

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480032703.7

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 12 月 13 日

[11] 公开号 CN 1878773A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.9.3

[21] 申请号 200480032703.7

[30] 优先权

[32] 2003.9.5 [33] US [31] 60/500,414

[86] 国际申请 PCT/US2004/028899 2004.9.3

[87] 国际公布 WO2005/023806 英 2005.3.17

[85] 进入国家阶段日期 2006.5.8

[71] 申请人 神经能质公司

地址 美国康涅狄格州

共同申请人 爱文蒂丝制药公司

[72] 发明人 P·葛 R·F·霍瓦特

L·Y·张 Y·亚马古基

B·凯泽 X·张 S·张 H·赵

S·约翰 N·莫尔克罗夫特

G·舒茨科

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

代理人 程 伟

权利要求书 52 页 说明书 227 页

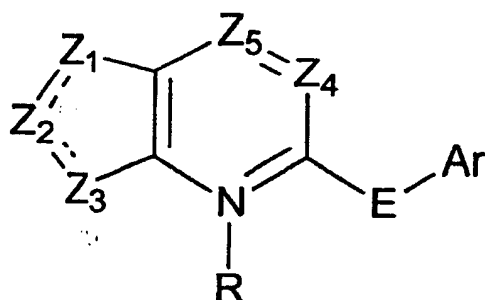
[54] 发明名称

作为 CRF1 受体配位体的杂芳基稠合的吡啶，
吡嗪及嘧啶

[57] 摘要

作为 CRF1 受体的选择性调节剂的经取代的杂芳基稠合的吡啶、吡嗪与嘧啶化合物。此等化合物适用于治疗许多种 CNS 与周边病变，特别是压力、焦虑症、抑郁症、心血管病变与饮食异常。亦提供治疗此等病变的方法及已包装的医药组合物。本发明化合物亦适用为定位 CRF 受体的探针及作为 CRT 受体结合性分析法的标准物。并提供此等化合物于受体定位研究法中的用途。

1. 一种式 I-a 所示的化合物:



式 I-a

5 或其医药上可接受的盐, 其中:

E 为单键、O、S(O)_m、NR₁₀ 或 CR₁₀R₁₁;

R₁₀ 与 R₁₁ 分别独立地为氢或 C₁-C₄ 烷基;

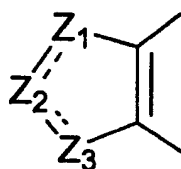
m 为 0、1 或 2;

Ar 选自:

10 经单-、二-或三-取代的苯基、1-萘基或 2-萘基, 其各自可视需要经单-、二-或三-取代, 或可视需要经单-、二-或三-取代的杂芳基, 该杂芳基具有 1 至 3 个环, 各环中具有 5 至 7 个环员, 且在所述至少一个环中具有 1 至约 3 个分别独立选自 N、O 或 S 的杂原子;

R 为氧或不存在;

15 如下所示基团:



代表包含 0 或 1 个杂原子的饱和、不饱和或芳香系 5-员环系, 其中:

Z₁ 为 CR₁ 或 CR₁R₁';

Z₂ 为氮、氧、硫、CR₂、CR₂R₂'或 NR₂'',

20 Z₃ 为氮、氧、硫、亚砷、砷、CR₃ 或 CR₃R₃';

R₁ 选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、可视需要经取代的烷基、可视需要经取代的烯基、可视需要经取代的炔基、可视需要经取代的烷氧基、可视需要经取代的单或二烷基氨基、可视需要经取代的环烷

基、可视需要经取代的(环烷基)烷基、可视需要经取代的烷硫基、可视需要经取代的烷基亚磺酰基、可视需要经取代的烷基磺酰基、可视需要经取代的单或二烷基甲酰胺、可视需要经取代的碳环系芳基、可视需要经取代的杂环与可视需要经取代的杂芳基，该可视需要经取代的杂环或杂芳基具有 1 至 3 个环，各环中具有 5 至 7 个环员，且在其中至少一个环上具有 1 至约 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；

R_2 与 R_3 分别独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、烷氧基、氨基烷基、羟基烷基或单或二烷基氨基，其中当 R_1 或 R_1'' 为可视需要经取代的烷基时，则 R_3 为可视需要经取代的 C_{1-3} 烷基；

R_1' 、 R_2' 与 R_3' 分别独立地选自氢、卤素、烷基、卤代烷基或氨基烷基；

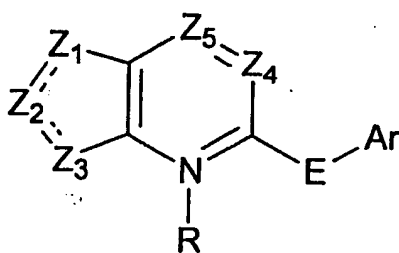
R_2'' 选自氢、可视需要经取代的烷基、可视需要经取代的卤代烷基或可视需要经取代的氨基烷基；

Z_4 为 NR 或 CR_4 ；

Z_5 为 NR 或 CR_5 ；

R_4 与 R_5 分别独立选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、可视需要经取代的烷基、可视需要经取代的烯基、可视需要经取代的炔基、可视需要经取代的烷氧基、可视需要经取代的单或二烷基氨基、可视需要经取代的(环烷基)烷基、可视需要经取代的烷硫基、可视需要经取代的烷基亚磺酰基、可视需要经取代的烷基磺酰基、可视需要经取代的单或二烷基甲酰胺、可视需要经取代的碳环系芳基或可视需要经取代的杂芳基，该可视需要经取代的杂芳基具有 1 至 3 个环，各环中具有 5 至 7 个环员，且其中至少一个环上具有 1 至约 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

2. 一种式 I-a 所示的化合物：



式 I-a

或其医药上可接受的盐，其中：

E 为单键、O、S(O)_m、NR₁₀ 或 CR₁₀R₁₁；

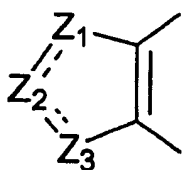
R₁₀ 与 R₁₁ 分别独立地为氢或 C₁-C₄ 烷基；

5 m 为 0、1 或 2；

R 为氧或不存在；

Ar 选自：经 R_A 单-、二-或三-取代的苯基或 1-萘基、2-萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、呋喃基或三唑基，其每一个可视需要经 R_A 单-、二-或三-取代；

10 如下面所示基团：



代表包括 0 或 1 个杂原子的饱和、不饱和或芳香环系，

其中：

Z₁ 为 CR₁ 或 CR₁R₁'；

15 Z₂ 为氮、氧、硫、CR₂、CR₂R₂'或 NR₂''；

Z₃ 为氮、氧、硫、亚砷、砷、CR₃ 或 CR₃R₃'；

R₁ 选自

i) 氢、卤素、羟基、氰基、氨基、C₁-C₁₀ 烷基、-O(C₁-C₆ 烷基)、单或二(C₁-C₆ 烷基)氨基、(C₃-C₇ 环烷基)C₁-C₄ 烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、-O(卤代(C₁-C₆)烷基)与 S(O)_n(C₁-C₆ 烷基)、-O(C₃-C₇ 环烷基) C₁-C₄ 烷基或 S(O)_n(C₁-C₆ 烷基)，

20

其中各烷基分别独立为直链、分支或环状，包含 0 个或一个或多个双键或参键，且可视需要经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、C₁-C₄ 烷氧基或单或二(C₁-C₄)烷基氨

基, 与

其中各 C_3 - C_7 环烷基可视需要经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代: 卤素、氨基、羟基、酮基、氰基、 C_1 - C_4 烷氧基或单或二(C_1 - C_4) 烷基氨基, 及

- 5 ii) 经 R_A 单-、二或三取代的苯基、1-萘基、2-萘基、吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、呋喃基或三唑基, 其每一个可视需要经 R_A 单-、二-或三-取代;

- 10 R_2 与 R_3 分别独立选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_1 - C_3 烷基、卤代(C_1 - C_3)烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、氨基(C_1 - C_3)烷基或单-或二-(C_1 - C_6) 烷基氨基;

R_1' 、 R_2' 与 R_3' 分别独立选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、卤代(C_1 - C_6)烷基或氨基(C_1 - C_6)烷基;

R_2'' 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、卤代(C_1 - C_6)烷基或氨基(C_1 - C_6)烷基;

- 15 Z_4 为 NR 或 CR_4 ;

Z_5 为 NR 或 CR_5 ;

其中 Z_4 及 Z_5 不都为 NR;

- 20 R_4 与 R_5 分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、氨基、单或二(C_1 - C_6 烃基)氨基、 C_1 - C_6 烃基、(C_3 - C_7 环烃基) C_0 - C_4 烃基、-O(C_3 - C_7 环烃基)、卤代(C_1 - C_6)烃基、-O(卤代(C_1 - C_6)烃基)、-O(C_1 - C_6 烃基)或 $S(O)_n$ (C_1 - C_6 烃基),

- 25 其中各烃基分别独立为直链、分支或环状, 包含 0 或一个或多个双键或参键, 且可视需要经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、 C_1 - C_4 烷氧基或单-或二-(C_1 - C_4) 烷基氨基, 及

其中各 C_3 - C_7 烃基可视需要经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代: 卤素、氨基、羟基、酮基、氰基、 C_1 - C_4 烷氧基或单-或二-(C_1 - C_4) 烷基氨基;

- 30 R_A 在每种情况下分别独立选自卤素、氰基、硝基、卤代(C_1 - C_6)烷基、卤代(C_1 - C_6)烷氧基、羟基、氨基、经 0-2 个 R_B 取代的 C_1 - C_6 烷基、经 0-2 个 R_B 取代的 C_2 - C_6 烯基、经 0-2 个 R_B 取代的 C_2 - C_6 炔基、经 0-2

个 R_B 取代的 C_3 - C_7 环烷基、经 0-2 个 R_B 取代的(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷基、经 0-2 个 R_B 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、经 0-2 个 R_B 取代的-NH(C_1 - C_6 烷基)、每一个 C_1 - C_6 烷基分别独立经 0-2 个 R_B 取代的-N(C_1 - C_6 烷基)(C_1 - C_6 烷基)、-XRc 或 Y;

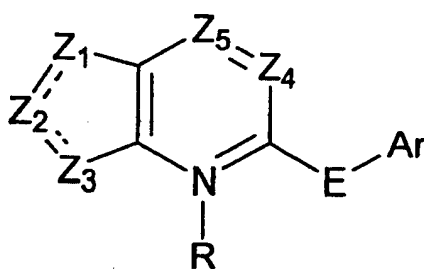
- 5 R_B 在每种情况下, 分别独立选自下列各基团: 卤素、羟基、氰基、氨基、 C_1 - C_4 烷基、-O(C_1 - C_4 烷基)、-NH(C_1 - C_4 烷基)、-N(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、-S(O) $_n$ (烷基)、卤代(C_1 - C_4)烷基、卤代(C_1 - C_4)烷氧基、CO(C_1 - C_4 烷基)、CONH(C_1 - C_4 烷基)、CON(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、-XRc 或 Y; R_C 与 R_D , 其可相同或相异, 在每种情况下分别独立选自: 氢, 或由 1
10 至 8 个碳原子组成之直链、分支或环状烷基, 包括(环烷基)烷基, 该直链、分支或环状烷基包含 0 或一个或多个双键或参键, 该 1 至 8 个碳原子的各个可再经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代: 酮基、羟基、卤素、氰基、氨基、 C_1 - C_6 烷氧基、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)(C_1 - C_6 烷基)、-NHC(=O)(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)C(=O)(C_1 - C_6 烷基)、-NHS(O) $_n$ (C_1 - C_6 烷基)、-S(O) $_n$ (C_1 - C_6 烷基)、-S(O) $_n$ NH(C_1 - C_6 烷基)、-S(O) $_n$ N(C_1 - C_6 烷基)(C_1 - C_6 烷基)或 Z;

X 在每种情况下, 分别独立选自: -CH₂-、-CHR_D-、-O-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(O) $_n$ -、-NH-、-NR_D-、-C(=O)NH-、-C(=O)NR_D-、-S(O) $_n$ NH-、-S(O) $_n$ NR_D-、-OC(=S)S-、-NHC(=O)-、-NR_DC(=O)-、-NHS(O) $_n$ -、-OSiH₂-、
20 -OSiH(C_1 - C_4 烷基)-、-OSi(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)-或-NR_DS(O) $_n$;

Y 与 Z 在每种情况下, 分别独立选自: 3-至 7-元碳环或杂环基, 其是饱和、不饱和或芳香系, 其可进一步经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代: 卤素、酮基、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、-O(C_1 - C_4 烷基)、-NH(C_1 - C_4 烷基)、-N(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)或-S(O) $_n$ (烷基), 其
25 中该 3-至 7-元杂环基包含一个或多个分别独立选自 N、O 或 S 的杂原子, 其中接点为碳或氮;及

n 在每种情况下, 分别独立选自 0、1 或 2。

3. 一种式 I-b 化合物



式 I-b

或医药上可接受的盐，其中：

E 为单键、O、S(O)_m、NR₁₀ 或 CR₁₀R₁₁；

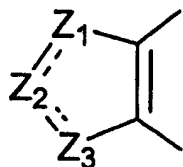
5 R₁₀ 与 R₁₁ 分别独立为氢或 C₁-C₄ 烷基；

m 为 0、1 或 2；

R 为氧或不存在；

Ar 选自：

经单-、二-或三-取代的苯基、1-萘基或 2-萘基，其每一个可视需要经
 10 单-、二-或三-取代、或可视需要经单-、二-或三-取代的杂芳基，该杂芳基具有 1 至 3 个环，各环中具有 5 至 7 个环员，且在其中至少一个环中具有 1 至约 3 个分别独立选自 N、O 或 S 的杂原子；
 如下面所示的基团：



15 代表包含 0 或 1 个杂原子的饱和、不饱和或芳香环系，其中：

Z₁ 为 CR₁、CR₁R₁'或 NR₁"；

Z₂ 为 CR₂ 或 CR₂R₂'；

Z₃ 为 CR₃、CR₃R₃'或 NR₃"；

R₁ 与 R₁"选自氢、C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀ 炔基、C₃-C₇
 20 环烷基、(苯并)C₃-C₇ 环烷基、(C₃-C₇ 环烷基)C₁-C₄ 烷基、C₃₋₉ 杂环烷基、
 (C₃₋₉ 杂环烷基)C₁-C₄ 烷基、(苯并)C₃₋₉ 杂环烷基、((苯并)C₃₋₉ 杂环烷基)
 C₁-C₄ 烷基或卤代(C₁-C₆)烷基，其每一个经 0 或多个分别独立选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆
 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷酰基、C₁-C₆ 烷酰氧基、C₁-C₆ 烷

氧基羰基、N-(C₁-C₆ 烷酰基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、N-(C₁-C₆ 烷酰氧基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、N-(C₁-C₆ 烷氧基羰基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、C₁-C₆ 烷基氨磺酰、C₁-C₆ 烷基磺酰基、C₁-C₆ 烷基磺酰氧基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、5 至 7 员杂芳基、
 5 5 至 7 员杂环烷基、单-或二-(C₁-C₆)烷基氨基、N-(C₁-C₆ 烷酰基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、N-(C₁-C₆ 烷酰氧基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、N-(C₁-C₆ 烷氧基羰基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、单-或二-(C₁-C₆)烷基氨甲酰基、-XR_c 或 X-Z, 但其限制条件为 R₁ 与 R₁' 不为经烷基取代的芳基或杂芳基;

R₂ 选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁-C₃ 烷基、卤代(C₁-C₃)
 10 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、氨基(C₁-C₃)烷基或单-或二-(C₁-C₆)烷基氨基;

R₃ 选自氢、羟基、氨基、卤素、氰基、硝基、C₁-C₃ 烷基、卤代(C₁-C₃)
 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、氨基(C₁-C₃)烷基、羟基(C₁-C₃)烷基、氰基(C₁-C₃)
 烷基或单-或二-(C₁-C₃)烷基氨基;

R₃' 选自氢、羟基、氨基、C₁-C₃ 烷基、卤代(C₁-C₃)烷基、C₁-C₃ 烷
 15 氧基、氨基(C₁-C₃)烷基、羟基(C₁-C₃)烷基、氰基(C₁-C₃)烷基或单-或二-
 -(C₁-C₃)烷基氨基;

R₁'、R₂' 与 R₃' 分别独立选自氢、卤素、C₁-C₆ 烷基、卤代(C₁-C₆)烷
 基或氨基(C₁-C₆)烷基;

Z₄ 为 NR 或 CR₄;

20 Z₅ 为 NR 或 CR₅;

R₄ 与 R₅ 分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、氨基、单或二(C₁-C₆
 烃基)氨基、C₁-C₆ 烃基、(C₃-C₇ 环烷基)C₀-C₄ 烃基、-O(C₃-C₇ 环烷基)、
 卤代(C₁-C₆)烃基、-O(卤代(C₁-C₆)烃基)、-O(C₁-C₆ 烃基)、S(O)_n(C₁-C₆
 烃基)或 4 至 7 员杂环烷基,

25 其中各烃基分别独立为直链、分支或环状, 包含 0 或一个或多个双键
 或参键, 且可视需要经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代:
 卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、C₁-C₄ 烷氧基或单-或二-(C₁-C₄)烷基
 氨基, 及

其中各 C₃-C₇ 烃基杂环烷基可视需要经一个或多个分别独立选自下列
 30 的取代基取代: 卤素、氨基、羟基、酮基、氰基、C₁-C₄ 烷氧基或单-
 或二-(C₁-C₄)烷基氨基;或

R_5 与 R_1 或 R_1'' 组合形成 5-9 员杂环;

R_A 在每种情况下, 分别独立选自卤素、氰基、硝基、卤代(C_1-C_6)烷基、卤代(C_1-C_6)烷氧基、羟基、氨基、经 0-2 个 R_B 取代的 C_1-C_6 烷基、经 0-2 个 R_B 取代的 C_2-C_6 烯基、经 0-2 个 R_B 取代的 C_2-C_6 炔基、
5 经 0-2 个 R_B 取代的 C_3-C_7 环烷基、经 0-2 个 R_B 取代的(C_3-C_7 环烷基) C_1-C_4 烷基、经 0-2 个 R_B 取代的 C_1-C_6 烷氧基、经 0-2 个 R_B 取代的-NH(C_1-C_6 烷基)、每一个 C_1-C_6 烷基分别独立经 0-2 个 R_B 取代的-N(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)、-XRc 或 Y;

R_B 在每种情况下, 分别独立选自: 卤素、羟基、氰基、氨基、 C_1-C_4
10 烷基、-O(C_1-C_4 烷基)、-NH(C_1-C_4 烷基)、-N(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)、-S(O) $_n$ (烷基)、卤代(C_1-C_4)烷基、卤代(C_1-C_4)烷氧基、CO(C_1-C_4 烷基)、CONH(C_1-C_4 烷基)、CON(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)、-XRc 或 Y;

R_C 与 R_D , 其可相同或相异, 在每种情况下, 分别独立选自:
氢, 或由 1 至 8 个碳原子组成的直链、分支或环状烷基, 包括(环烷基)
15 烷基, 该直链、分支或环状烷基包含 0 或一个或多个双键或参键, 该 1 至 8 个碳原子的各个可进一步经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代: 酮基、羟基、卤素、氰基、氨基、 C_1-C_6 烷氧基、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)、-NHC(=O)(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)C(=O)(C_1-C_6 烷基)、-NHS(O) $_n$ (C_1-C_6 烷基)、-S(O) $_n$ (C_1-C_6 烷基)、
20 -S(O) $_n$ NH(C_1-C_6 烷基)、-S(O) $_n$ N(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)或 Z;

X 在每种情况下, 分别独立选自: -O-、-C(=O)O-、-S(O) $_n$ -、-NH-、-NR $_D$ -、-C(=O)NH-、-C(=O)NR $_D$ -、-S(O) $_n$ NH-、-S(O) $_n$ NR $_D$ -、-OC(=S)S-、-NHC(=O)-、-NR $_D$ C(=O)-、-NHS(O) $_n$ -、-OSiH $_2$ -、-OSiH(C_1-C_4 烷基)-、-OSi(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)-或-NR $_D$ S(O) $_n$ -;

25 Y 与 Z 在每种情况下, 分别独立选自: 3-至 7-员碳环或杂环基, 其是饱和、不饱和或芳香系, 其可进一步经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代: 卤素、酮基、羟基、氨基、氰基、 C_1-C_4 烷基、-O(C_1-C_4 烷基)、-NH(C_1-C_4 烷基)、-N(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)、-C(O)(C_1-C_4 烷基)或-S(O) $_n$ (烷基), 其中该 3-至 7-元杂环基包含一个或多个分别独立选自
30 自 N、O 或 S 的杂原子, 其中接点为碳或氮;及

n 在每种情况下, 分别独立选自 0、1 或 2。

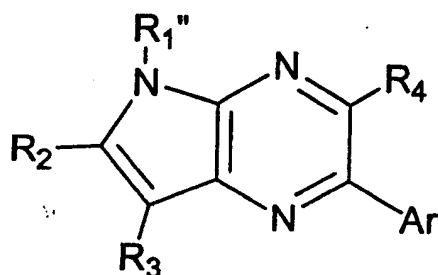
4. 如权利要求3所述的化合物或盐, 其中

Ar 选自: 经 R_A 单-、二-或三-取代的苯基、1-萘基、2-萘基、吡啶基、
嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡
咯基、呋喃基或三唑基, 其每一个可视需要经 R_A 单-、二-或三-取代;
及

R_1 与 R_1'' 选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_7
环烷基、(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_9 杂环烷基、(C_3 - C_9 杂环烷基) C_1 - C_4
烷基或卤代(C_1 - C_6)烷基, 其每一个经 0、1、2 或 3 个分别独立选自下
列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6
烷氧基、卤代 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷酰基、 C_1 - C_6 烷酰氧基、 C_1 - C_6 烷
氧基羰基、N-(C_1 - C_6 烷酰基)-N-(C_0 - C_6 烷基)氨基、N-(C_1 - C_6 烷酰氧
基)-N-(C_0 - C_6 烷基)氨基、N-(C_1 - C_6 烷氧基羰基)-N-(C_0 - C_6 烷基)氨基、
 C_1 - C_6 烷基氨磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰氧基、 C_1 - C_6
羟基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、5 至 7 员杂芳
基、5 至 7 员杂环烷基、单-或二-(C_1 - C_6)烷基氨基、N-(C_1 - C_6 烷酰
基)-N-(C_0 - C_6 烷基)氨基、N-(C_1 - C_6 烷酰氧基)-N-(C_0 - C_6 烷基)氨基、
N-(C_1 - C_6 烷氧基羰基)-N-(C_0 - C_6 烷基)氨基、单-或二-(C_1 - C_6)烷基氨甲酰
基、-XRc 或 X-Z。

20

5. 如权利要求3所述的式 II 化合物或盐



式 II

其中 R_1'' 、 R_2 、 R_3 、 R_4 与 Ar 如权利要求3中的定义。

25 6. 如权利要求5所述的化合物或盐, 其中:

R_1'' 如权利要求3中的定义;

R_2 选自氢、甲基或乙基;

R₃ 为氢或 C₁-C₃ 烷基;

R₄ 选自氢、卤素、氰基、氨基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₇ 环烷基、(C₃-C₇ 环烷基)C₁-C₄ 烷基、(C₃-C₇ 环烷基)C₁-C₄ 烷氧基、单-或二-

5 烷基、卤代(C₁-C₆)烷基或卤代(C₁-C₆)烷氧基;及

Ar 选自: 苯基、吡啶基或嘧啶基, 其每一个经分别独立选自下列的取代基单-、二或三取代: 卤素、氰基、硝基、卤代(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷氧基、羟基、氨基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₇ 环烷基、(C₃-C₇ 环烷基)C₁-C₄ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、单-或二-(C₁-C₆ 烷基)

10 氨基、氨基(C₁-C₆)烷基或单-或二-(C₁-C₆ 烷基)氨基, 其中在 Ar 中, 如通式 II 所示 Ar 的接点的至少一个邻位经取代。

7. 如权利要求 5 所述的化合物或盐, 其中:

15 R₁"选自 C₁-C₁₀ 烷基或(C₃-C₇ 环烷基)C₀-C₄ 烷基, 其每一个经 0 或多个分别独立选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、C₁-C₄ 烷氧基或单-或二-(C₁-C₄)烷基氨基。

8. 如权利要求 5 所述的化合物或盐, 其中:

20 R₁"选自 C₃₋₉ 杂环烷基或(C₃₋₉ 杂环烷基)C₁-C₄ 烷基, 其每一个经 0-4 个选自下列的取代基取代: 卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₁-C₆)卤代烷氧基、单-或二-(C₁-C₆)烷基氨基或-XR_c。

9. 如权利要求 8 所述的化合物或盐, 其中:

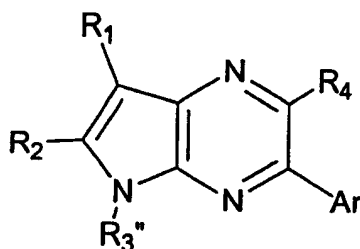
25 R₁"选自: 四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基[2.2.1]-氮杂双环、[2.2.2]-氮杂双环、[3.3.1]-氮杂双环、奎宁环基、吡丁啉基、吡丁啉酮基、羟基吡啶基、二氢咪唑基与吡咯啉酮基, 其每一个经 0 至 2 个分别独立选自下列的取代基取代:

(i) 卤素、羟基、氨基、氰基, 或

30 (ii) C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或单-或二-(C₁-C₄)烷基氨基, 其每一个经 0 或 1 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、C₁₋₂ 烷氧基或 C₃₋₉

杂环烷基。

10.如权利要求3所述的式VI化合物或盐



式 VI

其中 R_1 、 R_2 、 R_3'' 、 R_4 与 Ar 如权利要求3中的定义。

11.如权利要求10所述的化合物或盐，其中：

R_1 如权利要求3中的定义；

10 R_2 选自氢、甲基或乙基；

R_3'' 为氢或 C_1 - C_3 烷基；

R_4 选自氢、卤素、氰基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基、(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷基、(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷氧基、单-或二- $(C_1$ - C_6 烷基)氨基、氨基(C_1 - C_6)烷基、单-或二- $(C_1$ - C_6 烷基)氨基(C_1 - C_6)

15 烷基、卤代(C_1 - C_6)烷基或卤代(C_1 - C_6)烷氧基；及

Ar 选自：苯基、吡啶基或嘧啶基，其每一个经分别独立选自下列的取代基单-、二或三取代：卤素、氰基、硝基、卤代(C_1 - C_6)烷基、卤代(C_1 - C_6)烷氧基、羟基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、单-或二- $(C_1$ - C_6 烷基)氨基、氨基(C_1 - C_6)烷基或单-或二- $(C_1$ - C_6 烷基)氨基，其中在 Ar 中，如
20 通式 VI 所示的 Ar 的接点的至少一个邻位经取代。

12.如权利要求11所述的化合物或盐，其中：

R_1'' 选自 C_1 - C_{10} 烷基或(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷基，其每一个经 0 或多个
25 分别独立选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、 C_1 - C_4 烷氧基或单-或二- $(C_1$ - C_4)烷基氨基。

13.如权利要求 11 所述的化合物或盐, 其中:

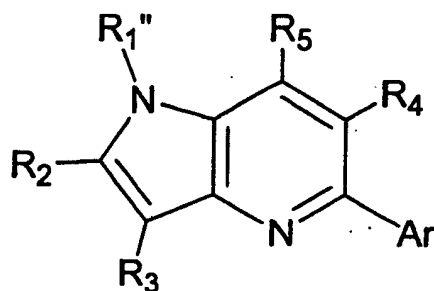
R_1'' 选自 C_{3-9} 杂环烷基或(C_{3-9} 杂环烷基) C_1 - C_4 烷基, 其每一个经 0-4 个选自下列的取代基取代: 卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、(C_1 - C_6)卤代烷基、(C_1 - C_6)卤代烷氧基、单-或二-(C_1 - C_6)烷基氨基或- XR_c 。

14.如权利要求 13 所述的化合物或盐, 其中:

R_1'' 选自: 四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基[2.2.1]-氮杂双环、[2.2.2]-氮杂双环、[3.3.1]-氮杂双环、奎宁环基、吡丁啉基、吡丁啉酮基、羟基吡啶基、二氢咪唑基或吡咯啉酮基, 其每一个经 0 至 2 个分别独立选自下列的取代基取代:

- (i) 卤素、羟基、氨基、氰基, 或
- (ii) C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或单-或二-(C_1 - C_4)烷基氨基, 其每一个经 0 或 1 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、 C_{1-2} 烷氧基或 C_{3-9} 杂环烷基。

15.如权利要求 3 所述的式 VIII 化合物或盐



式 VIII

20 其中 R_1'' 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 与 Ar 如权利要求 3 中的定义。

16.如权利要求 15 所述的化合物或盐, 其中:

- R_1'' 如权利要求 3 中的定义;
- R_2 选自氢、甲基或乙基;
- 25 R_3 为 C_1 - C_3 烷基;
- R_4 与 R_5 独立地选自氢、卤素、氰基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基、(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷基、(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷氧基、

单-或二-(C₁-C₆烷基)氨基、氨基(C₁-C₆)烷基、单-或二-(C₁-C₆烷基)氨基(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基或卤代(C₁-C₆)烷氧基;及

Ar 选自: 苯基、吡啶基或嘧啶基, 其每一个经分别独立选自下列的取代基单-、二或三取代: 卤素、氰基、硝基、卤代(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)

- 5 烷氧基、羟基、氨基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₇环烷基、(C₃-C₇环烷基)C₁-C₄烷基、C₁-C₆烷氧基、单-或二-(C₁-C₆烷基)氨基、氨基(C₁-C₆)烷基或单-或二-(C₁-C₆烷基)氨基, 其中在 Ar 中, 如式 VIII 所示的 Ar 的接点的至少一个邻位经取代。

- 10 17.如权利要求 15 所述的化合物或盐, 其中:

R₁"选自 C₁-C₁₀烷基或(C₃-C₇环烷基)C₀-C₄烷基, 其每一个经 0 或多个分别独立选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、C₁-C₄烷氧基或单-或二-(C₁-C₄)烷基氨基。

- 15 18.如权利要求 15 所述的化合物或盐, 其中:

R₁"选自 C₃₋₉杂环烷基或(C₃₋₉杂环烷基)C₁-C₄烷基, 其每一个经 0-4 个选自下列的取代基取代: 卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆烷氧基 C₁-C₆烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₁-C₆)卤代烷氧基、单-或二-(C₁-C₆)烷基氨基或-XR_c。

20

19.如权利要求 18 所述的化合物或盐, 其中:

R₁"选自: 四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基[2.2.1]-氮杂双环、[2.2.2]-氮杂双环、[3.3.1]-氮杂双环、奎宁环基、吡丁啉基、吡丁啉酮基、羟基吡啶基、二氢咪唑基与吡咯啉酮基, 其

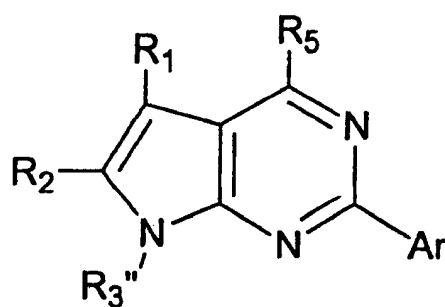
25 每一个经 0 至 2 个分别独立选自下列的取代基取代:

(i) 卤素、羟基、氨基、氰基, 或

(ii) C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基或单-或二-(C₁-C₄)烷基氨基, 其每一个经 0 或 1 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、C₁₋₂烷氧基或 C₃₋₉杂环烷基。

30

20.如权利要求 3 所述的式 X 化合物或盐



式 X

其中 R_1 、 R_2 、 R_3'' 、 R_5 与 Ar 如权利要求 3 中的定义。

5 21.如权利要求 20 所述的化合物或盐，其中：

R_1 如权利要求 3 中的定义；

R_2 选自氢、甲基或乙基；

R_3'' 选自氢或 C_1 - C_6 烷基；

10 R_5 选自氢、卤素、氰基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基、 $(C_3$ - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷基、 $(C_3$ - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷氧基、单-或二- $(C_1$ - C_6 烷基)氨基、氨基(C_1 - C_6)烷基、单-或二- $(C_1$ - C_6 烷基)氨基(C_1 - C_6)烷基、卤代(C_1 - C_6)烷基或卤代(C_1 - C_6)烷氧基；及

15 Ar 选自：苯基、吡啶基或嘧啶基，其每一个经分别独立选自下列的取代基单-、二或三取代：卤素、氰基、硝基、卤代(C_1 - C_6)烷基、卤代(C_1 - C_6)烷氧基、羟基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、 $(C_3$ - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、单-或二- $(C_1$ - C_6 烷基)氨基、氨基(C_1 - C_6)烷基或单-或二- $(C_1$ - C_6 烷基)氨基，其中在 Ar 中，如式 X 所示的 Ar 的接点的至少一个邻位经取代。

20 22.如权利要求 20 所述的化合物或盐，其中：

R_1 选自 C_1 - C_{10} 烷基或 $(C_3$ - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷基，其每一个经 0 或多个分别独立选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、 C_1 - C_4 烷氧基或单-或二- $(C_1$ - C_4)烷基氨基。

25 23.如权利要求 20 所述的化合物或盐，其中：

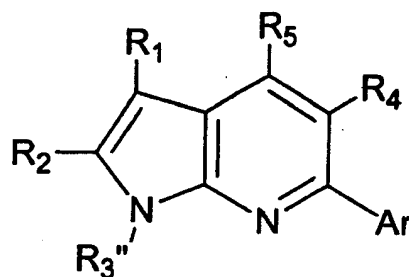
R_1 选自 $C_{3,9}$ 杂环烷基或 $(C_{3,9}$ 杂环烷基) C_1 - C_4 烷基，每一个经 0-4 个选自下列的取代基取代：卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6

烷氧基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、 $(C_1$ - $C_6)$ 卤代烷基、 $(C_1$ - $C_6)$ 卤代烷氧基、单-或二- $(C_1$ - $C_6)$ 烷基氨基或- XR_c 。

24.如权利要求 23 所述的化合物或盐，其中：

- 5 R_1 选自：四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基[2.2.1]-氮杂双环、[2.2.2]-氮杂双环、[3.3.1]-氮杂双环、奎宁环基、吡丁啉基、吡丁啉酮基、羟基吡啶基、二氢咪唑基与吡咯啉酮基，每一个经 0 至 2 个分别独立选自下列的取代基取代：
- (i) 卤素、羟基、氨基、氰基，或
- 10 (ii) C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或单-或二- $(C_1$ - $C_4)$ 烷基氨基，其每一个经 0 或 1 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、 C_{1-2} 烷氧基或 C_{3-9} 杂环烷基。

25.如权利要求 3 所述的式 XII 化合物或盐



15

式 XII

其中 R_1 、 R_2 、 R_3'' 、 R_4 、 R_5 与 Ar 如权利要求 3 中的定义。

26.如权利要求 25 所述的化合物或盐，其中：

- 20 R_1 如权利要求 3 中的定义；
- R_2 选自氢、甲基或乙基；
- R_3'' 选自氢或 C_1 - C_6 烷基；
- R_4 与 R_5 分别独立选自氢、卤素、氰基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基、 $(C_3$ - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷基、 $(C_3$ - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷氧基、单-或二- $(C_1$ - C_6 烷基)氨基、氨基 $(C_1$ - $C_6)$ 烷基、单-或二- $(C_1$ - C_6 烷基)氨基 $(C_1$ - $C_6)$ 烷基、卤代 $(C_1$ - $C_6)$ 烷基或卤代 $(C_1$ - $C_6)$ 烷氧基；及
- 25 Ar 选自：苯基、吡啶基或嘧啶基，其每一个经分别独立选自下列的取

代基单-、二或三取代：卤素、氰基、硝基、卤代(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷氧基、羟基、氨基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₇ 环烷基、(C₃-C₇ 环烷基)C₁-C₄ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、单-或二-(C₁-C₆ 烷基)氨基、氨基(C₁-C₆)烷基或单-或二-(C₁-C₆ 烷基)氨基，其中在 Ar 中，如
5 通式 XII 所示的 Ar 的接点的至少一个邻位经取代。

27.如权利要求 25 所述的化合物或盐，其中：

R₁ 选自 C₁-C₁₀ 烷基或(C₃-C₇ 环烷基)C₀-C₄ 烷基，其每一个经 0 或多个分别独立选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、C₁-C₄
10 烷氧基或单-或二-(C₁-C₄)烷基氨基。

28.如权利要求 25 所述的化合物或盐，其中：

R₁ 选自 C₃₋₉ 杂环烷基或(C₃₋₉ 杂环烷基)C₁-C₄ 烷基，其每一个经 0-4 个选自下列的取代基取代：卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、C₁-C₆ 烷基、
15 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₁-C₆)卤代烷氧基、单-或二-(C₁-C₆)烷基氨基或-XR_c。

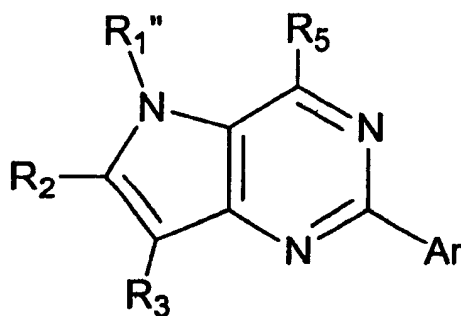
29.如权利要求 28 所述的化合物或盐，其中：

R₁ 选自：四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、吡咯啉基、哌啉基、哌
20 嗪基[2.2.1]-氮杂双环、[2.2.2]-氮杂双环、[3.3.1]-氮杂双环、奎宁环基、吡丁啉基、吡丁啉酮基、羟基吡啶基、二氢咪唑基与吡咯啉酮基，其各经 0 至 2 个分别独立选自下列的取代基取代：

(i) 卤素、羟基、氨基、氰基，或

(ii) C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或单-或二-(C₁-C₄)烷基氨基，其每一个经
25 0 或 1 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C₁₋₂ 烷氧基或 C₃₋₉ 杂环烷基。

30.如权利要求 3 所述的式 XIV 化合物或盐



式 XIV

其中 R_1'' 、 R_2 、 R_3 、 R_5 与 Ar 如权利要求 3 中的定义。

5 31.如权利要求 30 所述的化合物或盐, 其中:

R_1'' 如权利要求 3 中的定义;

R_2 选自氢、甲基或乙基;

R_3 为 C_1 - C_3 烷基;

R_5 选自氢、卤素、氰基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基、 $(C_3$ - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷基、 $(C_3$ - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷氧基、单-或二- $(C_1$ - C_6 烷基)氨基、氨基(C_1 - C_6)烷基、单-或二- $(C_1$ - C_6 烷基)氨基(C_1 - C_6)烷基、卤代(C_1 - C_6)烷基或卤代(C_1 - C_6)烷氧基;及

Ar 选自: 苯基、吡啶基与嘧啶基, 其每一个经分别独立选自下列的取代基单-、二或三取代: 卤素、氰基、硝基、卤代(C_1 - C_6)烷基、卤代(C_1 - C_6)烷氧基、羟基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、 $(C_3$ - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、单-或二- $(C_1$ - C_6 烷基)氨基、氨基(C_1 - C_6)烷基或单-或二- $(C_1$ - C_6 烷基)氨基, 其中在 Ar 中, 如通式 XIV 所示的 Ar 的接点的至少一个邻位经取代。

20 32.如权利要求 30 所述的化合物或盐, 其中:

R_1'' 选自 C_1 - C_{10} 烷基或 $(C_3$ - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷基, 其每一个经 0 或多个分别独立选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、 C_1 - C_4 烷氧基或单-或二- $(C_1$ - C_4)烷基氨基。

25 33.如权利要求 30 所述的化合物或盐, 其中:

R_1'' 选自 C_{3-9} 杂环烷基或 $(C_{3-9}$ 杂环烷基) C_1 - C_4 烷基, 每一个经 0-4 个选

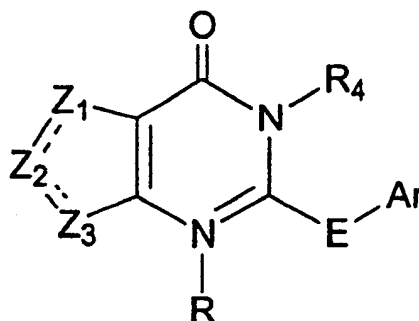
自下列的取代基取代：卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、 $(C_1$ - $C_6)$ 卤代烷基、 $(C_1$ - $C_6)$ 卤代烷氧基、单-或二- $(C_1$ - $C_6)$ 烷基氨基或-XRc。

- 5 34.如权利要求 33 所述的化合物或盐，其中：

R_1 "选自：四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基[2.2.1]-氮杂双环、[2.2.2]-氮杂双环、[3.3.1]-氮杂双环、奎宁环基、吡丁啉基、吡丁啉酮基、羟基吡啶基、二氢咪唑基或吡咯啉酮基，其每一个经 0 至 2 个分别独立选自下列的取代基取代：

- 10 (i) 卤素、羟基、氨基、氰基，或
(ii) C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或单-或二- $(C_1$ - $C_4)$ 烷基氨基，其每一个经 0 或 1 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、 C_{1-2} 烷氧基或 C_{3-9} 杂环烷基。

- 15 35.一种通式 XX 所示的化合物



式 XX

或其医药上可接受的盐，其中

E 为单键、O、 $S(O)_m$ 、 NR_{10} 或 $CR_{10}R_{11}$ ；

- 20 R_{10} 与 R_{11} 分别独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基；

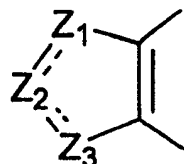
m 为 0、1 或 2；

Ar 选自：

经单-、二-或三-取代的苯基、1-萘基或 2-萘基，其每一个可视需要经单-、二-或三-取代，以及可视需要经单-、二-或三-取代的杂芳基，该

- 25 杂芳基具有 1 至 3 个环，各环中具有 5 至 7 个环元，且其中至少一个环中具有 1 至约 3 个分别独立选自 N、O 或 S 的杂原子；

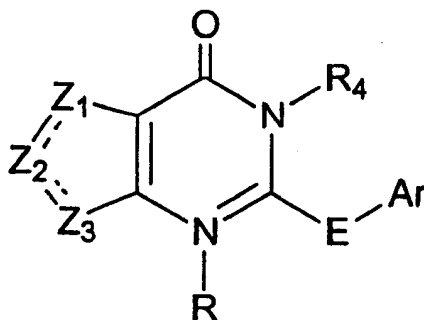
R 为氧或不存在;
如下面所示的基团:



代表包含 0 或 1 个杂原子的饱和、不饱和或芳香系 5 员环系, 其中:

- 5 Z_1 为 CR_1 、 CR_1R_1' 或 NR_1'' ;
- Z_2 为氮、氧、硫、 CR_2 、 CR_2R_2' 或 NR_2'' ,
- Z_3 为氮、氧、硫、亚砷、砷、 CR_3 、 CR_3R_3' 或 NR_3'' ;
- R_1 选自卤素、羟基、氰基、氨基、可视需要经取代的烷基、可视需要经取代的烯基、可视需要经取代的炔基、可视需要经取代的烷氧基、
- 10 可视需要经取代的单或二烷基氨基、可视需要经取代的(环烷基)烷基、可视需要经取代的环烷基、可视需要经取代的杂环烷基、可视需要经取代的烷硫基、可视需要经取代的烷基亚磺酰基、可视需要经取代的烷基磺酰基、可视需要经取代的单或二烷基甲酰胺、可视需要经取代的碳环系芳基或可视需要经取代的杂芳基, 该可视需要经取代的杂芳基具有 1 至 3 个环, 各环中具有 5 至 7 个环元且其中至少一个环具有 1
- 15 至约 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子;
- R_1'' 选自可视需要经取代的烷基、可视需要经取代的烯基、可视需要经取代的炔基、可视需要经取代的(环烷基)烷基、可视需要经取代的环烷基、可视需要经取代的杂环烷基、可视需要经取代的(杂环烷基)烷基、
- 20 可视需要经取代的碳环系芳基或可视需要经取代的杂芳基, 该可视需要经取代的杂芳基具有 1 至 3 个环, 各环中具有 5 至 7 个环元, 且其中至少一个环具有 1 至约 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子;
- R_2 与 R_3 分别独立选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、烷氧基、氨基烷基或单-或二-烷基氨基;
- 25 R_1' 、 R_2' 与 R_3' 分别独立选自氢、卤素、烷基、卤代烷基或氨基烷基;
- R_2'' 与 R_3'' 分别独立选自氢、烷基、卤代烷基或氨基烷基;及
- R_4 为氢、烷基、氨基烷基或卤代烷基。

36.一种如下面通式所示的化合物



或其医药上可接受的盐，其中：

E 为单键、O、S(O)_m、NR₁₀ 或 CR₁₀R₁₁；

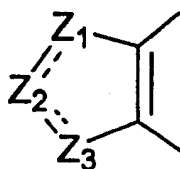
5 R₁₀ 与 R₁₁ 分别独立为氢或 C₁-C₄ 烷基；

m 为 0、1 或 2；

R 为氧或不存在；

Ar 选自：

10 经单-、二-或三-取代的苯基、1-萘基或 2-萘基，其各可视需要经单-、二-或三-取代，以及可视需要经单-、二-或三-取代的杂芳基，该杂芳基具有 1 至 3 个环，各环中具有 5 至 7 个环元，且其中至少一个环中具有 1 至约 3 个分别独立选自 N、O 或 S 的杂原子；
如下面所示的基团：



15 代表包含 0 或 1 个杂原子的饱和、不饱和或芳香环系，其中：

Z₁ 为 CR₁、CR₁R₁'或 NR₁"；

Z₂ 为氮、氧、硫、CR₂、CR₂R₂'或 NR₂"，

Z₃ 为氮、氧、硫、亚砷、砷、CR₃、CR₃R₃'或 NR₃"；

R₁ 选自

20 i) 卤素、羟基、氰基、氨基、C₁-C₁₀ 烷基、-O(C₁-C₆ 烷基)、单或二(C₁-C₆ 烷基)氨基、(C₃-C₇ 环烷基)C₁-C₄ 烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、-O(卤代(C₁-C₆) 烷基)或 S(O)_n(C₁-C₆ 烷基)、-O(C₃-C₇ 环烷基)C₁-C₄ 烷基、C₃₋₉ 杂环烷基、(C₃₋₉ 杂环烷基)C₁-C₄ 烷基或 S(O)_n(C₁-C₆ 烷基)，

其中各烃基分别独立为直链、分支或环状, 包含 0 或一个或多个双键或参键,

其中各杂环烷基具有 1 或 2 选自 N、O 或 S 的环杂原子, 且接点为碳或氮;及

- 5 其中各烃基、杂环烷基或环烃基可视需要经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷酰基、C₁-C₆ 烷酰氧基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、N-(C₁-C₆ 烷酰基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、N-(C₁-C₆ 烷酰氧基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、N-(C₁-C₆ 烷氧基羰基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、
- 10 C₁-C₆ 烷基氨磺酰、C₁-C₆ 烷基磺酰基、C₁-C₆ 烷基磺酰氧基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、5 至 7 员杂芳基、5 至 7 员杂环烷基、单-或二-(C₁-C₆)烷基氨基、N-(C₁-C₆ 烷酰基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、N-(C₁-C₆ 烷酰氧基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、N-(C₁-C₆ 烷氧基羰基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、单-或二-(C₁-C₆)烷基氨甲酰基、-XRc 或 X-Z,
- 15 及
- ii) 经 R_A 单-、二-或三-取代的苯基, 以及 1-萘基、2-萘基、吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、呋喃基与三唑基, 其每一个可视需要经 R_A 单-、二-或三-取代;
- 20 R₁"选自 C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀ 炔基、C₃-C₇ 环烷基、(C₃-C₇ 环烷基)C₁-C₄ 烷基、C₃₋₉ 杂环烷基、(C₃₋₉ 杂环烷基)C₁-C₄ 烷基或卤代 (C₁-C₆)烷基, 其每一个经 0 或多个分别独立选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷酰基、C₁-C₆ 烷酰氧基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、N-(C₁-C₆ 烷酰基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、N-(C₁-C₆ 烷酰氧基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、N-(C₁-C₆ 烷氧基羰基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、C₁-C₆ 烷基氨磺酰基、C₁-C₆ 烷基磺酰基、C₁-C₆ 烷基磺酰氧基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、5 至 7 员杂芳基、5 至 7 员杂环烷基、单-或二-(C₁-C₆)烷基氨基、N-(C₁-C₆ 烷酰基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、N-(C₁-C₆ 烷酰氧基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、N-(C₁-C₆ 烷氧基羰基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、单-或二-(C₁-C₆)烷基氨甲酰基、-XRc 或 X-Z;
- 25
- 30

R_2 与 R_3 分别独立选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_1 - C_6 烷基、卤代(C_1 - C_6)烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、氨基(C_1 - C_6)烷基或单-或二-(C_1 - C_6)烷基氨基;

R_2' 与 R_3' 分别独立选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、卤代(C_1 - C_6)烷基或氨基
5 (C_1 - C_6)烷基;

R_2'' 与 R_3'' 分别独立选自氢、 C_1 - C_6 烷基、卤代(C_1 - C_6)烷基或氨基(C_1 - C_6)烷基;

R_4 为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

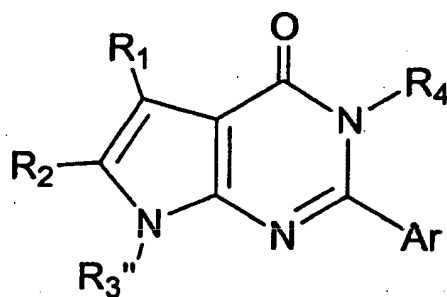
R_A 在每种情况下, 分别独立选自卤素、氰基、硝基、卤代(C_1 - C_6)烷基、
10 卤代(C_1 - C_6)烷氧基、羟基、氨基、经 0-2 个 R_B 取代的 C_1 - C_6 烷基、经
0-2 个 R_B 取代的 C_2 - C_6 烯基、经 0-2 个 R_B 取代的 C_2 - C_6 炔基、经 0-2 个
 R_B 取代的 C_3 - C_7 环烷基、经 0-2 个 R_B 取代的(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷基、
经 0-2 个 R_B 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、经 0-2 个 R_B 取代的-NH(C_1 - C_6 烷基)、
各 C_1 - C_6 烷基分别独立经 0-2 个 R_B 取代的-N(C_1 - C_6 烷基)(C_1 - C_6 烷基)、
15 -XRc 或 Y;

R_B 在每种情况下, 分别独立选自: 卤素、羟基、氰基、氨基、 C_1 - C_4 烷基、-O(C_1 - C_4 烷基)、-NH(C_1 - C_4 烷基)、-N(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、
-S(O) $_n$ (烷基)、卤代(C_1 - C_4)烷基、卤代(C_1 - C_4)烷氧基、CO(C_1 - C_4 烷基)、
CONH(C_1 - C_4 烷基)、CON(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、-XRc 或 Y;

20 R_C 与 R_D , 其可相同或相异, 在每种情况下, 分别独立选自:
氢, 或由 1 至 8 个碳原子组成的直链、分支或环状烷基, 包括(环烷基)
烷基, 该直链、分支或环状烷基包含 0 或一个或多个双键或参键, 该 1
至 8 个碳原子的各个可进一步经一个或多个分别独立选自下列的取代
基取代: 酮基、羟基、卤素、氰基、氨基、 C_1 - C_6 烷氧基、-NH(C_1 - C_6
25 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)(C_1 - C_6 烷基)、-NHC(=O)(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6
烷基)C(=O)(C_1 - C_6 烷基)、-NHS(O) $_n$ (C_1 - C_6 烷基)、-S(O) $_n$ (C_1 - C_6 烷基)、
-S(O) $_n$ NH(C_1 - C_6 烷基)、-S(O) $_n$ N (C_1 - C_6 烷基)(C_1 - C_6 烷基)或 Z; X 在每种
情况下, 分别独立选自: -CH₂-、-CHR_D-、-O-、-C(=O)-、-C(=O)O-、
-S(O) $_n$ -、-NH-、-NR_D-、-C(=O)NH-、-C(=O)NR_D-、-S(O) $_n$ NH-、-S(O) $_n$ NR_D-、
30 -OC(=S)S-、-NHC(=O)-、-NR_DC(=O)-、-NHS(O) $_n$ -、-OSiH₂-、-OSiH(C_1 - C_4
烷基)-、-OSi(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)-或-NR_DS(O) $_n$ -; Y 与 Z 在每种情况

- 下, 分别独立选自:3-至 7-员碳环或杂环基, 其为饱和、不饱和或芳香系, 其可进一步经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代: 卤素、酮基、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 $-O(C_1$ - C_4 烷基)、 $-C(O)(C_1$ - C_4 烷基)、 $-NH(C_1$ - C_4 烷基)、 $-N(C_1$ - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)或 $-S(O)_n$ (烷基), 其中该 3-至 7-员杂环基包含一个或多个分别独立选自 N、O 或 S 的杂原子, 其中接点为碳或氮;及
n 在每种情况下, 分别独立选自 0、1 或 2。

37.如权利要求 36 所述的式 XXI 化合物或盐



式 XXI

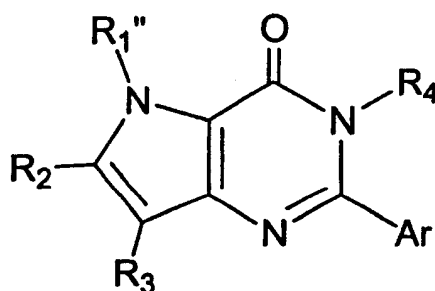
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 与 R_4 如权利要求 37 中的定义; 及

Ar 选自:

- 经 R_A 单-、二-或三-取代的苯基, 以及 1-萘基、2-萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、呋喃基或三唑基, 其每一个可视需要经 R_A 单-、二-或三-取代。

- 38.如权利要求 37 所述的化合物或盐, 其中 R_1 如权利要求 36 中的定义; R_2 与 R_4 分别独立选自氢、甲基或乙基; R_3 选自氢或 C_1 - C_6 烷基;及 Ar 选自: 苯基、吡啶基或嘧啶基, 其每一个经分别独立选自下列的取代基单-、二或三取代: 卤素、氰基、硝基、卤代(C_1 - C_6)烷基、卤代(C_1 - C_6)烷氧基、羟基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、单-或二-(C_1 - C_6 烷基)氨基、氨基(C_1 - C_6)烷基或单-或二-(C_1 - C_6 烷基)氨基, 其中在 Ar 中, 如式 XXI 所示的 Ar 的接点的至少一个邻位经取代。

39.如权利要求 36 所述的式 XXII 化合物或盐



式 XXII

其中 R_1'' 、 R_2 、 R_3 、 R_4 与 R_5 如权利要求 36 中的定义；及

- Ar 选自：经 R_A 单-、二-或三-取代的苯基，以及 1-萘基、2-萘基、吡
 5 啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑
 基、吡咯基、呋喃基或三唑基，其每一个可视需要经 R_A 单-、二-或三-
 取代。

40.如权利要求 39 所述的化合物或盐，其中

- 10 R_1'' 如权利要求 39 中的定义；
 R_2 与 R_4 分别独立选自氢、甲基或乙基；
 R_3 选自氢或 C_1 - C_6 烷基；及
 Ar 选自：苯基、吡啶基与嘧啶基，其每一个经分别独立选自下列的取
 代基单-、二或三取代：卤素、氰基、硝基、卤代(C_1 - C_6)烷基、卤代(C_1 - C_6)
 15 烷氧基、羟基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环
 烷基、(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、单-或二-(C_1 - C_6 烷基)
 氨基、氨基(C_1 - C_6)烷基或单-或二-(C_1 - C_6 烷基)氨基，其中在 Ar 中，如
 式 XXII 所示的 Ar 的接点的至少一个邻位经取代。

- 20 41.一种化合物或其医药上可接受的盐，其中该化合物选自：
 5-(1-乙基-丙基)-2-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,7-二甲基-5H-吡咯
 并[2,3-b]吡嗪；
 {4-乙基-5-[5-(1-乙基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-吡
 啶-2-基}-二甲基-胺；
 25 {3-溴-4-乙基-5-[5-(1-乙基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-
 基]-吡啶-2-基}-乙基-甲基-胺；
 乙基-{4-乙基-5-[5-(1-乙基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-

- 基]-吡啶-2-基}-甲基-胺;
{5-[5-(1-乙基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-4-甲氧基-吡啶-2-基}-二甲基-胺;
2-[2-乙氧基-5-甲磺酰基-6-(1-甲基-丁-3-烯基)-吡啶-3-基]-5-(1-乙基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
5 2-(2-乙氧基-6-乙基-5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-5-(1-乙基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
{5-[3-氯-5-(1-乙基-丙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-4-乙基-吡啶-2-基}-乙基-甲基-胺;
10 {5-[3-氯-5-(1-乙基-丙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-4-乙基-吡啶-2-基}-二甲基-胺;
{5-[3-氯-5-(1-乙基-丙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-4-乙基-吡啶-2-基}-二乙基-胺;
3-氯-5-(1-乙基-丙基)-2-(3-异丙基-5-甲氧基-2,3-二氢-呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
15 3-氯-5-(1-乙基-丙基)-2-(3-异丙基-5-甲氧基-呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
(R)-2-[2-(6-异丙基)-2-甲氧基-吡啶-3-基]-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-3-甲氧基-丙-1-醇;
20 5-(1-乙基-丙基)-2-(6-异丙基)-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
2-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-5-(1-乙基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁-1-醇;
25 甲磺酸 2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基酯;
3-{2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-噁唑啉-2-酮;
30 (S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(1-甲氧基甲基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;

- 乙基-{2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-甲基-胺;
{2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-甲基-胺;
- 5 N-{2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-N-甲基-甲磺酰胺;
N-{2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-N-甲基-乙酰胺;
{2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-甲基-氨基甲酸甲酯;
- 10 (R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(1-甲氧基甲基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
乙酸 2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁酯;
- 15 2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁-1-醇;
(R)-2-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-5-(1-甲氧基甲基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
{6-异丙基-3-[(R)-5-(1-甲氧基甲基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- 20 {2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-二甲基-胺;
(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5-(1-吡咯啉-1-基甲基-丙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 25 二乙基-{2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-胺;
异丙基-{2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-甲基-胺;
(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5-(1-吗啉-4-基甲基-丙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 30 环丁基-{2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并

- [2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-胺;
{2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺;
2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5-(1-亚甲基-丙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
5 丁基-乙基-{2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-胺;
5-仲丁基-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
10 二甲基-氨基甲酸 2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁酯;
{2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-二丙基-胺;
2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5-[(R)-1-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-丙基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
15 1-(4-{(R)-2-[2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-哌嗪-1-基)-乙烯酮;
2-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5-((R)-1-吗啉-4-基甲基-丙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
20 {3-[3,7-二甲基-5-((R)-1-吗啉-4-基甲基-丙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
{(R)-2-[2-(4-二氟甲氧基-2-甲氧基-苯基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-乙基-甲基-胺;
{(R)-2-[2-(2-氯-4-甲氧基-苯基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-乙基-甲基-胺;
25 5-异丙基-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
[6-异丙基-3-(5-异丙基-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)-吡啶-2-基]-甲基-胺;
30 2-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-5-异丙基-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;

- 2-(4-二氟甲氧基-2-甲氧基-苯基)-5-异丙基]-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 5-异丙基-2-(2-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 5 [3-(3,7-二甲基-5-丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-甲基-胺;
- 2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5-丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 5-异丙基-2-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 10 吡嗪;
- 2-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5-丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- (R)-2-(6-异丙基-吡啶-3-基)-5-(1-甲氧基甲基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 15 (S)-2-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-5-(1-甲氧基甲基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- {6-异丙基-3-[(S)-5-(1-甲氧基甲基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- (S)-3-氯-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 20 (S)-3-乙基-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- {3-[3-乙基-5-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- 25 {3-[3-氯-5-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- {6-异丙基-3-[5-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-吡啶-2-基}-二甲基-胺;
- 3-氯-2-(6-异丙基-2-甲基-吡啶-3-基)-5-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 30 5-((R)-1-乙氧基甲基-丙基)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲

- 基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
2-(6-异丙基-2-甲基-吡啶-3-基)-5-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
{3-[5-((R)-1-乙氧基甲基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
5 乙基-{6-异丙基-3-[5-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-吡啶-2-基}-胺;
1-(1-乙基-丙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
10 乙基-{4-乙基-5-[1-(1-乙基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺;
1-(1-乙基-丙基)-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-(1-乙基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
15 {4-乙基-5-[1-(1-乙基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-二甲基-胺;
{3-[1-(1-乙基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
20 1-仲丁基-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
1-仲丁基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
1-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
25 -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
1-仲丁基-5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
30 [3-(1-仲丁基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-甲基-胺;

- 5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
{6-异丙基-3-[1-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- 5 1-异丙基-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
1-异丙基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
[6-异丙基-3-(1-异丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基]-甲基-胺;
- 10 5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-异丙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
1-仲丁基-6-乙基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 15 1-(2-氟-乙基)-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
1-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-乙烯酮;
[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-乙酸乙酯;
- 20 1-乙基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
2-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丙酸乙酯;
- 25 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1,3,6-三甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
2-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丙酸叔丁酯;
- 30 1-乙基-5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

- [3-(1-乙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-甲基-胺;
5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
5 1-(2-乙氧基-乙基)-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-(2-氟-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
{3-[1-(2-氟-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基}-吡
10 啶-2-基}-甲基-胺;
2-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-乙醇;
2-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-N-甲基-丙酰胺;
15 5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶
1-异丁基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
1-环丙基甲基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并
20 [3,2-b]吡啶;
乙基-[6-异丙基-3-(1-异丙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-吡啶-2-基]-胺;
[3-(3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-甲基-胺;
25 [3-(3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-乙基-胺;
1-(3-氟-丙基)-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
1-[2-(2-氟-乙氧基)-乙基]-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基
30 -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-(3-氟-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并

- [3,2-b]吡啶;
{3-[1-(3-氟-丙基)]-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-(3-甲氧基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
5 {6-异丙基-3-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺;
5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
10 [3-(1-异丁基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-甲基-胺;
5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-异丁基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
1-丁基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
15 吡啶;
5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
1-烯丙基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
20 [3-(1-丁基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-甲基-胺;
1-丁基-5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
1-丁基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丙-1-醇;
25 {6-异丙基-3-[1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺;
5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
30 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;

- 1-((R)-2-氟-1-甲基-乙基)-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-(2-甲基-烯丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5 [3-(1-烯丙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-甲基-胺;
- 1-烯丙基-5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5-(6-异丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 10 (S)-2-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-3-甲氧基-丙-1-醇;
- 1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- {3-[1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- 15 5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-5-(6-异丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 20 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基甲基-丁基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- {5-溴-6-异丙基-3-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- {5-乙基-6-异丙基-3-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- 25 1-((S)-1-氟甲基-丙基)-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 1-((R)-1-氟甲基-丙基)-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 30 {3-[1-((S)-1-氟甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;

- (S)-3-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-4-甲氧基丁腈;
- (R)-2-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-戊-1-醇;
- 5 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丁基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 1-((R)-1-氟甲基-丁基)-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基甲基-乙烯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 10 {6-异丙基-3-[1-((R)-1-甲氧基甲基-丁基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- 5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丁基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 15 (S)-2-[6-乙基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-3-甲氧基-丙-1-醇;
- 6-乙基-1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基-1-甲氧基甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 20 5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-1-氟甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 1-((S)-1-氟甲基-丙基)-5-(6-异丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 25 {6-异丙基-3-[1-(2-甲氧基-1-甲氧基甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- 1-((S)-1-乙氧基甲基-丙基)-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- (R)-2-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-3-甲氧基-丙-1-醇;
- 30 1-((S)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-

- 二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
{3-[1-((S)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
6-乙基-1-异丙基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡咯并
5 [3,2-b]吡啶;
[3-(6-乙基-1-异丙基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-甲基-胺;
6-乙基-5-(2-乙基-6-异丙基)-吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡咯并
[3,2-b]吡啶;
10 5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基-1-甲氧基甲基-乙基)-3,6-二
甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
{3-[1-((S)-1-乙氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-
基]-6-异丙基}-吡啶-2-基}-甲基-胺;
2,5-二乙基-6-[1-(1-乙基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-
15 基]-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇;
1-((S)-1-甲氧基甲基-丙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-
1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
20 1-((S)-1-氯甲基-丙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-
吡咯并[3,2-b]吡啶;
1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二
甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
25 5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1-((S)-1-吗啉-4-基甲基-丙
基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
{(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基}-二甲基-胺;
5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1-((S)-1-吡咯啉-1-基甲基-
30 丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
(S)-2-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶

- 1-基]-丁-1-醇;
- 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 甲磺酸(S)-2-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并
- 5 [3,2-b]吡啶-1-基]-丁酯;
- {(S)-2-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基}-二甲基-胺;
- (2R,6S)-2,6-二甲基-吗啉-4-羧酸 2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁酯;
- 10 哌啶-1-羧酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁酯;
- 4-甲基-哌嗪-1-羧酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁酯;
- 氮杂环庚烷-1-羧酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁酯;
- 15 4-乙酰基-哌嗪-1-羧酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁酯;
- 乙基-甲基-氨基甲酸 (S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁酯;
- 20 二乙基-氨基甲酸 (S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁酯;
- 乙基-(2-甲氧基-乙基)-氨基甲酸 (S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁酯;
- (2-甲氧基-乙基)-氨基甲酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁酯;
- 25 环戊基-氨基甲酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁酯;
- 1-[(S)-1-((2S,6R)-2,6-二甲基-吗啉-4-基甲基)-丙基]-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 30 5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1-((S)-1-哌啶-1-基甲基-丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;

- 1-((S)-1-甲磺酰基甲基-丙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1-[(S)-1-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-丙基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5 1-((S)-1-氮杂环庚烷-1-基甲基-丙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 甲磺酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁酯;
- 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-((S)-1-吗啉-4-基甲基-丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 10 {3-[3,6-二甲基-1-((S)-1-吗啉-4-基甲基-丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- 5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-((S)-1-吗啉-4-基甲基-丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 15 1-[(S)-1-(3,3-二甲基-哌啶-1-基甲基)-丙基]-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1-((S)-1-硫代吗啉-4-基甲基-丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 1-[(S)-1-(4,4-二氟-哌啶-1-基甲基)-丙基]-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 20 (R)-2-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇;
- 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-((R)-1-吗啉-4-基甲基-丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 25 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- {3-[3,6-二甲基-1-((R)-1-吗啉-4-基甲基-丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- 5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-((R)-1-吗啉-4-基甲基-丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 30 5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基

- 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
{6-异丙基-3-[1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺;
5-(6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
5 6-乙基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
(S)-2-[6-乙基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丙-1-醇;
10 6-乙基-5-(6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
6-乙基-5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
{3-[6-乙基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
15 (R)-1-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-2-醇;
1-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-2-甲基-丙-2-醇;
20 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-2-甲氧基-丁基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
(R)-2-[6-乙基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丙-1-醇;
(R)-2-[5-(2-乙氧基-6-乙基-5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-6-乙基-3-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丙-1-醇;
25 5-(2-乙氧基-6-乙基-5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
(R)-2-[6-乙基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇;
30 (R)-2-[5-(2-乙氧基-6-乙基-5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-6-乙基-3-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇;

- 5-(2-乙氧基-6-乙基-5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-6-乙基-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 6-乙基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5 6-乙基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5-(2-吡啶-1-基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5-(2-吡啶-1-基-6-异丙基-吡啶-3-基)-6-乙基-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 10 {3-[6-乙基-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- 6-乙基-5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 15 6-乙基-5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- {3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- 6-乙基-5-(4-异丙基-2-甲氧基-苯基)-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 20 6-乙基-1-((R)-2-氟-1-甲基-乙基)-5-(4-异丙基-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 6-乙基-1-((R)-2-氟-1-甲基-乙基)-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 25 {5-氯-3-[7-氯-6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- {5-氯-3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- {5-溴-3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- 30 {5-环丙基-3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并

- [3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
{5-乙基-3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并
[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
(S)-2-[6-溴-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶
5 -1-基]-丁-1-醇;
6-溴-5-(6-异丙基)-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-1-甲氧基甲基-丙基)-3-甲
基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-1-甲氧基甲基-丙基)-3-甲基
-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
10 5-乙基-6-[1-(1-乙基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-3-异
丙基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
(3S,4R)-3-(2-氟-乙氧基)-4-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲
基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉-1-羧酸苄酯;
(3S,4R)-3-(2-氟-乙氧基)-4-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲
15 基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉-1-羧酸甲酯;
(3S,4R)-3-(2-氟-乙氧基)-4-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲
基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉-1-羧酸苄酯;
(3S,4R)-3-(2-氟-乙氧基)-4-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲
基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉羧酸甲酯;
20 1-[(3R,4S)-4-(2-氟-乙氧基)-1-甲磺酰基-吡咯啉-3-基]-5-(6-异丙基)-2-甲
氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
1-[(3R,4S)-4-(2-氟-乙氧基)-1-甲基-吡咯啉-3-基]-5-(6-异丙基-2-甲氧基-
吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
(3S,4R)-3-(2-氟-乙氧基)-4-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲
25 基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉-1-羧酸 2-吗啉-4-基-乙酯;
3-氯-1-异丙基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-6-甲基-1H-吡咯并
[3,2-b]吡啶;
3-乙基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙
基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
30 3-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-
甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;

- 3-溴-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5 3-氟-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 3-氯-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 10 (R)-2-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-6-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇;
- 3-溴-5-(6-异丙基)-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 15 (R)-2-[3-氯-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-6-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇;
- 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 3-氯-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 20 1-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基]-吡咯啉-2,5-二酮;
- 1-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基]-吡咯啉-2,5-二酮;
- 25 {3-[3-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- {3-[3-氯-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- 3-氯-5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 30 3-氯-5-(6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-

- 吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 6-乙基-7-[1-((R)-1-羟基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-4-异丙基-2-甲基-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮;
- 6-乙基-2,4-二异丙基-7-[1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮;
- 5 2,6-二乙基-4-异丙基-7-[1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮;
- 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲腈;
- 10 5-(6-异丙基-2-甲基氨基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲腈;
- 6-乙基-7-[6-乙基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-4-异丙基-2-甲基-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮;
- 5-(2-乙基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-1-异丙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 15 5-(2-乙基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5-(2-乙基-6-异丙氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 20 {6-乙基-5-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-二甲基-胺;
- 5-(2,6-二乙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5-(2,6-二乙基-吡啶-3-基)-1-异丙基]-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 25 5-(2-乙基-6-异丙氧基-吡啶-3-基)-1-异丙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- [6-乙基-5-(1-异丙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-吡啶-2-基]-二甲基-胺;
- 5-(6-环丙基甲氧基-2-乙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 30 2-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-

- 基]-2-甲基-丙-1-醇;
- 5-(6-环丙基-2-乙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5-(6-乙氧基-2-乙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- (R)-2-[5-(2-乙基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇;
- 10 6-乙基-2-甲氧基-5-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-N-甲基-烟酰胺;
- 5-(2-乙基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 1-{6-乙基-2-甲氧基-5-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-3-基}-乙烯酮;
- 15 5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- {6-异丙基-3-[1-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- 20 5-(6-乙氧基-2-乙基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5-(6-环丙基甲氧基-2-乙基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5-(2-乙基-6-异丙氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 25 6-乙基-5-(2-乙基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-2-氟-1-甲氧基甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5-[2-乙基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基]-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 30 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6,7-三甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;

- {6-异丙基-3-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6,7-三甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺;
5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6,7-三甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
5 {6-异丙基-3-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6,7-三甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-二甲基-胺;
5-(2-吡啶丁-1-基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6,7-三甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
[3-(3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-乙基)-胺;
10 6-异丙基-3-(1-异丙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-乙基)-胺;
5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
15 {6-异丙基-3-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-二甲基-胺;
[6-异丙基-3-(1-异丙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-吡啶-2-基]-二甲基-胺;
[3-(3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-二甲基-胺;
20 5-(2-吡啶丁-1-基-6-异丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
5-(2-吡啶丁-1-基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-异丙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
25 5-(2-吡啶丁-1-基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
5-[2-(3,3-二氟-吡啶丁-1-基)-6-异丙基-吡啶-3-基]-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
5-(2-乙氧基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
30 5-(2-异丙氧基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-

- 二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5-(6-异丙基-2-甲基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- [3-(3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-异丙基-胺;
- 5 异丙基-[6-异丙基-3-(1-异丙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-吡啶-2-基]-胺;
- {6-异丙基-3-[1-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-(2-甲氧基-乙基)-胺;
- 10 异丙基-{6-异丙基-3-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-胺;
- 乙基-{6-异丙基-3-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-胺;
- 1-异丙基-5-[6-异丙基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 15 [5-氯-6-异丙基-3-(1-异丙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-吡啶-2-基]-乙基-胺;
- 1-异丙基-5-(6-异丙基-2-甲基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 20 5-(6-异丙基-2-甲基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 1-异丙基-5-(6-异丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 25 环丙基-{6-异丙基-3-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-胺;
- 5-(6-异丙基-吡啶-3-基)-6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
- 30 乙基-{6-异丙基-3-[6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-

- 吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-胺;
{6-异丙基-3-[6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-二甲基-胺;
{6-异丙基-3-[6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺;
5 6-氯-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
6-氯-5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
10 6-氯-5-(6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
{3-[6-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-二甲基-胺;
{3-[6-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
15 {3-[6-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-乙基-胺;
{3-[6-氯-1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
20 6-氯-5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
6-氯-1-((R)-1-氟-甲基-2-甲氧基-乙基)-5-(6-异丙基-2-甲基-吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
{5-氯-3-[1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
25 1-(R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-5-(6-异丙基-2-甲基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶;
乙基-{3-[1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-胺;
30 2-溴-7-(1-乙基-丙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;

- 7-(1-乙基-丙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 2-乙基-7-(1-乙基-丙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 5 7-(1-乙基-丙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 2-乙基-7-(1-乙基-丙基)-3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 2-乙基-3-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-7-(1-乙基-丙基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 10 {3-[2-乙基-7-(1-乙基-丙基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- 二乙基-{4-乙基-5-[2-乙基-7-(1-乙基-丙基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]-吡啶-2-基}-胺;
- 15 2-乙基-7-(1-乙基-丙基)-3-(3-异丙基-5-甲氧基-2,3-二氢-呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 2-[3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基]-丙-1-醇;
- 7-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 20 2-[3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基]-丙酸甲酯;
- 2-[3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基]-丙-1-醇;
- 25 甲磺酸 2-[3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基]-丙酯;
- 3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-7-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-2,5-二甲基-7-(1-甲基-2-吗啉-4-基-乙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 30 7-仲丁基-3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并

- [2,3-b]吡嗪;
- 7-异丙基-3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 2-[3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪
- 5 -7-基]-丁-1-醇;
- 3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-7-(1-甲氧基甲基-丙基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 甲磺酸 2-[3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基]-丁酯;
- 10 2-乙基-7-异丙基-3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 3-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-7-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 2-乙基-3-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-7-异丙基-5-甲基-5H-吡咯并
- 15 [2,3-b]吡嗪;
- [3-(2-乙基-7-异丙基-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-甲基-胺;
- {6-异丙基-3-[7-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- 20 {4-乙基-5-[2-乙基-7-(1-乙基-丙基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]-吡啶-2-基}-二甲基-胺;
- 乙基-{4-乙基-5-[2-乙基-7-(1-乙基-丙基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺;
- 2,2'-二乙基-7,7'-双-(1-乙基-丙基)-5,5'-二甲基-5H,5'H-[3,3']二[吡咯并
- 25 [2,3-b]吡嗪基];
- 5-乙基-6-[2-乙基-7-(1-乙基-丙基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- 2-乙基-7-(2-甲氧基-乙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪;
- 30 3-[2-乙基-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基]-丙腈;

- 5-溴-3-(1-乙基-丙基)-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶;
- 3-(1-乙基-丙基)-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-1,5-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶;
- 5 5-氯-3-(1-乙基-丙基)-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶;
- 3-(1-乙基-丙基)-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-1,5-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶;
- 3-仲丁基-6-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶;
- 10 3-仲丁基-6-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶;
- [3-(3-仲丁基-1,5-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-甲基-胺;
- 15 2-[6-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-丁-1-醇;
- 6-(6-异丙基)-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-(1-甲氧基甲基-丙基)-1,5-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶;
- 5-溴-3-异丙基-6-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶;
- 20 3-异丙基-6-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶;
- 3-(1-乙氧基甲基-丙基)-6-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶;与
- 25 5-乙基-3-异丙基-6-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。

42.如权利要求 1 至 41 任一项所述的化合物或盐,其中该化合物在标准活体外 CRF 受体结合性分析法中,对 CRF 受体的 IC_{50} 值小于或等于 1 微摩尔。

30

- 43.如权利要求 1 至 41 任一项所述的化合物或盐,其中该化合物在标准活体外 CRF 受体结合性分析法中,对 CRF 受体的 IC_{50} 值小于或等于 100 奈摩尔。
- 5 44.如权利要求 1 至 41 任一项所述的化合物或盐,其中该化合物在标准活体外 CRF 受体结合性分析法中,对 CRF 受体的 IC_{50} 值小于或等于 10 奈摩尔。
- 45.一种治疗焦虑症病变、与压力相关的病变或饮食异常的方法,包括
10 对需要所述治疗的患者给药治疗有效量的如权利要求 1 至 41 任一项所述的化合物或盐。
- 46.一种治疗抑郁症或躁郁症的方法,包括对需要所述治疗的患者给药治疗有效量的如权利要求 1 至 41 任一项的所述化合物或盐。
- 15 47.一种治疗神经性厌食症、神经性暴食症或肥胖的方法,其包括对需要所述治疗的患者给药治疗有效量的如权利要求 1 至 41 任一项所述的化合物或盐。
- 20 48.如权利要求 1 至 41 任一项所述的化合物或盐,其中该化合物在标准活体外 Na 信道功能分析法中,在以统计学显著性的标准参数试验测量时显著性为 $p < 0.05$ 条件下,未显示统计学上显著可检测的 Na 通道调节活性。
- 25 49.一种在细胞或组织样本中证实 CRF 受体存在的方法,该方法包括:
制备多个相当的细胞或组织样本;
制备至少一个对照组样本,其是通过(在可使 CRF 与细胞及组织样本中 CRF 受体结合的条件下)将相当的细胞或组织样本中的至少一个(未曾与权利要求 1 至 41 任一项所述的任何化合物或盐接触过)与对照
30 组溶液接触而制备,其中,该对照组溶液包含选定的权利要求 1 至 41 任一项所述的具有第一测定摩尔浓度的化合物或盐(呈)的加有可检测标记的制剂,该对照组溶液进一步包含具有第二测定摩尔浓度的该选

定化合物或盐的未加标记的制剂，且第二测定摩尔浓度高于第一测定摩尔浓度；

5 制备至少一个实验组样本，其是通过(在可使 CRF 与细胞及组织样本中 CRF 受体结合的条件下)将所述相当的细胞或组织样本中的至少一个(未曾与权利要求 1 至 41 任一项所述的任何化合物或盐接触过)与实验组溶液接触而制备，其中，该实验组溶液包含该选定的具有第一测定摩尔浓度的化合物或盐的加有可检测标记的制剂，该实验组溶液不再进一步包含任何浓度高于或等于所述第一测定摩尔浓度的权利要求 1 至 41 任一项所述的化合物或盐的未加标记制剂；

