



(21) 申请号 202110187194.0

CN 109912606 A, 2019.06.21

(22) 申请日 2021.02.18

CN 111362880 A, 2020.07.03

US 2018125826 A1, 2018.05.10

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 112939986 A

Qinghe Gao et al..Aerobic α , β -C

(sp³)-H Bond Difunctionalization and C-N

Bond Cleavage of Triethylamine:

Difunctional Ammonium Iodide Enabling the

Regioselective Synthesis of 4-

Arylpyrimido[1,2-b]indazoles.《Org.

Lett.》.2019,第21卷第6074-6078页.

Qinghe Gao et al..Vinylolation of α -

Aminoazoles with Triethylamine: A General

Strategy to Construct Azolo[1,5-a]

pyrimidines with a Nonsubstituted

Ethylidene Fragment.《Org. Lett.》.2021,第

23卷第2664-2669页.

李欢欢 等.真菌来源的苯酞类活性天然产

物的全合成进展.《新乡医学院学报》.2015,第32

卷(第05期),第461-465、469页.

审查员 董静楠

(43) 申请公布日 2021.06.11

(73) 专利权人 新乡医学院

地址 453003 河南省新乡市红旗区金穗大

道601号新乡医学院

(72) 发明人 高庆贺 孙堂强 吕洁丽 段迎超

房立真 宋宇 吴曼曼 孙振华

李莹莹

(74) 专利代理机构 北京东方盛凡知识产权代理

有限公司 11562

专利代理师 程小芳

(51) Int.Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 111542515 A, 2020.08.14

权利要求书2页 说明书16页

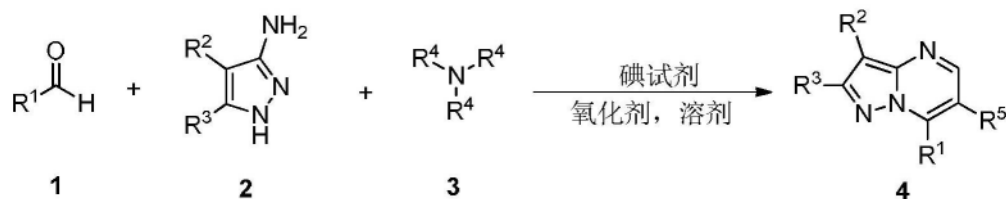
(54) 发明名称

一种吡唑并嘧啶类化合物的合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种吡唑并嘧啶类化合物的合成方法,属于有机合成技术领域。本发明的技术方案要点为:将醛类化合物、3-氨基吡唑类化合物和三级脂肪胺类化合物溶于溶剂中,再加入碘试剂和氧化剂,然后于110-130℃反应制得目标产物吡唑并嘧啶类化合物。本发明合成过程简单高效,通过无过渡金属催化的一锅串联反应一步直接制得吡唑并嘧啶类化合物,合成过程操作方便,原料简单,反应条件温和,底物适用范围广,同时以三乙胺为原料极大地降低了生产成本。

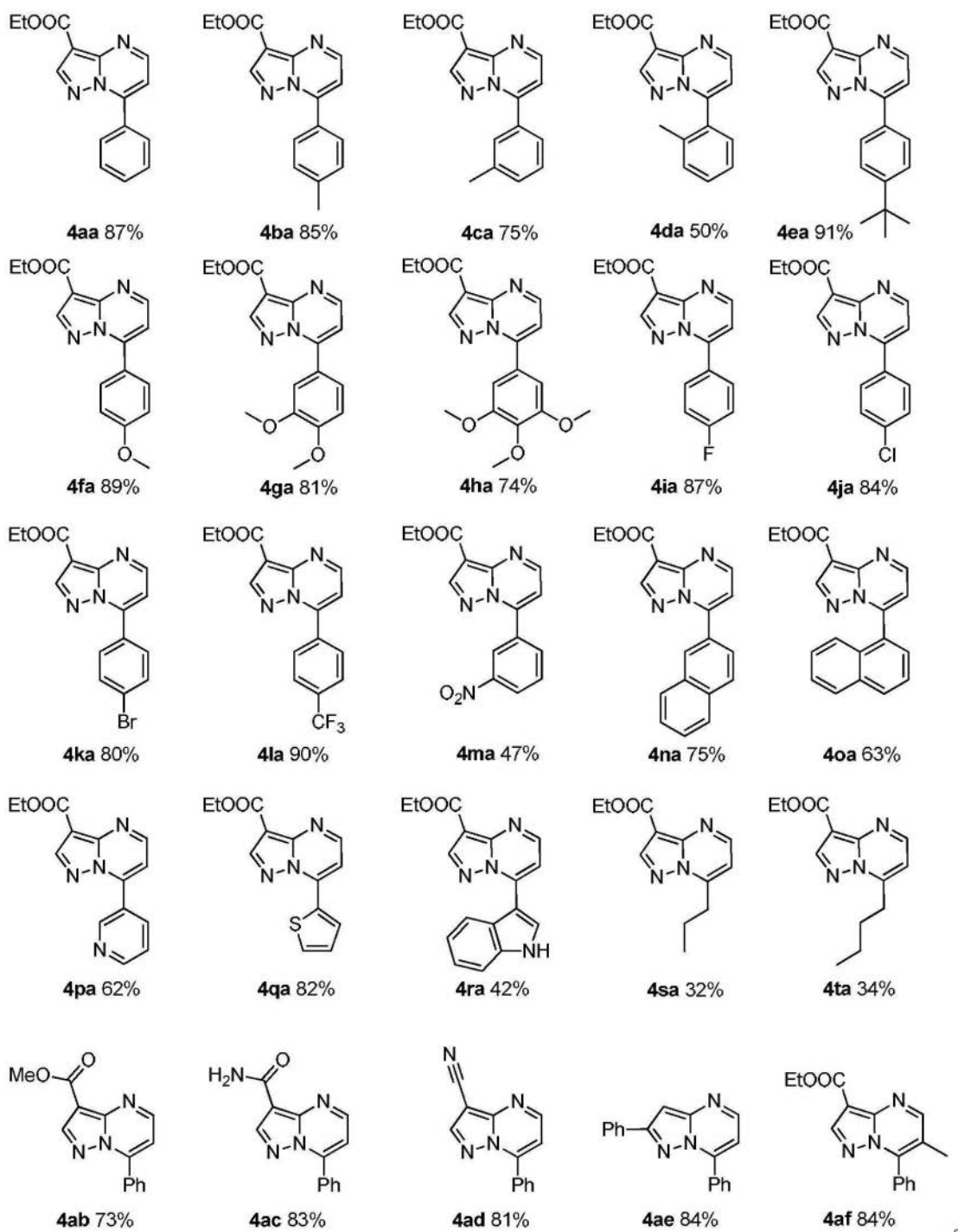
1. 一种吡唑并嘧啶类化合物的合成方法, 其特征在于具体步骤为: 将醛类化合物1、3-氨基吡唑类化合物2和三级脂肪胺类化合物3溶于溶剂中, 再加入碘试剂和氧化剂, 然后于110-130℃反应制得目标产物吡唑并嘧啶类化合物4, 该合成方法中的反应方程式为:



