



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112979655 A

(43)申请公布日 2021.06.18

(21)申请号 201911296884.9 *A61P 25/28*(2006.01)
(22)申请日 2019.12.16 *A61P 9/10*(2006.01)
(71)申请人 上海赛默罗生物科技有限公司 *A61P 19/06*(2006.01)
地址 201321 上海市浦东新区紫萍路908弄 *A61P 19/02*(2006.01)
22号楼2楼 *A61P 25/00*(2006.01)
申请人 上海赛默罗德生物科技有限公司
(72)发明人 金赟 王非 吴金华 陈南阳
孙勇 李帅

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61K 31/5025(2006.01)
A61K 31/5383(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)

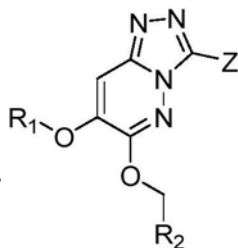
权利要求书18页 说明书139页

(54)发明名称

三唑并吡嗪类衍生物、其制备方法、药物组合物和用途

(57)摘要

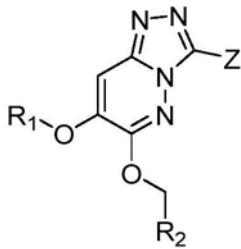
本发明涉及三唑并吡嗪类衍生物、其制备方法、药物组合物和用途。本发明提供一种通式(I)所示的化合物、其顺反异构体、其对映异构体、其非对映异构体、其外消旋体、其溶剂合物、其水合物或其药学上可以接受的盐或其前体药物,其制备方法,含有该化合物的药物组合物以及所述化合物作为 α 5-GABA_A受体调节剂的用途,其中R₁,



R₂和Z如说明书中所定义。

(I)

1. 一种式I所示的化合物、其顺反异构体、其对映异构体、其非对映异构体、其外消旋体、其溶剂合物、其水合物或其药学上可以接受的盐或其前体药物，



(I)

其中

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

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

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

R₂选自杂环基、苯基、杂芳基；

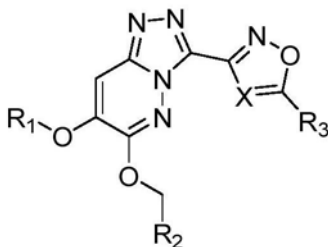
R₂可任选的被1-4个独立选自下列基团的取代基取代：卤素、氰基、氧代、-R、-OR、-C(O)R、-NHR、C₃₋₆烯基环烷基、-NR₄R₅、-C(O)NR₄R₅、-COOH、-SO₂-C₁₋₆烷基；

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

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

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

2. 如权利要求1所述的化合物其具有以下通式II，



(II)

X为N或CH；

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

R₁选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷基 (C₁₋₆) 烷基，其可各自任选地被1-4个独立选

自下列基团的取代基取代:卤素,氰基,羟基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基;

R_2 为苯基或杂芳基;

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

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

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

R_4 或 R_5 独立的为H或 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基可被1-5个取代基取代,所述取代基独立地选自:氨基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基。

3. 如权利要求2中所述的化合物,其特征在于,

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

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

4. 如权利要求2中所述的化合物,其特征在于,

R_1 选自甲基,乙基,环丙基甲基,二氟甲基;

R_3 选自甲基,羟基甲基,甲氧基甲基。

5. 如权利要求2中至少一项所述的如式II所示的化合物,其特征在于,

X为N或CH;

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

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

R_2 选自苯基,三唑基,吡啶基,三唑并吡啶基,吡啶酮基,哒嗪基,哒嗪酮基,吡嗪基,嘧啶基,吡啶并嘧啶基,吡咯并吡啶基,二氢吡咯并吡啶基,二氢吡咯酮并吡啶基,吡啶并吡啶基,咪唑并吡啶基,咪唑并哒嗪基,吡啶并恶嗪基,1,4二恶烷并吡啶基,咪唑并哒嗪基,杂萘基,萘啶基,萘啶酮基,二氢萘啶酮基,喹啉基;

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

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

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

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

6. 如权利要求5所述的化合物,其特征在于,

R_1 选自甲基,乙基,环丙基甲基,二氟甲基;

R_3 选自甲基,羟基甲基,甲氧基甲基。

7. 如权利要求2中至少一项所述的如式II所示的化合物,其特征在于,

X为N或CH;

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

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

R_2 选自苯基,三唑基,吡啶基,三唑并吡啶基,吡啶酮基,哒嗪基,哒嗪酮基,吡嗪基,嘧

啉基,吡唑并嘧啶基,吡咯并吡啶基,二氢吡咯并吡啶基,二氢吡咯酮并吡啶基,吡唑并吡啶基,咪唑并吡啶基,咪唑并哒嗪基,吡啶并恶嗪基,1,4二恶烷并吡啶基,咪唑并哒嗪基,杂萘基,萘啶基,萘啶酮基,二氢萘啶酮基,喹啉基;

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

R选自C₁₋₃烷基,C₁₋₃烯基,环丙基,环丁基,吗啉基,吡咯烷基,氮杂环丁基,氧杂环丁基,哌啶基,四氢吡喃,四氢呋喃,螺环,芳基,嘧啶基,恶二唑,其可各自任选地被1-3个R'取代;

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

R₄或R₅选自H,被1-3个氟取代的C₁₋₃烷基。

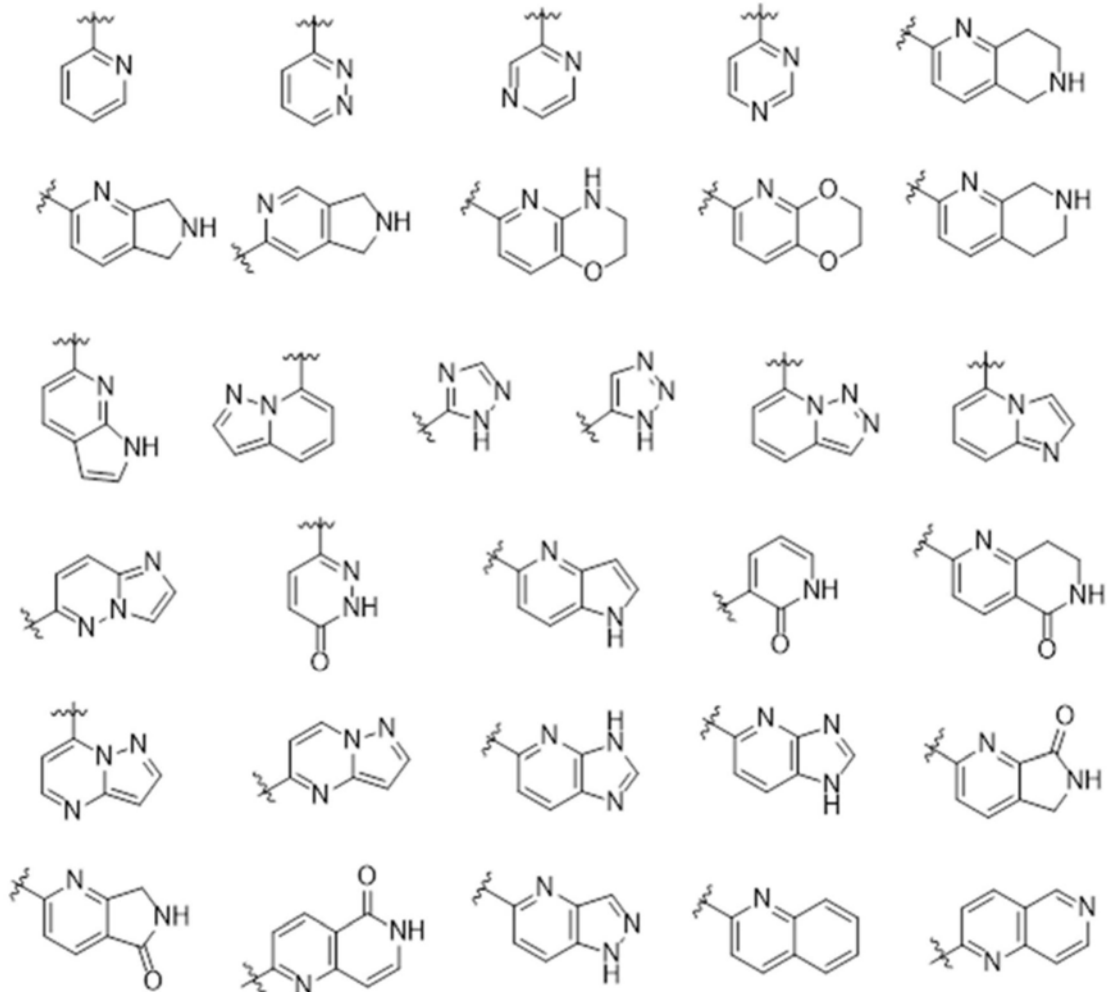
8.如权利要求7所述的化合物,其特征在于,

R₁选自甲基,乙基,环丙基甲基,二氟甲基;

R₃选自甲基,羟基甲基,甲氧基甲基。

9.如权利要求7所述的化合物,其特征在于,

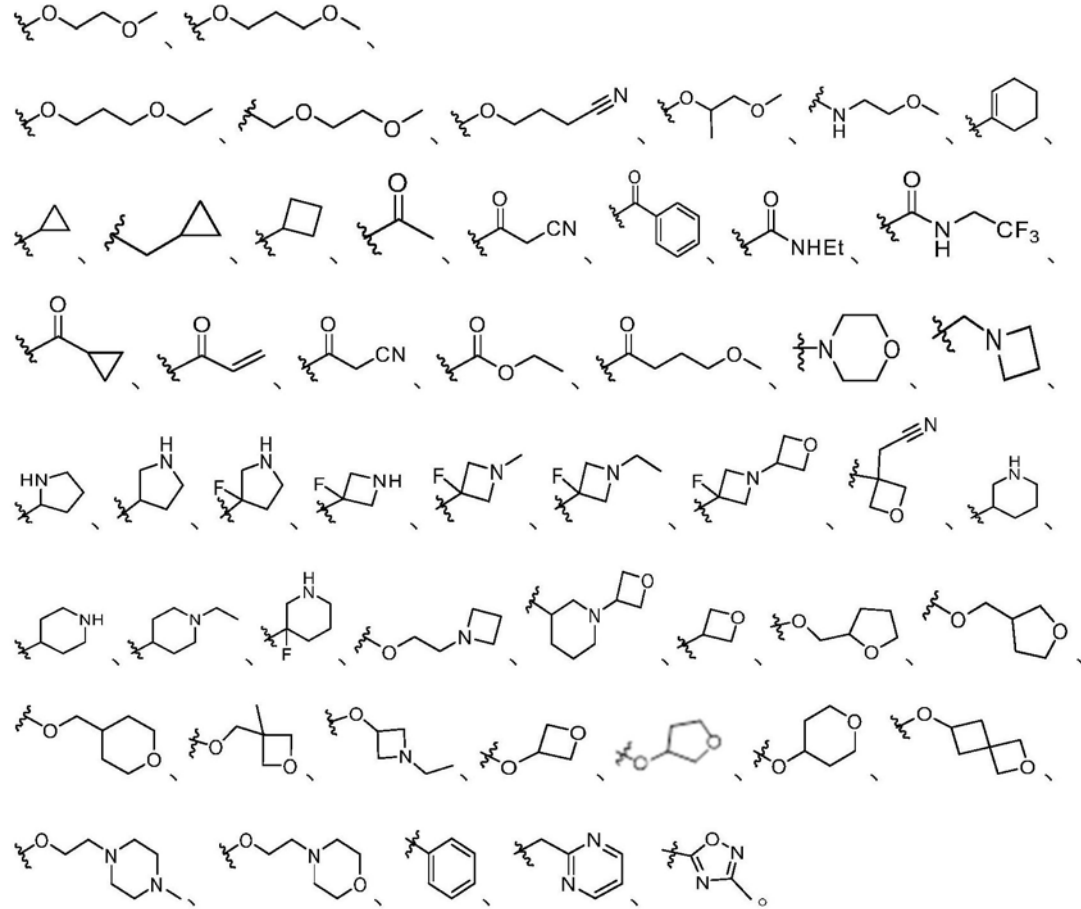
R₂选自苯基和以下取代基:



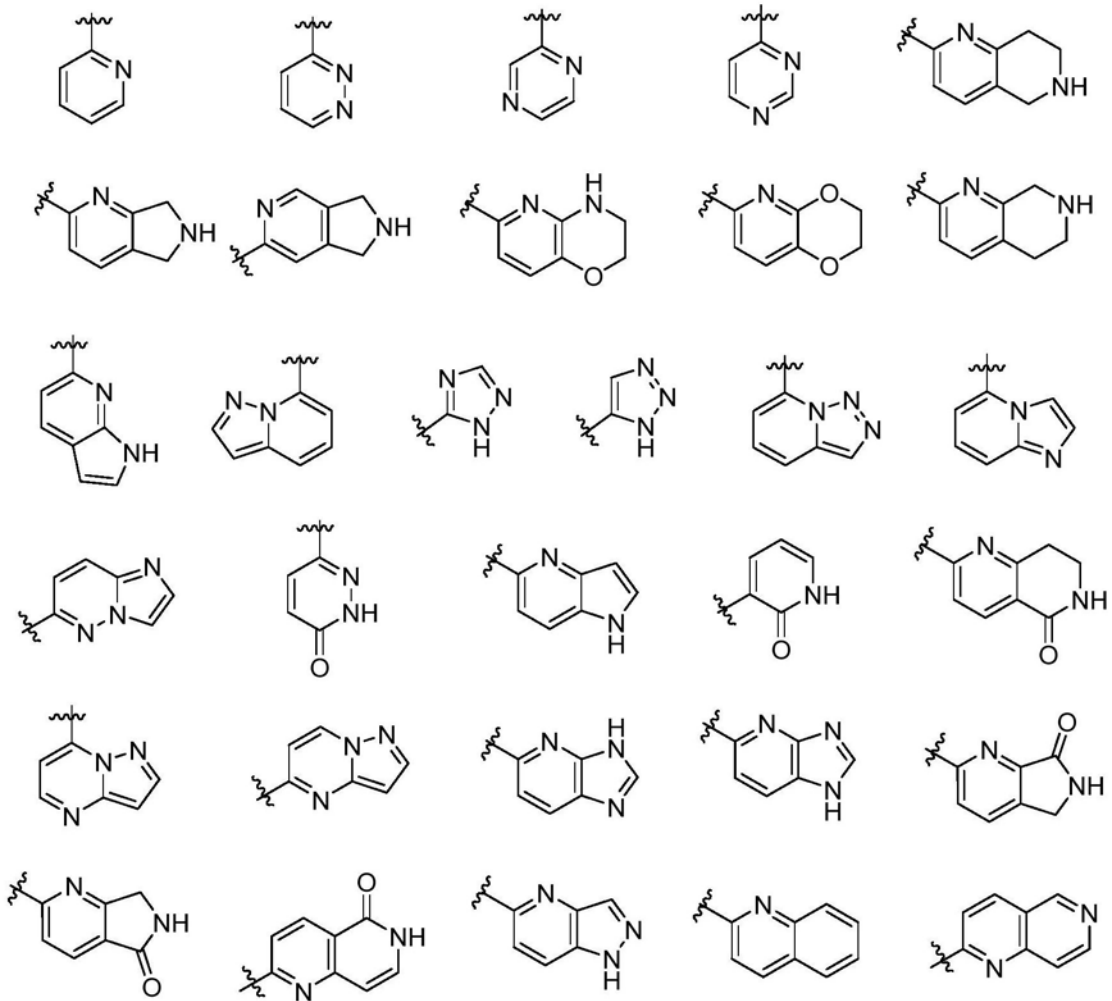
10.如权利要求7所述的化合物,其特征在于,

R₂可任选的被为1-4个独立选自下列基团的取代基取代:-Me,-Et,-iPr,-CF₃,-OCF₃,-OCHF₂,-Cl,-F,-CN,-OMe,-OEt,-NMe₂,-CH₂CF₃,-(CH₂)₂CN,-(CH₂)₃CN,-CH₂NHEt,-OCHF₂,-

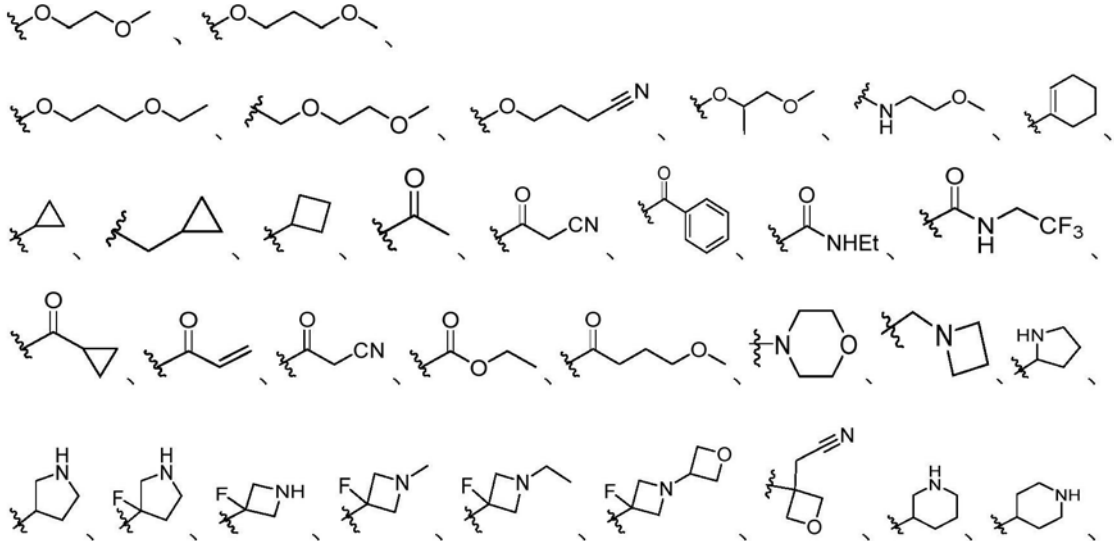
OCH(CH₃)₂、-CH₂OCH₃、-(CH₂)₂OCH₃、-(CH₂)₃OCH₃、-SO₂Me、-CH₂CH₂SO₂Me、-COOH、

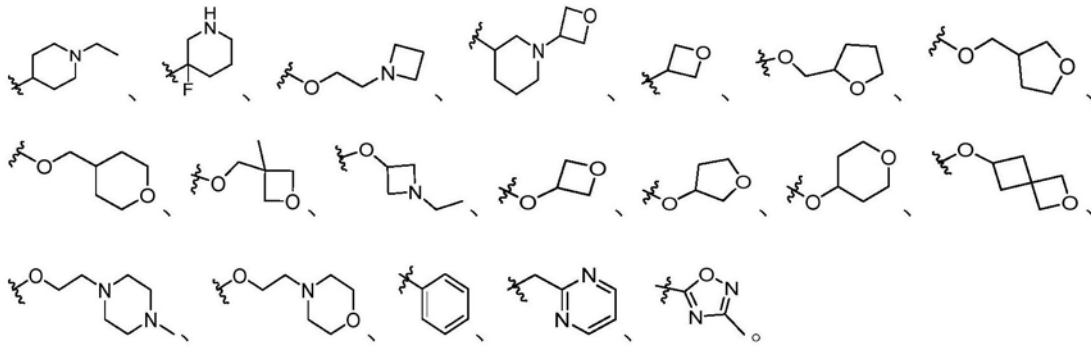


11. 如权利要求2中至少一项所述的如式II所示的化合物,其特征在于,X为N或CH;
 R1选自甲基,乙基,环丙基甲基,二氟甲基;
 R3选自甲基,羟基甲基,甲氧基甲基;
 R2选自苯基和以下取代基:



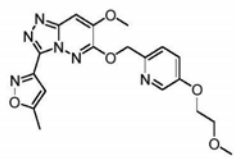
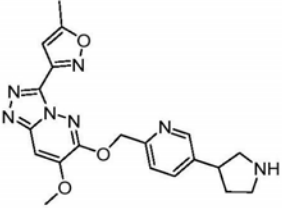
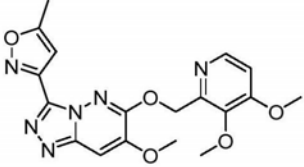
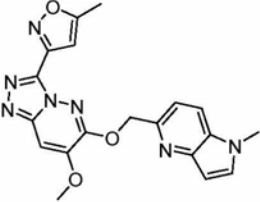
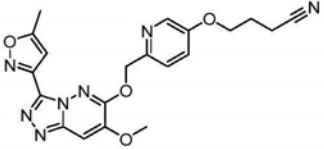
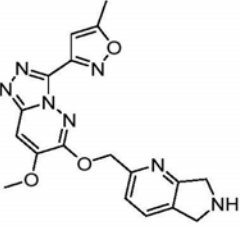
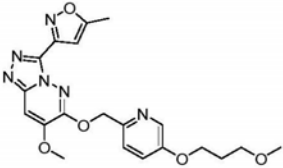
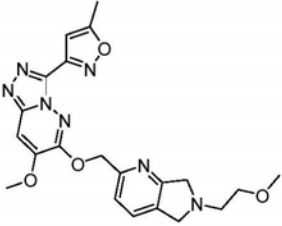
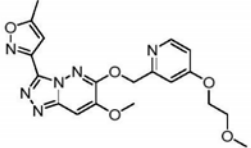
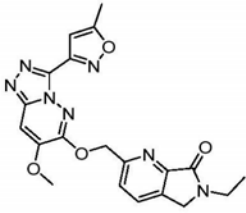
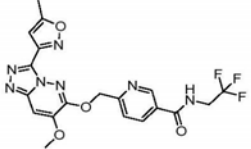
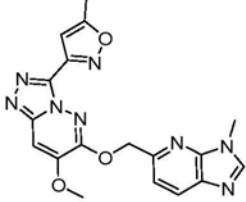
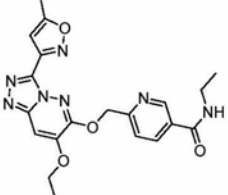
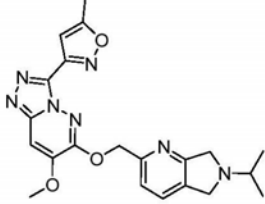
R₂可任选的被为1-4个独立选自下列基团的取代基取代：-Me、-Et、-ⁱPr、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-Cl、-F、-CN、-OMe、-OEt、-NMe₂、-CH₂CF₃、-(CH₂)₂CN、-(CH₂)₃CN、-CH₂NHEt、-OCHF₂、-OCH(CH₃)₂、-CH₂OCH₃、-(CH₂)₂OCH₃、-(CH₂)₃OCH₃、-SO₂Me、-CH₂CH₂SO₂Me、-COOH、



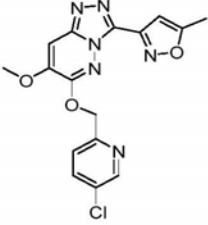
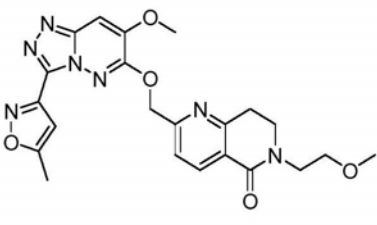
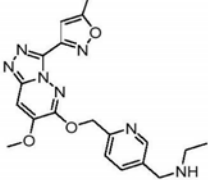
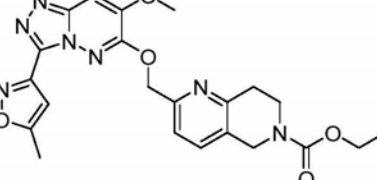
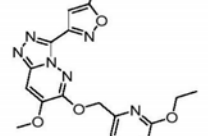
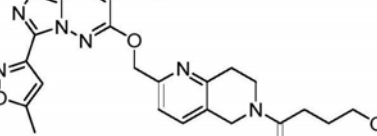
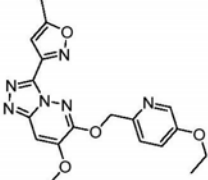
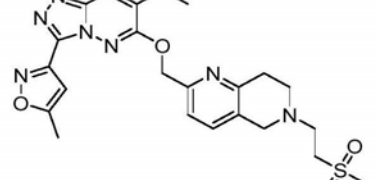
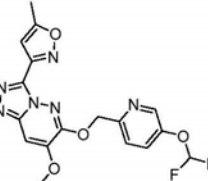
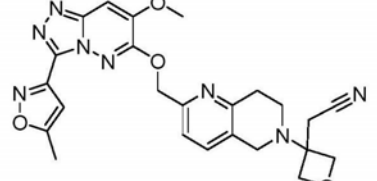
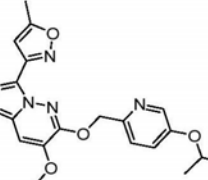
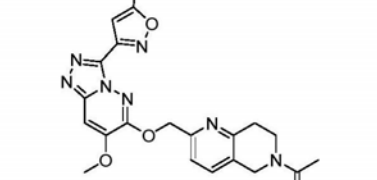
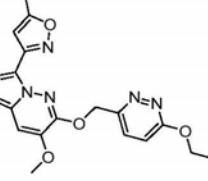
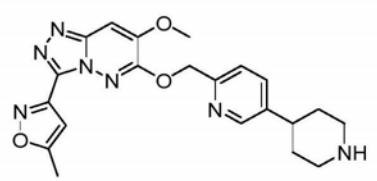


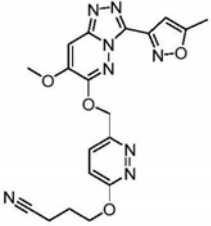
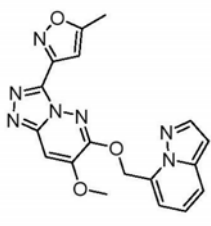
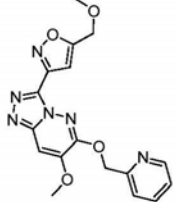
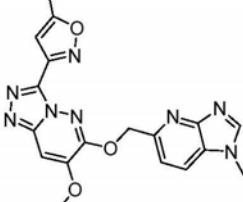
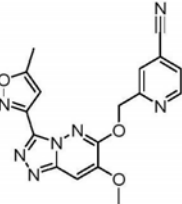
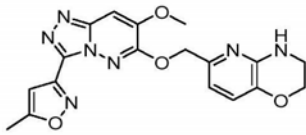
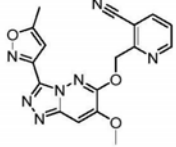
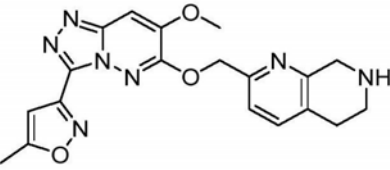
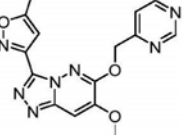
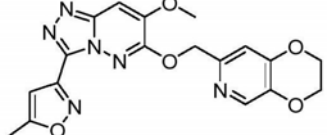
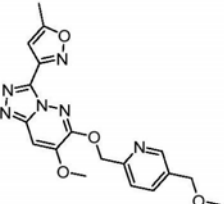
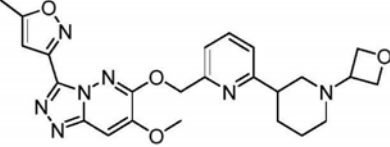
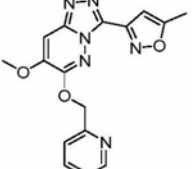
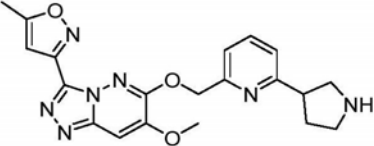
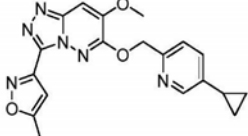
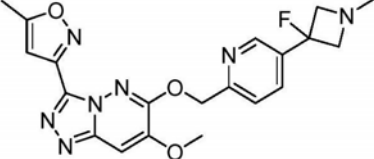
12. 如权利要求1-2所述的化合物,其特征在于结构如下任一所示:

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

6		96	
7		97	
8		98	
9		99	
10		100	
11		101	
12		102	

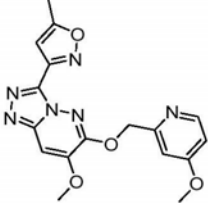
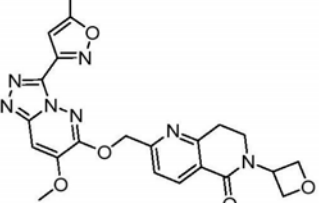
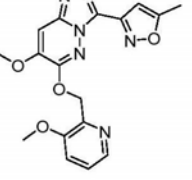
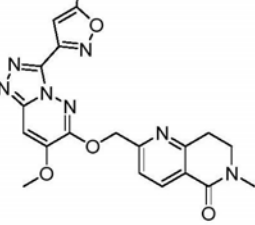
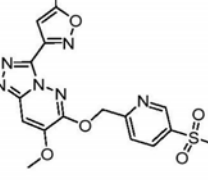
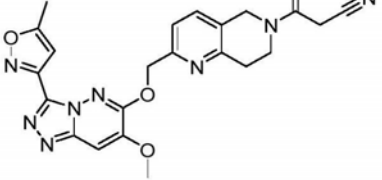
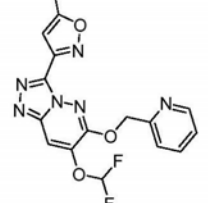
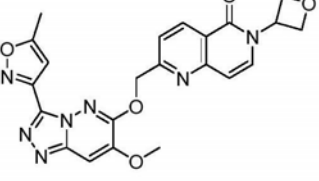
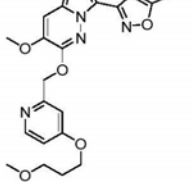
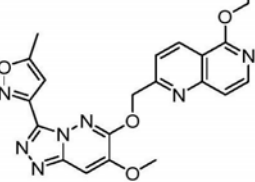
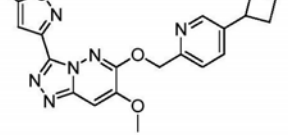
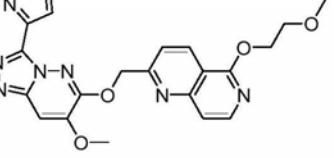
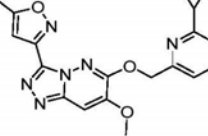
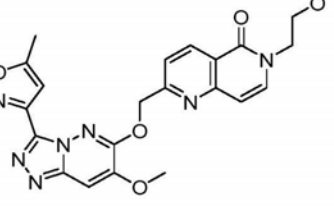
13		103	
14		104	
15		105	
16		106	
17		107	
18		108	
19		109	

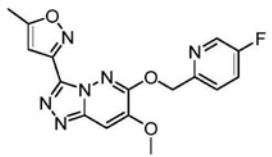
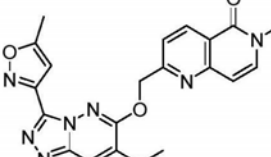
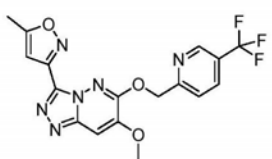
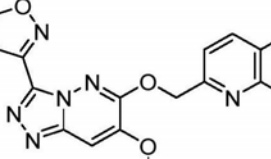
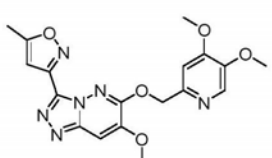
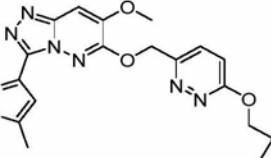
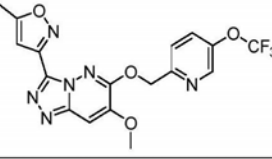
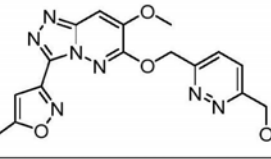
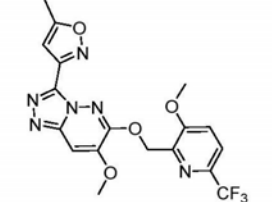
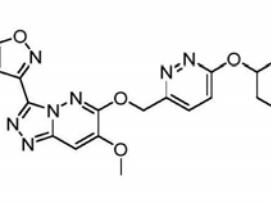
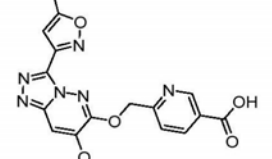
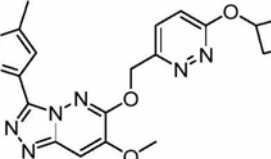
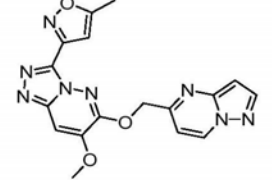
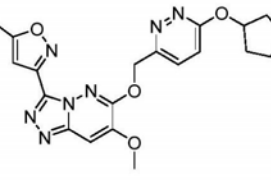
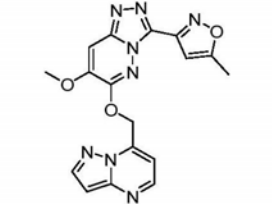
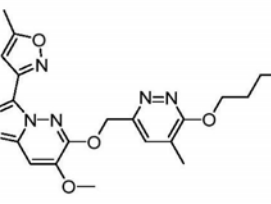
20		110	
21		111	
22		112	
23		113	
24		114	
25		115	
26		116	

27		117	
28		118	
29		119	
30		120	
31		121	
32		122	
33		123	
34		124	

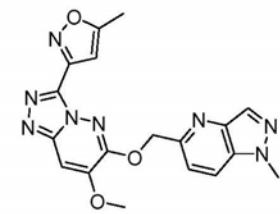
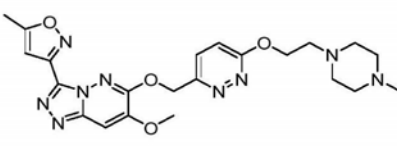
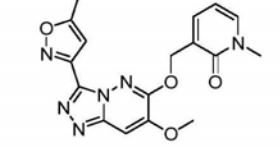
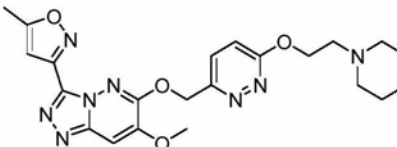
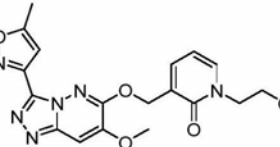
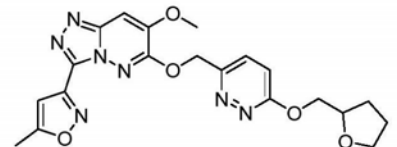
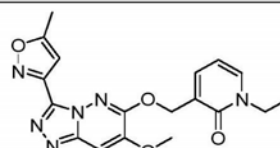
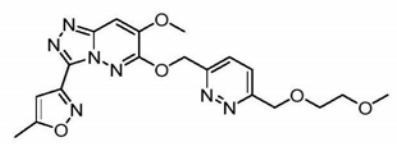
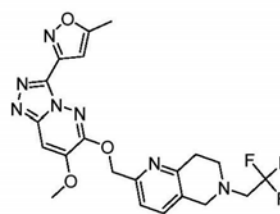
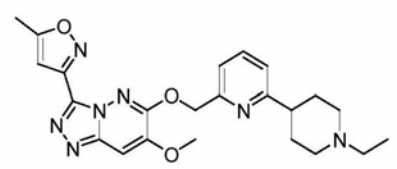
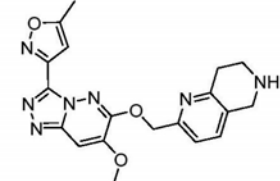
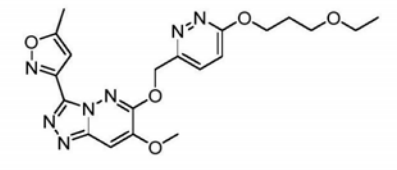
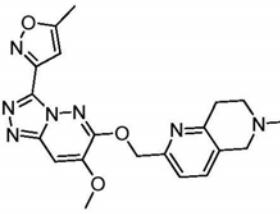
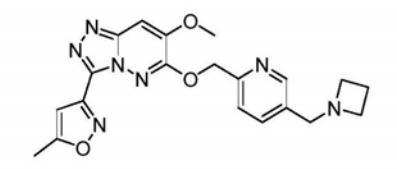
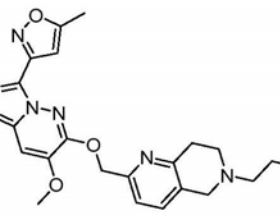
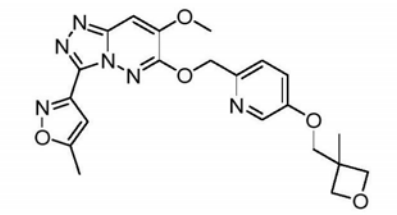
35		125	
36		126	
37		127	
38		128	
39		129	
40		130	
41		131	
42		132	

43		133	
44		134	
45		135	
46		136	
47		137	
48		138	
49		139	
50		140	

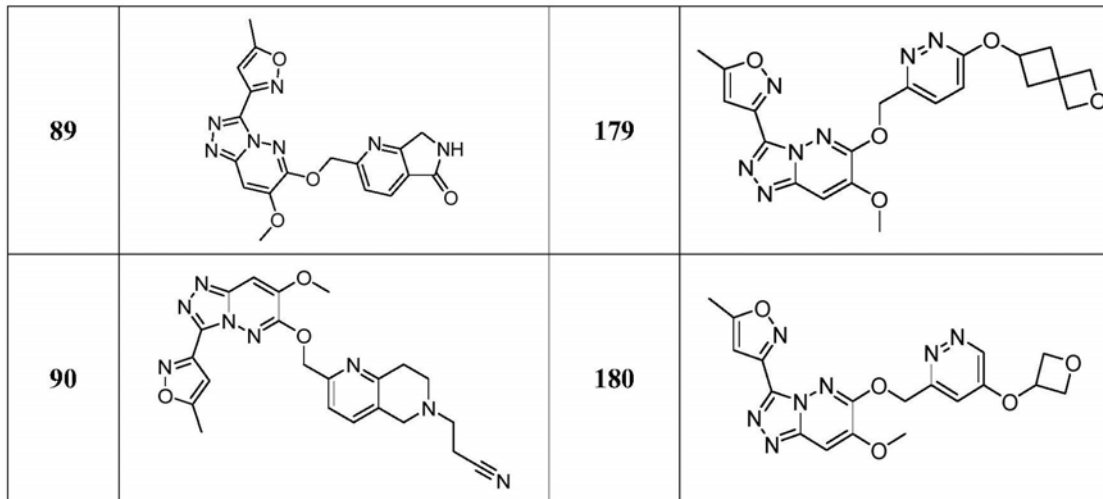
<p>51</p>		<p>141</p>	
<p>52</p>		<p>142</p>	
<p>53</p>		<p>143</p>	
<p>54</p>		<p>144</p>	
<p>55</p>		<p>145</p>	
<p>56</p>		<p>146</p>	
<p>57</p>		<p>147</p>	

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

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

73		163	
74		164	
75		165	
76		166	
77		167	
78		168	
79		169	
80		170	

81		171	
82		172	
83		173	
84		174	
85		175	
86		176	
87		177	
88		178	



13. 一种组合物,其包含如权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可以接受的盐。

14. 如权利要求1-12中任一项所述的化合物或权利要求13所述的组合物在制备药物中的用途。

15. 一种治疗或预防疾病的方法,其特征在于向患者施用有效剂量的如权利要求1-12中任一项所述的化合物或权利要求13所述的组合物。

16. 如权利要求1-12中任一项所述的化合物或如权利要求13所述的组合物在制备治疗或预防与 $\alpha 5$ -GABA_A受体有关的疾病的药物中的用途。

17. 一种治疗或预防与 $\alpha 5$ -GABA_A受体有关的疾病的方法,其特征在于向患者施用有效剂量的如权利要求1-12中任一项所述的化合物或如权利要求13所述的组合物。

18. 如权利要求1-12中任一项所述的化合物或如权利要求13所述的组合物在制备治疗或预防下列疾病的药物中的用途:疼痛、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆和中风。

19. 一种治疗或预防疼痛、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆和中风的方法,其特征在于向患者施用有效剂量的如权利要求1-12中任一项所述的化合物或如权利要求13所述的组合物。

20. 如权利要求16或18所述的用途,其特征在于,所述的疼痛是神经病理性疼痛、炎性疼痛和癌性痛。

21. 如权利要求16或18所述的用途,其特征在于,所述的疼痛选自:头痛,面部痛,颈痛,肩痛,背痛,胸痛,腹痛,背部痛,腰痛,下肢痛,肌肉与骨骼疼痛,血管疼痛,痛风,关节炎疼痛,内脏疼痛,感染性疾病(如AIDS和带状疱疹后神经痛)导致的疼痛,多骨疼痛,镰刀细胞贫血、自身免疫性疾病、多发性硬化或炎症有关的疼痛,损伤或手术引起的慢性疼痛,伤害感受性疼痛,疼痛性糖尿病,三叉神经痛,腰部或子宫颈神经根病痛,舌咽神经痛,自主神经反射性疼痛,反射性交感神经营养不良、神经根撕脱、癌症、化学损伤、毒素、营养缺乏、病毒或细菌感染、退行性骨关节病有关的疼痛。

三唑并吡嗪类衍生物、其制备方法、药物组合物和用途

技术领域:

[0001] 本发明涉及对 $\alpha 5$ -GABA_A受体具有调节功能的三唑并吡嗪类衍生物、它们的制备、含有它们的药物组合物和它们作为药物的应用。

背景技术:

[0002] γ -氨基丁酸(GABA)是哺乳动物中枢神经系统中重要的抑制性神经递质,有两类GABA受体存在于自然界中,一类是GABA_A受体,该类受体为配体门控离子通道超家族的成员,另一类是GABA_B受体,该类受体是为G蛋白偶联受体超家族的成员。哺乳动物中的GABA_A受体亚基被发现的有 $\alpha 1$ -6、 $\beta 1$ -4、 $\gamma 1$ -3、 δ 、 ϵ 、 θ 和 $\rho 1$ -2等亚基,其中 α 亚基、 β 亚基和 γ 亚基对形成一个完整的功能型GABA_A受体是必不可少的,而 α 亚基对苯二氮与GABA_A受体的结合是至关重要的。

[0003] 含 $\alpha 5$ 的GABA_A受体($\alpha 5$ -GABA_A受体)在哺乳动物大脑的GABA_A受体中所占的比例小于5%,在大脑皮层中表达水平非常低,但在大脑海马组织中的GABA_A受体中所占比例大于20%,其他大脑区域几乎不表达。考虑到 $\alpha 5$ -GABA_A受体的在大脑海马组织中特异性分布和功能研究,包括罗氏在内的许多制药公司从事于 $\alpha 5$ -GABA_A受体配体的研究,陆续有大量的化合物合成出来,特别是针对大脑海马组织的含 $\alpha 5$ 亚基的GABA_A受体的反向激动剂,其中 $\alpha 5$ 1A和MRK-016在动物疾病模型中显示出良好的治疗认知类疾病的效果。普遍认为 $\alpha 5$ 亚基的GABA_A受体的反向激动剂可以用来治疗认知类疾病,特别是治疗阿尔茨海默氏病。专利申请US 2011 0224278 A1披露含 $\alpha 5$ 亚基的GABA_A受体的反向激动剂可用于治疗多梗塞性痴呆和脑卒中相关疾病。

[0004] 近十年的研究证明(Zlokovic et al. Nat Rev Neurosci. 12(12):723-738)在许多疾病状态下,尤其是神经退行性疾病、阿尔茨海默氏病和脑卒中等,血脑屏障被破坏,即使那些原本无法进入大脑的物质也可以发挥相应的药理作用,因此原本无法跨过血脑屏障的 $\alpha 5$ 亚基的GABA_A受体的反向激动剂也可用于治疗阿尔茨海默氏病和脑卒中。

[0005] 2002年张旭实验室报道 $\alpha 5$ -GABA_A受体也主要表达在小神经元,并且在神经切断模型中表达升高(Xiao HS et al., Identification of gene expression profile of dorsal root ganglion in the rat peripheral axotomy model of neuropathic pain." Proc Natl Acad Sci U S A. 2002年6月11日;99(12), 专利申请CN103239720A披露 $\alpha 5$ -GABA_A受体在外周神经系统表达,在神经部分损伤模型中表达升高非常明显,并且 $\alpha 5$ -GABA_A受体的反向激动剂通过选择性地结合于外周神经系统的 $\alpha 5$ -GABA_A受体,发挥抑制各类疼痛的作用,动物实验模型数据显示,反向激动剂的反向激动效果越强,其抑制疼痛的效果越好。

[0006] 检测一个化合物是否是针对包含 $\alpha 5$ 亚基的GABA_A受体的反向激动剂或者拮抗剂,这方面的研究工作已经做了很多,例如在国际申请专利W0 92/22652和W0 94/13799中,用GABA_A受体的 $\alpha 5$ 、 $\beta 3$ 和 $\gamma 2$ 组合来检测某一个化合物是否与该受体相结合;在进行药物筛选的过程中,通常用Goeders等(Goeders N E and Kuhar M J (1985) Benzodiazepine