10 洗涤至少一个对照组样本，以排除未结合的所选定的化合物或盐，产生至少一个经洗涤的对照组样本；

洗涤至少一个实验组样本，以排除未结合的所选定的化合物或盐，产生至少一个经洗涤的实验组样本；

15 测定在所述至少一个经洗涤的对照组样本中，任何残留的结合态的、加有可检测标记的选定化合物的可检测标记含量；

测定在所述至少一个经洗涤的实验组样本中，任何残留的结合态的、加有可检测标记的选定化合物的可检测标记物含量；

20 将在所述至少一个经洗涤的实验组样本的每一个所测得的可检测标记量与在所述至少一个经洗涤的对照组样本的每一个所测得的可检测标记量加以比较，

其中，在至少一个经洗涤的实验组样本中的可检测标记量高于在至少任一个经洗涤的对照组样本中的可检测标记量的对照结果说明实验组样本中含有 CRF 受体。

25 50.一种抑制 CRF 与 CRF1 受体结合的方法，该方法包括：

由包含 CRF 与权利要求 1 至 41 任一项所述的化合物或盐的溶液与表达 CRF 受体的细胞接触，其中该溶液中的该化合物或盐的浓度足以在活体外抑制 CRF 与 IMR32 细胞结合。

30 51.如权利要求 50 所述的方法，其中表达 CRF 受体的细胞为神经元细胞，且该溶液为该动物的体液，该神经元细胞与该体液在动物体内进

行活体内接触。

52.如权利要求 51 所述的方法，其中该动物为人类患者。

- 5 53.一种医药组合物，其包含医药上可接受的载剂与如权利要求 1 至 41 任一项所述的化合物或盐。

54.一种包含装在容器中的如权利要求 53 所述的医药组合物以及说明书的包装物品，该说明书包含下列说明中的至少一种

- 10 指示该组合物用于治疗患焦虑症的患者的说明，或
指示该组合物用于治疗患压力相关病变的患者的说明，或
指示该组合物用于治疗患饮食异常的患者的说明。

- 15 55.一种包含装在容器中的如权利要求 53 所述的医药组合物以及说明书的包装物品，该说明书包含下列说明中的至少一种：指示该组合物用于治疗患抑郁症的患者的说明或指示该组合物用于治疗患躁郁症的患者的说明。

作为 CRF1 受体配位体的杂芳基稠合的吡啶，吡嗪及嘧啶

5 技术领域

本发明是有关对 CRF 受体(促肾上腺皮质激素释放因子受体)具有高度选择性与/或高度亲和性的新颖经取代的杂芳基稠合的吡啶、吡嗪与嘧啶化合物。本发明亦有关一种包含此等化合物的医药组合物与以此等化合物于治疗精神病变与神经疾病上的用途，包括重大抑郁症、与焦虑症相关的病变、创伤后压力病变、核上麻痹与摄食异常，及治疗免疫、心血管或与心脏相关的疾病及与精神紊乱及与压力有关的结肠过度敏感。本发明尚有关以此等化合物作为在细胞与组织中定位 CRF 受体的探针的用途。较佳 CRF 受体为 CRF1 受体。

15 背景技术

促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)(一种 41 个氨基酸的)为一种主要生理调节剂是由脑下垂体前叶所分泌衍生自原脑啡黑色素皮质素(POMC)的 。除了其在脑下垂体的内分泌角色外，CRF 的免疫组织化学定位亦已证实该荷尔蒙在中枢神经系统中，广泛分布于下视丘外部，配合脑中神经递质或神经调节剂角色，造成多种自主性、电生理性及行为性影响。亦已证实 CRF 在整合免疫系统对生理、心理及免疫压力的反应上扮演重要角色。

临床数据显示，CRF 在精神病变与神经疾病上扮演某种角色，包括抑郁症、与焦虑症相关的病变及摄食异常。CRF 的角色亦可能涉及阿兹海默氏症、巴金森氏症、亨丁顿氏症、渐进性核上麻痹与肌萎缩性侧索硬化的病原学与病理生理学，因为其可能与中枢神经系统中 CRF 神经元功能障碍有关。

在情感性病变或重大抑郁症中，无药物的个体中脑脊髓液(CSF)的 CRF 浓度显著提高。此外，自杀死亡者的皮质前叶中 CRF 受体密度显著下降，表示其中过度分泌 CRF。此外，在抑郁症患者中观察到对 CRF(经投药)出现钝端促肾上腺皮质激素(ACTH)反应。大老鼠与非人

类灵长类的临床前研究亦进一步支持过度分泌 CRF 可能涉及人类抑郁症所出现症状的假说。亦有证据显示三环类抗抑郁剂会改变 CRF 含量，因此调节脑中 CRF 受体数量。

CRF 亦涉及与焦虑症相关病变的病原学。CRF 在动物体内产生焦虑效应及与苯并二吡啶/非苯并二吡啶解焦虑剂之间发生交互作用，且 CRF 已证实涉及多种行为性焦虑症模式。于多种行为范例中采用假想的 CRF 受体拮抗剂 α -螺旋羊 CRF(9-41)进行的初期研究证实，拮抗剂产生的"似解焦虑"效应在定性上类似苯并二吡啶。神经化学、内分泌及受体结合性试验均证实 CRF 与苯并二吡啶解焦虑剂之间的交互作用，进一步证实 CRF 涉及此等病变。甲胺二氮 (chlordiazepoxide)在大老鼠的矛盾试验及听觉惊吓试验(acoustic startle test)中减轻 CRF 的"产生焦虑性"效应。苯并二吡啶受体拮抗剂 Ro 15-1788(其在有反应的单一矛盾试验中没有行为活性)可随剂量变化逆转 CRF 的效应，而苯并二吡啶逆促效剂 FG 7142 则加强 CRF 的作用。

CRF 亦涉及某些免疫、心血管疾病或与心脏相关的疾病的病源学，如：高血压、心跳过快与充血性心脏衰竭、中风与骨质疏松症，及早产、身心侏儒症、压力诱发的发烧、溃疡、下痢、手术后肠塞绞痛及与心理病理紊乱及压力有关的结肠过度敏感。

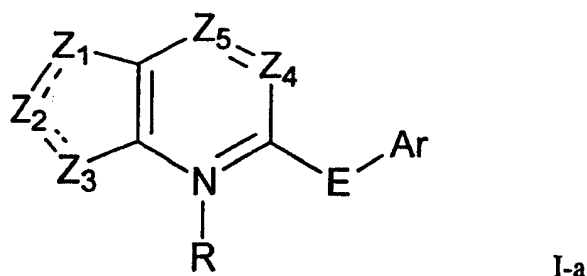
传统解焦虑剂及抗抑郁剂产生医疗效果的作用机转与作用位置仍有待完全阐明。然而，已假设其涉及压抑此等病变中所出现的 CRF 过度分泌现象。特别应注意，初期试验在多种行为范例中检视 CRF 受体拮抗剂 α -螺旋 CRF₉₋₁₄的效应已证实 CRF 拮抗剂所产生的"似解焦虑"效应在定性上类似苯并二吡啶。

25 发明内容

本发明提供新颖的式 I 化合物(如下示)，与包含式 I 化合物及至少一种医药上可接受的载剂或赋形剂的医药组合物。此等化合物会与细胞表面受体结合，较佳为与 G-耦合的蛋白质受体，尤指 CRF 受体(包括 CRF1 与 CRF2 受体)，及最佳者与 CRF1 受体结合。较佳本发明化合物对 CRF 受体，较佳为 CRF1 受体具有高度亲和性。此外，较佳本发明化合物亦对 CRF 受体具有高度专一性(亦即其相对于与非 CRF 受

体的结合性,具有较高的选择性)。较佳者,其对 CRF1 受体具有高度专一性。

因此,本发明某些方面提供式 I-a 化合物



- 5 与其医药上可接受的盐,其中:

E 为单键、O、S(O)_m、NR₁₀ 或 CR₁₀R₁₁;

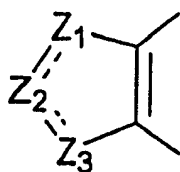
R₁₀ 与 R₁₁ 分别独立为氢或 C₁-C₄ 烷基;

m 为 0、1 或 2;

Ar 选自:

- 10 苯基(其是经单-、二-或三-取代)、1-萘基与 2-萘基(其各可视需要经单-、二-或三-取代),与可视需要经单-、二-或三-取代的杂芳基,该杂芳基具有 1 至 3 个环,各环中具有 5 至 7 个环元,且其中至少一个环中具有 1 至约 3 个分别独立选自 N、O 与 S 中的杂原子;
- R 为氧或不存在;

- 15 如下式基团:



代表包含 0 或 1 个杂原子的饱和、不饱和或芳香系 5-元环系,其中:

Z₁ 为 CR₁ 或 CR₁R₁';

Z₂ 为氮、氧、硫、CR₂、CR₂R₂'或 NR₂'',

- 20 Z₃ 为氮、氧、硫、亚砷、砷、CR₃ 或 CR₃R₃';

R₁ 选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、可视需要经取代的烷基、可视需要经取代的烯基、可视需要经取代的炔基、可视需要经取代的烷氧基、可视需要经取代的单或二烷基氨基、可视需要经取代的环烷基、

可视需要经取代的(环烷基)烷基、可视需要经取代的烷硫基、可视需要经取代的烷基亚磺酰基、可视需要经取代的烷基磺酰基、可视需要经取代的单或二烷基甲酰胺、可视需要经取代的碳环系芳基、可视需要经取代的杂环与可视需要经取代的杂芳基，该可视需要经取代的杂环或杂芳基具有 1 至 3 个环，各环中具有 5 至 7 个环元且其中至少一个环具有 1 至约 3 个选自 N、O 与 S 中的杂原子；

R_2 与 R_3 分别独立选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、烷氧基、氨基烷基、羟基烷基与单与二烷基氨基，其中当 R_1 或 R_1' 为可视需要经取代的烷基时，则 R_3 为可视需要经取代的 C_{1-3} 烷基；

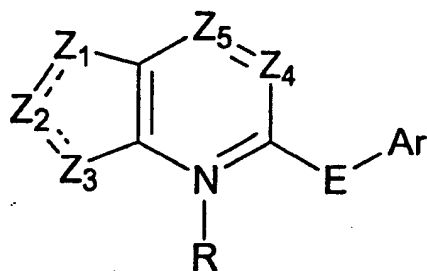
R_1' 、 R_2' 与 R_3' 分别独立选自氢、卤素、烷基、卤代烷基与氨基烷基；
 R_2'' 选自氢、可视需要经取代的烷基、可视需要经取代的卤代烷基与可视需要经取代的氨基烷基；

Z_4 为 NR 或 CR_4 ；

Z_5 为 NR 或 CR_5 ；

R_4 与 R_5 分别独立选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、可视需要经取代的烷基、可视需要经取代的烯基、可视需要经取代的炔基、可视需要经取代的烷氧基、可视需要经取代的单或二烷基氨基、可视需要经取代的(环烷基)烷基、可视需要经取代的烷硫基、可视需要经取代的烷基亚磺酰基、可视需要经取代的烷基磺酰基、可视需要经取代的单或二烷基甲酰胺、可视需要经取代的碳环系芳基与可视需要经取代的杂芳基，该可视需要经取代的杂芳基具有 1 至 3 个环，各环中具有 5 至 7 个环元，其中至少一个环具有 1 至约 3 个选自 N、O 与 S 中的杂原子。

于其它方面，本发明提供式 I-b 化合物



式 I-b

或医药上可接受的盐，其中：

E 为单键、O、S(O)_m、NR₁₀ 或 CR₁₀R₁₁;

R₁₀ 与 R₁₁ 分别独立为氢或 C₁-C₄ 烷基;

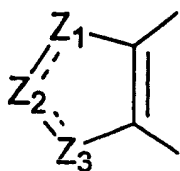
m 为 0、1 或 2;

R 为氧或不存在;

5 Ar 选自:

苯基(其是经单-、二-或三-取代)、1-萘基与 2-萘基(其各可视需要经单-、二-或三-取代), 与可视需要经单-、二-或三-取代的杂芳基, 该杂芳基具有 1 至 3 个环, 各环中具有 5 至 7 个环元, 且其中至少一个环中具有 1 至约 3 个分别独立选自 N、O 与 S 中的杂原子;

10 如下式基团:



代表包含 0 或 1 个杂原子的饱和、不饱和或芳香环系, 其中:

Z₁ 为 CR₁、CR₁R₁'或 NR₁';

Z₂ 为 CR₂ 或 CR₂R₂';

15 Z₃ 为 CR₃、CR₃R₃'或 NR₃';

R₁ 与 R₁'选自氢、C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀ 炔基、C₃-C₇ 环烷基、(苯并)C₃-C₇ 环烷基、(C₃-C₇ 环烷基)C₁-C₄ 烷基、C₃₋₉ 杂环烷基、(C₃₋₉ 杂环烷基)C₁-C₄ 烷基、(苯并)C₃₋₉ 杂环烷基、((苯并)C₃₋₉ 杂环烷基)C₁-C₄ 烷基与卤代(C₁-C₆)烷基, 其各经 0 或多个分别独立选自下列的取代基

20 取代: 卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷酰基、C₁-C₆ 烷酰氧基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、N-(C₁-C₆ 烷酰基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、N-(C₁-C₆ 烷酰氧基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、N-(C₁-C₆ 烷氧基羰基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、C₁-C₆ 烷基氨磺酰基、C₁-C₆ 烷基磺酰基、C₁-C₆ 烷基磺酰氧基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤烷氧基、5 至 7 元杂芳基、5 至 7 元杂环烷基、单-与二-(C₁-C₆)烷基氨基、N-(C₁-C₆ 烷酰基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、N-(C₁-C₆ 烷酰氧基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、N-(C₁-C₆ 烷氧基羰基)-N-(C₀-C₆ 烷基)氨基、单-与二-(C₁-C₆)烷基氨基甲酰基、-XR_c 与 X 至 Z, 但其限制

25

- 条件为 R_1 与 R_1'' 不为经烷基取代的芳基或杂芳基；
 R_2 选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_1 - C_3 烷基、卤代(C_1 - C_3)烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、氨基(C_1 - C_3)烷基与单与二(C_1 - C_6)烷基氨基；
 R_3 选自氢、羟基、氨基、卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_3 烷基、卤代(C_1 - C_3)烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、氨基(C_1 - C_3)烷基、羟基(C_1 - C_3)烷基、氰基(C_1 - C_3)烷基与单与二(C_1 - C_3)烷基氨基；
 R_3'' 选自氢、羟基、氨基、 C_1 - C_3 烷基、卤代(C_1 - C_3)烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、氨基(C_1 - C_3)烷基、羟基(C_1 - C_3)烷基、氰基(C_1 - C_3)烷基与单与二(C_1 - C_3)烷基氨基；
 R_1' 、 R_2' 与 R_3' 分别独立选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、卤代(C_1 - C_6)烷基与氨基(C_1 - C_6)烷基；
 Z_4 为 NR 或 CR_4 ；
 Z_5 为 NR 或 CR_5 ；
其中 Z_4 及 Z_5 不都为 NR；
 R_4 与 R_5 分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、氨基、单或二(C_1 - C_6 烃基)氨基、 C_1 - C_6 烃基、(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烃基、-O(C_3 - C_7 环烷基)、卤代(C_1 - C_6)烃基、-O(卤代(C_1 - C_6)烃基)、-O(C_1 - C_6 烃基)、 $S(O)_n$ (C_1 - C_6 烃基)与 4 至 7 元杂环烷基，
其中各烃基分别独立为直链、分支或环状，包含 0 或一个或多个双键或参键，且可视需要经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、 C_1 - C_4 烷氧基与单-与二(C_1 - C_4)烷基氨基，
及
其中各 C_3 - C_7 烃基杂环烷基可视需要经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代：卤素、氨基、羟基、酮基、氰基、 C_1 - C_4 烷氧基与单-与二(C_1 - C_4)烷基氨基；或
 R_5 ，与 R_1 或 R_1'' 组合形成 5-9 元杂环；
 R_A 在每种情况下，分别独立选自卤素、氰基、硝基、卤代(C_1 - C_6)烷基、卤代(C_1 - C_6)烷氧基、羟基、氨基、经 0-2 个 R_B 取代的 C_1 - C_6 烷基、经 0-2 个 R_B 取代的 C_2 - C_6 烯基、经 0-2 个 R_B 取代的 C_2 - C_6 炔基、经 0-2 个 R_B 取代的 C_3 - C_7 环烷基、经 0-2 个 R_B 取代的(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷基、

经 0-2 个 R_B 取代的 C_1-C_6 烷氧基、经 0-2 个 R_B 取代的 $-NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、各 C_1-C_6 烷基分别独立经 0-2 个 R_B 取代的 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-XR_c$ 与 Y ;

R_B 在每种情况下, 分别独立选自: 卤素、羟基、氰基、氨基、 C_1-C_4 烷基、 $-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_n(\text{烷基})$ 、卤代(C_1-C_4)烷基、卤代(C_1-C_4)烷氧基、 $CO(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $CONH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $CON(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-XR_c$ 与 Y ;

R_c 与 R_D , 其可相同或相异, 在每种情况下, 分别独立选自:

氢, 与

由 1 至 8 个碳原子组成的直链、分支或环状烷基(包括(环烷基)烷基), 该直链、分支或环状烷基包含 0 或一个或多个双键或参键, 该 1 至 8 个碳原子的各个可再经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代: 酮基、羟基、卤素、氰基、氨基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})C(=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHS(O)_n(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_n(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_nNH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_nN(C_1-C_6 \text{ 烷基})(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 与 Z ;

X 在每种情况下, 分别独立选自: $-O-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_D-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NR_D-$ 、 $-S(O)_nNH-$ 、 $-S(O)_nNR_D-$ 、 $-OC(=S)S-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NR_DC(=O)-$ 、 $-NHS(O)_n-$ 、 $-OSiH_2-$ 、 $-OSiH(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$ 、 $-OSi(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$ 与 $-NR_DS(O)_n-$;

Y 与 Z 在每种情况下, 分别独立选自: 3-至 7-元碳环或杂环基, 其是饱和、不饱和或芳香系, 其可再经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代: 卤素、酮基、羟基、氨基、氰基、 C_1-C_4 烷基、 $-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 与 $-S(O)_n(\text{烷基})$, 其中该 3-至 7-元杂环基包含一个或多个分别独立选自 N 、 O 与 S 中的杂原子, 其中接点为碳或氮; 及

n 在每种情况下, 分别独立选自 0、1 与 2。

某些较佳式 I-a 或式 I-b 化合物包括彼等其中 Z_4 与 Z_5 中至少一者不为 NR 的化合物。某些其它较佳式 I-a 或式 I-b 化合物包括彼等其中 Z_4 选自 N 与 CR_4 , 及 Z_5 选自 N 与 CR_5 的化合物。

某些较佳式 I-b 化合物包括彼等化合物中

Ar 选自苯基(其是经 R_A 单-、二-或三-取代)与 1-萘基、2-萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、呋喃基与三唑基, 其各可视需要经 R_A 单-、二-或三-取代; 及 R_1 与 R_1'' 选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷基、(苯并) C_3 - C_7 杂环烷基、(苯并) C_3 - C_9 杂环烷基、(苯并) C_3 - C_9 杂环烷基) C_1 - C_4 烷基与卤代(C_1 - C_6)烷基, 其各经 0、1、2 或 3 个分别独立选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷酰基、 C_1 - C_6 烷酰氧基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、N-(C_1 - C_6 烷酰基)-N-(C_0 - C_6 烷基)氨基、N-(C_1 - C_6 烷酰氧基)-N-(C_0 - C_6 烷基)氨基、N-(C_1 - C_6 烷氧基羰基)-N-(C_0 - C_6 烷基)氨基、 C_1 - C_6 烷基氨磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰氧基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、5 至 7 元杂芳基、5 至 7 元杂环烷基、单-与二-(C_1 - C_6)烷基氨基、N-(C_1 - C_6 烷酰基)-N-(C_0 - C_6 烷基)氨基、N-(C_1 - C_6 烷酰氧基)-N-(C_0 - C_6 烷基)氨基、N-(C_1 - C_6 烷氧基羰基)-N-(C_0 - C_6 烷基)氨基、单-与二-(C_1 - C_6)烷基氨甲酰基、-XRc 与 X 至 Z。

本文所采用术语"式 I"一般是指式 I-a 或式 I-b 与其副式化合物。

本发明尚包括以医疗有效量的至少一种本发明化合物治疗罹患某些病变的患者的方法。此等病变包括 CNS 病变, 特定言之情感性病变、焦虑症、与压力有关的病变、饮食异常与药物滥用。此等病变的患者可为人类或其它动物(较佳为哺乳动物), 如: 家庭宠物或畜养动物。较适合此等医疗目的的本发明化合物为彼等拮抗 CRF 与 CRF 受体(较佳为 CRF1 或次佳为 CRF2 受体)结合的化合物。化合物作为拮抗剂的能力可依下文中说明的 IC_{50} 值来评估。

根据另一方面, 本发明提供一种包含式 I 化合物或其医药上可接受的盐(该术语亦包括医药上可接受的溶剂合物)的医药组合物, 该组合物适用于治疗上述病变。本发明尚提供一种以有效量本发明化合物或组合物治疗上述病变的患者的方法。

此外, 本发明是有关以本发明化合物(特定言之有标记的本发明化合物)作为在细胞及组织中定位受体的探针, 及作为测定试验化合物的受体结合特性的标准物与试剂上的用途。

较佳的本发明杂芳基稠合的吡啶、吡嗪与嘧啶化合物具有良好活性，亦即在标准活体外 CRF 受体结合性分析法中，如：下文中实例 51 所示分析法中，其最高抑制浓度的一半值(IC₅₀)低于 1 毫摩尔浓度。特佳的本发明经取代的杂芳基稠合的吡啶、吡嗪与嘧啶化合物的 IC₅₀ 为约 1 微摩尔浓度或以下，亦更佳为 IC₅₀ 约 100 奈摩尔浓度或以下，甚至更佳为 IC₅₀ 约 10 奈摩尔浓度或以下。某些特佳本发明化合物在此等指定的标准活体外 CRF 受体结合性分析法中的 IC₅₀ 为 1 奈摩尔浓度或以下。

10 实施方式

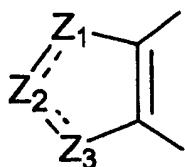
除了上述式 I-a 化合物外，本发明尚有关式 I 化合物与其医药上可接受的盐，其中：

R 为氧或不存在；

Ar 选自：

- 15 苯基(其是经 R_A 单-、二-或三-取代)与 1-萘基、2-萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、呋喃基与三唑基，其各可视需要经 R_A 单-、二-或三-取代；

如下式基团：



- 20 代表包括 0 或 1 个杂原子的饱和、不饱和或芳香环系，其中：

Z₁ 为 CR₁ 或 CR₁R₁'；

Z₂ 为氮、氧、硫、CR₂、CR₂R₂'或 NR₂''；

Z₃ 为氮、氧、硫、亚砷、砷、CR₃ 或 CR₃R₃'；

- 25 R₁ 选自

i) 卤素、羟基、氰基、氨基、C₁-C₁₀ 烷基、-O(C₁-C₆ 烷基)、单或二(C₁-C₆ 烷基)氨基、(C₃-C₇ 烷基)C₁-C₄ 烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、-O(卤代(C₁-C₆)烷基)与 S(O)_n(C₁-C₆ 烷基)、-O(C₃-C₇ 环烷基) C₁-C₄ 烷基与 S(O)_n(C₁-C₆

烷基),

其中各烷基分别独立为直链、分支或环状, 包含 0 或一个或多个双键或参键且可视需要经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、C₁-C₄ 烷氧基、与单或二(C₁-C₄) 烷基氨基,

与

其中各 C₃-C₇ 环烷基可视需要经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代: 卤素、氨基、羟基、酮基、氰基、C₁-C₄ 烷氧基与单或二(C₁-C₄) 烷基氨基, 及

- 10 ii) 苯基(其是经 R_A 单-、二或三取代)、1-萘基、2-萘基、吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、呋喃基与三唑基, 其各可视需要经 R_A 单-、二-或三-取代;

R₂ 与 R₃ 分别独立选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁-C₃ 烷基、卤代(C₁-C₃) 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、氨基(C₁-C₃) 烷基与单与二(C₁-C₆) 烷基氨基;

R₁'、R₂'与 R₃'分别独立选自氢、卤素、C₁-C₆ 烷基、卤代(C₁-C₆) 烷基与氨基(C₁-C₆) 烷基;

R₂"选自氢、C₁-C₆ 烷基、卤代(C₁-C₆) 烷基与氨基(C₁-C₆) 烷基;

20 Z₄ 为 NR 或 CR₄;

Z₅ 为 NR 或 CR₅;

R₄ 与 R₅ 分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、氨基、单或二(C₁-C₆ 烃基)氨基、C₁-C₆ 烃基、(C₃-C₇ 环烃基)C₀-C₄ 烃基、-O(C₃-C₇ 环烃基)、卤代(C₁-C₆) 烃基、-O(卤代(C₁-C₆) 烃基)、-O(C₁-C₆ 烃基)、S(O)_n(C₁-C₆ 烃基), 其中各烃基分别独立为直链、分支或环状, 包含 0 或一个或多个双键或参键, 且可视需要经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、C₁-C₄ 烷氧基与单-与二(C₁-C₄) 烷基氨基, 及

其中各 C₃-C₇ 烃基可视需要经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代: 卤素、氨基、羟基、酮基、氰基、C₁-C₄ 烷氧基与单-与二(C₁-C₄) 烷基氨基;

R_A 在每种情况下, 分别独立选自卤素、氰基、硝基、卤代(C_1-C_6)烷基、
 卤代(C_1-C_6)烷氧基、羟基、氨基、经 0 至 2 个 R_B 取代的 C_1-C_6 烷基、
 经 0 至 2 个 R_B 取代的 C_2-C_6 烯基、经 0 至 2 个 R_B 取代的 C_2-C_6 炔基、
 经 0 至 2 个 R_B 取代的 C_3-C_7 环烷基、经 0 至 2 个 R_B 取代的(C_3-C_7 环烷
 5 基) C_1-C_4 烷基、经 0 至 2 个 R_B 取代的 C_1-C_6 烷氧基、经 0 至 2 个 R_B 取
 代的-NH(C_1-C_6 烷基)、各 C_1-C_6 烷基分别独立经 0 至 2 个 R_B 取代的
 -N(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)、-XR_c 与 Y;

R_B 在每种情况下, 分别独立选自: 卤素、羟基、氰基、氨基、 C_1-C_4
 烷基、-O(C_1-C_4 烷基)、-NH(C_1-C_4 烷基)、-N(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)、
 10 -S(O)_n(烷基)、卤代(C_1-C_4)烷基、卤代(C_1-C_4)烷氧基、CO(C_1-C_4 烷基)、
 CONH(C_1-C_4 烷基)、CON(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)、-XR_c 与 Y;

R_C 与 R_D , 其可相同或相异, 在每种情况下, 分别独立选自:

氢, 与由 1 至 8 个碳原子组成的直链、分支或环状烷基(包括(环烷
 基)烷基), 该直链、分支或环状烷基包含 0 或一个或多个双键或参键,
 15 该 1 至 8 个碳原子的各个可再经一个或多个分别独立选自下列的取代
 基取代: 酮基、羟基、卤素、氰基、氨基、 C_1-C_6 烷氧基、-NH(C_1-C_6
 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)、-NHC(=O)(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6
 烷基)C(=O)(C_1-C_6 烷基)、-NHS(O)_n(C_1-C_6 烷基)、-S(O)_n(C_1-C_6 烷基)、
 -S(O)_nNH(C_1-C_6 烷基)、-S(O)_nN(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)与 Z;

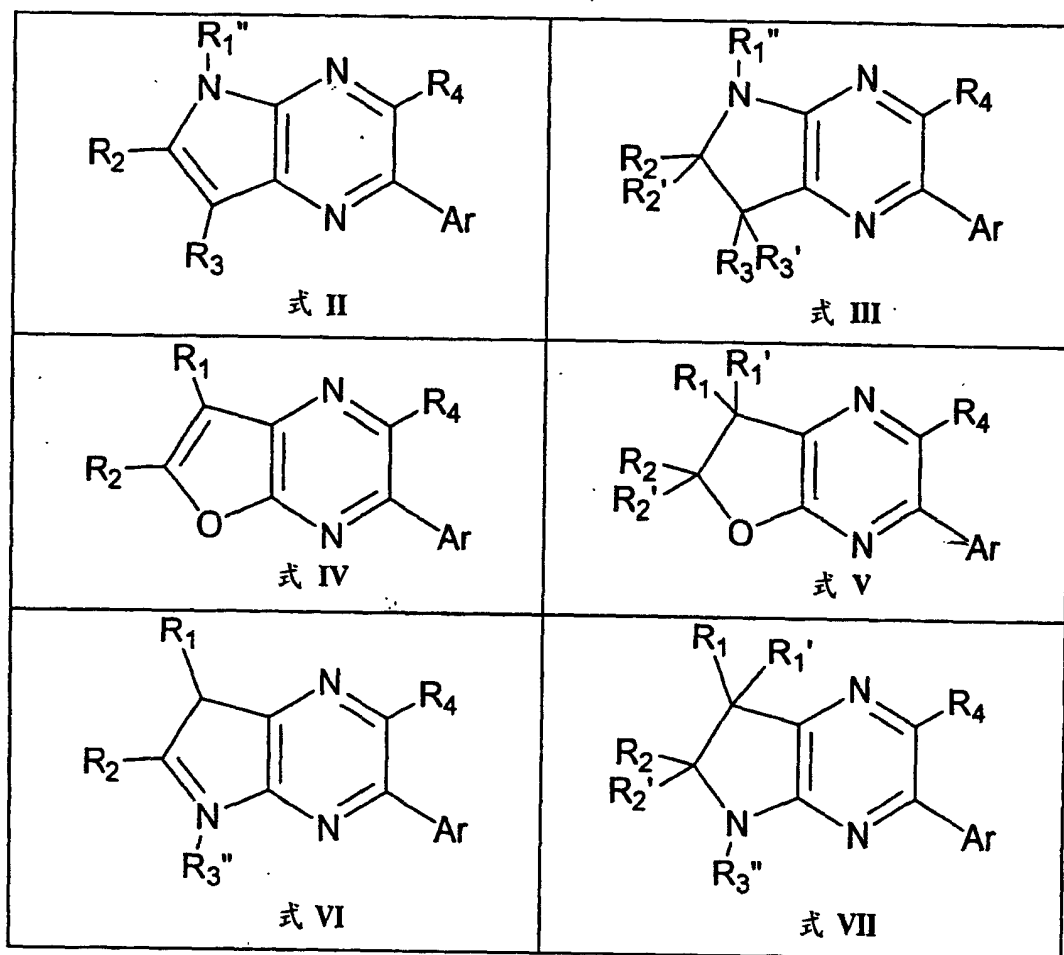
20 X 在每种情况下, 分别独立选自: -CH₂-、-CHR_D-、-O-、-C(=O)-、
 -C(=O)O-、-S(O)_n-、-NH-、-NR_D-、-C(=O)NH-、-C(=O)NR_D-、-S(O)_nNH-、
 -S(O)_nNR_D-、-OC(=S)S-、-NHC(=O)-、-NR_DC(=O)-、-NHS(O)_n-、-OSiH₂-、
 -OSiH(C_1-C_4 烷基)-、-OSi(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)-与-NR_DS(O)_n-;

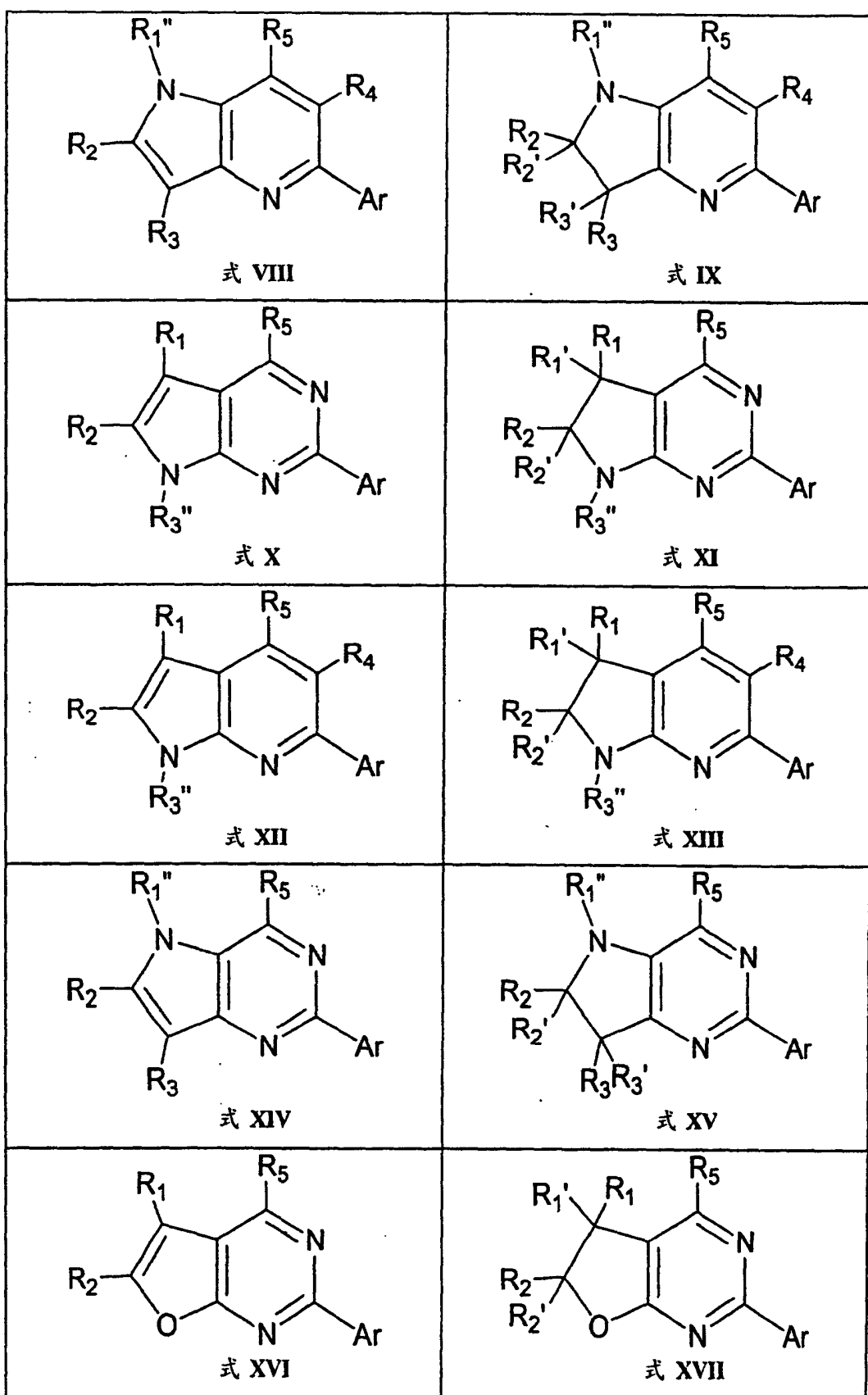
Y 与 Z 在每种情况下, 分别独立选自: 3-至 7-元碳环或杂环基, 其是饱
 25 和、不饱和或芳香系, 其可再经一个或多个分别独立选自下列的取代
 基取代: 卤素、酮基、羟基、氨基、氰基、 C_1-C_4 烷基、-O(C_1-C_4 烷基)、
 -NH(C_1-C_4 烷基)、-N(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)与-S(O)_n(烷基), 其中该 3-
 至 7-元杂环基包含一个或多个分别独立选自 N、O 与 S 中的杂原子,
 其中接点为碳或氮; 及

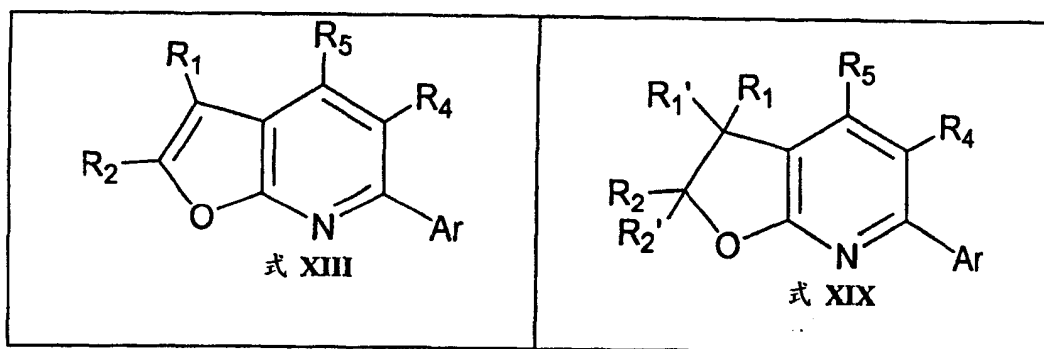
30 n 在每种情况下, 分别独立选自 0、1 与 2。此等化合物称为式 I-c 化合
 物。

某些较佳式 I-c 化合物包括彼等其中 Z_4 与 Z_5 中至少一者不为 NR 的化合物。某些其它较佳式 I-c 化合物包括彼等其中 Z_4 选自 N 与 CR_4 , Z_5 选自 N 与 CR_5 的化合物。

本发明特别具体实施例中包括如下式化合物：







式 II 至式 XIX 中各化合物及其盐中, R_1 、 R_1' 、 R_1'' 、 R_2 、 R_2' 、 R_2'' 、 R_3 、 R_3' 、 R_3'' 、 R_4 、 R_5 与 Ar 为如上述式 I, 或较佳者如式 I-a、I-b 或 I-c 的定义。

5 更佳者,

R_1 、 R_1' 与 R_1'' 如式 I-a、I-b 或 I-c 的定义;

R_2' 与 R_3' 为氢;

R_2 (或 R_2'')选自氢、甲基与乙基;

R_3 (或 R_3'')选自氢与 C_1 - C_6 烷基(或更较佳为当 Z_1 为 NR_1'' 或当 Z_3 为 NR_3''

10 时, R_3 或 R_3'' 为 C_1 - C_3 烷基);

R_4 与 R_5 分别独立选自氢、卤素、氰基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基、(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷基、(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷氧基、单与二(C_1 - C_6 烷基)氨基、氨基(C_1 - C_6)烷基、单与二(C_1 - C_6 烷基)氨基(C_1 - C_6)烷基、卤代(C_1 - C_6)烷基与卤代(C_1 - C_6)烷氧基; 及

15 Ar 选自: 苯基、吡啶基与嘧啶基, 其各经分别独立选自下列的取代基单-、二或三取代: 卤素、氰基、硝基、卤代(C_1 - C_6)烷基、卤代(C_1 - C_6)烷氧基、羟基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、单-与二(C_1 - C_6 烷基)氨基、氨基(C_1 - C_6)烷基及单-与二(C_1 - C_6 烷基)氨基, 其中在 Ar 中, 如

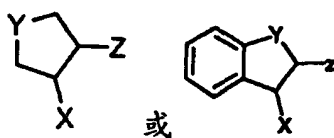
20 式 II 至式 XX 所示 Ar 的附接点的至少一个邻位经取代。

某些包含上述 R_1 或 R_1'' 基团的较佳式 I 化合物(例如: I-a 与 I-b)与其多种不同副式中, R_1 或 R_1'' 残基为选自 C_1 - C_{10} 烷基与(C_3 - C_7 环烷基) C_0 - C_4 烷基, 其各经 0 或一个或多个分别独立选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、 C_1 - C_4 烷氧基与单-与二-(C_1 - C_4)

25 烷基氨基。

- 某些包含上述 R_1 或 R_1'' 基团的其它较佳式 I 化合物(例如: I-a 与 I-b) 与其多种不同副式中, R_1 或 R_1'' 基团残基选自 C_{3-9} 杂环烷基与 $(C_{3-9}$ 杂环烷基) C_{1-4} 烷基, 其各经 0-4 个选自下列的取代基取代: 卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、 $(C_1$ - $C_6)$ 卤代烷基、 $(C_1$ - $C_6)$ 卤烷氧基、单-与二- $(C_1$ - $C_6)$ 烷基氨基、-XRc。某些较佳 C_{3-9} 杂环烷基与 $(C_{3-9}$ 杂环烷基) C_{1-4} 烷基包括彼等选自下列者: 四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基[2.2.1]-氮杂双环、[2.2.2]-氮杂双环、[3.3.1]-氮杂双环、奎宁环基、吡丁啉基、吡丁啉酮基、羟基吡啶基、二氢咪唑基与吡咯啉酮基, 其各经 0 至 2 个分别独立选自下列的取代基取代: (i) 卤素、羟基、氨基、氰基, 或(ii) C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基与单-与二- $(C_1$ - $C_4)$ 烷基氨基, 其各经 0 或 1 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、 C_{1-2} 烷氧基或 C_{3-9} 杂环烷基。

- 某些其它较佳式 I 化合物(例如: I-a 或 I-b)与式 II 至 XIX 化合物包括彼等化合物中, R_1 或 R_1'' 选自 3-戊基、2-丁基、1-甲氧基-丁-2-基、1-二甲基氨基-丁-2-基、3-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-1-基, 与如下式基团:

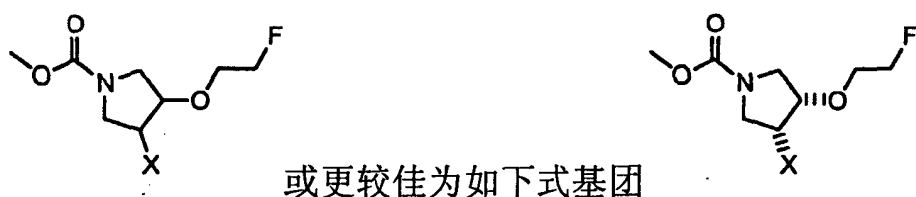


其中 X 为与咪唑环上氮的附接点,

- Y 选自 CH_2 、O、S、S(O)、 SO_2 、 NC_1 - C_8 烷基(包括直链与分支烷基)、 NC_1 - C_6 卤代烷基、 NC_3 - C_8 环烷基、 $NC(O)C_1$ - C_8 烷基(包括直链与分支烷基)、 $NC(O)C_1$ - C_6 卤代烷基、 $NC(O)C_3$ - C_8 环烷基、N-苯甲酰基、N-苄基、 $NCOOC_1$ - C_8 烷基(包括直链与分支烷基)、 $NCOOC_1$ - C_6 卤代烷基、 $NCOOC_3$ - C_8 环烷基, 及
- Z 选自氢、羟基、氨基、 NC_1 - C_8 烷基(包括直链与分支烷基)、 NHC_1 - C_6 卤代烷基、 NHC_3 - C_8 环烷基、 $NHC(O)C_1$ - C_8 烷基(包括直链与分支烷基)、 $NHC(O)C_1$ - C_6 卤代烷基、 $NHC(O)C_3$ - C_8 环烷基、NH-苯甲酰基、NH-苄基、 $NHCOOC_1$ - C_8 烷基(包括直链与分支烷基)、 $NHCOOC_1$ - C_6 卤代烷基、 $NHCOOC_3$ - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基(包括直链与分支烷氧基)、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_3 - C_8 环烷氧基、 $OC(O)C_1$ - C_8 烷基(包括直链与分支烷基)、

- OC(O) C₁-C₆ 卤代烷基、OC(O)C₃-C₈ 环烷基、苯甲酰氧基、苄氧基、OCONHC₁-C₈ 烷基(包括直链与分支烷基)、OCONHC₁-C₆ 卤代烷基、OCONHC₃-C₈ 环烷基、C₁-C₈ 烷硫基(包括直链与分支烷基)、C₁-C₆ 卤烷硫基、C₃-C₈ 环烷硫基、S(O) C₁-C₈ 烷基(包括直链与分支烷基)、
- 5 S(O)C₁-C₆ 卤代烷基、S(O)C₃-C₈ 环烷基、SO₂C₁-C₈ 烷基(包括直链与分支烷基)、SO₂C₁-C₆ 卤代烷基、SO₂C₃-C₈ 环烷基。

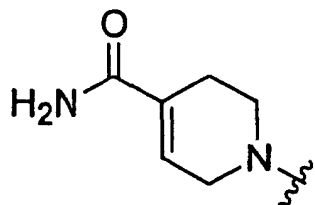
另一方面, 较佳式 I 化合物(例如: I-a 或 I-b)与式 II 至 XIX 化合物包括彼等化合物式中, R₁ 或 R₁"选自:



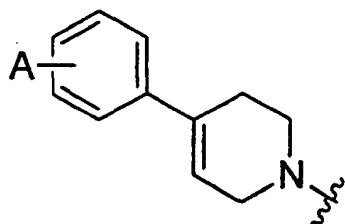
- 10 其中 X 为咪唑环上氮的接点。

特别佳 R₁ 基团示于下文实例 1 中 R₂₂-列表中, 特别佳 R₁" 基团亦示于实例 1 的 R₁₂-列表中。

其它较佳 R₁ 基团包括如下式基团

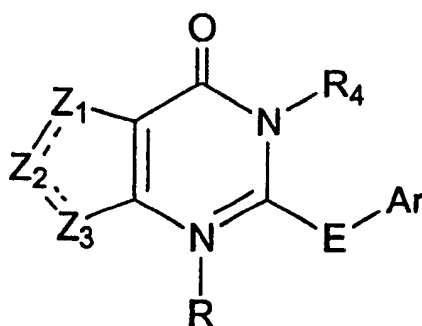


- 15 与如下式基团



其中 A 代表至多 3 个分别独立选自下列的基团: 氢、卤素、烷基与烷氧基。

本发明另一项具体实施例是有关式 XX 化合物



式 XX

或其医药上可接受的盐，其中：

E 为单键、O、S(O)_m、NR₁₀ 或 CR₁₀R₁₁；

5 R₁₀ 与 R₁₁ 分别独立为氢或 C₁-C₄ 烷基；

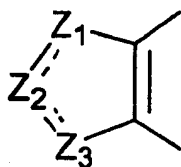
m 为 0、1 或 2；

Ar 选自：

10 苯基(其是经单-、二-或三-取代)、1-萘基与 2-萘基(其各可视需要经单-、二-或三-取代)，与可视需要经单-、二-或三-取代的杂芳基，该杂芳基具有 1 至 3 个环，各环中具有 5 至 7 个环元，且其中至少一个环中具有 1 至约 3 个分别独立选自 N、O 与 S 中的杂原子；

R 为氧或不存在；

如下式基团：



15 代表包含 0 或 1 个杂原子的饱和、不饱和或芳香系 5-元环系，其中：

Z₁ 为 CR₁、CR₁R₁' 或 NR₁'；

Z₂ 为氮、氧、硫、CR₂、CR₂R₂' 或 NR₂'，

Z₃ 为氮、氧、硫、亚砷、砷、CR₃、CR₃R₃' 或 NR₃'；

20 R₁ 选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、可视需要经取代的烷基、可视需要经取代的烯基、可视需要经取代的炔基、可视需要经取代的烷氧基、可视需要经取代的单或二烷基氨基、可视需要经取代的(环烷基)烷基、可视需要经取代的环烷基、可视需要经取代的杂环烷基、可视需要经取代的烷硫基、可视需要经取代的烷基亚磺酰基、可视需要经

取代的烷基磺酰基、可视需要经取代的单或二烷基甲酰胺、可视需要经取代的碳环系芳基与可视需要经取代的杂芳基，该可视需要经取代的杂芳基具有 1 至 3 个环，各环中具有 5 至 7 个环元且其中至少一个环具有 1 至约 3 个选自 N、O 与 S 中的杂原子；

- 5 R_1 选自可视需要经取代的烷基、可视需要经取代的烯基、可视需要经取代的炔基、可视需要经取代的(环烷基)烷基、可视需要经取代的环烷基、可视需要经取代的杂环烷基、可视需要经取代的(杂环烷基)烷基、可视需要经取代的碳环系芳基与可视需要经取代的杂芳基，该可视需要经取代的杂芳基具有 1 至 3 个环，各环中具有 5 至 7 个环元，且其中至少一个环具有 1 至约 3 个选自 N、O 与 S 中的杂原子；

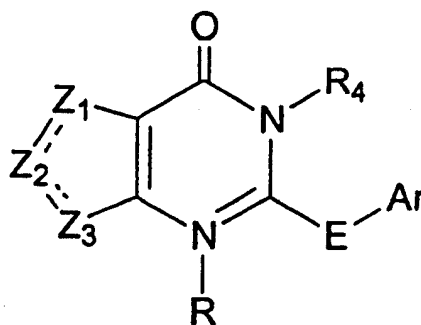
R_2 与 R_3 分别独立选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、烷氧基、氨基烷基与单与二烷基氨基；

R_1' 、 R_2' 与 R_3' 分别独立选自氢、卤素、烷基、卤代烷基与氨基烷基；

R_2'' 与 R_3'' 分别独立选自氢、烷基、卤代烷基与氨基烷基；及

- 15 R_4 为氢、烷基、氨基烷基与卤代烷基。

本发明某些其它较佳化合物与其医药上可接受的盐包括彼等式 XX 化合物：



式 XX

- 20 或其医药上可接受的盐，其中：

E 为单键、O、 $S(O)_m$ 、 NR_{10} 或 $CR_{10}R_{11}$ ；

R_{10} 与 R_{11} 分别独立为氢或 C_1 - C_4 烷基；

m 为 0、1 或 2；

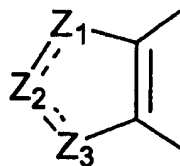
R 为氧或不存在；

- 25 Ar 选自：

苯基(其是经单-、二-或三-取代)、1-萘基与 2-萘基(其各可视需要经单-、

二-或三-取代), 与可视需要经单-、二-或三-取代的杂芳基, 该杂芳基具有 1 至 3 个环, 各环中具有 5 至 7 个环元, 且其中至少一个环中具有 1 至约 3 个分别独立选自 N、O 与 S 中的杂原子;

如下式基团:



5

代表包含 0 或 1 个杂原子的饱和、不饱和或芳香系 5-元环系, 其中:

Z_1 为 CR_1 、 CR_1R_1' 或 NR_1'' ;

Z_2 为氮、氧、硫、 CR_2 、 CR_2R_2' 或 NR_2'' ,

Z_3 为氮、氧、硫、亚砷、砷、 CR_3 、 CR_3R_3' 或 NR_3'' ;

10 R_1 选自

i) 卤素、羟基、氰基、氨基、 C_1 - C_{10} 烷基、 $-O(C_1$ - C_6 烷基)、单或二(C_1 - C_6 烷基)氨基、(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷基、卤代(C_1 - C_6)烷基、 $-O$ (卤代(C_1 - C_6)烷基)与 $S(O)_n(C_1$ - C_6 烷基)、 $-O(C_3$ - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷基、 C_{3-9} 杂环烷基、(C_{3-9} 杂环烷基) C_1 - C_4 烷基与 $S(O)_n(C_1$ - C_6 烷基), 其中各烷基分别独立为

15 直链、分支或环状, 包含 0 或一个或多个双键或参键,

其中各杂环烷基具有 1 或 2 选自 N、O 或 S 中的环杂原子, 且接点为碳或氮; 及

其中各烷基、杂环烷基或环烷基可视需要经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、 C_1 - C_6 烷

20 基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷酰基、 C_1 - C_6 烷酰氧基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 N -(C_1 - C_6 烷酰基)- N -(C_0 - C_6 烷基)氨基、 N -(C_1 - C_6 烷酰氧基)- N -(C_0 - C_6 烷基)氨基、 N -(C_1 - C_6 烷氧基羰基)- N -(C_0 - C_6 烷基)氨基、 C_1 - C_6 烷基氨磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰氧基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、5 至 7 元杂芳基、

25 5 至 7 元杂环烷基、单-与二-(C_1 - C_6)烷基氨基、 N -(C_1 - C_6 烷酰基)- N -(C_0 - C_6 烷基)氨基、 N -(C_1 - C_6 烷酰氧基)- N -(C_0 - C_6 烷基)氨基、 N -(C_1 - C_6 烷氧基羰基)- N -(C_0 - C_6 烷基)氨基、单-与二-(C_1 - C_6)烷基氨甲酰基、 $-XRC$ 与 X 至 Z , 及

- ii) 苯基(其是经 R_A 单-、二-或三-取代)、1-萘基、2-萘基、吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、呋喃基与三唑基，其各可视需要经 R_A 单-、二-或三-取代；
- 5 R_1 "选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷基、 C_{3-9} 杂环烷基、(C_{3-9} 杂环烷基) C_1 - C_4 烷基与卤代(C_1 - C_6)烷基，其各经 0 或多个分别独立选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷酰基、 C_1 - C_6 烷酰氧基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、N-(C_1 - C_6 烷酰基)-N-(C_0 - C_6 烷基)氨基、N-(C_1 - C_6 烷酰氧基)-N-(C_0 - C_6 烷基)氨基、N-(C_1 - C_6 烷氧基羰基)-N-(C_0 - C_6 烷基)氨基、 C_1 - C_6 烷基氨磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰氧基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、5 至 7 元杂芳基、5 至 7 元杂环烷基、单-与二-(C_1 - C_6)烷基氨基、N-(C_1 - C_6 烷酰基)-N-(C_0 - C_6 烷基)氨基、N-(C_1 - C_6 烷酰氧基)-N-(C_0 - C_6 烷基)氨基、N-(C_1 - C_6 烷氧基羰基)-N-(C_0 - C_6 烷基)氨基、单-与二-(C_1 - C_6)烷基氨甲酰基、-XRc 与 X 至 Z；
- 10 R_2 与 R_3 分别独立选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_1 - C_6 烷基、卤代(C_1 - C_6)烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、氨基(C_1 - C_6)烷基、与单与二(C_1 - C_6)烷基氨基；
- 15 R_2' 与 R_3' 分别独立选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、卤代(C_1 - C_6)烷基与氨基(C_1 - C_6)烷基；
- R_2'' 与 R_3'' 分别独立选自氢、 C_1 - C_6 烷基、卤代(C_1 - C_6)烷基与氨基(C_1 - C_6)烷基；
- R_4 为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基与 C_1 - C_6 卤代烷基；
- 25 R_A 在每种情况下，分别独立选自卤素、氰基、硝基、卤代(C_1 - C_6)烷基、卤代(C_1 - C_6)烷氧基、羟基、氨基、经 0 至 2 个 R_B 取代的 C_1 - C_6 烷基、经 0 至 2 个 R_B 取代的 C_2 - C_6 烯基、经 0 至 2 个 R_B 取代的 C_2 - C_6 炔基、经 0 至 2 个 R_B 取代的 C_3 - C_7 环烷基、经 0 至 2 个 R_B 取代的(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烷基、经 0 至 2 个 R_B 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、经 0 至 2 个 R_B 取代的-NH(C_1 - C_6 烷基)、各 C_1 - C_6 烷基分别独立经 0 至 2 个 R_B 取代的-N(C_1 - C_6 烷基)(C_1 - C_6 烷基)、-XRc 与 Y；
- 30

R_B 在每种情况下, 分别独立选自: 卤素、羟基、氰基、氨基、 C_1 - C_4 烷基、 $-O(C_1$ - C_4 烷基)、 $-NH(C_1$ - C_4 烷基)、 $-N(C_1$ - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、 $-S(O)_n$ (烷基)、卤代(C_1 - C_4 烷基)、卤代(C_1 - C_4 烷基)烷基、 $CO(C_1$ - C_4 烷基)、 $CONH(C_1$ - C_4 烷基)、 $CON(C_1$ - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、 $-XR_c$ 与 Y ;

- 5 R_C 与 R_D , 其可相同或相异, 在每种情况下, 分别独立选自:

氢, 与

由 1 至 8 个碳原子组成的直链、分支或环状烷基(包括(环烷基)烷基), 该直链、分支或环状烷基包含 0 或一个或多个双键或参键, 该 1 至 8 个碳原子的各个可再经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代:

- 10 酮基、羟基、卤素、氰基、氨基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基)(C_1 - C_6 烷基)、 $-NHC(=O)(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $C(=O)(C_1$ - C_6 烷基)、 $-NHS(O)_n(C_1$ - C_6 烷基)、 $-S(O)_n(C_1$ - C_6 烷基)、 $-S(O)_nNH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-S(O)_nN(C_1$ - C_6 烷基)(C_1 - C_6 烷基)与 Z ;

X 在每种情况下, 分别独立选自: $-CH_2-$ 、 $-CHR_D-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、

- 15 $-C(=O)O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_D-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NR_D-$ 、 $-S(O)_nNH-$ 、 $-S(O)_nNR_D-$ 、 $-OC(=S)S-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NR_DC(=O)-$ 、 $-NHS(O)_n-$ 、 $-OSiH_2-$ 、 $-OSiH(C_1$ - C_4 烷基)-、 $-OSi(C_1$ - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)-与 $-NR_DS(O)_n-$;

Y 与 Z 在每种情况下, 分别独立选自: 3-至 7-元碳环或杂环基, 其是饱和、不饱和或芳香系, 其可再经一个或多个分别独立选自下列的取代

- 20 基取代: 卤素、酮基、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 $-O(C_1$ - C_4 烷基)、 $-C(O)(C_1$ - C_4 烷基)、 $-NH(C_1$ - C_4 烷基)、 $-N(C_1$ - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)与 $-S(O)_n$ (烷基),

其中该 3-至 7-元杂环基包含一个或多个分别独立选自 N 、 O 与 S 中的杂原子, 其中接点为碳或氮; 及

- 25 n 在每种情况下, 分别独立选自 0、1 与 2。

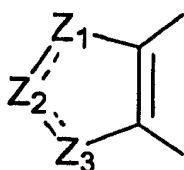
较佳式 XX 化合物与其医药上可接受的盐为彼等式中:

Ar 选自:

苯基(其是经 R_A 单-、二-或三-取代)与 1-萘基、2-萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、

- 30 呋喃基与三唑基, 其各可视需要经 R_A 单-、二-或三-取代;

如下式基团:



代表包括 0 或 1 个杂原子的饱和、不饱和或芳香环系，
其中：

Z_1 为 CR_1 、 CR_1R_1' 或 NR_1'' ；

5 Z_2 为氮、氧、硫、 CR_2 、 CR_2R_2' 或 NR_2'' ；

Z_3 为氮、氧、硫、亚砷、砷、 CR_3 、 CR_3R_3' 或 NR_3'' ；

R_1 选自

- i) 卤素、羟基、氰基、氨基、 C_1 - C_{10} 烃基、 $-O(C_1$ - C_6 烃基)、单或二(C_1 - C_6 烃基)氨基、(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烃基、卤代(C_1 - C_6)烃基、 $-O$ (卤代(C_1 - C_6) 10 烃基)与 $S(O)_n(C_1$ - C_6 烃基)、 $-O(C_3$ - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烃基与 $S(O)_n(C_1$ - C_6 烃基)，

其中各烃基分别独立为直链、分支或环状，包含 0 或一个或多个双键或参键，且可视需要经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代：

- 卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、 C_1 - C_4 烷氧基与单或二(C_1 - C_4)烷基氨基，及 15

其中各 C_3 - C_7 环烷基可视需要经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代：卤素、氨基、羟基、酮基、氰基、 C_1 - C_4 烷氧基与单或二(C_1 - C_4) 烷基氨基，

与

- 20 ii) 苯基(其是经 R_A 单-、二-或三-取代)与 1-萘基、2-萘基、吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、呋喃基与三唑基，其各可视需要经 R_A 单-、二-或三取代；

R_1'' 选自

- 25 C_1 - C_{10} 烃基、(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_4 烃基、卤代(C_1 - C_6)烃基，

其中各烃基分别独立为直链、分支或环状，包含 0 或一个或多个双键或参键，且可视需要经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代：

卤素、羟基、氨基、酮基、氰基、 C_1 - C_4 烷氧基与单或二(C_1 - C_4)烷基氨基

基,

与

其中各 C_3-C_7 环烷基可视需要经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代: 卤素、氨基、羟基、酮基、氰基、 C_1-C_4 烷氧基与单或二(C_1-C_4)

5 烷基氨基,

及

ii) 苯基(其是经 R_A 单-、二-或三-取代)与 1-萘基、2-萘基、吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、呋喃基与三唑基, 其各可视需要经 R_A 单

10 -、二-或三取代;

R_2 与 R_3 分别独立选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷基、卤代(C_1-C_6)烷基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基(C_1-C_6)烷基与单与二(C_1-C_6)烷基氨基;

R_2' 与 R_3' 分别独立选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、卤代(C_1-C_6)烷基与氨基(C_1-C_6)烷基;

R_2'' 与 R_3'' 分别独立选自氢、 C_1-C_6 烷基、卤代(C_1-C_6)烷基与氨基(C_1-C_6)烷基;

R_4 为氢或 C_1-C_6 烷基;

R_A 在每种情况下, 分别独立选自卤素、氰基、硝基、卤代(C_1-C_6)烷基、卤代(C_1-C_6)烷氧基、羟基、氨基、经 0 至 2 个 R_B 取代的 C_1-C_6 烷基、经 0 至 2 个 R_B 取代的 C_2-C_6 烯基、经 0 至 2 个 R_B 取代的 C_2-C_6 炔基、经 0 至 2 个 R_B 取代的 C_3-C_7 环烷基、经 0 至 2 个 R_B 取代的(C_3-C_7 环烷基) C_1-C_4 烷基、经 0 至 2 个 R_B 取代的 C_1-C_6 烷氧基、经 0 至 2 个 R_B 取代的-NH(C_1-C_6 烷基)、各 C_1-C_6 烷基分别独立经 0 至 2 个 R_B 取代的

25 -N(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_6 烷基)、-XRc 与 Y;
 R_B 在每种情况下, 分别独立选自: 卤素、羟基、氰基、氨基、 C_1-C_4 烷基、-O(C_1-C_4 烷基)、-NH(C_1-C_4 烷基)、-N(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)、-S(O) $_n$ (烷基)、卤代(C_1-C_4)烷基、卤代(C_1-C_4)烷氧基、CO(C_1-C_4 烷基)、CONH(C_1-C_4 烷基)、CON(C_1-C_4 烷基)(C_1-C_4 烷基)、-XRc 与 Y;

30 R_C 与 R_D , 其可相同或相异, 在每种情况下, 分别独立选自:

氢, 与

由 1 至 8 个碳原子组成的直链、分支或环状烷基(包括(环烷基)烷基),
该直链、分支或环状烷基包含 0 或一个或多个双键或参键, 该 1 至 8
个碳原子的各个可再经一个或多个分别独立选自下列的取代基取代:

- 酮基、羟基、卤素、氰基、氨基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6$
5 $\text{烷基})(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})C(=O)(C_1-C_6$
 $\text{烷基})$ 、 $-NHS(O)_n(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_n(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_nNH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$
 $-S(O)_nN(C_1-C_6 \text{ 烷基})(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 与 Z;

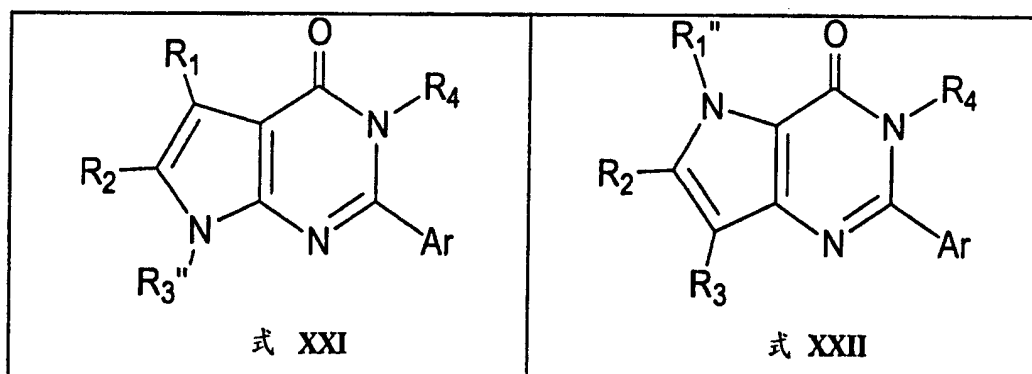
- X 在每种情况下, 分别独立选自: $-CH_2-$ 、 $-CHR_D-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、
 $-C(=O)O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_D-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NR_D-$ 、 $-S(O)_nNH-$ 、
10 $-S(O)-NR_D-$ 、 $-OC(=S)S-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NR_DC(=O)-$ 、 $-NHS(O)_n-$ 、 $-OSiH_2-$ 、
 $-OSiH(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$ 、 $-OSi(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$ 与 $-NR_DS(O)_n-$;

- Y 与 Z 在每种情况下, 分别独立选自: 3-至 7-元碳环或杂环基, 其是饱和、
不饱和或芳香系, 其可再经一个或多个分别独立选自下列的取代
基取代: 卤素、酮基、羟基、氨基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 $-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、
15 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 与 $-S(O)_n(\text{烷基})$,

其中该 3-至 7-元杂环基包含一个或多个分别独立选自 N、O 与 S 中的
杂原子, 其中接点为碳或氮; 及

n 在每种情况下, 分别独立选自 0、1 与 2。此等化合物称为式 XXA 化
合物。

- 20 本发明特定言之是有关如下式化合物与其盐:



较佳式 XXI 与式 XXII 化合物与其盐中:

R_1 或 R_1'' 如式 XX 的定义, 或较佳如式 XXA 的定义。

R_2 选自氢、甲基与乙基;

- 25 R_3 选自氢与 C_1 - C_6 烷基; 及

- Ar 选自：苯基、吡啶基，其是经分别独立选自下列的取代基单-、二-或三取代：卤素、氰基、硝基、卤代(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷氧基、羟基、氨基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₇环烷基、(C₃-C₇环烷基) C₁-C₄烷基、C₁-C₆烷氧基、单-与二(C₁-C₆烷基)氨基、氨基(C₁-C₆)
- 5 烷基与单-与二(C₁-C₆烷基)氨基，其中在 Ar 中，至少一个与式 XXI 或 XXII 中 Ar 的接点的邻位位置经取代。

本发明化合物适用于治疗多种病症，包括情感性病变、焦虑症病变、压力病变、饮食异常与药物上瘾。

- 情感性病变包括所有型式的抑郁症、躁郁症、循环精神病与轻郁
- 10 症。

焦虑症病变包括普遍化焦虑症病变、恐慌症、恐惧症与强迫观念与强迫症。

- 与压力有关的病变包括创伤后压力病变、出血压力、压力诱发的精神病发作、身心侏儒症、压力头痛、压力诱发的免疫系统病变，如：
- 15 压力诱发的发烧及与压力有关的睡眠异常。

饮食异常包括神经性厌食症及贪食症与肥胖。

- CRF 受体的调节剂亦适用于治疗(例如：症状治疗)多种神经病变，包括核上麻痹、AIDS 相关痴呆症、多发性梗塞痴呆、神经退化性病变如：阿兹海默氏症、巴金森氏症与亨丁顿氏症、头部创伤、脊柱创伤、
- 20 缺血性神经元伤害、脊萎缩性侧索硬化、疼痛感受异常如：纤维肌痛与癫痫。

- 此外，式 I 化合物适用为 CRF 受体的调节剂，用于治疗(例如：症状治疗)多种胃肠、心血管、荷尔蒙、自体免疫与发炎病症。此等病症包括肠躁症、溃疡、克隆氏症、结肠痉挛(Crohn's disease)、下痢、
- 25 手术后肠塞绞痛及与心理病理紊乱或压力有关的结肠过度敏感、高血压、心跳过快、充血性心脏衰竭、不孕、甲状腺功能正常的患病症候群、类风湿关节炎与骨关节炎所引起炎症、疼痛、气喘、干癣与过敏。

- 式 I 化合物亦适用为 CRF1 受体之调节剂，用于治疗动物体与异常 CRF 含量有关之病变。此等病症包括猪之压力症候群、牛之运输发烧、
- 30 马之发作性纤维颤动与鸡之笼中饲养所诱发功能障碍、绵羊的剪毛压力，或狗的与人类-动物交互作用相关的压力、身心侏儒症与低血糖症。

可接受给与本发明化合物的典型个体为哺乳动物，特定言之灵长类，尤指人类。在兽医应用上，适用于多种个体，例如：家畜如：牛、绵羊、山羊、乳牛、猪，等等；家禽如：鸡、鸭、鹅、火鸡，等等；与其它畜养动物，特别指宠物如：狗与猫。在诊断或研究用途上，适合多种哺乳动物，包括啮齿类(例如：小白鼠、大老鼠、仓鼠)、兔子、灵长类与猪，如：同系繁殖的猪，等等。此外，于活体外用途中，如：于活体外诊断与研究用途，亦适合使用体液(例如：血液、血浆、血清、CSF、淋巴液、细胞组织间液、水性体液、唾液、滑液、粪便或尿液)及上述个体的细胞与组织样本。

10 本发明所提供的 CRF 结合性化合物与其标记的衍生物亦适用为测定试验化合物(例如：有潜力的药物)与 CRF 受体结合的能力的标准物与试剂。

本发明所提供 CRF 拮抗剂化合物的标记衍生物亦适用为正子放射断层摄影(PET)显影或单光子放射计算机断摄影(SPECT)的放射追踪剂。

更特定言之，本发明化合物可用于证实细胞或组织样本中 CRF 受体的存在。其作法为准备多种相对的细胞或组织样本，其中至少一个作为实验样本，至少一个作为对照组样本。实验样本的制法为(在使 CRF 与细胞及组织样本中 CRF 受体可结合的条件下)由至少一种未曾与本发明任何化合物或盐接触过的相对的细胞或组织样本与实验溶液接触，该实验溶液中包含第一种已测定摩尔浓度的所选定化合物或盐的可检测标记的制剂。对照组样本的制法是依实验样本的相同制法，且于包含与实验溶液相同成份，但亦包含无标记的相同本发明化合物或盐的制剂的溶液中培养，其中本发明化合物或盐的摩尔浓度高于该第一种测定的摩尔浓度。

25 然后洗涤实验组与对照组样本，以排除未结合的可检测标记的化合物。测定与各样本结合的可检测标记的化合物量，并比较实验组与对照组样本中该可检测标记的化合物量。比较结果显示，至少一种经洗涤的实验样本中可检测标记物量高于至少任一个经洗涤的对照组样本中的检测量，表示实验样本中含有 CRF 受体。

此制程中所使用可检测标记的化合物可使用任何可检测的标记物

标记, 如: 放射活性标记物、生物性卷标如: 生物素(其可利用其与可检测标记的抗生物素蛋白的结合性来检测)、酵素(例如: 碱性磷酸、 β -半乳糖, 或相似酵素其可于比色分析法中检测其活性)或直接或间接性发光标记物。当此制程中使用组织节段且该可检测标记的化合物标记放射性物质时, 已结合的有标记的化合物可利用自动放射照相显影技术检测, 产生自动放射照相图。当采用自动放射照相图时, 可检视自动放射照相图, 比较自动放射照相图的曝光密度来测定实验组或对照组样本中可检测标记物的量。

本发明亦有关抑制 CRF 与 CRF 受体(较佳为 CFR1 受体)结合的方法, 该方法涉及由包含本发明 CRF 拮抗剂化合物的溶液与表现 CRF 受体的细胞接触, 其中该化合物于溶液中的含量浓度足以于活体外抑制 CRF 与 CRF 受体结合。此方法包括于活体内抑制 CRF 与 CRF 受体结合, 例如: 在患者体内给与定量的式 I 化合物, 其用量为足以于活体外抑制 CRF 至 CRF 受体结合的量。一项具体实施例中, 此等方法适用于治疗与 CRF 浓度过高有关的生理性病变。该足以抑制 CRF 与 CRF 受体结合的化合物量很容易经由 CRF 受体结合性分析法决定(参见例如: 实例 51), 或由 CRF 受体功能分析法, 如: CRF 受体所媒介向化性的标准分析法, 的 EC_{50} 来决定。用于决定活体外结合性的 CRF 受体可得自多种来源, 例如: 天然表现 CRF 受体的细胞, 例如: IMR32 细胞或来自表现选殖的人类 CRF 受体的细胞。

本发明亦有关一种改变 CRF 受体活性的方法, 该方法包括使表现此等受体的细胞暴露在有效量的本发明化合物中, 其中该化合物于溶液中的含量浓度足以于活体外, 在表现 CRF 受体的细胞中, 因应 CRF 而有专一性来改变讯号转导活性, 较适用于此目的的细胞为彼等表现高量 CRF 受体(亦即等于或大于已分化的 IMR-32 人类神经母细胞瘤中每个细胞所含的 CRF1 受体数量)的细胞, 该 IMR-32 细胞特别适用于测试改变 CRF1 受体活性所需化合物的浓度。此方法包括于活体内改变 CRF 受体讯号转导活性, 例如: 对患者给与定量的式 I 化合物, 其用量为足以于活体外, 在表现 CRF 受体的细胞中, 因应 CRF 来改变讯号转导活性的量。该足以因应 CRF 改变 CRF 受体的讯号转导活性的化合物用量亦可利用 CRF 受体所媒介讯号转导作用的分析法决定, 如:

由 CRF 与细胞表面 CRF 受体结合可改变报导子基因表现的分析法。

- 本发明亦有关用于治疗对 CRF 受体调节作用有反应的病变(例如:饮食异常、抑郁症或压力)的套装医药组合物。套装医药组合物包括一内含治疗有效量的至少一种上述 CRF1 受体调节剂的容器, 以及说明
- 5 「可用于治疗对 CRF1 受体调节作用有反应的病变」的使用说明。

化学说明与命名法

- 本文说明的化合物可能具有一个或多个不对称中心或平面。含有不对称取代的原子的本发明化合物可单离出光学活性或消旋型。相关技艺上已知如何制备光学活性型, 如: 解析消旋型(消旋物)、不对称合成法或由光学活性起始物合成。消旋物的解析法可利用例如: 一般方法进行, 如: 于解析剂的存在下进行结晶或使用层析法例如: 对掌性 HPLC 管柱进行层析法。烯烃、C=N 双键等的多种几何异构物亦可能出现在本文所说明化合物中, 且所有此等稳定的异构物均包括在本发明内。本发明化合物的顺式与反式几何异构物已有说明, 且可能单离
- 10 出异构物的混合物或分离成异构物型。所有对掌性(对映异构性与非对映异构性)与消旋型, 及该结构的所有几何异构型均包括在内, 除非另有明确说明立体化学或异构型。

- 当化合物的任何组成或化学式中任何代号出现一次以上时, 其每此出现时的定义各自独立。因此例如: 若某基团经 0 至 2 个 R*取代时, 则该基团可视需要经至多 2 个 R*基团取代, 且每次出现的 R*是分别独立选自 R*的定义中。此外, 仅当取代基与/或代号的组合可产生安定化合物时, 方容许出现此等组合。
- 20

- 式 I 包括(但不限于): 式 I、IA 与 II 至 XXII 化合物。如上述, 不同化学式(式 I、IA 与 II 至 XXII 化合物)的不同代号为"可视需要经取代", 包括式 I 与其副式的 Ar¹、Ar²、R¹、R²、与 R³, 及如式 I 与副式的副式中此等取代基。术语"经取代"用于本文中意指所指定原子或基团上任何一个或多个氢被选自所指定取代基族群中的取代基置换, 但其限制条件为不可超过该所指定原子的正常价数, 且该取代作用应产生安定化合物。当取代基为酮基(酮基, 亦即=O)时, 则置换原子上 2 个氢。
- 25
- 30 本发明包括所有出现在本化合物中原子的所有同位素(包括放射性同位素)。

当取代基如：Ar₁、R₁、R₂、R₃、R₄与R₅进一步经取代时，其可经一个或多个如彼等本文说明的一个或多个合适基团取代在一个或多个可利用的位置上，典型地取代在1至3或4个位置上。可能出现在"经取代的"Ar、R₁、R₂、R₃、R₄与R₅或其它基团上的合适取代基包括

5 例如：卤素；氰基；羟基；硝基；迭氮基；烷酰基(如：C₁-C₆烷酰基如：酰基，等等)；甲酰氨基；烷基(包括具有1至约8个碳原子的环烷基，较佳为1、2、3、4、5或6个碳原子)；烯基与炔基(包括具有一个或多个不饱和链接与2至约8个，较佳为2、3、4、5或6个碳原子的基团)；具有一个或多个氧链接与1至约8个，较佳为1、2、3、4、5

10 或6个碳原子的烷氧基；芳氧基如：苯氧基；烷硫基，包括彼等具有一个或多个硫醚链接与1至约8个碳原子，较佳为1、2、3、4、5或6个碳原子者；烷基亚磺酰基，包括彼等具有一个或多个亚磺酰基链接与1至约8个碳原子，较佳为1、2、3、4、5或6个碳原子者；烷基磺酰基，包括彼等具有一个或多个磺酰基链接与1至约8个碳原子，

15 较佳为1、2、3、4、5或6个碳原子者；氨基烷基，包括彼等具有一个或多个N原子与1至约8个碳原子，较佳为1、2、3、4、5或6个碳原子者；具有6个或多个碳与一个或多个环的碳环系芳基(例如：苯基、联苯基、萘基，等等，各环系经取代或未经取代的芳香系)；具有1至3个分离或稠合的环与6至约18个环碳原子的芳基烷基，以苄基

20 为较佳芳基烷基；具有1至3个分离或稠合的环与6至约18个环碳原子的芳基烷氧基，以O-苄基为较佳芳基烷氧基；或具有1至3个分离或稠合的环(每个环具有3至约8个元与一个或多个N、O或S原子)的饱和、不饱和或芳香系杂环基，例如：香豆素基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、

25 噻唑基、三嗪基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基与吡咯啉基。此等杂环基可进一步经取代，例如：经羟基、烷基、烷氧基、卤素与氨基取代。

如本文所采用"烷基"是包括分支与直链的饱和脂系烃基。具有特定

30 碳数的烷基实例包括(但不限于)：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基与仲戊基。较佳烷基为C₁-C₁₀烷基。尤

其佳烷基为甲基、乙基、丙基、丁基与 3-戊基。用于本文中术语 C₁₋₄ 烷基包括由 1 至 4 个碳原子组成的烷基，其中可包含环丙基部份基团。合适实例为甲基、乙基与环丙基甲基。

术语"烃基"指分支与直链烃基，其是饱和或不饱和。换言之，烃基
5 可为烷基、烯基或炔基。碳原子数可如上述所指定。

"环烷基"包括具有指定碳原子数的饱和环基，如：环丙基、环丁基、环戊基或环己基。环烷基典型地包含 3 至约 8 个环元。

术语"(C₃-C₇ 环烷基)C₁-C₄ 烷基"、环烷基与烷基如上述定义，且接点在烷基上。此术语包括(但不限于)：环丙基甲基、环己基甲基与环己
10 基甲基。

"烯基"包括直链或分支组态的烃链，其链上任何安定点可能出现一个或多个不饱和碳-碳键，如：乙烯基与丙烯基。烯基典型地具有 2 至约 8 个碳原子，更典型为 2 至约 6 个碳原子。

"炔基"包括直链或分支组态的烃链，其链上任何安定点可能出现一个或多个碳-碳参键，如：乙炔基与丙炔基。炔基典型地具有 2 至约 8
15 个碳原子，更典型为 2 至约 6 个碳原子。

烃基分别独立为直链、分支或环状，包含 0 或一个或多个双键或参键。

"卤代烷基"包括具有指定碳原子数的分支与直链饱和脂系烃基经一个或多个卤原子取代。卤代烷基实例包括(但不限于)：单-、二-或三
20 氟甲基、单-、二-或三氯甲基、单-、二-、三-、四-或五氟乙基与单-、二-、三-、四-或五氯乙基。典型卤代烷基具有 1 至约 8 个碳原子，更典型为 1 至约 6 个碳原子。

"烷氧基"代表具有指定碳原子数，利用氧桥连附接的如上述定义的
25 烷基。烷氧基实例包括(但不限于)：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、2-丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、正己氧基、2-己氧基、3-己氧基与 3-甲基戊氧基。烷氧基典型地具有 1 至约 8 个碳原子，更典型为 1 至约 6 个碳原子。