其中 R^1 为苯基、取代苯基、2-萘基、1-萘基、吡啶基、噻吩基、吡咯基、正丙基或正丁基, 该取代苯基为3,4-二甲氧基苯基、3,4,5-三甲氧基苯基或一元取代苯基, 一元取代苯基苯环上的取代基为甲基、叔丁基、甲氧基、氟、氯、溴、三氟甲基或硝基, R^2 为氢、乙酯基、甲酯基、甲酰胺基或氰基, R^3 为氢或苯基, R^4 为乙基或正丙基, R^5 为氢或甲基, 碘试剂为碘化铵、N-碘代丁二酰亚胺、单质碘或四丁基碘化铵, 氧化剂为二叔丁基过氧化物或过氧化二异丙苯, 溶剂为甲苯、氯苯、1,4-二氧六环、乙腈或四氢呋喃。

2. 根据权利要求1所述的吡唑并嘧啶类化合物的合成方法, 其特征在于: 所述醛类化合物1、3-氨基吡唑类化合物2、三级脂肪胺类化合物3、碘试剂与氧化剂的投料摩尔比为1:1:2:1:3, 所述醛类化合物1与溶剂的投料配比为1mmol:4mL。

3. 根据权利要求1所述的吡唑并嘧啶类化合物的合成方法, 其特征在于: 所述吡唑并嘧啶类化合物为下列化合物之一:



一种吡唑并嘧啶类化合物的合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于有机合成技术领域,具体涉及一种吡唑并嘧啶类化合物的合成方法。

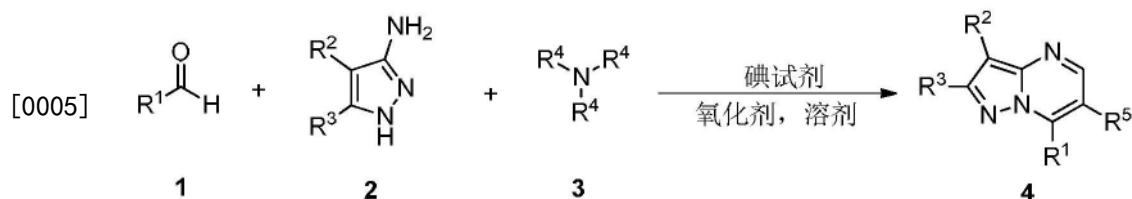
背景技术

[0002] 研究表明,吡唑并嘧啶是一类重要的5并6稠杂环化合物,其衍生物具有多种生物活性,例如,丙型肝炎病毒抑制剂、5-羟色胺受体拮抗剂、激酶抑制剂、PET肿瘤显像剂、淀粉样蛋白β-肽1-42聚集抑制剂、COX-2抑制剂、抗肿瘤、抗菌、抗癫痫、抗抑郁和抗焦虑作用,在生物和医药等领域具有重要的应用价值。而目前相关文献中报道的吡唑并嘧啶类化合物的合成方法主要依赖于3-氨基吡唑与1,3-双亲电试剂的缩合反应,其中常用的1,3-双亲电试剂包括β-二羰基化合物、β-烯胺酮、β-卤代酮、β-羰基腈、β-卤代烯酮、1,2-丙二烯酮、α,β-不饱和羰基化合物。虽然这些方法通常是可靠的,但其中很多都涉及到苛刻的反应条件,较长的反应时间、繁琐的后处理和产率低等缺点,这在很大程度上限制了该类合成方法在实际生产中的应用。因此,研究并开发以廉价且安全的试剂为原料、经由简便的操作步骤来合成吡唑并嘧啶类化合物,不仅具有一定的理论意义,而且具有重要的应用价值。

发明内容

[0003] 本发明解决的技术问题是提供了一种吡唑并嘧啶类化合物的合成方法,该方法从简单的原料出发,通过一锅串联反应一步制得吡唑并嘧啶类化合物,合成过程操作方便,反应条件温和,底物适用范围广,适合于工业化生产。

[0004] 本发明为解决上述技术问题采用如下技术方案,一种吡唑并嘧啶类化合物的合成方法,其特征在于具体步骤为:将醛类化合物1、3-氨基吡唑类化合物2和三级脂肪胺类化合物3溶于溶剂中,再加入碘试剂和氧化剂,然后于110-130℃反应制得目标产物吡唑并嘧啶类化合物4,该合成方法中的反应方程式为:



[0006] 其中R¹为苯基、取代苯基、2-萘基、1-萘基、吡啶基、噻吩基、吡咯基、正丙基或正丁基,该取代苯基为3,4-二甲氧基苯基、3,4,5-三甲氧基苯基或一元取代苯基,一元取代苯基苯环上的取代基为甲基、叔丁基、甲氧基、氟、氯、溴、三氟甲基或硝基,R²为氢、乙酯基、甲酯基、甲酰胺基或氰基,R³为氢或苯基,R⁴为乙基或正丙基,R⁵为氢或甲基,碘试剂为碘化铵、N-碘代丁二酰亚胺(NIS)、单质碘或四丁基碘化铵,氧化剂为二叔丁基过氧化物(DTBP)或过氧化二异丙苯(DCP),溶剂为甲苯、氯苯、1,4-二氧六环、乙腈或四氢呋喃(THF)。

[0007] 进一步优选,所述醛类化合物1、3-氨基吡唑类化合物2、三级脂肪胺类化合物3、碘试剂与氧化剂的投料摩尔比为1:1:2:1:3,所述醛类化合物1与溶剂的投料配比为1mmol:4mL。

Chemical structures of compounds 4aa through 4ja, showing various substituents on the phenyl ring of the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core.

4aa 87%

4ba 85%

4ca 75%

4da 50%

4ea 91%

4fa 89%

4ga 81%

4ha 74%

4ia 87%

4ja 84%

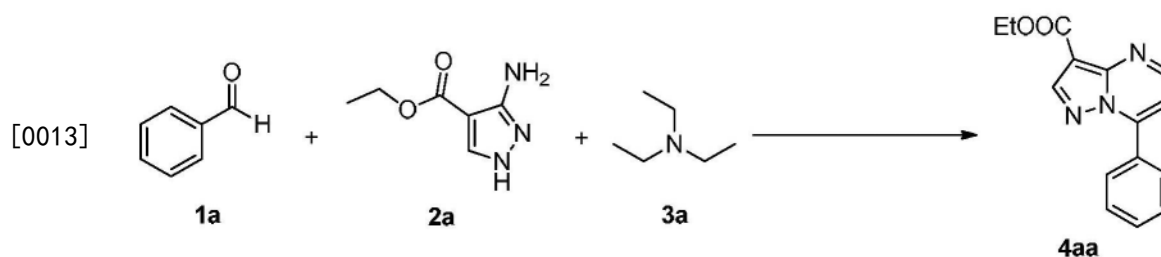
Chemical structures of 10 pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives and their yields:

- 4ka** 80%: CCOC(=O)c1nc2ccccc2n1-c3ccccc3Br
- 4la** 90%: CCOC(=O)c1nc2ccccc2n1-c3ccccc3C(F)(F)F
- 4ma** 47%: CCOC(=O)c1nc2ccccc2n1-c3ccccc3[N+](=O)[O-]
- 4na** 75%: CCOC(=O)c1nc2ccccc2n1-c3ccc4ccccc4c3
- 4oa** 63%: CCOC(=O)c1nc2ccccc2n1-c3ccc4ccccc4c3
- 4pa** 62%: CCOC(=O)c1nc2ccccc2n1-c3ccncc3
- 4qa** 82%: CCOC(=O)c1nc2ccccc2n1-c3ccsc3
- 4ra** 42%: CCOC(=O)c1nc2ccccc2n1-c3c[nH]c4ccccc34
- 4sa** 32%: CCOC(=O)c1nc2ccccc2n1-CCCC
- 4ta** 34%: CCOC(=O)c1nc2ccccc2n1-CCCC
- 4ab** 73%: COC(=O)c1nc2ccccc2n1-c3ccccc3
- 4ac** 83%: NC(=O)c1nc2ccccc2n1-c3ccccc3
- 4ad** 81%: N#Cc1nc2ccccc2n1-c3ccccc3
- 4ae** 84%: c1ccc2nc3ccccc3n2-c4ccccc4
- 4af** 84%: CCOC(=O)c1nc2ccccc2n1-c3ccccc3

5

明的范围。

[0012] 实施例1



[0014] 在35mL密封管中加入苯甲醛1a (53mg, 0.5mmol)、3-氨基吡唑-4-甲酸乙酯2a (77.6mg, 0.5mmol)、三乙胺3a (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=5/1, v/v) 得到黄色固体产物4aa (116mg, 87%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.71 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.02-7.80 (m, 2H), 7.59-7.40 (m, 3H), 6.99 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.37 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.34 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162.4, 152.2, 148.7, 147.8, 147.2, 131.4, 130.0, 129.3, 128.6, 108.9, 102.9, 60.2, 14.4; HRMS (ESI): m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{NaO}_2$: 290.0900; found: 290.0899。

[0015] 实施例2

[0016] 在35mL密封管中加入1a (53mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、N-碘代丁二酰亚胺 (112.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和氯苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=5/1, v/v) 得到目标产物4aa (92mg, 69%)。

[0017] 实施例3

[0018] 在35mL密封管中加入1a (53mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、单质碘 (127mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和氯苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=5/1, v/v) 得到目标产物4aa (93.4mg, 70%)。

[0019] 实施例4

[0020] 在35mL密封管中加入1a (53mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、四丁基碘化铵 (184.7mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和氯苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=5/1, v/v) 得到目标产物4aa (98.8mg, 74%)。

[0021] 实施例5

[0022] 在35mL密封管中加入1a (53mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg,

1mmol)、碘化铵(72.5mg, 0.5mmol)、过氧化二异丙苯(405mg, 1.5mmol)和氯苯(2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离(石油醚/乙酸乙酯=5/1, v/v)得到目标产物4aa(108mg, 81%)。

[0023] 实施例6

[0024] 在35mL密封管中加入1a(53mg, 0.5mmol)、2a(77.6mg, 0.5mmol)、3a(101mg, 1mmol)、碘化铵(72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物(219mg, 1.5mmol)和氯苯(2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离(石油醚/乙酸乙酯=5/1, v/v)得到目标产物4aa(110.8mg, 83%)。

[0025] 实施例7

[0026] 在35mL密封管中加入1a(53mg, 0.5mmol)、2a(77.6mg, 0.5mmol)、3a(101mg, 1mmol)、碘化铵(72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物(219mg, 1.5mmol)和1,4-二氧六环(2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离(石油醚/乙酸乙酯=5/1, v/v)得到目标产物4aa(82.8mg, 62%)。

[0027] 实施例8

[0028] 在35mL密封管中加入1a(53mg, 0.5mmol)、2a(77.6mg, 0.5mmol)、3a(101mg, 1mmol)、碘化铵(72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物(219mg, 1.5mmol)和乙腈(2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离(石油醚/乙酸乙酯=5/1, v/v)得到目标产物4aa(84mg, 63%)。

[0029] 实施例9

[0030] 在35mL密封管中加入1a(53mg, 0.5mmol)、2a(77.6mg, 0.5mmol)、3a(101mg, 1mmol)、碘化铵(72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物(219mg, 1.5mmol)和四氢呋喃(2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离(石油醚/乙酸乙酯=5/1, v/v)得到目标产物4aa(76mg, 57%)。

[0031] 实施例10

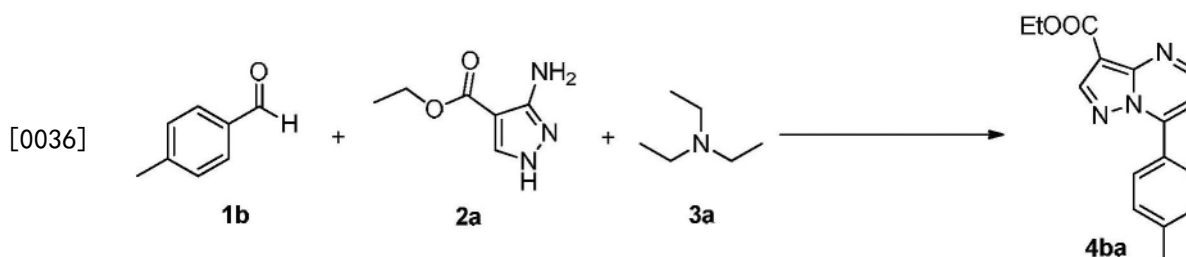
[0032] 在35mL密封管中加入1a(53mg, 0.5mmol)、2a(77.6mg, 0.5mmol)、3a(101mg, 1mmol)、碘化铵(72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物(219mg, 1.5mmol)和四氢呋喃(2mL), 然后置于120℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离(石油醚/乙酸乙酯=5/1, v/v)得到目标产物4aa(101.5mg, 76%)。

[0033] 实施例11

[0034] 在35mL密封管中加入1a(53mg, 0.5mmol)、2a(77.6mg, 0.5mmol)、3a(101mg, 1mmol)、碘化铵(72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物(219mg, 1.5mmol)和四氢呋喃(2mL), 然后置于110℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤,

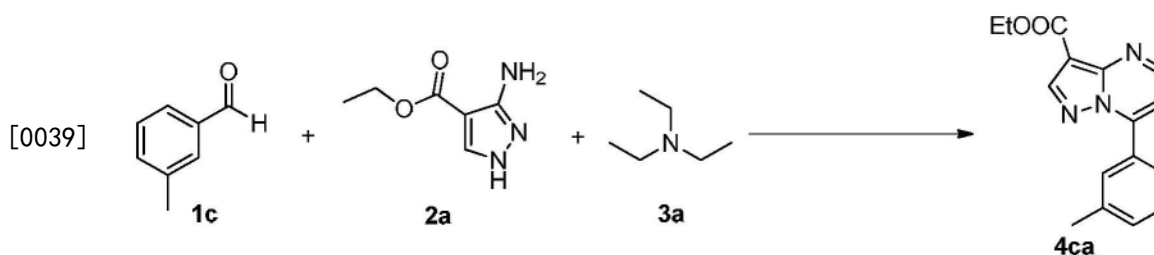
旋干,过硅胶柱分离(石油醚/乙酸乙酯=5/1,v/v)得到目标产物4aa(82.8mg,62%)。

