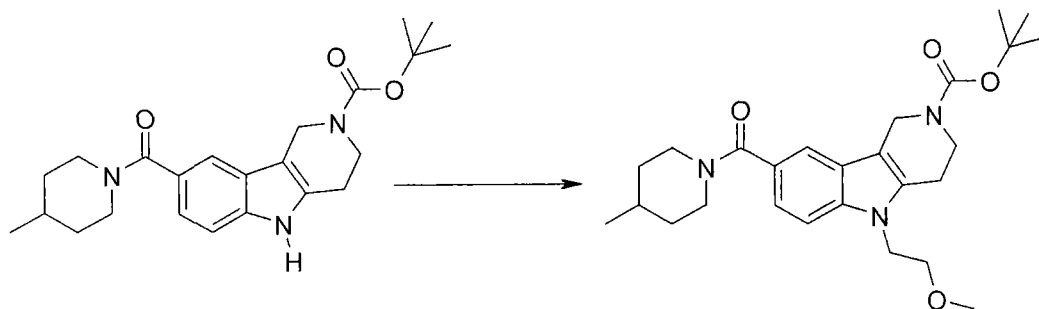


向 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(0.15 mmol)于无水二氯甲烷(2 mL)中的溶液中加入三乙胺(0.18 mmol)，继之加入乙磺酰氯(0.18 mmol)。将该混合物在室温搅拌 2 小时。将该溶液真空浓缩，残余物用反相 HPLC 纯化，得到所需产物(31 mg)。MS ($M+1$): 430.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , ppm 1.00 (d, $J=6.25$ Hz, 3 H), 1.28 (m, 2 H), 1.38 (t, $J=7.35$ Hz, 3 H), 1.71 (m, 3 H), 2.88 (t, $J=5.56$ Hz, 2 H), 3.05 (q, $J=7.35$ Hz, 2 H), 3.54 (s, 4 H), 3.78 (t, $J=5.56$ Hz, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 4.67 (m, 2 H), 4.84 (d, $J=17.18$ Hz, 1 H), 5.15 (d, $J=10.35$ Hz, 1 H), 5.92 (m, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.51 (s, 1 H)。

实施例 48. 5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

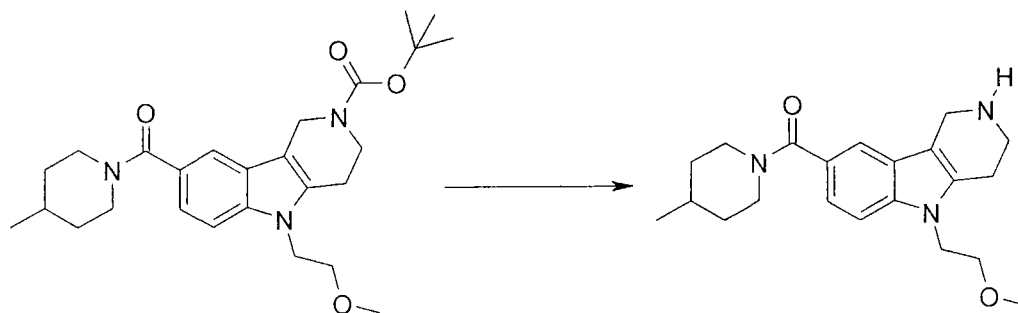


步骤 A: 5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



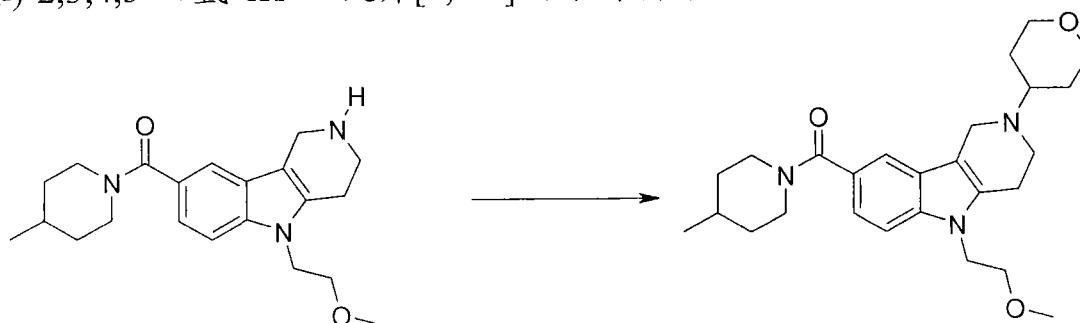
按照实施例 1 步骤 C 中所述的一般方法, 由 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(2.40 g)和 2-溴乙基甲基醚(1.0 mL), 制备 5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(1.35 g, 49%)。MS (M+1): 456.1。

步骤 B: 5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚二 TFA 盐的制备



按照与实施例 1 步骤 D 相同的方法(方法 B), 由得自步骤 A 的 5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(1.35 g), 制备标题化合物的二 TFA 盐(1.45 g)。

步骤 C: 5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备

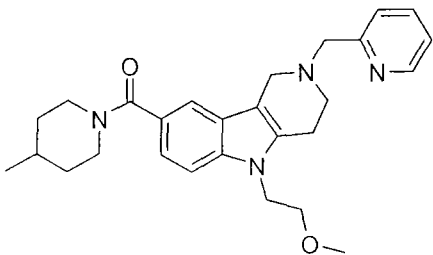
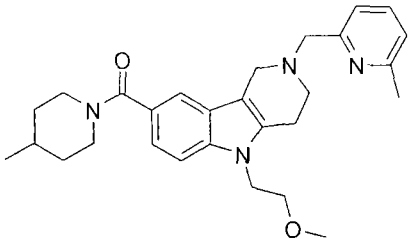
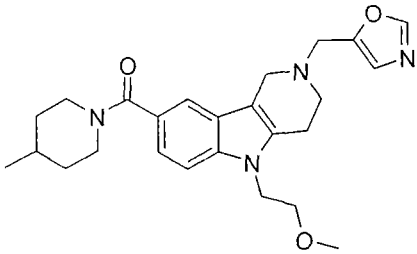
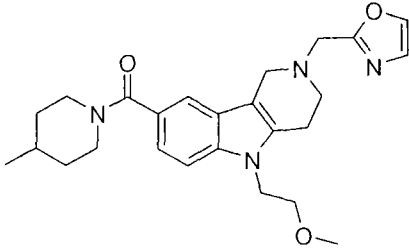


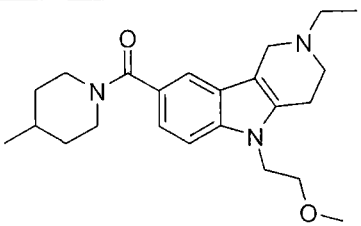
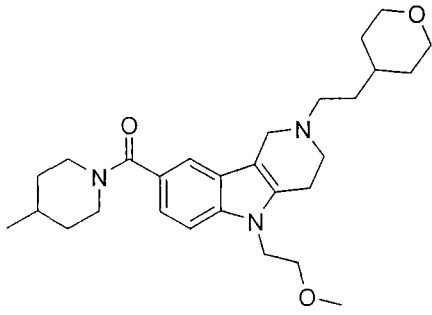
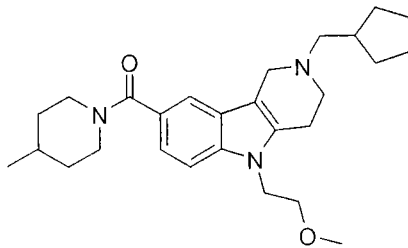
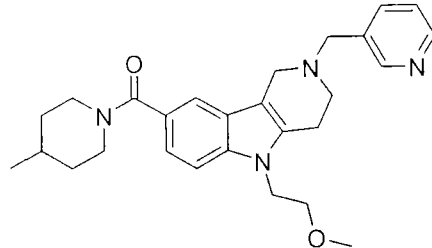
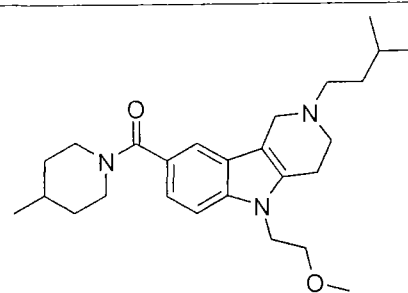
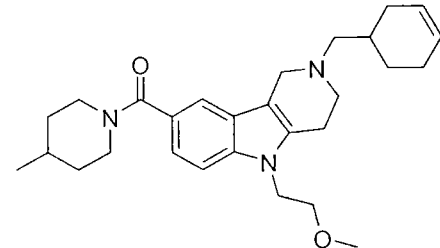
按类似于实施例 2 中所述的方法, 由 5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚和四氢-4H-吡喃-4-酮, 制备标题化合物的 TFA 盐。MS (M+1): 440.0. ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.83 (d, *J*=6.66 Hz, 3 H), 0.92-1.15 (m, 2 H), 1.39-1.70 (m, 3 H), 1.71-1.83 (m, 2 H),

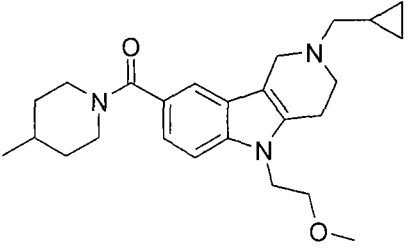
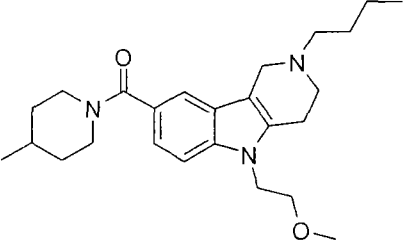
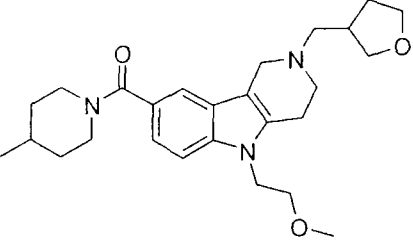
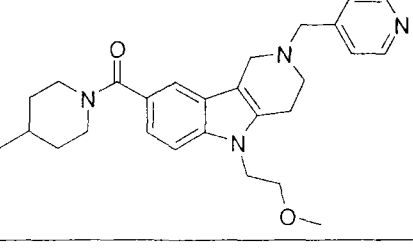
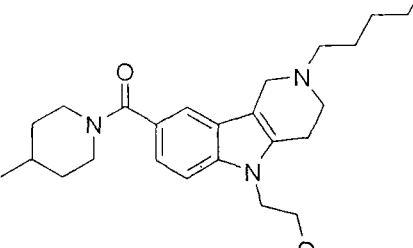
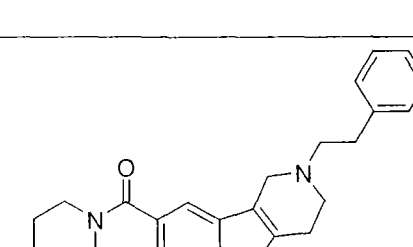
2.02 (m, 2 H), 2.63-2.78 (m, 1 H), 2.88-3.02 (m, 1 H), 3.08 (s, 3 H), 3.15 (bs, 2 H), 3.28-3.42 (m, 3 H), 3.46-3.59 (m, 3 H), 3.60-3.71 (m, 1 H), 3.80-3.91 (m, 1 H), 3.96 (dd, $J=11.52$, 3.84 Hz, 2 H), 4.23-4.13 (m, 2 H), 4.31 (d, $J=13.57$ Hz, 1 H), 4.52 (d, $J=13.57$ Hz, 2 H), 7.09 (d, $J=8.45$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J=8.45$ Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H).

实施例 49-64. 下面的实施例(表 3)由 5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚二 TFA 盐, 通过与实施例 11-36 中所述相同的板方法制备。LCMS 条件: 10-95%CH₃CN, 3 分钟。

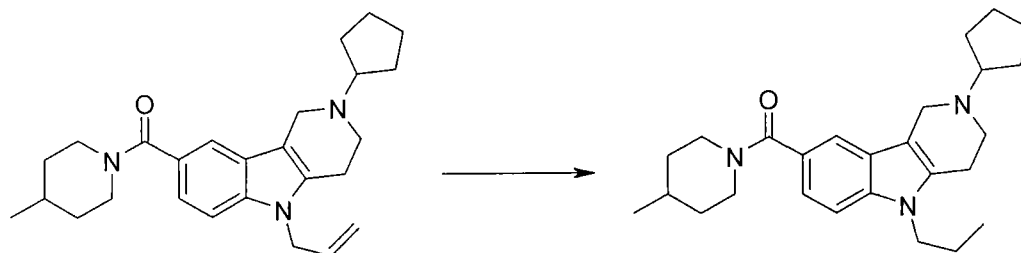
表 3

实施例	结构	IUPAC 名称	MS (M+1)	保留时间
49		5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-[(吡啶-2-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>b</i>]吲哚	447.3	1.33
50		5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>b</i>]吲哚	461.3	1.32
51		5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(1,3-噁唑-5-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>b</i>]吲哚	437.3	1.22
52		5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(1,3-噁唑-2-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>b</i>]吲哚	437.3	1.23

53		2-乙基-5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	384.3	1.23
54		5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-[2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	468.3	1.33
55		2-(环戊基甲基)-5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	438.3	1.48
56		5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(吡啶-3-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	447.3	1.16
57		5-(2-甲氧基乙基)-2-(3-甲基丁基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	426.3	1.45
58		2-(环己-3-烯-1-基甲基)-5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	450.3	1.48

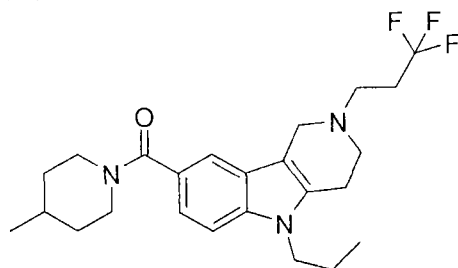
59		2-(环丙基甲基)-5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	410.3	1.33
60		2-丁基-5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	412.3	1.40
61		5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢呋喃-3-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	440.3	1.25
62		5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(吡啶-4-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	447.3	1.12
63		5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-戊基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	426.3	1.48
64		5-(2-甲氧基乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(2-苯基乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	460.3	1.52

实施例 65. 2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1H-

吡啶并[4,3-*b*]吲哚

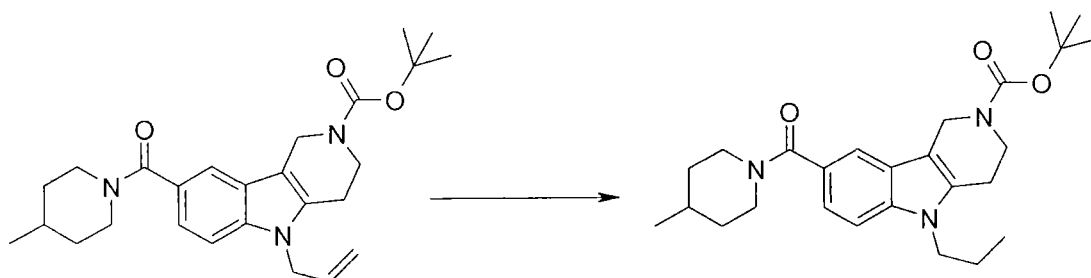
向 5-烯丙基-2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚 TFA 盐(56 mg, 0.14 mmol)于 MeOH(6 mL)中的溶液中加入 Pd/C (10 mg)并将该混合物置于 H₂(30 psi)下。将该混合物在室温搅拌过夜, 然后过滤并浓缩。所得油状物(60 mg)通过反相 HPLC(5-75%CH₃CN)纯化, 得到标题化合物的 TFA 盐(30 mg)。MS (M+1): 408.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.89 (t, *J*=14.84 Hz, 3 H), 0.98 (d, *J*=6.44 Hz, 3 H), 1.05-1.37 (m, 2 H), 1.55-1.94 (m, 9 H), 1.95-2.23 (m, 4 H), 2.57-3.11 (m, 3 H), 3.30-3.49 (m, 2 H), 3.52-3.67 (m, 1 H), 3.69-4.08 (m, 4 H), 4.17 (d, *J*=13.86 Hz, 1 H), 4.71 (d, *J*=14.25 Hz, 1 H), 4.57-4.78 (m, 1 H), 7.21 (d, *J*=8.60 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J*= 8.60 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H)。

实施例 66. 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2-(3,3,3-三氟丙基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



步骤 A: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备

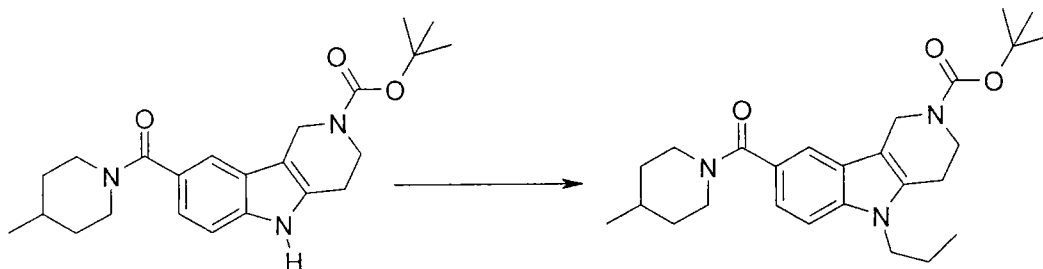
方法 A: 氢化法



将实施例 1 步骤 C 的 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢

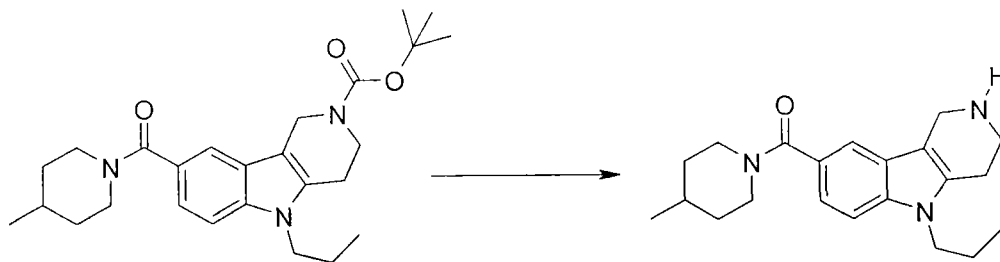
-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(1.10 g, 2.52 mmol)溶于甲醇(40 mL), 加入 10%的 Pd/C(100 mg), 并将该混合物在 30 psi 的 H₂ 下氢化 2 小时。滤出 Pd/C 并除去溶剂, 得到所需产物(998 mg, 90.3%)。MS (M+1): 440.1。

方法 B: 烷基化法



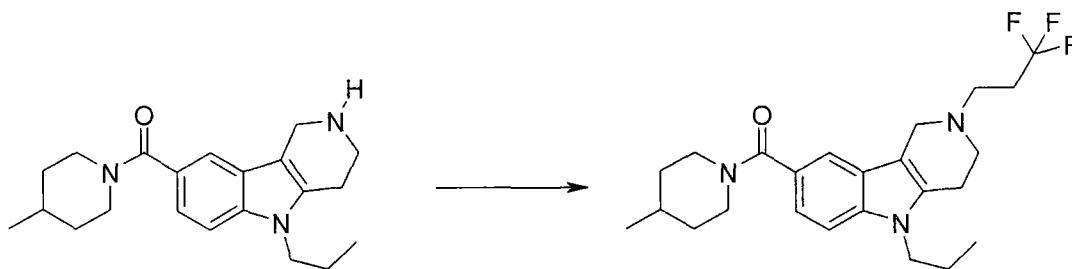
在 0℃和氮气气氛下, 将 60% NaH(120 mg, 3.0 mmol)整份地加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(325 mg, 0.819 mmol)于 DMF(10 mL)中的悬浮液中。将该混合物在室温搅拌 30 分钟, 然后在室温加入 1-碘丙烷(402 mg, 2.36 mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 1 小时。真空除去溶剂, 将残余物悬浮于水(10 mL)中, 收集淡黄色固体, 用水(20 mL)洗涤, 得到粗产物(365 mg)。将粗产物溶于甲醇, 然后真空除去甲醇, 得到所需产物(346 mg, 96%)。MS (M+1): 440.1。

步骤 B: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



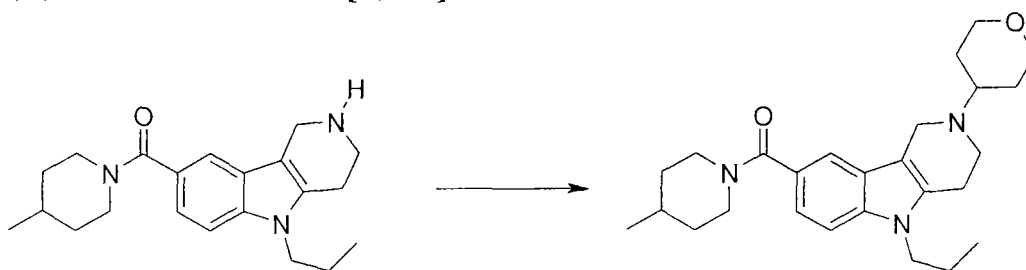
将 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(346 mg, 0.788 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL)并加入三氟乙酸(2 mL)。将该混合物在室温搅拌 30 分钟。真空除去二氯甲烷和过量的三氟乙酸(TFA), 将残余物冻干, 得到所需产物(371 mg), 其为 TFA 盐。MS (M+1): 340.0。

步骤 C: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2-(3,3,3-三氟丙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



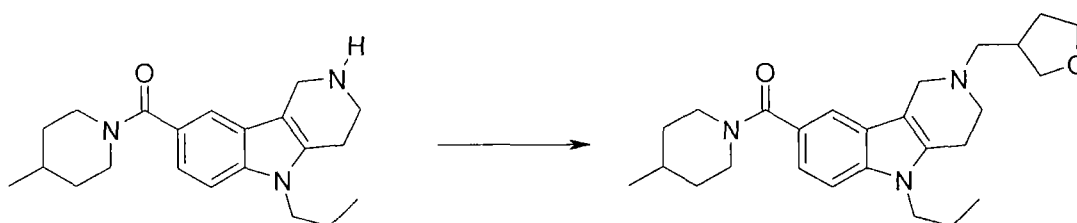
按照实施例 1 步骤 E 的一般方法, 由 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚 TFA 盐和 3,3,3-三氟丙醛, 制备所需产物的 TFA 盐。MS (*M*+1): 436.4。¹H NMR (600Hz, CD₃OD): δ ppm 1.02 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.07 (d, *J*=6.40 Hz, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.60-1.95 (m, 5H), 2.85-3.25 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 3.79 (t, *J*=7.70 Hz, 2H), 3.95 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.70 (m, 3H), 7.35 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H)。

实施例 67. 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



按照实施例 1 步骤 E 的一般方法, 由 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚 TFA 盐和四氢-4*H*-吡喃-4-酮, 制备所需产物的 TFA 盐。MS (*M*+1): 424.11。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.81 (t, *J*=7.17 Hz, 3 H), 0.87 (d, *J*=6.14 Hz, 3 H), 0.96-1.15 (m, 2 H), 1.40-1.87 (m, 7 H), 1.97-2.12 (m, 2 H), 2.74 (s, 1 H), 2.98 (s, 1 H), 3.10-3.17 (m, 2 H), 3.26-3.78 (m, 5 H), 3.82-4.11 (m, 5 H), 4.30-4.67 (m, 3 H), 7.13 (d, *J*=9.22 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J*=9.22 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H)。

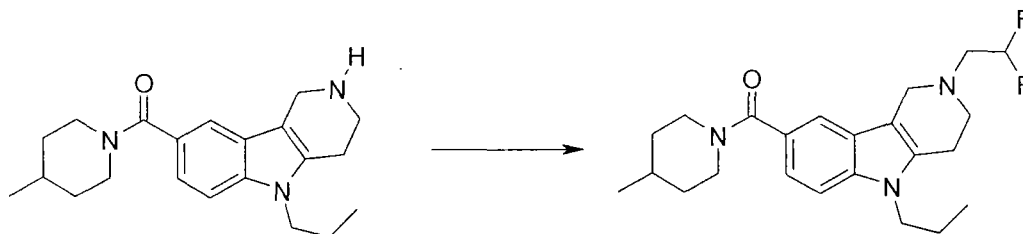
实施例 68. 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2-(四氢呋喃-3-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



按照实施例 1 步骤 E 的一般方法, 由 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基

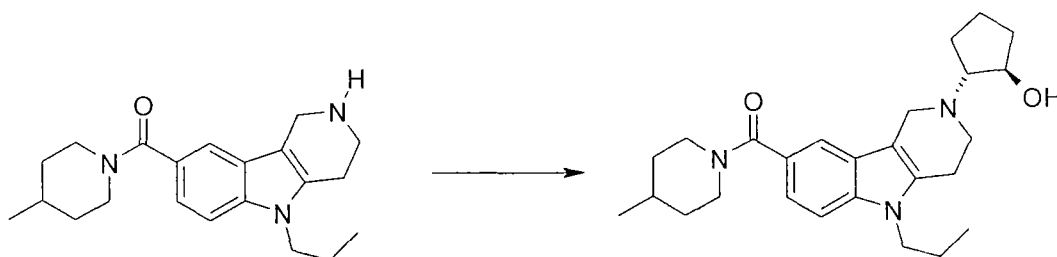
-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚二 TFA 盐和四氢呋喃-3-甲醛, 制备所需产物的 TFA 盐。MS (*M*+1): 424.46。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.91 (t, *J*=7.42 Hz, 3 H), 0.96 (d, *J*=6.25 Hz, 3 H), 1.01-1.27 (m, 2 H), 1.50-1.88 (m, 6 H), 2.15-2.33 (m, 1 H), 2.76-2.95 (m, 2 H), 3.08 (d, *J*=10.16 Hz, 1 H), 3.18-3.27 (m, 2 H), 3.43 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 3.47-3.65 (m, 2 H), 3.68-4.03 (m, 5 H), 4.12 (t, *J*=7.03 Hz, 2 H), 4.25-4.46 (m, 1 H), 4.50-4.67 (m, 1 H), 4.67-4.85 (m, 1 H), 7.22 (dd, *J*=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H)。

实施例 69. 2-(2,2-二氟乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



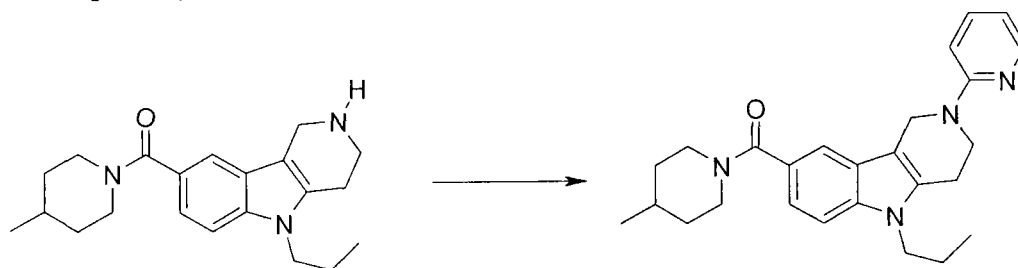
在 N₂ 气氛下, 将 1,1-二氟-2-碘乙烷(50 μL)加至 5-丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚二 TFA 盐(100 mg, 0.176 mmol)和 Cs₂CO₃ (200 mg)于 DMF(3 mL)中的脱气溶液中。将该混合物在密封管中于 140℃加热 4 小时, 使该混合物冷却至室温, 用二氯甲烷和水稀释, 经过 Hydromatrix 柱。将该有机溶液真空浓缩, 残余物通过 HPLC (10-75%CH₃CN, 30 分钟)进行纯化, 得到标题化合物(12 mg), 其为 TFA 盐。MS (*M*+1): 404.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.92 (t, *J*=7.42 Hz, 3 H), 0.96 (d, *J*=6.44 Hz, 3 H), 1.03-1.27 (m, 2 H), 1.49-1.92 (m, 5 H), 2.73-3.17 (m, 3 H), 3.26 (s, 1 H), 3.81-3.97 (m, 5 H), 4.13 (t, *J*=7.23 Hz, 2 H), 4.47-4.65 (m, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 6.51 (tt, *J*=53.50, 3.60 Hz, 1 H), 7.24 (dd, *J*=8.59, 1.17 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J*=1.17 Hz, 1 H)。

实施例 70. (1*R,2*R**)-2-{8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基}环戊醇**



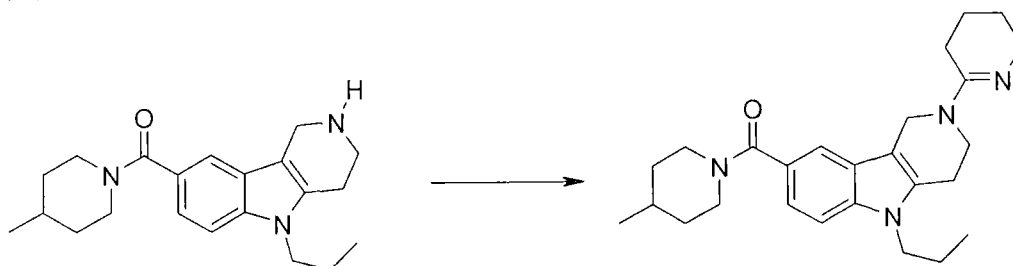
在 N_2 气氛下, 将 6-氧杂二环[3.1.0]己烷(0.1 mL)加至 5-丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶二 TFA 盐(63 mg, 0.11 mmol)和 CS_2CO_3 (270 mg)于 DMF(3 mL)中的脱气混合物中。将该混合物在 140℃加热过夜, 使之冷却至室温, 用乙醚稀释, 用水洗涤。将该醚溶液真空浓缩, 残余物通过制备型 HPLC(5-65% CH_3CN)进行纯化, 得到标题化合物的 TFA 盐(13 mg)。MS ($M+1$): 424.1。 1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ ppm 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.52-2.00 (m, 11H), 2.22 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.95 (brs, 1 H), 3.19 (brs, 1 H), 3.58-4.05 (m, 3H), 4.23 (m, 2H), 4.46-4.75 (m, 5H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.63 (m, 2H)。

实施例 71. 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2-吡啶-2-基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶



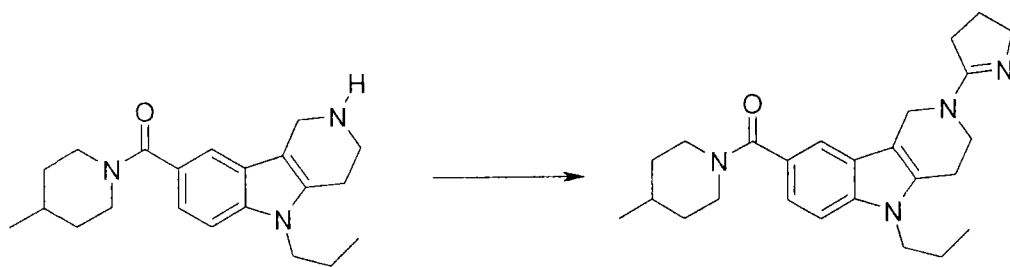
在 N_2 气氛下, 将 2-溴吡啶(0.1 mL), 5-丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶二 TFA 盐(77 mg, 0.135 mmol)和 CS_2CO_3 (100 mg)于 DMF(2 mL)中的脱气混合物在 145℃于密封管中加热过夜。经过类似于实施例 62 中的工作和制备型 HPLC(15-70% CH_3CN), 得到标题化合物的 TFA 盐(16 mg)。MS ($M+1$): 417.10; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.91 (t, $J = 7.42$ Hz, 3 H), 1.00 (d, $J = 6.25$ Hz, 3 H), 1.08-1.30 (m, 2 H), 1.52-1.93 (m, 5 H), 2.72-3.22 (m, 4 H), 3.87 (s, 1 H), 4.07-4.25 (m, 4 H), 4.62 (s, 1 H), 4.92 (s, 2 H), 7.01 (t, $J = 6.64$ Hz, 1 H), 7.20-7.26 (m, 1 H), 7.48 (d, $J = 8.59$ Hz, 1 H), 7.55-7.65 (m, 2 H), 7.88-8.03 (m, 1 H), 8.03-8.14 (m, 1 H)。

实施例 72. 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2-(3,4,5,6-四氢吡啶-2-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶



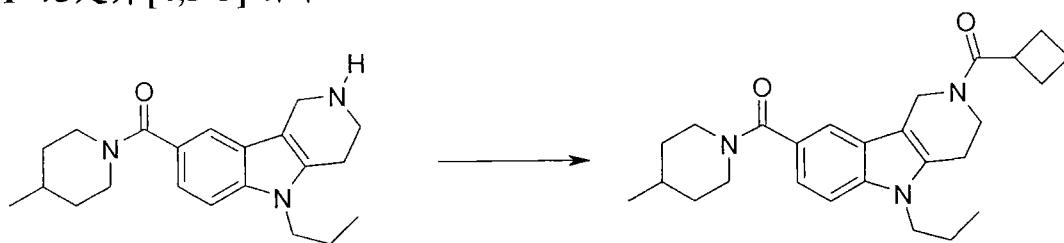
在室温, 将 6-甲氧基-2,3,4,5-四氢吡啶(0.3 mL)加至 5-丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶四 TFA 盐(110 mg, 138 mg)于甲醇(1 mL)中的溶液中。将该混合物在室温搅拌过夜, 并通过制备型 HPLC(10-70%CH₃CN)纯化, 得到标题化合物的 TFA 盐(35 mg)。MS (M+1): 421.10。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.89 (t, *J*=7.42 Hz, 3 H), 0.97 (d, *J*=6.45 Hz, 3 H), 1.01-1.29 (m, 2 H), 1.48-2.01 (m, 10 H), 2.74-2.94 (m, 3 H), 2.97-3.12 (m, 3 H), 3.48 (q, *J*=6.31 Hz, 2 H), 3.82 (s, 1 H), 3.98 (t, *J*=5.66 Hz, 2 H), 4.05-4.16 (m, 2 H), 4.58 (s, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 7.15-7.24 (m, 1 H), 7.41-7.57 (m, 2 H)。

实施例 73. 2-(3,4-二氢-2*H*-吡咯-5-基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶



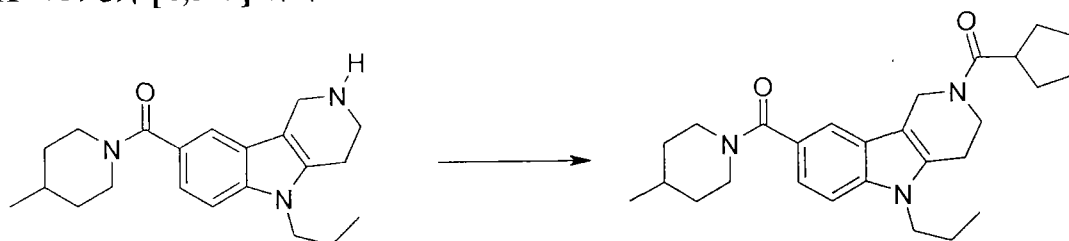
在室温, 将 5-甲氧基-3,4-二氢-2*H*-吡咯(0.3 mL)加至 5-丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶四 TFA 盐(110 mg, 138 mg)于甲醇(1 mL)中的溶液中。将该混合物在室温搅拌过夜, 并通过制备型 HPLC(10-70%CH₃CN)进行纯化, 得到标题化合物的 TFA 盐(31mg)。MS (M+1): 407.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.91 (t, *J*=7.42 Hz, 3 H), 0.99 (d, *J*=6.44 Hz, 3 H), 1.06-1.28 (m, 2 H), 1.55-1.89 (m, 5 H), 2.14-2.39 (m, 2 H), 2.89 (s, 1 H), 3.00-3.21 (m, 4 H), 3.67-3.92 (m, 3 H), 3.94-4.06 (m, 2 H), 4.08-4.18 (m, 2 H), 4.60 (s, 1 H), 4.79-4.89 (m, 2 H), 7.17-7.27 (m, 1 H), 7.41-7.60 (m, 2 H)。

实施例 74. 2-(环丁基羰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶



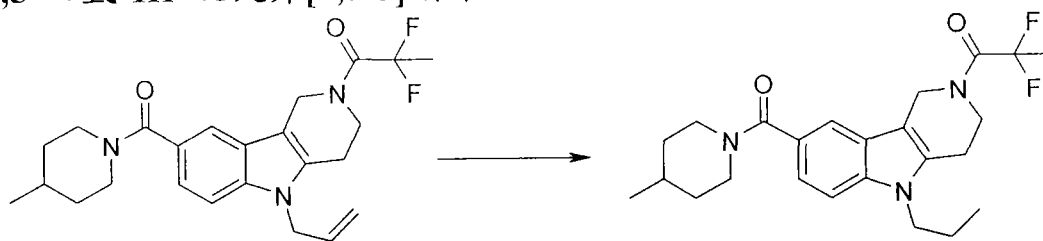
向 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚二 TFA 盐(80 mg, 0.14 mmol)和二异丙基乙基胺(0.2 mL)的二氯甲烷(5 mL)溶液中,加入环丁烷甲酰氯(0.1 mL)。将该混合物在室温搅拌 3 分钟,加入 1 N NaOH(1 mL),并利用二氯甲烷作为洗脱液使该混合物通过 Hydromatrix 筒(10 g)。真空除去溶剂,残余物通过制备型 HPLC(20-75%CH₃CN)进行纯化,得到标题化合物(65 mg)。MS (M+1): 422.1。根据 NMR 谱,标题化合物为酰胺键引起的旋光异构体的 2:1 混合物。

实施例 75. 2-(环戊基羰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



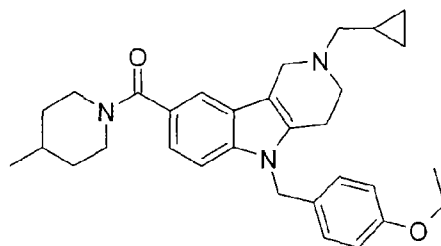
按照实施例 74 的一般方法,由 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚二 TFA 盐和环戊烷甲酰氯,制备标题化合物。MS (M+1): 436.1。根据 NMR 谱,标题化合物为酰胺键引起的旋光异构体的 ~3:1 混合物。

实施例 76. 2-(2,2-二氟丙酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

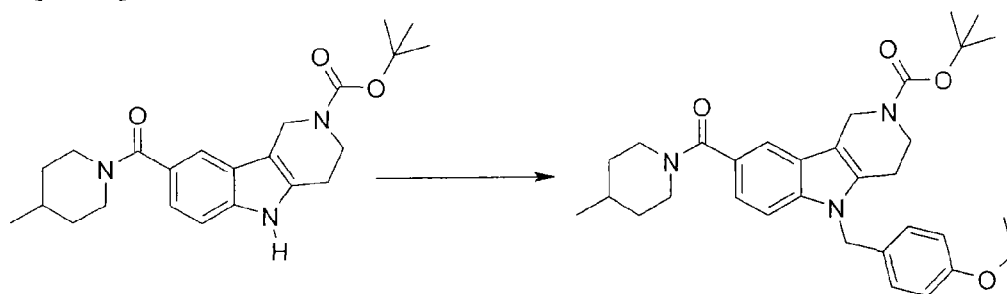


将 5-烯丙基-2-(2,2-二氟丙酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(实施例 39 的粗产物, 301 mg), 10%Pd/C (40 mg)于甲醇(30 mL)中的混合物在 30 psi 下氢化过夜。滤除 Pd/C, 并除去甲醇, 得到粗产物(301 mg)。MS (M+1): 432.0。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.00 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H), 1.08 (d, $J=6.40$ Hz, 3 H), 1.16-1.41 (m, 2 H), 1.62-2.06 (m, 8 H), 2.84-3.28 (m, 4 H), 3.95 (s, 1 H), 4.10-4.28 (m, 4 H), 4.70 (s, 1 H), 4.92 (s, 1 H), 5.02-5.09 (m, 1 H), 7.29 (d, $J=8.45$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J=8.45$ Hz, 1 H), 7.58-7.65 (m, 1 H)。

实施例 77. 2-(环丙基甲基)-5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

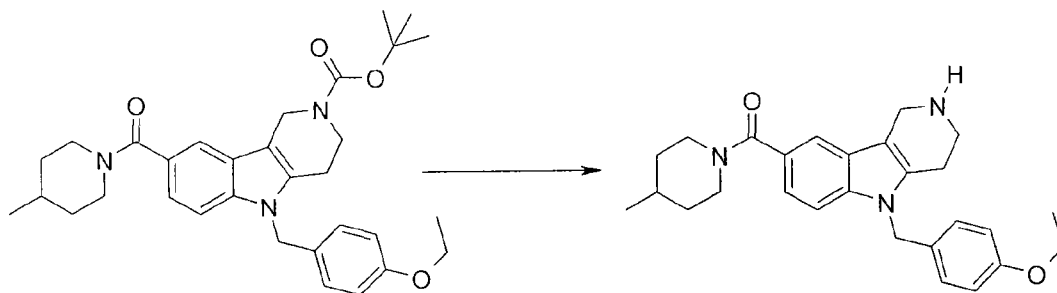


步骤 A: 5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



在室温和氮气氛下, 将 60% NaH(300 mg, 7.5 mmol)整份地加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(1.58 g, 3.98 mmol)于 DMF(30 mL)中的悬浮液中。将该混合物在室温搅拌 20 分钟, 然后在室温加入 4-乙氧基苄基氯于 DMF 中的溶液(10 mL)(由 4-乙氧基苄醇(1.10 g, 7.23 mmol)和 SOCl₂ (1.0 mL)在二氯甲烷中于 0°C 新制备的), 并将反应混合物在室温搅拌 1 小时。真空除去溶剂, 将残余物溶于二氯甲烷并用水洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物, 其经硅胶(0-50%EtOAc/二氯甲烷)纯化, 得到所需产物(1.40 mg, 66%)。MS (M+1): 532.2。

步骤 B: 5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



方法 A: 盐酸盐的制备

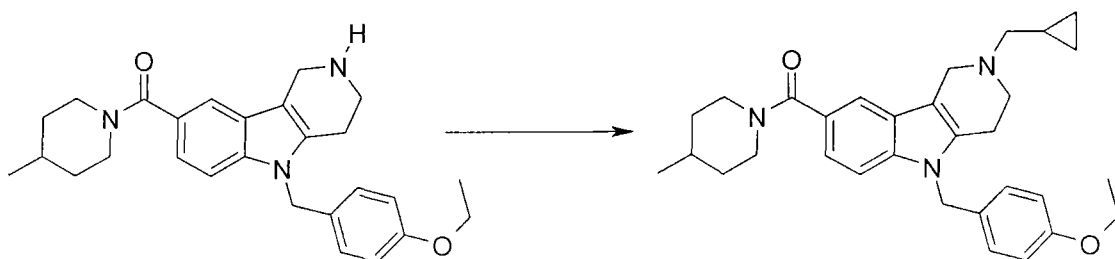
将 5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并

[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(600 mg, 1.12 mmol)溶于乙酸乙酯(10 mL), 并加入 2 N HCl/乙醚溶液, 将该混合物在室温搅拌过夜。除去溶剂, 得到标题化合物的粗产物(562 mg), 其为 HCl 盐。

方法 B: TFA 盐的制备

将 5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(1.35 g, 2.53 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL), 并加入 TFA(4 mL), 将该混合物在室温搅拌 1 小时。除去 TFA, 得到所需产物的 TFA 盐(1.85 g)。

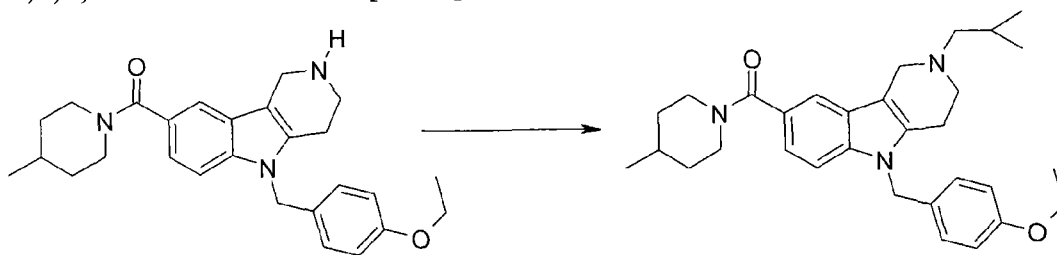
步骤 C: 2-(环丙基甲基)-5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



在室温, 将 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (160 mg, 0.758 mmol) 整份地加至 5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚二盐酸盐(230 mg, 0.453 mmol), 环丙烷甲醛(0.1 mL)的二氯甲烷(5 mL)溶液中。将该混合物在室温搅拌 30 分钟, 用二氯甲烷稀释, 并用 1 N NaOH 溶液洗涤。将有机层干燥并真空浓缩。残余物通过制备型 HPLC(10-70% CH_3CN)进行纯化, 得到标题化合物的 TFA 盐(136 mg)。MS ($M+1$): 486.1。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.43-0.53 (m, 2 H), 0.72-0.88 (m, 2 H), 1.00 (d, $J=6.40$ Hz, 3 H), 1.05-1.30 (m, 3 H), 1.33 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H), 1.52-1.86 (m, 3 H), 2.75-3.22 (m, 5 H), 3.26 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H), 3.49-3.64 (m, 1 H), 3.81 (s, 1 H), 3.97 (q, $J=6.96$ Hz, 2 H), 4.43 (d, $J=14.45$ Hz, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 4.79-4.87 (m, 1 H), 5.30 (d, $J=16.40$ Hz, 1 H), 5.41 (d, $J=16.40$ Hz, 1 H), 6.81 (d, $J=8.80$ Hz, 2 H), 7.02 (d, $J=8.80$ Hz, 2 H), 7.25 (dd, $J=8.49$, 1.56 Hz, 1 H), 7.53 (d, $J=8.49$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J=1.56$ Hz, 1 H)。

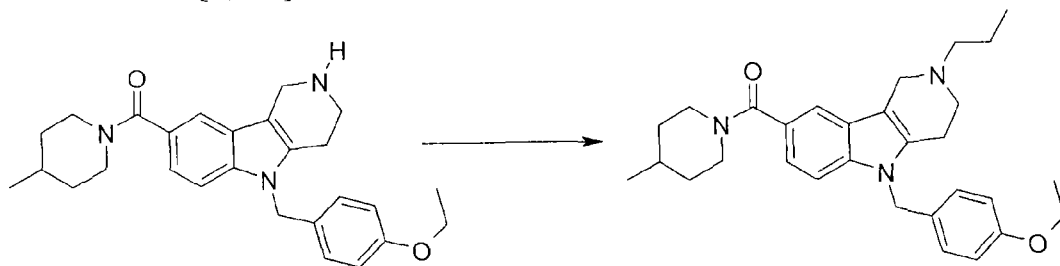
$\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1.5\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ 的分析计算值: C, 62.18; H, 6.21; N, 6.40。实测值: C, 61.80; H, 6.31; N, 6.46。

实施例 78. 5-(4-乙氧基苄基)-2-异丁基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备

基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

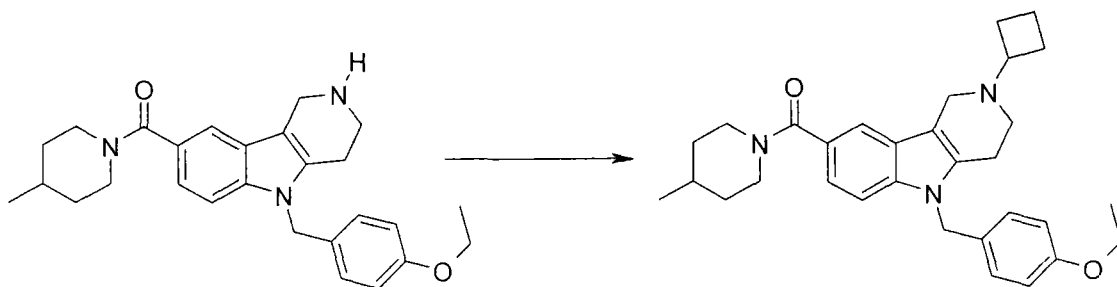
利用类似于实施例 77 步骤 C 中所述的方法, 由 5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚二盐酸盐和 2-甲基丙醛, 制备标题化合物。MS ($M+1$): 488.1。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.99 (d, $J=6.44$ Hz, 3 H), 1.09 (d, $J=3.71$ Hz, 6 H), 1.12-1.27 (m, 2 H), 1.33 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H), 1.46-1.91 (m, 3 H), 2.18-2.39 (m, 1 H), 2.74-3.26 (m, 6 H), 3.45-3.63 (m, 1 H), 3.69-3.93 (m, 2 H), 3.97 (q, $J=7.03$ Hz, 2 H), 4.26-4.47 (m, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 4.79 (d, $J=14.45$ Hz, 1 H), 5.30 (d, $J=16.40$ Hz, 1 H), 5.40 (d, $J=16.40$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J=8.80$ Hz, 2 H), 7.02 (d, $J=8.80$ Hz, 2 H), 7.24 (dd, $J=8.40$, 1.56 Hz, 1 H), 7.52 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J=1.17$ Hz, 1 H)。

实施例 79. 5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



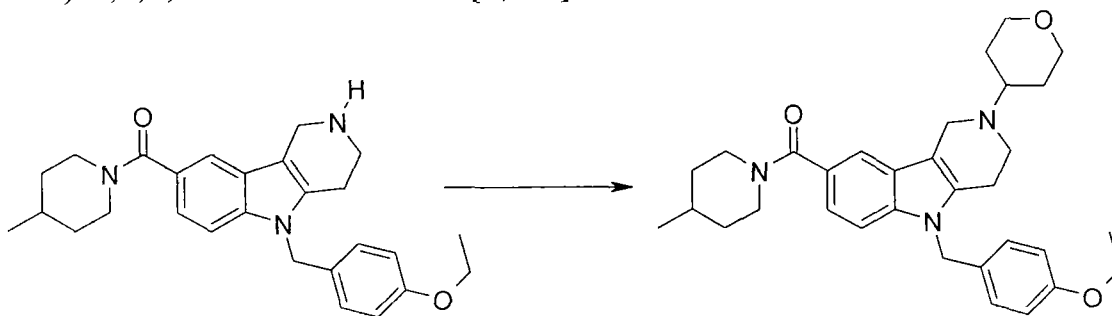
利用类似于实施例 77 步骤 C 中所述的方法, 由 5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚 TFA 和丙醛, 制备标题化合物。MS ($M+1$): 474.0。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.98 (d, $J=6.44$ Hz, 3 H), 1.07 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H), 1.10-1.26 (m, 2 H), 1.33 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H), 1.52-1.99 (m, 5 H), 2.75-3.22 (m, 4 H), 3.25-3.36 (m, 2 H), 3.45-3.63 (m, 1 H), 3.75-3.94 (m, 2 H), 3.96 (q, $J=7.03$ Hz, 2 H), 4.37 (d, $J=14.45$ Hz, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 4.77 (d, $J=14.25$ Hz, 1 H), 5.29 (d, $J=16.20$ Hz, 1 H), 5.39 (d, $J=16.20$ Hz, 1 H), 6.81 (d, $J=8.79$ Hz, 2 H), 7.01 (d, $J=8.79$ Hz, 2 H), 7.24 (dd, $J=8.40$, 1.56 Hz, 1 H), 7.51 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J=1.56$ Hz, 1 H)。

实施例 80. 2-环丁基-5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

将三乙酰氧基硼氢化钠(65 mg, 0.31 mmol)加至 5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(由其与 MP-碳酸盐的 TFA 盐和环丁酮新制备的)(28 μ L, 0.37 mmol)的二氯甲烷(2.5 mL)溶液中。将该混合物在室温搅拌, 直至观测不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释并用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过制备型 HPLC(5-75% CH_3CN)进行纯化, 得到所需产物的 TFA 盐, 其为白色固体。(30 mg, 三步 17%)。MS ($M+1$): 486.0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.97 (d, $J=6.25$ Hz, 3 H), 1.02-1.30 (m, 2 H), 1.36 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H), 1.49-1.87 (m, 4 H), 1.86-2.02 (m, 1 H), 2.21-2.37 (m, 2 H), 2.51-2.71 (m, 2 H), 2.73-3.09 (m, 2 H), 2.82 (d, $J=16.60$ Hz, 1 H), 3.10-3.34 (m, 2 H), 3.56-3.86 (m, 3 H), 3.95 (q, $J=6.90$ Hz, 3 H), 4.59-4.73 (m, 2 H), 5.09-5.25 (m, 2 H), 6.78 (d, $J=8.60$, 2 H), 6.85 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H), 7.14-7.28 (m, 2 H), 7.46 (bs, 1 H)。

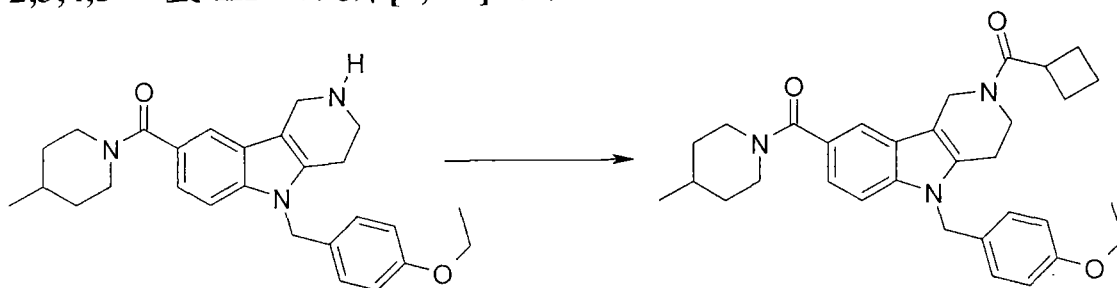
实施例 81. 5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



利用类似于实施例 77 步骤 C 中所述的方法, 由 5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚 TFA 和四氢-4*H*-吡喃-4-酮, 制备标题化合物。MS ($M+1$): 516.15. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.08 (d, $J=6.14$ Hz, 3 H), 1.15 (m, 2 H), 1.42 (t, $J=7.17$ Hz, 3 H), 1.50-2.07 (m, 5 H), 2.19-2.32 (m, 2 H), 2.95 (s, 1 H), 3.11-3.35 (m, 2H), 3.49-3.69 (m, 3 H), 3.71-3.83 (m, 1 H), 3.91 (s, 1 H), 4.06 (q, $J=7.17$ Hz, 2 H),

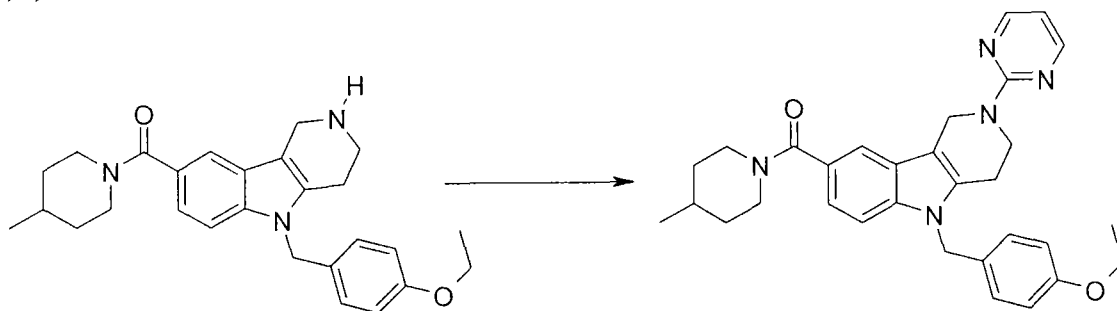
4.21 (d, $J=8.19$ Hz, 2 H), 4.61 (d, $J=12.29$ Hz, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 4.83 (d, $J=12.29$ Hz, 1 H), 5.39 (d, $J=16.40$ Hz, 1 H), 5.51 (d, $J=16.40$ Hz, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 6.91 (d, $J=8.19$ Hz, 2 H), 7.11 (d, $J=8.19$ Hz, 2 H), 7.35 (d, $J=8.19$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J=8.19$ Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H)。

实施例 82. 2-(环丁基羰基)-5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶



利用类似于实施例 74 中所述的方法，制备标题化合物，由 5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 TFA 和环丁烷甲酰氯。MS ($M+1$): 514.2。根据 NMR 数据，标题化合物为两种由酰胺键引起的旋光异构体的~2:1 混合物。

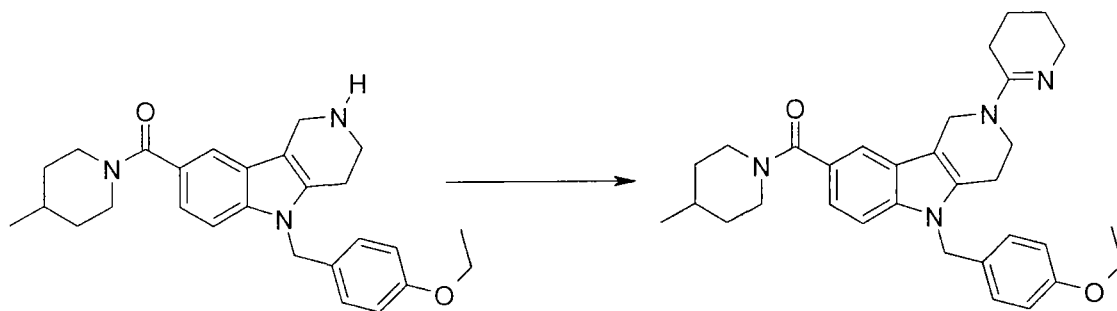
实施例 83. 5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-嘧啶-2-基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶



在 N_2 气氛下，将 5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 TFA 盐(100 mg)，2-溴嘧啶(35 mg)， K_2CO_3 (35 mg)于 DMF(2 mL)中的脱气混合物在微波条件下加热(10 分钟， $100^\circ C$)，然后加入另外的 2-溴嘧啶(18 mg)， K_2CO_3 (35 mg)，并在微波条件下于 $100^\circ C$ 再加热 10 分钟。再次重复该过程。使该混合物冷却至室温并用二氯甲烷稀释、用水洗涤。将该有机溶液真空浓缩，残余物通过 HPLC(20-80% CH_3CN)进行纯化，得到标题化合物的 TFA 盐(28 mg)。MS ($M+1$): 510.4。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.95 (d, $J=6.44$ Hz, 3 H), 1.05-1.21 (m, 2 H), 1.28 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H), 1.49-1.86 (m, 3 H), 2.88 (t, $J=5.57$ Hz, 2 H), 3.22-3.28 (m, 2 H), 3.76-3.86