30 "卤烷氧基"代表具有指定碳原子数，利用氧桥连基附接的如上述卤代烷基。

如本文所采用术语"烷硫基"包括彼等具有一个或多个硫醚链接,且
较佳为 1 至约 8 个碳原子,更典型为 1 至约 6 个碳原子的基团。

如本文所采用术语"烷基亚磺酰基"包括彼等具有一个或多个亚磺
(SO)链接基团且典型地具有 1 至约 8 个碳原子,更典型为 1 至约 6 个
5 碳原子的基团。

如本文所采用术语"烷基磺酰基"包括彼等具有一个或多个磺酰基
(SO₂)链接基团,且典型地具有 1 至约 8 个碳原子,更典型为 1 至约 6
个碳原子的基团。

如本文所采用术语"烷基氨基"包括彼等具有一个或多个一级、二级
10 与/或三级氨基且典型地具有 1 至约 8 个碳原子,更典型为 1 至约 6 个
碳原子的基团。

"卤基"或"卤素"用于本文中意指氟、氯、溴或碘;且"抗衡离子"是
代表小型的负电价物质如:氯离子、溴离子、氢氧根、乙酸根、硫酸
根,等等。

15 本文所采用"碳环系基团"意指任何安定的 3-至 7-元单环或双环或
7-至 13-元双环或三环基团,其中任一者可为饱和、部份不饱和或芳香
系。除了本文所列举的彼等基团外,此等碳环实例亦包括(但不限于):
环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、环辛基、[3.3.0]
双环辛烷基、[4.3.0]双环壬烷基、[4.4.0]双环癸烷基、[2.2.2]双环辛烷
20 基、茚基、苯基、萘基、茚满基与四氢萘基。

如本文所采用术语"杂环基"包括具有 1 至 3 个(较佳为稠合)环的饱
和、部份不饱和或不饱和(芳香系)基团,其中每个环含有 3 至约 8 个元
且其中至少一个环包含一个选自 N、O 或 S 的杂原子。该氮与硫杂原子
可视需要氧化。术语"杂环烷基"是指具有一个或多个非碳环原子(例如:
25 N、O、S、P、Si, 等等)与指定碳原子数的饱和杂环基。因此, C₃₋₉ 杂
环烷基为具有 3 至 9 个环碳原子与至少一个环杂原子的环状基团。

杂环可在任何可形成安定结构的杂原子或碳原子上附接其侧接基
团。本文说明的杂环可于碳或氮上经取代,但需可形成安定的化合物。
杂环中的氮可视需要四级化。本文所采用术语"芳香系杂环"包括包含碳
30 原子与 1 至 4 个分别独立选自 N、O 与 S 中杂原子的任何安定 5-至 7-
元单环或 10-至 14-元双环杂环芳香环系。较佳的芳香系杂环中 S 与 O

的总数最好不超过 2 个, 更佳为不超过 1 个。

杂环实例包括(但不限于): 本文所列举者, 且尚包括吡啶基、吡口辛基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并硫苯基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、呋唑基、NH-呋唑基、呋啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑啉基、咪唑基、1H- 唑基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、异苯并呋喃基、异色满基、异吡唑基、异吡啶基、异噻啶基、异噻啶基、异噻啶基、吗啉基、蔡啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啉基、噁唑基、噁唑啉基、噻啶基、菲啶基、菲绕啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩氧硫杂环己二烯基、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑啉基、吡唑基、吡啶基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基(pyridinyl)、吡啶基(pyridyl)、噻啶基、吡咯啉基、吡咯基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹噁啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、硫茛基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫苯基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基与咕吨基。

较佳杂环基包括(但不限于): 吡啶基、噻啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡咯啉基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基与咪唑基。亦包括含有如上述杂环的稠合环与螺环化合物。

如本文所采用术语"碳环系芳基"包括包含 1 至 3 个分开或稠合的环与 6 至约 18 个环原子, 但不含杂原子作为环元的基团。明确较佳碳环系芳基包括苯基, 与萘基, 包括 1-萘基与 2-萘基。

本文所采用"医药上可接受的盐"意指所揭示化合物的衍生物, 其中母化合物经形成其无毒性酸或碱盐而修饰, 且亦指此等化合物与此等盐的医药上可接受的溶剂合物。医药上可接受的盐的实例包括(但不限于): 碱性残基如胺的无机酸盐或有机酸盐; 酸性残基如羧酸的碱金属

盐或有机盐等。医药上可接受的盐类包括母化合物与例如无毒性无机或有机酸类形成的一般无毒性盐与四级铵盐。例如，一般无毒性酸盐包括彼等衍生自无机酸者，如盐酸、氢溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸、硝酸等；与由有机酸制成的盐类，如：乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯基乙酸、麸胺酸、苯甲酸、水杨酸、甲磺酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ ，其中 n 为 0 至 4 等。本发明的医药上可接受的盐可由包含碱性或酸性部份基团的母化合物经由一般化学方法制得。通常，此等盐类制法为由此等化合物的游离酸型与化学计量的适当碱(如：Na、Ca、Mg 或 K 的氢氧化物、碳酸盐、重碳酸盐，等等)反应，或由此等化合物的游离碱型与化学计量的适当酸反应。此等反应典型地在水中或有机溶剂中或在此二者的混合物中进行。通常，若可行时，以非水性介质如：醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈较佳。其它合适盐类的列表可参见例如：雷氏医药学(Remington's Pharmaceutical Sciences)，第 17 版，Mack Publishing Company, Easton, PA, p. 1418(1985)。

"前驱药"包括当给与哺乳个体时，例如可经由前驱药的代谢过程转化成式 I 化合物的任何化合物。前驱药实例包括(但不限于)式 I 化合物中官能基(如：醇或氨基)的乙酸酯、甲酸酯与苯甲酸酯，等等的衍生物。

仅当取代基与/或代号的组合可产生安定化合物或适用的合成中间物时，方容许出现此等组合。安定化合物或安定结构式指其足以耐受自反应混合物中单离及接着调配成有效的医疗剂。本发明化合物的"医疗有效量"术语指其用量当给与人类或非人类患者时，足以提供医疗效益，如减轻症状，例如其用量足以拮抗 CRF 的致病程度的效应，或供治疗压力病变、情感性病变、焦虑症或抑郁症的症状。

医药制剂

通式 I 化合物可经口、局部、穿皮式、非经肠式、吸入式或喷洒或经直肠或阴道给药包含一般无毒性医药上可接受的载剂、辅剂与媒剂的单位剂量调配物。术语"非经肠式"用于本文中包括经皮下、静脉内、肌内、鞘内，等等型式的注射或输液技术。此外，并提供一种包

含通式 I 化合物与医药上可接受的载剂的医药组合物。可由一种或多种通式 I 化合物与一种或多种无毒性医药上可接受的载剂与/或稀释剂与/或辅剂, 及若需要时使用的其它活性成分组合。包含式 I 化合物的医药组合物可呈适合口服的型式, 例如: 呈锭剂、糖锭、口含锭、水性或油性悬浮液、匀散性粉剂或粒剂、乳液、硬式或软式胶囊、或糖浆或酞剂。

口服用组合物可依据相关技术上已知用于制造医药组合物的任何方法制造, 且此等组合物尚可包含一种或多种选自下列各物组成的群中的制剂: 甜味剂、调味剂、着色剂与防腐剂, 以提供医药上吸引人且适口的制剂。锭剂包含活性成分与适合制造锭剂的医药上可接受的赋形剂混合。此等赋形剂包括例如惰性稀释剂(例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠)、制粒剂与崩解剂(例如玉米淀粉或藻酸)、结合剂(例如淀粉、明胶或金合欢胶)及润滑剂(例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石)。锭剂可以没有包衣或可依已知技术包覆包衣, 以延缓于胃肠道中崩解与吸收, 藉以提供较长期的持续作用。例如, 可使用定时释放物质如: 单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

口服用调配物亦可呈硬明胶囊, 其中由活性成分与惰性固体稀释剂混合(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土), 或呈软明胶囊, 其中由活性成分与水或油介质混合(例如花生油、液态石蜡或橄榄油)。

水性悬浮液包含活性成分与适合制造水性悬浮液的赋形剂混合。此等赋形剂包括悬浮剂(例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆胶与金合欢胶); 匀散剂或湿化剂, 其可为天然磷脂, 如卵磷脂, 或伸烷基氧化物与脂肪酸的缩合产物, 例如聚氧乙烯硬脂酸酯, 或环氧乙烷与长链脂系醇的缩合产物, 例如: 十七碳伸乙基氧鲸蜡醇, 或环氧乙烷与衍生自脂肪酸及己糖醇的部份酯的缩合产物如: 聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯, 或环氧乙烷与衍生自脂肪酸及己糖醇酐的部份酯的缩合产物, 例如: 聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。水性悬浮液亦可包含一种或多种防腐剂, 例如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂与一种或多种甜味剂, 如蔗糖或糖精。

油性悬浮液的调配法为取活性成分悬浮于植物油中(例如花生油、

橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(如液态石蜡)。油性悬浮液可包含稠化剂,如蜂蜡、硬性石蜡或鲸蜡醇。可添加甜味剂(如上述)与调味剂,以提供适口的口服制剂。此等组合物可添加抗氧化剂,如抗坏血酸进行防腐。

- 5 适合制备水性悬浮液的匀散性粉剂与粒剂可加水,使活性成分与匀散剂或湿化剂、悬浮剂与一种或多种防腐剂混合。合适的匀散剂或湿化剂及悬浮剂实例已如上述。亦可包含其它赋形剂如甜味剂、调味剂与着色剂。

- 10 医药组合物亦可调配成水包油性乳液。油相可为植物油(例如橄榄油或花生油)、矿物油(例如液态石蜡)或其混合物。合适的乳化剂可为天然胶质(例如金合欢胶或黄耆胶)、天然磷脂,例如:大豆卵磷脂、与衍生自脂肪酸及己糖醇的酯或部份酯、酸酐(例如山梨糖醇酐单油酸酯)及该部份酯与环氧乙烷的缩合产物(例如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯)。乳液亦可包含甜味剂与调味剂。

- 15 糖浆与酞剂可使用甜味剂调配,如:甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖。此等调配物亦可包含镇痛剂、防腐剂、调味剂与着色剂。医药组合物可制成无菌的注射用水性或油性悬浮液。此悬浮液可依据相关技术已知的方式,使用如上述的合适匀散剂或湿化剂与悬浮剂调配。无菌注射用制剂亦可为含于无毒性非经肠式可接受的稀释剂或溶剂中的
- 20 无菌注射用溶液或悬浮液,如1,3-丁二醇溶液。可接受的媒剂与溶剂中,可使用水、林格氏溶液与等张性氯化钠溶液。此外,可使用无菌的固定油类作为溶剂或悬浮介质。因此任何厂牌的固定油均可使用,包括合成的单-或二酸甘油酯。此外,可使用脂肪酸如油酸来制备注射剂。

- 25 通式 I 化合物亦可调配成栓剂(例如经直肠投药用)。此等组合物的制法可由药物与常温下呈固体,但在直肠温度下却呈液体的无刺激性赋形剂混合,因此可于直肠中融化释出药物。此等物质包括例如可可奶油与聚乙二醇。

- 30 通式 I 化合物可含于无菌介质中供非经肠式投药。该药物依所使用的媒剂与浓度而定,可悬浮或溶解于媒剂中。媒剂中亦宜包含一种或多种辅剂,如防腐剂、缓冲剂或局部麻醉剂。

适用于治疗上述病症的一日剂量范围为每公斤体重约 0.05 毫克至约 100 毫克，较佳剂量范围为每公斤约 0.1 至约 30 毫克，更佳为每位个体每天每公斤约 0.5 至约 5 毫克。可与载剂物质组合形成单一剂型的活性成分用量将依所治疗的宿主及特定投药模式而定。单位剂型通常包含约 0.1 毫克至约 750 毫克活性成分。

投药频率亦依所使用化合物与所治疗特定疾病而定。然而，治疗大多数 CNS 与胃肠病变时，所需剂疗程为一天 4 次，较佳为一天 3 次，更佳为一天 2 次，最佳为一天 1 次。治疗压力与抑郁症时，其剂量疗程以一天 1 或 2 次特别佳。

然而，咸了解，给与任何特定患者的明确剂量将依多种因素决定，包括所使用特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康、性别、膳食、投药时间、投药途径与排泄速度、药物组合(亦即用于治疗患者的其它药物)与进行治疗的特定疾病的严重性。

本发明较佳化合物具有某些医药性质。此等性质包括(但不限于)口服生体可用率，因此上述较佳口服剂型可于活体内提供医疗有效量的化合物。用于治疗 CNS 病变的大多数化合物必需穿透血脑障壁，而用于治疗周边疾病时的化合物脑中含量通常最好较低。

可采用分析法来预估此等所需医药性质。用于预估生体可用率的分析法包括穿过人类肠细胞单层，包括 Caco-2 细胞单层的输送量。可采用对培养的肝细胞的毒性来预估化合物毒性，以无毒性化合物较佳。化合物穿透人类血脑障壁的程度可由接受指定化合物投药(例如经静脉内投药)的实验室动物脑部中化合物含量来预估。

血清蛋白质结合性百分比可由白蛋白结合性分析法预估。此等分析法实例说明于 Oravcova 等人的 Journal of Chromatography B(1996) vol.677, p.1-27。较佳化合物具有可逆性血清蛋白质结合性。较佳结合性为低于 99%，更佳为低于 95%，甚至更佳为低于 90%，最佳为低于 80%。

投药频率通常随化合物的活体内半衰期成反比。化合物的活体内半衰期可依 Kuhnz 与 Gieschen 说明于 Drug Metabolism and Disposition,(1998) vol. 26, p. 1120-1127 的微脂粒半衰期活体外分析法预估。较佳半衰期为彼等可进行较佳投药频率者。

如上述，本发明较佳化合物在标准活体外 CRF 受体结合性分析中具有良好活性，较佳分析法说明于下文实例 51 中。本文所提及"标准活体外受体结合性分析法"是指如下文中实例 51 所定义标准分析法。通常本发明较佳化合物在下文中实例 51 所列举的标准活体外 CRF 受体结合性分析法中的 IC_{50} (最大抑制浓度的一半值)为约 1 微摩尔浓度或以下，亦更佳的 IC_{50} 为约 100 奈摩尔浓度或以下，甚至更佳的 IC_{50} 为约 10 奈摩尔浓度或以下或甚至 1 奈摩尔浓度或以下。

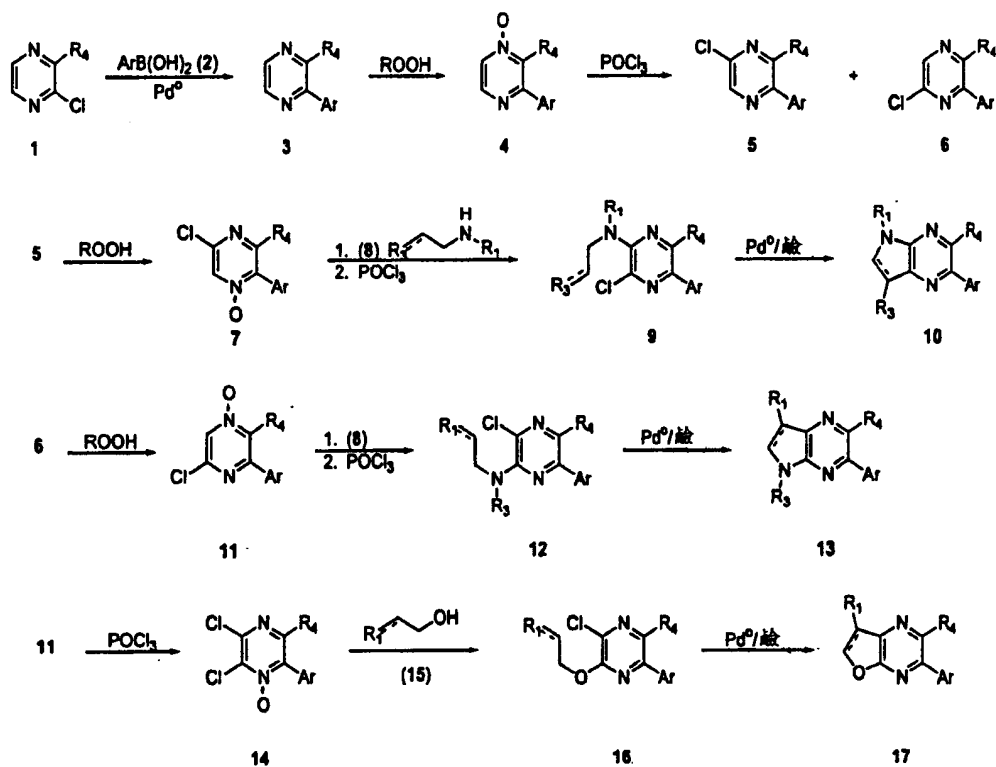
(实例)

化合物制法

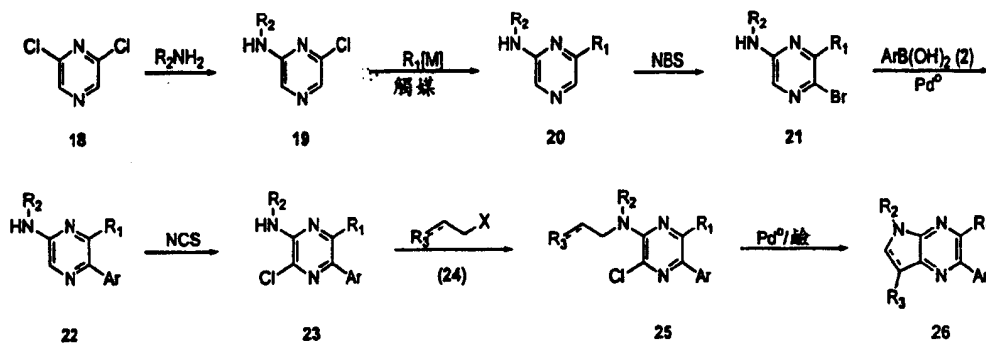
10 本发明化合物可依熟习此有机合成法技术的人士已知的多种方法制备。本发明化合物可采用下文中说明的方法及有机合成化学技术已知的合成法，或习知相关具有通常知识者显然了解的变化进行合成。较佳方法包括(但不限于)彼等说明于下文中的方法。下文中所提及的参考文献的各揭示内容已以引用的方式完全并入本文中。本发明化合物的较佳制法包括(但不限于)彼等说明于反应图 I 者。习此相关技术的人士咸了解，起始物可能会有变化且可能采用额外步骤来制造本发明所包括的化合物。

反应图 I

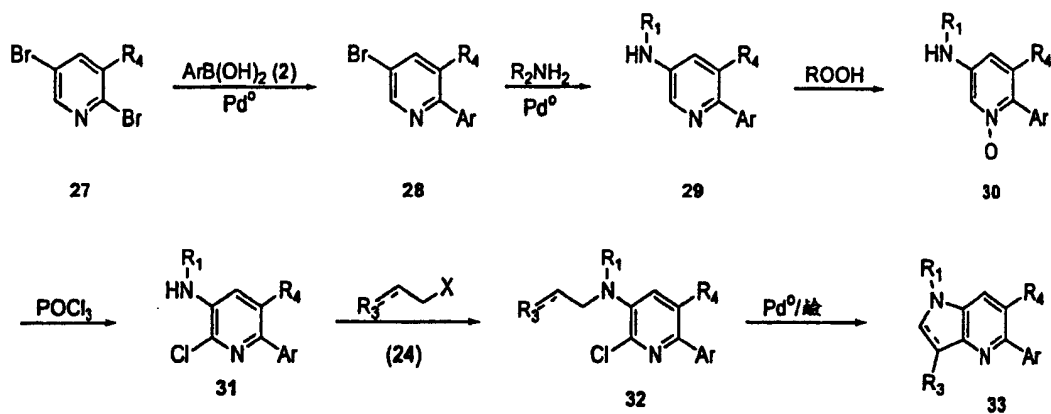
吡咯并[2,3-b]吡嗪与呋喃并[2,3-b]吡嗪的合成法



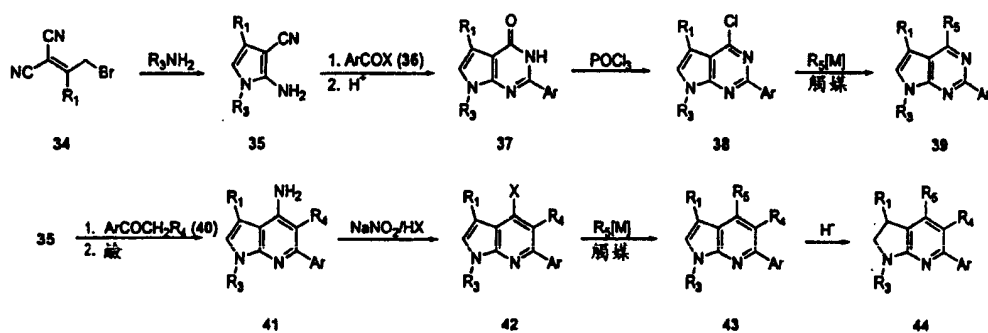
反应图 II



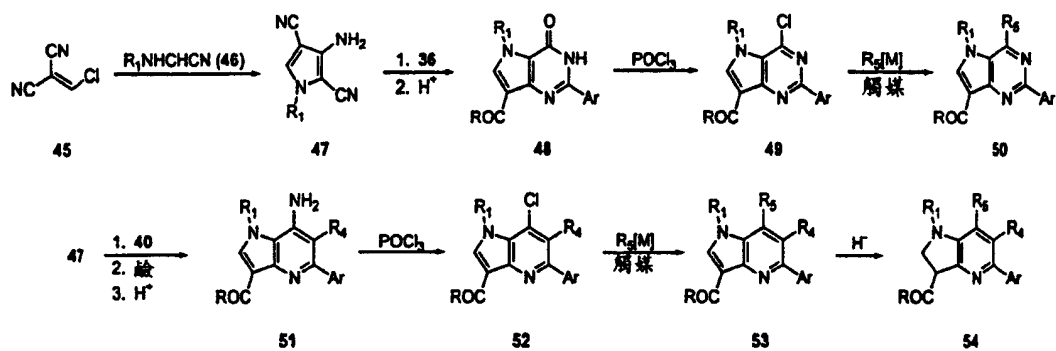
5 反应图 III

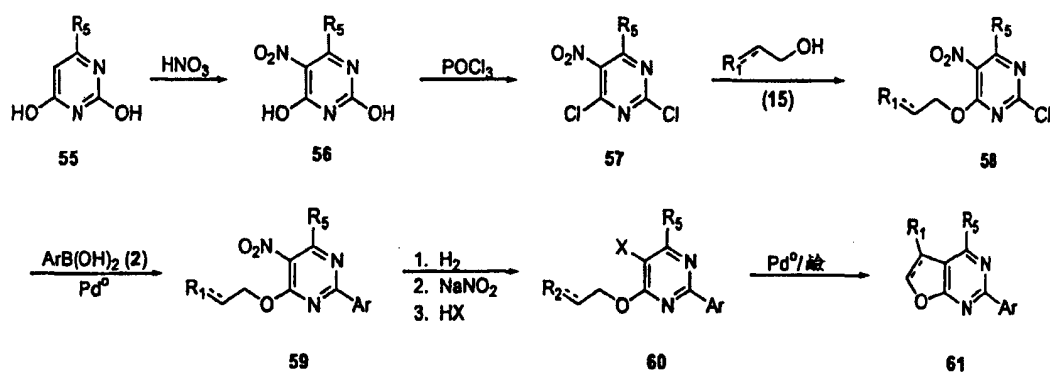


反应图 IV

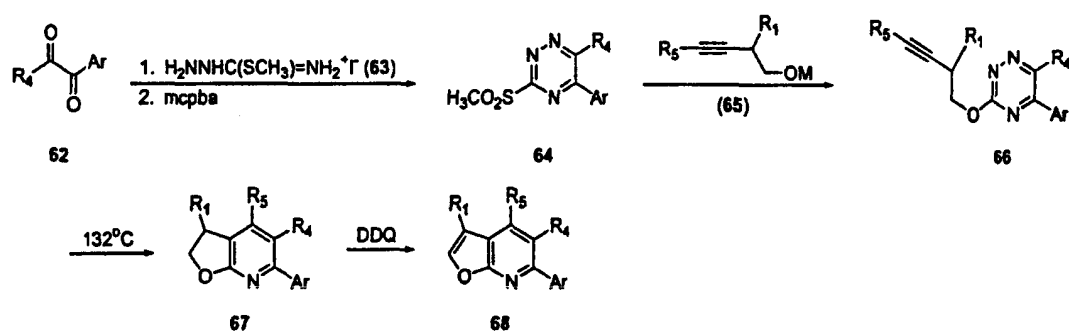


反应图 V



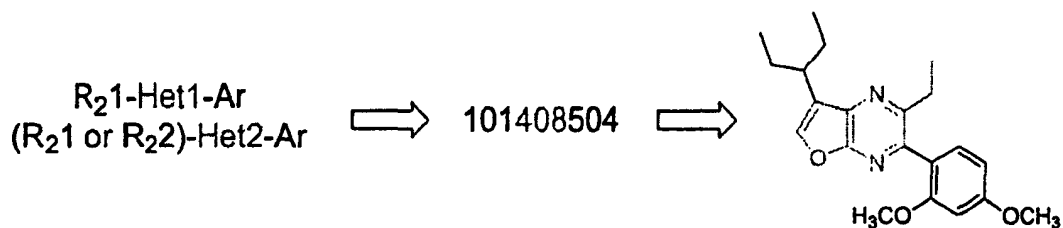


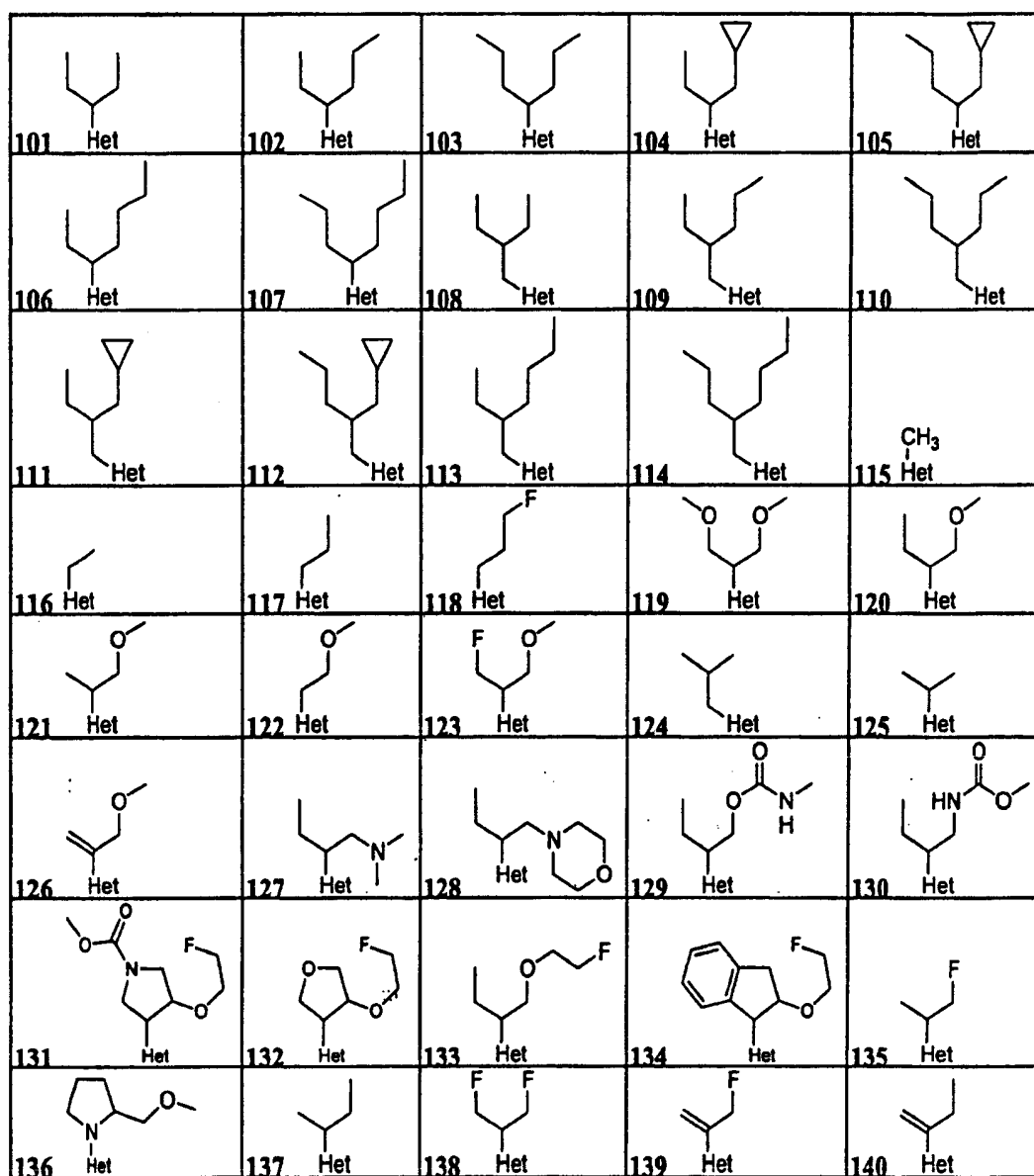
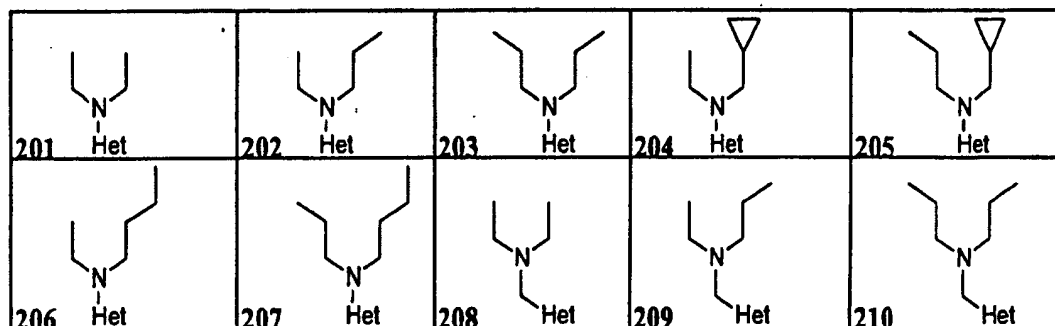
反应图 VII

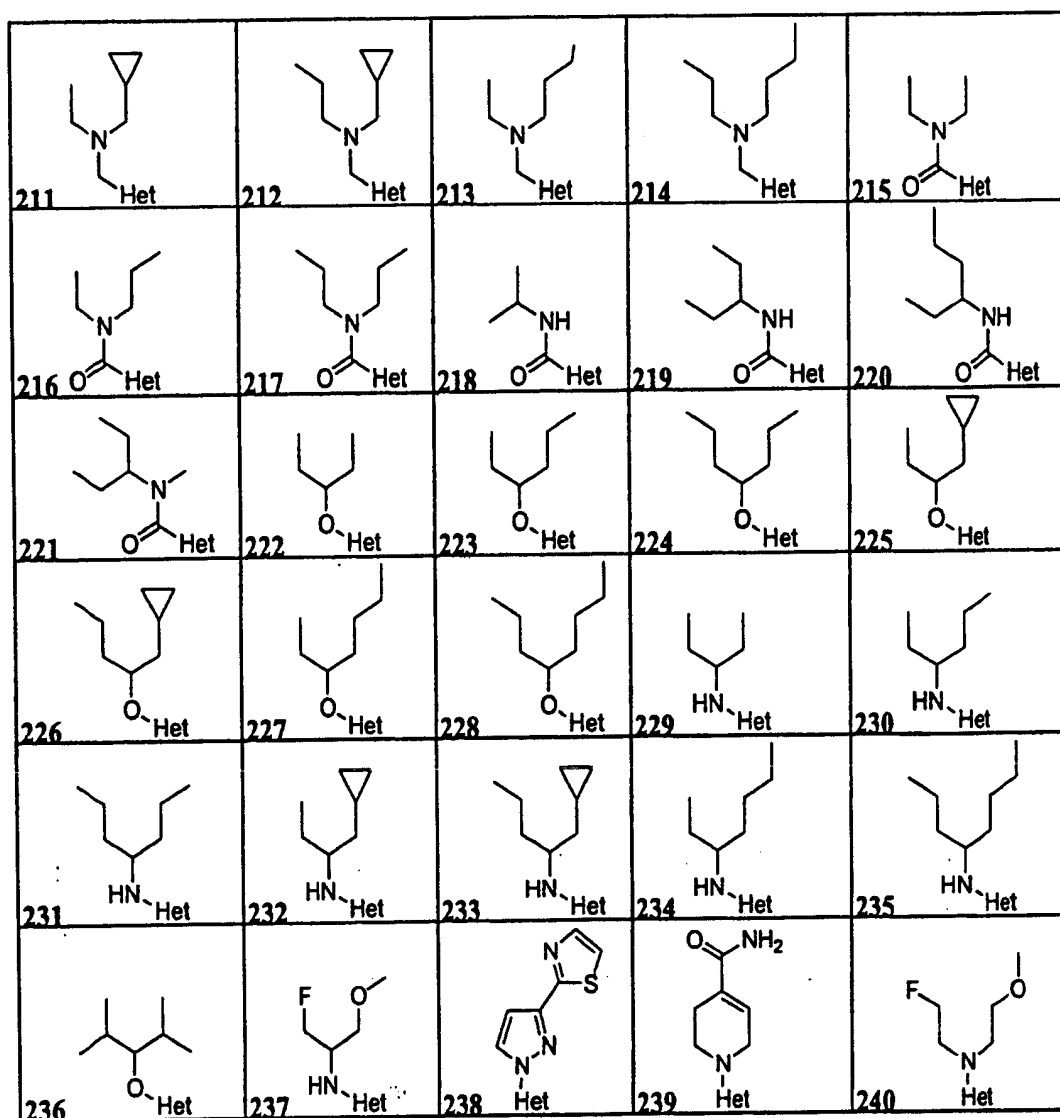


5 本发明化合物实例

下表所示 R₂₁-列表、R₂₂-列表、Het-列表与 Ar-列表出示可依上述反应图 I 至 VII 所说明方法制成的多种本发明化合物。该等化合物是由 R₂₁ 列表或 R₂₂-列表中任何元素与 Het-列表中任何元素组合，形成 R₂₁-Het 或 R₂₂ 部份基团，然后由此部份基团与 Ar-列表中任何元素组合，形成
 10 本发明化合物。例如：由 R₂₁-列表的元素 101 与 Het-列表的元素 408 组合时，可产生部份基团 101408。此部份基团再与 Ar-列表的元素 504 组合，产生本发明化合物 101408504，其是 3-(2,4-二甲氧基-苯基)-2-乙基-7-(1-乙基-丙基)-呋喃并[2,3-b]吡嗪。

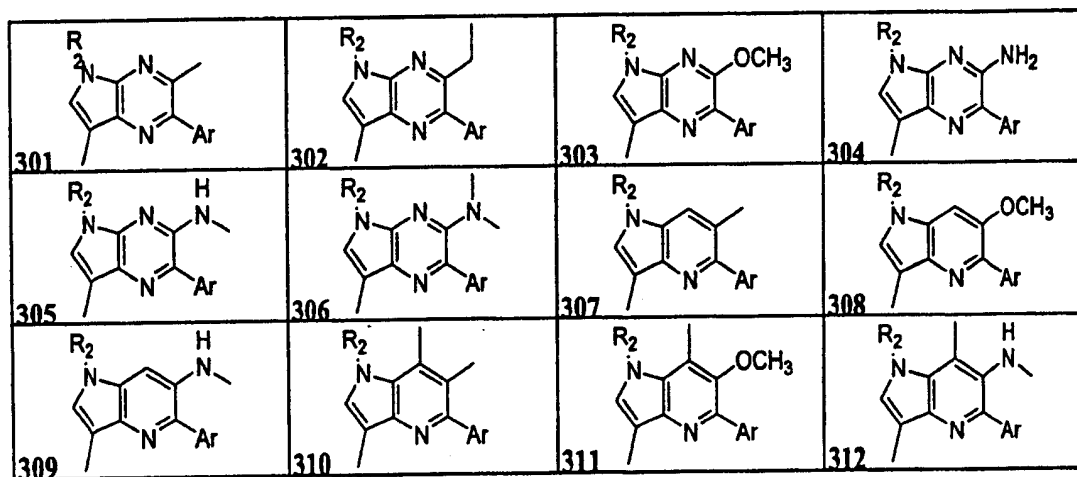


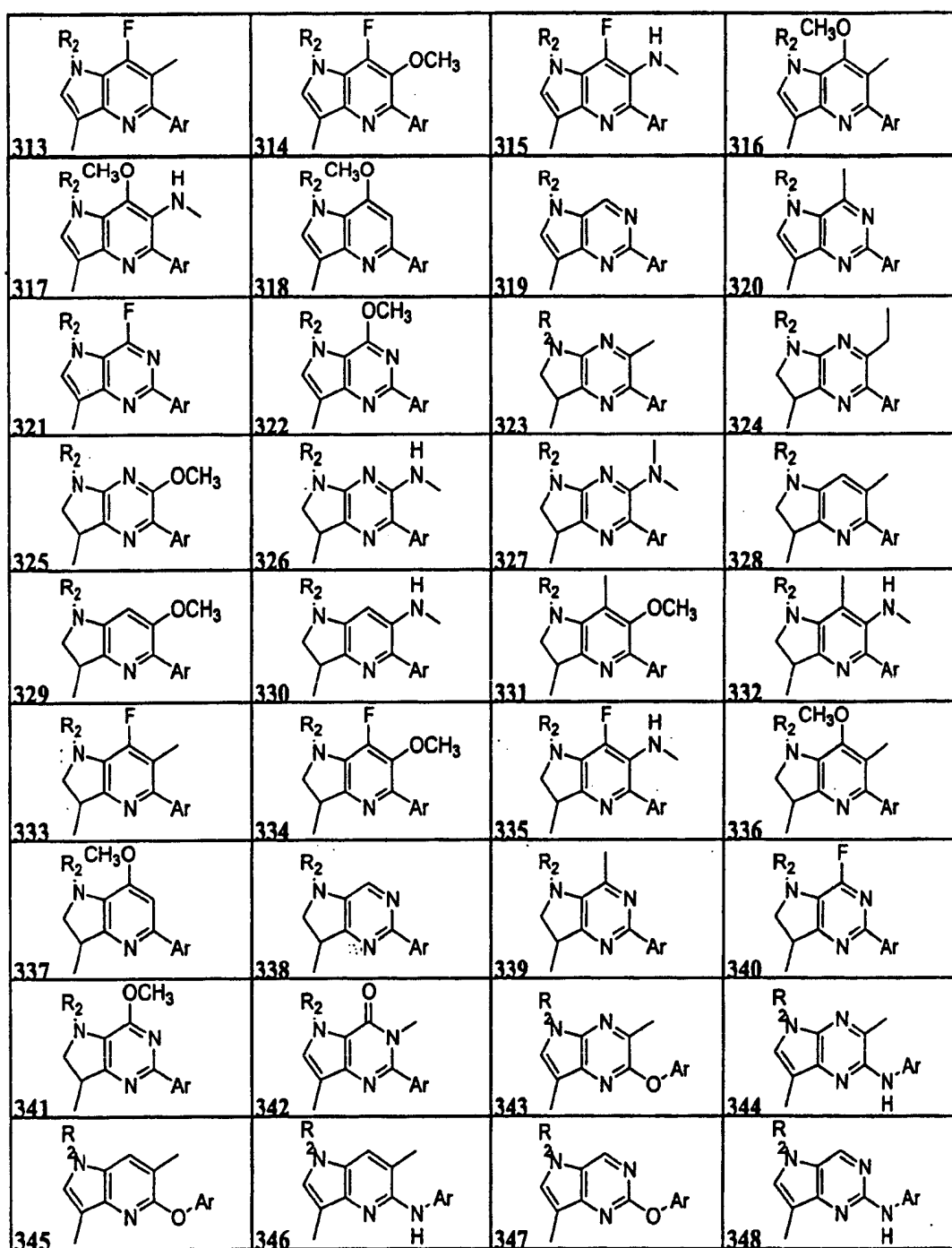
R₂-列表

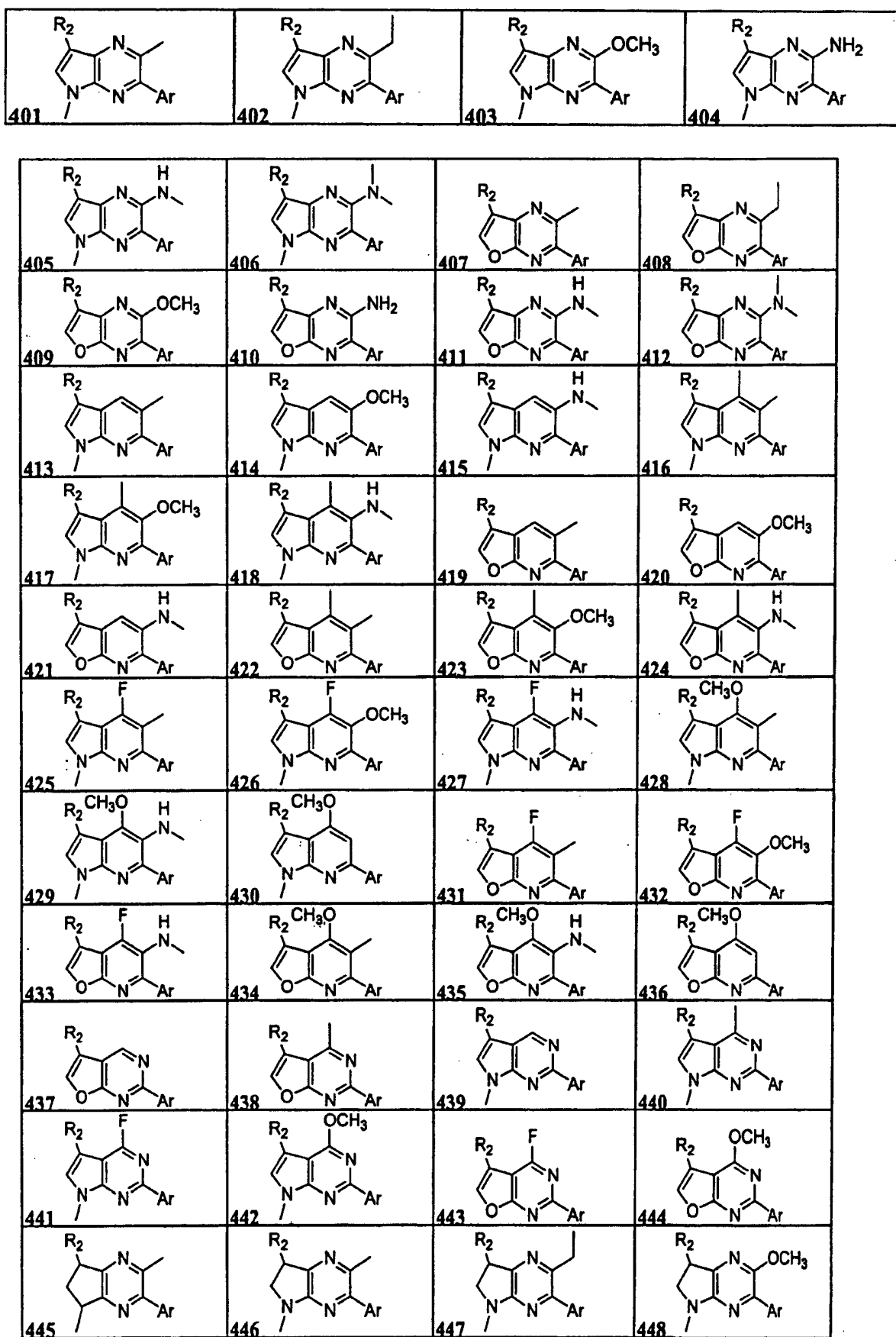


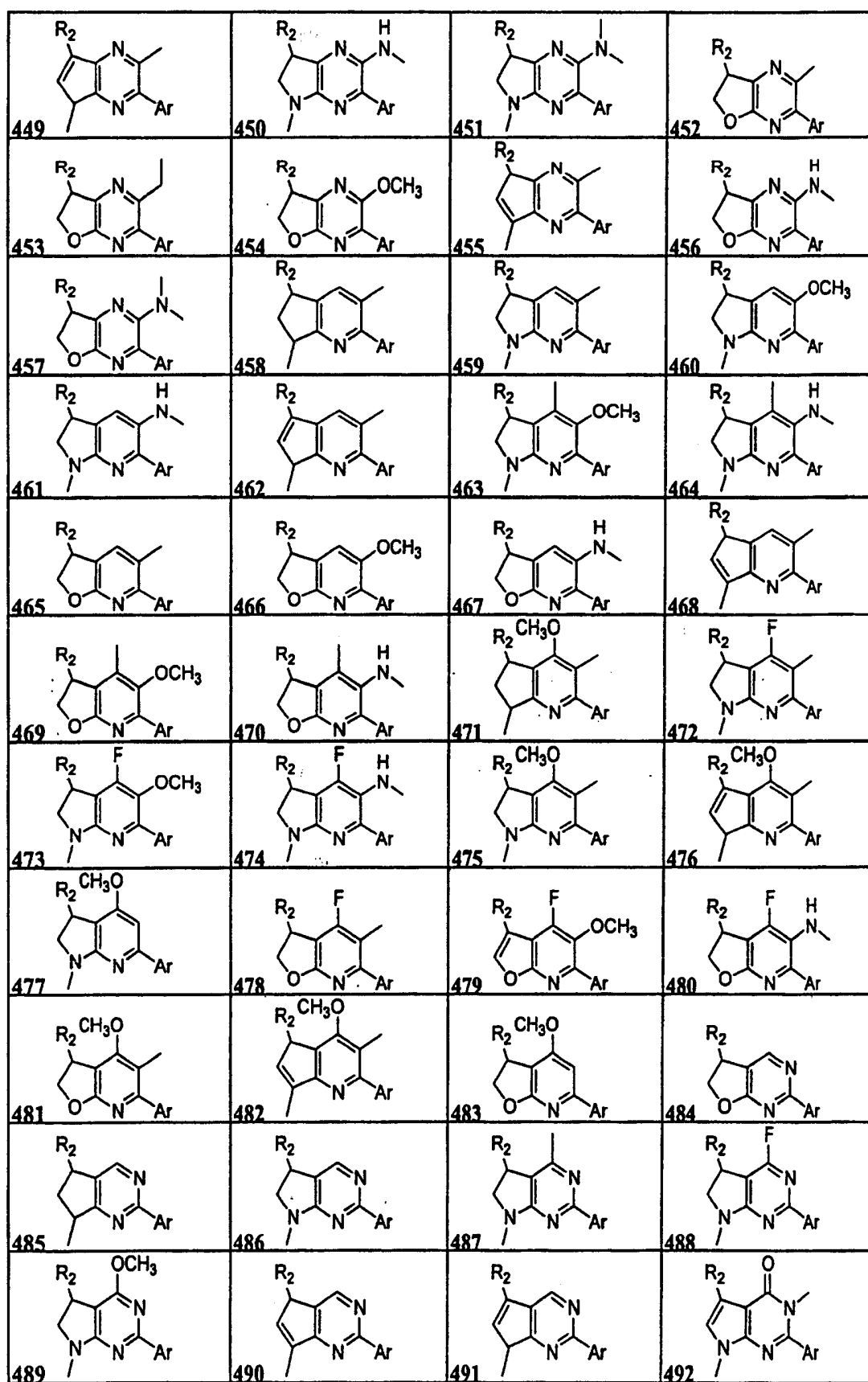
5

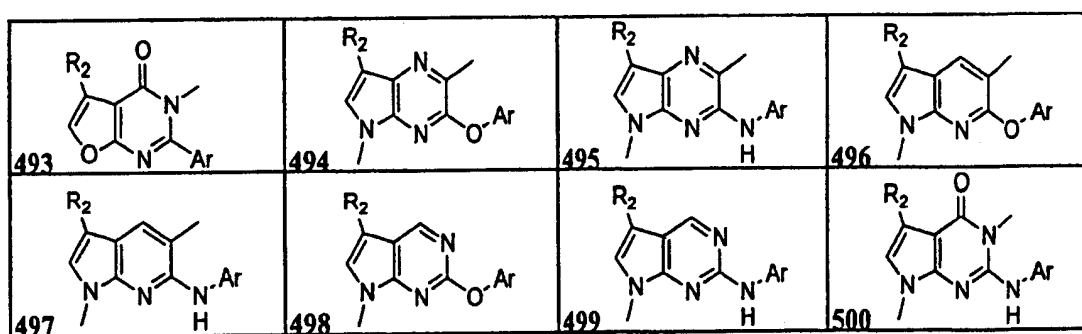
Het1-列表



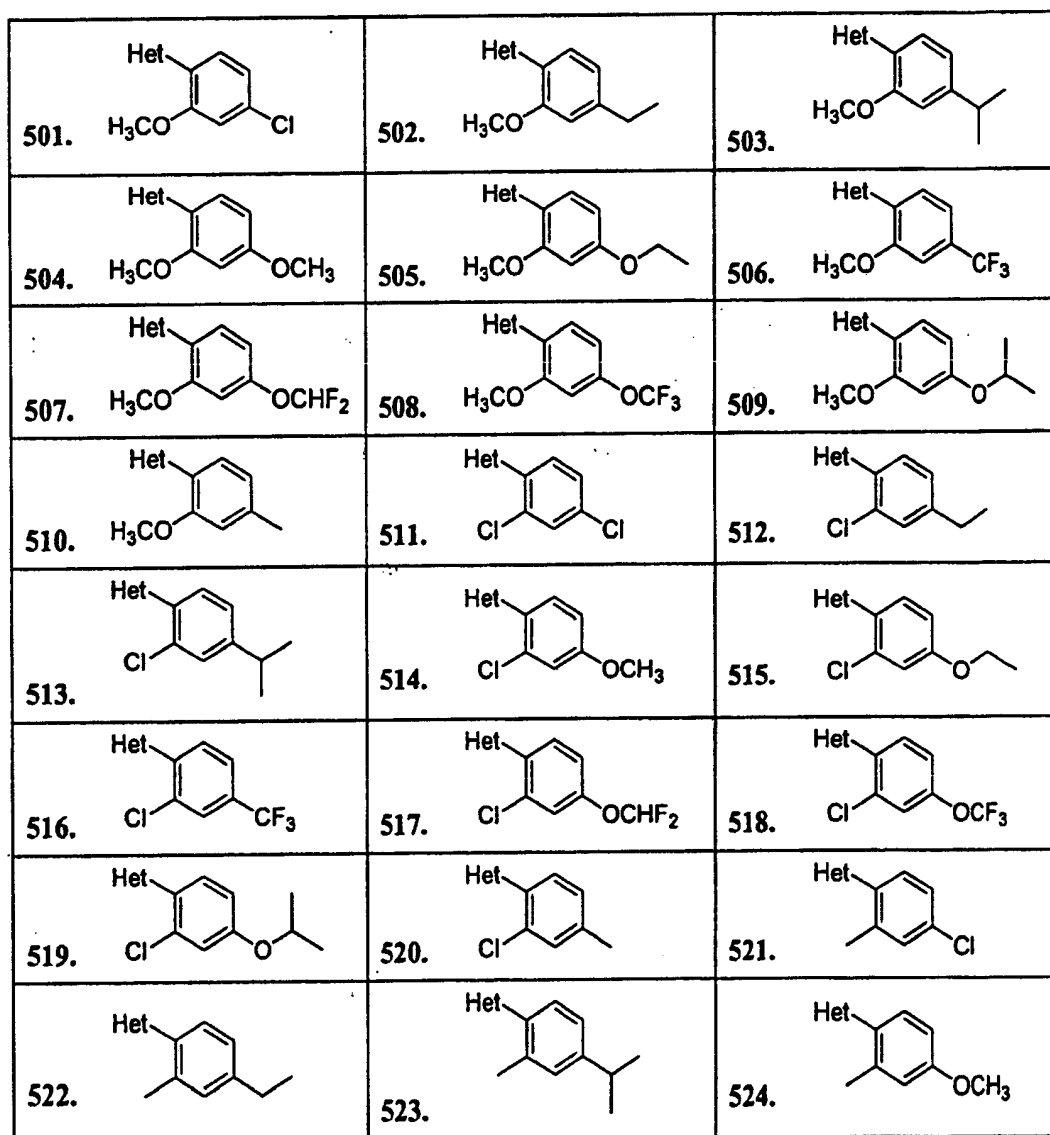






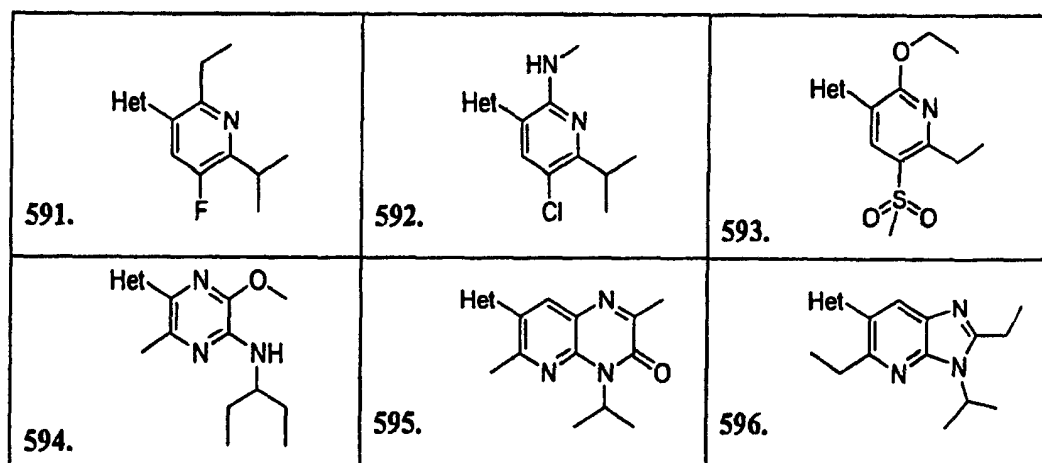


Ar-列表



525.		526.		527.	
528.		529.		530.	
531.		532.		533.	
534.		535.		536.	
537.		538.		539.	
540.		541.		542.	
543.		544.		545.	
546.		547.		548.	
549.		550.		551.	
552.		553.		554.	
555.		556.		557.	
558.		559.		560.	

561.	562.	563.
564.	565.	566.
567.	568.	569.
570.	571.	572.
573.	574.	575.
576.	577.	578.
579.	580.	581.
582.	583.	584.
585.	586.	587.
588.	589.	590.



下列所有化合物均至少利用 $^1\text{H-NMR}$ 与 LCMS 判别。下文所示化合物采用下列一种 LCMS 法。

方法 1

- 5 HPLC 仪器:此分析法是采用 Waters 600 系列泵浦(Waters Corp.)、Waters 996 二极管数组检测器与 Gilson 215 自动取样机(Gilson Inc.)进行。数据是由 MassLynx 4.0 软件, 采用 OpenLynx 处理法取得。

HPLC 条件: 4.6×50mm, XTerra MS C18, 5mm 管柱(Waters Corp.); UV 10 光谱/秒, 220, 254nm; 流速 4.0 毫升/分钟; 注射体积 1 至 10 微升; 梯度条件-移动相 A 为 95%水, 5%甲醇(含 0.05%甲酸); 移动相 B 为 95% 10 甲醇, 5%水(含 0.025%甲酸);

梯度:时间(分钟) %B

	0	5
	0.01	5
15	1.0	100
	2.0	100
	2.1	5

MS 仪器: LC-MS 实验是采用 Waters ZMD II 质谱仪进行。

- MS 条件:电喷洒正离子化; 毛细管电压 3.5kV; 锥体电压 30V; 去溶剂 20 及起源温度分别为 250℃与 100℃; 质量范围 120-800, 扫描时间 0.5 秒, 扫描间隔延缓 0.1 分钟。

方法 2

流动注射条件

采用 Perkin Elmer HPLC 系统(二 Series 200 微 LC 泵浦, 泵浦 A 与泵浦

B, 使用 Series 200 自动取样机)进行流动注射。移动相为 85%甲醇(帮浦 B)与 15%水(帮浦 A)的组合。流速为 1.0 毫升/分钟; 注射体积 3 微升。

MS 仪器: LC-MS 实验系采用 Sciex 150MA 质谱仪进行。

- 5 MS 条件:离子来源为加热的雾化器(常压化学离子化法)。质量范围为 100 至 1000amu。采用正离子与负离子两种模式。正离子模式中, 雾化电流为 2.0 mA, 温度为 350℃。雾化气体为 10, 气帘气体为 12。分块电位(declustering potential)为 30 V。集中电位(Focusing potential)为 200V, 入口电位(entrance potential)为-10V。负离子模式中, 雾化电流
- 10 为-2.0 mA, 温度为 350℃。雾化气体为 10, 气帘气体为 12。分块电位(declustering potential)为-30 V。集中电位(Focusing potential)为-200 V, 入口电位(entrance potential)为 10 V。

方法 3

- HPLC 仪器: HP1100 PUMP, HP1100 UV 检测器 220nm, HTS/PAL 自动取
- 15 样机(Leap Technology 公司), 数据来自 Micromass Ma

HPLC 条件: Synergi 2U HYDRO-RP 20×4.0mm 管柱, 流速 1.0 毫升/分钟, 注射体积 5 微升。

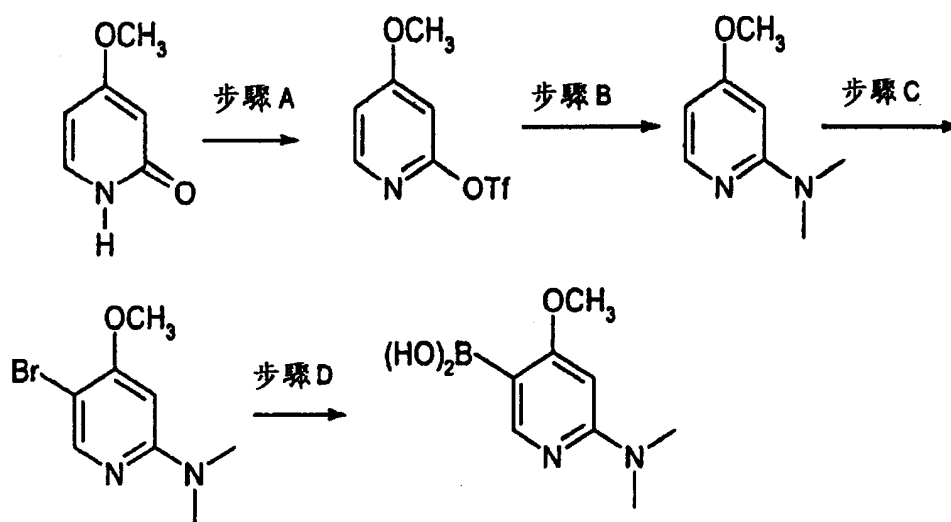
梯度条件: 0.1%甲酸的乙腈水溶液, 3 分钟内 10-90%乙腈, 然后使用 100%乙腈, 于 5 分钟时结束。

- 20 MS 仪器: Micromass LCT-TOF MS

MS 条件: 扫描 m/z 100-1200, 毛细管电压 3000V, 锥体电压 25V, 去溶剂 200 °C, 起源温度 100°C。

实例 1.二羟硼酸中间物制法:

a. 2-(二甲基氨基)-4-甲氧基吡啶-5-二羟硼酸合成法



步骤 A

于 0℃下,在含 4-甲氧基-1H-吡啶-2-酮(Walters 与 Shay, Tetrahedron Letters 36(1995), 7575)的二氯甲烷(30 mL)搅拌溶液中添加三氟甲磺酸酐(12.9g)后,添加三乙胺(8.4g)。搅拌反应混合物 20 分钟,然后使之回升室温。真空蒸发挥发性成分,然后使残质溶于 EtOAc 中,依序以碳酸氢钠水溶液、水与盐水溶液洗涤。分离有机相,脱水与真空蒸发,产生三氟甲磺酸 4-甲氧基-吡啶-2-基酯。未再纯化即用于下一个步骤。

步骤 B

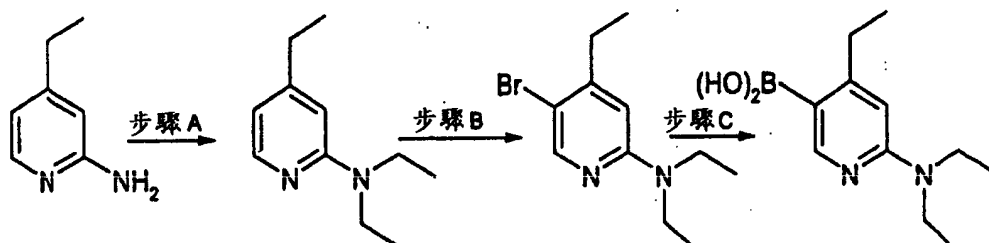
取三氟甲磺酸 4-甲氧基-吡啶-2-基酯(0.5g)与二甲基胺(2.4mL 的 2M 于 THF 溶液)溶于 DMSO(7mL)中,于 40℃下加温一夜。添加 EtOAc 至反应混合物中,以盐水溶液洗涤。分离有机相,脱水与真空蒸发。经硅胶纯化,产生(4-甲氧基吡啶-2-基)二甲基胺。未再纯化即用于下一个步骤。

15 步骤 C

于 0℃下,分批添加 N-溴琥珀酰亚胺(1.75g)至含(4-甲氧基-吡啶-2-基)二甲基胺(1.5g)的氯仿(30 mL)溶液中。30 分钟后,加水(4 mL)至反应混合物中,以二氯甲烷萃取 3 次。分离合并的有机相,脱水与真空蒸发。经硅胶纯化,产生(5-溴-4-甲氧基-吡啶-2-基)二甲基胺。LCMS: Rt 1.20 分钟 m/z 231.03(M+H)⁺。

步骤 D

- 在-65℃的含正丁基锂(2.68mL 的 1.6M 己烷溶液)与甲苯(7.4mL)混合物中滴加(5-溴-4-甲氧基-吡啶-2-基)二甲基胺(0.9g)的甲苯(4mL)溶液。于低温下搅拌反应混合物 30 分钟, 添加 THF(1.6mL), 续搅拌 15 分钟。慢慢添加硼酸三异丙基酯(1.5g), 续搅拌 45 分钟。使反应混合物回升至室温一夜, 添加 1N HCl(10mL)。分离水层, 有机相依序经 1N HCl 与水洗涤。合并的水相经碳酸氢钠固体调整至 pH7, 以 1:1 EtOAc/THF 萃取。分离有机相, 脱水与真空蒸发, 产生 2-(二甲基氨基)-4-甲氧基吡啶-5-二羟硼酸。LCMS: Rt 2.56 分钟 m/z 197.12(M+H)⁺。
- b.2-(二乙基氨基)-4-乙基吡啶-5-二羟硼酸合成法



10

步骤 A

- 取 2-氨基-4-乙基吡啶(4.70g)溶于二氯甲烷(80mL)中。添加乙醛(8.60mL), 搅拌 10 分钟后, 添加三乙酰氧基氢硼化钠(24.6g)。1 小时后, 将反应加至水(300mL)与饱和碳酸氢钠(50mL)混合物中。以 DCM(3×200mL)萃取, 经硫酸镁脱水, 产生粗产物混合物, 未再纯化即用于步骤 B。LCMS: m/z 179.17(M+H)⁺。

步骤 B

- 取步骤 A 的粗产物混合物溶于氯仿(150mL)中, 冷却至 0℃。添加 NBS(6.50g, 分 3 份添加)后, 搅拌 15 分钟。浅黄色溶液随后加至水(500mL)与饱和碳酸氢钠(100mL)混合物中。以 DCM(3×150mL)萃取, 经硫酸镁脱水, 产生粗产物混合物, 经硅胶纯化。LCMS: m/z 257.10(M+H)⁺。

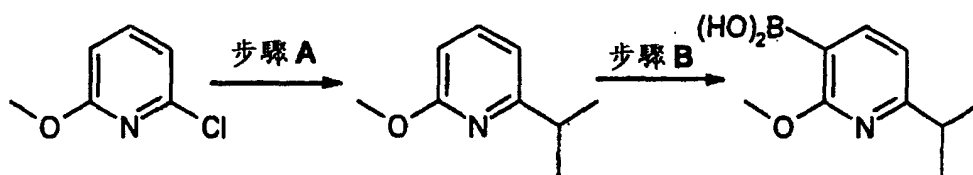
步骤 C

- 添加 t-BuLi(50.1mL, 1.7N 戊烷溶液)至-78℃的 THF(200mL)中。慢慢添加步骤 B 的纯化产物(7.31g, 含于 30mL THF 中)后, 于-78℃下搅

拌 15 分钟。当 LCMS 检测发现未反应的溴化物时, 添加硼酸三异丙基酯(26.2mL), 使反应混合物回升室温一夜。此黄色溶液加至水(1000mL)与饱和碳酸氢钠(100mL)混合物中。以 DCM(3×300mL)萃取, 经硫酸镁脱水, 产生纯度佳的粗产物, 可直接用于钯所媒介的偶合反应。LCMS: m/z 223.19(M+H)⁺。

依类似方法制备 2-(二甲基氨基)-4-乙基吡啶-5-二羟硼酸(MS m/z 195.09(M+H)⁺)与 2-(乙基-甲基-氨基)-4-乙基吡啶-5-二羟硼酸(MS m/z 209.16(M+H)⁺)。

c. 2-异丙基-6-甲氧基吡啶-3-二羟硼酸



10

步骤 A

依 Fuerstner 等人(JACS 124(2002) 13856)的方法, 取 2-氯-6-甲氧基吡啶(100g)于-30℃下, 在 THF(2300 mL)与 NMP(335mL)的混合物中搅拌。添加 Fe(acac)₃(14.8g)后, 添加异丙基氯化镁(490 mL 的 2M THF 溶液)。使反应混合物以 1 小时时间回升至 0℃后, 添加饱和氯化铵水溶液(1000 mL)。分离水相, 有机相经水(1000 mL)洗涤 2 次。有机层减压蒸馏, 产生 2-异丙基-6-甲氧基吡啶。LCMS: Rt 1.95 分钟 m/z 152.12(M+H)⁺。

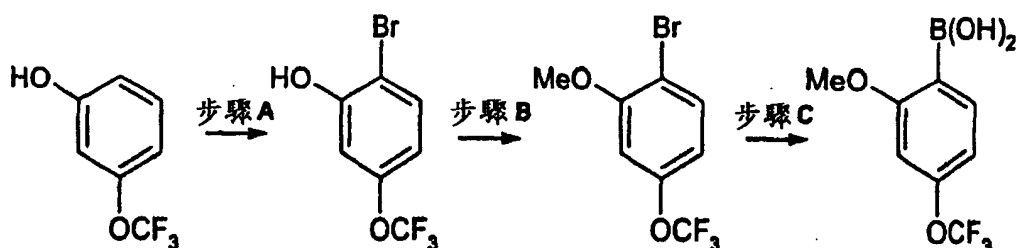
15

步骤 B

取 2-异丙基-6-甲氧基吡啶(191.4g)与 TMEDA(146.3g)溶于乙醚(1565 mL)中, 冷却至-60℃。以 10 分钟时间添加 n-BuLi(760 mL 2M 溶液), 使反应混合物以 3.5 小时时间回升室温。反应混合物再冷却至-60℃, 添加硼酸三异丙基酯(476.2g), 续搅拌 24 小时。添加 3M HCl(510 mL)后, 添加水(2500 mL)。分离水相, 有机层经 5%NaCl 水溶液(1500 mL)洗涤 3 次。四份水相依序经乙醚(2000 mL)萃取, 合并的醚萃液真空浓缩, 产生 2-异丙基-6-甲氧基吡啶-3-二羟硼酸。LCMS: Rt 2.80 分钟 m/z 196.11(M+H)⁺。

25

d. 2-甲氧基-4-三氟甲氧基苯基二羟硼酸合成法



步骤 A

取 3-三氟甲氧基苯酚(256.42g)溶于二氯甲烷(2000 mL)中, 于氮气
 5 下冷却至 5 至 10℃。以 2 小时时间滴加溴(241.6g), 保持温度在 5 至
 10℃之间, 然后移开冷却槽。加水(1000mL), 搅拌混合物 10 分钟后,
 分离。再加水至有机相(500mL)中, 然后添加碳酸钠粉末(10 至 12g),
 直到 pH 为 10 至 11 为止。再次分离有机层, 脱水与真空浓缩。蒸馏后,
 产生 2-溴-5-三氟甲氧基苯酚, 未再纯化即用于下一个步骤。

10 步骤 B

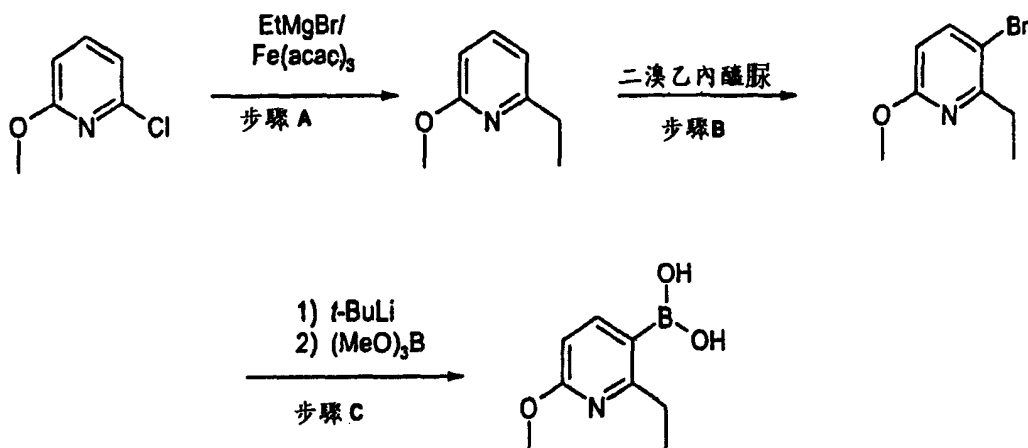
取 2-溴-5-三氟甲氧基苯酚(479g)溶于 1 至 10℃的甲苯(2600 mL)
 中, 添加氢氧化钠(80g)的水(400 mL)溶液。搅拌反应混合物 20 分钟,
 然后添加四-正丁基溴化铵(24g)。分 4 份添加硫酸二甲酯(239.3g), 每
 30 分钟添加一份至混合物中并保持内温在约 12-15℃。于此温度下搅拌
 15 反应混合物一夜, 然后加水(1000 mL), 分离有机层。依序以水(600 mL)
 与盐水(600 mL)洗涤后, 脱水与蒸发, 产生 3-三氟甲氧基苯甲醚, 未
 再纯化即用于下一个步骤。

步骤 C

以 5 分时间, 于氮气下添加正丁基锂(156mL 的 2.5 M 己烷溶液)
 20 至 THF(800mL)中, 同时保持温度在-77 与-67℃之间。以 10 分钟时间
 添加 2-甲氧基-4-三氟甲氧基溴苯(100g), 同时保持温度在-76.0 至-62℃
 之间。于-76.3 至-63.2℃之间, 以 10 分钟时间添加硼酸三甲基酯(53.8 g)。
 1 小时后, 添加 200 ml 2N 盐酸(200 mL)至 pH 1。使混合物回升室温,
 分离有机相与真空浓缩, 产生粗产物 2-甲氧基-4-三氟甲氧基苯基二羟
 25 硼酸。此固体经煮沸的正庚烷处理, 产生 2-甲氧基-4-三氟甲氧基苯基
 二羟硼酸。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz)δ7.89(d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.90(d, J =

8.5 Hz, 1H), 6.75(s, 1H), 6.13(bs, 2H), 3.94(s, 3H), Rt 2.87 分钟 m/z 281.02(M+HCOO)⁻。

e. 2-乙基-6-甲氧基-3-吡啶二羟硼酸合成法



5

步骤 A

自商品取得 2-氯-6-甲氧基吡啶，依相应的 2-异丙基-6-甲氧基吡啶的说明，转化成乙基化合物。

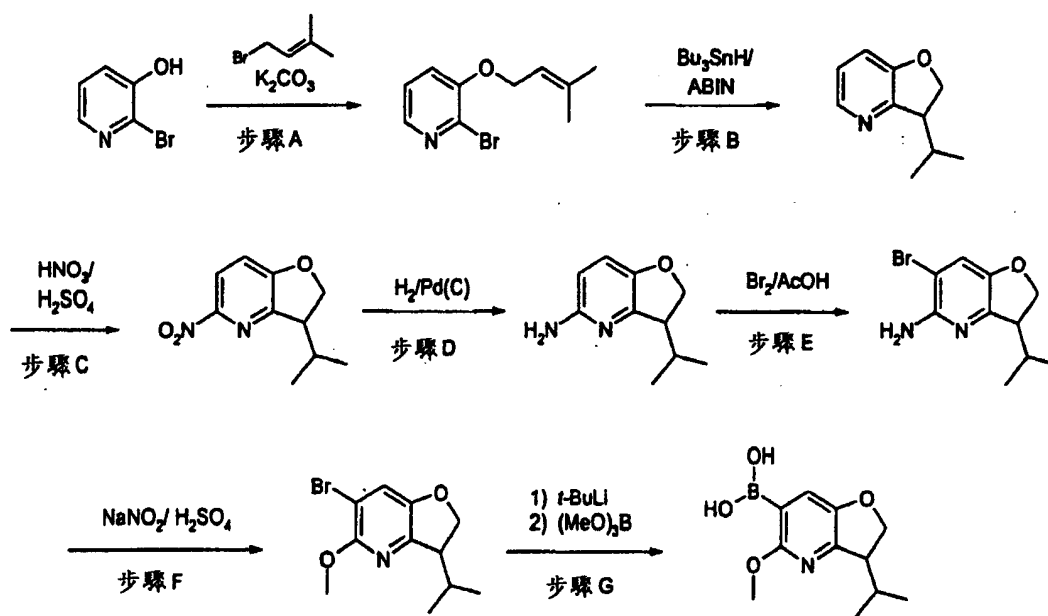
步骤 B

- 10 取步骤 B 的粗产物混合物(30.1g)溶于 THF(300mL)中，以 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰 处理(1.0-1.2eq,分批处理)。一旦 TLC 追踪发现起始物已完全转化时，即停止添加乙内酰，添加混合物至水(1L)中。以 DCM(3×300mL)萃取，经硫酸镁脱水，经硅胶纯化，产生溴化物。LCMS:m/z 215.97(M+H)⁺。

15 步骤 C

依上述 2-二乙基氨基-4-乙基-5-吡啶二羟硼酸合成法中最后一个步骤，使用硼酸甲酯作为亲电子物，转化溴化物形成相应的二羟硼酸。所得粗产物的纯度佳，可直接用于钯所媒介的偶合反应。LCMS: m/z 182.05(M+H)⁺。

- 20 f.3-异丙基-5-甲氧基-2,3-二氢-咪喃并[3,2-b]吡啶 6-二羟硼酸合成法



步骤 A

取得自商品的 2-溴-3-羟基吡啶(9.41 g)与 3,3-二甲基烯丙基溴(9.67g)溶于丙酮(150mL)中。添加碳酸钾(17.9g)后, 混合物先回流 90 分钟, 然后加至水(300mL)中。以 DCM(4×200mL)萃取, 经硫酸镁脱水, 及经硅胶纯化, 产生烯丙基醚。LCMS:m/z 241.98(M+H)⁺

步骤 B

取步骤 A 的醚(960mg)、三丁基锡氢化物(1.28g)与 ABIN(218mg)溶于甲苯(20mL)中, 加热至 95℃ 经过 26 小时。所得混合物加至水(300mL)与饱和碳酸氢钠(30mL)中。以 DCM(3×100mL)萃取, 经硫酸镁脱水, 经硅胶纯化, 产生双环化物。LCMS: m/z 164.13(M+H)⁺。

步骤 C

取步骤 B 的环状醚(524mg)溶于浓硫酸(5mL)中, 然后冷却至 0℃。慢慢添加发烟硝酸(1.25mL)后, 搅拌反应混合物 2 小时, 然后加至 30 ml 冰上。所得悬浮液经 10N 的 NaOH 碱化(ph=10), 随后以 DCM(3×100mL)萃取。经硫酸镁脱水, 经硅胶纯化, 产生所需硝基化合物。LCMS: m/z 209.14(M+H)⁺。

步骤 D

取步骤 C 的硝基化合物(622mg)溶于甲醇(20mL)中。添加触媒量 Pd/C(10%), 并保持氢气压(常压)90 分钟, 进行还原。经硅藻土

(celite)(10g)过滤, 浓缩, 产生粗产物混合物, 直接用于步骤 E。LCMS:m/z 179.11(M+H)⁺。

步骤 E

取步骤 D 粗产物混合物(459mg)溶于乙酸(10mL)中, 然后冷却至 0℃, 产生半冷冻的混合物。慢慢添加溴(0.139mL), 再搅拌反应 5 分钟后, 加至饱和碳酸氢钠(100mL)与 1N 亚硫酸钠溶液(20mL)中。以 DCM(3x100mL)萃取, 经硫酸镁脱水, 及经硅胶纯化, 产生溴化物。LCMS: m/z 256.98(M+H)⁺。

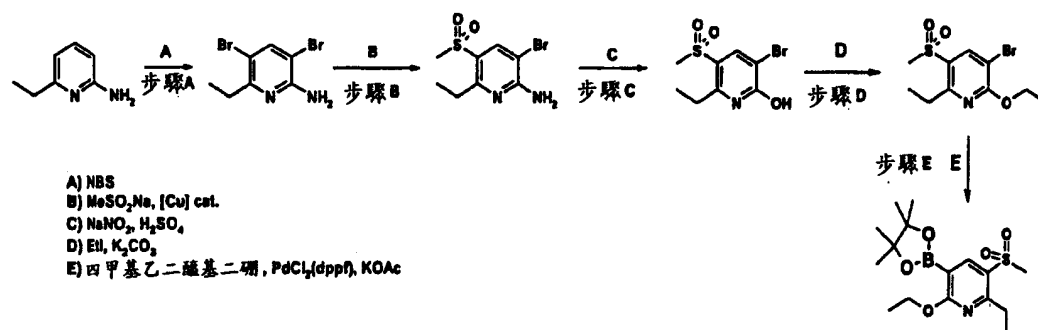
步骤 F

取步骤 E 的氨基溴化物(500mg)溶于硫酸的甲醇溶液(10mL, 15%硫酸)中, 然后冷却至 0℃。添加亚硝酸钠(268mg)后, 使溶液以 16 小时时间回升室温。加至饱和碳酸氢钠(100mL)中后, 水层以 DCM(3x100mL)萃取, 经硫酸镁脱水。经硅胶纯化, 产生甲氧基溴化物。LCMS: m/z 272.00(M+H)⁺

步骤 G

溴化物依上述 2-二乙基氨基-4-乙基-5-吡啶二羟硼酸合成法中最后步骤, 使用硼酸甲酯作为亲电子物, 转化成相应二羟硼酸。所得粗产物的纯度佳, 可直接用于钯所媒介的偶合反应。LCMS:m/z 238.04(M+H)⁺

g. 2-乙氧基-6-乙基-5-甲磺酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-吡啶



步骤 A

取含 18.8g 的 6-乙基-吡啶-2-基胺的 400ml CH₂Cl₂ 混合物, 于室温下分批添加 NBS(55.32g)。添加后, 所得混合物于室温下搅拌 10 分钟