[0035] 实施例12



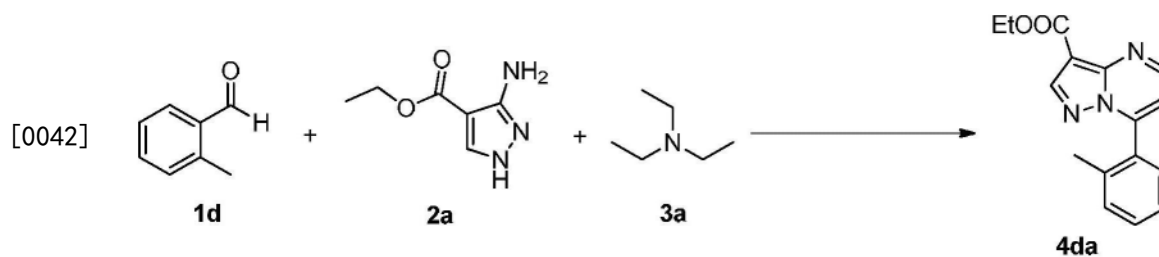
[0037] 在35mL密封管中加入1b(60mg,0.5mmol)、2a(77.6mg,0.5mmol)、3a(101mg,1mmol)、碘化铵(72.5mg,0.5mmol)、二叔丁基过氧化物(219mg,1.5mmol)和甲苯(2mL),然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取(50mL×3),之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,旋干,过硅胶柱分离(石油醚/乙酸乙酯=5/1,v/v)得到目标产物4ba(119.4mg,85%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.78(d, $J=4.4\text{Hz}$,1H),8.60(s,1H),7.91(d, $J=8.0\text{Hz}$,2H),7.38(d, $J=8.0\text{Hz}$,2H),7.07(d, $J=4.4\text{Hz}$,1H),4.46(q, $J=7.2\text{Hz}$,2H),2.46(s,3H),1.43(t, $J=7.0\text{Hz}$,3H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162.4,152.1,148.8,147.8,147.1,142.0,129.3,129.2,127.1,108.6,102.8,60.1,21.4,14.4;HRMS(ESI): m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$:282.1237;found:282.1236。

[0038] 实施例13



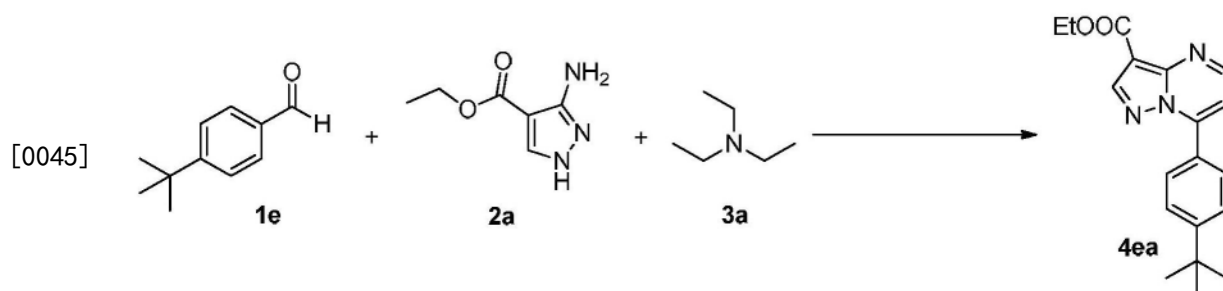
[0040] 在35mL密封管中加入1c(60mg,0.5mmol)、2a(77.6mg,0.5mmol)、3a(101mg,1mmol)、碘化铵(72.5mg,0.5mmol)、二叔丁基过氧化物(219mg,1.5mmol)和甲苯(2mL),然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取(50mL×3),之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,旋干,过硅胶柱分离(石油醚/乙酸乙酯=5/1,v/v)得到目标产物4ca(105.4mg,75%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.72(d, $J=4.4\text{Hz}$,1H),8.52(s,1H),7.70(s,2H),7.39(t, $J=8.0\text{Hz}$,1H),7.32(d, $J=7.6\text{Hz}$,1H),6.98(d, $J=4.4\text{Hz}$,1H),4.38(q, $J=7.2\text{Hz}$,2H),2.39(s,3H),1.35(t, $J=7.0\text{Hz}$,3H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162.5,152.2,148.8,148.1,147.3,138.6,132.3,130.1,129.8,128.6,126.5,109.0,103.0,60.3,21.4,14.5;HRMS(ESI): m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$:282.1237;found:282.1239。

[0041] 实施例14



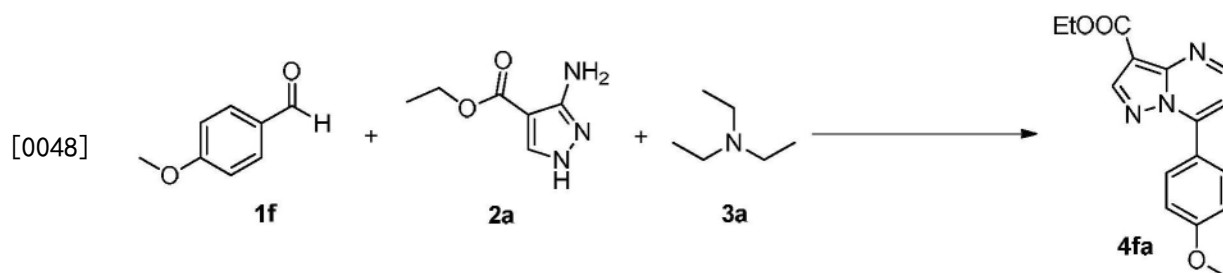
[0043] 在35mL密封管中加入1d (60mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=3/1, v/v) 得到目标产物4da (70.3mg, 50%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.84 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.44-7.33 (m, 3H), 6.96 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 4.47 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162.5, 152.1, 148.9, 148.3, 147.7, 137.1, 130.9, 130.7, 130.4, 129.2, 126.2, 110.3, 103.2, 60.4, 19.6, 14.6; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$: 282.1237; found: 282.1236。

[0044] 实施例15



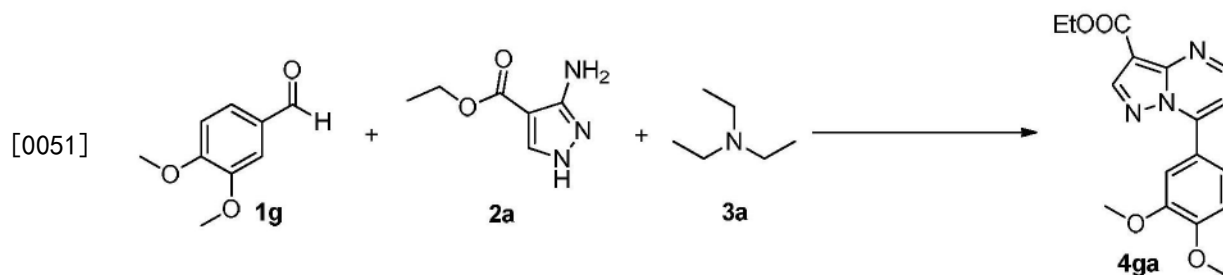
[0046] 在35mL密封管中加入1e (81mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=3/1, v/v) 得到目标产物4ea (147mg, 91%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.80 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.09 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.47 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.44 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.38 (s, 9H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162.4, 155.0, 152.2, 148.8, 147.9, 147.2, 129.1, 127.1, 125.7, 108.7, 102.8, 60.2, 34.9, 31.0, 14.4; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$: 324.1707; found: 324.1705。