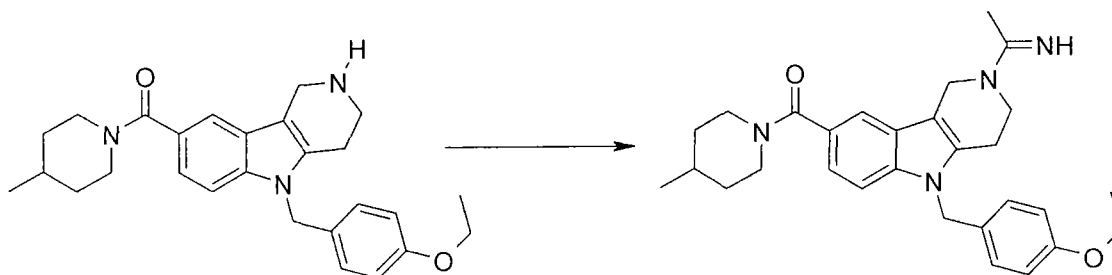
(m, 1 H), 3.90 (q, $J=7.03$ Hz, 2 H), 4.25 (t, $J=5.76$ Hz, 2 H), 4.56 (s, 1 H), 4.96 (s, 2 H), 5.16-5.33 (m, 2 H), 6.69-6.79 (m, 3 H), 6.91 (d, $J=8.79$ Hz, 2 H), 7.14 (dd, $J=8.40, 1.66$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J=1.66$ Hz, 1 H), 8.43 (d, $J=5.08$ Hz, 2 H)。

实施例 84. 5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(3,4,5,6-四氢吡啶-2-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



在室温，将 6-甲氧基-2,3,4,5-四氢吡啶(0.3 mL)加至 5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚 TFA 盐(100 mg)于甲醇(1.5 mL)中的溶液中。将该混合物在室温搅拌过夜并通过制备型 HPLC(10-75%CH₃CN)进行纯化，得到标题化合物的 TFA 盐(45 mg)。MS ($M+1$): 513.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.99 (d, $J=6.64$ Hz, 3 H), 1.06-1.27 (m, 2 H), 1.33 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H), 1.51-2.01 (m, 6 H), 2.86 (t, $J=5.66$ Hz, 2 H), 2.98 (t, $J=5.47$ Hz, 2 H), 3.03-3.15 (m, 1 H), 3.30 (s, 2 H), 3.43-3.55 (m, 2 H), 3.74-3.92 (m, 1 H), 3.96 (m, 4 H), 4.50-4.69 (m, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.90 (s, 1 H), 5.29-5.35 (m, 2 H), 6.78-6.84 (m, 2 H), 6.98 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H), 7.21 (t, $J=7.23$ Hz, 1 H), 7.44-7.50 (m, 1 H), 7.53-7.62 (m, 1 H)。

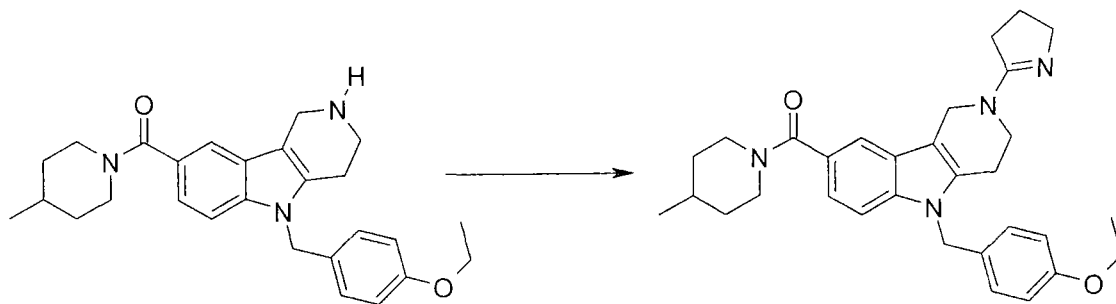
实施例 85. 1-{5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基}乙亚胺



将乙亚胺酸乙酯盐酸盐(30 mg)，二异丙基乙基胺(0.1 mL)和 5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚二盐酸盐(33 mg)于甲醇-CH₃CN(2 mL, 1:1)中的溶液在 65℃于密封管中加热 3 小时。

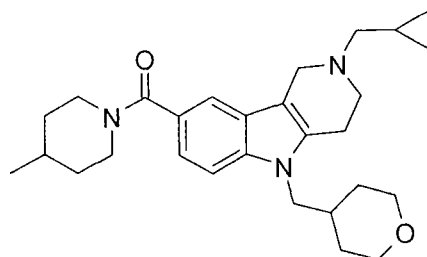
真空除去溶剂, 残余物通过 HPLC(10-70%CH₃CN)进行纯化, 得到标题化合物的二 TFA 盐。MS (M+1): 473.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.00 (d, *J*=6.25 Hz, 3 H), 1.09-1.28 (m, 2 H), 1.35 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H), 1.55-1.89 (m, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 2.77-3.18 (m, 4 H), 3.98 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H), 4.03 (t, *J*=5.47 Hz, 2 H), 4.62 (s, 1 H), 4.85 (s, 1 H), 4.97 (s, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 6.83 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 7.00 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 7.19-7.28 (m, 1 H), 7.44-7.53 (m, 1 H), 7.57 (7.60) (s, 1 H)。分析计算 C₂₉H₃₆N₄O₂·2C₂HF₃O₂: C, 56.56; H, 5.46; N, 7.99。实测值: C, 56.99; H, 5.45; N, 7.66。

实施例 86. 2-(3,4-二氢-2H-吡咯-5-基)-5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吡啶



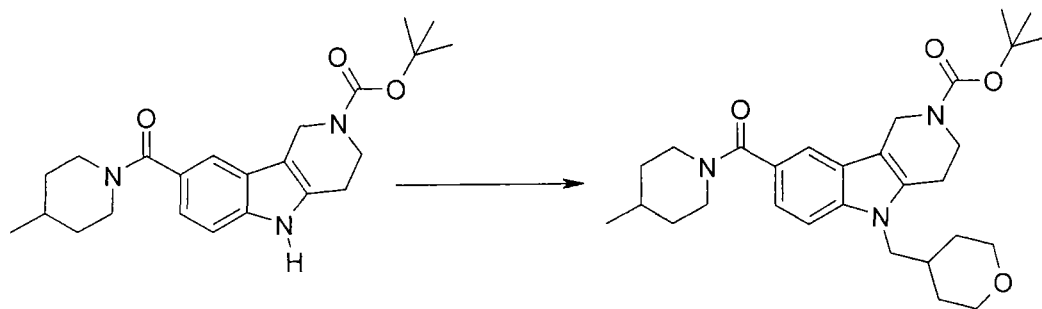
利用类似于实施例 84 中所述的方法, 由 5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吡啶 TFA 盐和 5-甲氧基-3,4-二氢-2H-吡咯, 制备标题化合物。MS (M+1): 499.12。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.99 (d, *J*=6.44 Hz, 3 H), 1.06-1.26 (m, 2 H), 1.33 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 2.15-2.36 (m, 2 H), 2.93-3.06 (m, 3 H), 3.07-3.18 (m, 3 H), 3.28-3.32 (m, 2 H), 3.72-3.80 (m, 3 H), 3.96 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H), 4.83 (brs, 2H), 4.91 (brs, 1 H), 5.33 (s, 2 H), 6.74-6.86 (m, 2 H), 6.96-7.01 (m, 2 H), 7.15-7.25 (m, 1 H), 7.42-7.51 (m, 1 H), 7.55 (7.59)(d, *J*=0.98 Hz, 1 H)。

实施例 87. 2-(环丙基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吡啶



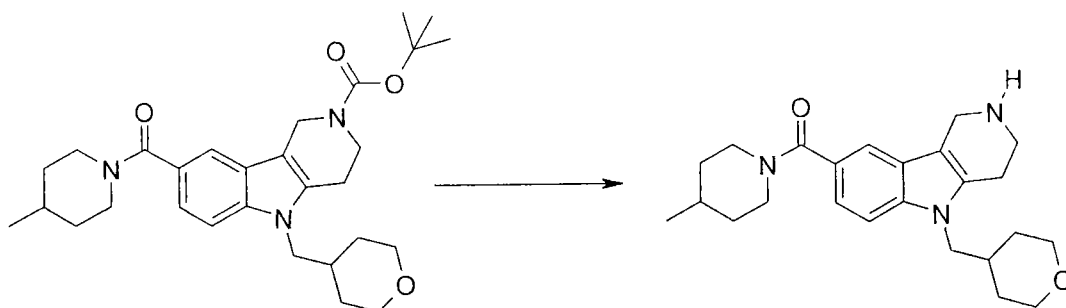
步骤 A: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1,3,4,5-

四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸叔丁酯的制备



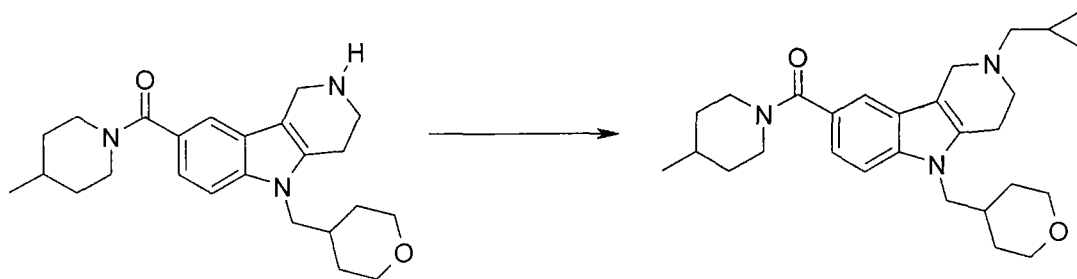
在室温和氮气氛下，将 60% NaH(25 mg, 0.62 mmol)整份地加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸叔丁酯(40 mg, 0.10 mmol)于 DMF(2 mL)中的悬浮液中。将该混合物在室温搅拌 20 分钟，然后在室温加入 4-溴甲基四氢吡喃于 DMF 中的溶液(1 mL)，并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂，将残余物溶于二氯甲烷并用水洗涤，用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物(49 mg)，其没有纯化就使用。MS (M+1): 496.1。

步骤 B: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶的制备



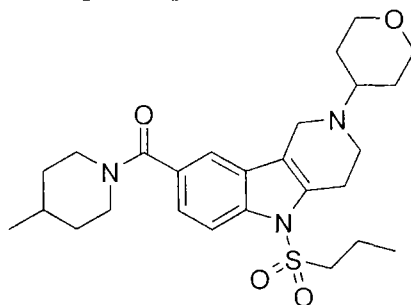
将步骤 A 的粗中间体(49 mg)溶于二氯甲烷(5 mL)，并在室温加入 TFA (1 mL)，将该混合物在室温搅拌 1.5 小时，并真空浓缩。将残余物再次溶于二氯甲烷并加载在硅胶短垫上，用二氯甲烷(20 mL)洗涤。然后用 2 M 的 NH₃/甲醇，将化合物从柱中洗出。除去甲醇，得到标题化合物(38 mg，两步 96%)。

步骤 C: 2-(环丙基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶的制备

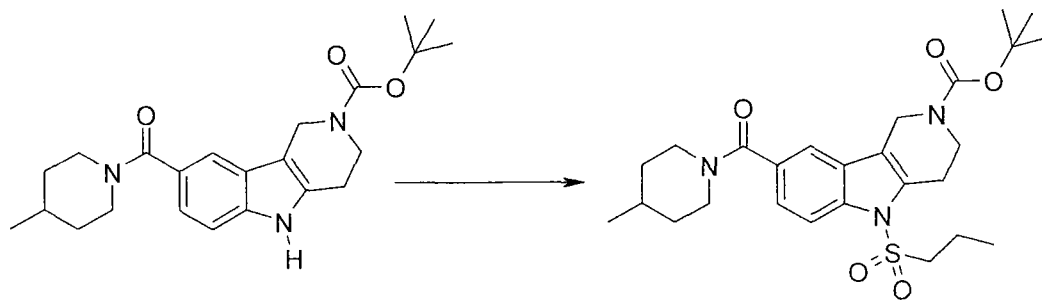


在室温，将 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (67 mg, 0.32 mmol) 加至步骤 B 的 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(四氢-2*H*-吡喃-4-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(38 mg)，环丙烷甲醛(0.1 mL)于二氯甲烷(3 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌 1 小时，用二氯甲烷稀释，用 1 N NaOH 洗涤，并真空浓缩。残余物通过制备型 HPLC(15-75% CH_3CN)纯化，得到标题化合物的 TFA 盐(12 mg)。MS ($M+1$): 450.1。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.46-0.55 (m, 2 H), 0.79-0.88 (m, 2 H), 0.99 (d, $J=6.64$ Hz, 3 H), 1.06-1.34 (m, 4H), 1.37-1.52 (m, 4 H), 1.52-1.92 (m, 3 H), 2.04-2.26 (m, 1 H), 3.22-3.38 (m, 7 H), 3.50-4.14 (m, 7 H), 4.42 (d, $J=14.45$ Hz, 1 H), 4.49-4.68 (m, 1 H), 4.84 (d, $J=14.45$ Hz, 1 H), 7.26 (dd, $J=8.40$, 1.37 Hz, 1 H), 7.49-7.61 (m, 2 H)。

实施例 88. 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(丙基磺酰基)-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



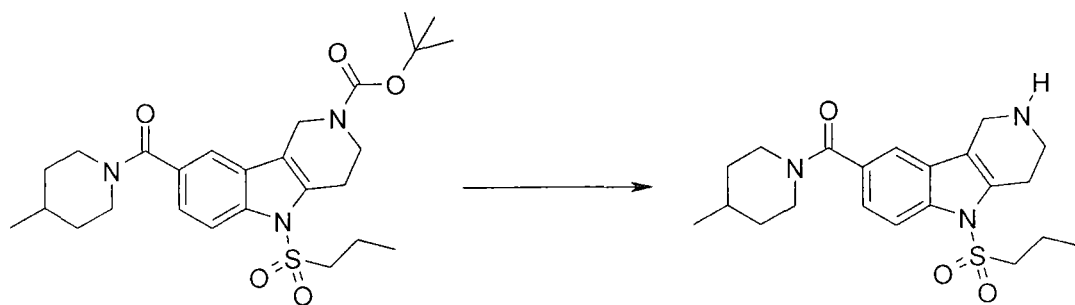
步骤 A: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(丙基磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



在室温和氮气气氛下，将 60% NaH(120 mg, 3.0 mmol)整份地加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(397

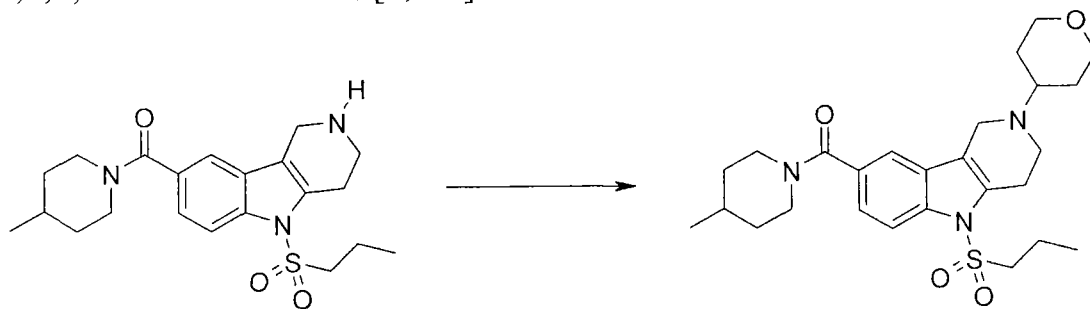
mg, 1.00 mmol)于 DMF(20 mL)中的悬浮液中。将该混合物在室温搅拌 1 小时, 然后在室温滴加丙基磺酰氯(0.2 mL), 并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂, 将残余物溶于二氯甲烷并用水洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物, 其通过快速色谱(洗脱液 0-60%二氯甲烷于 EtOAc 中)纯化, 得到标题化合物(225 mg, 60%)。MS (M+1): 504.1。

步骤 B: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(丙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 TFA 盐的制备



将步骤 A 的 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(丙基磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸叔丁酯(225 mg, 0.447 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)并加入 TFA (2 mL), 且将该混合物在室温搅拌 1 小时。真空除去过量的 TFA, 将残余物冻干, 得到标题化合物的 TFA 盐(235 mg)。

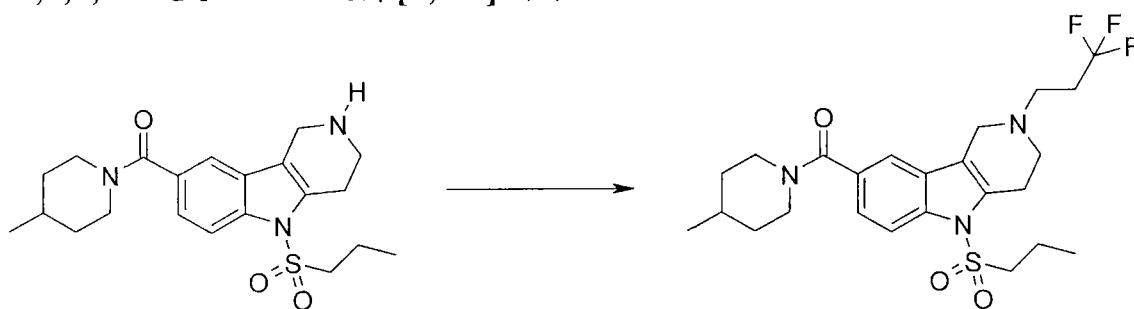
步骤 C: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(丙基磺酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶的制备



将 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (60 mg, 0.28 mmol)加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(丙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 TFA 盐(70 mg, 0.135 mmol), 四氢-4-吡喃酮(50 mg, 0.50 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液中。将该混合物在室温搅拌 3 小时, 用二氯甲烷稀释。将 1N NaOH (1 mL)加至该混合物中, 将该混合物搅拌 5 分钟, 并加载在 10 g 的 Hydromatrix 筒上。将化合物用二氯甲烷洗脱。真空除去溶剂得到粗产物, 其通过制备型 HPLC (10-70% CH_3CN) 纯化并冻干, 得到标题化合物的 TFA 盐(48 mg)。MS (M+1): 488.1. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.97 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H), 0.99 (d, $J=6.66$ Hz, 3 H),

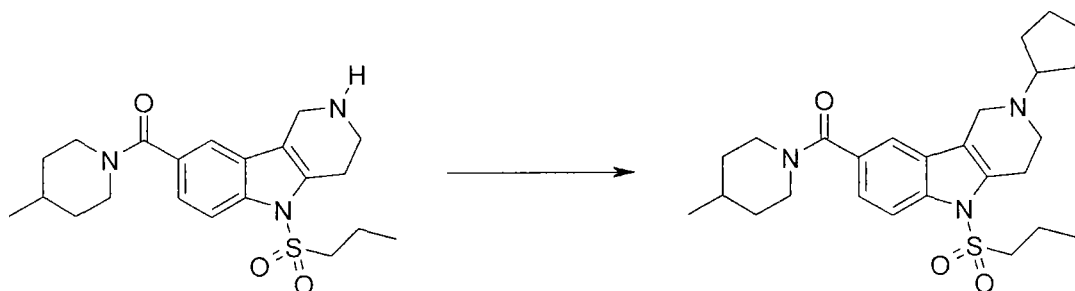
1.05-1.30 (m, 2 H), 1.44-1.86 (m, 5 H), 1.87-2.00 (m, 2 H), 2.18 (d, $J=10.75$ Hz, 2 H), 2.78-2.94 (m, 1 H), 3.12 (t, $J=11.52$ Hz, 1 H), 3.36-3.62 (m, 7 H), 3.65-3.79 (m, 2 H), 3.83-4.08 (m, 1 H), 4.13 (dd, $J=11.65$, 3.71 Hz, 2 H), 4.62 (d, $J=8.70$ Hz, 3 H), 7.42 (dd, $J=8.71$, 1.41 Hz, 1 H), 7.53-7.77 (m, 1 H), 8.05 (d, $J=8.71$ Hz, 1 H)。C₂₆H₃₇N₃O₄·1.75C₂HF₃O₂ 的分析计算值: C, 51.50; H, 5.63; N, 6.11。实测值: C, 51.07; H, 5.45; N, 6.07。

实施例 89. 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(丙基磺酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



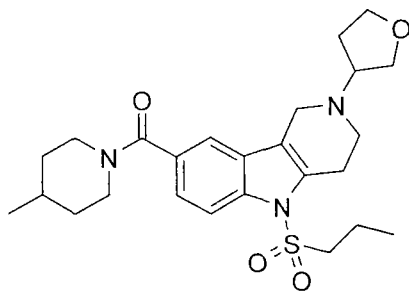
向粗产物 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(丙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(TFA 盐, 30 mg, 0.06 mmol)于无水二氯甲烷(2 mL)中的溶液中加入 3,3,3-三氟丙胺(0.12 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.09 mmol)。将该混合物在室温搅拌 3 小时,用二氯甲烷(15 mL)稀释,用饱和 NaHCO₃ 溶液(5 mL)洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥。将该二氯甲烷溶液真空浓缩,残余物用反相 HPLC 纯化,得到所需产物的 TFA 盐(18 mg, 49%)。MS ($M+1$): 500.0。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.04 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H), 1.09 (d, $J=6.40$ Hz, 3 H), 1.23 (s, br, 1 H), 1.35 (s, br, 1 H), 1.75 (m, 4 H), 1.89 (s, br, 1 H), 2.93 (m, 3 H), 3.14 (s, br, 1 H), 3.27 (m, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 3.58 (s, br, 2 H), 3.63 (s, br, 2 H), 3.83 (s, br, 1 H), 4.42 (s, br, 2 H), 4.77 (s, br, 1 H), 7.48 (d, $J=8.71$ Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.09 (d, $J=8.71$ Hz, 1 H)。

实施例 90. 2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(丙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚 TFA 盐



按照类似于实施例 89 步骤 C 中所述的方法, 由 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(丙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶 TFA 盐和环戊酮, 制备标题化合物。MS (*M*+1): 472.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.97 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H), 1.00 (d, *J*=6.25 Hz, 3 H), 1.06-1.30 (m, 2 H), 1.48-1.99 (m, 11 H), 2.23-2.44 (m, 2 H), 2.78-2.97 (m, 1 H), 3.05-3.20 (m, 1 H), 3.38-3.61 (m, 3 H), 3.46 (t, *J*=7.81 Hz, 2 H), 3.62-3.89 (m, 2 H), 3.92-4.06 (m, 1 H), 4.32-4.50 (m, 1 H), 4.56-4.71 (m, 1 H), 4.82 (m, 1 H) 7.42 (dd, *J*=8.60, 0.98 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J*=8.60 Hz, 1 H)。

实施例 91. 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(丙基磺酰基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶

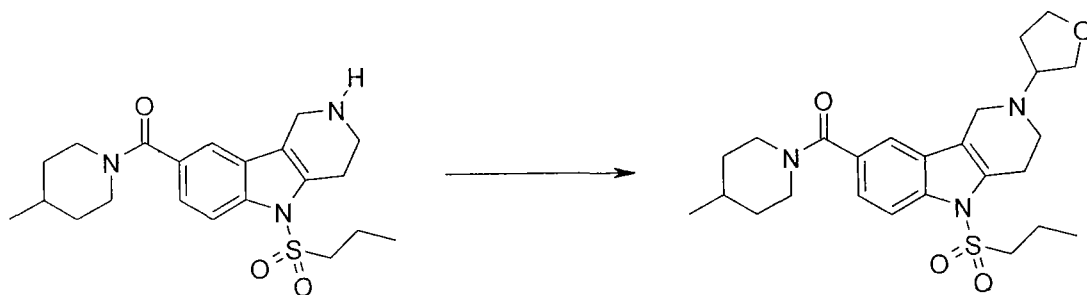


步骤 A: 二氢呋喃-3(2*H*)-酮的制备



在室温, 将过钨酸四丙基铵(TPAP, 20 mg, 0.057 mmol)加至四氢呋喃-3-醇(616 mg, 7.0 mmol), *N*-甲基吗啉 *N*-氧化物(NMO, 11 mmol), 活化分子筛粉末(3.5 g)于二氯甲烷(30 mL)中的混合物中, 将反应混合物在室温搅拌 2 小时, 然后通过硅藻土(Celite)短垫减压过滤。将二氢呋喃-3(2*H*)-酮的二氯甲烷溶液(~20 mL)用作储液(~0.3 M)。

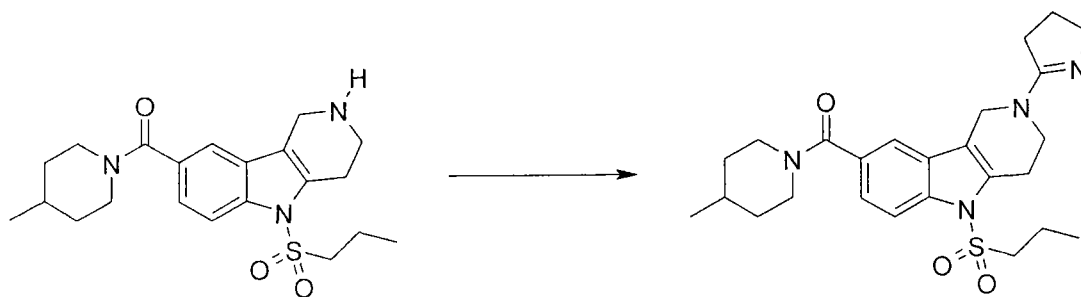
步骤 B: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(丙基磺酰基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶的制备



按照类似于实施例 89 步骤 C 中所述的方法, 由步骤 A 的二氢呋喃

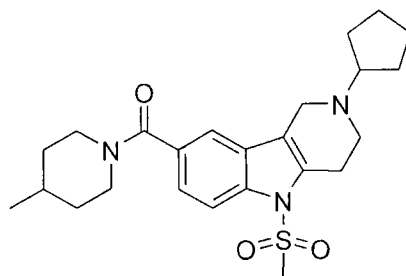
-3(2H)-酮和 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(丙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚 TFA 盐, 制备标题化合物。MS ($M+1$): 474.0。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.80-0.92 (m, 6 H), 0.94-1.21 (m, 2 H), 1.41-1.77 (m, 5 H), 2.16-2.30 (m, 1 H), 2.35-2.48 (m, 1 H), 2.65-2.83 (m, 1 H), 3.01 (d, $J=8.19$ Hz, 1 H), 3.19 (s, 1 H), 3.27-3.40 (m, 3 H), 3.47-3.76 (m, 4 H), 3.80-3.89 (m, 1 H), 3.99-4.09 (m, 1 H), 4.11-4.25 (m, 2 H), 4.37-4.68 (m, 3 H), 7.30 (d, $J=9.22$ Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.92 (d, $J=9.22$ Hz, 1 H)。

实施例 92. 2-(3,4-二氢-2H-吡咯-5-基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(丙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

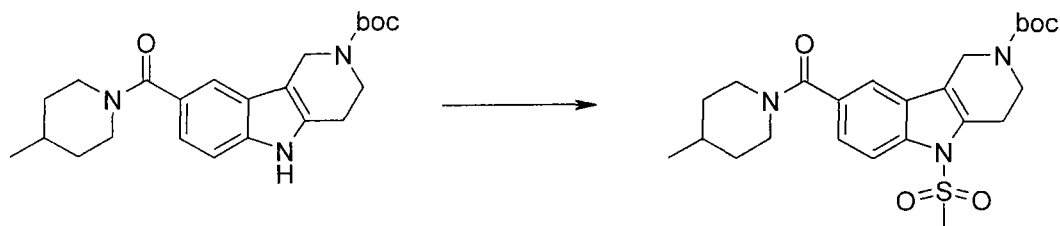


利用类似于实施例 86 中所述的方法, 由 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(丙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚 TFA 盐和 5-甲氧基-3,4-二氢-2H-吡咯, 制备标题化合物。MS ($M+1$): 471.1。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.95 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H), 0.99 (d, $J=6.44$ Hz, 3 H), 1.05-1.33 (m, 2 H), 1.46-1.90 (m, 5 H), 2.16-2.40 (m, 2 H), 2.73-2.98 (m, 1 H), 3.00-3.22 (m, 3 H), 3.34-3.46 (m, 2 H), 3.63-3.86 (m, 3 H), 3.97 (t, $J=5.76$ Hz, 2 H), 4.48-4.68 (m, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 4.85-4.93 (m, 2 H), 7.30-7.45 (m, 1 H), 7.53(7.61) (s, 1 H), 7.99-8.08 (m, 1 H)。

实施例 93. 2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

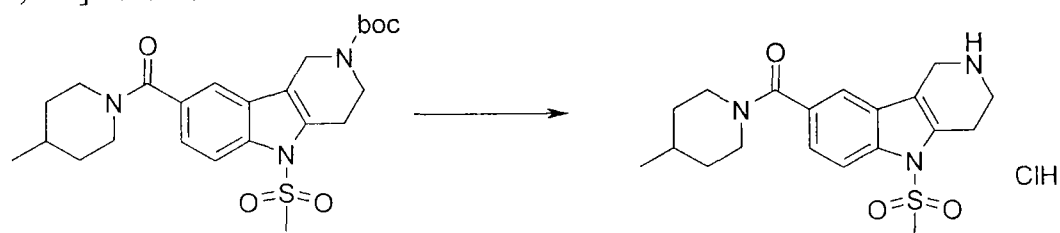


步骤 A: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



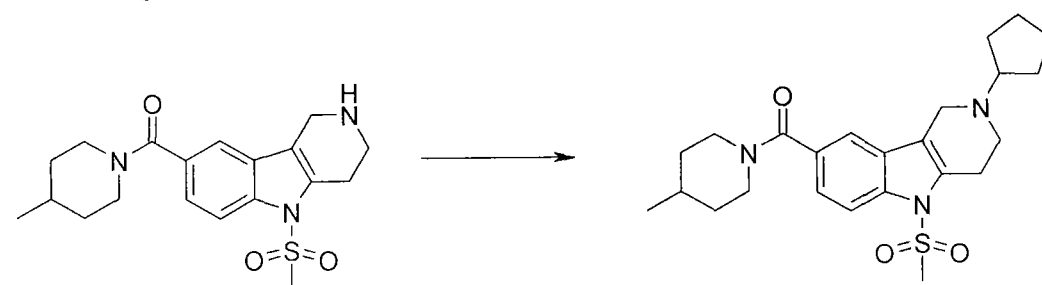
在 0℃和氮气氛围下，向 2-(叔丁氧基羰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸(596 mg, 1.5 mmol)于无水 DMF(20 mL)中的溶液中，整份地加入 60% NaH(7.5 mmol)。将该混合物在室温搅拌 30 分钟，然后在室温缓慢地加入甲磺酰氯(7.5 mmol)，并将反应混合物在室温搅拌 5 小时。真空除去溶剂，并将残余物溶于二氯甲烷(80 mL)，用水(20 mL)洗涤，用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物，其通过硅胶(5-60%EtOAc/二氯甲烷)进行纯化，得到所需产物，其为黄色油状物(520 mg, 73%)。MS (*M*+1): 476.0。

步骤 B: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



向 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(145mg, 0.31 mmol)于二噁烷(3 mL)中的溶液中，加入 4*N* HCl/二噁烷(2 mL)。将该溶液在室温搅拌 3 小时。真空除去溶剂，残余物用二乙醚洗涤，过滤，得到所需产物的 HCl 盐(112 mg, 96%)，其无需进一步纯化即可使用。MS (*M*+1): 376.0。

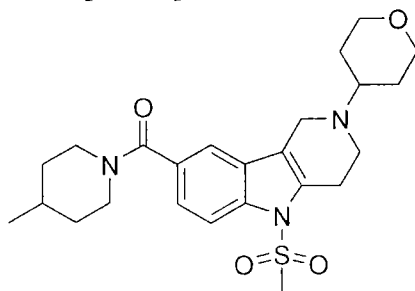
步骤 C: 2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



向 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(HCl 盐, 56 mg, 0.13 mmol)于无水二氯甲烷(4 mL)中的溶液中，

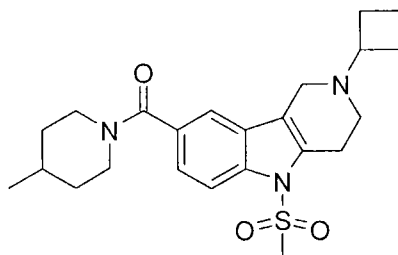
加入环戊酮(0.26 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.39 mmol)。将该混合物在室温搅拌过夜,用二氯甲烷(15 mL)稀释,用饱和 NaHCO_3 溶液(5 mL)洗涤,并用 Na_2SO_4 干燥。将该二氯甲烷溶液真空浓缩,残余物用反相 HPLC 纯化,得到所需产物的 TFA 盐(28 mg)。MS ($M+1$): 444.0。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.01 (d, $J=6.14$ Hz, 3 H), 1.15 (m, 1 H), 1.30 (m, 1 H), 1.59-1.78 (m, 5 H), 1.95 (m, 2 H), 2.10 (m, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 2.84 (m, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 3.28 (m, 1 H), 3.44 (m, 2 H), 3.61 (m, 2 H), 3.76 (m, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 4.05 (d, $J=14.23$ Hz, 1 H), 4.69 (m, 1 H), 4.76 (d, $J=14.23$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 8.01 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H)。

实施例 94. 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



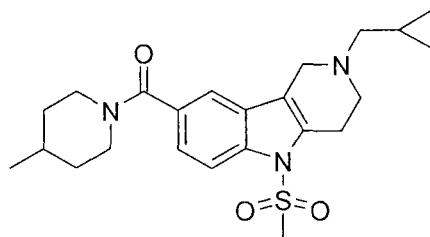
按照与实施例 93 步骤 C 相同的方法,由 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(HCl 盐, 56 mg, 0.13 mmol)和四氢-4*H*-吡喃-4-酮,制备标题化合物的 TFA 盐。MS ($M+1$): 460.0。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.01 (d, $J=6.14$ Hz, 3 H), 1.15 (m, 1 H), 1.28 (m, 1 H), 1.70 (m, 2 H), 1.83 (m, 1 H), 2.03 (m, 2 H), 2.12 (m, 2 H), 2.85 (m, 1 H), 3.10 (m, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 3.30 (m, 1 H), 3.51 (m, 3 H), 3.71 (m, 2 H), 3.87 (m, 1 H), 4.19 (m, 2 H), 4.66 (m, 2 H), 7.39 (d, $J=8.35$ Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 8.02 (d, $J=8.35$ Hz, 1 H)。

实施例 95. 2-环丁基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



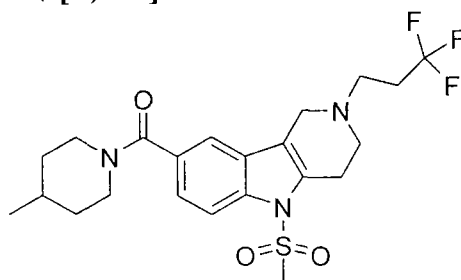
按照与实施例 93 步骤 C 相同的方法, 由 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚和环丁酮, 制备标题化合物的 TFA 盐。MS (*M*+1): 430.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.96 (d, *J*=6.45 Hz, 3 H), 1.04-1.27 (m, 2 H), 1.50-1.58 (m, 1 H), 1.64-1.74 (m, 1 H), 1.73-1.80 (m, 1 H), 1.85-1.99 (m, 2 H), 2.26-2.38 (m, 2 H), 2.41-2.52 (m, 2 H), 2.78-2.90 (m, 1 H), 3.05-3.14 (m, 1 H), 3.28-3.30 (m, 3 H), 3.32-3.57 (m, 3 H), 3.63-3.74 (m, 1 H), 3.75-3.82 (m, 1 H), 3.86-4.02 (m, 1 H), 4.12-4.22 (m, 1 H), 4.54-4.62 (m, 1 H), 4.64-4.75 (m, 1 H), 7.40 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 8.04 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)。

实施例 96. 2-(环丙基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



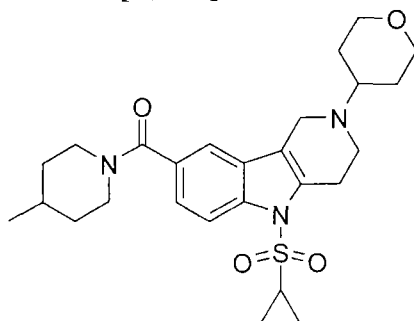
按照与实施例 93 步骤 C 相同的方法, 由 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚和环丙烷甲醛, 制备标题化合物。MS (*M*+1): 430.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.50 (d, *J*=4.10 Hz, 2 H), 0.78-0.87 (m, 2 H), 0.97 (d, *J*=6.45 Hz, 3 H), 1.06-1.34 (m, 3 H), 1.54-1.62 (m, 1 H), 1.64-1.74 (m, 1 H), 1.75-1.85 (m, 1 H), 2.78-2.90 (m, 1 H), 3.01-3.17 (m, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 3.27-3.30 (m, 2 H), 3.38-3.50 (m, 2 H), 3.51-3.62 (m, 1 H), 3.65-3.75 (m, 1 H), 3.91-4.02 (m, 1 H), 4.35-4.46 (m, 1 H), 4.55-4.63 (m, 1 H), 4.76-4.84 (m, 1 H), 7.41 (dd, *J*=8.59 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 8.05 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)。

实施例 97. 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

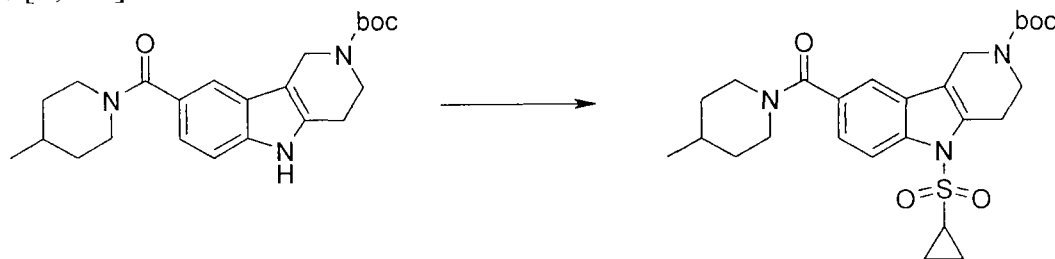


按照与实施例 93 步骤 C 相同的方法, 由 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚和 3,3,3-三氟丙醛, 制备标题化合物的 TFA 盐。MS (*M*+1): 472.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.96 (d, *J*=6.45 Hz, 3 H), 1.10-1.20 (m, 2 H), 1.54-1.87 (m, 2 H), 2.84-3.00 (m, 4 H), 3.01-3.16 (m, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 3.41-3.50 (m, 2 H), 3.64-3.72 (m, 4 H), 3.74-3.82 (m, 2 H), 4.55-4.66 (m, 2 H), 7.41 (d, *J*=8.59, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 8.04 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)。

实施例 98. 5-(环丙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

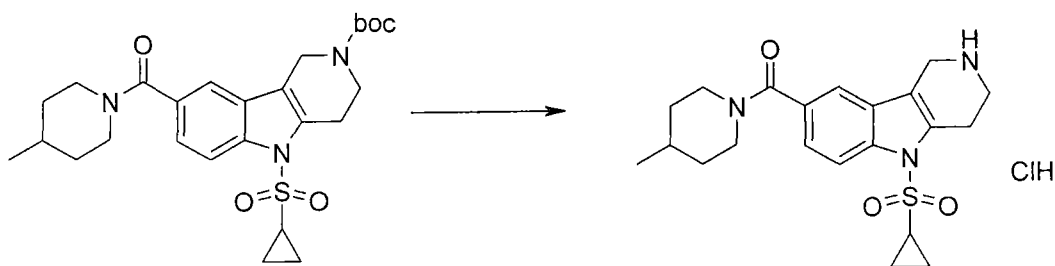


步骤 A: 5-(环丙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



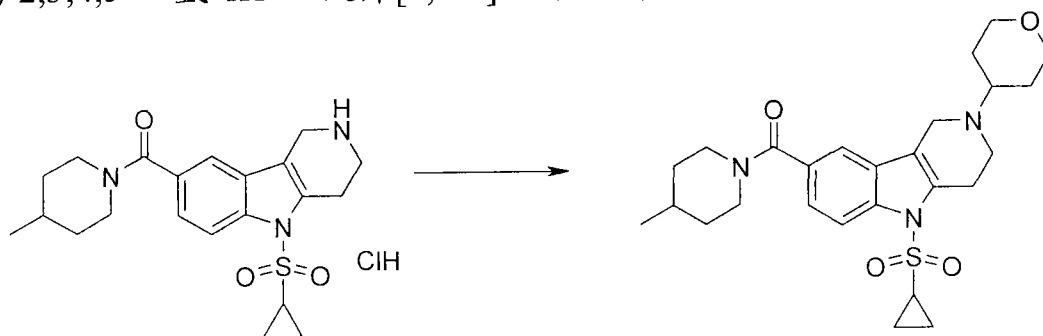
在 0℃和氮气氛围下, 向 2-(叔丁氧基羰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸(0.5 mmol)于无水 DMF(4 mL)中的溶液中, 整份地加入 60% NaH(1.0 mmol)。将该混合物在室温搅拌 30 分钟, 然后在室温缓慢地加入甲磺酰氯(1.0 mmol), 并将反应混合物在室温搅拌过夜。真空除去溶剂, 并将残余物溶于二氯甲烷(20 mL), 用水(10 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物, 其无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS (*M*+1): 502.07。

步骤 B: 5-(环丙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



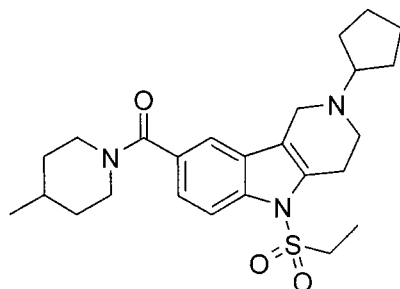
向粗 5-(环丙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(0.5 mmol)于二噁烷(3 mL)中的溶液中,加入 4*N* 的 HCl/二噁烷(2 mL)。将该溶液在室温搅拌 3 小时。真空除去溶剂,残余物无需进一步纯化即可使用。MS (*M*+1): 402.0。

步骤 C: 5-(环丙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备

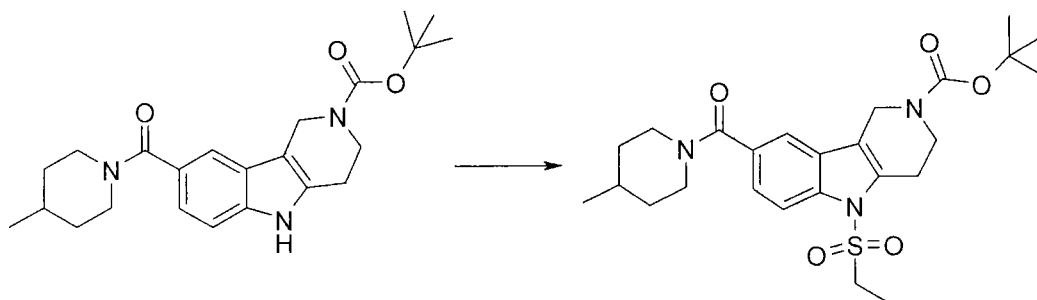


向粗 5-(环丙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚于无水二氯甲烷(4 mL)中的溶液中,加入四氢-4*H*-吡喃-4-酮(0.5 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(1.0 mmol)。将该混合物在室温搅拌过夜,用二氯甲烷(15 mL)稀释,用饱和 NaHCO₃ 溶液(5 mL)洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥。将该二氯甲烷溶液真空浓缩,残余物用反相 HPLC 纯化,得到所需产物的 TFA 盐(38 mg, 三步 13%)。MS (*M*+1): 486.0。 ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.01 (d, *J*=6.42 Hz, 3H), 0.97-1.09 (m, 2 H), 1.17 (m, 1H), 1.32 (m, 3 H), 1.70 (m, 2 H), 1.82 (m, 1 H), 2.03 (m, 2 H), 2.12 (m, 2 H), 2.60 (m, 1 H), 2.85 (m, 1 H), 3.22 (m, 3 H), 3.51 (m, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 3.75 (m, 2 H), 3.89 (m, 1 H), 4.19 (d, *J*=8.71 Hz, 2 H), 4.68 (m, 2 H), 7.36 (d, *J*=8.45 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 8.03 (d, *J*=8.45 Hz, 1 H)。

实施例 99. 2-环戊基-5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

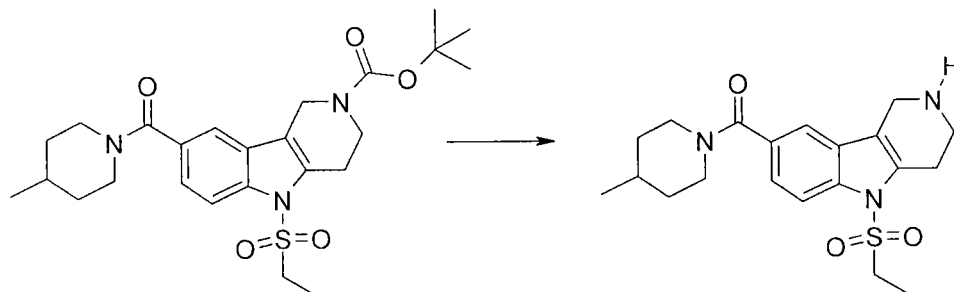


步骤 A: 5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



在室温和氮气氛下, 将 60% NaH(140 mg, 3.50 mmol)整份地加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(400 mg, 1.00 mmol)于 DMF(10 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟, 在室温加入乙基磺酰氯(0.12 mL, 1.27 mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 3 小时。真空除去溶剂, 将残余物溶于二氯甲烷并用水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗产物通过采用 5-75%CH₃CN 的反相 HPLC 纯化, 得到所需化合物的 TFA 盐(0.36 g, 73%)。MS (M+1) 490.4。

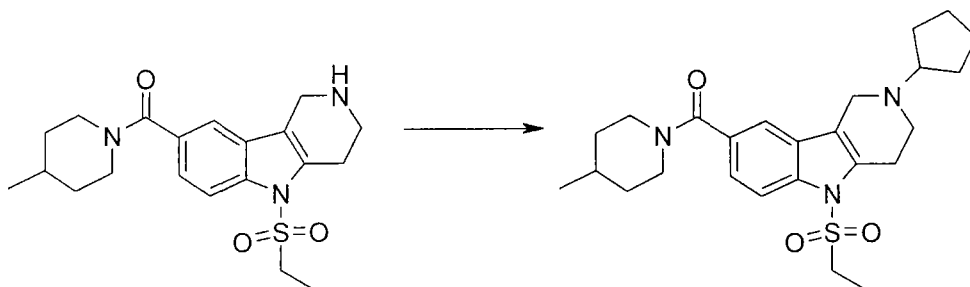
步骤 B: 5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



将 5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(0.36 g, 0.73 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 并将三氟乙酸(0.5 mL)加至反应混合物中。将该混合物在室温搅拌, 直至原料消失为止。真空除去过量的三氟乙酸, 得到所需产物的三氟乙酸盐形式。然后将该

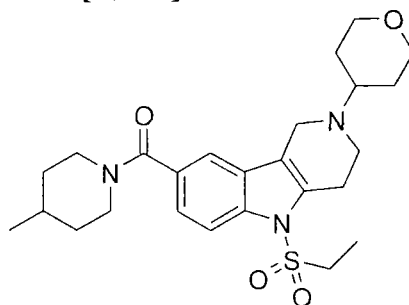
盐溶于甲醇(6 mL)并加入 MP 碳酸盐(1.52 g)。将该混合物搅拌 1 小时, 然后过滤并浓缩。然后在不需要进一步纯化的情况下, 将该游离胺用于下一步骤。
MS (M+1): 390.31。

步骤 C: 2-环戊基-5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



将三乙酰氧基硼氢化钠(60 mg, 0.28 mmol)加至 5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(71 mg, 0.18 mmol)和环戊酮(33 μ L, 0.37 mmol)于二氯甲烷(3 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌, 直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释并用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过制备型 HPLC (5-75% CH_3CN)进行纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(8.5 mg)。MS (M+1): 458.0。
 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ ppm 0.87 (d, $J=6.66$ Hz, 3 H), 0.94-1.16 (m, 2 H), 1.10 (t, $J=7.30$ Hz, 3 H), 1.44-1.54 (m, 1 H), 1.54-1.83 (m, 8 H), 2.14-2.27 (m, 2 H), 2.75 (t, $J=11.65$ Hz, 1 H), 3.00 (t, $J=11.65$ Hz, 1 H), 3.24-3.48 (m, 3 H), 3.39 (q, $J=7.34$ Hz, 2 H), 3.59 (d, $J=11.65$ Hz, 1 H), 3.67-3.75 (m, 1 H), 3.81-3.93 (m, 1 H), 4.29 (d, $J=14.59$ Hz, 1 H), 4.50 (d, $J=11.01$ Hz, 1 H), 4.68 (d, $J=14.08$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J=8.70$ Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.92 (d, $J=8.70$ Hz, 1 H)。

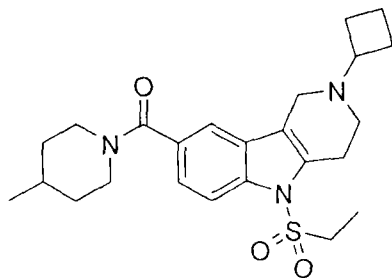
实施例 100. 5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



将三乙酰氧基硼氢化钠(60 mg, 0.28 mmol)加至 5-(乙基磺酰基)-8-[(4-

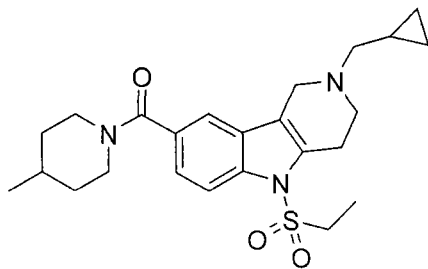
甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(72 mg, 0.18 mmol)和四氢-4*H*-吡喃-4-酮(34 μ L, 0.37 mmol)于二氯甲烷(3 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌,直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释,并用饱和的 NaHCO_3 溶液洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过制备型 HPLC(5-75% CH_3CN)进行纯化,得到所需产物的 TFA 盐,其为白色固体(18 mg)。MS ($M+1$): 474.0。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.89 (d, $J=6.40$ Hz, 3 H), 0.59-1.09 (m, 2 H), 1.13 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H), 1.47-1.76 (m, 3 H), 1.77-1.89 (m, 2 H), 2.08 (d, $J=12.29$ Hz, 2 H), 2.70-2.83 (m, 1 H), 2.96-3.08 (m, 1 H), 3.29-3.47 (m, 5 H), 3.42 (q, $J=7.25$ Hz, 2 H), 3.55-3.70 (m, 2 H), 3.85-4.00 (m, 1 H), 4.03 (dd, $J=11.65$, 4.48 Hz, 2 H), 4.34-4.70 (m, 3 H), 7.32 (d, $J=8.45$ Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.95 (d, $J=8.45$ Hz, 1 H)。

实施例 101. 2-环丁基-5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



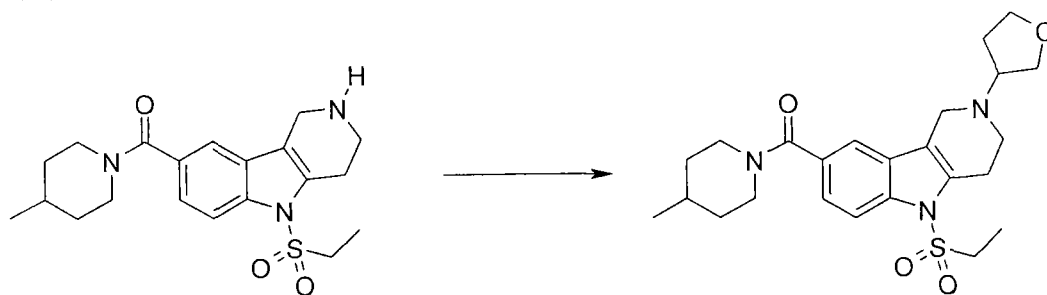
将三乙酰氧基硼氢化钠(100 mg, 0.47 mmol)加至 5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚·TFA(90 mg, 0.23 mmol)和环丁酮(38 μ L, 0.51 mmol)于二氯甲烷(2 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌,直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释,并用饱和的 NaHCO_3 溶液洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过制备型 HPLC(5-75% CH_3CN)进行纯化,得到所需产物的 TFA 盐(24 mg)。MS ($M+1$): 444.0。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.97 (d, $J=6.25$ Hz, 3 H), 1.01-1.31 (m, 2 H), 1.15 (t, $J=7.32$ Hz, 2 H), 1.53-1.90 (m, 4 H), 1.97 (q, $J=9.96$ Hz, 1 H), 2.24-2.38 (m, 2 H), 2.57-2.71 (m, 2 H), 2.73-2.88 (m, 1 H), 2.93-3.12 (m, 2 H), 3.23 (q, $J=6.58$ Hz, 2 H), 3.28-3.40 (m, 1 H), 3.40-3.86 (m, 5 H), 4.54-4.73 (m, 2 H), 7.32 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.94 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H)。

实施例 102. 2-(环丙基甲基)-5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



将三乙酰氧基硼氢化钠(100 mg, 0.47 mmol)加至 5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚·TFA(90 mg, 0.23 mmol)和环丙烷甲醛(38 μ L, 0.51 mmol)于二氯甲烷(2 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌,直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释,并用饱和的 NaHCO_3 溶液洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过制备型 HPLC(5-75% CH_3CN)进行纯化,得到所需产物的 TFA 盐(11 mg)。
 MS ($M+1$): 444.0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.46 (d, $J=3.71$ Hz, 2 H), 0.76-0.87 (m, 2 H), 0.82 (m, 2 H), 0.97 (d, $J=6.45$ Hz, 3 H), 1.05-1.31 (m, 2 H), 1.17 (t, $J=7.32$ Hz, 3 H), 1.55 -1.86 (m, 3 H), 2.57-2.90 (m, 1 H), 2.93-3.17 (m, 2 H), 3.17-3.44 (m, 4 H), 3.60-3.43 (m, 1 H), 3.63-3.79 (m, 1 H), 3.88-4.01 (m, 1 H), 4.09 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H), 4.66 (bs, 1 H), 4.78 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.95 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H)。

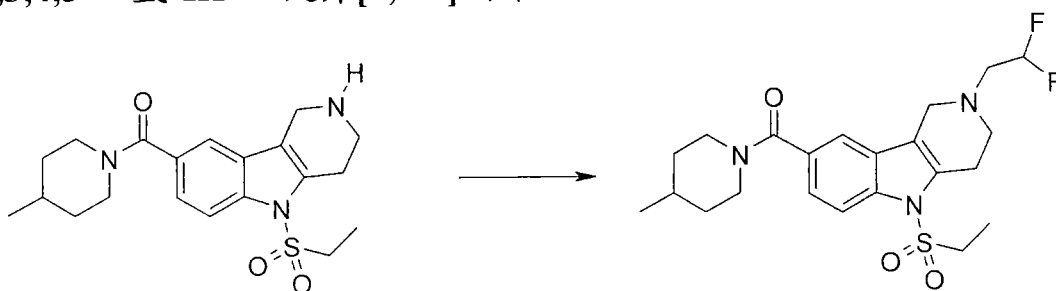
实施例 103. 5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



按照类似于实施例 94 步骤 C 的方法,由 5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚·TFA 和二氢呋喃-3(2*H*)-酮,制备标题化合物。MS ($M+1$): 459.98. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.99 (d, $J=6.44$ Hz, 3 H), 1.07-1.19 (m, 2 H), 1.21 (t, $J=7.32$ Hz, 3 H), 1.45-1.92 (m, 3 H), 2.21-2.43 (m, 1 H), 2.42-2.62 (m, 1 H), 2.74-2.96 (m, 1 H), 3.00-3.20 (m, 1 H), 3.38-3.56 (m, 4 H), 3.58-3.85 (m, 2 H), 3.65 (s, 1 H), 3.79 (q, $J=8.01$ Hz, 2 H), 3.95 (dd, $J=10.94, 6.05$ Hz, 1 H), 4.02-4.19 (m, 1 H), 4.19-4.38 (m, 2 H),

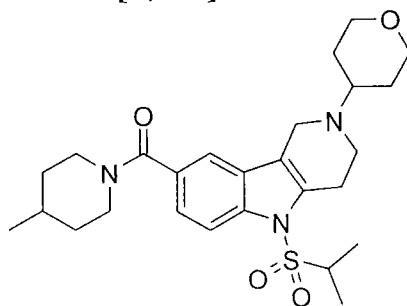
4.60 (s, 2 H), 7.41 (dd, $J=8.59$, 1.56 Hz, 1 H), 7.64 (d, $J=1.17$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H)。C₂₄H₃₃N₃O₄S·2C₂HF₃O₂·0.5H₂O 的分析计算值: C, 48.27; H, 5.21; N, 6.03。实测值: C, 48.44; H, 4.81; N, 6.01。

实施例 104. 2-(2,2-二氟乙基)-5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶

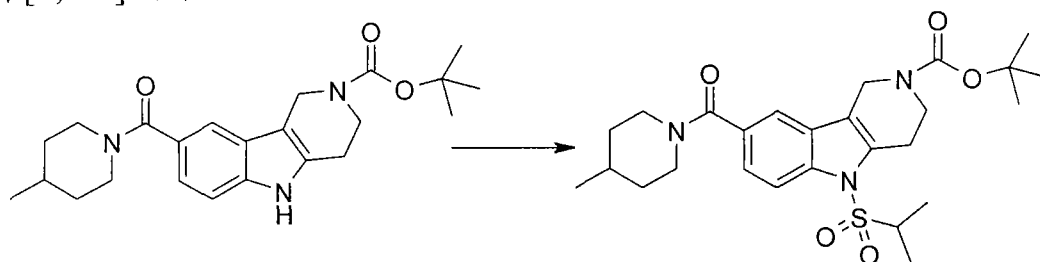


将 5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 TFA 盐(0.179 mmol), K₂CO₃ (110 mg, 0.797 mmol) 于 DMF(2.5 mL) 中的混合物真空脱气, 然后用氮气吹洗, 重复脱气和吹洗过程三次, 然后加入 1,1-二氟-2-碘乙烷(50 μ L)。将该混合物在 140℃ 于密封管中加热 2 小时, 使之冷却至室温, 用二氯甲烷(50 mL)和水(5 mL)稀释。将该混合物搅拌 10 分钟, 经过 10 g 预填充的 Hydromatrix 筒。除去溶剂得到粗产物, 其通过制备型 HPLC(10-70%CH₃CN)纯化, 得到标题化合物的 TFA 盐(31 mg)。MS ($M+1$): 454.0。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.99 (d, $J=6.40$ Hz, 3 H), 1.04-1.17 (m, 2 H), 1.22 (t, $J=7.30$ Hz, 3 H), 1.53-1.64 (m, 1 H), 1.65-1.75 (m, 1 H), 1.75-1.88 (m, 1 H), 2.79-2.93 (m, $J=8.96$ Hz, 1 H), 3.04-3.19 (m, 1 H), 3.41 (s, 2 H), 3.49 (q, $J=7.30$ Hz, 2 H), 3.64-3.86 (m, 5 H), 4.54 (s, 2 H), 4.61 (d, $J=11.78$ Hz, 1 H), 6.46 (dt, $J=53.89$, 3.07 Hz, 1 H), 7.40 (dd, $J=8.45$, 1.41 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 8.05 (d, $J=8.45$ Hz, 1 H)。