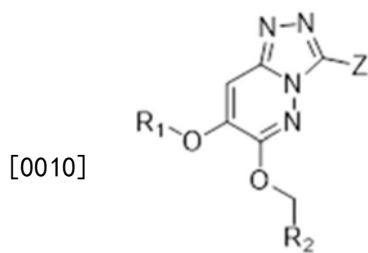
binding in vivo with [³H]R015-1788. Life Sci 37:345-355) 所述的方法。检测一个能与 GABA_A 受体 α5 亚基结合的配体是拮抗剂、激动剂还是反向激动剂,在这一方面的研究也很多,可以参照 Wafford 等 (Wafford K A, Whiting P J and Kemp J A (1993) Differences in affinity and efficacy of benzodiazepine receptor ligands on recombinant GABA_A subtypes. Mol. Pharmacol 43:240-244) 所述的方法。

[0007] 筛选药物是否进入血脑屏障的办法比较广泛,在文献 (Jones et al., Pharmacokinetics and metabolism studies on (3-tert-butyl-7-(5-methylisoxazol-3-yl)-2-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-ylmethoxy) pyrazolo[1,5-d][1,2,4] triazine, a functionally selective GABA_A α5 inverse agonist for cognitive dysfunction. Bioorg Med Chem Lett. 2006 Feb 15; 16(4):872-5) 中报道可以检测化合物抑制 (³H) R0-15-1788 (α5-GABA_A 受体标记的特异性反向激动剂) 在大脑中的结合, MRK016 可以有效地抑制 (³H) R0-15-1788 在中枢的结合, 而 MRK016-M3 却几乎不能显著的抑制 (³H) R0-15-1788 在中枢的结合。也可以通过检测药物在不同组织的方法检测, 例如检测药物在大脑和血浆中的分布比例来确定药物是否可以有效进入血脑屏障。

[0008] 以往的研究发现使用药物或基因方法抑制或者降低 α5-GABA_A 受体介导的突出外抑制效果可以改善认知和学习能力, 但同时会导致轻微焦虑样行为。(Brickley, S.G. & Mody, I. Extrasynaptic GABA_A receptors: their function in the CNS and implications for disease. Neuron 73, 23-34 (2012); Harris, D. et al. Selective influence on contextual memory: physiochemical properties associated with selectivity of benzodiazepine ligands at GABA_A receptors containing the alpha5 subunit. J. Med. Chem. 51, 3788-3803 (2008).; Savic', M.M. et al. PWZ-029, a compound with moderate inverse agonist functional selectivity at GABA_A receptors containing α5 subunits, improves passive, but not active, avoidance learning in rats. Brain Res. 1208, 150-159 (2008); Clément, Y. et al. Gabra5-gene haplotype block associated with behavioral properties of the full agonist benzodiazepine chlordiazepoxide. Behav. Brain Res. 233, 474-482 (2012). 研究发现恐惧和焦虑特质与 Gabra5 mRNA 的降低相关。(Helldt, S.A. & Ressler, K.J. Training-induced changes in the expression of GABA_A associated genes in the amygdala after the acquisition and extinction of Pavlovian fear. Eur. J. Neurosci. 26, 3631-3644 (2007); Tasan, R.O. et al. Altered GABA transmission in a mouse model of increased trait anxiety. Neuroscience 183, 71-80 (2011).) Paolo Botta 等披露了 α5-GABA_A 受体参与焦虑和恐惧的机制。在脑区域特异性的敲除 α5-GABA_A 受体表达会导致动物产生恐惧和焦虑行为。由此, 过往披露的 α5-GABA_A 反向激动剂进入大脑会产生恐惧和焦虑的副作用, 不可能直接应用于医药领域, 必须对其进行改造。

发明内容

[0009] 本发明提供了一种如式 I 所示的化合物、其顺反异构体、其对映异构体、其非对映异构体、其外消旋体、其溶剂合物、其水合物或其药学上可以接受的盐或其前体药物,



(I)

[0011] 其中

[0012] Z为含有1、2或3个独立选自氧、氮和硫的杂原子的5元或6元杂芳环，所述杂芳环可被一个或多个R3取代；

[0013] R3选自卤素、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基(C₁₋₆)烷基、C₃₋₆环烷基(C₁₋₆)烷氧基、C₃₋₆环烷基(C₁₋₆)烷氧基(C₁₋₆)烷基、C₃₋₇杂环烷基、C₃₋₇杂环烷基(C₁₋₆)烷基，其可各自任选地被1-4个独立选自下列基团的取代基取代：卤素、氰基、羟基、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷基氨基；

[0014] R1选自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₇杂环烷基、C₃₋₆环烷基(C₁₋₆)烷基、C₁₋₆烷氧基(C₁₋₆)烷基，其可各自任选地被1-4个独立选自下列基团的取代基取代：卤素、氰基、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆烷基氨基；

[0015] R2为杂环基、苯基或杂芳基；

[0016] R2可任选的被1-4个独立选自下列基团的取代基取代：卤素、氰基、氧代，-R，-OR，-C(O)R，-NHR，C₃₋₆烯基环烷基，-NR₄R₅，-C(O)NR₄R₅，-COOH，-SO₂-C₁₋₆烷基；

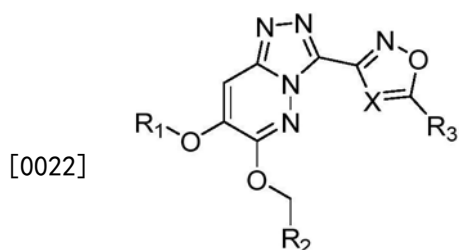
[0017] R选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烯基、C₃₋₆环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其可各自任选地被1-3个R'取代；

[0018] R'选自卤素、氰基、羟基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基、(C₁₋₆)烷氧基、氰基或卤素取代的C₁₋₃烷基、C₁₋₆烷基砜、杂环基、杂芳基；

[0019] R₄或R₅独立的为H或C₁₋₆烷基，可各自任选地被1-5个取代基取代，所述取代基独立地选自：氨基、卤素、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基。

[0020] 在某一技术方案中，所述的化合物I、其顺反异构体、其对映异构体、其非对映异构体、其外消旋体、其溶剂合物、其水合物、其药学上可以接受的盐或其前药里，某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述)：

[0021] 所述的式I可进一步如式II所示，

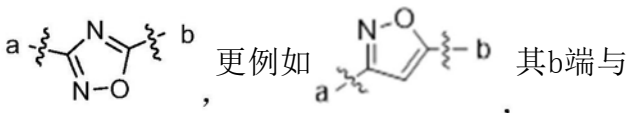


(II)

[0023] 在某一技术方案中，所述的化合物I或II里，某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述)：

[0024] 当所述的Z为含有1、2或3个独立选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳环时，所述的

含有1、2或3个独立选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳环例如含 2个独立选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳环,又例如异噁唑,还例如



所述的R3连接。

[0025] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0026] 当所述的R3为C₁₋₆烷基时,所述的C₁₋₆烷基例如C₁₋₃烷基,又例如甲基、乙基、正丙基或异丙基,还例如甲基。

[0027] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0028] 当所述的R3为C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基时,其烷基端可与所述的Z相连。

[0029] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0030] 当所述的R3为C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基时,所述的C₁₋₆烷氧基例如C₁₋₃烷氧基,又例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基,还例如甲氧基。

[0031] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0032] 当所述的R3为C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基时,所述的C₁₋₆烷基例如C₁₋₃烷基,又例如甲基、乙基、正丙基或异丙基,还例如甲基。

[0033] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0034] 当所述的R3为羟基取代的C₁₋₆烷基时,所述的C₁₋₆烷基为C₁₋₃烷基,又例如甲基、乙基、正丙基或异丙基,还例如甲基。

[0035] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0036] 当所述的R3被一个或多个取代基取代时,所述的取代基的个数例如1个、2个、3个、4个或5个,又例如1个或2个。

[0037] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0038] 当所述的Z被一个或多个R3取代时,所述的取代基的个数例如1个、2个、3个、4个或5个,又例如1个或2个。

[0039] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0040] 当所述的R1为C₁₋₆烷基时,所述的C₁₋₆烷基例如C₁₋₃烷基,又例如甲基、乙基、正丙基或异丙基,还例如甲基或乙基。

[0041] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0042] 当所述的R1为C₃₋₆环烷基(C₁₋₆)烷基,时,所述的C₁₋₆烷基例如C₁₋₃烷基,又例如甲

基、乙基、正丙基或异丙基,还例如甲基。

[0043] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0044] 当所述的R1为C₃₋₆环烷基(C₁₋₆)烷基时,所述的C₃₋₆环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基,又例如环丙基或环丁基。

[0045] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

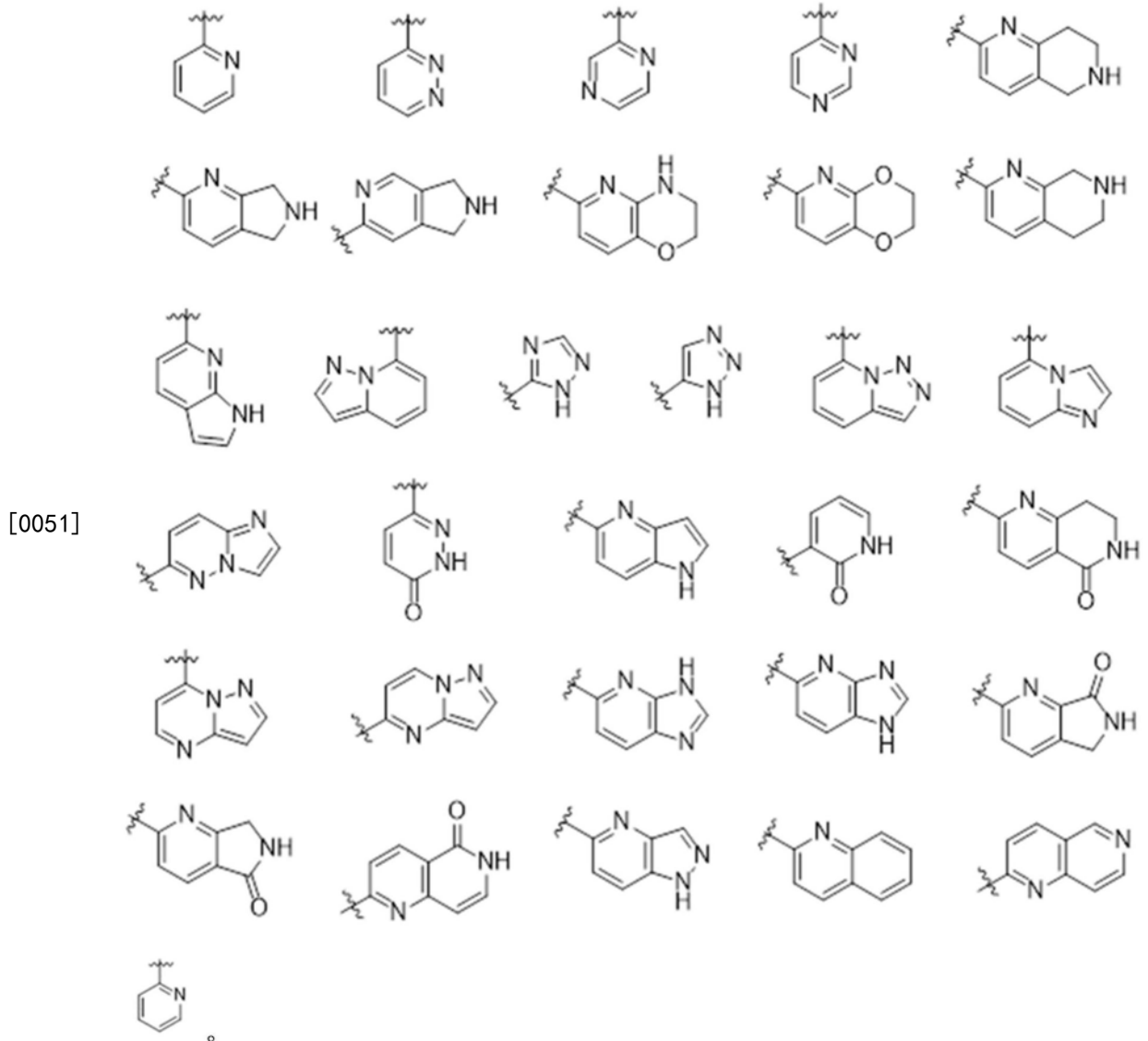
[0046] 当所述的R1被卤素取代时,所述的卤素例如氟、氯、溴或碘,又例如氟。

[0047] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0048] 当所述的R1被1-4个基团取代时,所述的取代基的个数例如1个、2个、3个、4个或5个,又例如1个或2个。

[0049] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0050] 当所述的R2为杂芳基,所述的杂芳基例如三唑基、吡啶基、吡啶并吡咯酮基、吡啶并吡咯基、吡啶并吡唑基、吡啶酮基、吡啶并咪唑基、吡啶并三唑基、吡啶并恶嗪基、二恶烷并吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪酮基、吡唑并嘧啶基、杂萘基、萘啶酮基,咪唑并哒嗪基、萘啶基、喹啉基、如1,2,4-三唑基、二氮杂萘基,又例如



[0052] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0053] 当所述的R₂被1-4个取代基取代时,所述的取代基的个数例如1个、2个、3个、4个或5个,又例如1个或2个。

[0054] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0055] 当所述的R₂被卤素取代时,所述的卤素例如氟、氯、溴或碘,又例如氟或氯。

[0056] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0057] 当所述的R₂被-SO₂-C₁₋₆烷基取代时,所述的C₁₋₆烷基例如C₁₋₃烷基,又例如甲基和乙基。

[0058] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0059] 当所述的R为C₁₋₆烷基时,所述的C₁₋₆烷基例如C₁₋₃烷基,又例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

[0060] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

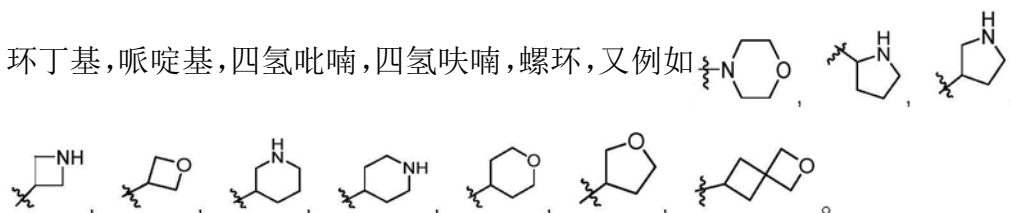
[0061] 当所述的R为C₁₋₆烷氧基时,所述的C₁₋₆烷氧基例如C₁₋₃烷氧基,又例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基,还例如甲氧基。

[0062] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0063] 当所述的R为C₁₋₆烯基时,所述的C₁₋₆烯基例如C₁₋₃烯基,又例如乙烯或丙烯。

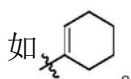
[0064] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0065] 当所述的R为杂环基时,所述的杂环基例如吗啉基,吡咯烷基,氮杂环丁基,氧杂环丁基,哌啶基,四氢吡喃,四氢呋喃,螺环,又例如



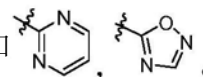
[0066] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0067] 当所述的R为C₃₋₆环烷基时,所述的C₃₋₆环烷基例如环己烯,环丙基,环丁基,又例如



[0068] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0069] 当所述的R为杂芳基时,所述的杂芳基例如嘧啶基,恶二唑,又例如



[0070] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0071] 当所述的R被1-3个R'取代时,所述的取代基的个数例如1个、2个、3个、4个或5个,又例如1个或2个或3个。

[0072] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0073] 当所述的R'为C₁₋₆烷氧基时,所述的C₁₋₆烷氧基例如C₁₋₃烷氧基,又例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基,还例如甲氧基。

[0074] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0075] 当所述的R'为C₁₋₆烷基氨基时,所述的C₁₋₆烷基氨基例如C₁₋₃烷基氨基,又例如乙基氨基,还例如NHEt。

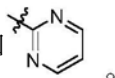
[0076] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0077] 当所述的R'为卤素时,所述的卤素例如氟、氯、溴或碘,又例如氟。

[0078] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

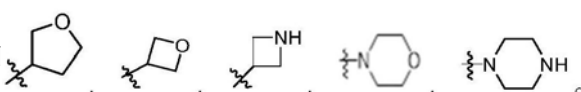
[0079] 当所述的R' 为C₃₋₆环烷基时,所述的C₃₋₆环烷基例如环丙基。

[0080] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0081] 当所述的R' 为杂芳基时,所述的杂芳基例如嘧啶基,又例如 。

[0082] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0083] 当所述的R' 为杂环基时,所述的杂环基例如四氢呋喃,氧杂环丁基,氮杂环丁基,

吗啉基,哌嗪基,又例如 。

[0084] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0085] 当所述的R' 为C₁₋₆烷基磺基时,所述的C₁₋₆烷基磺基例如-SO₂Me、-CH₂CH₂SO₂Me, 又例如-SO₂Me。

[0086] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0087] 当所述的R₄或R₅为C₁₋₆烷基时,所述的C₁₋₆烷基例如C₁₋₃烷基,又例如甲基、乙基、正丙基或异丙基,还例如甲基、乙基或正丙基。

[0088] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0089] 当所述的R₄或R₅为卤素时,所述的卤素例如氟、氯、溴或碘,又例如氟。

[0090] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0091] 当所述的R₄或R₅被1-5个取代基取代时,所述的取代基例如卤素,又例如 氟、氯、溴或碘,还例如氟。。

[0092] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0093] 当所述的R₄或R₅任选的被1-5个取代基取代时,所述的取代基的个数例如 1个、2个、3个、4个或5个,又例如1个或2个或3个。

[0094] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0095] X为N或CH;

[0096] R₁选自C₁₋₆烷基,卤素取代的C₁₋₆烷基,C₃₋₆环烷基取代的C₁₋₆烷基;

[0097] R₃选自C₁₋₆烷基,羟基取代的C₁₋₆烷基,C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基。

[0098] R₂为苯基或杂芳基;

[0099] R₂可任选的被为1-4个独立选自下列基团的取代基取代:卤素,氰基,氧代,-R,-OR,-C(O)R,-NHR,C₃₋₆烯基环烷基,-NR₄R₅,-C(O)NR₄R₅,-COOH, -SO₂-C₁₋₆烷基;

[0100] R选自H, C₁₋₆烷基, C₁₋₆烯基, C₃₋₆环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 其可各自任选地被1-3个R'取代。

[0101] R'选自卤素, 氰基, 羟基, C₃₋₆环烷基, C₁₋₆烷基氨基, C₁₋₆烷基, (C₁₋₆)烷基氧基, 氰基或卤素取代的C₁₋₃烷基, C₁₋₆烷基砜, 杂环基, 杂芳基;

[0102] R₄或R₅独立的为H或C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷基可被1-5个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 氨基、卤素、卤代C₁₋₆烷氧基、羟基、C₁₋₆烷氧基。

[0103] 在某一技术方案中, 所述的化合物I或II里, 某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0104] X为N或CH;

[0105] R₁选自C₁₋₃烷基, 氟取代的C₁₋₃烷基, 或C₃₋₆环烷基取代的C₁₋₃烷基;

[0106] R₃选自C₁₋₃烷基, 羟基取代的C₁₋₃烷基, 或C₁₋₃烷氧基取代的C₁₋₃烷基。

[0107] R₂为苯基或杂芳基;

[0108] R₂可任选的的为1-4个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素, 氰基, 氧代, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, C₃₋₆烯基环烷基, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₆烷基;

[0109] R选自H, C₁₋₆烷基, C₁₋₆烯基, C₃₋₆环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 其可各自任选地被1-3个R'取代。

[0110] R'选自卤素, 氰基, 羟基, C₃₋₆环烷基, C₁₋₆烷基氨基, C₁₋₆烷基, (C₁₋₆)烷基氧基, 氰基或卤素取代的C₁₋₃烷基, C₁₋₆烷基砜, 杂环基, 杂芳基;

[0111] R₄或R₅独立的为H或C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷基可被1-5个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 氨基、卤素、卤代C₁₋₆烷氧基、羟基、C₁₋₆烷氧基。

[0112] 在某一技术方案中, 所述的化合物I或II里, 某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0113] X为N或CH;

[0114] R₁选自甲基, 乙基, 环丙基甲基, 二氟甲基;

[0115] R₃选自甲基, 羟基甲基, 甲氧基甲基。R₂为苯基或杂芳基;

[0116] R₂可任选的的为1-4个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素, 氰基, 氧代, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, C₃₋₆烯基环烷基, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₆烷基;

[0117] R选自H, C₁₋₆烷基, C₁₋₆烯基, C₃₋₆环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 其可各自任选地被1-3个R'取代。

[0118] R'选自卤素, 氰基, 羟基, C₃₋₆环烷基, C₁₋₆烷基氨基, C₁₋₆烷基, (C₁₋₆)烷基氧基, 氰基或卤素取代的C₁₋₃烷基, C₁₋₆烷基砜, 杂环基, 杂芳基;

[0119] R₄或R₅独立的为H或C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷基可被1-5个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 氨基、卤素、卤代C₁₋₆烷氧基、羟基、C₁₋₆烷氧基。

[0120] 在某一技术方案中, 所述的化合物I或II里, 某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0121] X为N或CH;

[0122] R₁选自C₁₋₆烷基, 卤素取代的C₁₋₆烷基, C₃₋₆环烷基取代的C₁₋₆烷基;

[0123] R₃选自C₁₋₆烷基, 羟基取代的C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基;

[0124] R₂选自苯基, 三唑基, 吡啶基, 三唑并吡啶基, 吡啶酮基, 哒嗪基, 哒嗪酮基, 吡嗪

基,嘧啶基,吡唑并嘧啶基,吡咯并吡啶基,二氢吡咯并吡啶基,二氢吡咯酮并吡啶基,吡唑并吡啶基,咪唑并吡啶基,咪唑并哒嗪基,吡啶并恶嗪基,1,4二恶烷并吡啶基,咪唑并哒嗪基,杂萘基,萘啶基,萘啶酮基,二氢萘啶酮基,喹啉基;

[0125] R₂可任选的被为1-4个独立选自下列基团的取代基取代:卤素,氰基,氧代, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, C₃₋₆烯基环烷基, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₆烷基;

[0126] R选自C₁₋₆烷基, C₁₋₆烯基, C₃₋₆环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 其可各自任选地被1-3个R'取代;

[0127] R'选自卤素, 氰基, C₃₋₆环烷基, C₁₋₆烷基氨基, C₁₋₆烷基, (C₁₋₆)烷氧基, 氰基或卤素取代的C₁₋₃烷基, C₁₋₆烷基砜, 杂环基, 杂芳基;

[0128] R₄或R₅独立地选自H, 被1-5个卤素取代的C₁₋₆烷基。

[0129] 在某一技术方案中, 所述的化合物I或II里, 某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0130] X为N或CH;

[0131] R₁选自C₁₋₃烷基, 氟取代的C₁₋₃烷基, 或C₃₋₆环烷基取代的C₁₋₃烷基;

[0132] R₃选自C₁₋₃烷基, 羟基取代的C₁₋₃烷基, 或C₁₋₃烷氧基取代的C₁₋₃烷基。

[0133] R₂选自苯基, 三唑基, 吡啶基, 三唑并吡啶基, 吡啶酮基, 哒嗪基, 哒嗪酮基, 吡嗪基, 嘧啶基, 吡唑并嘧啶基, 吡咯并吡啶基, 二氢吡咯并吡啶基, 二氢吡咯酮并吡啶基, 吡唑并吡啶基, 咪唑并吡啶基, 咪唑并哒嗪基, 吡啶并恶嗪基, 1,4二恶烷并吡啶基, 咪唑并哒嗪基, 杂萘基, 萘啶基, 萘啶酮基, 二氢萘啶酮基, 喹啉基;

[0134] R₂可任选的被为1-4个独立选自下列基团的取代基取代:卤素, 氰基, 氧代, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, C₃₋₆烯基环烷基, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₆烷基;

[0135] R选自C₁₋₆烷基, C₁₋₆烯基, C₃₋₆环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 其可各自任选地被1-3个R'取代;

[0136] R'选自卤素, 氰基, C₃₋₆环烷基, C₁₋₆烷基氨基, C₁₋₆烷基, (C₁₋₆)烷氧基, 氰基或卤素取代的C₁₋₃烷基, C₁₋₆烷基砜, 杂环基, 杂芳基;

[0137] R₄或R₅独立地选自H, 被1-5个卤素取代的C₁₋₆烷基。

[0138] 在某一技术方案中, 所述的化合物I或II里, 某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0139] X为N或CH;

[0140] R₁选自甲基, 乙基, 环丙基甲基, 二氟甲基;

[0141] R₃选自甲基, 羟基甲基, 甲氧基甲基。

[0142] R₂选自苯基, 三唑基, 吡啶基, 三唑并吡啶基, 吡啶酮基, 哒嗪基, 哒嗪酮基, 吡嗪基, 嘧啶基, 吡唑并嘧啶基, 吡咯并吡啶基, 二氢吡咯并吡啶基, 二氢吡咯酮并吡啶基, 吡唑并吡啶基, 咪唑并吡啶基, 咪唑并哒嗪基, 吡啶并恶嗪基, 1,4二恶烷并吡啶基, 咪唑并哒嗪基, 杂萘基, 萘啶基, 萘啶酮基, 二氢萘啶酮基, 喹啉基;

[0143] R₂可任选的被为1-4个独立选自下列基团的取代基取代:卤素, 氰基, 氧代, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, C₃₋₆烯基环烷基, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₆烷基;

[0144] R选自C₁₋₆烷基, C₁₋₆烯基, C₃₋₆环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 其可各自任选地被1-3个R'取代;

[0145] R' 选自卤素, 氰基, C₃₋₆环烷基, C₁₋₆烷基氨基, C₁₋₆烷基, (C₁₋₆) 烷氧基, 氰基或卤素取代的C₁₋₃烷基, C₁₋₆烷基砜, 杂环基, 杂芳基;

[0146] R₄或R₅独立地选自H, 被1-5个卤素取代的C₁₋₆烷基。

[0147] 在某一技术方案中, 所述的化合物I或II里, 某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0148] X为N或CH;

[0149] R₁选自C₁₋₃烷基, 氟取代的C₁₋₃烷基, 或C₃₋₆环烷基取代的C₁₋₃烷基;

[0150] R₃选自C₁₋₃烷基, 羟基取代的C₁₋₃烷基, 或C₁₋₃烷氧基取代的C₁₋₃烷基;

[0151] R₂选自苯基, 三唑基, 吡啶基, 三唑并吡啶基, 吡啶酮基, 哒嗪基, 哒嗪酮基, 吡嗪基, 嘧啶基, 吡唑并嘧啶基, 吡咯并吡啶基, 二氢吡咯并吡啶基, 二氢吡咯酮并吡啶基, 吡唑并吡啶基, 咪唑并吡啶基, 咪唑并哒嗪基, 吡啶并恶嗪基, 1,4二恶烷并吡啶基, 咪唑并哒嗪基, 杂萘基, 萘啶基, 萘啶酮基, 二氢萘啶酮基, 喹啉基;

[0152] R₂可任选的成为1-2个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素, 氰基, 氧代, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, 环己烯, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₃烷基;

[0153] R选自C₁₋₃烷基, C₁₋₃烯基, 环丙基, 环丁基, 吗啉基, 吡咯烷基, 氮杂环丁基, 氧杂环丁基, 哌啶基, 四氢吡喃, 四氢呋喃, 螺环, 芳基, 嘧啶基, 恶二唑, 其可各自任选地被1-3个R'取代;

[0154] R' 选自卤素, 氰基, 环丙基, C₁₋₃烷基氨基, C₁₋₃烷基, C₁₋₃烷氧基, 氰基或卤素取代的C₁₋₃烷基, C₁₋₃烷基砜, 四氢呋喃, 氧杂环丁基, 氮杂环丁基, 吗啉基, 哌嗪基, 甲基哌嗪, 嘧啶基;

[0155] R₄或R₅选自H, 被1-3个氟取代的C₁₋₃烷基。

[0156] 在某一技术方案中, 所述的化合物I或II里, 某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0157] X为N或CH;

[0158] R₁选自甲基, 乙基, 环丙基甲基, 二氟甲基;

[0159] R₃选自甲基, 羟基甲基, 甲氧基甲基。

[0160] R₂选自苯基, 三唑基, 吡啶基, 三唑并吡啶基, 吡啶酮基, 哒嗪基, 哒嗪酮基, 吡嗪基, 嘧啶基, 吡唑并嘧啶基, 吡咯并吡啶基, 二氢吡咯并吡啶基, 二氢吡咯酮并吡啶基, 吡唑并吡啶基, 咪唑并吡啶基, 咪唑并哒嗪基, 吡啶并恶嗪基, 1,4二恶烷并吡啶基, 咪唑并哒嗪基, 杂萘基, 萘啶基, 萘啶酮基, 二氢萘啶酮基, 喹啉基;

[0161] R₂可任选的成为1-2个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素, 氰基, 氧代, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, 环己烯, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₃烷基;

[0162] R选自C₁₋₃烷基, C₁₋₃烯基, 环丙基, 环丁基, 吗啉基, 吡咯烷基, 氮杂环丁基, 氧杂环丁基, 哌啶基, 四氢吡喃, 四氢呋喃, 螺环, 芳基, 嘧啶基, 恶二唑, 其可各自任选地被1-3个R'取代;

[0163] R' 选自卤素, 氰基, 环丙基, C₁₋₃烷基氨基, C₁₋₃烷基, C₁₋₃烷氧基, 氰基或卤素取代的C₁₋₃烷基, C₁₋₃烷基砜, 四氢呋喃, 氧杂环丁基, 氮杂环丁基, 吗啉基, 哌嗪基, 甲基哌嗪, 嘧啶基;

[0164] R₄或R₅选自H, 被1-3个氟取代的C₁₋₃烷基。

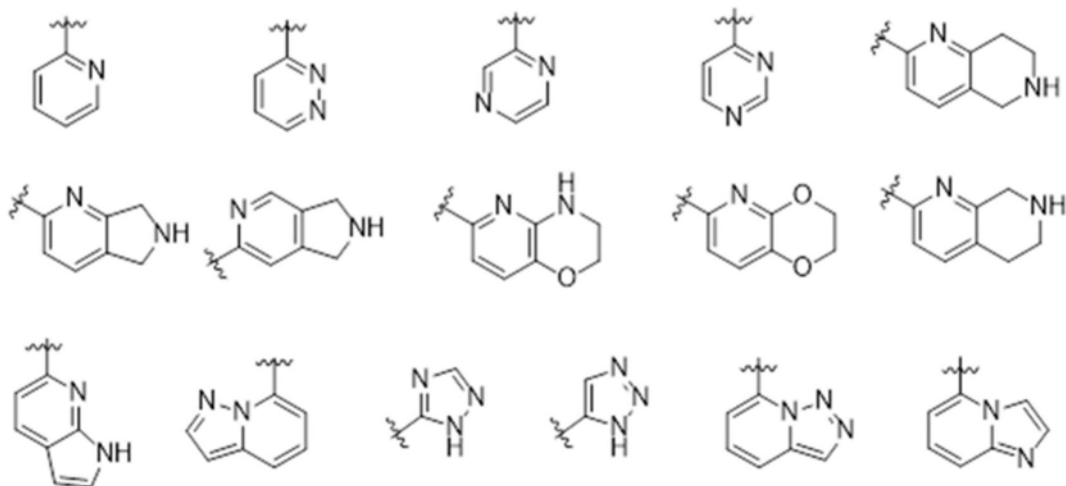
[0165] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0166] X为N或CH;

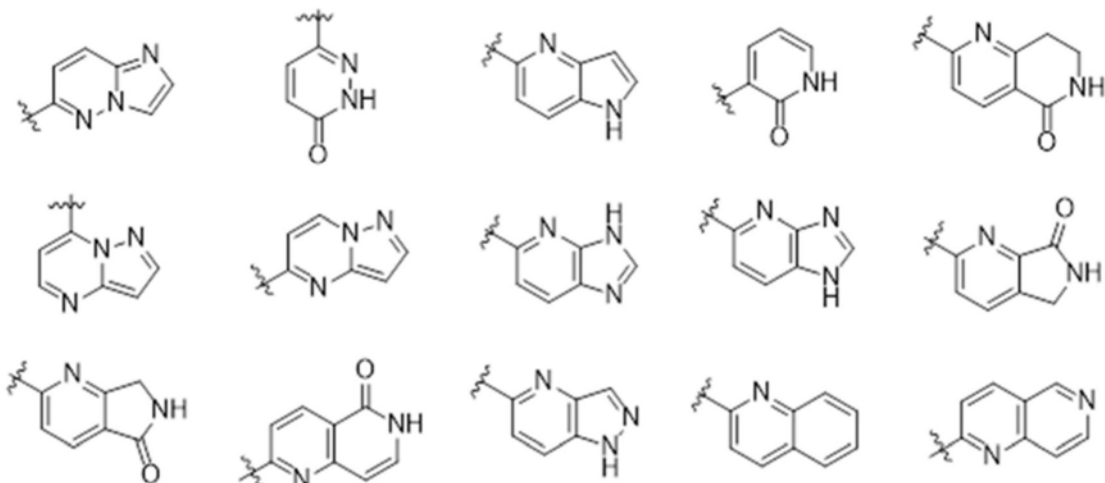
[0167] R1选自甲基,乙基,环丙基甲基,二氟甲基;

[0168] R3选自甲基,羟基甲基,甲氧基甲基。

[0169] R2选自苯基和以下取代基:



[0170]



[0171] R2可任选的被为1-2个独立选自下列基团的取代基取代:卤素,氰基,氧代, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, 环己烯, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-C₁₋₃烷基;

[0172] R选自C₁₋₃烷基, C₁₋₃烯基, 环丙基, 环丁基, 吗啉基, 吡咯烷基, 氮杂环丁基, 氧杂环丁基, 哌啶基, 四氢吡喃, 四氢呋喃, 螺环, 芳基, 嘧啶基, 恶二唑, 其可各自任选地被1-3个R'取代;

[0173] R'选自卤素, 氰基, 环丙基, C₁₋₃烷基氨基, C₁₋₃烷基, C₁₋₃烷氧基, 氰基或卤素取代的C₁₋₃烷基, C₁₋₃烷基砜, 四氢呋喃, 氧杂环丁基, 氮杂环丁基, 吗啉基, 哌啶基, 甲基哌啶, 嘧啶基;

[0174] R₄或R₅选自H, 被1-3个氟取代的C₁₋₃烷基。

[0175] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

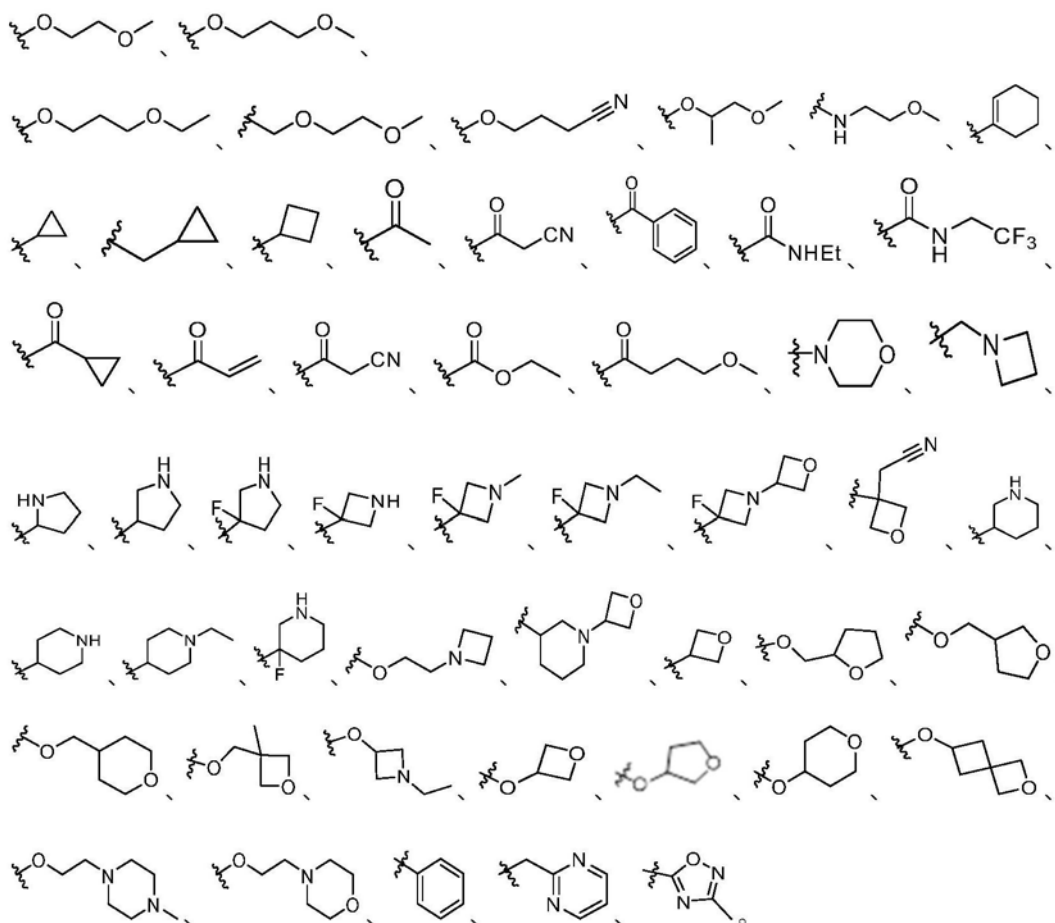
[0176] X为N或CH;

[0177] R1选自甲基,乙基,环丙基甲基,二氟甲基;

[0178] R3选自甲基,羟基甲基,甲氧基甲基。

[0179] R2选自苯基,三唑基,吡啶基,三唑并吡啶基,吡啶酮基,哒嗪基,哒嗪酮基,吡嗪基,嘧啶基,吡唑并嘧啶基,吡咯并吡啶基,二氢吡咯并吡啶基,二氢吡咯酮并吡啶基,吡唑并吡啶基,咪唑并吡啶基,咪唑并哒嗪基,吡啶并恶嗪基,1,4二恶烷并吡啶基,咪唑并哒嗪基,杂萘基,萘啶基,萘啶酮基,二氢萘啶酮基,喹啉基;

[0180] R2可任选的的被为1-4个独立选自下列基团的取代基取代: -Me、-Et、-iPr、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-Cl、-F、-CN、-OMe、-OEt、-NMe₂、-CH₂CF₃、-(CH₂)₂CN、-(CH₂)₃CN、-CH₂NHEt、-OCHF₂、-OCH(CH₃)₂、-CH₂OCH₃、-(CH₂)₂OCH₃、-(CH₂)₃OCH₃、-SO₂Me、-CH₂CH₂SO₂Me、-COOH、



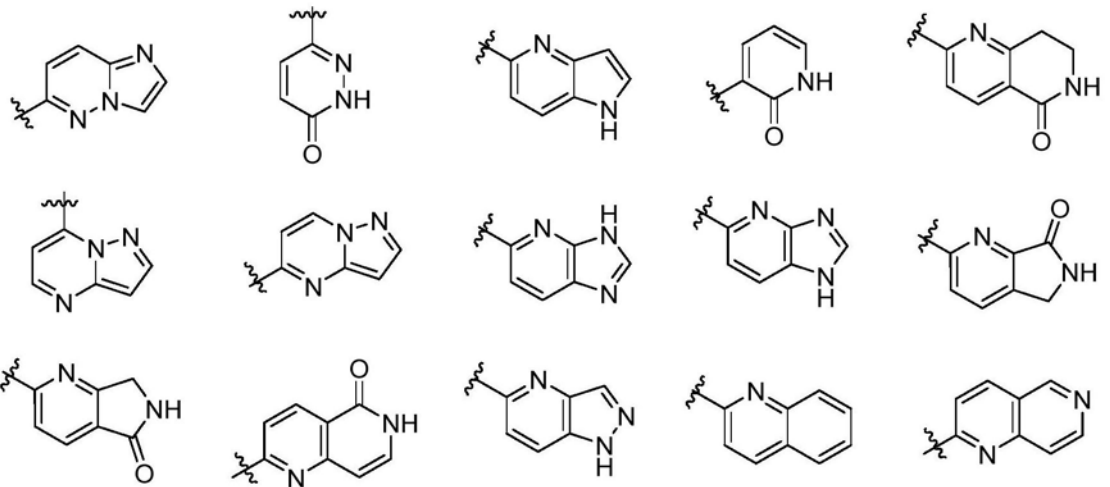
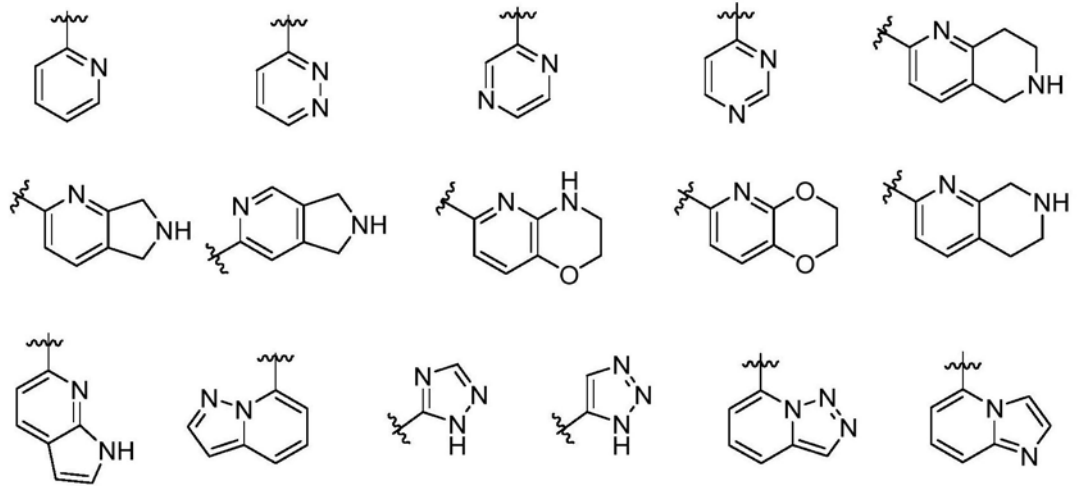
[0181] 在某一技术方案中,所述的化合物I或II里,某些基团的定义可如下所述(未注释的定义如前任一所述):

[0182] X为N或CH;

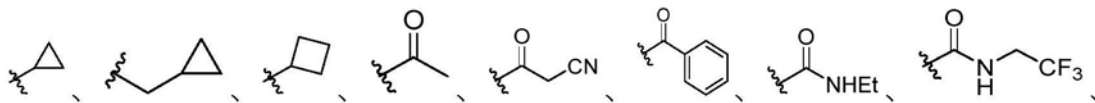
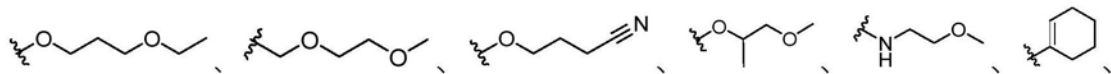
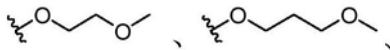
[0183] R1选自甲基,乙基,环丙基甲基,二氟甲基;

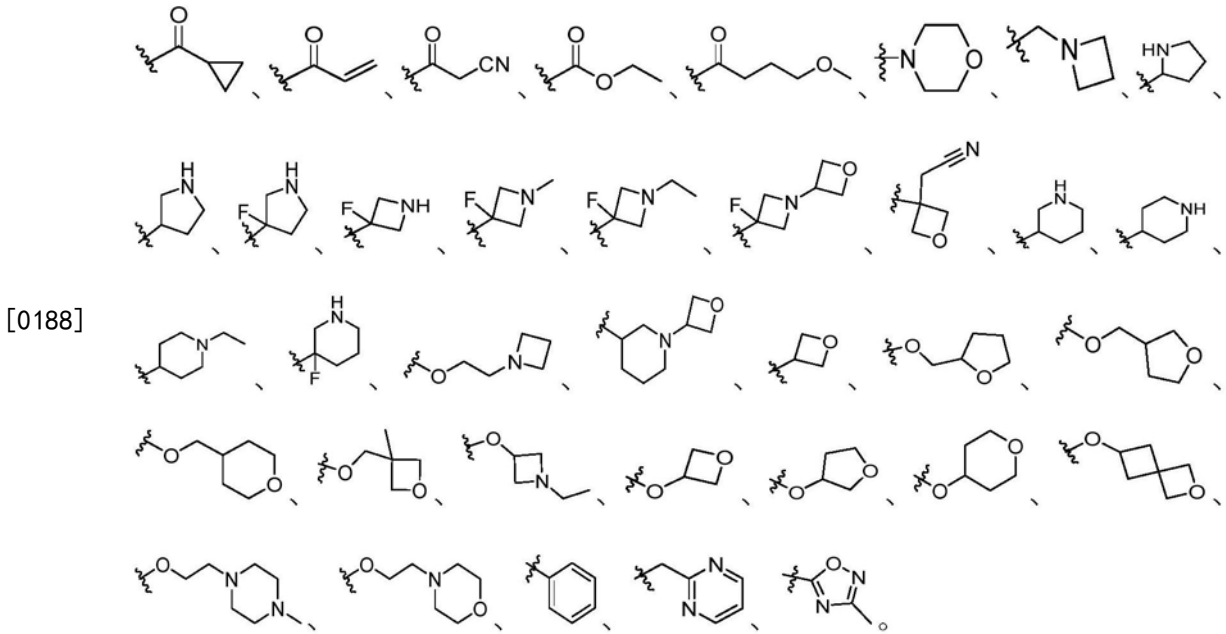
[0184] R3选自甲基,羟基甲基,甲氧基甲基;