[0047] 实施例16



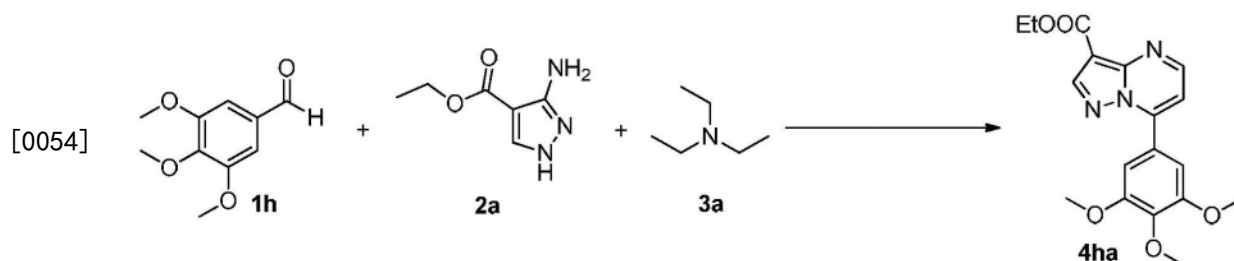
[0049] 在35mL密封管中加入1f (68mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=5/1, v/v) 得到目标产物4fa (132.2mg, 89%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.76 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.13-7.03 (m, 3H), 4.46 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162.4, 162.0, 152.0, 148.9, 147.4, 147.0, 131.1, 122.0, 114.0, 108.1, 102.6, 60.1, 55.3, 14.4; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$: 298.1186; found: 298.1189。

[0050] 实施例17



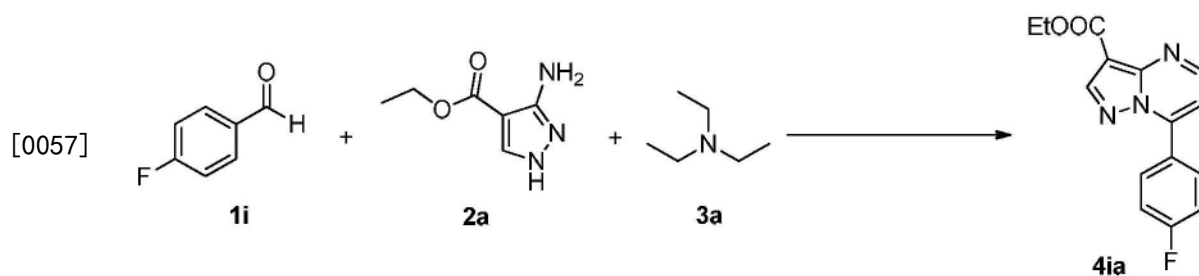
[0052] 在35mL密封管中加入1g (83mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=1/1, v/v) 得到目标产物4ga (132.4mg, 81%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.78 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.10 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.47 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162.5, 152.1, 151.7, 149.0, 148.7, 147.6, 147.2, 123.1, 122.3, 112.3, 110.9, 108.3, 102.7, 60.2, 56.0 (0), 55.9 (6), 14.5; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$: 328.1292; found: 328.1292。

[0053] 实施例18



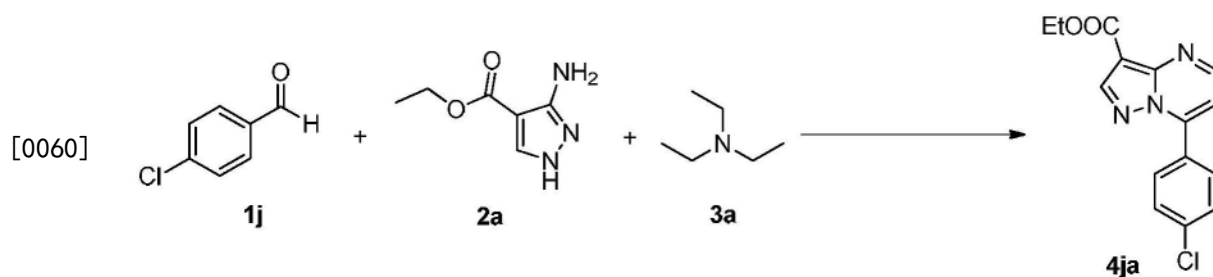
[0055] 在35mL密封管中加入1h (98mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=2/1, v/v) 得到目标产物4ha (132.1mg, 74%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.71 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.02 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.38 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 1.35 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162.4, 153.2, 152.1, 148.9, 147.6, 147.3, 140.7, 125.0, 108.8, 106.9, 102.9, 60.8, 60.2, 56.2, 14.4; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5$: 358.1397; found: 358.1399。

[0056] 实施例19



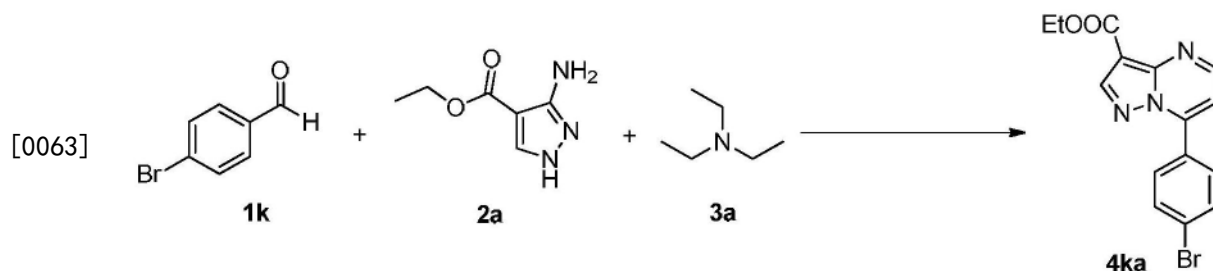
[0058] 在35mL密封管中加入1i (62mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=5/1, v/v) 得到目标产物4ia (124mg, 87%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.82 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.13-8.02 (m, 2H), 7.29 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.08 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.47 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.44 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 165.7, 163.1, 162.4, 152.2, 148.8, 147.3, 146.8, 131.8, 131.7, 126.2, 126.1, 116.1, 115.9, 108.8, 103.2, 60.4, 14.5; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FN}_3\text{O}_2$: 286.0986; found: 286.0988。

[0059] 实施例20



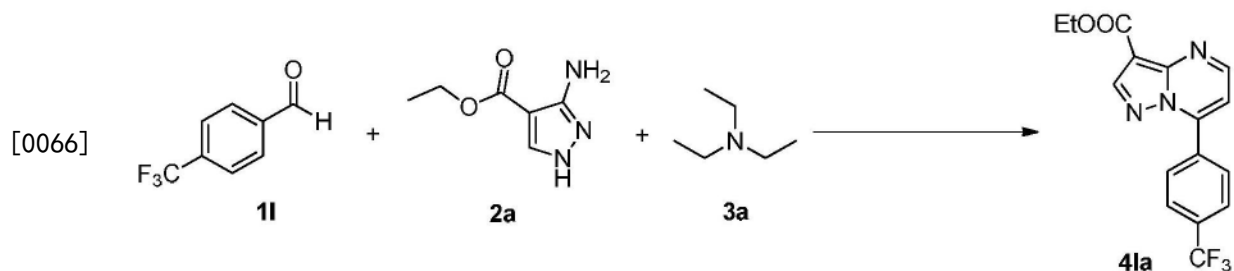
[0061] 在35mL密封管中加入1j (70.3mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=5/1, v/v) 得到目标产物4ja (126.4mg, 84%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.82 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.57 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.09 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.46 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.44 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162.4, 152.2, 148.8, 147.3, 146.6, 137.8, 130.7, 129.1, 128.4, 108.8, 103.2, 60.4, 14.5; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{NaO}_2$: 324.0510; found: 324.0516。