实施例 105. 5-(异丙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶

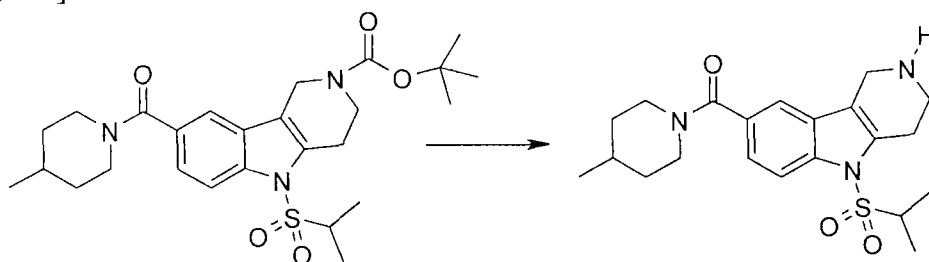


步骤 A: 5-(异丙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-

吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备

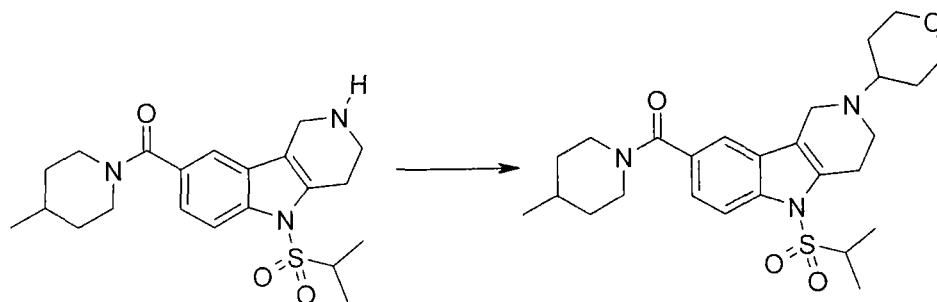
在室温和氮气氛围下，将 60% NaH(56 mg, 1.40 mmol)整份地加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(150 mg, 0.38 mmol)于 DMF(6 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟，加入丙烷-2-磺酰氯(55 μ L, 0.49 mmol)，并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂，并将残余物溶于二氯甲烷，用水洗涤，用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物，其通过制备型 HPLC(5-75%CH₃CN)纯化，得到所需产物(50 mg)。MS (*M*+1): 504.4。

步骤 B: 5-(异丙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



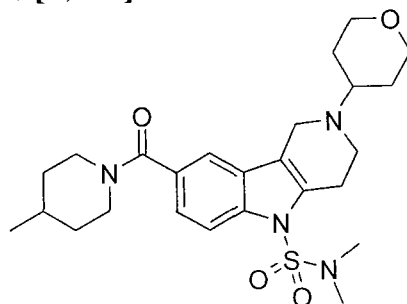
将 5-(异丙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(50 mg, 0.08 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)，并将三氟乙酸(0.2 mL)加至反应混合物中。搅拌该混合物，直至原料消失为止。真空除去过量的三氟乙酸，得到粗产物的三氟乙酸盐形式(47 mg)。MS (*M*+1+CH₃CN): 445.40。然后将该盐用 MP 碳酸盐中和：将 0.18 g MP 碳酸盐加至上述盐于 MeOH(1 mL)中的溶液中并将该混合物搅拌 1 小时，然后过滤并浓缩。

步骤 C: 5-(异丙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

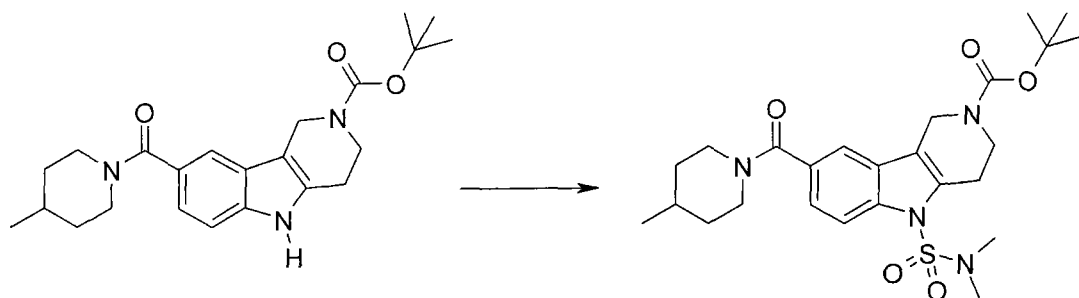


将三乙酰氧基硼氢化钠(37 mg, 0.17 mmol)加至 5-(异丙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(47 mg, 0.12 mmol)和四氢-4H-吡喃-4-酮(13 μ L, 0.14 mmol)于二氯甲烷(3 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌, 直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释, 并用饱和的 NaHCO_3 溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过制备型 HPLC(5-75% CH_3CN)进行纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(8 mg)。MS ($M+1$): 488.0. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.88 (d, $J=6.66$ Hz, 3 H), 0.93-1.23 (m, 3 H) 1.18 (d, $J=6.40$ Hz, 6 H), 1.44-1.55 (m, 1 H), 1.55-1.64 (m, 1 H), 1.65-1.74 (m, 1 H), 1.77-1.88 (m, 2 H), 2.07 (d, $J=11.01$ Hz, 2 H), 2.69-2.81 (m, 1 H), 3.01 (t, $J=12.29$ Hz, 2 H), 3.27-3.50 (m, 2 H), 3.40 (t, $J=11.65$ Hz, 2 H), 3.53-3.67 (m, 3 H), 4.02 (dd, $J=11.65$, 4.22 Hz, 2 H), 4.33-4.72 (m, 2 H), 4.51 (d, $J=10.75$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J=8.70$ Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.92 (d, $J=8.70$ Hz, 1 H)。

实施例 106. *N,N*-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-磺酰胺

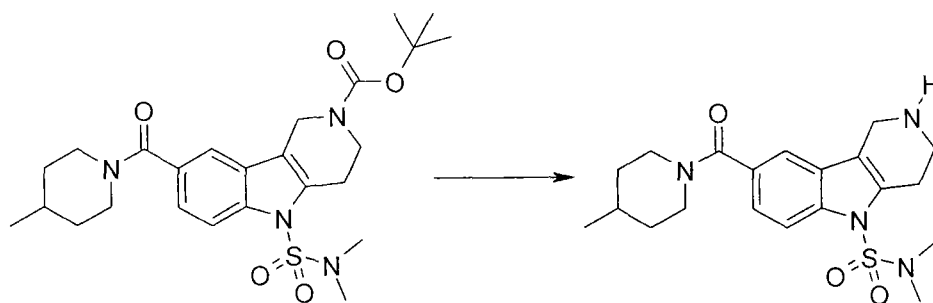


步骤 A: 5-[(二甲基氨基)磺酰基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



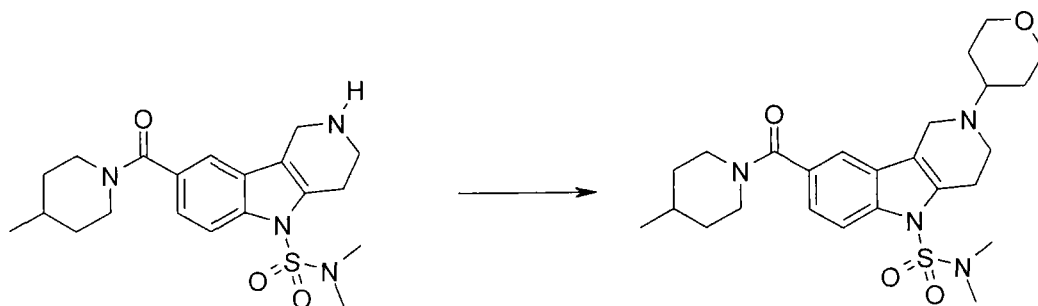
在室温和氮气氛下，将 60% NaH(463 mg, 11.6 mmol)整份地加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(823 mg, 2.07 mmol)于 DMF(20 mL)中的悬浮液中。将该混合物在室温搅拌 1 小时，然后在室温滴加二甲基氨基磺酰氯(1.10g, 7.69 mmol)，并将反应混合物在室温搅拌 2 小时，用 1N NaOH (6 mL)淬灭。真空除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷，用水洗涤，用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物(1.04 g)，其没有纯化就用于下一步骤。MS (M+1): 505.0。

步骤 B: *N,N*-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-磺酰胺 TFA 盐的制备



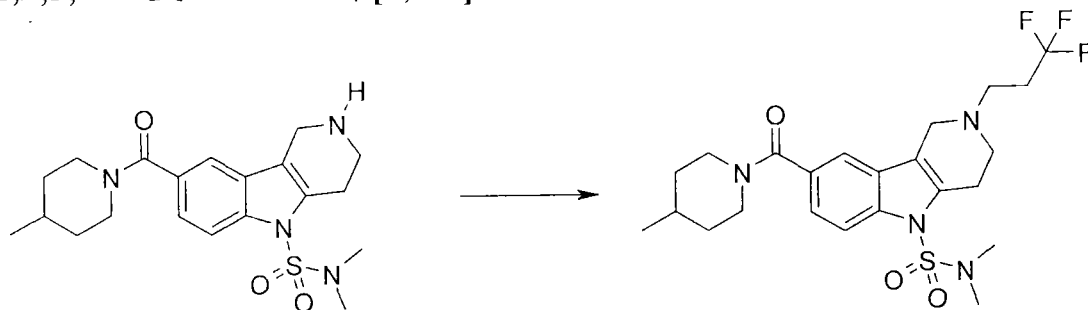
将步骤 A 的 5-[(二甲基氨基)磺酰基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(1.01 g, 2.00 mmol)溶于 TFA(10 mL)，并将该混合物在室温搅拌 1 小时，然后真空除去 TFA，残余物与甲醇共蒸发，得到粗产物(1.60 g)。将粗产物溶于水-乙腈并冻干，得到标题化合物的 TFA 盐(1.07 g)。

步骤 C: *N,N*-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-磺酰胺的制备



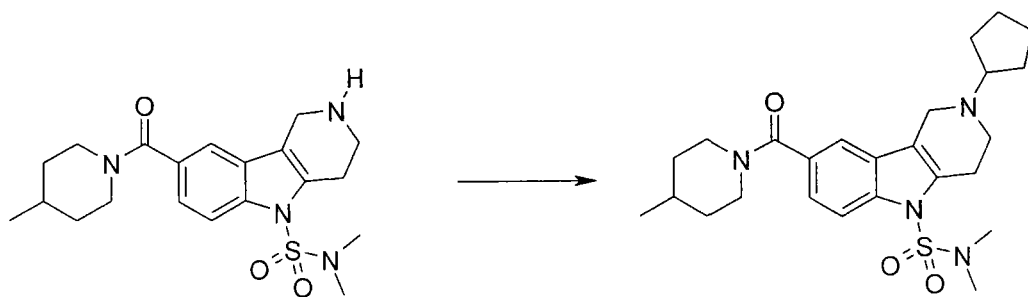
利用类似于实施例 93 步骤 C 中所述的方法, 由 *N,N*-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-磺酰胺 TFA 盐和四氢-4-吡喃酮, 制备标题化合物。MS (*M*+1): 489.0. ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.01 (t, *J*=6.91 Hz, 3 H), 1.06-1.33 (m, 2 H), 1.61 (s, 1 H), 1.73 (s, 1 H), 1.82 (s, 1 H), 1.89-2.03 (m, 2 H), 2.11-2.29 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 2.91 (s, 3H), 3.14 (s, 1 H), 3.37-3.65 (m, 6 H), 3.67-3.81 (m, 2 H), 3.95-4.10 (m, 1 H), 4.11-4.20 (m, 2 H), 4.53 (s, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 7.37-7.47 (m, 1 H), 7.65(7.67) (s, 1 H), 8.09 (8.10)(d, *J*=8.32 Hz, 1 H)。

实施例 107. *N,N*-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(3,3,3-三氟丙基)-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-磺酰胺



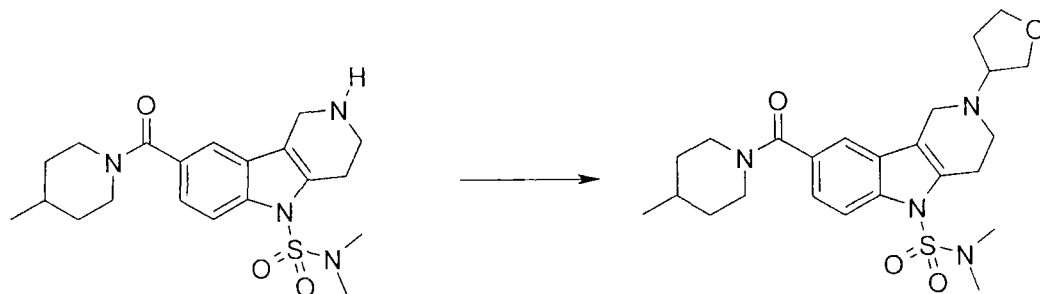
利用类似于实施例 93 步骤 C 中所述的方法, 由 *N,N*-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-磺酰胺 TFA 盐和 3,3,3-三氟丙醛, 制备标题化合物。MS (*M*+1): 501.0. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.96 (d, *J*=6.25 Hz, 3 H), 1.04-1.36 (m, 2 H), 1.48-1.86 (m, 3 H), 2.85 (s, 6 H), 2.86-3.17 (m, 4 H), 3.44 (t, *J*=5.86 Hz, 2 H), 3.59-3.86 (m, 5 H), 4.59 (s, 3 H), 7.37 (dd, *J*=8.59, 1.17 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J*=1.17 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)。

实施例 108. 2-环戊基-*N,N*-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-磺酰胺



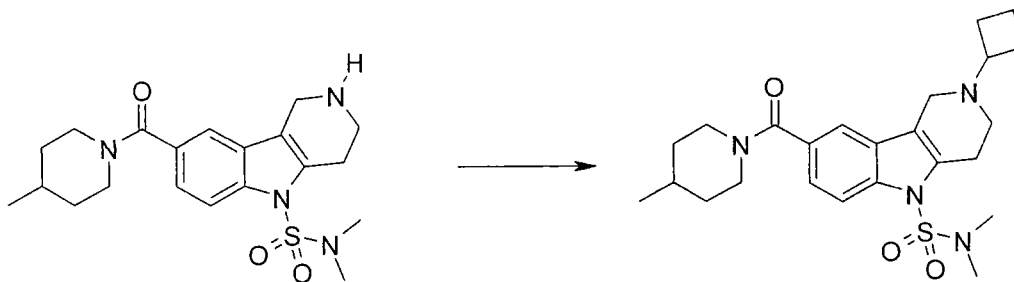
利用类似于实施例 93 步骤 C 中所述的方法, 由 *N,N*-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-磺酰胺 TFA 盐和环戊酮, 制备标题化合物。MS (*M*+1): 473.01。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.96 (d, *J*=6.64 Hz, 3 H), 1.02-1.30 (m, 2 H), 1.49-1.96 (m, 9 H), 2.22-2.36 (m, 2 H), 2.79-2.90 (m, 1 H), 2.85 (s, 6 H), 2.97-3.17 (m, 1 H), 3.32-4.03 (m, 6 H), 4.32-4.81 (m, 3 H), 7.36 (dd, *J*=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 7.62 (dd, *J*=1.56, 0.78 Hz, 1 H), 8.04 (dd, *J*=8.59, 0.78 Hz, 1 H)。C₂₅ H₃₆ N₄ O₃ S·1.25C₂ H F₃ O₂·H₂O 的分析计算值: C, 52.16; H, 6.25; N, 8.84。实测值: C, 52.14; H, 6.46; N, 8.51。

实施例 109. *N,N*-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢呋喃-3-基)-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-磺酰胺



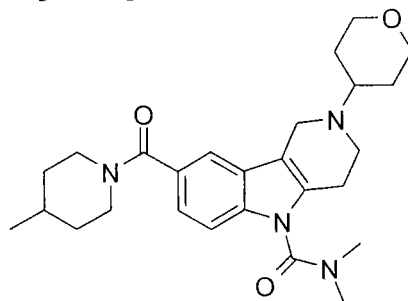
利用类似于实施例 93 步骤 C 中所述的方法, 由 *N,N*-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-磺酰胺 TFA 盐和二氢呋喃-3(2*H*)-酮, 制备标题化合物的 TFA 盐。MS (*M*+1): 475.02。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.97 (d, *J*=6.64 Hz, 3 H), 1.04-1.29 (m, 2 H), 1.50-1.87 (m, 3 H), 2.22-2.38 (m, 1 H), 2.43-2.59 (m, 1 H), 2.80 (d, *J*=0.78 Hz, 1 H), 2.84-2.87 (m, 6 H), 2.99-3.17 (m, 1 H), 3.38-3.51 (m, 2 H), 3.63-3.84 (m, 4 H), 3.93 (dd, *J*=11.13, 6.05 Hz, 1 H), 4.09-4.18 (m, 1 H), 4.19-4.33 (m, 2 H), 4.43-4.75 (m, 3 H), 7.37 (dd, *J*=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J*=1.56 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)。

实施例 110. 2-环丁基-*N,N*-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-磺酰胺

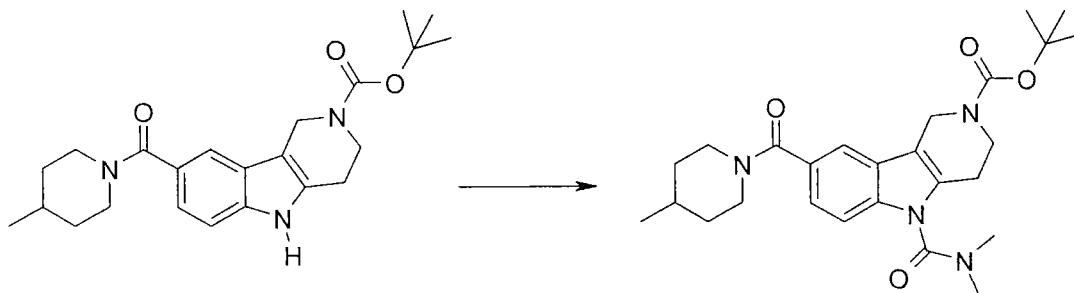


利用类似于实施例 93 步骤 C 中所述的方法, 由 *N,N*-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-磺酰胺 TFA 盐和环丁酮, 制备标题化合物。MS (*M*+1): 459.01。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.96 (d, *J*=6.64 Hz, 3 H), 1.00-1.29 (m, 2 H), 1.41-2.05 (m, 5 H), 2.13-2.56 (m, 4 H), 2.69-2.96 (m, 1 H), 2.85 (s, 6 H), 2.95-3.19 (m, 1 H), 3.30-3.53 (m, 3 H), 3.58-4.01 (m, 3 H), 4.05-4.29 (m, 1 H), 4.35-4.79 (m, 2 H), 7.36 (dd, *J*=8.01, 1.17 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J*=1.17 Hz, 1 H), 8.04 (d, *J*=8.01 Hz, 1 H)。C₂₄H₃₄N₄O₃·1.75C₂HF₃O₂ 的分析计算值: C, 50.18; H, 5.47; N, 8.51。实测值: C, 50.00; H, 4.33; N, 8.09。

实施例 111. *N,N*-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-甲酰胺

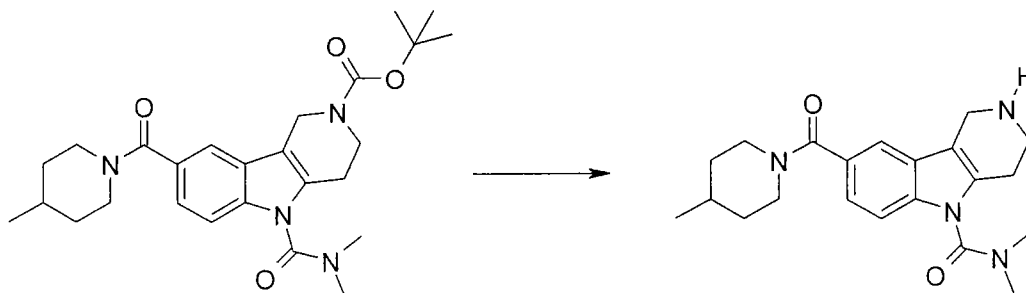


步骤 A: 5-[(二甲基氨基)羰基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



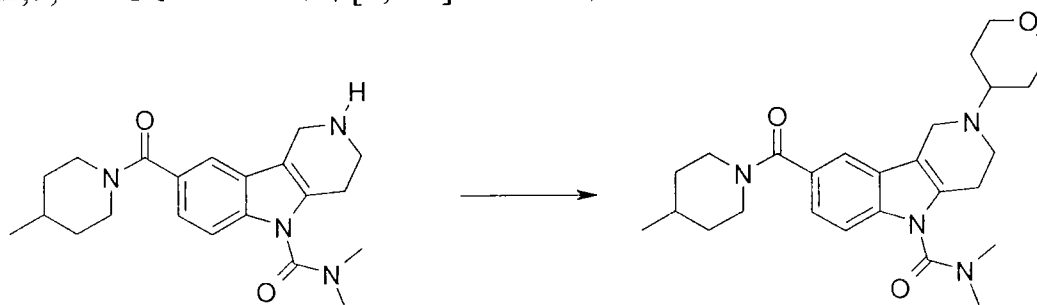
按照类似于实施例 105 步骤 A 的方法, 由 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯和二甲基氨基甲酰氯, 制备标题化合物。MS (*M*+1): 469.10。

步骤 B: *N,N*-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-5-甲酰胺 TFA 盐



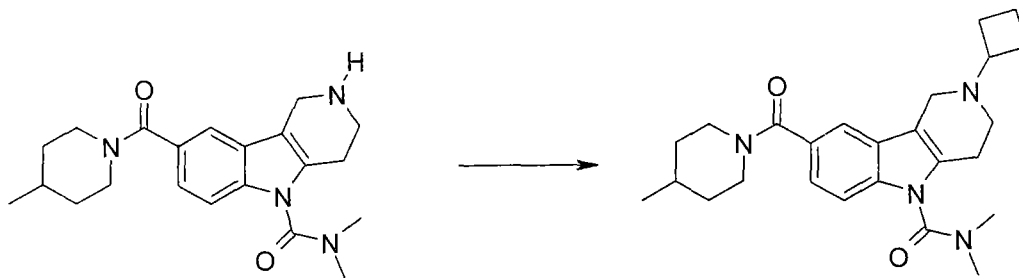
按照类似于实施例 93 步骤 B 的方法, 由 5-[(二甲基氨基)羰基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸叔丁酯和 TFA/二氯甲烷, 制备标题化合物的 TFA 盐。MS (*M*+1): 369.1。

步骤 C: *N,N*-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-5-甲酰胺的制备



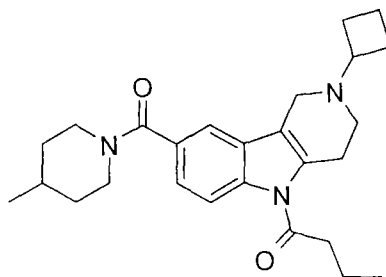
按照类似于实施例 93 步骤 C 的方法, 由 *N,N*-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-5-甲酰胺 TFA 盐和四氢-4-吡喃酮, 制备标题化合物的 TFA 盐。MS (*M*+1): 453.1。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.01 (d, *J*=6.66 Hz, 3 H), 1.08-1.31 (m, 2 H), 1.58-1.88 (m, 3 H), 1.89-2.02 (m, 2 H), 2.20 (d, *J*=11.26 Hz, 2 H), 2.89 (s, 1 H), 3.02-3.18 (m, 2 H), 3.10 (s, 6 H), 3.23-3.40 (m, 1 H), 3.50-3.56 (t, *J*=11.52 Hz, 2 H), 3.54-3.65 (m, 1 H), 3.69-3.87 (m, 2 H), 4.02 (s, 1 H), 4.15 (dd, *J*=11.26, 4.10 Hz, 2 H), 4.47-4.80 (m, 3 H), 7.39 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H)。C₂₆H₃₆N₄O₃·1.75C₂HF₃O₂ 的分析计算值: C, 54.33; H, 5.83; N, 8.59。实测值: C, 54.42; H, 5.81; N, 8.42。

实施例 112. 2-环丁基-*N,N*-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-5-甲酰胺

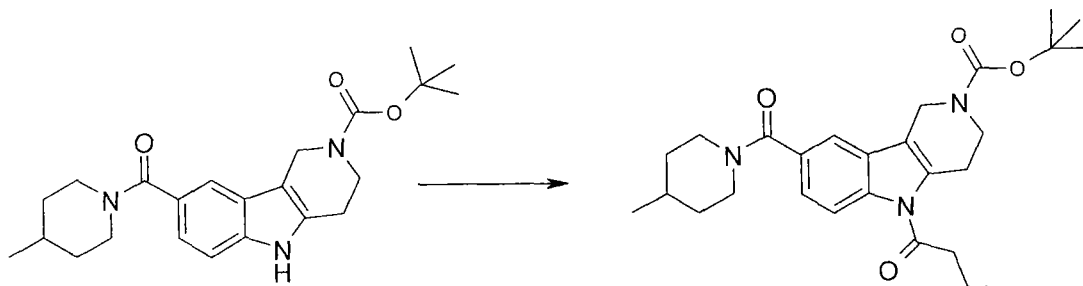


按照类似于实施例 111 的方法, 由 *N,N*-二甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-甲酰胺 TFA 盐和环丁酮, 制备标题化合物的 TFA 盐。MS ($M+1$): 423.0 ($M+1$)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.97 (d, $J = 6.45$ Hz, 3H), 1.04-1.33 (m, 2H), 1.36-2.07 (m, 5H), 2.18-2.57 (m, 4H), 2.73-2.96 (m, 1H), 2.95-3.16 (m, 2H), 3.06 (s, 6H), 3.16-3.43 (m, 2H), 3.65-3.85 (m, 2H), 3.86-4.03 (m, 1H), 4.08-4.27 (m, 1H), 4.48-4.78 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 0.98$, 8.40, 1H), 7.42 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 0.98$ Hz, 1H)。

实施例 113. 5-丁酰基-2-环丁基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



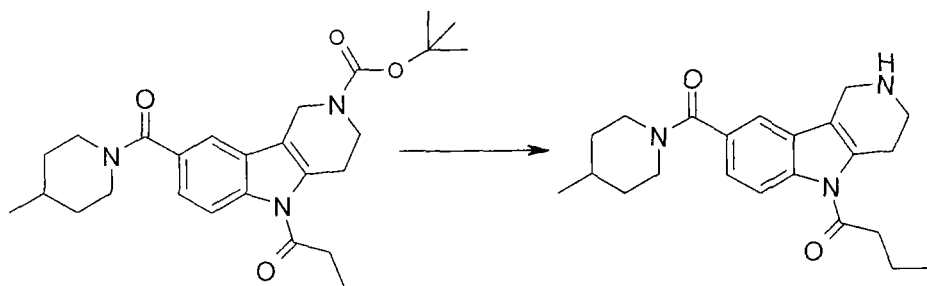
步骤 A: 5-丁酰基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯



在室温和氮气氛围下, 将 60% NaH(58 mg, 1.45 mmol)整份地加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(400 mg, 1 mmol)于 DMF(10 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 1 小时, 在 -20°C 滴加丁酰氯(0.12 mL, 1.20 mmol), 并使反应混合物升温至室温。真空除去

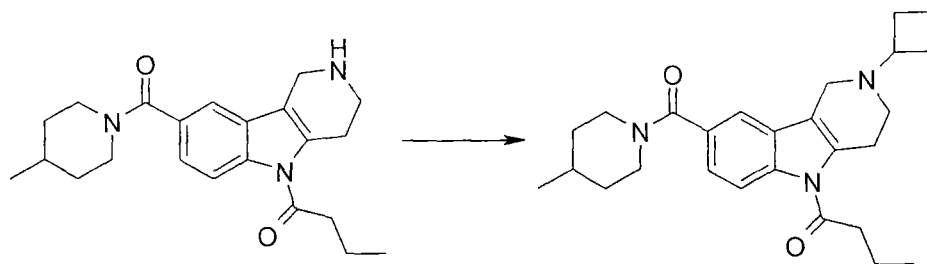
溶剂，并将残余物溶于二氯甲烷，用水洗涤，用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物，其提供给制备型 HPLC(5-80%CH₃CN)纯化，得到标题化合物(363 mg, 62%)。MS (M+1): 468.4。

步骤 B: 5-丁酰基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



将 5-丁酰基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯溶于二氯甲烷(8 mL)，并将三氟乙酸(0.8 mL)加至反应混合物中。搅拌该混合物，直至原料消失为止。真空除去过量的三氟乙酸，得到粗产物。MS (M+1): 368.5。然后将该盐用 MP 碳酸盐中和：将 1.5 g MP 碳酸盐加至上述盐于 MeOH(6 mL)中的溶液中并将该混合物搅拌 1 小时，然后过滤并浓缩。

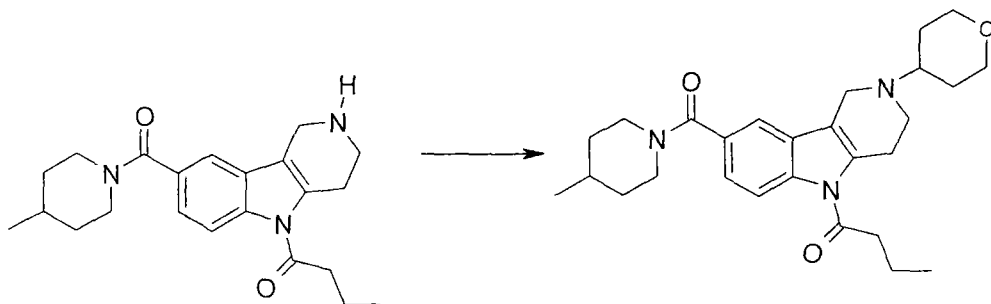
步骤 C: 5-丁酰基-2-环丁基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



将三乙酰氧基硼氢化钠(51 mg, 0.24 mmol)加至 5-丁酰基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(59 mg, 0.16 mmol)和环丁酮(24 μ L, 0.32 mmol)于二氯甲烷(2 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌，直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释，并用饱和的 NaHCO₃ 溶液洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。通过制备型 HPLC (5-75%CH₃CN)进行纯化，得到所需产物的 TFA 盐(34.5 mg)。MS (M+1): 422.0。 ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.96 (d, *J*=6.66 Hz, 3 H), 1.02-1.18 (m, 1 H), 1.15-1.32 (m, 1 H), 1.07 (t, *J*=7.30 Hz, 3 H), 1.51-1.72 (m, 2 H),

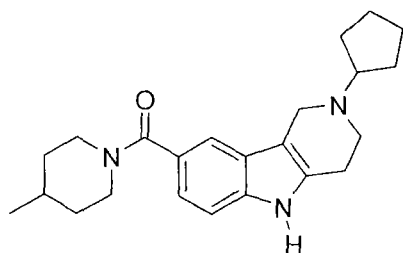
1.73-1.90 (m, 4 H), 1.96 (q, $J=9.81$ Hz, 1 H), 2.75-2.39 (m, 2 H), 2.47-2.67 (m, 2 H), 2.75-3.04 (m, 4 H), 3.11-3.22 (m, 1 H), 3.24-3.39 (m, 1 H), 3.42-3.55 (m, 1 H), 3.56-3.76 (m, 3 H), 3.81-3.93 (m, 1 H), 4.52-4.71 (m, 2 H), 7.23-7.32 (m, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.82 (d, $J=8.19$ Hz, 1 H)。

实施例 114. 5-丁酰基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

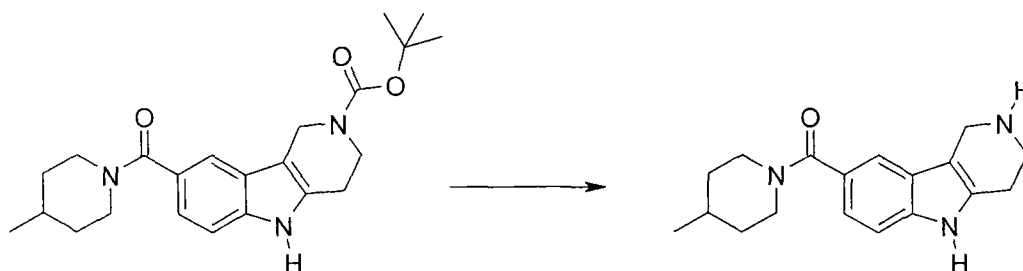


将三乙酰氧基硼氢化钠(70 mg, 0.33 mmol)加至 5-丁酰基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(80 mg, 0.22 mmol)和四氢-4H-吡喃-4-酮(40 μ L, 0.43 mmol)于二氯甲烷(3 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌, 直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释, 并用饱和的 NaHCO_3 溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过制备型 HPLC(5-75% CH_3CN)进行纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(40 mg)。MS ($M+1$): 452.0. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.98 (d, $J=6.40$ Hz, 3 H), 1.06-1.15 (m, 1 H), 1.08 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H), 1.81-1.31 (m, 1 H), 1.55-1.73 (m, 2 H), 1.74-1.84 (m, 1 H), 1.85-1.90 (m, 2 H), 1.95-2.15 (m, 2 H), 2.44-2.91 (m, 6 H), 2.96 (t, $J=7.17$ Hz, 2 H), 2.93-3.11 (m, 1 H), 3.24-3.39 (m, 1 H), 3.45 (t, $J=11.65$ Hz, 3 H), 3.76-3.88 (m, 1 H), 4.10-4.28 (m, 1 H), 4.15 (dd, $J=11.65$, 3.71 Hz, 2 H), 4.53-4.74 (m, 2 H), 7.34 (d, $J=8.70$ Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.88 (d, $J=8.70$ Hz, 1 H)。

实施例 115. 2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

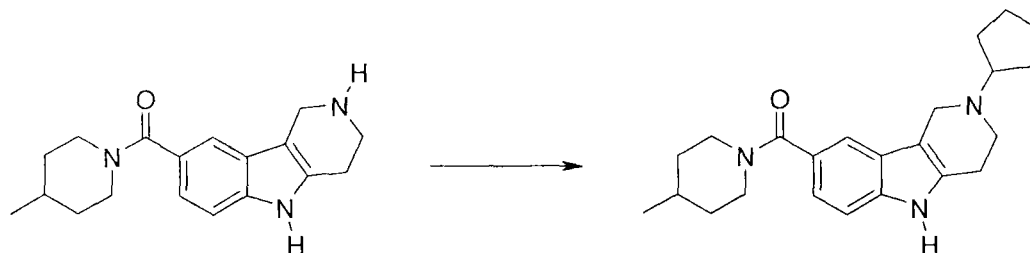


步骤 A: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



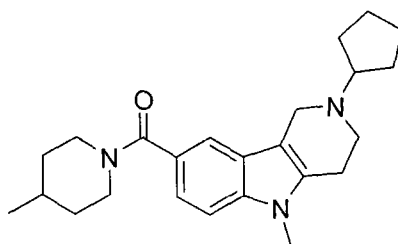
在室温, 向 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(100 mg, 0.25 mmol)于甲醇(1 mL)中的溶液中, 加入 HCl 于醚中的溶液(2M, 3 mL)。搅拌该混合物, 直至观察不到任何原料为止, 然后减压浓缩。然后将该盐用 MP 碳酸盐中和: 将 0.51 g MP 碳酸盐加至上述盐的 MeOH 溶液(2 mL)中, 并将该混合物搅拌 1 小时, 然后过滤并浓缩。

步骤 B: 2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备

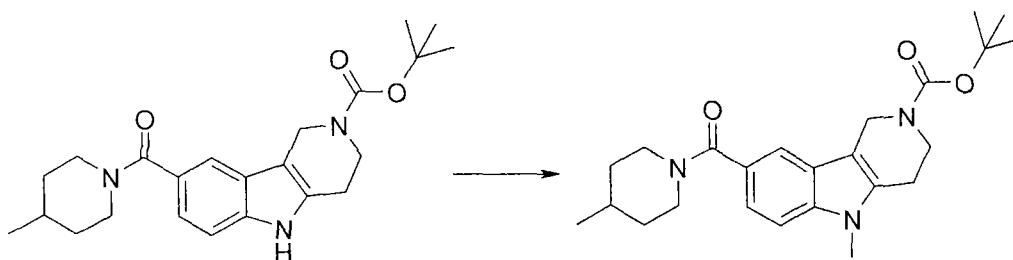


将三乙酰氧基硼氢化钠(15 mg, 0.24 mmol)加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(50 mg, 0.17 mmol)和环戊酮(30 μ L, 0.34 mmol)于二氯甲烷(2 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌, 直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释, 并用饱和的 NaHCO_3 溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过制备型 HPLC(5-75% CH_3CN)进行纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(15 mg)。MS ($M+1$): 366.0。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.95 (d, $J=6.44$ Hz, 3 H), 0.99-1.35 (m, 2 H), 1.44-2.22 (m, 12 H), 2.57-3.17 (m, 4 H), 2.83 (d, $J=15.82$ Hz, 1 H), 3.44-3.72 (m, 3 H), 3.90 (d, $J=15.82$ Hz, 1 H), 4.15-4.36 (m, 1 H), 4.52-4.70 (m, 1 H), 6.89-7.23 (m, 3 H)。

实施例 116. 2-环戊基-5-甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

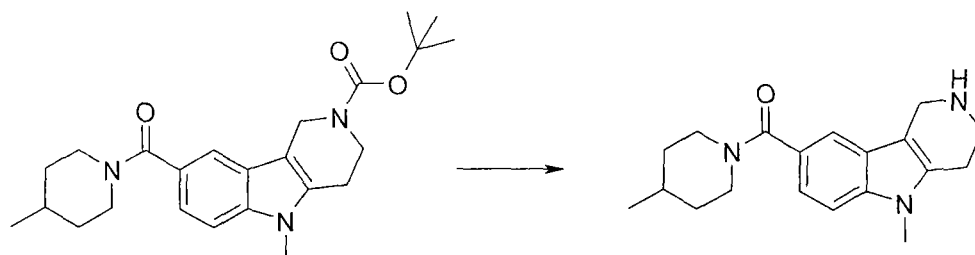


步骤 A: 5-甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯



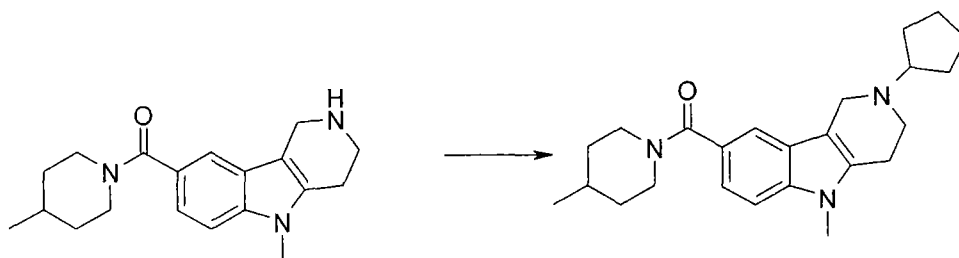
在室温和氮气氛围下，将 60% NaH(74 mg, 1.85 mmol)整份地加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(200 mg, 0.503 mmol)于 DMF(5 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟，在室温加入碘甲烷(62 μ L, 0.99 mmol)，并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂，残余物溶于二氯甲烷，用水洗涤，用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物。MS (*M*+1): 412.1。

步骤 B: 5-甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



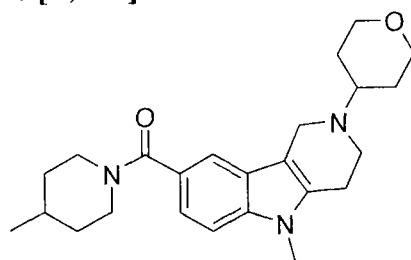
在室温，向粗 5-甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯于 MeOH(3 mL)中的混合物中，加入饱和的 HCl 于醚中的溶液(2*M*, 2 mL)。搅拌该混合物，直至原料消失为止。除去溶剂得到所需产物的盐酸盐形式。MS (*M*+1): 312.3。

步骤 C: 2-环戊基-5-甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



将三乙酰氧基硼氢化钠(136 mg, 0.64 mmol)加至 5-甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(133 mg, 0.35 mmol)和环戊酮(76 μ L, 0.86 mmol)于二氯甲烷(3 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌, 直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释, 并用饱和的 NaHCO_3 溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。粗产物通过制备型 HPLC (5-75% CH_3CN)进行纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(46.6 mg)。MS ($M+1$): 380.0. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.98 (d, $J=6.40$ Hz, 3 H), 1.56-1.71 (m, 4 H), 1.84 -1.94 (m, 2 H), 2.01-2.17 (m, 5 H), 2.93-3.18 (m, 6 H), 3.36-3.46 (m, 2 H), 3.53-3.63 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.72-3.85 (m, 1 H), 3.93 (dd, $J=11.14$, 4.99 Hz, 1 H), 4.17 (d, $J=14.34$ Hz, 1 H), 4.74 (d, $J=14.34$ Hz, 1 H), 7.13-7.38 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H)。

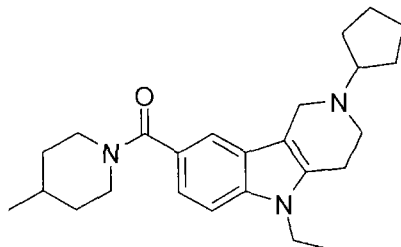
实施例 117. 5-甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



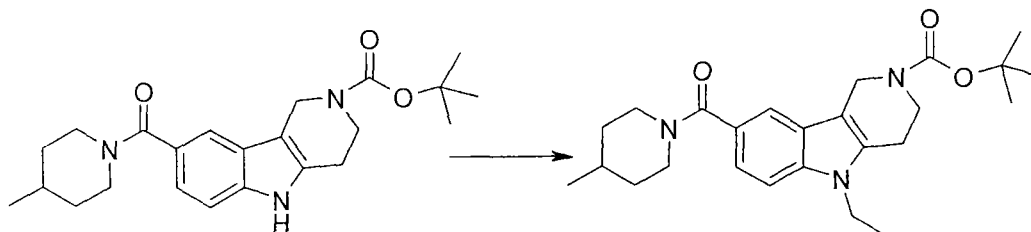
将三乙酰氧基硼氢化钠(85 mg, 0.40 mmol)加至 5-甲基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(80 mg, 0.25 mmol)和四氢-4*H*-吡喃-4-酮(47 μ L, 0.51 mmol)于二氯甲烷(3 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌, 直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释, 并用饱和的 NaHCO_3 溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过制备型 HPLC(5-75% CH_3CN)进行纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(20 mg)。MS ($M+1$): 396.0. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.97 (d, $J=6.14$ Hz, 3 H), 1.17-1.31 (m, 1 H), 1.58-1.81 (m, 2 H), 1.91-2.15 (m, 6 H), 2.98 (d, $J=12.29$ Hz, 2 H), 3.30-3.51 (m, 4 H), 3.59-3.81 (m, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 3.84 -3.93 (m, 1 H), 4.13 (d,

$J=11.01$ Hz, 2 H), 4.24 (d, $J=14.34$ Hz, 1 H), 4.51-4.72 (m, 2 H), 7.21 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H), 7.40 -7.44 (m, 1 H)。

实施例 118. 2-环戊基-5-乙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

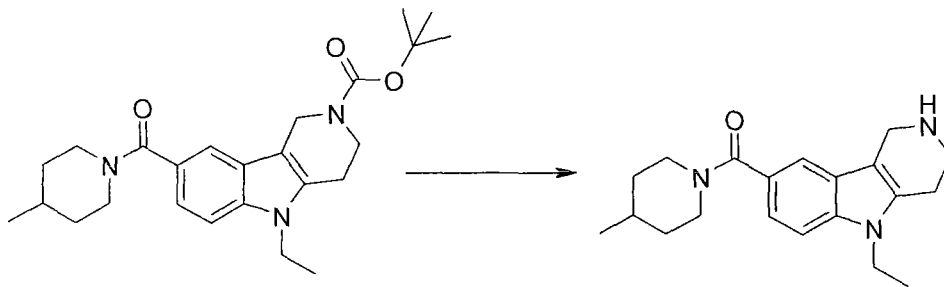


步骤 A: 5-乙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



在室温和氮气氛围下，将 60% NaH(60 mg, 1.50 mmol)整份地加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(160 mg, 0.40 mmol)于 DMF(2 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟，剂如碘乙烷(64 μ L, 0.80 mmol)，并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂，并将残余物溶于二氯甲烷，用水洗涤，用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物。MS ($M+1$): 426.1。

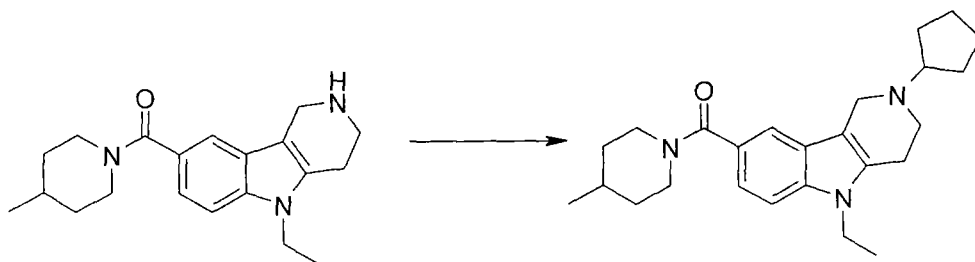
步骤 B: 5-乙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



在室温，向粗 5-乙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯于 MeOH (2 mL)中的混合物中加入饱和的 HCl 于醚中的溶液(2M, 2 mL)。搅拌该混合物，直至原料消失为止。除去溶剂，得到

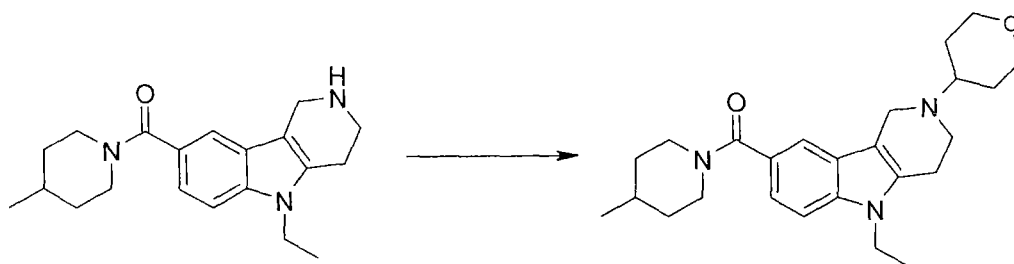
所需产物的盐酸盐形式。然后将该盐用 MP 碳酸盐中和：将 0.6 g MP 碳酸盐加至上述盐的 MeOH 溶液(2 mL)中，并将该混合物搅拌 1 小时，然后过滤并浓缩。MS (M+1): 326.3。

步骤 C: 2-环戊基-5-乙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



将三乙酰氧基硼氢化钠(120 mg, 0.57 mmol)加至 5-乙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚和环戊酮(71 μ L, 0.95 mmol)于二氯甲烷(3 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌，直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释，并用饱和的 NaHCO₃ 溶液洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。通过制备型 HPLC(5-75%CH₃CN)进行纯化，得到所需产物的二 TFA 盐，其为黄色固体(101 mg, 三步 64%)。MS (M+1): 394.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.98 (d, *J*=6.44 Hz, 3 H), 1.05-1.28 (m, 2 H), 1.34 (t, *J*=7.23 Hz, 3 H), 1.56-1.80 (m, 5 H), 1.81-1.97 (m, 2 H), 1.98-2.22 (m, 4 H), 2.76-2.92 (m, 1 H), 2.99 (d, *J*=16.21 Hz, 1 H), 3.31-3.48 (m, 2 H), 3.52-3.68 (m, 1 H), 3.86-4.02 (m, 2 H), 4.03-4.23 (m, 2 H), 4.17 (d, *J*=13.70 Hz, 1 H), 4.74 (d, *J*=13.70 Hz, 1 H), 4.80-5.02 (m, 3 H), 7.23 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H)。

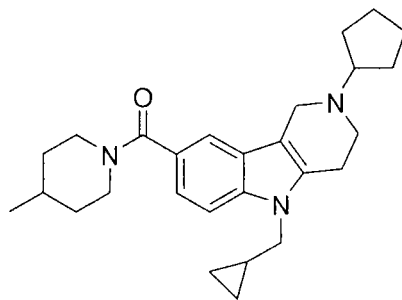
实施例 119. 5-乙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



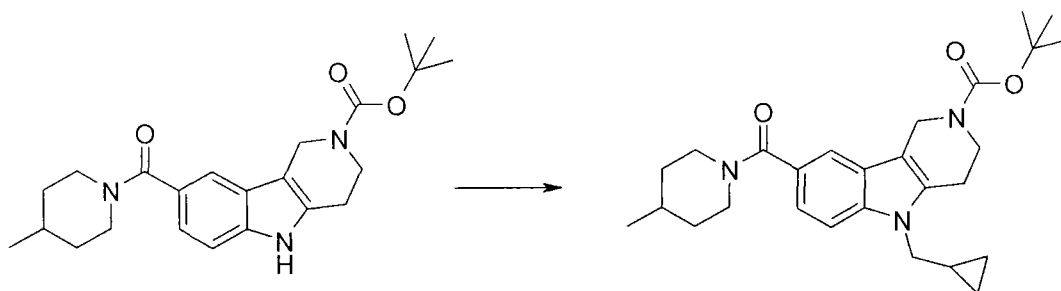
按照类似于实施例 118 步骤 C 的方法，由 5-乙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚和四氢-4*H*-吡喃-4-酮，制备标题化合物的 TFA 盐。MS (M+1): 410.0. ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm

0.83-0.91 (m, 3 H), 0.95-1.16 (m, 2 H), 1.18-1.27 (m, 3 H), 1.33-1.40 (m, 2 H), 1.42-1.75 (m, 3 H), 1.81 (q, $J=11.35$ Hz, 1 H), 2.02 -2.12 (m, 1 H), 2.68 -2.84 (m, 1 H), 2.92-3.06 (m, 1 H), 3.09-3.23 (m, 3 H), 3.28-3.51 (m, 1 H), 3.39 (t, $J=11.52$ Hz, 1 H), 3.64-3.77 (m, 1 H), 3.55-3.64 (m, 1 H), 3.64-3.77 (m, 1 H), 3.83 (d, $J=10.24$ Hz, 0.5 H), 3.87-3.97 (m, 0.5 H), 4.01 (d, $J=11.52$ Hz, 1 H), 4.06-4.16 (m, 2 H), 4.21 (d, $J=14.34$ Hz, 0.5 H), 4.32-4.42 (m, 0.5 H), 4.43-4.55 (m, 1 H), 4.55-4.67 (m, 0.5 H), 4.63 (d, $J=14.34$ Hz, 0.5 H), 7.13 (d, $J=8.19$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J=8.19$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J=12.80$ Hz, 1 H)。

实施例 120. 2-环戊基-5-(环丙基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

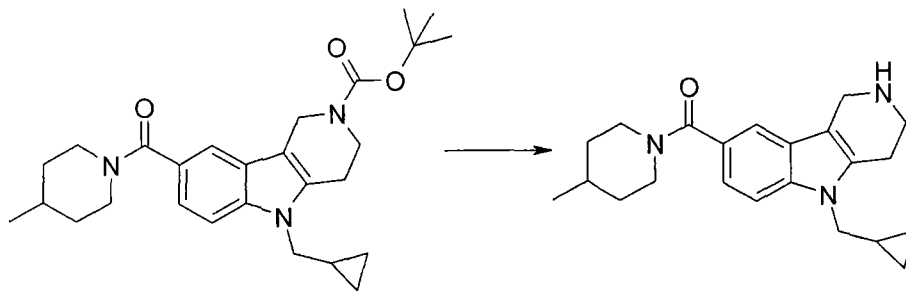


步骤 A: 5-(环丙基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯



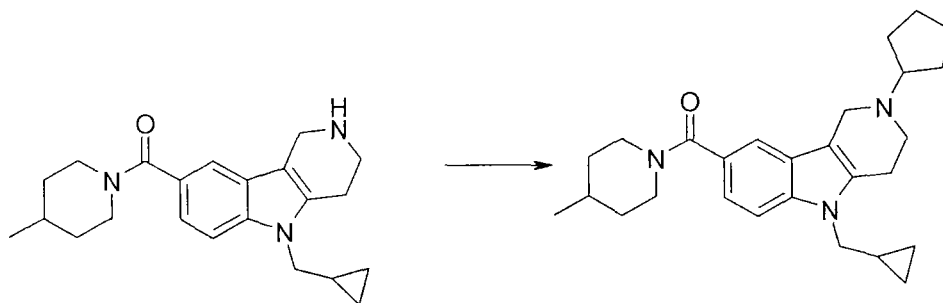
在室温和氮气氛围下，将 60% NaH(60 mg, 1.50 mmol)整份地加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(160 mg, 0.40 mmol)于 DMF(2 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟，在室温加入(氯甲基)环丙烷(78 μ L, 0.84 mmol)，并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂，并将残余物溶于二氯甲烷，用水洗涤，用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物。MS ($M+1$): 452.1。

步骤 B: 5-(环丙基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



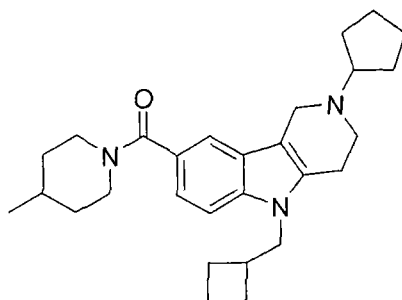
在室温，向粗 5-(环丙基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯于 MeOH (2 mL) 中的混合物中加入饱和的 HCl 于醚中的溶液(2M, 2 mL)。搅拌该混合物，直至原料消失为止。除去溶剂得到所需产物的盐酸盐形式。MS (M+1): 352.36。然后将该盐用 MP 碳酸盐中和：将 0.62 g MP 碳酸盐加至上述盐的 MeOH 溶液(2 mL)中，并将该混合物搅拌 1 小时，然后过滤并浓缩。

步骤 C: 2-环戊基-5-(环丙基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

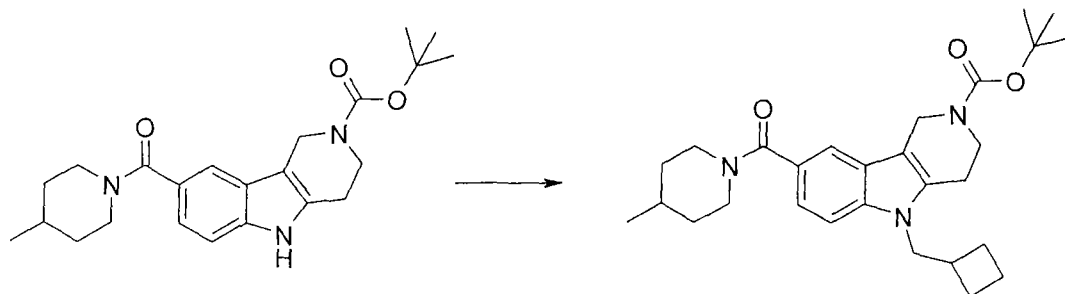


将三乙酰氧基硼氢化钠(120 mg, 0.57 mmol)加至 5-(环丙基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚和环戊酮(71 μ L, 0.80 mmol)于二氯甲烷(3 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌，直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释，并用饱和的 NaHCO₃ 溶液洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。通过制备型 HPLC(5-75% CH₃CN)进行纯化，得到所需产物的二 TFA 盐，其为黄色固体(171 mg, 三步 66%)。MS (M+1): 420.15。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.29 (m, 2 H), 0.53-0.63 (m, 2 H), 0.98 (d, *J*=6.44 Hz, 3 H), 1.05-1.19 (m, 1 H), 1.58-1.73 (m, 4 H), 1.84-1.94 (m, 2 H), 2.01-2.18 (m, 6 H), 2.94-3.07 (m, 1 H), 3.34-3.52 (m, 3 H), 3.54-3.66 (m, 1 H), 3.85-4.04 (m, 4 H), 4.17 (d, *J*=14.84 Hz, 1 H), 4.73 (d, *J*=14.84 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H)。

实施例 121. 5-(环丁基甲基)-2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

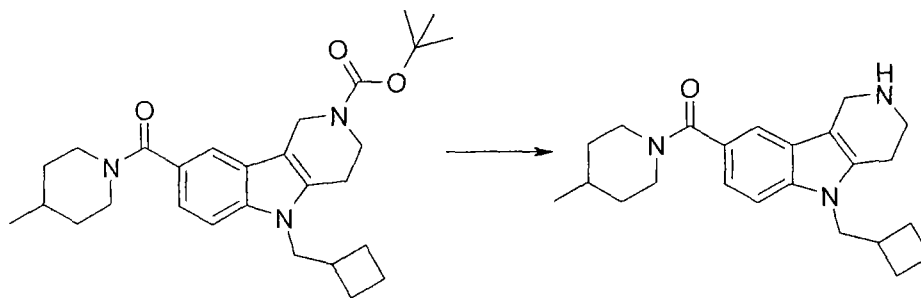


步骤 A: 5-(环丁基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯



在室温和氮气氛围下，将 60% NaH(60 mg, 1.50 mmol)整份地加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(160 mg, 0.40 mmol)于 DMF(2 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟，在室温加入(溴甲基)环丁烷(80 μ L, 0.71 mmol)，并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂，并将残余物溶于二氯甲烷，用水洗涤，用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物。MS (M+1): 466.1。

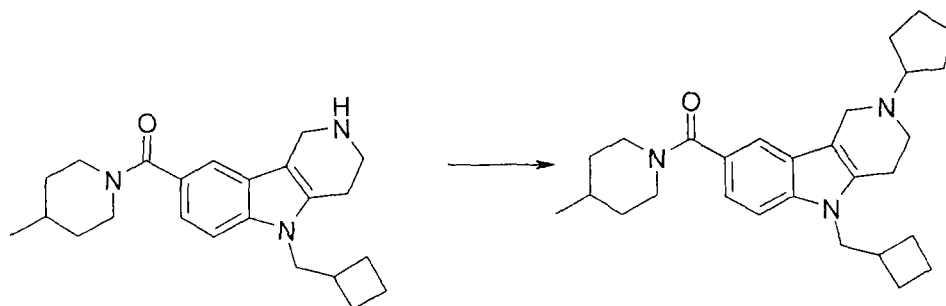
步骤 B: 5-(环丁基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



在室温，向粗 5-(环丁基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯于 MeOH (2 mL)中的混合物中加入饱和的 HCl 于醚中的溶液(2M, 2 mL)。搅拌该混合物，直至原料消失为止。除去

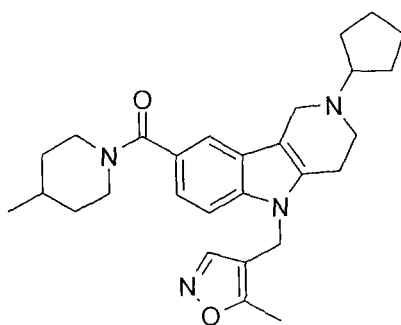
溶剂, 得到所需产物的盐酸盐形式。MS (M+1): 366.38。然后将该盐用 MP 碳酸盐中和: 将 0.75 g MP 碳酸盐加至上述盐的 MeOH 溶液(3 mL)中, 并将该混合物搅拌 1 小时, 然后过滤并浓缩。