[0185] R2选自苯基和以下取代基:



[0187] R_2 可任选的被为1-4个独立选自下列基团的取代基取代: -Me、-Et、-ⁱPr、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-Cl、-F、-CN、-OMe、-OEt、-NMe₂、-CH₂CF₃、-(CH₂)₂CN、-(CH₂)₃CN、-CH₂NHEt、-OCHF₂、-OCH(CH₃)₂、-CH₂OCH₃、-(CH₂)₂OCH₃、-(CH₂)₃OCH₃、-SO₂Me、-CH₂CH₂SO₂Me、-COOH、



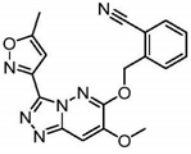
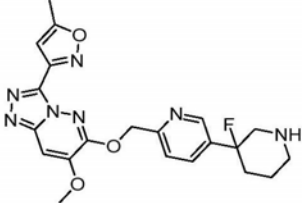
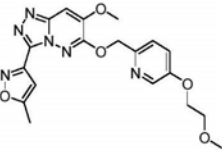
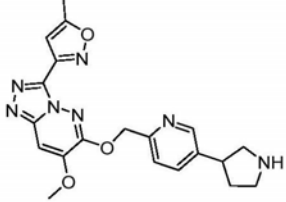
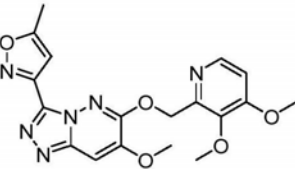
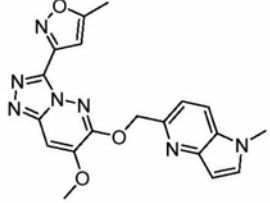
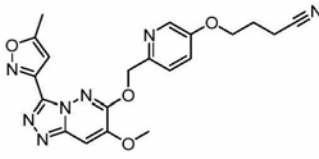
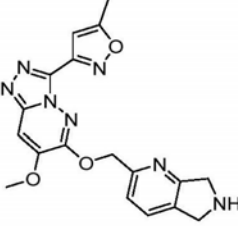
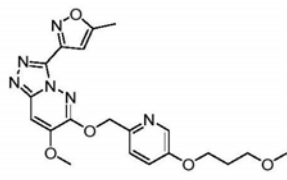
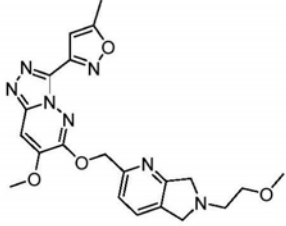
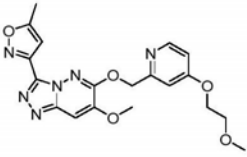
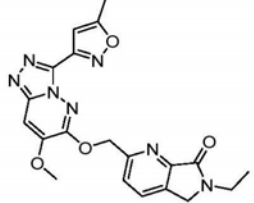
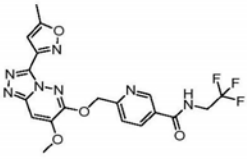
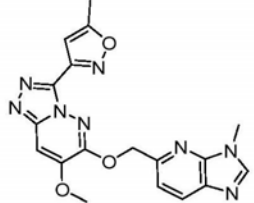


[0189] 在某一技术方案中,所述的化合物的结构如下任一所示:

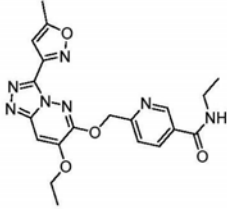
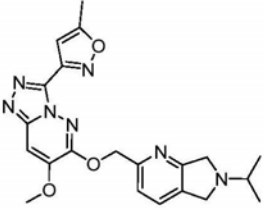
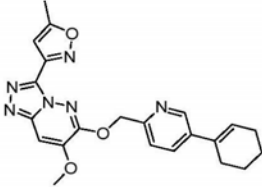
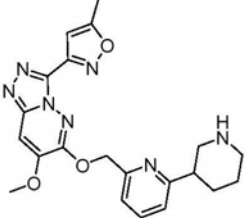
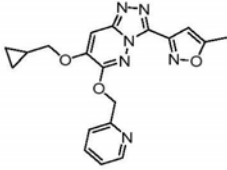
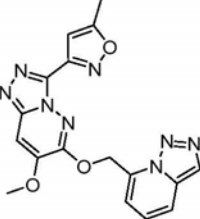
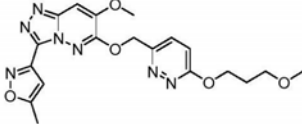
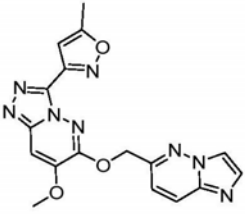
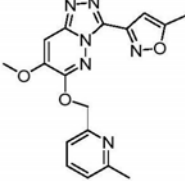
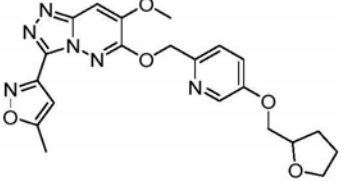
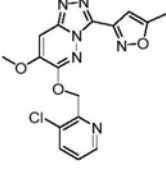
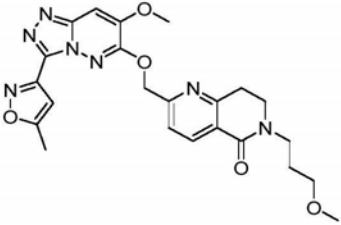
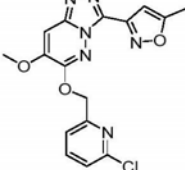
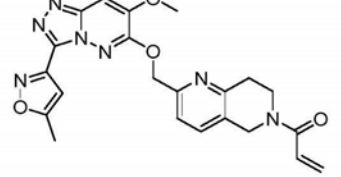
实施例	结构	实施例	结构
1		91	
2		92	
3		93	
4		94	

[0190]

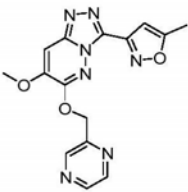
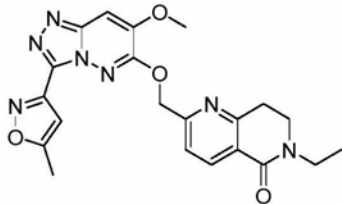
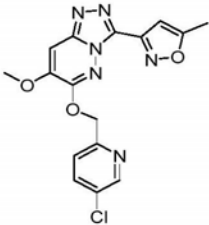
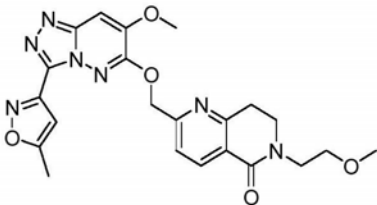
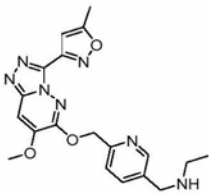
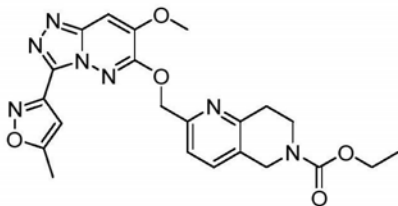
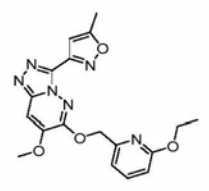
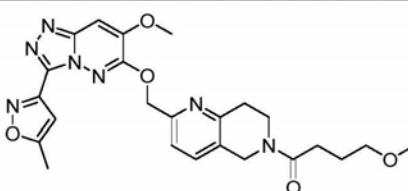
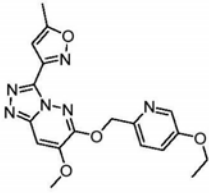
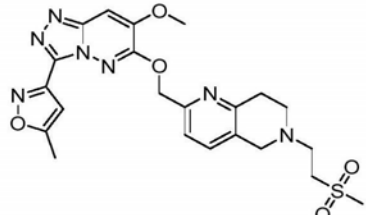
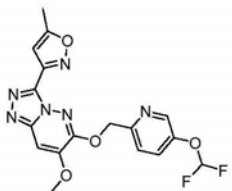
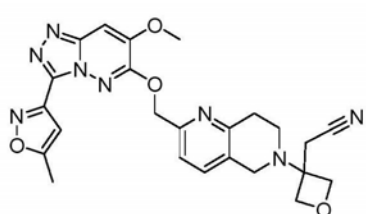
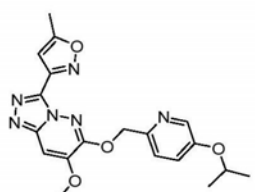
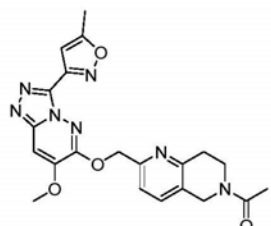
[0191]

5		95	
6		96	
7		97	
8		98	
9		99	
10		100	
11		101	

[0192]

12		102	
13		103	
14		104	
15		105	
16		106	
17		107	
18		108	

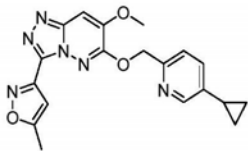
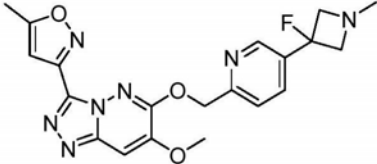
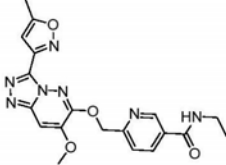
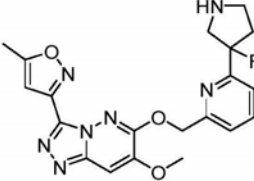
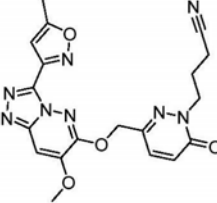
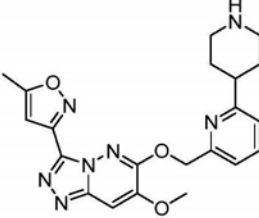
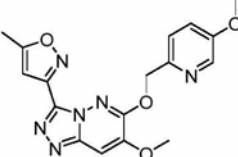
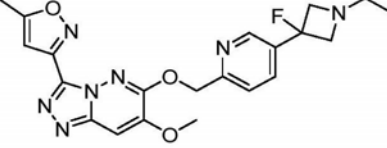
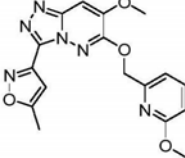
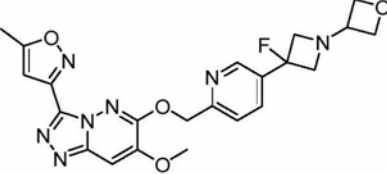
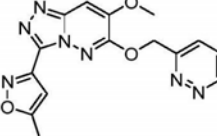
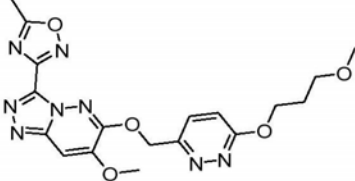
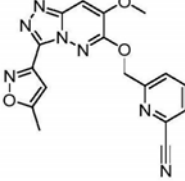
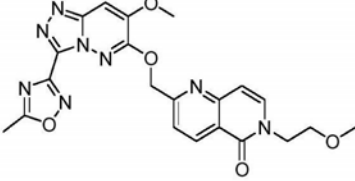
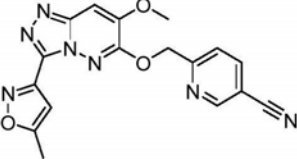
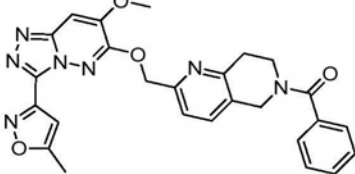
[0193]

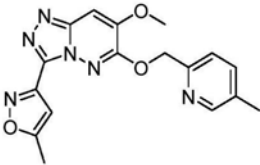
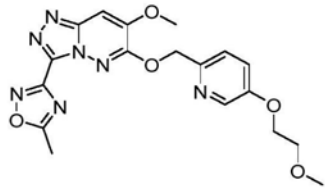
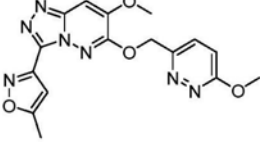
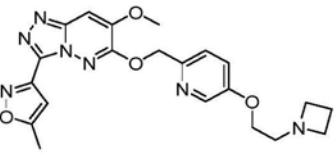
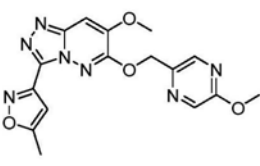
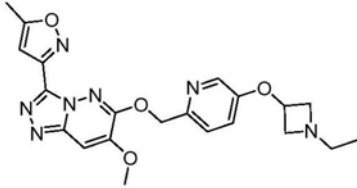
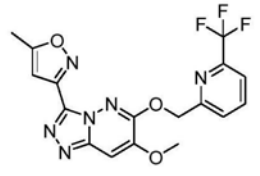
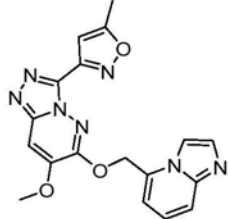
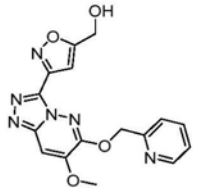
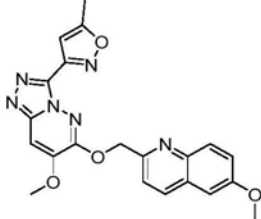
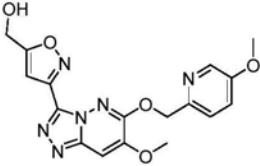
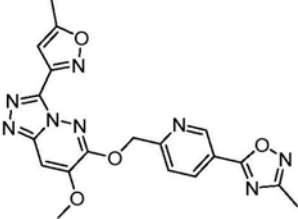
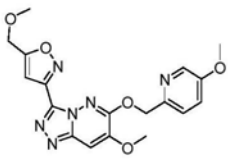
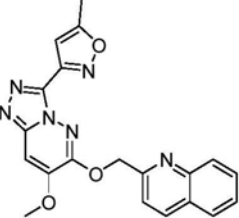
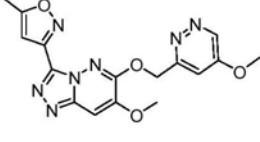
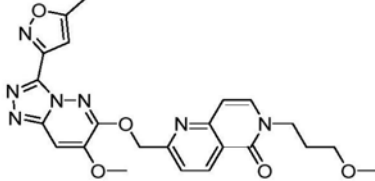
19		109	
20		110	
21		111	
22		112	
23		113	
24		114	
25		115	

[0194]

26		116	
27		117	
28		118	
29		119	
30		120	
31		121	
32		122	
33		123	

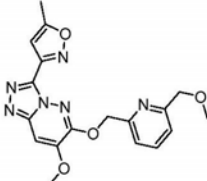
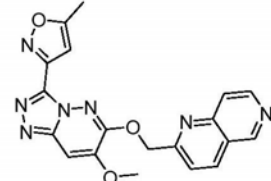
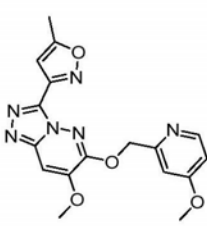
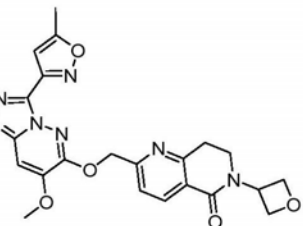
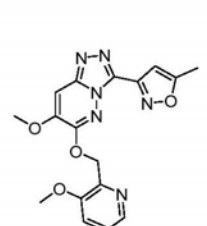
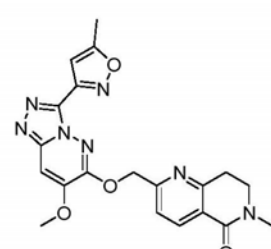
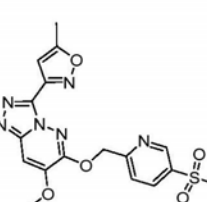
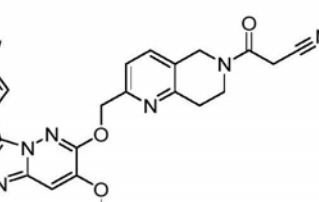
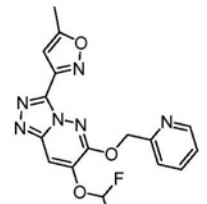
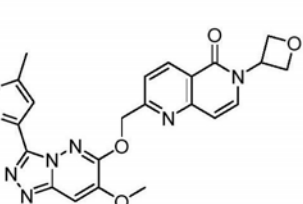
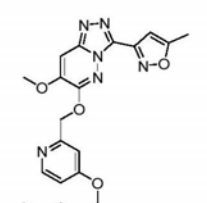
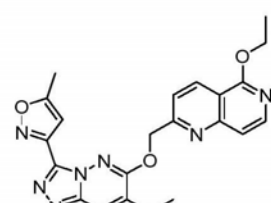
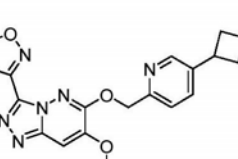
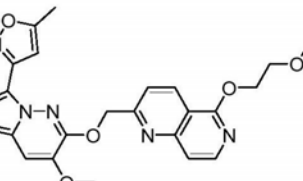
[0195]

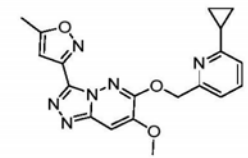
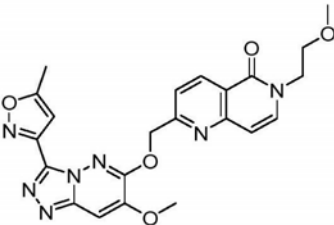
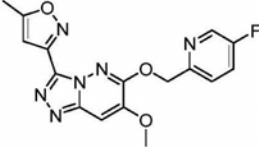
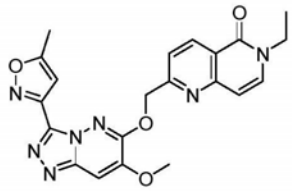
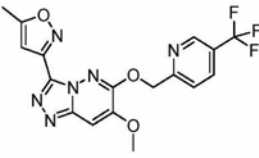
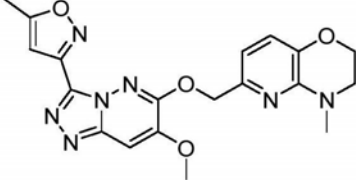
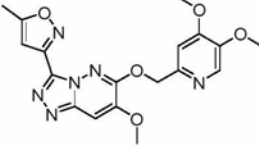
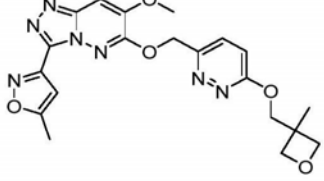
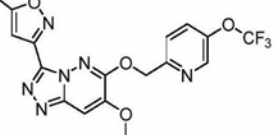
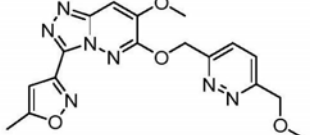
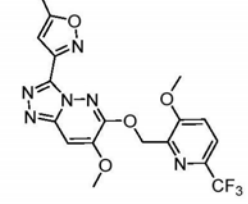
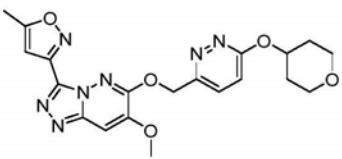
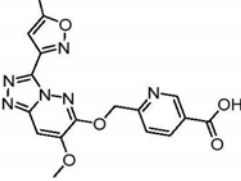
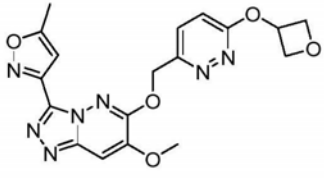
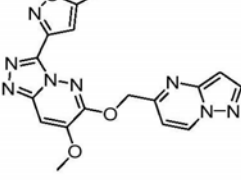
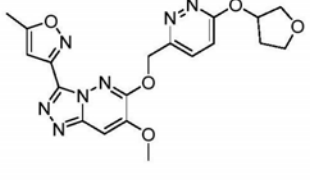
34		124	
35		125	
36		126	
37		127	
38		128	
39		129	
40		130	
41		131	

42		132	
43		133	
44		134	
45		135	
46		136	
47		137	
48		138	
49		139	

[0196]

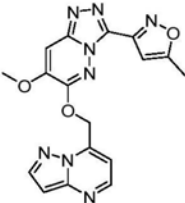
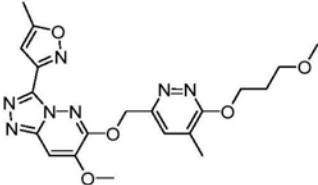
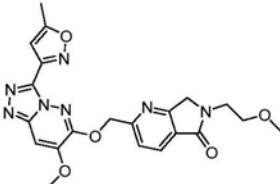
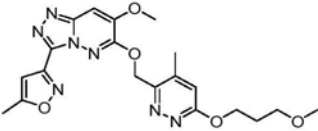
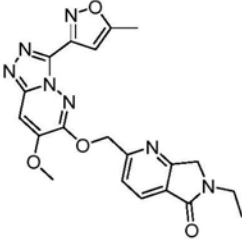
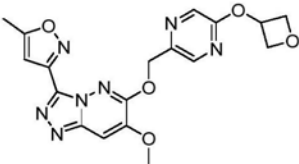
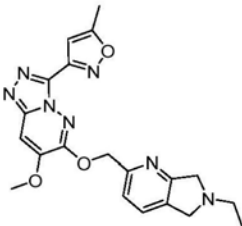
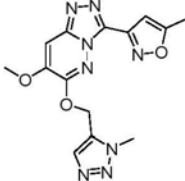
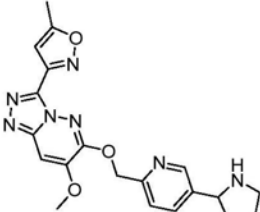
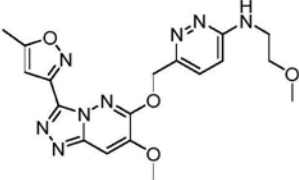
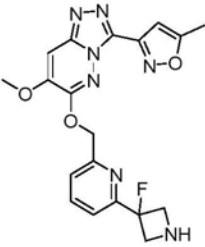
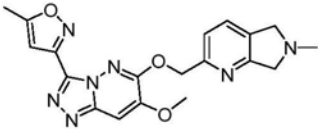
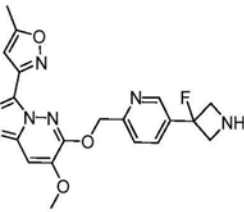
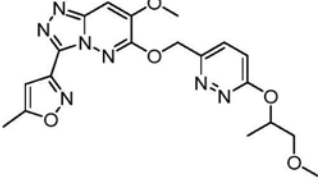
[0197]

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

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

[0198]

[0199]

65		155	
66		156	
67		157	
68		158	
69		159	
70		160	
71		161	

[0200]

72		162	
73		163	
74		164	
75		165	
76		166	
77		167	
78		168	
79		169	

[0201]

80		170	
81		171	
82		172	
83		173	
84		174	
85		175	
86		176	
87		177	

88		178	
[0202] 89		179	
90		180	

[0203] 本发明还提供一种组合物,其包含如上文所述的化合物或其药学上可以接受的盐。

[0204] 本发明还提供如上所述的化合物或组合物在制备药物中的用途。

[0205] 本发明还提供一种治疗或预防疾病的方法,包括向患者施用有效剂量的如上所述的化合物或组合物。

[0206] 本发明还提供本文所述的化合物或组合物在制备治疗或预防与 $\alpha 5$ -GABA_A受体有关的疾病的药物中的用途。

[0207] 本发明还提供一种治疗或预防与 $\alpha 5$ -GABA_A受体有关的疾病的方法,其特征 在于向患者施用有效剂量的有效剂量的如上所述的化合物或组合物。。

[0208] 本发明还提供本文所述的化合物或组合物在制备治疗或预防下列疾病的药 物中的用途:疼痛、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆和脑卒中。

[0209] 本发明还提供一种治疗或预防疼痛、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆和脑卒 中的方法,其特征在于向患者施用有效剂量的如本文所述的化合物或组合物。

[0210] 在一优选的实施方式中,所述的疼痛是神经病理性疼痛、炎性疼痛和癌性痛。

[0211] 在一优选的实施方式中,所述的疼痛选自:头痛,面部痛,颈痛,肩痛,背 痛,胸痛,腹痛,背部痛,腰痛,下肢痛,肌肉与骨骼疼痛,血管疼痛,痛风, 关节炎疼痛,内脏疼痛,感染性疾病(如AIDS和带状疱疹后神经痛)导致的疼痛, 多骨疼痛,镰刀细胞贫血、自身免疫性疾病、多发性硬化或炎症有关的疼痛,损 伤或手术引起的慢性疼痛,伤害感受性疼痛,糖尿病外周神经病变性疼痛,三叉 神经痛,腰部或子宫颈神经根病痛,舌咽神经痛,自主神经反射性疼痛,反射性 交感神经营养不良、神经根撕脱、癌症、化学损伤、毒素、营养缺乏、退 行性骨 关节病有关的疼痛。

具体实施方式

[0212] 除特别指明外,下列定义用于说明和定义在本文中用于描述本发明时使用的各种术语的意义和范围。

[0213] 无论是单独出现还是组合出现,一般术语的下列定义均适用。

[0214] 本申请中使用的命名规则是基于ChemDraw产生的IUPAC系统命名。在本文中给出的结构中的碳、氧、硫或氮原子上出现的任何开放价键表明存在氢原子。

[0215] 本发明的某些化合物可以具有不对称碳原子(光学中心)或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

[0216] 除特别说明外,术语“取代的”是指指定的基团或部分可以具有1、2、3、4、5或6个取代基。当基团上可以具有多个取代基并且给出了多种可能的取代基时,所述取代基独立选择,不必是相同的。

[0217] 术语“未取代的”是指指定的基团上不具有取代基。

[0218] 术语“任选取代的”是指指定的基团是未取代的或者是被一个或多个独立选自可能的取代基所取代的。

[0219] 当指明取代基的数目时,术语“一个或多个”是指一个取代至取代的最多可能的数目,即取代一个氢至所有的氢均被取代基取代。除特别指明外,优选1、2、3、4或5个取代基。

[0220] 术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0221] 术语“环烷基”是指单价饱和的环状烃基包括桥环及螺环,优选具有3-7个环碳原子,例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基,以及下文中特别示例的那些基团。

[0222] 术语“杂环”或“杂环基”是指1至4个碳原子已被独立地选自N、N(R)、S、S(O)、S(O)和O的杂原子代替的环烃。杂环可以是饱和的或不饱和的,但不是芳族的。杂环基也可以是含有1、2或3个环,包括桥环及螺环结构。适合的杂环基的实例包括但不限于:氮杂环丁烷、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、2-氧代吡咯烷基、吡咯啉基、吡喃基、二氧戊环基、哌啶基、2-氧代哌啶基、吡唑啉基、咪唑啉基、噻唑啉基、二硫杂环戊二烯基、二恶烷基、二恶烯基、二恶唑基、恶噻唑基(oxathiozoly1)、恶唑酮基、哌嗪基、吗啉代、硫代吗啉基、3-氧代吗啉基、二噻烷基、三噻烷基和恶嗪基。

[0223] 桥环化合物术语指一个或多个原子(即C、O、N或S)连接两个不相邻的碳原子或氮原子。优选的桥环包括但不限于:一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子和一个碳-氮基。值得注意的是,一个桥总是将单环转换成三环。桥环中,环上的取代基也可以出现在桥上。

[0224] 螺环化合物术语是指两个单环共用一个碳原子的多环化合物,共用的碳原子称为螺原子

[0225] 术语“芳基”是指含有6-14个、优选6-10碳原子并具有至少一个芳环或其中至少一个环为芳环的多稠合环的单价芳族碳环环系。芳基的示例为苯基、萘基、联苯基或茚满基,以及下文中特别示例的那些基团。优选的芳基为苯基,芳基也可以被取代,如下文和权利要求中所定义。

[0226] 术语“杂芳基”表示在各环中具有至多7个原子的稳定单环、双环、或三环,其中至少一个环是芳族的并且至少一个环含有1至4个选自O、N和S的杂原子。在该定义的范围

的杂芳基包括但不限于吡啶基、咪唑基、噻吩基、喹啉基、喹唑啉基、吡啶基、吡咯基、异吡咯基、1H,3H-1-氧代异吡咯基、苯并三唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶并咪唑基、吡啶并哌啶基、吡啶并吡咯烷基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并二恶烷、苯并二氧杂苯、噻吩基、异噻吩基、恶唑基、异恶唑基、苯并恶唑基、咪唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四氢噻吩基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-恶二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,2,4,5-四嗪基、四唑基、咕吨基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩恶嗪基、氮杂卓基、氧杂卓基和硫杂卓基。特别的杂芳基具有5或6元环,例如呋喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、异噻吩基、恶唑基、二唑基、咪唑基、吡咯基、吡啶基、三唑基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基,吡啶并咪唑基、吡啶并哌啶基、吡啶并吡咯烷基。杂芳基也可以为取代的,如下文和权利要求中所定义。

[0227] 通式(I)或(II)的化合物可以形成药学上可接受的酸加成盐。此类药学上可接受的盐的示例为通式(I)或(II)化合物与生理学上相容的无机酸或有机酸形成的盐,无机酸为例如盐酸、硫酸、亚硫酸或磷酸;有机酸为例如甲烷磺酸、p-甲苯磺酸、乙酸、乳酸、三氟乙酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、酒石酸、琥珀酸或水杨酸。术语“药学上可接受的盐”是指此类盐。含有酸性基团例如COOH的式(I)或(II)化合物还可以与碱形成盐。此类盐的示例为碱金属、碱土金属和铵盐,例如Na⁻、K⁻、Ca⁻和三甲基铵盐。术语“药学上可接受的盐”也指此类盐。

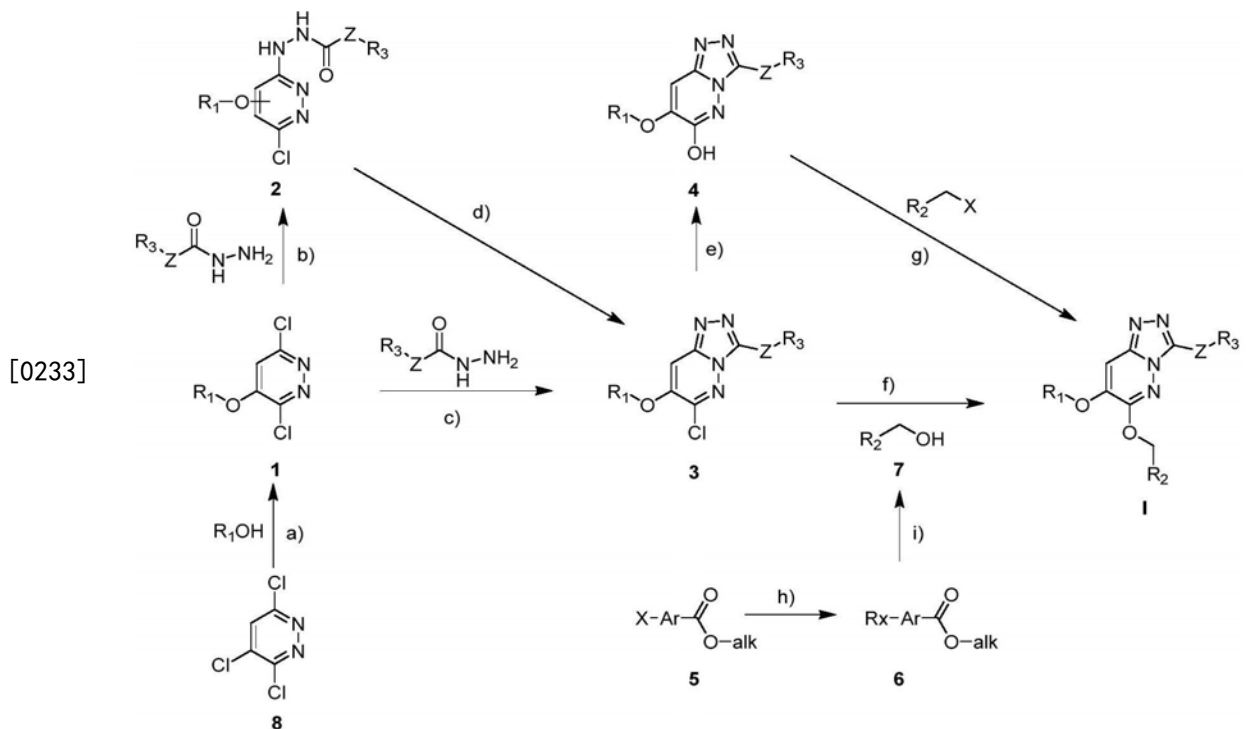
[0228] 术语“前体药物”通常指的是对通式(I)或(II)的化合物进行官能团衍生化,其衍生物在体内能很容易转化成为通式(I)或(II)的化合物。通常合适的前体药物选取和制备可参见例如Design of Prodrugs,ed.H.Bundgaard,Elsevier,1985所描述。

[0229] 本文中消旋体、ambiscalemic and scalemic或者对映体纯的化合物的图示法来自Maehr,J.Che.Ed.1985,62:114-120。除非另有说明,用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。当本文所述化合物含有烯属双键或者其它几何不对称中心,除非另有规定,它们包括E/Z几何异构体。同样地,所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

[0230] 本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素,所述同位素具有相同的原子数,但是其原子质量或质量数不同于在自然界中占优势地存在的原子质量或质量数。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氘(²H)、氚(³H)、碘-125(¹²⁵I)或C-14(¹⁴C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。同位素变体可能会提高某些治疗优点,比如氘富集可以增加体内半衰期或减少剂量需求,或者可以提供可用作生物样品的表征的标准品化合物。通过本领域技术人员众所周知的常规技术,或者通过与在本文的路线和实施例中所述的那些类似的方法,使用适当的同位素富集的试剂和/或中间体,无需过多实验,可以制备在通式I内的同位素富集的化合物。

[0231] 制备方法

[0232] 本发明还涉及生产上文定义的通式(I)或(II)化合物的方法,该方法所示如下:



[0234] 1) 通常化合物1由商业化原料提供,对于特殊结构的化合物1,可通过对应的醇与化合物8通过步骤a取代反应得到,一般在碱性试剂,例如金属钠,氢化钠,叔丁醇钾等存在下,在醚类或对应醇类溶剂中反应。

[0235] 2) 化合物3的制备可以通过步骤c,直接将对应酰肼与化合物1在酸催化,例如对甲苯磺酸等条件下,在各种醚类或醇类溶剂中加热制得,同时会有不同区域异构体产生,需要分离。或者,对于反应活性较弱的底物,可以通过步骤b在与c类似条件将酰肼与化合物1反应后,分离得到化合物2,进一步通过步骤d在醇类,乙酸等溶剂中加热关环,分离异构体后得到化合物3。

[0236] 3) 化合物7可以由对应的酯类化合物6通过例如硼氢化钠,氢化锂铝在醚类,醇类等溶剂中通过步骤i还原获得。另外,对于复杂结构的酯类化合物6,可以从相应的卤代杂芳基酯,或者酚羟基取代的杂芳基酯通过步骤h,取代,偶联等反应获得。

[0237] 4) 化合物(I)可以由化合物3与化合物7在步骤f下取代反应直接生成,对应碱性条件,例如碳酸铯,磷酸钾等在全类溶剂例如DMF,乙腈等中反应。或者,可以由化合物3通过碱性条件,例如氢氧化钠,氢氧化钾等,步骤e转化成对应的酚类化合物4,然后与对应的商业可得的卤代化合物通过步骤g在碱性条件例如碳酸银,碳酸铯等下取代得到。

[0238] 本发明还涉及如上所述的通式(I)或(II)化合物,是通过如上所述的方法制备的。

[0239] 如果没有在实施例中描述其制备方法,那么通式(I)或(II)化合物及其中间体产物可以根据类似的方法或者根据前述方法制备。本领域已知的原料可以得自商业,或者可以根据本领域已知的方法或已知方法的类似方法制备。

[0240] 可以理解,本发明的通式(I)或(II)化合物可以在官能团上衍生,从而得到能够在体内再转化为母体化合物的衍生物。

[0241] 如果没有在实施例中描述其制备方法,那么通式(I)或(II)化合物及其中间体产

物可以根据类似的方法或者根据前述方法制备。本领域已知的原料可以得自商业,或者可以根据本领域已知的方法或已知方法的类似方法制备。

[0242] 如上所述,本发明的新化合物及其药学上可接受的盐和前体药物具有重要的药理学性质,为 $\alpha 5$ GABA_A受体反向激动剂。因此,本发明化合物可以单独使用或与其他药物组合使用,用于治疗或预防由含有 $\alpha 5$ 亚单位的GABA_A受体配体介导的疾病。这些疾病包括但不限于疼痛、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆和中风。

[0243] 因此,本发明还涉及药用组合物,该药用组合物包括如上文所定义的化合物和药学上可接受的载体和/或辅助剂。

[0244] 同样,本发明还包括如上所述的化合物,用作制备治疗或预防与 $\alpha 5$ GABA_A受体有关的疾病的药物,尤其是治疗或预防下列疾病:疼痛、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆和脑卒中。

[0245] 优选治疗或预防疼痛。

[0246] 特别优选治疗或预防神经病理性痛、炎性疼痛和癌性痛。

[0247] 如本文所用,“癌性痛”是指恶性肿瘤在其发展过程中出现的疼痛,癌性痛发生目前认为有三种机制,即:癌症发展直接造成的疼痛、癌症化疗药物治疗后造成的疼痛和癌症患者并发疼痛性疾病。

[0248] 如本文所用,“神经病理性痛”是由神经系统原发性损害和功能障碍所激发或引起的疼痛。

[0249] 如本文所用,“炎性疼痛”是局部急性炎症或是慢性炎症刺激神经所致的疼痛。

[0250] 如本文所用,“治疗”也包括预防性给药,一旦所述病症建立后缓解或消除所述病症。

[0251] 如本文所用,“患者”定义为任何温血动物,例如不限于小鼠、豚鼠、狗、马或人,所述患者最好是人。

[0252] 如本文所用,“急性疼痛”定义为由皮肤、身体结构或内脏的损伤和/或疾病发生的有害刺激而引起的疼痛,或由不产生实际组织损害的肌肉或内脏的异常功能而引起的疼痛。

[0253] 如本文所用,“慢性疼痛”定义为持续超出急性疾病通常的病程或损伤治愈的合理时间,或与引起持续疼痛的慢性病理过程有关,或疼痛以一定间隔复发数月或数年,如果在应该已经达到治愈后或超过通常的治疗过程后仍存在疼痛,则认为是慢性疼痛。在疼痛需要经过的时间长度取决于疼痛的性质和与疼痛有关的治疗过程,如果疼痛超过通常的治疗过程,则疼痛是慢性的。

[0254] 本发明揭示的药物能有效地治疗如上定义的慢性疼痛,而且本发明揭示的药物可用于治疗伴随其他病症的痛敏,包括痛觉过敏、异常性疼痛、痛觉增强和疼痛记忆增强,该发明将改善对其疼痛的治疗。

[0255] 如本文所用,“头痛”可分为原发性头痛和继发性头痛,原发性头痛包括紧张性头痛、偏头痛和丛集性头痛,而继发性头痛是由于其他疾病引起的。头面部的痛敏感组织发生病变或受到刺激时,可引起各种头痛,这些痛敏感组织包括分布于头皮、面部、口腔及咽喉等,由于它们主要是头部的肌肉或血管,含有丰富的神经纤维,对疼痛比较敏感,所以当这些组织受到伤害时可引起头痛。

[0256] 如本文所用,“面部痛”包括但不限于三叉神经痛、非典型面痛、面神经 麻痹和面肌痉挛。

[0257] 如本文所用,“三叉神经痛”是一种独特的慢性疼痛性疾病,又称痛性抽 搐,是指在三叉神经分布区域出现短暂的、阵发性的和反复发作的电击样剧 烈性疼痛,或伴有同侧面肌痉挛。三叉神经痛分为原发性和继发性两种类型,原发性三叉神经痛是指临床上未发现神经系统体征,检查未发现器质性病变;继发性三叉神经痛是指在临床上 有神经系统体 征,检查发现有器质性病变,如肿瘤和炎症等。

[0258] 如本文所用,“非典型面痛”是指由多种病因引起的疼痛。表现为持续性 烧灼样疼痛、无间歇性、与特殊的动作或触发刺激无关,疼痛多为双侧、疼 痛常常超出三叉神经的分布范围甚至累及颈部皮肤。病因可由鼻窦炎、恶性 肿瘤、颌及颅底感染等原因刺激或损伤三叉神经而引起疼痛。

[0259] 如本文所用,“颈痛、背痛、肩痛”是指由于急慢性肌肉劳损及骨关节的 退行性变和外伤等导致的疼痛。引起颈、肩及上肢疼痛的常见疾病有颈肩肌 筋膜炎、项韧带炎、颈椎病、肩周炎、胸廓出口综合症、肱骨外上髁炎等,或由自身免疫性疾病引起的疼痛常见于类风湿性关节炎、强直性脊柱炎和风湿性关节炎等疾病,其他可能引起颈痛、背痛、肩痛的疾病还有颈、肩部的 肿瘤、神经炎、动静脉疾病和各种感染以及胸、腹腔脏器病变引起的牵涉痛 等。

[0260] 如本文所用,“胸、腹及背部痛”指由于胸腹部内脏、胸腹壁组织的疾病 导致的疼痛。

[0261] 如本文所用,“腰、下肢痛”是指下腰、腰骶、骶髂、髌、臀及下肢痛。。

[0262] 如本文所用,“肌与骨骼疼痛”包括但不限于肌筋膜疼痛、创伤引发的疼 痛和慢性区域性疼痛综合症。

[0263] 如本文所用,“糖尿病外周神经病变性疼痛”是指糖尿病并发的神经损伤而 引起的疼痛,糖尿病中的神经损伤至少部分是由于血流减少和高血糖引起的。

[0264] 如本文所用,“内脏疼痛”包括但不限于刺激性肠综合征 (IBS),伴有或不 伴有慢性疲劳综合征 (CFS)、炎性肠病 (IBD) 和间质性膀胱炎的疼痛。

[0265] 如本文所用,“血管疼痛”是由以下一种或多种因素产生的疼痛。第一, 组织的灌注不当。引起暂时或连续的局部缺血,诸如在运动期间发生肢体肌 肉中的局部缺血;第二,迟发性变化。例如在皮肤或腹部内脏中的溃疡或坏 疽;第三,大血管口径的突然或加速变化。例如动脉瘤发生的变化;第四, 主动脉破裂。结果是血液溢出,刺激腹膜或胸膜壁层中的伤害感受纤维;第 五,由于动脉内注射严重刺激动脉内皮而引起的强痉挛;第六,静脉血 回流的损害,结果是迅速扩张筋膜隔室的大量水肿 (Bonica等,The Management of Pain, 第一卷(第二版),Philadelphia;Lea&Feboger,1990)。

[0266] 如本文所用,“自主神经反射性疼痛”是指由“反射性交感神经萎缩征”导 致的疼痛。反射性交感神经萎缩征是指机体遭受急慢性损伤后,有剧烈的自 发疼痛,对触觉和痛觉过敏。