[0062] 实施例21



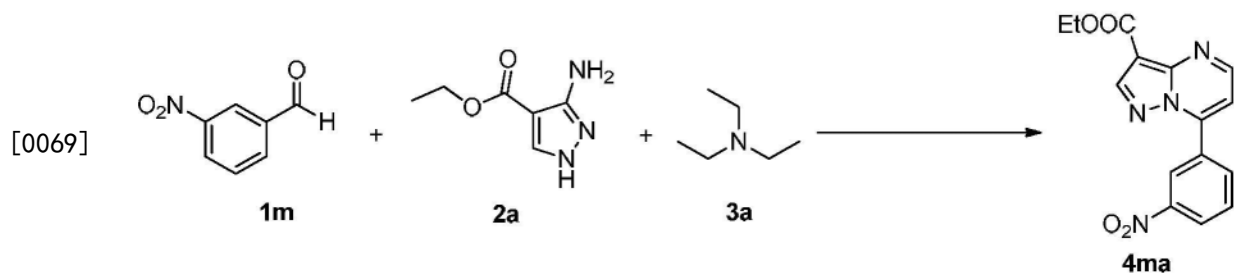
[0064] 在35mL密封管中加入1k (92.5mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=3/1, v/v) 得到目标产物4ka (138.4mg, 80%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.82 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.73 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.09 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.46 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.44 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162.2, 152.1, 148.7, 147.2, 146.6, 131.9, 130.8, 128.8, 126.1, 108.7, 103.1, 60.3, 14.4; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 346.0186; found: 346.0188。

[0065] 实施例22



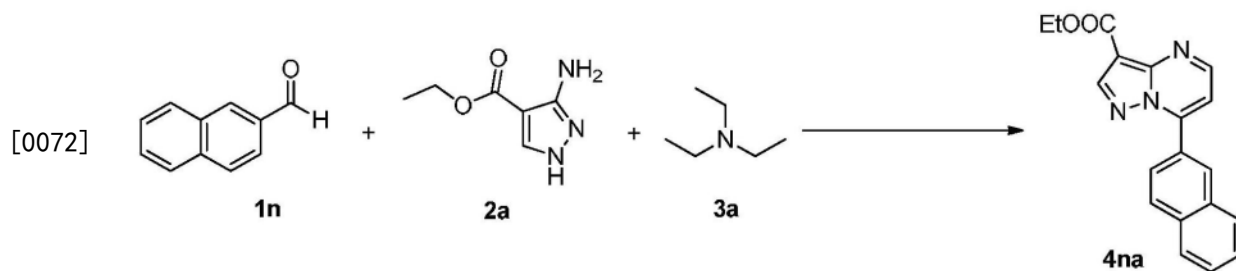
[0067] 在35mL密封管中加入1l (87mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=5/1, v/v) 得到目标产物4la (150.7mg, 90%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.86 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.86 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.13 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 4.47 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.44 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162.3, 152.3, 148.8, 147.5, 146.2, 133.6, 133.5, 133.3, 133.0, 129.9, 125.8 (1), 125.7 (8), 125.7 (4), 125.7 (0), 124.8, 122.1, 109.3, 103.5, 60.5, 14.5; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: 336.0954; found: 336.0952。

[0068] 实施例23



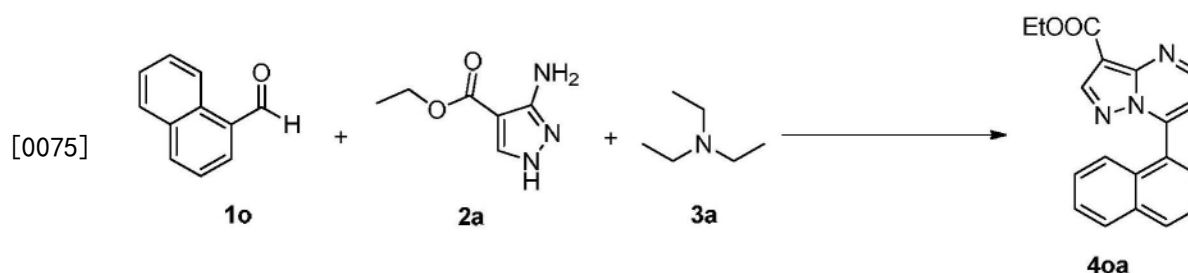
[0070] 在35mL密封管中加入1m (75.5mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=3/1, v/v) 得到目标产物4ma (73.3mg, 47%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.95-8.91 (m, 1H), 8.90 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.47 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.82 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.48 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.45 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162.3, 152.3, 148.8, 148.3, 147.6, 145.1, 135.2, 131.6, 130.0, 126.0, 124.6, 109.3, 103.7, 60.6, 14.5; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_4$: 313.0931; found: 313.0937。

[0071] 实施例24



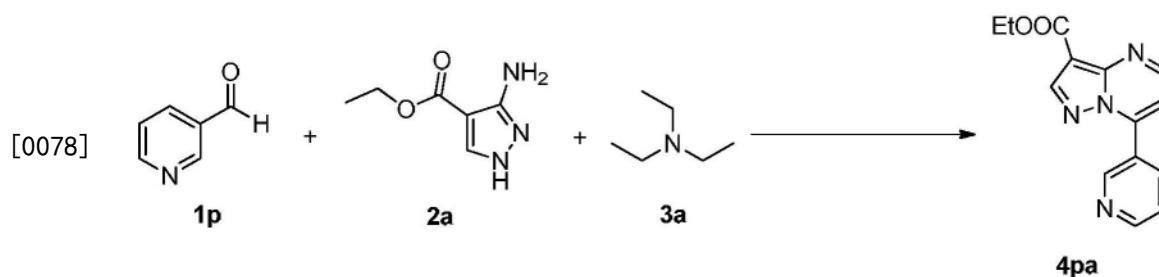
[0073] 在35mL密封管中加入1n (78mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=3/1, v/v) 得到目标产物4na (118.9mg, 75%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.87 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 8.00 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.55 (m, 2H), 7.22 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 4.50 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.46 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162.4, 152.1, 148.8, 147.7, 147.2, 134.3, 132.5, 130.2, 128.8, 128.3, 128.0, 127.6, 127.3, 126.8, 125.2, 109.2, 103.0, 60.2, 14.4; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$: 318.1237; found: 318.1235。