步骤 C: 5-(环丁基甲基)-2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚

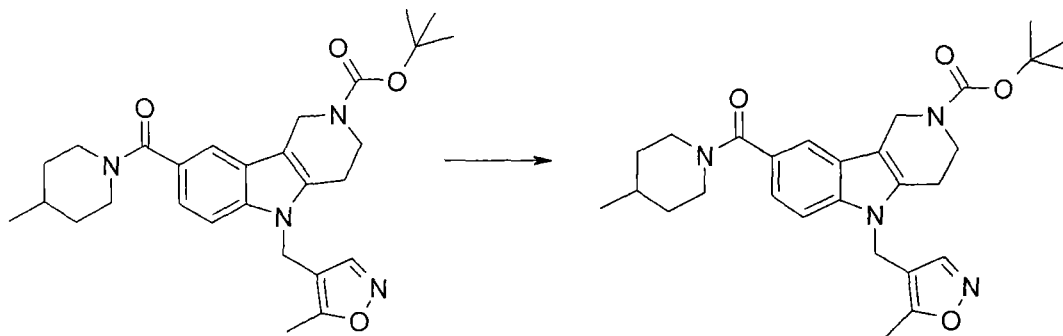


将三乙酰氧基硼氢化钠(120 mg, 0.57 mmol)加至 5-(环丁基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚和环戊酮(71 μ L, 0.80 mmol)于二氯甲烷(3 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌, 直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释, 并用饱和的 NaHCO_3 溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过制备型 HPLC(5-75% CH_3CN)进行纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(128 mg, 三步 48%)。MS (M+1): 434.2。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.98 (d, $J=6.25$ Hz, 3 H), 1.59-1.93 (m, 12 H), 1.93-2.24 (m, 7 H), 2.67-2.78 (m, 1 H), 2.94-3.08 (m, 1 H), 3.31-3.50 (m, 3 H), 3.54-3.68 (m, 1 H), 3.90-4.11 (m, 3 H), 4.17 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H), 4.74 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H)。

实施例 122. 2-环戊基-5-[(5-甲基异噁唑-4-基)甲基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚

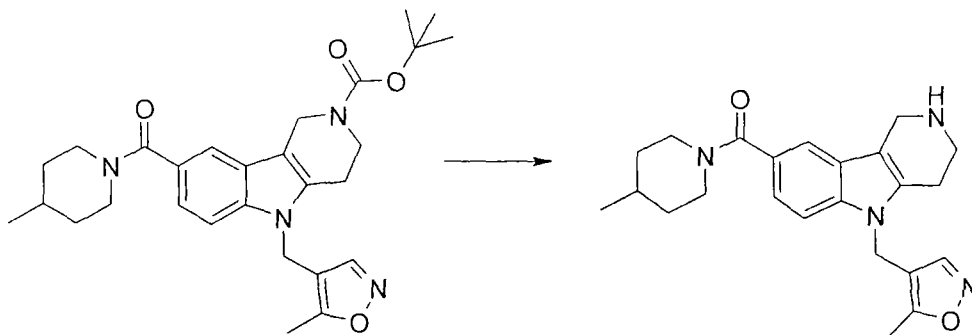


步骤 A: 5-[(5-甲基异噁唑-4-基)甲基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚



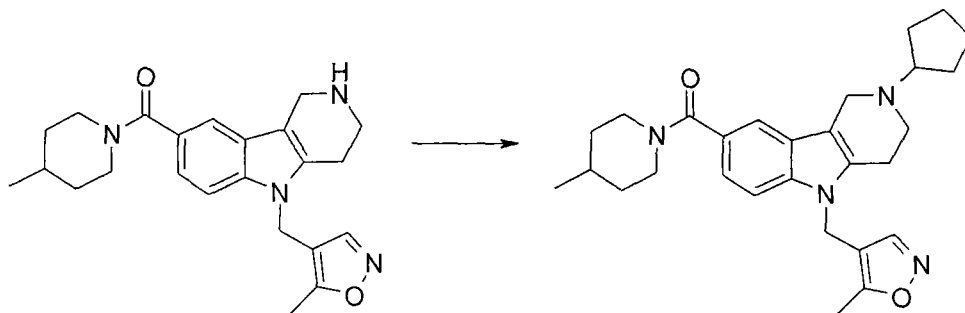
在室温和氮气氛下，将 60% NaH(74 mg, 1.85 mmol)整份地加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(200 mg, 0.503 mmol)于 DMF(6 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟，加入 4-(氯甲基)-5-甲基异噁唑(87 mg, 0.66 mmol)，并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂，并将残余物溶于二氯甲烷，用水洗涤，用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物。MS (M+1): 493.1。

步骤 B: 5-[(5-甲基异噁唑-4-基)甲基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



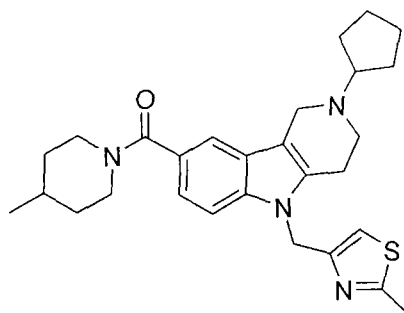
在室温，向 5-[(5-甲基异噁唑-4-基)甲基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯粗产物于 MeOH(2 mL)中的混合物中，加入饱和的 HCl 于醚中的溶液(2M, 2 mL)。搅拌该混合物，直至原料消失为止。除去溶剂得到所需产物的盐酸盐形式。MS (M+1): 393.1。然后将该盐用 MP 碳酸盐中和：将 0.75 g MP 碳酸盐加至上述盐的 MeOH 溶液(3 mL)中，并将该混合物搅拌 1 小时，然后过滤并浓缩。

步骤 C: 2-环戊基-5-[(5-甲基异噁唑-4-基)甲基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

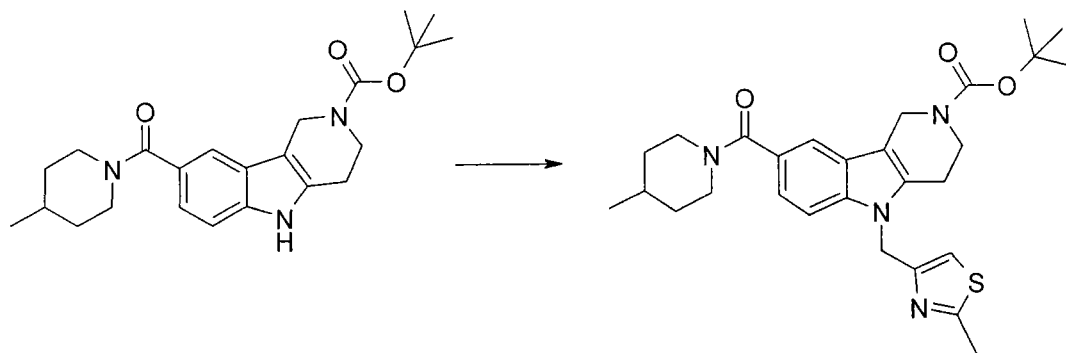


将三乙酰氧基硼氢化钠(180 mg, 0.85 mmol)加至 5-[(5-甲基异噁唑-4-基)甲基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚和环戊酮(90 μ L, 1.02 mmol)于二氯甲烷(3 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌, 直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释, 并用饱和的 NaHCO_3 溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过制备型 HPLC (5-75% CH_3CN)进行纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(20 mg, 三步 6%)。MS ($M+1$): 461.1。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.97 (d, $J=6.25$ Hz, 3 H), 1.03-1.34 (m, 2 H), 1.53-2.22 (m, 10 H), 2.29 (m, 3 H), 2.72-3.08 (m, 1 H), 3.04 (d, $J=13.47$ Hz, 1 H), 3.24-3.51 (m, 2 H), 3.24-3.51 (m, 2 H), 3.53-3.66 (m, 1 H), 3.67-3.85 (m, 1 H), 3.85-3.98 (m, 1 H), 4.10 (d, $J=13.47$ Hz, 1 H), 4.55-4.78 (m, 2 H), 5.10-5.30 (m, 2 H), 5.65 (s, 1 H), 7.20 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H)。

实施例 123. 2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

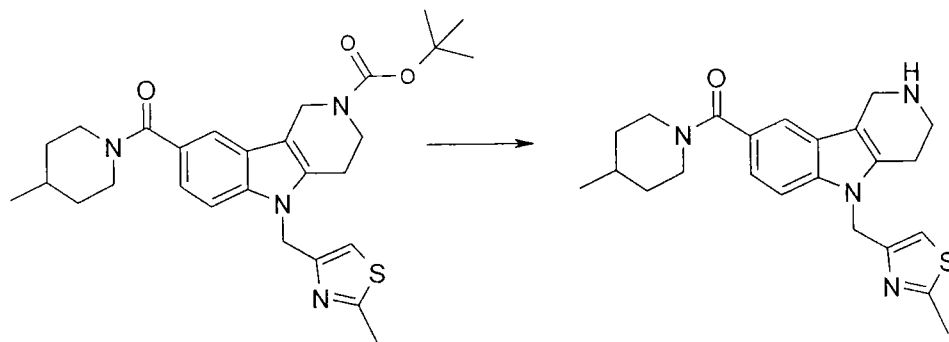


步骤 A: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯



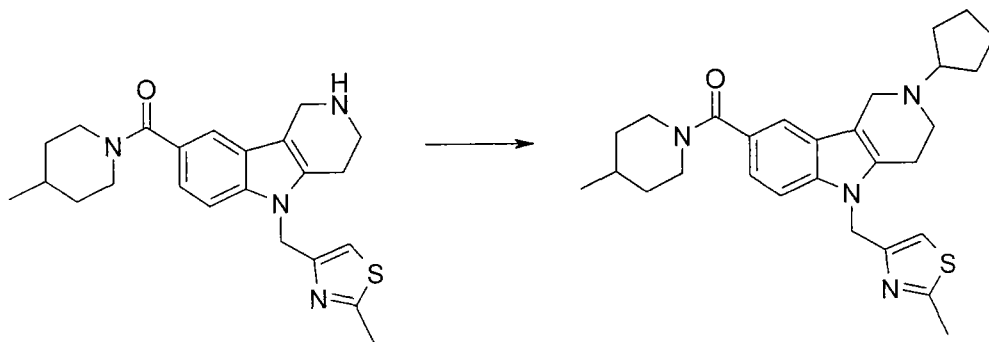
在室温和氮气气氛下，将 60% NaH(74 mg, 1.85 mmol)整份地加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(200 mg, 0.503 mmol)于 DMF(7 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟，在室温加入 4-(氯甲基)-2-甲基-1,3-噻唑(120 mg, 0.81 mmol)，并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂，残余物溶于二氯甲烷并用水洗涤，用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物。MS (M+1): 509.1。

步骤 B: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



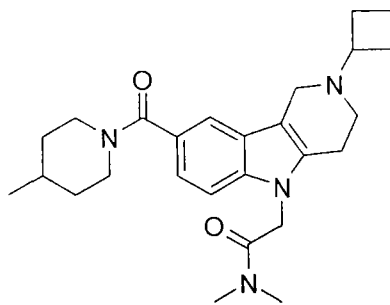
在室温，向粗 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯于 MeOH(2 mL)中的混合物中，加入饱和的 HCl 于醚中的溶液(2M, 3 mL)。搅拌该混合物，直至原料消失为止。除去溶剂，得到所需产物的盐酸盐形式。MS (M+1): 409.1。然后将该盐用 MP 碳酸盐中和：将 0.75 g MP 碳酸盐加至上述盐的 MeOH 溶液(3 mL)中，并将该混合物搅拌 1 小时，然后过滤并浓缩。

步骤 C: 2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

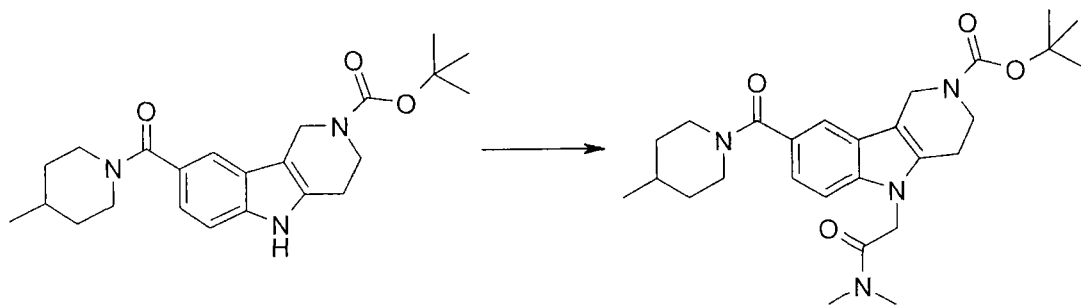


将三乙酰氧基硼氢化钠(180 mg, 0.85 mmol)加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚和环戊酮(90 μ L, 1.02 mmol)于二氯甲烷(3 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌,直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释,并用饱和的 NaHCO_3 溶液洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。粗产物通过制备型 HPLC(5-75% CH_3CN)进行纯化,接着重结晶,得到所需产物的 TFA 盐,其为黄色固体(224 mg, 三步 63%)。MS ($M+1$): 477.0。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.99 (d, $J=6.25$ Hz, 3 H), 1.48-1.91 (m, 12 H), 1.96-2.10 (m, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.79-3.02 (m, 8 H), 3.80 (s, 2 H), 5.31 (d, $J=0.98$ Hz, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 7.16-7.20 (m, 1 H), 7.21-7.29 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H)。

实施例 124. 2-{2-环丁基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基}-*N,N*-二甲基乙酰胺

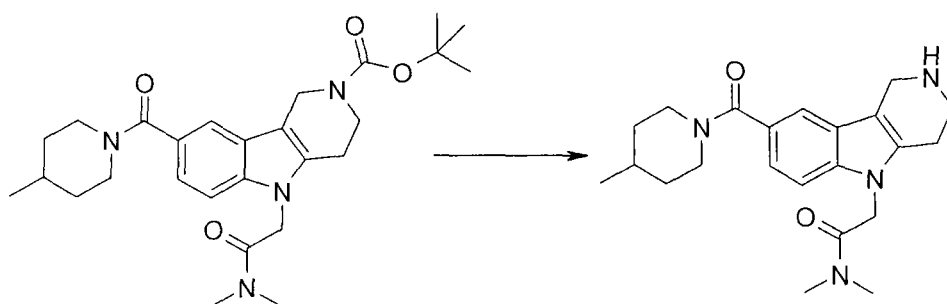


步骤 A: 5-[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯



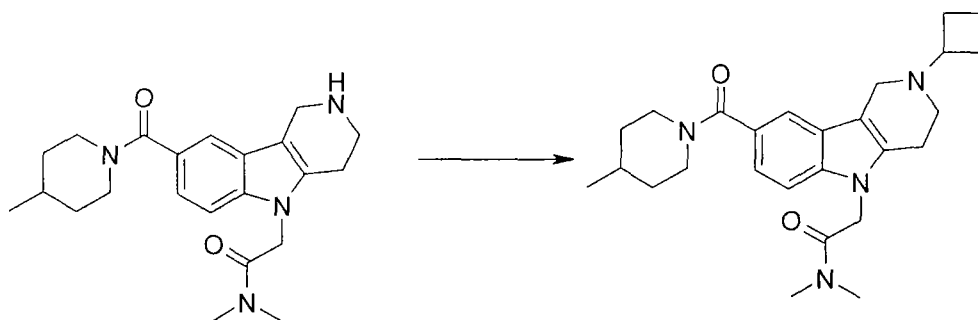
在室温和氮气气氛下，将 60% NaH(87 mg, 2.17 mmol)整份地加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸叔丁酯(400 mg, 1 mmol)于 DMF(10 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟，加入 2-氯-*N,N*-二甲基乙酰胺(180 μ L, 1.75 mmol)，并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂，残余物溶于二氯甲烷并用水洗涤，用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物。MS (M+1): 483.2。

步骤 B: *N,N*-二甲基-2-{8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-5-基}乙酰胺



按照类似于实施例 123 步骤 B 的方法，由 5-[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸叔丁酯，制备标题化合物。MS (M+1): 383.4。

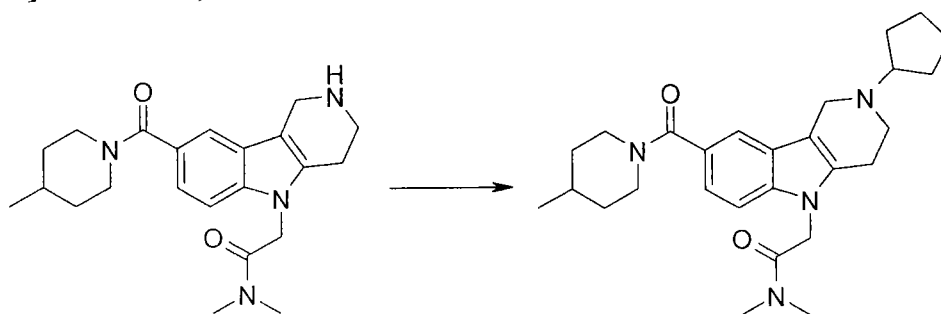
步骤 C: 2-{2-环丁基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-5-基}-*N,N*-二甲基乙酰胺



将三乙酰氧基硼氢化钠(86 mg, 0.40 mmol)加至 *N,N*-二甲基-2-{8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-5-基}乙酰胺(103 mg, 0.27 mmol)和环丁酮(40 μ L, 0.53 mmol)于二氯甲烷(2 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌，直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释，并用饱和的 NaHCO₃ 溶液洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。通过制备型 HPLC(5-75%CH₃CN)进行纯化，得到所需产物的 TFA 盐，其为黄色固体(50 mg, 28%)。MS (M+1): 437.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.94

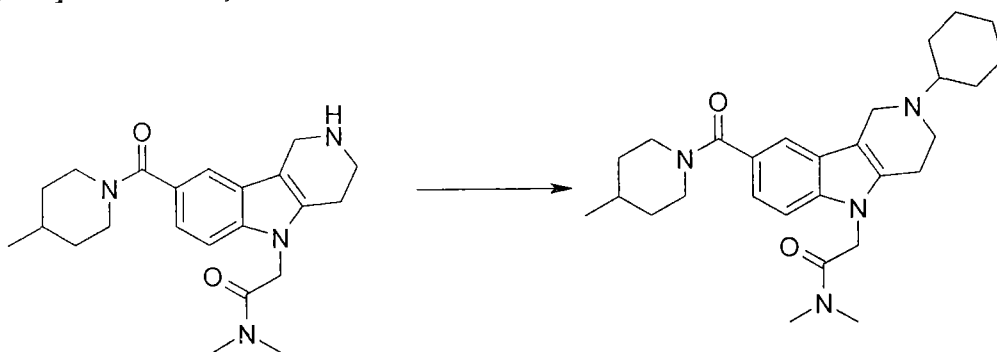
(d, $J=6.44$ Hz, 10 H), 0.98-1.30 (m, 2 H), 1.46-1.84 (m, 4 H), 1.84-1.99 (m, 1 H), 2.36-2.61 (m, 2 H), 2.71-3.18 (m, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 3.47-3.77 (m, 3 H), 2.29 (d, $J=7.23$ Hz, 5 H), 4.10-4.37 (m, 1 H), 3.69 (d, $J=14.45$ Hz, 4 H), 4.66 (d, $J=17.18$ Hz, 1 H), 4.88 (d, $J=17.38$ Hz, 1 H), 4.53-7.43 (m, 1 H), 7.04-7.31 (m, 3 H)。

实施例 125. 2-{2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基}-*N,N*-二甲基乙酰胺



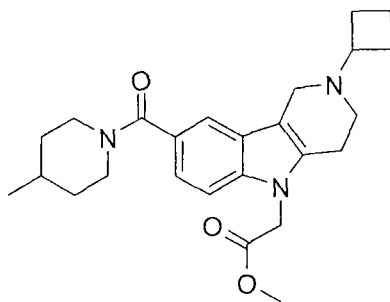
将三乙酰氧基硼氢化钠(86 mg, 0.40 mmol)加至 *N,N*-二甲基-2-{8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基}乙酰胺(103 mg, 0.27 mmol)和环戊酮(46 μ L, 0.52 mmol)于二氯甲烷(4 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌,直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释,并用饱和的 NaHCO_3 溶液洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过制备型 HPLC(5-75% CH_3CN)进行纯化,得到所需产物的 TFA 盐,其为白色固体(49 mg, 27%)。MS ($M+1$): 451.0。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.94 (d, $J=6.30$ Hz, 3 H), 1.01-1.27 (m, 2 H), 1.48-2.19 (m, 11 H), 2.73-2.99 (m, 8 H), 3.09-3.27 (m, 4 H), 3.50 (t, $J=5.9$ Hz, 1 H), 3.61-3.77 (m, 1 H), 3.89-4.02 (m, 1 H), 4.31-4.49 (m, 1 H), 4.51-4.75 (m, 1 H), 4.65 (d, $J=17.38$ Hz, 1 H), 4.84 (d, $J=17.38$ Hz, 1 H), 6.39-6.61 (m, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H)。

实施例 126. 2-{2-环己基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基}-*N,N*-二甲基乙酰胺

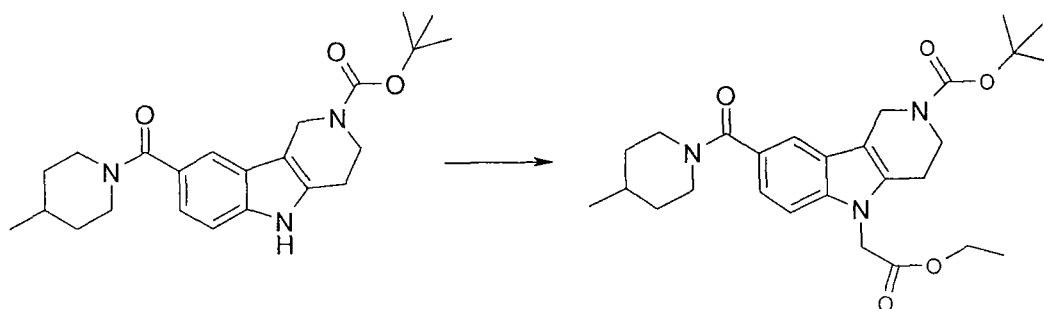


将三乙酰氧基硼氢化钠(86 mg, 0.40 mmol)加至 *N,N*-二甲基-2-{8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基}乙酰胺(103 mg, 0.27 mmol)和环己酮(56 μ L, 0.54 mmol)于二氯甲烷(4 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌过夜。再次加入三乙酰氧基硼氢化钠(60 mg, 0.28 mmol)和环己酮(30 μ L, 0.29 mmol)并搅拌该混合物, 直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释, 并用饱和的 NaHCO_3 溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过制备型 HPLC(5-75% CH_3CN)进行纯化, 得到所需产物的 TFA 盐, 其为淡黄色固体(49.7 mg, 27%)。MS (MS+1): 465.0. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.96 (d, $J=6.40$ Hz, 3 H), 1.14-1.29 (m, 2 H), 1.31-1.45 (m, 2 H), 1.51-1.70 (m, 4 H), 1.75 (d, $J=13.06$ Hz, 1 H), 1.97 (d, $J=13.57$ Hz, 2 H), 2.18 (t, $J=12.42$ Hz, 2 H), 2.85-2.93 (m, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 3.21-3.44 (m, 9 H), 3.76 (d, $J=7.94$ Hz, 1 H), 4.18 (d, $J=13.82$ Hz, 1 H), 4.59-4.72 (m, 1 H), 4.68 (d, $J=17.41$ Hz, 1 H), 4.91 (d, $J=17.41$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J=12.00$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J=12$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1 H)。

实施例 127. {2-环丁基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基}乙酸甲酯



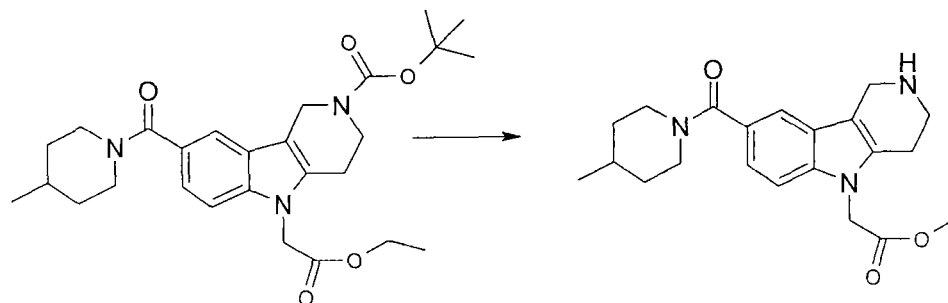
步骤 A: 5-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



在室温和氮气氛下, 将 60% NaH (28 mg, 0.7 mmol)整份地加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(200

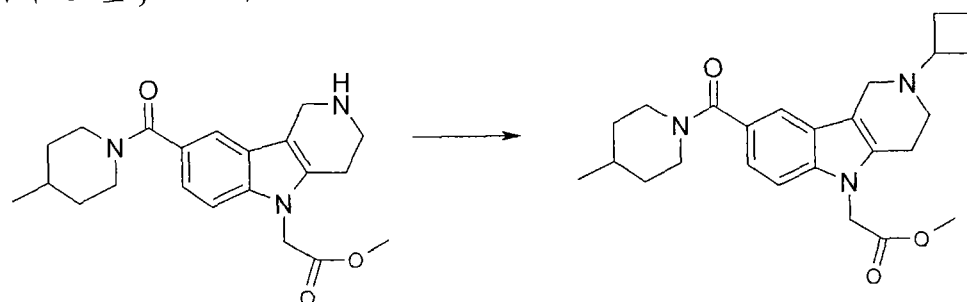
mg, 0.50 mmol)于 DMF(7 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟, 加入溴乙酸乙酯(0.1 mL, 0.58 mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂, 残余物溶于二氯甲烷, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到所需产物。MS (M+1): 484.2。

步骤 B: {8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基}乙酸乙酯的制备



在室温, 向粗 5-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸叔丁酯于 MeOH(2 mL)中的混合物中加入饱和的 HCl 于醚中的溶液(2M, 2 mL)。搅拌该混合物, 直至原料消失为止。除去溶剂得到所需产物的盐酸盐形式(反应中, 乙基与 MeOH 交换得到甲基酯)。MS (M+1): 370.1。然后将该盐用 MP 碳酸盐中和: 将 0.75 g MP 碳酸盐加至上述盐的 MeOH 溶液(3 mL)中, 并将该混合物搅拌 1 小时, 然后过滤并浓缩。

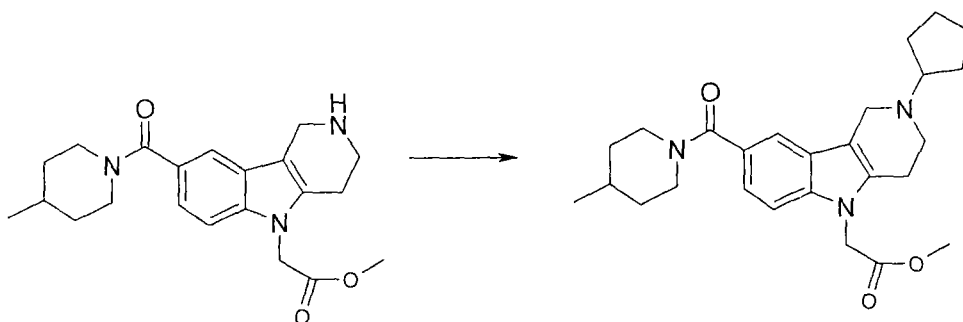
步骤 C: {2-环丁基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基}乙酸甲酯的制备



将三乙酰氧基硼氢化钠(46 mg, 0.22 mmol)加至{8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基}乙酸乙酯(53 mg, 0.14 mmol)和环丁酮(21 μ L, 0.28 mmol)于无水二氯甲烷(2 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌, 直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释, 并用饱和的 NaHCO₃ 溶液洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。通过制备型 HPLC(5-75%CH₃CN)进行纯化, 得到所需产物的二 TFA 盐, 其为黄色固

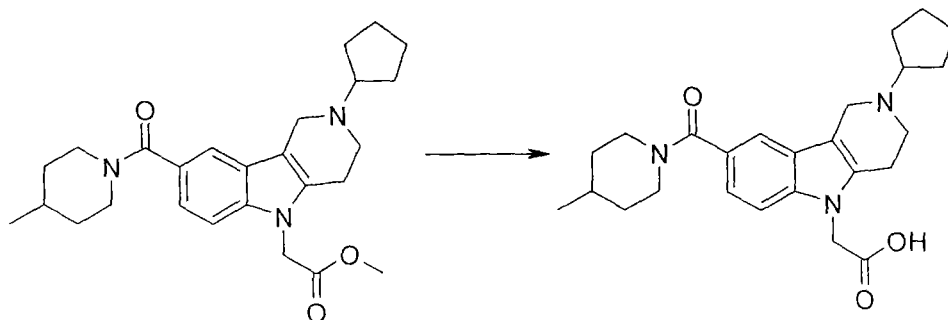
体(19.6 mg, 22%)。MS (MS+1): 424.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.97 (d, *J*=6.44 Hz, 3 H), 1.03-1.31 (m, 2 H), 1.47-1.89 (m, 4 H), 1.86-2.04 (m, 1 H), 2.22-2.38 (m, 2 H), 2.47-2.67 (m, 2 H), 2.72-3.10 (m, 3 H), 3.14-3.34 (m, 2 H), 3.56-3.82 (m, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.87 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H), 4.44-4.86 (m, 4 H), 7.16-7.27 (m, 2 H), 7.38 (bs, 1 H)。

实施例 128. {2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基}乙酸甲酯



将三乙酰氧基硼氢化钠(46 mg, 0.22 mmol)加至{8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基}乙酸乙酯(53 mg, 0.14 mmol)和环戊酮(25 μL, 0.28 mmol)于无水二氯甲烷(2 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌,直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释,并用饱和的 NaHCO₃ 溶液洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。粗产物通过反相 HPLC(5-75%CH₃CN)纯化,得到所需产物的 TFA 盐,其为白色固体(22 mg, 24%)。MS (M+1): 438.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.96 (d, *J*=6.25 Hz, 3 H), 1.02-1.31 (m, 2 H), 1.52-2.21 (m, 13 H), 2.71-3.08 (m, 3 H), 3.19-3.42 (m, 2 H), 3.48-3.64 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.80-3.94 (m, 1 H), 4.09 (d, *J*=13.28 Hz, 1 H), 4.48-4.87 (m, 3 H), 7.20 (s, 2 H), 7.41 (s, 1 H)。

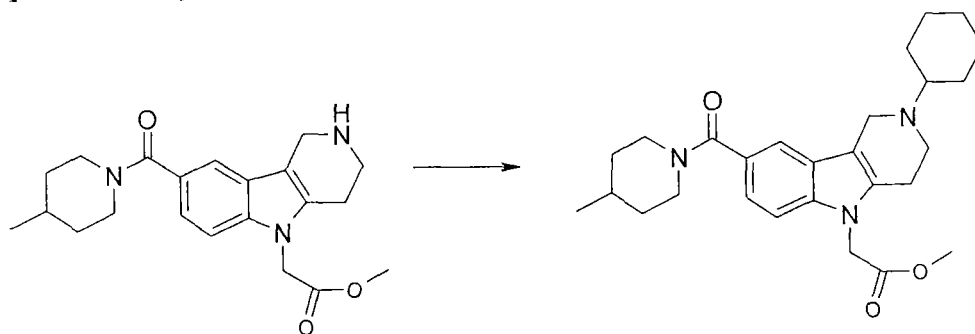
实施例 129. {2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基}乙酸



向{2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]

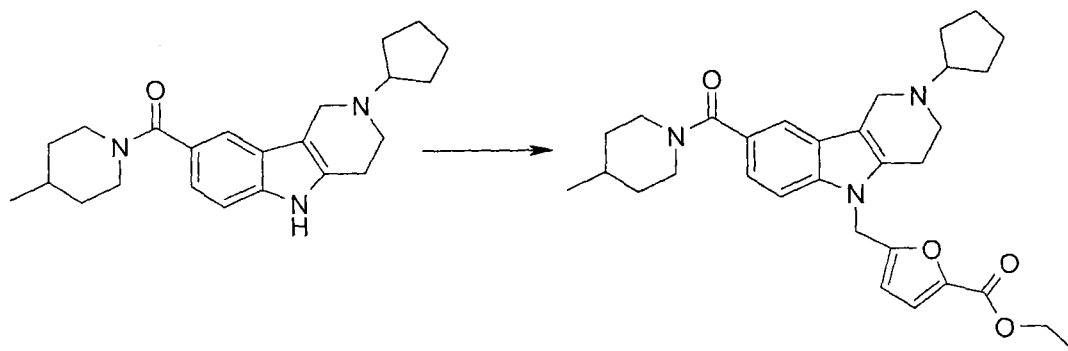
吲哚-5-基}乙酸甲酯(得自 0.2 g 上述的 5-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯)的溶液中加入 MeOH/H₂O/THF(各 3 mL)和 NaOH(96 mg, 0.24 mmol)的混合物,并将该混合物在室温搅拌。然后在减压下除去溶剂,并将残余物的 pH 调整至 5。回收所形成的沉淀物。后者通过反相 HPLC (5-75%CH₃CN)进行纯化,得到黄色固体(24 mg, 四步 7.3%)。MS (*M*+1): 424.0。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.94 (bs, 3 H), 1.11-1.22 (m, 1 H), 1.23-1.42 (m, 2 H), 1.54-2.10 (m, 9 H), 2.13-2.31 (m, 2 H), 2.55-2.62 (m, 1 H), 2.74-2.97 (m, 2 H), 2.98-3.30 (m, 3 H), 3.53-3.66 (m, 1 H), 3.68-3.87 (m, 2 H), 3.94-4.15 (m, 1 H), 4.56-4.84 (m, 2 H), 7.01-7.28 (m, 2 H), 8.21 (m, 1 H), 11.06-11.18 (m, 1 H)。

实施例 130. {2-环己基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基}乙酸甲酯



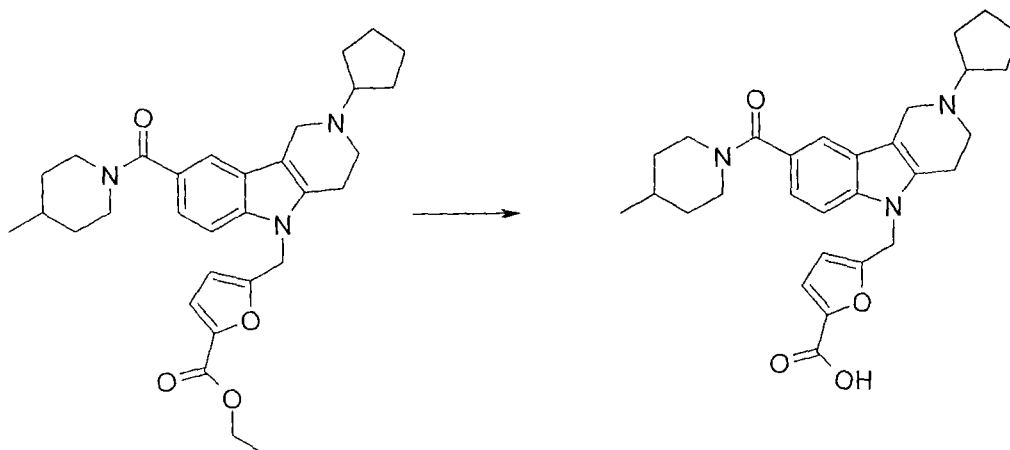
将三乙酰氧基硼氢化钠(80 mg, 0.38 mmol)加至{8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基}乙酸乙酯(93 mg, 0.24 mmol)和环己酮(60 μL, 0.58 mmol)于无水二氯甲烷(3 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌。再次加入三乙酰氧基硼氢化钠(60 mg, 0.28 mmol)和环己酮(30 μL, 0.29 mmol),但是转化仍不完全,尚余下约 20%的原料。然后将该混合物用二氯甲烷稀释,并用饱和的 NaHCO₃ 溶液洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。粗产物通过反相 HPLC(5-75%CH₃CN)纯化,得到所需产物的 TFA 盐,其为白色固体(18 mg, 11%)。MS (*M*+1): 452.0。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.97 (d, *J*=6.40 Hz, 3 H), 1.03-1.32 (m, 3 H), 1.33-1.46 (m, 2 H), 1.52-1.70 (m, 4 H), 1.75 (d, *J*=9.73 Hz, 2 H), 1.97 (d, *J*=12.80 Hz, 2 H), 2.14-2.25 (m, 2 H), 2.75-3.08 (m, 3 H), 3.34-3.47 (m, 2 H), 3.73 (m, 3 H), 3.79-3.89 (m, 1 H), 4.23 (d, *J*=13.82 Hz, 1 H) 4.45-4.84 (m, 3 H) 5.08-5.40 (m, 3 H), 7.22 (m, 2 H), 7.44 (m, 1 H)。

实施例 131. 5-({2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基}甲基)-2-糠酸甲酯



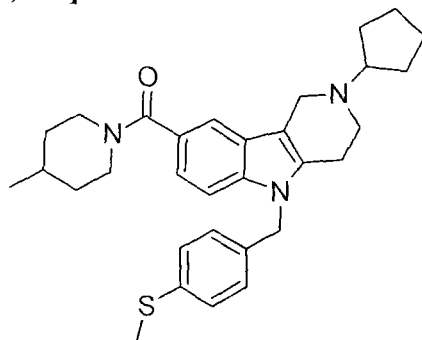
在室温和氮气氛下，将 60% NaH(17 mg, 0.42 mmol)整份地加至 2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶粗产物于 DMF(3 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟，加入 5-(氯甲基)-2-糠酸乙酯(66 μ L, 0.43 mmol)，并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂，残余物溶于二氯甲烷并用水洗涤，用硫酸钠干燥，然后减压浓缩。该粗产物通过反相 HPLC(5-75%CH₃CN)纯化，得到所需化合物，其为白色固体，亦即其二-TFA 盐(97.86 mg, 四步 17%)。MS (M+1): 518.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.95 (d, J =6.25 Hz, 3 H), 0.99-1.26 (m, 2 H), 1.30 (t, J =7.13 Hz, 3 H), 1.48-2.08 (m, 9 H), 2.09-2.22 (m, 2 H), 2.67-3.04 (m, 2 H), 3.05-3.20 (m, 1 H), 3.23-3.43 (m, 2 H), 3.54-3.78 (m, 2 H), 3.82-3.94 (m, 1 H), 4.11 (d, J =14.06 Hz, 1 H), 4.27 (q, J =7.03 Hz, 2 H), 4.50-4.72 (m, 2 H), 5.18 (s, 2 H), 6.16 (s, 1 H), 7.00 (d, J =3.40 Hz, 1 H), 7.12-7.20 (m, 1 H), 7.24-7.30 (m, 1 H), 7.37 (bs, 1 H)。

实施例 132. 5-({2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基}甲基)-2-糠酸

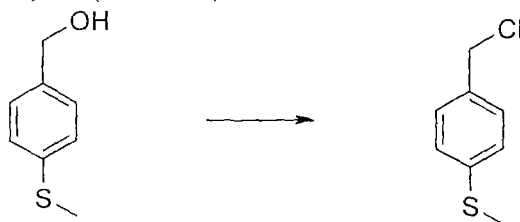


向 5-({2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-5-基}甲基)-2-糠酸甲酯(33 mg, 0.04 mmol)于 MeOH/THF/H₂O (各 1 mL)混合物中的溶液中加入 NaOH(17 mg 0.42 mmol), 并将该混合物在室温搅拌过夜。然后除去溶剂, 并将残余物的 pH 调整至 5。收集沉淀, 然后通过反相 HPLC(5-75%CH₃CN)进行纯化, 得到所需化合物的 TFA 盐(8 mg, 25%)。MS (MS+1): 490.0。

实施例 133. 2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[4-(甲硫基)苄基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吡啶

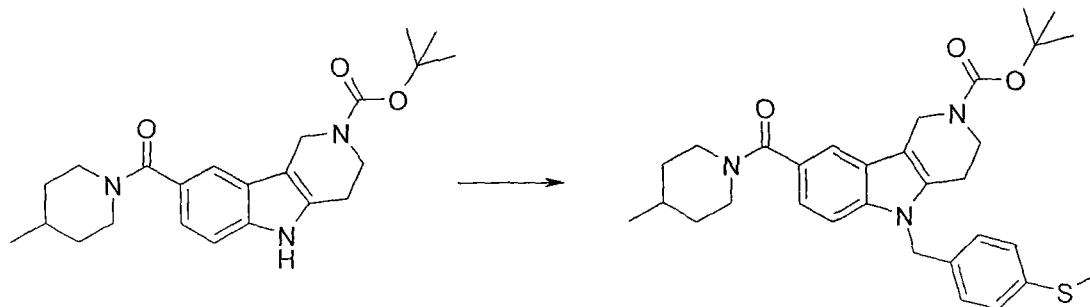


步骤 A: 1-(氯甲基)-4-(甲硫基)苯的制备



向 4-(甲硫基)苄醇(1 g, 6.48 mmol)于无水二氯甲烷(2 mL)中的溶液中滴加亚硫酸氯(0.2 mL), 并将该混合物在室温搅拌 2 小时, 然后浓缩。该氯化物(0.6 g, 54%)无需进一步纯化即可使用。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.49 (s, 3 H) 4.57 (s, 2 H) 7.22-7.28 (m, 2 H) 7.29-7.36 (m, 2 H)。

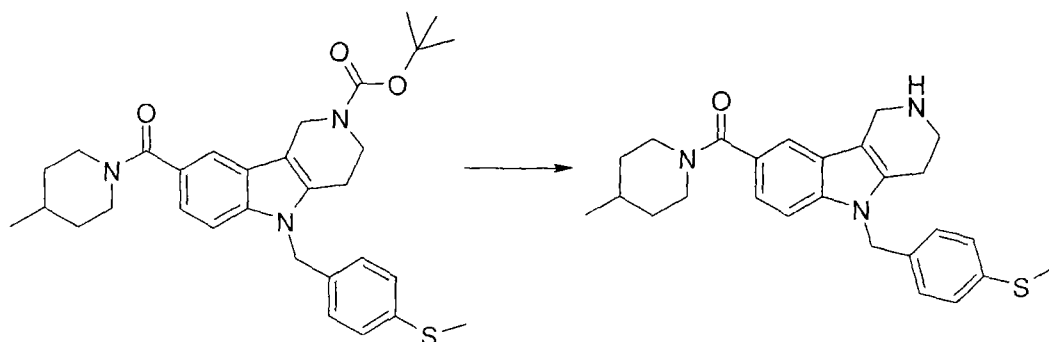
步骤 B: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[4-(甲硫基)苄基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸叔丁酯



在室温和氮气氛围下, 将 60% NaH(74 mg, 1.85 mmol)整份地加至 8-[(4-

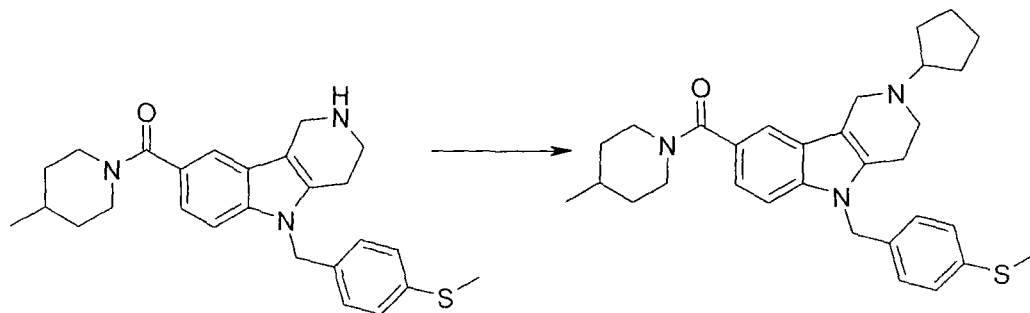
甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(200 mg, 0.50 mmol)于 DMF(7 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟, 在室温加入 1-(氯甲基)-4-(甲硫基)苯(100 mg, 0.58 mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂, 并将残余物溶于二氯甲烷, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物。MS (*M*+1): 534.13。

步骤 C: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[4-(甲硫基)苄基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



在室温, 向 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[4-(甲硫基)苄基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯粗产物于 MeOH(2 mL)中的混合物中加入饱和的 HCl 于醚中的溶液(2*M*, 2 mL)。搅拌该混合物, 直至原料消失为止。除去溶剂, 得到所需产物 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[4-(甲硫基)苄基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的盐酸盐形式。MS (*M*+1): 434.09。然后将该盐用 MP 碳酸盐中和: 将 0.76 g MP 碳酸盐加至上述盐的 MeOH 溶液(3 mL)中, 并将该混合物搅拌 1 小时, 然后过滤并浓缩。

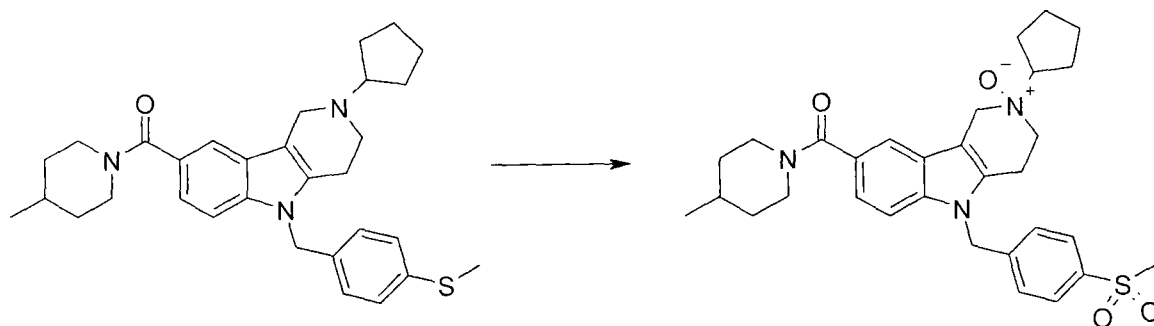
步骤 D: 2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[4-(甲硫基)苄基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



将三乙酰氧基硼氢化钠(128 mg, 0.604 mmol)加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[4-(甲硫基)苄基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚和环戊酮(89 μ L, 1.01 mmol)于无水二氯甲烷(3 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌, 直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释, 并用饱

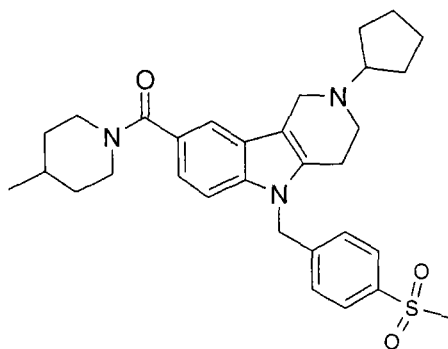
和的 NaHCO_3 溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过制备型 HPLC (5-75% CH_3CN) 进行纯化, 得到所需产物的二 TFA 盐(43 mg, 三步 14%)。MS ($M+1$): 502.15。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.96 (d, $J=6.25$ Hz, 3 H), 1.52-2.21 (m, 11 H), 2.89 (s, 3 H), 2.84 (d, $J=12.89$ Hz, 2 H), 3.21-3.36 (m, 2 H), 3.50-3.62 (m, 1 H), 3.67-3.90 (m, 2 H), 4.14 (d, $J=13.86$ Hz, 1 H), 4.52-4.76 (m, 2 H), 5.08-5.23 (m, 2 H), 6.83 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H), 7.12 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H), 7.08-7.22 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H)。

实施例 134. 2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[4-(甲硫基)苄基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 2-氧化物

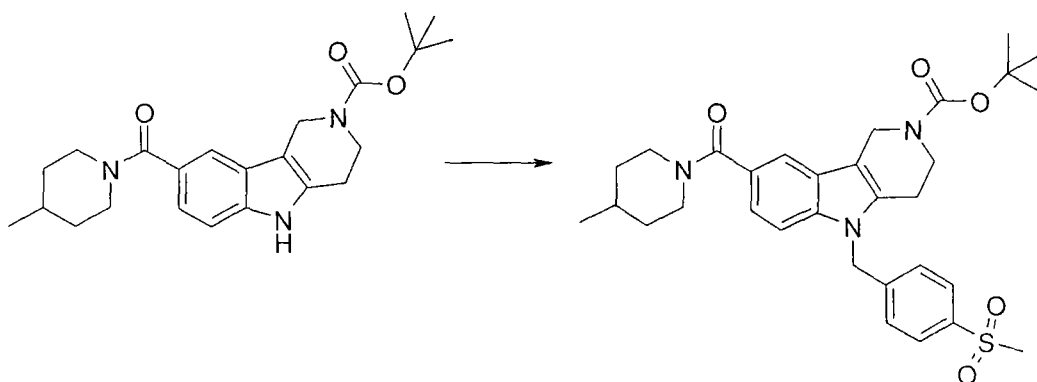


向 2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[4-(甲硫基)苄基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶(12 mg, 0.019 mmol)于 MeOH(2 mL)中的溶液中加入过硫酸氢钾制剂(oxone)(54 mg), 并将该混合物在室温搅拌过夜。然后将该混合物过滤并减压浓缩, 接着通过反相 HPLC(5-75% CH_3CN)进行纯化, 得到标题化合物的 TFA 盐(4 mg)。MS ($M+1$): 550.1。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.98 (d, $J=6.25$ Hz, 3 H), 1.56-2.19 (m, 11 H), 2.36-2.59 (m, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 3.14-3.67 (m, 10 H), 3.92 (t, $J=9.57$ Hz, 1 H), 4.00 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H), 4.82-5.05 (m, 2 H), 6.51 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H), 7.54 (dd, $J=8.49$, 1.66 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.88 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H)。

实施例 135. 2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶

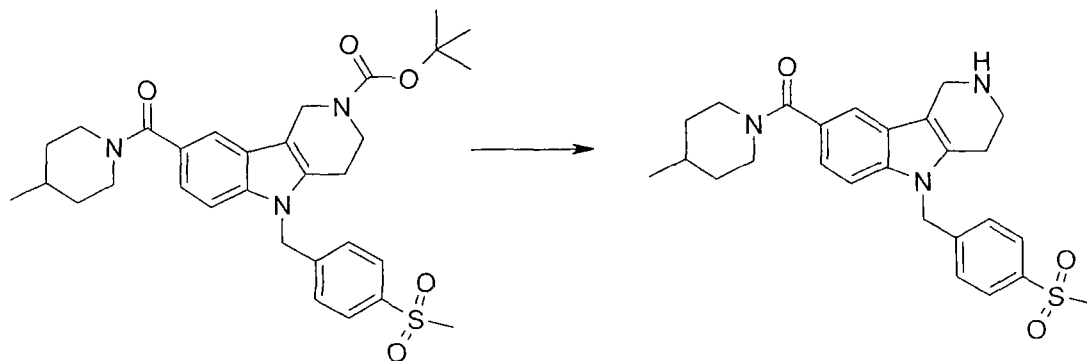


步骤 A: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯



在室温和氮气氛围下，将 60% NaH(74 mg, 1.85 mmol)整份地加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(200 mg, 0.503 mmol)于 DMF(7 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟，在室温加入 1-(氯甲基)-4-(甲基磺酰基)苯(123 mg, 0.60 mmol)，并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂，并将残余物溶于二氯甲烷，用水洗涤，用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物。MS (M+1): 566.48。

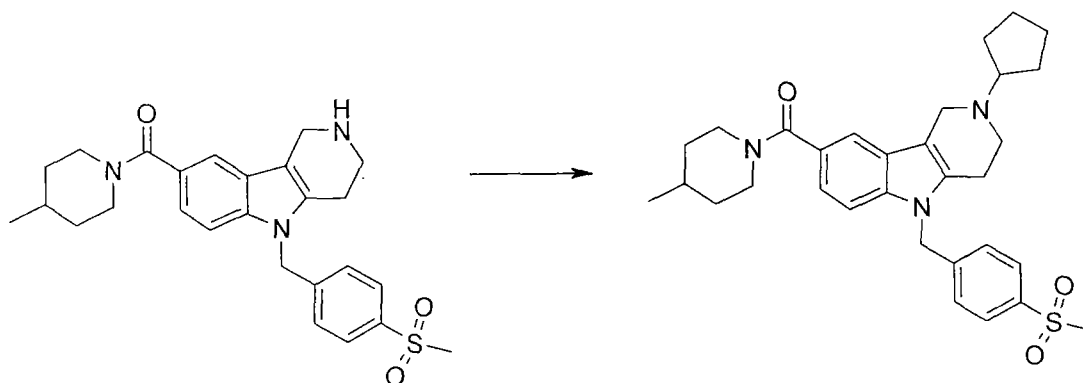
步骤 B: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



将粗 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯溶于二氯甲烷(3 mL)，并将三氟乙酸(1 mL)

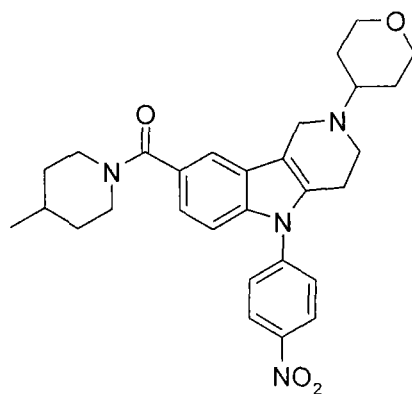
加至反应混合物中。搅拌该混合物，直至原料消失为止。真空除去过量的三氟乙酸，得到粗 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的三氟乙酸盐形式。然后将该盐用 MP 碳酸盐中和：将 0.75 g MP 碳酸盐加至上述盐的 MeOH 溶液(3 mL)中，并将该混合物搅拌 1 小时，然后过滤并浓缩。MS (*M*+1): 466.4。

步骤 C: 2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

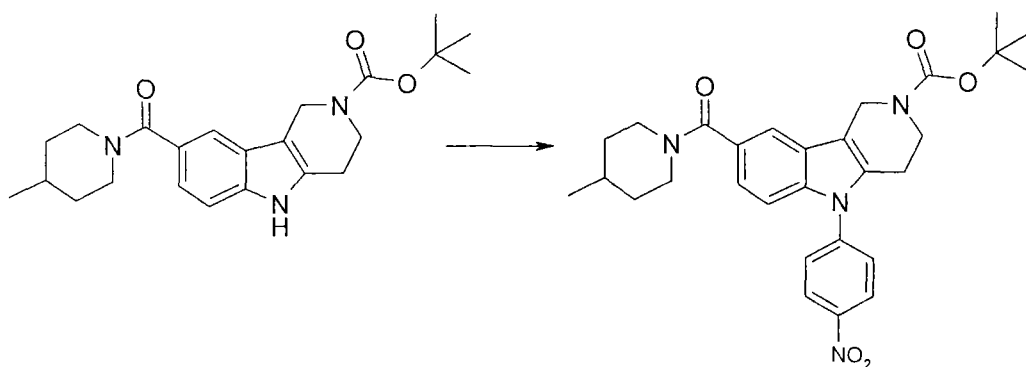


将三乙酰氧基硼氢化钠(80 mg, 0.38 mmol)加至一半的 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚粗产物和环戊酮(50 μ L, 56 mmol)于二氯甲烷(2 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌，直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释，并用饱和的 NaHCO_3 溶液洗涤，用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过制备型 HPLC(5-75% CH_3CN)进行纯化，得到所需产物的二 TFA 盐，其为淡黄色固体(40 mg, 三步 10%)。MS (*M*+1): 534.0. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.07 (d, $J=6.40$ Hz, 3 H), 1.17-1.40 (m, 2 H), 1.63-2.06 (m, 8 H), 2.06-2.38 (m, 4 H), 2.96 (d, $J=18.18$ Hz, 2 H), 3.09 (s, 3 H), 3.32-3.52 (m, 2 H), 3.64-3.78 (m, 1 H), 3.89 (bs, 1 H), 3.99-4.09 (m, 1 H), 4.25 (d, $J=13.82$ Hz, 1 H), 4.76 (bs, 1 H), 4.86 (d, $J=13.31$ Hz, 1 H), 5.42 (q, $J=17.6$ Hz, 2 H), 7.15 (d, $J=7.94$ Hz, 2 H), 7.20-7.32 (m, 1 H), 7.35 (bs, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.90 (d, $J=7.94$ Hz, 2 H)。

实施例 136. 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(4-硝基苄基)-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

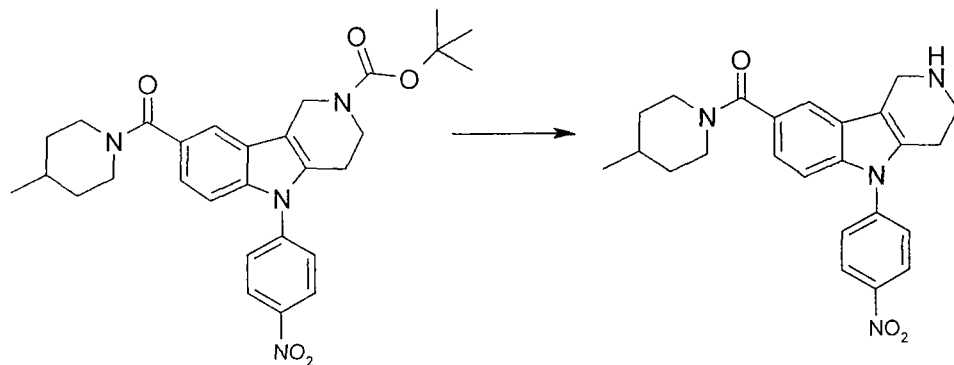


步骤 A: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(4-硝基苯基)-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯



在室温和氮气氛下，将 60% NaH(70 mg, 1.75 mmol)整份地加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(200 mg, 0.503 mmol)于 DMF(5 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟，加入 1-氟-4-硝基苯(70 μ L, 0.66 mmol)，并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂，并将残余物溶于二氯甲烷，用水洗涤，用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物。MS (M+1): 519.5。

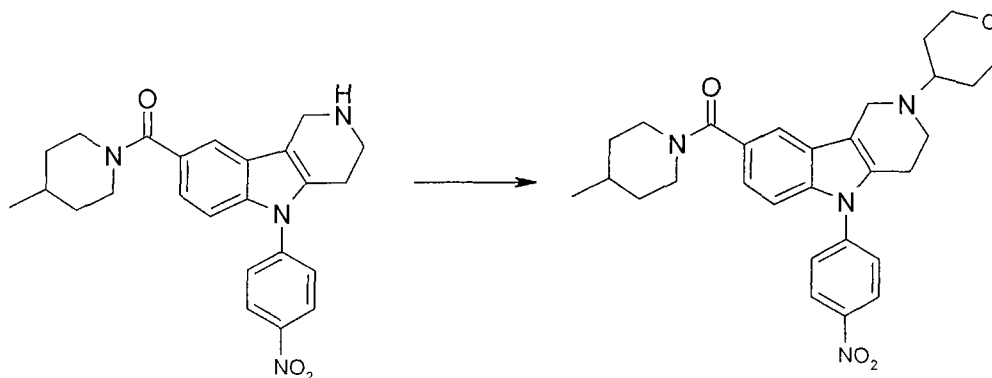
步骤 B: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(4-硝基苯基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