[0267] 如本文所用,“术后疼痛”是指机体对疾病本身和手术造成的组织损伤的 一种复杂的生理反应,它表现为心理和行为上的一种不愉快的经历。

[0268] 如本文所用,“关节炎性疼痛”包括但不限于骨关节炎、类风湿性关节炎、关节强

直性脊椎炎、牛皮癣性关节炎、痛风、假痛风、传染性关节炎、腱炎、粘液囊炎、骨损害和关节软组织炎症等疾病导致的疼痛。

[0269] 如本文所用,“带状疱疹后的神经痛”是指带状疱疹的皮疹愈合后,在原来皮疹区的皮下长期存在的剧烈疼痛。

[0270] 如本文所用,“伤害感受性疼痛”是由刺激伤害性感受器传入的组织损害过程引起的疼痛,或是由伤害性感受器延长的兴奋引起的疼痛。

[0271] 药物组合物

[0272] 本发明提供含治疗有效量的 $\alpha 5$ -GABA_A反向激动剂的药物组合物的用途。尽管用于本发明治疗的 $\alpha 5$ -GABA_A反向激动剂可以原料化合物的形式给药,但优选将活性成分,任选地以生理上可接受的盐的形式,与一种或多种添加剂、赋形剂、载体、缓冲剂、稀释剂和/或其它常规的药物辅料一起混合成药物组合物。

[0273] 在优选的实施方案中,本发明提供含 $\alpha 5$ -GABA_A反向激动剂的药物组合物,其中 $\alpha 5$ -GABA_A反向激动剂与一种或多种药学上可接受的载体、和任选地与其它本领域已知的或使用的治疗性的和/或预防性的组份混合。该载体必须是“可接受的”,即与制剂中的其它成分相容且不会对其接受者有害。

[0274] 用于本发明的药物组合物可以是那些适合于经口、直肠、支气管、鼻腔、肺、局部(包括颊内和舌下)、经皮、阴道或肠胃外(包括皮肤、皮下、肌内、腹腔内的、静脉内、动脉内、脑内、眼内注射或输注)给药的组合物,或那些以适合于吸入或喷洒给药的形式,包括粉末和液体气雾剂给药、或缓释系统给药的药物组合物。合适的缓释系统的例子包括含本发明化合物的固体疏水性聚合物的半渗透基质,其中基质可以是成形的制品形式,例如膜或微囊。

[0275] 因此可将用于本发明的化合物与常规的添加剂、或稀释剂一起制成药物组合物及其单位剂量的形式。诸如此类的形式包括固体(尤其是片剂、填充胶囊、粉末以及丸剂的形式)、和液体(尤其是水溶液或非水溶液、混悬液、乳剂、酏剂)、和填充上述形式的胶囊、所有口服给药的形式、直肠给药的栓剂、以及肠胃外给药的无菌可注射的溶液。诸如此类药物组合物及其单位剂量形式可包括常规比例的常规成分、含或不含另外的活性化合物或成分,这类单位剂量形式可含与所需的每日应用剂量范围相当的任何合适的有效量的活性成分。

[0276] 用于本发明的化合物可以各种的口服的和胃肠外的剂型给药。对本领域技术人员来说下述的剂型可含作为活性成分的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

[0277] 为将用于本发明的化合物制成药物组合物,药学上可接受的载体可以是固体或者液体。固体形式的制剂包括粉末、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂、以及可分散的颗粒剂。固体载体可以是一种或多种还起稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂、或囊化材料作用的物质。

[0278] 粉末中,载体为细分的固体,它与细分的活性成分混合。

[0279] 片剂中,活性成分与具有必要的粘合性能的载体以适当的比例混合并压缩成所需的形状和大小。

[0280] 粉末和片剂优选地含5%或10%到约70%的活性化合物。合适的载体为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素

钠、低熔点的蜡、可可脂等等。术语“制剂”包括含与作为载体的囊化材料配制的活性化合物，囊化材料提供囊，其中含或不含载体的活性成分被载体包围，这样与其结合在一起。同样地，制剂包括扁囊剂和锭剂(lozenges)。片剂、散剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可以用作适合于口服给药的固体形式。

[0281] 为制备栓剂，首先将低熔点的蜡，如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物熔化，然后通过搅拌将活性成分均匀地分散于其中。然后将该熔化的均匀混合物倒入适当大小模具中，让其冷却并由此固化。

[0282] 适合于阴道给药的组合物可以阴道栓剂、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾剂的形式存在，组合物除含活性成分外还含本领域已知的合适的载体。

[0283] 液体制剂包括溶液、混悬液和乳剂，例如，水溶液或水-丙二醇溶液。例如，肠胃外注射液体制剂可以配制成水-聚乙二醇的溶液。

[0284] 因此用于本发明的化合物可配制成用于肠胃外给药(例如注射，如快速浓注或连续输注)的制剂，和可以与添加的防腐剂一起以单位剂量的形式存在于安瓿、预填充的注射器、小体积的输液袋中或多剂量容器中。该组合物可采取油性或水性载体的混悬液、溶液或乳剂的形式，并可含制剂成分，如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。另外，活性成分可以是粉末的形式，可由灭菌的固体无菌分离或由溶液冻干获得，用于临用前与合适的载体如无菌的、无热原的水重建。

[0285] 适合于口服给药的水溶液可通过将活性成分溶解于水中和加入所需的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。

[0286] 适合于口服给药的水悬浮液可通过将细分的活性成分分散于含粘性物质，如天然的或合成的树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、或其它公知的悬浮剂的水中而制备。

[0287] 还包括为在临用前不久转化为用于口服给药的液态制剂而设计的固体制剂。这类液体制剂包括溶液、混悬液和乳剂。除活性成分之外，这类制剂可含着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造的和天然的甜味剂、分散剂增稠剂、增溶剂等。

[0288] 为了局部施用到表皮，可将本发明的化合物配制成软膏剂、乳膏剂或洗剂或透皮贴剂。例如，软膏剂和乳膏剂可用水性或油性基质外加合适的增稠剂和/或胶凝剂配制而成。洗剂可用水性或油性基质配制而成，且通常还含一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。

[0289] 适合于口腔局部给药的组合物包括在调味基质通常为蔗糖和金合欢胶或西黄蓍胶中含有活性成分的锭剂(lozenges)；在惰性的基质如明胶和甘油或蔗糖和金合欢胶中含活性成分的锭剂(pastilles)；以及在合适的液体载体中含活性成分的漱口药。

[0290] 可将溶液或混悬液用常规方法例如用滴管、吸管或喷雾器直接应用到鼻腔。该组合物可以是单剂量或多剂量的形式。

[0291] 呼吸道给药也可以通过气雾剂实现，其中活性成分与合适的推进剂一起装在加压的包装中，合适的推进剂包括氟氯化碳(CFC)例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷，二氧化碳或其它合适的气体。气雾剂还可适当地含表面活性剂，如卵磷脂。药物的剂量可通过量阀控制。

[0292] 另外活性成分可以是干粉的形式，例如化合物与合适粉末基质如乳糖、淀粉、淀

粉衍生物如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)的粉末混合物。粉末载体可方便地在鼻腔内形成凝胶。粉末组合物可以单位剂量的形式存在,例如存在于胶囊或药筒(如明胶的胶囊或药筒)中,或存在于粉末可经吸入器给药的泡罩包装中。

[0293] 在用于呼吸道给药的组合物(包括鼻内用的组合物)中,通常化合物具有小的粒度,例如为5微米或更小数量级的粒度。这样的粒度可以用本领域已知的方法,例如通过微粉化获得。

[0294] 需要时,可以应用适于活性成分缓释的组合物。

[0295] 药物制剂优选为单位剂量形式。这类形式中,制剂被细分成合适量活性成分的单位剂量。单位剂量形式可以是封装的制剂,其中密封包装中含分离的大量制剂,如封装的片剂、胶囊和装入小瓶或安瓿中的粉末。此外,单位剂量形式可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂(lozenge)本身,或可以是任何封装形式的适量上述胶囊、片剂等。

[0296] 用于口服给药的片剂或胶囊和用于静脉给药的液体以及连续的输液为优选的组合物。关于制剂和给药技术的更详细的资料可以在 Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿药物科学) (Maack Publishing Co., Easton, PA) 的最新的版本上见到。

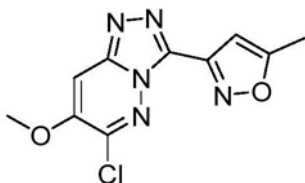
[0297] 单位剂量制剂中活性组份的量可根据具体的应用和活性组份的效力而变化,可调节自0.1mg至约1g。例如,在医药用途中,该药物可以0.1至约400mg的胶囊每天给药一到三次,必要时该组合物还可以含其他相容的治疗剂。

[0298] 实施例及制备方法

[0299] 中间体1

[0300] 3-(6-氯-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异恶唑

[0301]

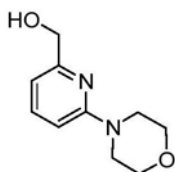


[0302] 将3,6-二氯-4-甲氧基-哒嗪(9.9g, 55.6mmol), 5-甲基-异恶唑-3-羧酸酰肼(7.8g, 55.6 mmol)依次加入到50mL的正丁醇中,氩气保护下加热回流4小时,蒸干溶剂,固体用二氯甲烷打浆,过滤不溶物,浓缩有机相。残余物通过硅层析纯化,得到白色标题化合物固体500mg,产率3%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.35 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.07 (s, 3H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 266。

[0303] 中间体2

[0304] (6-吗啉代吡啶-2-基) 甲醇

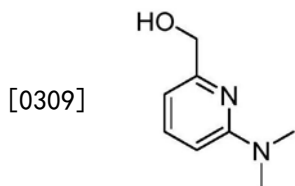
[0305]



[0306] 将(6-氟吡啶-2-基) 甲醇(150mg, 1.2mmol), 吗啉(1mL, 12mmol)混合,反应混合物160℃封管内搅拌6小时。混合物减压浓缩,薄层层析分离得到标题化合物220mg,产率94%,外观为淡黄色固体。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 195

[0307] 中间体3

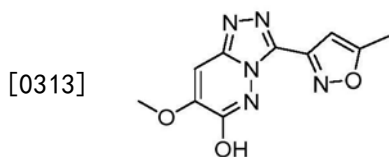
[0308] (6-(二甲基氨基)吡啶-2-基) 甲醇



[0310] 将(6-氟吡啶-2-基) 甲醇(150mg, 1.2mmol), 二甲胺四氢呋喃溶液(2M, 3mL, 6mmol) 混合, 反应混合物90℃封管内搅拌16小时。混合物减压浓缩得到含有原料(6-氟吡啶-2-基) 甲醇的粗品标题化合物180mg, 外观为淡黄色油状。LC-MS:m/z [M+H]⁺=153

[0311] 中间体4

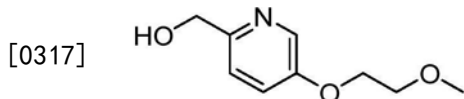
[0312] 7-甲氧基-3-(5-甲基异恶唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-酚



[0314] 向3-(6-氯-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3-基)-5-甲基异恶唑(380mg, 1.43 mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液中, 加入10%的氢氧化钾水溶液(5mL), 室温搅拌3天。用1N盐酸将Ph调节至2, 将析出的固体沉淀过滤, 干燥, 获得标题化合物310 mg, 产率87.6%, 外观为淡黄色固体。LC-MS:m/z [M+H]⁺=248

[0315] 中间体5

[0316] (5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基) 甲醇



[0318] 步骤1) 制备5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶甲酸甲酯

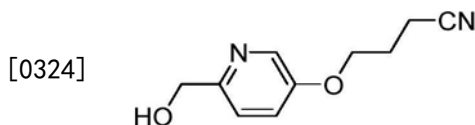
[0319] 将5-羟基吡啶甲酸甲酯(2.5g, 16.3mmol), 1-溴-2-甲氧基乙烷(2.7g, 19.6mmol) 和碳酸铯(8.0g, 24.5mmol) 依次加入到DMF(30mL)中, 反应混合物室温搅拌16小时。将混合物倒入冰水中, 二氯甲烷萃取3次, 有机相合并, 水洗3次, 饱和盐水洗涤1次。有机相干燥、浓缩得到5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶甲酸甲酯3.4g, 产率99%。LC-MS:m/z [M+H]⁺=212

[0320] 步骤2) 制备(5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基) 甲醇

[0321] 将5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶甲酸甲酯(3.4g, 16.1mmol) 溶解在THF(80mL) 与 MeOH(20mL) 的混合溶剂中, 分批加入NaBH₄(1.2g, 32.2mmol) 后, 反应混合物室温搅拌16小时。冰水淬灭后, 二氯甲烷萃取3次, 有机相合并, 水洗1次, 饱和盐水洗涤1次。有机相干燥、浓缩得到标题化合物2.31g粗品。LC-MS:m/z [M+H]⁺=184

[0322] 中间体6

[0323] 4-((6-(羟基甲基)吡啶-3-基)氧基) 丁腈

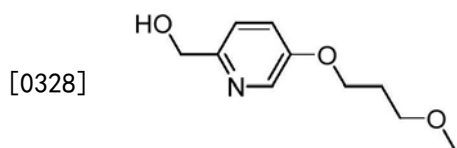


[0325] 实验操作同中间体5, 将5-羟基吡啶甲酸甲酯(150mg, 1mmol), 4-溴丁腈(178mg,

1.2mmol) 和碳酸钾 (207mg, 1.5mmol) 依次加入到DMF (2mL) 中, 两步反应 得到标题化合物 95mg, 两步产率49% LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 193

[0326] 中间体7

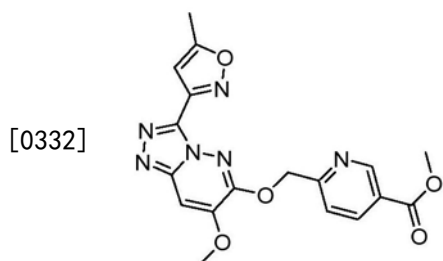
[0327] (5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-2-基) 甲醇



[0329] 实验操作同中间体5, 将5-羟基吡啶甲酸甲酯 (150mg, 1mmol), 1-溴-3-甲氧基丙烷 (184mg, 1.2mmol) 和碳酸铯 (489mg, 1.5mmol) 依次加入到DMF (2mL) 中, 两步反应 得到标题化合物100mg, 两步产率51% LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 198

[0330] 中间体8

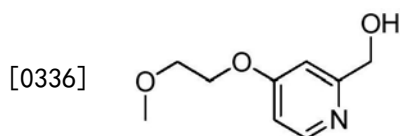
[0331] 6-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异恶唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧基)甲基)烟酸甲酯



[0333] 将6-氯-7-甲氧基-3-(5-甲基-异恶唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (240mg, 0.9mmol), 6-(羟甲基)烟酸甲酯 (150mg, 0.9mmol) 和碳酸铯 (585mg, 1.8mmol) 依次加入到10mL的乙腈中, 然后加热至50度搅拌2小时。用硅藻土过滤碳酸铯固体, 浓缩有机相。残余物通过制备型TLC (二氯甲烷/甲醇 = 20/1) 纯化, 得到白色固体的标题化合物 300mg, 产率84%, 外观为白色固体。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 397

[0334] 中间体9

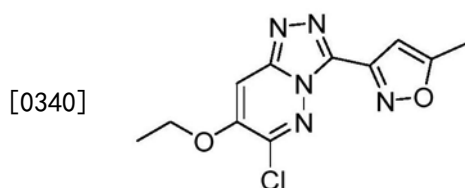
[0335] (4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基) 甲醇



[0337] 实验操作参考中间体5, 从4-羟基吡啶-2-甲酸甲酯 (150mg, 0.98mmol), 1-溴-2-甲氧基乙烷 (180mg, 1.29mmol) 出发, 获得标题化合物47mg, 两步产率26.5%。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 184

[0338] 中间体10

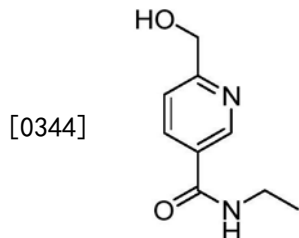
[0339] 6-氯-7-乙氧基-3-(5-甲基-异恶唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪



[0341] 将3,6-二氯-4-乙氧基-哒嗪 (2g, 10.4mmol, 合成见Pharmaceutical Bulletin, 1958, vol.6, p.641), 5-甲基-异恶唑-3-羧酸酰胺 (1.47g, 10.4mmol) 依次加入到50mL的正丁醇中, 合成步骤同中间体1, 得到白色固体的标题化合物110mg, 产率 4%. LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 280.

[0342] 中间体11

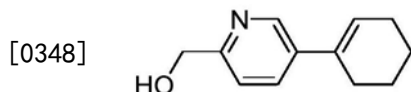
[0343] N-乙基-6-羟甲基-烟酰胺



[0345] 将6-羟甲基-烟酸甲酯 (10g, 60mmol) 溶于150ml的35%乙胺乙醇溶液, 封管加热回流过夜。蒸干溶剂, 得到标题化合物粗品12g, LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 181.

[0346] 中间体12

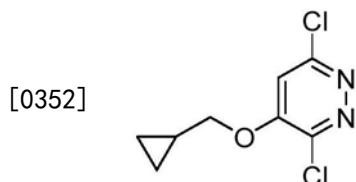
[0347] (5-环己-1-烯基-吡啶-2-基)-甲醇



[0349] 将(5-溴-吡啶-2-基)-甲醇 (350mg, 1.9mmol), 环乙烯-1-硼酸频哪醇酯 (350mg, 1.9mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯, 碳酸铯催化量, 溶于10ml二氧六环, 加热至100度过夜。过滤, 浓缩滤液, 残余物通过柱层析(二氯甲烷/乙酸乙酯=1/2)纯化, 得到黄色固体的标题化合物200mg, 产率55%, 外观为黄色液体。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 190

[0350] 中间体13

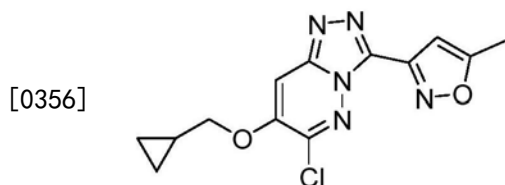
[0351] 3,6-二氯-4-环丙基甲氧基-哒嗪



[0353] 将环丙基甲醇 (400mg, 5.5mmol) 溶于20ml无水四氢呋喃中, 冷却至0度, 加入 氢氧化钠 (250mg, 5.5mmol), 搅拌10分钟后加入3,4,6-三氯哒嗪 (1g, 5.5mmol) 升至 室温搅拌1小时。加入一滴水淬灭反应。浓缩, 加水20ml溶解固体, 用二氯甲烷20ml萃取两次, 干燥(无水硫酸钠)并蒸发, 得到白色固体的标题化合物 1.2g, 产率100%. LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 219.

[0354] 中间体14

[0355] 6-氯-7-环丙基甲氧基-3-(5-甲基-异恶唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪

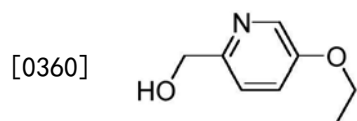


[0357] 将3,6-二氯-4-环丙基甲氧基-哒嗪 (1.2g, 5.4mmol), 5-甲基-异恶唑-3-羧酸酰胺

(770mg, 5.4mmol) 依次加入到50mL的正丁醇中, 合成步骤同中间体1, 得到 白色的标题化合物固体100mg, 产率10% .LC-MS: $m/z [M+H]^+ = 306$ 。

[0358] 中间体15

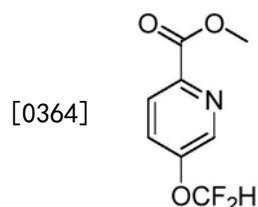
[0359] (5-乙氧基-吡啶-2-基)-甲醇



[0361] 将5-乙氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(4g, 10mmol), 溶于100ml无水四氢呋喃中, 搅拌至完全溶解, 冷却至0度, 加入氢化锂铝(380mg, 11mmol), 搅拌15分钟, 后补 加400mg氢化锂铝, 搅拌10分钟后。依次加水0.8ml, 15%氢氧化钠溶液 1.5ml, 水2.5ml, 过滤, 滤液干燥(无水硫酸钠)并浓缩, 残余物通过柱层析(二氯 甲烷/甲醇=30/1)纯化, 得到黄色的标题化合物液体850mg, 产率56% .LC-MS: $m/z [M+H]^+ = 154$ 。

[0362] 中间体16

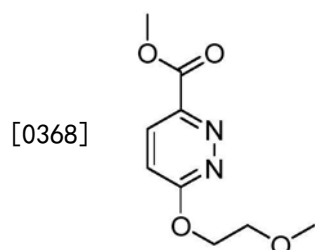
[0363] 5-二氟甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯



[0365] 将5-羟基-吡啶-2-甲酸甲酯(1g, 6.54mmol)、2-氯-2,2-二氟乙酸钠(2g, 13.08mmol)和碳酸钾(1.1g, 7.84mmol)溶于27ml(N,N-二甲基甲酰胺/水=8:1)中, 氩气保护, 100℃下搅拌2h, 淬灭后用100mL乙酸乙酯萃取2次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析得标题化合物800mg, 产率60%, 外观 为白色固体.LCMS: $m/z [M+H]^+ = 204$

[0366] 中间体17

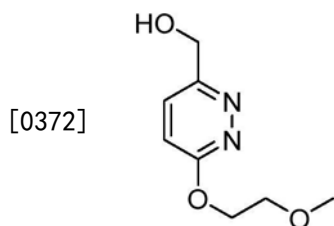
[0367] 6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡嗪-3-羧酸甲酯



[0369] 将6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-甲酸甲酯(500mg, 3.2mmol), 2-溴乙基甲基醚(541mg, 3.9mmol)和碳酸银(1.78g, 6.5mmol)依次加入到5mL的甲苯中, 然后封管加热 至100度搅拌过夜。过滤, 浓缩滤液。残余物通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇= 30/1)纯化, 得到无色油状的标题化合物90mg, 产率13% .LC-MS: $m/z [M+H]^+ = 213$ 。

[0370] 中间体18

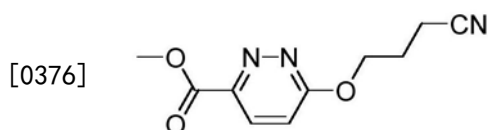
[0371] [6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡嗪-3-基]-甲醇



[0373] 将6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡嗪-3-羧酸甲酯(90mg, 0.42mmol), 溶于10ml无水四氢呋喃中, 加入硼氢化钠(32mg, 0.84mmol), 搅拌1小时。加入1ml甲醇淬灭, 浓缩, 残余物通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇=30/1)纯化, 得到黄色油状的标题化合物40mg, 产率52%。
LC-MS: $m/z [M+H]^+ = 185$

[0374] 中间体19

[0375] 6-(3-氰基丙氧基)吡嗪-3-甲酸甲酯

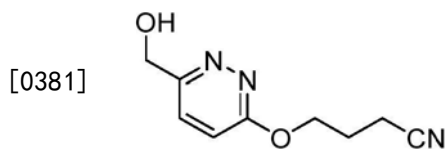


[0377] 将6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-甲酸甲酯(1g, 6.4mmol), 4-溴丁腈(1.5g, 11.7mmol)溶于50ml甲苯中, 加入碳酸银(3.6g, 13.0mmol), 加热至100度, 搅拌5小时。冷却反应液, 过滤, 浓缩反应液, 残余物用制备型TLC(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化, 得到油状物的目标化合物100mg, 产率7%, 外观为黄色油状物。

[0378] LC-MS: $m/z [M+H]^+ = 222$ 。

[0379] 中间体20

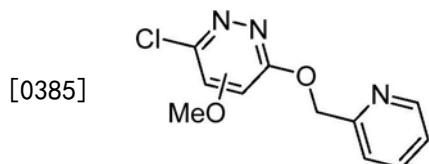
[0380] 4-((6-(羟基甲基)吡嗪-3-基)氧基)丁腈



[0382] 将6-(3-氰基丙氧基)吡嗪-3-甲酸甲酯(100mg, 0.45mmol), 溶于5ml无水四氢呋喃中, 加入硼氢化钠(34mg, 0.90mmol), 搅拌1小时。加入1ml甲醇淬灭, 浓缩有机相。残余物通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化, 得到黄色油状的标题化合物20mg, 产率23%。
LC-MS: $m/z [M+H]^+ = 194$

[0383] 中间体21

[0384] 3-氯-4-甲氧基-6-(吡啶-2-甲氧基)吡嗪及异构体



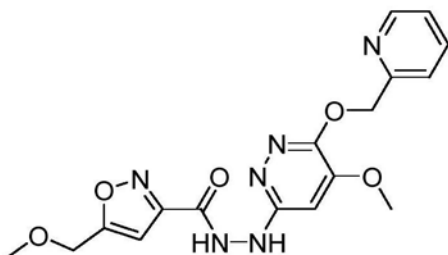
[0386] 将吡啶-2-甲醇(13.7g, 83.75mmol) 加到四氢呋喃(250mL)中, 加入氢化钠(5.1g, 125.6mmol, 60%在矿物油), 室温反应30分钟, 再冷却到0度, 加入3,6-二氯-4-甲氧基吡嗪(15g, 83.75mmol), 40度搅拌2小时。反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 浓缩, 柱层析(二氯甲烷/甲醇=50/1)得3-氯-4-甲氧基-6-(吡啶-2-甲氧基)吡嗪和异构体6-氯-4-甲氧基-3-(吡啶-2-甲氧基)吡嗪的混合物(11g, 52%), 不进一步纯化直接下一步反应。¹H NMR

(400MHz, CDCl₃): δ8.64-8.62 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

[0387] 中间体22

[0388] N-(5-甲氧基-6-(2-吡啶基-甲氧基)哒嗪-3-基)-5-(甲氧基甲基)异恶唑-3-甲酰肼

[0389]

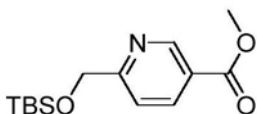


[0390] 将3-氯-4-甲氧基-6-(吡啶-2-甲氧基)哒嗪和6-氯-4-甲氧基-3-(吡啶-2-甲氧基)哒嗪的混合物(600mg, 23.84mmol), 5-(甲氧基甲基)异恶唑-3-甲酰肼(605mg, 35.76mmol), 合成见CN106854207A)和对甲苯磺酸一水合物(453mg, 23.84mmol)加到二氧六环(100mL)中, 120度反应3小时。反应液用二氯甲烷和甲醇(10/1)稀释, 加入饱和的碳酸钠水溶液, 用二氯甲烷和甲醇(10/1)萃取, 合并有机相, 浓缩, 柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)得N-(5-甲氧基-6-(2-吡啶基-甲氧基)哒嗪-3-基)-5-(甲氧基甲基)异恶唑-3-甲酰肼(120mg, 13%)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=433.

[0391] 中间体23

[0392] 6-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)烟酸甲酯

[0393]

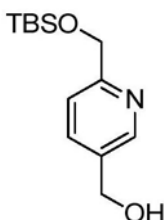


[0394] 将6-(羟甲基)烟酸(5.98g, 38.8mmol)溶于二氯甲烷(200ml)中, 分别加入咪唑(2.9g, 42.7mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(6.44g, 42.7mmol), 加完室温反应3小时。将反应液过滤, 用二氯甲烷洗, 将有机相用水洗(50ml*3次)再用饱和氯化铵溶液洗(50ml)一次, 然后用饱和食盐水洗(50ml*1次)。有机相干燥, 浓缩得到获得标题化合物2g, 产率18.9% LC-MS:m/z [M+H]⁺=282

[0395] 中间体24

[0396] (6-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)吡啶-3-基)甲醇

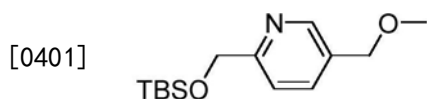
[0397]



[0398] 将6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)烟酸甲酯(1.28g, 4.5mmol)溶于四氢呋喃(20ml)中, 加入硼氢化钠(684mg, 22mmol)室温反应3小时, 将反应液淬灭, 浓缩, 层析柱分离得到标题化合物325mg, 产率28.6% LC-MS:m/z [M+H]⁺=254.2

[0399] 中间体25

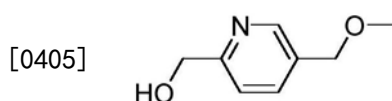
[0400] 2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-5-(甲氧基甲基)吡啶



[0402] 将(6-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)吡啶-3-基)甲醇(270mg, 1.06mmol)加入四氢呋喃(20ml)中, 氩气保护, 加入氢化钠(51mg, 1.28mmol), 0℃下搅拌10分钟, 加入碘甲烷(150mg, 1.06mmol), 加完后室温下反应3小时, 将反应液加水淬灭用二氯甲烷萃取(20ml*3次)合并有机相, 然后用饱和食盐水洗(15ml*1次)。有机相干燥, 浓缩得到标题化合物300mg, 产率87% LC-MS: m/z [M+H]⁺=268

[0403] 中间体26

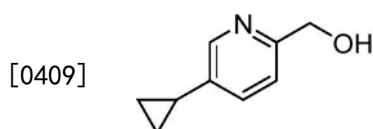
[0404] (5-(甲氧基甲基)吡啶-2-基)甲醇



[0406] 将2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-5-(甲氧基甲基)吡啶(300mg, 1.12mmol)溶于四氢呋喃(10ml)中, 加入四丁基氟化铵(783mg, 3.36mmol), 室温下反应3小时, 将反应液浓缩, 层析柱分离得到标题化合物30mg, 产率17%。LC-MS: m/z [M+H]⁺=154

[0407] 中间体27

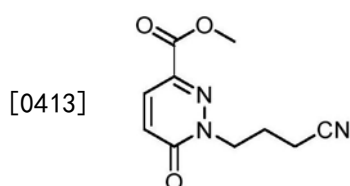
[0408] 5-环丙基-2-吡啶甲醇



[0410] 将5-溴-2-吡啶甲醇(1.0g, 5.32mmol), 环丙基硼酸(1.37g, 15.96mmol), 四三苯基膦钾(612mg, 0.53mmol)和碳酸钾(2.2g, 15.96mmol)加到二氧六环(15mL)中, 氮气保护下120度搅拌2小时。反应液浓缩, 柱层析(二氯甲烷/甲醇=50/1)得油标题化合物(400mg, 50%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=150.

[0411] 中间体28

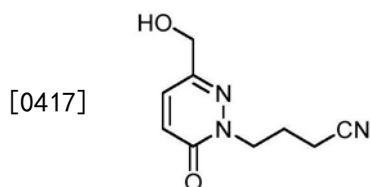
[0412] 1-(3-氰基丙基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯



[0414] 将6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酸甲酯(1g, 6.49mmol), 4-溴丁腈(960mg, 6.49mmol)和碳酸铯(4.2g, 13mmol)依次加入到50mL的乙腈中, 然后50摄氏度搅拌两小时。淬灭后过滤, 浓缩。残余物通过柱层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化, 得到白色标题化合物固体1g, 产率69% LC-MS: m/z [M+H]⁺=222

[0415] 中间体29

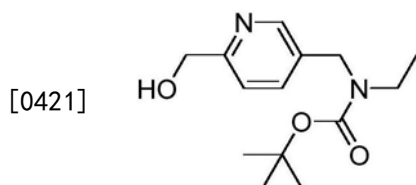
[0416] 4-(3-(羟甲基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)丁腈



[0418] 将1-(3-氰基丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸甲酯(400mg,1.8mmol),溶于5ml无水四氢呋喃中,加入硼氢化钠(102mg,2.7mmol),搅拌1小时。加入1ml甲醇淬灭,浓缩,残余物通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得到黄色油状的标题化合物90mg,产率26%LC-MS:m/z[M+H]⁺=194

[0419] 中间体30

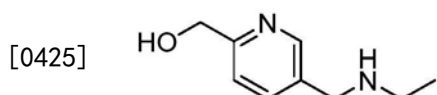
[0420] ((6-(羟甲基)吡啶-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



[0422] 将(5-((乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)甲醇(800mg粗品,5mmol),二碳酸二叔丁酯(1.5ml,6mmol)和三乙胺(2ml,10mmol)依次加入到50ml二氯甲烷中,然后室温搅拌两小时。加50ml水和50ml氯化铵水溶液,用50ml二氯甲烷萃取两次,硫酸钠干燥,浓缩。残余物通过柱层析(二氯甲烷/甲醇=40/1)纯化,得到黄色的标题化合物液体120mg,产率9%。LC-MS:m/z[M+H]⁺=267

[0423] 中间体31

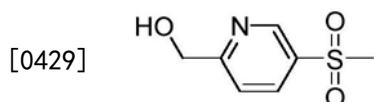
[0424] (5-((乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)甲醇



[0426] 将N-乙基-6-(羟基甲基)烟酰胺(900mg,5mmol)溶于20ml硼烷四氢呋喃溶液中,密封,加热至70度过夜。加入10ml的1M盐酸淬灭,浓缩溶剂,得到黄色的标题化合物液体800mg粗品,产率100%。LC-MS:m/z[M+H]⁺=167。

[0427] 中间体32

[0428] (5-(甲磺酰基)吡啶-2-基)甲醇

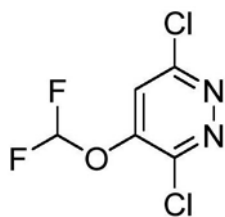


[0430] 将5-(甲磺酰基)吡啶甲酸甲酯(100mg,0.46mmol)和四氢呋喃(20mL)加入单口瓶中,然后加入硼氢化钠(50mg,1.4mmol),加热外温50摄氏度反应1小时。加入0.5mL水淬灭过量的硼氢化钠,浓缩,将残余物用制备TLC纯化,展开剂为二氯甲烷/甲醇=20/1,得到标题化合物35mg,产率40.2%,外观黄色固体。LC-MS:m/z[M+H]⁺=188

[0431] 中间体33

[0432] 3,6-二氯-4-(二氟甲氧基)吡嗪

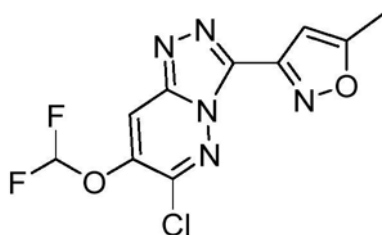
[0433]



[0434] 将3,6-二氯-4-羟基哒嗪 (1.55g, 9.5mmol), 碳酸钾 (1.54g, 11.2mmol), 2-氯-2,2-二氟乙酸钠 (2.88g, 18.9mmol) 加入到N,N-二甲基甲酰胺 (40ml) 与水 (5ml) 中, 100℃ 油浴搅拌3h。向体系中加入水, 然后用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗, 然后用饱和食盐水洗, 干燥浓缩。所得物用柱层析分离, 获得标题化合物0.83g, 产率40.8%, 淡黄色液体。LC-MS:m/z [M+H]⁺ = 215

[0435] 中间体34[0436] 3-(6-氯-7-(二氟甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异恶唑

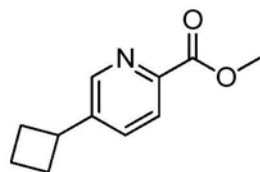
[0437]



[0438] 将3,6-二氯-4-(二氟甲氧基)哒嗪 (0.82g, 3.8mmol) 与5-甲基异恶唑-3-甲酰胺 (0.54g, 3.8mmol) 加入到正丁醇 (20ml) 中, 氩气保护, 120℃油浴搅拌3h。滤除体系中的不溶物, 滤液浓缩柱层析分离。将所得物进一步用制备TLC纯化, 获得标题化合物124mg, 产率10.7%, 黄色固体。LC-MS:m/z [M+H]⁺ = 302

[0439] 中间体35[0440] 5-环丁基吡啶甲酸甲酯

[0441]

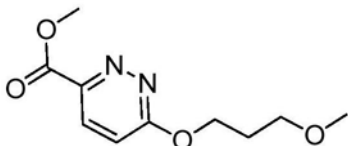


[0442] 无水无氧条件下, 将镁粉 (1.154g, 48mmol) 加入到三口瓶中, 加入THF (2mL)。40℃条件下, 加入引发剂异丙基氯化镁氯化锂络合物溶液 (溶于四氢呋喃, 1.3M, 0.96mL, 0.74mmol)。将原料溴代环丁烷 (5.0g, 37mmol) 溶于四氢呋喃 (30mL) 中, 逐渐加入到反应液中。40℃条件下反应2小时。在0℃条件下, 加入氯化锌 (5.54g, 40.7mmol), 室温条件下反应2小时。向反应液中加入原料5-溴吡啶甲酸甲酯 (3.98g, 18.5mmol), 碘化亚铜 (351.5g, 1.85mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (1.35g, 1.85mmol)。然后, 氮气保护, 80℃条件下反应过夜。向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (100mL), 然后用乙酸乙酯萃取三次, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 制备液相得到黄色标题化合物固体 (1.04g, 14.7%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ8.56 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.0Hz, 2.4Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.66-3.62 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 3H), 1.96-1.92 (m, 1H)。

[0443] 中间体36

[0444] 6-(3-甲氧基丙氧基)哒嗪-3-甲酸甲酯

[0445]

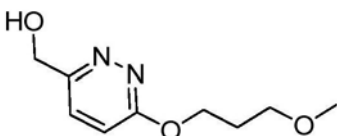


[0446] 将6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(2g, 11.63mmol)、3-甲氧基丙醇(1.25g, 14mmol)和碳酸铯(11.34g, 34.89mmol)溶于100ml乙腈中,氩气保护,室温下搅拌过夜。过滤,滤液用100mL乙酸乙酯萃取2次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩柱层析分离得无色油状标题化合物0.5g,产率19%LC-MS:m/z [M+H]⁺=227

[0447] 中间体37

[0448] (6-(3-甲氧基丙氧基)哒嗪-3-基)甲醇

[0449]

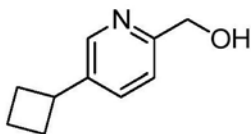


[0450] 将6-(3-甲氧基丙氧基)哒嗪-3-甲酸甲酯(0.5g, 2.21mmol)溶于20ml四氢呋喃中,加入硼氢化钠(160mg, 4.21mmol),室温下搅拌1h。加1ml甲醇淬灭,浓缩柱层析得标题化合物0.3g,产率69%,外观为无色油状物。LC-MS:m/z [M+H]⁺=199

[0451] 中间体38

[0452] (5-环丁基吡啶-2-基)甲醇

[0453]

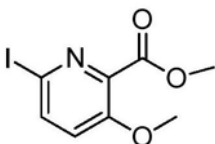


[0454] 将5-环丁基吡啶甲酸甲酯(750mg, 3.92mmol)溶于甲醇(7mL)中,室温下缓慢加入硼氢化钠(430mg, 11.8mmol),然后室温反应过夜。将反应液直接倒入水中,用乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩,柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到淡黄色油状标题化合物(550mg, 85%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=8.39 (s, 1H), 7.55 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=8Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.57-3.53 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.17-1.88 (m, 4H) .

[0455] 中间体39

[0456] 6-碘-3-甲氧基吡啶甲酸甲酯

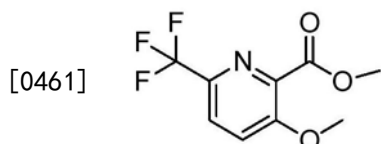
[0457]



[0458] 将6-溴-3-甲氧基吡啶-2甲酸甲酯(500mg, 2.32mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5ml)中,加入碘化铜(1320mg, 6.97mmol),在170℃下反应4个小时,将反应液冷却加水(30ml),用乙酸乙酯萃取(20ml*3次),合并有机相,然后用饱和食盐水洗(15ml*1次)。有机相干燥,浓缩得到获得标题化合物400mg,产率65%。LC-MS: m/z [M+H]⁺=293.9

[0459] 中间体40

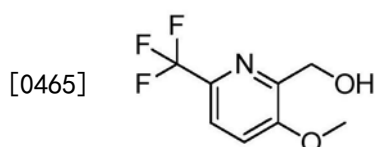
[0460] 3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯



[0462] 将6-碘-3-甲氧基吡啶甲酸甲酯(106mg, 0.55mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺(20ml) 中,加入碘化铜(106mg, 0.55mmol) 和氟磺酰基二氟乙酸甲酯(500mg, 2.6mmol), 在90下反应1个小时,将反应液冷却加水(30ml),用乙酸乙酯萃取(20ml*3次), 合并有机相,然后用饱和食盐水洗(15ml*1次)。有机相干燥,浓缩,层析柱分离 得到标题化合物120mg产率: 92%LC-MS:m/z [M+H]⁺=236

[0463] 中间体41

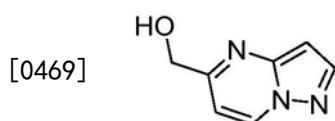
[0464] 3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醇



[0466] 将3-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(80mg, 0.38mmol) 溶于四氢呋喃(5ml) 中,加入硼氢化钠(29mg, 0.76mmol) 室温反应3小时,将反应液淬灭,浓缩,层析柱分离得到标题化合物20mg,产率25.3%LC-MS:m/z [M+H]⁺=208

[0467] 中间体42

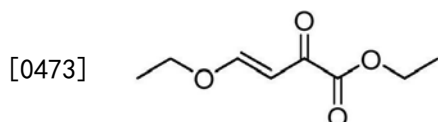
[0468] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基甲醇



[0470] 在吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸(68mg, 0.417mmol) 的THF(15mL) 溶液中加入三乙胺(84mg, 84uL, 0.834mmol) 和氯甲酸异丁酯(62mg, 62uL, 0.458mmol), 充分搅拌 室温反应1小时. 然后滴加入1mL的NaBH₄(31mg, 0.834mmol) 水溶液。充分 搅拌室温反应0.5小时。LCMS显示反应完成。浓缩制备薄层色谱纯化,得到 33mg标题化合物,产率53%, LC-MS:m/z [M+H]⁺=210.1

[0471] 中间体43

[0472] (E)-4-乙氧基-2-氧代丁-3-烯酸乙酯

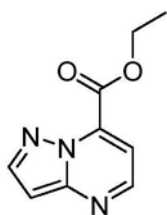


[0474] 在氩气保护和冰浴下,将乙基乙烯基醚(36g, 263mmol) 滴加到2-氯-2-氧代乙酸乙酯(10mL, 263mmol) 中,过程持续约20分钟。持续冰浴保护约2小时。然后 去掉冰浴将化合物缓慢升到室温,反应15小时后,将反应液分馏收集产品,得 到0.5克标题化合物为黄色油状物。LC-MS:m/z [M+H]⁺=173.1

[0475] 中间体44

[0476] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-羧酸乙酯

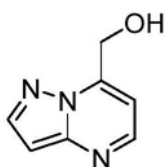
[0477]



[0478] 将(E)-4-乙氧基-2-氧代丁-3-烯酸乙酯(300mg,1.74mmol)溶到10毫升乙醇中,然后加入2-胺基吡唑(100mg,1.74mmol)。反应液在90℃反应16小时。浓缩,残留物用制备板分离,得到120mg标题化合物。LC-MS:m/z [M+H]⁺=192.1

[0479] 中间体45[0480] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基甲醇

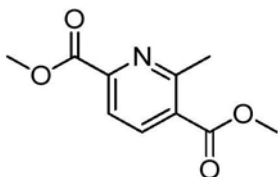
[0481]



[0482] 将吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-羧酸乙酯(47.7mg,2.5mmol)溶于5mL四氢呋喃和5mL甲醇,然后加入硼氢化钠(22.5mg,7.5mmol)。室温反应16小时。浓缩,残留物用制备板分离,得到27mg标题化合物。物LC-MS:m/z [M+H]⁺=150.1

[0483] 中间体46[0484] 6-甲基吡啶-2,5-二甲酸二甲酯

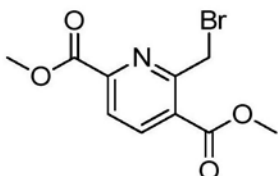
[0485]



[0486] 将3,6-二溴-2-吡啶(7.5g,30mmol),加入到甲醇(100mL)中,加入三乙胺(9.1g,90mmol),[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(1.1g,1.5mmol),100℃,5MPa一氧化碳气氛下反应过夜。浓缩,柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯=10/1-2/1)得到淡黄色固体标题化合物(4.5g,72%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ8.31(d,J=8.1Hz,1H),8.01(d,J=8.1Hz,1H),4.02(s,3H),3.95(s,3H),4.80(s,1H),2.91(s,3H)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=210.1.