[0074] 实施例25



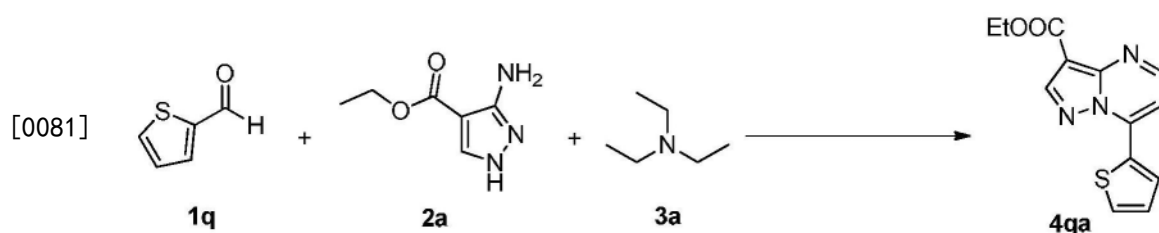
[0076] 在35mL密封管中加入1o (78mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=5/1, v/v) 得到目标产物4oa (99.8mg, 63%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.81 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.61 (dd, $J=7.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.20 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 4.39 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.35 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162.5, 152.1, 148.5, 147.8, 147.6, 133.4, 131.5, 130.2, 128.8, 128.1, 128.0, 127.3, 126.7, 125.1, 124.5, 111.3, 103.3, 60.4, 14.5; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$: 318.1237; found: 318.1235。

[0077] 实施例26



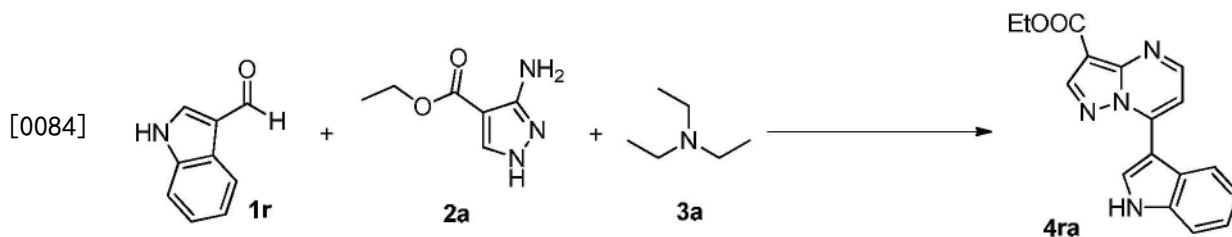
[0079] 在35mL密封管中加入1p (53.5mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=1/1, v/v) 得到目标产物4pa (83.1mg, 62%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.09 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.79 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.76 (dd, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.48-8.39 (m, 1H), 7.48 (dd, $J=8.0, 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 4.40 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.37 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162.3, 152.3, 152.2, 149.7, 148.7, 147.5, 144.8, 137.0, 126.5, 123.2, 109.0, 103.6, 60.5, 14.5; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2$: 269.1033; found: 269.1034。

[0080] 实施例27



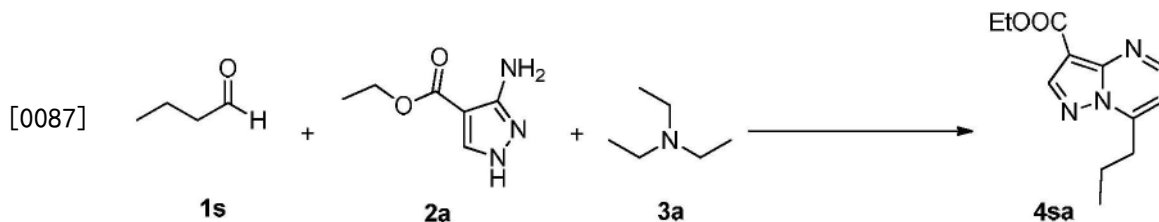
[0082] 在35mL密封管中加入1q (56mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=3/1, v/v) 得到目标产物4qa (111.9mg, 82%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.64 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29-8.18 (m, 1H), 7.68 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 4.37 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.34 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162.4, 151.3, 148.7, 146.8, 140.9, 133.6, 132.2, 130.3, 127.7, 105.1, 102.7, 60.2, 14.4; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 274.0645; found: 274.0641。

[0083] 实施例28



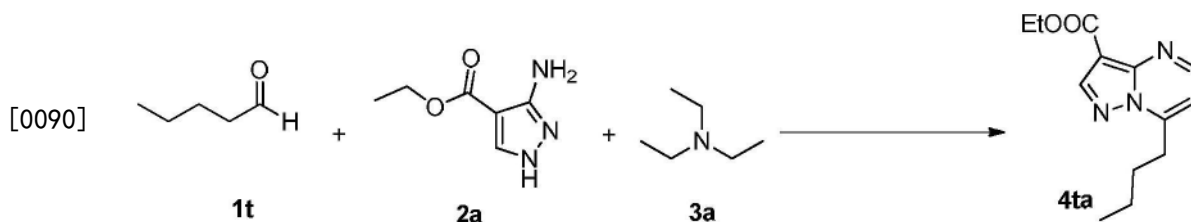
[0085] 在35mL密封管中加入1r (72.6mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=2/1, v/v) 得到目标产物4ra (64.3mg, 42%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 12.35 (s, 1H), 9.09 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 8.79 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.18 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J=6.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 4.33 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.34 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 162.0, 152.1, 148.6, 146.6, 142.7, 136.6, 133.9, 124.9, 123.0, 121.7, 120.0, 113.0, 106.3, 103.9, 101.3, 59.5, 14.5; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$: 307.1190; found: 307.1190。

[0086] 实施例29



[0088] 在35mL密封管中加入1s (36mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=5/1, v/v) 得到目标产物4sa (37.3mg, 32%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.70 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.59 (s, 1H), 6.87 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.45 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.20 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.43 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.09 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162.7, 152.1, 151.1, 148.1, 147.1, 108.0, 103.0, 60.3, 32.3, 19.3, 14.6, 13.8; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_2$: 256.1056; found: 256.1056。

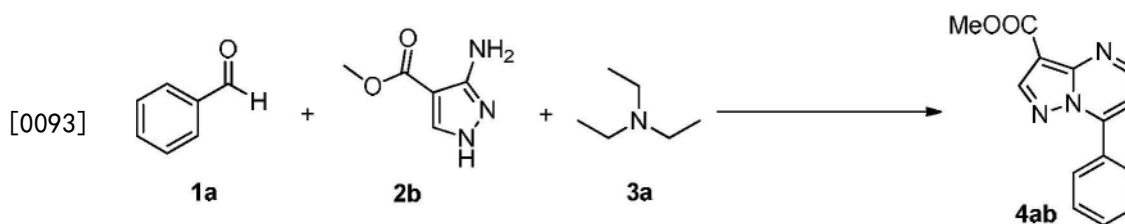
[0089] 实施例30



[0091] 在35mL密封管中加入1t (43mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg,

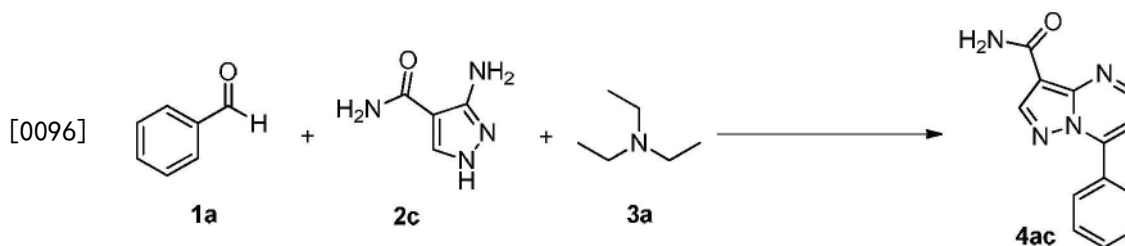
1mmol)、碘化铵(72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物(219mg, 1.5mmol)和甲苯(2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离(石油醚/乙酸乙酯=5/1, v/v)得到目标产物4ta (42mg, 34%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.69 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.59 (s, 1H), 6.87 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.45 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.22 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.43 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.00 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162.6, 152.0, 151.4, 148.1, 147.0, 107.9, 103.0, 60.3, 30.1, 27.9, 22.4, 14.6, 13.7; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_2$: 270.1213; found: 270.1212。