将 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(4-硝基苯基)-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯溶于二氯甲烷(5 mL)，并将三氟乙酸(0.5 mL)加至反

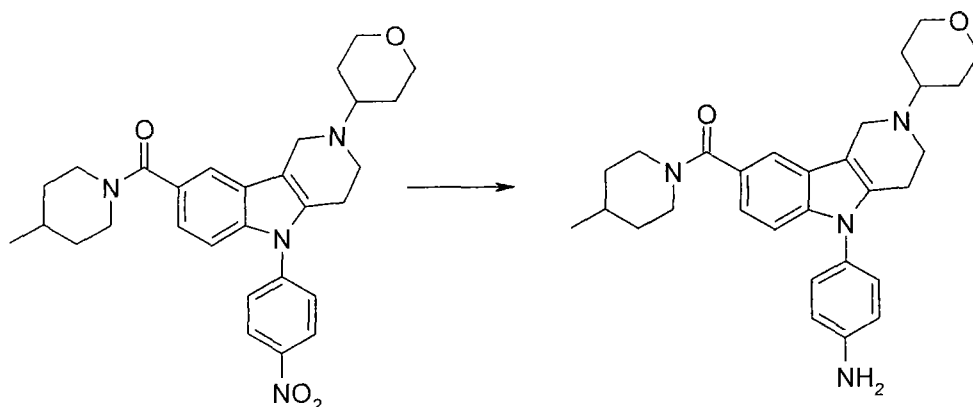
应混合物中。搅拌该混合物，直至原料消失为止。真空除去过量的三氟乙酸，得到粗产物的三氟乙酸盐形式。然后将该盐用 MP 碳酸盐中和：将 0.75 g MP 碳酸盐加至上述盐的 MeOH 溶液(3 mL)中，并将该混合物搅拌 1 小时，然后过滤并浓缩(0.4 g)。MS (M+1): 419.4。

步骤 C: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(4-硝基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶



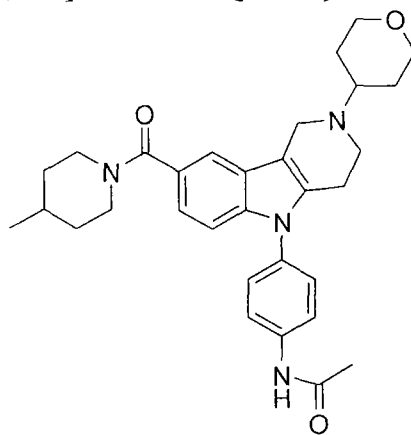
将三乙酰氧基硼氢化钠(80 mg, 0.38 mmol)加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(4-硝基苯基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶(80 mg, 0.19 mmol)和四氢-4H-吡喃-4-酮(35 μ L, 0.38 mmol)于二氯甲烷(4 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌，直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释，并用饱和的 NaHCO_3 溶液洗涤，用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。粗产物通过制备型 HPLC 进行纯化(5-75%)，得到所需产物的 TFA 盐(18 mg, 14%)。MS (M+1): 503.5. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.98 (d, $J=6.40$ Hz, 3 H), 1.05-1.31 (m, 2 H), 1.51 (t, $J=6.91$ Hz, 1 H), 1.56-1.86 (m, 3 H), 1.95-2.18 (m, 4 H), 2.73-2.92 (m, 2 H), 2.97-3.11 (m, 1 H), 3.53-3.39 (m, 1 H), 3.48 (t, $J=11.65$ Hz, 2 H), 3.53-3.65 (m, 1 H), 3.68-3.82 (m, 2 H), 3.83-3.95 (m, 1 H), 4.16 (d, $J=9.22$ Hz, 2 H), 4.60-4.77 (m, 2 H), 7.20-7.33 (m, 2 H), 7.51-7.63 (m, 3 H), 8.43 (d, $J=8.19$ Hz, 2 H)。

实施例 137. {4-[8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]苯基}胺



向 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(4-硝基苯基)-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚•2TFA (170 mg, 0.24 mmol) 于 MeOH(8 mL) 中的溶液中加入 Pd/C, 并将该混合物置于 H₂(30 psi) 下于室温搅拌过夜。然后将该混合物过滤并减压浓缩, 通过反相 HPLC(5-75%CH₃CN) 进行纯化, 得到所需化合物的 TFA 盐(153 mg, 94%)。MS (M+1): 474.36。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.84-0.92 (m, 1 H), 0.88 (d, *J*=6.45 Hz, 3 H), 0.95-1.19 (m, 3 H), 1.41-1.74 (m, 3 H), 1.76-1.91 (m, 1 H), 2.08 (d, *J*=12.11 Hz, 2 H), 2.66-3.12 (m, 4 H), 3.35-3.53 (m, 1 H), 3.41 (t, *J*=11.32 Hz, 2 H), 3.57-3.94 (m, 2 H), 4.03 (dd, *J*=11.62, 4.00 Hz, 2 H), 4.40-4.57 (m, 1 H), 4.63-4.79 (m, 2 H), 6.95-7.03 (m, 2 H), 7.08-7.18 (m, 4 H), 7.54-7.5 (m, 1 H)。

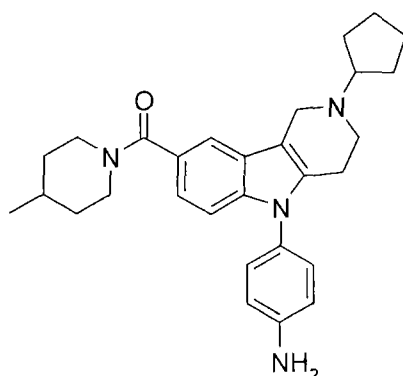
实施例 138. *N*-{4-[8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基]苯基}乙酰胺



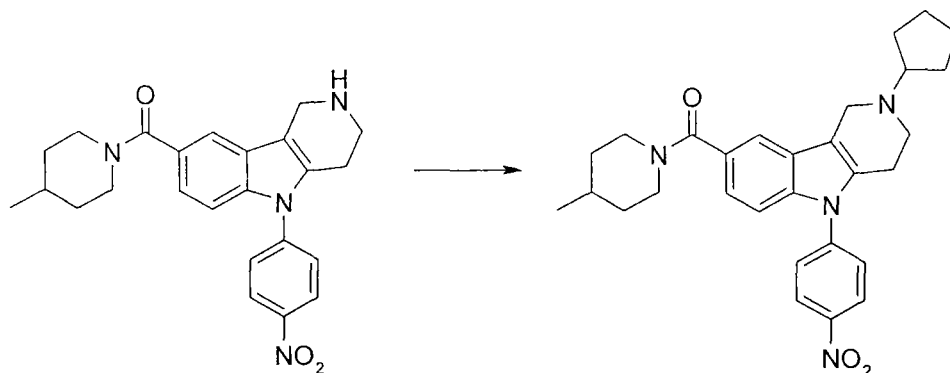
将 {4-[8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基]苯基}胺(33 mg, 0.05 mmol) 溶于乙酸酐(0.5 mL) 和吡啶(0.5 mL), 并将该混合物在室温搅拌, 直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物减压浓缩, 用二氯甲烷稀释, 并用 NaHCO₃、水和饱和 NaCl 溶液洗涤。干燥和减压浓缩之后, 粗产物通过 反相 HPLC(5-75%) 纯化, 得

到所需化合物的 TFA 盐(11.62 mg, 34%)。MS (M+1): 515.5。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.97 (d, *J*=6.14 Hz, 3 H), 0.79-1.37 (m, 4 H), 1.45-1.89 (m, 3 H), 1.92-2.34 (m, 7 H), 2.59-2.71 (m, 1 H), 2.76-2.92 (m, 1 H), 2.93-3.07 (m, 1 H), 3.08-3.28 (m, 2 H), 3.42-3.56 (m, 2 H), 3.61-3.83 (m, 3 H), 4.09-4.22 (m, 2 H), 4.28 (d, *J*=12.54 Hz, 1 H), 4.57-4.80 (m, 2 H), 5.88-6.27 (m, 3 H), 6.86-7.10 (m, 4 H), 7.42-7.72 (m, 3 H)。

实施例 139. 4-{2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基}苯基)胺

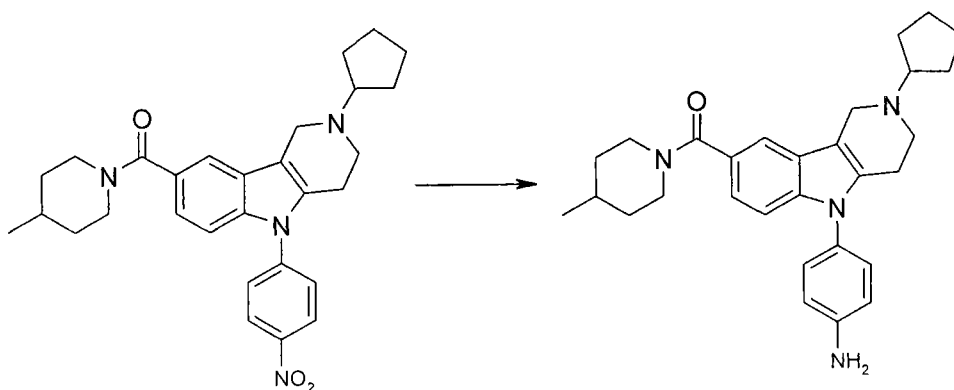


步骤 A: 2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(4-硝基苯基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



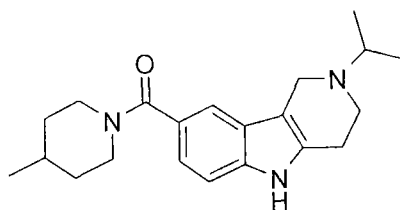
将三乙酰氧基硼氢化钠(81 mg, 0.38 mmol)加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(4-硝基苯基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(80 mg, 0.19 mmol)和环戊酮(34 μL, 0.38 mmol)于二氯甲烷(3 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌, 直至观察不到任何原料为止。然后将该混合物用二氯甲烷稀释, 并用饱和的 NaHCO₃ 溶液洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。MS (M+1): 487.5。

步骤 B: 4-{2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基}苯基)胺的制备

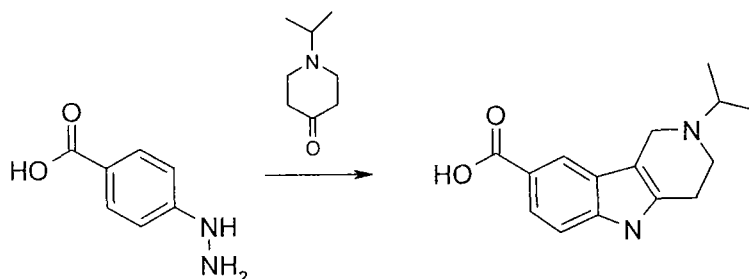


向上述 2-环戊基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(4-硝基苯基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚于 MeOH(6 mL)中的溶液中加入 Pd/C, 并将该混合物置于 H₂(30 psi)下于室温搅拌过夜。然后将该混合物过滤并减压浓缩, 通过反相 HPLC(5-75%)纯化, 得到所需化合物的 TFA 盐(15.69 mg, 两部 12%)。MS (M+1): 457.48。 ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.83 (d, *J*=6.70 Hz, 3 H), 0.94-1.16 (m, 2 H), 1.42-1.52 (m, 1 H), 1.52-1.84 (m, 9 H), 2.10-2.26 (m, 2 H), 2.68-2.80 (m, 1 H), 2.80-2.90 (m, 1 H), 2.90-3.10 (m, 2 H), 3.33 -3.45 (m, 1 H), 3.62 -3.76 (m, 2 H), 3.77-3.90 (m, 1 H), 4.34 (d, *J*=14.08 Hz, 1 H), 4.43-4.54 (m, 1 H), 4.73 (d, *J*=14.59 Hz, 1 H), 7.10 (s, 2 H), 7.17 (d, *J*=8.70 Hz, 2 H), 7.26 (d, *J*=8.45 Hz, 2 H), 7.53 (s, 1 H)。

实施例 140. 2-异丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



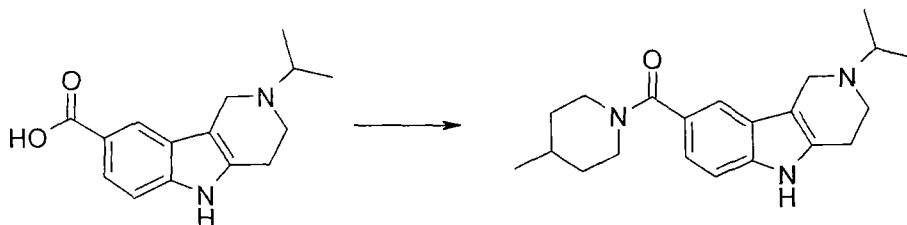
步骤 A: 2-异丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸



向 4-氨基苯甲酸(5 g, 32 mmol)和 1-异丙基-4-哌啶酮(4.6 g, 32 mmol)于二噁烷(100 mL)中的溶液中加入浓 HCl(10 mL), 并将该混合物在 100°C 加热过夜。然后除去溶剂, 该黄色固体(12 g)无需进一步纯化即可用于下一步

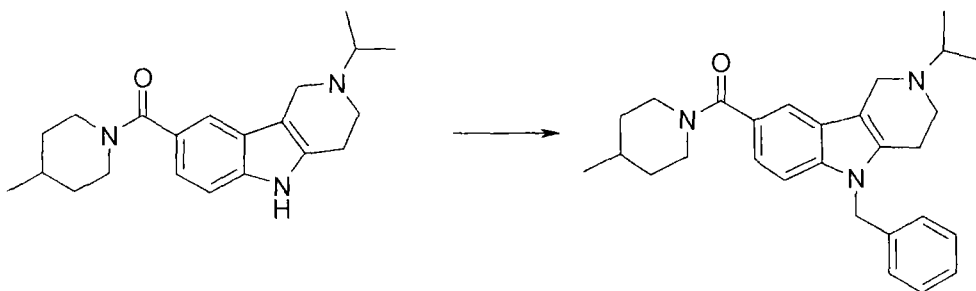
骤, 粗产物与二噁烷复合(~2:1)。MS (M+1): 259.00。

步骤 B: 2-异丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



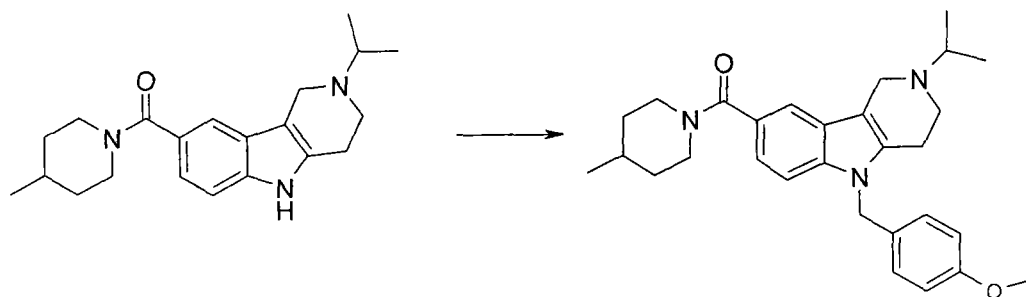
按照类似于实施例 1 步骤 C 的方法, 由粗 2-异丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸和 4-甲基哌啶, 制备标题化合物。MS (M+1): 340.0。

实施例 141. 5-苄基-2-异丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



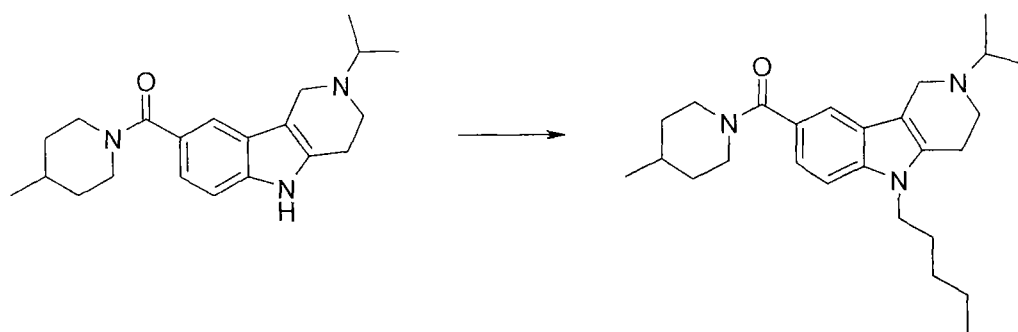
在室温和氮气氛下, 将 60% NaH(32 mg, 0.80 mmol)整份地加至 2-异丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(75 mg, 0.22 mmol)于 DMF(2 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟, 加入(溴甲基)苯(31 μ L, 0.26 mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物, 其通过反相 HPLC(5-75%CH₃CN)纯化, 得到标题化合物, 其为白色固体(24 mg)。MS (M+1): 430.0。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.97 (d, *J*=6.25 Hz, 3 H), 1.05-1.35 (m, 1 H), 1.47 (dd, *J*=19.53, 6.64 Hz, 5 H), 1.56-1.87 (m, 1 H), 2.51-3.13 (m, 5 H), 2.87 (d, *J*=17.77 Hz, 1 H), 3.18-3.53 (m, 2 H), 3.78-3.94 (m, 3 H), 4.20 (d, *J*=13.28 Hz, 1 H), 4.55-4.80 (m, 1 H), 4.60 (d, *J*=13.86 Hz, 2 H), 5.26 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 6.93 (d, *J*=6.05 Hz, 2 H), 7.07-7.36 (m, 5 H), 7.52 (s, 1 H)。

实施例 142. 2-异丙基-5-(4-甲氧基苄基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



在室温和氮气氛下，将 60% NaH(28 mg, 0.70 mmol)整份地加至 2-异丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚(73 mg, 0.21 mmol)于 DMF(1.5 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟，加入 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(58 μ L, 0.43 mmol)，并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂，残余物溶于二氯甲烷并用水洗涤，用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物，其通过反相 HPLC(5-75%CH₃CN)纯化，得到标题化合物的 TFA 盐(8 mg)。MS (M+1): 460.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.98 (d, *J*=6.44 Hz, 3 H), 1.05-1.33 (m, 3 H), 1.47 (dd, *J*=17.87, 6.54 Hz, 6 H), 1.55-1.86 (m, 3 H), 2.75-3.10 (m, 1 H), 2.86 (d, *J*=15.43 Hz, 1 H), 3.17-3.48 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.72-3.92 (m, 2 H), 4.20 (d, *J*=16.01 Hz, 1 H), 4.60 (d, *J*=13.28 Hz, 1 H), 4.53-4.82 (m, 2 H), 5.12-5.25 (m, 2 H), 6.75-6.91 (m, 4 H), 7.14-7.28 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H)。

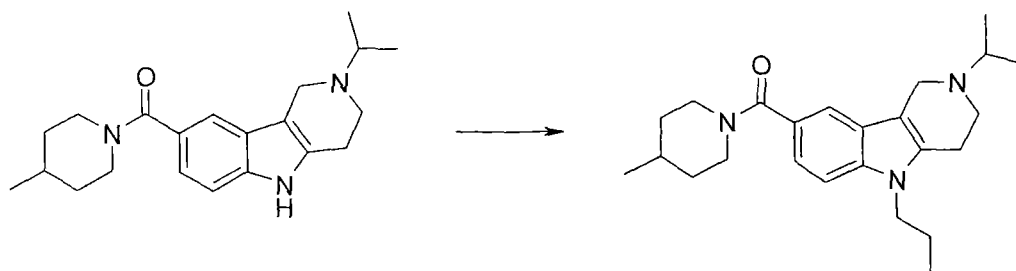
实施例 143. 2-异丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-戊基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚



在室温和氮气氛下，将 60% NaH(32 mg, 0.80 mmol)整份地加至 2-异丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚(75 mg, 0.22 mmol)于 DMF(2 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟，加入 1-溴戊烷(55 μ L, 0.44 mmol)，并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂，将残余物溶于二氯甲烷并用水洗涤，用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物，其通过反相 HPLC(5-75%CH₃CN)纯化，得到标题化合物的 TFA 盐(13 mg)。

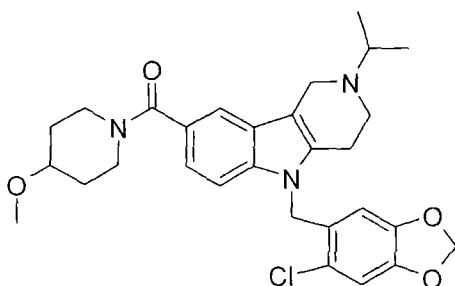
MS (M+1): 410.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.79 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H), 0.89 (d, $J=6.44$ Hz, 3 H), 0.94-1.32 (m, 4 H), 1.40 (d, $J=6.45$ Hz, 6 H), 1.45-1.74 (m, 3 H), 3.16 (t, $J=5.66$ Hz, 2 H), 3.37-3.55 (m, 2 H), 3.63-3.86 (m, 2 H), 4.04-4.14 (m, 2 H), 4.36-4.58 (m, 2 H), 7.16 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H).

实施例 144. 2-异丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶

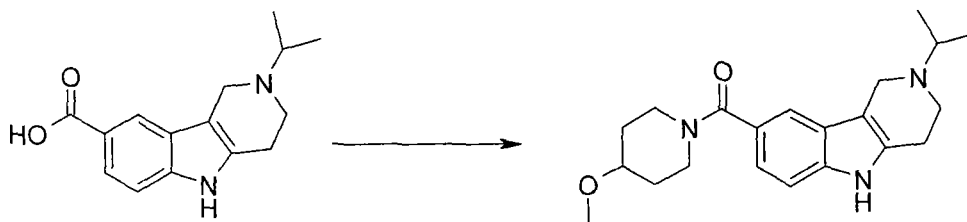


在室温和氮气氛围下, 将 60% NaH(33 mg, 0.82 mmol)整份地加至 2-异丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶(75 mg, 0.22 mmol)于 DMF(1.5 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟, 加入 1-溴丙烷(40 μL , 0.44 mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物, 其通过反相 HPLC 纯化, 得到标题化合物的 TFA 盐(8 mg)。MS (M+1): 382.0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.88 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H), 0.98 (d, $J=6.44$ Hz, 3 H), 1.07-1.33 (m, 2 H), 1.47 (dd, $J=17.48, 6.54$ Hz, 6 H), 1.57-1.84 (m, 6 H), 2.74-3.08 (m, 2 H), 2.96 (d, $J=16.79$ Hz, 1 H), 3.22-3.40 (m, 1 H), 3.41-3.58 (m, 1 H), 3.75-4.10 (m, 5 H), 4.18 (d, $J=13.67$ Hz, 1 H), 4.54 (d, $J=13.86$ Hz, 1 H), 7.17-7.33 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H)。

实施例 145. 5-[(6-氯-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)甲基]-2-异丙基-8-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶

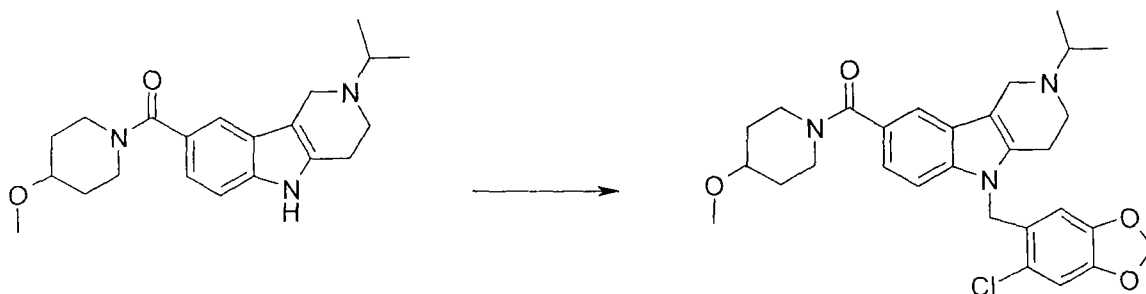


步骤 A: 2-异丙基-8-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并

[4,3-*b*]吲哚的制备

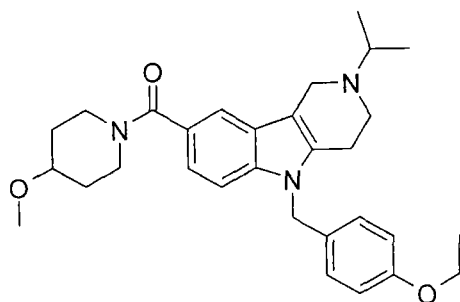
向溶于 DMF(5 mL)中的 2-异丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸(1.65 mmol)的溶液中,依次加入 4-甲氧基哌啶(1.65 mmol),二异丙基乙基胺(1.65 mmol)和 HATU(522 mg, 1.65 mmol)。将该混合物在室温搅拌过夜。真空除去溶剂,残余物用水(10 mL)处理并用二氯甲烷(2x20 mL)萃取,用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发。残余物通过快速色谱纯化,得到所需产物(230 mg, 39%)。MS (M+1): 356.3。

步骤 B: 5-[(6-氯-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)甲基]-2-异丙基-8-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



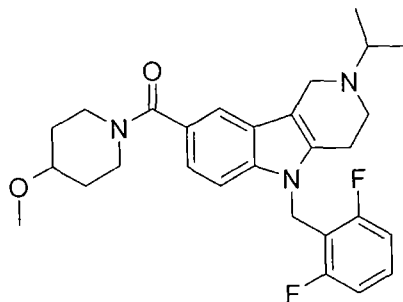
向 2-异丙基-8-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(75 mg, 0.21 mmol)于无水 DMF(3 mL)中的溶液中,加入 60% NaH(0.42 mmol)。将该混合物在 0℃搅拌 30 分钟,然后加入 5-氯-6-(氯甲基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯(62 mg, 0.3 mmol)。待在室温搅拌过夜之后,真空除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷(20 mL),用水(10 mL)洗涤,用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物,其通过反相 HPLC 纯化,得到所需产物的 TFA 盐(32 mg, 24%)。MS (M+1): 524.0。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.44-1.54 (m, 9 H), 1.83 (m, 3 H), 3.16 (m, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 3.53 (m, 3 H), 3.78 (m, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 4.66 (m, 1 H), 5.42 (m, 2 H), 5.90 (s, 1 H), 5.91 (s, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H)。

实施例 146. 5-(4-乙氧基苄基)-2-异丙基-8-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



向 2-异丙基-8-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(75 mg, 0.21 mmol)于无水 DMF(3 mL)中的溶液中,加入 60% NaH(0.42 mmol)。将该混合物在 0℃搅拌 30 分钟,然后加入 1-(氯甲基)-4-乙氧基苯(0.3 mmol)。待在室温搅拌过夜之后,真空除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷(20 mL),用水(10 mL)洗涤,用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物,其通过反相 HPLC 纯化,得到所需产物的 TFA 盐(46 mg, 36%)。MS (*M*+1): 490.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.33 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H), 1.40 (t, *J*=6.83 Hz, 4 H), 1.48 (dd, *J*=6.06, 1.17 Hz, 6 H), 2.85 (s, 3 H), 3.19 (m, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.53 (m, 2 H), 3.81 (m, 2 H), 3.96 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H), 4.07 (m, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 4.59 (m, 1 H), 5.35 (m, 1 H), 6.81 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H), 7.03 (m, 3 H), 7.45 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 7.64 (s, 1 H)。

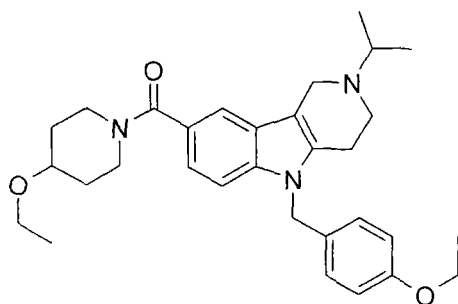
实施例 147. 5-(2,6-二氟苄基)-2-异丙基-8-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



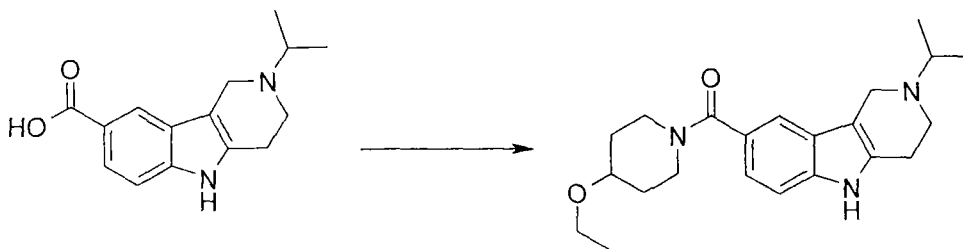
向 2-异丙基-8-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(75 mg, 0.21 mmol)于无水 DMF(3 mL)中的溶液中,加入 60% NaH(0.42 mmol)。将该混合物在 0℃搅拌 30 分钟,然后加入 2-(溴甲基)-1,3-二氟苯(0.3 mmol)。待在室温搅拌过夜之后,真空除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷(20 mL),用水(10 mL)洗涤,用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物,其通过反相 HPLC 纯化,得到所需产物的 TFA 盐(53 mg, 42%)。MS (*M*+1): 482.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.49 (dd, *J*=6.45, 2.74 Hz, 6 H), 1.52-2.06 (m, 4H),

3.18-3.38 (m, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 3.47-3.72 (m, 4 H), 3.77 (m, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 4.00 (m, 1H), 4.53 (m, 2 H), 5.48 (m, 2 H), 7.03 (m, 2 H), 7.25 (dd, $J=8.50$, 1.37 Hz, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.56 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H)。

实施例 148. 5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-乙氧基哌啶-1-基)羰基]-2-异丙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

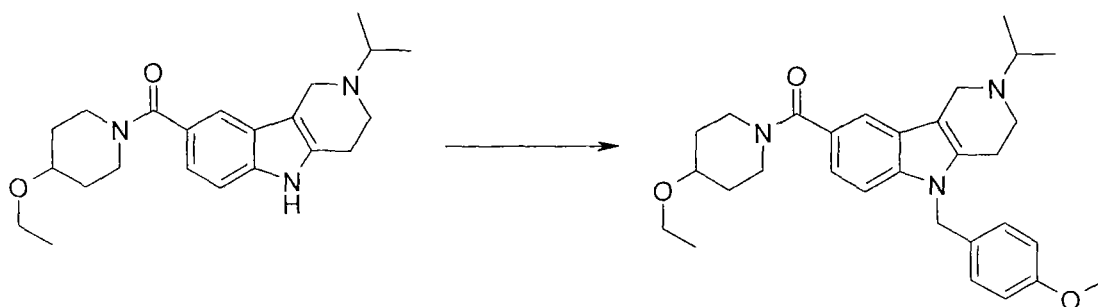


步骤 A: 8-[(4-乙氧基哌啶-1-基)羰基]-2-异丙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



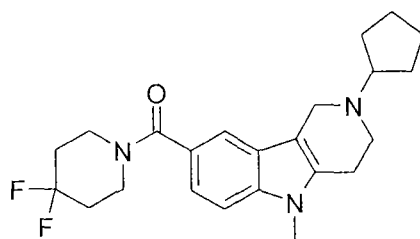
向 2-异丙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸(1.2 mmol)于 DMF(3 mL)中的溶液中,依次加入 4-乙氧基哌啶(1.2 mmol, 按照文献方法制备, 参见 Grob, C. A.; Krasnobajew, V. Helvetica Chimica Acta 1964, 47, 2145), 二异丙基乙基胺(1.2 mmol)和 HATU(1.44 mmol)。将该混合物在室温搅拌过夜。真空除去溶剂, 残余物用水(10 mL)处理并用二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取, 用 Na_2SO_4 干燥并蒸发。残余物通过快速色谱纯化, 得到所需产物(70 mg, 16%)。MS ($M+1$): 370.4。

步骤 B: 5-(4-乙氧基苄基)-8-[(4-乙氧基哌啶-1-基)羰基]-2-异丙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备

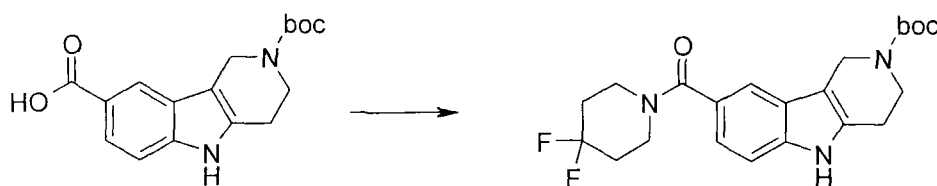


向 8-[(4-乙氧基哌啶-1-基)羰基]-2-异丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*] 吲哚(70 mg, 0.19 mmol)于无水 DMF(3 mL)中的溶液中, 加入 60% NaH(0.38 mmol)。将该混合物在 0℃搅拌 30 分钟, 然后加入 1-(氯甲基)-4-乙氧基苯(0.28 mmol)。待在室温搅拌过夜之后, 真空除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷(20 mL), 用水(10 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物, 其通过反相 HPLC 纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(63 mg, 54%)。MS (*M*+1): 504.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.19 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H), 1.33 (t, *J*=6.83 Hz, 3 H), 1.48 (dd, *J*=6.05, 0.97 Hz, 6 H), 1.75-2.05 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.50-3.68 (m, 6 H), 3.80 (m, 2 H), 3.97 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H), 4.49 (m, 1 H), 4.63 (m, 1 H), 5.28-5.46 (m, 4 H), 6.81 (d, *J*=8.72 Hz, 2 H), 7.03 (d, *J*=8.72 Hz, 2 H), 7.26 (dd, *J*=8.45, 1.27 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J*=8.45 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H)。

实施例 149. 2-环戊基-8-[(4,4-二氟哌啶-1-基)羰基]-5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

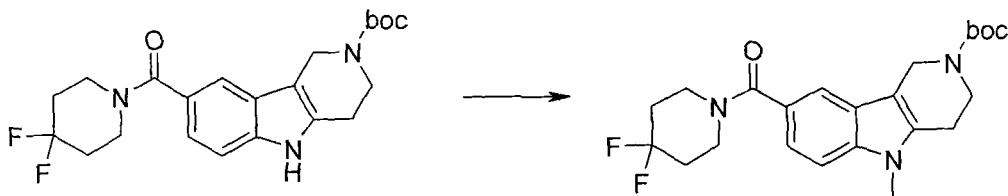


步骤 A: 8-[(4,4-二氟哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



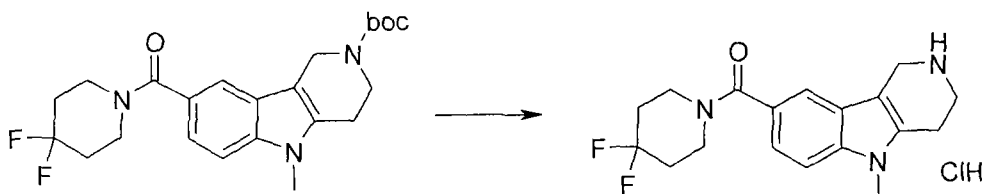
将 2-(叔丁氧基羰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸(284 mg, 0.9 mmol)溶于 DMF(3 mL), 并依次加入 3-甲基哌啶(1.35 mmol), 二异丙基乙基胺(1.08 mmol)和 HATU(410 mg, 1.08 mmol)。将该混合物在室温搅拌 5 小时。真空除去溶剂, 残余物用水(10 mL)处理并用二氯甲烷(2x20 mL)萃取, 用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发, 得到粗产物(361 mg, 96%), 其没有纯化就用于下一步骤。MS (*M*+1): 420.1。

步骤 B: 8-[(4,4-二氟哌啶-1-基)羰基]-5-甲基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



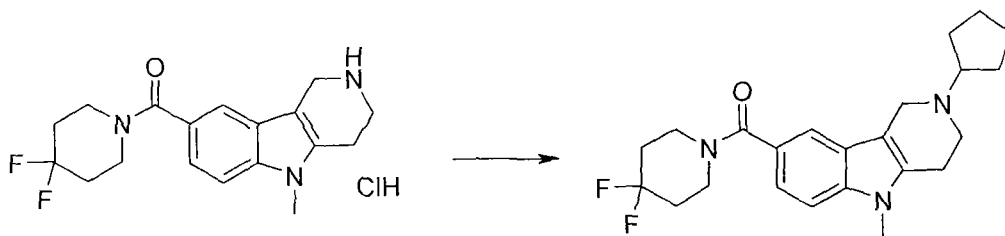
在 0°C, 将粗产物 8-[(4,4-二氟哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(361 mg, 0.86 mmol)用 60% NaH(1.72 mmol)于 DMF(10 mL)中处理 30 分钟, 然后加入碘甲烷(1.03 mmol)。待在室温搅拌 2 小时之后, 真空除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷(50 mL), 用水(20 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物(372 mg, 99%), 其无需进一步纯化即可使用。MS (*M*+1): 434.4。

步骤 C: 8-[(4,4-二氟哌啶-1-基)羰基]-5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



向 8-[(4,4-二氟哌啶-1-基)羰基]-5-甲基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(372 mg, 0.86 mmol)于二噁烷(5 mL)中的溶液中, 加入 4*N* HCl/二噁烷(4 mL)。将该溶液在室温搅拌 5 小时。真空除去溶剂, 残余物用二乙醚洗涤, 过滤, 得到所需产物的 HCl 盐(305 mg, 96%), 其无需进一步纯化即可使用。MS (*M*+1): 334.0。

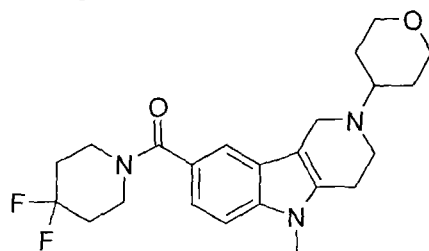
步骤 D: 2-环戊基-8-[(4,4-二氟哌啶-1-基)羰基]-5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



将粗 8-[(4,4-二氟哌啶-1-基)羰基]-5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(HCl 盐, 0.2 mmol, 74 mg)用环戊酮(0.4 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.3 mmol)于二氯甲烷(4 mL)中进行处理。将该混合物在室温搅拌过夜, 用二氯甲烷(15 mL)稀释, 用饱和 NaHCO₃ 溶液(5 mL)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。将该二氯甲烷溶液真空浓缩, 残余物用反相 HPLC 纯化, 得到所需产物的

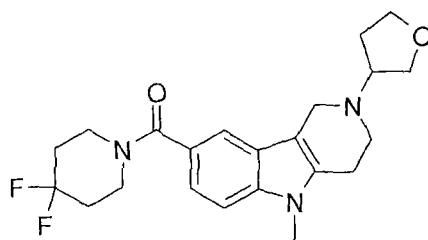
TFA 盐(28 mg, 27%)。MS (M+1): 402.0。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.69 (m, 2 H), 1.92 (m, 2 H), 1.98-2.22 (m, 8 H), 3.04 (m, 1 H), 3.44 (m, 2 H), 3.50 (s, 2 H), 3.65 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 4.00 (m, 2 H), 4.20 (d, *J*=14.08 Hz, 1 H), 4.81 (d, *J*=14.08 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J*=8.45 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J*=8.45 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H)。

实施例 150. 8-[(4,4-二氟哌啶-1-基)羰基]-5-甲基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



将粗 8-[(4,4-二氟哌啶-1-基)羰基]-5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(HCl 盐, 0.2 mmol, 74 mg)用四氢-4*H*-吡喃-4-酮(0.4 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.3 mmol)于二氯甲烷(4 mL)中进行处理。将该混合物在室温搅拌过夜,用二氯甲烷(15 mL)稀释,用饱和 NaHCO₃ 溶液(5 mL)洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥。将该二氯甲烷溶液真空浓缩,残余物用反相 HPLC 纯化,得到所需产物的 TFA 盐(52 mg, 49%)。MS (M+1): 418.0。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.89-2.22 (m, 8 H), 3.04 (m, 1 H), 3.31-3.54 (m, 4 H), 3.68 (s, 3 H), 3.75 (m, 3 H), 3.95 (m, 1 H), 4.17 (d, *J*=10.75 Hz, 2 H), 4.29 (d, *J*=13.31 Hz, 1 H), 4.67 (d, *J*=13.31 Hz, 1 H), 5.30 (m, 2 H), 7.28 (d, *J*=8.19 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=8.19 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H)。

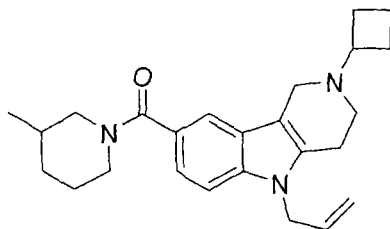
实施例 151. 8-[(4,4-二氟哌啶-1-基)羰基]-5-甲基-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



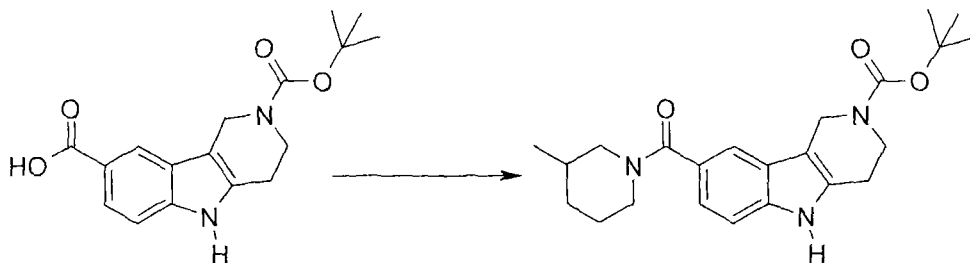
按照与实施例 1 步骤 E 相同的方法,将粗 8-[(4,4-二氟哌啶-1-基)羰基]-5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(HCl 盐, 0.15 mmol, 55 mg)用二氢呋喃-3(2*H*)-酮(0.3 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.23mmol)于二氯甲烷(3 mL)

中进行处理。将该混合物在室温搅拌过夜,用二氯甲烷(15 mL)稀释,用饱和 NaHCO_3 溶液(5 mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥。将该二氯甲烷溶液真空浓缩,残余物用反相 HPLC 纯化,得到所需产物的 TFA 盐(23 mg, 30%)。MS (M+1): 404.0。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.89-2.16 (m, 4 H), 2.45 (m, 2 H), 3.41 (m, 2 H), 3.50 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.73-4.05 (m, 7 H), 4.19 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 4.35 (dd, $J=11.01$, 2.30 Hz, 1 H), 4.66 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.45$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J=8.45$ Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H)。

实施例 152. 5-烯丙基-2-(环丁基)-8-[(3-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚

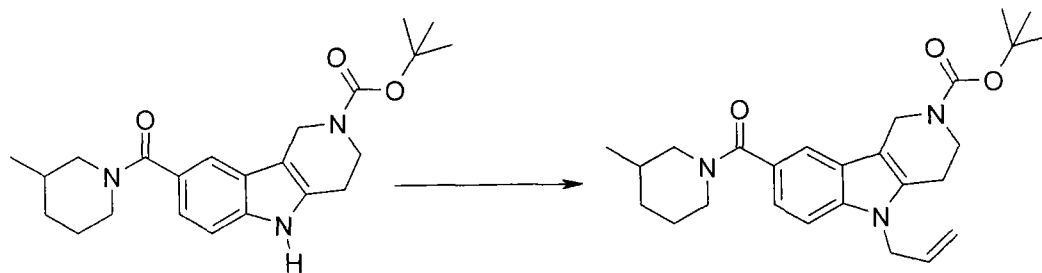


步骤 A: 8-[(3-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



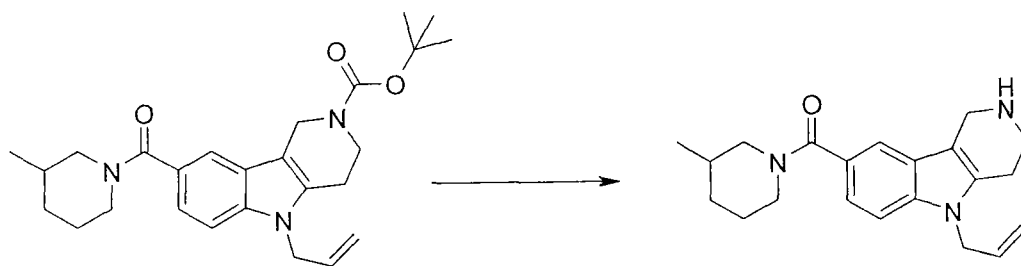
将 2-(叔丁氧基羰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-8-羧酸(316 mg, 1.0 mmol)溶于 DMF(3 mL),并依次加入 3-甲基哌啶(1.5 mmol),二异丙基乙基胺(1.2 mmol)和 HATU(456 mg, 1.2 mmol)。将该混合物在室温搅拌 3 小时。真空除去溶剂,残余物用水(10 mL)处理并用二氯甲烷(2x20 mL)萃取,用 Na_2SO_4 干燥并蒸发,得到粗产物的黄色固体。该粗产物没有纯化就用于下一步骤。MS (M+1): 398.1。

步骤 B: 5-烯丙基-8-[(3-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



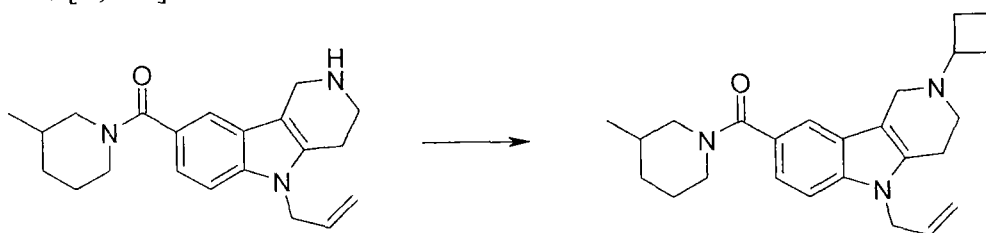
在 0℃, 将粗产物 8-[(3-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羧酸叔丁酯(1.0 mmol)用 60% NaH(2 mmol)在 DMF 中处理 30 分钟, 然后加入烯丙基溴(1.5 mmol)。待在室温搅拌 2 小时之后, 真空除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷(20 mL), 用水(10 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物, 其通过硅胶短垫(0-30%EtOAc/二氯甲烷)纯化, 得到所需产物(328 mg, 两步 75%)。MS (M+1): 438.1。

步骤 C: 5-烯丙基-8-[(3-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚的制备



向 5-烯丙基-8-[(3-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羧酸叔丁酯(328 mg)于二氯甲烷(5 mL)中的溶液中加入三氟乙酸(20 eq.), 并于室温搅拌 1 小时。真空除去过量的三氟乙酸, 得到粗 5-烯丙基-8-[(3-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚的三氟乙酸盐形式。

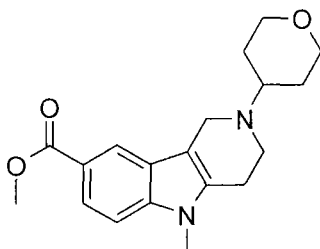
步骤 D: 5-烯丙基-2-(环丁基)-8-[(3-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚的制备



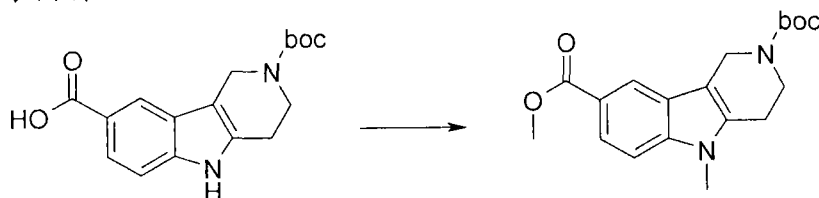
将粗 5-烯丙基-8-[(3-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚(TFA 盐, 0.175 mmol, 60 mg)用环丁酮(0.35 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.26 mmol)在二氯甲烷中进行处理。将该混合物在室温搅拌过夜, 用二氯

甲烷(15 mL)稀释, 用饱和 NaHCO_3 溶液(5 mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。将该二氯甲烷溶液真空浓缩, 残余物用反相 HPLC 纯化, 得到所需产物 5-烯丙基-2-(环丙基甲基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的 TFA 盐(28 mg, 32%)。MS ($M+1$): 392.0。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.70-1.07 (m, 3 H), 1.10-1.40 (m, 3 H), 1.48-2.03 (m, 6 H), 2.23-2.42 (m, 2 H), 2.50-2.76 (m, 2 H), 2.85-3.01 (m, 2 H), 3.20-3.29 (m, 2 H), 3.60-4.00 (m, 5 H), 4.50-4.75 (m, 2 H), 4.79 (d, $J=17.18$ Hz, 1 H), 5.17 (d, $J=10.35$ Hz, 1 H), 5.85-6.00 (m, 1 H), 7.20-7.32 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H)。

实施例 153. 5-甲基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸甲酯

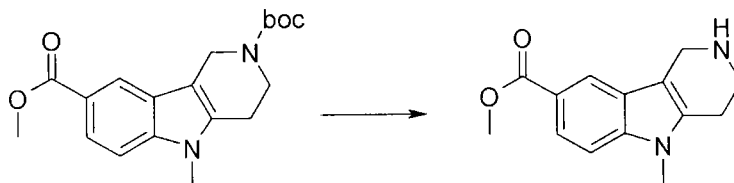


步骤 A: 5-甲基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2,8-二羧酸 2-叔丁基酯 8-甲基酯的制备



在 0℃和氮气氮下, 向 2-(叔丁氧基羰基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸(3.16 g, 10 mmol)于无水 DMF(50 mL)中的溶液中加入 60% NaH(80 mmol)。将该混合物在室温搅拌 30 分钟, 然后在室温加入碘甲烷(80 mmol), 并将反应混合物在室温搅拌过夜。真空除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷(200 mL), 用水(50 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物(3.14 g, 91%), 其无需进一步纯化即可使用。MS ($M+1$): 345.3。

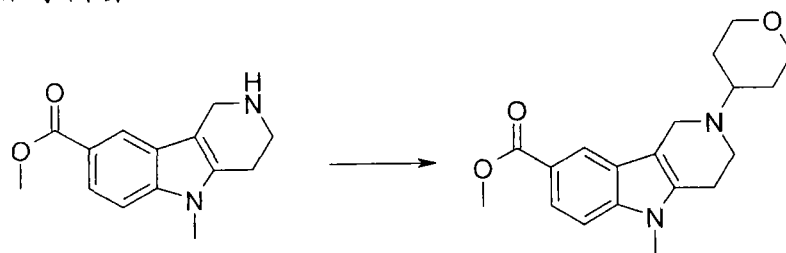
步骤 B: 5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸甲酯的制备



按照与实施例 1 步骤 D (方法 B)相同的方法, 将 5-甲基-1,3,4,5-四氢-2*H*-

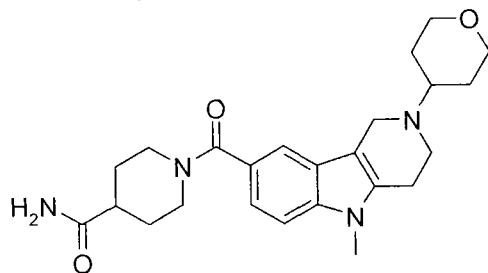
吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2,8-二羧酸 2-叔丁基酯 8-甲基酯(3.14 g, 9.13 mmol)用三氟乙酸在二氯甲烷中于室温处理 1 小时。真空除去过量的三氟乙酸, 得到粗产物的三氟乙酸盐形式(3.44 g, 96%)。MS (M+1): 244.9。

步骤 C: 5-甲基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸甲酯的制备

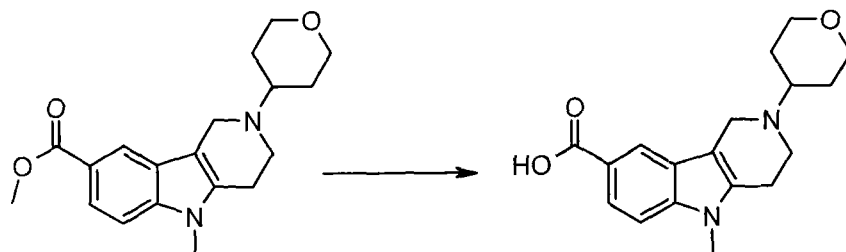


向 5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸甲酯(TFA 盐, 2.83 g, 7.9 mmol)于二氯甲烷/甲醇(1:1 v/v, 80 mL)中的溶液中, 加入三乙胺(7.9 mmol), 接着加入四氢-4*H*-吡喃-4-酮(11.9 mmol)和氰基硼氢化钠(11.9 mmol)。将该混合物在 50°C 搅拌过夜, 接着加入另一份四氢-4*H*-吡喃-4-酮(7.9 mmol)和氰基硼氢化钠(7.9 mmol)。待在 50°C 搅拌另外 24 小时之后, 真空除去溶剂, 并将残余物吸收于二氯甲烷(100 mL)中, 用饱和 NaHCO₃ 溶液(50 mL)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。将该二氯甲烷溶液真空浓缩, 残余物经过硅胶短垫进行纯化, 得到所需产物, 其为白色固体(2.41 g, 93%)。MS (M+1): 329.0。
¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.88-2.00 (m, 2 H), 2.13-2.25 (m, 2 H), 3.24-3.35 (m, 2 H), 3.46-3.65 (m, 3 H), 3.71-3.75 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.00-4.09 (m, 1 H), 4.10-4.19 (m, 2 H), 4.55 (d, *J*=12.03 Hz, 1 H), 4.70-4.82 (m, 1 H), 7.50 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H), 7.92 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H)。

实施例 154. 1-{[5-甲基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]羰基}哌啶-4-甲酰胺

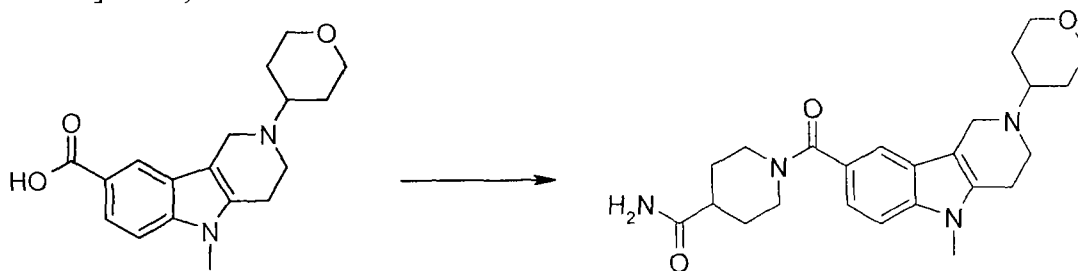


步骤 A: 5-甲基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸的制备



向 5-甲基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸甲酯(580 mg, 1.77 mmol)于四氢呋喃/甲醇/水(1:1:1 v/v, 15 mL)中的溶液中, 加入 KOH (297 mg, 5.31 mmol)。将反应混合物在 80℃ 搅拌 3 小时。待冷却至室温之后, 将该溶液用 1M HCl 中和至 pH~5.0, 浓缩, 固体在二氯甲烷/甲醇(v/v 1:1, 80 mL)中回流 5 分钟, 通过硅藻土过滤, 浓缩滤液, 得到所需产物, 其为白色固体(420 mg, 76%)。MS (M+1): 315.0。

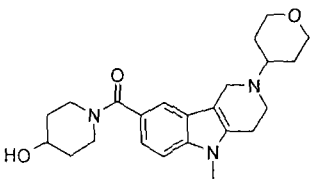
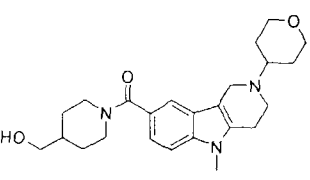
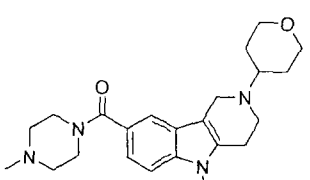
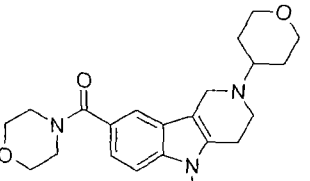
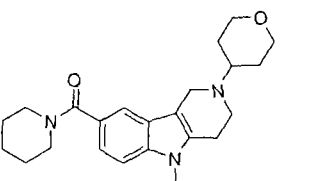
步骤 B: 1-{[5-甲基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]羰基}哌啶-4-甲酰胺的制备

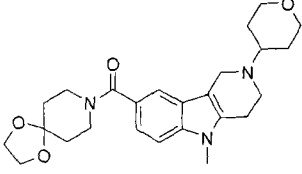
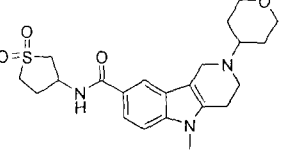
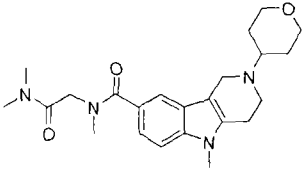
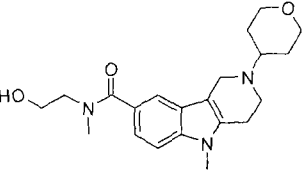
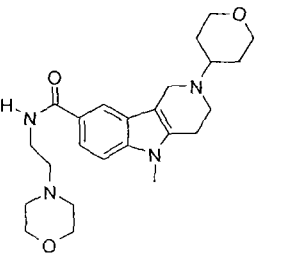


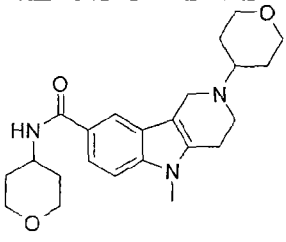
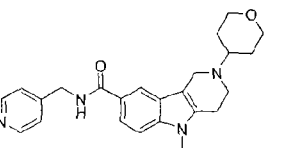
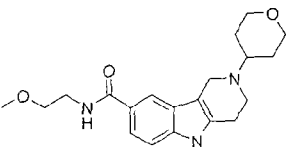
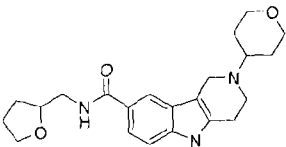
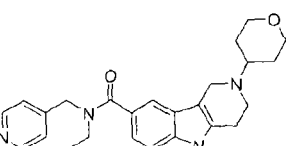
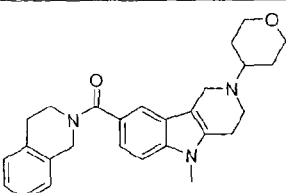
向溶于 DMF (3 mL) 中的 (2-(叔丁氧基羰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸(57 mg, 0.18 mmol) 的溶液中, 依次加入六氢异烟酰胺 (0.22 mmol), 二异丙基乙基胺(0.22 mmol)和 HATU(84 mg, 0.22 mmol)。将该混合物在室温搅拌 3 小时。真空除去溶剂, 残余物用水(10 mL)处理并用二氯甲烷(2x20 mL)萃取, 用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发。残余物用反相 HPLC 纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(31 mg, 32%)。MS (M+1): 425.0。 ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.66-1.79 (m, 2 H), 1.89-1.99 (m, 2 H), 2.00-2.07 (m, 2 H), 2.15-2.25 (m, 2 H), 2.53-2.61 (m, 1 H), 3.27-3.32 (m, 4 H), 3.47-3.56 (m, 3 H), 3.57-3.64 (m, 1 H), 3.69-3.76 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 4.02-4.09 (m, 1 H), 4.11-4.19 (m, 2 H), 4.50-4.58 (m, 1 H), 4.72-4.79 (m, 1 H), 7.31 (d, *J*=8.45 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J*=8.45 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H)。