[0487] 中间体47[0488] 6-(溴甲基)吡啶-2,5-二甲酸二甲酯

[0489]

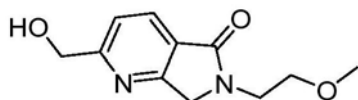


[0490] 将6-甲基吡啶-2,5-二甲酸二甲酯(5.0g,23.9mmol),加入到四氯化碳(60mL)中,加入N-溴代琥珀酰亚胺(4.25g,23.9mmol),过氧化二苯甲酰(291mg,1.2mmol),80℃下搅拌过夜。加水稀释,用乙酸乙酯萃取,有机相用碳酸氢钠洗涤,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得到黄色油状标题化合物(5.6g,81%)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=288.0

[0491] 中间体48

[0492] 2-(羟甲基)-6-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

[0493]

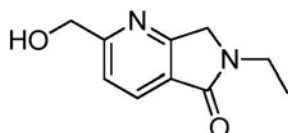


[0494] 将6-(溴甲基)吡啶-2,5-二甲酸二甲酯(1.0g, 3.47mmol)溶于乙腈(20mL), 2-甲氧基乙胺(260mg, 3.47mmol), 三乙胺701mg, 6.94mmol), 室温下搅拌过夜。加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 干燥, 柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=100: 1-50: 1), 得到白色固体化合物130mg, 将其加入到甲醇(1.5mL), 0℃下加入硼氢化钠(30mg, 0.78mmol), 室温下搅拌2小时。加入少量水淬灭反应, 浓缩, 柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=100: 1-20: 1), 得到白色固体标题化合物(100mg, 两步产率13%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ8.07(d, J=7.6Hz, 1H), 7.58(d, J=8.0Hz, 1H), 5.62(t, J=5.6Hz, 1H), 4.66(d, J=5.6Hz, 2H), 4.52(s, 2H), 3.70(t, J=5.6Hz, 2H), 3.57(t, J=5.6Hz, 2H), 3.27(s, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺=223.1

[0495] 中间体49

[0496] 6-乙基-2-(羟甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

[0497]

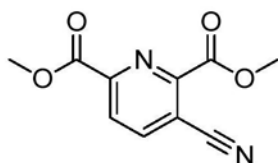


[0498] 将6-(溴甲基)吡啶-2,5-二甲酸二甲酯(5.6g, 19.4mmol)溶于乙腈(60mL), 加入乙胺盐酸盐(1.90g, 23.28mmol), 三乙胺(4.91g, 48.6mmol), 40℃下搅拌2小时。加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 旋干, 拌样, 柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=100: 1-25: 1), 得到淡黄色固体化合物(1.0g, 23%), 将其加入到甲醇(15mL), 加入硼氢化钠(257mg, 6.75mmol), 室温下搅拌1小时。浓缩柱层析分离(二氯甲烷/甲醇=100/1-25/1), 得到标题化合物(430mg, 两步收率11%)为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.05(d, J=8.0Hz, 1H), 7.57(d, J=8.0Hz, 1H), 5.62(t, J=6.0Hz, 1H), 4.66(d, J=6.0Hz, 2H), 4.49(s, 2H), 3.56(q, J=7.2Hz, 2H), 1.18(t, J=7.2Hz, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺=193.1

[0499] 中间体50

[0500] 3-氰基吡啶-1,6-二甲酸二甲酯

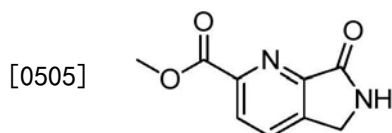
[0501]



[0502] 将2,6-二氯烟腈(10.0g, 57.8mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(4.23g, 5.78mmol)和三乙胺(17.51g, 173.4mmol)依次加入到甲醇(150mL)中。然后, 在5MPa, 80℃一氧化碳气氛条件下反应过夜。过滤, 浓缩, 柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯=4: 1-2: 1), 得到白色标题化合物固体(2.30g, 18.1%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.41(d, J=8.0Hz, 1H), 8.34(d, J=8.0Hz, 1H), 4.10(s, 3H), 4.07(s, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺=221

[0503] 中间体51

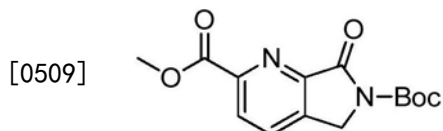
[0504] 7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-羧酸甲酯



[0506] 将3-氰基吡啶-1,6-二甲酸二甲酯(2.3g,10.5mmol)和雷尼镍(1.24g,21.0mmol)依次加入到甲醇(300mL)中。然后,在50psi,40℃氢气条件下反应5小时。抽滤,浓缩得到标题化合物粗品2.1g。LC-MS:m/z[M+H]⁺=193

[0507] 中间体52

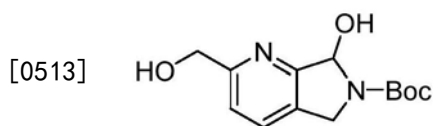
[0508] 6-叔丁基-2-甲基-7-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2,6(7H)-二羧酸酯



[0510] 将7-氧代-6-7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-羧酸甲酯(2.1g,11.0mmol)和4-二甲氨基吡啶(201mg,1.65mmol)依次加入到二氯甲烷(20mL)中。然后,逐滴加入原料二叔丁基二碳酸酯(3.6g,16.5mmol),50℃条件下反应30分钟。浓缩,柱层析分离(二氯甲烷/甲醇=100:1),得到黄色标题化合物固体(1.7g,53.0%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ8.36(d,J=7.6Hz,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),4.85(s,2H),4.03(s,3H),1.62(s,9H)。LC-MS:m/z[M+H]⁺=293

[0511] 中间体53

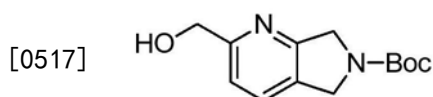
[0512] 7-羟基-2-(羟甲基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-羧酸叔丁酯



[0514] 0℃条件下,将原料6-叔丁基-2-甲基-7-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2,6(7H)-二羧酸酯(930mg,3.2mmol)加入到四氢呋喃(10mL)中。氮气条件下,将原料二异丁基氢化铝(溶于四氢呋喃,9.6mL,9.6mmol,1M)缓慢滴入到溶液中。常温下反应过夜。向反应液中加水淬灭反应,浓缩,柱层析分离(二氯甲烷/甲醇=30:1-20:1),得到棕色标题化合物固体(376mg,44.2%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.63(d,J=7.6Hz,1H),7.32(dd,J=8.0Hz,4.0Hz,1H),4.83(s,2H),4.69-4.68(m,2H),4.07-4.03(m,1H),1.55(s,9H)。LC-MS:m/z[M+H]⁺=267

[0515] 中间体54

[0516] 2-(羟甲基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-羧酸叔丁酯

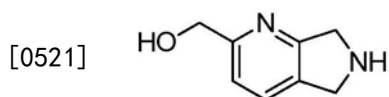


[0518] 将7-羟基-2-(羟甲基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-羧酸叔丁酯(376mg,1.4mmol)和氰基硼氢化钠(97.0mg,1.54mmol)依次加入到醋酸(4mL)中。常温下反应1小时。低温旋干醋酸,用二氯甲烷/甲醇=10:1溶解,饱和碳酸氢钠溶液调节pH~9,用二氯甲烷/甲醇=10:1萃取,收集有机相,无水硫酸钠干燥,旋干,柱层析(二氯甲烷/甲醇=60:1-40:1),得到黄色标题化合物固体(200mg,57.1%)为产物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.60-

7.53 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.78-4.77 (m, 2H), 4.71-4.68 (m, 4H), 3.43-3.37 (m, 1H), 1.53 (s, 9H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 251

[0519] 中间体55

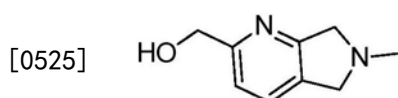
[0520] (6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基) 甲醇



[0522] 将2-(羟甲基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-羧酸叔丁酯(240mg, 0.96mmol) 和三氟乙酸(3mL) 依次加入到二氯甲烷(3mL) 中。常温条件下反应30分钟,低温旋干溶液,用甲醇溶解,加入离子交换树脂,搅拌3小时至溶液pH为碱性。过滤,浓缩得到标题化合物粗品200mg为红棕色油状物¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ7.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.30 (s, 2H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 151

[0523] 中间体56

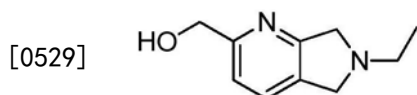
[0524] (6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基) 甲醇



[0526] 将(6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基) 甲醇(150mg, 1mmol, 粗品), 溶在二氯甲烷(3mL) 中滴入1滴醋酸, 再加入甲醛水溶液(0.5mL), 室温反应30分钟, 再加入醋酸硼氢化钠(636mg, 3mmol), 室温反应过夜。将反应液浓缩, 用甲醇溶解, 浓缩, 柱层析分离, (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 得到棕色油状标题化合物(80mg, 30%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃& CD₃OD) δ7.63 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.01-3.99 (m, 4H), 2.66 (s, 3H)。

[0527] 中间体57

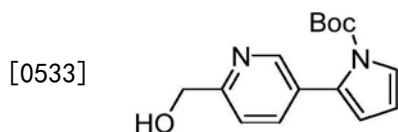
[0528] (6-乙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基) 甲醇



[0530] 将(6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基) 甲醇(200mg, 1.3mmol), 碘乙烷(203mg, 1.3mmol) 和三乙胺(404mg, 3.9mmol) 依次加入到乙腈(2mL) 中。85℃条件下反应过夜。浓缩, 柱层析分离(二氯甲烷/甲醇=50:1-10:1), 得到黄色固体标题化合物(120mg, 70.2%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ7.59 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.05-3.99 (m, 4H), 2.90-2.85 (m, 2H), 1.16-1.14 (m, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 179

[0531] 中间体58

[0532] 2-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯

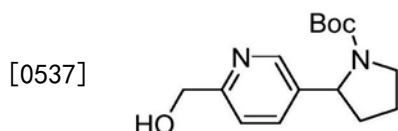


[0534] 将(5-溴吡啶-2-基) 甲醇(2.5g, 13.3mmol), (1-(叔丁氧羰基)-1H-吡咯-2-基) 硼酸(3.37g, 15.96mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯(974mg, 1.33 mmol), 碳

酸钾 (2.75g, 39.9mmol) 加入到二氧六环 (25mL) 中, 加入水 (5 mL), 100°C 下搅拌4小时, 氮气保护。浓缩柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 50/1-10/1) 得到标题化合物 (3.5g, 96%) 为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.56-8.55 (m, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.27-6.24 (m, 2H), 4.79-4.78 (m, 2H), 3.67-3.64 (m, 1H), 1.41 (s, 9H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 275.0

[0535] 中间体59

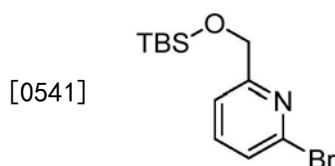
[0536] 2-(6-(羟甲基吡啶-3-基)吡咯烷羧酸叔丁酯



[0538] 将2-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯 (4.0g, 3.65mmol) 溶于甲醇 (20mL) 中, 加入钯/碳 (10%, 4.0g), 在氢气氛围下, 50°C, 50Psi, 反应40小时。过滤, 浓缩柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 100:1-20:1) 得到标题化合物 (2.3g, 57%) 为淡黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 4.95-4.81 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.64-3.49 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.45-1.21 (m, 9H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 279.0

[0539] 中间体60

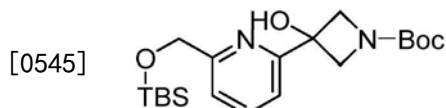
[0540] 2-溴-6-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)吡啶



[0542] 将(6-溴吡啶-2-基)甲醇 (9.96g, 53.0mmol) 加入到二氯甲烷 (110mL) 中, 开启搅拌, 将咪唑 (10.82g, 159mmol) 加入到反应液中。冰浴下将叔丁基二甲基氯硅烷 (11.98g, 79.5mmol) 缓缓加入至反应液中, 氮气保护下室温反应过夜, 反应液依次用饱和氯化铵溶液、饱和碳酸氢钠溶液, 饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相浓缩, 柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 50:1) 得无色油状标题化合物 (15.00g, 94%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (t, J=8Hz, 1H), 7.52 (d, J=8Hz, 1H), 7.45 (d, J=8Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)

[0543] 中间体61

[0544] 3-羟基-3-(6-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

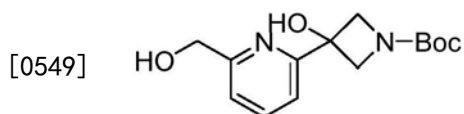


[0546] 将2-溴-6-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)吡啶 (5.0g, 16.6mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 在-78°C 下加入正丁基锂 (2.5M, 7.3mL, 18.3mmol), -78°C 下搅拌 30分钟, 加入3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (2.83g, 16.6mmol), -78°C 下搅拌2小时。将反应液倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析分离 (PE:EA = 50:1-5:1), 得到标题化合物 (3.8g, 58%) 为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.86-7.82

(m, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.31-4.29 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.13 (s, 6H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 394.9

[0547] 中间体62

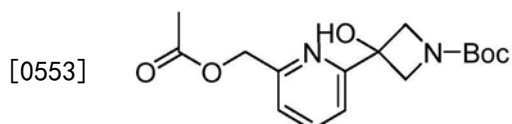
[0548] 3-羟基-3-(6-(羟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



[0550] 将3-羟基-3-(6-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (3.8g, 9.6mmol), 溶于四氢呋喃 (30mL) 中, 加入四丁基氟化铵 (1M, 5.8mL, 5.8mmol), 室温搅拌过夜。加入乙酸乙酯 (150mL), 用饱和氯化铵溶液洗涤 (50 mL*2), 干燥浓缩后得到标题化合物 (2.6g, 96%) 为黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86-7.82 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.31-4.28 (m, 2H), 4.16-4.12 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 281.0

[0551] 中间体63

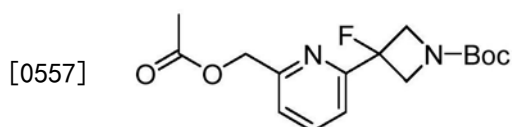
[0552] 3-羟基-3-(6-(乙酰氧基甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



[0554] 将3-羟基-3-(6-(羟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (2.6g, 9.3mmol), 溶于二氯甲烷 (90mL) 中, 0℃下加入三乙胺 (1.88g, 18.6mmol), 乙酸酐 (949 mg, 9.3mmol)。0℃下搅拌1小时后, 室温下搅拌2小时。加入水 (100mL), 用二氯甲烷萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤3次, 干燥浓缩得到标题化合物粗产物 (2.6g, 87%) 为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.73 (m, 1H), 7.53-7.52 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.22-4.20 (m, 2H), 4.02-3.99 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 322.9

[0555] 中间体64

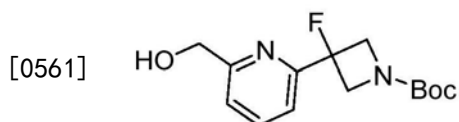
[0556] 3-氟-3-(6-(乙酰氧基甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



[0558] 将3-羟基-3-(6-(乙酰氧基甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (2.6g, 8 mmol) 溶于二氯甲烷 (90mL) 中, 0℃下加入二乙胺基三氟化硫 (1.95g, 12 mmol) 反应5分钟。将反应液倒入含有碳酸钠的水溶液中 (100mL), 用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析分离 (PE:EA=50:1-5:1) 得到标题化合物 (1.5g, 57%) 为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.75 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.54-4.46 (m, 2H), 4.32-4.24 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.49 (s, 9H). LC-MS: m/z [M+H-56]⁺ = 269.0

[0559] 中间体65

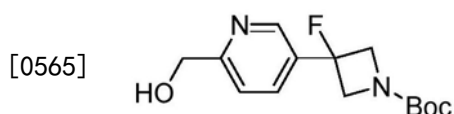
[0560] 3-氟-3-(6-(羟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



[0562] 将3-氟-3-(6-(乙酰氧基甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.5g, 4.6 mmol)溶于四氢呋喃(20mL)中,加入水(10mL),一水合氢氧化锂(292 mg, 6.9mmol)。室温下搅拌2小时,将反应液倒入水中,用乙酸乙酯萃取,浓缩,柱层析分离(PE:EA=20:1-5:1)得到标题化合物(1.2g, 92%)为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.72 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 4.79-4.78 (m, 2H), 4.52-4.45 (m, 2H), 4.35-4.27 (m, 2H), 3.68-3.69 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=283.0

[0563] 中间体66

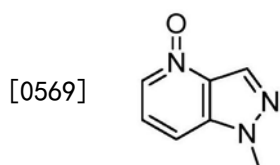
[0564] 3-氟-3-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



[0566] 从(5-溴吡啶-2-基)甲醇(10.0g 53.4mmol)出发,同中间体65合成方法得到标题化合物(1.1g, 63%)为黄色油状物,放置一段时间后为黄色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.45-4.41 (m, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.64 (s, 1H), 1.49 (s, 9H)。

[0567] 中间体67

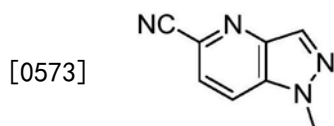
[0568] 1-甲基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶4-氧化物



[0570] 将1-甲基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶(1.03g, 7.7mmol) (参照文献US20140343065A1)和间氯过氧苯甲酸(1.47g, 8.5mmol, 85%)依次加入到二氯甲烷(40mL)中,反应混合物室温搅拌16小时。混合物用4M氢氧化钠水溶液调至碱性,二氯甲烷萃取,干燥,浓缩得到标题化合物904mg,产率75% LC-MS:m/z [M+H]⁺=150

[0571] 中间体68

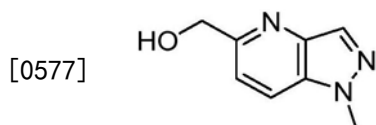
[0572] 1-甲基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-甲腈



[0574] 将1-甲基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶4-氧化物(870mg, 5.8mmol),三甲基硅氰(863mg, 8.7mmol)和三乙胺(1.17g, 11.6mmol)依次加入到乙腈(30mL)中,反应混合物110℃搅拌16小时。混合物浓缩,柱层析分离得到标题化合物958mg,产率100% ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.15 (s, 3H) LC-MS:m/z [M+H]⁺=159

[0575] 中间体69

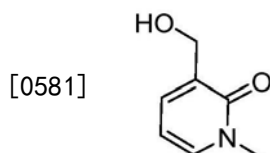
[0576] (1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基) 甲醇



[0578] 将1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-甲腈(200mg, 1.26mmol)和氢氧化钠(202mg, 5.04mmol)依次加入到甲醇(20mL)和水(4mL)中,反应混合物100℃搅拌16小时。浓缩,残渣用1N盐酸调至pH=3~4,析出的固体过滤收集、烘干得到1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸208mg,将其与三甲基硅重氮甲烷(4.68mL, 9.36mmol, 2M正己烷溶液)依次加入到二氯甲烷(4mL)和甲醇(0.5mL)中,反应混合物室温搅拌2小时。将混合物倒入水中,二氯甲烷萃取干燥、浓缩得到标题化合物粗品260mg将其和硼氢化钠(206mg, 5.4mmol)依次加入到四氢呋喃(6mL)和甲醇(1.5mL)中,反应混合物室温搅拌16小时。反应用水淬灭,乙酸乙酯萃取,干燥,浓缩得到粗品,薄层层析分离得到标题化合物120mg LC-MS: $m/z [M+H]^+ = 164$

[0579] 中间体70

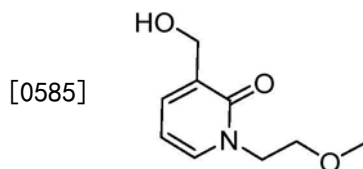
[0580] 1-甲基-3-(羟基甲基)吡啶-2(1H)-酮



[0582] 将3-(羟基甲基)吡啶-2(1H)-酮(100mg, 0.8mmol), 碘甲烷(1.1g, 8mmol)和碳酸钾(442mg, 3.2mmol)依次加入到甲醇(4mL)中,反应混合物室温搅拌16小时。将混合物倒入水中,二氯甲烷萃取,干燥、浓缩,薄层层析分离得到标题化合物 93mg。

[0583] 中间体71

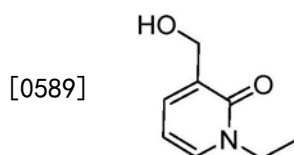
[0584] 1-(2-甲氧基乙基)-3-(羟基甲基)吡啶-2(1H)-酮



[0586] 将3-(羟基甲基)吡啶-2(1H)-酮(100mg, 0.8mmol), 1-溴-2-甲氧基乙烷(667mg, 4.8mmol)和碳酸钾(442mg, 3.2mmol)依次加入到甲醇(4mL)中,实验操作同中间体70,薄层层析分离得到标题化合物48mg

[0587] 中间体72

[0588] 1-乙基-3-(羟基甲基)吡啶-2(1H)-酮

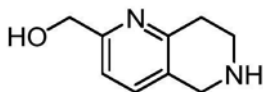


[0590] 将3-(羟基甲基)吡啶-2(1H)-酮(150mg, 1.2mmol), 碘乙烷(1.87g, 12mmol)和碳酸钾(663mg, 4.8mmol)依次加入到甲醇(10mL)中,实验操作同中间体70,得到标题化合物 75mg

[0591] 中间体73

[0592] (5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基) 甲醇

[0593]

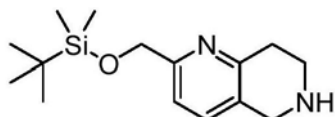


[0594] 往2-(羟甲基)-7,8-二氢-1,6-二氮杂萘-6(5H)-羧酸叔丁酯(1.1g, 4.2mmol)的二氯甲烷溶液(10mL)加入三氟乙酸(10mL), 搅拌16小时。浓缩得标题化合物3 g, 粗产率>99%, 外观为浅黄色油。LC-MS:m/z [M+H]⁺=165

[0595] 中间体74

[0596] 2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘

[0597]

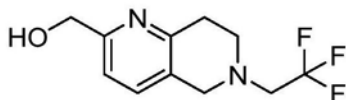


[0598] 将(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基) 甲醇(2.9g, 4.2mmol, 粗产品), 二异丙基乙基胺(11.2g, 87mmol) 加入四氢呋喃(80mL) 中, 叔丁基二甲基氯硅烷(2.64g, 17.4mmol) 的THF(20mL) 溶液滴加到上述溶液中, 反应搅拌过夜。反应液柱色谱分离得标题化合物与二异丙基乙基胺的混合物(2.5g, 40%纯度), 产率85%, 外观为黄色油。LC-MS:m/z [M+H]⁺=279

[0599] 中间体75

[0600] (6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基) 甲醇

[0601]

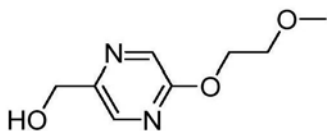


[0602] 将2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘(500mg, 40% 纯度, 0.72mmol), 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(335mg, 1.44mmol) 和碳酸铯(469mg, 1.44mmol) 依次加入到乙腈(8mL) 中, 反应混合物室温搅拌16小时。将 混合物倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩标题化合物140mg, 将其与四丁基氟化铵三水合物(246mg, 0.78mmol) 依次加入到二氯甲烷(5mL) 中, 反应混合物室温搅拌16小时。将混合物倒入水中, 二氯甲烷萃取, 干燥, 浓缩得到粗品, 薄层层析分离得到标题化合物54mg, 二步收率30.5% LC-MS:m/z [M+H]⁺=247

[0603] 中间体76

[0604] 5-(2-甲氧基丙氧基) 吡嗪-2-基) 甲醇

[0605]



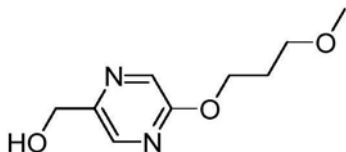
[0606] 将5-氯吡嗪-2-羧酸甲酯(1g, 5.8mmol), 乙二醇甲醚(1g, 11.6mmol) 和碳酸铯(5.7g, 17.4mmol) 依次加入到50mL的乙腈中, 然后加热至50度搅拌过夜。用硅藻土 过滤碳酸铯固体, 反应液加水稀释, 用二氯甲烷萃取, 浓缩有机相。残余物通过硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=5/1) 纯化, 得到黄色液体的2-甲氧基乙基5-(2-甲氧基乙氧基) 吡嗪-2-羧酸酯180mg, 将其溶于20ml无水四氢呋喃中, 加入硼氢化钠(120mg, 3.5mmol), 加热至70度回流1小时。加入1ml甲醇淬灭, 过滤固体, 浓缩有机相。残余物通过制备型薄层色谱(石油醚乙酸

乙酯=2/1) 纯化, 得到无色油状的标题化合物60mg, 两步产率6% LC-MS: m/z [M+H]⁺=185。

[0607] 中间体77

[0608] (5-(3-甲氧基丙氧基)吡嗪-2-基) 甲醇

[0609]

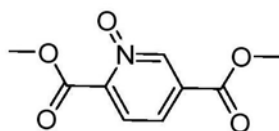


[0610] 将5-氯吡嗪-2-羧酸甲酯(1g, 5.8mmol), 3-甲氧基-1-丙醇(1g, 11.6mmol) 和碳酸铯(5.7g, mmol) 依次加入到50mL的乙腈中, 实验操作同中间体76, 得无色油状的标题化合物120mg, 两步收率9% LC-MS: m/z [M+H]⁺=199

[0611] 中间体78

[0612] 2,5-双(甲氧基羰基)吡啶1-氧化物

[0613]

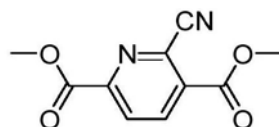


[0614] 将二甲基吡啶-2,5-二羧酸酯(4g, 20mmol) 溶于200mL的二氯甲烷中, 冷却至0度, 分批加入间氯过氧苯甲酸(10.6g, 61mmol)。将反应液倒入硫代硫酸钠水溶液中, 用二氯甲烷萃取硫酸钠干燥浓缩。残余物通过硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=10/1到2/1) 纯化, 得到黄色固体的目标化合物3.5g, 产率81%, 外观为黄色固体。LC-MS: m/z [M+H]⁺=212。

[0615] 中间体79

[0616] 6-氰基吡啶-2,5-二甲酸二甲酯

[0617]

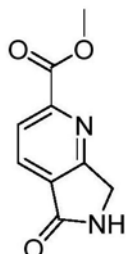


[0618] 将2,5-双(甲氧基羰基)吡啶1-氧化物(3.5g, 15.8mmol), TMSCN(3.1g, 31.7mmol) 和三乙胺(2.4g, 23.7mmol) 依次加入到100mL的乙腈中, 加热至80度, 搅拌过夜。浓缩反应液。残余物通过硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=10/1到2/1,) 纯化, 得到黄色固体的标题化合物1.8g, 产率52%, 外观为黄色固体。LC-MS: m/z [M+H]⁺=221。

[0619] 中间体80

[0620] 5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-羧酸甲酯

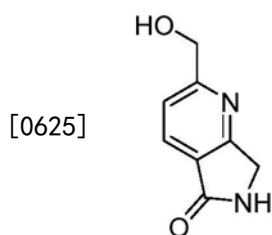
[0621]



[0622] 将6-氰基吡啶-2,5-二甲酸二甲酯(1.8g, 8.1mmol), 溶于100ml甲醇中, 加入雷尼镍, 氢气气氛下室温搅拌过夜。过滤反应液, 烘干滤饼, 得到灰色固体的标题化合物 1g, 产率64% LC-MS: m/z [M+H]⁺=193。

[0623] 中间体81

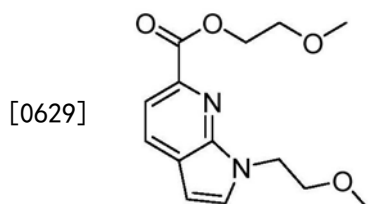
[0624] 2-(羟甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮



[0626] 将5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-羧酸甲酯(300mg, 1.5mol), 溶于50ml 无水四氢呋喃中, 冷却至-10度, 加入DIBAL-H(1N, 9mL, 9mmol), 搅拌10分钟, 缓慢升至室温搅拌1小时。加水1ml, 反应液浓缩, 残余物通过制备型 TLC(二氯甲烷/甲醇=50/1到20/1) 纯化, 得到灰色固体的标题化合物200mg, 产率78% LC-MS: m/z [M+H]⁺=165。

[0627] 中间体82

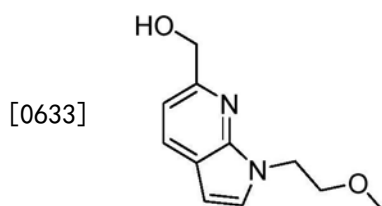
[0628] 2-甲氧基乙基1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-羧酸酯



[0630] 将1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-羧酸(200mg, 1.23mmol), 2-溴乙基甲基醚(514mg, 3.7 mmol) 和碳酸钾(852mg, 6.2mmol) 依次加入到50mL的DMF中, 然后加热至 80度室过夜。反应液加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩。残余物通过硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=50/1到20/1,) 纯化。得到液体的标题化合物160mg, 产率 59%, 外观为黄色油状物。LC-MS: m/z [M+H]⁺=279。

[0631] 中间体83

[0632] (1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基) 甲醇

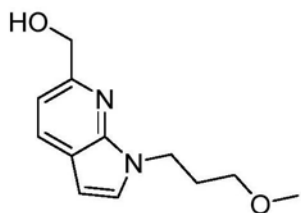


[0634] 将2-甲氧基乙基1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-羧酸酯(320mg, 1.2mol), 溶于10ml无水四氢呋喃中, 冷却至0度, 加入氢化锂铝(91mg, 2.4mmol), 搅拌10分钟。依次加水0.1ml, 15%氢氧化钠溶液0.1ml, 水0.3ml, 过滤固体, 有机相浓缩, 残余物通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇=50/1到20/1) 纯化, 得到黄色液体的标题化合物160mg, 产率65%, 外观为黄色油状物。LC- MS: m/z [M+H]⁺=207。

[0635] 中间体84

[0636] (1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基) 甲醇

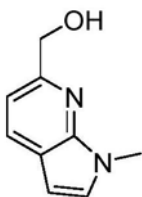
[0637]



[0638] 将1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-羧酸(200mg, 1.23mmol), 1-溴-3-甲氧基丙烷(567mg, 3.7mmol)和碳酸钾(852mg, 6.2mmol)依次加入到50mL的DMF中, 实验操作同中间体83合成方法, 两步反应得到黄色液体的标题化合物170mg, 产率65%, 外观为黄色油状物。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 221$ 。

[0639] 中间体85[0640] (1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基) 甲醇

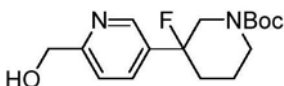
[0641]



[0642] 将1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-羧酸(250mg, 1.54mmol), 碘甲烷(1.02g, 7.7mmol)和碳酸钾(1.28g, 9.2mmol)依次加入到10mL的DMF中, 实验操作同中间体83合成方法, 两步反应得到黄色液体的标题化合物150mg, 产率67%, 外观为黄色油状物。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 163$

[0643] 中间体86[0644] 3-氟-3-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

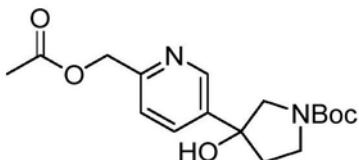
[0645]



[0646] 从5-溴-2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)吡啶(4g, 13.2mmol)和3-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.6g, 13.2mmol)出发, 实验操作同中间体65合成方法, 得到黄色油状标题化合物130mg LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 311$

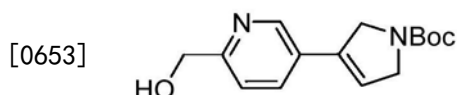
[0647] 中间体87[0648] 3-(6-(乙酰氧基甲基)吡啶-3-基)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[0649]



[0650] 从5-溴-2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)吡啶(2g, 6.6mmol)和3-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.2g, 6.6mmol)为原料出发, 实验操作同中间体63合成方法, 得到黄色液体标题化合物300mg, LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 337$ 。

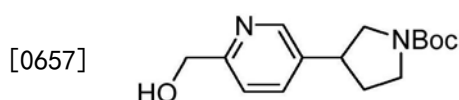
[0651] 中间体88[0652] 3-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯



[0654] 将3-(6-(乙酰氧基甲基)吡啶-3-基)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(300mg, 0.89mmol)溶于50mL的二氯甲烷中,冷却至0度,加入DAST(215mg, 1.33mmol),室温搅拌20分钟。将反应液倒入20mL碳酸氢钠水溶液中淬灭,用二氯甲烷萃取,干燥浓缩,得到黄色油状3-(6-(乙酰氧基甲基)吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯300mg,将其溶于5mL的四氢呋喃中,加入氢氧化锂一水(60mg, 1.4mmol),室温搅拌3小时。将反应液倒入水中,用乙酸乙酯萃取,干燥浓缩,残余物通过硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得到黄色油状标题化合物250mg,两步产率90%LC-MS:m/z [M+H]⁺=277。

[0655] 中间体89

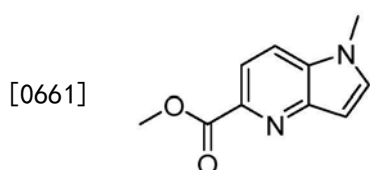
[0656] 3-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯



[0658] 将3-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯(250mg, 0.9mmol)溶于10mL的甲醇中,加入钨碳催化剂(20mg),常压氢气环境下,室温搅拌过夜。过滤钨碳,浓缩反应液,得到黄色油状的标题化合物210mg,产率90%LC-MS:m/z [M+H]⁺=279。

[0659] 中间体90

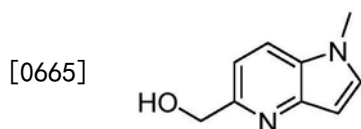
[0660] 1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-羧酸甲酯



[0662] 往甲基1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-羧酸甲酯(200mg, 1.14mmol)的DMF(3mL)溶液中,加入碳酸铯(743mg, 2.28mmol)与碘甲烷(324mg, 2.28mmol),室温搅拌1小时。反应液倒入水(10mL)中,乙酸乙酯萃取(4mL x 4),无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得标题化合物210mg,产率97%,外观为淡黄色油。LC-MS:m/z [M+H]⁺=191

[0663] 中间体91

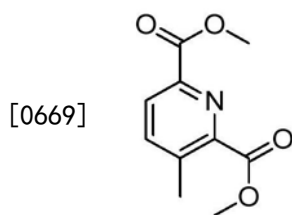
[0664] (1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)甲醇



[0666] 将1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-羧酸甲酯(160mg, 0.84mmol)加入到LiAlH₄(96mg, 2.53mmol)的THF(10mL)混悬液中,搅拌2小时。加入96mg的水淬灭,过滤,浓缩过柱,得标题化合物50mg,产率37%,外观为浅黄色固体。LC-MS:m/z [M+H]⁺=163

[0667] 中间体92

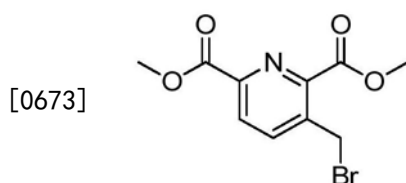
[0668] 3-甲基吡啶-2,6-二甲酸二甲酯



[0670] 将化合物2,6-二氯-3-甲基吡啶 (10.04g, 62mmol) 加入到180mL的无水甲醇中,依次向反应液加入三乙胺 (18.78g, 186mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (4.54g, 6.2mmol), 一氧化碳抽换气至内压为5.0MPa, 加热至100摄氏度反应过夜。反应液中加入水和二氯甲烷, 分液, 有机相用饱和食盐水洗涤, 浓缩, 硅胶柱层析分离 (石油醚:乙酸乙酯从8:1到2:1) 得到灰色固体标题化合物 (11.7g, 90.7%)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=210

[0671] 中间体93

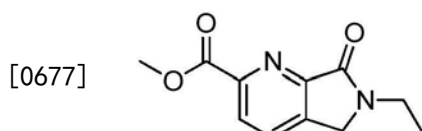
[0672] 3-(溴甲基)吡啶-2,6-二甲酸二甲酯



[0674] 0℃条件下, 将原料3-甲基吡啶-2,6-二甲酸二甲酯 (5.7g, 27.3mmol), 原料N-溴代丁二酰亚胺 (4.86g, 27.3mmol) 和过氧化苯甲酰 (339mg, 1.4mmol) 依次加入到四氯化碳 (60mL) 中。然后, 85℃条件下回流反应过夜。旋干, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=20:1-10:1), 得到白色固体 (6.14mg, 78.1%) 为产物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ8.27-8.24 (m, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.04-4.02 (m, 6H)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=290

[0675] 中间体94

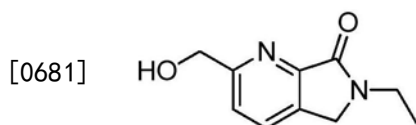
[0676] 甲基-6-乙基-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-甲酸酯



[0678] 将原料3-(溴甲基)吡啶-2,6-二甲酸二甲酯 (4.44g, 15.4mmol), 原料乙胺盐酸盐 (1.5g, 18.5mmol) 和碳酸钾 (4.68g, 34mmol) 依次加入到四氢呋喃 (45mL) 中。常温条件下反应过夜。向反应液中加水 (100mL), 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 柱层析 (二氯甲烷/甲醇=100:1-60:1), 得到黄色固体标题化合物 (1.2g, 35.4%)¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.30-8.28 (m, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.80-3.75 (m, 2H), 1.32-1.29 (m, 3H)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=221

[0679] 中间体95

[0680] 6-乙基-2-(羟甲基)-5H吡咯并[3,4-b]吡啶-7(6H)-酮

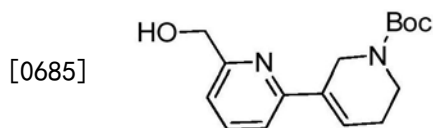


[0682] 0℃条件下, 将甲基-6-乙基-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-甲酸酯 (1.2g, 5.5mmol) 和原料硼氢化钠 (627mg, 16.5mmol) 依次加入到甲醇 (15mL) 中。常温条件

下反应过夜。浓缩，柱层析(二氯甲烷/甲醇=60:1-50:1)，得到黄色油状标题化合物(420mg, 39.8%)为产物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.90-4.89 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.77- 3.75 (m, 2H), 1.33-1.29 (m, 3H) .LC-MS: m/z [M+H]⁺=193.

[0683] 中间体96

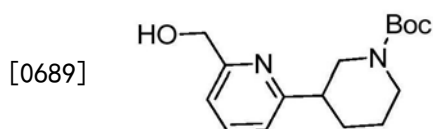
[0684] 6-(羟甲基)-5',6'-二氢-[2,3'-双吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯



[0686] (6-溴吡啶-2-基) 甲醇(450mg, 2.39mmol), 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(500mg, 2.39mmol), Pd(dppf)Cl₂(146mg, 0.2mmol)和碳酸钾(990mg, 7.17mmol) 加到二氧六环和水(8mL/2mL)中,氮气保护下100度搅拌5小时。反应液浓缩,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得产物(500mg, 72%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=291

[0687] 中间体97

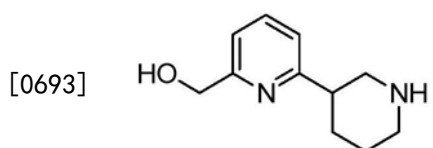
[0688] 3-(6-(羟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



[0690] 6-(羟甲基)-5',6'-二氢-[2,3'-双吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(500mg, 1.72mmol)溶解在甲醇(10mL)中,加入10%的钯碳(50mg),氢气下室温搅拌4小时。反应液过滤,浓缩,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2/1)得标题化合物(350mg, 70%) LC-MS:m/z [M+H]⁺=293

[0691] 中间体98

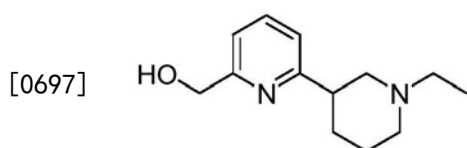
[0692] (6-(哌啶-3-基)吡啶-2-基) 甲醇



[0694] 将3-(6-羟甲基吡啶-2-基)-1-哌啶甲酸叔丁酯(1.13g, 3.86mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中加入三氟乙酸(6mL)然后室温反应过夜。将反应液直接旋干,用甲醇溶解,加入碳酸钾固体搅拌30分钟,过滤,滤液加入碱性氧化铝柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)得到淡黄色油状标题化合物(500mg, 67%) LC-MS:m/z [M+H]⁺=193.