后, 以水与盐水洗涤。所得有机相脱水, 蒸发与经管柱层析法纯化(己烷/EtOAc=7/1), 产生所需产物 3,5-二溴-6-乙基-吡啶-2-基胺。m/z 281.0(M+H)⁺

步骤 B

- 5 取 3,5-二溴-6-乙基-吡啶-2-基胺(37.5g)溶于无水 DMSO(300ml)中, 混合物经 N₂ 脱气 2 分钟后, 添加甲磺酸钠(19.5g)、(CuOTf)₂.Ph.H(3.9g)与反式-1,2-环己烷-二胺(3.06g)。于 110℃下搅拌 20 小时后, 所得混合物加水稀释, 以 EtOAc(4x100ml)萃取, 以盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 脱水。蒸发溶剂后, 残质经管柱层析法纯化(己烷/EtOAc=1/1), 产生所需产物 3-
10 溴-6-乙基-5-甲磺酰基-吡啶-2-基胺。m/z 281.2(M+H)⁺。

步骤 C

- 取 3-溴-6-乙基-5-甲磺酰基-吡啶-2-基胺(7.88g)溶于 H₂SO₄-H₂O(比例 1:6)(175ml)中, 混合物冷却至 0℃。滴加 NaNO₂(4.1 g)的 15mL 水溶液后(保持内温低于 5℃), 于 0℃至室温下搅拌混合物一夜。过滤收集
15 所需产物 3-溴-6-乙基-5-甲磺酰基-吡啶-2-醇, 以水(50ml)洗涤。此粗产物未再纯化即用于下一个步骤, m/z 280.0(M+H)⁺。

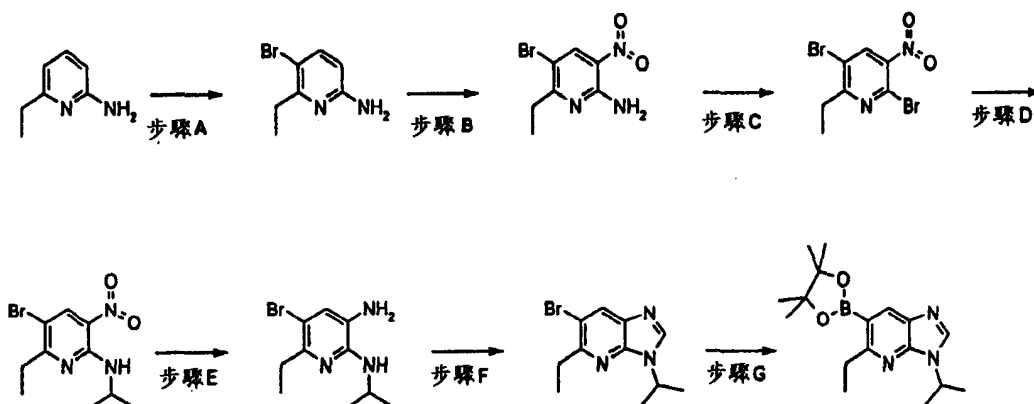
步骤 D

- 取含 3-溴-6-乙基-5-甲磺酰基-吡啶-2-醇(15.84g)与 DMF(200ml) 的混合物冷却至 0℃, 添加 K₂CO₃(11.71g), 然后添加乙基碘(11.3ml)。所得混合物于 0℃至室温下搅拌一夜。反应完成后, 加水, 所得混合物经
20 EtOAc(3x200ml)萃取。合并的有机层经盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 脱水与蒸发。经管柱层析法后, 产生纯产物 3-溴-2-乙氧基-6-乙基-5-甲磺酰基-吡啶。m/z282.1(M+H-Et)⁺

步骤 E

- 25 取含 3-溴-2-乙氧基-6-乙基-5-甲磺酰基-吡啶(400mg)的 DMSO(20ml)混合物, 添加双(四甲基乙二酰基)二硼(396mg)、KOAc(382mg)与 PdCl₂(dppf)(49mg), 所得混合物于 90℃下搅拌一夜。反应完成后, 混合物倒至水中, 以乙酸乙酯(3x40ml)萃取。合并的有机层经盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 脱水。经急骤管柱层析法纯化(己烷
30 /EtOAc=8/1), 产生纯产物 2-乙氧基-6-乙基-5-甲磺酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-吡啶。m/z 356.3(M+H)⁺。

h. 5-乙基-3-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶合成法



步骤 A

- 5 于 0℃下, 以 30 分钟时间, 在含 2-氨基-6-乙基-吡啶(50 g)的氯仿(250 mL)溶液中添加 NBS(73g)。再搅拌混合物 30 分钟, 直接经硅胶急骤管柱层析法纯化, 产生 5-溴-6-乙基-吡啶-2-基胺的白色固体。Rf(己烷 : EtOAc = 4:1) = 0.34。

步骤 B

- 10 在低于 10℃下, 添加 5-溴-6-乙基-吡啶-2-基胺(34g)至浓 H₂SO₄(110 mL)中。在低于 15℃下, 以 40 分钟时间, 在搅拌的混合物中添加 HNO₃(8.2 mL)。于 0℃下搅拌混合物 1 小时, 于室温下 1 小时, 最后于 50℃下 1 小时。混合物倒至冰-水中, 以 50 % NaOH 碱化。过滤收集黄色晶体, 以水洗涤, 减压干燥, 产生 5-溴-6-乙基-3-硝基-吡啶-2-基胺。Rf(己烷:EtOAc=4:1)=0.5。

步骤 C

- 20 于低于 10℃下, 在含 5-溴-6-乙基-3-硝基-吡啶-2-基胺(5g)的 AcOH(20mL)搅拌悬浮液中添加 48% HBr(20mL)。以 15 分钟时间, 添加溴(2.92mL)至低于 10℃的混合物中。于 0℃下低于 15℃, 以 20 分钟时间添加含 NaNO₂ 的水(3.65 g, 15 mL)溶液。混合物于 0℃下搅拌 30 分钟, 于室温下 1 小时。混合物冷却至 0℃, 以 50% NaOH 中和, 以 DCM 萃取。萃液经 MgSO₄ 脱水, 减压浓缩, 产生 2,5-二溴-6-乙基-3-硝基-吡啶的黄色油状物。Rf(己烷 : EtOAc = 9:1) = 0.7。

步骤 D

在含 2,5-二溴-6-乙基-3-硝基-吡啶(20g)的 EtOH(20 mL)搅拌悬浮液中,于 0℃添加异丙基胺(25mL)的水(60mL)溶液。搅拌混合物于 0℃下 10 分钟,于室温下 2 小时。过滤收集所形成红黄色结晶,以水洗涤。湿晶体溶于 DCM(250 mL)中,经 MgSO_4 脱水后,减压排除溶剂,产生

5 (5-溴-6-乙基-3-硝基-吡啶-2-基)-异丙基-胺的红黄色固体。Rf(己烷: EtOAc = 9:1) = 0.77

步骤 E

于室温下,在含(5-溴-6-乙基-3-硝基-吡啶-2-基)-异丙基-胺(1g)的 EtOH(4mL)溶液中添加浓 HCl(0.05 mL)、水(1 mL)与还原铁(3g)。混合

10 物回流 90 分钟。过滤排除铁残质,以 EtOH 洗涤。合并的滤液减压浓缩。在残质中添加水,混合物经 EtOAc 萃取。合并的萃液经盐水洗涤,经 MgSO_4 脱水。减压排除溶剂,产生 5-溴-6-乙基-N*2*-异丙基-吡啶-2,3-二胺的胶状物。LCMS Rt 1.20 分钟, m/z 258.05/ 260.04(M+H)⁺

步骤 F

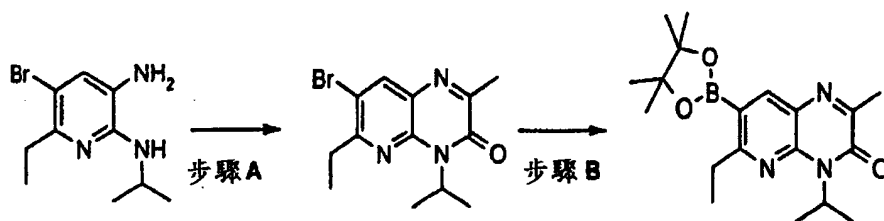
15 取 5-溴-6-乙基-N*2*-异丙基-吡啶-2,3-二胺(1g)溶于乙酸二乙氧基甲酯(4 mL)中,于 120℃下加热 90 分钟。冷却至室温后,混合物直接经硅胶急骤管柱层析法纯化,产生 6-溴-5-乙基-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的无色油状物。Rf(己烷: EtOAc = 2:1) = 0.32

步骤 G

20 于室温下,在含 6-溴-5-乙基-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(59mg)的 DMSO(2mL)溶液中添加双(四甲基乙二酰基)乙硼烷(69mg)、KOAc(65mg)与 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ 复合物(9mg)。混合物于 90℃下搅拌 20 小时,产生 5-乙基-3-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,其可用于偶合反应。LCMS Rt 1.66 分钟,

25 m/z 316.22(M+H)⁺

i. 6-乙基-4-异丙基-2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮合成法



步骤 A

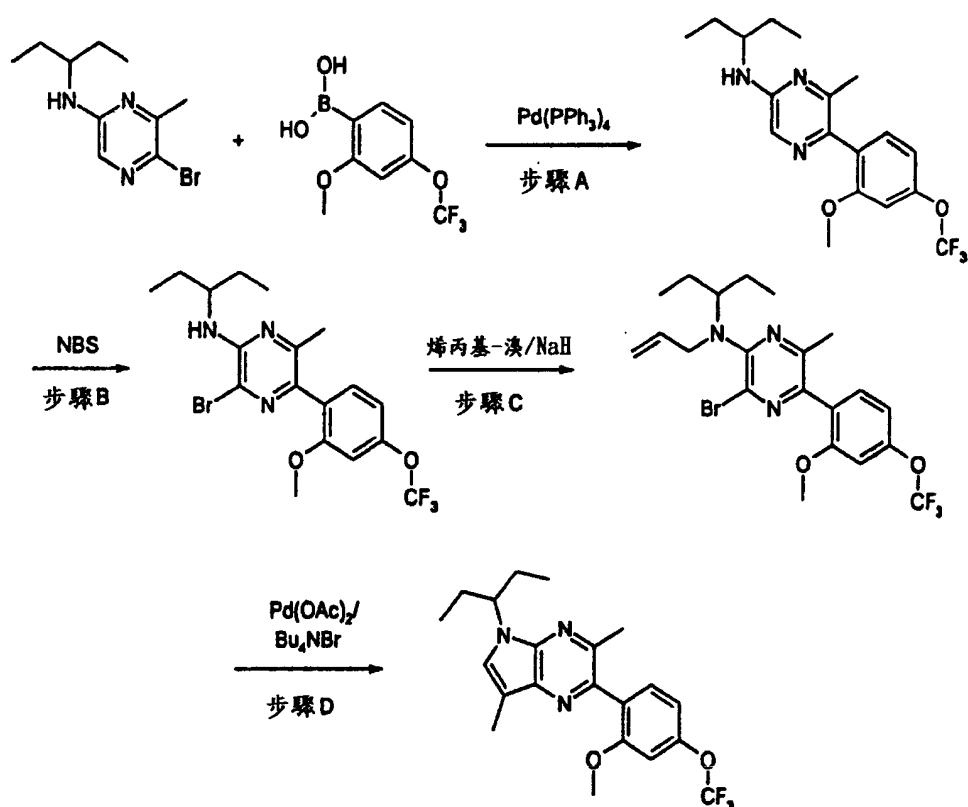
- 于室温下，在含 5-溴-6-乙基-N*2*-异丙基-吡啶-2,3-二胺(2.38g)的甲苯(10mL)溶液中添加丙酮酸乙酯(2.05mL)。混合物回流加热 18 小时，
 5 倒至水中，以 EtOAc 萃取。萃液经盐水洗涤，经 MgSO_4 脱水。减压排除溶剂后，残质经硅胶急骤管柱层析法纯化，产生 7-溴-6-乙基-4-异丙基-2-甲基-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮的白色晶体。LCMS Rt 1.74 分钟, m/z 310.02 /312.02($\text{M}+\text{H}$)⁺

步骤 B

- 10 于室温下，在含 7-溴-6-乙基-4-异丙基-2-甲基-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮(0.2g)的 DMSO(4mL)溶液中添加双(四甲基乙二酰基)乙硼烷(0.2g)、KOAc(0.19g)与 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ 复合物(29mg)。混合物于 90℃ 下搅拌 20 小时，产生 6-乙基-4-异丙基-2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮，其可用于偶合反应。
 15 LCMS Rt 1.80 分钟, m/z 358.22($\text{M}+\text{H}$)⁺

实例 2

5-(1-乙基-丙基)-2-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪合成法



步骤 A

取上述 2-溴-3-甲基-5-异戊基氨基吡嗪(870mg)与自文献中已知的 2-甲氧基-4-三氟甲氧基苯基二羟硼酸(796mg)溶于 DME(15mL)中。脱气后, 添加肆(三苯基膦)钯(0)(390mg)。第二次脱气后, 添加 1N 碳酸钠溶液(6.74mL), 此时加热反应至 80℃经 6 小时。黄色混合物加至水(200mL)中, 以 DCM(3×100mL)萃取, 经硫酸镁脱水。经硅胶纯化, 产生偶合产物。LCMS: m/z 370.17($\text{M}+\text{H}$)⁺

步骤 B

取步骤 A 产物(205mg)溶于氯仿(10mL)中, 添加 NBS(99mg)。搅拌 10 分钟后, 黄色混合物加至水(100mL)中, 以 DCM(3×100mL)萃取, 经硫酸镁脱水。经硅胶纯化, 产生溴化物。LCMS: m/z 448.11($\text{M}+\text{H}$)⁺

步骤 C

取步骤 B 溴化物(173mg)与烯丙基溴(0.33mL)溶于 DMF(5mL)中。添加氢化钠(100mg), 于室温下搅拌反应 10 分钟。混合物加至水(100mL)中, 以乙醚(2×100mL)萃取。合并的有机层以水(50mL)洗涤, 经硫酸镁脱水, 经硅胶纯化, 产生烯丙基化氨基-化合物。LCMS: m/z

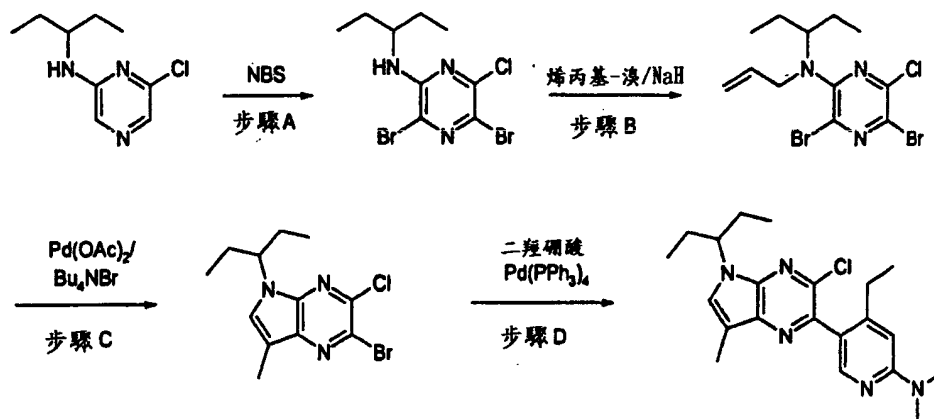
488.11(M+H)⁺

步骤 D

- 取步骤 C 的烯丙基化合物(138mg)、溴化四丁基铵(91mg)、乙酸钯(6.4mg)与碳酸钾(117mg)溶于 DMF(5mL)中。加热至 80℃ 经 90 分钟，
- 5 混合物依据步骤 C 操作。最后经硅胶纯化，产生标题化合物。LCMS: m/z 408.21(M+H)⁺

实例 3

- {5-[3-氯-5-(1-乙基-丙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-4-乙基-吡啶-2-基}-二甲基-胺
- 10



步骤 A

- 取上述 2-氯-6-异戊基氨基吡啶(25.1g)溶于氯仿(450mL)中，分批添加 NBS(47.1 g)。搅拌 30 分钟后，黄色混合物加至水(400mL)与饱和碳酸氢钠(100mL)中，以 DCM(3×200mL)萃取，经硫酸镁脱水。粗产物未
- 15 再纯化即进行步骤 B。R_f = 0.57，己烷/乙酸乙酯(10/1)。

步骤 B

- 取步骤 A 的粗产物(28.37g)与烯丙基溴(20.6mL)溶于 DMF(200mL)中。分批添加氢化钠(4.76g)，于室温下搅拌反应 5 小时。混合物加至
- 20 水(500mL)中，以乙酸乙酯/己烷(1/20, 3×300mL)萃取。合并的有机层经硫酸镁脱水，经硅胶纯化，产生烯丙基化产物。LCMS: m/z 395.85(M+H)⁺

步骤 C

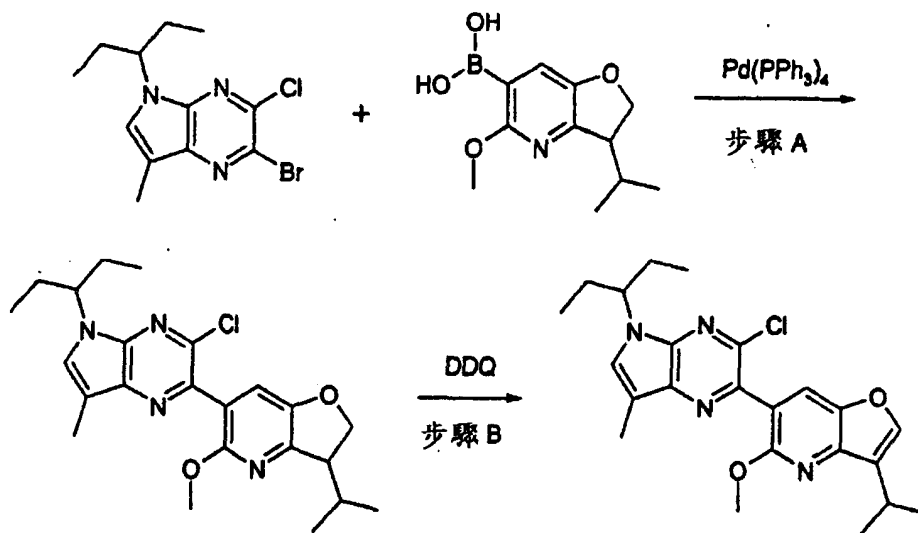
取步骤 B 的烯丙基化合物(23.36g)、溴化四丁基铵(19.00g)、乙酸钯(1.32g)与碳酸钾(24.8g)溶于 DMF(200mL)中。加热至 80℃ 经 20 分钟后, 混合物加至水(500mL)中, 以乙酸乙酯/己烷(1/4, 3×300mL)萃取。合并的有机层经水(100mL)洗涤, 经硫酸镁脱水, 经硅胶纯化, 产生赫克(Heck)产物。LCMS: m/z 316.01(M+H)⁺

步骤 D

取步骤 C 的赫克反应产物(1.5g)与前述的 2-二甲基氨基-4-乙基-5-吡啶二羟硼酸(1.38g)溶于 DME(30mL)中。脱气后, 添加肆(三苯基膦)钯(0)(550mg)。第二次脱气后, 添加 1N 碳酸钠溶液(9.5mL), 此时加热反应至 80℃ 经 16 小时。黄色混合物加至水(200mL)中, 以 DCM(3×100mL)萃取, 经硫酸镁脱水。经硅胶纯化, 产生标题化合物。LCMS: m/z 386.20(M+H)⁺

实例 4

3-氯-5-(1-乙基-丙基)-2-(3-异丙基-5-甲氧基-呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪合成法



步骤 A

取前述溴化物(85mg)与亦如前述吡啶二羟硼酸(64mg)溶于 DME(3mL)中。脱气后, 添加肆(三苯基膦)钯(0)(31mg)。第二次脱气后, 添加 1N 碳酸钠溶液(0.54mL), 此时加热反应至 80℃ 经 16 小时。黄色混合物加至水(100mL)中, 以 DCM(3×100mL)萃取, 经硫酸镁脱水。经

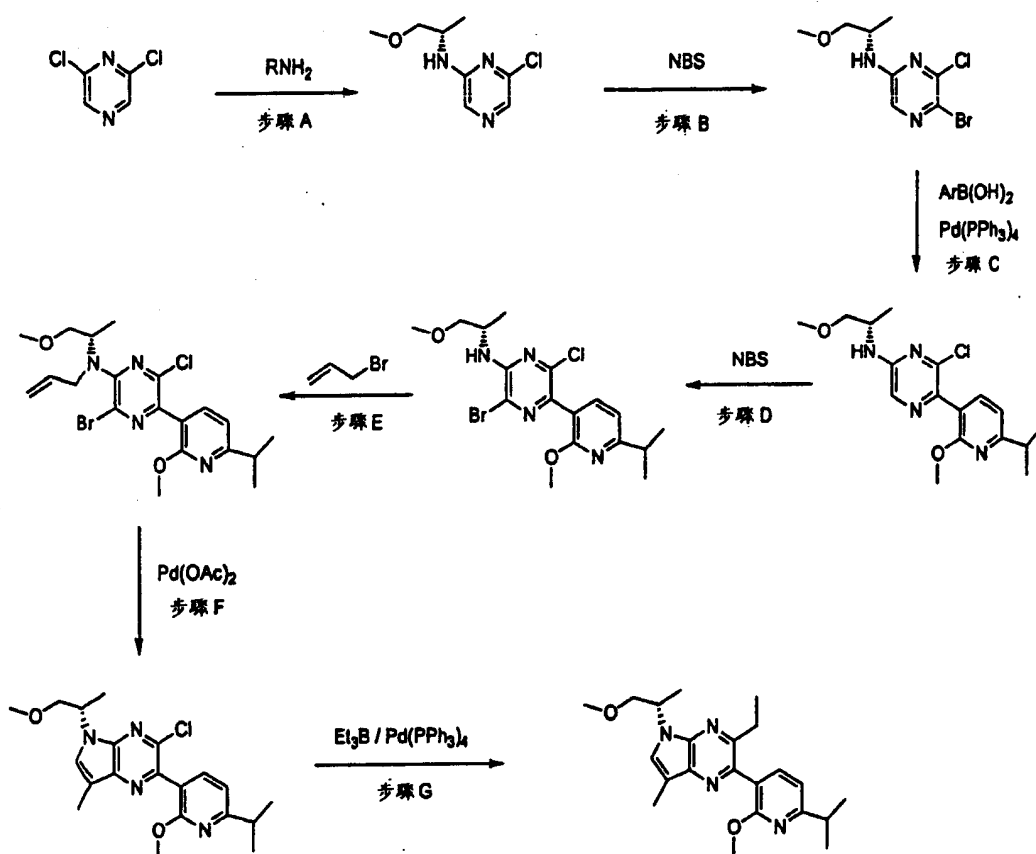
硅胶纯化，产生偶合产物。LCMS: m/z 429.08($M+H$)⁺

步骤 B

取步骤 A 的铃木反应(Suzuki)产物(52mg)与 DDQ(41mg)溶于苯(5mL)中，加热至 80℃3 小时。反应混合物加至水(100mL)中，以 DCM(3×100mL)萃取，经硫酸镁脱水。经硅胶纯化，产生标题化合物。LCMS: m/z 427.12($M+H$)⁺

实例 5

(S)-3-氯-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪与(S)-3-乙基-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪合成法



步骤 A

取含 2,6-二氯吡啶(11.7g)、(S)-(+)-1-甲氧基-2-丙基胺(7g)与 Et₃N(15 mL)的 EtOH(100 mL)溶液于 105℃下加热 2 天。混合物蒸发，溶于 EtOAc 中，以饱和 NaHCO₃、水洗涤，及脱水。蒸发，产生 2-氯-6-[(S)-1-甲氧基-2-丙基]氨基吡啶。LCMS: m/z 202.3 与 204.3($M+H$)⁺

步骤 B

取 2-氯-6-[(S)-1-甲氧基-2-丙基]氨基吡嗪(8.3g)溶于 CHCl_3 (250mL)中。添加 NBS(7.33g)时,反应混合物于 25℃下搅拌 30 分钟。随后蒸发粗产物混合物,溶于 EtOAc/己烷(1:4, 500mL)中,以水洗涤,经硫酸钠脱水。经硅胶纯化,产生 3-溴-2-氯-6-[(S)-1-甲氧基-2-丙基]氨基吡嗪。LCMS: m/z 280.2, 282.2 与 284.2($M+H$)⁺

步骤 C

取 3-溴-2-氯-6-[(S)-1-甲氧基-2-丙基]氨基吡嗪(10.7g)与 2-甲氧基-6-异丙基-3-吡啶二羟硼酸(9.7g)溶于 DME(250mL)。脱气 10 分钟后添加肆(三苯基膦)钯(0)(2.2g),然后脱气 1 分钟。添加 1N 碳酸钠溶液(76mL)时,于 90℃下加热反应混合物 12 小时。粗产物混合物加至水(800mL)中,以 EtOAc/己烷(1:1, 3×250mL)萃取,经硫酸钠脱水。经硅胶纯化,产生 3-{2-氯-6-[(S)-1-甲氧基-2-丙基]氨基吡嗪-3-基}-2-甲氧基-6-异丙基吡啶。LCMS: m/z 351.3 与 353.3($M+H$)⁺

步骤 D

取 3-{2-氯-6-[(S)-1-甲氧基-2-丙基]氨基吡嗪-3-基}-2-甲氧基-6-异丙基吡啶(4.85g)溶于 CHCl_3 (60mL)中。添加 NBS(2.46g)时,反应混合物于 25℃下搅拌 30 分钟。然后,粗产物混合物蒸发,溶于 EtOAc/己烷(1:4, 250mL)中,以水洗涤,经硫酸钠脱水。经硅胶纯化,产生 3-{5-溴-2-氯-6-[(S)-1-甲氧基-2-丙基]氨基吡嗪-3-基}-2-甲氧基-6-异丙基吡啶。LCMS: m/z 429.2, 431.2 与 433.2($M+H$)⁺

步骤 E

取 3-{5-溴-2-氯-6-[(S)-1-甲氧基-2-丙基]氨基吡嗪-3-基}-2-甲氧基-6-异丙基吡啶(4.3g)溶于 DMSO(50ml)中。添加 NaH(60%, 0.8g)时,反应混合物于 25℃下搅拌 30 分钟后,添加烯丙基溴(1.7mL)。反应混合物于 25℃下搅拌 2 小时。然后,粗产物混合物加至水(250mL)中,以 EtOAc/己烷(1:4, 2×250mL)萃取,经硫酸钠脱水。经硅胶纯化,产生 3-{5-溴-2-氯-6-[(S)-N-烯丙基-1-甲氧基-2-丙基]氨基吡嗪-3-基}-2-甲氧基-6-异丙基吡啶。LCMS: m/z 469.3, 471.3 与 473.3($M+H$)⁺

步骤 F

取 3-{5-溴-2-氯-6-[(S)-N-烯丙基-1-甲氧基-2-丙基]氨基吡嗪-3-

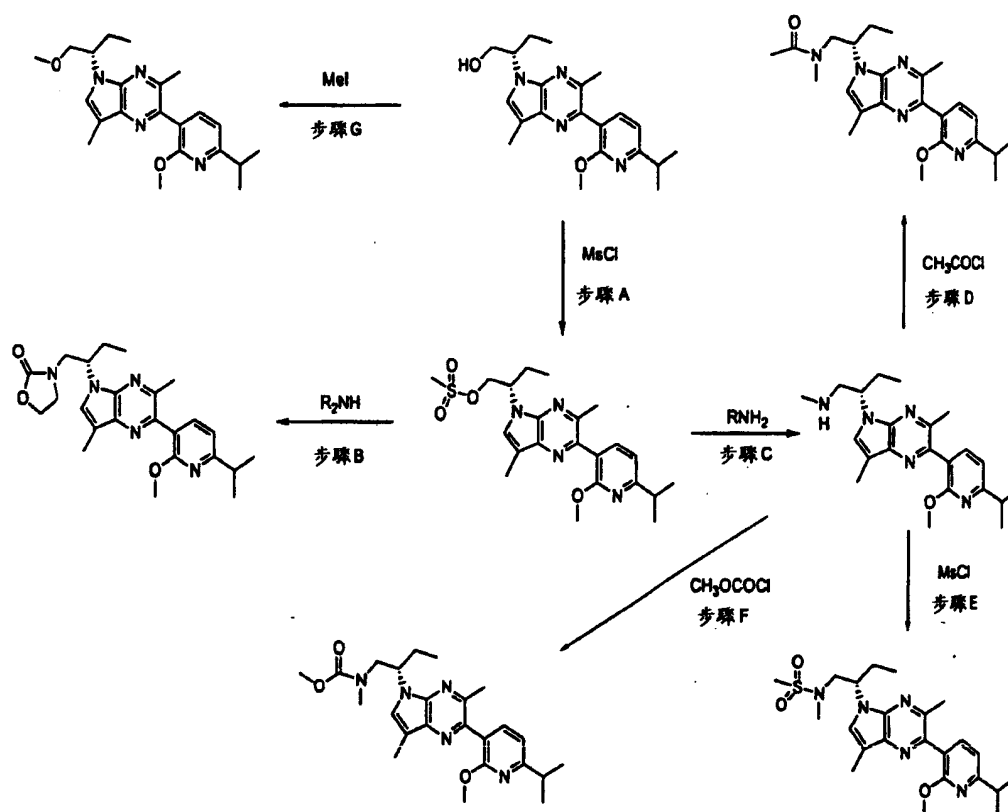
基}-2-甲氧基-6-异丙基吡啶(4.6g)溶于 DMF(80mL)中。脱气 10 分钟后，添加 Pd(OAc)₂(225mg)，然后脱气 1 分钟。添加碳酸钾(4.1g)与 Bn₄NBr(4.0g)时，反应混合物于 90℃下加热 1 小时。然后，粗产物混合物加至水(500mL)中，以 EtOAc/己烷(1:2, 3×150mL)萃取，经硫酸钠脱水。经硅胶纯化，产生(S)-3-氯-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪。LCMS: m/z 389.4 与 391.4(M+H)⁺

步骤 G

取(S)-3-氯-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(400mg)溶于甲苯(5mL)中。脱气 10 分钟后，添加肆(三苯基膦)钯(0)(35mg)，然后脱气 1 分钟。添加三乙基甲硼烷(1N 己烷溶液, 3mL)与 1N 碳酸钠溶液(2mL)，反应混合物于 110℃下加热 36 小时。然后粗产物混合物加至水(10mL)，以 EtOAc/己烷(1:3, 3×25mL)萃取，经硫酸钠脱水。经硅胶纯化，产生(S)-3-乙基-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪。LCMS: m/z 383.4(M+H)⁺

实例 6

甲磺酸 2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基酯、3-{2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-噁唑啉-2-酮、{2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-甲基-胺、N-{2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-N-甲基-乙酰胺、N-{2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-N-甲基-甲磺酰胺、{2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-甲基-氨基甲酸甲基酯与(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(1-甲氧基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪的合成法



步骤 A

取 2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁-1-醇(275mg)溶于 CH_2Cl_2 (6mL)中。于室温下添加
 5 MsCl(0.07mL)与 Et_3N (0.16mL), 搅拌混合物 1 小时。混合物蒸发, 溶于 EtOAc /己烷(1:1)中, 以饱和 NaHCO_3 、水洗涤, 且脱水。蒸发, 产生甲磺酸酯。LCMS: m/z 447.1($\text{M}+\text{H}$)⁺

步骤 B

取 2-噁唑啉酮(26 mg)溶于 DMF(3mL)中。于室温下添加 NaH(12
 10 mg, 60%), 于 85℃ 下搅拌混合物 10 分钟。添加步骤 A 的甲磺酸酯(35mg)时, 反应混合物于 85℃ 加热 3 小时。然后, 混合物倒至水中, 以 EtOAc 萃取。蒸发, 经硅胶纯化, 产生 3-{2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-噁唑啉-2-酮。LCMS: m/z 438.4($\text{M}+\text{H}$)⁺

15 步骤 C

取上述步骤 A 的甲磺酸酯(120mg)、LiI(150mg)与甲基胺(7M 的 NMP 溶液, 2mL)于 90℃ 下加热 4 小时。然后, 粗产物混合物加至水

(10mL)中, 以 EtOAc(2×15mL)萃取, 经硫酸钠脱水。经硅胶纯化, 产生 {2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-甲基-胺。LCMS:m/z 383.3(M+H)⁺

步骤 D

- 5 取 {2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-甲基-胺(30mg)溶于 CH₂Cl₂(1mL)中。添加乙酰氯(0.017mL)与 Et₃N(0.033 mL)。所得反应混合物于室温下搅拌 30 分钟。然后, 粗产物混合物加至水(2mL)中, 以 EtOAc(2×5mL)萃取, 以饱和 NaHCO₃(2mL)洗涤, 经硫酸钠脱水。经硅胶纯化, 产生 N-{2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-N-甲基-乙酰胺。LCMS: m/z 424.5(M+H)⁺
- 10

步骤 E

- 取 {2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-甲基-胺(20mg)溶于 CH₂Cl₂(1mL)中。添加甲磺酰氯(0.008mL)与 Et₃N(0.021 mL)。所得反应混合物于室温下搅拌 30 分钟。然后, 粗产物混合物加至水(2mL)中, 以 EtOAc(2×5mL)萃取, 以饱和 NaHCO₃(2mL)洗涤, 经硫酸钠脱水。经硅胶纯化, 产生 N-{2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-N-甲基-甲磺酰胺。LCMS: m/z 460.3(M+H)⁺
- 15

20 步骤 F

- 取 {2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-甲基胺(20mg)溶于 CH₂Cl₂(1mL)中。添加氯甲酸甲酯(0.012 mL)与 Et₃N(0.013 mL)。所得反应混合物于室温下搅拌 30 分钟。然后, 粗产物混合物加至水(2mL), 以 EtOAc(2×5mL)萃取, 以饱和 NaHCO₃(2mL)洗涤, 经硫酸钠脱水。经硅胶纯化, 产生 {2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-甲基-氨基甲酸甲基酯。LCMS: m/z 440.4(M+H)⁺
- 25

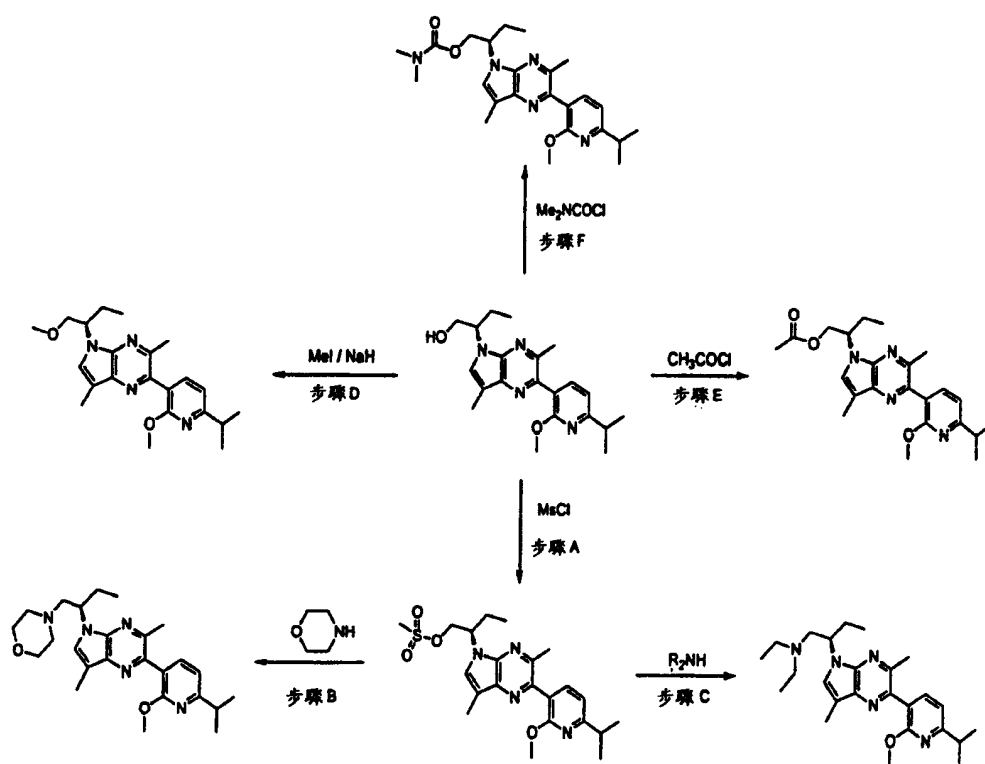
步骤 G

- 取 2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁-1-醇(40 mg)溶于 DMF(1mL)中。添加 NaH(60%, 7mg)后, 于室温下添加 CH₃I(0.02mL), 搅拌混合物 1 小时。混合物蒸
- 30

发, 溶于 EtOAc/己烷(1:1)中, 以饱和 NaHCO_3 、 H_2O 洗涤, 与脱水。蒸发, 产生(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(1-甲氧基甲基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪。LCMS: m/z 383.2($\text{M}+\text{H}$)⁺

5 实例 7

(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5-(1-吗啉-4-基甲基-丙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪、二乙基- $\{2-[(\text{R})-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基\}$ -胺、(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(1-甲氧基甲基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪、乙酸 2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基酯、与二甲基氨基甲酸 2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基酯的合成法



15 步骤 A

取 2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁-1-醇(275mg)溶于 CH_2Cl_2 (6mL)中。于室温下添加 MsCl (0.07mL)与 Et_3N (0.16mL), 搅拌混合物 1 小时。混合物蒸发, 溶于 EtOAc/己烷(1:1)中, 以饱和 NaHCO_3 、水洗涤, 与脱水。蒸发, 产

生甲磺酸酯。LCMS: m/z 447.1(M+H)⁺

步骤 B

取上述甲磺酸酯(95mg)、LiI(50mg)与吗啉(0.35mL)于 90℃下加热 4 小时。然后,粗产物混合物加至水(10mL)中,以 EtOAc(2x15mL)萃取, 5 经硫酸钠脱水。经硅胶纯化,产生(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5-(1-吗啉-4-基甲基-丙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪。LCMS: m/z 438.5(M+H)⁺

步骤 C

取上述甲磺酸酯(115mg)、LiI(50mg)与二乙胺(0.5mL)于 10 CH₃CN(3mL)中,于 90℃下加热 4 小时。然后,粗产物混合物加至水(10mL)中,以 EtOAc(2x15mL)萃取,经硫酸钠脱水。经硅胶纯化,产生二乙基-{2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-胺。LCMS: m/z 424.14(M+H)⁺

步骤 D

15 取 2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁-1-醇(185mg)溶于 DMF(2mL)中。添加 NaH(60%, 40 mg)后,于室温下添加 CH₃I(0.1mL),所得混合物搅拌 1 小时。混合物蒸发,溶于 EtOAc/己烷(1:1)中,以饱和 NaHCO₃、水洗涤,与脱水。蒸发,产生(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(1-甲氧基甲基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪。LCMS: m/z 383.2(M+H)⁺ 20

步骤 E

取 2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁-1-醇(37mg)溶于 CH₂Cl₂(1mL)中。添加乙酰氯(0.015mL)与 Et₃N(0.028 mL)。所得反应混合物于室温下搅拌 30 分钟。 25 然后,粗产物混合物加至水(2mL)中,以 EtOAc(2x5mL)萃取,以饱和 NaHCO₃(2mL)洗涤,经硫酸钠脱水。经硅胶纯化,产生乙酸 2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基酯。LCMS: m/z 411.4(M+H)⁺

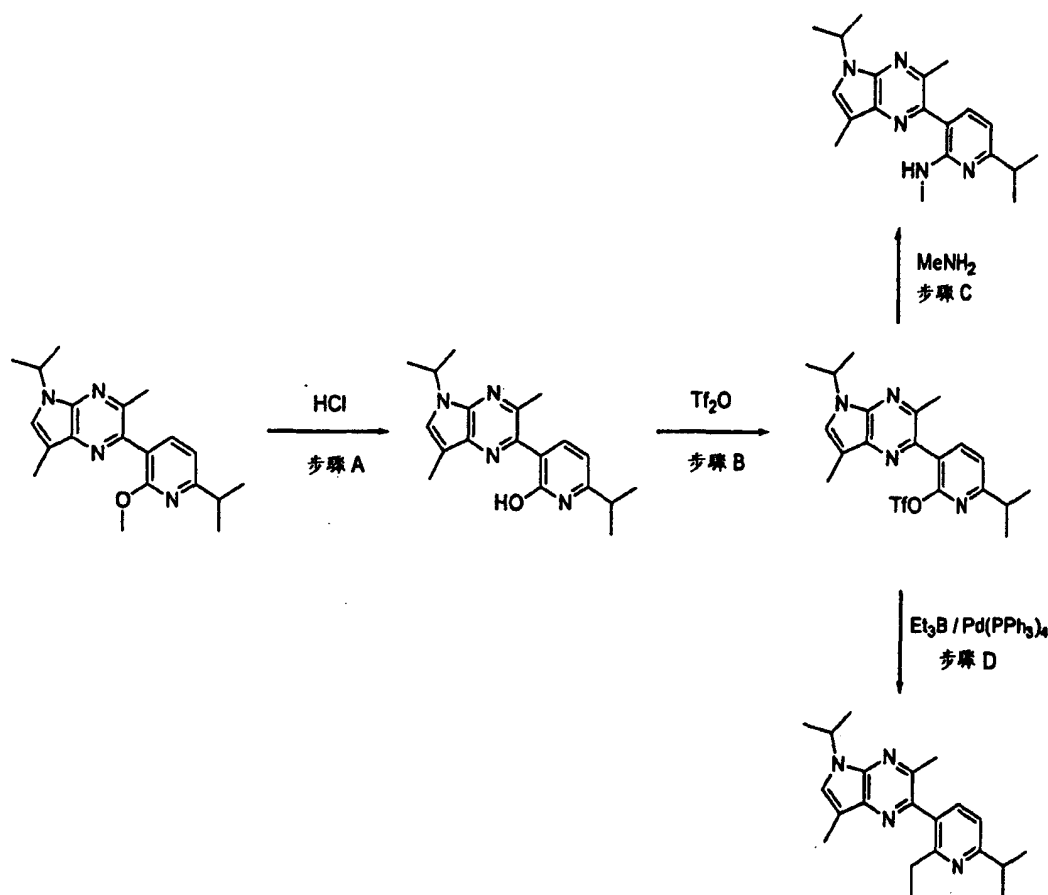
步骤 F

30 取 2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁-1-醇(70mg)溶于 CH₂Cl₂(2 mL)中。添加二甲基氨甲

酰基氯(0.08 mL)与吡啶(0.2 mL)。所得反应混合物于 75℃下搅拌一夜。然后,粗产物混合物加至水(2mL)中,以 EtOAc(2×10mL)萃取,以饱和 NaHCO₃ (4mL)洗涤,经硫酸钠脱水。经硅胶纯化,产生二甲基氨基甲酸 2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基酯。LCMS: m/z 440.4(M+H)⁺

实例 8

[6-异丙基-3-(5-异丙基-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)-吡啶-2-基]-甲基-胺与 2-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-5-异丙基-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪的合成法



步骤 A

取 5-异丙基-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(900 mg)于 HCl(4N, 6mL)中, 于 75℃下加热 8 小时。混合物经中和后, 以 CHCl₃(2×25mL)萃取。蒸发, 产生 5-异丙基-2-(6-异丙基-2-羟基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪 LCMS:m/z 325.4 (M+H)⁺

步骤 B

取 5-异丙基-2-(6-异丙基-2-羟基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并
[2,3-b]吡嗪(400mg)溶于 CH_2Cl_2 (8mL)中。于室温下添加 Tf_2O (0.26 mL)
与 Et_3N (0.26mL), 搅拌混合物 30 分钟。混合物蒸发, 溶于 EtOAc /己烷
5 (1:1)中, 以饱和 NaHCO_3 、水洗涤, 与脱水。蒸发, 产生三氟甲磺酸酯。
LCMS: m/z 457.4($\text{M}+\text{H}$)⁺

步骤 C

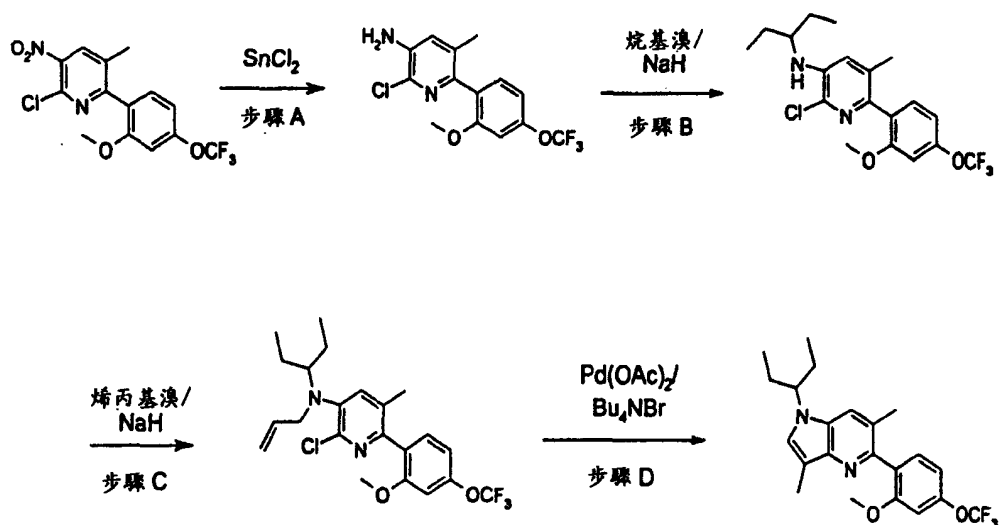
取上述三氟甲磺酸酯(215mg)与甲基胺(5M NMP 溶液, 2mL)于
90℃下加热 4 小时。然后, 粗产物混合物加至水(10mL)中, 以 EtOAc /
10 己烷(1:1, 2×15mL)萃取, 经硫酸钠脱水。经硅胶纯化, 产生[6-异丙基
-3-(5-异丙基-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)-吡啶-2-基]-甲基-
胺。LCMS: m/z 338.3($\text{M}+\text{H}$)⁺

步骤 D

取上述三氟甲磺酸酯(270mg)溶于甲苯(5mL)中。脱气 10 分钟后,
15 添加肆(三苯基膦)钯(0)(35mg), 然后脱气 1 分钟。添加三乙基甲硼烷(1N
己烷溶液, 1.8 mL)、1N 碳酸钠水溶液(1.2mL)与 LiCl (125mg)时, 反应
混合物于 110℃下加热 6 小时。然后, 粗产物混合物加至水(100mL)中,
以 EtOAc /己烷(1:4, 3×20mL)萃取, 经硫酸钠脱水。经硅胶纯化, 产生
2-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-5-异丙基-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]
20 吡嗪。LCMS: m/z 337.2($\text{M}+\text{H}$)⁺

实例 9

1-(1-乙基-丙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯
并[3,2-b]吡啶的合成法



步骤 A

于室温下，在含上述硝基化合物(2.63g)的醚(30mL)溶液中滴加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (6.54g)的浓 HCl (20mL)溶液。添加完毕后，于室温下搅拌反应混合物 1 小时。反应混合物经 10N 的 NaOH 碱化(使用冰浴冷却)至 pH 9-10。以醚(200mL×3)萃取后，合并的醚层经 Na_2SO_4 脱水，产生粗产物混合物，未再纯化即用于步骤 B。 ^1H NMR(CDCl_3 , δ ppm): 7.26(1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.93(1H, s), 6.89(1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.79(1H, s), 4.03(2H, brs), 3.78(3H, s), 2.05(3H, s)。

10 步骤 B

在含步骤 A 粗产物(166mg)的 DMSO (2ml)溶液中添加 NaH (60%, 60mg)。于室温下搅拌反应混合物 2 小时后，添加 3-溴戊烷(226mg)。于室温下搅拌 30 分钟后，黄色混合物加水中止反应，以 EtOAc 萃取。有机层经水洗涤 2 次，然后以盐水洗涤，最后经 Na_2SO_4 脱水。粗产物经硅胶纯化。 ^1H NMR(CDCl_3 , δ ppm): 7.26(1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.87(1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.77(1H, s), 6.76(1H, s), 4.13(1H, d, $J=8.6$ Hz), 3.74(3H, s), 3.24-3.29(1H, m), 2.07(3H, s), 1.59-1.69 (2H, m), 1.49-1.59(2H, m), 0.97(6H, t, $J=7.3$ Hz)。

步骤 C

20 在含步骤 B 烷基化产物(403mg)的 NMP (2mL)与溴化四丁基铵(触媒量)的溶液中添加 NaH (60%, 120mg)。反应混合物于室温下搅拌 2 小时后，添加烯丙基溴(2 eq.)。于 60°C 下搅拌 3 小时后，混合物加水

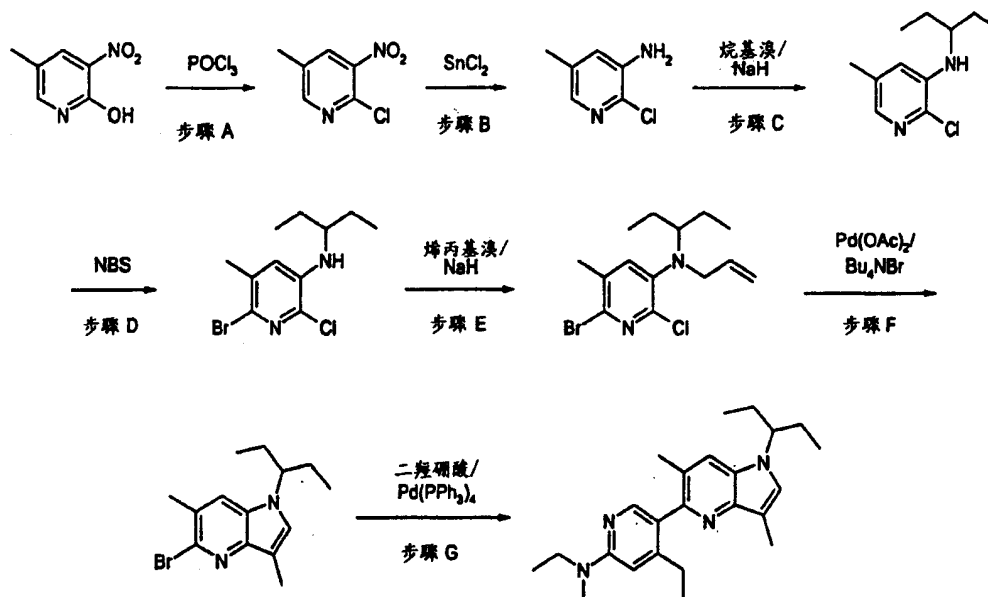
止反应, 以 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 脱水。粗产物经硅胶纯化。 ^1H NMR(CDCl_3 , δ ppm): 7.29(1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.17(1H, s), 6.86(1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.76(1H, brs), 5.66-5.75(1H, m), 5.18(1H, d, $J=18$ Hz), 5.05(1H, d, $J=10$ Hz), 3.77-3.81(5H, CH_2 , CH_3), 3.32(1H, m), 2.07(3H, s), 1.54-1.63(4H, m), 0.95(6H, t, $J=7.5$ Hz)。

步骤 D

取含步骤 C 的烯丙基胺(100mg)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5.1mg)、溴化四丁基铵(72.9mg)与 K_2CO_3 (93mg)的 DMF(3mL)混合物脱气, 然后加热至 80°C 一夜。混合物随后加水中止反应, 以 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 脱水。经硅胶纯化, 产生标题化合物。 ^1H NMR(CDCl_3 , δ ppm): 7.43(1H, s), 7.35(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.08(1H, d, $J=1.0$ Hz), 6.91-6.94(1H, dm), 6.80(1H, brs), 3.99(1H, m), 3.77(3H, s), 2.40(3H, s), 2.21(3H, s), 1.85-1.91(4H, m), 0.80(6H, brs)。

实例 10

乙基- $\{4$ -乙基- 5 - $[1$ -(1 -乙基-丙基)- $3,6$ -二甲基- 1H -吡咯并 $[3,2-b]$ 吡啶- 5 -基]-吡啶- 2 -基}-甲基-胺合成法



步骤 A

取所示的硝基吡啶(25g)于 POCl_3 (100mL)中回流 8 小时。反应完成后, 反应混合物减压浓缩至干。加冰(100g)至残质中, 然后以 2N NaOH 中和。以 EtOAc(200mL $\times$ 2)萃取, 经 MgSO_4 脱水, 产生粗产物,

未再纯化即用于步骤 B。

步骤 B

在含步骤 A 的氯化物(20g)的乙醇(300mL)溶液中分批添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (132g)。添加完毕后,再于 50℃下搅拌混合物 2 小时,减压排除溶剂。添加 DCM(400mL),悬浮液经 10N NaOH 中和,然后经硅藻土过滤。滤液经水、盐水洗涤,最后经 MgSO_4 脱水,产生胺。粗产物混合物未再纯化即用于步骤 C。

步骤 C

于 0℃下,在含步骤 B 的胺(13.5g)的 NMP(80mL)溶液中添加溴化四丁基铵(0.3g)与 NaH(60%,7.6g)。于室温下搅拌 3 小时后,添加 3-溴戊烷(1.5 eq.)。反应混合物再搅拌 2 小时后,加水中止反应,以 EtOAc 萃取。有机层经水、盐水洗涤,经 MgSO_4 脱水。减压蒸发,产生粗产物,未再纯化即用于步骤 D。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta\text{ppm})$: 7.48(1H,s), 6.67(1H,s), 4.07(1H, d,J=8.2Hz), 3.2-3.24(1H, m), 2.23(3H, s), 1.48-1.68(4H,m),0.93(6H,t,J= 7.3 Hz)。

步骤 D

取步骤 C 粗产物(3.0g)溶于 CHCl_3 (20mL)中,于室温下添加 NBS(2.63g)。于室温下搅拌 30 分钟后,反应混合物经水、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 脱水后,经硅胶纯化,产生溴化物。 $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3, \delta\text{ppm})$: 6.74(1H, s), 4.04(1H, d, J= 7.8Hz), 3.17-3.22(1H, m), 2.29(3H,s),1.47-1.56(2H, m), 1.56-1.66(2H, m), 0.93(6H, t,J= 7.4 Hz)。

步骤 E

于室温下,在含步骤 D 的溴化物(3.66g)的 NMP 溶液中添加溴化四丁基铵(0.1g)与 NaH(60%,1.0g)。于室温下搅拌 3 小时后,添加烯丙基溴(3.0g),再搅拌反应混合物 4 小时。反应混合物加水中止反应,以 EtOAc 萃取。有机层经水、盐水洗涤,经 MgSO_4 脱水,产生粗产物,未再纯化即用于步骤 F。 $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3, \delta\text{ppm})$: 7.11(1H, s), 5.56-5.66(1H, m), 5.13(1H, d, J=17.4Hz), 5.13(1H, d, J=10Hz), 3.70-3.72(2H, m), 3.22-3.26(1H, m), 2.29(3H, s),1.52-1.60(4H, m), 0.91(6H, t,J= 7.4Hz)。

步骤 F

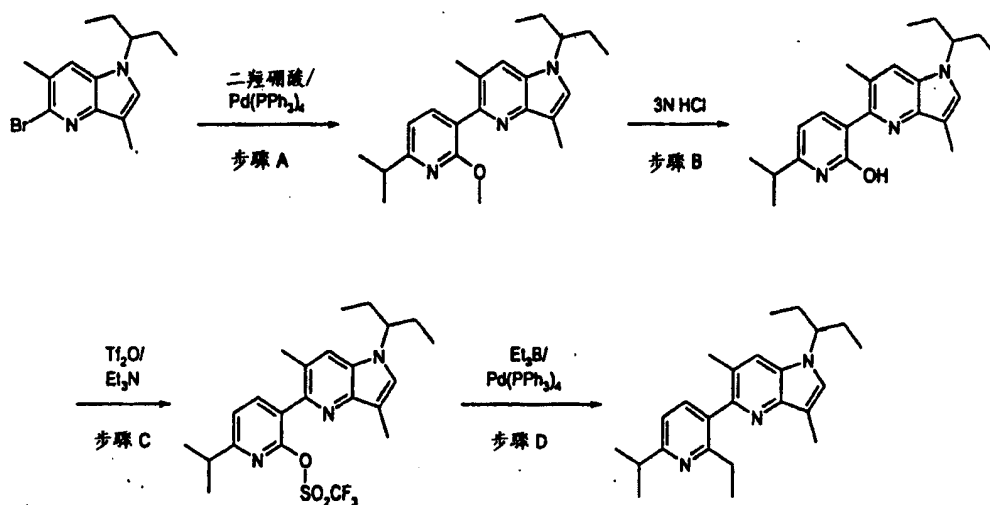
取步骤 E 的粗产物(4.1g)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (275mg)、溴化四丁基铵(4.5g)、与 K_2CO_3 (5.1g)溶于 DMF(20mL)中。脱气后,混合物加热至 80°C 一夜。该黑色溶液经 EtOAc 稀释后,以水、盐水洗涤,经 MgSO_4 脱水。经硅胶纯化,产生双环化合物。 ^1H NMR(CDCl_3 , δ ppm): 7.43(1H, s), 7.05(1H, s), 3.89-3.92(1H, m), 2.48(3H, s), 2.36(3H, s), 1.76-1.88(4H, m), 0.72(6H, t, $J=7.3$ Hz)。

步骤 G

取步骤 F 的双环产物(118mg)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (70mg)与前述 4-乙基-2-乙基甲基氨基-3-吡啶二羟硼酸(104mg)溶于甲苯(10mL)中。添加 2N 的 Na_2CO_3 (4mL)时,混合物脱气,然后加热一夜至 80°C 。然后,混合物经 EtOAc 稀释,以水、盐水洗涤,最后经 MgSO_4 脱水。经硅胶纯化,产生标题化合物。 ^1H NMR(CDCl_3 , δ ppm): 8.00(1H, s), 7.43(1H, s), 7.07(1H, brs), 6.45(1H, s), 3.96-4.01(1H, m), 3.62(2H, q, $J=7.0$ Hz), 2.48(3H, s), 3.06(3H, s), 2.42(2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.39(3H, s), 2.23(3H, s), 1.81-1.90(4H, m), 1.18(3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.03(3H, t, $J=7.5$ Hz), 0.81(6H, t, $J=7.3$ Hz)。

实例 11

5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-(1-乙基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成法



步骤 A

取前述双环溴化物(590mg)、亦如前述的 6-异丙基-2-甲氧基-3-吡啶

二羟硼酸(507mg)与 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (115mg)溶于甲苯(30mL)中。添加 2N 的 Na_2CO_3 (6mL)时, 混合物脱气, 然后加热一夜至 85°C 。然后, 混合物经 EtOAc 稀释, 以 2N 的 NaOH、水、盐水洗涤, 最后经硫酸镁脱水。经硅胶纯化, 产生偶合产物。 ^1H NMR(CDCl_3 , δ ppm): 7.55(1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.42(1H, s), 7.06(1H, d, $J=1.1$ Hz), 6.84(1H, d, $J=7.5$ Hz), 3.96-4.00(1H, m), 3.91(3H, s), 2.98-3.01(1H, m), 2.39(3H, d, $J=1.1$ Hz), 2.25(3H, s), 1.82-1.90(4H, m), 1.31(6H, d, $J=7.0$ Hz), 0.80(6H, t, $J=7.5$ Hz)。

步骤 B

取步骤 A 的铃木反应(Suzuki)产物(718mg)溶于 3N HCl 的(50mL)中, 加热至 70°C 一夜。反应混合物冷却至环境温度, 以 2N 的 NaOH 中和, 以 CHCl_3 (100mL $\times$ 2)萃取。经硫酸镁脱水, 产生吡啶酮, 未再纯化即用于步骤 C。

步骤 C

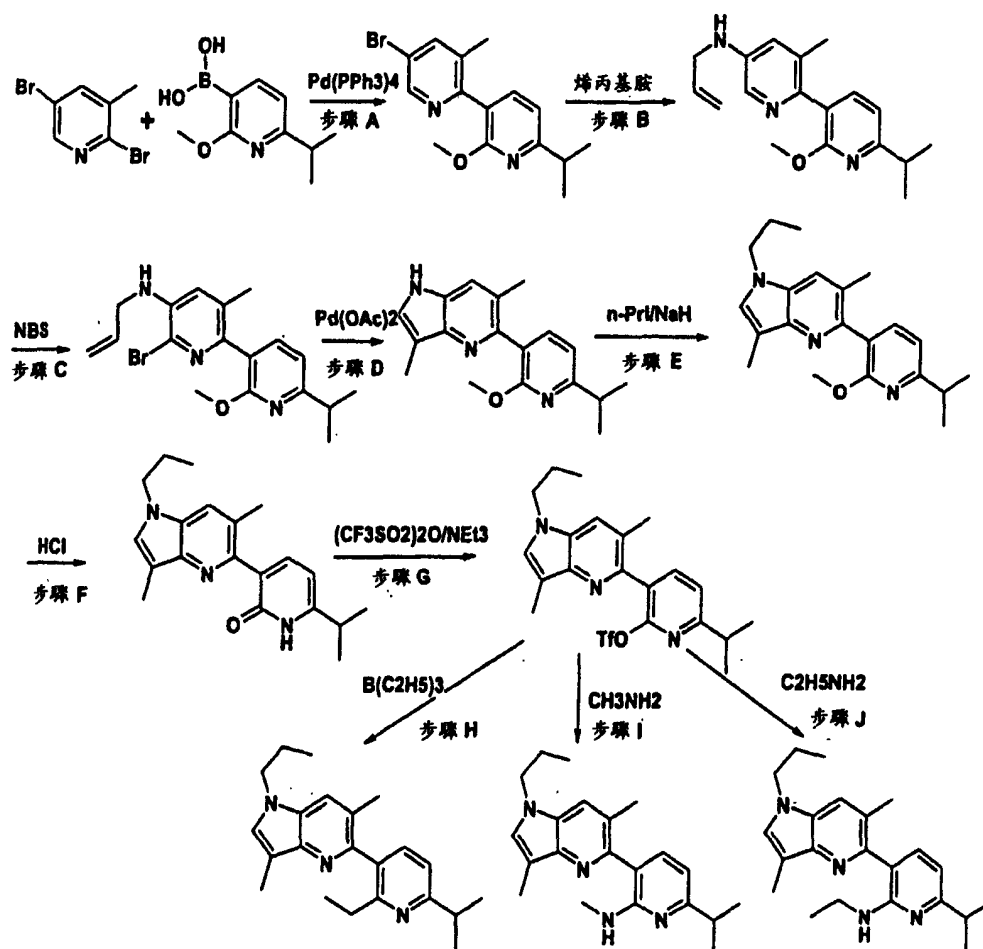
取步骤 B 的吡啶酮(700mg)溶于 CH_2Cl_2 中。添加三乙胺(3 eq.)后, 于 0°C 下滴加 TiF_2O (1.5 当量)。于室温下搅拌 2 小时后, 反应混合物经水、盐水洗涤, 经硫酸镁脱水。该三氟甲磺酸酯未再纯化即用于步骤 D。

步骤 D

取步骤 C 的粗产物(48mg)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11.5mg)与三乙基甲硼烷(0.5mL, 1N 己烷溶液)溶于甲苯(2mL)中。添加 2N 的 Na_2CO_3 (0.5mL)后, 混合物脱气, 然后于 85°C 下加热一夜。溶液经 EtOAc 稀释, 以 2N 的 NaOH、水、盐水洗涤, 最后经硫酸镁脱水。经硅胶纯化, 产生标题化合物。 ^1H NMR(CDCl_3 , δ ppm): 7.46(1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.44(1H, s), 7.09(1H, d, $J=0.8$ Hz), 7.06(1H, d, $J=7.7$ Hz), 3.97-4.01(1H, m), 3.10-3.13(1H, m), 2.60(2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.39(3H, d, $J=0.8$ Hz), 2.16(3H, s), 1.81-1.90(4H, m), 1.32(6H, d, $J=7.0$ Hz), 1.15(3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.80(6H, t, $J=7.6$ Hz)。

实例 12

5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶、[3-(3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-甲基-胺与[3-(3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-乙基-胺的合成法



步骤 A

取含 2,5-二溴-3-甲基吡啶(5.02g, 0.02mol)、2-甲氧基-6-异丙基-3-吡啶基二羟硼酸(4.10g, 0.02mol)、Pd(PPh₃)₄(924mg)、Na₂CO₃ 水溶液
 5 (1.0M,40ml)与甲苯(50ml)的混合物于 100℃下, 于氮气下加热一夜。反应混合物冷却至室温, 分层。水层经乙酸乙酯萃取。合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水。经急骤管柱, 使用己烷/乙酸乙酯纯化, 产生透明油状产物。LCMS: m/z 323.3(M+H)⁺

步骤 B

10 取含溴化物(9.63g,0.03mol)、烯丙基胺(6.75ml)、BINAP(1.5g)、Pd₂(dba)₃(1.0g)、NaO-t-Bu(5.77g)的甲苯(150ml)混合物于 100℃与氮蒙气下加热一夜。反应混合物冷却至室温, 加水中止反应。分离所得混合物, 以乙酸乙酯萃取。合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水。经急骤管柱, 使用己烷/乙酸乙酯纯化, 产生透明油状产物。LCMS: m/z
 15 298.3(M+H)⁺

步骤 C

取起始物(6.67g)溶于无水 CHCl_3 (100mL)中。于 0°C 下，一次添加全量 1.0 当量 NBS。反应于 0.5 小时内完成。反应混合物经盐水洗涤，经 Na_2SO_4 脱水。经急骤管柱，使用己烷/乙酸乙酯纯化，产生透明油状产物。LCMS: m/z 376.4($\text{M}+\text{H}$)⁺

步骤 D

取含溴化物(6.6g)、溴化四丁基铵(7.07g)、 K_2CO_3 (7.28g)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (150mg)的 DMF(70ml)混合物于 80°C 与氮气下加热 0.5 小时。反应混合物冷却至室温，加水稀释。所得混合物经乙酸乙酯萃取。合并的有机层经盐水洗涤，经硫酸钠脱水。经急骤管柱，使用己烷/乙酸乙酯纯化，产生灰白色固体产物。LCMS: m/z 296.4($\text{M}+\text{H}$)⁺

步骤 E

添加 NaH(100mg, 60% 矿物油中)至含起始物(58mg)的无水 DMF(5ml)溶液中，搅拌 10 分钟。添加 1-碘丙烷(0.5ml)，搅拌 0.5 小时。小心添加 1 ml 甲醇，加水稀释，中止反应混合物的反应。所得混合物经乙酸乙酯萃取。合并的有机层经盐水洗涤，经硫酸钠脱水。经急骤管柱，使用己烷/乙酸乙酯纯化，产生透明油状产物。LCMS: m/z 338.4($\text{M}+\text{H}$)⁺

步骤 F

取起始物(360mg)溶于 4N HCl(20ml)中，于 75°C 下加热一夜。反应混合物冷却至 0°C ，添加 10N NaOH 水溶液调整 pH 值至约 12。所得混合物经氯仿萃取。合并的有机层经盐水洗涤，经硫酸钠脱水。浓缩，产生粗产物的灰白色固体。未再纯化即用于下一个步骤反应。LCMS: m/z 324.4($\text{M}+\text{H}$)⁺

步骤 G

取吡啶酮(330mg)溶于无水二氯甲烷(20ml)中，冷却至 0°C ，添加三氟甲磺酸酐(1.5 eq.)后，添加三乙胺(2 eq.)。反应于 0.5 小时内完成。反应混合物经饱和 NaHCO_3 洗涤，经硫酸钠脱水。粗产物未再纯化即用于下一个步骤反应。LCMS: m/z 456.4($\text{M}+\text{H}$)⁺

步骤 H

取含三氟甲磺酸酯(180mg)、LiCl(84mg)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23mg)、

- Na₂CO₃(1.0M 水溶液, 1ml)、B(C₂H₅)₃(1.0M 己烷溶液, 1.5ml)的甲苯(2ml)混合物于 100℃下, 在密封试管中加热 2 小时。所得混合物冷却至室温, 以乙酸乙酯萃取。合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水。经急骤管柱, 使用己烷/乙酸乙酯纯化, 产生 5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶透明油状物。LCMS: m/z 336.4(M+H)⁺

步骤 I

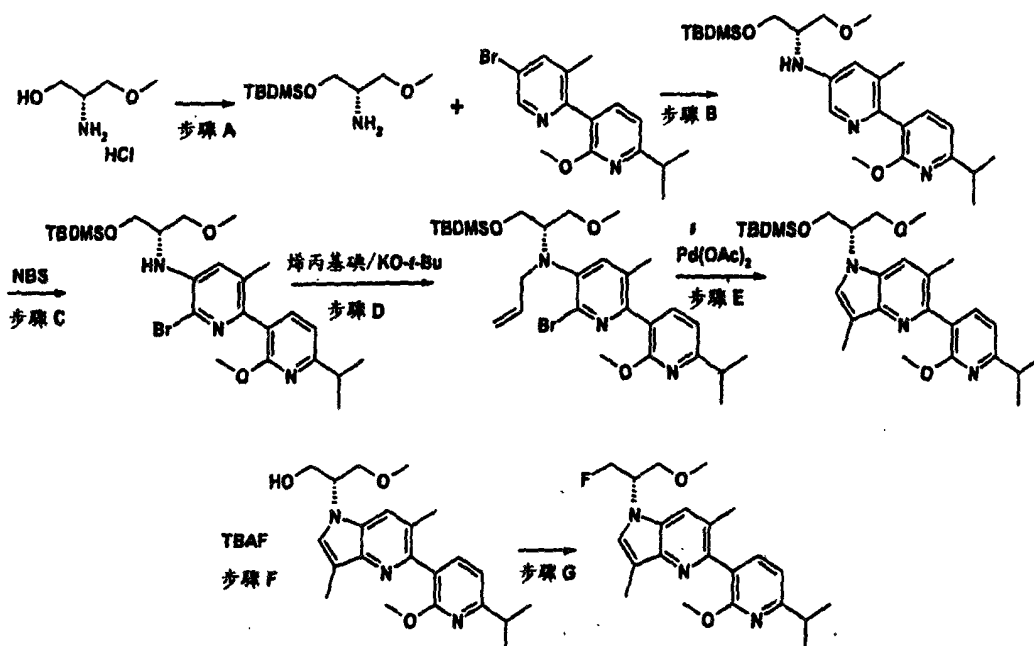
- 取三氟甲磺酸酯(230mg)溶于无水 N-甲基吡咯啉酮(2ml)中, 添加 CH₃NH₂ 的 NMP 溶液(约 5.5M, 2ml)。所得混合物于 85℃下, 在密封试管中加热一夜。反应混合物冷却至室温, 加水稀释。所得混合物经乙酸乙酯萃取。合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水。经急骤管柱, 使用己烷/乙酸乙酯纯化, 产生[3-(3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-甲基-胺的透明油状物。LCMS: m/z 337.4(M+H)⁺

15 步骤 J

- 取三氟甲磺酸酯(420mg)溶于无水 N-甲基吡咯啉酮(3ml)中, 添加 C₂H₅NH₂ 的 THF 溶液(2.0M, 2ml)。所得混合物于 85℃下, 在密封试管中加热一夜。反应混合物冷却至室温, 加水稀释。所得混合物经乙酸乙酯萃取。合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水。经急骤管柱, 使用己烷/乙酸乙酯纯化, 产生[3-(3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-乙基-胺的透明油状物。LCMS: m/z 351.5(M+H)⁺

实例 13

- 25 (R)-2-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-3-甲氧基-丙-1-醇与 1-((S)-2-氟-1-甲氧基甲基-乙基)-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成法



步骤 A

取(R)-2-氨基-3-甲氧基-丙-1-醇盐酸盐(CAS#: 148278-96-0)(6.74g)与咪唑(13.2g)溶于无水二氯甲烷(300ml)中。一次添加全量
5 TBDMSCl(21.9g)。持续反应一夜。反应混合物经水(200ml×3)洗涤,经硫酸钠脱水。浓缩排除所有挥发物。粗产物未再纯化即用于下一个步骤反应。

步骤 B

取含溴化物(6.42g, 0.02mol)、胺(1.5eq.)、BINAP (1.0g)、
10 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.6g)、NaO-t-Bu(4.0g)的甲苯(80ml)混合物于 85℃与氮气下加热一夜。反应混合物冷却至室温,加水中止反应。分离所得混合物,以乙酸乙酯萃取。合并的有机层经盐水洗涤,经硫酸钠脱水。经急骤管柱,使用己烷/乙酸乙酯纯化,产生透明油状产物。Rf: 0.3(己烷/乙酸乙酯: 3/1)

15 步骤 C

取起始物(7.33g)溶于无水 CHCl_3 (100mL)中。于 0℃下,一次添加全量 1.0 当量 NBS。反应在 0.5 小时内完成。反应混合物经盐水洗涤,经硫酸钠脱水。经急骤管柱,使用己烷/乙酸乙酯纯化,产生透明油状产物。Rf: 0.3(己烷/乙酸乙酯: 15/1)

20 步骤 D

取起始物(5.94g)溶于无水 THF(100mL)中。添加烯丙基碘(3.6ml)后,于室温下添加 KO-t-Bu/THF 溶液(1.0M, 44ml)。于室温下搅拌反应 3 小时。反应混合物加水中止反应。分离所得混合物,以乙酸乙酯萃取。合并的有机层经盐水洗涤,经硫酸钠脱水。粗产物未再纯化即用于下一个步骤反应。Rf: 0.3(己烷/乙酸乙酯: 19/1)

步骤 E

取前述反应的粗产物(6.4g)溶于 DMF(60ml)中后,添加溴化四丁基铵(4.45g)、K₂CO₃(4.58g)、Pd(OAc)₂(125mg)。所得混合物于 85℃与氮气下加热 1 小时。反应混合物冷却至室温,加水稀释。所得混合物经乙酸乙酯萃取。合并的有机层经盐水洗涤,经硫酸钠脱水。经急骤管柱,使用己烷/乙酸乙酯纯化,产生透明油状产物。0.3(己烷/乙酸乙酯: 5/1)

步骤 F

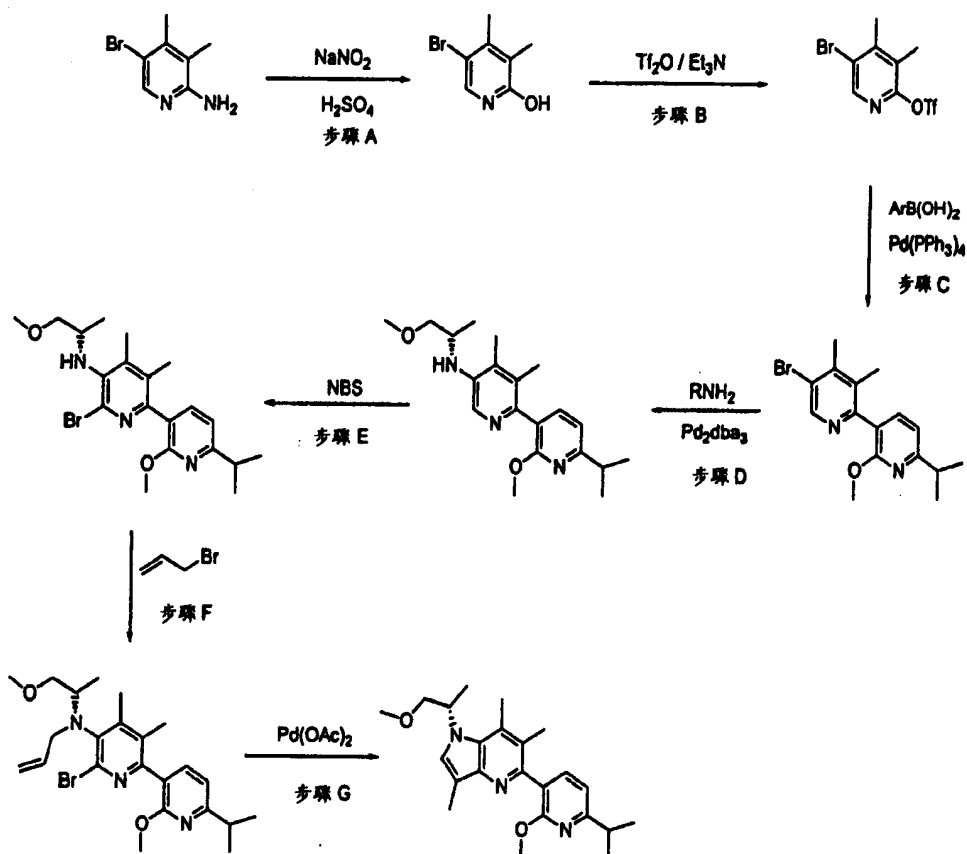
取起始物(5.43g)溶于 THF(60ml)中后,于室温下添加氟化四丁基铵(2 eq.)。反应在 2 小时后完成。反应混合物经水、盐水洗涤,经硫酸钠脱水。浓缩,产生(R)-2-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-3-甲氧基-丙-1-醇的灰白色固体。LCMS: m/z 384.4(M+H)⁺

步骤 G

取起始物(1.15g, 3mmol)溶于无水二氯甲烷(50mL)中后,于室温下添加[双(2-甲氧基乙基)氨基]硫三氟化物(2 eq.)。于室温下搅拌反应一夜。小心加冰-水中止反应混合物的反应。分离所得混合物,以二氯甲烷萃取,经硫酸钠脱水。经急骤管柱,使用己烷/乙酸乙酯纯化,产生 1-((S)-2-氟-1-甲氧基甲基)-乙基)-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的透明油状物。0.3(己烷/乙酸乙酯: 5/1)

实例 14

5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6,7-三甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成法



步骤 A

取含 2-氨基-5-溴-3,4-二甲基吡啶(201mg)的 H_2SO_4 溶液(2.5N, 2.4mL)冷却至 0°C , 然后滴加亚硝酸钠(104mg)的水(1mL)溶液处理。收集固体, 以水洗滌, 与脱水, 产生 2-羟基-5-溴-3,4-二甲基吡啶。LCMS: m/z 202.2 与 204.2($\text{M}+\text{H}$)⁺

步骤 B

取 2-羟基-5-溴-3,4-二甲基吡啶(165mg)溶于 CHCl_3 (3mL)中。于室温下添加三氟甲磺酸酐(0.17mL)与 Et_3N (0.17mL), 搅拌混合物 30 分钟。混合物蒸发, 溶于 EtOAc /己烷(2:8)中, 以饱和 NaHCO_3 、 H_2O 洗滌, 脱水。蒸发, 产生三氟甲磺酸酯。LCMS: m/z 334.0 与 336.0($\text{M}+\text{H}$)⁺

步骤 C

取上述三氟甲磺酸酯(272mg)与 2-甲氧基-6-异丙基-3-吡啶二羟硼酸溶于 DME(3.5mL)中。脱气 10 分钟后, 添加肆(三苯基膦)钯(0)(12mg), 然后脱气 1 分钟。添加 1N 碳酸钠水溶液(1.63mL)与 LiCl (140mg)时, 加热反应混合物至 90°C 经 16 小时。然后, 粗产物混合物加至水(100mL)中, 以 EtOAc /己烷(20:80, $3 \times 20\text{mL}$)萃取, 经硫酸钠脱水。经硅胶纯化,