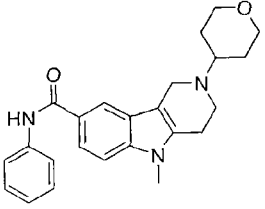
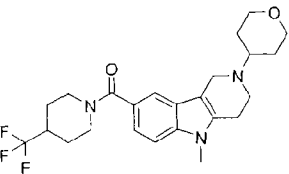
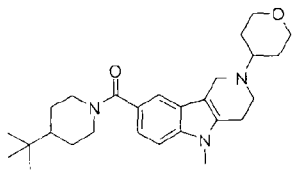
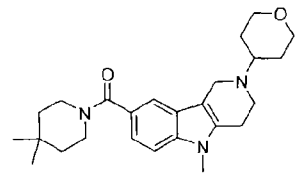
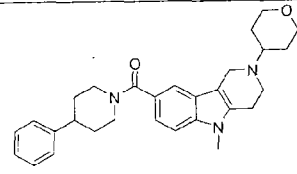
实施例 155-175: 下面的实施例(表 4)按与实施例 154 步骤 B 中相同的方法制备。

表 4

实施例	结构	名称	数据
155		1-([5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]羰基)哌啶-4-醇	MS (M+1): 398.0. ¹ H NMR (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.41-1.64 (m, 2 H), 1.77-1.88 (m, 1 H), 1.90-2.02 (m, 3 H), 2.19-2.21 (m, 2H), 2.83 (s, 2 H), 3.24-3.31 (m, 2H), 3.48-3.56 (m, 2 H), 3.57-3.63 (m, 1 H), 3.69-3.75 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.87-3.96 (m, 1 H), 4.02-4.10 (m, 1 H), 4.11-4.18 (m, 2 H), 4.19-4.29 (m, 1 H), 4.49-4.57 (m, 1 H), 4.70-4.78 (m, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> =8.45 Hz, 1 H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.45 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H).
156		(1-([5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]羰基)哌啶-4-基)甲醇	MS (M+1): 412.0. ¹ H NMR (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.17-1.41 (m, 2 H), 1.66-1.84 (m, 2 H), 1.86-1.99 (m, 3 H), 2.13-2.25 (m, 2 H), 2.84-2.99 (m, 1 H), 3.08-3.20 (m, 1 H), 3.24-3.30 (m, 2 H), 3.42-3.49 (m, 2 H), 3.52 (d, <i>J</i> =9.73 Hz, 2 H), 3.57-3.62 (m, 1 H), 3.70-3.75 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.82-3.96 (m, 1 H), 4.03-4.09 (m, 1 H), 4.11-4.18 (m, 2 H), 4.32 (d, <i>J</i> =6.14 Hz, 1 H), 4.54 (d, <i>J</i> =13.58 Hz, 1 H), 4.75 (d, <i>J</i> =13.58 Hz, 1 H), 7.29 (d, <i>J</i> =8.45 Hz, 1 H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.45 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H).
157		5-甲基-8-([(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶	MS (M+1): 397.0. ¹ H NMR (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.88-2.01 (m, 2H), 2.12-2.27 (m, 2H), 2.97 (s, 3 H), 3.15-3.24 (m, 2 H), 3.27-3.34 (m, 4 H), 3.39-3.67 (m, 7 H), 3.70-3.76 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 4.01-4.09 (m, 1 H), 4.11-4.18 (m, 2 H), 4.48-4.57 (m, 1 H), 4.70-4.78 (m, 1 H), 7.38 (d, <i>J</i> =8.45 Hz, 1 H), 7.54 (d, <i>J</i> =8.45 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H).
158		5-甲基-8-(吗啉-4-基羰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶	MS (M+1): 384.0. ¹ H NMR (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.90-1.99 (m, 2 H), 2.17-2.24 (m, 2 H), 3.26-3.31 (m, 2 H), 3.47-3.56 (m, 3 H), 3.56-3.64 (m, 2 H), 3.66-3.76 (m, 7 H), 3.77 (s, 3 H), 4.02-4.09 (m, 1 H), 4.12-4.18 (m, 2 H), 4.53 (d, <i>J</i> =13.57 Hz, 1 H), 4.75 (d, <i>J</i> =13.57 Hz, 1 H), 7.32 (d, <i>J</i> =8.35 Hz, 1 H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.35 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H).
159		5-甲基-8-(哌啶-1-基羰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶	MS (M+1): 382.0. ¹ H NMR (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.51-1.66 (m, 2 H), 1.72-1.76 (m, 4 H), 1.90-2.00 (m, 2 H), 2.15-2.25 (m, 2 H), 3.24-3.31 (m, 2 H), 3.40-3.57 (m, 4 H), 3.56-3.64 (m, 1 H), 3.68-3.76 (m, 3 H), 3.75-3.80 (m, 3 H), 4.00-4.09 (m, 1 H), 4.15 (d, <i>J</i> =11.26 Hz, 2 H), 4.53 (d, <i>J</i> =13.45 Hz, 1 H), 4.74 (d,

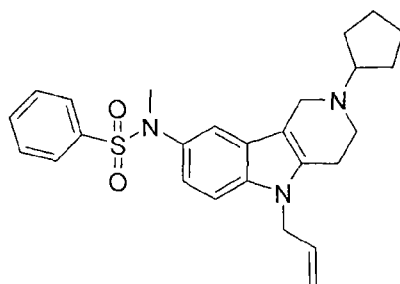
			$J=13.45$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J=8.19$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J=8.19$ Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H).
160		8-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基羰基)-5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶	MS (M+1): 440.0. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.63-1.76 (m, 2 H), 1.77-1.87 (m, 2 H), 1.90-1.99 (m, 2 H), 2.15-2.24 (m, 2 H), 3.46-3.56 (m, 3 H), 3.57-3.63 (m, 3 H), 3.69-3.77 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.80-3.92 (m, 2 H), 3.95-4.02 (m, 4 H), 4.03-4.10 (m, 1 H), 4.15 (d, $J=11.26$ Hz, 2 H), 4.53 (d, $J=13.65$ Hz, 1 H), 4.75 (d, $J=13.65$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H).
161		N-(1,1-二氧化四氢-3-噻吩基)-5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-甲酰胺	MS (M+1): 432.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.82-1.99 (m, 2 H), 2.09-2.22 (m, 2 H), 2.26-2.39 (m, 1 H), 2.54-2.66 (m, 1 H), 3.05-3.23 (m, 3 H), 3.31-3.33 (m, 2 H), 3.43-3.61 (m, 4 H), 3.65-3.72 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.00-4.07 (m, 1 H), 4.10-4.15 (m, 2 H), 4.49-4.57 (m, 1 H), 4.66-4.83 (m, 2 H), 7.48 (d, $J=8.75$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J=8.75$ Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H).
162		N-[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]-N,5-二甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-甲酰胺	MS (M+1): 413.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.83-1.99 (m, 2 H), 2.10-2.23 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 3.18-3.26 (m, 2 H), 3.42-3.59 (m, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.96-4.06 (m, 1 H), 4.07-4.15 (m, 2 H), 4.18-4.23 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.45-4.53 (m, 1 H), 4.58-4.74 (m, 1 H), 7.35 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H).
163		N-(2-羟基乙基)-N,5-二甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-甲酰胺	MS (M+1): 372.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.83-1.98 (m, 2 H), 2.09-2.23 (m, 2 H), 3.03-3.14 (m, 3 H), 3.20-3.28 (m, 3 H), 3.41-3.53 (m, 4 H), 3.61-3.70 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.78-3.85 (m, 1 H), 3.99-4.04 (m, 1 H), 4.07-4.16 (m, 2 H), 4.43-4.55 (m, 1 H), 4.62-4.77 (m, 1 H), 7.30 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H).
164		5-甲基-N-(2-吗啉-4-基乙基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-甲酰胺	MS (M+1): 427.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.82-1.98 (m, 2 H), 2.11-2.22 (m, 2 H), 3.19-3.27 (m, 4 H), 3.16-3.26 (m, 3 H), 3.41 (t, $J=5.66$ Hz, 2 H), 3.49 (t, $J=11.65$ Hz, 2 H), 3.61-3.72 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.77-3.85 (m, 4 H), 3.95-4.08 (m, 2 H), 4.07-4.15 (m, 2 H), 4.48-4.61 (m, 1 H), 4.64-4.77 (m, 1 H), 7.48 (d, $J=8.73$ Hz, 1 H), 7.75 (dd,

			$J=8.73$ Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H).
165		5-甲基-N,2-二(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-8-甲酰胺	MS (M+1): 398.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.60-1.73 (m, 2 H), 1.83-1.95 (m, 4 H), 2.09-2.22 (m, 2 H), 3.42-3.62 (m, 6 H), 3.73 (s, 3 H), 3.92-4.03 (m, 4 H), 4.05-4.15 (m, 4 H), 4.46-4.57 (m, 1 H), 4.67-4.73 (m, 1 H), 7.45 (d, $J=8.75$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J=8.75$ Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H).
166		5-甲基-N-(吡啶-4-基-甲基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-8-甲酰胺	MS (M+1): 405.0. ^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm 1.83-1.96 (m, 2 H), 2.12-2.19 (m, 2 H), 3.23-3.33 (m, 3 H), 3.47 (t, $J=11.52$ Hz, 2 H), 3.65-3.73 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.05-4.12 (m, 2 H), 4.50-4.74 (m, 2 H), 4.79 (s, 2 H), 7.50 (d, $J=8.65$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J=8.65$ Hz, 1 H), 7.87-8.02 (m, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.62-8.95 (m, 2 H).
167		N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-8-甲酰胺	MS (M+1): 372.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.86-1.96 (m, 2 H), 2.10-2.21 (m, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 3.45-3.54 (m, 3 H), 3.56 (s, 6 H), 3.66-3.71 (m, 1 H), 3.72-3.75 (m, 3 H), 3.98-4.05 (m, 1 H), 4.09-4.16 (m, 2 H), 4.48-4.58 (m, 1 H), 4.70-4.76 (m, 1 H), 7.46 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.69 (dd, $J=8.59$ Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H).
168		5-甲基-N-(四氢呋喃-2-基-甲基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-8-甲酰胺	MS (M+1): 398.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.60-1.73 (m, 1 H), 1.84-1.97 (m, 4 H), 1.97-2.08 (m, 1 H), 2.11-2.23 (m, 2 H), 3.19-3.26 (m, 2 H), 3.35-3.60 (m, 5 H), 3.67-3.78 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.85-3.93 (m, 1 H), 4.00-4.06 (m, 1 H), 4.08-4.15 (m, 3 H), 4.47-4.56 (m, 1 H), 4.67-4.76 (m, 1 H), 7.45 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H).
169		N-乙基-5-甲基-N-(吡啶-4-基-甲基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-8-甲酰胺	MS (M+1): 433.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.10-1.27 (m, 3 H), 1.85-1.97 (m, 2 H), 2.11-2.24 (m, 2 H), 3.27-3.29 (m, 2 H), 3.42-3.60 (m, 5 H), 3.65-3.73 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.89-4.06 (m, 1 H), 4.06-4.17 (m, 2 H), 4.44-4.78 (m, 2 H), 4.97 (s, 2 H), 7.28-7.42 (m, 1 H), 7.48-7.54 (m, 1 H), 7.69-7.72 (m, 1 H), 7.93-8.05 (m, 2 H), 8.70-8.82 (m, 2 H).
170		8-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	MS (M+1): 390.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.81-1.96 (m, 2 H), 2.09-2.22 (m, 2 H), 2.85-3.00 (m, 2 H), 3.21-3.30 (m, 4 H), 3.42-3.52 (m, 2 H), 3.53-3.60 (m, 1 H), 3.63-3.73 (m, 2 H), 3.73-3.78 (m, 3 H), 3.90-4.06 (m, 1 H), 4.04-4.13 (m, 2 H), 4.42-4.57 (m, 1 H), 4.60-4.76 (m, 2 H), 7.07-7.25 (m, 4 H).

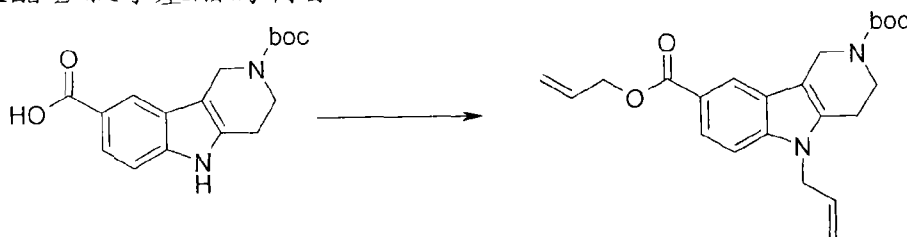
			7.32 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H).
171		5-甲基-N-苯基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-8-甲酰胺	MS (M+1): 390.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.84-1.98 (m, 2 H), 2.12-2.21 (m, 2 H), 3.28-3.29 (m, 2 H), 3.43-3.54 (m, 2 H), 3.56-3.63 (m, 1 H), 3.67-3.74 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.97-4.08 (m, 1 H), 4.109-4.15 (m, 2 H), 4.48-4.61 (m, 1 H), 4.70-4.82 (m, 1 H), 7.09-7.16 (m, 1 H), 7.34 (t, $J=7.85$ Hz, 2 H), 7.52 (d, $J=8.65$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J=7.85$ Hz, 2 H), 7.83 (d, $J=8.65$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H).
172		5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8-[[4-(三氟甲基)吡啶-1-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	MS (M+1): 450.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.43-1.60 (m, 2 H), 1.83-1.98 (m, 4 H), 2.08-2.21 (m, 2 H), 2.82-3.09 (m, 1 H), 3.21-3.27 (m, 2 H), 3.27-3.31 (m, 3 H), 3.42-3.56 (m, 4 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.97-4.06 (m, 1 H), 4.11 (dd, $J=11.72$, 3.91 Hz, 2 H), 4.44-4.54 (m, 1 H), 4.66-4.76 (m, 1 H), 7.26 (dd, $J=8.55$, 1.27 Hz, 1 H), 7.48 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H). $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ 的分析计算值: C, 49.63; H, 4.76; N, 6.20. 实测值: C, 49.89; H, 5.00; N, 6.49
173		8-[(4-叔丁基吡啶-1-基)羰基]-5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	MS (M+1): 438.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.87 (s, 9 H), 1.13-1.41 (m, 3 H), 1.57-1.76 (m, 1 H), 1.79-2.00 (m, 3 H), 2.08-2.22 (m, 2 H), 2.66-2.89 (m, 1 H), 2.95-3.12 (m, 1 H), 3.21-3.26 (m, 2 H), 3.40-3.60 (m, 3 H), 3.63-3.71 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.80-3.95 (m, 1 H), 3.96-4.06 (m, 1 H), 4.10 (dd, $J=11.82$, 4.00 Hz, 2 H), 4.43-4.55 (m, 1 H), 4.64-4.77 (m, 2 H), 7.24 (dd, $J=8.40$, 1.17 Hz, 1 H), 7.46 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H).
174		8-[(4,4-二甲基吡啶-1-基)羰基]-5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	MS (M+1): 410.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.00 (s, 6 H), 1.26-1.54 (m, 4 H), 1.84-1.96 (m, 2 H), 2.11-2.22 (m, 2 H), 3.21-3.26 (m, 2 H), 3.39-3.60 (m, 6 H), 3.62-3.70 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.97-4.05 (m, 1 H), 4.11 (dd, $J=11.80$, 4.01 Hz, 2 H), 4.43-4.55 (m, 1 H), 4.65-4.76 (m, 1 H), 7.24 (dd, $J=8.40$, 1.37 Hz, 1 H), 7.46 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H).
175		5-甲基-8-[(4-苯基吡啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚	MS (M+1): 458.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61-1.82 (m, 3 H), 1.84-1.99 (m, 3 H), 2.09-2.22 (m, 2 H), 2.77-3.00 (m, 1 H), 3.17-3.26 (m, 4 H), 3.40-3.62 (m, 4 H), 3.64-3.72 (m, 1 H),

			3.73 (s, 3 H), 3.86-4.06 (m, 2 H), 4.11 (dd, $J=11.72, 3.91$ Hz, 2 H), 4.44-4.55 (m, 1 H), 4.68-4.76 (m, 1 H), 7.13-7.20 (m, 1 H), 7.21-7.28 (m, 4 H), 7.31 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H). $C_{29}H_{35}N_3O_2 \cdot 1.75C_2HF_3O_2 \cdot 0.5H_2O$ 的分析 计算值: C, 58.60; H, 5.63; N, 6.31。实 测值: C, 58.63; H, 5.71; N, 6.26
--	--	--	---

实施例 176. *N*-(5-烯丙基-2-环戊基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基)-*N*-甲基苯磺酰胺

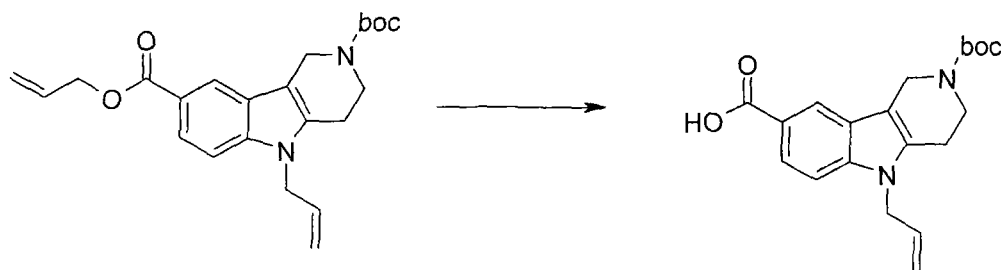


步骤 A: 5-烯丙基-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2,8-二羧酸 8-烯丙基酯 2-叔丁基酯的制备



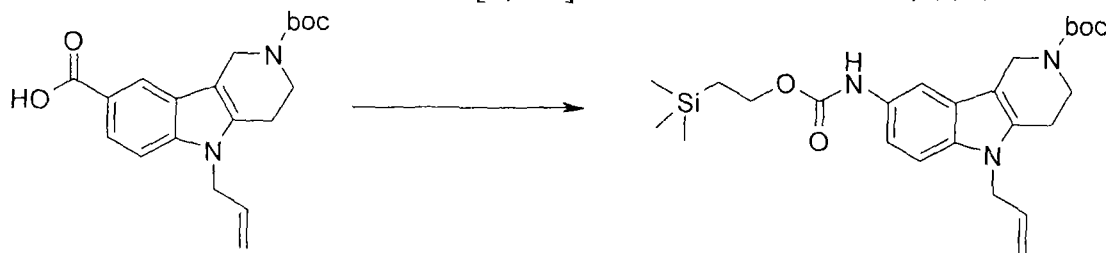
在 0℃和氮气氛下, 向 2-(叔丁氧基羰基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸(2.6 g, 8.2 mmol)于无水 DMF(30 mL)中的溶液中, 整份地加入 60% NaH(984 mg, 24.6 mmol)。将该混合物在室温搅拌 30 分钟, 然后在室温加入烯丙基溴(2.1 mL, 24.6 mmol), 并将反应混合物在室温搅拌过夜。真空除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷(200 mL), 用水(50 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物, 其通过硅胶(5-60%EtOAc/二氯甲烷)进行纯化, 得到所需产物, 其为黄色油状物(1.58 g, 48%)。MS ($M+1$): 397.3。

步骤 B: 5-烯丙基-2-(叔丁氧基羰基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸的制备



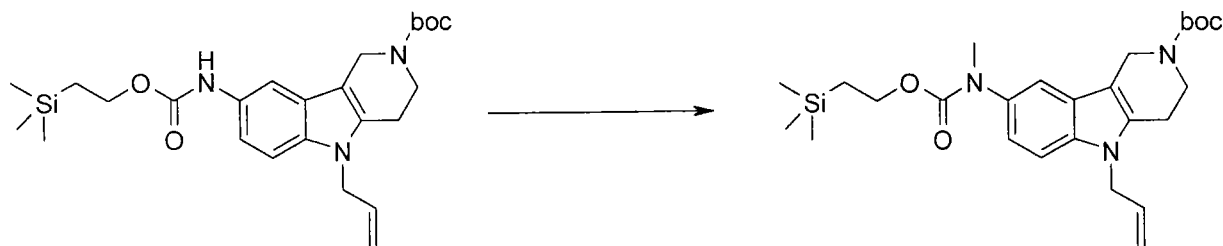
向 5-烯丙基-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2,8-二羧酸 8-烯丙基酯 2-叔丁基酯(900 mg, 2.27 mmol)于二噁烷/甲醇/水(1:1:1 v/v, 15 mL)中的溶液中,加入 LiOH(136 mg, 5.68 mmol)。将反应混合物在 80℃搅拌 3 小时。待冷却至室温之后,将反应混合物浓缩,然后加水(10 mL)。将该溶液用 HOAc 中和至 pH~5.0,通过过滤收集沉淀物,得到所需产物,其为白色固体(560 mg, 69%)。MS (M+1): 357.0。

步骤 C: 5-烯丙基-8-([2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]羰基}氨基)-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



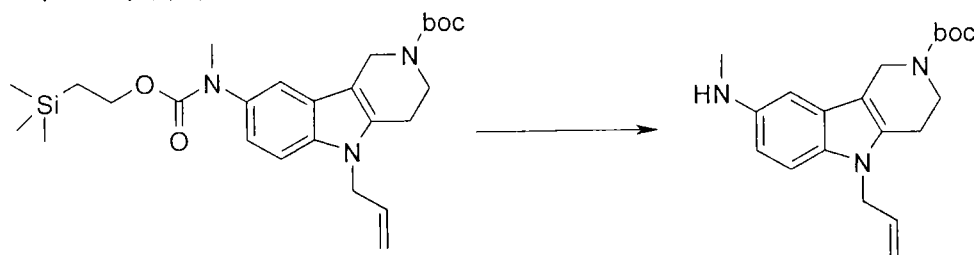
向 5-烯丙基-2-(叔丁氧基羰基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸(190 mg, 0.53 mmol)于干燥甲苯(12 mL)中的悬浮液中加入二苯基磷酰基叠氮化物(0.64 mmol),接着加入三乙胺(0.64 mmol),然后加入三甲基甲硅烷基乙醇(1.06 mmol)。将该混合物在 100℃搅拌 6 小时。待冷却至室温之后,将反应混合物浓缩,然后加入二氯甲烷(20 mL),用饱和碳酸氢钠(10 mL)洗涤,用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物,该粗产物经硅胶(5%EtOAc/二氯甲烷)纯化,得到所需产物,其为黄色油状物(225 mg, 90%)。MS (M+1): 472.3。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.04 (s, 9 H), 1.00-1.07 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H), 2.72 (s, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 4.22-4.27 (m, 2 H), 4.54-4.62 (m, 4 H), 4.82 (d, $J=17.18$ Hz, 1 H), 5.08 (d, $J=10.15$ Hz, 1 H), 5.80-5.92 (m, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.13 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H)。

步骤 D: 5-烯丙基-8-(甲基{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}羰基}氨基)-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



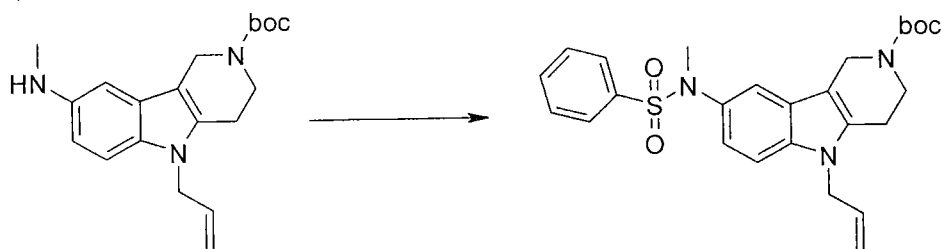
在 0℃和氮气氛下，向 5-烯丙基-8-({[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]羰基}氨基)-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(225 mg, 0.48 mmol)于无水 DMF(5 mL)中的溶液中，整份地加入 60% NaH(0.72 mmol)。将该混合物在室温搅拌 30 分钟，然后在室温加入碘甲烷(0.72 mmol)，并将反应混合物在室温搅拌 3 小时。真空除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷(20 mL)，用水(10 mL)洗涤，用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物，其无需进一步纯化即可使用。MS (M+1): 486.1。

步骤 E: 5-烯丙基-8-(甲基氨基)-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



向粗 5-烯丙基-8-(甲基{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]羰基}氨基)-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(0.48 mmol)于无水 THF (6 mL)中的溶液中加入 TBAF (1M 于 THF 中, 0.5 mL)。将该溶液在室温搅拌 3 小时。真空除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷(20 mL)，用饱和碳酸氢钠(10 mL)洗涤，用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物，其无需进一步纯化即可使用。MS (M+1): 342.1。

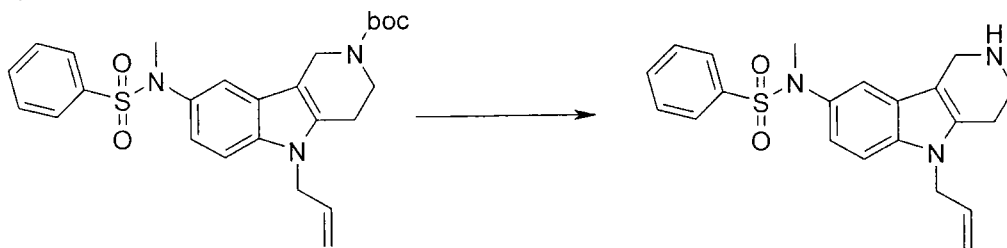
步骤 F: 5-烯丙基-8-[甲基(苯磺酰基)氨基]-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



向粗 5-烯丙基-8-(甲基氨基)-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-

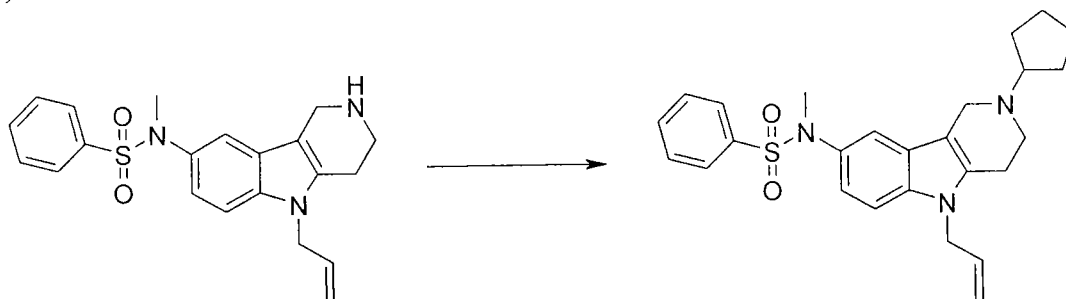
羧酸叔丁酯(实施例 XL-4G, 0.48 mmol)于无水二氯甲烷(5 mL)中的溶液中加入苯磺酰氯(0.96 mmol), 然后加入三乙胺(0.96 mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。加入二氯甲烷(20 mL), 并将该溶液用水(10 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物, 该粗产物通过快速色谱(20%乙酸乙酯于己烷中)纯化, 得到所需产物, 其为油状物(103 mg, 三步 45%)。MS (M+1): 482.3。

步骤 G: *N*-(5-烯丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-8-基)-*N*-甲基苯磺酰胺的制备



向 5-烯丙基-8-[甲基(苯磺酰基)氨基]-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸叔丁酯(103 mg, 0.21 mmol)于二噁烷(2 mL)中的溶液, 加入 4*N* 的 HCl/二噁烷(1.5 mL)。将该溶液在室温搅拌 3 小时。真空除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷(30 mL), 用饱和碳酸氢钠(10 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到所需产物, 其无需进一步纯化即可使用。MS (M+1): 382.3。

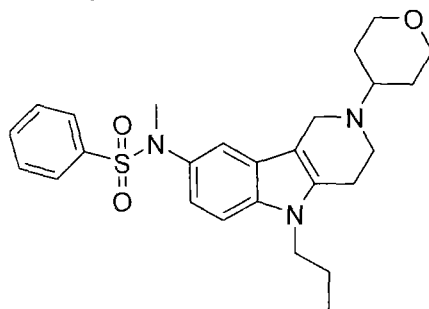
步骤 H: *N*-(5-烯丙基-2-环戊基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-8-基)-*N*-甲基苯磺酰胺的制备



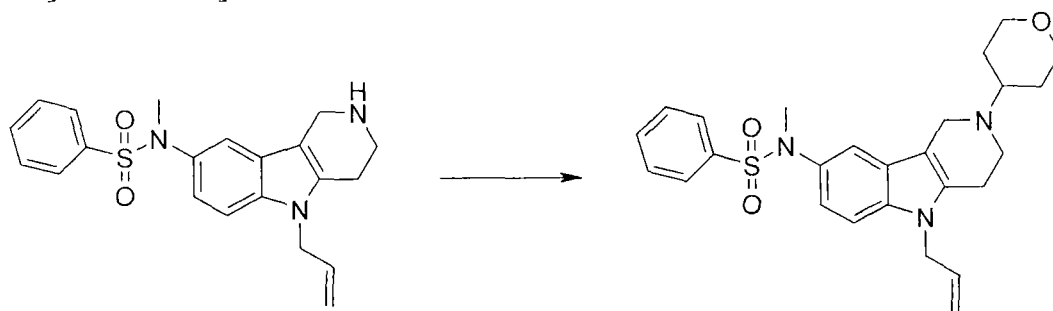
将 *N*-(5-烯丙基-2-环戊基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-8-基)-*N*-甲基苯磺酰胺(0.1 mmol, 48 mg)用环戊酮(0.2 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.15 mmol)在二氯甲烷中进行处理。将该混合物在室温搅拌过夜, 用二氯甲烷(15 mL)稀释, 用饱和 NaHCO₃ 溶液(5 mL)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。将该二氯甲烷溶液真空浓缩, 残余物用反相 HPLC 纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(16 mg, 28%)。MS (M+1): 450.0。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.24 (s, 1 H), 1.58-1.73 (m, 2 H), 1.82-1.96 (m, 2 H), 1.97-2.21 (m, 4 H), 2.89-3.01 (m, 1

H), 3.21 (s, 3 H), 3.30-3.44 (m, 2 H), 3.59 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 4.12 (d, $J=14.06$ Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.68 (d, $J=14.25$ Hz, 1 H), 4.80 (d, $J=16.99$ Hz, 1 H), 5.14 (d, $J=10.15$ Hz, 1 H), 5.79-5.96 (m, 1 H), 6.84 (d, $J=9.96$ Hz, 1 H), 7.09-7.19 (m, 2 H), 7.43 (t, $J=7.71$ Hz, 2 H), 7.57 (t, $J=8.20$ Hz, 3 H).

实施例 177. *N*-甲基-*N*-[5-丙基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]苯磺酰胺

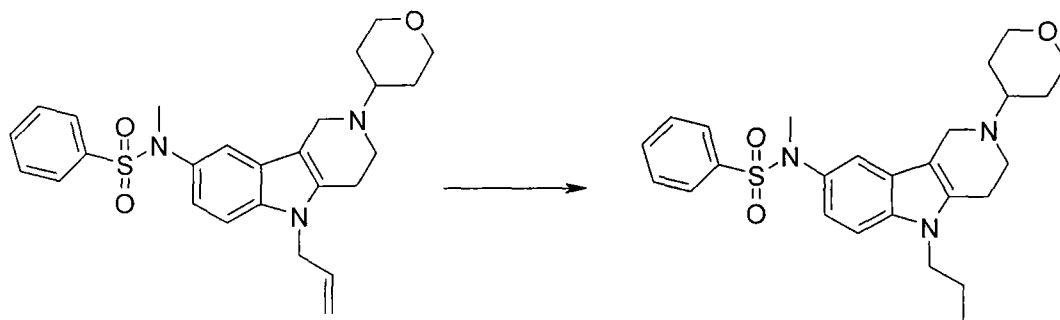


步骤 A: *N*-[5-烯丙基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]-*N*-甲基苯磺酰胺的制备



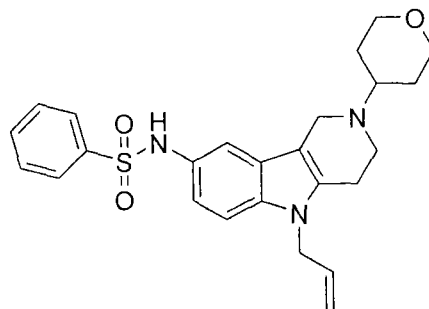
将 *N*-(5-烯丙基-2-环戊基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基)-*N*-甲基苯磺酰胺(0.05 mmol, 20 mg)用四氢-4*H*-吡喃-4-酮(0.1 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.075 mmol)于二氯甲烷(2 mL)中进行处理。将该混合物在室温搅拌过夜,用二氯甲烷(15 mL)稀释,用饱和 NaHCO_3 溶液(5 mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥。将该二氯甲烷溶液真空浓缩,残余物无需进一步纯化即可使用。MS ($M+1$): 466.1。

步骤 B: *N*-甲基-*N*-[5-丙基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]苯磺酰胺的制备



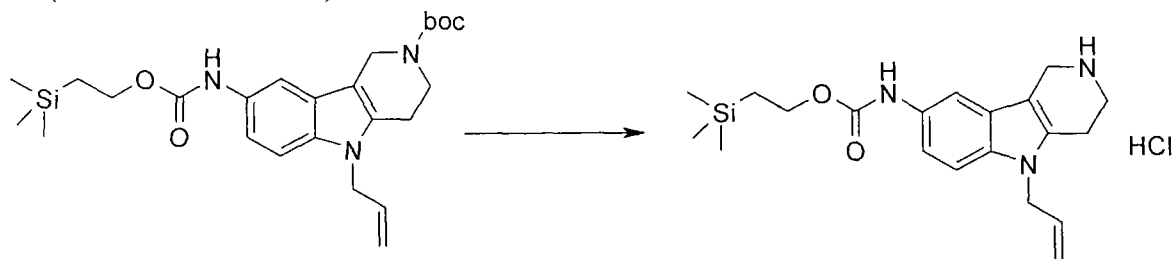
在 5%Pd/C 存在和 30 psi(室温)下,将粗 *N*-[5-烯丙基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]-*N*-甲基苯磺酰胺(0.05 mmol)于甲醇(5 mL)中的溶液氢化 3 小时。过滤之后,将溶液浓缩,残余物用反相 HPLC 纯化,得到所需产物的 TFA 盐(6 mg, 两步 21%)。MS (*M*+1): 468.1。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.99 (m, 3 H), 1.34 (m, 2 H), 2.14 (m, 3 H), 2.25 (m, 1 H), 3.06 (m, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.45 (m, 1 H), 3.57 (m, 2 H), 3.64 (m, 1 H), 3.80(m, 1H), 4.06(m, 3 H), 4.27(m, 3 H), 4.63(m, 1 H), 6.92(m, 1H), 7.27 (m, 2 H), 7.56 (m, 2 H), 7.68 (m, 3 H)。

实施例 178. *N*-[5-烯丙基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-



吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]苯磺酰胺

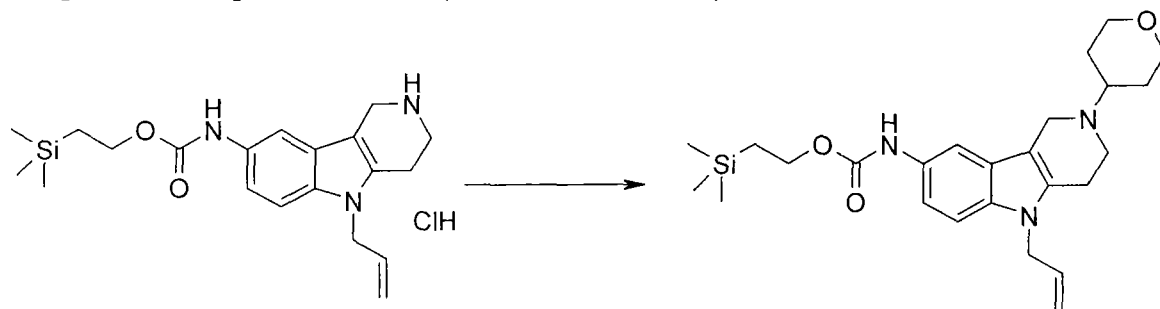
步骤 A: (5-烯丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基)氨基甲酸 2-(三甲基甲硅烷基)乙酯的制备



向粗 5-烯丙基-8-([2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]羰基}氨基)-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(930 mg, 1.97 mmol)于二噁烷(10 mL)中的溶液中,加入 4N HCl/二噁烷(6 mL)。将该溶液在室温搅拌 3 小时。真空除去溶剂,残余物用二乙醚洗涤,固体通过过滤收集并真

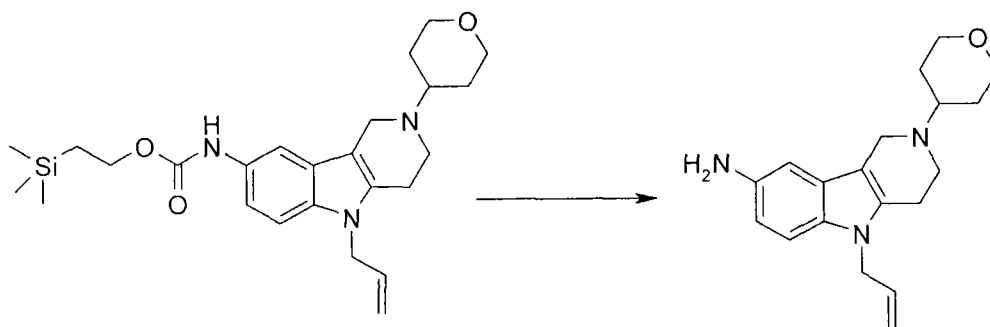
空干燥,得到所需产物的 HCl 盐(620 mg, 76%), 其无需进一步纯化即可使用。MS (M+1): 372.1。

步骤 B: [5-烯丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]氨基甲酸 2-(三甲基甲硅烷基)乙酯的制备



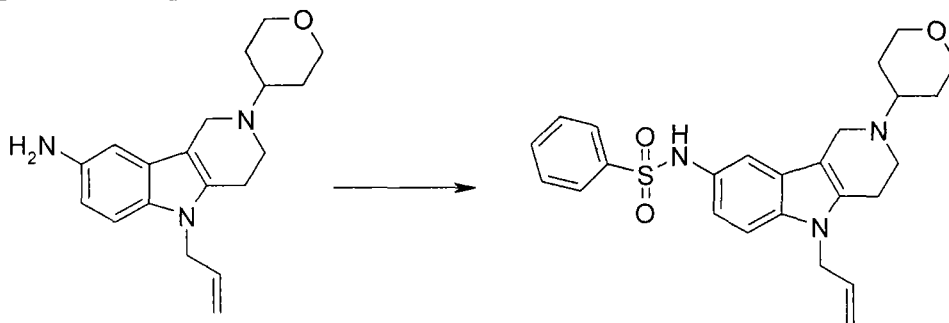
将(5-烯丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基)氨基甲酸 2-(三甲基甲硅烷基)乙酯(HCl 盐, 310 mg, 0.76 mmol)用三乙胺(0.76 mmol)处理,接着用四氢-4H-吡喃-4-酮(1.52 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(1.14 mmol)于二氯甲烷(20 mL)中进行处理。将该混合物在室温搅拌过夜,用二氯甲烷(50 mL)稀释,用饱和 NaHCO₃ 溶液(20 mL)洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥。将该二氯甲烷溶液真空浓缩,残余物经硅胶短垫(30~90%乙酸乙酯于二氯甲烷中)纯化,得到所需产物(90 mg, 27%)。MS (M+1): 456.4。

步骤 C: 5-烯丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-胺的制备

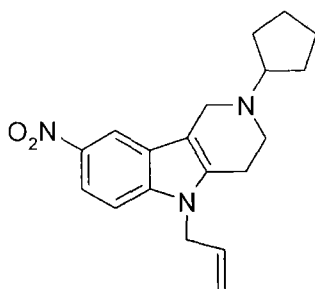
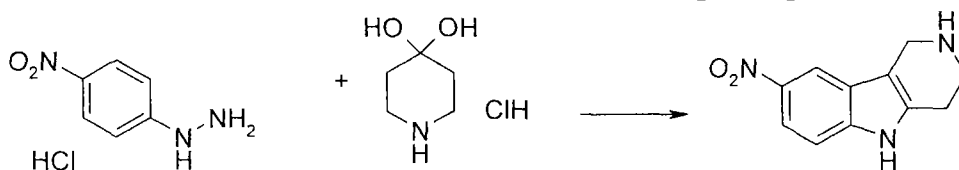


向[5-烯丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]氨基甲酸 2-(三甲基甲硅烷基)乙酯(90 mg, 0.2 mmol)于无水 THF (3 mL)中的溶液中加入 TBAF(1M 于 THF 中, 0.5 mL)。将该溶液在室温搅拌 3 小时。真空除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷(20 mL),用饱和碳酸氢钠(10 mL)洗涤,用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物(62 mg, 99%),其无需进一步纯化即可使用。MS (M+1): 312.1。

步骤 D: N-[5-烯丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1H-吡啶

并[4,3-*b*]吲哚-8-基]苯磺酰胺的制备

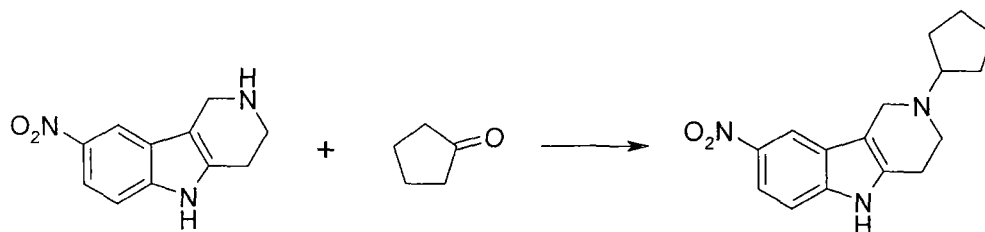
向粗 5-烯丙基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-胺(32 mg, 0.1 mmol)于无水二氯甲烷(2 mL)中的溶液中加入苯磺酰氯(0.11 mmol), 然后加入三乙胺(0.2 mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。加入二氯甲烷(10 mL), 并将该溶液用水(10 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物, 该粗产物通过反相 HPLC 进行纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(34 mg, 60%)。MS (*M*+1): 452.0。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.42 (m, 2 H), 1.60-1.73 (m, 2 H), 3.03 (m, 2 H), 3.21 (m, 2 H), 3.32 (m, 1 H), 3.50 (m, 2H), 3.80 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 4.16 (d, *J*=9.73 Hz, 2 H), 4.24 (m, 1 H), 4.62 (m, 1 H), 4.74 (d, *J*=17.15 Hz, 1 H), 5.11 (d, *J*=10.50 Hz, 1 H), 5.84 (m, 1 H), 6.76 (d, *J*=8.19 Hz, 1 H), 7.02 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.39 (m, 3 H), 7.50 (m, 1 H), 7.70 (d, *J*=7.68 Hz, 2 H)。

实施例 179. 5-烯丙基-2-环戊基-8-硝基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚步骤 A: 8-硝基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备

在密封管中, 向 4-硝基苯基肼盐酸盐(5 mmol)和 4-哌啶酮一水合物盐酸盐(5 mmol)的混合物中加入甲酸(5 mL)并在 120°C 搅拌过夜。待冷却至室温

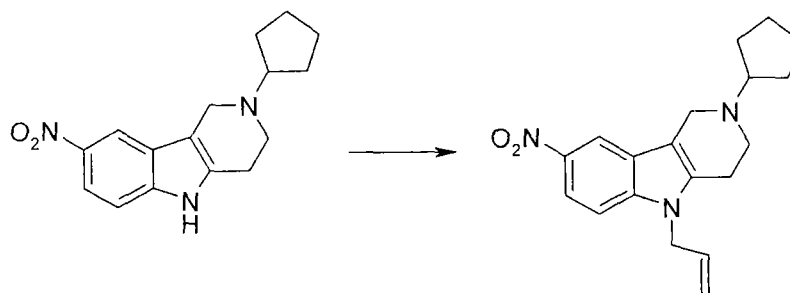
之后, 加入二噁烷(5 mL)过滤收集固体, 得到所需产物, 其为甲酸盐形式的棕色固体(560 mg, 43%)。MS (M+1): 217.9。

步骤 B: 2-环戊基-8-硝基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



向 8-硝基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(HCOOH 盐, 1.5 g, 5.73 mmol)于甲醇(80 mL)中的悬浮液中加入三乙胺(8.60 mmol), 接着加入环戊酮(8.60 mmol)和氰基硼氢化钠(11.5 mmol)。将该混合物在 50°C 搅拌过夜。加入另一当量的氰基硼氢化钠(5.73 mmol), 并在 50°C 搅拌 6 小时。在减压下除去溶剂, 残余物吸收于二氯甲烷(100 mL)中, 用饱和碳酸氢钠(20 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物(903 mg, 55%), 其无需进一步纯化即可使用。MS (M+1): 286.0。期间沉淀的剩余原料通过过滤回收(~ 810 mg)。

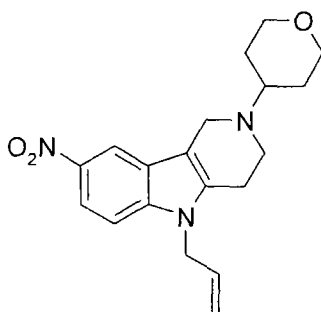
步骤 C: 5-烯丙基-2-环戊基-8-硝基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



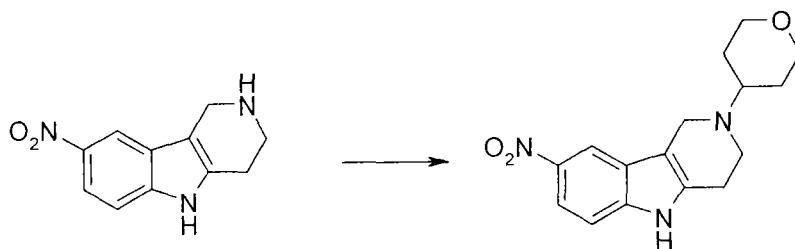
在 0°C, 将 2-环戊基-8-硝基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(4.2 mmol)用 60% NaH(8.4 mmol)于 DMF(25 mL)中处理 30 分钟, 然后加入烯丙基溴(5.04 mmol)。待在室温搅拌过夜之后, 真空除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷(80 mL), 用水(20 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物, 该粗产物通过快速色谱(10-80% EtOAc/二氯甲烷)纯化, 得到所需产物, 其为棕色的油状物(1.3 g, 95%)。MS (M+1): 326.29。用于生物试验的样品通过反相 HPLC 进一步纯化, 得到 TFA 盐, 其为淡黄色粉末。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.70 (m, 4 H), 1.95 (m, 2 H), 2.17 (m, 2 H), 2.97 (m, 1 H), 3.34 (m,

1 H), 3.60 (m, 2 H), 4.03 (m, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 4.73 (m, 2 H), 4.81 (m, 1 H), 4.87 (d, $J=14.34$ Hz, 1 H), 5.22 (d, $J=10.50$ Hz, 1 H), 5.94 (m, 1 H), 7.33 (d, $J=8.96$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J=8.96$ Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H)。

实施例 180. 5-烯丙基-8-硝基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

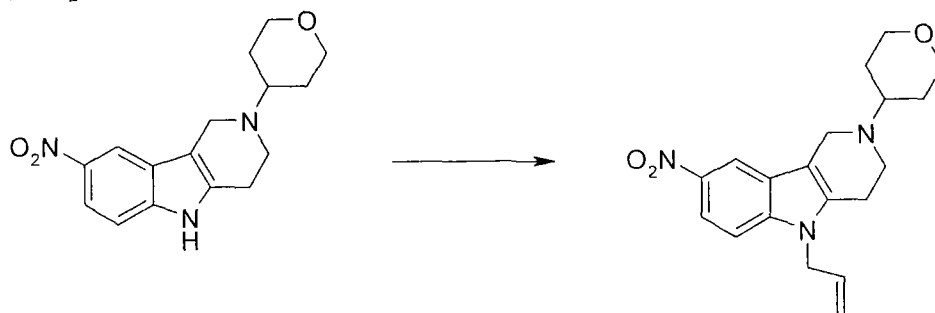


步骤 A: 8-硝基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



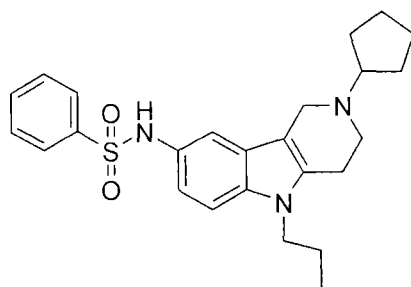
向 8-硝基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(HCOOH 盐, 1.7 g, 6.49 mmol)于甲醇(100 mL)中的悬浮液中加入三乙胺(9.74 mmol), 然后加入四氢-4*H*-吡喃-4-酮(9.74 mmol)和氰基硼氢化钠(13.0 mmol)。将该混合物在 50°C 搅拌过夜。加入另一部分的四氢-4*H*-吡喃-4-酮(3.25 mmol)和氰基硼氢化钠(6.49 mmol)并在 50°C 搅拌过夜。在减压下除去溶剂, 残余物吸收于二氯甲烷(100 mL)中, 用饱和碳酸氢钠(20 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物(1.84 g, 94%), 其无需进一步纯化即可使用。MS ($M+1$): 302.25。

步骤 B: 5-烯丙基-8-硝基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备

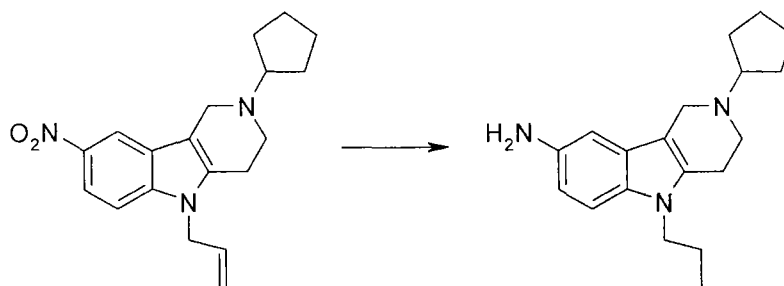


在 0℃, 将 8-硝基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶(5.0 mmol)用 60% NaH(10.0 mmol)在 DMF(20 mL)中处理 30 分钟, 然后加入烯丙基溴(6.0 mmol)。待在室温搅拌过夜之后, 真空除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷(80 mL), 用水(20 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物, 该粗产物通过快速色谱(10-80%EtOAc/二氯甲烷)纯化, 得到所需产物, 其为棕色油状物(1.62 g, 95%)。MS (M+1): 342.04。用于生物试验的样品通过反相 HPLC 进一步纯化, 得到 TFA 盐, 其为淡黄色粉末。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.86 (m, 2 H), 2.07 (m, 2 H), 2.98 (m, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 3.54 (m, 4 H), 3.76 (t, *J*=11.78 Hz, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 4.20 (m, 2 H), 4.29 (m, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 4.80 (d, *J*=17.15 Hz, 1 H), 5.22 (d, *J*=10.24 Hz, 1 H), 5.93 (m, 1 H), 7.33 (d, *J*=8.86 Hz, 1 H), 8.16 (d, *J*=8.86 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H)。

实施例 181. *N*-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-8-基)苯磺酰胺

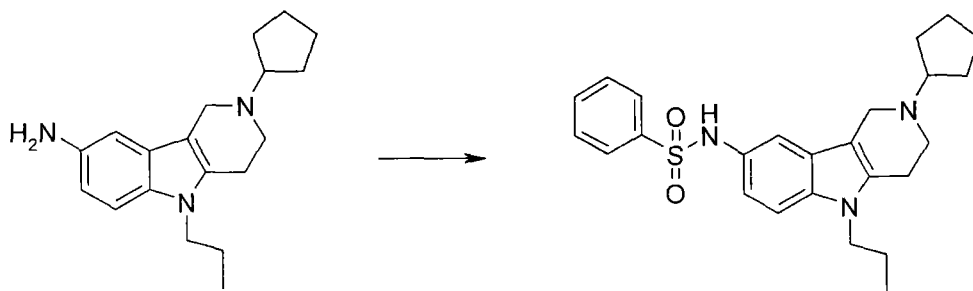


步骤 A: 2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-8-胺的制备



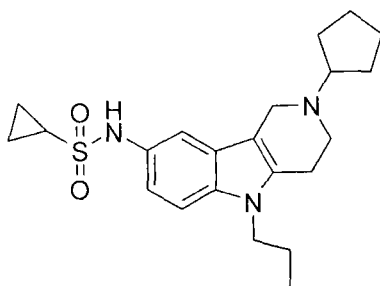
向 5-烯丙基-2-环戊基-8-硝基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶(490 mg, 1.51 mmol)于乙酸乙酯/甲醇(1:1 v/v, 30 mL)中的溶液中, 加入 10% Pd/C (50 mg)。将该混合物在室温(40 psi)氢化 5 小时。过滤和浓缩之后, 得到粗产物(403 mg, 90%), 其为油状物。MS (M+1): 298.33。

步骤 B: *N*-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-8-基)苯磺酰胺的制备



向粗 2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-胺(30 mg, 0.1 mmol)于无水二氯甲烷(2 mL)中的溶液中加入苯磺酰氯(0.11 mmol), 然后加入三乙胺(0.2 mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。加入二氯甲烷(10 mL), 并将该溶液用水(10 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物, 该粗产物通过反相 HPLC 纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(36 mg, 65%)。MS (*M*+1): 438.0。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.88 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H), 1.72 (m, 4 H), 1.91 (m, 2 H), 2.13 (m, 4 H), 2.95 (m, 1 H), 3.34 (m, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 3.93 (m, 3 H), 4.10 (m, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 6.81 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.11 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.41 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H), 7.52 (m, 1 H), 7.71 (d, *J*=7.63 Hz, 2 H)。

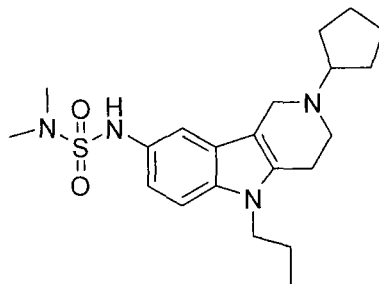
实施例 182. *N*-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基)环丙烷磺酰胺



向粗 2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-胺(30 mg, 0.1 mmol)于无水二氯甲烷(2 mL)中的溶液中加入环丙烷磺酰氯(0.11 mmol), 接着加入三乙胺(0.2 mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。加入二氯甲烷(10 mL), 并将该溶液用水(10 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物, 该粗产物通过反相 HPLC 纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(32 mg, 61%)。MS (*M*+1): 402.0。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.85-1.01 (m, 4H), 1.15 (m, 2H), 1.69 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1.4-1.99 (m, 3 H), 2.15 (m, 4 H), 2.47 (m, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 3.36 (m, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 3.63 (m, 1 H), 3.92-4.05 (m, 3 H), 4.16 (d, *J*=13.75 Hz, 1 H), 4.79 (d, *J*=13.75 Hz, 1 H), 6.41 (s,

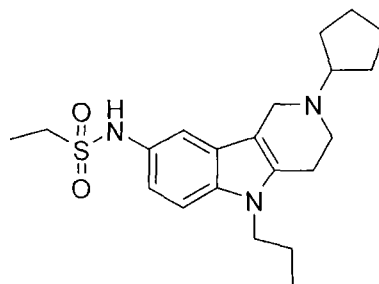
1 H), 7.14 (d, $J=8.45$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J=8.45$ Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H)。

实施例 183. *N*-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-8-基)-*N,N*-二甲基磺酰胺



向粗 2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-8-胺(30 mg, 0.1 mmol)于无水乙腈(2 mL)中的溶液中加入二甲氨基磺酰氯(0.11 mmol), 接着加入三乙胺(0.2 mmol)。将反应混合物在 50°C 搅拌过夜。加入二氯甲烷(10 mL), 并将该溶液用水(10 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物, 该粗产物通过反相 HPLC 纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(23 mg, 45%)。MS ($M+1$): 405.0。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.92 (t, $J=7.04$ Hz, 3 H), 1.68 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1.91 (m, 2 H), 2.00-2.38(m, 4 H), 2.84 (s, 6 H), 2.97 (m, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 3.48 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 4.00 (m, 3 H), 4.17 (m, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 7.12 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H)。

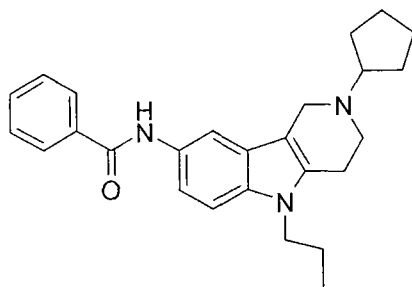
实施例 184. *N*-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-8-基)乙磺酰胺



向粗 2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-8-胺(30 mg, 0.1 mmol)于无水二氯甲烷(2 mL)中的溶液中加入乙磺酰氯(0.11 mmol), 接着加入三乙胺(0.2 mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。加入二氯甲烷(10 mL)并将该溶液用水(10 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物, 该粗产物通过反相 HPLC 纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(28 mg, 56%)。MS ($M+1$): 390.0。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.91 (t, $J=7.21$ Hz, 3 H), 1.40

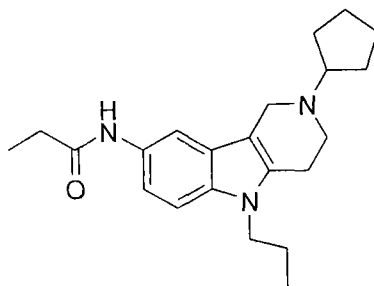
(t, $J=7.04$ Hz, 3 H), 1.69 (m, 1 H), 1.77 (m, 1 H), 1.90 (m, 2 H), 2.03 (m, 4 H), 2.17 (m, 2 H), 2.98 (m, 1 H), 3.10 (q, $J=7.04$ Hz, 2 H), 3.34 (m, 1 H), 3.52 (m, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 4.00 (m, 3 H), 4.15 (m, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 7.06 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H)。

实施例 185. *N*-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基)苯甲酰胺



向粗 2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-胺(30 mg, 0.1 mmol)于无水二氯甲烷(2 mL)中的溶液中加入苯甲酰氯(0.11 mmol),接着加入三乙胺(0.2 mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。加入二氯甲烷(10 mL)并将该溶液用水(10 mL)洗涤,用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物,该粗产物通过反相 HPLC 纯化,得到所需产物的 TFA 盐(33 mg, 63%)。MS ($M+1$): 402.0。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.92 (t, $J=7.30$ Hz, 3 H), 1.67 (m, 2 H), 1.79 (m, 2 H), 1.89 (m, 2 H), 2.07 (m, 1 H), 2.16 (m, 3 H), 2.99 (m, 1 H), 3.42 (m, 2 H), 3.60 (m, 1 H), 4.01 (m, 3 H), 4.19 (m, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.52 (m, 2 H), 7.58 (m, 1 H), 7.92 (m, 3 H), 8.01 (s, 1 H)。