[0695] 中间体99

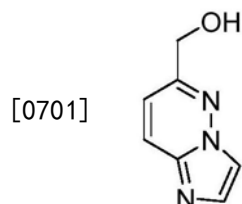
[0696] (6-(1-乙基哌啶-4-基)吡啶-2-基) 甲醇



[0698] 将(6-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)甲醇(200mg, 1mmol), 碘乙烷(468mg, 3mmol)和碳酸铯(1.0g, 3mmol)依次加入到10mL的乙腈中, 然后室温搅拌过夜。用硅藻土过滤碳酸铯固体, 浓缩有机相。制备型TLC(二氯甲烷/甲醇=5/1)纯化, 得到无色油状标题化合物(80mg, 35%)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=221

[0699] 中间体100

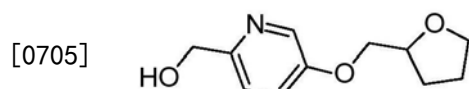
[0700] 咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基甲醇



[0702] 将甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-羧酸甲酯(200mg, 1.13mmol)加入四氢呋喃(5ml)和甲醇(2ml)的混合溶液中, 氩气保护, 冰浴下, 硼氢化钠(85mg, 2.26mmol)溶于四氢呋喃中滴加进去, 0℃下反应2小时, 将反应液加碳酸钠溶液(30ml)稀释, 乙酸乙酯萃取(20ml*3次), 合并有机相, 然后用饱和食盐水洗(10ml)。有机相浓缩获得标题化合物110mg, 产率64.9% LC-MS:m/z [M+H]⁺=150

[0703] 中间体101

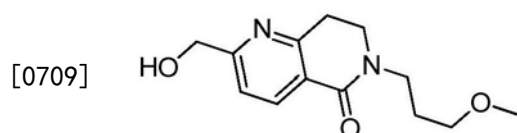
[0704] (5-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)甲醇



[0706] 5-羟基吡啶甲酸甲酯(306mg, 2mmol)、2-(溴甲基)四氢呋喃(990mg, 6mmol)和碳酸钾(1.38g, 10mmol)依次加入到30mL的乙腈中, 实验操作同中间体5, 得到无色油状标题化合物40mg, 产率22% LC-MS:m/z [M+H]⁺=210

[0707] 中间体102

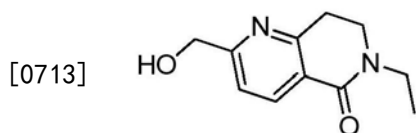
[0708] 2-(羟甲基)-6-(3-甲氧基丙基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮



[0710] 将(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲醇(1g, 6.1mmol)、1-溴-3-甲氧基丙烷(1g, 6.7mmol)和碳酸钾(2.52g, 18.3mmol)依次加入到30mL的乙腈中, 然后70℃下搅拌过夜。将混合物抽滤, 母液蒸干, 得到820mg黄色油状物, 将其溶于160mL THF与水的混合溶剂(THF/H₂O=2.5/1)中, 依次加入碳酸氢钠(2.85g, 33.9mmol)和碘(6.46g, 25.43mmol), 然后室温搅拌过夜。用硫代硫酸钠中和至颜色褪去, DCM萃取, 柱层析得到400mg无色油状物, 两步收率47% LC-MS:m/z [M+H]⁺=251。

[0711] 中间体103

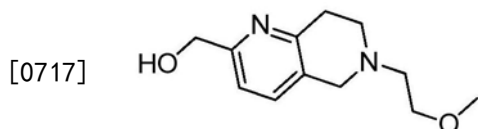
[0712] 6-乙基-2-(羟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮



[0714] 将(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲醇(400mg, 2.44mmol)、碘乙烷(380mg, 2.44mmol)和碳酸钾(1.01g, 7.32mmol)依次加入到20mL的乙腈中,实验操作同中间体102得到60mg无色油状标题化合物,两步收率12.5%。LC-MS:m/z $[M+H]^+$ =207

[0715] 中间体104

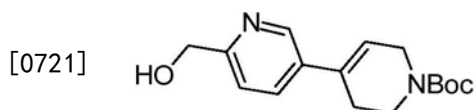
[0716] (6-(2-甲氧基乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲醇



[0718] 将(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲醇(650mg, 3.96mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(650mg, 4.76mmol)和碳酸钾(1.64g, 12mmol)依次加入到20mL的乙腈中,实验操作同中间体102,得到85mg无色油状标题化合物,收率10%。LC-MS:m/z $[M+H]^+$ =237

[0719] 中间体105

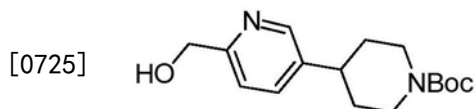
[0720] 6-(羟甲基)-5',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸叔丁酯



[0722] 将(5-溴吡啶-2-基)甲醇(1.88g, 10mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(4.5g, 15mmol)、碳酸铯(6.5g, 20mmol)和Pd(dppf)₂Cl₂(0.8g, 1mmol)依次加入到80mL的二氧六环中,氩气保护,然后100℃搅拌过夜。TLC(二氯甲烷:甲醇=20:1)显示原料反应完全。垫硅藻土抽滤,浓缩,柱层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得到无色油状标题化合物3g。LC-MS: $[M+H]^+$ =291

[0723] 中间体106

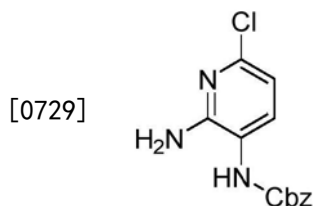
[0724] 4-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



[0726] 将6-(羟甲基)-5',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸叔丁酯(3g, 10.3mmol)溶于50 mL的甲醇中,加入钯碳(200mg),常温常压氢化搅拌过夜。过滤,浓缩,得到黄色油状标题化合物2g LC-MS: $[M+H]^+$ =293

[0727] 中间体107

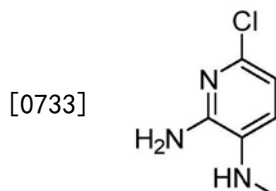
[0728] 苄基(2-氨基-6-氯吡啶-3-基)氨基甲酸酯



[0730] 将6-氯吡啶-2-3-二胺 (2.27g, 15.8mmol) 溶于150ml 1,4-二氧六环中。加入氯甲酸苄酯 (2.70g 15.8mmol), 避光过夜搅拌。过滤反应液, 将固体溶于二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液, 饱和食盐水洗洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 得1.20g浅黄色固体, 收率27% LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 278$

[0731] 中间体108

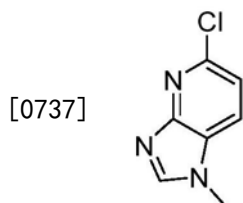
[0732] 6-氯-N³-甲基吡啶-2-3-二胺



[0734] 将苄基 (2-氨基-6-氯吡啶-3-基) 氨基甲酸酯 (1.20g 4.60mmol) 溶于四氢呋喃 (60ml) 中。缓慢分三批加入氢化铝锂 (0.66g 17.5mmol), 加热回流15min。用水淬灭反应。乙酸调节溶液至中性, 乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩, 柱色谱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 8:1) 得375mg标题化合物。收率52% LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 158$ 。

[0735] 中间体109

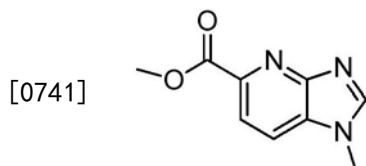
[0736] 5-氯-1-甲基-1H-咪唑[4,5-b]吡啶



[0738] 将6-氯-N³-甲基吡啶-2-3-二胺 (150mg 0.96mmol) 溶于甲酸中 (7.5ml), 加热回流3h, 除去溶剂, 残余物溶于二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。浓缩后得150mg产品, 收率93%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3.88 (s, 3H) 7.37 (d, J = 8.31Hz, 1H) 8.14 (d, J = 8.31Hz, 1H) 8.49 (s, 1H) LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 168$

[0739] 中间体110

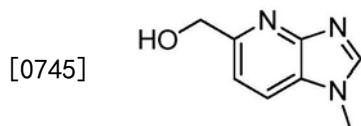
[0740] 1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯



[0742] 将5-氯-1-甲基-1H-咪唑[4,5-b]吡啶 (100mg, 0.59mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (43mg, 0.059mmol) 和三乙胺 (180mg, 1.78mmol) 溶于甲醇 (5 ml) 中, 在一氧化碳 5M Pa 120°C 下反应过夜。补加 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钡 (43mg, 0.059mmol) 再继续反应过夜。反应液用二氯甲烷稀释, 浓缩, 柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到橙色油状标题化合物 60mg, 产率 53% LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 192$ 。

[0743] 中间体111

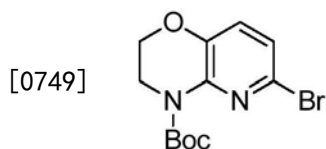
[0744] (1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基) 甲醇



[0746] 将5-氯-1-甲基-1H-咪唑[4,5-b]吡啶(100mg,0.59mmol),[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(43mg,0.059mmol)和三乙胺(180mg,1.78mmol)溶到甲醇(5ml)中,在一氧化碳5兆帕120℃下反应过夜。补加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(43 mg,0.059mmol)再将反应继续在一氧化碳5兆帕120摄氏度下反应过夜。反应液用二氯甲烷稀释,浓缩,柱层析分离(二氯甲烷/甲醇=20/1)得到油状化合物(60 mg,53%),将其溶在四氢呋喃(3ml)在0摄氏度下加入铝锂氢(48mg,1.256 mmol)室温反应过夜。将反应液用少量乙酸乙酯稀释,再加入少量的水淬灭,直接拌样,柱层析分离(二氯甲烷/甲醇=30/1)得到橙色油状标题化合物(34mg,产率66%)¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ8.07(s,1H),7.74-7.72(m,1H),7.22-7.20(m,1H),4.89(s,2H),3.89(s,3H).LC-MS:m/z[M+H]⁺=192

[0747] 中间体112

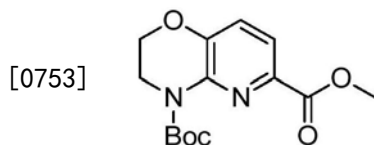
[0748] 叔丁基-6-溴-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-4(3H)-羧酸甲酯



[0750] 将6-溴-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪(1.86g,8.65mmol),4-二甲氨基吡啶(0.21g,1.73mmol),三乙胺(1.75g,17.3mmol)加入到二氯甲烷(30mL)中,氮气保护下冰浴降温至0~10℃。将BOC酸酐(2.83g,12.97mmol)慢慢加入至反应液中,室温下搅拌15分钟后加热至40℃下反应3小时。反应液加入水淬灭,用二氯甲烷萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩柱层析(石油醚/乙酸乙酯=12/1)得到白色标题固体化合物(2.64g,97%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.26-7.21(m,2H),4.24(t,J=4Hz,2H),3.81(t,J=4Hz,2H),1.48(s,9H)

[0751] 中间体113

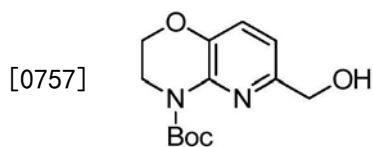
[0752] 4-叔丁基-6-甲基-2H吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-4,6(3H)-二羧酸甲酯



[0754] 将叔丁基-6-溴-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-4(3H)-羧酸甲酯(2.32g,7.36mmol)加入到无水甲醇(50mL)中。依次加入三乙胺(2.23g,22.08mmol),1,1'-双二苯基膦基二茂铁二氯化钨(0.54g,0.74mmol)。一氧化碳抽换气至内压为6.0MPa,加热至120℃下反应过夜。反应液加入水,二氯甲烷,分液,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,浓缩,柱层析(石油醚:乙酸乙酯=4:1)得到白色固体标题化合物(0.81g,37%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.74(d,J=8Hz,1H),7.38(d,J=8Hz,1H),4.33(t,J=4Hz,2H),3.85(t,J=4Hz,2H),3.83(s,1H),1.50(s,9H)LC-MS:m/z[M+H]⁺=295

[0755] 中间体114

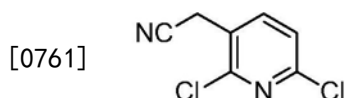
[0756] 6-(羟甲基)-2-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-4(3H)-羧酸叔丁酯



[0758] 将4-叔丁基-6-甲基-2H吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-4,6(3H)-二羧酸甲酯(590mg, 2.0mmol)加入到无水四氢呋喃(8mL)中,氮气保护下,冰浴降温至0~10℃。搅拌30分钟后将二异丁基氢化铝(1.0M在正己烷中)(5.0mL)慢慢加入到反应液中,冰浴下反应2小时。反应液加入水淬灭,用乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩后柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到类白色标题固体化合物(210mg,39%) LC-MS:m/z [M+H]⁺=267

[0759] 中间体115

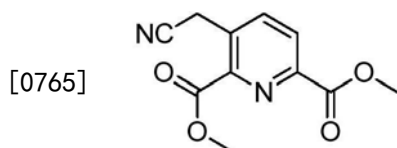
[0760] 2-(2,6-二氯吡啶-3-基)乙腈



[0762] 3-(溴甲基)-2,6-二氯吡啶(500mg,2.08mmol)加到DMF(10mL)中,冷却到0度,加入氰化钠(508mg,2.08mmol)的水(2mL)溶液,室温搅拌5小时。反应液倒入水中,用乙酸乙酯萃取,有机相浓缩,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=4/1)得标题化合物(180mg,46%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.37(d,J=8.0Hz,1H),3.84(s,2H)。

[0763] 中间体116

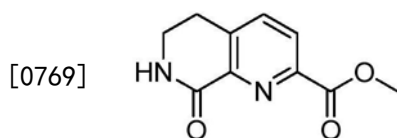
[0764] 3-(氰基甲基)吡啶-2,6-二甲酸二甲酯



[0766] 2-(2,6-二氯吡啶-3-基)乙腈(180mg,0.963mmol),Pd(dppf)Cl₂(73mg,0.1mmol)和三乙胺(292mg,2.89mmol)加到甲醇(4mL)中,100度,5MPa压力的一氧化碳下反应过夜。反应液浓缩,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=4/1)得标题化合物(100mg,44%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.34(d,J=8.0Hz,1H),8.19(d,J=8.0Hz,1H),4.34(s,2H),4.03(s,6H)。

[0767] 中间体117

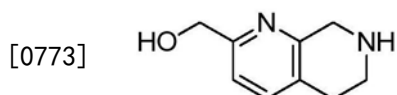
[0768] 8-氧代-5,6,7,8-四氢-1,7-二氮杂萘-2-羧酸甲酯



[0770] 将原料3-(氰基甲基)吡啶-2,6-二甲酸二甲酯(100mg,0.43mmol)和雷尼镍(51mg,0.86mmol)依次到甲醇(30mL)中。40度,50Psi压力的氢气下反应5小时。抽滤,旋干滤液,得到粗品直接下一步反应。LC-MS:m/z [M+H]⁺=207

[0771] 中间体118

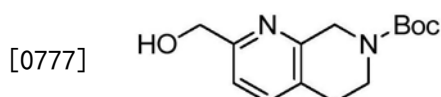
[0772] (5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2-基)甲醇



[0774] 8-氧代-5,6,7,8-四氢-1,7-二氮杂萘-2-羧酸甲酯(500mg, 2.42mmol) 加到四氢呋喃 (10mL) 中, 冷却到0度, 加入四氢锂铝的四氢呋喃溶液(4.84mL, 4.84mmol), 然后室温搅拌过夜。反应液冷却到0度, 滴加乙酸乙酯, 然后加入水, 反应液浓缩得粗品产物(1.0g, 100%)。

[0775] 中间体119

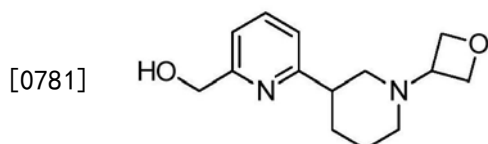
[0776] 叔丁基2-(羟甲基)-5-6-二氢-1,7-萘啶-7-(8H)-羧酸酯



[0778] (5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2-基) 甲醇(1.0g, 6.1mmol), 二碳酸二叔丁酯(1.33g, 6.1 mmol) 和三乙胺(1.85g, 18.3mmol) 加到二氯甲烷中, 室温搅拌3小时, 反应液浓缩, 柱层析得产物(50mg, 8%)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=265.

[0779] 中间体120

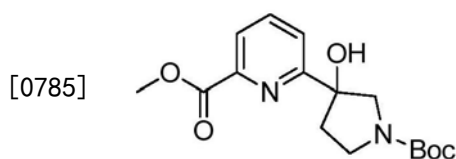
[0780] (6-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-3-哌啶基)吡啶-2-基) 甲醇



[0782] 将(6-(哌啶-3-基)吡啶-2-基) 甲醇(100mg, 0.52mmol), 溶在二氯甲烷(3mL) 中滴入1滴醋酸, 再加入氧杂环丁烷-3-酮(116mg, 1.56mmol) 然后室温反应30分钟, 再加入醋酸硼氢化钠(330mg, 1.56mmol), 室温反应过夜。将反应液直接过滤, 浓缩, 滤液薄层层析(二氯甲烷/甲醇=20/1) 得到黄色油状物标题化合物(100mg, 77%) LC-MS:m/z [M+H]⁺=249

[0783] 中间体121

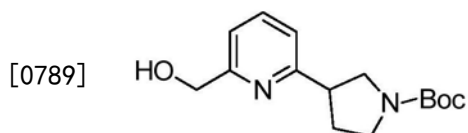
[0784] 6-(1-(叔丁氧羰基)-3-羟基吡咯烷-3-基) 吡啶甲酸甲酯



[0786] 将2,6-二溴吡啶(7.0g, 29.55mmol) 加到四氢呋喃(70mL) 中, 冷却到-78度, 滴加正丁基锂(13mL, 32.5mmol), -78度搅拌30分钟, 再加入3-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(5.47g, 32.5mmol), 自然升到室温反应1小时。反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩, 柱层析得产物3-(6-溴吡啶-2-基)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(3.0g), 将其与Pd(dppf)Cl₂(637mg, 0.87mmol), 三乙胺(2.65g, 26.22 mmol) 加到甲醇(50mL) 中, 在1兆帕一氧化碳环境下, 80℃反应过夜。反应液浓缩, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/1) 得标题化合物(1.5g, 两步收率16%)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=323.

[0787] 中间体122

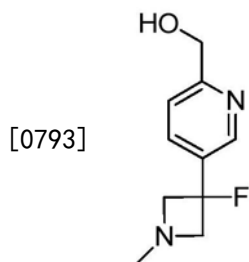
[0788] 3-(6-(羟甲基)吡啶-2-基) 吡咯烷-1-羧酸叔丁酯



[0790] 将6-(1-(叔丁氧基羰基)-3-羟基吡咯烷-3-基)吡啶甲酸甲酯(860mg, 2.67mmol), 三乙胺(809mg, 18.01mmol)溶在二氯甲烷(10ml)中, 降温至0摄氏度下加入 甲磺酰氯(397mg, 3.47mmol)然后室温反应过夜。将反应液倒入水中, 用二氯 甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩柱层析(石油醚/乙酸 乙酯=5/1)得到淡黄色固体430mg, 将其溶在甲醇(8ml)中加入钨/碳(800 mg)在50摄氏度, 氢气环境下反应过夜。将反应液过滤除钨/碳, 滤液旋干得灰 色油状物粗品440mg, 取出200mg溶在四氢呋喃(2mL)中, 在冰乙醇浴中加 入二异丁基氢化铝(1M, 1.95ml, 1.95mmol), 0摄氏度下反应两小时。将反应液 倒入水中, 用二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析分离(二氯甲烷/甲醇=50/1)得到黄色油状物90mg, 多步产率25%LC- MS:m/z [M+H]⁺=279.

[0791] 中间体123

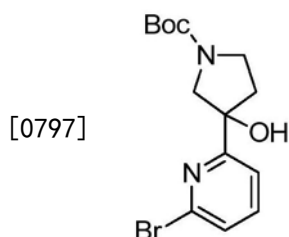
[0792] (5-(3-氟-1-甲基氮杂环丁-3-基)吡啶-2-基)甲醇



[0794] 将(5-(3-氟氮杂基-3-基)吡啶-2-基)甲醇(600mg, 3.3mmol), 溶在二氯甲烷(6mL)中滴入1滴醋酸和甲醛水溶液(1.5ml)室温反应30分钟, 再加入醋酸硼氢化钠(2g, 9.9mmol), 室温反应过夜。将反应液旋干用甲醇溶解, 柱层析分离(二氯甲 烷:甲醇=10:1)得到黄色油状标题化合物100mg, 产率13%LC-MS:m/z [M+H]⁺=197.

[0795] 中间体124

[0796] 3-(6-溴吡啶-2-基)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

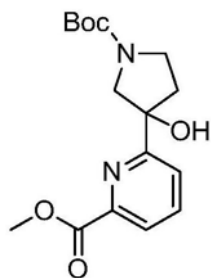


[0798] 2,6-二溴吡啶(7.0g, 29.55mmol) 加到四氢呋喃(70mL)中, 冷却到-78度, 滴 加正丁基锂(13mL, 32.5mmol), -78度搅拌30分钟, 再加入2(5.47g, 32.5mmol), 自然升到室温反 应1小时。反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩, 柱 层析(石油醚:乙酸乙酯=3: 1)得标题化合物3.0g, 产率30%LC-MS:m/z [M+H- 56]⁺=289.

[0799] 中间体125

[0800] 6-(1-(叔丁氧基羰基)-3-羟基吡咯烷-3-基)吡啶甲酸甲酯

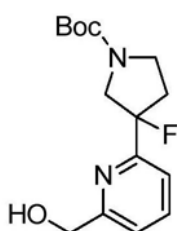
[0801]



[0802] 3-(6-溴吡啶-2-基)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (3.0g, 8.74mmol), Pd (dppf) Cl₂ (637mg, 0.87mmol), 三乙胺 (2.65g, 26.22mmol) 加到甲醇 (50mL) 中, 80度在 一氧化碳 1M pa环境下反应过夜。反应液浓缩, 柱层析分离 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1) 得标题化合物 (1.5g, 54%)。LC-MS:m/z [M+H]⁺ = 323.

[0803] 中间体126[0804] 3-氟-3-(6-(羟甲基)吡啶-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

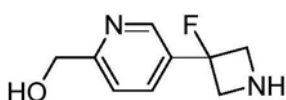
[0805]



[0806] 将6-(1-(叔丁氧基羰基)-3-羟基吡咯烷-3-基)吡啶甲酸甲酯 (500mg, 1.55mmol) 加到二氯甲烷 (10mL) 中, 冷却到0度, 滴加DAST (375mg, 2.33mmol), 室温搅拌2小时。反应液倒入水中, 条件pH到8, 用二氯甲烷萃取, 有机相浓缩, 柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=3:1) 得到化合物300mg, 将其加到四氢呋喃 (5mL) 中, 冷却到0度, 滴加DIBAL-H (2.8mL, 2.78mmol), 反应2小时。反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩, 柱层析分离 (石油醚:乙酸乙酯=2:1) 得标题化合物 (120mg, 两步收率26.4%)。LC-MS:m/z [M+H]⁺ = 297.

[0807] 中间体127[0808] (5-(3-氟氮杂基-3-基)吡啶-2-基)甲醇

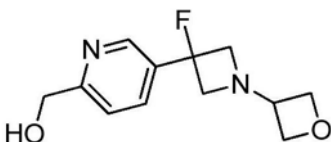
[0809]



[0810] 将3-氟-3-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (500mg, 1.77mmol), 溶在二氯甲烷 (3mL) 中加入三氟乙酸 (1mL) 室温反应1小时。补加三氟乙酸 (1mL) 室温反应2小时。将反应液直接旋干, 再用甲醇溶解, 加入碳酸钾固体搅拌30分钟, 过滤, 旋干, 用碱性氧化铝柱层析 (二氯甲烷/甲醇=5/1) 得到黄色油状标题化合物。200mg, 产率62% ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.90 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.327 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.29-4.21 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 2H), 2.53-2.22 (m, 2H).

[0811] 中间体128[0812] (5-(3-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)甲醇

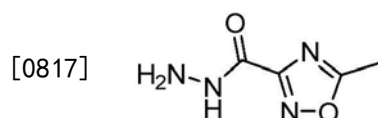
[0813]



[0814] 将(5-(3-氟氮杂丁基-3-基)吡啶-2-基)甲醇(150mg, 0.81mmol), 溶在二氯甲烷(3mL)中滴入1滴醋酸, 再加入氧杂环丁烷-3-酮(179.8mg, 2.43mmol)室温反应30分钟, 再加入醋酸硼氢化钠(515mg, 2.43mmol), 室温反应过夜。将反应液倒入水中, 用二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 制备型柱层析分离(二氯甲烷/甲醇=20/1)得到黄色固体标题化合物80mg, 产率30% LC-MS: $m/z [M+H]^+ = 239$ 。

[0815] 中间体129

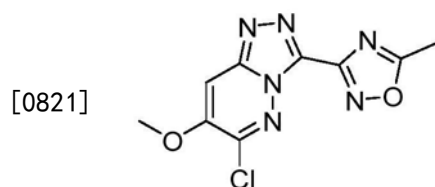
[0816] 5-甲基-1,2,4-恶二唑-3-碳酰肼



[0818] 将5-甲基-1,2,4-恶二唑-3-羧酸乙酯(10g, 64.1mmol) 溶入乙醇(100ml)中, 冰浴下滴加水合肼(2.46g, 76.92mmol, 99%) 室温下反应16小时, 将反应液过滤, 滤饼用乙醇洗, 将滤饼干燥获得标题化合物7.2g, 产率78.5% LC-MS: $m/z [M+H]^+ = 143$

[0819] 中间体130

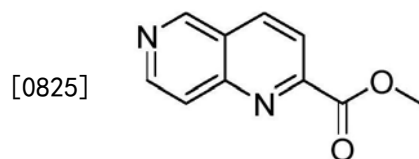
[0820] 3-(6-氯-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基-1,2,4-恶二唑



[0822] 将3,6-二氯-4-甲氧基哒嗪(1g, 5.62mmol) 和5-甲基-1,2,4-恶二唑-3-碳酰肼(797mg, 5.62mmol) 溶入叔丁醇(20ml)中, 加甲烷磺酸(1.08g, 11.24mmol), 氩气保护, 85度反应16小时, 将反应液冷却, 浓缩, 层析柱分离得到标题化合物36mg, 产率2.4% LC-MS: $m/z [M+H]^+ = 267$

[0823] 中间体131

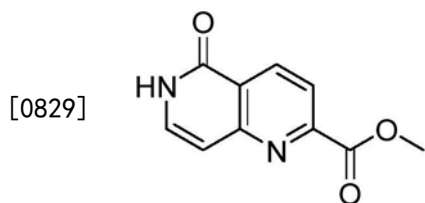
[0824] 1,6-萘啶-2-羧酸甲酯



[0826] 将4-氨基-3-吡啶甲醛(5.0g, 41mmol), 丙酮酸钠(4.56g, 41mmol), 氢氧化钠(0.62g, 16mmol) 溶入乙醇(300ml)中, 加毕升温至70度反应5小时。反应完毕后, 将反应液过滤, 滤饼少量乙醇淋洗后干燥获得固体化合物7.83g, 将其与浓硫酸(9.0ml) 溶入甲醇(350ml)中, 加毕, 升温回流反应3小时, 反应完毕后浓缩出去大部分溶剂, 残留物中加入150ml水, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节体系PH值8-9后用二氯甲烷萃取(400ml*2次), 合并有机相, 然后用饱和食盐水洗(400ml*1次) 有机相干燥, 浓缩得到获得标题化合物6.4g, 两步产率83% LC-MS: $m/z [M+H]^+ = 189.07$

[0827] 中间体132

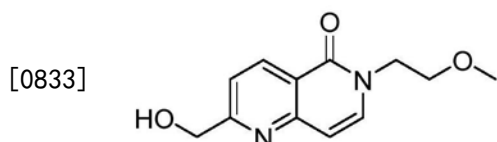
[0828] 5-氧代-5,6-二氢-1,6-萘啶-2-羧酸甲酯



[0830] 将1,6-萘啶-2-羧酸甲酯(5.1g, 27mmol), 间氯过氧苯甲酸(9.36g, 54mmol)加入二氯甲烷(75ml)中, 加毕室温搅拌反应2和, 反应结束后加入饱和碳酸氢钠溶液(150ml), 搅拌15min后静置分层, 分离出有机相, 水相用二氯甲烷萃取(200ml*3次)合并有机相, 然后用饱和食盐水洗(300ml*1次)。有机相干燥, 旋干得到获得固体化合物, 将其溶于醋酸酐(110ml)中, 加毕, 升温至140度搅拌反应4小时后将体系降温至100度加入水(40ml)继续搅拌反应0.5h后将体系降温至室温, 反应体系中加入水(100ml), 然后乙酸乙酯(250ml*3次)萃取, 合并有机相, 然后用饱和食盐水洗(300ml*1次)。有机相干燥, 浓缩得到获得标题化合物2.66g, 两步产率48% LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 205.11

[0831] 中间体133

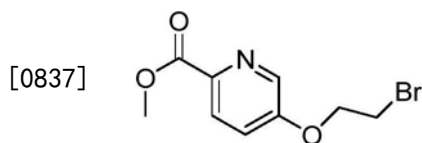
[0832] 2-(羟甲基)-6-(2-甲氧基乙基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮



[0834] 将5-氧代-5,6-二氢-1,6-二氮杂萘-2-羧酸甲酯(200mg, 0.98mmol)和1-溴-2-甲氧基乙烷(135mg, 0.98mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5ml)中, 加入钠氢(58mg, 1.47mmol, 60%)室温下反应3小时, 将反应液加水淬灭, 乙酸乙酯萃取(10ml*3次)合并有机相, 然后用饱和食盐水洗(15ml*1次)。有机相干燥浓缩得固体化合物, 将其溶于四氢呋喃(5ml)和甲醇(5ml)的混合溶液中, 加入硼氢化钠(87mg, 2.29mmol)室温反应1小时, 将反应液加入甲醇淬灭, 层析柱分离得到标题化合物82mg, 两步产率36.2% LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 235

[0835] 中间体134

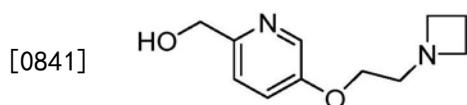
[0836] 5-(2-溴乙氧基)吡啶甲酸甲酯



[0838] 将5-羟基吡啶甲酸甲酯(3g, 19.5mmol)和1,2-二溴乙烷(10.9g, 58.5mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(50ml)中, 加入碳酸铯(6.3g, 19.5mmol), 氩气保护, 60度下反应过夜, 将反应液冷却加水, 乙酸乙酯萃取(20ml*3次)合并有机相, 然后用饱和食盐水洗(25ml*1次)。有机相干燥浓缩获得标题化合物2.5g, 产率49.5% LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 259

[0839] 中间体135

[0840] (5-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)吡啶-2-基)甲醇

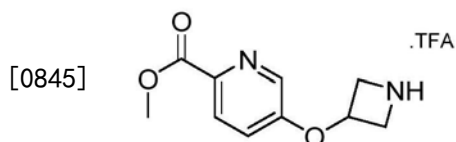


[0842] 将5-(2-溴乙氧基)吡啶甲酸甲酯(100mg, 0.39mmol)溶于四氢呋喃(10ml)中, 加入

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

[0843] 中间体136

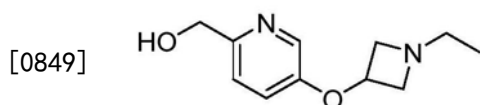
[0844] 5-(氮杂环丁烷-3-基氧基)吡啶甲酸甲酯三氟醋酸盐



[0846] 将5-羟基吡啶甲酸甲酯 (2g, 13.0mmol) 和3-碘代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (7.4g, 26.0mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (100ml) 中, 分别加入碳酸铯 (8.4g, 26mmol) 和碘化亚铜 (2.5g, 13mmol), 氩气保护, 100度下反应过夜, 将反应液冷却垫硅藻土过滤, 用水和二氯甲烷洗, 将滤液用二氯甲烷萃取 (50ml*3次) 合并有机相, 然后用饱和食盐水洗 (30ml*1次)。有机相干燥旋干, 层析柱分离获得化合物1.92g, 产率: 47.8% 取化合物1g溶于二氯甲烷 (20ml) 中, 加入三氟乙酸 (5ml), 室温下反应3小时, 将反应液旋干, 再加入乙酸乙酯旋干, 再加入甲苯旋干, 获得标题化合物1.04g, 产率: 100% LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 209

[0847] 中间体137

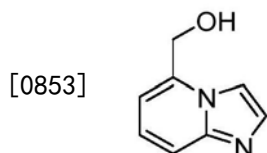
[0848] (5-((1-乙基氮杂环丁烷-3-基)氧基)吡啶-2-基)甲醇



[0850] 将5-(氮杂环丁烷-3-基氧基)吡啶甲酸甲酯 (1.04g, 3.23mmol) 溶于四氢呋喃 (10ml) 中, 加入乙醛的四氢呋喃溶液 (6.26ml, 6.26mmol), 然后加入醋酸硼氢化钠 (2.05g, 9.69mmol), 加完后室温反应16小时, 将反应液浓缩, 层析柱分离得到化合物 283mg, 产率: 37.0% 取化合物 (113mg, 0.55mmol) 溶于四氢呋喃和甲醇的混合溶液 (4ml) 中, 加入硼氢化钠 (150mg, 4mmol) 室温反应6小时, 将反应液加氯化铵溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取 (10ml*3次) 合并有机相, 然后用饱和食盐水洗 (15ml*1次)。有机相干燥浓缩获得标题化合物25mg, 产率21.8% LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 209

[0851] 中间体138

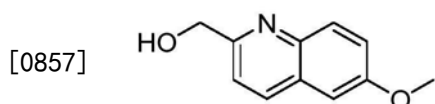
[0852] 咪唑并[1,2]吡啶-5-基甲醇



[0854] 将咪唑并[1,2]吡啶-5-羧酸 (100mg, 0.62mmol) 溶于四氢呋喃 (5ml) 中, 冰浴下加入氢化铝锂 (35mg, 0.93mmol), 氩气保护, 室温下反应2小时, 向反应液中加入 15ml 的水和再加入15ml的15%氢氧化钠溶液进行淬灭, 二氯甲烷萃取 (20ml*3次) 合并有机相, 然后用饱和食盐水洗 (15ml*1次)。有机相干燥浓缩, 层析柱分离获得标题化合物45mg, 产率48.7% LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 149

[0855] 中间体139

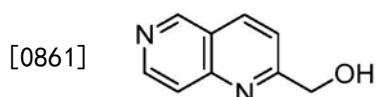
[0856] (6-甲氧基喹啉-2-基) 甲醇



[0858] 将原料6-甲氧基喹啉-2-羧酸 (203mg, 1mmol) 加入无水四氢呋喃 (20mL) 中, 加入氢化铝锂 (60mg, 1.5mmol), 室温搅拌1小时。加入3滴水淬灭过量的氢化铝锂, 抽滤, 滤液旋干, 制备板纯化, 获得标题化合物30mg, 产率15.8%, 无色液体。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 190

[0859] 中间体140

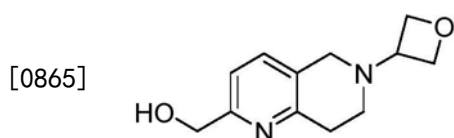
[0860] (1,6-萘啶-2-基) 甲醇



[0862] 将1,6-萘啶-2-羧酸甲酯 (200mg, 1.06mmol), 甲醇 (4ml), 硼氢化钠 (200mg, 5.26mmol) 溶于四氢呋喃 (12ml) 中, 加毕, 室温搅拌1.5h, 利用层析柱分离得到标题化合物62mg, 收率36.5%。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 161.10

[0863] 中间体141

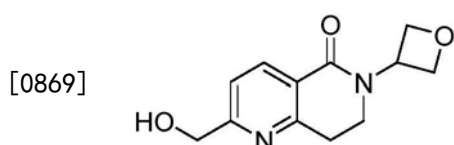
[0864] (6-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘-2-基) 甲醇



[0866] 将(5,6,7,8-四氢-1,6-萘-2-基) 甲醇 (400mg, 2.44mmol), 氧杂环丁烷-3-酮 (878.4mg, 12.2mmol) 和醋酸硼氢化钠 (2.58g, 12.2mmol) 加入到1,2-二氯乙烷 (40mL) 中, 搅拌15h。加饱和碳酸氢钠溶液搅拌, 二氯甲烷 (20mL*5) 萃取, 浓缩, 使用制备薄层色谱法分离, 获得标题化合物140mg, 产率26.1%, 外观为黄色固体。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 221

[0867] 中间体142

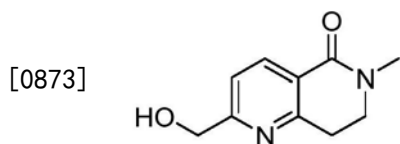
[0868] 2-(羟甲基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮



[0870] 将(6-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘-2-基) 甲醇 (140mg, 0.64mmol), 碳酸氢钠 (537.6mg, 6.4mmol), 和单质碘 (1219.4mg, 4.8mmol) 依次加入到13mL的 THF/H₂O (2.5:1) 溶液中, 室温搅拌5h。滴加Na₂S₂O₃溶液至反应液褪色, 用二氯甲烷 (10mL*5) 萃取, 合并有机相, 浓缩, 使用制备薄层色谱法分离, 得到标题化合物30mg, 产率20.0%, 外观为无色固体。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 235

[0871] 中间体143

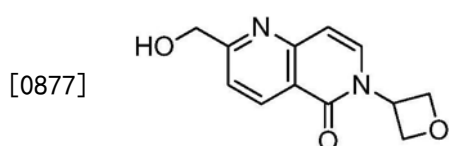
[0872] 2-(羟甲基)-6-甲基-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮



[0874] 将(5,6,7,8-四氢-1,6-萘-2-基)甲醇(400mg,1.68mmol)和37wt%甲醛溶液(102.28 mg,3.66mmol)加入到甲醇(10mL)中,在冰水浴下分批加入NaBH₄(369mg,9.76 mmol),搅拌1h。加入5mL丙酮搅拌10min,用硅藻土过滤,浓缩,使用制备薄层色谱法分离,得到黄色固体230mg,取200mg固体与碳酸氢钠(924mg,11 mmol),和单质碘(2.1g,8.3mmol)依次加入到35mL的THF/H₂O(2.5:1)溶液中,室温搅拌5h。滴加硫代硫酸钠溶液至反应液褪色,用二氯甲烷(10mL*5)萃取,合并有机相,浓缩,得到标题化合物70mg,两步产率25%,外观为黄色固体。LC-MS:m/z [M+H]⁺=193

[0875] 中间体144

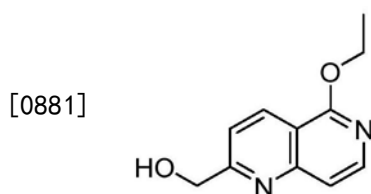
[0876] 2-(羟甲基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮



[0878] 将5-氧代-5,6-二氢-1,6-萘啶-2-羧酸甲酯(204mg,1.0mmol),氢化钠(60%)(80mg,2.0mmol),3-碘-氧杂环丁烷(920mg,5.0mmol)溶入DMF(12.0ml)中,加毕,升温至50度搅拌反应3小时,反应完全后反应体系中加入水(50ml),然后乙酸乙酯(50ml*2次)萃取,合并有机相,然后用饱和食盐水洗(30ml*1次)。有机相干燥,浓缩后柱层析分离得到化合物18.0mg,将其与硼氢化钠(80mg,2.35mmol)溶入四氢呋喃和甲醇的混合溶液中(四氢呋喃:甲醇=4:1)(10ml)中,加毕,室温搅拌反应1.5h,反应完毕后反应液层析柱分离得到标题化合物10.0mg,两步产率4.3% LC-MS:m/z [M+H]⁺=233.08

[0879] 中间体145

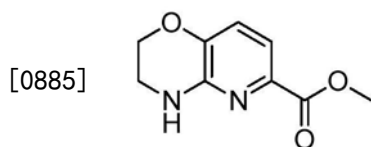
[0880] (5-乙氧基-1,6-二氮杂萘-2-基)甲醇



[0882] 将5-氧代-5,6-二氢-1,6-萘啶-2-羧酸甲酯(200mg,1.0mmol)溶入到三氯氧磷(3.0ml)中,体系升温至80度搅拌反应4h,反应完全后蒸馏除去体系中多余的三氯氧磷,然后残留物中加入乙醇(20.0ml)室温搅拌2h,反应完全后,减压蒸馏除去体系中多余的乙醇,然后反应体系中加入水(20ml),然后乙酸乙酯(40ml*2次)萃取,合并有机相,然后用饱和食盐水洗(30ml*1次)。有机相干燥浓缩得到获得化合物200mg粗品,取出170mg与硼氢化钠(140mg,3.68mmol)溶入四氢呋喃和甲醇的混合溶液中(四氢呋喃:甲醇=4:1)(10ml)中,加毕,室温搅拌反应2.0h,反应完毕后反应液浓缩层析柱分离得到标题化合物147.0mg,产率:98.3%LC-MS:m/z [M+H]⁺=205.11

[0883] 中间体146

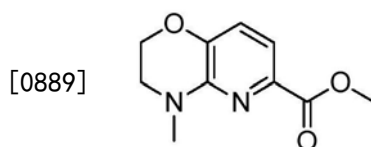
[0884] 3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-6-羧酸甲酯



[0886] 将6-溴-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-4(3H)-羧酸叔丁基酯(2.32g, 7.36mmol) 加入到 无水甲醇(50mL)中。依次加入三乙胺(2.23g, 22.08mmol), 1,1'-双二苯基膦基二茂铁氯化钨(0.54g, 0.74mmol)。一氧化碳抽换气至内压为6.0MPa, 加热至120℃ 下反应过夜。反应液加入水, 二氯甲烷, 分液, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到白色固体标题化合物(0.87g, 61%) $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.26-7.24 (m, 2H), 7.02 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.17 (t, $J=4\text{Hz}$, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.42-3.40 (m, 2H) LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=195$

[0887] 中间体147

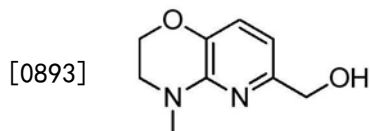
[0888] 4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-6-羧酸甲酯



[0890] 将3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-6-羧酸甲酯(194mg, 1.0mmol) 加入到 N,N- 二甲基甲酰胺(3mL)中, 开启搅拌。依次向反应液中加入碳酸铯(488mg, 1.5mmol), 碘甲烷(142mg, 1.0mmol)。氮气保护下, 加热至40℃反应过夜。反应液加入水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到黄色固体标题化合物(42mg, 20%) LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=209$

[0891] 中间体148

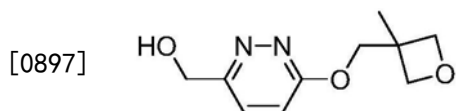
[0892] 4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-6-基甲醇



[0894] 0℃条件下, 将甲基-4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-6-羧酸酯(71mg, 0.34mmol) 和四氢铝锂(38.8mg, 1.02mmol) 依次加入到四氢呋喃(2mL)中。反应2小时。向反应液中加水淬灭反应, 浓缩后, 柱层析分离(二氯甲烷/甲醇=100:1-80:1), 得到黄色油状标题化合物(53mg, 86.9%) 为产物。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.89 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.39 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.25-4.23 (m, 2H), 3.65-3.64 (m, 1H), 3.46-3.44 (m, 2H), 3.15 (s, 3H) .LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=181$

[0895] 中间体149

[0896] (6-((3-甲基吡啶-3-基)甲氧基)哒嗪-3-基)甲醇

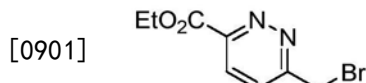


[0898] 将6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(500mg, 2.90mmol) 和(3-甲基吡啶-3-基)甲醇(3g, 29mmol) 溶于乙腈(30ml)中, 加入碳酸铯(1.9g, 5.8mmol), 室温下反应3小时, 向反应液中

加入25ml的水,乙酸乙酯萃取(20ml*3次)合并有机相,干燥,浓缩,层析柱分离得250mg无色油状物,将其溶在四氢呋喃(10ml)和甲醇(10ml)的混合溶液中加入硼氢化钠(119mg, 3.15mmol)室温反应3小时。将反应液直接浓缩,层析柱分离纯化得到无色油标题化合物(120mg,两步收率20%) LC-MS:m/z [M+H]⁺=211

[0899] 中间体150

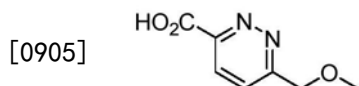
[0900] 6-(溴甲基)吡嗪-3-羧酸乙酯



[0902] 6-甲基吡嗪-3-羧酸乙酯(460mg, 2.8mmol), NBS(605mg, 3.4mmol)和AIBN(49 mg, 0.3mmol)依次加入到DMF(6mL)中,混合物加热至80℃搅拌0.5小时。反应混合物倒入水中,乙酸乙酯萃取3次,合并的有机相水洗3次,饱和盐水洗涤1次。有机相干燥、浓缩得到粗品,制备薄层色谱分离粗品得到红褐色固体标题化合物(400mg, 58%)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=245/247.

[0903] 中间体151

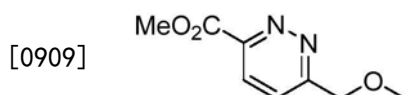
[0904] 6-(甲氧基甲基)吡嗪-3-羧酸



[0906] 6-(溴甲基)吡嗪-3-羧酸乙酯(400mg, 1.6mmol)和1.8M甲醇钠甲醇溶液(3.5mL, 6.4mmol)溶于甲醇(3.5mL)中,混合物室温搅拌16小时。反应液酸化至pH=5~6,二氯甲烷(35mL)加入稀释,混合物硅藻土过滤,滤液浓缩得到淡黄色油状标题化合物(340mg粗品)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=169.

[0907] 中间体152

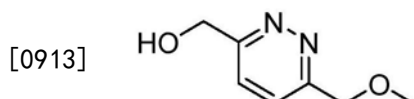
[0908] 6-(甲氧基甲基)吡嗪-3-羧酸甲酯



[0910] 6-(甲氧基甲基)吡嗪-3-羧酸(340mg粗品),草酰氯(432mg, 3.4mmol)和催化量的DMF依次加入二氯甲烷(5mL)中,反应混合物室温搅拌0.5小时。甲醇(5mL)加入,反应物室温搅拌16小时。反应混合物倒入饱和碳酸氢钠(40mL)中,二氯甲烷萃取3次,合并的有机相饱和盐水洗涤1次。有机相干燥、浓缩得到粗品,制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)分离粗品得到标题化合物(153mg,两步收率51%)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=183.