产生 3-(5-溴-3,4-二甲基-吡啶-2-基)-2-甲氧基-6-异丙基吡啶。LCMS: m/z 335.1 与 337.1(M+H)⁺

步骤 D

取 3-(5-溴-3,4-二甲基-吡啶-2-基)-2-甲氧基-6-异丙基吡啶(85mg)、
5 (S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基胺(34mg)、Pd₂dba₃(12mg)、BINAP(16mg)与
t-BuONa(37mg)溶于甲苯(3.5mL)中。加热反应混合物至 90℃ 6 小时。
然后,粗产物混合物加至水(10mL)中,以 EtOAc/己烷(1:1, 2×10mL)萃取,
经硫酸钠脱水。经硅胶纯化,产生 3-{5-[(S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基氨
基]-3,4-二甲基-吡啶-2-基}-2-甲氧基-6-异丙基吡啶。LCMS: m/z
10 344.4(M+H)⁺

步骤 E

取 3-{5-[(S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基氨基]-3,4-二甲基-吡啶-2-基}-2-
甲氧基-6-异丙基吡啶(42mg)溶于 CHCl₃(1mL)中。添加 NBS(24mg)时,
反应混合物于 25℃下搅拌 30 分钟。然后,粗产物混合物加至水(10mL)
15 中,以 EtOAc/己烷(1:4, 2×5mL)萃取,经硫酸钠脱水。经硅胶纯化,产
生 3-{6-溴-5-[(S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基氨基]-3,4-二甲基-吡啶-2-基}-2-
甲氧基-6-异丙基吡啶。LCMS: m/z 422.3 与 424.3(M+H)⁺

步骤 F

取 3-{6-溴-5-[(S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基氨基]-3,4-二甲基-吡啶-2-
20 基}-2-甲氧基-6-异丙基吡啶(2.0g)溶于 NMP(15ml)中。添加 NaH(60%,
380mg)时,反应混合物于 25℃下搅拌 30 分钟后,添加烯丙基溴
(0.82mL)。反应混合物随后加热至 50℃一夜。然后,粗产物混合物加
至水(10mL)中,以 EtOAc/己烷(1:4, 2×50mL)萃取,经硫酸钠脱水。经
硅胶纯化,产生 3-{6-溴-5-[(S)-N-烯丙基-2-甲氧基-1-甲基-乙基氨
25 基]-3,4-二甲基-吡啶-2-基}-2-甲氧基-6-异丙基吡啶。LCMS:m/z 462.4
与 464.4(M+H)⁺

步骤 G

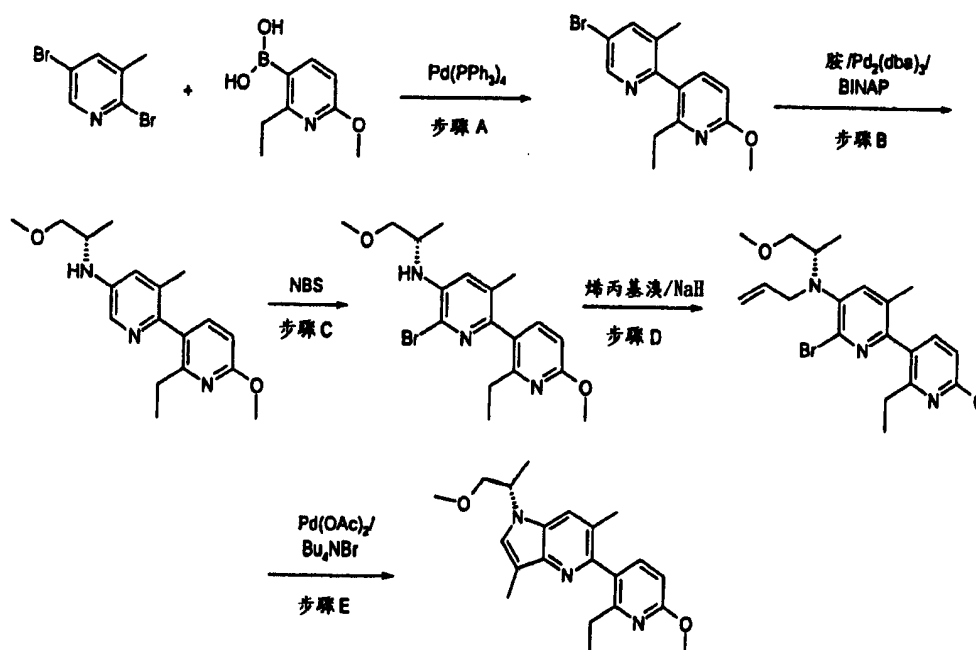
取 3-{6-溴-5-[(S)-N-烯丙基-2-甲氧基-1-甲基-乙基氨基]-3,4-二甲基
-吡啶-2-基}-2-甲氧基-6-异丙基吡啶(0.75g)溶于 DMF(6mL)中。脱气 10
30 分钟后,添加 Pd(OAc)₂(36mg),然后脱气 1 分钟。添加碳酸钾(670 mg)
与 Bn₄NBr(650mg)时,加热反应混合物至 90℃经 2 小时。然后,粗产

物混合物加至水(100mL)中,以 EtOAc/己烷(1:2, 3×50mL)萃取。经硫酸钠脱水。经硅胶纯化,产生 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6,7-三甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。LCMS: m/z 382.3(M+H)⁺

5

实例 15

5-(2-乙基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成法



10 步骤 A

取 2,5-二溴-3-甲基吡啶(18.90g)与前述 2-乙基-6-甲氧基-3-吡啶二羟硼酸(13.70g)溶于 DME(200mL)中。脱气后,添加肆(三苯基膦)钯(0)(3.60g)。第二次脱气后,添加 5N 碳酸钠溶液(30mL),此时加热反应至 80℃ 经 16 小时。该黄色混合物随后加至水(500mL)中,以 DCM(2×300mL)萃取,经硫酸钠脱水。经硅胶纯化,产生偶合产物。LCMS: m/z 306.94(M+H)⁺

步骤 B

取步骤 A 的纯化化合物(6.40g)与(S)-1-甲氧基-2-氨基丙烷(2.04g)溶于甲苯(80mL)中,短暂脱气。然后添加 Pd₂(dba)₃(1.03g)、rac-2,2'-双

(二苯基膦基)-1,1'-联萘(0.76g)与叔丁醇钠(2.81g)，然后加热混合物至 70℃ 经 16 小时。此黑色溶液加至水(400mL)与饱和碳酸氢钠(100mL)中，以 DCM(3×300mL)萃取，经硫酸镁脱水。粗产物通过硅胶填料，产生 5-氨基吡啶的半粗产物，用于步骤 C。LCMS: m/z 316.35(M+H)⁺

5 步骤 C

取步骤 B 的氨基化合物溶于氯仿(200mL)中，分批添加 NBS(0.9-1.0 eq)，至 TLC 追踪证实起始物已完全转化为止。然后，黄色混合物加至水(200mL)中，以 DCM(3×100mL)萃取，经硫酸镁脱水。经硅胶纯化，产生溴化物。LCMS: m/z 394.21(M+H)⁺

10 步骤 D

取步骤 C 的纯化溴化物(7.59g)与烯丙基溴(2.04mL)溶于 DMF(100mL)中。分 3 份添加氢化钠(1.16g)，于室温下搅拌反应 90 分钟。TLC 追踪证实仍残留一些起始物，因此再加 0.25 当量的此两种试剂，驱使反应完成。混合物加至水(500mL)中，以乙醚(2×300mL)萃取。

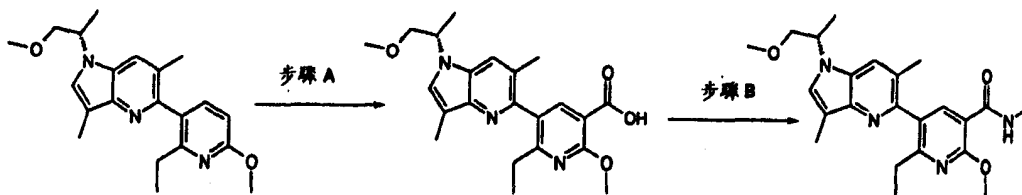
15 合并的有机层经水(100mL)洗涤，经硫酸镁脱水，经硅胶纯化，产生烯丙基化胺。LCMS: m/z 434.23(M+H)⁺

步骤 E

取步骤 D 的烯丙基化合物(7.89g)，溴化四丁基铵 (5.85g)、乙酸钡 (0.41g)与碳酸钾(7.53g)溶于 DMF(150mL)中。加热至 80℃ 经 30 分钟后，
20 依据步骤 D 的方法操作混合物。最后经硅胶纯化，产生标题化合物。LCMS: m/z 354.39(M+H)⁺

实例 16

6-乙基-2-甲氧基-5-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-N-甲基-烟酰胺的合成法
25



步骤 A

取 5-(2-乙基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙

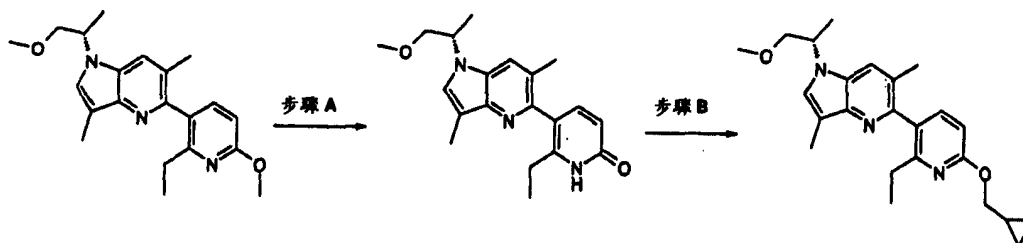
基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(135mg)溶于 THF(10mL)中, 然后冷却至-40℃。添加 t-BuLi(0.45mL, 1.7N 戊烷溶液)时, 提高温度至 0℃, 保持 30 分钟。注射二氧化碳气体之前, 先将温度调至-78℃。注射后, 溶液保持此温度 10 分钟, 然后加至 1N NaOH(100mL)中。溶液经乙醚
5 (2×100mL)洗涤后, 水层中和, 以 DCM(3×100mL)萃取。合并的 DCM 相经硫酸镁脱水。粗产物的纯度足以在未再纯化下即用于步骤 B。
LCMS: m/z 398.41(M+H)⁺

步骤 B

取步骤 A 的粗产物混合物(50mg)、BOP(84mg)与亨尼氏碱(Huenig
10 base)(67μL)溶于 THF(5mL)中。搅拌混合物 5 分钟后, 添加甲基胺(250μL, 2N 的 THF 溶液)。搅拌 16 小时后, 黄色溶液加至水(100mL)中, 以 DCM(3×100mL)萃取, 经硫酸镁脱水。最后经硅胶纯化, 产生标题化合物。LCMS: m/z 411.41(M+H)⁺

15 实例 17

5-(6-环丙基甲氧基-2-乙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基))-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成法



步骤 A

20 取 5-(2-乙基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基))-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(5.00g)溶于 4N HCl(150mL)中, 加热至 75℃经 7 天。一旦 TLC 追踪证实大多为水解物质时, 即添加 10N NaOH(60.0mL)与饱和碳酸氢钠(200mL)。以 DCM(3x200mL)萃取, 经硫酸镁脱水, 经硅胶纯化, 产生吡啶酮。LCMS: m/z 340.06(M+H)⁺

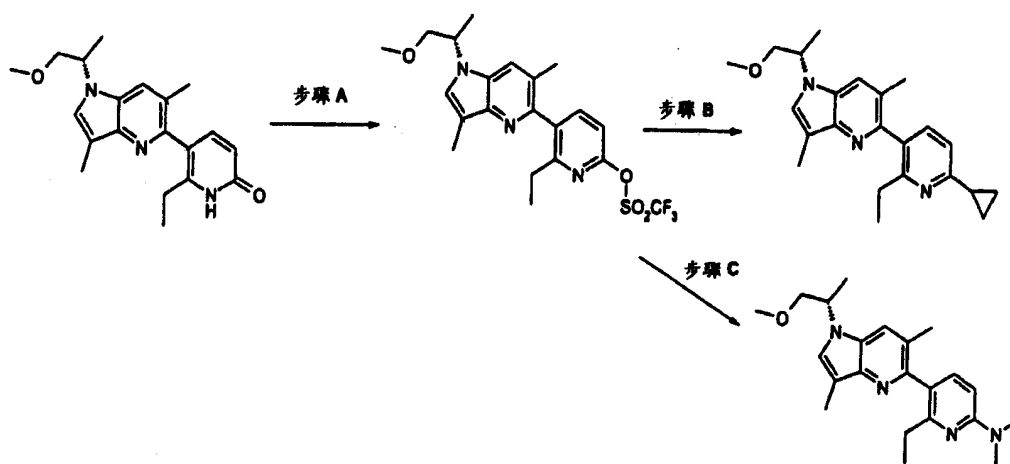
25 步骤 B

取步骤 C 的吡啶酮(50mg)、溴甲基环丙烷(500mg)与碳酸钾(500mg)溶于 DMF(3.0mL)中。于室温下搅拌一夜后, 混合物加至水(100mL)中,

以 DCM(3x100mL)萃取, 经硫酸镁脱水。经硅胶纯化, 产生标题化合物。LCMS: m/z 394.16(M+H)⁺

实例 18

- 5 5-(6-环丙基)-2-乙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶与{6-乙基-5-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-二甲基-胺的合成法



10 步骤 A

- 取 6-乙基-5-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-1H-吡啶-2-酮(2.00g)与三乙胺(2.05mL)溶于 DCM(100mL)中。冷却至 0℃后, 添加三氟甲磺酸酐, 于此温度下搅拌反应 30 分钟。然后, 添加该黄色混合物至水(200mL)中, 以 DCM(3x200mL)萃取, 经硫酸镁脱水。经硅胶纯化, 产生三氟甲磺酸酯。LCMS: m/z 472.26(M+H)⁺

步骤 B

- 取步骤 A 的三氟甲磺酸酯(50mg)与环丙基二羟硼酸(91mg)溶于甲苯(5mL)中。脱气 5 分钟后, 添加肆(三苯基膦)钯(0)(12mg), 混合物再度脱气。添加碳酸钾溶液(0.50mL, 2N)后, 加热至 110℃经 16 小时。然后, 混合物加至水(100mL)中, 以 DCM(3x100mL)萃取, 经硫酸镁脱水。经硅胶纯化, 产生标题化合物。LCMS: m/z 364.45(M+H)⁺

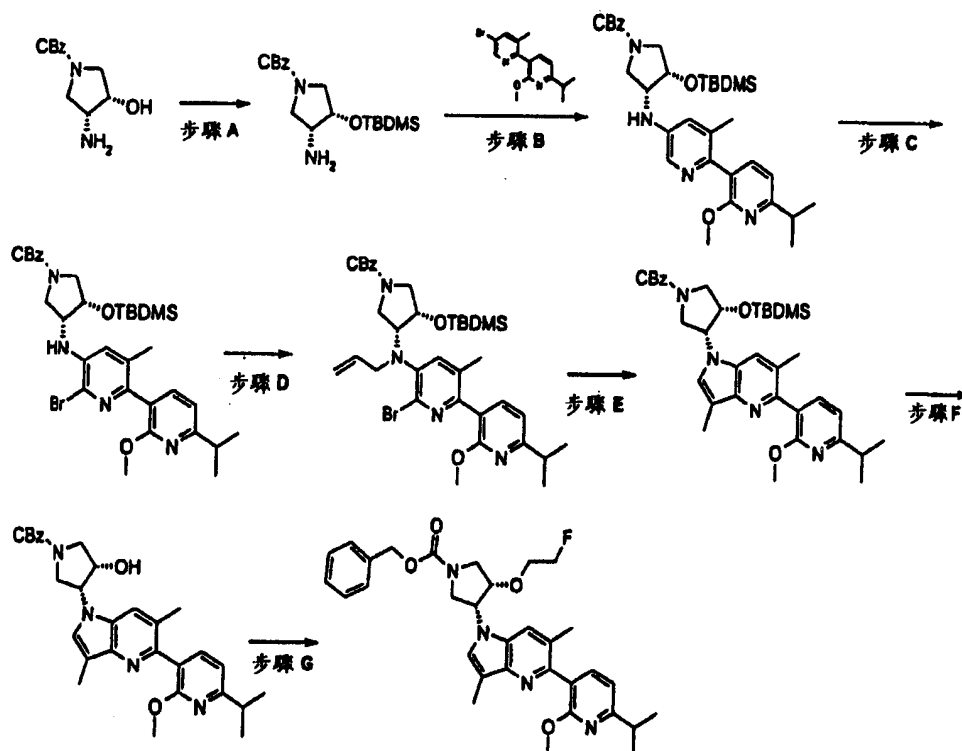
步骤 C

取步骤 A 的三氟甲磺酸酯(100mg)溶于二甲胺的 5N NMP-溶液

(1.50mL)中, 然后加热至 80℃ 经 8 小时。反应混合物加至水(100mL)中, 以 DCM(3×100mL)萃取, 经硫酸镁脱水。经硅胶纯化, 产生标题化合物。LCMS: m/z 367.43($M+H$)⁺

5 实例 19

(3S,4R)-3-(2-氟-乙氧基)-4-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉-1-羧酸苄酯的合成法



步骤 A

- 10 于 0℃ 下, 在含(3R,4S)-3-氨基-4-羟基-吡咯啉-1-羧酸苄酯(3g)的 DCM(15 mL)溶液中添加咪唑(1.3 g)。添加叔丁基二甲基硅烷基氯(1.9 g)至 0℃ 的上述溶液中。于 0℃ 下搅拌 30 分钟后, 离开冰浴。于室温下搅拌混合物 2 小时, 倒至 EtOAc(200 mL)中。混合物经水与盐水洗涤, 经硫酸镁脱水。排除溶剂后, 残质经急骤管柱层析法纯化, 产生
- 15 (3R,4S)-3-氨基-4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧)-吡咯啉-1-羧酸苄酯的无色油状物。LCMS: R_t 1.40 分钟, m/z 351.07($M+H$)⁺

步骤 B

于室温下, 在含(3R,4S)-3-氨基-4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧)-吡咯啉-1-羧酸苄酯(3g)与 5-溴-6'-异丙基-2'-甲氧基-3-甲基-[2,3']联吡啶

(3.02g)的甲苯(20 mL)溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.313 g)、BINAP(0.43 g)与 NaOtBu(1.15 g)。混合物于 80℃下搅拌 22 小时，倒至水(150 mL)中。混合物经 EtOAc 萃取，合并的萃液经盐水洗涤。经 MgSO_4 脱水后，减压排除溶剂。残质经硅胶急骤管柱层析法纯化，产生(3S,4R)-3-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧)-4-(6'-异丙基-2'-甲氧基-3-甲基-[2,3']联吡啶-5-基氨基)-吡咯啶-1-羧酸苄酯的非晶形物。LCMS Rt 1.62 分钟, m/z 591.15(M+H)⁺

步骤 C

于室温下，在含(3S,4R)-3-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧)-4-(6'-异丙基-2'-甲氧基-3-甲基-[2,3']联吡啶-5-基氨基)-吡咯啶-1-羧酸苄酯(4.07g)的氯仿(25mL)搅拌溶液中添加 NBS(1.23 g)。于室温下搅拌 15 分钟后，减压蒸发溶剂，残质经硅胶急骤管柱层析法纯化，产生(3R,4S)-3-(6-溴-6'-异丙基-2'-甲氧基-3-甲基-[2,3']联吡啶-5-基氨基)-4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧)-吡咯啶-1-羧酸苄酯的无色非晶形物。Rf(己烷 : EtOAc = 2:1)= 0.55。

步骤 D

于室温下，在含(3R,4S)-3-(6-溴-6'-异丙基-2'-甲氧基-3-甲基-[2,3']联吡啶-5-基氨基)-4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧)-吡咯啶-1-羧酸苄酯(4.03g)的 THF(25mL)搅拌溶液中添加 KOtBu 的 THF 溶液(2.41mL, 1M)。于室温下，以 10 分钟时间添加烯丙基溴(2.04 mL)至上述溶液中。于室温下搅拌混合物 16 小时，倒至水中。以 EtOAc 萃取混合物。合并的萃液经盐水洗涤，经硫酸镁脱水。减压排除溶剂后，残质经硅胶管柱层析法纯化，产生(3R,4S)-3-[烯丙基-(6-溴-6'-异丙基-2'-甲氧基-3-甲基-[2,3']联吡啶-5-基)-氨基]-4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧)-吡咯啶-1-羧酸苄酯的非晶形物。LCMS Rt 1.93 分钟, m/z 709 /711(M+H)⁺

步骤 E

于室温下，在含(3R,4S)-3-[烯丙基-(6-溴-6'-异丙基-2'-甲氧基-3-甲基-[2,3']联吡啶-5-基)-氨基]-4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧)-吡咯啶-1-羧酸苄酯(3.2g)的 DMF(20 mL)溶液中添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (81mg)、 K_2CO_3 (1.87g)与溴化四丁基铵(1.6g)。混合物于 80℃下搅拌 2 小时，倒至水中。以 EtOAc 萃取混合物。合并的萃液经盐水洗涤，经硫酸镁脱水。减压蒸

发溶剂后, 残质经硅胶急骤管柱层析法纯化, 产生(3S,4R)-3-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧)-4-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉-1-羧酸苄酯的非晶形物。LCMS Rt 1.62 分钟, m/z 629.18(M+H)⁺

5 步骤 F

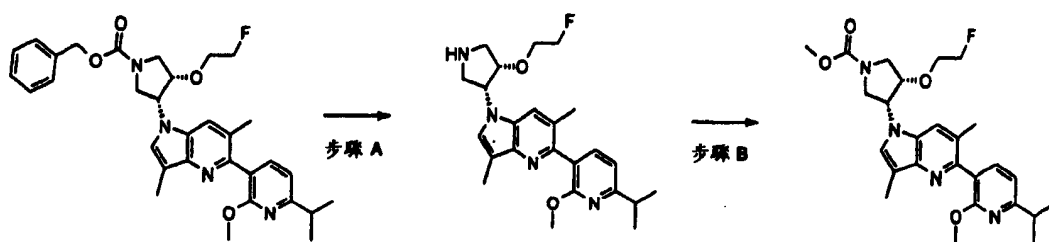
于室温下, 在含(3S,4R)-3-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧)-4-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉-1-羧酸苄酯(2.3 g)的 THF(14 mL)搅拌溶液中添加含氟化四丁基铵的 THF(4.8mL, 1M)溶液。于室温下搅拌混合物 10 分钟, 倒至冰-水(80mL)中。以 EtOAc 萃取混合物。合并的萃液经盐水洗涤, 经硫酸镁脱水。减压排除溶剂后, 残质经硅胶急骤管柱层析法纯化, 产生(3S,4R)-3-羟基-4-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉-1-羧酸苄酯的无色非晶形物。LCMS Rt 1.45 分钟, m/z 515.10(M+H)⁺

15 步骤 G

于室温下, 在含(3S,4R)-3-羟基-4-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉-1-羧酸苄酯(1.88g)的 DMF(15mL)溶液中添加氢化钠(0.44 g)与溴氟乙烷(0.82 mL)。于室温下搅拌 2.5 小时后, 混合物为倒至冰-水中, 以 EtOAc 萃取。合并的萃液经盐水洗涤, 经硫酸镁脱水。减压蒸发溶剂后, 残质经硅胶急骤管柱层析法纯化, 产生(3S,4R)-3-(2-氟-乙氧基)-4-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉-1-羧酸苄酯的无色非晶形物。LCMS Rt 1.49 分钟, m/z 561.11(M+H)⁺

25 实例 20

(3S,4R)-3-(2-氟-乙氧基)-4-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉-1-羧酸甲基酯的合成法



步骤 A

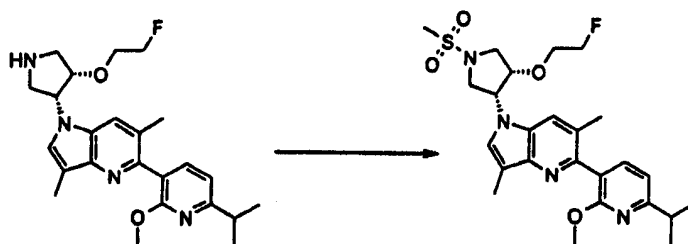
于室温下，在含(3S,4R)-3-(2-氟-乙氧基)-4-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉-1-羧酸苄酯 (1.9g)的 EtOH(10mL)溶液中添加 10% Pd/C(0.3g)。于室温与氢气下搅拌此悬浮液 14 小时。过滤排除触媒，滤液减压浓缩。残质经硅胶急骤管柱层析法纯化，产生 1-[(3R,4S)-4-(2-氟-乙氧基)-吡咯啉-3-基]-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的无色非晶形物。LCMS Rt 1.29 分钟, m/z 427.11(M+H)⁺

10 步骤 B

于室温下，在含 1-[(3R,4S)-4-(2-氟-乙氧基)-吡咯啉-3-基]-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(0.1g)的 DCM(1mL)搅拌溶液中添加氯甲酸甲酯(0.03 mL)。于室温下搅拌 15 分钟后，以饱和 Na₂CO₃ 溶液(3 mL)中止反应。以 EtOAc 萃取混合物。合并的萃液经硫酸镁脱水，减压浓缩。残质经制备性 TLC 纯化，产生 (3S,4R)-3-(2-氟-乙氧基)-4-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉-1-羧酸甲基酯的无色非晶形物。LCMS Rt 1.39 分钟, m/z 485.13(M+H)⁺

20 实例 21

1-[(3R,4S)-4-(2-氟-乙氧基)-1-甲磺酰基-吡咯啉-3-基]-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成法



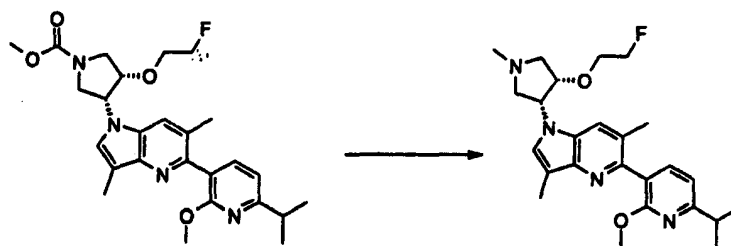
于室温下，在含 1-[(3R,4S)-4-(2-氟-乙氧基)-吡咯啉-3-基]-5-(6-异丙基-2-

甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(0.1g)的 DCM(1mL)溶液中添加甲磺酰氯(0.03mL)。于室温下搅拌 15 分钟后, 以饱和 Na_2CO_3 水溶液(3mL)中止反应。以 EtOAc 萃取混合物。合并的萃液经硫酸镁脱水, 减压浓缩。残质经制备性 TLC 纯化, 产生

5 1-[(3R,4S)-4-(2-氟-乙氧基)-1-甲磺酰基-吡咯啉-3-基]-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的无色非晶形物。 LCMS Rt 1.35 分钟, m/z 505.10($\text{M}+\text{H}$)⁺

实例 22

10 1-[(3R,4S)-4-(2-氟-乙氧基)-1-甲基-吡咯啉-3-基]-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成法

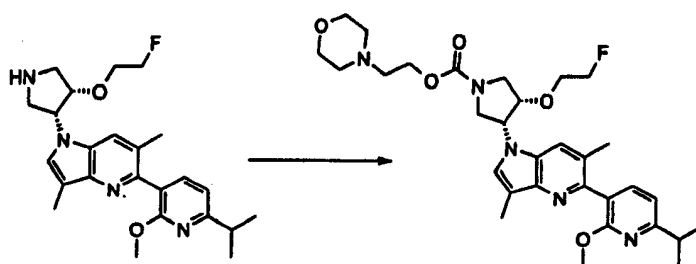


于室温下, 在含(3S,4R)-3-(2-氟-乙氧基)-4-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉-1-羧酸甲基酯(77mg)的 THF(1mL)溶液中添加 LiAlH_4 的 THF(1.5 mL, 1M)溶液。于室温下搅拌 2 小时后, 加水中止反应。经硅藻土过滤排出无机盐。滤液减压浓缩, 残质经硅胶急骤层析法纯化, 产生 1-[(3R,4S)-4-(2-氟-乙氧基)-1-甲基-吡咯啉-3-基]-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的无色非晶形物。LCMS Rt 1.24 分钟, m/z

20 441.14($\text{M}+\text{H}$)⁺

实例 23

(3S,4R)-3-(2-氟-乙氧基)-4-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉-1-羧酸 2-吗啉-4-基-乙基酯的合成法

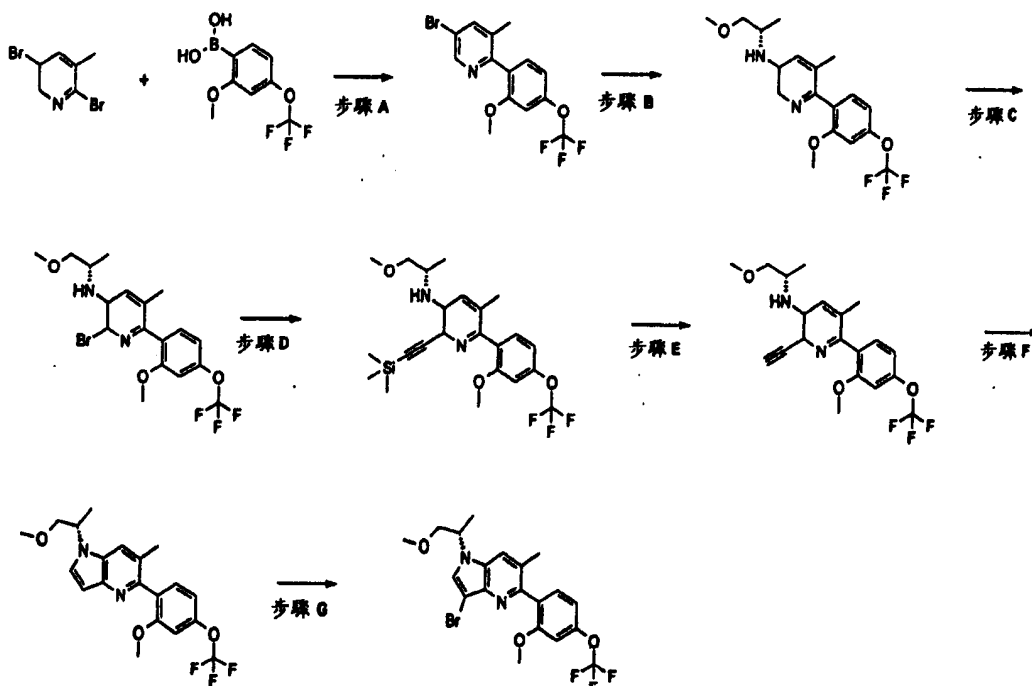


于室温下, 在含 4-(2-羟乙基)吗啉(0.063mL)的 DCM (1mL)搅拌溶液中添加 1,1'-羰基二咪唑(84 mg)。于室温下搅拌 30 分钟后, 添加 1-[(3R,4S)-4-(2-氟-乙氧基)-吡咯啉-3-基]-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(0.2 g)至混合物中。于室温下搅拌 1 天后, 混合物经制备性 HPLC 纯化, 产生(3S,4R)-3-(2-氟-乙氧基)-4-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉-1-羧酸 2-吗啉-4-基-乙基酯的非晶形物。LCMS Rt 1.38 分钟, m/z 584(M+H)⁺

10

实例 24

1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶与 3-溴-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成法



15

步骤 A

于室温下, 在含 2,5-二溴-3-甲基-吡啶(40g)与 2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基二羟硼酸(39.5g)的甲苯(200mL)溶液中添加 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (5.5g)与 2M K_2CO_3 水溶液(160mL)。混合物于 85℃下搅拌 16 小时。混合物倒至水中, 以 EtOAc 萃取。合并的萃液经盐水洗涤, 经硫酸镁脱水。蒸发溶剂后, 残质经硅胶急骤管柱层析法纯化, 产生 5-溴-2-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3-甲基-吡啶的白色固体。MS 362/364(M+H)⁺

步骤 B

在含所得 5-溴-2-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3-甲基-吡啶(1.04g)的甲苯(20mL)溶液中添加 (S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基胺(0.28g)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.11g)、BINAP(0.14g)与 NaOtBu(0.39g)。混合物于 80℃下搅拌 15 小时。混合物倒至水中, 以 EtOAc 萃取。合并的萃液经盐水洗涤, 经硫酸镁脱水。减压排除溶剂后, 残质经硅胶急骤管柱层析法纯化, 产生((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-[6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-吡啶-3-基]-胺的非晶形物。Rf(己烷 : EtOAc = 2:1) = 0.3

步骤 C

于室温下, 在含((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-[6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-吡啶-3-基]-胺(1g)的氯仿(5 mL)溶液中添加 NBS(0.48 g)。于室温下搅拌 5 分钟后, 混合物直接经硅胶急骤管柱层析法纯化, 产生[2-溴-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-吡啶-3-基]-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-胺的白色固体。Rf(己烷 : EtOAc = 4:1) = 0.3

步骤 D

于室温下, 在含[2-溴-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-吡啶-3-基]-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-胺(0.2 g)的 DMF(1mL)溶液中添加乙炔基-三甲基-硅烷(0.08 mL)、 Et_3N (0.09 mL)、 $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (6 mg)与 CuI(1 mg)。于室温下搅拌混合物 14 小时。混合物倒至水中, 以 EtOAc 萃取。合并的萃液经盐水洗涤, 经硫酸镁脱水。蒸发溶剂后, 残质经硅胶急骤管柱层析法纯化, 产生((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-[6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-2-三甲基硅烷基乙炔基-吡啶-3-基]-胺的无色油状物。LCMS Rt 1.74 分钟, m/z 467.15(M+H)⁺

步骤 E

于室温下, 在含((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-[6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-2-三甲基硅烷基乙炔基-吡啶-3-基]-胺(0.18g)的 THF(2mL)溶液中添加 nBu₄NF 的 THF(0.48 mL, 1M)溶液。于室温下搅拌 15 分钟, 添加 EtOAc 至混合物中。溶液经水与盐水洗涤, 经硫酸镁脱水。减压排除溶剂后, 残质经硅胶急骤管柱层析法纯化, 产生[2-乙炔基-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-吡啶-3-基]-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-胺的无色油状物。LCMS Rt 1.58 分钟, m/z 395.09(M+H)⁺

步骤 F

于室温下, 在含所得[2-乙炔基-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-吡啶-3-基]-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-胺(0.1g)的 NMP(3mL)溶液中添加 tBuOK(28mg)。混合物于 80℃ 下搅拌 1 小时。混合物经 EtOAc 稀释, 以水与盐水洗涤。经硫酸镁脱水后, 蒸发溶剂。残质经硅胶急骤管柱层析法纯化, 产生 1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的非晶形物。LCMS 1.30 分钟, m/z 395.05(M+H)⁺

步骤 G

在含 1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(65 mg)的氯仿(2 mL)溶液中添加 NBS(32mg)。于室温下搅拌混合物 30 分钟, 以 EtOAc 稀释。混合物经水与盐水洗涤, 经硫酸镁脱水。减压排除溶剂后, 残质经制备性 TLC 纯化, 产生 3-溴-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的白色固体。LCMS Rt 1.54 分钟, m/z 472.96 / 474.96(M+H)⁺

采用实例 24 步骤 A-F 的方法, 依类似制程制备下列化合物:

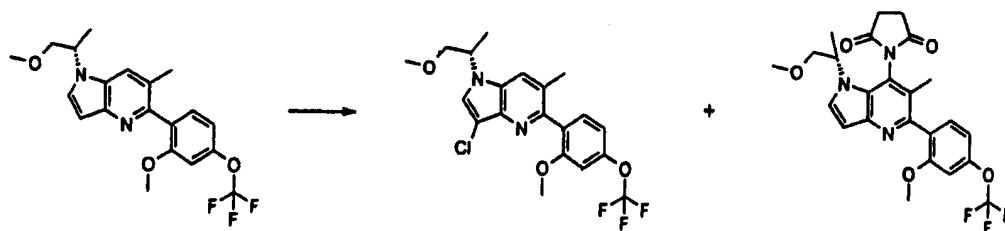
5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(LCMS Rt 1.40 分钟, m/z 354.15(M+H)⁺)

(R)-2-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-6-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇(LCMS Rt 1.39 分钟, m/z 354.12(M+H)⁺)

实例 25

3-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-

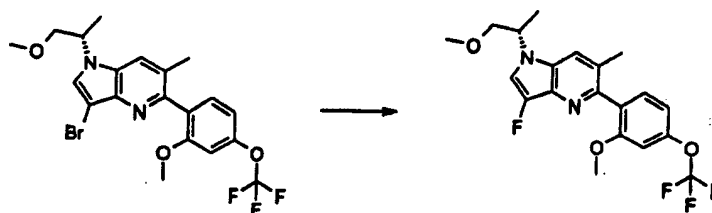
甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶与 1-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基]-吡咯啉-2,5-二酮的合成法



- 5 于室温下, 在含 1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(40 mg)的氯仿(1mL)溶液中添加 NCS(15mg)。于室温下搅拌 15 小时后, 混合物直接经制备性 TLC 纯化, 产生 3-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(白色固体, LCMS 1.53 分钟,
- 10 m/z 429.02 / 431.02 ($M+H$)⁺)与 1-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基]-吡咯啉-2,5-二酮(非晶形物, LCMS Rt 1.38 分钟, m/z 492.09 ($M+H$)⁺)

实例 26

- 15 3-氟-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成法

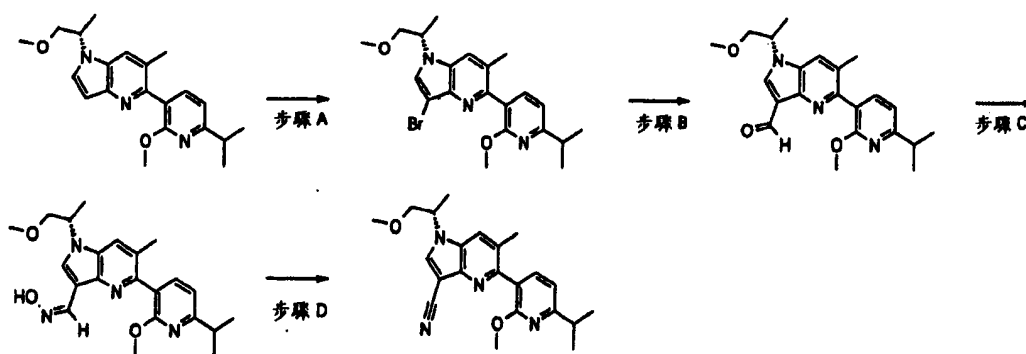


- 于-78℃下, 在含 3-溴-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(17mg)的 THF(1mL)搅拌溶液中添加 t-BuLi 的戊烷溶液(0.09 mL, 1.7 M)。于相同温度下搅拌 1 小时后, 添加 N-氟苯磺酰亚胺(46mg)的 THF(1mL)溶液。混合物于-78℃下搅拌 30 分钟, 于 0℃下 30 分钟。混合物倒至水中, 以 EtOAc 萃取。合并之萃液经硫酸镁脱水, 及减压浓缩。残质经制备性 TLC 纯化, 产
- 20

生 3-氟-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶之非晶形物。LCMS Rt 1.49 分钟, m/z 413.02(M+H)⁺

5 实例 27

3-溴-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶与 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-腈



10 步骤 A

于 0℃ 下, 在含 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(1.25g)的氯仿(10mL)溶液中添加 NBS(0.66g)。于室温下搅拌混合物 2 小时, 以 DCM 稀释。混合物经水与盐水洗涤。经硫酸镁脱水后, 减压排除溶剂。残质经硅胶急
15 骤管柱层析法纯化, 产生 3-溴-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的白色晶体。LCMS Rt 1.59 分钟, m/z 432 / 434(M+H)⁺

步骤 B

于 -70℃ 下, 在含 3-溴-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(约 4g)的 THF(4mL)
20 溶液中滴加 n-BuLi 的己烷(0.44 mL, 1.6M)溶液处理。于 -70℃ 下搅拌 40 分钟后, 添加 DMF(0.11mL)至混合物中。混合物于 -70℃ 下搅拌 90 分钟。加水中止反应, 以 EtOAc 萃取混合物。萃液经 MgSO₄ 脱水与减压浓缩。残质经制备性 TLC 纯化, 产生 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛
25

的无色非晶形物。LCMS Rt 1.50 分钟, m/z 382.20(M+H)⁺

步骤 C

- 于室温下, 在含 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛(0.13g)的 DCM(3mL)
- 5 搅拌溶液中添加羟基胺盐酸盐(36mg)与 Et₃N(0.07mL)。于室温下搅拌混合物 2 小时, 以 EtOAc 稀释。混合物经水洗涤, 经 MgSO₄脱水。减压排除溶剂, 产生 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛 的顺式与反式异构物混合物。LCMS Rt 1.38 分钟, m/z 397.21(M+H)⁺与 Rt 1.44 分钟,
- 10 m/z 397.21(M+H)⁺

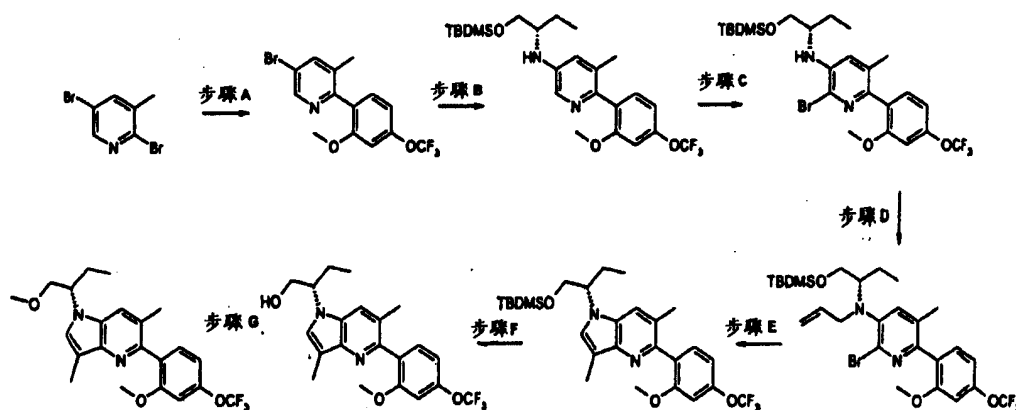
步骤 D

- 于室温下, 在含 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛 (0.136g)的 DCM(3mL)溶液中添加 Et₃N(0.47mL)与甲磺酰氯(0.13mL)。于室温下搅
- 15 拌 15 小时后, 混合物倒至水(30mL)中, 以 EtOAc 萃取。萃液经水与盐水洗涤, 经硫酸镁脱水。蒸发溶剂后, 残质经硅胶急骤管柱层析法纯化, 产生 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-腈的非晶形物。LCMS Rt 1.59 分钟, m/z 379.19(M+H)⁺

20

实例 28

(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇与 1-((S)-1-甲氧基甲基-丙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成法



步骤 A

取含 2,5-二溴-3-甲基吡啶(40g)、2-甲氧基-4-三氟甲氧基-1-苯基二羟硼酸(39.5g)与 2M K_2CO_3 (159ml)的甲苯(300ml)混合物经 N_2 脱气 2 分钟, 然后添加 $Pd(PPh_3)_4$ (5.5g)。所得混合物于 $85^\circ C$ 与氮气下搅拌一夜。反应完成后, 混合物倒至水(300ml)中, 以乙酸乙酯(3x150ml)萃取。合并的有机层经盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 脱水, 蒸发。经急骤层析法(己烷/EtOAc=20/1)后, 得到产物 5-溴-2-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3-甲基-吡啶。TLC Rf0.35(己烷/EtOAc=4/1)。

10 步骤 B

取含 5-溴-2-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3-甲基-吡啶(1.31g)、(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-丙基胺(885mg)、(+/-)BINAP(181mg)与 $NaOBu^t$ (488mg)的甲苯(10mL)混合物经 N_2 脱气 2 分钟, 然后添加 $Pd_2(dba)_3$ (133mg)。所得混合物于 $70^\circ C$ 与 N_2 下搅拌 20 小时。混合物倒至水中, 以 EtOAc 萃取(3x30ml)。合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水, 与蒸发。粗产物经急骤层析法纯化(己烷/EtOAc=3/1)。m/z 485.5(M+H)⁺。

步骤 C

取 257mg[(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-丙基]-[6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-吡啶-3-基]-胺溶于 $CHCl_3$ (6mL), 于室温下添加 NBS(95mg)。于室温下搅拌 10 分钟后, 混合物经 $CHCl_3$ 稀释, 以水、盐水洗涤, 经硫酸钠脱水。经管柱层析法(己烷/EtOAc=8/1)后, 得到纯产物 2-溴-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-吡啶-3-基]-[(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-丙基]-胺。MS

m/z563.3/565.3(M+H)⁺

步骤 D

于室温下,在含 2-溴-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-吡啶-3-基]-[(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-丙基]-胺(230mg)的无水 THF(6ml)中依序添加 1M KOBu^t(1.03ml)与烯丙基溴(71μl),所得混合物于环境温度下搅拌 20 小时。添加 10 ml H₂O 中止反应,以 EtOAc (3x15ml)萃取混合物。合并的有机层经盐水洗涤,经硫酸钠脱水,与蒸发。经急骤管柱层析法(己烷/EtOAc=15/1),产生所需产物。TLC R_f0.55(己烷/EtOAc=10/1)。

10 步骤 E

取含烯丙基-[2-溴-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-吡啶-3-基]-[(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-丙基]-胺(1.0g)、溴化四丁基铵(589mg)、K₂CO₃(687mg)的 DMF(40ml)混合物经 N₂脱气 3 分钟,然后添加 Pd(OAc)₂ (37mg)。所得混合物于 80℃下搅拌 18 小时。反应混合物倒至水中,以 EtOAc 萃取(3x25ml)。合并的有机层经盐水洗涤,经硫酸钠脱水,与蒸发。粗产物经急骤层析法纯化(己烷/EtOAc=10/1)。MS m/z 523.5(M+H)⁺。

步骤 F

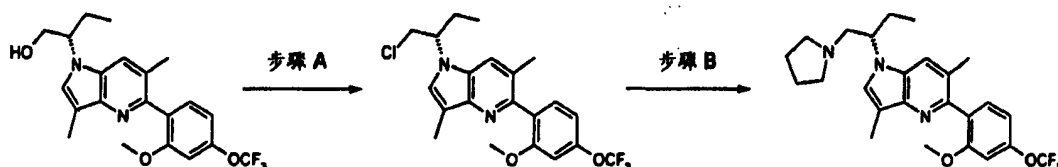
在含 1-[(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-丙基]-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(1.19g)的 THF(30ml)溶液中添加氟化四丁基铵(715mg),于室温下搅拌混合物 30 分钟。反应完成后,排除溶剂,粗产物混合物经急骤层析法纯化(CH₂Cl₂/MeOH =5/1),产生所需产物。LC MS m/z409.01(M+H)⁺

步骤 G

在含(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇(60mg)的无水 THF(5ml)中添加 60% NaH(29mg),于室温下搅拌混合物 10 分钟后,添加 MeI(46μl)。于室温下搅拌 1 小时后,加水(15ml)中止反应。以 EtOAc 萃取(3x25ml)混合物,经硫酸钠脱水,与蒸发。经急骤管柱层析法(己烷/EtOAc=3/1),得到产物 1-((S)-1-甲氧基甲基-丙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶, LC MS m/z 423.03(M+H)⁺

实例 29

1-((S)-1-氯甲基-丙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶与 5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1-((S)-1-吡咯啉-1-基甲基-丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成法



步骤 A

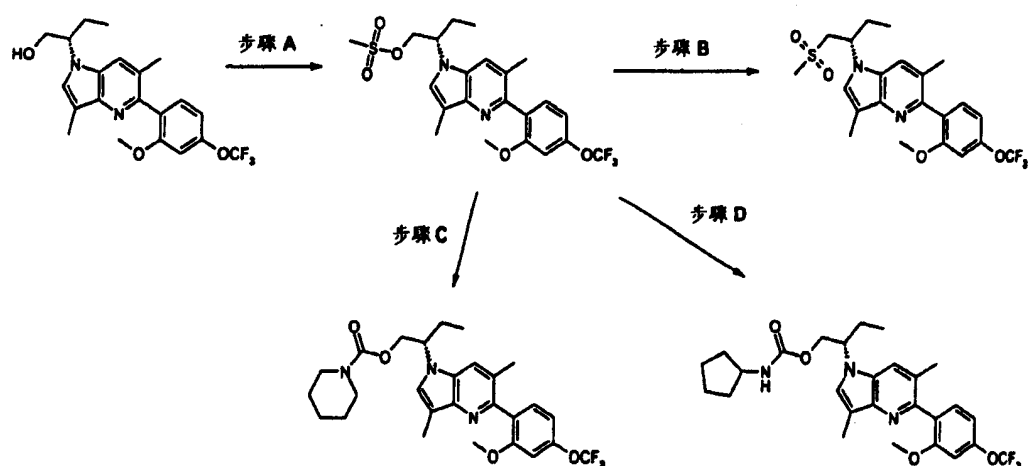
取含(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇(330mg)的 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (20ml) 冷却至 0°C , 滴加 SOCl_2 (1.77ml)。于室温下搅拌反应 12 小时。排除溶剂后, 粗产物经急骤管柱纯化(己烷/EtOAc=3/1)。MS m/z 427.4($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步骤 B

取含 1-((S)-1-氯甲基-丙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(55mg)、KI(15mg)与 0.8 ml 吡咯啉的 DMSO(4ml)混合物加热至 120°C 经 19 小时。起始物消耗完毕后, 混合物倒至水中, 以 CH_2Cl_2 (3x20ml) 萃取。合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水, 与蒸发。经制备性 TLC 纯化($\text{CH}_3\text{Cl}_2/\text{MeOH}=15/1$), 得到纯产物 5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1-((S)-1-吡咯啉-1-基甲基-丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。LCMS m/z 462.10($\text{M}+\text{H}$)⁺。

实例 30

甲磺酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基酯、1-((S)-1-甲磺酰基甲基-丙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶、哌啶-1-羧酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基酯与环戊基-氨基甲酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基酯的合成法



步骤 A

取含(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇(120mg)的 CH_2Cl_2 (6ml)冷却至 0°C , 在混合物
5 中添加三乙胺(82 μl)后, 添加甲磺酰氯(45 μl)。混合物于 0°C 至室温下搅拌 16 小时。排除溶剂后, 粗产物混合物经管柱层析法纯化 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=12/1$)。LC MS m/z 486.99($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步骤 B

取含甲磺酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡
10 咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基酯(39mg)、KI(5mg)与 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Na}$ (100mg)的 DMSO(2ml)混合物加热至 80°C 经 17 小时。混合物倒至水中, 以 EtOAc 萃取(3x15ml)。合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水与蒸发。经制备性 TLC 纯化法(己烷/EtOAc=1/1)得到纯产物 1-((S)-1-甲磺酰基甲基-丙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡
15 啶。LC MS m/z 471.03($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步骤 C

在 2ml 甲磺酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡
20 咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基酯(0.02M 的 DMSO 溶液)中添加 0.2 ml 哌啶(0.2 M 甲苯溶液), 然后添加 NaHCO_3 (50mg)与 KI(10mg)。所得混合物于 80°C 下振荡 18 小时。混合物加水稀释, 以 EtOAc 萃取(2x10ml)。合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水, 蒸发。经制备性 TLC 纯化法(己烷/EtOAc=1/1)得到纯产物哌啶-1-羧酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基酯。LC MS m/z

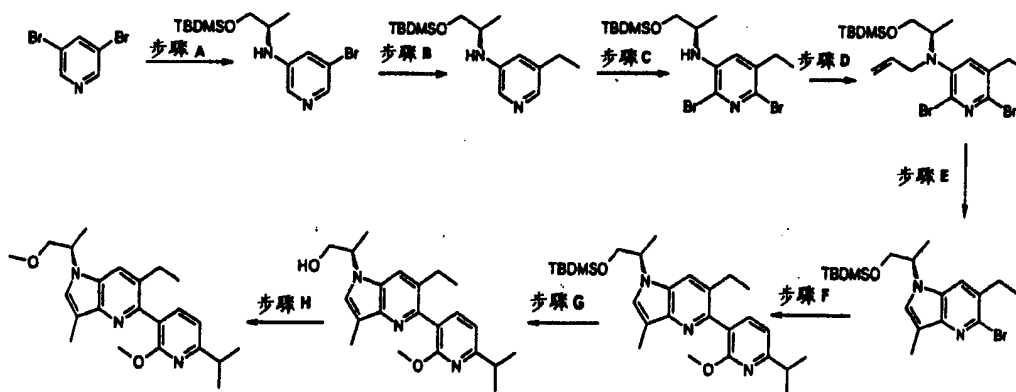
520.11(M+H)⁺。

步骤 D

在 2ml 甲磺酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基酯(0.02M 的 DMSO 溶液)中添加 0.2 ml 环戊基胺(0.2 M 甲苯溶液), 然后添加 NaHCO₃(50mg)与 KI(10mg)。所得混合物于 80℃下振荡 18 小时。混合物加水稀释, 以 EtOAc(2x10ml)萃取。合并的有机层经盐水洗涤, 经 Na₂SO₄脱水与蒸发。经制备性 TLC 纯化法(己烷/EtOAc=1/1)得到纯产物环戊基-氨基甲酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基酯。LC MS m/z 520.12(M+H)⁺。

实例 31

(R)-2-[6-乙基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丙-1-醇与 6-乙基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成法



步骤 A

取含 3,5-二溴吡啶(30.3g)、(R)-2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧)-1-甲基-乙基胺(25.4g)、(+/-)BINAP(6.37g)与 NaOBu^t(17.18g)的甲苯(300mL)混合物脱气 5 分钟, 然后添加 Pd₂(dba)₃(4.68g)。所得混合物于 70℃下搅拌 4 小时。反应混合物倒至水(200ml)中, 以 EtOAc 萃取(3x150ml)。合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水, 与蒸发。经急骤管柱层析法(己烷/EtOAc=3/1)后, 得到所需产物。LC MS m/z 347.24(M+H)⁺。

步骤 B

取含(5-溴-吡啶-3-基)-[(R)-2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧)-1-甲基-乙基]-胺(22.74g)、2M 的 K_2CO_3 (99ml)与 165ml 的 Et_3B (1M 己烷溶液)的甲苯(200mL)混合物经 N_2 脱气 5 分钟, 然后添加 $Pd(PPh_3)_4$ (3.8g)。所得混合物于 $110^\circ C$ 下搅拌 16 小时。混合物倒至水(200ml)中, 以 EtOAc 萃取(3x200ml), 经硫酸钠脱水, 与蒸发。粗产物[(R)-2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧)-1-甲基-乙基]-(5-乙基-吡啶-3-基)-胺未再纯化即用于下一个步骤。LC MS m/z 295.14(M+H)⁺。

步骤 C

取上一个步骤的粗产物溶于 $CHCl_3$ (250ml)中, 于室温下一次添加全量 NBS(2 eq.)。于室温下搅拌 15 分钟后, 溶液经水(2x100ml)洗涤。有机层经硫酸钠脱水, 与蒸发。粗产物经急骤层析法纯化(己烷/EtOAc=8/1)。LC MS m/z 451.12/453.11(M+H)⁺。

步骤 D

在含(R)-2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧)-1-甲基-乙基]-(2,6-二溴-5-乙基-吡啶-3-基)-胺(11.5g)的无水 THF(180ml)中依序添加 1M $KOBu^t$ (50.9ml)、烯丙基碘(3.48ml)。所得混合物于室温下搅拌 22 小时后, 加水(100mL)中止反应。混合物经 EtOAc 萃取(3x150mL)。合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水, 与蒸发。经管柱层析法(己烷/EtOAc=10/1)得到纯产物烯丙基-[(R)-2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧)-1-甲基-乙基]-(2,6-二溴-5-乙基-吡啶-3-基)-胺。TLC Rf 0.6(己烷/EtOAc=10/1)。

步骤 E

取烯丙基-[(R)-2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧)-1-甲基-乙基]-(2,6-二溴-5-乙基-吡啶-3-基)-胺(8.3g)、溴化四丁基铵(6.0g)、 K_2CO_3 (6.99g)的 DMF(100mL)混合物脱气 3 分钟, 然后添加 $Pd(OAc)_2$ 。所得混合物于 $80^\circ C$ 下搅拌 18 小时。混合物完成后, 混合物倒至 H_2O (200ml)中, 以 EtOAc 萃取(3x100ml)。合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水, 与蒸发。粗产物经急骤管柱层析法纯化(己烷/EtOAc=10/1)。TLC Rf 0.5(己烷/EtOAc=4/1)。

步骤 F

取含 5-溴-1-[(R)-2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧)-1-甲基-乙基]-6-乙基

-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(2.21g)、2M 的 K_2CO_3 (5.4ml)与 2-甲氧基-6-异丙基-3-吡啶基二羟硼酸(1.20g)的 DME(25ml)混合物经 N_2 脱气 2 分钟, 然后添加 $Pd(PPh_3)_4$ 。所得混合物于 $85^\circ C$ 下搅拌 16 小时后, 倒至水(80ml)中, 以 EtOAc 萃取(3x30ml)。合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水, 与蒸发。经急骤管柱层析法(己烷/EtOAc=6/1), 产生纯产物 1-[(R)-2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧)-1-甲基-乙基]-6-乙基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。LC MS m/z 482.18(M+H)⁺。

步骤 G

10 在含 1-[(R)-2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧)-1-甲基-乙基]-6-乙基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(1.87g)的 THF(60ml)中添加氟化四丁基铵(1.53g), 于室温下搅拌混合物 15 分钟后, 蒸发溶剂。粗产物经急骤层析法纯化(己烷/EtOAc=1/1)。MS m/z 368.4(M+H)⁺。

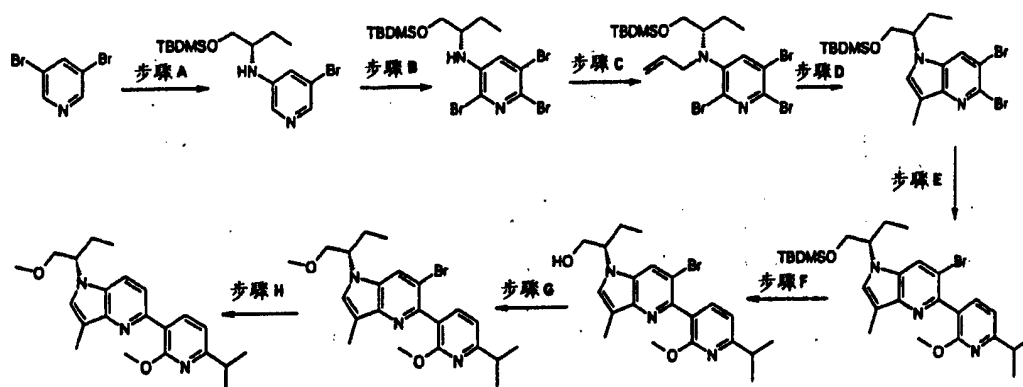
15 步骤 H

在含(R)-2-[6-乙基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丙-1-醇(1.15g)的无水 THF(40mL)中添加 NaH(627mg)。混合物于室温下搅拌 5 分钟后, 添加 MeI(978 μ l)。反应混合物于室温下搅拌 3 小时, 然后加水(50ml)中止反应, 以 EtOAc 萃取(3x40ml)。合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水, 与蒸发。经急骤层析法(己烷/EtOAc=4/1)得到纯产物 6-乙基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。LC MS m/z 382.44(M+H)⁺。

25 实例 32

(S)-2-[6-溴-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇、6-溴-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-1-甲氧基甲基-丙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶与 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-丙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成法

30



步骤 A

取含 3,5-二溴吡啶(50g)、(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-丙基胺(43.68g)、(+/-)-BINAP(10.51g)与 NaOBu^t(28.35g)的甲苯(400ml)混合物经 N₂ 脱气 5 分钟, 然后添加 Pd₂(dba)₃(7.73g)。所得混合物于 70℃ 下搅拌 23 小时。反应混合物倒至水(200mL)中, 以 EtOAc 萃取(3×200 ml)。合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水, 与蒸发。经急骤管柱层析法(己烷/EtOAc=5/1)后, 得到所需产物。TLC R_f0.4(己烷/EtOAc=4/1)。

步骤 B

在含(5-溴-吡啶-3-基)-[(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-丙基-胺(7.58g)的 CHCl₃(150ml)混合物中添加 NBS(7.51g), 混合物于室温下搅拌 15 分钟后, 经 H₂O(2×50ml)洗涤。有机层经硫酸钠脱水, 与蒸发。粗产物经管柱层析法纯化(己烷/EtOAc=10/1)。TLC R_f0.7(己烷/EtOAc=4/1)。

步骤 C

在含(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-丙基]-2,5,6-三溴-吡啶-3-基)-胺(6.33g)的 THF(60ml)中添加 24.5ml KOBu^t(1M 的 THF 溶液), 然后添加烯丙基碘(1.68ml)。所得混合物于室温下搅拌 24 小时后, 加水(60ml)中止反应。混合物经 EtOAc 萃取(3×30ml), 合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水, 与蒸发。经急骤管柱层析法(己烷/EtOAc=15/1)得到纯产物烯丙基-[(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-丙基]-2,5,6-三溴-吡啶-3-基)-胺。TLC R_f0.6(己烷/EtOAc=10/1)。

步骤 D

取含烯丙基-[(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-丙基]-2,5,6-三

溴-吡啶-3-基)-胺(5.81g)、溴化四丁基铵(3.7g)、 K_2CO_3 (4.32g)的DMF(25ml)混合物经 N_2 脱气 2 分钟, 然后添加 $Pd(OAc)_2$ (214mg)。所得混合物于 $80^\circ C$ 下搅拌 1.5 小时后, 倒至水(50ml)中, 以 EtOAc 萃取(3×30ml)。合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水, 与蒸发。粗产物
5 经急骤管柱层析法纯化(己烷/EtOAc=10/1)。TLC R_f 0.3(己烷/EtOAc=10/1)。

步骤 E

取含 5,6-二溴-1-[(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-丙基]-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(3.66g)、2M 的 K_2CO_3 (22ml)、2-甲氧基-6-异丙基-3-吡啶基二羟硼酸(1.64g)的 DME 混合物经 N_2 脱气 5 分钟, 然后
10 添加 $Pd(PPh_3)_4$ (444mg)。所得混合物于 $85^\circ C$ 下搅拌 3.5 小时后, 倒至 H_2O (50ml)中, 以 EtOAc 萃取(3×40ml)。合并的有机层经盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 脱水, 与蒸发。经急骤管柱层析法(己烷/EtOAc=8/1)得到纯产物
15 6-溴-1-[(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-丙基]-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。LC MS m/z 547.3($M+H$)⁺。

步骤 F

在含 6-溴-1-[(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-丙基]-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(2.74g)的 THF(50ml)中添加氟化四丁基铵(1.97g), 所得混合物于室温下搅拌 2 小
20 时。排除溶剂后, 粗产物经管柱层析法纯化(己烷/EtOAc=1/1)。LC MS m/z 433.35($M+H$)⁺。

步骤 G

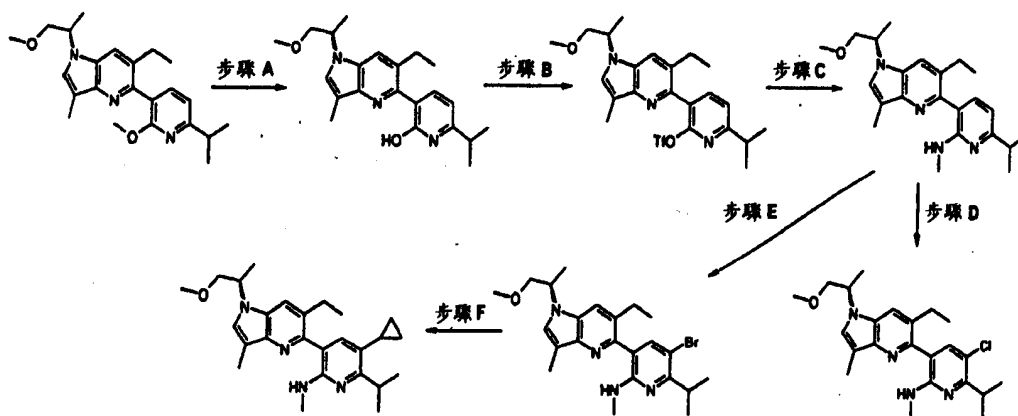
在含(S)-2-[6-溴-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇(2.0g)的 THF(40ml)混合物中添加 60%
25 NaH(463mg), 混合物于 $0^\circ C$ 下搅拌 10 分钟, 然后添加 MeI(578 μ l)。于室温下搅拌 3.5 小时后, 混合物倒至水(50ml)中, 以 EtOAc 萃取(3×30ml)。合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水, 与蒸发。经管柱层析法(己烷/EtOAc=6/1), 产生纯产物 6-溴-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-1-甲氧基甲基-丙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。LC MS
30 m/z 447.37($M+H$)⁺。

步骤 H

于氮气下, 在含 6-溴-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-1-甲氧基甲基-丙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(450mg)的 EtOH(30ml)中添加 10% Pd/C(200mg), 混合物于 40 psi 的 H₂ 压力下振荡 48 小时。经硅藻土过滤排除触媒。排除溶剂后, 得到所需产物 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-丙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。MS m/z368.4(M+H)⁺。

实例 33

{3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺、5-氯-3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺、{5-溴-3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺与{5-环丙基-3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}甲基-胺的合成法



步骤 A

取含 6-乙基-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(1.02g)与 6N HCl(20ml)的混合物加热至 75℃ 经 20 小时。混合物冷却至 0℃, 以 10N NaOH 中和至 pH>10。该碱性溶液经 CH₂Cl₂(3x40ml)萃取。合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水, 与蒸发。粗产物 3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-醇未再纯化即用于下一个步骤。TLC R_f0.2(CH₂Cl₂/MeOH=12/1)。

步骤 B

取前一步骤的粗产物溶于 CH_2Cl_2 (30 ml) 中, 混合物冷却至 0°C , 然后添加三乙胺 (1.11 ml) 与三氟甲磺酸酐 (898 μl)。于室温下搅拌 3 小时后, 混合物倒至 H_2O (30 ml) 中, 以 EtOAc 萃取 (3x30 ml)。合并的有机层
5 经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水, 与蒸发。经急骤管柱层析法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=6/1$) 得到所需产物三氟甲磺酸 3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基酯。TLC R_f 0.4 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=12/1$)。

步骤 C

10 在含三氟甲磺酸 3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基酯 (200 mg) 与 NMP (6 ml) 的混合物中添加 1 ml MeNH_2 (4 M 的 NMP 溶液), 混合物加热至 80°C 经 20 小时。混合物倒至水 (20 ml) 中, 以 EtOAc 萃取 (3x15 ml)。合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水, 与蒸发。经制备性 TLC 纯化
15 法 (己烷/EtOAc=2/1) 后得到纯产物。LC MS m/z 381.45 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步骤 D

在含 {3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺 (60 mg) 的 CHCl_3 (5 ml) 中添加 N-氯琥珀酰亚胺 (23 mg), 混合物于 60°C 下加热 5 小时。反应完
20 成后, 排除溶剂, 粗产物经制备性 TLC 纯化 (己烷/EtOAc=4/1), 产生 5-氯-3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺。MS m/z 415.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步骤 E

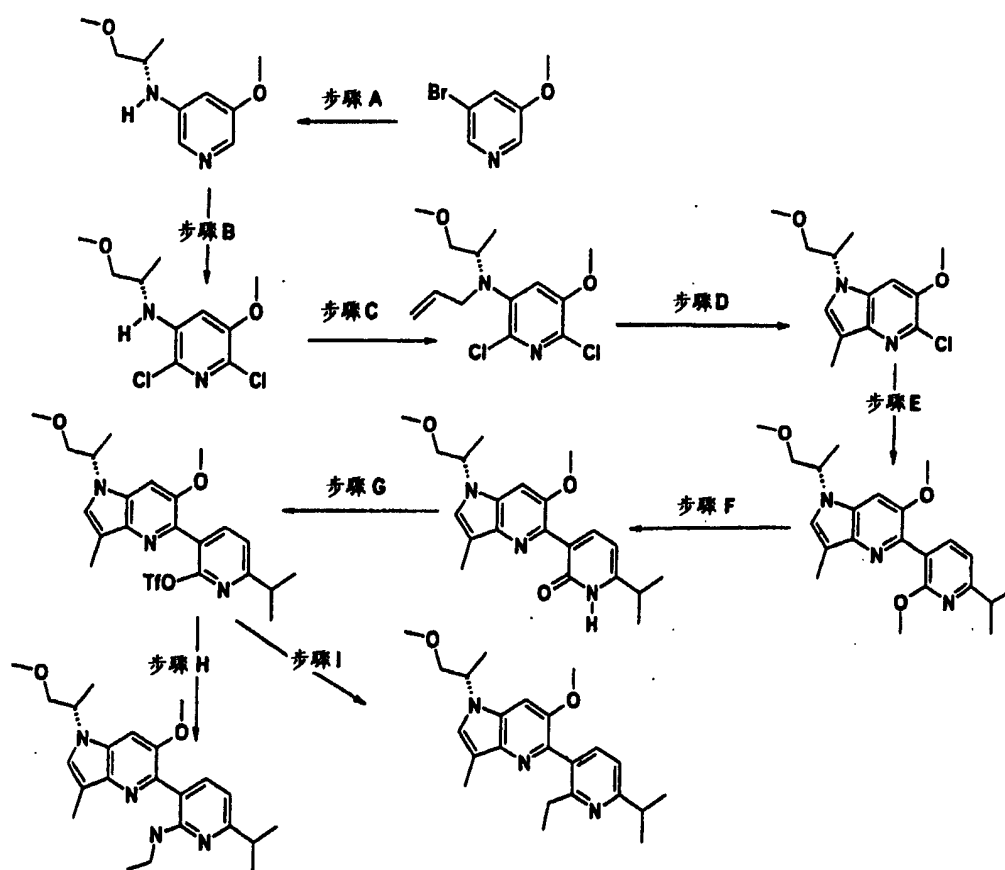
取含 {3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并
25 [3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺 (130 mg) 的 CH_3CN (5 ml) 混合物冷却至 0°C , 然后添加 NBS (61 mg)。所得混合物于 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后加水 (20 ml) 稀释, 以 EtOAc 萃取 (3x25 ml)。合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水, 与蒸发。经急骤管柱层析法 (己烷/EtOAc=8/1), 产生纯产物 {5-溴-3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙
30 基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺。LC MS m/z 461.35 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步骤 F

取含 {5-溴-3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺(60mg)、2M 的 K_2CO_3 (1ml)、环丙基二羟硼酸(56mg)的甲苯(5ml)混合物经 N_2 脱气 2 分钟, 然后添加 $Pd(PPh_3)_4$ (15mg)。所得混合物于 $110^\circ C$ 下搅拌 16 小时后, 倒至水中, 以 EtOAc 萃取($3 \times 15ml$)。合并的有机层经盐水洗涤, 经硫酸钠脱水, 与蒸发。经制备性 TLC 纯化法($CH_2Cl_2/MeOH=20/1$), 得到纯产物 {5-环丙基-3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基} 甲基-胺。MS m/z 421.5($M+H$)⁺。

实例 34

乙基-{6-异丙基-3-[6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}胺与 5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成法



步骤 A

类似(5-溴-吡啶-3-基)-[(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-丙基]-胺的制法，由 3-溴-5-甲氧基吡啶(4.76g)与(S)-1-甲氧基-2-丙基胺
5 (4.4mL)进行钨所媒介的胺化法，经硅胶纯化后，产生((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-胺。LCMS: m/z 197.1(M+H)⁺, Rt 2.47 分钟。

步骤 B

由((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-胺(5.30g)与 N-
10 氯琥珀酰亚胺(7.21g)进行氯化反应，经硅胶纯化后，产生(2,6-二氯-5-甲氧基-吡啶-3-基)-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-胺。LCMS: m/z 265.2/267.1/269.1(M+H)⁺, Rt 3.03 分钟。

步骤 C

类似烯丙基-[(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧)-丙基]-(2,5,6-三溴-吡
15 啶-3-基)-胺的合成法，由(2,6-二氯-5-甲氧基-吡啶-3-基)-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-胺(5.38g)与烯丙基碘(4.0 mL)进行烯丙基化反应，经硅胶

纯化后,产生烯丙基-(2,6-二氯-5-甲氧基-吡啶-3-基)-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-胺。LCMS: m/z 305.1/307.1/309.0($M+H$)⁺, Rt 3.49 分钟。

步骤 D

类似 5,6-二溴-1-[(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-丙基]-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成法,由烯丙基-(2,6-二氯-5-甲氧基-吡啶-3-基)-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-胺(5.13g)进行钯所媒介的环化反应,经硅胶纯化后,产生 5-氯-6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。LCMS: m/z 269.1/ 271.1($M+H$)⁺, Rt 2.41 分钟。

步骤 E

类似 6-溴-1-[(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-丙基]-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成法,由 5-氯-6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(1.9g)与 6-异丙基-2-甲氧基-3-吡啶二羟硼酸(1.79g)进行钯所媒介的偶合反应,经硅胶纯化后,产生 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。LCMS: m/z 384.2($M+H$)⁺, Rt 2.40 分钟。

步骤 F

取含 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(890mg)的浓盐酸(60 mL, 37%)溶液于 55℃下加热 16 小时。所得溶液经碳酸氢钠中和,加少量水稀释。混合物经二氯甲烷(4x50mL)萃取,经硫酸镁脱水。蒸发溶剂后,与乙醚磨制,产生 6-异丙基-3-[6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-醇。LCMS: m/z 370.2($M+H$)⁺, Rt 2.01 分钟。

步骤 G

类似三氟甲磺酸 3-(3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-异丙基-吡啶-2-基酯的合成法,由 6-异丙基-3-[6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-醇(200mg)与三氟甲磺酸酐(0.11mL),于三乙胺(0.136mL)的存在下反应,经硅胶纯化后,产生三氟甲磺酸 6-异丙基-3-[6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基酯。LCMS:

m/z 502.1(M+H)⁺, Rt = 3.29 分钟。

步骤 H

类似[3-(3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-乙基-胺的合成法, 由三氟甲磺酸 6-异丙基-3-[6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基酯(70mg)与乙胺的 THF 溶液(0.7mL, 2M)反应, 经硅胶纯化后, 产生乙基-{6-异丙基-3-[6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-胺。LCMS: m/z 397.3(M+H)⁺, Rt = 2.14 分钟。

10 步骤 I

类似 5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成法, 由三氟甲磺酸 6-异丙基-3-[6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基酯(180mg)与三乙基甲硼烷的己烷溶液(1.44mL, 1.0M)反应, 经硅胶纯化后, 产生 5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。LCMS: m/z 382.3(M+H)⁺, Rt = 1.94 分钟。

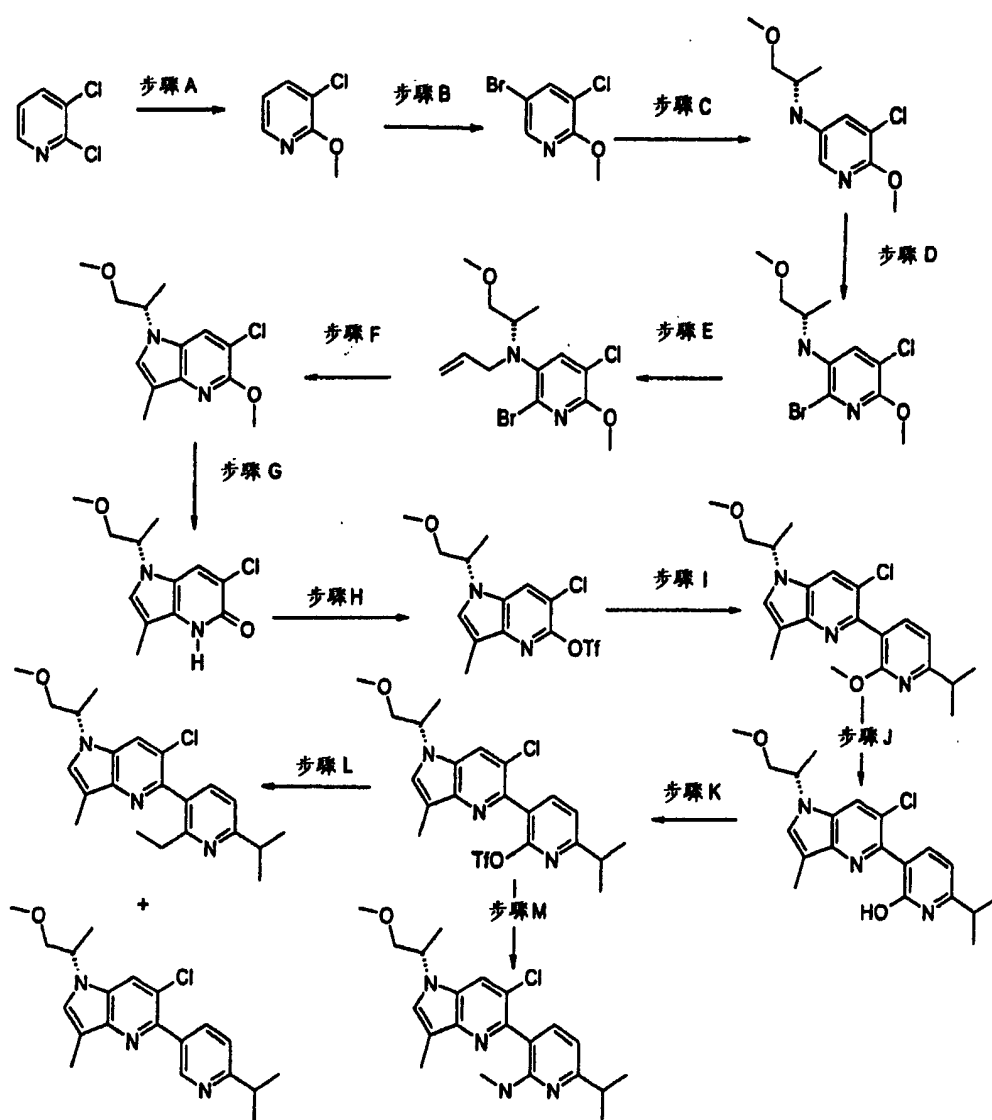
实例 34 步骤 H 中所使用的胺改用其它胺试剂替代, 合成下列化合物:

20 {6-异丙基-3-[6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-二甲基-胺。Rt 1.97 分钟, m/z 397.2(M+H)⁺

{6-异丙基-3-[6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺。Rt 1.93 分钟, m/z 383.3(M+H)⁺

实例 35

6-氯-5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶、6-氯-5-(6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶与{3-[6-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺的合成法



步骤 A

类似 Testaferre 等人说明的制法(Tetrahedron 41, No7, 1373-1384, 1985), 由含 2,3-二氯吡啶(10g)的甲醇钠的甲醇悬浮液(62mL,25%)加热至 55℃ 15 小时。悬浮液过滤, 滤液蒸发至小体积。混合物经饱和盐水稀释, 以乙醚(3×50mL) 萃取, 经硫酸镁脱水。直接蒸发, 产生 3-氯-2-甲氧基-吡啶。LCMS: m/z144.0/146.0(M+H)⁺, Rt 2.29 分钟。

步骤 B

类似 Bargar 等人说明的制法(J. Het Chem 22, 1583, 1985), 取含 3-氯-2-甲氧基-吡啶(9.3g)与乙酸钠(5.4g)的冰醋酸(30mL)搅拌悬浮液经溴(6.7mL)滴加处理超过 15 分钟。待放热停止后, 混合物于 80℃下加热 1 小时。反应混合物冷却至室温, 加醚(200mL)稀释, 以氢氧化钠溶

液(1M)与硫代硫酸钠溶液(100mL, 2M)洗涤。醚层经硫酸镁脱水与蒸发, 产生 5-溴-3-氯-2-甲氧基-吡啶。此化合物未再纯化即用于下一个反应。

步骤 C

- 5 类似((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-胺的合成法, 由 5-溴-3-氯-2-甲氧基-吡啶(4.0g)与(S)-1-甲氧基-2-丙基胺(2.1mL)进行钯所媒介的胺化反应, 经硅胶纯化后, 产生(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-胺。LCMS:m/z 231.1/233.1(M+H)⁺, Rt2.19 分钟。