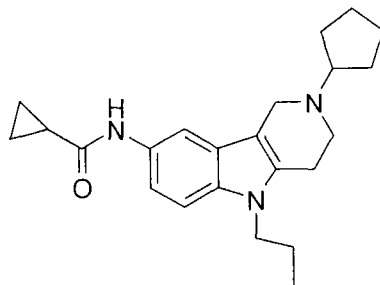
实施例 186. *N*-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基)丙酰胺



向粗 2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-胺(30 mg, 0.1 mmol)于无水二氯甲烷(2 mL)中的溶液中加入丙酰氯(0.11 mmol),接着加入三乙胺(0.2 mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。加入二氯甲烷(10

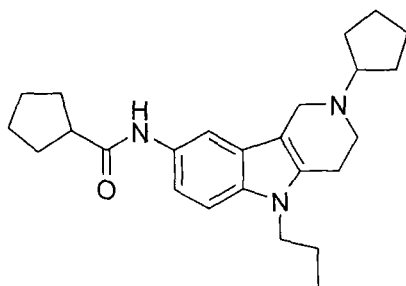
mL)并将该溶液用水(10 mL)洗涤,用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物,该粗产物通过反相 HPLC 纯化,得到所需产物的 TFA 盐(29 mg, 62%)。MS (M+1): 354.0。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.90 (t, *J*=7.14 Hz, 3 H), 1.29 (t, *J*=7.41 Hz, 3 H), 1.66 (m, 2 H), 1.77 (m, 2 H), 1.90 (s, 2 H), 2.13 (m, 4 H), 2.43 (m, 2 H), 2.97 (m, 1 H), 3.40 (m, 2 H), 3.58 (m, 1 H), 3.97 (m, 3 H), 4.16 (m, 1 H), 4.71 (m, 1 H), 7.15 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H)。

实施例 187. *N*-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基)环丙烷甲酰胺



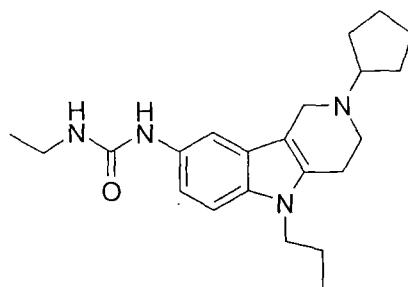
向粗 2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-胺(30 mg, 0.1 mmol)于无水二氯甲烷(2 mL)中的溶液中加入环丙烷甲酰氯(0.11 mmol),接着加入三乙胺(0.2 mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。加入二氯甲烷(10 mL)并将该溶液用水(10 mL)洗涤,用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物,该粗产物通过反相 HPLC 纯化,得到所需产物的 TFA 盐(36 mg, 75%)。MS (M+1): 366.0。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.83-0.95 (m, 5 H), 1.10 (m, 2 H), 1.56 (m, 1 H), 1.67 (m, 2 H), 1.77 (m, 2 H), 1.90 (m, 2 H), 1.99-2.16 (m, 4 H), 2.96 (m, 1 H), 3.38 (m, 2 H), 3.58 (m, 1 H), 3.97 (m, 3 H), 4.14 (m, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 7.15 (d, *J*=8.68 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J*=8.68 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H)。C₂₃H₃₁N₃O·1.5C₂HF₃O₂的分析计算值: C, 58.20; H, 6.10; N, 7.83。实测值: C, 58.03; H, 5.89; N, 8.28。

实施例 188. *N*-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基)环戊烷甲酰胺



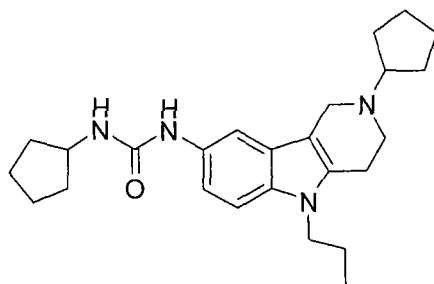
向粗 2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-胺(30 mg, 0.1 mmol)于无水二氯甲烷(2 mL)中的溶液中加入环戊烷甲酰氯(0.11 mmol), 然后加入三乙胺(0.2 mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。加入二氯甲烷(10 mL)并将该溶液用水(10 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物, 该粗产物通过反相 HPLC 纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(28 mg, 55%)。MS (*M*+1): 394.0。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.90 (t, *J*=7.27 Hz, 3 H), 1.58-1.72 (m, 4 H), 1.73-1.86 (m, 4 H), 1.86-2.02 (m, 6 H), 2.02-2.18 (m, 4 H), 2.72 (m, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 3.41 (m, 2 H), 3.58 (m, 1 H), 3.98 (m, 3 H), 4.15 (m, 1 H), 4.71 (m, 1 H), 7.13 (d, *J*=8.65 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J*=8.65 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H)。

实施例 189. *N*-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基)-*N'*-乙基脲



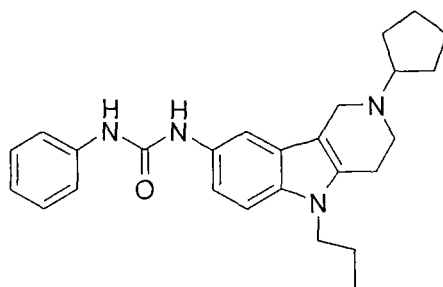
向粗 2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-胺(30 mg, 0.1 mmol)于无水 DMF(2 mL)中的溶液中加入异氰酸乙酯(0.11 mmol), 接着加入三乙胺(0.2 mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。除去溶剂得到粗产物, 该粗产物通过反相 HPLC 纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(28 mg, 58%)。MS (*M*+1): 369.0。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.94 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H), 1.17 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H), 1.75-1.95 (m, 8 H), 2.33 (m, 2 H), 3.25 (m, 4 H), 3.56 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 4.10 (m, 2 H), 4.39 (d, *J*=13.50 Hz, 1 H), 4.71 (d, *J*=13.50 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H)。

实施例 190. *N*-环戊基-*N'*-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-8-基)脲



向粗 2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-8-胺(30 mg, 0.1 mmol)于无水 DMF(2 mL)中的溶液中加入异氰酸环戊酯(0.11 mmol), 然后加入三乙胺(0.2 mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。除去溶剂得到粗产物, 该粗产物通过反相 HPLC 纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(26 mg, 69%)。MS (*M*+1): 409.0。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.94 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H), 1.25 (t, *J*=7.04 Hz, 2 H), 1.48 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.70-1.84 (m, 7 H), 1.85-2.00 (m, 5 H), 2.33 (m, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 3.56 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 4.10 (m, 3 H), 4.39 (d, *J*=14.09 Hz, 1 H), 4.70 (d, *J*=13.50 Hz, 1 H), 7.01 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H)。

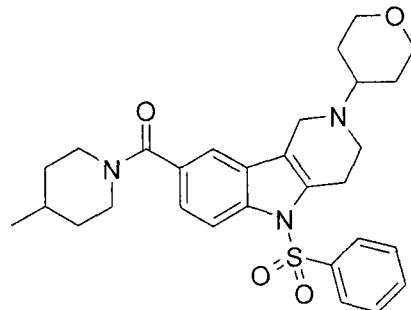
实施例 191. *N*-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-8-基)-*N'*-苯基脲



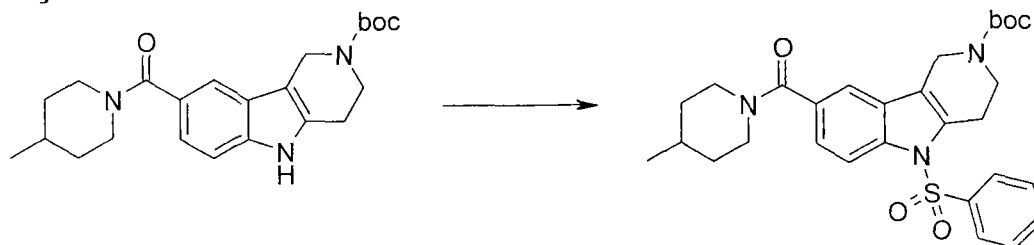
向粗 2-环戊基-5-丙基-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-8-胺(30 mg, 0.1 mmol)于无水 DMF(2 mL)中的溶液中加入异氰酸苯酯(0.11 mmol), 然后加入三乙胺(0.2 mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。除去溶剂得到粗产物, 该粗产物通过反相 HPLC 纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(32 mg, 60%)。MS (*M*+1): 417.0。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.95 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H), 1.70-1.95 (m, 6 H), 2.34 (m, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 3.57 (m, 2 H), 3.82 (m, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 4.11 (m, 3 H), 4.40 (d, *J*=13.50 Hz, 1 H), 4.74 (d, *J*=14.09 Hz, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 7.10 (d, *J*=8.56 Hz, 1 H), 7.30 (t, *J*=7.63 Hz, 2

H), 7.39 (d, $J=8.56$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J=7.63$ Hz, 2 H), 7.71 (s, 1 H).

实施例 192. 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(苯磺酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

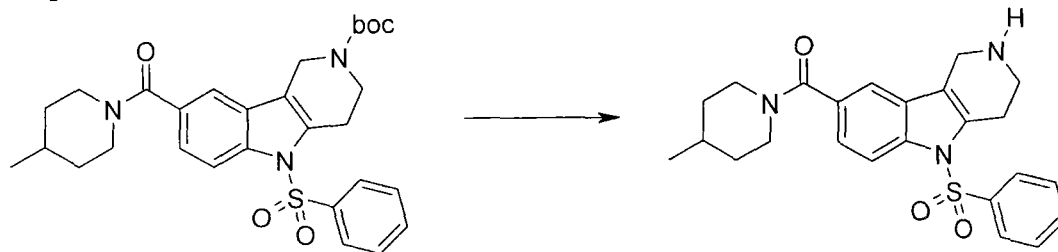


步骤 A: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(苯磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



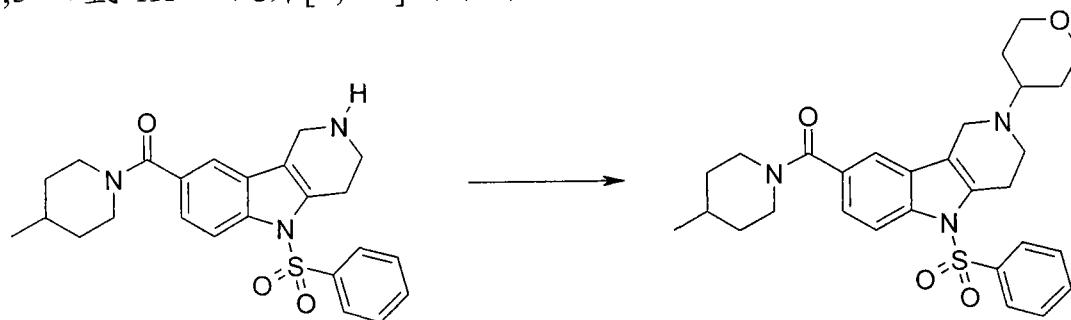
在氮气氛下, 向 2-(叔丁氧基羰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸(196 mg, 0.493 mmol)和叔丁醇钾(123 mg, 1.10 mmol)于无水 DMF(5 mL)中的溶液中滴加苯磺酰氯(90 μ l, 0.70 mmol)。将该混合物在室温搅拌 1 小时, 然后加入 H_2O (15 ml), 收集固体并干燥, 得到粗产物(256 mg)。MS ($M+1$): 538.21。

步骤 B: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚 TFA 盐



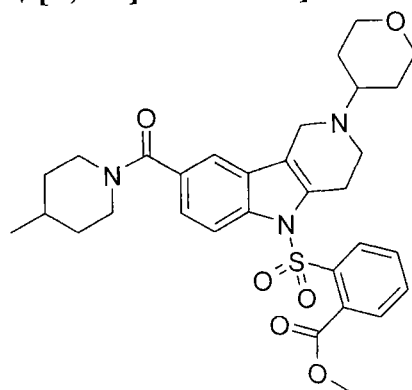
在室温, 向 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(苯磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(256 mg, 0.476 mmol)于二氯甲烷(5 ml)中的溶液中加入三氟乙酸(1ml)。将该溶液在室温搅拌 30 分钟。真空除去溶剂和过量的三氟乙酸, 得到所需产物的 TFA 盐(280 mg)。MS ($M+1$): 437.96。

步骤 C: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(苯磺酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-

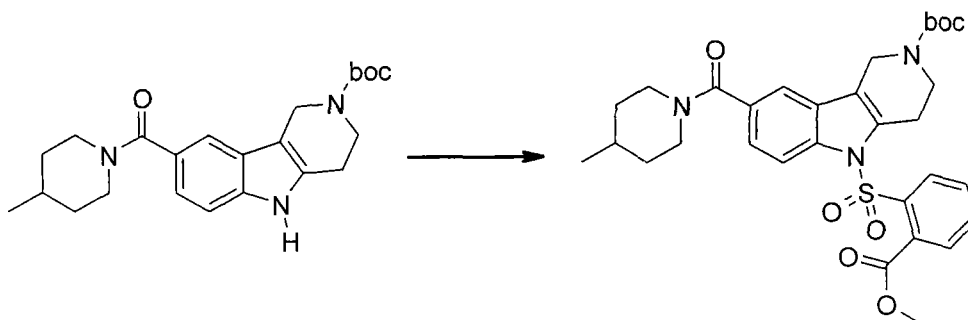
2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备

向 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚 TFA 盐(250 mg, 0.453 mmol), 四氢-4*H*-吡喃-4-酮(150 mg, 1.50 mmol)于二氯甲烷(5 ml)中的溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(215 mg, 1.01 mmol)。将该混合物在氮气氛围下搅拌过夜, 然后加入 1 N NaOH(2 ml)并将该混合物搅拌 1 分钟。将反应混合物用二氯甲烷(20 ml)稀释, 有机层经过预填充的 Hydromatrix 筒(10 g), 并用二氯甲烷(20 ml)洗涤。真空浓缩该二氯甲烷, 残余物通过制备型 HPLC(10-70%CH₃CN, 30 分钟)纯化, 得到标题化合物的 TFA 盐(85 mg)。MS (*M*+1): 521.92。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.96 (d, *J*=6.45 Hz, 3 H), 1.03-1.26 (m, 2 H), 1.48-1.95 (m, 5 H), 2.12 (d, *J*=10.16 Hz, 2 H), 2.83 (t, *J*=12.30 Hz, 1 H), 2.98-3.15 (m, 1 H), 3.31-3.76 (m, 7 H), 3.82-4.14 (m, 3 H), 4.33-4.75 (m, 3 H), 7.41 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H), 7.47-7.57 (m, 3 H), 7.65 (t, *J*=7.32 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J*=8.01 Hz, 2 H), 8.21 (d, *J*=8.79 Hz, 1 H)。

实施例 193. 2-{[8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基]磺酰基}苯甲酸甲酯

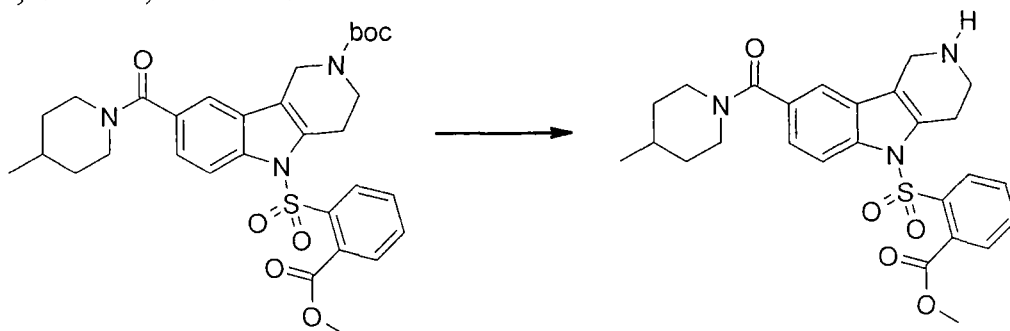


步骤 A: 5-{[2-(甲氧基羰基)苯基]磺酰基}-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



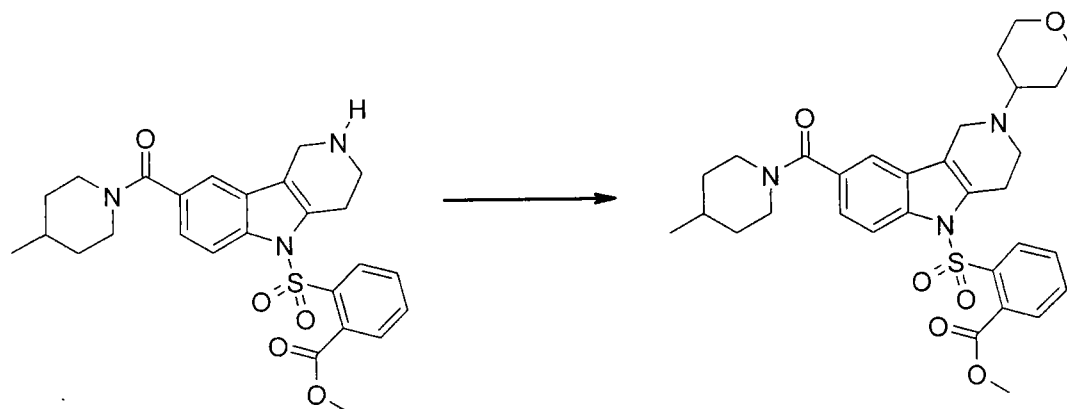
在氮气氛围下，向 2-(叔丁氧基羰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸(202 mg, 0.508 mmol)和叔丁醇钾(112 mg, 1.00 mmol)于无水 DMF(5 mL)中的溶液中滴加 90%(2-氯磺酰基)苯甲酸甲酯(258 mg, 0.989 mmol)。将该混合物在室温搅拌 1.5 小时，然后加入 H₂O(15 ml)，收集固体并干燥，得到粗产物，其没有纯化就使用。MS (M+1): 595.93。

步骤 B: 2-({8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基}磺酰基)苯甲酸甲酯 TFA 盐的制备



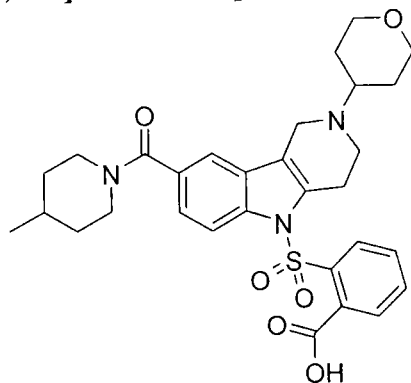
在室温，向步骤 A 的粗 5-{{2-(甲氧基羰基)苯基}磺酰基}-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯于二氯甲烷(5 ml)中的溶液中加入三氟乙酸(2 ml)。将该溶液在室温搅拌过夜。真空除去过量的 TFA 和二氯甲烷，并将残余物冻干，得到粗产物，其没有纯化就使用。MS (M+1): 495.92。

步骤 C: 2-{{8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基}磺酰基}苯甲酸甲酯的制备



按照与实施例 192 步骤 C 中所述相同的方法, 由 2-({8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基}磺酰基)苯甲酸甲酯 TFA 盐和四氢-4H-吡喃-4-酮, 制备标题化合物的 TFA 盐。MS ($M+1$): 579.90。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.94 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H), 1.00-1.26 (m, 2 H), 1.38-1.96 (m, 4 H), 2.14 (d, $J=12.50$ Hz, 2 H), 2.70-3.14 (m, 2 H), 3.31-3.77 (m, 7 H), 3.77-4.03 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 4.09 (d, $J=11.72$ Hz, 3 H), 4.53 (d, 3 H), 7.33 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.43-7.59 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.67-7.77 (m, 2 H), 7.92 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H)。

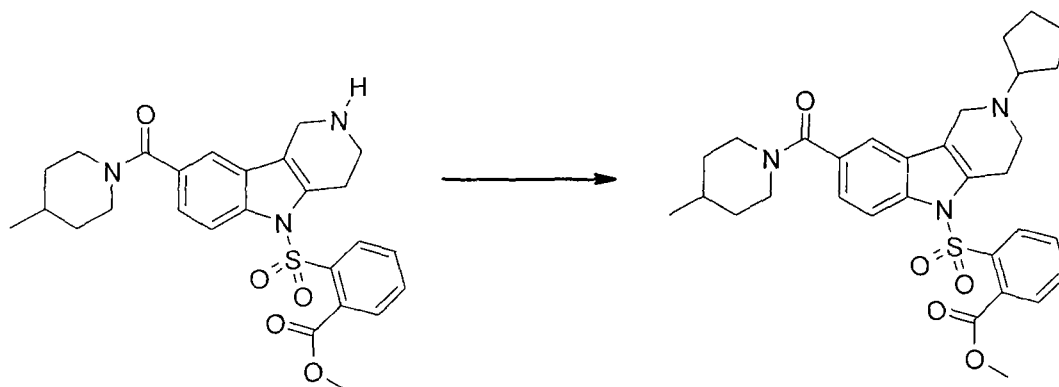
实施例 194. 2-{{8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基}磺酰基}苯甲酸



向 2-{{8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基}磺酰基}苯甲酸甲酯 TFA 盐(21 mg, 0.036 mmol)于甲醇(1mL)中的溶液中加入 1 N NaOH(0.5 mL), 并将该混合物搅拌 2 小时。真空除去溶剂, 并将残余物再次溶于 H_2O (1 mL), 加入乙酸(0.1 mL)。该混合物通过制备型 HPLC(10-70%, 30 分钟)纯化并冻干, 得到标题化合物的 TFA 盐(11 mg)。MS ($M+1$): 566.0。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.95 (d, $J=6.45$ Hz, 3 H), 0.99-1.30 (m, 2 H), 1.40-2.00 (m, 5 H), 2.04-2.21 (m, 2 H), 2.64-3.16 (m, 2 H), 3.33-3.82 (m, 8 H), 4.10 (dd, $J=11.62$, 4.20 Hz, 2 H),

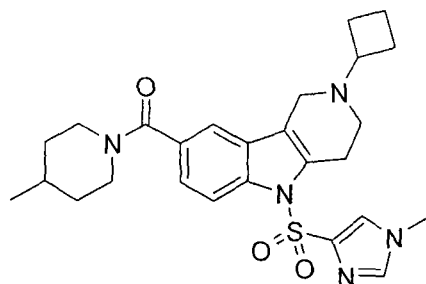
4.41-4.72 (m, 3 H), 7.32 (dd, $J=8.59$, 1.56 Hz, 1 H), 7.54-7.63 (m, 2 H), 7.65-7.76 (m, 3 H), 7.92 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H)。

实施例 195. 2-([8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]磺酰基)苯甲酸甲酯 TFA 盐

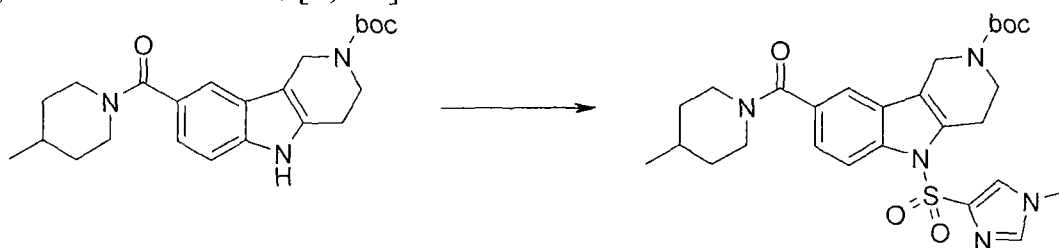


按照与实施例 192 步骤 C 相同的方法, 由 2-([8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]磺酰基)苯甲酸甲酯 TFA 盐和环戊酮, 制备标题化合物的 TFA 盐。MS ($M+1$): 563.88。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.93 (t, $J=6.25$ Hz, 3 H), 0.99-1.27 (m, 2 H), 1.40-1.97 (m, 8 H), 2.18-2.38 (m, 2 H), 2.70-3.13 (m, 2 H), 3.28-3.67 (m, 4 H), 3.73-4.00 (m, 3 H), 3.82-3.90 (m, 3 H), 4.20-4.79 (m, 3 H), 7.22-7.39 (m, 1 H), 7.40-7.58 (m, 2 H), 7.58-7.65 (m, 1 H), 7.69 (d, $J=5.47$ Hz, 2 H), 7.83-7.98 (m, 1 H)。

实施例 196. 2-环丁基-5-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶

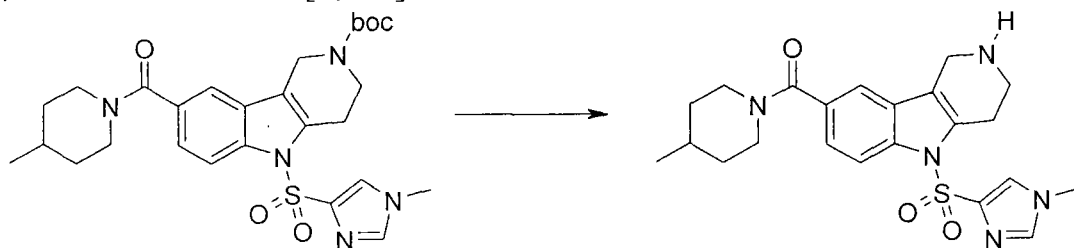


步骤 A: 5-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸叔丁酯的制备



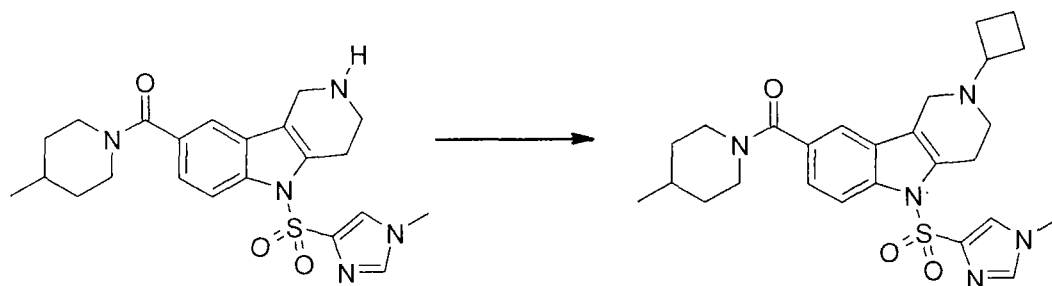
在室温, 将叔丁醇钾(98 mg, 0.875 mmol)加至 2-(叔丁氧基羰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-8-羧酸(202 mg, 0.508 mmol)于无水 DMF(3 mL)中的溶液中。将该混合物在室温搅拌 5 分钟, 然后滴加 1-甲基-1*H*-咪唑-4-磺酰氯(142 mg, 0.788 mmol)。将反应混合物在室温搅拌 1 小时, 用 1 N NaOH (1 mL)淬灭并加入 H₂O(10 mL)。收集固体并干燥, 得到粗产物, 该粗产物经过硅胶纯化, 得到所需产物(155 mg)。MS (M+1): 541.93。

步骤 B: 5-[(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺酰基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶 TFA 盐的制备



按照与实施例 192 步骤 B 相同的方法, 由 5-[(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺酰基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸叔丁酯, 制备所需产物的 TFA 盐。MS (M+1): 441.93。

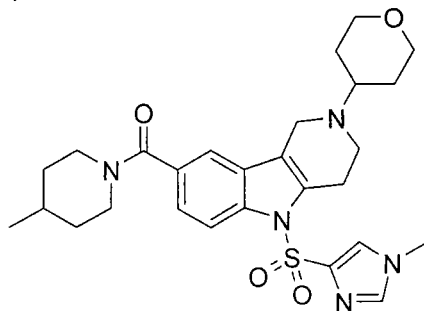
步骤 C: 2-环丁基-5-[(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺酰基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶 TFA 盐的制备



按照类似于实施例 192 步骤 C 的方法, 由 5-[(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺酰基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶 TFA 盐和环丁酮, 制备标题化合物的 TFA 盐。MS (M+1): 495.98。1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.95 (d, J = 6.44 Hz, 3H), 1.02-1.28 (m, 2H), 1.40-2.04 (m, 5H), 2.17-2.53 (m, 4H), 2.83 (t, J = 11.23 Hz, 1H), 2.98-3.17 (m, 1H), 3.23-4.00 (m, 6H), 3.68 (s, 3H), 4.13 (d, J = 13.09 Hz, 1H), 4.47-4.72 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.78, 1.56 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 0.98 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H)。

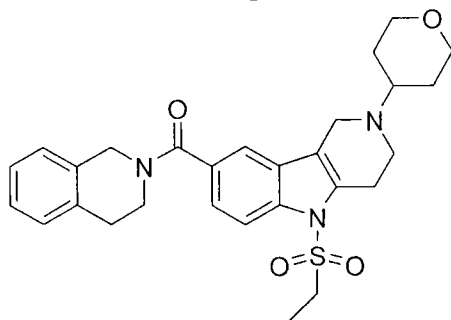
实施例 197. 5-[(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺酰基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]

基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

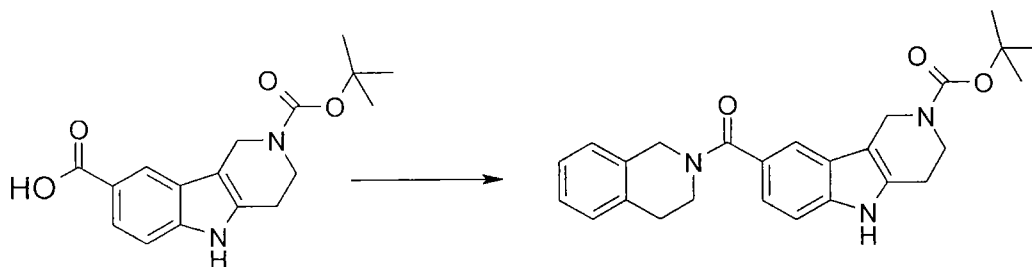


按照类似于实施例 192 步骤 C 的方法,由 5-[(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺酰基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚 TFA 盐和四氢-4*H*-吡喃-4-酮,制备标题化合物的 TFA 盐。MS (*M*+1): 526.96。1HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.94 (d, *J* = 6.25 Hz, 3H), 1.00-1.26 (m, 2H), 1.36-1.80 (m, 3H), 1.79-1.94 (m, 2H), 2.13 (d, *J* = 10.94 Hz, 2H), 2.66-3.15 (m, 2H), 3.34-3.80 (m, 10H), 3.82-4.16 (m, 3H), 4.31-4.73 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.53 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 8.04 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 8.05 (s, 1 H)。

实施例 198. 8-(3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基羰基)-5-(乙基磺酰基)-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

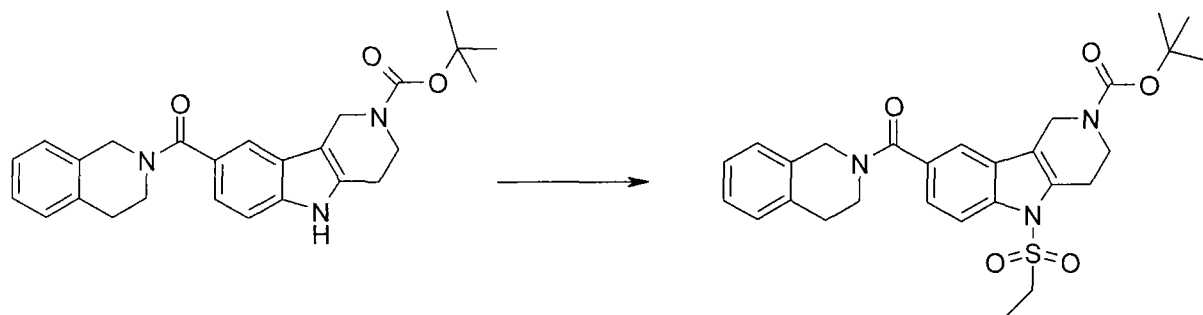


步骤 A: 8-(3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基羰基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



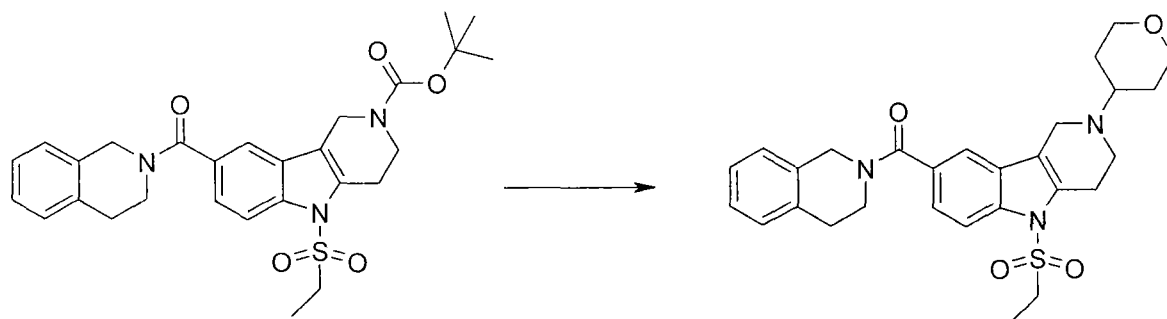
按照与实施例 145 步骤 A 中所述相同的 HATU 偶联法,制备标题化合物,由 2-(叔丁氧基羰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸和 3,4-二氢异喹-2(1*H*)-啉。MS (*M*+1):

步骤 B: 8-(3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基羰基)-5-(乙基磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



0°C 下, 向 8-(3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基羰基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(0.8 mmol)于无水 DMF(5 mL)中的溶液中加入 NaH (60%, 4.0 mmol)并在相同温度搅拌 30 分钟。然后加入乙磺酰氯(2.4 mmol)并于室温搅拌过夜。除去溶剂, 并将残余物吸收于二氯甲烷(30 mL)中, 用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。粗产物通过快速色谱纯化, 得到所需产物(305 mg, 73%)。MS (M+1): 524.0。

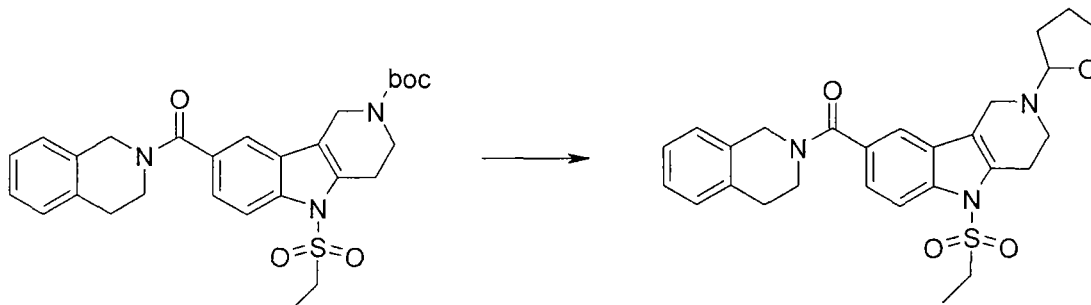
步骤 C: 8-(3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基羰基)-5-(乙基磺酰基)-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



将前面步骤的中间体 8-(3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基羰基)-5-(乙基磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(0.1 mmol)在室温用 4*N* HCl/二噁烷(2 mL)处理 2 小时, 然后蒸发至干。粗的 HCl 盐用四氢-4*H*-吡喃-4-酮(0.2 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.2 mmol)在二氯甲烷(3 mL)中处理。将该混合物在室温搅拌过夜, 用二氯甲烷(15 mL)稀释, 用饱和 NaHCO₃ 溶液(5 mL)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。将该溶液真空浓缩, 残余物用反相 HPLC 纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(14 mg, 22%)。MS (M+1): 508.0。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.23 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H), 1.78-2.00 (m, 2 H), 2.08-2.22 (m, 2 H), 2.83-3.04 (m, 2 H), 3.40-3.58 (m, 10 H), 3.61-3.79 (m, 2 H), 3.91-4.05 (m, 1 H), 4.11 (dd, *J*=11.43, 3.61 Hz, 2 H), 4.44-4.76 (m, 2 H), 7.05-7.27 (m, 4 H),

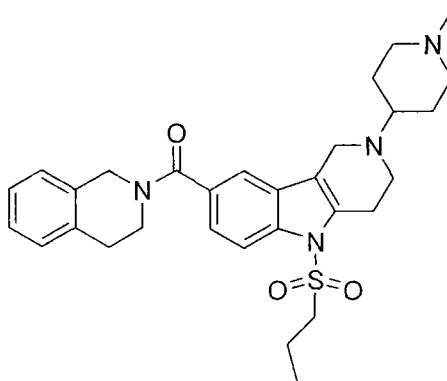
7.49 (d, $J=8.69$ Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 8.07 (d, $J=8.69$ Hz, 1 H)。

实施例 199. 8-(3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基羧基)-5-(乙基磺酰基)-2-(四氢呋喃-2-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

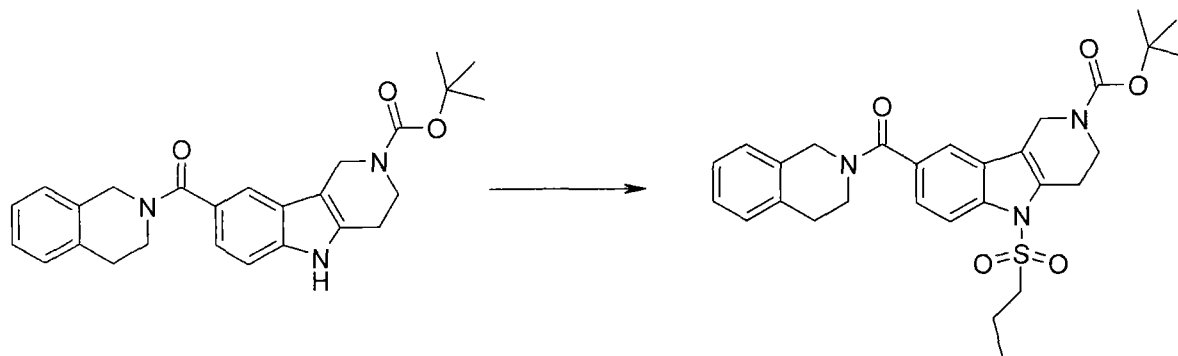


将实施例 198 步骤 A 的中间体 8-(3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基羧基)-5-(乙基磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(0.1 mmol)在室温用 4N HCl/二噁烷(2 mL)处理 2 小时, 然后蒸发至干。粗的 HCl 盐用二氢呋喃-3(2*H*)-酮(0.2 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.2 mmol)在二氯甲烷(3 mL)中处理。将该混合物在室温搅拌过夜, 用二氯甲烷(15 mL)稀释, 用饱和 NaHCO₃ 溶液(5 mL)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。将该溶液真空浓缩, 残余物用反相 HPLC 纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(9 mg, 15%)。MS ($M+1$): 494.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.23 (t, $J=7.32$ Hz, 3 H), 2.26-2.37 (m, 1 H), 2.44-2.58 (m, 1 H), 2.84-3.03 (m, 2 H), 3.40-3.56 (m, 6 H), 3.61-3.84 (m, 4 H), 3.92 (m, 2 H), 4.08-4.18 (m, 1 H), 4.18-4.33 (m, 2 H), 4.51-4.72 (m, 2 H), 7.08-7.26 (m, 4 H), 7.49 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.07 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H)。

实施例 200. 8-(3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基羧基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(丙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

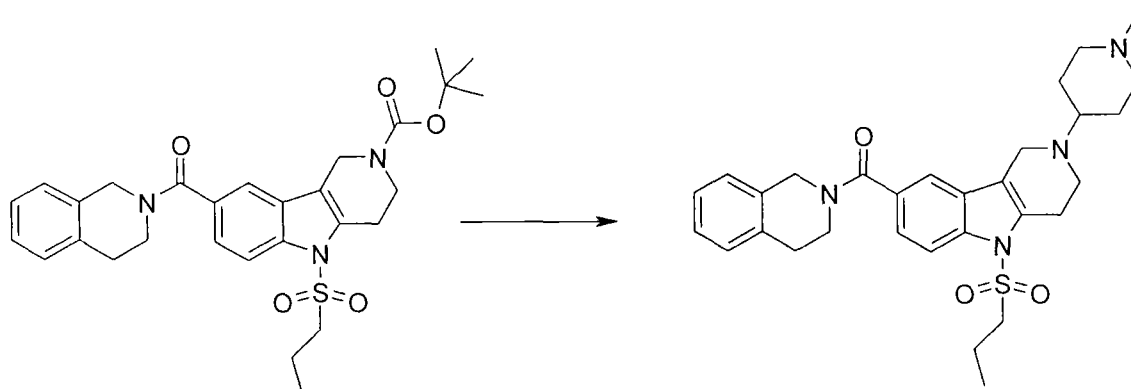


步骤 A: 8-(3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基羧基)-5-(丙基磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



0°C 下, 向 8-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基羰基)-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(0.24 mmol)于无水 DMF(2 mL)中的溶液中加入 *t*-BuOK(0.48 mmol)并在相同温度搅拌 10 分钟。然后加入丙磺酰氯(0.6 mmol)并于室温搅拌过夜。除去溶剂, 残余物吸收于二氯甲烷(30 mL)中, 用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS ($M+1$): 538.0。

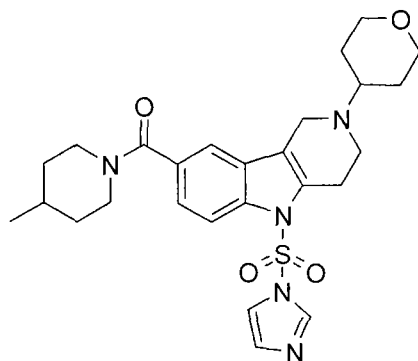
步骤 B: 8-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基羰基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(丙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



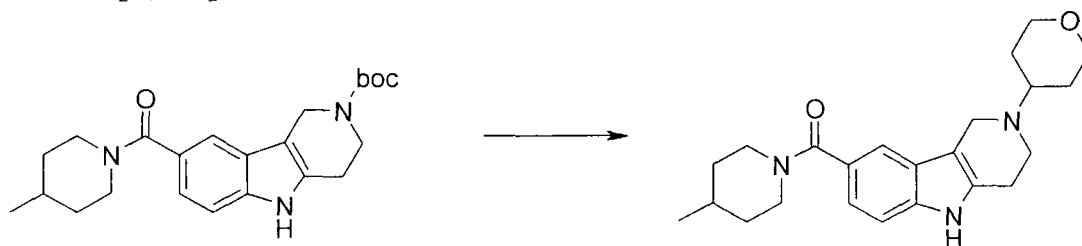
将前面步骤的粗 8-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基羰基)-5-(丙基磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯溶于二氯甲烷(5 mL)并用 TFA(1 mL)处理, 在室温搅拌 2 小时。待蒸发至干之后, 将粗的 TFA 盐用 1-甲基哌啶-4-酮(0.4 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.4 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中处理。将该混合物在室温搅拌过夜, 用二氯甲烷(20 mL)稀释, 用饱和 NaHCO_3 溶液(10 mL)洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。将该溶液真空浓缩, 残余物用反相 HPLC 纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(29 mg, 三步 16%)。MS ($M+1$): 535.0。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.95 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H), 1.60-1.73 (m, 2 H), 2.11-2.27 (m, 2 H), 2.45-2.59 (m, 2 H), 2.82-3.01 (m, 3 H), 2.90 (s, 3 H), 3.08-3.21 (m, 2 H), 3.38-3.50 (m, 4 H), 3.63-3.81 (m, 7 H), 4.54-4.67 (m, 3

H), 7.05-7.26 (m, 4 H), 7.48 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.06 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H)。

实施例 201. 5-(1*H*-咪唑-1-基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

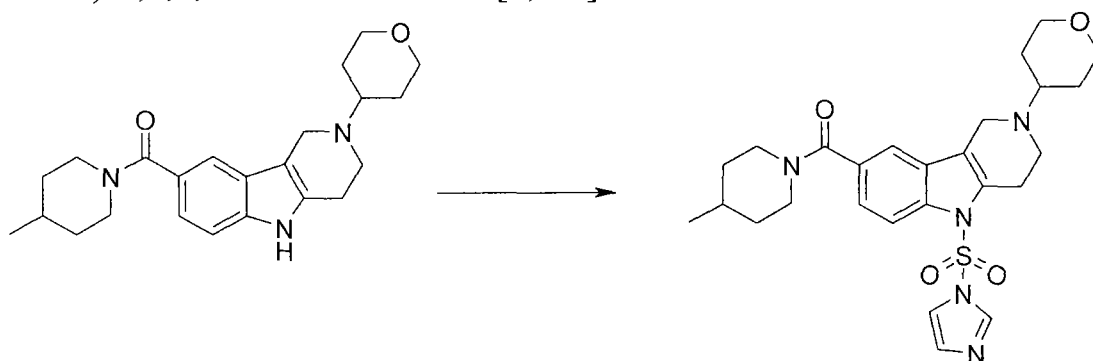


步骤 A: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



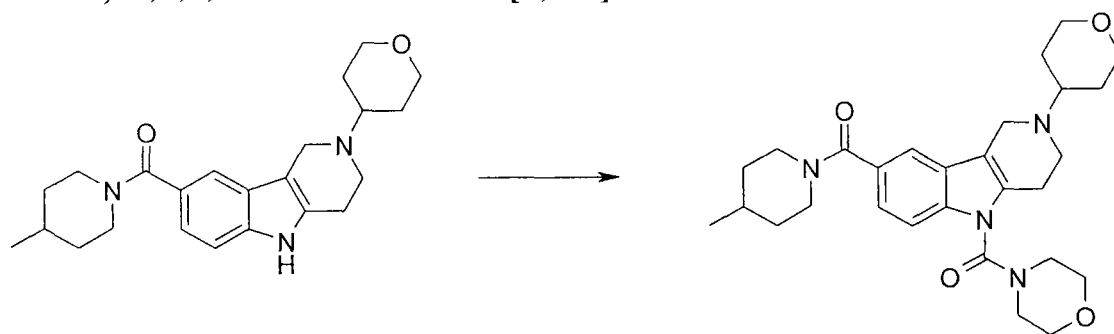
向 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(796 mg, 2.0 mmol)于二氯甲烷(20 mL)中的溶液中加入 TFA (3 mL), 并将反应混合物在室温搅拌 3 小时。浓缩之后, 残余物用四氢-4*H*-吡喃-4-酮(6.0 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(6.0 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中处理。将该混合物在室温搅拌过夜, 用二氯甲烷(50 mL)稀释, 用饱和 NaHCO_3 溶液(20 mL)洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。将该溶液真空浓缩, 残余物通过快速色谱纯化, 得到所需产物, 其为棕色油状物(650 mg, 86%)。MS ($M+1$): 382.0。

步骤 B: 5-(1*H*-咪唑-1-基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



0°C 下, 向 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶(80 mg, 0.21 mmol)于无水 DMF(5 mL)中的溶液中加入 NaH (60%, 0.42 mmol)并于相同温度搅拌 30 分钟。然后整份地加入 3-(咪唑-1-磺酰基)-1-甲基-3*H*-咪唑-1-鎓三氟甲磺酸盐(triflate)(0.42 mmol)并在 80°C 搅拌过夜。除去溶剂并将残余物吸收于二氯甲烷(20 mL)中, 用水和盐水萃取, 用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。粗产物用反相 HPLC 纯化, 得到产物 63 mg (41%)。MS (M+1): 512.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.96 (d, *J*=6.45 Hz, 3 H), 1.04-1.30 (m, 2 H), 1.48-1.82 (m, 3 H), 1.83-1.97 (m, 2 H), 2.08-2.23 (m, 2 H), 2.77-2.94 (m, 1 H), 3.01-3.16 (m, 1 H), 3.39-3.57 (m, 5 H), 3.55-3.84 (m, 3 H), 3.86-4.01 (m, 1 H), 4.11 (dd, *J*=11.43, 3.22 Hz, 2 H), 4.46-4.73 (m, 2 H), 7.00-7.67 (m, 4 H), 8.07-8.91 (m, 2 H)。

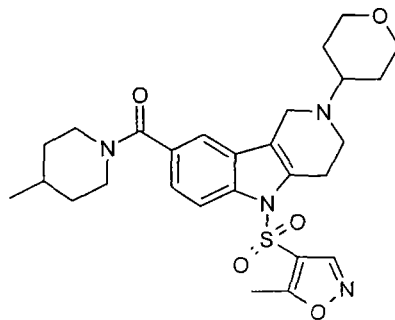
实施例 202. 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(吗啉-4-基羰基)-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶



0°C 下, 向 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶(0.2 mmol)于无水 DMF(3 mL)中的溶液中加入 NaH (60%, 0.4 mmol)并在相同温度搅拌 30 分钟。然后加入吗啉-4-甲酰氯(0.4 mmol)并于室温搅拌过夜。除去溶剂并将残余物吸收于二氯甲烷(20 mL), 用水和盐水萃取, 用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。粗产物通过反相 HPLC 纯化, 得到 TFA 盐 39 mg (32%)。MS (M+1): 495.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.96 (d, *J*=6.45 Hz, 3 H), 1.04-1.29 (m, 2 H), 1.51-1.82 (m, 3 H), 1.84-1.98 (m, 2 H), 2.11-2.22 (m, 2 H), 2.76-2.95 (m, 1 H), 3.02-3.17 (m, 1 H), 3.42-3.61 (m, 7 H), 3.63-3.75 (m, 5 H), 3.75-3.86 (m, 3 H), 3.93-4.04 (m, 1 H), 4.11 (dd, *J*=11.43, 3.61 Hz, 2 H), 4.43-4.55 (m, 1 H), 4.54-4.64 (m, 1 H), 4.66-4.78 (m, 1 H), 7.36 (d, *J*=8.00 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J*=8.00 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H)。

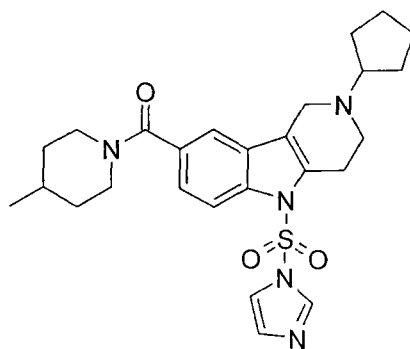
实施例 203. 5-[(5-甲基异噁唑-4-基)磺酰基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-

2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

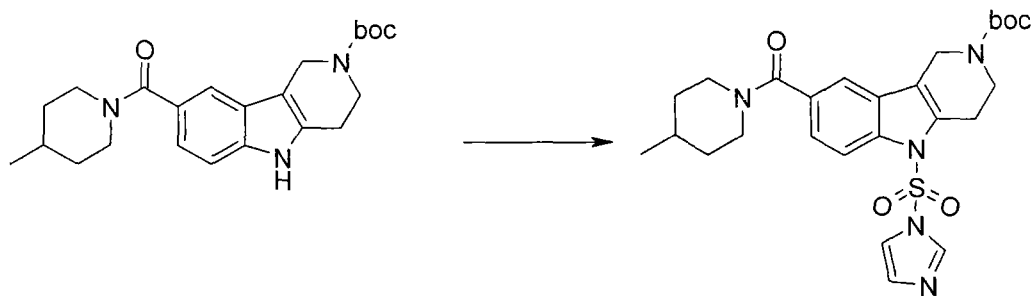


在室温和氮气气氛下，将 60% NaH(16 mg, 0.4 mmol)整份地加至 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(75 mg, 0.2 mmol)于 DMF(2 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟，在室温加入 5-甲基异噁唑-4-磺酰氯(54 mg, 0.3 mmol)，并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷并用水洗涤，用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物，该粗产物通过反相 HPLC(10-75% CH₃CN)纯化，然后用 MeOH 重结晶，得到标题化合物(4.5 mg)。MS (M+1): 527.0。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.92 (d, *J*=6.25 Hz, 3 H), 0.99-1.16 (m, 2 H), 1.49-1.85 (m, 7 H), 2.08-2.14 (m, 2 H), 2.69-3.08 (m, 2 H), 3.27-3.45 (m, 8 H), 3.56-3.79 (m, 2 H), 3.88-3.98 (m, 1 H), 4.01 (dd, *J*=11.33, 3.71 Hz, 2 H), 4.34-4.52 (m, 1 H), 4.56-4.67 (m, 1 H), 7.26 (d, *J*=8.59, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.87 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H), 9.85 (bs, 1 H)。

实施例 204. 2-环戊基-5-(1H-咪唑-1-基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

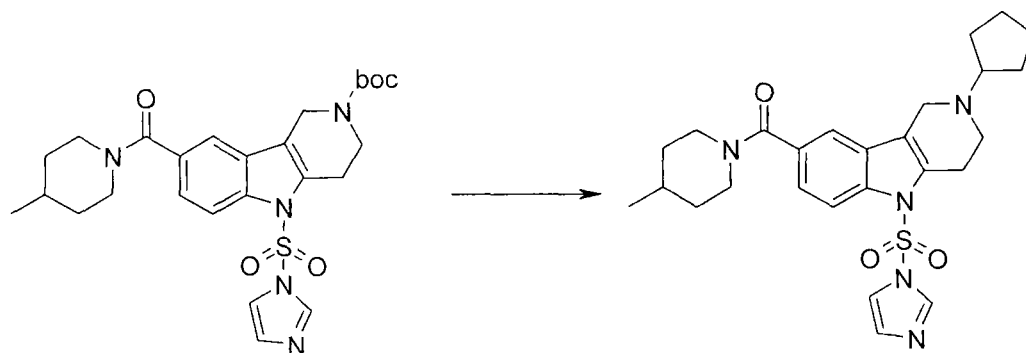


步骤 A: 5-(1H-咪唑-1-基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



0°C 下, 向 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(2.0 mmol)于无水 DMF(15 mL)中的溶液中加入 NaH (60%, 10.0 mmol)并于相同温度搅拌 30 分钟。然后整份地加入 3-(咪唑-1-磺酰基)-1-甲基-3H-咪唑-1-鎧三氟甲磺酸盐(6.0 mmol, 制备方法见 Serge Beaudoin, Kenneth E. Kinsey 和 James F. Burns, *J. Org. Chem.*, 2003, 68(1), 115), 并在 80°C 搅拌 6 小时。除去溶剂并将残余物吸收于二氯甲烷(50 mL), 用水和盐水萃取, 用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。粗产物通过反相 HPLC 纯化, 得到产物(203 mg, 19%)。MS (M+1): 528.39。

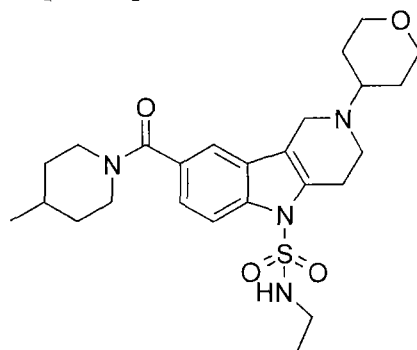
步骤 B: 2-环戊基-5-(1H-咪唑-1-基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



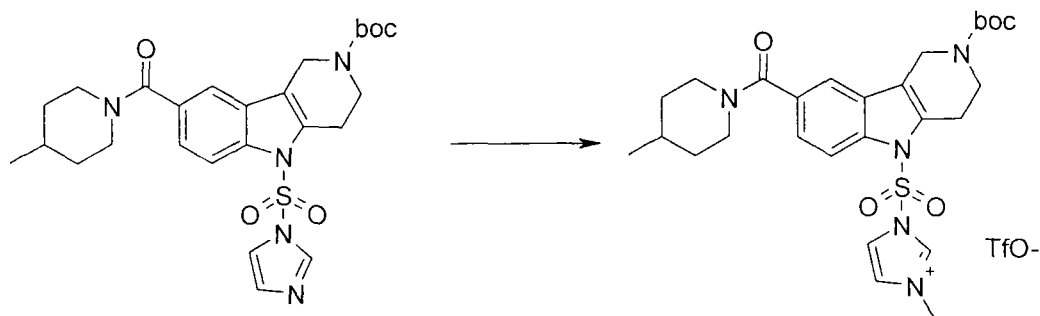
将 5-(1H-咪唑-1-基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(60 mg, 0.114 mmol)在 1M HCl (于二乙醚中, 3 mL)中的溶液在室温搅拌过夜, 形成白色沉淀。除去溶剂之后, 将固体吸收于二氯甲烷(3 mL)中并用环戊酮(0.23 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.23 mmol)处理。将该混合物在室温搅拌过夜, 用二氯甲烷(15 mL)稀释, 用饱和 NaHCO₃ 溶液(5 mL)洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。将该二氯甲烷溶液真空浓缩, 残余物用反相 HPLC 纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(11 mg)。MS(M+1): 496.0。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.96 (d, *J*=6.45 Hz, 3 H), 1.05-1.34 (m, 2 H), 1.51-1.96 (m, 9 H), 2.21-2.36 (m, 2 H), 2.74-2.93 (m, 1 H), 3.01-3.19 (m, 1 H), 3.40-3.66 (m, 3 H), 3.70-3.85 (m, 2 H), 3.88-4.01 (m, 1 H), 4.28-4.42

(m, 1 H), 4.53-4.65 (m, 1 H), 4.65-4.77 (m, 1 H), 6.99-7.28 (m, 1 H), 7.46-7.66 (m, 3 H), 8.07-8.44 (m, 2 H)。

实施例 205. *N*-乙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-5-磺酰胺

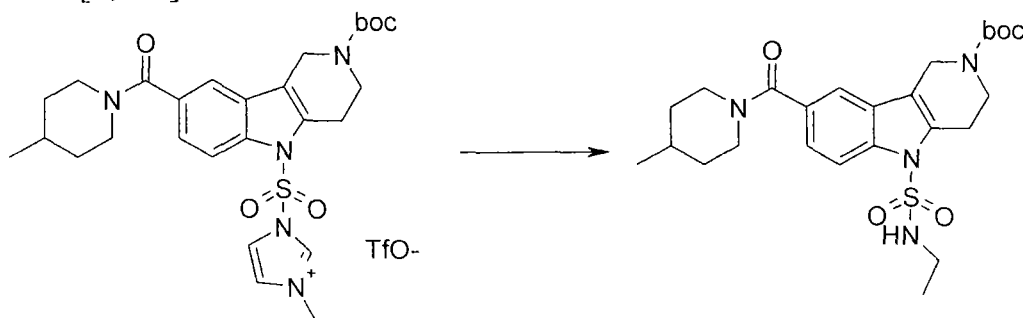


步骤 A: 1-({2-(叔丁氧基羰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-5-基}磺酰基)-3-甲基-1*H*-咪唑-3-鎓三氟甲磺酸盐的制备