[0092] 实施例31



[0094] 在35mL密封管中加入1a (53mg, 0.5mmol)、2b (70.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、碘化铵(72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物(219mg, 1.5mmol)和甲苯(2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离(石油醚/乙酸乙酯=3/1, v/v)得到目标产物4ab (92.3mg, 73%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.83 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.07-7.95 (m, 2H), 7.65-7.56 (m, 3H), 7.10 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 163.1, 152.4, 148.7, 148.1, 147.7, 131.6, 130.1, 129.4, 128.8, 109.1, 102.8, 51.7; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$: 254.0924; found: 254.0926。

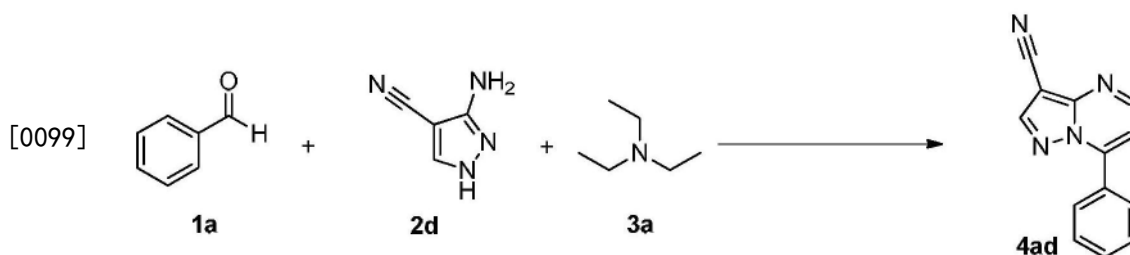
[0095] 实施例32



[0097] 在35mL密封管中加入1a (53mg, 0.5mmol)、2c (63mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、碘化铵(72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物(219mg, 1.5mmol)和甲苯(2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离(石油醚/乙酸乙酯=2/1, v/v)得到目标产物4ac (98.8mg, 83%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.83 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.14-8.07 (m, 2H), 7.67-7.58 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 162.7, 151.9, 147.2, 146.8, 145.7, 131.5, 129.9, 129.7, 128.6, 109.1, 105.4; HRMS

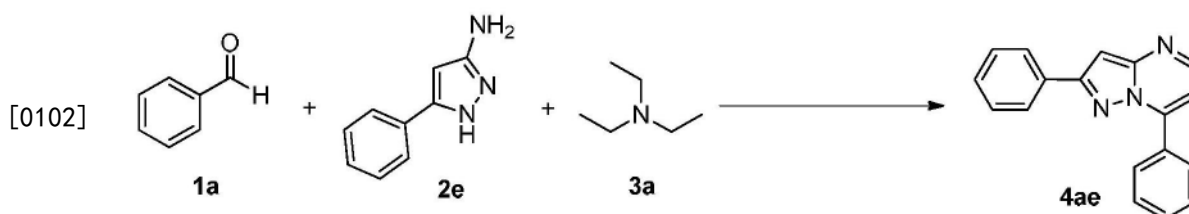
(ESI) :m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₁N₄O:239.0927; found:239.0927。

[0098] 实施例33



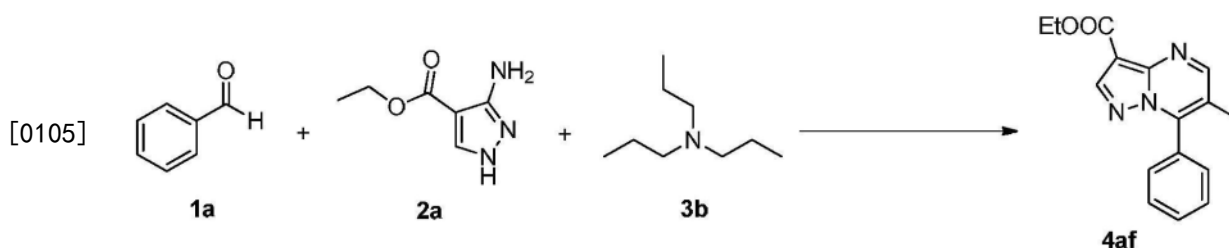
[0100] 在35mL密封管中加入1a (53mg, 0.5mmol)、2d (54mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的Na₂S₂O₃溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=8/1, v/v) 得到目标产物4ad (89.1mg, 81%)。该化合物的表征数据如下: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) :δ (ppm) 8.89 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.08 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.67-7.59 (m, 3H), 7.56 (d, J=3.2Hz, 1H); ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) :δ (ppm) 153.7, 151.1, 147.6, 147.3, 131.7, 129.8, 129.5, 128.6, 113.5, 110.7, 81.3; HRMS (ESI) :m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₉N₄:221.0822; found:221.0822。

[0101] 实施例34



[0103] 在35mL密封管中加入1a (53mg, 0.5mmol)、2e (79.6mg, 0.5mmol)、3a (101mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的Na₂S₂O₃溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=20/1, v/v) 得到目标产物4ae (113.8mg, 84%)。该化合物的表征数据如下: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :δ (ppm) 8.49 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.20-8.16 (m, 2H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 3H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.89 (d, J=4.0Hz, 1H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :δ (ppm) 155.8, 151.1, 148.9, 146.3, 132.8, 131.0 (3), 130.9 (8), 129.4, 128.9, 128.7, 128.5, 126.6, 107.1, 93.6; HRMS (ESI) :m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₄N₃:272.1182; found:272.1181。

[0104] 实施例35



[0106] 在35mL密封管中加入1a (53mg, 0.5mmol)、2a (77.6mg, 0.5mmol)、3b (143mg, 1mmol)、碘化铵 (72.5mg, 0.5mmol)、二叔丁基过氧化物 (219mg, 1.5mmol) 和甲苯 (2mL), 然后置于130℃油浴中搅拌反应10h。加入50mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 之后有机相用质量浓度为10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 过硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯=5/1, v/v) 得到目标产物4af (118mg, 84%)。该化合物的表征数据如下: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.74 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 3H), 7.54-7.49 (m, 2H), 4.45 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.42 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162.7, 155.4, 147.3, 146.9, 145.7, 130.5, 129.3, 129.2, 129.0, 117.6, 102.9, 60.3, 15.2, 14.6; HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_2$: 304.1056; found: 304.1057。

[0107] 以上实施例描述了本发明的基本原理、主要特征及优点, 本行业的技术人员应该了解, 本发明不受上述实施例的限制, 上述实施例和说明书中描述的只是说明本发明的原理, 在不脱离本发明原理的范围下, 本发明还会有各种变化和改进, 这些变化和改进均落入本发明保护的范围内。