10 步骤 D

- 类似(R)-2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧)-1-甲基-乙基]-(2,6-二溴-5-乙基-吡啶-3-基)-胺的合成法, 由(5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-胺(1.350g)与 N-溴琥珀酰亚胺(782mg)进行溴化反应, 经硅胶纯化后, 产生(2-溴-5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-胺。LCMS: m/z 309.0/311.0/312.0(M+H)⁺, Rt 3.00 分钟。

步骤 E

- 类似烯丙基-[(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-丙基]-(2,5,6-三溴-吡啶-3-基)-胺的合成法, 由(2-溴-5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-胺(1.05g)与烯丙基碘(0.68 mL)进行烯丙基化反应, 经硅胶纯化后, 产生烯丙基-(2-溴-5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-胺。LCMS: m/z 349.0/351.0/ 353.0(M+H)⁺, Rt 3.32 分钟。

步骤 F

- 类似 5-氯-6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成法, 由烯丙基-(2-溴-5-氯-6-甲氧基-吡啶-3-基)-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-胺(1.12g)进行钯所媒介的环化反应, 经硅胶纯化后, 产生 6-氯-5-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。LCMS: m/z269.1/271.1(M+H)⁺, Rt 2.92 分钟。

步骤 G

- 30 取 6-氯-5-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(153mg)与硫代甲醇钠(800mg)反应。蒸发萃液溶剂, 粗产物

残质与乙醚磨制，产生 6-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1,4-二氢-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-酮。LCMS: m/z 255.1/257.1($M+H$)⁺, Rt 2.03 分钟。

步骤 H

- 5 类似三氟甲磺酸 6-异丙基-3-[6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基酯的合成法，由 6-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1,4-二氢-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-酮 (340mg)与三氟甲磺酸酐(0.27mL)，于三乙胺(0.34mL)的存在下反应，经硅胶纯化后，产生三氟甲磺酸 6-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-
10 甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基酯。LCMS: m/z 387.0/389.0($M+H$)⁺, Rt = 3.22 分钟。

步骤 I

- 类似 5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成法，由三氟甲磺酸 6-
15 氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基酯 (500mg)与 6-异丙基-2-甲氧基-3-吡啶二羟硼酸(430mg)进行钯所媒介的偶合法，经硅胶纯化后，产生 6-氯-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。LCMS: m/z 388.2/390.2($M+H$)⁺, Rt 3.15 分钟。

20 步骤 J

- 类似 6-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1,4-二氢-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-酮的制法，由 6-氯-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(300mg)与硫代甲醇钠(500mg)反应，蒸发萃液溶剂，粗产物残质与乙醚磨制，
25 产生 3-[6-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-1H-吡啶-2-酮。LCMS: m/z 374.2/376.2($M+H$)⁺, Rt 2.23 分钟。

步骤 K

- 类似三氟甲磺酸 6-异丙基-3-[6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基酯的制法，由 3-[6-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异

丙基-1H-吡啶-2-酮(250mg)与三氟甲磺酸酐(0.14mL), 于三乙胺(0.17mL)的存在下反应, 经硅胶纯化后, 产生三氟甲磺酸 3-[6-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基酯。LCMS: m/z 506.1/508.1($M+H$)⁺, R_t = 4.02 分钟。

5 步骤 L

类似 5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的制法, 由三氟甲磺酸 3-[6-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基酯(145mg)与三乙基甲硼烷的己烷溶液(1.2mL, 1.0M)反应, 经硅胶纯化, 产生 6-氯-5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。LCMS: m/z 386.2/388.2($M+H$)⁺, R_t = 2.02 分钟。此反应单离的副产物为 6-氯-5-(6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。LCMS: m/z 358.2/360.2($M+H$)⁺, R_t = 2.15 分钟。

15 步骤 M

类似乙基-{6-异丙基-3-[6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-胺的制法, 由三氟甲磺酸 3-[6-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基酯(85mg)与甲基胺的 THF 溶液(0.9mL, 2M)反应, 经硅胶纯化后, 产生 {3-[6-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺。LCMS: m/z 387.2/389.2($M+H$)⁺, R_t = 2.09 分钟。

实例 35 步骤 M 的胺改用其它胺试剂替代, 合成下列化合物:

{3-[6-氯-1-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-二甲基-胺 R_t 2.12 分钟 m/z 401.2($M+H$)⁺

{3-[6-氯-1-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-乙基-胺 R_t 2.22 分钟 m/z 401.2($M+H$)⁺

实例 36

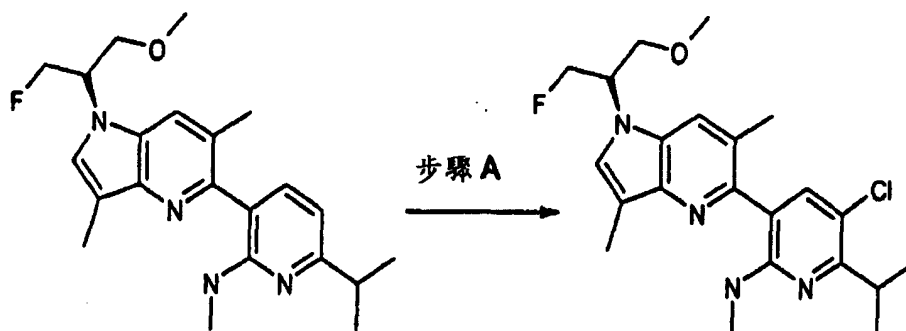
{3-[6-氯-1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺与 6-氯-5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合

成法

实例 35 的反应图中改用(R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基胺替代(S)-1-甲氧基-2-丙基胺, 产生{3-[6-氯-1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺, Rt2.09 分钟 m/z 405.2(M+H)与 6-氯-5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶, Rt 2.34 分钟 m/z 448.12(M+H)⁺。

实例 37

{5-氯-3-[1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺的合成法

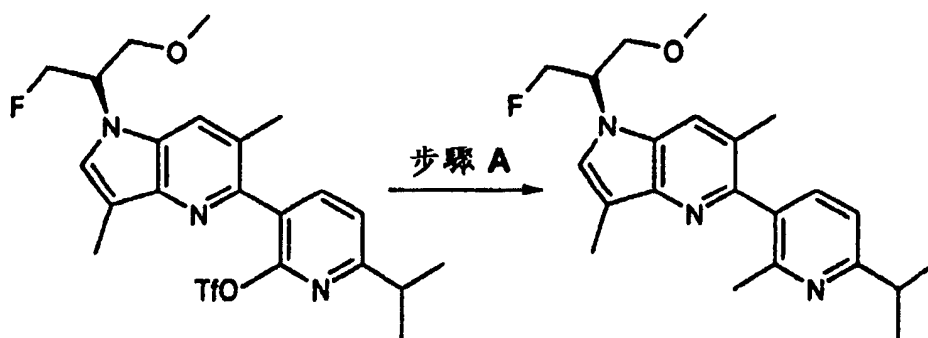


步骤 A

添加 N-氯琥珀酰亚胺(33mg)至含 {3-[1-(1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺(94mg)的氯仿(3mL)溶液中。18 小时后, 再加 N-氯琥珀酰亚胺(10mg), 然后再过 5 分钟后, 加水(10mL)与二氯甲烷(10mL)至反应混合物中。分离有机层。脱水与蒸发, 经硅胶层析后, 产生{5-氯-3-[1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺。Rt2.67 分钟 m/z 419.2(M+H)⁺。

实例 38

1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-5-(6-异丙基-2-甲基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成法



步骤 A

添加三氟甲磺酸 3-[1-(1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基酯(97mg)、双(三苯基膦)钯(II)氯化物(4mg)与氯化锂(25 mg)至玻璃管中, 然后填充氮气。添加 DMF(2mL)与四甲基锡(30 μ L), 玻璃管加盖密封, 反应混合物于 100 $^{\circ}$ C 下加热一夜。添加水(2mL)与 EtOAc(2mL), 然后分离有机层。水层再经 EtOAc 萃取 3 次后, 合并的有机相脱水蒸发, 经硅胶纯化后, 产生 1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-5-(6-异丙基-2-甲基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。Rt 1.83 分钟 m/z 370.2(M+H) $^{+}$ 。

实例 39

类似 1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-5-(6-异丙基-2-甲基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成法, 由三氟甲磺酸 3-[6-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基酯产生 6-氯-1-((R)-1-氟-甲基-2-甲氧基-乙基)-5-(6-异丙基-2-甲基-吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。Rt 2.17 分钟 m/z 390.11(M+H) $^{+}$ 。

实例 40

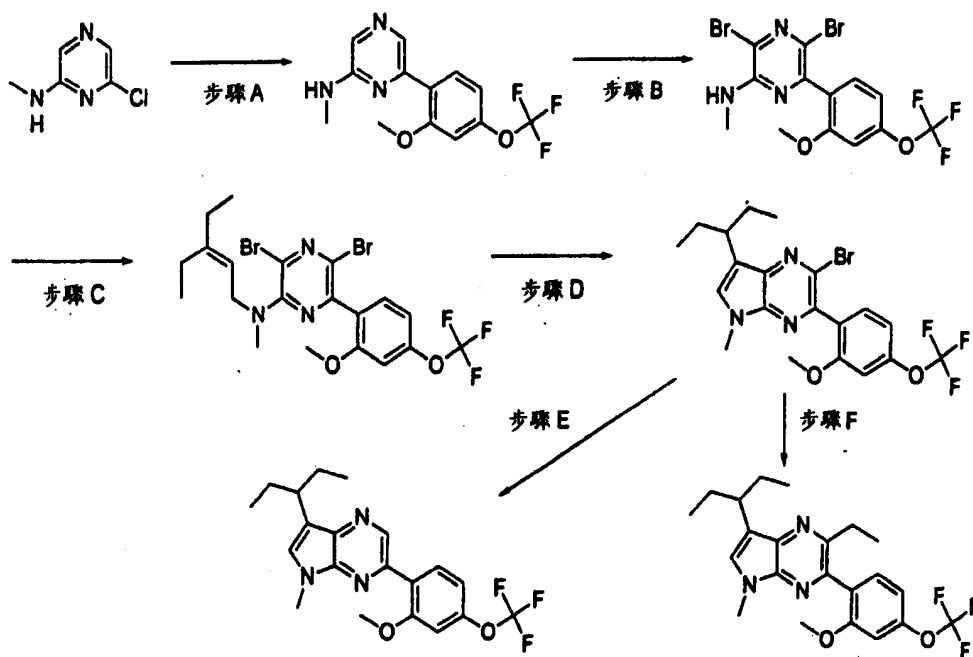
乙基-{3-[1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-胺的合成法

类似{3-[1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺的合成法, 由三氟甲磺酸 3-[1-(1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基酯与乙胺产生乙基-{3-[1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-胺。

基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-胺. Rt 2.03 分钟 m/z 399.2(M+H)⁺。

实例 41

2-溴-7-(1-乙基-丙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪、7-(1-乙基-丙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪与 2-乙基-7-(1-乙基-丙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪的合成法



步骤 A

10 取含(6-氯-吡嗪-2-基)-甲基-胺(431mg, 3mmol)、2-甲氧基-4-三氟甲氧基苯基二羟硼酸(780mg, 3.3mmol)的 2M Na₂CO₃(3mL, 6mmol)与甲苯(3mL)混合物经 Pd(PPh₃)₄(50 mg)于氮蒙气与 80℃下处理 16 小时。冷却至室温后, 产物经乙酸乙酯(3×10mL)萃取, 脱水与浓缩, 经硅胶管柱层析法纯化, 产生[6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪-2-基]-甲基-胺。LC-MS(M+1): 300。

步骤 B

于 0℃下, 在含[6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪-2-基]-甲基-胺(1.2g, 4mmol)的氯仿(20mL)溶液中一次添加全量 NBS(1.78g, 10mmol)。混合物于室温下搅拌 15 分钟后, 浓缩, 经硅胶管柱层析法
20 纯化, 产生[3,5-二溴-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪-2-基]-甲基-

胺。LC-MS(M + 1): 458。

步骤 C

于室温与氮气下, 以 5 分钟时间, 在含 NaH(95%, 65mg, 4.5 mmol) 与 Bu₄NBr(144 mg, 0.45 mmol)的无水 NMP(2 mL)溶液中滴加[3,5-二溴-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪-2-基]-甲基-胺(1.37g, 3mmol)的 NMP(10 mL)溶液。混合物续于室温下搅拌 1 小时, 然后添加 1-氯-3-乙基-戊-2-烯(594 mg, 4.5 mmol)。混合物于 65℃下加热 16 小时。冷却至室温后, 产物经乙酸乙酯萃取(3×20 mL), 以水(2×8mL)与盐水(10 mL)洗涤, 脱水, 与浓缩, 经硅胶管柱层析法纯化, 产生[3,5-二溴-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪-2-基]-(3-乙基-戊-2-烯基)-甲基-胺。

步骤 D

取含[3,5-二溴-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪-2-基]-(3-乙基-戊-2-烯基)-甲基-胺(1.77g, 3.2mmol)、Bu₄NBr(1.02g, 3.2mmol)、K₂CO₃(1.33g, 9.6mmol)与 Pd (OAc)₂的无水 DMF(20 mL)混合物, 于氮气与 90℃下加热 1 小时。冷却至室温后, 加水(10 mL)中止反应。产物经乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 以水(2×8 mL)与盐水(10 mL)洗涤, 脱水, 浓缩, 经硅胶管柱层析法纯化, 产生 2-溴-7-(1-乙基-丙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪。LC-MS(M+1): 472

步骤 E

取含 2-溴-7-(1-乙基-丙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(50 mg, 0.106 mmol)的乙酸乙酯(5 mL)溶液使用 5% Pd-C(10 mg), 于常压与室温下氢化一夜。过滤与浓缩后, 产物经硅胶管柱层析法纯化, 产生 7-(1-乙基-丙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪。¹H NMR(CDCl₃, δ): 0.85(t, J= 7.2 Hz, 6H), 1.82(m, 4H), 2.87(m, 1H), 3.87(s, 1H), 3.88(s, 3H), 6.86(s, 1H), 6.98(d, J= 8.4 Hz), 7.19(s, 1H), 7.87(d, J= 8.4 Hz, 1H), 8.90(s, 1H); LC-MS(M + 1): 394。

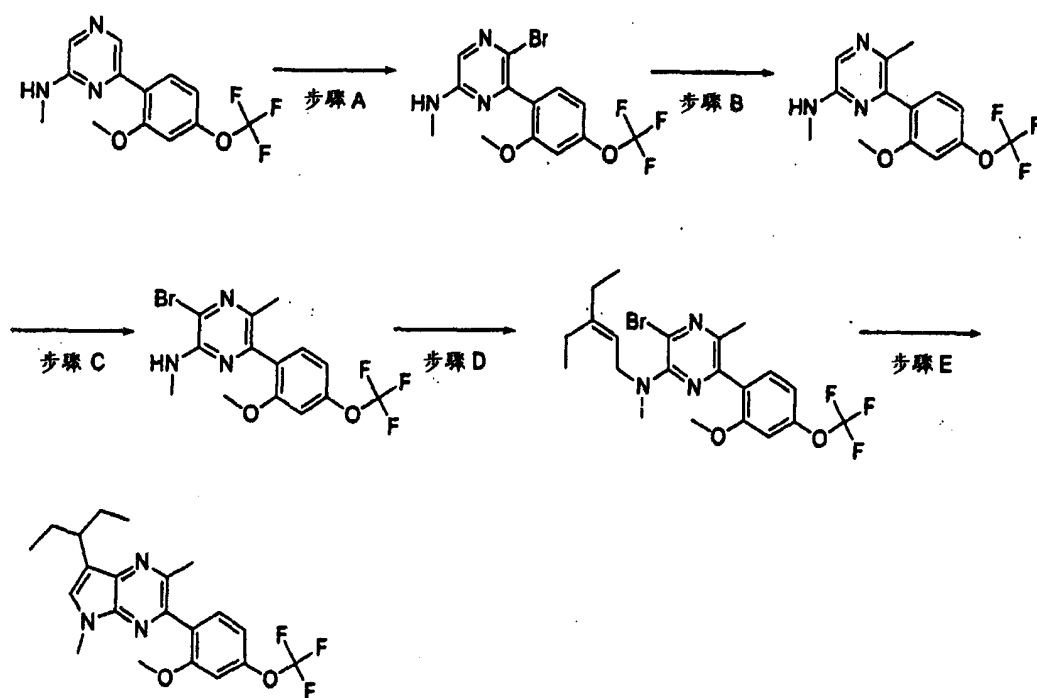
步骤 F

取含 2-溴-7-(1-乙基-丙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(47 mg, 0.1mmol)、Et₃B(1M 己烷溶液, 0.2 mL, 0.2 mmol)的 2M Na₂CO₃(0.5 mL, 1mmol)与甲苯(1mL)混合物经

Pd(PPh₃)₄(10mg), 于氮气与 90℃下处理 16 小时。冷却至室温后, 产物经乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 脱水, 浓缩, 经硅胶管柱层析法纯化, 产生 2-乙基-7-(1-乙基-丙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪。¹HNMR(CDC1₃,δ):0.87(t, J= 7.6 Hz, 6H), 1.17(t, J= 7.6Hz, 3H), 1.82(m, 4H), 2.69(m, 2H), 2.92(m, 1H), 3.77(s, 1H), 3.81(s, 3H), 6.83(s, 1H), 6.94(d,J=8.0Hz), 7.12(s, 1H), 7.31(d, J= 8.0Hz,1H); LC-MS(M + 1): 408。

实例 42

2-甲基-7-(1-乙基-丙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪的合成法



步骤 A

于 0℃, 在含[6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪-2-基]-甲基-胺 (3g, 10mmol)的氯仿(25mL)溶液中一次添加全量 NBS(2.13g, 12mmol)。
于室温下搅拌混合物 30 分钟后, 浓缩, 经硅胶管柱层析法纯化, 产生 [5-溴-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪-2-基]-甲基-胺。LC-MS(M +1): 378。

步骤 B

取含[5-溴-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪-2-基]-甲基-胺

- (120mg, 0.32mmol)、 $\text{MeB}(\text{OH})_2$ (192mm, 3.2mmol) 的 2M 的 Na_2CO_3 (2mL, 4mmol)与甲苯(2mL)混合物, 于氮蒙气与 85°C 下, 经 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20mg)处理 16 小时。冷却至室温后, 产物经乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 脱水, 浓缩, 经硅胶管柱层析法纯化, 产生[6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-吡嗪-2-基]-甲基-胺。

步骤 C

依步骤 A 说明的相同制法制备[3-溴-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-吡嗪-2-基]-甲基-胺。LC-MS: 392。

步骤 D

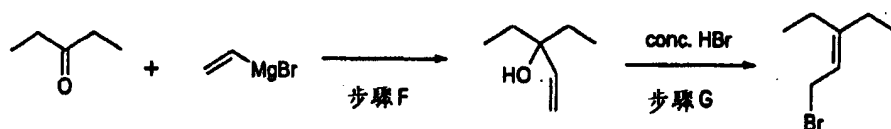
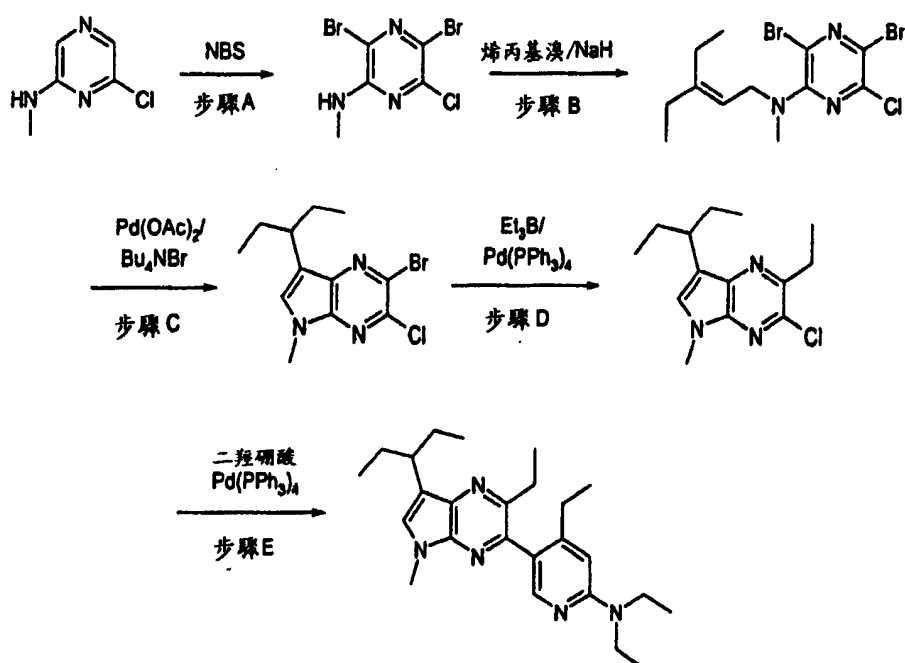
- 10 依[3,5-二溴-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-吡嗪-2-基]-(3-乙基-戊-2-烯基)-甲基-胺的相同制法, 制备[3-溴-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-吡嗪-2-基]-(3-乙基-戊-2-烯基)-甲基-胺。

步骤 E

- 15 依 2-溴-7-(1-乙基-丙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪的相同制法制备 7-(1-乙基-丙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪。 ^1H NMR(CDCl_3, δ): 0.86 (t, $J=7.6$ Hz, 6H), 1.83(m, 4H), 2.42(s, 3H), 2.93(m, 1H), 3.78(s, 1H), 3.81(s, 3H), 6.83(s, 1H), 6.94(d, $J=8.0$ Hz), 7.12(s, 1H), 7.31(d, $J=8.0$ Hz, 1H); LC-MS($M+1$): 422。

20 实例 43

N,N-二乙基-{4-乙基-5-[2-乙基-7-(1-乙基-丙基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]-吡啶-2-基}-胺的合成法



步骤 A

取前述 2-氯-4-甲基氨基吡嗪(40.0g)溶于氯仿(500mL)中, 添加 NBS(104.0g)。搅拌 16 小时后, 黄色混合物加至水(500mL)与饱和碳酸氢钠(100mL)中, 以乙酸乙酯/己烷(1/3, 2×400mL)萃取, 经硫酸镁脱水。粗产物通过硅胶填料(乙酸乙酯/己烷=1/3), 未再纯化即使用。TLC: Rf=0.63(乙酸乙酯/己烷= 1/3)

步骤 B

取步骤 A 二溴化物粗产物(73.69g)与下述 3,3-二乙基烯丙基溴(84.40g, 步骤 F +G)溶于 DMF(400mL)中。分次添加氢化钠(15.50g), 于室温下搅拌反应 30 分钟。混合物加至水(2000mL)中, 以乙酸乙酯/己烷(1/6, 4×700mL)萃取。合并的有机层经水(200mL)洗涤, 经硫酸镁脱水, 直接经硅胶填料(200g)过滤。粗产物直接用于步骤 C。TLC: Rf=0.90(EtOAc/己烷= 1/6)。

步骤 C

取步骤 B 粗产物烯丙基化合物(116.0g)、溴化四丁基铵(75.3g)、乙

酸钡(5.2g)与碳酸钾(97.0g)溶于 DMF (1200mL)。加热至 80℃ 6 小时后, 依据步骤 B 的方法操作混合物。最后经硅胶纯化, 产生双环化合物。
TLC: Rf= 0.59(EtOAc/己烷= 1/6)。

步骤 D

- 5 取步骤 C 的双环化合物(1.83g)溶于甲苯(50mL)中。脱气后, 添加肆(三苯基膦)钯(0)(0.67g)。第二次脱气后, 添加三乙基甲硼烷(28.9mL, 1N 己烷溶液)与 2N 碳酸钾溶液(6.0mL), 此时加热反应至 80℃ 下 36 小时。黄色混合物加至水(200mL)中, 以 DCM(3×150mL)萃取, 经硫酸镁脱水。经硅胶纯化, 产生乙基衍生物。LCMS: m/z 266.14(M+H)⁺

10 步骤 E

- 取步骤 D 的乙基衍生物与前述 2-二乙基氨基-4-乙基-5-吡啶二羟硼酸(526mg)溶于 DME(15mL)中。脱气后, 添加肆(三苯基膦)钯(0)(183mg)。第二次脱气后, 添加 1N 碳酸钠溶液(3.2mL), 此时加热反应至 80℃ 经 40 小时。黄色混合物加至水(100mL)中, 以 DCM(3×100mL)
15 萃取, 经硫酸镁脱水。经硅胶纯化, 产生标题化合物。LCMS: m/z408.37(M+H)⁺

步骤 F

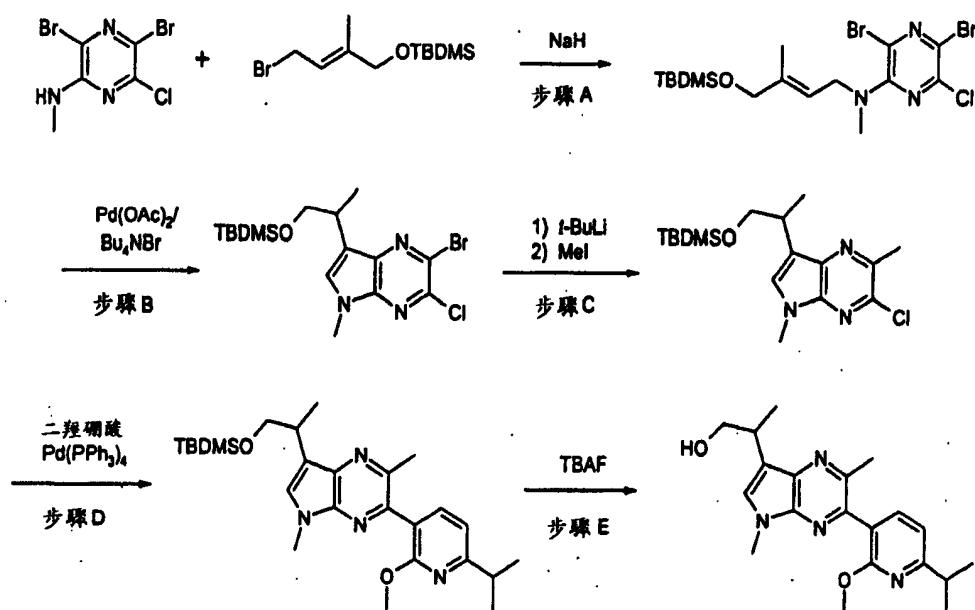
- 于室温下, 慢慢添加 3-戊酮(73.9mL)的 THF(300mL)溶液至溴化乙烯基镁(800mL, 1N THF 溶液)。搅拌 24 小时后, 混合物加至水(2500mL)
20 与饱和碳酸氢钠(500mL)中, 以 DCM(1×1500mL, 2×500mL)萃取, 经硫酸镁脱水。粗产物混合物未再纯化即用于下一个步骤 G。

步骤 G

- 取步骤 F 的粗产物混合物(82.0g)溶于浓 HBr(250mL)中。20 分钟后或一旦 NMR 追踪显示反应完全转化后, 即将深色混合物加至水
25 (500mL)中, 以 DCM(3×250mL)萃取, 经硫酸镁脱水。粗产物混合物未再纯化即用于步骤 B。

实例 44

2-[3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基]-丙-1-醇的合成法



步骤 A

取前述 2,6-二溴-3-氯-5-甲基氨基吡嗪(550mg)与所示烯丙基溴(560mg,依 Enders 等人的 Synlett 2002, 2280 说明的 Me-位置异构物的相同方法合成)溶于 DMF(10mL)中。添加氢化钠(91mg)后,深红色反应混合物搅拌 15 分钟。然后,混合物加至水(200mL)与饱和碳酸氢钠(100mL)中,以乙醚(2×100mL)萃取,经硫酸镁脱水。经硅胶纯化,产生烯丙基化合物。TLC: R_f= 0.69(EtOAc/己烷= 1/6)。

步骤 B

取步骤 A 的烯丙基化合物(892mg),溴化四丁基铵(575mg)、乙酸钯(40mg)与碳酸钾(737mg)溶于 DMF(10mL)中。加热至 80℃ 经 30 分钟后,依据步骤 A 的方法操作混合物。经硅胶纯化,产生赫克反应产物。LCMS: m/z 417.93(M+H)⁺。

步骤 C

取步骤 B 的赫克反应产物(356mg)溶于 THF(2.5mL)中,加至-78℃ 的含 t-BuLi(1.05mL, 1.7N 戊烷溶液)的 THF(8.5mL)溶液中。搅拌 10 分钟后,添加甲基碘(0.21mL),反应混合物再于-78℃ 下搅拌 1 小时。然后,混合物加至水(100mL)与饱和碳酸氢钠(50ml)中,以 DCM(3×100mL)萃取,经硫酸镁脱水。经硅胶纯化,产生甲基衍生物。LCMS: m/z 354.12(M+H)⁺

步骤 D

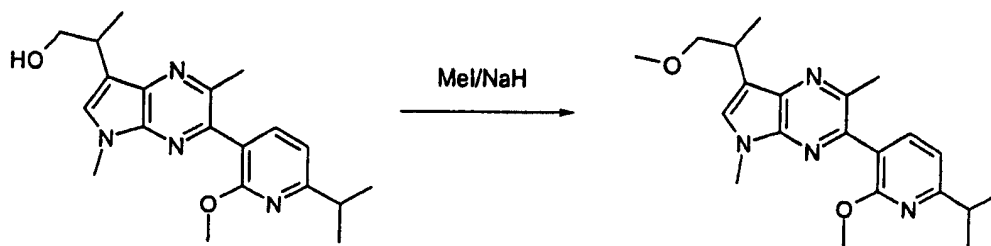
取步骤 C 的甲基产物(238mg)与前述 2-异丙基-6-甲氧基-5-吡啶二羟硼酸(158mg)溶于 DME(5.0mL)中。脱气后, 添加肆(三苯基膦)钯(0)(77mg)。第二次脱气后, 添加 1N 碳酸钠溶液(1.35mL), 此时加热反应至 80℃ 经 3 小时。黄色混合物加至水(100mL)中, 以 DCM(3×100mL)萃取, 经硫酸镁脱水。经硅胶纯化, 产生偶合产物。LCMS: m/z 469.15(M+H)⁺

步骤 E

取步骤 D 的铃木反应产物溶于 THF(5.0mL)中。添加 TBAF 单水合物(650mg)后, 搅拌反应混合物 30 分钟。然后, 黄色溶液加至水(100mL)中, 以 DCM(3×100mL)萃取, 经硫酸镁脱水。经硅胶纯化, 产生标题化合物。LCMS: m/z 355.16(M+H)⁺

实例 45

3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-7-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪的合成法



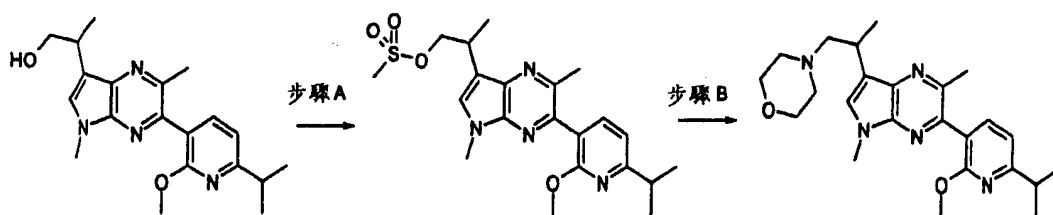
15

取 2-[3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基]-丙-1-醇(33mg)溶于 THF(5.0mL)。添加氢化钠(74mg)后, 混浊的混合物搅拌 5 分钟后, 添加甲基碘(0.23mL)。搅拌反应 16 小时, 加至水(100mL)与饱和碳酸氢钠(10mL)中, 以 DCM(3×100mL)萃取, 经硫酸镁脱水。经硅胶纯化, 产生标题化合物。LCMS: m/z 369.15(M+H)⁺

20

实例 46

3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-2,5-二甲基-7-(1-甲基-2-吗啉-4-基-乙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪的合成法



步骤 A

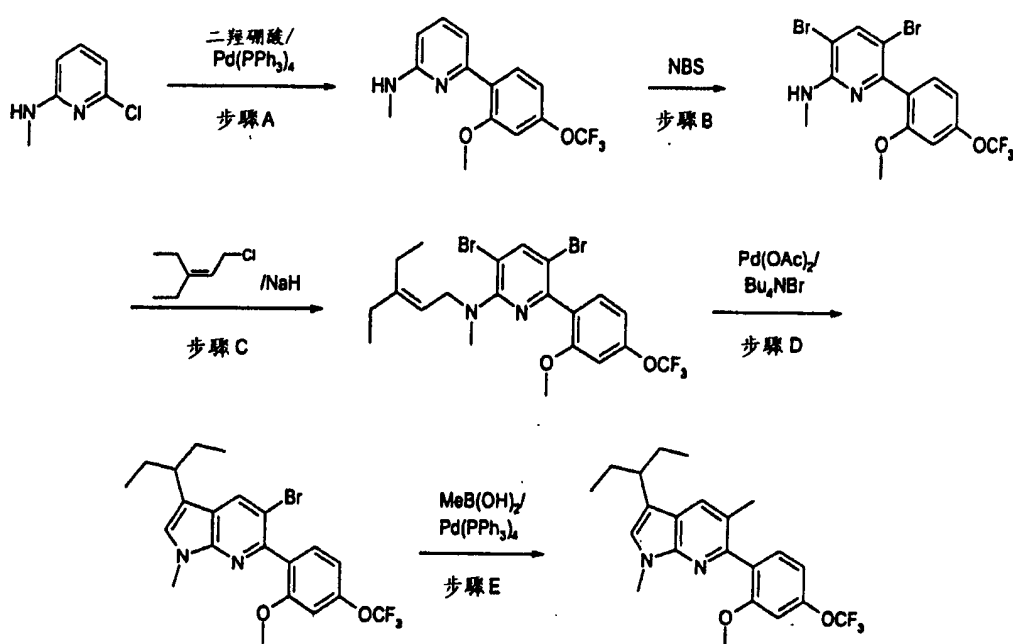
取 2-[3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基]-丙-1-醇(142mg)溶于 DCM(5.0mL)中, 冷却至 0℃。添加甲磺酰氯(34μL)与三乙胺(78μL)后, 于 0℃下搅拌反应 30 分钟。然后, 黄色溶液加至水(100mL)中, 以 DCM(3×100mL)萃取, 经硫酸镁脱水。粗产物混合物未再纯化即继续进行步骤 B。LCMS: m/z 433.07(M+H)⁺

步骤 B

取步骤 A 的甲磺酸酯(54mg)溶于乙腈(1.0mL)中。添加吗啉(200mg)后, 加热反应至 80℃经 3 小时。然后, 澄清溶液加至水(100mL)中, 以 DCM(3×100mL)萃取, 经硫酸镁脱水。经硅胶纯化, 产生标题化合物。LCMS: m/z 424.13(M+H)⁺

实例 47

3-(1-乙基-丙基)-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-1,5-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的合成法



步骤 A

取前述 2-氯-6-甲基氨基吡啶(670mg)、亦如前述的 2-甲氧基-4-三
 氟甲氧基苯基二羟硼酸(1.37g)与 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (115mg)溶于甲苯(30mL)中。
 5 添加 2N 的 Na_2CO_3 (6mL)后, 混合物脱气, 然后于 85°C 下加热一夜。
 溶液经 EtOAc 稀释, 以 2N 的 NaOH、 H_2O 、盐水洗涤, 经 MgSO_4 脱
 水。经硅胶纯化, 产生铃木反应产物。 ^1H NMR(CDCl_3 , δ ppm): 7.78(1H,
 d, $J=8.4$ Hz), 7.49(1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.08(1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.90(1H, dd,
 $J=7.4, 2.0$ Hz), 6.80(1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.34(1H, $J=8.4$ Hz), 4.66(1H, brs),
 10 3.84(3H, s), 2.94(3H, d, $J=5.0$ Hz)。

步骤 B

在含步骤 A 的铃木产物(1.0g)的 CHCl_3 冷却溶液中, 以 30 分钟添
 加 0°C 的 NBS(1.22g)的 CHCl_3 溶液。于室温下搅拌 1 小时后, 反应混
 合物蒸发。残质经硅胶纯化, 产生溴化物。 ^1H NMR(CDCl_3 , δ ppm):
 15 7.80(1H, s), 7.28(1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.90(1H, dd, $J=8.4, 1.1$ Hz), 6.79(1H, s),
 5.03(1H, brs), 3.82(3H, s), 2.98(3H, d, $J=5.0$ Hz)。

步骤 C

在含步骤 B 溴化物粗产物(1.1g)的 NMP(10mL)溶液中添加
 NaH(60%, 0.195g)。搅拌 2 小时后, 添加新鲜蒸馏的 3,3-二乙基烯丙基
 20 氯(0.414g, 类似前述 3,3-二乙基烯丙基溴的制法合成)至反应混合物中。

再搅拌 1 小时后, 加水中止反应, 以 EtOAc 萃取。有机层经水、盐水洗涤, 经硫酸钠脱水。经硅胶纯化, 产生烯丙基化合物。¹H NMR(CDCl₃, δppm): 7.95(1H, s), 7.28(1H, d, J= 8.3 Hz), 6.90(1H, d, J= 8.3Hz), 6.79(1H, s), 5.30(1H, m), 3.92(2H, d, J=6.6Hz), 3.81(3H, s),
5 2.87(3H, s), 2.06(4H, m), 1.01(3H, t, J= 7.5Hz), 0.94(3H, t, J=7.5Hz)。

步骤 D

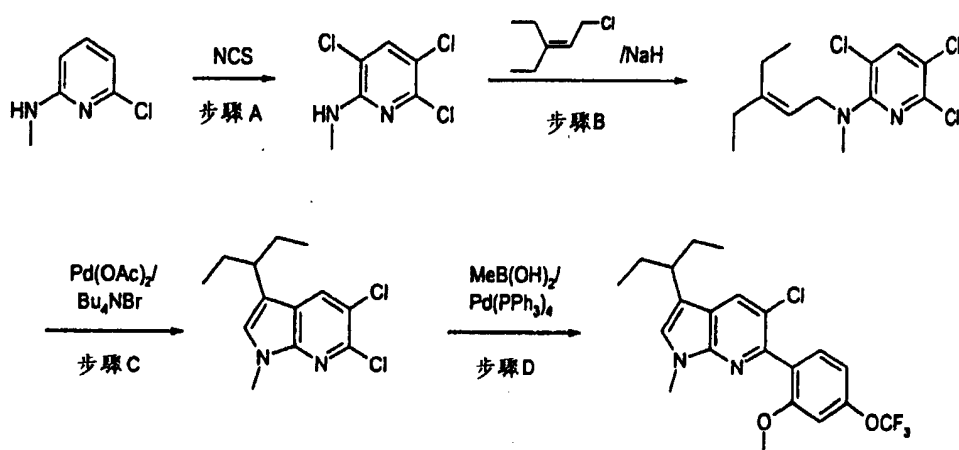
取步骤 C 的烯丙基化合物(330mg)、Pd(OAc)₂(40mg)、溴化四丁基铵(219mg)与 K₂CO₃(250mg)溶于 DMF(3mL)中, 脱气, 加热至 80℃一夜。混合物经 EtOAc 稀释, 以水、盐水洗涤, 经 MgSO₄ 脱水。经硅胶
10 纯化, 产生赫克反应产物。¹H NMR(CDCl₃, δppm): 8.11(1H, s), 7.31(1H, d, J= 8.3 Hz), 6.94(2H, m), 6.82(1H, d, J= 1.7 Hz), 3.81(3H, s), 3.80(3H, s), 2.58(1H, m), 1.62-1.79(4H, m), 0.85(6H, t, J= 7.3Hz)。

步骤 E

取步骤 D 的赫克反应产物(80mg)、甲基二羟硼酸(60mg)与 Pd(PPh₃)₄(10mg)溶于甲苯(5mL)中。添加 2N 的 Na₂CO₃(3mL), 反应混合物脱气, 然后加热至 85℃一夜。然后, 以 EtOAc 稀释溶液, 以 2N 的 NaOH、水与盐水洗涤, 经硫酸镁脱水。经硅胶纯化, 产生标题化合物。¹H NMR(CDCl₃, δppm): 7.73(1H, s), 7.32(1H, d, J= 8.2 Hz), 6.93(1H,
20 d, J= 8.2 Hz), 6.88(1H, s), 6.82(1H, s), 3.81(3H, s), 3.78(3H, s), 2.18(3H, s), 1.68-1.79(4H, m), 0.86(6H, t, J= 7.3Hz)。

实例 48

5-氯-3-(1-乙基-丙基)-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的合成法



步骤 A

添加 NCS(2.95g)至含前述 2-氯-6-甲基氨基吡啶(1.43g)的乙腈(40mL)溶液中,此时加热反应混合物至 70℃经 48 小时。然后,黄色溶液经 EtOAc 稀释,以水、盐水洗涤,经硫酸钠脱水。经硅胶纯化,产生三氯化物。¹H NMR(CDCl₃,δppm): 7.50(1H, s), 5.07(1H, brs), 3.04(3H, d, J= 5.0Hz)。

步骤 B

在含步骤 A 三氯化物(1.03g)的 NMP(20mL)溶液中添加溴化四丁基铵(0.2g)与 NaH(60%, 0.38g)。于室温下搅拌 3 小时后,添加 3,3-二乙基烯丙基氯(0.97g, 类似前述 3,3-二乙基烯丙基溴的制法制备),反应混合物再搅拌 36 小时。此黄色溶液加水中止反应,以 EtOAc 萃取。有机层经水、盐水洗涤,经硫酸镁脱水,产生粗产物烯丙基胺,未再纯化即用于步骤 C。¹H NMR(CDCl₃,δppm): 7.58(1H, s), 5.23(1H, t, J= 6.7Hz), 3.96(2H, d, J= 6.7Hz), 2.92(3H, s), 2.05-2.09(4H, m), 0.94-1.00(6H,m)。

步骤 C

取步骤 B 的烯丙基化合物(100mg)、Pd(OAc)₂(10mg)、TBAB(116mg)与 K₂CO₃(132mg)溶于 DMF(2mL)中,脱气,加热至 80℃一夜。混合物经 EtOAc 稀释,以水、盐水洗涤,经硫酸镁脱水。经硅胶纯化,产生赫克反应产物。

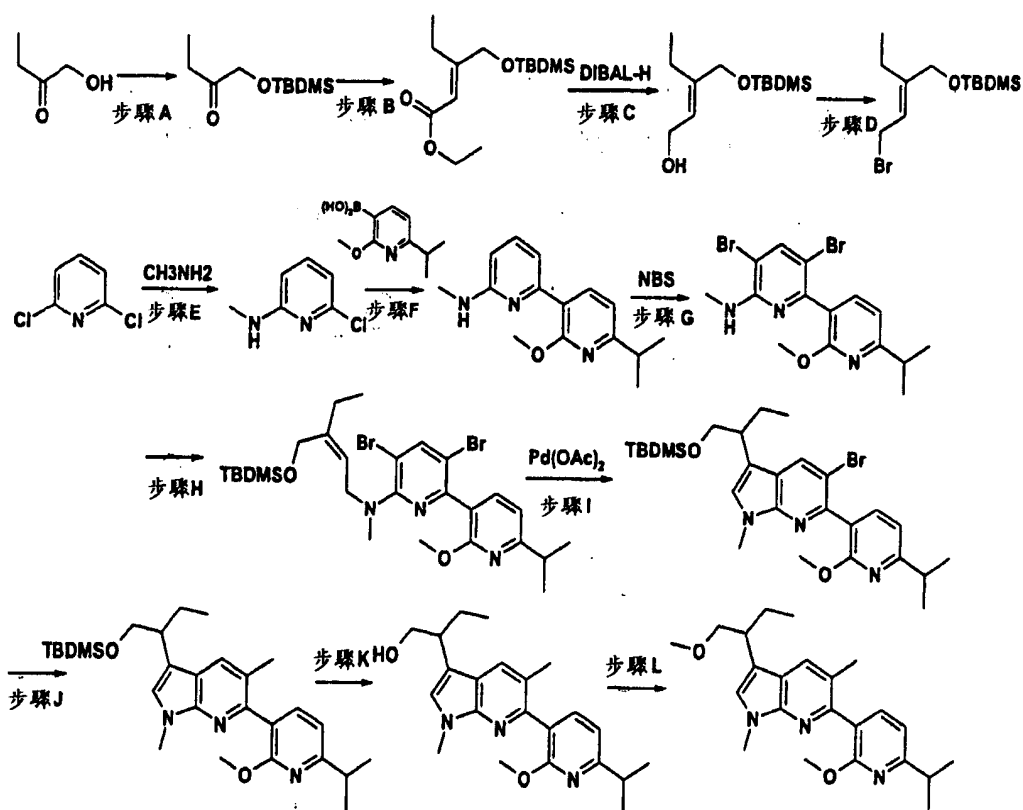
步骤 D

取步骤 C 的赫克反应产物、前述 2-甲氧基-4-三氟甲氧基苯基二羟硼酸与 Pd(PPh₃)₄ 溶于甲苯中。添加 2N 的 Na₂CO₃后,反应混合物脱气,

然后加热至 85℃ 一夜。然后以 EtOAc 稀释溶液, 以 2N 的 NaOH、水与盐水洗涤, 经 MgSO_4 脱水。经硅胶纯化, 产生标题化合物。 ^1H NMR(CDCl_3 , δ ppm): 7.73(1H, s), 7.39(1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.95(1H, s), 6.93(1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.82(1H, s), 3.81(6H, brs), 2.59(1H, m),
5 1.68-1.79(4H, m), 0.84(6H, t, $J = 7.3\text{Hz}$)。

实例 49

6-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-(1-甲氧基甲基-丙基)-1,5-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的合成法



10 步骤 A

添加 TBDMSCl(20g)至冷却(0℃)的含 4-羟基-2-丁酮(17.6g)、DMAP(200mg)、咪唑(10.8g)的 DMF(160ml)溶液中。使反应混合物自然回升至室温, 搅拌 24 小时。反应混合物加水, 以乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠脱水。经管柱使用己烷/乙酸乙酯纯化, 产生产物。Rf: 0.4(己烷
15 /乙酸乙酯: 8:1)

步骤 B

添加亚磷羧基乙酸三乙酯(17.3mL)的 THF(30ml)溶液至冷却(0℃)

的含 NaH(0.131mol)的无水 THF(80ml)悬浮液中。所得混合物于 0℃下搅拌 1 小时后，添加酮(17.67g)的 THF(10mL)溶液。反应续于室温下 2 小时。小心添加饱和 NH₄Cl 水溶液，分层。水层经醚萃取。合并的有机层经水、盐水洗涤。经管柱使用己烷/乙酸乙酯纯化，产生产物。Rf:

5 0.4(己烷/乙酸乙酯: 15:1)

步骤 C

于 0℃下，取起始物(21.3g)经 DIBAL-H(1.0M 甲苯溶液, 196ml)处理 6 小时。小心加水，以中止过量 DIBAL 的反应。反应混合物过滤，以乙酸乙酯洗涤。滤液浓缩，产生粗产物。Rf:0.4(己烷/乙酸乙酯: 3:1)。

10 步骤 D

取起始物(8.75g)溶于无水二氯甲烷(110mL)中，添加三乙胺。所得混合物冷却至-40℃。滴加 MsCl，续于-40℃下反应 1 小时后，添加 LiBr(13.2g)的 THF(120ml)溶液。使所得反应混合物自然回升室温，续反应 1 小时。加水中止反应，分层。水层经醚萃取。合并的有机层经盐水洗涤，经硫酸钠脱水。粗产物未再纯化即用于下一个步骤反应。Rf:0.4(己烷/乙酸乙酯: 20:1)。

步骤 E

取 2,6-二氯吡啶(17g)与 CH₃NH₂ 水溶液(40%, 26.8g)溶于密封试管中的 THF(100mL)中，于 80℃下加热 24 小时。反应冷却至室温，加水稀释。分离所得混合物，以乙酸乙酯萃取。合并的有机层经盐水洗涤，经硫酸钠脱水。粗产物未再纯化即用于下一个步骤反应。LCMS:143.3(M+H)⁺

步骤 F

取含 2-氯-6-甲基氨基-吡啶(3.56, 0.025mol)、2-甲氧基-6-异丙基-3-吡啶基二羟硼酸(6.33g)、Pd(PPh₃)₄(577mg)、Na₂CO₃ 水溶液(1.0M, 50mL)与甲苯(50ml)的混合物于 100℃与氮气下加热一夜。反应混合物冷却至室温，分层。水层经乙酸乙酯萃取。合并的有机层经盐水洗涤，经硫酸钠脱水。粗产物未再纯化即用于下一个步骤反应。Rf:0.4(己烷/乙酸乙酯: 4:1)。

30 步骤 G

取粗产物起始物溶于无水 CHCl₃(100mL)中。于 0℃下，一次添加

全量 4.0 当量 NBS。反应于 0.5 小时内完成。反应混合物经水洗涤，经硫酸钠脱水。经急骤管柱，使用己烷/乙酸乙酯纯化，产生透明油状产物。LCMS: m/z 496.1(M+H)⁺。

步骤 H

- 5 添加 NaH(795mg, 60% 矿物油中)至含起始物(6.34g)的无水 DMF(100mL)溶液中，于室温下搅拌 10 分钟。滴加步骤 D 制备的溴化物(4.93g)，所得混合物搅拌 3 小时。反应混合物小心加水中止反应。所得混合物经乙酸乙酯萃取。合并的有机层经盐水洗涤，经硫酸钠脱水。经急骤管柱，使用己烷/乙酸乙酯纯化，产生透明油状产物。Rf:0.4(己烷/乙酸乙酯: 12:1)。
- 10

步骤 I

- 取含溴化物(9.26g)、溴化四丁基铵(5.95g)、K₂CO₃ (6.12g)、Pd(OAc)₂(1.0g)的 DMF(80mL)混合物于 80℃与氮气下加热 20 分钟。反应混合物冷却至室温，加水稀释。所得混合物经乙酸乙酯萃取。合并的有机层经盐水洗涤，经硫酸钠脱水。经急骤管柱，使用己烷/乙酸乙酯纯化，产生透明油状产物。LCMS: m/z 548.4(M+H)⁺。
- 15

步骤 J

- 于-78℃下，在含 t-BuLi(1.7M 戊烷溶液, 7mL)的 THF (30mL)溶液中添加溴化物(3.07g)的 THF(5ml)溶液。所得混合物于-78℃下搅拌 10 分钟后，添加碘甲烷(1.4ml)。继续反应 30 分钟。小心添加 EtOH 中止反应。所得混合物经水与盐水洗涤，经硫酸钠脱水。经急骤管柱，使用己烷/乙酸乙酯纯化，产生透明油状产物。Rf: 0.4(己烷/乙酸乙酯: 10:1)。
- 20

步骤 K

- 25 于室温下，取起始物(1.26g)溶于 THF(50ml)中后，添加氟化四丁基铵(1.5eq.)。4 小时后完成反应。反应混合物经水、盐水洗涤，经硫酸钠脱水。经急骤管柱，使用己烷/乙酸乙酯纯化，产生产物。LCMS: m/z 368.3(M+H)⁺

步骤 L

- 30 取起始物(100mg)溶于无水 DMF(4ml)中，添加 NaH (52mg, 60%)后，添加 CH₃I(5 eq.)。继续反应一夜。加水中止反应，以乙酸乙酯萃

取。合并的有机层经盐水洗涤，经硫酸钠脱水。经急骤管柱，使用己烷/乙酸乙酯纯化，产生透明油状产物。LCMS: m/z 382.3(M+H)⁺。

实例 50

5 下表中所示化合物是类似上述反应图所示且进一步说明于上述实例中的方法制备。

经硫酸钠脱水。经急骤管柱，使用己烷/乙酸乙酯纯化，产生透明油状产物。LCMS: m/z 548.4(M+H)⁺。

步骤 J

10 于-78℃下，在含 t-BuLi(1.7M 戊烷溶液, 7mL)的 THF (30mL)溶液中添加溴化物(3.07g)的 THF(5ml)溶液。所得混合物于-78℃下搅拌 10 分钟后，添加碘甲烷(1.4ml)。继续反应 30 分钟。小心添加 EtOH 中止反应。所得混合物经水与盐水洗涤，经硫酸钠脱水。经急骤管柱，使用己烷/乙酸乙酯纯化，产生透明油状产物。Rf: 0.4(己烷/乙酸乙酯: 10:1)。

15 步骤 K

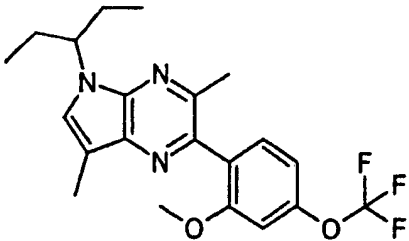
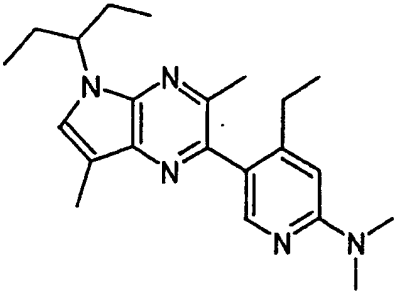
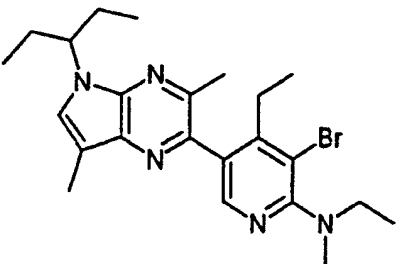
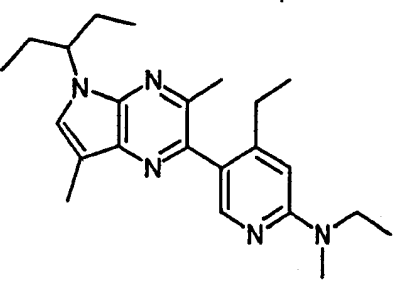
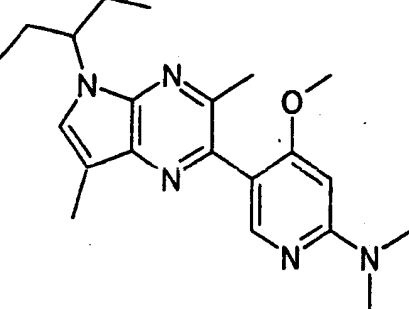
于室温下，取起始物(1.26g)溶于 THF(50ml)中后，添加氟化四丁基铵(1.5eq.)。4 小时后完成反应。反应混合物经水、盐水洗涤，经硫酸钠脱水。经急骤管柱，使用己烷/乙酸乙酯纯化，产生产物。LCMS: m/z 368.3(M+H)⁺

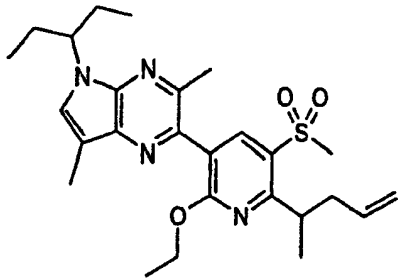
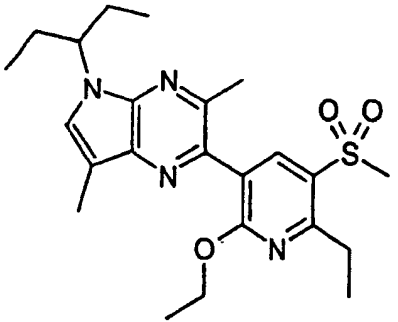
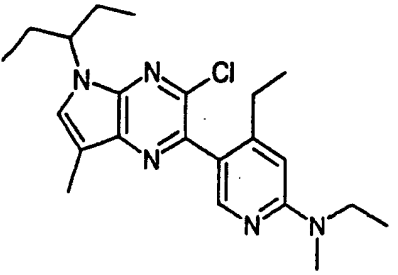
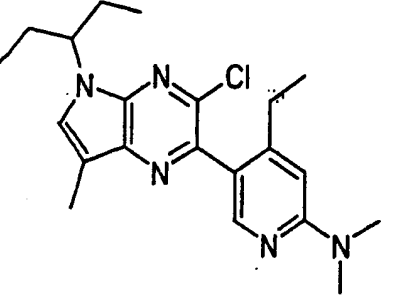
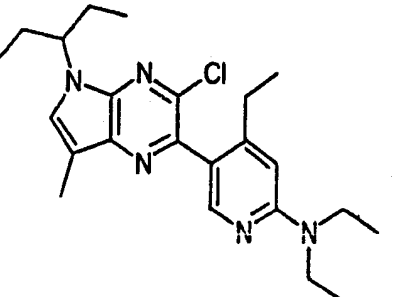
20 步骤 L

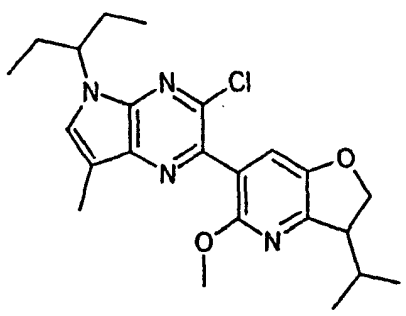
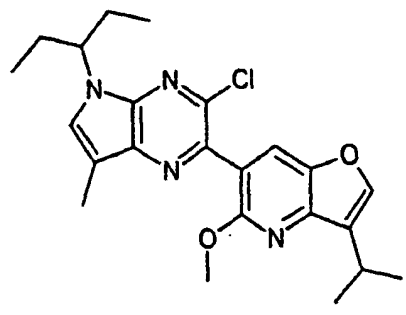
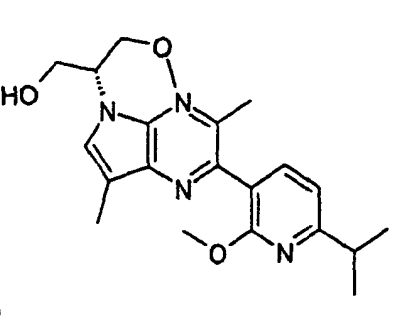
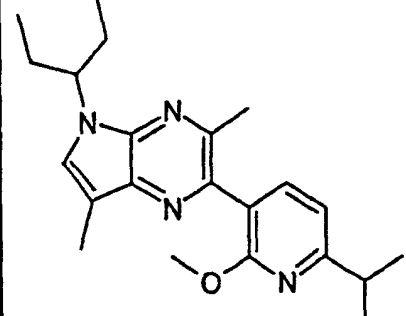
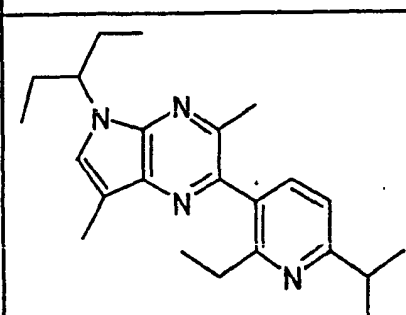
取起始物(100mg)溶于无水 DMF(4ml)中，添加 NaH (52mg, 60%)后，添加 CH₃I(5 eq.)。继续反应一夜。加水中止反应，以乙酸乙酯萃取。合并的有机层经盐水洗涤，经硫酸钠脱水。经急骤管柱，使用己烷/乙酸乙酯纯化，产生透明油状产物。LCMS: m/z 382.3(M+H)⁺。

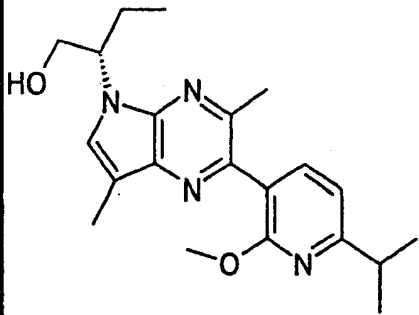
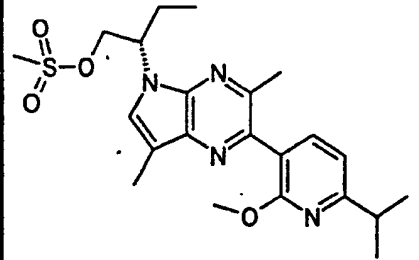
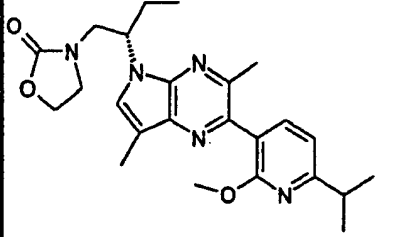
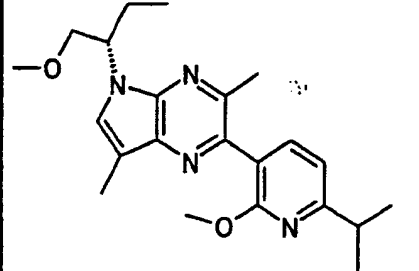
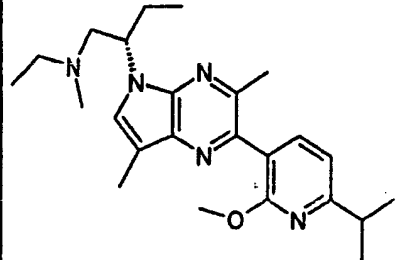
25 实例 50

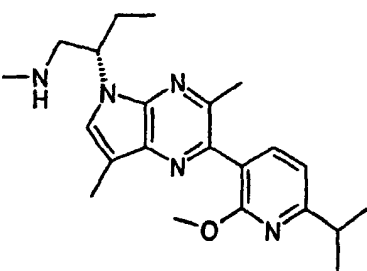
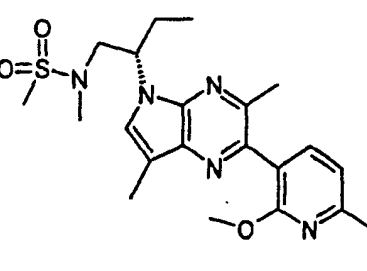
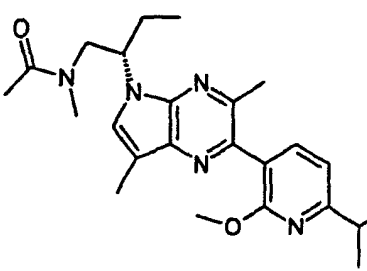
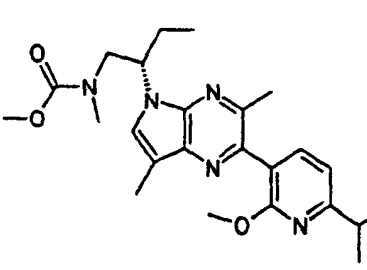
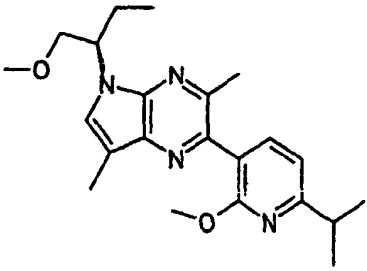
下表中所示化合物是类似上述反应图所示且进一步说明于上述实例中的方法制备。

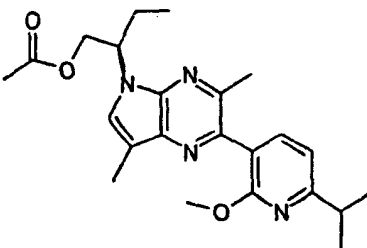
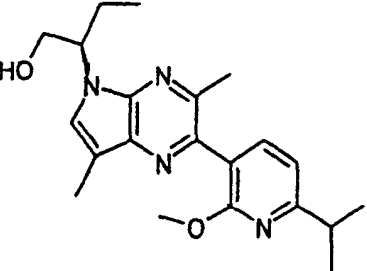
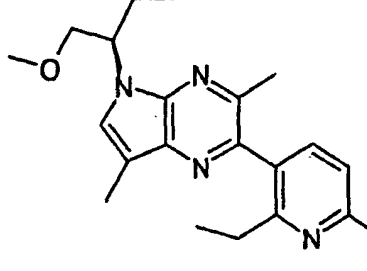
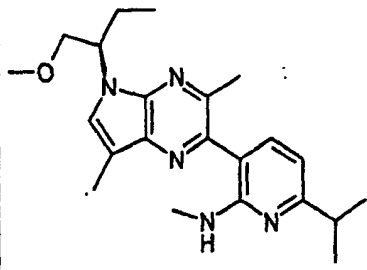
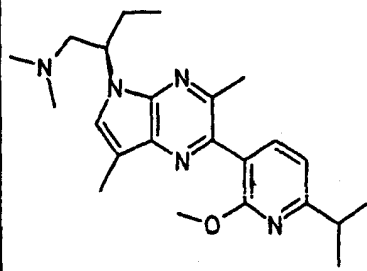
化合物編號	結構式	化合物名稱	MS, m/z	Rt(分鐘)
101		5-(1-乙基-丙基)-2-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	408.21	1.77
102		{4-乙基-5-[5-(1-乙基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-吡啶-2-基}-二甲基-胺	366.22	1.41
103		{3-溴-4-乙基-5-[5-(1-乙基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-吡啶-2-基}-乙基-甲基胺	458.12	1.94
104		乙基-{4-乙基-5-[5-(1-乙基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺	380.23	1.66
105		{5-[5-(1-乙基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-4-甲氧基-吡啶-2-基}-二甲基-胺	368.19	1.39

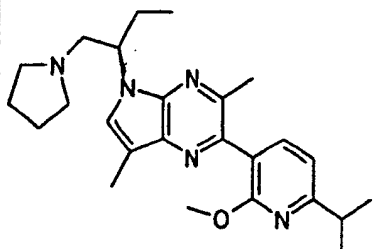
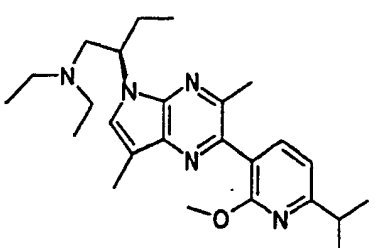
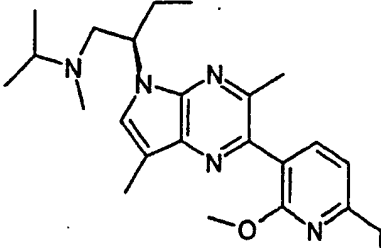
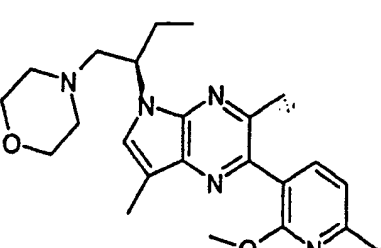
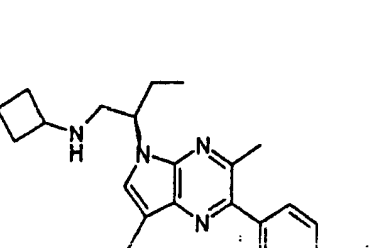
106		2-[2-乙氧基-5-甲磺酰基-6-(1-甲基-3-烯基)-吡啶-3-基]-5-(1-乙基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	485.17	1.82
107		2-(2-乙氧基-6-乙基-5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-5-(1-乙基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	445.16	1.74
108		{5-[3-氯-5-(1-乙基-丙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-4-乙基-吡啶-2-基}-乙基-甲基-胺	399.96	1.50
109		{5-[3-氯-5-(1-乙基-丙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-4-乙基-吡啶-2-基}-二甲基-胺	386.20	1.48
110		{5-[3-氯-5-(1-乙基-丙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-4-乙基-吡啶-2-基}-二乙基-胺	414.23	1.51

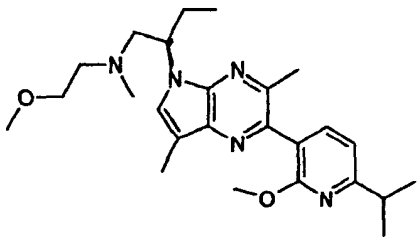
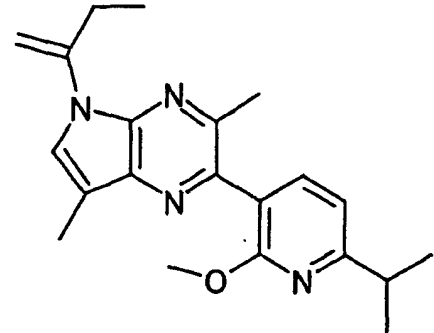
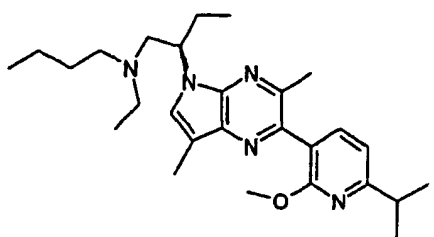
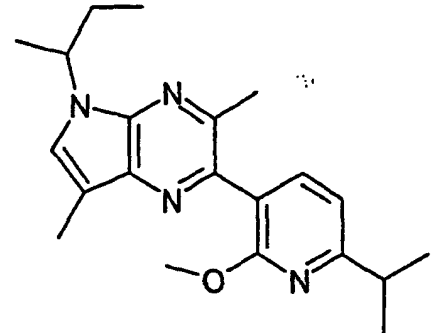
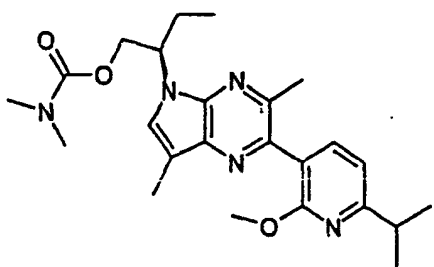
111		3-氯-5-(1-乙基-丙基)-2-(3-异丙基-5-甲氧基-2,3-二氢-呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	429.08	1.53
112		3-氯-5-(1-乙基-丙基)-2-(3-异丙基-5-甲氧基-呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	427.12	1.52
113		(R)-2-[2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-3-甲氧基-丙-1-醇	385.5	
114		5-(1-乙基-丙基)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	367.5	
115		2-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-5-(1-乙基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	365.5	

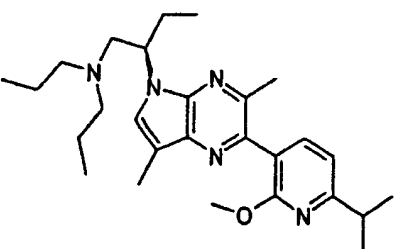
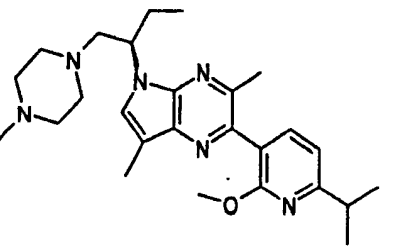
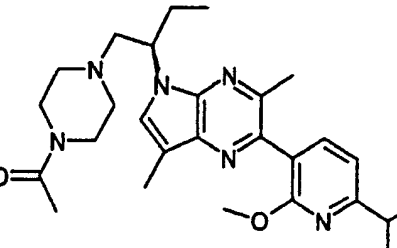
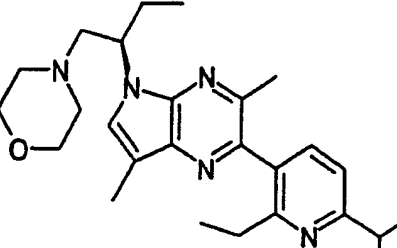
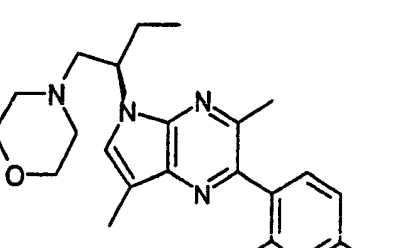
116		2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁-1-醇	369.4	
117		甲磺酸 2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基酯	447.4	
118		3-{2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-噁唑啉-2-酮	438.4	
119		(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(1-甲氧基甲基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	383.2	
120		乙基-{2-[(S)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-甲基胺	410.4	

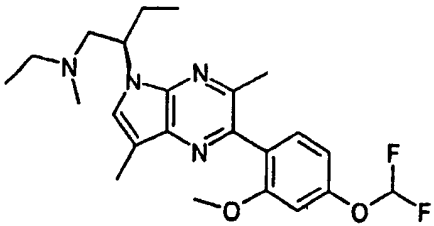
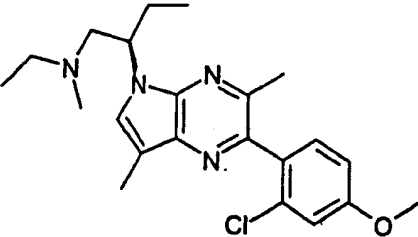
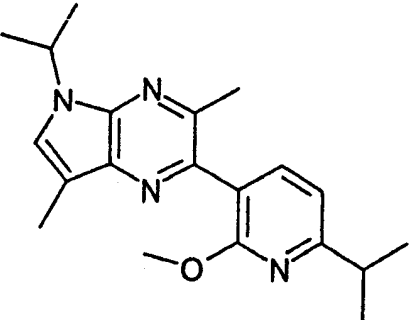
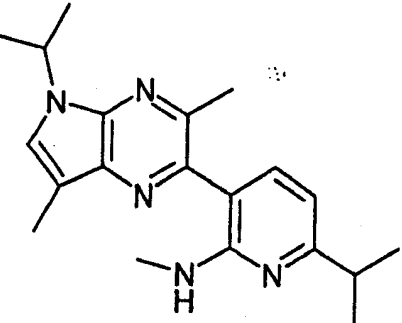
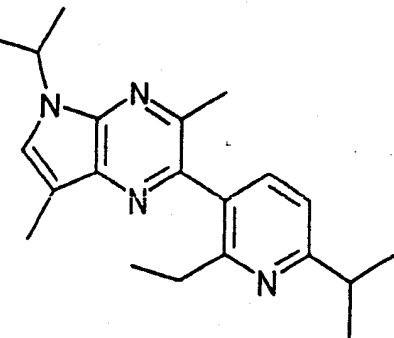
121		{2-[(S)-2-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-甲基胺	382.3	
122		N-{2-[(S)-2-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-N-甲基-甲磺醯胺	460.3	
123		N-{2-[(S)-2-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-N-甲基-乙醯胺	424.5	
124		{2-[(S)-2-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-甲基-胺甲酸甲基酯	440.4	
125		(R)-2-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(1-甲氧基甲基-丙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	383.3	

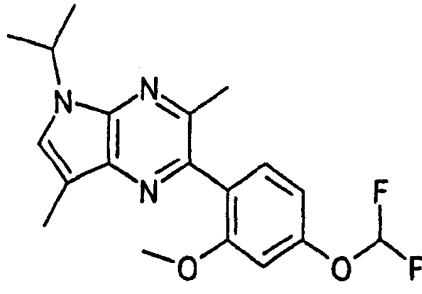
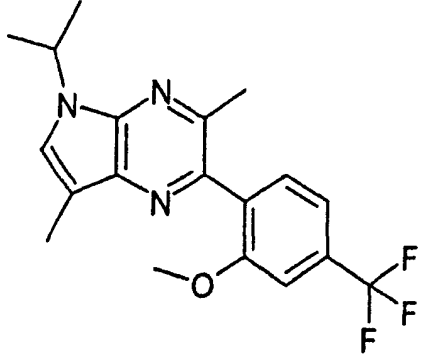
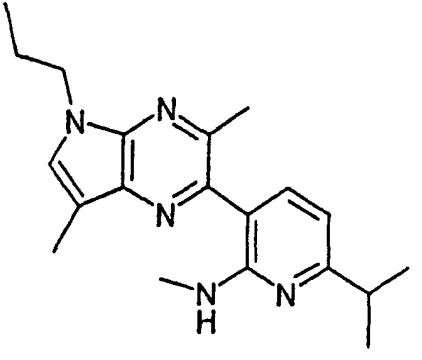
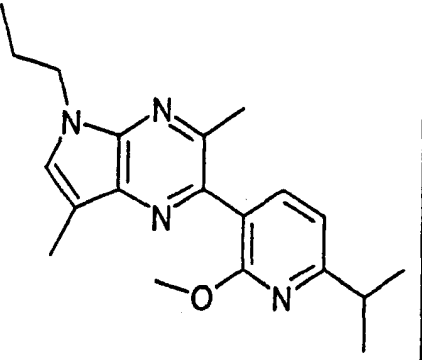
126		乙酸2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基酯	411.4	
127		2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁-1-醇	369.4	
128		(R)-2-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-5-(1-甲氧基甲基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	381.4	
129		{6-异丙基-3-[(R)-5-(1-甲氧基甲基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺	382.3	
130		{2-[(R)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-二甲基-胺	396.4	

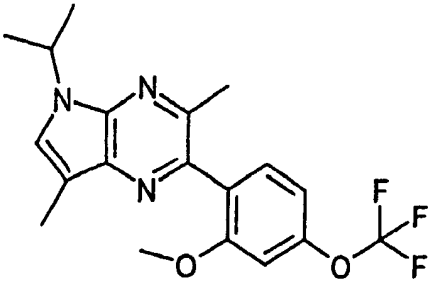
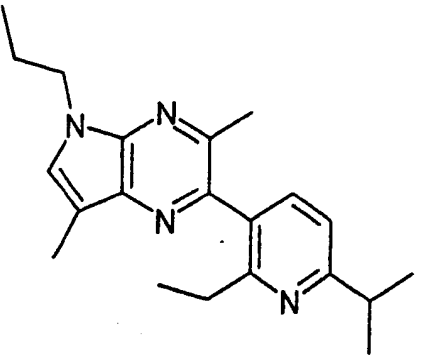
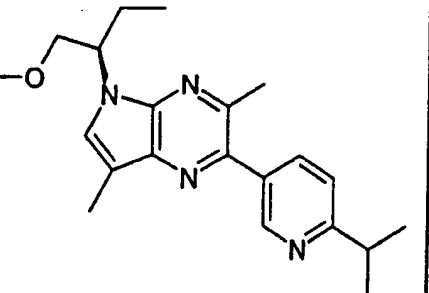
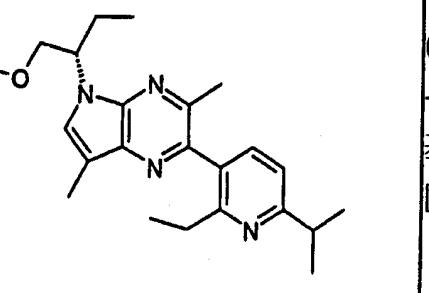
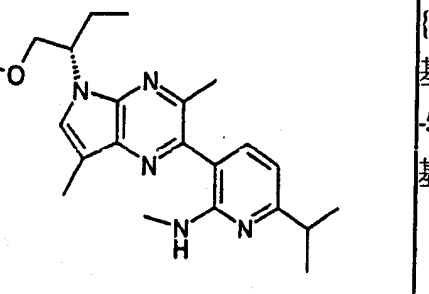
131		(R)-2-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5-(1-吡咯啉-1-基甲基-丙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	422.2	
132		二乙基-2-[(R)-2-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]-吡嗪-5-基]-丁基)-胺	424.1	
133		異丙基-2-[(R)-2-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基)-甲基-胺	424.3	
134		(R)-2-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5-(1-嗎啉-4-基甲基-丙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	438.5	
135		環丁基-2-[(R)-2-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基)-胺	422.5	