[0911] 中间体153

[0912] (6-(甲氧基甲基)吡嗪-3-基)甲醇

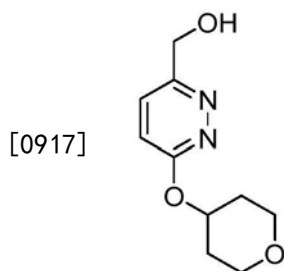


[0914] 6-(甲氧基甲基)吡嗪-3-羧酸甲酯(150mg, 0.82mmol)溶于四氢呋喃(8mL)和甲醇(2mL)中,硼氢化钠(240mg, 6.3mmol)加入,混合物室温搅拌16小时。反应液硅藻土过滤,滤液浓缩,制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)分离得到淡黄色油状标题化合物(95mg,

75%)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 155$ 。

[0915] 中间体154

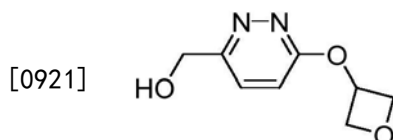
[0916] (6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)哒嗪-3-基)甲醇



[0918] 将6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(500mg, 2.90mmol)和四氢-2H-吡喃-4-醇(1.48g, 14.5mmol)溶于乙腈(50ml)中,加入碳酸铯(1.9g, 5.8mmol),室温下反应3小时,向反应液中加入25ml的水,乙酸乙酯萃取(30ml*3次)合并有机相,干燥,浓缩,层析柱分离得无色油状物180mg将其溶在四氢呋喃(5mL)和甲醇(5mL)的混合溶液中加入硼氢化钠(86mg, 2.27mmol)室温反应2小时。将反应液直接浓缩,层析柱分离纯化得到无色油状化合物(134mg, 84%) LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 211$

[0919] 中间体155

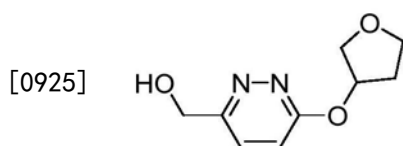
[0920] (6-(氧杂环丁烷-3-基氧基)哒嗪-3-基)甲醇



[0922] 6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(2.9g, 16.8mmol),氧杂环丁-3-醇(2.5g, 33.7mmol)和碳酸铯(17.2g, 52.8mmol),加到乙腈(80mL)中,室温搅拌4小时。反应液加入二氯甲烷(200mL),搅拌0.5h后过滤,滤液减压浓缩得酯粗品5.0g,将3.5g酯粗品,硼氢化钠(1.9g, 50.0mmol)加到甲醇(20mL)和四氢呋喃(80mL)中,室温搅拌4小时,反应液浓缩,柱层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)得黄色油状标题化合物粗品3.5g LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 183.1$

[0923] 中间体156

[0924] (6-((四氢呋喃-3-基)氧基)哒嗪-3-基)甲醇

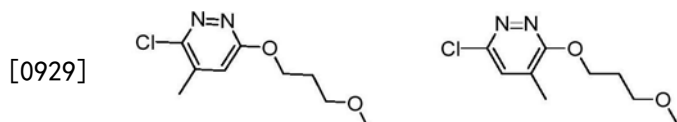


[0926] 将6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(500mg, 2.90mmol)和四氢呋喃-3-醇(1.3g, 14.5mmol)溶于乙腈(50ml)中,加入碳酸铯(1.9g, 5.8mmol),室温下反应3小时,向反应液中加入25ml的水,乙酸乙酯萃取(30ml*3次)合并有机相,干燥,浓缩,层析柱分离得无色油状化合物130mg,将其溶在四氢呋喃(10mL)和甲醇(5mL)的混合溶液中,加入硼氢化钠(50mg, 1.28mmol)室温反应3小时。将反应液直接浓缩,层析柱分离纯化得到无色油状标题化合物(83mg, 两步收率15.6%) LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 197$

[0927] 中间体157

[0928] 6-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲基哒嗪和3-氯-6-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲基哒

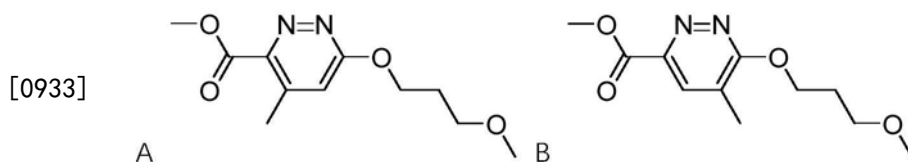
嗪



[0930] 将3,6-二氯-4-甲基哒嗪(3g,18.4mmol),3-甲氧基丙-1-醇(1.82g,20.24mmol)溶于四氢呋喃(50ml)中,0摄氏度下加入60%氢化钠(736mg,18.4mmol),然后室温反应1小时。将反应液倒入水中,用乙酸乙酯萃取,有机相用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到黄色油状6-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲基哒嗪和3-氯-6-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲基哒嗪混合物(2.4g,61%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.20(s,1H),6.84(s,1H),4.59-4.53(m,4H),3.57-3.52(m,4H),3.35(s,6H),2.34(s,3H),2.22(s,3H),2.12-2.06(m,4H)。

[0931] 中间体158

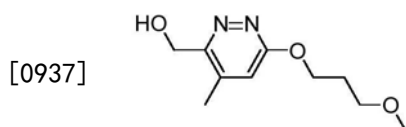
[0932] 6-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲基哒嗪-3-甲酸甲酯和6-(3-甲氧基丙氧基)-5-甲基哒嗪-3-羧酸甲酯



[0934] 将6-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲基哒嗪和3-氯-6-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲基哒嗪混合物(2.4g,11.11mmol),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(813mg,1.11mmol)和三乙胺(3.36g,33.33mmol)溶于甲醇(24ml)中,在一氧化碳5兆帕80摄氏度下反应过夜。反应液直接浓缩,取部分薄层层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)两次,(石油醚:乙酸乙酯=2.5:1)两次,得到黄色油状6-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲基哒嗪-3-甲酸甲酯(140mg)¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 6.81(s,1H),4.68-4.65(m,2H),4.00(s,3H),3.56-3.53(m,2H),3.35(s,3H),2.54(s,3H),2.12-2.09(m,2H)。黄色固体6-(3-甲氧基丙氧基)-5-甲基哒嗪-3-羧酸甲酯(85mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.89(s,1H),4.73-4.69(m,2H),4.01(s,3H),3.58-3.55(m,2H),3.36(s,3H),2.27(s,3H),2.15-2.12(m,2H)。

[0935] 中间体159

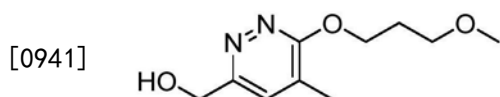
[0936] (6-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲基哒嗪-3-基)甲醇



[0938] 将6-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲基哒嗪-3-甲酸甲酯(140mg,0.58mmol)溶于甲醇(2ml)中,在0摄氏度下加入硼氢化钠(44.3mg,1.167mmol),室温反应过夜。将反应液中加入0.5mL的水淬灭,浓缩,再用二氯甲烷溶解,浓缩,柱层析分离(二氯甲烷:甲醇=50:1)得到黄色油状标题化合物(90mg,产率73%)LC-MS: m/z [M+H]⁺=213。

[0939] 中间体160

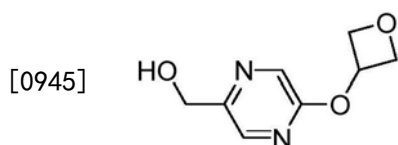
[0940] (6-(3-甲氧基丙氧基)-5-甲基哒嗪-3-基)甲醇



[0942] 实验操作同上,从原料6-(3-甲氧基丙氧基)-5-甲基哒嗪-3-羧酸甲酯(85mg,0.35mmol)出发得到黄色固体(6-(3-甲氧基丙氧基)-5-甲基哒嗪-3-基)甲醇(56mg,75.6%)。LC-MS:m/z[M+H]⁺=213.

[0943] 中间体161

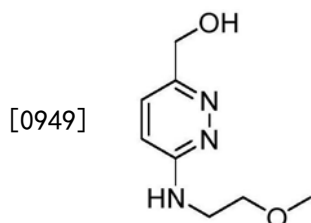
[0944] (5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡嗪-2-基)甲醇



[0946] 将6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(600mg,3.49mmol)和氧杂环丁烷-3-醇(774mg,10.46mmol)溶于乙腈(50ml)中,加入碳酸铯(2.27g,6.98mmol),室温下反应3小时,向反应液中加入25ml的水,乙酸乙酯萃取(30ml*3次)合并有机相,干燥,浓缩,层析柱分离得无色油状化合物220mg,将其溶在四氢呋喃(10mL)和甲醇(5mL)的混合溶液中加入硼氢化钠(108mg,2.86mmol)室温反应3小时。将反应液直接浓缩,层析柱分离纯化得到无色油标题化合物(85mg,两步产率14.7%)LC-MS:m/z[M+H]⁺=183

[0947] 中间体162

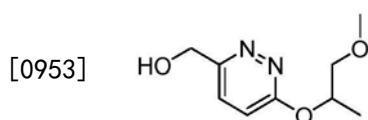
[0948] (6-((2-甲氧基乙基)氨基)哒嗪-3-基)甲醇



[0950] 将6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(500mg,2.9mmol)和2-甲氧基乙胺(2.15g,29mmol)溶于乙腈(20ml)中,加入碳酸铯(1.9g,5.8mmol),室温下反应过夜,向反应液中加入20ml的水,乙酸乙酯萃取(20ml*3次)合并有机相,干燥,浓缩,层析柱分离得粗品黄色油状物230mg,将其溶在四氢呋喃(10mL)和甲醇(10mL)的混合溶液中加入硼氢化钠(207mg,5.45mmol)室温反应3小时。将反应液直接浓缩,层析柱分离纯化得到无色油标题化合物(40mg,20%)LC-MS:m/z[M+H]⁺=184

[0951] 中间体163

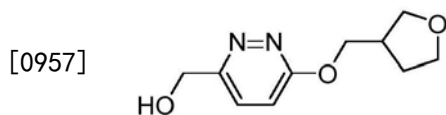
[0952] (6-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)哒嗪-3-基)甲醇



[0954] 该化合物与中间体154一样制备,用1-甲氧基丙烷-2-醇(607mg,6.7mmol)得到黄色油状标题化合物粗品(80mg,46%)。LC-MS:m/z[M+H]⁺=199.

[0955] 中间体164

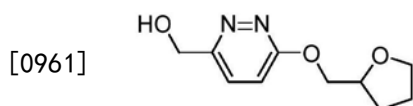
[0956] (6-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)哒嗪-3-基)甲醇



[0958] 该化合物与中间体154一样制备,用3-四氢呋喃甲醇(704mg,7.0mmol)得到黄色油状标题化合物粗品(180mg,34%)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=211

[0959] 中间体165

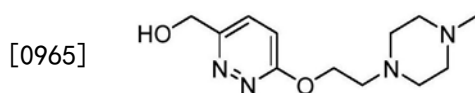
[0960] (6-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)吡嗪-3-基)甲醇



[0962] 该化合物与中间体154一样制备,用四氢糠醇(704mg,7.0mmol)得到黄色油状标题化合物粗品(150mg,29%)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=211

[0963] 中间体166

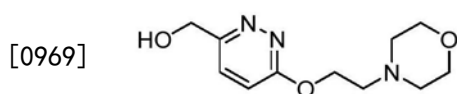
[0964] (6-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)吡嗪-3-基)甲醇



[0966] 该化合物与中间体154一样制备,用1-(2-羟乙基)-4-甲基哌嗪(1g,6.94mmol)得到油状标题化合物(34mg,2%)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=253.16

[0967] 中间体167

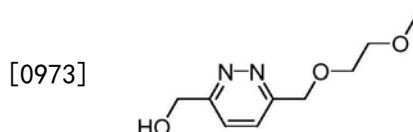
[0968] (6-(2-吗啉代乙氧基)吡嗪-3-基)甲醇



[0970] 该化合物与中间体154一样制备,用N-(2-羟乙基)吗啉(150mg,1.14mmol)得到油状标题化合物(34mg,12.2%)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=239.13

[0971] 中间体168

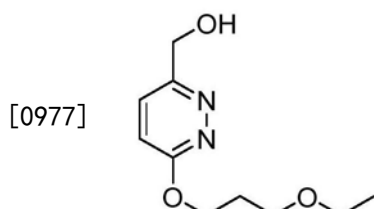
[0972] (6-((2-甲氧基乙氧基)甲基)吡嗪-3-基)甲醇



[0974] 该化合物与中间体153一样制备,用6-(溴甲基)吡嗪-3-羧酸乙酯(100mg,0.41mmol),乙二醇单甲醚(62mg,0.82mmol)得到淡黄色油状标题化合物(10mg,71%)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=199.

[0975] 中间体169

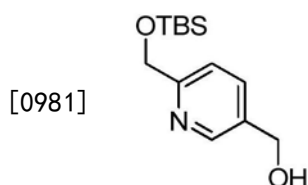
[0976] (6-(3-乙氧基丙氧基)吡嗪-3-基)甲醇



[0978] 将6-氯吡啶-3-甲酸甲酯(500mg, 2.9mmol)和3-乙氧基丙-1-醇(907mg, 8.72mmol)溶于乙腈(20ml)中,加入碳酸铯(1.9g, 5.8mmol),室温下反应过夜,向反应液中加入15ml的水,二氯甲烷萃取(20ml*3次)合并有机相,干燥,浓缩,得到黄色油300mg,将其溶于四氢呋喃(10mL)和甲醇(5ml)的混合溶液中加入硼氢化钠(98mg, 2.60mmol)室温反应过夜。将反应液直接浓缩,层析柱分离纯化得到无色油标题化合物170mg,两步产率27.7% LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 213

[0979] 中间体170

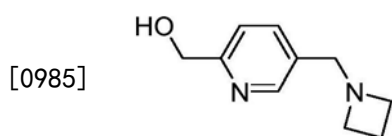
[0980] (6-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)吡啶-3-基)甲醇



[0982] 将6-(羟甲基)烟酸甲酯(2.0g, 11.98mmol)和TBSCl(2.2g, 14.37mmol)溶于二氯甲烷(50ml)中,0℃下加入咪唑(2.44g, 35.94mmol),室温下反应1小时。将反应液倒入水中,用二氯甲烷萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩,柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到无色液体(3.5g, 粗品)将其溶于无水四氢呋喃(50ml)中,0℃下加入氢化锂铝(455mg, 11.98mmol),室温下反应10分钟。往反应液中依次加入0.5mL水,0.5mL 15%氢氧化钠水溶液,1.5mL水。搅拌5分钟,抽滤,母液浓缩得到浅黄色油状标题化合物(3g, 粗品),直接用于下一步。LC-MS: [M+H]⁺ = 254

[0983] 中间体171

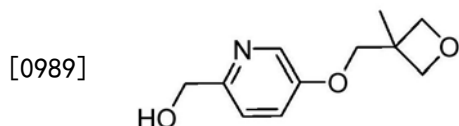
[0984] (5-(氮杂环丁烷-1-基甲基)吡啶-2-基)甲醇



[0986] 将(6-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)吡啶-3-基)甲醇(0.5g, 1.98mmol)和三乙胺(1g, 10mmol)溶于二氯甲烷(20ml)中,0℃下滴加MsCl(338mg, 2.96mmol),室温下反应2小时;再加入氮杂环丁烷(339mg, 5.94mmol),室温下反应2小时。将反应液倒入水中,用二氯甲烷萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩,得到浅黄色油状化合物(0.5g, 粗品)。将其溶于二氯甲烷(30ml)中,加入四丁基氟化铵(893mg, 3.42mmol),50℃下反应5h。柱层析得到无色油状标题化合物(0.53g, 粗品)。LC-MS: [M+H]⁺ = 179

[0987] 中间体172

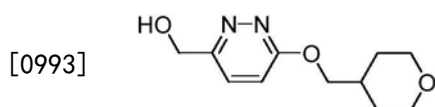
[0988] (5-((3-甲基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)甲醇



[0990] 将5-氟吡啶-2-甲醛(500mg, 4mmol)和(3-甲基吡啶-3-基)甲醇(1.12g, 12mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(20ml)中,加入碳酸铯(2.6g, 8mmol), 100度下反应2小时,向反应液中加入25ml的水,乙酸乙酯萃取(20ml*3次)合并有机相,干燥,浓缩,层析柱分离得无色油状物其溶于四氢呋喃(10ml)和甲醇(10ml)的混合溶液中加入硼氢化钠(200mg, 5.31mmol),室温反应3小时。将反应液直接浓缩,层析柱分离纯化得到无色油标题化合物(120mg, 54.2%) LC-MS:m/z [M+H]⁺=210

[0991] 中间体173

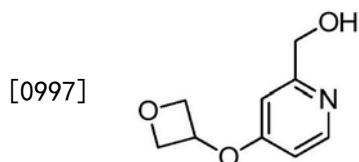
[0992] (6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)哒嗪-3-基)甲醇



[0994] 将6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(500mg, 2.90mmol)和(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇(1.01g, 8.72mmol)溶于乙腈(20ml)中,加入碳酸铯(1.89g, 5.8mmol),室温下反应3小时,向反应液中加入25ml的水,乙酸乙酯萃取(30ml*3次)合并有机相,干燥,浓缩,层析柱分离得黄色油状物,将其溶于四氢呋喃(5ml)和甲醇(5ml)的混合溶液中加入硼氢化钠(140mg, 3.69mmol)室温反应16小时。将反应液直接浓缩,层析柱分离纯化得到无色油标题化合物(97mg, 两步收率19%) LC-MS:m/z [M+H]⁺=225

[0995] 中间体174

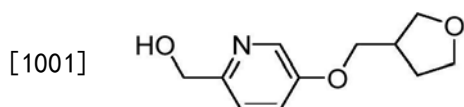
[0996] (4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-2-基)甲醇



[0998] 将4-氯吡啶甲酸甲酯(380mg, 2.25mmol)和氧杂环丁烷-3-醇(170mg, 2.25mmol)溶于乙腈(5ml)中,加入碳酸铯(1.461g, 4.50mmol),室温下反应16小时。将反应液倒入水中,用二氯甲烷萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩,柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到无色液体化合物,将其溶于无水四氢呋喃(20ml)中,0℃下加入氢化锂铝(114mg, 3.0mmol),室温下反应10分钟。往反应液中依次加入0.1mL水,0.1mL15%氢氧化钠水溶液,0.3mL水。搅拌5分钟,抽滤,母液浓缩,制备薄层色谱纯化得到浅黄色油状标题化合物(40mg, 25%)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=182

[0999] 中间体175

[1000] (5-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)甲醇

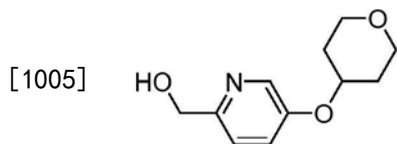


[1002] 将5-氟吡啶-2-甲醛(380mg, 3.1mmol), 3-四氢呋喃甲醇(634mg, 6.3mmol)和碳酸铯(4.0g, 12.6mmol)依次加入到30mL的DMF中,加热至100℃过夜。加水稀释,用乙酸乙酯萃

取,有机相浓缩,柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇=30/1)。得到黄色油状物,将其溶于5ml四氢呋喃中,加入1mL甲醇,硼氢化钠(72mg,1.9mmol),搅拌15分钟后补加硼氢化钠(72mg,1.9mmol)。加入5ml甲醇淬灭,有机相浓缩,柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇=15/1),得到标题无色油状化合物(110mg,产率 57%)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=210。

[1003] 中间体176

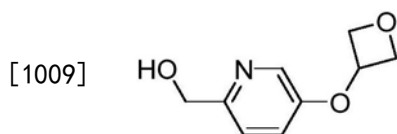
[1004] (5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-2-基)甲醇



[1006] 5-氟吡啶-2-甲醛(330mg,2.6mmol),四氢-2H-吡喃-4-醇(809mg,7.9mmol)和碳酸铯(1.7g,5.2mmol)依次加入到DMF(15mL)中,混合物加热至100℃搅拌1.5小时。反应混合物倒入水中,乙酸乙酯萃取3次,合并的有机相水洗3次,饱和盐水洗涤1次。有机相干燥、浓缩得到粗品化合物,将其溶于四氢呋喃(4mL)和甲醇(1mL)中,硼氢化钠(86mg,2.3mmol)加入,混合物室温搅拌16小时。反应液浓缩,制备薄层色谱分离得到淡黄色油状标题化合物(133mg,两步收率24%)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=210。

[1007] 中间体177

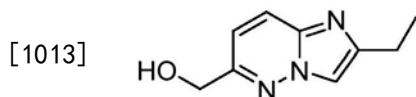
[1008] (5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-2-基)甲醇



[1010] 将6-氟吡啶-3-甲酸甲酯(300mg,1.94mmol)和氧杂环丁烷-3-醇(430g,5.8mmol)溶于乙腈(30ml)中,加入碳酸铯(1.26g,3.88mmol),室温下反应5小时,向反应液中加入25ml的水,乙酸乙酯萃取(30ml*3次)合并有机相,干燥,浓缩,层析柱分离得黄色油状物,将其溶在四氢呋喃(5ml)和甲醇(5ml)的混合溶液中加入硼氢化钠(43mg,1.15mmol),50℃反应16小时。将反应液直接浓缩,层析柱分离纯化得到无色油状标题化合物(61mg,两步产率17.5%)LC-MS:m/z [M+H]⁺=182

[1011] 中间体178

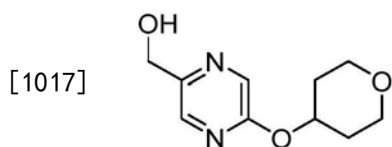
[1012] (2-乙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)甲醇



[1014] 将6-氨基哒嗪-3-羧酸甲酯(153mg,1.0mmol),1-溴丁-2-酮(222mg,1.2mmol)加到DMF(10mL)中,体系升温至90度搅拌反应4h。反应液降温至室温,加入二氯甲烷(50mL)和水(40mL)萃取,有机相薄层层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)得到固体化合物,将其加到四氢呋喃(10mL)和甲醇(2.5ml)的混合溶液中,加入硼氢化钠(55.4mg,1.46mmol),室温搅拌2h。浓缩,薄层层析分离(二氯甲烷/甲醇=20/1)得标题化合物(50.0mg,两步收率28%),LC-MS:m/z [M+H]⁺=178.1

[1015] 中间体179

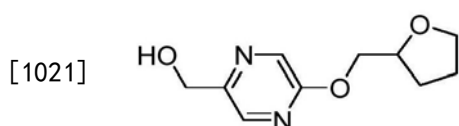
[1016] (5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-2-基)甲醇



[1018] 将6-氯吡嗪-3-甲酸甲酯(400mg, 2.33mmol)和四氢-2H-吡喃-4-醇(711mg, 6.98mmol)溶于乙腈(30ml)中,加入碳酸铯(1.5g, 4.66mmol),室温下反应16小时,向反应液中加入25ml的水,乙酸乙酯萃取(30ml*3次)合并有机相,干燥,浓缩,层析柱分离得黄色油状物,将其溶在四氢呋喃(5ml)和甲醇(5ml)的混合溶液中加入硼氢化钠(60mg, 1.56mmol) 50℃反应24小时。将反应液直接浓缩,层析柱分离纯化得到白色固体标题化合物(60mg, 两步收率12.2%) LC-MS:m/z [M+H]⁺=211

[1019] 中间体180

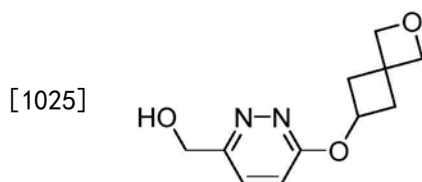
[1020] (5-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)吡嗪-2-基)甲醇



[1022] 将5-氯吡嗪-2-羧酸甲酯(600mg, 3.5mmol),四氢糖醇(711mg, 7.0mmol)和碳酸铯(4.5g, 13.9mmol)依次加入到20mL的乙腈中,然后室温搅拌过夜。加入30mL水溶解碳酸铯,移除有机溶剂,大量固体析出,过滤固体,烘干,得到标题化合物黄色固体(600mg)取300mg溶于5ml四氢呋喃中,加入1mL甲醇,硼氢化钠(48mg, 2.6mmol),搅拌15分钟后补加硼氢化钠(48mg, 2.6mmol)。加入5ml甲醇淬灭,有机相浓缩,柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇=15/1),得到无色油状标题化合物(180mg, 两步产率49%)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=211。

[1023] 中间体181

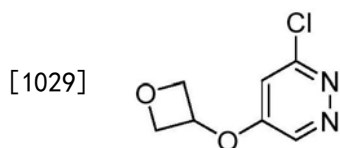
[1024] (6-((2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)氧基)吡嗪-3-基)甲醇



[1026] 将6-氯吡嗪-3-甲酸甲酯(300mg, 1.74mmol)和2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-醇(200mg, 1.74mmol)溶于乙腈(10ml)中,加入碳酸铯(1.13g, 3.48mmol),室温下反应过夜,向反应液中加入20ml的水,乙酸乙酯萃取(20ml*3次)合并有机相,干燥,浓缩,层析柱分离得黄色油状粗品,将其溶在四氢呋喃(10mL)和甲醇(10mL)的混合溶液中加入硼氢化钠(96mg, 2.52mmol)室温反应2小时。将反应液直接浓缩,层析柱分离纯化得到白色固体标题化合物(48mg, 两步收率13%) LC-MS:m/z [M+H]⁺=223

[1027] 中间体182

[1028] 3-氯-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡嗪

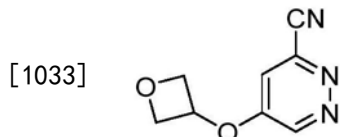


[1030] 将3-氧杂环丁醇CAS:7748-36-9(550mg, 6.7mmol)溶于20mL四氢呋喃中,冷却至

零度,加入氢氧化钠(295mg,7mmol),搅拌15分钟,加入3,5-二氯吡嗪 CAS:1837-55-4(1g,6.7mmol),升至室温搅拌1小时。加水淬灭,用乙酸乙酯萃取,干燥,浓缩。得到粗品标题化合物白色固体(800mg,64%)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=187。

[1031] 中间体183

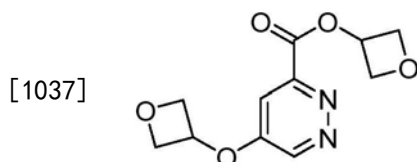
[1032] 5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡嗪-3-甲腈



[1034] 将3-氯-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡嗪(700mg,3.8mmol),氰化锌(308mg,2.6mmol),Pd2(dba)3(103mg,0.11mmol)和DPPF(125g,0.22mmol)依次加入到20 mL的DMF中,氩气保护下加热回流过夜。浓缩反应液,柱层析(二氯甲烷:甲醇=100:1)。得到黑色油状标题化合物(1.5g,100%)。LC-MS:m/z[M+H]⁺=178。

[1035] 中间体184

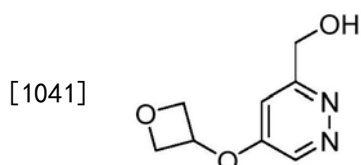
[1036] 氧杂环丁烷-3-基5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡嗪-3-羧酸盐



[1038] 将5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡嗪-3-甲腈(600mg,3.4mmol)溶于3-氧杂环丁醇5mL,加入碳酸铯(1g,10mmol),然后室温搅拌2天。将反应液倒入水中,用乙酸乙酯萃取,干燥浓缩有机相,残余物通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇=20/1)纯化,得到白色固体标题化合物(150mg,22%)。LC-MS:m/z[M+H]⁺=253。

[1039] 中间体185

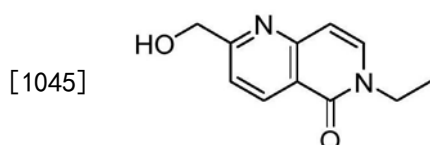
[1040] (5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡嗪-3-基)甲醇



[1042] 将氧杂环丁烷-3-基5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡嗪-3-羧酸盐(150mg,0.7mol),溶于5mL四氢呋喃中,加入1mL甲醇,加入硼氢化钠(54mg,1.4mmol),搅拌30分钟。加入10mL甲醇淬灭,浓缩有机相。残余物通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇=10/1)纯化,得到标题化合物黄色油状物(30mg,24%)。LC-MS:m/z[M+H]⁺=183

[1043] 中间体186

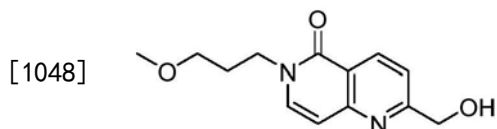
[1044] 6-乙基-2-(羟基甲基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮



[1046] 将5-氧代-5,6-二氢-1,6-萘啶-2-羧酸甲酯(150mg,0.735mmol),氢氧化钠(60%)(45mg,1.1mmol),碘乙烷(1.15g,7.35mmol)溶入DMF(6.0mL)中,加毕,室温搅拌反应3小

时,反应完全后反应体系中加入水(20ml),然后乙酸乙酯(40ml*2次)萃取,合并有机相,然后用饱和食盐水洗(30ml*1次)。有机相干燥,浓缩后与硼氢化钠(130mg,3.5mmol)溶入四氢呋喃和甲醇的混合溶液中(四氢呋喃:甲醇=4:1)(10ml)中,加毕,室温搅拌过夜,反应完毕后反应液层析柱分离得到标准化合物53mg,产率:40.2%LC-MS:m/z [M+H]⁺=205.12

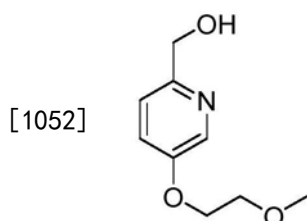
[1047] 中间体187



[1049] 从原料5-氧代-5,6-二氢-1,6-萘啶-2-羧酸甲酯(100mg,0.49mmol),3-溴丙基甲基醚(380mg,2.48mmol)出发,实验步骤同中间体133,得到40mg标题化合物,LC-MS:m/z [M+H]⁺=249

[1050] 中间体188

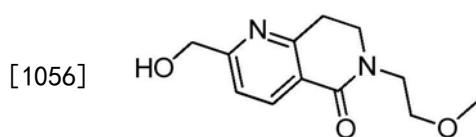
[1051] (5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)甲醇



[1053] 将5-羟基吡啶甲酸甲酯(1g,6.54mmol)和2-甲氧基乙醇(1g,13.16mmol)溶入干燥的四氢呋喃(30ml)中,加入三苯基膦(5.14g,19.62mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(3.96g,19.62mmol)室温反应过夜,将反应液拌样,层析柱纯化,将滤液旋干获得固体化合物将其溶入四氢呋喃(20ml)中,后加入硼氢化钠(180mg,4.74mmol)加完室温反应16小时,将反应液加入甲醇淬灭,层析柱分离得到标题化合物180mg,两步产率15%LC-MS:m/z [M+H]⁺=184

[1054] 中间体187

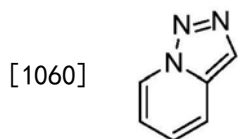
[1055] 2-(羟甲基)-6-(2-甲氧基乙基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮



[1057] 将(6-(2-甲氧基乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲醇(800mg,3.6mmol)溶于THF/H₂O(2.5/1,35mL)中,依次加入碳酸氢钠(3.027g,36mmol)和碘(6.685g,27mmol),然后室温搅拌过夜。TLC(二氯甲烷:甲醇=20:1)显示原料反应完全。用硫代硫酸钠中和至颜色褪去,二氯甲烷萃取,柱层析纯化得到85mg无色油状物标题化合物,收率10%。LC-MS:[M+H]⁺=237

[1058] 中间体188

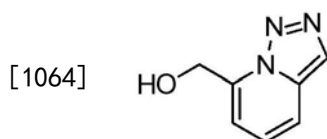
[1059] [1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶



[1061] 吡啶-2-甲醛 (2.0g, 18.7mmol) 加到甲醇中, 再加入对甲苯磺酰肼 (3.48g, 18.7mmol), 室温搅拌6小时。反应液冷却到0度, 过滤, 滤饼用少量甲醇洗, 固体干燥得固体产物, 将其加到吗啡啉 (30mL) 中, 100度搅拌反应3小时。反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得黄色油状物 (900mg, 两步产率40%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 120

[1062] 中间体189

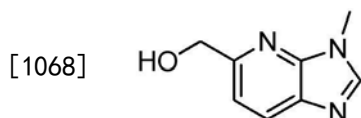
[1063] [1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶-7-甲醇



[1065] 二异丙胺 (383mg, 3.78mmol) 加到四氢呋喃 (5mL) 中, 冷却到-78度, 滴加 正丁基锂 (1.2mL, 3.02mmol), 0度下反应20分钟, 再冷却到-78度, 滴加 [1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶 (300mg, 2.52mmol) 的四氢呋喃溶液, -78度搅拌20分钟, 再加入DMF (0.5mL) 搅拌20分钟, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得产物 (230mg, 62%), 将其加到 甲醇 (5mL) 中, 再加入硼氢化钠 (119mg, 3.13mmol), 室温搅拌1小时。反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩, 柱层析 (二氯甲烷/甲醇 = 30/1) 得标题化合物 (120mg, 52%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.27 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 5.92-5.89 (m, 1H), 5.06-5.05 (m, 2H) .

[1066] 中间体190

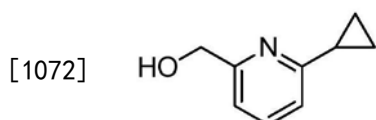
[1067] (3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基) 甲醇



[1069] 将原料5-氯-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (200mg, 1.2mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (88mg, 0.12mmol) 和三乙胺 (364mg, 3.6mmol) 依次加入到甲醇 (5mL) 中。然后, 在一氧化碳, 5MPa, 120℃条件下反应过夜。浓缩, 柱层析分离得到红色固体 (180mg) 0℃条件下, 将其和四氢铝锂 (107mg, 2.82 mmol) 依次加入到四氢呋喃 (5mL) 中。常温条件下反应12小时。向反应液中加水淬灭反应, 浓缩, 柱层析分离, 得到黄色固体 (100mg, 65.3%) 为产物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.06-8.01 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.4Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.92 (s, 3H) . LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 164.

[1070] 中间体191

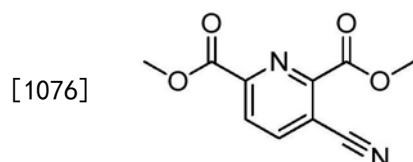
[1071] (6-环丙基吡啶-2-基) 甲醇



[1073] 将化合物(6-环丙基吡啶甲酸甲酯) (1.81g, 10.2mmol), 溶于20mL的甲醇中, 氮气保护下冰浴降温至0~5摄氏度。向反应液中缓缓加入硼氢化钠(1.15g, 30.6mmol), 加完后室温下搅拌5小时。反应液加入1.0mL的水, 搅拌1小时后浓缩, 柱层析分离, 得无色油状物(1.10g, 72%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ7.631-7.593 (m, 1H), 7.203-7.184 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.104-7.084 (d, J=8Hz, 1H), 5.284-5.256 (m, 1H), 4.464-4.450 (d, J=5.6Hz, 2H), 2.060-2.028 (m, 1H), 0.916-0.862 (m, 4H) LC-MS: m/z [M+H]⁺=150

[1074] 中间体192

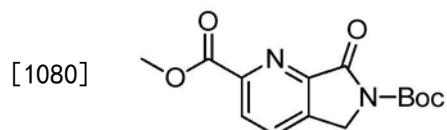
[1075] 3-氰基吡啶-1,6-二甲酸二甲酯



[1077] 将原料2,6-二氯烟腈(17.0g, 98.7mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(7.2g, 9.87mmol)和三乙胺(29.9g, 296.1mmol)依次加入到甲醇(150mL)中。然后, 在CO, 5MPa, 80℃条件下反应过夜。与N0036-78合并处理。抽滤, 浓缩柱层析分离(二氯甲烷/甲醇=300:1), 得到白色固体(2.16g, 10.0%)为产物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.39 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.07 (s, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺=221.

[1078] 中间体193

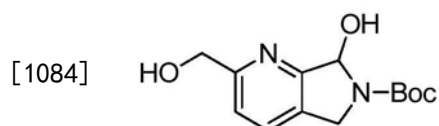
[1079] 6-叔丁基-2-甲基-7-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2,6(7H)-二羧酸酯



[1081] 将原料3-氰基吡啶-1,6-二甲酸二甲酯(2.5g, 11.4mmol)和雷尼镍(1.4g, 22.8mmol)依次加入到甲醇(300mL)中。然后, 在氢气, 50psi, 40℃条件下反应8小时。浓缩, 得到灰色固体, 将其和4-二甲氨基吡啶(124mg, 1.02mmol)依次加入到二氯甲烷(10mL)中。然后, 加入原料二叔丁基二碳酸酯(2.2g, 10.2mmol), 50℃条件下反应30分钟。浓缩, 柱层析分离, 得到红棕色固体(1.25g, 63.0%)为产物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.36 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.62 (s, 9H). LC-MS: m/z [M+H]⁺=293.

[1082] 中间体194

[1083] 叔丁基-7-羟基-2-(羟甲基)-5H吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-羧酸盐

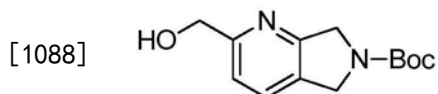


[1085] 0℃条件下, 将原料6-叔丁基-2-甲基-7-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2,6(7H)-二羧酸酯(900mg, 3.1mmol)加入到四氢呋喃(10mL)中。然后, 氮气条件下, 将原料二异丁基氢化铝(溶于四氢呋喃, 6.2mL, 6.2mmol, 1M)逐滴加入到溶液中。反应2小时后, 补加原料二异丁基氢化铝(6.2mL, 6.2mmol, 1M)。常温下反应3小时。向反应液中滴加水(10mL)淬灭多余的二异丁基氢化铝, 过滤浓缩, 柱层析分离得到黄色固体标题化合物(320mg,

37.6%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.68-4.61 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 1.59 (s, 9H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=267.

[1086] 中间体195

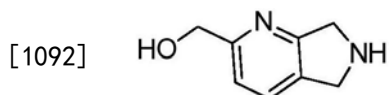
[1087] 叔丁基-2-(羟甲基)-5H吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-羧酸盐



[1089] 将原料叔丁基-7-羟基-2-(羟甲基)-5H吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-羧酸盐 (320mg, 1.2 mmol) 和氰基硼氢化钠 (83.2mg, 1.32mmol) 依次加入到醋酸 (5mL) 中。常温下反应1小时。低温旋干醋酸, 用二氯甲烷/甲醇=10:1溶解, 饱和碳酸钠溶液调节 pH~9, 二氯甲烷/甲醇=10:1萃取, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩柱层析 分离, 得到黄色固体标题化合物 (190mg, 63.3%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.60-7.53 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.78-4.77 (m, 2H), 4.71-4.67 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=251.

[1090] 中间体196

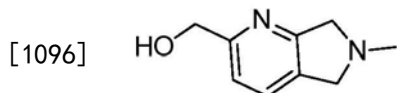
[1091] (6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基) 甲醇



[1093] 将2-(羟甲基)-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-羧酸叔丁酯 (300mg, 1.2mmol), 溶在二氯甲烷 (2mL) 中加入三氟乙酸 (1mL) 室温反应1小时。将反应液直接浓缩, 再用甲醇溶解, 加入离子树脂搅拌30分钟, 过滤, 浓缩, 得到棕色固体标题化合物 (180mg, 粗品)。LC-MS: m/z [M+H]⁺=151.

[1094] 中间体197

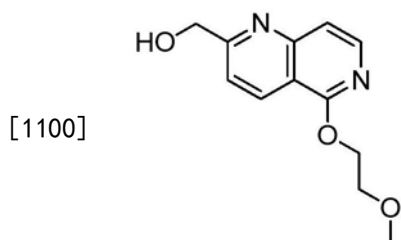
[1095] (6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基) 甲醇



[1097] 将(6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基) 甲醇 (150mg, 1mmol, 粗品), 溶在二氯甲烷 (3mL) 中滴入1滴醋酸, 再加入甲醛水溶液 (0.5mL), 室温反应30分钟, 再加入醋酸硼氢化钠 (636mg, 3mmol), 室温反应过夜。将反应液浓缩, 用 用甲醇溶解, 浓缩, 柱层析分离得到棕色油状标题化合物 (80mg, 30%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃&CD₃OD) δ 7.63 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.01-3.99 (m, 4H), 2.66 (s, 3H) .

[1098] 中间体198

[1099] (5-(2-甲氧基乙氧基)-1,6-萘啶-2-基) 甲醇

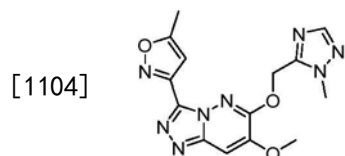


[1101] 将5-氧代-5,6-二氢-1,6-萘啶-2-羧酸甲酯 (200mg, 1.0mmol) 溶入到三氯氧磷

(3.0ml) 中,体系升温至80度搅拌反应4h,反应完全后体系降温至室温,然后体系中加入乙二醇单甲醚(30.0ml)室温搅拌0.5h,反应完全后,反应体系用饱和碳酸氢钠溶液调节体系PH=8-9,然后反应体系中加入水(20ml),然后乙酸乙酯(40ml*2次)萃取,合并有机相,然后用饱和食盐水洗(30ml*1次)。有机相干燥,浓缩后与硼氢化钠(433mg,11.4mmol)溶入四氢呋喃和甲醇的混合溶液中(四氢呋喃:甲醇=4:1)(20ml)中,加毕,室温搅拌反应2.0h,反应完毕后反应液层析柱分离得到标题化合物(105.0mg,19.6%) LC-MS:m/z[M+H]⁺=235.10

[1102] 实施例1(方法A)

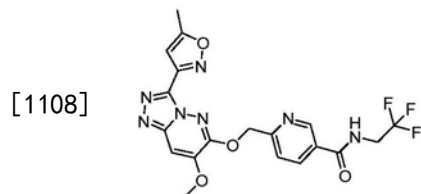
[1103] 3-(7-甲氧基-6-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异恶唑



[1105] 将3-(6-氯-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异恶唑(60mg,0.23mmol),(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇(26mg,0.23mmol)和碳酸铯(147mg,0.45mmol)依次加入到乙腈(3mL),反应混合物50℃搅拌16小时。将混合物倒入冰水中,析出的固体过滤收集、烘干得到白色固体标题化合物51.0mg,产率66%¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.98(s,1H),7.77(s,1H),7.09(s,1H),5.66(s,2H),3.98(s,3H),3.94(s,3H),2.56(s,3H) LC-MS:m/z[M+H]⁺=343

[1106] 实施例11

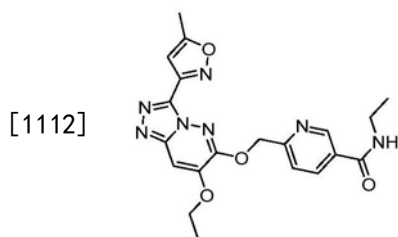
[1107] 6-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异恶唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧基)甲基)-N-(2,2,2-三氟乙基)烟酰胺



[1109] 将6-[7-甲氧基-3-(5-甲基-异恶唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基氧基甲基]-烟酸(200mg,0.52mmol),HOBT(210mg,1.56mmol)和EDCI(210mg,1.56mmol)依次加入到5mL的DMF中,2,2,2-三氟乙基胺(1410mg,1.0mmol)和三乙胺(0.5ml)依次加入到混合物中,然后室温搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯(10ml)稀释,用盐水(20mL)洗涤1次,无水硫酸钠干燥,浓缩。残余物通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化,得到白色固体的目标化合物8mg,产率3%,外观为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.37-9.29(m,1H),9.06(d,J=2.0Hz,1H),8.29(dd,J=2.2,8.1Hz,1H),7.77(s,1H),7.75(d,J=7.8Hz,1H),6.81(s,1H),5.63(s,2H),4.18-4.06(m,2H),4.00(s,3H),2.53(s,3H).LC-MS:m/z[M+H]⁺=464

[1110] 实施例12(方法B)

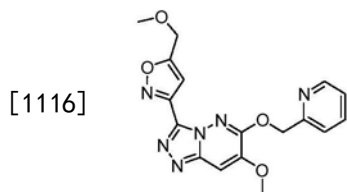
[1111] 6-(((7-乙氧基-3-(5-甲基异恶唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧基)甲基)-N-乙基烟酰胺



[1113] 将6-氯-7-乙氧基-3-(5-甲基-异恶唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪(110mg, 0.39 mmol), N-乙基-6-羟甲基-烟酰胺(71mg, 0.39mmol)和碳酸铯(252mg, 0.78 mmol)依次加入到20mL乙腈中,然后加热至50度搅拌2小时,过滤,滤液浓缩,残余物通过制备型薄层色谱板(二氯甲烷/甲醇=20/1)或柱层析纯化,得到白色固体的标题化合物30mg,产率18%,外观为白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ9.01 (br. s., 1H), 8.68-8.69 (m, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 7.75 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.62 (br. s., 2H), 4.28 (d, J=6.85Hz, 2H), 3.25-3.31 (m, 2H), 2.53 (br. s., 3H), 1.42 (t, J=6.60Hz, 3H), 1.12 (t, J=6.85Hz, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺=424

[1114] 实施例28

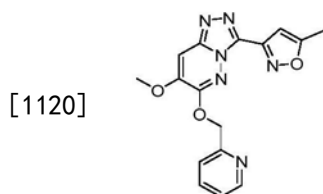
[1115] 3-(7-甲氧基-6-(吡啶-2-基甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-(甲氧基甲基)异恶唑



[1117] 将N-(5-甲氧基-6-(2-吡啶基-甲氧基)哒嗪-3-基)-5-(甲氧基甲基)异恶唑-3-甲酰肼(120mg, 0.31mmol)加到醋酸(3mL)中,100度搅拌5小时,反应液浓缩后,用二氯甲烷和甲醇(10/1)稀释,用饱和的碳酸钠水溶液洗涤,浓缩,柱层析(二氯甲烷和甲醇=30/1)得淡黄色标题化合物固体(45mg, 6%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ8.62-8.60 (m, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.38 (s, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺=369.

[1118] 实施例33(方法C)

[1119] 3-(7-甲氧基-6-(吡啶基-2-甲氧基)-[1,2,4]-三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异恶唑

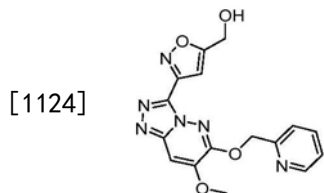


[1121] 将原料2-吡啶甲醇(314mg, 2.88mmol)溶于四氢呋喃(5mL)中,0度条件下,将双三甲基硅基胺基锂(四氢呋喃溶液, 1M, 3.6mL, 3.6mmol)加入到溶液中。0度条件下反应30分钟,然后加入原料3-(6-氯-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异恶唑(636mg, 2.4mmol)。然后,50度条件下反应过夜。反应结束后,向反应液中加水(100mL),然后用二氯甲烷/甲醇=10/1萃取,收集有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩,柱层析(二氯甲烷/

甲醇=100/1~90/1~80/1),得到黄色标题化合物固体(650mg,80.1%)¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.63-8.61(m,1H),7.89-7.85(m,1H),7.76(s,1H),7.63-7.61(m,1H),7.41-7.38(m,1H),6.88(s,1H),5.55(s,2H),4.00(s,3H),2.55(s,3H).LC-MS:m/z[M+H]⁺=339.