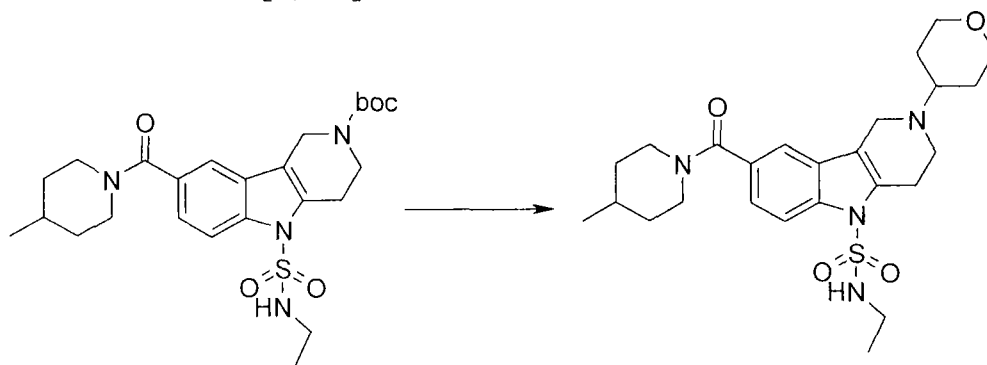
在 0°C, 将 5-(1*H*-咪唑-1-基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸叔丁酯(60 mg, 0.114 mmol)于无水乙腈(2 mL)中的溶液加至三氟甲磺酸甲酯于无水乙腈(0.1 M, 1.25 mL)中的溶液中, 然后在相同温度搅拌 1 小时。蒸发之后, 粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS (M+1): 542.00。

步骤 B: 5-[(乙基氨基)磺酰基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸叔丁酯



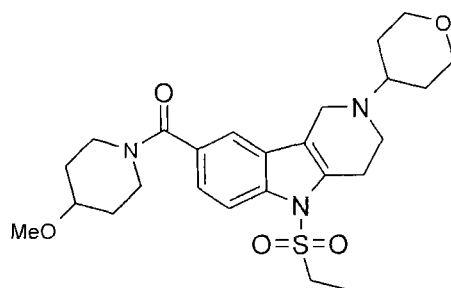
向粗 1-({2-(叔丁氧基羰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-基}磺酰基)-3-甲基-1*H*-咪唑-3-鎗三氟甲磺酸盐(0.1 mmol)于无水乙腈(3 mL)中的溶液中加入 2 M 乙胺/THF(0.5 mmol),然后在室温搅拌过夜。蒸发之后,粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS (*M*+1): 505.25。

步骤 C: *N*-乙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢-5*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-5-磺酰胺

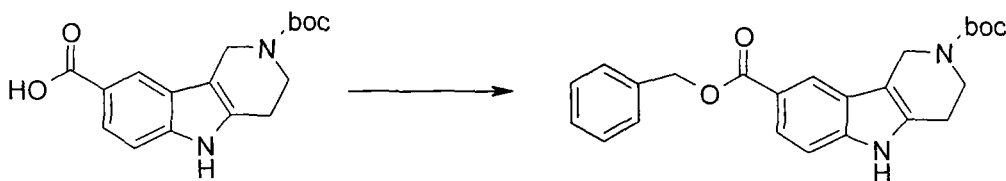


将前面步骤的粗 5-[(乙基氨基)磺酰基]-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯在室温用 4N HCl/二噁烷(2 mL)处理 2 小时,然后蒸发至干。粗的 HCl 盐用四氢-4*H*-吡喃-4-酮(0.2 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.2 mmol)在二氯甲烷(3 mL)中处理。将该混合物在室温搅拌过夜,用二氯甲烷(15 mL)稀释,用饱和 NaHCO₃ 溶液(5 mL)洗涤,并用 Na₂SO₄ 干燥。将该二氯甲烷溶液真空浓缩,残余物用反相 HPLC 纯化,得到所需产物的 TFA 盐(3.0 mg, 四步 4.4%)。MS (*M*+1): 489.0。

实施例 206. 5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚

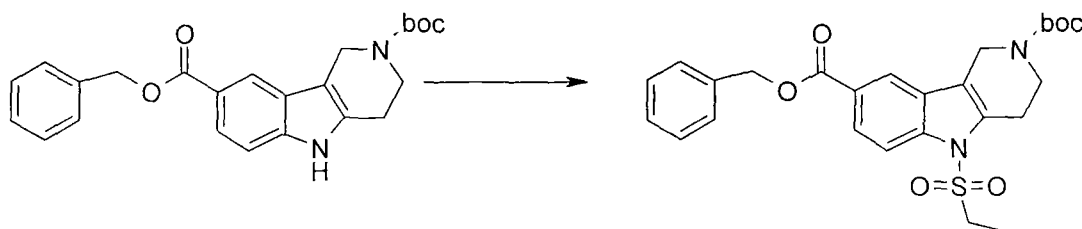


步骤 A: 1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2,8-二羧酸 8-苄基酯 2-叔丁基酯的制备



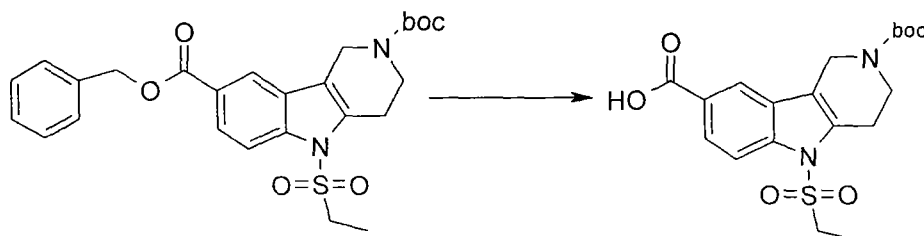
将 2-(叔丁氧基羰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸(2 g, 6.33 mmol)溶于 DMF(40 mL)并在 0℃加入 DBU(0.95 mL, 6.35 mmol)。然后滴加苄基溴(0.75 mL, 6.30 mmol)。搅拌反应混合物, 直至观察不到任何原料为止, 然后减压浓缩。接着将该混合物稀释于二氯甲烷中, 用水和盐水洗涤, 干燥并减压浓缩。然后将残余物在 MeOH 中重结晶, 得到白色固体(1.72 g, 67%)。MS (*M*+1): 407.1。

步骤 B: 5-(乙基磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2,8-二羧酸 8-苄基酯 2-叔丁基酯的制备



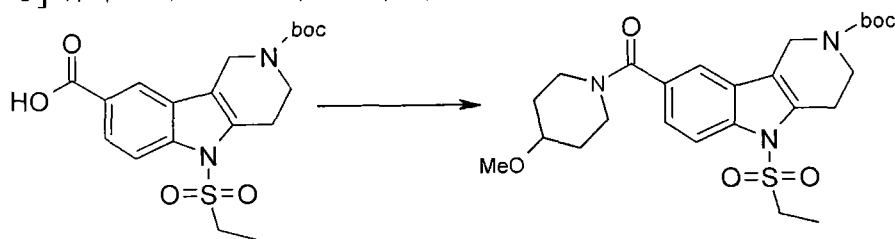
在室温和氮气氛下, 将 60% NaH(350 mg, 8.75 mmol)整份地加至 1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2,8-二羧酸 8-苄基酯 2-叔丁基酯(1.12 g, 2.76 mmol)于 DMF(17 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟, 在室温加入乙基磺酰氯(500 μ L, 5.28 mmol), 并将该混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂, 并将残余物溶于二氯甲烷, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物。MS (*M*+1): 490.9。

步骤 C: 2-(叔丁氧基羰基)-5-(乙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸的制备



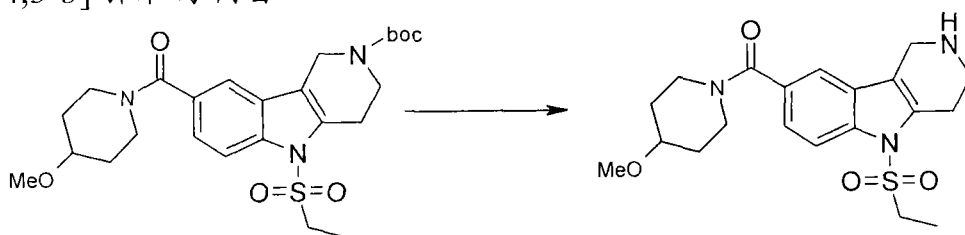
将上一步骤的粗 5-(乙基磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2,8-二羧酸 8-苄基酯 2-叔丁基酯溶于 MeOH, 并加入催化量的 10%Pd/C。将该混合物氢化过夜。过滤之后, 在减压下除去溶剂。MS: 408.8。

步骤 D: 5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-

吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备

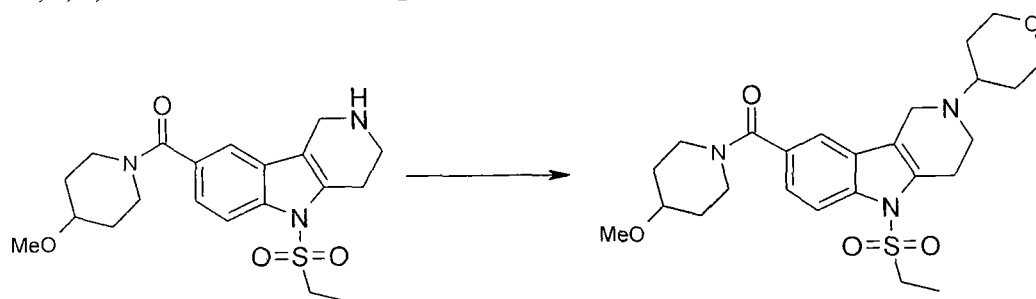
在室温，向 2-(叔丁氧基羰基)-5-(乙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸(0.88 mmol)，二异丙基乙基胺(1.06 mmol)和 4-甲氧基哌啶(1.06 mmol)于 DMF(4 mL)中的溶液中，加入 HATU(1.06 mmol)。将该混合物在室温搅拌几小时，然后减压浓缩，稀释于二氯甲烷中，并依次用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤。减压除去溶剂，得到粗的酰胺中间体，其没有纯化就使用。MS (*M*+1): 506.0。

步骤 E: 5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



按照与实施例 192 步骤 B 中所述相同的方法，由粗 5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯，制备所需产物的 TFA 盐。MS (*M*+1): 406.9。

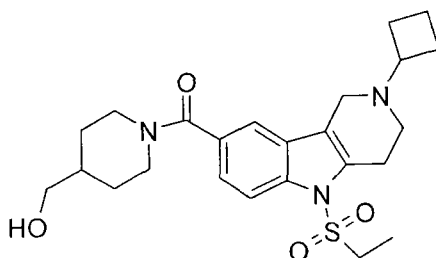
步骤 F: 5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



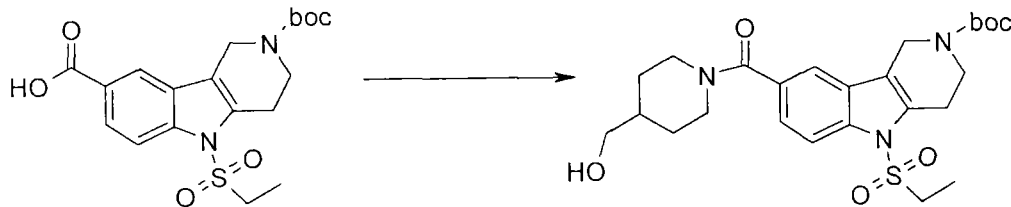
将三乙酰氧基硼氢化钠(60 mg, 0.57 mmol)加至 5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚·TFA(100 mg, 0.19 mmol)和四氢-4*H*-吡喃-4-酮(70 μ L, 0.76 mmol)于二氯甲烷(3 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌。再次加入三乙酰氧基硼氢化钠(60 mg)和四氢

-4H-吡喃-4-酮(35 μ L), 以完成反应。然后将该混合物用二氯甲烷稀释, 用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。粗产物通过反相 HPLC (5-75% CH_3CN) 纯化, 得到所需产物的二 TFA 盐, 其为白色固体(36 mg, 30%)。MS ($M+1$): 490.0。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06 (t, $J=7.32$ Hz, 3 H), 1.30-1.60 (m, 3 H), 1.62-1.91 (m, 4 H), 2.04 (d, $J=10.35$ Hz, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 3.25-3.54 (m, 11 H), 3.54-3.65 (m, 1 H), 3.79-4.00 (m, 1 H), 3.98 (dd, $J=11.72$, 4.10 Hz, 2 H), 4.13-4.69 (m, 2 H), 7.28 (d, $J=8.69$, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.89 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H)。

实施例 207. (1-([2-环丁基-5-(乙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-8-基]羰基)哌啶-4-基)甲醇

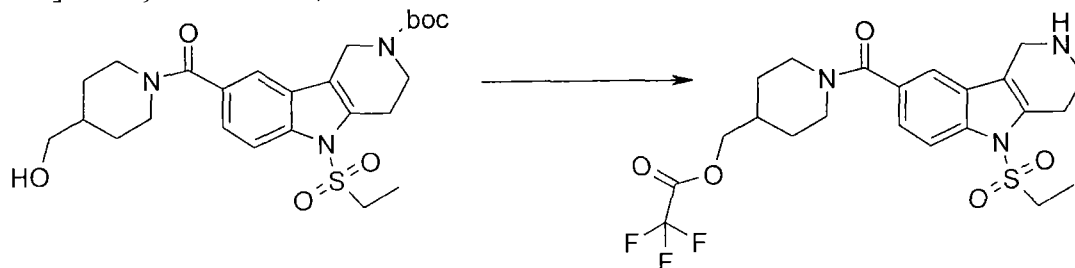


步骤 A: 5-(乙基磺酰基)-8-([4-(羟基甲基)哌啶-1-基]羰基)-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



按照与实施例 206 步骤 D 中类似的方法, 由 2-(叔丁氧基羰基)-5-(乙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-8-羧酸和哌啶-4-甲醇, 制备标题化合物。MS ($M+1$): 506.0。

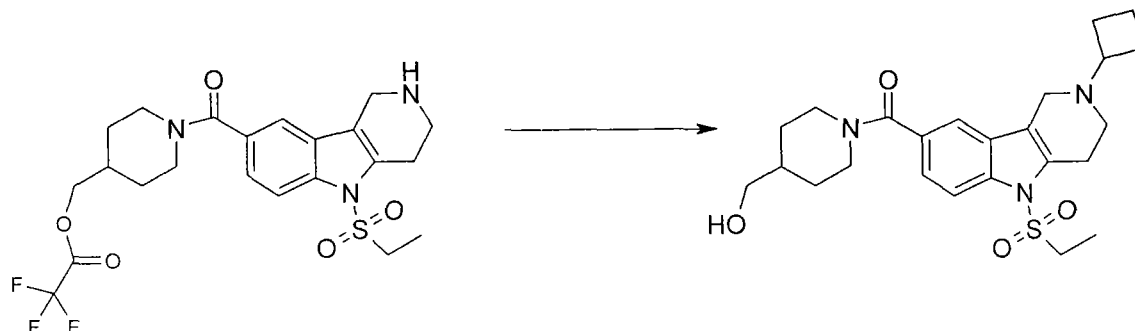
步骤 B: 三氟乙酸 1-([5-(乙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-8-基]羰基)哌啶-4-基)甲基酯的制备



按照与实施例 192 步骤 B 中所述相同的方法, 由 5-(乙基磺酰基)-8-([4-

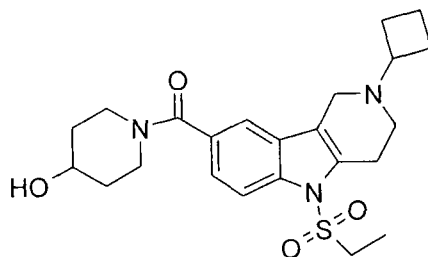
(羟基甲基)哌啶-1-基]羰基}-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯, 制备标题化合物的 TFA 盐。MS (*M*+1): 502.2。

步骤 C: (1-{[2-环丁基-5-(乙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]羰基}哌啶-4-基)甲醇的制备

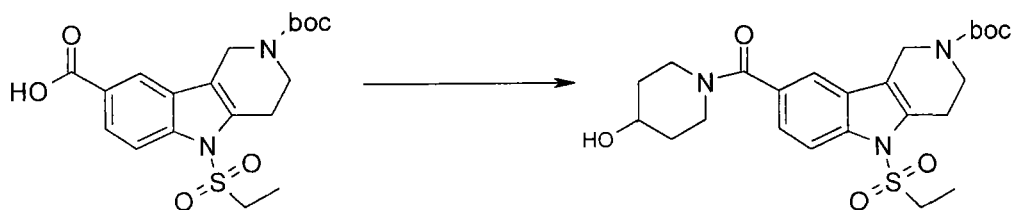


将三乙酰氧基硼氢化钠(130 mg, 0.61 mmol)加至三氟乙酸(1-{[5-(乙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]羰基}哌啶-4-基)甲酯·TFA (160 mg, 0.32 mmol)和环丁酮(48 μ L, 0.64 mmol)于二氯甲烷(3 mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌几小时, 然后加入另外的三乙酰氧基硼氢化钠(76 mg)以完成反应。然后将该混合物用二氯甲烷稀释, 并用饱和的 NaHCO_3 溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。粗产物通过反相 HPLC(5-75% CH_3CN) 纯化, 得到所需产物的二 TFA 盐, 其为白色固体(36 mg, 24%)。MS (*M*+1): 460.0。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.99-1.18 (m, 2 H), 1.03 (t, $J=7.32$ Hz, 3 H), 1.45-1.86 (m, 5 H), 2.32-2.40 (m, 4 H), 2.63-2.82 (m, 1 H), 2.86-3.04 (m, 1 H), 3.11-3.40 (m, 8 H), 3.50-3.73 (m, 2 H), 3.74-3.88 (m, 1 H), 3.90-4.12 (m, 1 H), 4.41-4.66 (m, 2 H), 7.24 (d, $J=8.79$, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.86 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H)。

实施例 208. 1-{[2-环丁基-5-(乙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]羰基}哌啶-4-醇

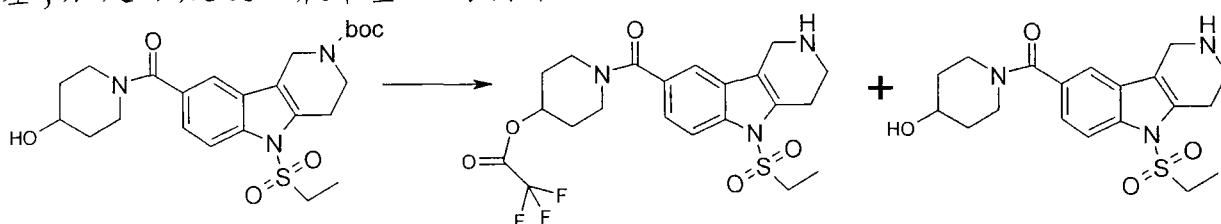


步骤 A: 5-(乙基磺酰基)-8-[(4-羟基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



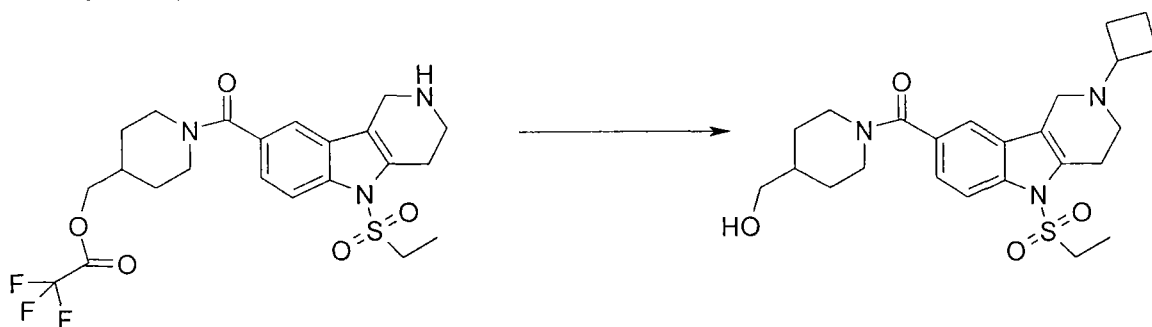
按照与实施例 206 步骤 D 中类似的方法, 由 2-(叔丁氧基羰基)-5-(乙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-羧酸和哌啶-4-醇, 制备标题化合物。MS (*M*+1): 492.0。

步骤 B: 1-{[5-(乙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]羰基}哌啶-4-羧酸三氟甲基酯的制备



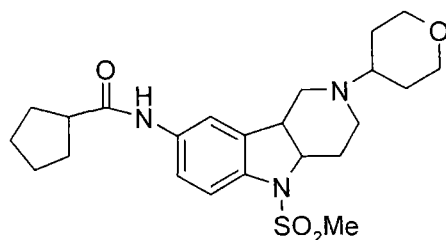
按照与实施例 192 步骤 B 中所述相同的方法, 由 5-(乙基磺酰基)-8-[(4-羟基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯, 一起制备标题化合物的 TFA 盐及其相应的醇。MS (*M*+1): 488.2 和 392.2。

步骤 C: (1-{[2-环丁基-5-(乙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]羰基}哌啶-4-基)甲醇

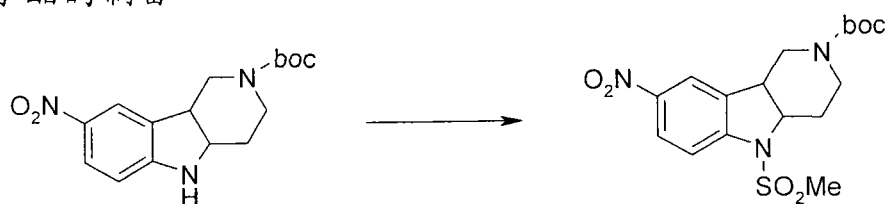


按照类似于实施例 207 步骤 C 的方法, 由上一步骤的粗产物(1-{[5-(乙基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]羰基}哌啶-4-羧酸三氟甲基酯·TFA 及其相应醇的混合物)和环丁酮, 制备标题化合物的 TFA 盐。MS (*M*+1): 460.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (t, *J*=7.42 Hz, 3 H), 1.34-1.61 (m, 2 H), 1.69-1.83 (m, 1 H), 1.84-1.99 (m, 3 H), 2.27-2.49 (m, 4 H), 3.17-3.51 (m, 6 H), 3.44 (q, *J*=7.42 Hz, 2 H), 3.54-3.69 (m, 1 H), 3.70-3.82 (m, 1 H), 3.82-3.98 (m, 2 H), 4.06-4.22 (m, 2 H), 4.60-4.73 (m, 1 H), 7.37 (dd, *J*=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.99 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)。

实施例 209. *N*-[5-(甲基磺酰基)-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]环戊烷甲酰胺

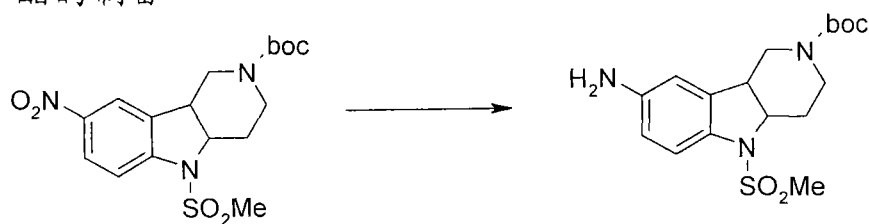


步骤 A: 5-(甲基磺酰基)-8-硝基-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



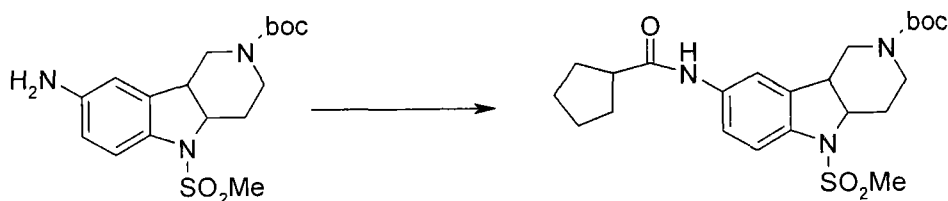
在室温和氮气氛下, 将 60% NaH(110 mg, 2.75 mmol)整份地加至 8-硝基-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(600 mg, 1.89 mmol)于 DMF(10 mL)中的悬浮液中。将该混合物搅拌 30 分钟, 在 0°C 加入甲基磺酰氯(170 μ L, 2.19 mmol), 并使反应混合物升温至室温。真空除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物, 其没有纯化就用于下一步骤。MS (*M*+1): 396.9。

步骤 B: 8-氨基-5-(甲基磺酰基)-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



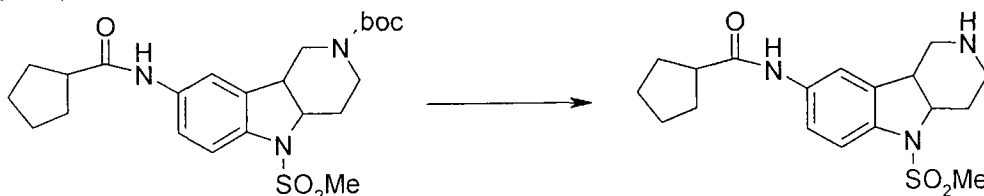
将粗 5-(甲基磺酰基)-8-硝基-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯溶于 THF(15 mL)并加入 10%Pd/C(60 mg)。将反应混合物氢化过夜。然后将该混合物过滤并减压浓缩。MS (*M*+1): 366.9。

步骤 C: 8-[(环戊基羰基)氨基]-5-(甲基磺酰基)-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯



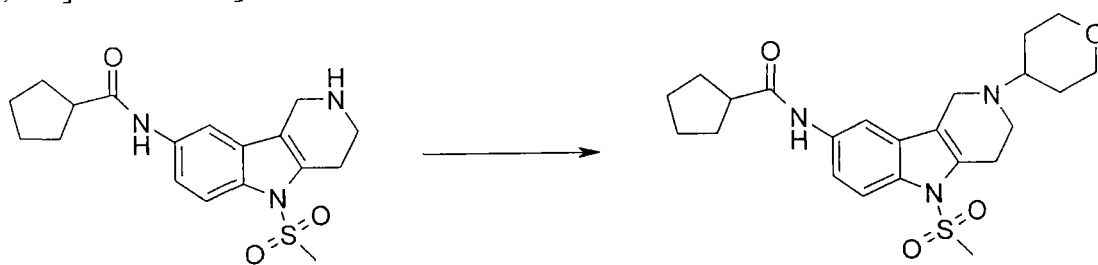
向 8-氨基-5-(甲基磺酰基)-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(0.8 mmol)于二氯甲烷(10 mL)中的溶液中加入三乙胺(1.3 mmol)。然后在 0℃滴加环戊烷甲酰氯(0.92 mmol)。搅拌反应物,直至观察不到任何原料为止。将该混合物稀释于二氯甲烷中并用水和盐水洗涤,干燥并减压浓缩。

步骤 D: *N*-[5-(甲基磺酰基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]环戊烷甲酰胺



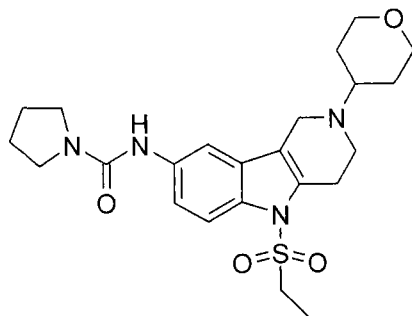
按照与实施例 192 步骤 B 中所述相同的方法,由 8-[(环戊基羰基)氨基]-5-(甲基磺酰基)-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯,制备所需产物的 TFA 盐。MS (*M*+1): 362.0。

步骤 E: *N*-[5-(甲基磺酰基)-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]环戊烷甲酰胺的制备

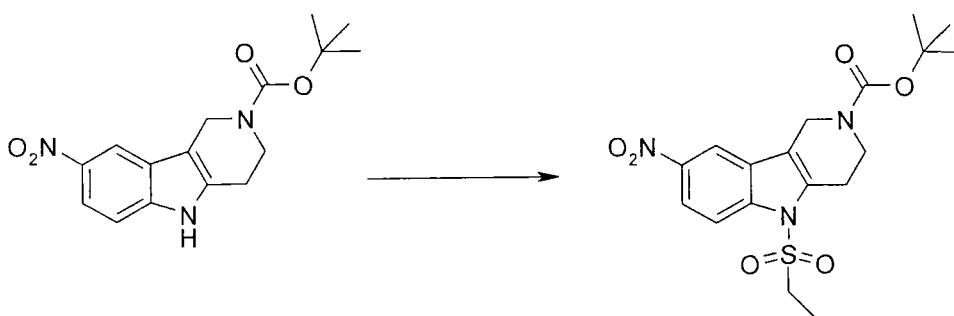


按照类似于实施例 208 步骤 C 的方法,由 *N*-[5-(甲基磺酰基)-2,3,4,4a,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]环戊烷甲酰胺和四氢-4*H*-吡喃-4-酮,制备标题化合物的 TFA 盐。MS (*M*+1): 446.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.51-1.92 (m, 11 H), 2.08 (d, *J*=10.74 Hz, 2 H), 2.73 (q, *J*=7.88 Hz, 1 H), 3.12 (s, 3 H), 3.25-3.47 (m, 1 H), 3.41 (t, *J*=11.23 Hz, 3 H), 3.57-3.70 (m, 1 H), 4.03 (dd, *J*=11.62, 4.20 Hz, 2 H), 4.35-4.58 (m, 2 H), 7.23 (dd, *J*=8.98, 1 H), 7.81 (d, *J*=8.98 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H)。

实施例 210. *N*-[5-(乙基磺酰基)-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-

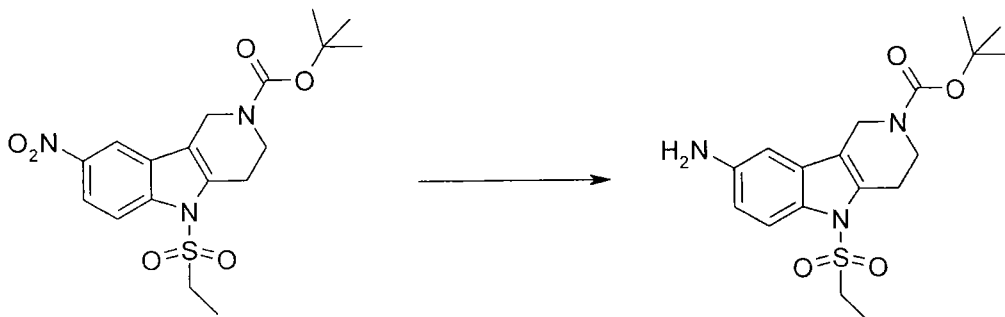
吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]吡咯烷-1-甲酰胺

步骤 A: 5-(乙基磺酰基)-8-硝基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



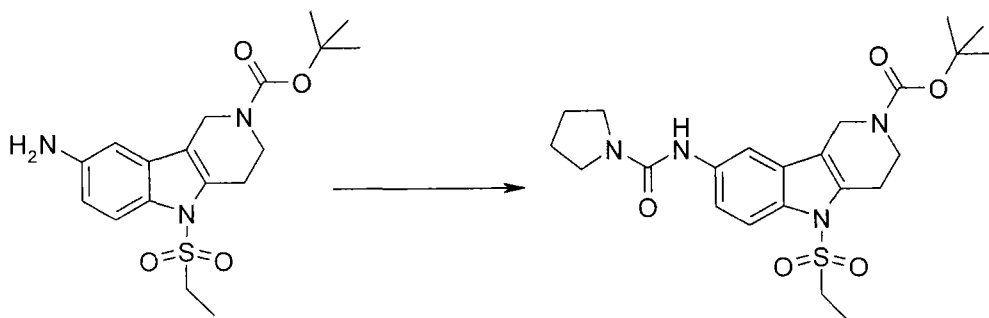
0°C 下, 向 8-硝基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(3.0 mmol)于无水 DMF(10 mL)中的溶液中加入 *t*-BuOK (6.0 mmol), 并于相同温度搅拌 10 分钟。然后加入乙磺酰氯(6.0 mmol)并于室温搅拌 3 小时。除去溶剂并将残余物吸收于二氯甲烷(40 mL), 用水和盐水萃取, 用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 得到粗产物, 其为黄色固体(1.15 g, 94%)。MS (M+1): 410.0。

步骤 B: 8-氨基-5-(乙基磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



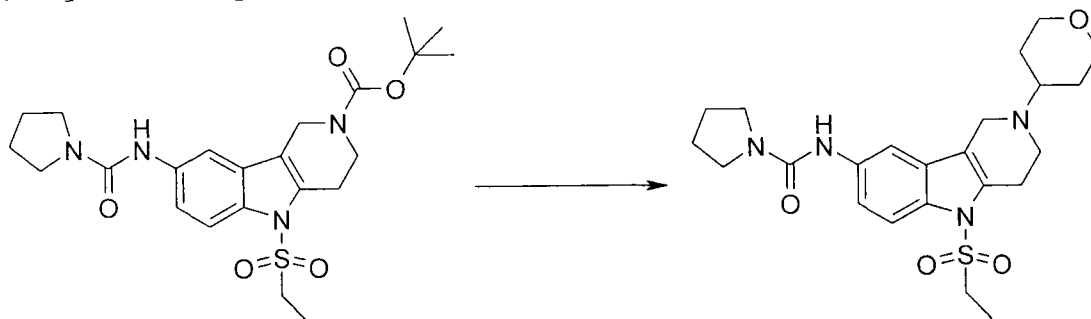
在室温和 10%Pd/C 存在下, 将 5-(乙基磺酰基)-8-硝基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(1.0 mmol)于甲醇(30 mL)中的溶液在 40 psi 下氢化 2 小时。过滤之后, 得到粗苯胺, 其为乳白色固体(368 mg, 97%), 该固体无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS (M+1): 380.0。

步骤 C: 5-(乙基磺酰基)-8-[(吡咯烷-1-基羰基)氨基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸叔丁酯的制备



向 8-氨基-5-(乙基磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸叔丁酯(0.3 mmol)于无水乙腈(5 mL)中的溶液中加入吡咯烷-1-甲酰氯(0.45 mmol),接着加入三乙胺(0.45 mmol),将反应混合物在 80°C 搅拌过夜。浓缩之后,残余物吸收于二氯甲烷(30 mL)中,用饱和 NaHCO₃ 溶液(10 mL)洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥。将该溶液真空浓缩,残余物通过快速色谱纯化,得到所需产物,其为油状物(132 mg, 92%)。MS (M+1): 477.0。

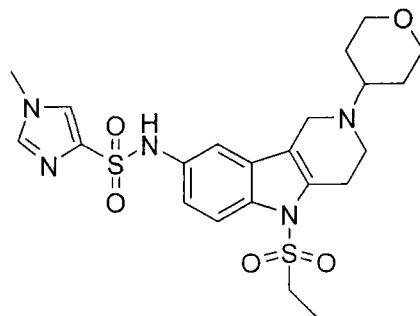
步骤 D: *N*-[5-(乙基磺酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-8-基]吡咯烷-1-甲酰胺的制备



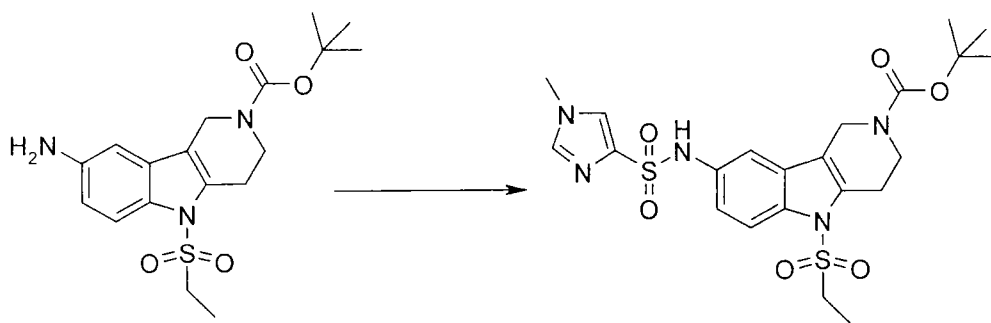
向 5-(乙基磺酰基)-8-[(吡咯烷-1-基羰基)氨基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸叔丁酯(0.28 mmol)于二氯甲烷(5 mL)中的溶液中加入 TFA (1 mL),并将反应混合物在室温搅拌 3 小时。浓缩之后,将该粗 TFA 盐用四氢-4H-吡喃-4-酮(0.56 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.56 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中处理。将该混合物在室温搅拌过夜,用二氯甲烷(20 mL)稀释,用饱和 NaHCO₃ 溶液(10 mL)洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥。将该溶液真空浓缩,残余物用反相 HPLC 纯化,得到所需产物的 TFA 盐(84 mg, 52%)。MS (M+1): 461.0。
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.17 (t, *J*=7.42 Hz, 3 H), 1.81-1.93 (m, 2 H), 1.96 (t, *J*=6.44 Hz, 4 H), 2.09-2.20 (m, 2 H), 3.36-3.54 (m, 11 H), 3.64-3.76 (m, 1 H), 3.92-4.05 (m, 1 H), 4.11 (dd, *J*=11.62, 4.00 Hz, 2 H), 4.42-4.54 (m, 1 H),

4.55-4.67 (m, 1 H), 7.27 (dd, $J=8.98$, 1.95 Hz, 1 H), 7.69 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J=8.98$ Hz, 1 H)。

实施例 211. *N*-[5-(乙基磺酰基)-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]-1-甲基-1*H*-咪唑-4-磺酰胺

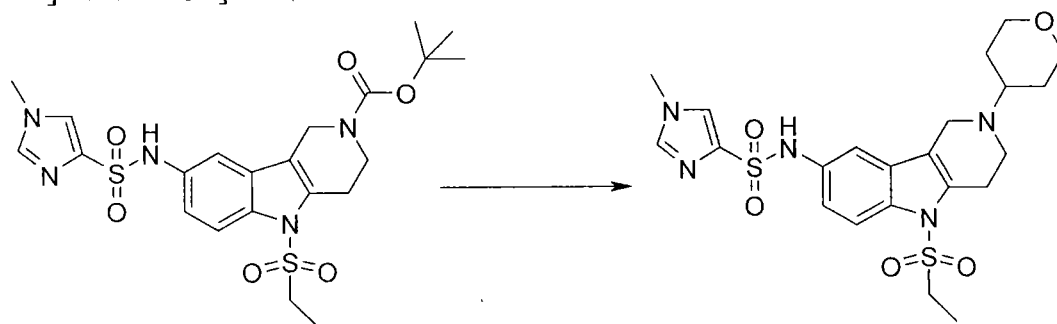


步骤 A: 5-(乙基磺酰基)-8-{[(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺酰基]氨基}-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



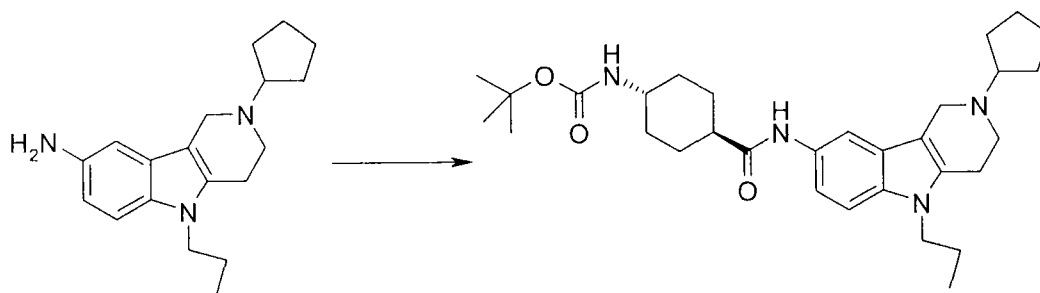
向 8-氨基-5-(乙基磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯(0.26 mmol)于无水二氯甲烷(8 mL)中的溶液中加入 1-甲基-1*H*-咪唑-4-磺酰氯(0.32 mmol)，接着加入三乙胺(0.52 mmol)，将反应混合物在室温搅拌过夜，并用二氯甲烷(20 mL)稀释，用饱和 NaHCO_3 溶液(10 mL)洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。将该溶液真空浓缩，粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS ($M+1$): 524.0。

步骤 B: *N*-[5-(乙基磺酰基)-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]-1-甲基-1*H*-咪唑-4-磺酰胺的制备



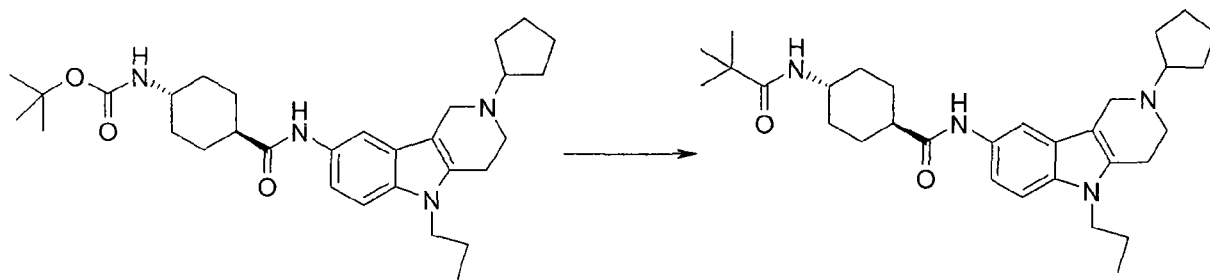
向粗 5-(乙基磺酰基)-8-[[[(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺酰基]氨基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸叔丁酯(0.26 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液中加入 TFA (0.5 mL), 并将反应混合物在室温搅拌 3 小时。浓缩之后, 将该粗 TFA 盐用四氢-4*H*-吡喃-4-酮(0.52 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.52 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中处理。将该混合物在室温搅拌过夜, 用二氯甲烷(20 mL)稀释, 用饱和 NaHCO₃ 溶液(10 mL)洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。将该溶液真空浓缩, 残余物用反相 HPLC 纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(38 mg, 三步 21%)。MS (*M*+1): 508.0. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H), 1.80-2.00 (m, 2 H), 2.09-2.21 (m, 2 H), 3.40 (q, *J*=7.29 Hz, 4 H), 3.44-3.54 (m, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.68-3.76 (m, 1 H), 3.87-4.05 (m, 1 H), 4.08-4.16 (m, 2 H), 4.39-4.54 (m, 1 H), 4.56-4.72 (m, 1 H), 7.06 (dd, *J*=8.95, 2.00 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J*=2.00 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.77 (d, *J*=8.95 Hz, 1 H)。

实施例 212. (反式-4-[[[(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-8-基)氨基]羰基]环己基)氨基甲酸叔丁酯



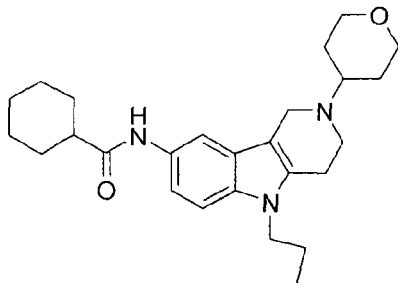
向 2-环戊基-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-8-胺(0.74 mmol)于 DMF(8 mL)中的溶液中加入[反式-4-(氨基羰基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(0.89 mmol), 接着加入 HATU(0.89 mmol)和二异丙基乙基胺(0.89 mmol), 将反应混合物在室温搅拌 3 小时。浓缩之后, 残余物吸收于二氯甲烷(50 mL)中, 用饱和 NaHCO₃ 溶液(10 mL)和盐水(10 mL)萃取, 用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。粗产物(353 mg, 91%)无需进一步纯化即可用于下一步骤。部分的粗产物通过反相 HPLC 纯化, 得到 TFA 盐。MS (*M*+1): 523.0. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.90 (t, *J*=7.42 Hz, 3 H), 1.18-1.33 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H), 1.52-1.69 (m, 2 H), 1.71-1.83 (m, 5 H), 1.83-2.04 (m, 8 H), 2.22-2.36 (m, 2 H), 3.17-3.24 (m, 3 H), 3.46-3.59 (m, 1 H), 3.79 (t, *J*=7.71 Hz, 1 H), 3.96 (d, *J*=12.11 Hz, 1 H), 4.02-4.13 (m, 2 H), 4.35 (d, *J*=14.06 Hz, 1 H), 4.67 (d, *J*=14.06 Hz, 1 H), 7.09-7.14 (m, 1 H), 7.34 (d, *J*=8.79 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H)。

实施例 213. 反式-*N*-(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基)-4-[(2,2-二甲基丙酰基)氨基]环己烷甲酰胺

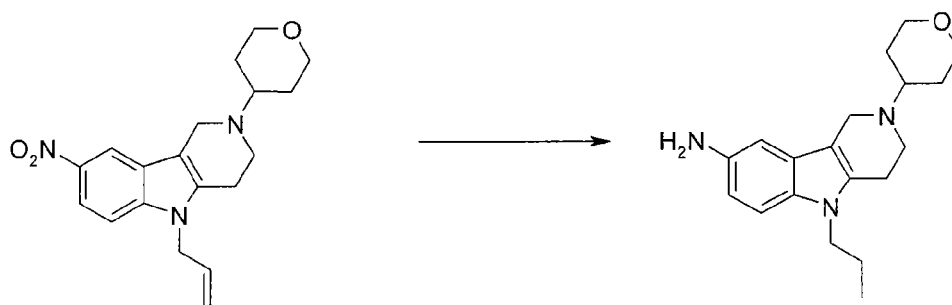


将于 EtOAc (5 mL) 中的粗(反式-4-{[(2-环戊基-5-丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基)氨基]羰基}环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.15 mmol)在室温用 4N HCl/二噁烷(1mL)处理 5 小时, 然后蒸发至干。将该粗 HCl 盐用环戊酮(0.3 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.3 mmol)在二氯甲烷(3 mL)中处理。将该混合物在室温搅拌过夜, 用二氯甲烷(15 mL)稀释, 用饱和 NaHCO₃ 溶液(5 mL)洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。将该溶液真空浓缩, 残余物用反相 HPLC 纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(28 mg, 30%)。MS (M+1): 507.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.90 (t, *J*=7.42 Hz, 3 H), 1.15 (s, 9 H), 1.26-1.49 (m, 2 H), 1.61-1.85 (m, 8 H), 1.85-2.00 (m, 7 H), 2.25-2.38 (m, 2 H), 3.15-3.23 (m, 2 H), 3.45-3.59 (m, 1 H), 3.61-3.73 (m, 1 H), 3.79 (t, *J*=7.81 Hz, 1 H), 3.92-4.01 (m, 1 H), 4.03-4.13 (m, 2 H), 4.35 (d, *J*=14.06 Hz, 1 H), 4.67 (d, *J*=14.06 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J*=8.75, 1.80 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J*=8.75 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J*=1.80 Hz, 1 H)。

实施例 214. *N*-[5-丙基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]环己烷甲酰胺

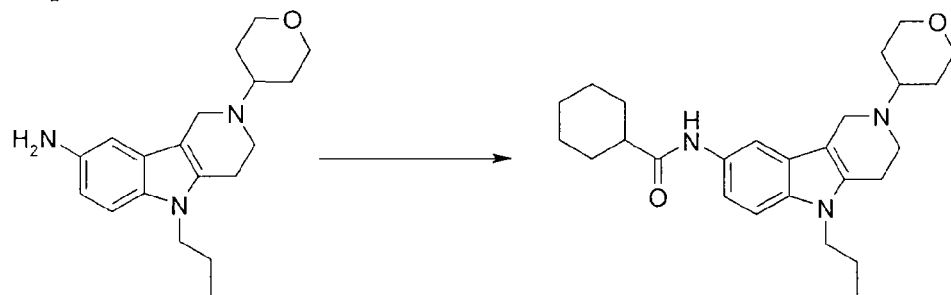


步骤 A: 5-丙基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-胺的制备



向 5-烯丙基-8-硝基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5,9b-六氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(1.6g, 4.69 mmol)于乙酸乙酯/甲醇(1:1 v/v, 50 mL)中的溶液中加入 10%Pd/C(200 mg)。将该混合物在室温(40 psi)氢化过夜。过滤和浓缩之后, 得到粗产物(1.28 g, 87%), 其为油状物。MS (*M*+1): 314.07。

步骤 B: *N*-[5-丙基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基]环己烷甲酰胺的制备



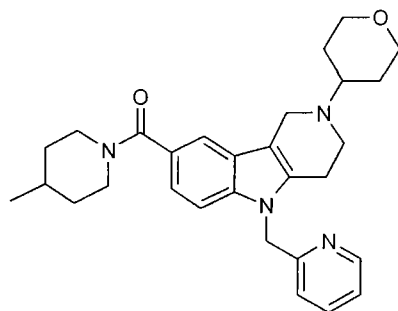
向 5-丙基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-胺(0.25 mmol)于无水 DMF(3 mL)中的溶液中加入环己烷羧酸(0.3 mmol), 然后加入二异丙基乙基胺(0.3 mmol)和 HATU(0.3 mmol)。将该混合物在室温搅拌 3 小时。真空除去溶剂, 残余物用水(10 mL)处理并用二氯甲烷(2x20 mL)萃取, 用 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发。残余物用反相 HPLC 纯化, 得到所需产物的 TFA 盐(54 mg, 40%)。MS (*M*+1): 426.0。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.86 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H), 1.17-1.40 (m, 3 H), 1.42-1.57 (m, 2 H), 1.61-1.95 (m, 9 H), 2.05-2.19 (m, 2 H), 2.25-2.42 (m, 1 H), 3.12-3.22 (m, 3 H), 3.33-3.57 (m, 3 H), 3.58-3.73 (m, 1 H), 3.89-4.01 (m, 1 H), 4.02-4.17 (m, 3 H), 4.34-4.50 (m, 1 H), 4.52-4.66 (m, 1 H), 7.07-7.14 (m, 1 H), 7.27-7.35 (m, 1 H), 7.73-7.80 (m, 1 H)。

实施例 215-218: 下面的实施例按照与实施例 214 步骤 B 中所述相同的方法制备。

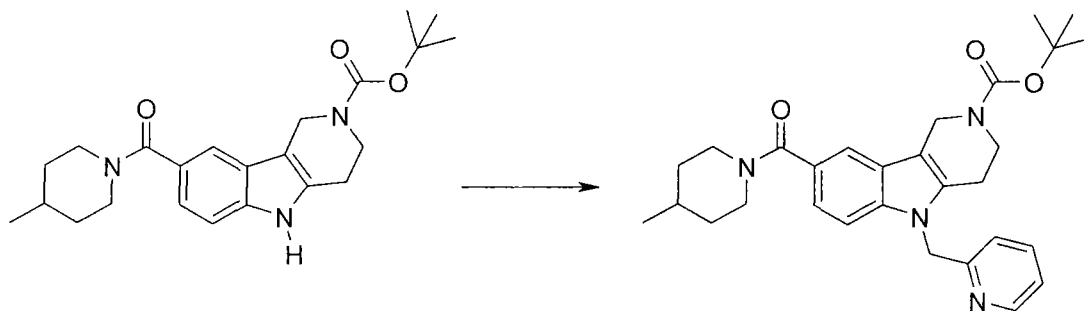
实施例	结构	名称	数据
-----	----	----	----

215		N-[5-丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺	MS (M+1): 426.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.85-0.90 (m, 3 H), 1.67-1.80 (m, 4 H), 1.80-1.97 (m, 3 H), 2.06-2.22 (m, 2 H), 2.55-2.67 (m, 1 H), 3.15-3.23 (m, 2 H), 3.46 (m, 5 H), 3.59-3.73 (m, 1 H), 3.90-4.01 (m, 4 H), 4.02-4.14 (m, 4 H), 4.39-4.51 (m, 1 H), 4.56-4.67 (m, 1 H), 7.08-7.15 (m, 1 H), 7.33 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H).
216		N-[5-丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]环戊烷甲酰胺	MS (M+1): 410.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.84-0.93 (m, 3 H), 1.56-1.68 (m, 2 H), 1.68-1.84 (m, 6 H), 1.84-1.97 (m, 4 H), 2.06-2.19 (m, 2 H), 2.71-2.85 (m, 1 H), 3.16-3.23 (m, 2 H), 3.40-3.55 (m, 3 H), 3.60-3.73 (m, 1 H), 3.90-4.01 (m, 1 H), 4.02-4.14 (m, 4 H), 4.39-4.50 (m, 1 H), 4.55-4.66 (m, 1 H), 7.11 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H).
217		N-[5-丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]四氢吡喃-2-甲酰胺	MS (M+1): 412.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.82-0.91 (m, 3 H), 1.70-1.80 (m, 2 H), 1.82-1.99 (m, 4 H), 1.98-2.08 (m, 1 H), 2.08-2.19 (m, 2 H), 2.23-2.38 (m, 1 H), 3.15-3.23 (m, 2 H), 3.41-3.56 (m, 3 H), 3.60-3.71 (m, 1 H), 3.85-3.94 (m, 1 H), 3.94-4.02 (m, 1 H), 4.02-4.14 (m, 5 H), 4.36-4.50 (m, 2 H), 4.57-4.68 (m, 1 H), 7.21 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H).
218		N-[5-丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-8-基]环丁烷甲酰胺	MS (M+1): 396.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.87 (t, $J=6.54$ Hz, 3 H), 1.69-1.80 (m, 2 H), 1.81-1.95 (m, 4 H), 1.95-2.06 (m, 1 H), 2.08-2.22 (m, 4 H), 2.25-2.39 (m, 2 H), 3.16-3.24 (m, 2 H), 3.38-3.56 (m, 3 H), 3.60-3.73 (m, 1 H), 3.93-4.02 (m, 1 H), 4.01-4.15 (m, 4 H), 4.39-4.51 (m, 1 H), 4.55-4.66 (m, 1 H), 7.08-7.15 (m, 1 H), 7.29-7.36 (m, 1 H), 7.78 (s, 1 H).

实施例 219. 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(吡啶-2-基甲基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶

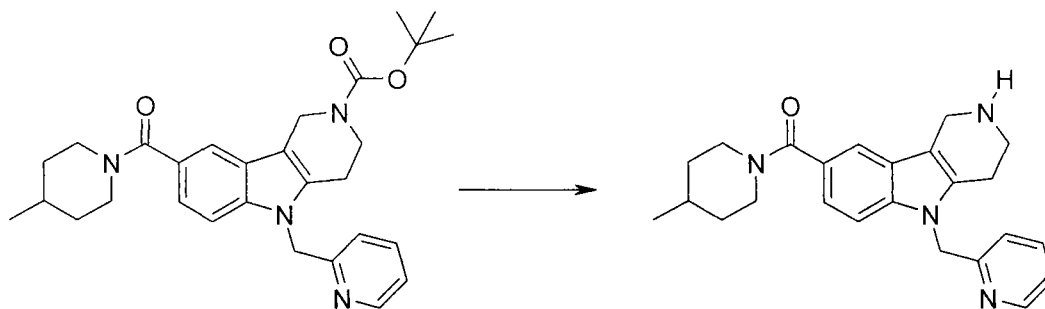


步骤 A: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(吡啶-2-基甲基)-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯的制备



按照类似于实施例 135\步骤 A 的方法, 由 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯和 2-(氯甲基)吡啶, 制备标题化合物。MS (M+1): 489.14。

步骤 B: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(吡啶-2-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备



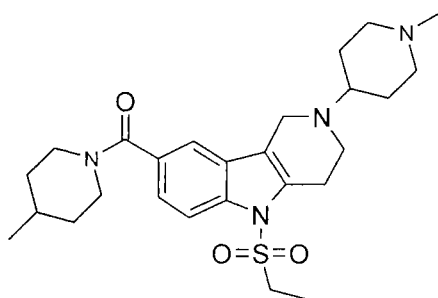
按照类似于实施例 135 步骤 B 的方法, 由 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(吡啶-2-基甲基)-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羧酸叔丁酯, 制备标题化合物。MS (M+1): 389.06。

步骤 C: 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(吡啶-2-基甲基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚的制备

按照类似于实施例 135 步骤 B 的方法, 由 8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5-(吡啶-2-基甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚和四氢-4H-吡喃-4-酮, 制备标题化合物的 TFA 盐。

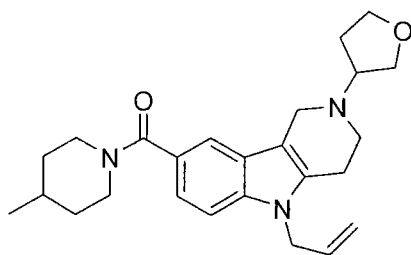
MS (MS+1): 473.0. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.87-1.30 (m, 5 H), 1.41-1.84 (m, 3 H), 1.92-2.05 (m, 2 H), 2.06-2.19 (m, 2 H), 2.73-3.20 (m, 4 H), 3.26-3.39 (m, 1 H), 3.46 (t, $J=11.25$ Hz, 2 H), 3.54-3.72 (m, 2 H), 3.73-3.87 (m, 1 H), 4.13 (d, $J=8.78$ Hz, 2 H), 4.21-4.36 (m, 1 H), 4.49-4.66 (m, 2 H), 5.47-5.63 (m, 2 H), 6.93-7.11 (m, 3 H), 7.35-7.44 (m, 1 H), 7.54-7.64 (m, 1 H), 7.99-8.10 (m, 1 H), 8.55-8.67 (m, 1 H).

实施例 220. 5-(乙基磺酰基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶



按照类似于实施例 99 步骤 C 的方法, 由 5-(乙基磺酰基)-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 TFA 盐和 1-甲基哌啶-4-酮, 制备标题化合物。MS (MS+1): 487.0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.98 (d, $J=6.45$ Hz, 3 H), 1.07-1.28 (m, 2 H), 1.18 (t, $J=7.32$ Hz, 3 H), 1.54-1.86 (m, 3 H), 2.21-2.39 (m, 2 H), 2.56 (d, $J=12.69$ Hz, 2 H), 2.80-2.98 (m, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 3.04-3.27 (m, 1 H), 3.19 (t, $J=12.40$ Hz, 2 H), 3.41-3.52 (m, 4 H), 3.63-3.90 (m, 6 H), 4.57-4.69 (m, 3 H), 7.40 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J=1.17$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H).

实施例 221. 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶



按照类似于实施例 89 步骤 C 中所述的方法, 由实施例 91 步骤 A 的二氢呋喃-3(2H)-酮和实施例 1 步骤 D 的 5-烯丙基-8-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶 TFA 盐, 制备标题化合物。MS (M+1):

408.0. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4) δ ppm 0.99 (d, $J=6.64$ Hz, 3 H), 1.06-1.31 (m, 2 H), 1.48-1.89 (m, 3 H), 2.25-2.42 (m, 1 H), 2.47-2.60 (m, 1 H), 2.76-2.98 (m, 1 H), 2.99-3.17 (m, 1 H), 3.19-3.26 (m, 2 H), 3.64-3.89 (m, 1 H), 3.79 (q, $J=8.01$ Hz, 3 H), 3.91-4.03 (m, 1 H), 4.15 (dt, $J=8.69$, 4.10 Hz, 1 H), 4.21-4.39 (m, 3 H), 4.34-4.77 (m, 2 H), 4.34-4.77 (m, 3 H), 5.15 (d, $J=10.55$ Hz, 1 H), 5.90-6.06 (m, 1 H), 7.25 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J=0.98$ Hz, 1 H).