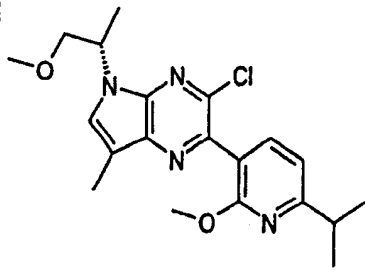
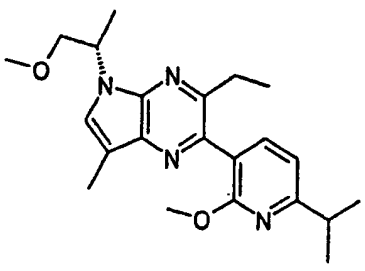
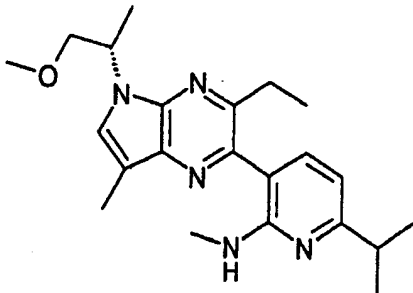
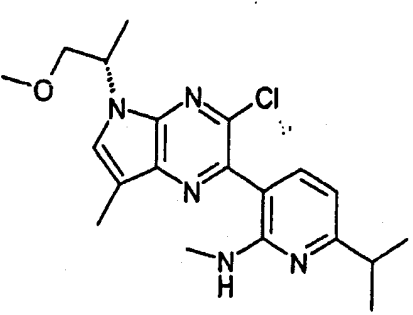
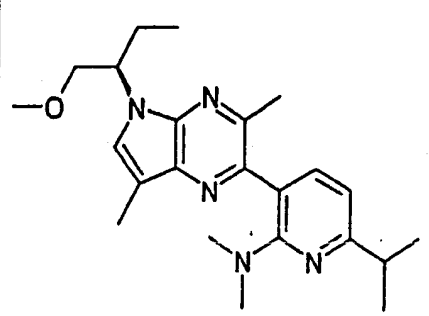
136		{2-[(R)-2-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基)-(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺	440.4	
137		2-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5-(1-亞甲基-丙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	351.4	
138		丁基-乙基-2-[(R)-2-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-1-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基-胺	452.5	
139		5-仲丁基-2-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	353.4	
140		二甲基-胺甲酸 2-[(R)-2-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]丁基酯	440.4	

141		{2-[(R)-2-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-二丙基-胺	452.5	
142		2-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5-[(R)-1-(4-甲基-吡嗪-1-基)-丙基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	451.5	
143		1-(4-{(R)-2-[2-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基]-丁基}-吡嗪-1-基)-乙酮	479.5	
144		2-(2-乙基-6-異丙基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5-((R)-1-嗎啉-4-基)-丙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	436.4	
145		{3-[3,7-二甲基-5-((R)-1-嗎啉-4-基)-丙基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-6-異丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺	437.3	

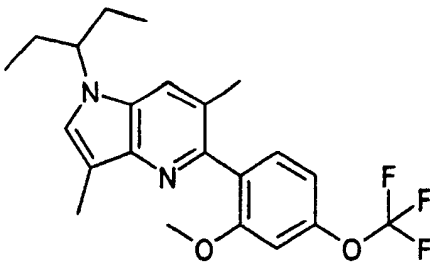
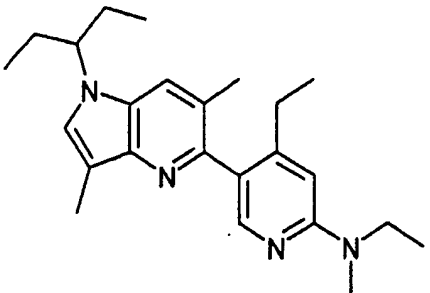
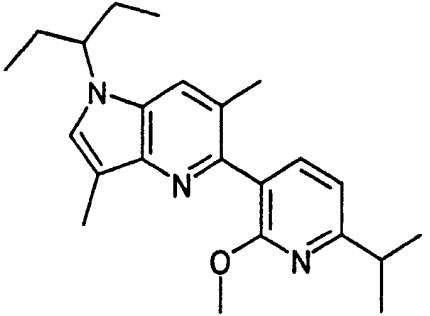
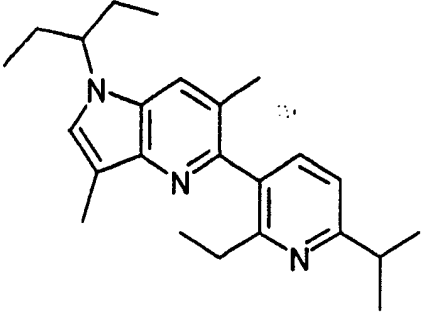
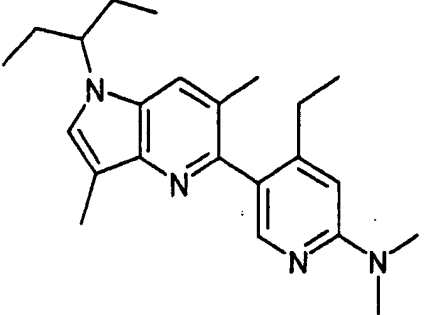
146		{(R)-2-[2-(4-二氟甲氧基-2-甲氧基-苯基-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-丁基]-乙基-甲基-胺	433.5	
147		{(R)-2-[2-(2-氯-4-甲氧基-苯基)-3,7-二甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-丁基]-乙基-甲基-胺	401.5, 403.5	
148		5-異丙基-2-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶	339.1	
149		[6-異丙基-3-(5-異丙基-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-吡啶-2-基]-甲基-胺	338.3	
150		2-(2-乙基-6-異丙基-吡啶-3-基)-5-異丙基-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶	337.2	

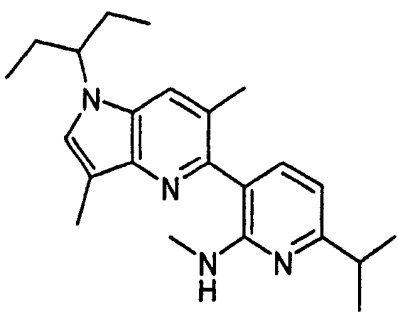
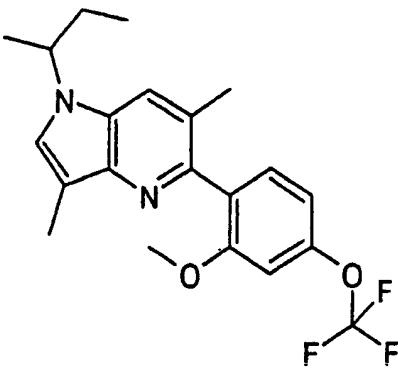
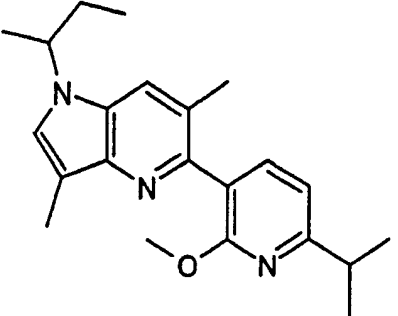
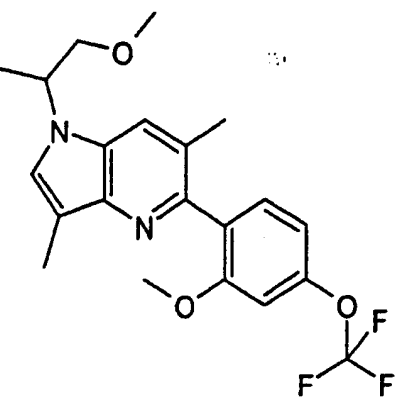
151		2-(4-二氟甲氧基-2-甲氧基-苯基)-5-異丙基-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	362.1	
152		5-異丙基-2-(2-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	364.1	
153		[3-(3,7-二甲基-5-丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)-6-異丙基-吡啶-2-基]-甲基-胺	338.1	
154		2-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5-丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	339.1	

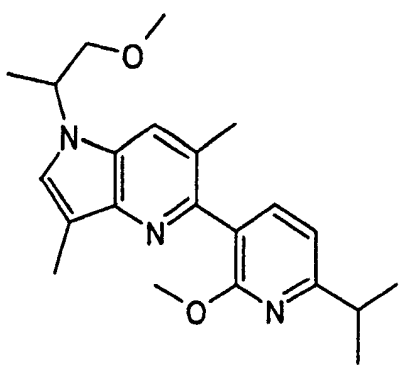
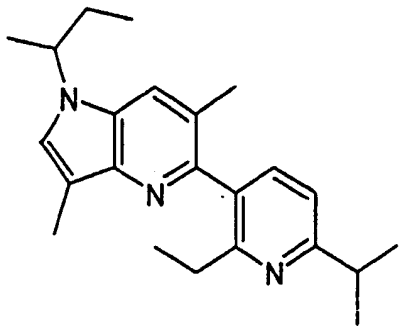
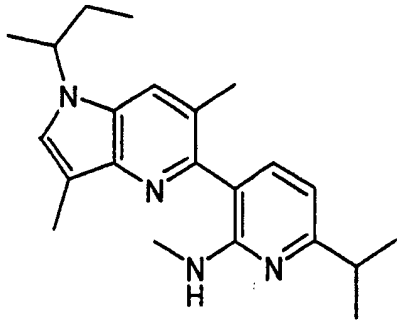
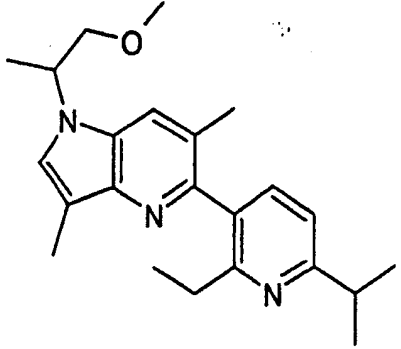
155		5-异丙基-2-(2-甲氧基-4-三 氟甲氧基-苯基)-3,7-二甲基 -5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	380.0	
156		2-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3- 基)-3,7-二甲基-5-丙基 -5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	337.2	
157		(R)-2-(6-异丙基-吡啶-3- 基)-5-(1-甲氧基-丙 基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并 [2,3-b]吡嗪	353.3	
158		(S)-2-(2-乙基-6-异丙基-吡啶 -3-基)-5-(1-甲氧基-丙 基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并 [2,3-b]吡嗪	381.1	
159		{6-异丙基-3-[(S)-5-(1-甲氧 基-丙基)-3,7-二甲基 -5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2- 基]-吡啶-2-基}-甲基-胺	382.3	

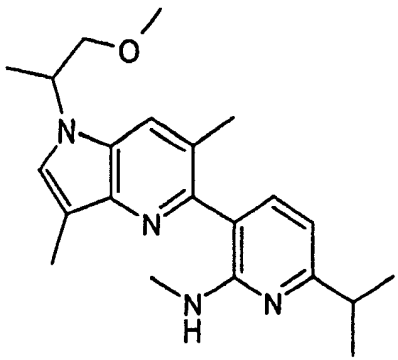
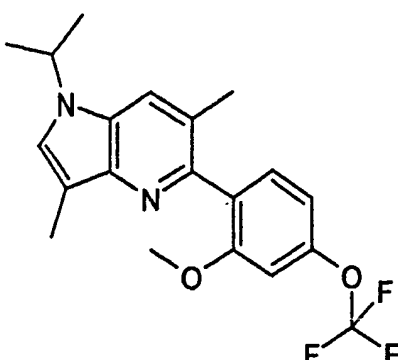
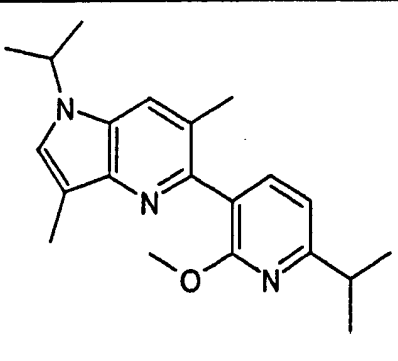
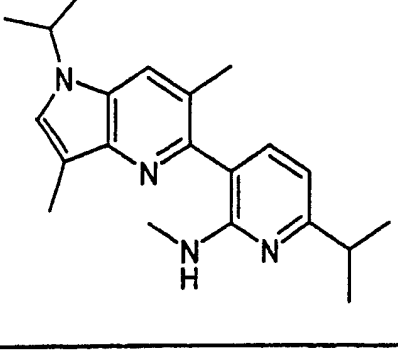
160		(S)-3-氯-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	389.4, 391.4	
161		(S)-3-乙基-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	383.4	
162		{3-[3-乙基-5-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺	382.4	
163		{3-[3-氯-5-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺	388.4, 390.4	
164		{6-异丙基-3-[5-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-吡啶-2-基}-二甲基-胺	396.5	

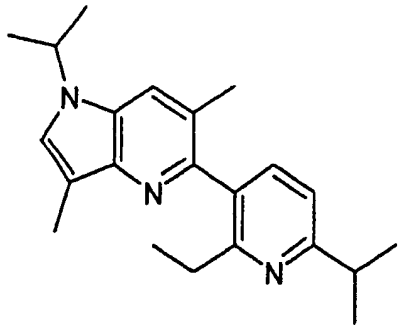
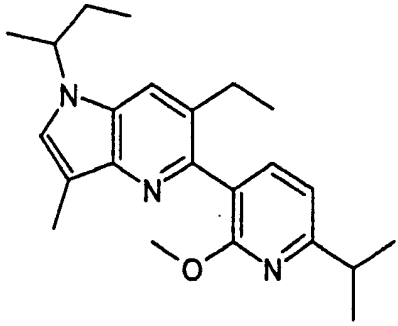
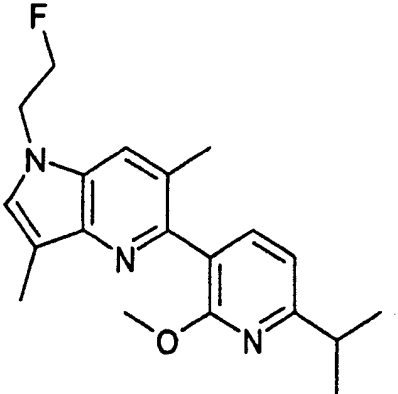
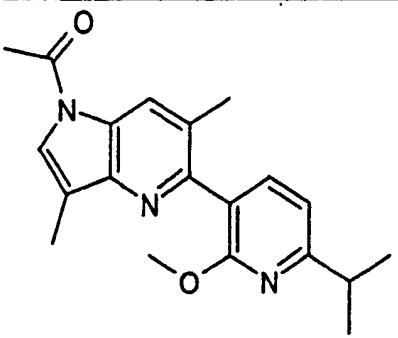
165		3-氯-2-(6-异丙基-2-甲基-吡啶-3-基)-5-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-7-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	373.3, 375.3	
166		5-((R)-1-乙氧基甲基-丙基)-2-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	397.5	
167		2-(6-异丙基-2-甲基-吡啶-3-基)-5-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	367.5	
168		{3-[5-((R)-1-乙氧基甲基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基胺	396.5	
169		乙基-{6-异丙基-3-[5-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,7-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]-吡啶-2-基}-胺	396.5	

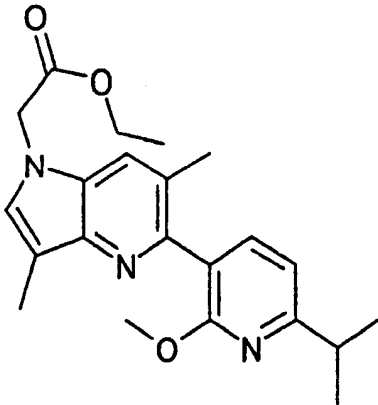
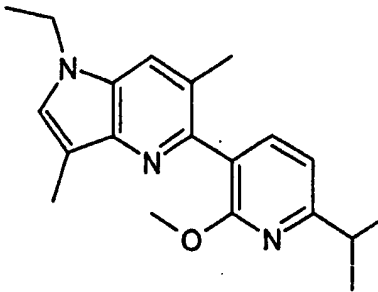
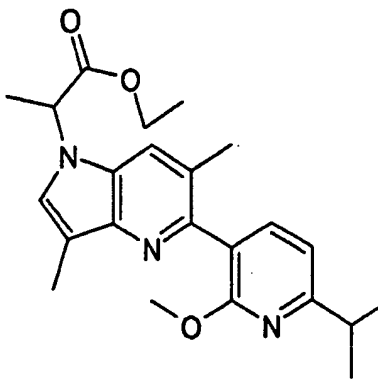
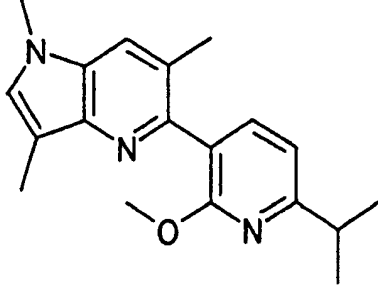
170		1-(1-乙基-丙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶		
171		乙基-{4-乙基-5-[1-(1-乙基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺	379.5	
172		1-(1-乙基-丙基)-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	366.4	
173		5-(2-乙基-6-異丙基-吡啶-3-基)-1-(1-乙基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	364.5	
174		{4-乙基-5-[1-(1-乙基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-二甲基-胺	365.5	

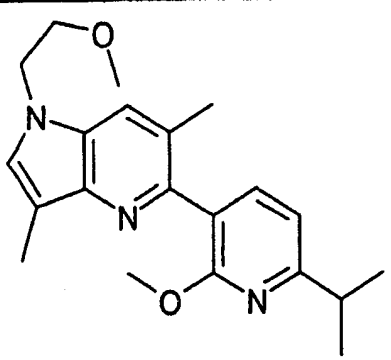
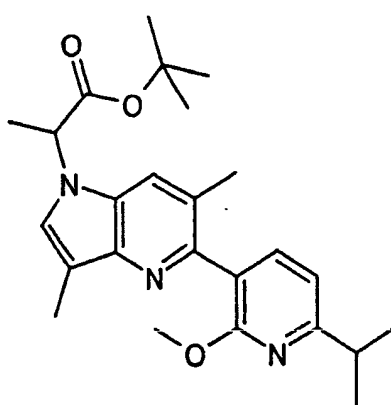
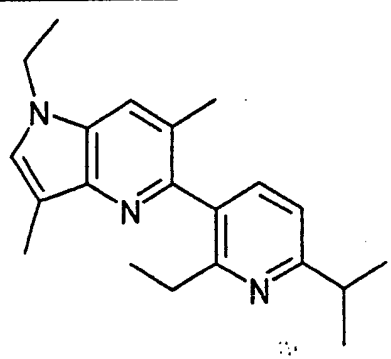
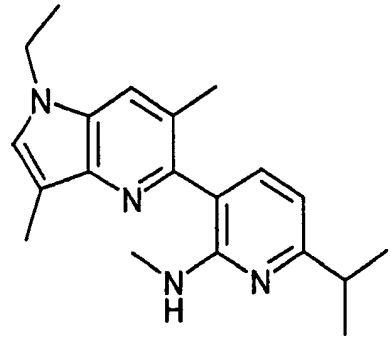
175		{3-[1-(1-乙基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺	365.5	
176		1-(仲丁基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	393.3	
177		1-(仲丁基)-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	352.4	
178		1-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	409.3	

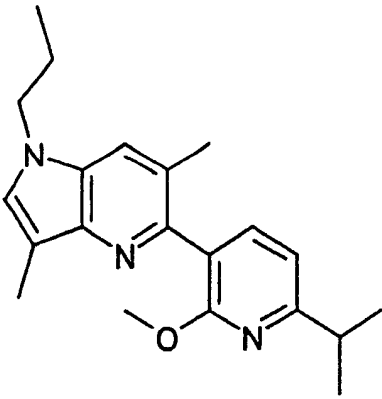
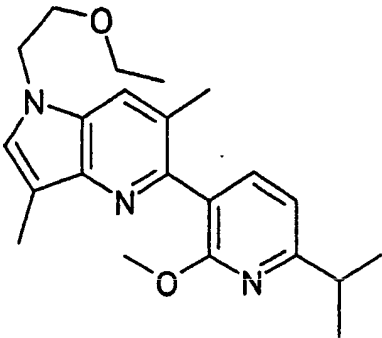
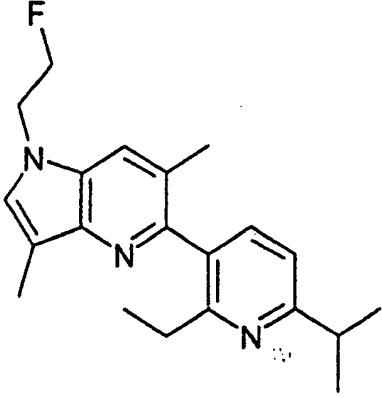
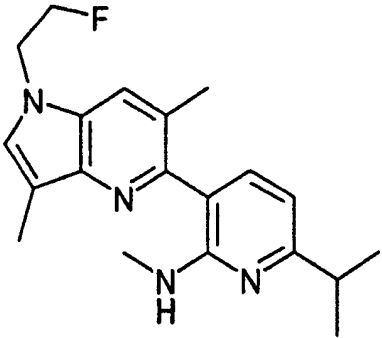
179		5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	368.1	
180		1-(仲丁基)-5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	350.5	
181		[3-(1-(仲丁基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-甲基胺	351.4	
182		5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	366.3	

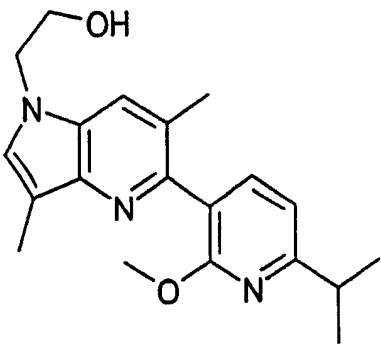
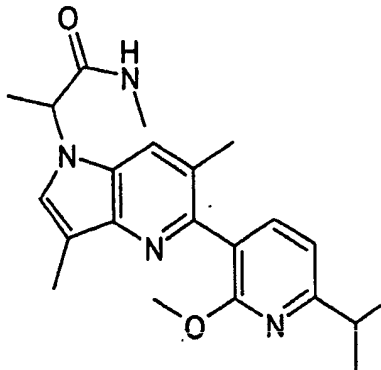
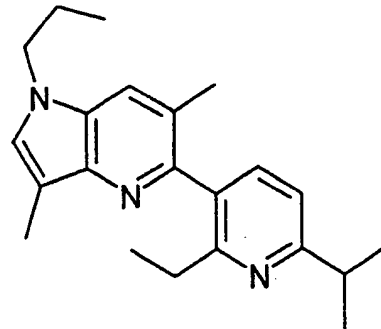
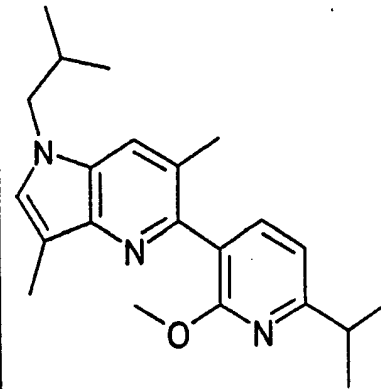
183		[6-異丙基-3-[1-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基]-甲基-胺	367.5	
184		1-異丙基-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	379.4	
185		1-異丙基-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	338.3	
186		[6-異丙基-3-(1-異丙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-吡啶-2-基]-甲基-胺	337.4	

187		5-(2-乙基-6-異丙基-吡啶-3-基)-1-異丙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	336.4	
188		1-(仲丁基-6-乙基-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	366.4	
189		1-(2-氟-乙基)-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	342.4	
190		1-[5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-乙酮	338.3	

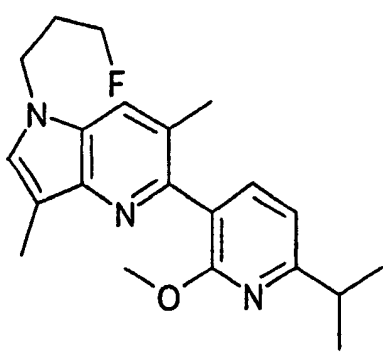
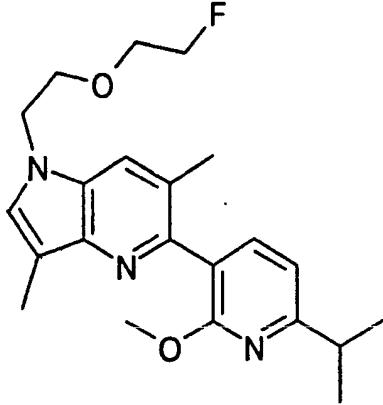
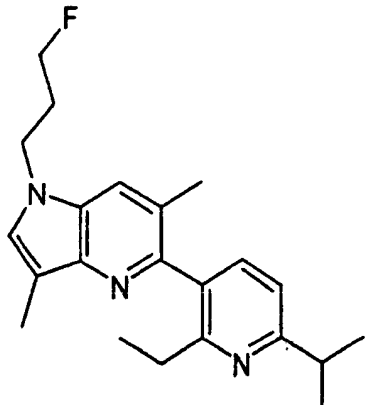
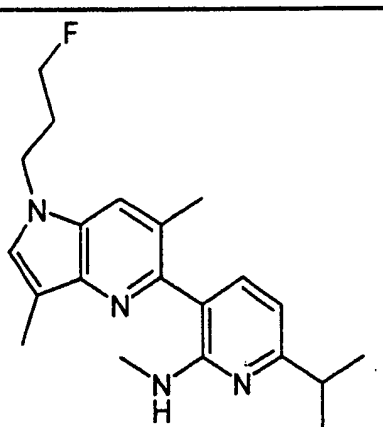
191		[5-(6-異丙基)-2-甲氧基-吡啶-3-基]-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基-乙酸乙基酯	382.3	
192		1-乙基-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	324.4	
193		2-[5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丙酸乙基酯	396.4	
194		5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1,3,6-三甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	310.4	

195		5-(6-異丙基)-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	354.1	
196		2-[5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丙酸叔丁基酯	424.3	
197		1-乙基-5-(2-乙基-6-異丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	322.5	
198		[3-(1-乙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-異丙基-吡啶-2-基]-甲基胺	323.5	

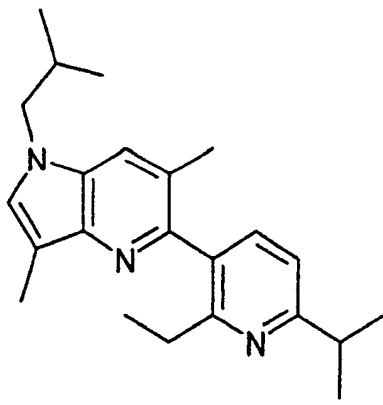
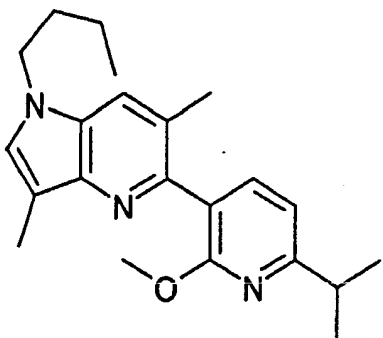
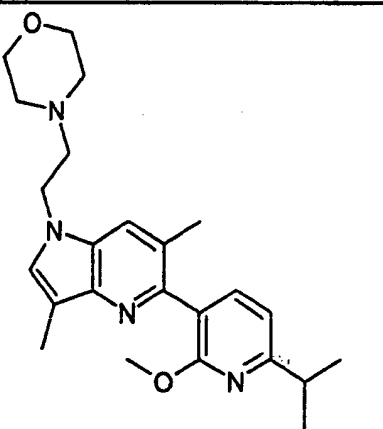
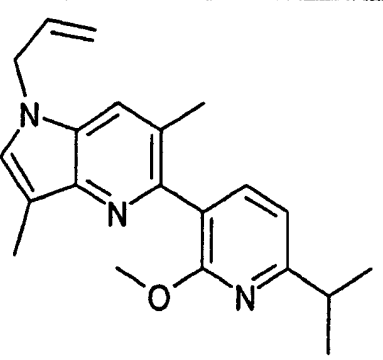
199		5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	338.4	
200		1-(2-乙氧基-乙基)-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	368.3	
201		5-(2-乙基-6-異丙基-吡啶-3-基)-1-(2-氟-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	340.2	
202		{3-[1-(2-氟-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-異丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺	341.4	

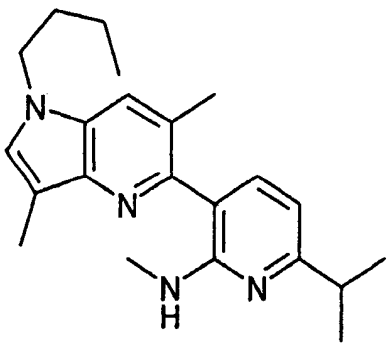
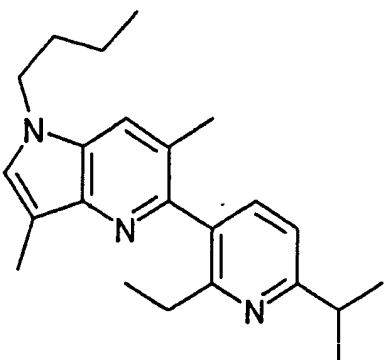
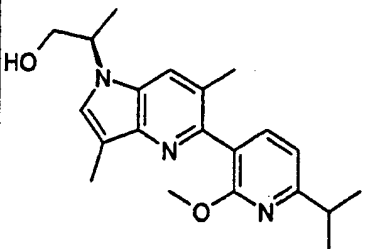
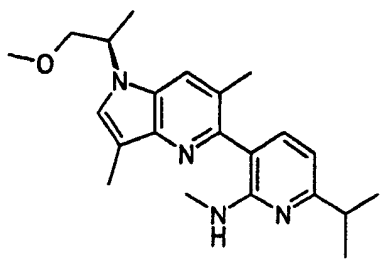
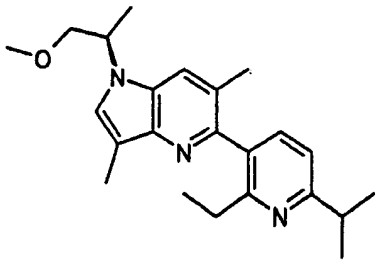
203		2-[5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-乙醇	340.17	2.07
204		2-[5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-N-甲基-丙酰胺	381.4	
205		5-(2-乙基-6-異丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	336.4	
206		1-異丁基-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	352.4	

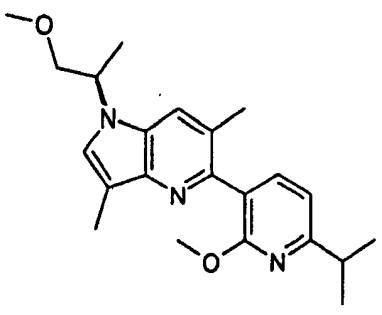
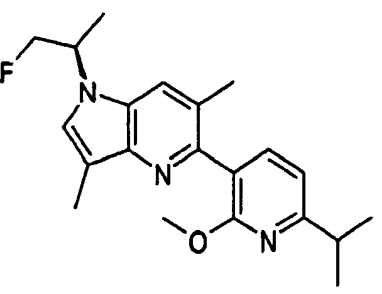
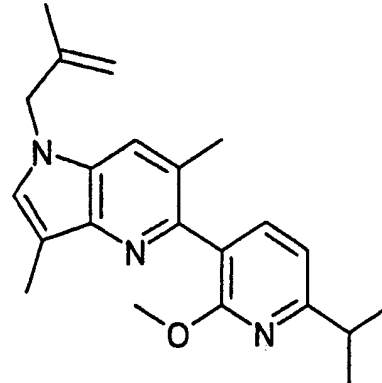
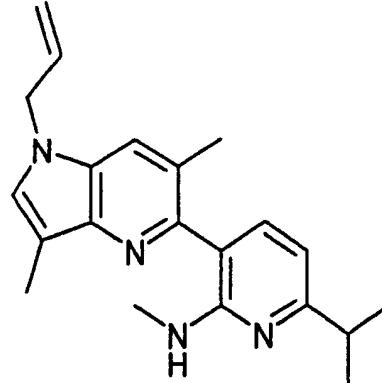
207		1-環丙基甲基-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	350.4	
208		乙基-[6-異丙基-3-(1-異丙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-吡啶-2-基]-胺	351.4	
209		[3-(3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-異丙基-吡啶-2-基]-甲基-胺	337.4	
210		[3-(3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-異丙基-吡啶-2-基]-乙基-胺	351.5	

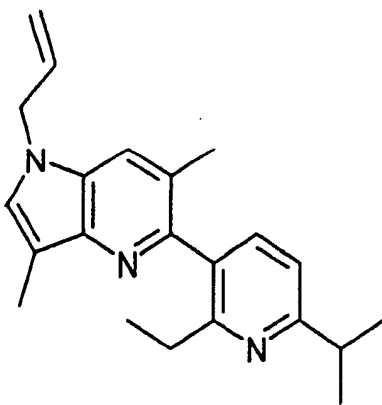
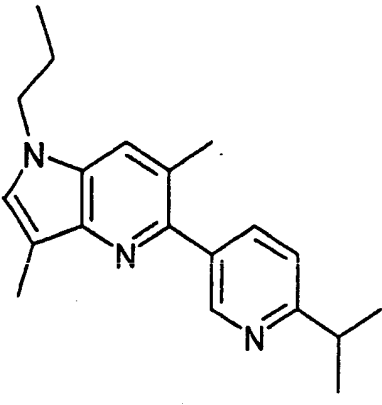
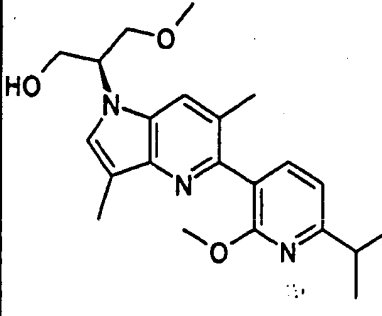
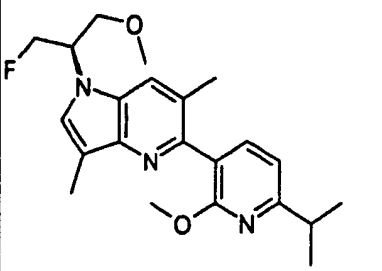
211		1-(3-氟-丙基)-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	356.4	
212		1-[2-(2-氟-乙氧基)-乙基]-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	386.4	
213		5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-(3-氟-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	354.20	1.96
214		{3-[1-(3-氟-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺	355.19	1.79

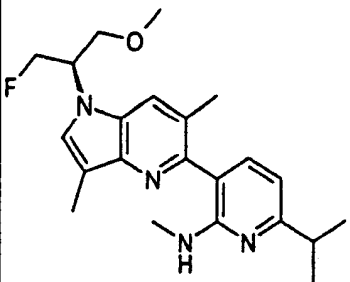
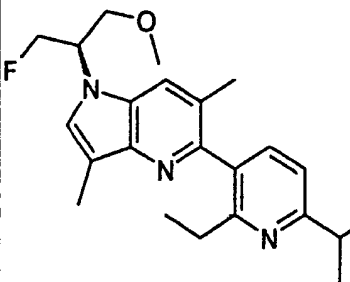
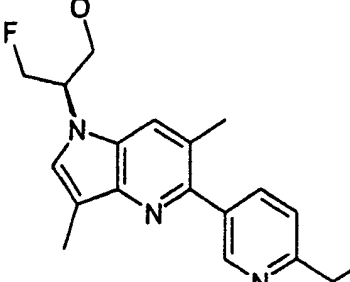
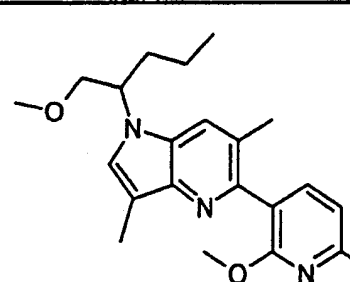
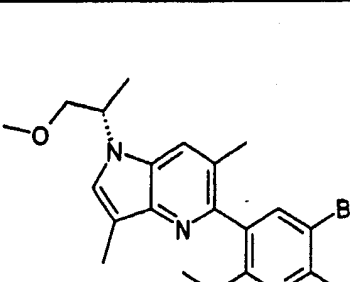
215		5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-(3-甲氧基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	368.4	
216		{6-异丙基-3-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺	367.2	
217		5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	366.4	
218		[3-(1-异丁基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-甲基-胺	351.5	

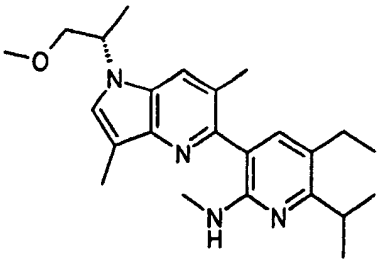
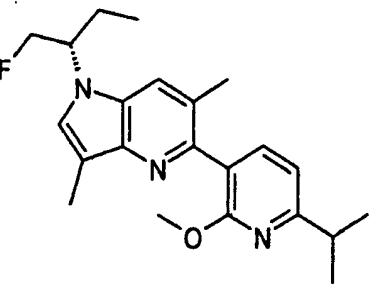
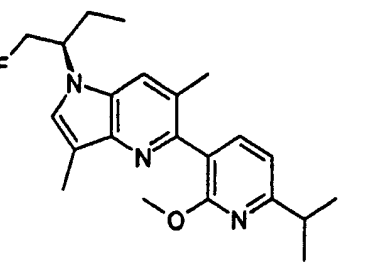
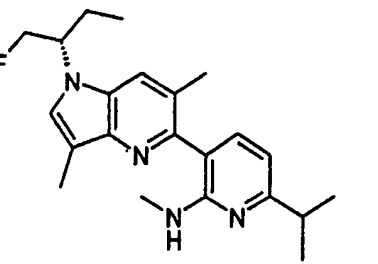
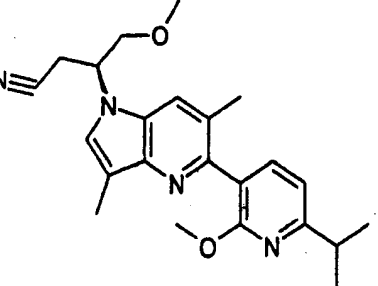
219		5-(2-乙基-6-異丙基-吡啶-3-基)-1-異丁基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	350.5	
220		1-丁基-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	352.4	
221		5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	409.5	
222		1-烯丙基-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	Rf: 0.33 (己烷 乙酸乙酯 : 4:1)	

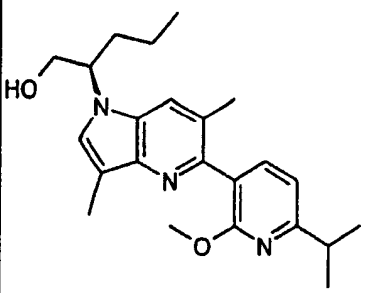
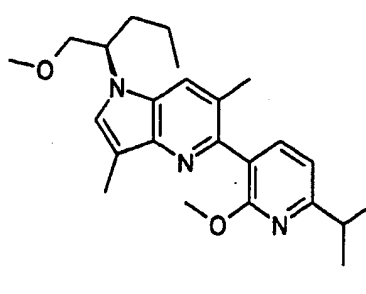
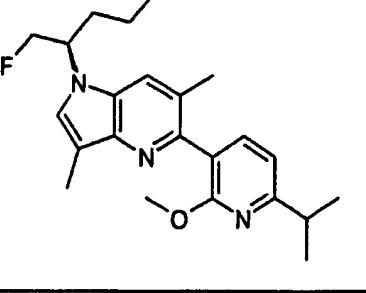
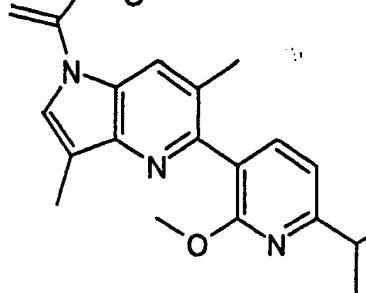
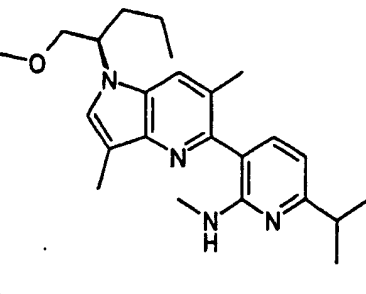
223		[3-(1-丁基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-甲基-胺	351.5	
224		1-丁基-5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	350.5	
225		(R)-2-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丙-1-醇	354.4	
226		[6-异丙基-3-[1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基]-甲基-胺	367.5	
227		5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	366.4	

228		5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	Rf: 0.4 (己烷 乙酸乙酯 : 2:1)	
229		1-((R)-2-氟-1-甲基-乙基)-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	356.4	
230		5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-(2-甲基-烯丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	350.5	
231		[3-(1-烯丙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-異丙基-吡啶-2-基]-甲基-胺	335.3	

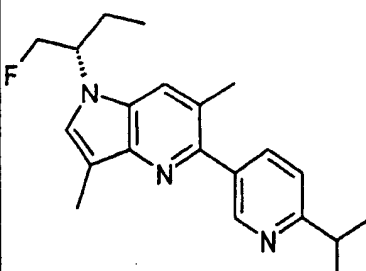
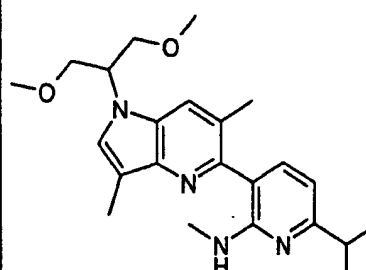
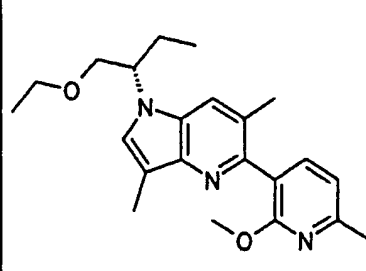
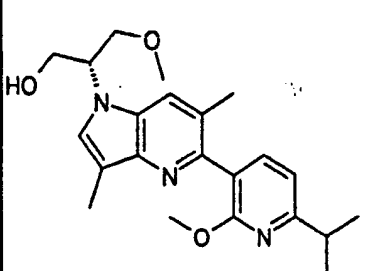
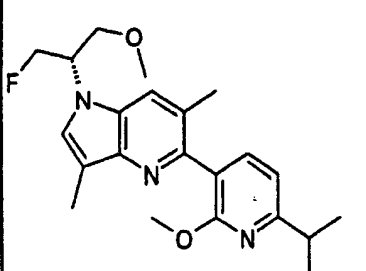
232		1-烯丙基-5-(2-乙基-6-異丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	334.4	
233		5-(6-異丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	308.3	
234		(S)-2-[5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-3-甲氧基-丙-1-醇	Rf: 0.3 (乙烷/乙酸乙酯:1:1)	
235		1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	386.6	

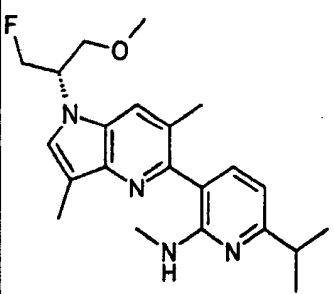
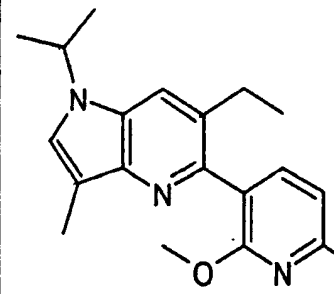
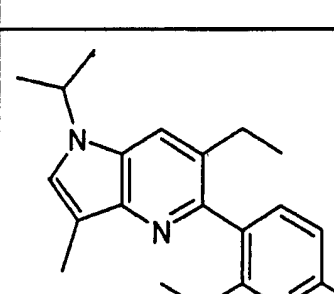
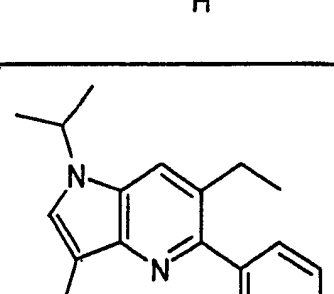
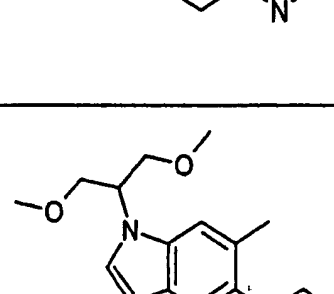
236		{3-[1-(R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基]-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基}-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺	385.5	
237		5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	384.4	
238		1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-5-(6-异丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	356.4	
239		5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基甲基-丁基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	396.5	
240		{5-溴-6-异丙基-3-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺	445.3	

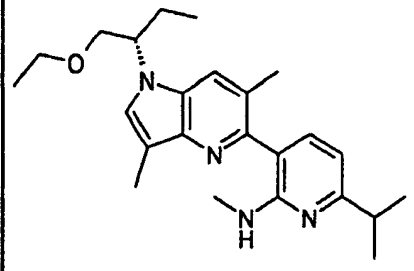
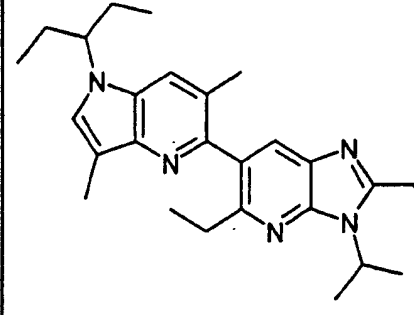
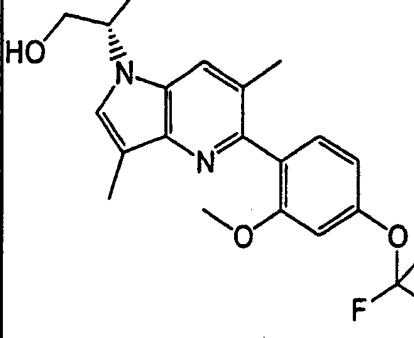
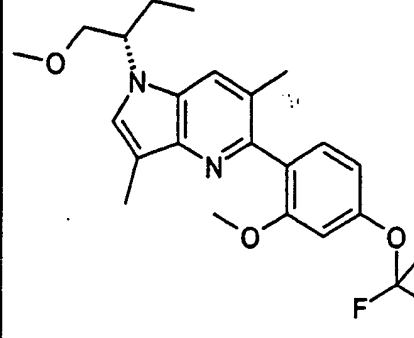
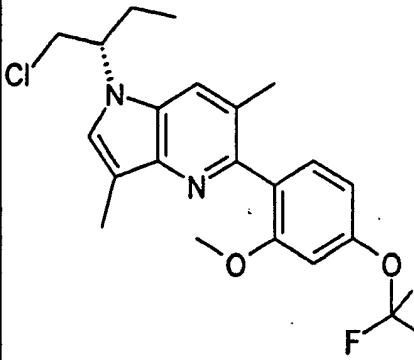
241		{5-乙基-6-異丙基-3-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺	395.5	
242		1-((S)-1-氟甲基-丙基)-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	370.44	1.55
243		1-((R)-1-氟甲基-丙基)-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	370.5	
244		{3-[1-((S)-1-氟甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-異丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺	369.5	
245		(S)-3-[5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-4-甲氧基-丁腈	393.4	

246		(R)-2-[5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-戊-1-醇	382.5	
247		5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丁基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	396.5	
248		1-((R)-1-氟甲基-丁基)-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	384.5	
249		5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基甲基-乙烯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	366.4	
250		6-異丙基-3-[1-((R)-1-甲氧基甲基-丁基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基)-甲基胺	395.6	

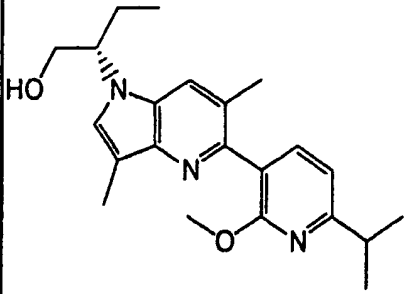
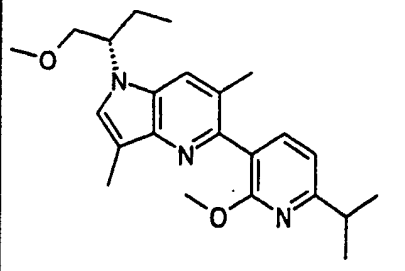
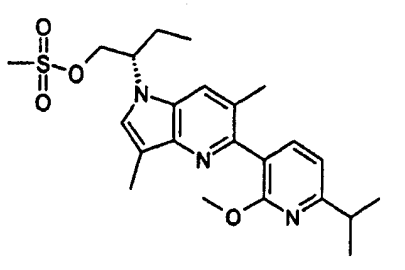
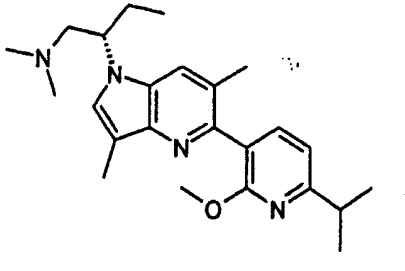
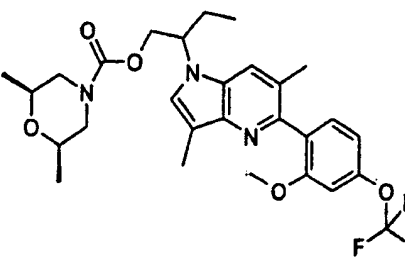
251		5-(2-乙基-6-異丙基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丁基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	394.4	
252		(S)-2-[6-乙基-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-3-甲氧基-丙-1-醇	Rf: 0.4(己烷/乙酸乙酯:1:1)	
253		6-乙基-1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	400.5	
254		5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基-1-甲氧基甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	398.5	
255		5-(2-乙基-6-異丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-1-氟甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	368.4	

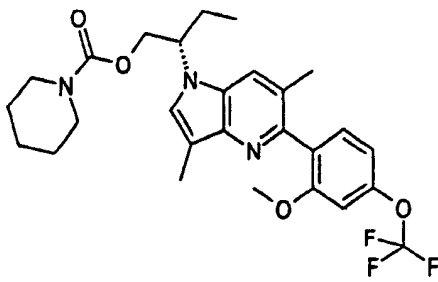
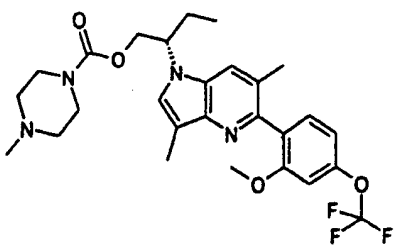
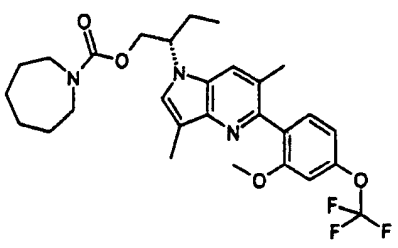
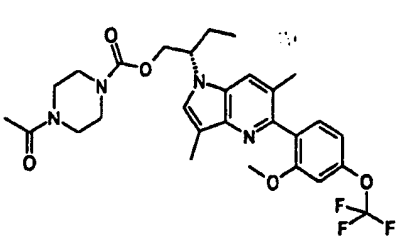
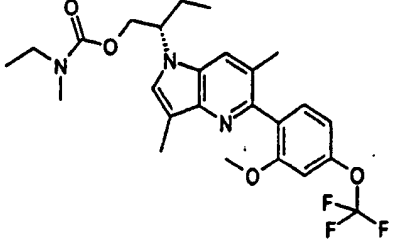
256		1-((S)-1-氟甲基-丙基)-5-(6-异丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	340.4	
257		{6-异丙基-3-[1-(2-甲氧基-1-甲氧基甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-甲基胺	397.5	
258		1-((S)-1-乙氧基甲基-丙基)-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	396.5	
259		(R)-2-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-3-甲氧基-丙-1-醇	384.4	
260		1-((S)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	Rf: 0.3 (己烷/ 乙酸乙酯 :3/1)	

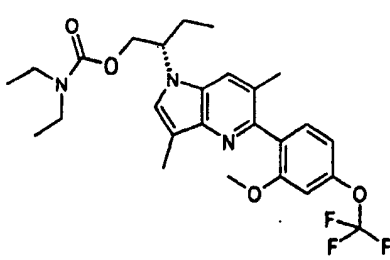
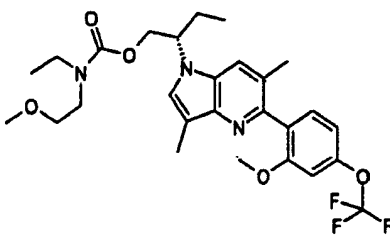
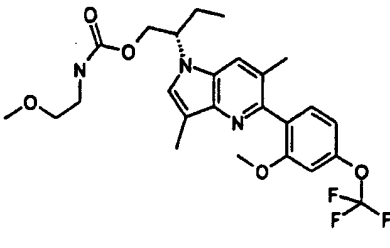
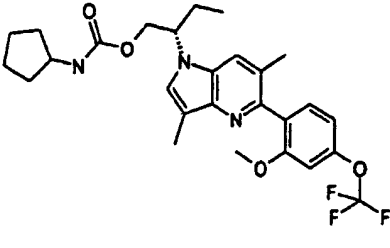
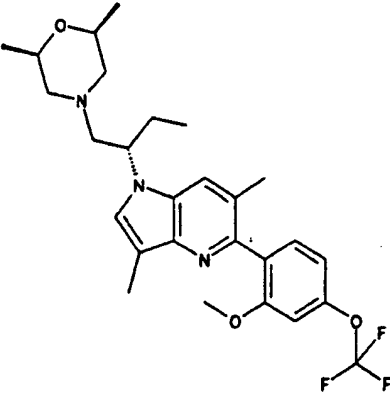
261		{3-[1-((S)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺	Rf: 0.3 (己烷/ 乙酸乙酯 :2.5/1)	
262		6-乙基-1-异丙基-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	352.4	
263		{3-(6-乙基-1-异丙基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺	351.4	
264		6-乙基-5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	350.4	
265		5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基-1-甲氧基甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	396.5	

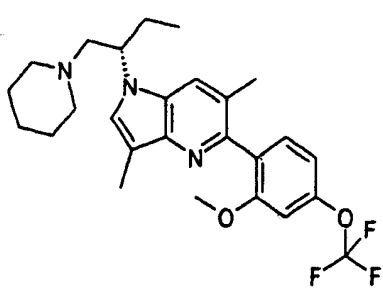
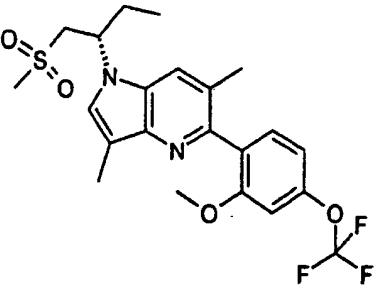
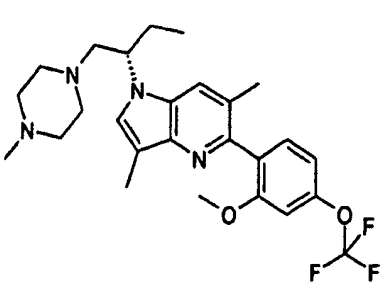
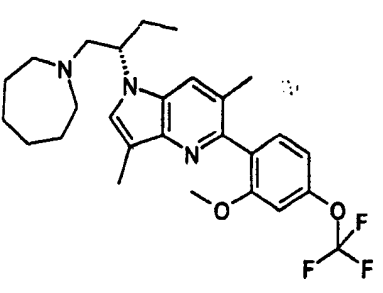
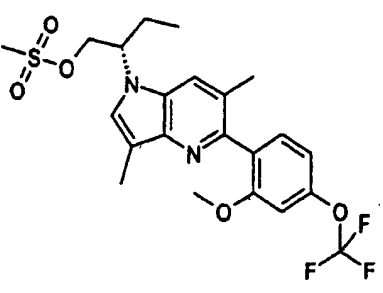
266		{3-[1-((S)-1-乙氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基吡啶-2-基}-甲基-胺	395.5	
267		2,5-二乙基-6-[1-(1-乙基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶	432.21	2.32
268		(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇	409.3	
269		1-((S)-1-甲氧基甲基-丙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	423.3	
270		1-((S)-1-氯甲基-丙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	427.4	

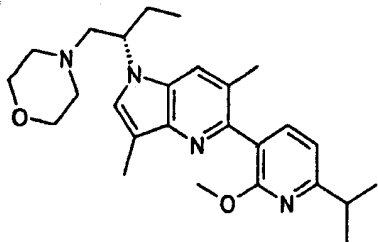
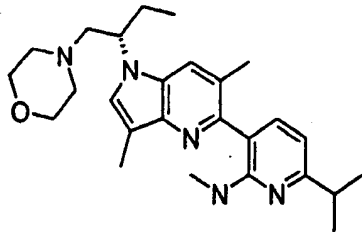
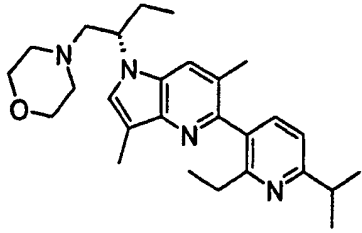
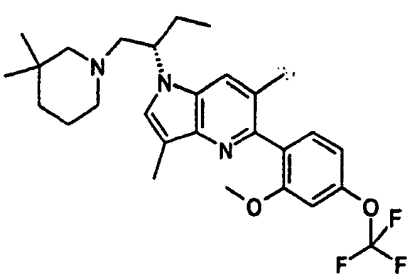
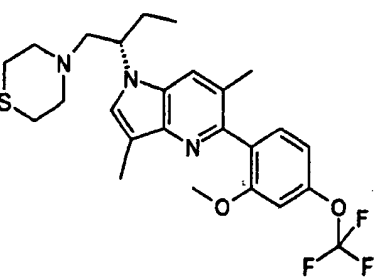
271		1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	409.4	
272		5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	337.1	
273		5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1-((S)-1-吗啉-4-基甲基-丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	478.06	1.91
274		{(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基}-二甲基-胺	436.04	1.84
275		5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1-((S)-1-吡咯啉-1-基甲基-丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	462.4	

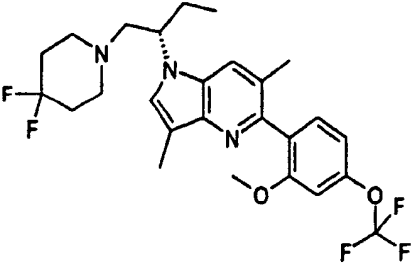
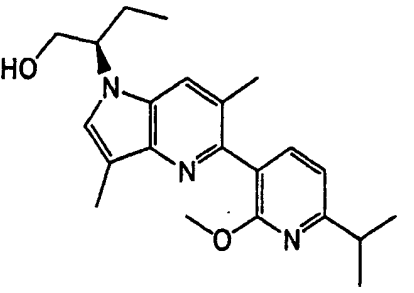
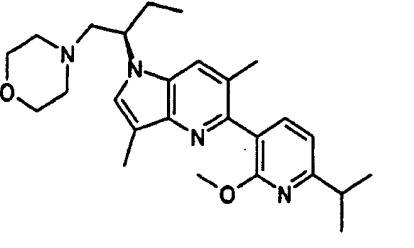
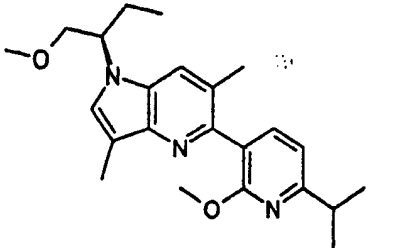
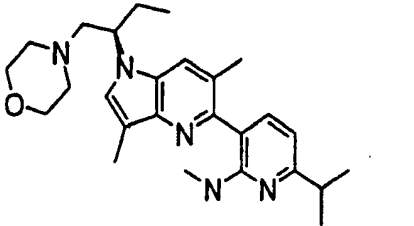
276		(S)-2-[5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇	368.3	
277		5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	382.3	
278		甲磺酸(S)-2-[5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基酯	446.04	2.23
279		((S)-2-[5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基)-二甲基-胺	395.13	1.87
280		(2R,6S)-2,6-二甲基-嗎啉-4-羧酸 2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基酯	550.1	2.31

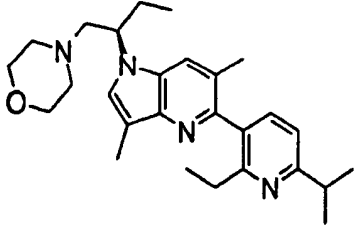
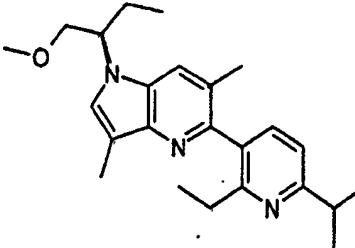
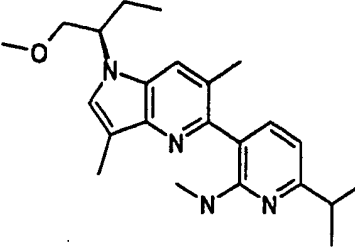
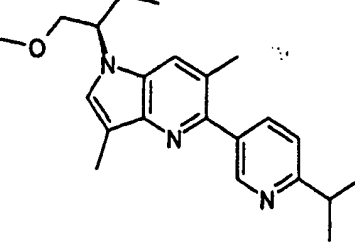
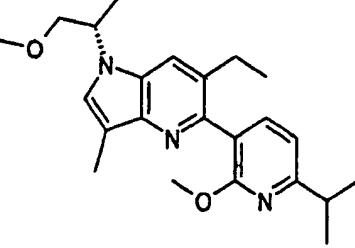
281		吡啶-1-羧酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基酯	520.11	2.36
282		4-甲基-咪唑-1-羧酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基酯	535.13	1.25
283		氮杂环庚烷-1-羧酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基酯	534.13	1.45
284		4-乙基-咪唑-1-羧酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基酯	563.12	1.35
285		乙基-甲基-氨基甲酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基酯	494.10	1.40

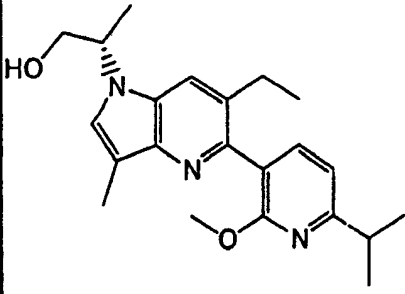
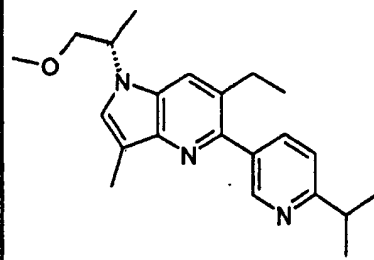
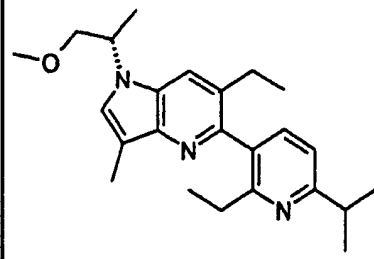
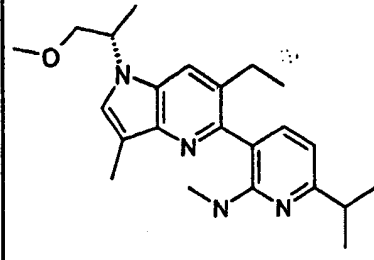
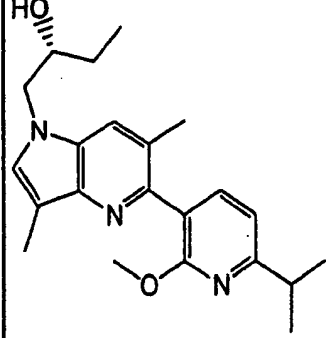
286		二乙基-氨基甲酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基酯	508.12	1.41
287		乙基-(2-甲氧基-乙基)-氨基甲酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基酯	538.12	1.41
288		(2-甲氧基-乙基)-氨基甲酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基酯	510.09	2.18
289		環戊基-氨基甲酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基酯	520.12	1.43
290		1-[(S)-1-((2S,6R)-2,6-二甲基-嗎啉-4-基甲基)-丙基]-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	506.13	1.30

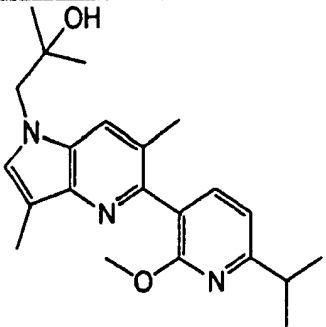
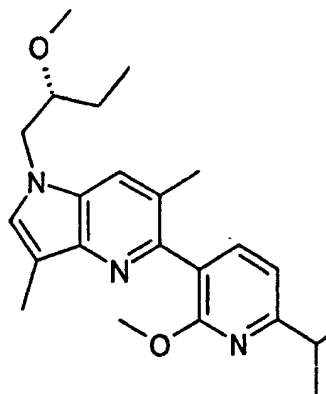
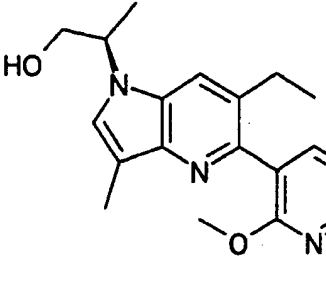
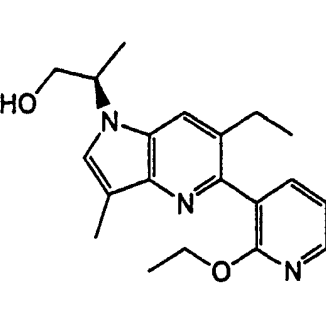
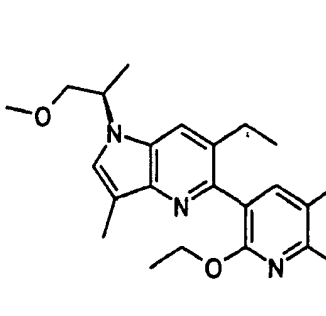
291		5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1-((S)-1-哌啶-1-基甲基-丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	476.13	1.85
292		1-((S)-1-甲磺酰基甲基-丙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	471.03	2.11
293		5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1-((S)-1-(4-甲基-六氢吡啶-1-基甲基)-丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	491.13	1.84
294		1-((S)-1-哌啶-1-基甲基-丙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	490.14	1.89
295		甲磺酸(S)-2-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁基酯	487.04	2.16

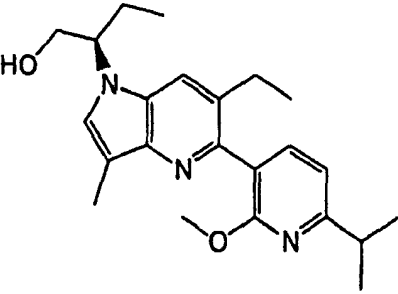
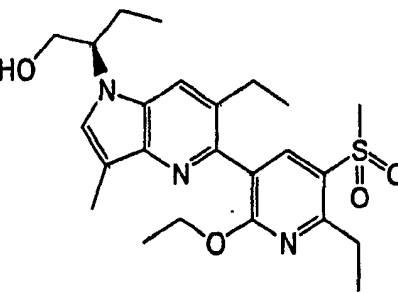
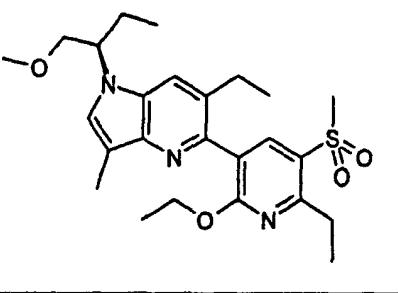
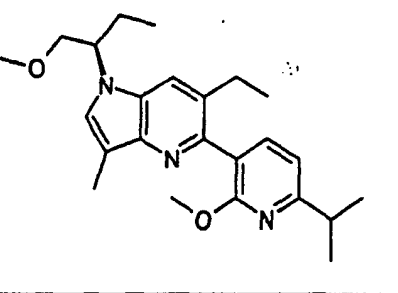
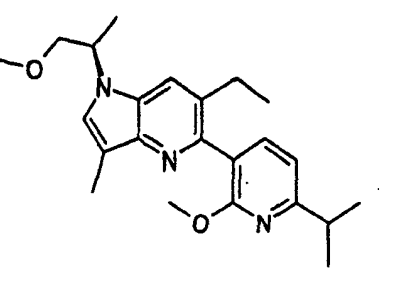
296		5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-((S)-1-嗎啉-4-基甲基-丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	437.16	2.02
297		{3-[3,6-二甲基-1-((S)-1-嗎啉-4-基甲基-丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-異丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺	436.19	1.57
298		5-(2-乙基-6-異丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-((S)-1-嗎啉-4-基甲基-丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	435.20	1.57
299		1-((S)-1-(3,3-二甲基-哌啶-1-基甲基)-丙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	504.5	
300		5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1-((S)-1-硫嗎啉-4-基甲基-丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	494.07	1.97

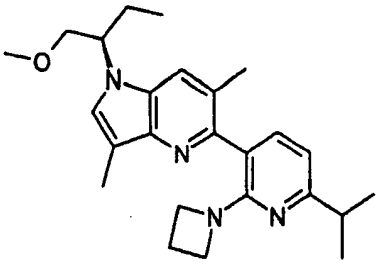
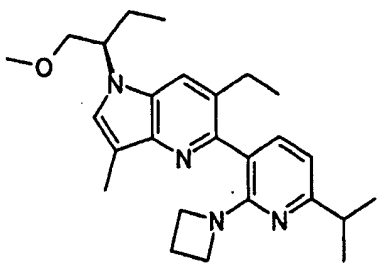
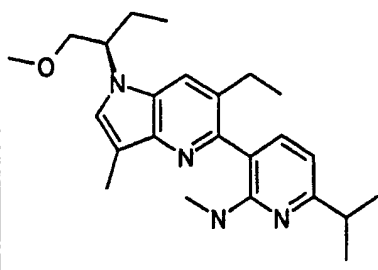
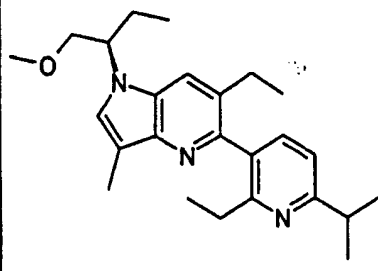
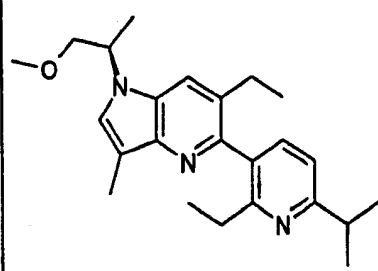
301		1-[(S)-1-(4,4-二氟-哌啶-1-基-甲基)-丙基]-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	512.10	2.13
302		(R)-2-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇	368.16	2.21
303		5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-((R)-1-吗啉-4-基甲基-丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	437.16	1.95
304		5-(6-异丙基)-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	382.16	2.28
305		{3-[3,6-二甲基-1-((R)-1-吗啉-4-基甲基-丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基胺	436.16	1.58

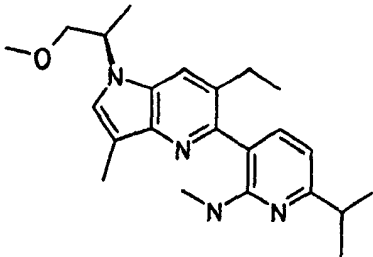
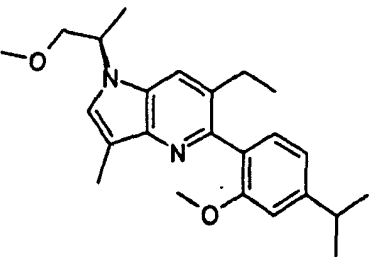
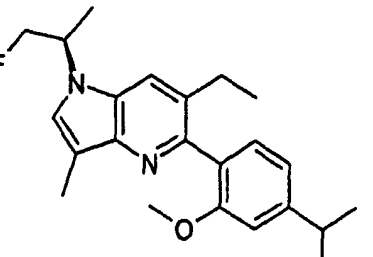
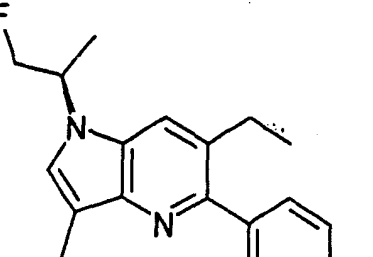
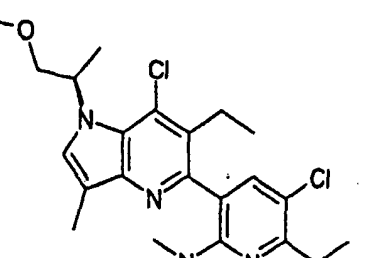
306		5-(2-乙基-6-異丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-((R)-1-嗎啉-4-基甲基-丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	435.15	1.59
307		5-(2-乙基-6-異丙基)-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	380.5	
308		{6-異丙基-3-[1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺	381.17	1.89
309		5-(6-異丙基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	352.4	
310		6-乙基-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	382.19	2.31

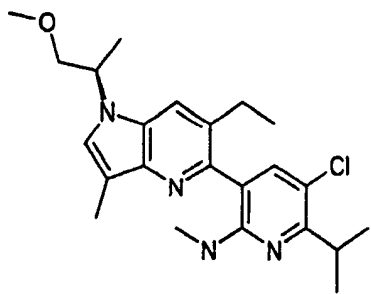
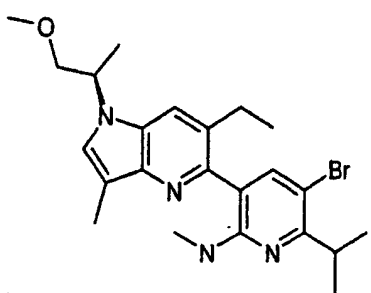
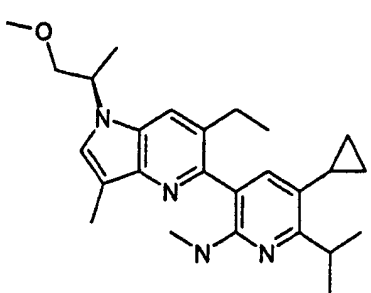
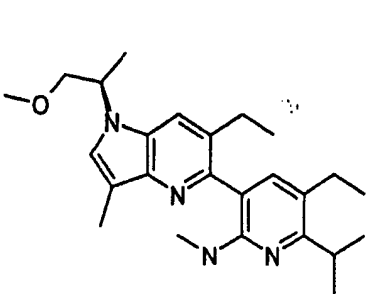
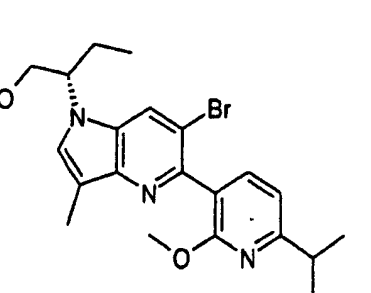
311		(S)-2-[6-乙基-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丙-1-醇	368.3	
312		6-乙基-5-(6-異丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	352.18	2.03
313		6-乙基-5-(2-乙基-6-異丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	380.20	2.08
314		{3-[6-乙基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-異丙基-吡啶-2-基}-甲基胺	381.19	1.90
315		(R)-1-[5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-2-醇	368.36	2.16

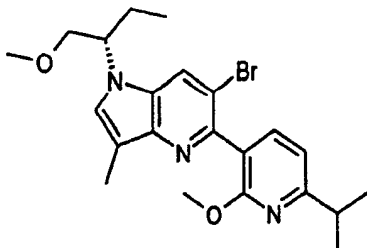
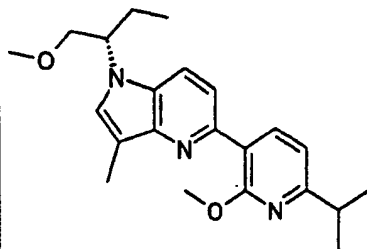
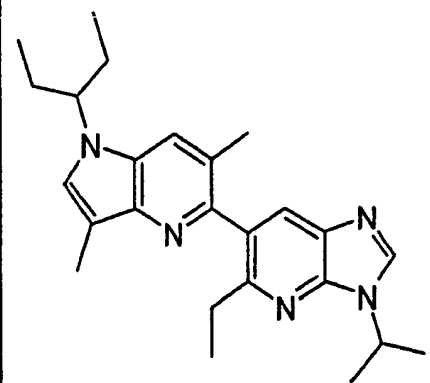
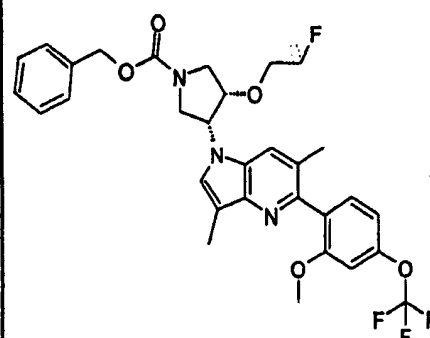
316		1-[5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-2-甲基-丙-2-醇	368.37	2.18
317		5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1((R)-2-甲氧基-丁基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	382.32	2.30
318		(R)-2-[6-乙基-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丙-1-醇	368.4	
319		(R)-2-[5-(2-乙氧基-6-乙基-5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-6-乙基-3-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丙-1-醇	446.35	2.04
320		5-(2-乙氧基-6-乙基-5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-6-乙基-1((R)-2-甲氧基-1-基-乙基)-3-甲基-1-吡咯并[3,2-b]吡啶	460.32	2.19

321		(R)-2-[6-乙基-5-(6-異丙基)-2-甲氧基-吡啶-3-基]-3-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇	382.43	2.26
323		(R)-2-[5-(2-乙氧基-6-乙基-5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-6-乙基-3-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇	460.16	1.37
324		5-(2-乙氧基-6-乙基-5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-6-乙基-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	474.19	1.42
325		6-乙基-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	396.42	2.35
326		6-乙基-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	382.44	2.29

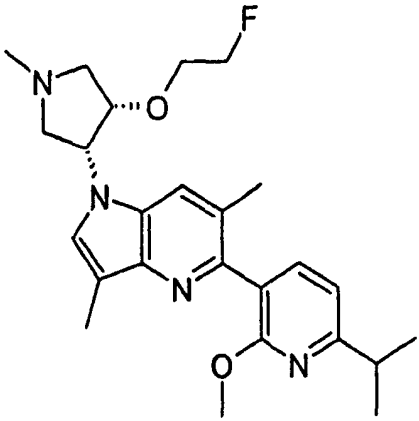
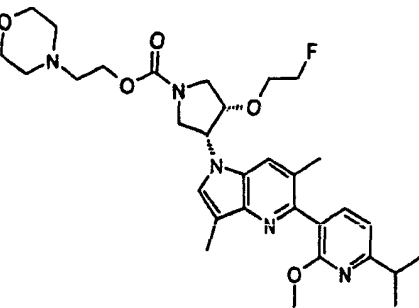
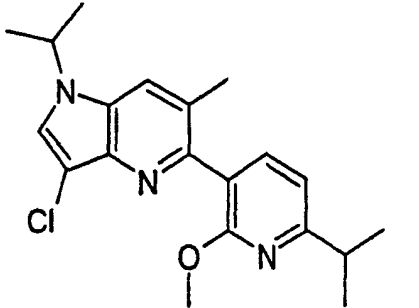
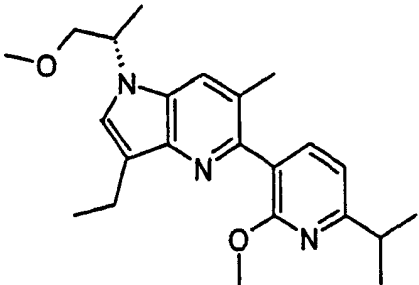
327		5-(2-吡啶-1-基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	407.43	2.02
328		5-(2-吡啶-1-基-6-异丙基-吡啶-3-基)-6-乙基-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	421.44	2.13
329		{3-[6-乙基-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺	395.45	1.99
330		6-乙基-5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	394.45	2.14
331		6-乙基-5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	380.45	2.07

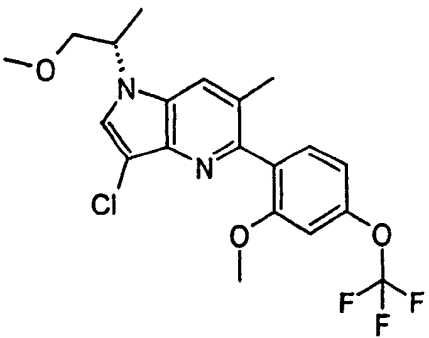
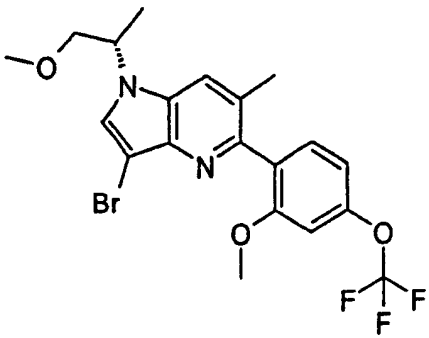
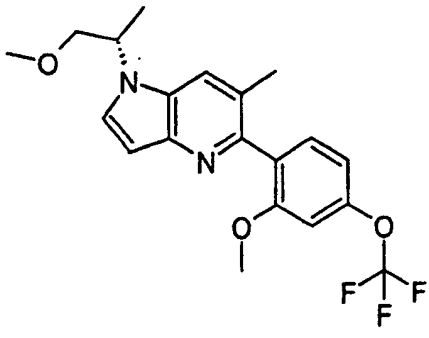
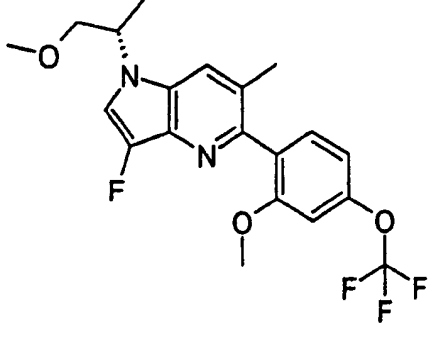
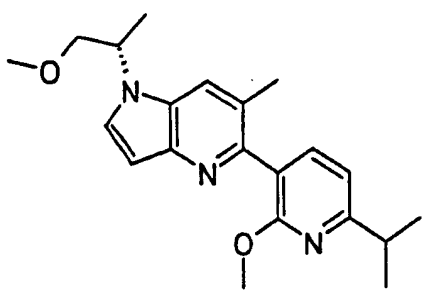
332		{3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺	381.45	1.88
333		6-乙基-5-(4-异丙基-2-甲氧基-苯基)-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	381.47	2.30
334		6-乙基-1-((R)-2-氟-1-甲基-乙基)-5-(4-异丙基-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	369.46	2.28
335		6-乙基-1-((R)-2-氟-1-甲基-乙基)-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶	370.45	2.31
336		{5-氯-3-[7-氯-6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺	449.33/ 451.33	2.91

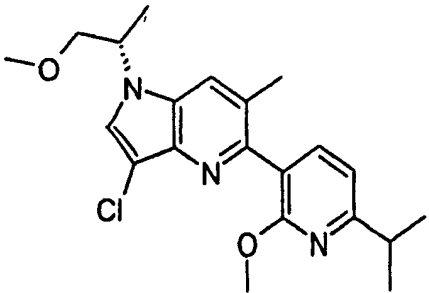
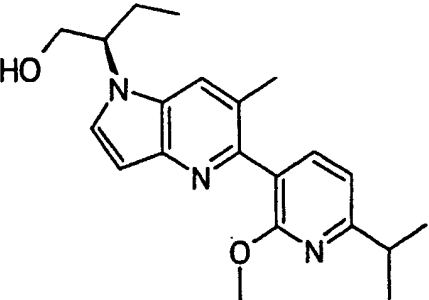
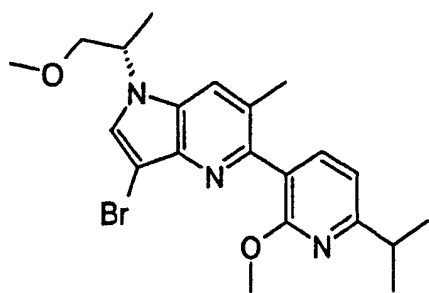
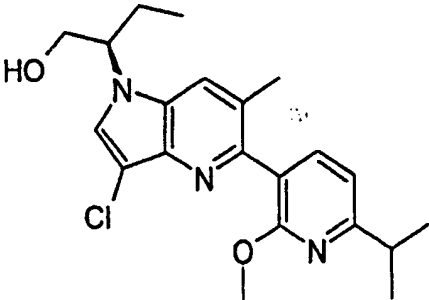
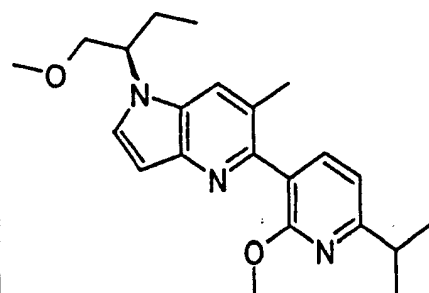
337		{5-氯-3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺	415.40/ 417.39	2.53
338		{5-溴-3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺	459.35/ 461.35	2.55
339		{5-环丙基-3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺	421.47	2.38
340		{5-乙基-3-[6-乙基-1-((R)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺	409.49	2.29
341		(S)-2-[6-溴-5-(6-异丙基)-2-甲氧基-吡啶-3-基]-3-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇	431.35/ 433.35	2.62

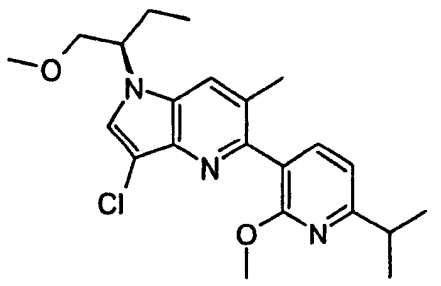
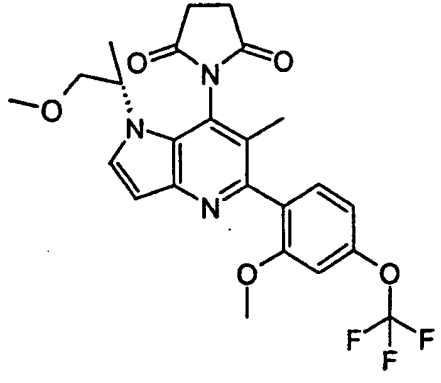
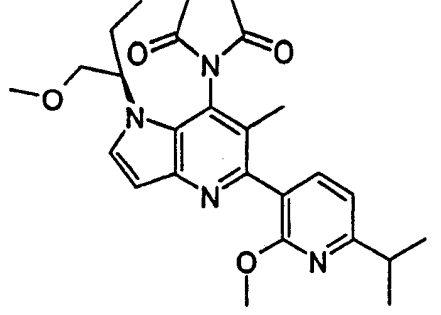
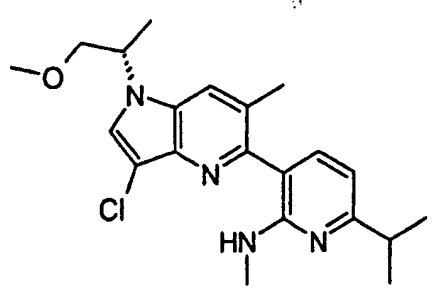
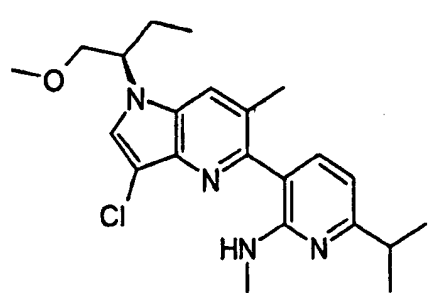
342		6-溴-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-1-甲氧基甲基-丙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	445.38/ 447.37	2.80
343		5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-1-甲氧基甲基-丙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	367.15	2.22
344		5-乙基-6-[1-(1-乙基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-3-異丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶	404.33	1.44
345		(3S,4R)-3-(2-氟-乙氧基)-4-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉-1-羧酸苄基酯	602.06	1.47

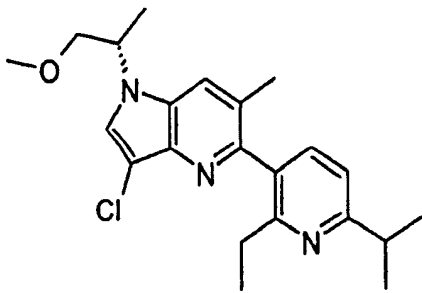
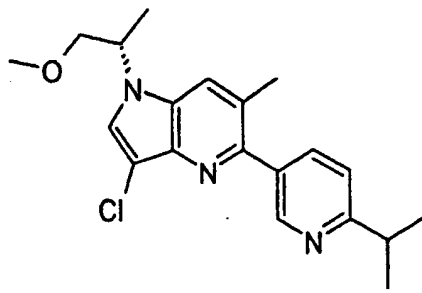
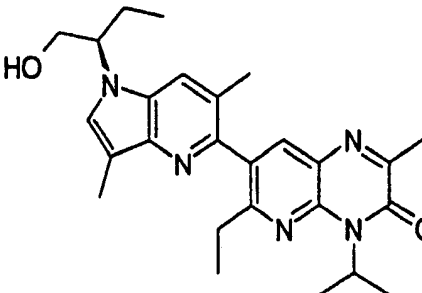
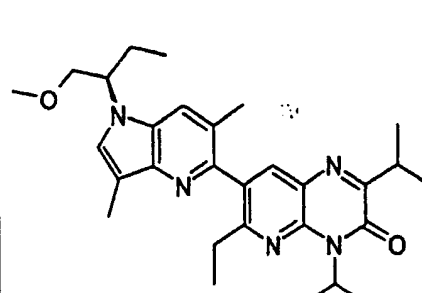
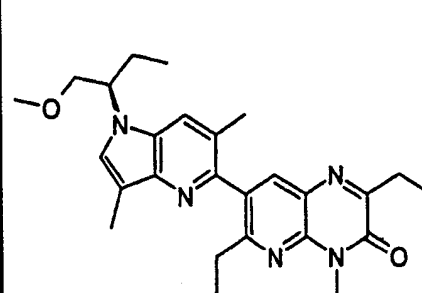
346		(3S,4R)-3-(2-氟-乙氧基)-4-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉-1-羧酸甲基酯	526.02	1.35
347		(3S,4R)-3-(2-氟-乙氧基)-4-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉-1-羧酸苄基酯	561.11	1.49
348		(3S,4R)-3-(2-氟-乙氧基)-4-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉-1-羧酸甲基酯	485.13	1.39
349		1-[(3R,4S)-4-(2-氟-乙氧基)-1-甲磺酰基-吡咯啉-3-基]-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	505.10	1.35

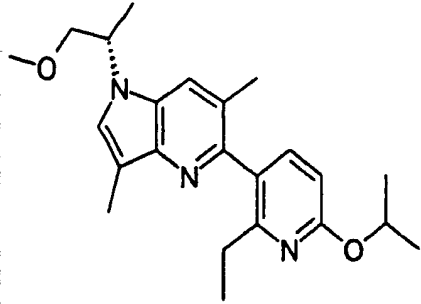
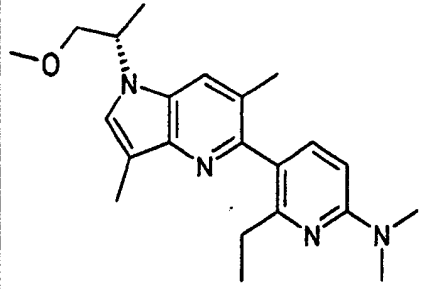
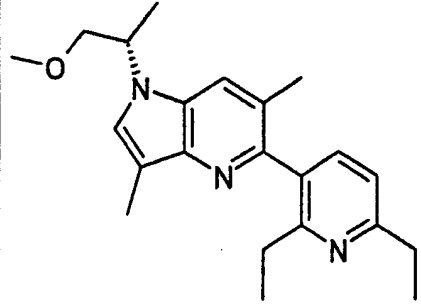
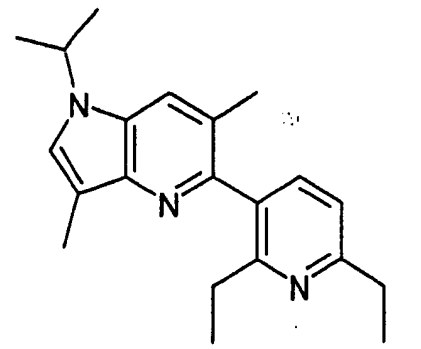
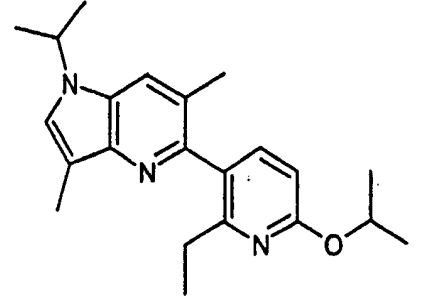
350		1-[(3R,4S)-4-(2-氟-乙氧基)-1-甲基-吡咯啉-3-基]-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	441.14	1.24
351		(3S,4R)-3-(2-氟-乙氧基)-4-[5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-吡咯啉-1-基-吡啶-1-基-乙酯	584	1.38
352		3-氯-1-異丙基-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	358.09 360.08	1.60
353		3-乙基-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	382.19	1.44

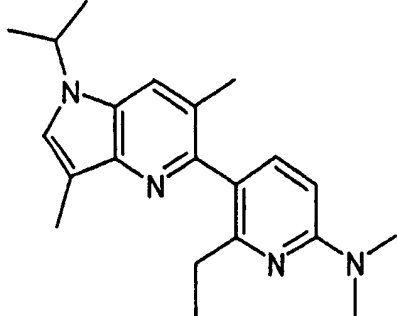
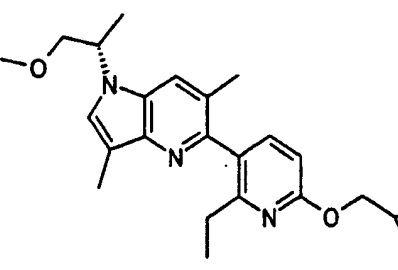
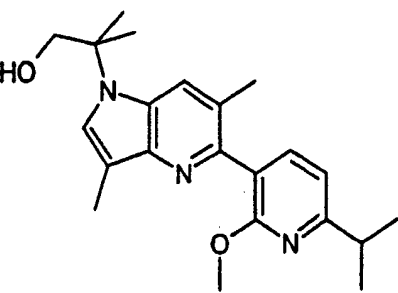
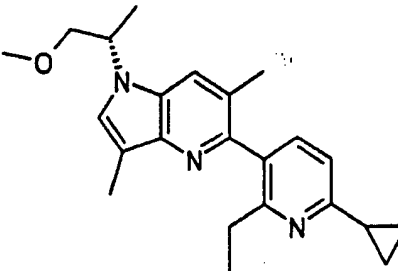
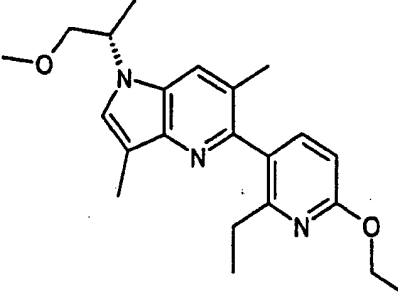
354		3-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	429.02 431.02	1.53
355		3-溴-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	472.96 474.96	1.54
356		1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	395.04	1.34
357		3-氟-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	413.02	1.49
358		5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	354.15	1.40

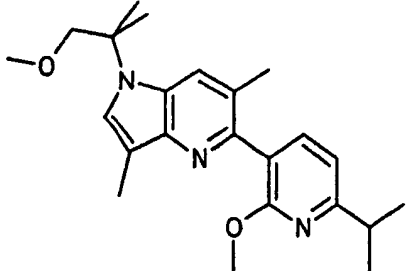
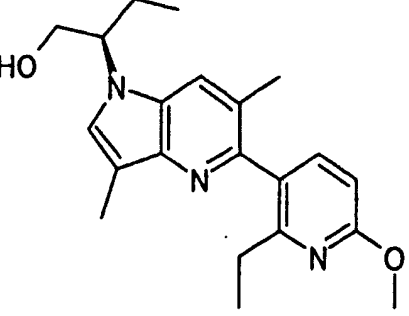
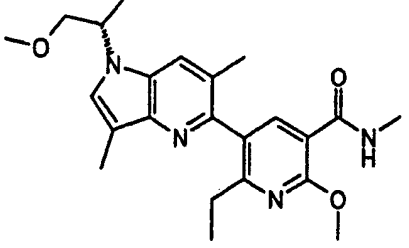
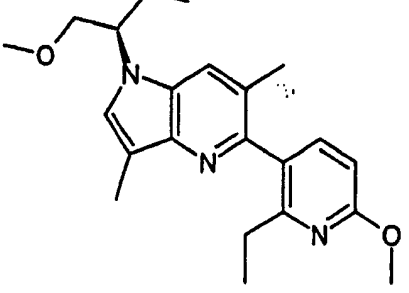
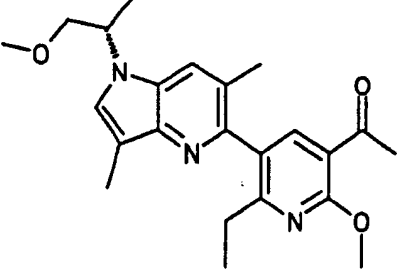
359		3-氯-5-(6-異丙基-2-甲氧基 吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基 -1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡 咯并[3,2-b]吡啶	388.10 390.10	1.56
360		(R)-2-[5-(6-異丙基-2-甲氧基 吡啶-3-基)-6-甲基-吡咯并 [3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇	354.12	1.39
361		3-溴-5-(6-異丙基-2-甲氧基 吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基 -1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡 咯并[3,2-b]吡啶	432 434	1.59
362		(R)-2-[3-氯-5-(6-異丙基-2- 甲氧基-吡啶-3-基)-6-甲基 -吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁 -1-醇	388.10 390.10	1.56
363		5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶 -3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基- 丙基)-6-甲基-1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶	368.26	1.44

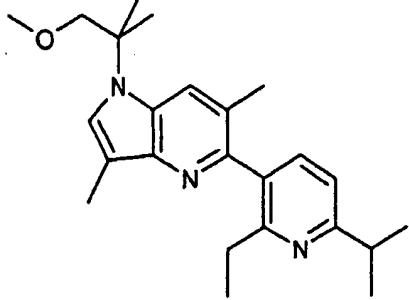
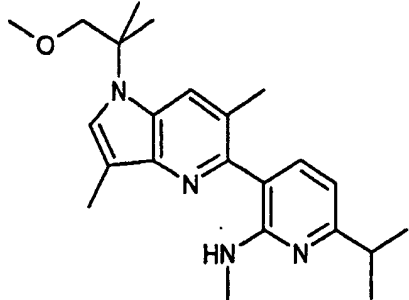
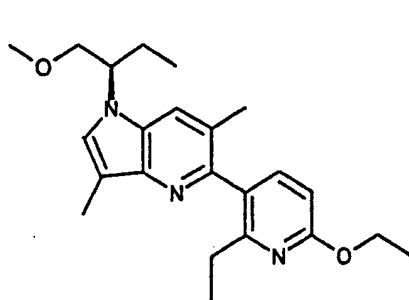
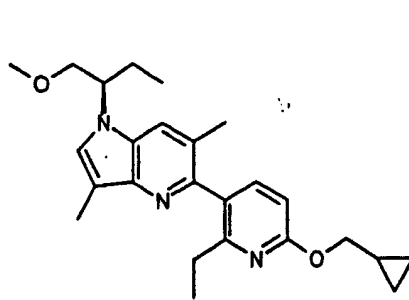
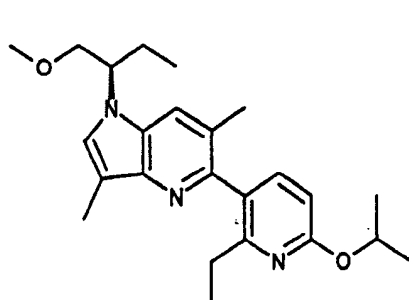
364		3-氯-5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	402 404	1.62
365		1-[(S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]-5-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基]-吡咯啉-2,5-二酮	492.09	1.38
366		1-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基]-吡咯啉-2,5-二酮	465.21	1.48
367		{3-[3-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基)-甲基-胺	387 389	1.32
368		{3-[3-氯-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基)-甲基-胺	401.21 403.20	1.35

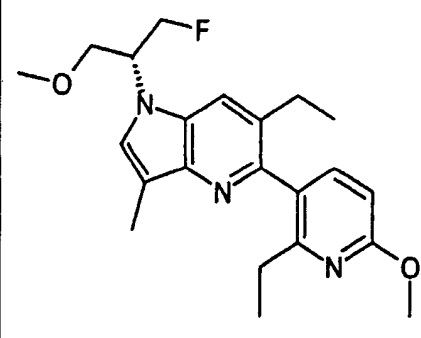
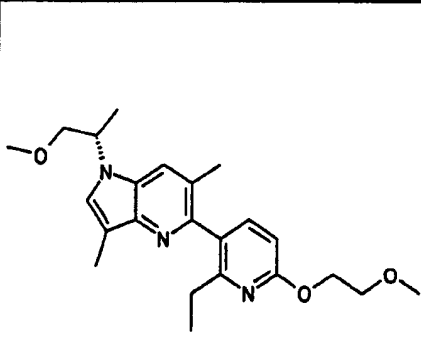
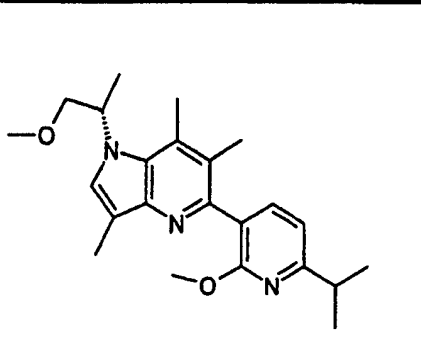
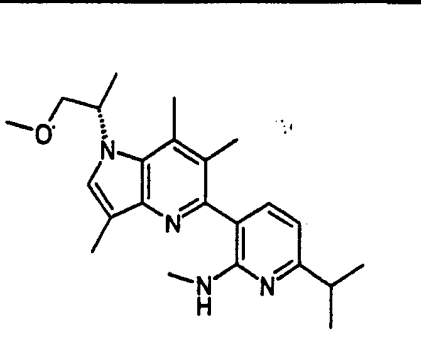
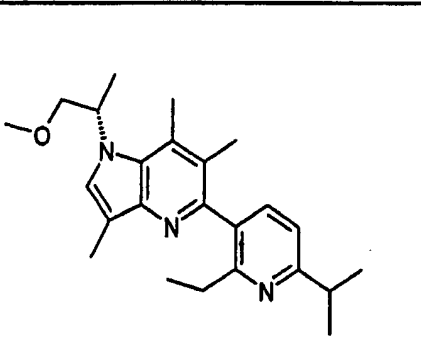
369		3-氯-5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	386.19 388.19	1.36
370		3-氯-5-(6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	358.14 360.12	1.45
371		6-乙基-7-[1-((R)-1-羟基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-4-异丙基-2-甲基-4H-吡啶并[2,3-b]吡啶-3-酮	448.23	1.40
372		6-乙基-2,4-二异丙基-7-[1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-4H-吡啶并[2,3-b]吡啶-3-酮	490.31	1.53
373		2,6-二乙基-4-异丙基-7-[1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-4H-吡啶并[2,3-b]吡啶-3-酮	476.29	1.48

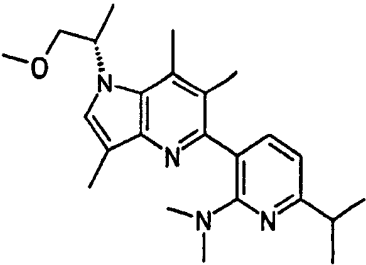
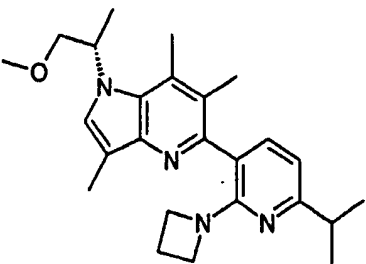
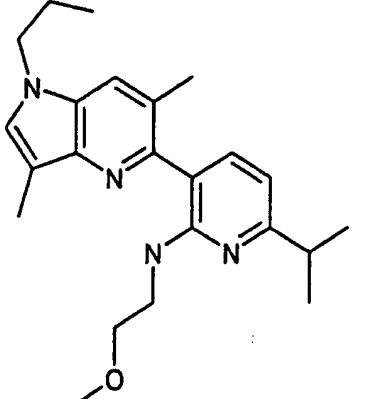
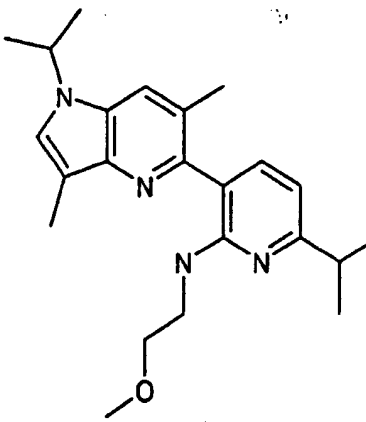
379		5-(2-乙基-6-異丙氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	382.42	1.52
380		{6-乙基-5-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-二甲基-胺	367.43	1.32
381		5-(2,6-二乙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	352.45	1.32
382		5-(2,6-二乙基-吡啶-3-基)-1-異丙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	322.45	1.36
383		5-(2-乙基-6-異丙氧基-吡啶-3-基)-1-異丙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	352.45	1.54

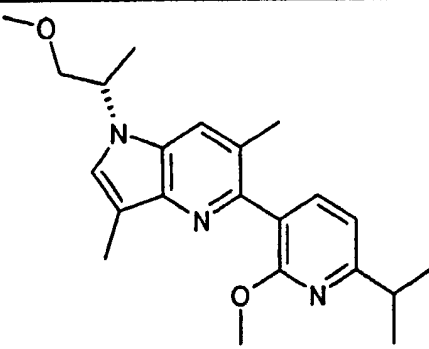
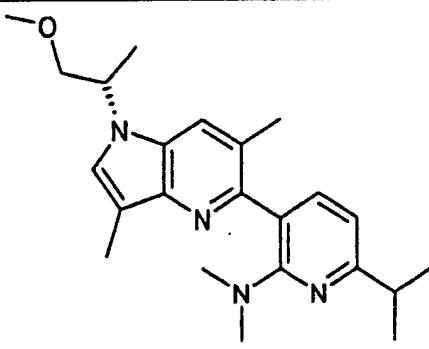
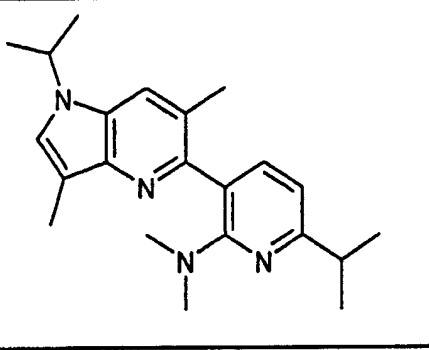
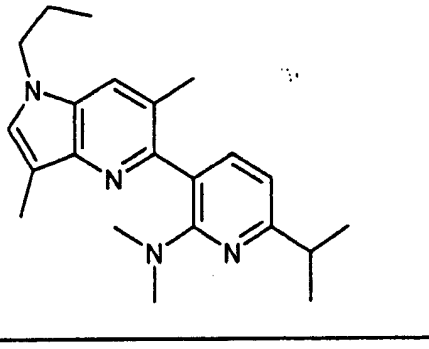
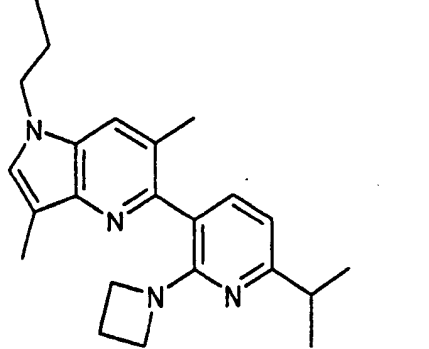
384		[6-乙基-5-(1-异丙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-吡啶-2-基]-二甲基胺	337.44	1.31
385		5-(6-环丙基甲氧基-2-乙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-1-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶	394.16	1.43
386		2-[5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-2-甲基-丙-1-醇	368.44	1.56
387		5-(6-环丙基-2-乙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	364.45	1.42
388		5-(6-乙氧基-2-乙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	368.48	1.50

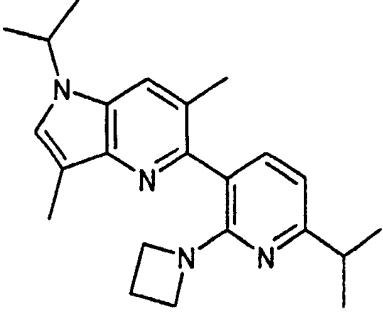
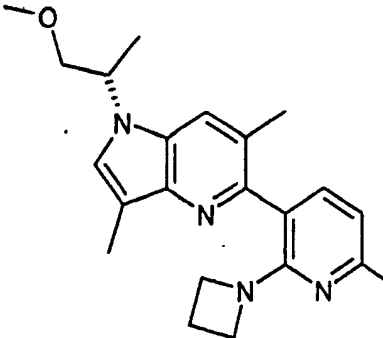
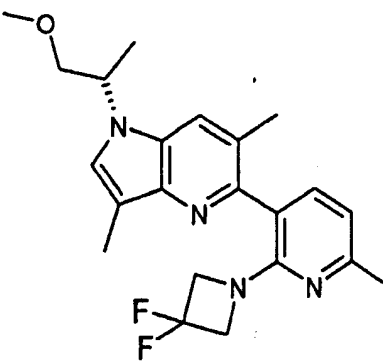
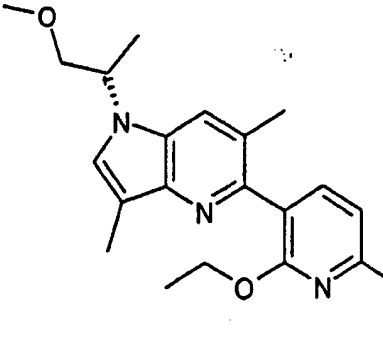
389		5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	382.53	1.60
390		(R)-2-[5-(2-乙基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]-丁-1-醇	354.46	1.49
391		6-乙基-2-甲氧基-5-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-N-甲基-菸醯胺	411.41	1.44
392		5-(2-乙基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	368.47	1.50
393		1-{6-乙基-2-甲氧基-5-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-3-基}-乙炔酮	396.43	1.43

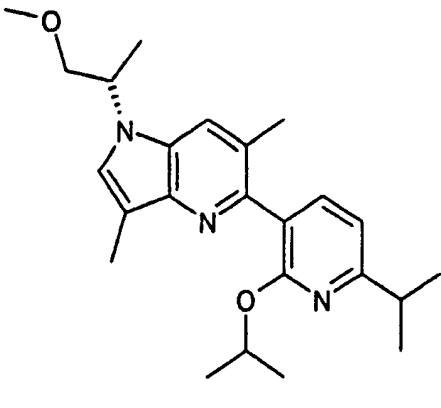
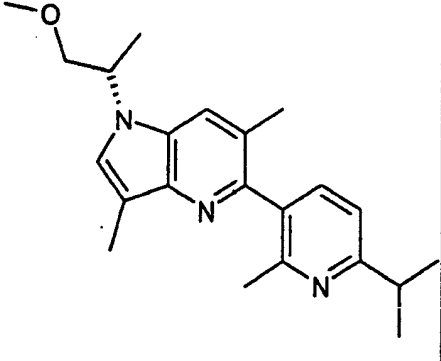
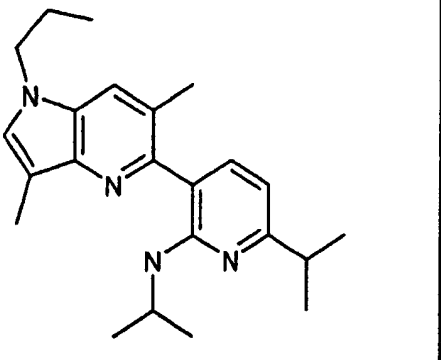
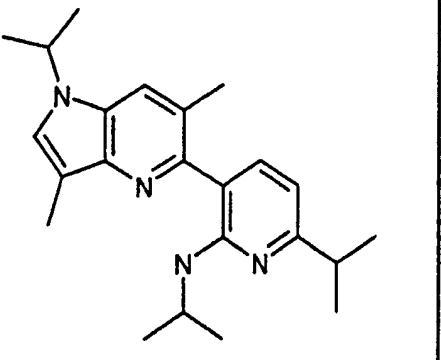
394		5-(2-乙基-6-異丙基-吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	380.49	1.41
395		{6-異丙基-3-[1-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺	381.49	1.37
396		5-(6-乙氧基-2-乙基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	382.48	1.49
397		5-(6-環丙基甲氧基-2-乙基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	408.46	1.56
398		5-(2-乙基-6-異丙氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基甲基-丙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	396.51	1.54

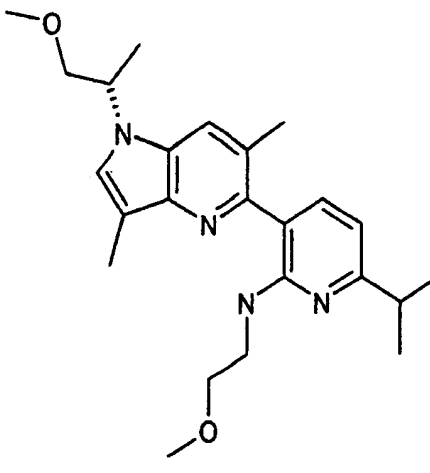
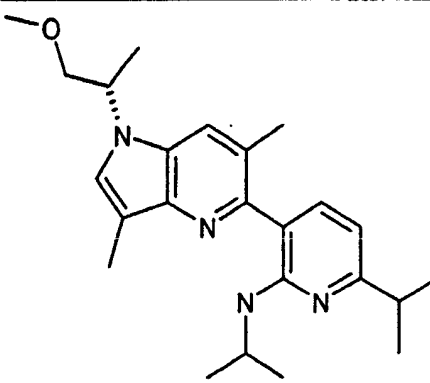
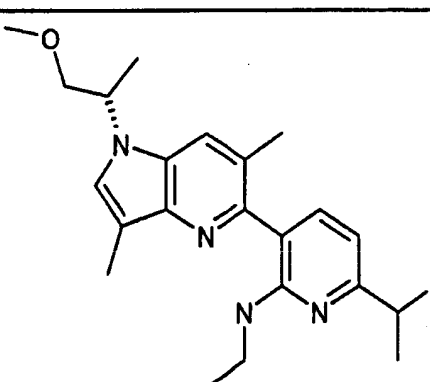
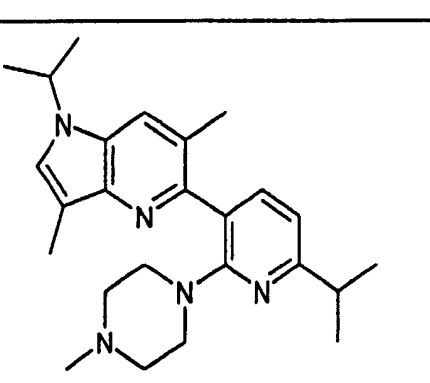
399		6-乙基-5-(2-乙基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((R)-2-氟-1-甲氧基甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	386.44	1.44
400		5-[2-乙基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基]-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	398.34	1.41
401		5-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6,7-三甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	382.3	
402		{6-异丙基-3-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6,7-三甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基)-甲基-胺	381.2	
403		5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6,7-三甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	380.2	

404		{6-異丙基-3-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6,7-三甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-二甲基-胺	395.3	
405		5-(2-吡啶-1-基-6-異丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6,7-三甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	407.6	
406		[3-(3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-異丙基-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-乙基)-胺	381.3	1.95
407		6-異丙基-3-(1-異丙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-乙基)-胺	381.3	1.88

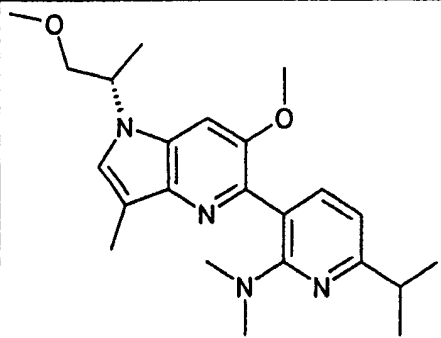
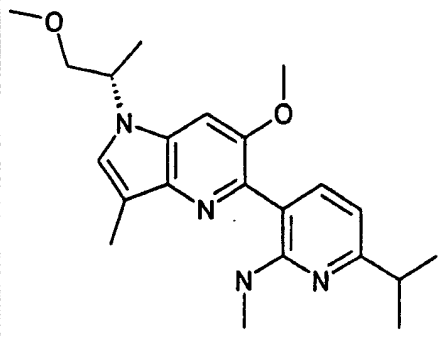
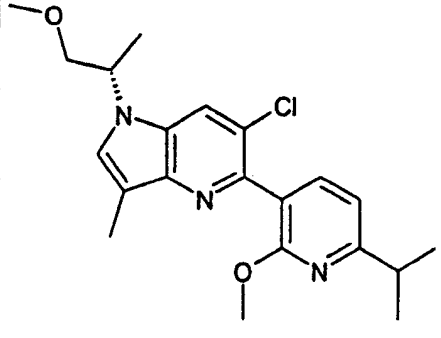
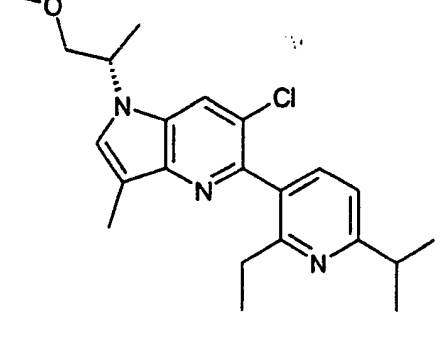
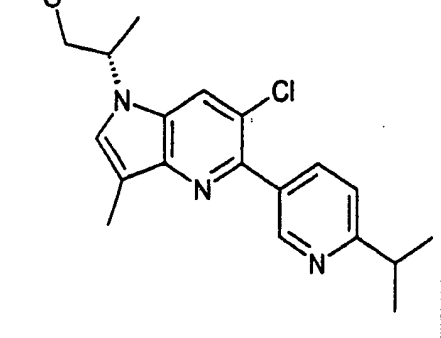
408		5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	368.2	2.28
409		{6-異丙基-3-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-二甲基-胺	381.3	2.00
410		[6-異丙基-3-(1-異丙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-吡啶-2-基]-二甲基-胺	351.4	2.07
411		[3-(3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-異丙基-吡啶-2-基]-二甲基-胺	351.4	2.12
412		5-(2-吡咯丁-1-基-6-異丙基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	363.4	1.87

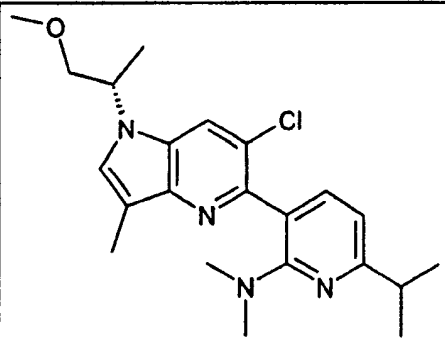
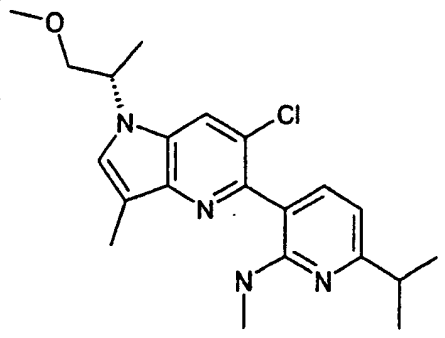
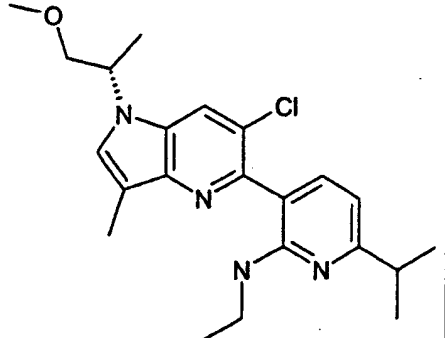
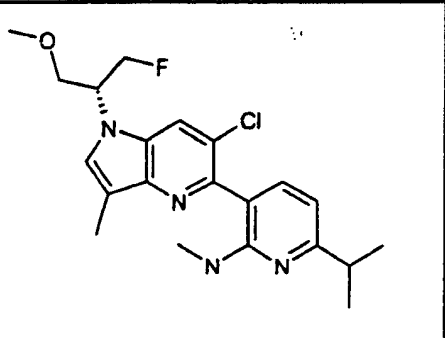
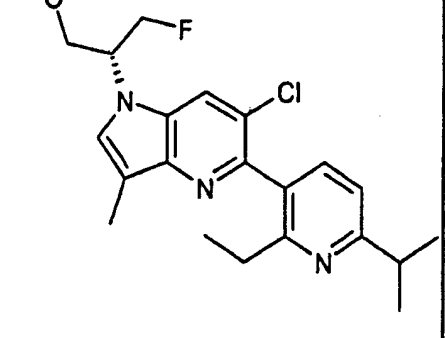
413		5-(2-吡啶-1-基-6-異丙基-吡啶-3-基)-1-異丙基-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	363.4	1.82
414		5-(2-吡啶-1-基-6-異丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	393.4	1.75
415		5-[2-(3,3-二氟-吡啶-1-基)-6-異丙基-吡啶-3-基]-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	429.2	2.38
416		5-(2-乙氧基-6-異丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	382.1	2.52

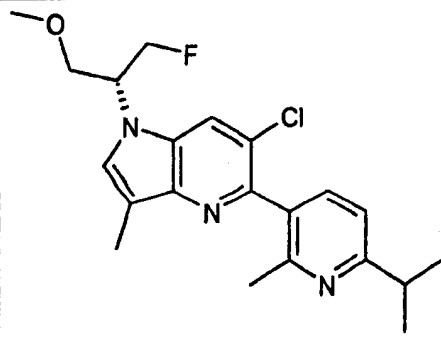
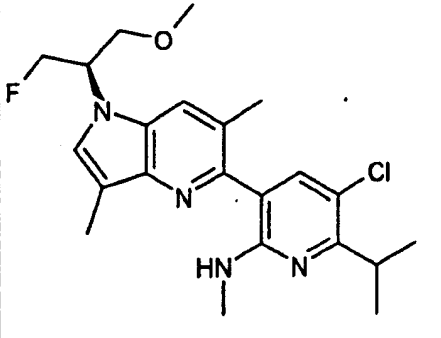
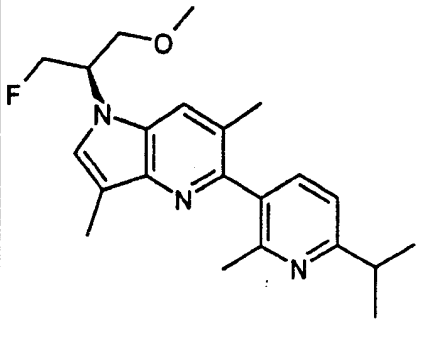
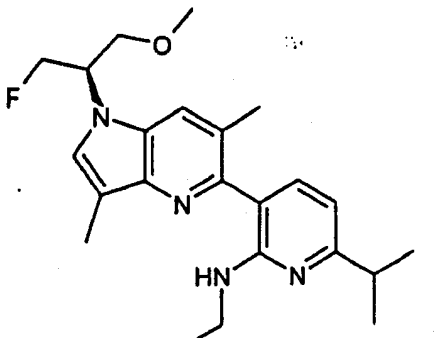
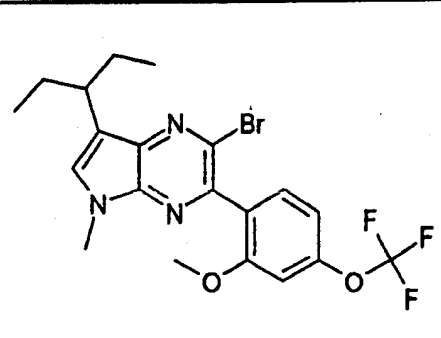
417		5-(2-異丙氧基-6-異丙基-吡 啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1- 甲基-乙基)-3,6-二甲基 -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	396.2	2.57
418		5-(6-異丙基-2-甲基-吡啶-3- 基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基- 乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶	352.1	1.60
419		[3-(3,6-二甲基-1-丙基-1H-吡 咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-異 丙基-吡啶-2-基]-異丙基-胺	365.2	2.13
420		異丙基-[6-異丙基-3-(1-異丙 基-3,6-二甲基-1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶-5-基)-吡啶-2- 基]-胺	365.2	2.1

421		{6-異丙基-3-[1-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-(2-甲氧基-乙基)-胺	411.2	1.83
422		異丙基-{6-異丙基-3-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-胺	395.2	2.02
423		乙基-{6-異丙基-3-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-胺	381.2	1.77
424		1-異丙基-5-[6-異丙基-2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	406.3	1.67

430		環丙基-{6-異丙基-3-[1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-胺	393.3	1.7
431		5-(6-異丙基-吡啶-3-基)-6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	354.2	2.02
432		5-(2-乙基-6-異丙基-吡啶-3-基)-6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	382.3	1.94
433		乙基-{6-異丙基-3-[6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-胺	397.3	2.14

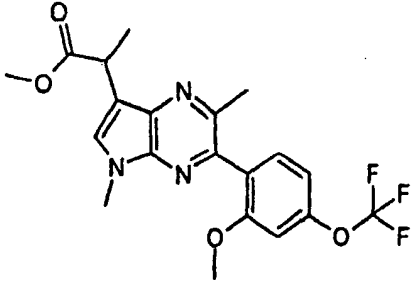
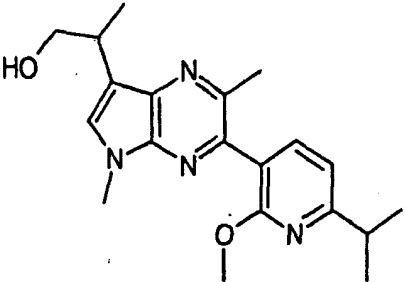
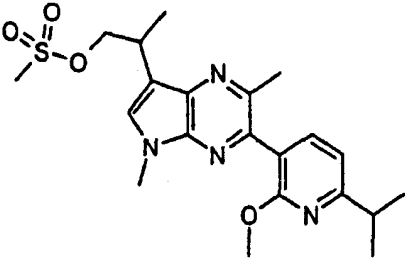
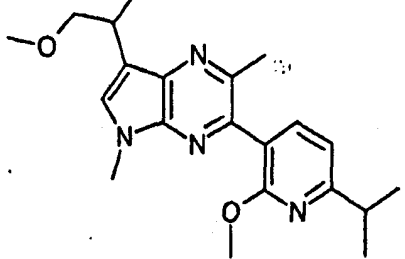
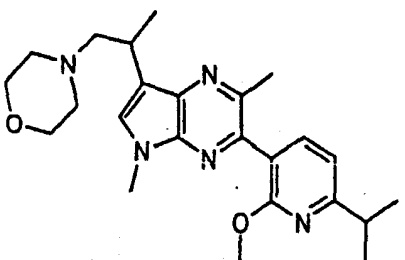
434		{6-異丙基-3-[6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-二甲基-胺	397.2	1.97
435		{6-異丙基-3-[6-甲氧基-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺	383.3	1.93
436		6-氯-5-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	388.2	3.15
437		6-氯-5-(2-乙基-6-異丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	386.2	2.02
438		6-氯-5-(6-異丙基-吡啶-3-基)-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	358.2	2.15

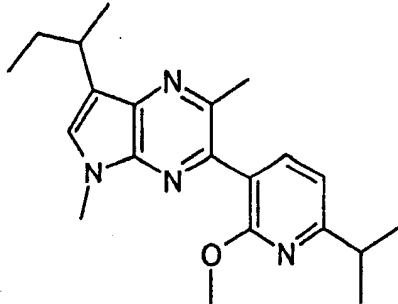
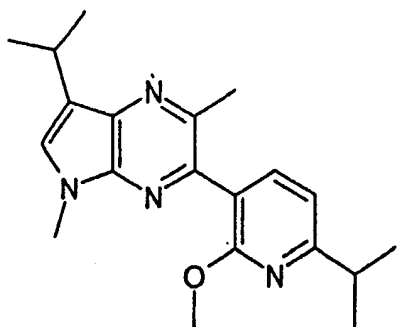
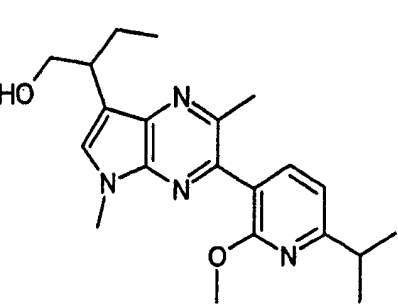
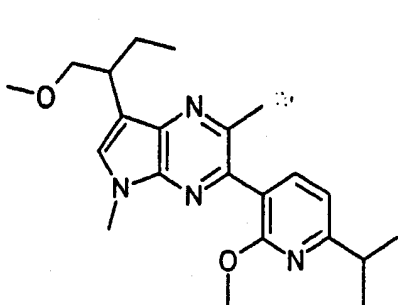
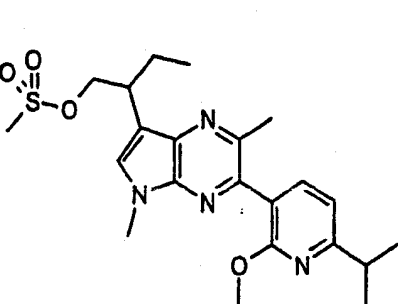
439		{3-[6-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-二甲基-胺	401.2	2.12
440		{3-[6-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺	387.2	2.09
441		{3-[6-氯-1-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-乙基-胺	401.2	2.22
442		{3-[6-氯-1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺	405.2	2.09
443		6-氯-5-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	448.12	2.34

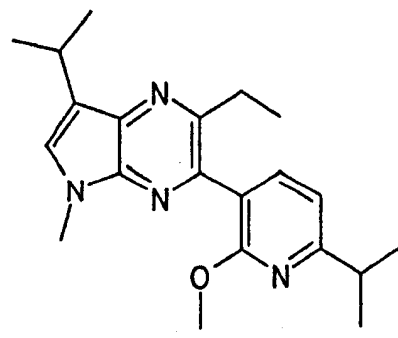
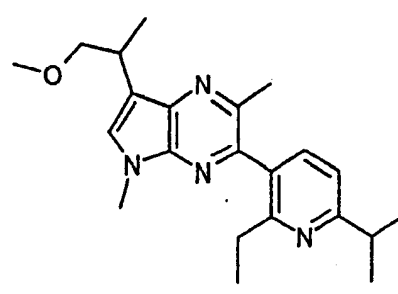
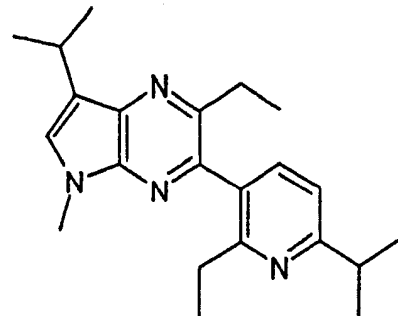
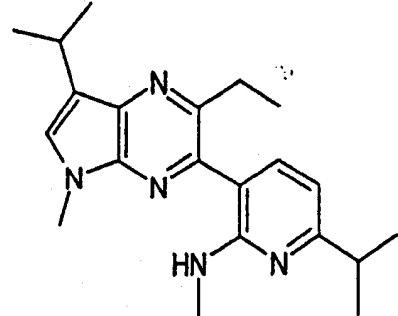
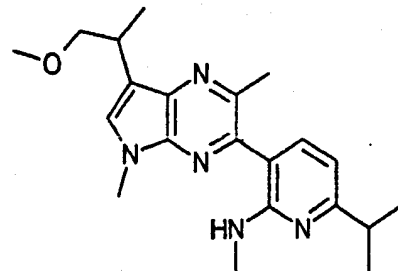
444		6-氯-1-((R)-1-氟-甲基-2-甲氧基-乙基)-5-(6-异丙基-2-甲基-吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	390.11	2.17
445		{5-氯-3-[1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基-胺	419.2	2.67
446		1-(R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-5-(6-异丙基-2-甲基-吡啶-3-基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	370.20	1.83
447		乙基-{3-[1-((R)-1-氟甲基-2-甲氧基-乙基)-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-胺	399.20	2.03
448		2-溴-7-(1-乙基-丙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶	472.30	

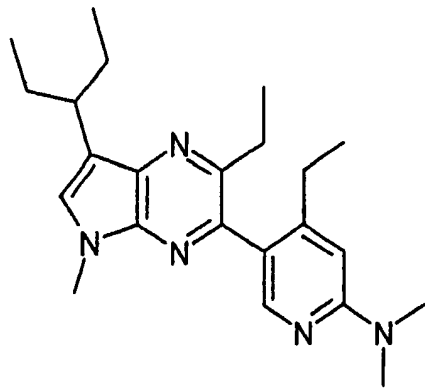
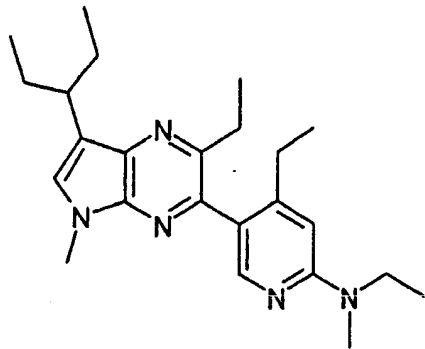
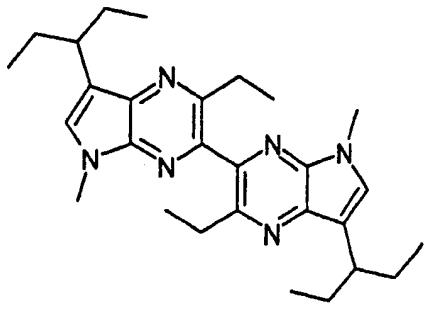
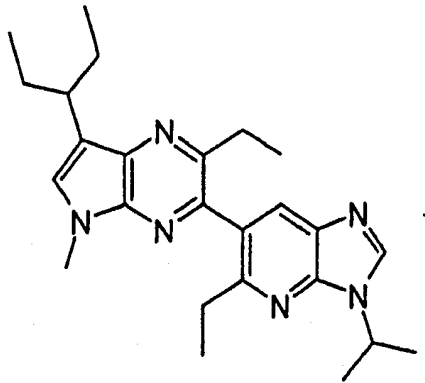
449		7-(1-乙基-丙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	394.3	
450		2-乙基-7-(1-乙基-丙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	422.5	
451		7-(1-乙基-丙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	408.5	
452		2-乙基-7-(1-乙基-丙基)-3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	381.2	
453		2-乙基-3-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-7-(1-乙基-丙基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	379.4	

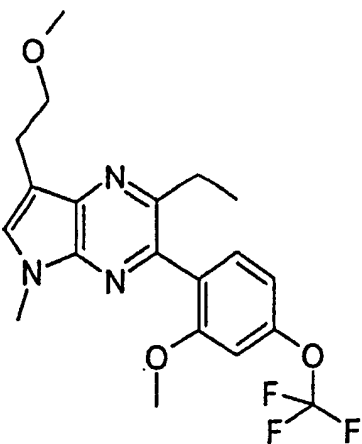
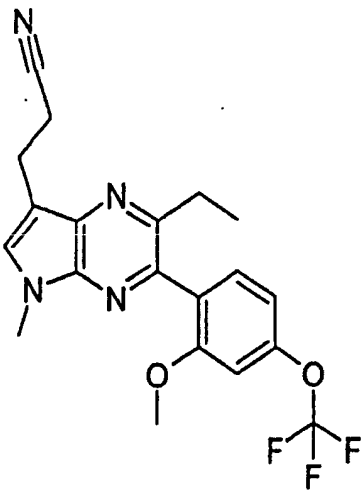
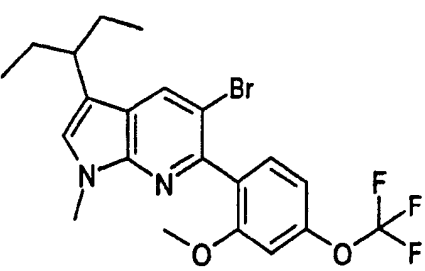
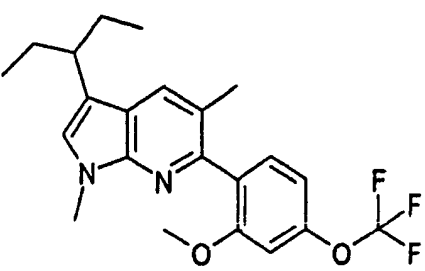
454		{3-[2-乙基-7-(1-乙基-丙基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-6-异丙基-吡啶-2-基}-甲基胺	380.5	
455		二乙基-{4-乙基-5-[2-乙基-7-(1-乙基-丙基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-吡啶-2-基}-胺	408.37	1.54
456		2-乙基-7-(1-乙基-丙基)-3-(3-异丙基-5-甲氧基-2,3-二氢-呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基	423.14	1.92
457		2-[3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-丙-1-醇	396.05	1.70
458		7-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基	410.03	1.77

459		2-[3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-丙酸甲酯	424.00	1.74
460		2-[3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-丙-1-醇	355.16	1.76
461		甲磺酸 2-[3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-丙酯	433.07	1.77
462		3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-7-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶	369.15	1.83
463		3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-2,5-二甲基-7-(1-甲基-2-吗啉-4-基-乙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶	424.13	1.53

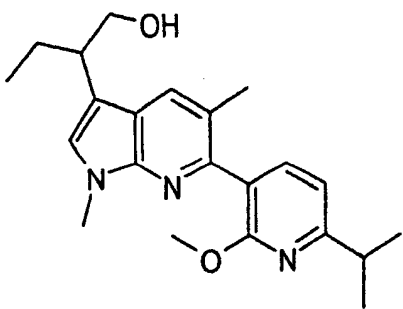
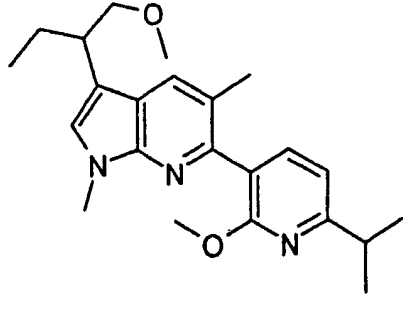
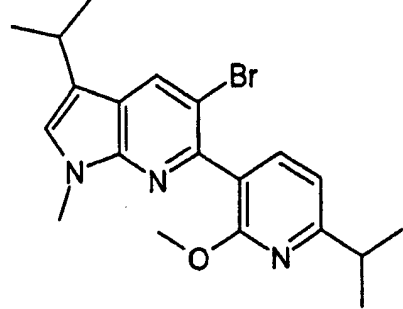
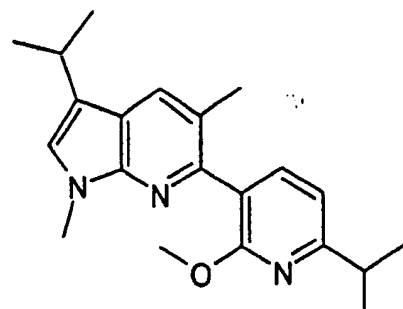
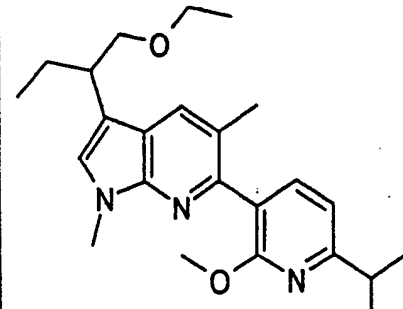
464		7-(4-异丁基-3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基)-1-丙醇	353.18	1.89
465		7-异丙基-3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶	339.19	1.87
466		2-[3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-1-丙醇	369.15	1.78
467		3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-7-(1-甲氧基-2-甲基-丙基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶	383.16	1.85
468		甲磺酸 2-[3-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-基]-丁酯	447.06	1.78

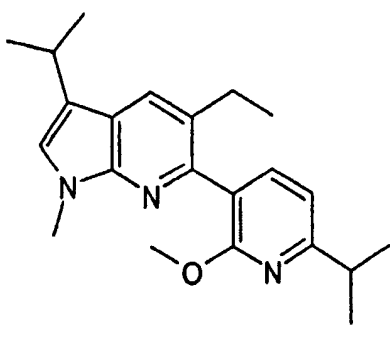
469		2-乙基-7-異丙基-3-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	353.18	1.92
470		3-(2-乙基-6-異丙基-吡啶-3-基)-7-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	367.18	1.36
471		2-乙基-3-(2-乙基-6-異丙基-吡啶-3-基)-7-異丙基-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	351.24	1.70
472		[3-(2-乙基-7-異丙基-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)-6-異丙基]-吡啶-2-基)-甲基-胺	352.21	1.50
473		{6-異丙基-3-[7-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-2,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]-吡啶-2-基}-甲基-胺	368.19	1.37

474		(4-乙基-5-[2-乙基-7-(1-乙基-丙基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-吡啶-2-基)-二甲基-胺	380.5	
475		乙基-(4-乙基-5-[2-乙基-7-(1-乙基-丙基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-吡啶-2-基)-甲基-胺	394.5	
476		2,2'-二乙基-7,7'-雙-(1-乙基-丙基)-5,5'-二甲基-5H, 5'H-[3,3']聯[吡咯并[2,3-b]吡啶基]	461.30	1.97
477		5-乙基-6-[2-乙基-7-(1-乙基-丙基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-3-異丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶	419.38	1.78

478		2-乙基-7-(2-甲氧基-乙基)-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪	410.06	
479		3-[2-乙基-3-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基]-丙腈	405.07	
480		5-溴-3-(1-乙基-丙基)-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶		
481		3-(1-乙基-丙基)-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-1,5-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	407.6	

482		5-氯-3-(1-乙基丙基)-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶		
483		3-(1-乙基丙基)-6-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-1,5-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	407.6	
484		3-(仲丁基)-6-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	352.5	
485		3-(仲丁基)-6-(2-乙基-6-异丙基-吡啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	350.5	
486		[3-(3-仲丁基-1,5-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-6-异丙基-吡啶-2-基]-甲基-胺	351.4	

487		2-[6-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-丁-1-醇	368.3	
488		6-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-3-(1-甲氧基甲基-丙基)-1,5-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	382.3	
489		5-溴-3-異丙基-6-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	402.5	
490		3-異丙基-6-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	338.3	
491		3-(1-乙氧基甲基-丙基)-6-(6-異丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1,5-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	396.5	

492		5-乙基-3-异丙基-6-(6-异丙基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	352.17	3.14
-----	---	--	--------	------

实例 51

CRF 受体结合活性分析法

如上已述,以下列分析法作为标准活体外 CRF 受体结合性分析法。

5 本发明化合物的医药用途是以下列 CRF1 受体活性说明。CRF 受体结合性是使用 Grigoriadis 与 De Souza (Methods in Neurosciences, Vol. 5,1991)所说明的分析法的修改版进行。取 IMR-32 人类神经胚细胞瘤细胞(一种天然表现 CRF1 受体的细胞株)于 IMR-32 培养基中生长,该培养基是由 EMEM w/伊尔氏(Earle's)BSS(JRH Biosciences, Cat# 51411)加

10 补充剂 2mM L-麸酰胺、10%牛胎血清、25mM HEPES(pH 7.2)、1mM 丙酮酸钠与非必需氨基酸(JRH Biosciences, Cat# 58572)所组成。使细胞生长至融合,分割 3 次(所有分割与收集过程均使用 NO-ZYME-- JRH Biosciences, Cat# 59226 进行)。细胞第一次分成 1:2,培养 3 天,及分成 1:3,最后培养 4 天,分成 1:5。细胞再培养 4 天后,以 5-溴-2'-脱氧尿

15 尿 (BrdU, Sigma, Cat# B9285)处理,使的分化。每 3-4 天使用 IMR-32 培养基 w/2.5uM BrdU 更换培养基,经 BrdU 处理 10 天后,收集细胞,以无钙且无镁的 PBS 洗涤。

制备含受体的膜时,取细胞于洗涤缓冲液(50mM Tris HCl、10 mM MgCl₂、2 mM EGTA, pH 7.4)中均质化,于 4℃与 48,000 xg 下离心 10

20 分钟。离心集结块再悬浮于洗涤缓冲液中,再进行 2 次均质化及离心步骤。

取膜集结块(含 CRF 受体)再悬浮于 50 mM Tris 缓冲液 pH 7.7(含 10 mM MgCl₂与 2 mM EDTA)中,于 48,000g 下离心 10 分钟。再洗涤膜一次,使用结合缓冲液(如上述 Tris 缓冲液,含 0.1% BSA、15 mM 杆

25 菌 与 0.01mg/ml 抑)调至最终浓度 1500μg/ml。进行结合性分析法

- 时,添加 100 μ l 膜制剂至 96 孔微管分析板中,孔中包含 100 μ l ^{125} I-CRF(SA 2200 Ci/mmol, 最终浓度 100 pM)与 50 μ l 试验化合物。结合性分析是于室温下进行 2 小时。分析板于 BRANDEL 96 孔细胞收集器上收集,取滤器于 Wallac 1205 BETAPLATE 液体闪烁计数器上,计算 γ -发射量。
- 5 使用 1 mM 冷 CRF 定义非专一性结合性。采用非线性曲线拟合程序 RS/1(BBN Software Products Corp., Cambridge, MA)计算 IC₅₀ 值。式 I 化合物的结合亲和性以 IC₅₀ 值表示,通常其范围在约 0.5 奈摩尔浓度至约 10 奈耳浓度之间。较佳式 I 化合物的 IC₅₀ 值为小于或等于 1.5 微摩尔浓度,更佳式 I 化合物的 IC₅₀ 值为小于 500 奈摩尔浓度,亦更佳式
- 10 I 化合物的 IC₅₀ 值为小于 100 奈摩尔浓度,最佳式 I 化合物的 IC₅₀ 值为小于 10 奈摩尔浓度。本分析法已测试实例 1 至 33 所示化合物,且发现其 IC₅₀ 值小于或等于 4 微摩尔浓度。

实例 52

- 15 本发明的以放射性标记的探针化合物的制备

采用包含至少一种为放射性同位素的原子的前驱物合成本发明化合物,以作为放射性-标记探针。放射性同位素最好选自碳(较佳为 ^{14} C)、氢(较佳为 ^{3} H)、硫(较佳为 ^{35} S)或碘(较佳为 ^{125} I)中的至少一种。此等放射性-标记探针可由专精于放射性-标记探针化合物合成的放射性同位素

20 素供货商轻易地合成。此等供货商包括 Amersham Corporation, Arlington Heights, IL; Cambridge Isotope Laboratories, Inc. Andover, MA; SRI International, Menlo Park, CA; Wizard Laboratories, West Sacramento, CA; ChemSyn Laboratories, Lexena, KS; American Radiolabeled Chemicals, Inc., St. Louis, MO; 与 Moravek Biochemicals

25 Inc., Brea, CA。

标记氙的探针化合物亦易利用催化反应制备,其可于氙化乙酸中进行铂所催化的交换作用、于氙化的三氟乙酸中进行酸催化的交换反应或使用氙气进行不均相所催化的交换作用。此等制法亦可由前述任一家供货商,采用本发明化合物为基质定做放射性标记物。此外,若

30 适当时,某些前驱物可与氙气进行氙-卤素交换作用,以氙气还原不饱和键、或使用氙硼化钠还原。

实例 53

受体自动放射照相术

受体自动放射照相术(受体图谱)是依 Kuhar 说明于最新医药学方法(Current Protocols in Pharmacology)(1998) John Wiley & Sons, New York,中第 8.1.1 至 8.1.9 节的方法,采用标记放射性的前述实例所制备的本发明化合物于活体外进行。

实例 54

10 本发明较佳化合物的其它方面

本发明最佳化合物适用于治疗人类患者的医药用途。因此,此等较佳化合物无毒性。其单一或多重剂量没有急性或长期毒性、致突变性(例如:由细菌逆突变分析法,如 Ames 试验法测定)、畸胎形成性、肿瘤形成性,等等,且当给与医疗有效剂量时,很少引发不良副作用。

15 较佳者,此等较佳本发明化合物在某些投药剂量下(亦即非经肠式或较佳为经口投药时,可于活体内浓度下产生医疗效果的剂量或较佳剂量为 10、50、100、150 或 200 mg/kg)不会延长心脏 QT 间隔(亦即由心电图测定例如天竺鼠、迷你猪或狗)。当每天投药长达 5 天或较佳为 10 天时,此等较佳化合物的此等剂量亦不会使实验室啮齿类(例如:小白鼠或大老鼠)的肝肿大至肝对体重比例提高超过对照组的 100%以上的程度,较佳为不超过 75%,更佳为不超过 50%。另一方面,此等较佳化合物的此等剂量亦最好不会使狗或其它非啮齿类哺乳动物的肝肿大至肝对体重比例提高超过对照组的 50%以上的程度,较佳为不超过 25%,更佳为不超过 10%。

25 另一方面,此等较佳化合物的此等剂量亦较佳不会于活体内促进肝细胞释出肝酵素(例如:ALT、LDH 或 AST)。此等剂量较佳不会使实验室啮齿类的血清中此等酵素浓度提高至超过相应未处理对照组的 100%以上,较佳为不超过 75%,更佳为不超过 50%。同样地,(培养基中或其它于活体外与细胞接触及培养的溶液中)在至少等于活体内医疗浓度的 2 倍,较佳为 5 倍下,最佳为 10 倍浓度下,不会使肝细胞于活体外释出任何此等肝酵素至培养基中的浓度超过未处理细胞的培养基

30

中所出现的底线值。

由于不期望的受体活化作用或拮抗作用经常引起副作用，因此较佳本发明化合物在其受体调节效应上具有高度选择性。此表示该等化合物不会与某些其它受体(CRF 以外的受体)以高度亲和性结合，反而对此等其它受体的结合、活化或抑制其活性的亲和性常数超过 100 奈摩尔浓度，较佳为超过 1 微摩尔浓度，更佳为超过 10 微摩尔浓度，最佳为超过 100 微摩尔浓度。此等受体最好选自：离子信道受体，包括钠离子通道受体、神经递质受体，如： α -与 β -肾上腺素激导性受体、蕈毒碱型受体(特定言之 m1、m2 与 m3 受体)、多巴胺受体与新陈代谢性
5 羧胺酸受体；亦包括组织胺受体与细胞素受体，例如间白素受体，特定言之 IL-8 受体。该等较佳化合物不会以高度亲和性与之结合的其它受体族群亦包括 GABA_A 受体、生物活性 受体(包括 NPY 与 VIP 受体)、神经激 受体、舒缓激 受体(例如：BK1 受体与 BK2 受体)与激素受体(包括促甲状腺素释放激素受体与黑色素细胞集中激素受体)。

15

实例 55

缺乏钠离子通道活性

本发明较佳化合物没有作为钠离子通道阻断剂的活性。钠通道活性可采用标准活体外钠通道结合性分析法测定，如 Brown 等人(J. Neurosci. 1986, 265, 17995-18004)说明的分析法。本发明较佳化合物在
20 4 μ M 浓度下时，对钠通道专一性配位体结合性的抑制作用低于 15%，更佳为低于 10%。所采用的钠通道专一性配位体可为加标记的蛙毒素、河豚毒素或石房蛤毒素。此等分析法包括上述 Brown 说明的分析法，是由 CEREP 公司, Inc., Redmond, WA 代劳。

或者，钠离子通道活性可于活体内，以抗癫痫活性分析法测定。化合物的抗癫痫活性可用超大电击模型(supra maximal electro shock model)中化合物抑制后肢伸直的能力来测定。取雄性 Han Wistar 大老鼠(150-200mg)，在试验前 2 小时，经 i.p.给药含 1 至 20 mg 试验化合物的 0.25% 甲基纤维素悬浮液。在即将试验前目视观察运动失调的情形。
30 采用心房电极并施加 200mA 的电流历时 200 毫秒，观察出现或不出现后肢伸直的情形。本发明的较佳化合物未显示显著的抗癫痫活性，

以统计显著性的标准参数分析法如史都登氏 T 试验(student's T test)测量时, 该结果的显著性: $p < 0.1$ 或以 $p < 0.05$ 为更佳。

实例 56

5 微粒体的活体外半衰期

化合物半衰期($t_{1/2}$ 值)可利用下列标准肝微粒体半衰期分析法测定。人类肝微粒体是得自 XenoTech LLC, 3800 Cambridge St. Kansas's City, Kansas, 66103(目录 # H0610)。此等肝微粒体亦可得自 In Vitro Technologies, 1450 South Rolling Road, Baltimore, MD 21227, 或来自
10 Tissue Transformation Technologies, Edison Corporate Center, 175 May Street, Suite 600, Edison, NJ 08837。依下列方法进行反应:

试剂:

磷酸盐缓冲液: 19 mL 0.1M NaH_2PO_4 , 81 mL 0.1M Na_2HPO_4 , 以 H_3PO_4 调至 pH 7.4。

15 辅因子混合物: 16.2 mg NADP, 45.4 mg 葡萄糖-6-磷酸, 含于 4 mL 100 mM MgCl_2 中。

葡萄糖-6-磷酸脱氢 : 取 214.3 μL 葡萄糖-6-磷酸脱氢 悬浮液 (Boehringer-Manheim 目录编号 0737224, 经销商 Roche Molecular Biochemicals, 9115 Hague Road, P.O. Box 50414, Indianapolis, IN 46250)
20 于 1285.7 μL 蒸馏水中稀释。

起始物反应混合物: 3mL 辅因子混合物, 1.2 mL 葡萄糖-6-磷酸脱氢 。
反应:

准备 6 项试验反应, 各包含 25 μL 微粒体、5 μL 的 100 μM 试验化合物溶液与 399 μL 的 0.1M 磷酸盐缓冲液。第 7 项反应作为阳性对照组, 其中包含 25 μL 微粒体、399 μL 的 0.1M 磷酸盐缓冲液与 5 μL 的 100 μM 具有已知代谢性质的化合物溶液(例如: DIAZEPAM 或 CLOZEPINE)。反应于 39°C 下预培养 10 分钟。添加 71 μL 起始物反应混合物至 6 项试验反应中的 5 项及加至阳性对照组中, 添加 71 μL 100 mM MgCl_2 至第 6 项反应中, 作为阴性对照组。于各时间点(0、1、3、5 与 10 分钟)吸取
30 75 μL 各反应混合物加至 96 孔深孔分析板中, 孔中包含 75 μL 冰冷乙腈。取样涡转, 于 3500 rpm 下离心 10 分钟(Sorval T 6000D 离心机, H1000B

转子)。各反应取出 75 μ 上澄液移至每孔含 150 μ l 的 0.5 μ M 具有已知 LCMS 图形的化合物溶液(内标准)的 96 孔分析板中。进行各样本的 LCMS 分析法, 由 AUC 测得未代谢的试验化合物量, 由化合物浓度与时间作图, 外插得到试验化合物的 $t_{1/2}$ 值。

- 5 本发明较佳化合物的活体外 $t_{1/2}$ 值超过 10 分钟, 低于 4 小时。本发明最佳化合物于人类肝微粒体中的活体外 $t_{1/2}$ 值在 30 分钟至 1 小时之间。

实例 57

10 MDCK 毒性分析法

造成细胞毒性的化合物会于下列分析法中, 降低 Madin Darby 犬肾脏(MDCK)细胞的 ATP 产量。

- 取 MDCK 细胞, ATCC 编号 CCL-34(美国菌种收集处(American Type Cultur Collection, Manassas, VA))依据 ATCC 生产资料手册的指示,
15 维持在无菌条件下。亦可采用 PACKARD,(Meriden, CT) ATP-LITE-M 发光 ATP 检测套组, 产品编号 6016941, 测定 MDCK 细胞的 ATP 产量。

- 分析之前, 吸取 1 μ l 试验化合物或对照组样本加至 PACKARD(Meriden, CT)透明底板的 96 孔分析板中。试验化合物与对照组样本均于 DMSO 中稀释, 使分析法的最终浓度为 10 微摩尔浓度、
20 100 微摩尔浓度或 200 微摩尔浓度。对照组样本为药物或其它已知其毒性的化合物。

- 取融合的 MDCK 细胞经胰蛋白 处理, 收集, 以温热 (37 $^{\circ}$ C)VITACELL 伊格氏(Eagle)最基本培养基(ATCC 编号# 30-2003)稀释至 0.1×10^6 个细胞/毫升的浓度。吸取 100 μ l 含于培养基中的细胞加至
25 各 96 孔培养板中除了 5 个以外的其它各孔中。吸取无细胞的温热培养基(100 μ l)加至各分析板中其余 5 个孔中, 作为标准曲线对照组孔。此等孔中不添加细胞, 用于测定标准曲线。分析板随后在规律振荡下, 于 37 $^{\circ}$ C 与 95% O₂、5%CO₂ 下培养 2 小时。培养后, 每孔添加 50 μ l 哺乳动物细胞溶胞液, 孔上加盖 PACKARD TOPSEAL 贴纸, 分析板于适当振荡器上, 在约 700 rpm 下振荡 2 分钟。
30 培养期间, 使 PACKARD ATP LITE-M 试剂平衡至室温。一旦平

- 衡后, 使冷冻干燥的基质溶液于 5.5 ml 基质缓冲液(来自套组)中再组成。冷冻干燥的 ATP 标准溶液于去离子水中再组成, 产生 10mM 母液。5 个对照组孔中, 各添加 10 μ l 经一系列稀释的 PACKARD 标准物至 5 个标准曲线对照组孔中, 使各连续孔中最终浓度为 200nM、100nM、
- 5 50nM、25nM 与 12.5nM。

- 在所有孔中添加 PACKARD 基质溶液(50 μ l)。孔上加盖 PACKARD TOPSEAL 贴纸, 分析板于适当振荡器上, 于约 700rpm 下振荡 2 分钟。在各分析板底部贴上白色 PACKARD 贴纸, 在分析板上裹上锡箔纸遮光, 置于暗处 10 分钟。然后于 22 $^{\circ}$ C 下, 使用发光计数器, 例如 PACKARD
- 10 TOPCOUNT 微分析板闪烁计数器与发光计数器或 TECAN SPECTRAFLUOR PLUS, 测定发光度。

- 由各试验药物浓度下的发光度数值与该浓度自标准曲线所计算得到的数值比较。当试验化合物的使用浓度为 10 微摩尔浓度(μ M)时, 较佳试验化合物的发光度数值为标准物的 80%或以上, 或较佳为标准物的
- 15 的 90%或以上。当试验化合物的使用浓度为 100 μ M 时, 较佳试验化合物的发光度数值为标准物的 50%或以上, 或更佳为标准物的 80%或以上。