[1122] 实施例46

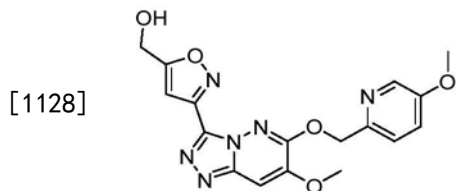
[1123] (3-(7-甲氧基-6-(吡啶-2-基甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)异恶唑-5-基)甲醇



[1125] 将6-氯-4-甲氧基-3-(吡啶-2-甲氧基)哒嗪及异构体(500mg,2mmol),见中间体21,5-(羟甲基)异恶唑-3-甲酰肼(470mg,3mmol),一水合对甲苯磺酸(380mg,2mmol)溶于1,4-二氧六环(9mL)中120摄氏度反应3小时。将反应液直接拌样过柱(二氯甲烷:甲醇=100/1-10/1)得到棕色固体。再薄层层析(二氯甲烷/甲醇=15/1)得到橙色固体,再进行薄层层析分离(二氯甲烷:甲醇=15:1)得到黄色标题化合物固体(17mg,收率2%)¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 8.579(d,J=5.6Hz,1H),7.91-7.88(m,1H),7.734(d,J=7.6Hz,1H),7.50(s,1H),7.42-7.39(m,1H),7.07(s,1H),5.63(s,2H),4.80(s,2H),4.07(s,3H).LC-MS:m/z[M+H]⁺=355

[1126] 实施例47

[1127] (3-(7-甲氧基-6-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)异恶唑-5-基)甲醇

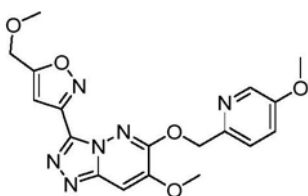


[1129] 将6-氯-4-甲氧基-3-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基)哒嗪及异构体(200mg,0.71mmol,参考中间体21制备),5-(羟甲基)异恶唑-3-甲酰肼(167mg,1.06mmol),对甲苯磺酸(122mg,0.71mmol)溶于1,4-二氧六环(4mL)中120摄氏度反应3小时。将反应液用碳酸氢钠溶液稀释,用(二氯甲烷/甲醇=10/1)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩得到棕色固体。加入5mL醋酸90摄氏度反应2小时。将反应液直接浓缩,用(二氯甲烷/甲醇=10/1)溶解,用碳酸氢钠溶液洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,薄层层析分离(二氯甲烷:甲醇=20:1)得到黄色标题化合物固体(17mg,6.2%)¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ =8.28(s,1H),7.724(d,J=8.8Hz,1H),7.50-7.46(m,2H),7.15(s,1H),5.58(s,2H),4.71(s,2H),4.07(s,3H),3.91(s,3H).LC-MS:m/z[M+H]⁺=385

[1130] 实施例48

[1131] 3-(7-甲氧基-6-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-(甲氧基甲基)异恶唑

[1132]

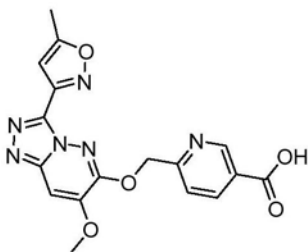


[1133] 将6-氯-4-甲氧基-3-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基)哒嗪及异构体(200mg, 0.71mmol, 参考中间体21合成), 5-(甲氧基甲基)异恶唑-3-甲酰肼(182mg, 1.06mmol), 对甲苯磺酸(122mg, 0.71mmol)溶于1,4-二氧六环(4mL)中, 实验操作见实施例47, 得白色标题化合物固体(16mg, 5.6%)¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ=8.28(d, J=2.4Hz, 1H), 7.72(d, J=8.8Hz, 1H), 7.51-7.45(m, 2H), 7.19(s, 1H), 5.58(s, 2H), 4.73(s, 2H), 4.07(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.50(s, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺=399.

[1134] 实施例63

[1135] 6-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异恶唑-3-基))-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧)甲基)烟酸

[1136]

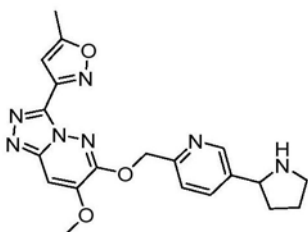


[1137] 将6-[7-甲氧基-3-(5-甲基-异恶唑-3-基))-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基氧)甲基)烟酸甲酯(300mg, 0.75mmol), 1M氢氧化锂(1.5ml, 1.5mmol)依次加入到10mL的乙醇中, 室温搅拌1小时。加入0.5M盐酸中和至pH=7, 加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 发现产物水溶性很好, 于是蒸干水相, 得到黄色固体的标题化合物 200mg, 产率70%, 外观为黄色固体。LC-MS: m/z [M+H]⁺=383.

[1138] 实施例69(方法D)

[1139] 3-(7-甲氧基-6-((5-(吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)甲氧基))-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异恶唑

[1140]

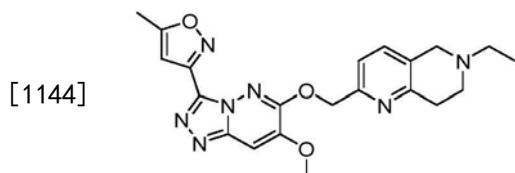


[1141] 从2-(6-羟甲基吡啶-3-基)吡咯烷羧酸叔丁酯(188mg, 0.68mmol), 3-(6-氯-7-甲氧基-[[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异恶唑(150mg, 0.56mmol), 同方法C, 得到产物2-(6-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异恶唑-3-基))-[1,2,4]-三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧)甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(120mg, 42%)为淡黄色固体, 将其溶于二氯甲烷(3mL)中。加入三氟乙酸(1mL), 室温下搅拌3小时, 将反应液倒入水中, 用1M氢氧化钠溶液调节pH>=11, 萃取, 干燥, 浓缩后柱层析分离(二氯甲烷/甲醇=30/1-8/1)得到标题化

合物(26.6mg,两步产率11%)为近白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ8.59 (s, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 1H). LC-MS:m/z [M+H]⁺=408.0

[1142] 实施例79(方法E)

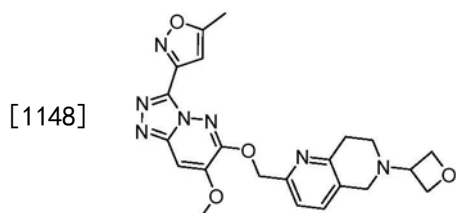
[1143] 3-(6-(6-乙基-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异恶唑



[1145] 将3-(7-甲氧基-6-((5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪吡啶-3-基)-5-甲基异恶唑(40mg, 0.1mmol), 碘乙烷(23mg, 0.15mmol)和碳酸钾(28mg, 0.2mmol)依次加入到DMF(1mL)中, 反应混合物室温搅拌过夜。将混合物倒入水中, 乙酸乙酯萃取干燥、浓缩得到粗品, 薄层层析分离得到标题化合物 14.7mg, 产率35%, 外观为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.76 (s, 1 H), 7.57 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.98 (d, J=1.0Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.11 (t, J=6.8Hz, 3H) LC-MS:m/z [M+H]⁺=422

[1146] 实施例84

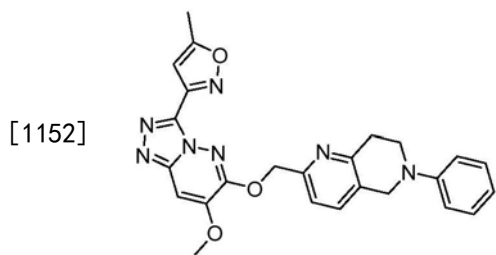
[1147] 3-(7-甲氧基-6-((6-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异恶唑



[1149] 将3-(7-甲氧基-6-((5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪吡啶-3-基)-5-甲基异恶唑(25mg, 0.064mmol), 氧杂环丁烷-3-酮(23mg, 0.32mmol)和醋酸硼氢化钠(68mg, 0.32mmol)依次加入到1,2-二氯乙烷(3mL)中, 反应混合物室温搅拌过夜。将混合物倒入碳酸氢钠饱和溶液中, 二氯甲烷萃取干燥、浓缩得到粗品, 薄层色谱纯化得标题化合物24.1mg, 产率84%, 外观为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.47 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.80-4.63 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.71 (t, J=6.6Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.08 (t, J=5.9Hz, 2H), 2.71 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.55 (s, 3H) LC-MS:m/z [M+H]⁺=450

[1150] 实施例87

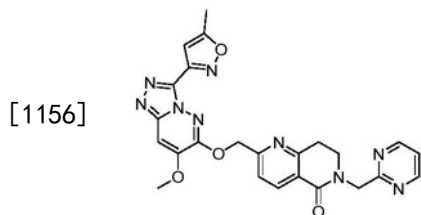
[1151] 3-(7-甲氧基-6-((6-苯基-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异恶唑



[1153] 将3-(7-甲氧基-6-((5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪吡啶-3-基)-5-甲基-异恶唑(200mg,0.5mmol),三苯基铷(440mg,1mmol)和乙酸铜(181mg,1mmol)依次加入到50mL的二氯甲烷中,室温搅拌过夜。用硅藻土过滤固体,浓缩有机相。残余物通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得到白色固体的目标化合物110mg,产率47%,外观为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.54(d,J=2.93Hz,2H)7.28-7.33(m,2H)7.24(br.s.,1H)7.01(d,J=8.31Hz,2H)6.88(s,1H)6.81(s,1H)5.62(s,2H)4.42(s,2H)4.02(s,3H)3.69(t,J=5.87Hz,2H)3.19(t,J=5.87Hz,2H)2.57(s,3H) LC-MS: m/z[M+H]⁺=470

[1154] 实施例88(方法F)

[1155] 2-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异恶唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧基)甲基)-6-(嘧啶-2-基甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮

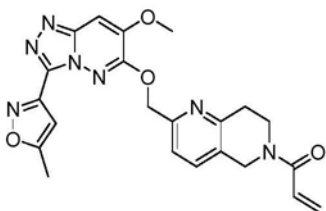


[1157] 将3-(7-甲氧基-6-((5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪吡啶-3-基)-5-甲基-异恶唑(120mg,0.64mmol),嘧啶-2-甲基甲磺酸盐(274mg,0.64mmol)和三乙胺(193mg,1.9mmol)依次加入到10mL的二氯甲烷中,然后室温搅拌过夜。反应液加水稀释,用二氯甲烷萃取,干燥浓缩。残余物通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得到白色固体3-(7-甲氧基-6-((6-(嘧啶-2-基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异恶唑150mg,将其溶于20mL四氢呋喃水3:1中,加入碳酸氢钠(260mg,3.1mmol),碘颗粒(590mg,2.3mmol),室温搅拌过夜,加入2mL硫代硫酸钠水溶液,加水10mL,用二氯甲烷和乙酸乙酯各萃取一次,干燥,浓缩有机相,残余物通过制备型TLC纯化,得到白色固体的标题化合物62mg,两步产率22% ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.70(d,J=4.89Hz,2H)8.44(d,J=7.83Hz,1H)7.70(d,J=7.83Hz,1H)7.26(br.s.,1H)7.20(t,J=4.89Hz,1H)6.79(s,1H)5.68(s,2H)5.06(s,2H)4.05(s,3H)3.85(t,J=6.85Hz,2H)3.33(t,J=6.85Hz,2H)2.57(s,3H) LC-MS:m/z[M+H]⁺=500

[1158] 实施例108(方法G)

[1159] 1-(2-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异恶唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧基)甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)丙-2-烯-1-酮

[1160]

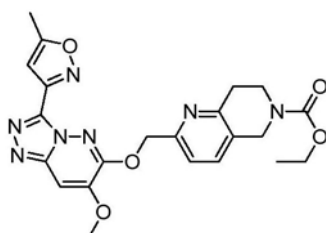


[1161] 将3-(7-甲氧基-6-((5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪吡啶-3-基)-5-甲基异恶唑(100mg, 0.254mmol)、3-氟丙酸(50mg, 0.508mmol)、HBTU(191mg, 0.504mmol)和三乙胺(128mg, 1.27mmol)依次加入到20mL的二氯甲烷中,然后室温搅拌过夜。TLC(二氯甲烷:甲醇=20:1)显示原料反应完全。氯化铵水溶液萃取,有机相浓缩,残余物通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得到白色固体的目标化合物10mg,产率9%,外观为白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.59(d, J=7.9Hz, 1H), 7.56-7.46(m, 1H), 7.23(s, 1H), 6.80(s, 1H), 6.65(d, J=10.9Hz, 1H), 6.35(d, J=16.3Hz, 1H), 5.77(d, J=10.2Hz, 1H), 5.61(s, 2H), 4.94-4.70(m, 2H), 4.01(s, 3H), 3.97-3.77(m, 2H), 3.11(s, 2H), 2.57(s, 3H)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=448。

[1162] 实施例111

[1163] 2-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异恶唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)氧基)甲基)7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸乙酯

[1164]

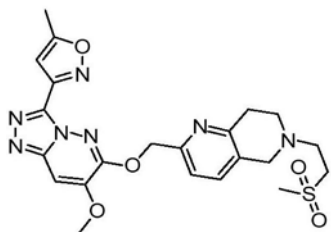


[1165] 将3-(7-甲氧基-6-((5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪吡啶-3-基)-5-甲基异恶唑(200mg, 0.508mmol)和三乙胺(257mg, 2.54mmol)溶于20mL的二氯甲烷,降温至0℃,再加入三光气(200mg, 0.330mmol),低温下搅拌10分钟,然后室温搅拌30分钟。蒸去溶剂,加入乙醇(10ml)和三乙胺(257mg, 2.54mmol),70℃下回流过夜。氯化铵水溶液萃取,有机相浓缩,残余物通过制备型薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得到标题白色固体化合物60mg,产率51%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.75(s, 1H), 7.69(d, J=7.9Hz, 1H), 7.48(d, J=7.9Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 5.49(s, 2H), 4.60(s, 2H), 4.09(q, J=7.1Hz, 2H), 3.99(s, 3H), 3.72(t, J=5.8Hz, 2H), 2.91(t, J=5.8Hz, 2H), 2.55(s, 3H), 1.21(t, J=7.1Hz, 3H)。LC-MS:m/z [M+H]⁺=466。

[1166] 实施例113

[1167] 3-(7-甲氧基-6-((6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异恶唑

[1168]

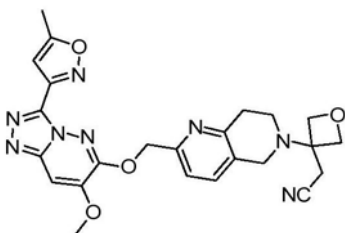


[1169] 将3-(7-甲氧基-6-((5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪吡啶-3-基)-5-甲基异恶唑(80mg,0.204mmol)、(甲基磺酰基)乙烯(108mg,1.02mmol)和三乙胺(411mg,4.04mmol)依次加入到20mL的MeOH中,然后室温搅拌过夜。浓缩过滤,得到白色标题固体化合物30mg,产率30%¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ7.76(s,1H),7.68(d,J=7.7Hz,1H),7.55(d,J=7.8Hz,1H),6.99(s,1H),5.51(s,2H),4.54-4.49(m,2H),3.98(s,3H),3.75-3.70(m,6H),3.15-3.10(m,5H),2.55(s,3H).LC-MS:m/z[M+H]⁺=500。

[1170] 实施例114

[1171] 2-(3-(2-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异恶唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基)氧基)甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)氧杂环丁烷-3-基)乙腈

[1172]

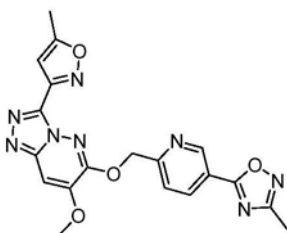


[1173] 将3-(7-甲氧基-6-((5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪吡啶-3-基)-5-甲基异恶唑(80mg,0.204mmol)、2-(氧杂环丁烷-3-亚基)乙腈和三乙胺(60mg,0.612mmol)依次加入到5mL的MeOH中,然后加热回流2天。醋酸酸化,浓缩,残余物通过制备型薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得到白色固体标题化合物37mg,产率37%¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.74(s,1H),7.52(d,J=7.9Hz,1H),7.39(d,J=7.8Hz,1H),6.95(s,1H),5.46(s,2H),4.56(d,J=6.5Hz,2H),4.44(d,J=6.5Hz,2H),3.97(s,3H),3.65(s,2H),3.09(s,2H),2.91(d,J=5.3Hz,2H),2.75(t,J=5.6Hz,2H),2.55(s,3H).LC-MS:m/z[M+H]⁺=489。

[1174] 实施例137

[1175] 5-(6-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异恶唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)-3-甲基-1,2,4-恶二唑

[1176]

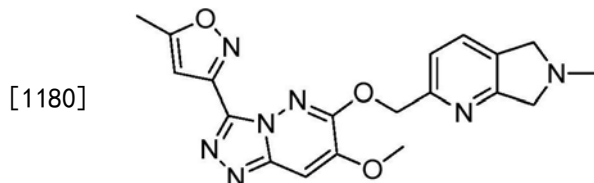


[1177] 将原料6-(((7-甲氧基-3-(5-甲基异恶唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基)氧基)甲基)烟酸(382mg,1mmol),N-羟基乙脒(74mg,1mmol),EDCI(300mg,1.5mmol),

HOBt (200mg, 1.5mmol), DIPEA (260mg, 2mmol) 加入到 DMF (10mL) 中, 50°C 搅拌过夜。反应液冷至室温, 蒸除溶剂, 残余物用柱层析 纯化, 获得烟酰胺化合物140mg, 产率31.9% 将其与三乙胺盐酸盐 (10mg, 0.07mmol) 加入到二甲苯 (15mL) 中, 140°C 搅拌2小时。冷至室温, 蒸除溶剂, 残余物用制备板纯化, 获得标题化合物19mg, 产率14.1%, 白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.23-9.32 (m, 1H) 8.52 (dd, J=8.07, 2.20Hz, 1H) 7.76-7.89 (m, 2H) 6.84 (s, 1H) 5.68 (s, 2H) 4.02 (s, 3H) 2.54 (s, 3H) 2.44 (s, 3H) LC-MS:m/z [M+H]⁺=421

[1178] 实施例160

[1179] 3-(7-甲氧基-6-((6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)甲氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异恶唑

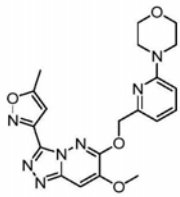
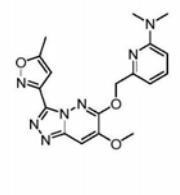
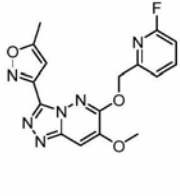
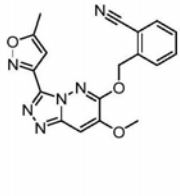
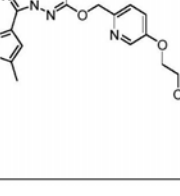


[1181] 将(6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)甲醇(90mg, 0.545mmol)溶于四氢呋喃(3mL)中, 在0°C条件下加入六甲基二硅基胺基锂(1M)(0.57ml, 0.572mmol), 室温反应半小时。然后在0°C条件下加入3-(6-氯-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)-5-甲基异恶唑(159mg, 0.599mmol)再升温到50°C反应过夜。将反应液倒入水中, 用二氯甲烷萃取, 干燥, 浓缩, 柱层析分离(二氯甲烷:甲醇=30:1)得到白色固体标题化合物(45mg, 21%)¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ7.52 (d, J=3.2Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.00- 3.96 (m, 7H), 2.63 (s, 3H), 2.57 (s, 3H). LC-MS:m/z [M+H]⁺=394

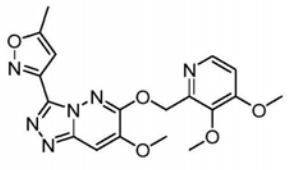
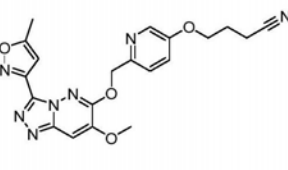
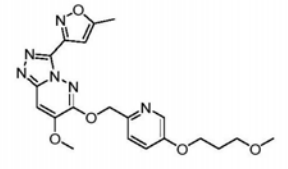
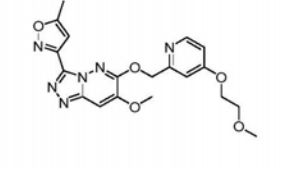
[1182] 其余实施例根据上述类似方法将母核与对于醇类化合物对接

[1183]	实施例	结构	合成方法	质谱 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)

[1184]

2		A	424	(DMSO-d ₆) δ 7.75 (s, 1 H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 7.3, 8.3 Hz, 1 H), 6.92-6.76 (m, 3 H), 5.38 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.74-3.63 (m, 4 H), 3.47-3.41 (m, 4 H), 2.54 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3 H)
3		A	382	(DMSO-d ₆) δ 7.74 (s, 1 H), 7.53 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.74 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.01 (s, 6 H), 2.52 (s, 3 H)
4		A	357	(DMSO-d ₆) δ 8.06 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 2.0, 7.3 Hz, 1 H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 2.2, 8.1 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
5		A	363	(DMSO-d ₆) δ 7.98-7.94 (m, 1 H), 7.86-7.81 (m, 1 H), 7.80-7.74 (m, 2 H), 7.62 (dt, <i>J</i> = 1.2, 7.7 Hz, 1 H), 6.96 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 5.66 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H)
6		A	413	(CDCl ₃) δ 8.37 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.81 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 4.20-4.15 (m, 2 H), 3.99 (s,

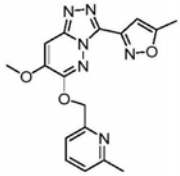
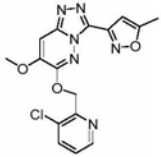
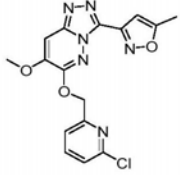
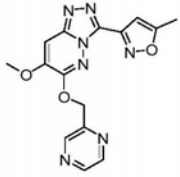
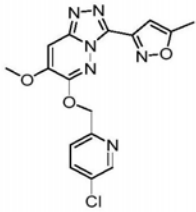
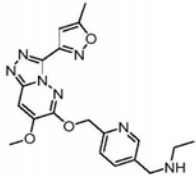
[1185]

				3 H), 3.79-3.74 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 2.57 (d, $J = 1.0$ Hz, 3 H)
7		A	399	(DMSO-d ₆) δ 8.21 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.17 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)
8		A	422	(DMSO-d ₆) δ 8.33 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.46 (dd, $J = 2.9, 8.3$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 4.13 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.66 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.60-2.51 (m, 3 H), 2.08-2.00 (m, 2 H)
9		A	427	(DMSO-d ₆) δ 8.30 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.44 (dd, $J = 2.9, 8.3$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 4.11 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.48-3.45 (m, 2 H), 3.28-3.21 (m, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 1.96 (quin, $J = 6.2$ Hz, 2 H)
10		A	413	(DMSO-d ₆) δ 8.41 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.97 (dd, $J = 2.4, 5.4$ Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 5.49 (s, 2

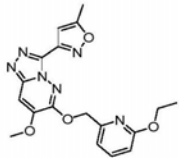
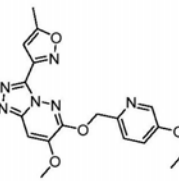
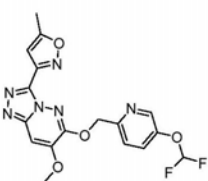
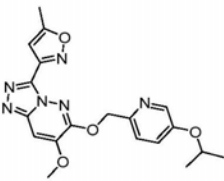
[1186]

				H), 4.22-4.14 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.70-3.60 (m, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
13		B	419	(DMSO-d ₆) δ 8.66 (s, 1 H), 7.82 - 7.91 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.51 - 7.61 (m, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.22 - 6.35 (m, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 2.38 (br. s., 2 H), 2.19 (br. s., 2 H), 1.68 - 1.79 (m, 2 H), 1.55 - 1.65 (m, 2 H)
14		B	379	(DMSO-d ₆) δ 8.62 (d, <i>J</i> =4.40 Hz, 1 H), 7.84 - 7.90 (m, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H), 7.39 (dd, <i>J</i> =6.85, 5.38 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 4.08 (d, <i>J</i> =6.85 Hz, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.30 - 1.35 (m, 1 H), 0.64 (dd, <i>J</i> =7.83, 1.47 Hz, 2 H), 0.39 (d, <i>J</i> =4.89 Hz, 2 H)
15		B	428	(DMSO-d ₆) δ 7.87 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.27 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 6.99 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 4.49 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.48 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 2.01 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H)

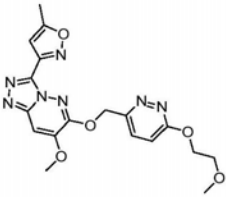
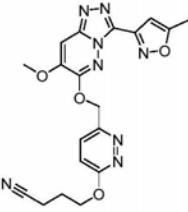
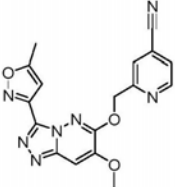
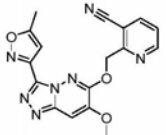
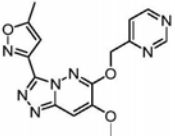
[1187]

16		B	353	(DMSO-d ₆) δ 7.72 - 7.80 (m, 2 H), 7.39 - 7.45 (m, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.50 - 2.52 (m, 3 H)
17		B	373	(DMSO-d ₆) δ 8.54 (d, <i>J</i> =3.42 Hz, 1 H), 8.05 (d, <i>J</i> =1.47 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.44 - 7.51 (m, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 5.69 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)
18		B	373	(DMSO-d ₆) δ 7.90 - 7.98 (m, 1 H), 7.75 - 7.81 (m, 1 H), 7.61 - 7.68 (m, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 1 H), 6.85 - 6.93 (m, 1 H), 5.47 - 5.58 (m, 2 H), 3.98 - 4.03 (m, 3 H), 2.55 - 2.57 (m, 3 H)
19		B	340	(DMSO-d ₆) δ 8.95 (d, <i>J</i> =0.98 Hz, 1 H), 8.64 - 8.75 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 5.63 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
20		B	373	(DMSO-d ₆) δ 8.67 (br. s., 1 H), 8.01 (d, <i>J</i> =6.36 Hz, 1 H), 7.62 - 7.80 (m, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
21		B	396	(DMSO-d ₆) δ 9.61 (br. s., 2 H), 8.83 (d, <i>J</i> =1.47 Hz, 1 H), 8.24 (dd, <i>J</i> =8.31, 1.96 Hz, 1 H), 7.74 - 7.81 (m, 2 H), 6.94 (s, 1 H), 5.62

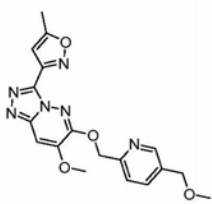
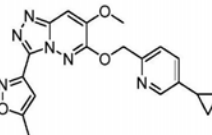
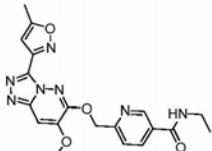
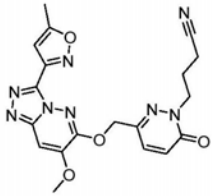
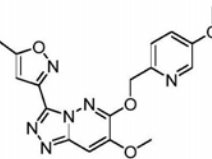
[1188]

				(s, 2H), 3.99 (s, 3 H), 2.88 - 2.97 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 1.22 (t, $J=7.34$ Hz, 3 H)
22		B	383	(DMSO- d_6) δ 7.68 - 7.81 (m, 2 H), 7.17 (d, $J=7.34$ Hz, 1 H), 6.71 - 6.87 (m, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 4.28 (d, $J=6.85$ Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 1.28 (t, $J=6.85$ Hz, 3 H)
23		B	383	(DMSO- d_6) δ 8.29 (d, $J=2.93$ Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.60 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J=8.56, 2.69$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 4.11 (q, $J=6.85$ Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 1.34 (t, $J=6.85$ Hz, 3 H)
24		B	405	(DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 1 H), 7.67 - 7.83 (m, 3 H), 7.14 - 7.55 (t, $J=72$ Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
25		B	397	(DMSO- d_6) δ 8.27 (d, $J=2.45$ Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.59 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H), 7.40 - 7.48 (m, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 4.65 - 4.76 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 1.28 (d, $J=5.87$ Hz, 6 H)

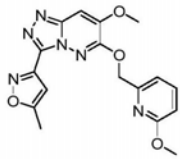
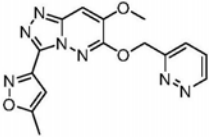
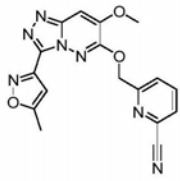
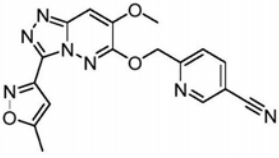
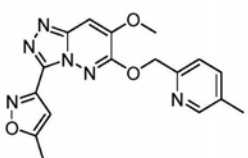
[1189]

26		B	414	(CDCl ₃) δ 7.95 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 1 H), 7.25 (br. s., 1 H), 7.08 (d, <i>J</i> =9.29 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 5.78 (s, 2 H), 4.68 - 4.74 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.77 - 3.84 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H)
27		B	423	(CDCl ₃) δ 8.02 (d, <i>J</i> =9.29 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.03 (d, <i>J</i> =9.29 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 5.78 (s, 2 H), 4.67 (t, <i>J</i> =5.87 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.53 - 2.57 (m, 2 H), 2.22 (quin, <i>J</i> =6.48 Hz, 2 H)
29		A	364	(DMSO-d ₆) δ 8.86 (d, <i>J</i> =4.89 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.91 - 7.83 (m, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 5.63 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
30		B	364	(DMSO-d ₆) δ 8.88 - 8.81 (m, 1 H), 8.41 (dd, <i>J</i> =7.83, 1.47 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.61 (dd, <i>J</i> =7.83, 4.89 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)
31		B	340	(DMSO-d ₆) δ 9.26 - 9.12 (m, 1 H), 8.83 (d, <i>J</i> =4.89 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> =4.89 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 4.01 (m, 3 H), 2.52 (s, 3 H)

[1190]

32		B	383	(DMSO-d ₆) δ 8.56 (s, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
34		C	339	(DMSO-d ₆): δ 8.63-8.61(m, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
35		B	410	(DMSO-d ₆) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
36		B	423	(CDCl ₃) δ 7.81 (d, <i>J</i> =9.78 Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 6.94 (d, <i>J</i> =9.29 Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 5.42 - 5.48 (m, 2 H) 4.29 (t, <i>J</i> =6.60 Hz, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 2.52 - 2.61 (m, 3 H) 2.39 - 2.47 (m, 2 H) 2.20 (quin, <i>J</i> =6.97 Hz, 2 H)
37		B	369	(DMSO-d ₆) δ 8.30 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.46 (s, 2H),

[1191]

				3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)
38		B	369	(DMSO-d ₆) δ 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)
39		B	340	(DMSO-d ₆) δ 9.23 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 7.8, 5.6 Hz, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)
40		B	364	(DMSO-d ₆) δ 8.11 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)
41		B	364	(DMSO-d ₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.37 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)
42		B	353	(DMSO-d ₆) δ 8.43 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

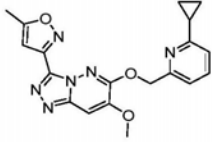
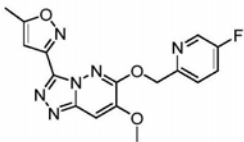
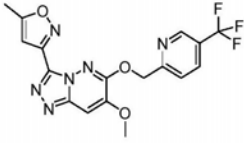
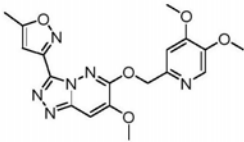
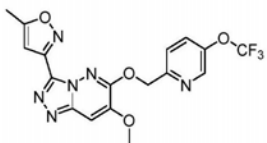
[1192]

43		B	370	(DMSO-d ₆) δ 7.87 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
44		B	370	(DMSO-d ₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
45		C	407	(DMSO-d ₆): δ 8.20-8.16 (m, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.53-2.50 (m, 3H)
49		C	370	(DMSO-d ₆): δ 9.00 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
50		B	383	(DMSO-d ₆) δ 7.87 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)
51		B	369	(DMSO-d ₆) δ 8.41 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 2.4, 5.4 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)

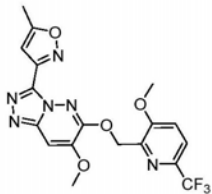
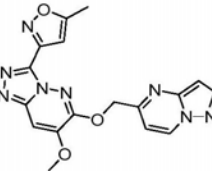
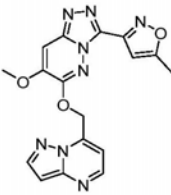
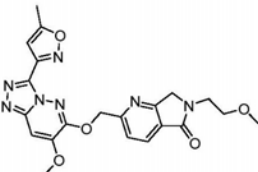
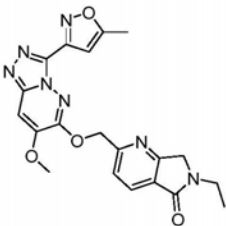
[1193]

52		B	369	(DMSO-d ₆) δ 8.14 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 4.4, 8.3 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H)
53		B	417	(DMSO-d ₆) δ 9.09 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 8.37 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.3 Hz, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)
54		B	375	(DMSO-d ₆) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 2.57 (s, 3H)
55		B	427	(DMSO-d ₆) δ 8.40 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 2.4, 5.4 Hz, 1 H), 6.91 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.46 - 3.41 (m, 2H), 3.22 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 1.94 (quin, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H)
56		C	393	(DMSO-d ₆): δ 8.48 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.59-7.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.51 (s, 2H),

[1194]

				3.99 (s, 3H), 3.58-3.56 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.33-2.32 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 1H)
57		C	379	(DMSO-d ₆): δ 7.77 (s, 1H), 7.72-7.68 (t, <i>J</i> = 7.8Hz, 1H), 7.34-7.32 (d, <i>J</i> = 7.6Hz, 1H), 7.27-7.25 (d, <i>J</i> = 8Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.13-2.10 (m, 1H), 0.95-0.93 (m, 2H), 0.89-0.88 (m, 2H)
58		C	357	(DMSO-d ₆): δ 8.63-8.63 (m, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)
59		C	407	(DMSO-d ₆): δ 9.02 (s, 1H), 8.31-8.29 (d, <i>J</i> = 10Hz, 1H), 7.85-7.83 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)
60		C	399	(DMSO-d ₆): δ 8.19 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)
61		C	423	(DMSO-d ₆): δ 8.77 (s, 1H), 8.00-7.98 (d, <i>J</i> = 10.4Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)

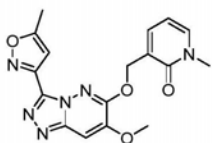
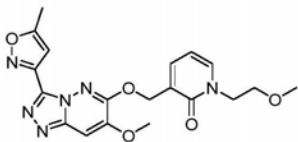
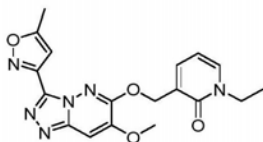
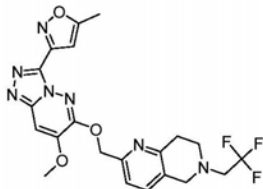
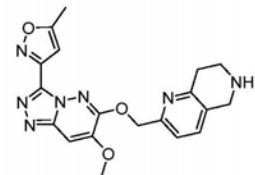
[1195]

62		B	437	(DMSO-d ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.80 - 7.73 (m, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 3.97 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 6 H), 2.54 (s, 3 H)
64		B	379	(DMSO-d ₆) δ 9.14 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 8 H), 8.24 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 9 H), 7.78 (s, 8 H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 9 H), 6.86 (s, 7 H), 6.72 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 8 H), 5.62 (s, 13 H), 4.02 (s, 21 H), 2.51 (br. s., 18 H)
65		B	379	(DMSO-d ₆) δ 8.66 - 8.36 (m, 1 H), 7.50 - 7.22 (m, 7 H), 7.15 - 7.04 (m, 2 H), 4.94 (s, 2 H), 4.07 - 3.99 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.71 (s, 3H), 1.99 (s, 1 H), 1.36 (br. s., 9 H), 1.20 - 1.14 (m, 1 H)
66		B	452	(DMSO-d ₆) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 7.6Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.0Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.59 (s 2H), 4.01 (s, 3H), 3.72 (t, <i>J</i> = 5.2Hz, 2H), 3.58 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
67		C	422	(DMSO-d ₆) δ 8.14 (d, <i>J</i> = 8.0Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.0Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.58 (q, <i>J</i> = 7.2Hz, 2H), 2.55 (s, 3H) 1.19 (t, <i>J</i> = 7.2Hz, 3H)

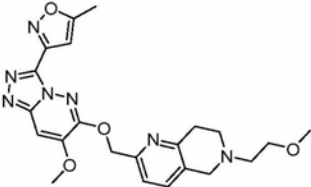
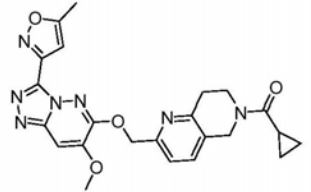
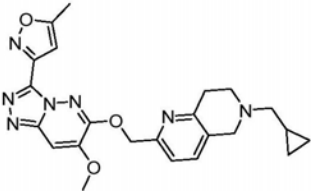
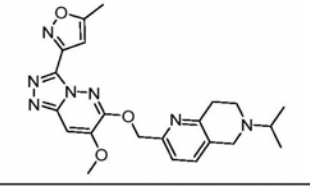
[1196]

68		C	408	(DMSO-d ₆): δ 7.76 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (d, $J = 11.6$ Hz, 4H), 2.75-7.73 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.12-1.10 (m, 3H)
70		D	412	(DMSO-d ₆) δ 7.99-7.95 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.11-4.08 (m, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 1H), 2.54 (s, 3H)
71		D	412	(DMSO-d ₆): δ 8.81 (s, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.00-3.95 (m, 5H), 3.82-3.78 (m, 2H), 2.55 (s, 3H)
72		B	370	(DMSO-d ₆) δ 8.63 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.27 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 2.53 (d, $J = 1.0$ Hz, 3 H)
73		B	393	(DMSO-d ₆) δ 8.27 (s, 1 H), 8.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 5.66 (s, 2 H), 4.07 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)

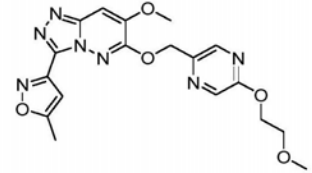
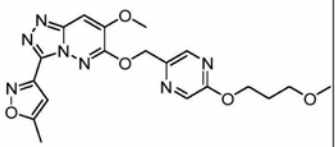
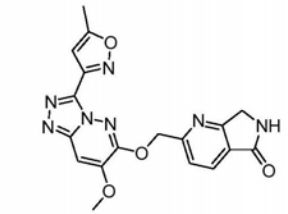
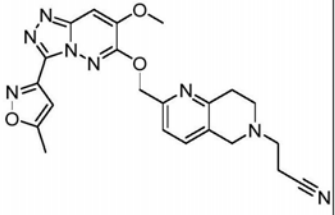
[1197]

74		B	369	(DMSO-d ₆) δ 7.75 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.27 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
75		B	413	(DMSO-d ₆) δ 7.75 (dd, <i>J</i> = 2.0, 6.8 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 2.4, 6.8 Hz, 1 H), 7.00 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 6.27 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 4.11 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.59 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.55 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3 H)
76		B	383	(DMSO-d ₆) δ 7.81 - 7.70 (m, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.30 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.98 - 3.93 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 2.52 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 3 H), 1.27 - 1.16 (m, 3 H)
77		B	476	(CDCl ₃) δ 7.49 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.91 (s, 2 H), 3.20 (q, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2 H), 3.11 (s, 4 H), 2.58 (s, 3 H)
78		D	394	(DMSO-d ₆) δ 7.74 (s, 1 H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.87 (s, 2

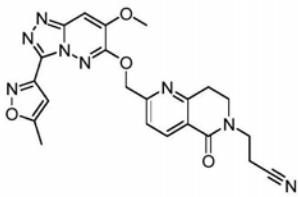
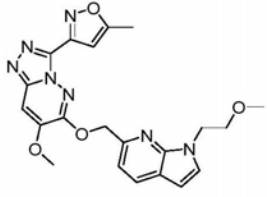
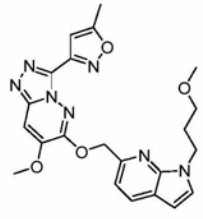
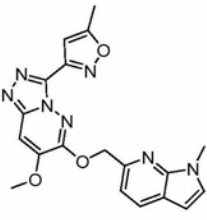
[1198]

				H), 3.04 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 2.85 - 2.75 (m, 2 H), 2.56 (s, 3 H)
80		E	452	(CDCl ₃) δ 7.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.70 (s, 2 H), 3.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 3.40 - 3.32 (m, 3 H), 3.06 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 2.90 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 2.76 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 2.55 (s, 3 H)
81		E	462	(CDCl ₃) δ 7.55 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 4.86-4.73 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.91 (m, 2 H), 3.12 - 3.02 (m, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.83 (m, 1 H), 1.07 - 0.92 (m, 2 H), 0.81 (m, 2 H)
82		E	448	(CDCl ₃) δ 7.51 - 7.36 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.76 (s, 2 H), 3.09 (d, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 2.97 (d, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 0.97 (m, 1 H), 0.59 (m, 2 H), 0.19 (m, 2 H)
83		E	436	(CDCl ₃) δ 7.48 - 7.38 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.78 (m, 2

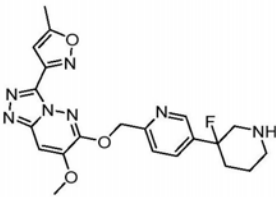
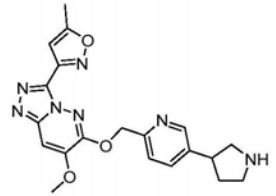
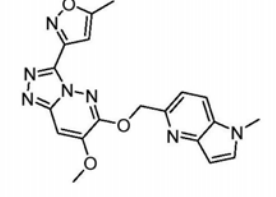
[1199]

				H), 3.09 - 2.94 m, 5 H), 2.55 (s, 3 H), 1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H)
85		B	414	(DMSO-d ₆) δ 8.53 (d, $J=0.98$ Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 5.53 (s, 2 H) 4.38 - 4.48 (m, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 3.62 - 3.72 (m, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 2.57 (s, 3 H)
86		B	428	(DMSO-d ₆) δ 8.53 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 5.52 (s, 2 H) 4.35 (t, $J=6.36$ Hz, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 3.45 (t, $J=6.11$ Hz, 2 H) 3.23 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 1.90 - 2.05 (m, 2 H)
89		B	394	(DMSO-d ₆) δ 8.77 - 8.86 (m, 1 H) 8.13 - 8.19 (m, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.71 - 7.76 (m, 1 H) 6.85 - 6.96 (m, 1 H) 5.67 (s, 2 H) 4.45 (s, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 2.55 (s, 3 H)
90		E	447	(DMSO-d ₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.89 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.76 (s, 4H), 2.54 (s, 3H)

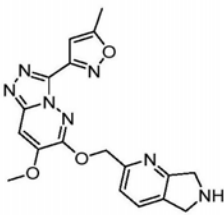
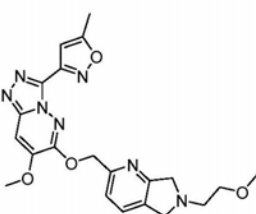
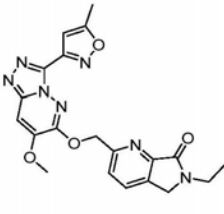
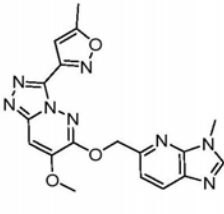
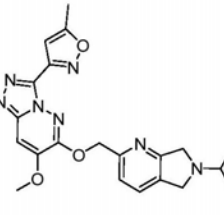
[1200]

91		F	461	<p>(DMSO-d₆) δ 8.22 - 8.31 (m, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.59 - 7.66 (m, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 5.59 (s, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 3.75 (d, <i>J</i>=8.80 Hz, 3H) 3.16 (t, <i>J</i>=6.60 Hz, 2 H) 2.86 (t, <i>J</i>=6.60 Hz, 2 H) 2.55 (s, 3 H)</p>
92		B	436	<p>(DMSO-d₆) δ 8.01 - 8.05 (m, 1 H) 7.73 - 7.76 (m, 1 H) 7.57 - 7.60 (m, 1 H) 7.35 - 7.39 (m, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 6.49 (d, <i>J</i>=3.42 Hz, 1H) 5.61 (s, 2 H) 4.41 (t, <i>J</i>=5.62 Hz, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 3.68 (t, <i>J</i>=5.38 Hz, 2 H) 3.20 (s, 3 H) 2.53 (s, 3 H)</p>
93		B	450	<p>(DMSO-d₆) δ 8.02 (d, <i>J</i>=7.83 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.58 (d, <i>J</i>=3.42 Hz, 1 H) 7.36 (d, <i>J</i>=7.83 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 6.50 (d, <i>J</i>=3.42Hz, 1 H) 5.60 (s, 2 H) 4.29 (t, <i>J</i>=7.09 Hz, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 3.25 (t, <i>J</i>=6.11 Hz, 2 H) 3.18 - 3.20 (m, 3 H) 2.52 (s, 3 H) 1.94 - 2.04 (m, 2 H)</p>
94		B	392	<p>(DMSO-d₆) δ 7.97 - 8.06 (m, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.51 - 7.62 (m, 1 H) 7.30 - 7.41 (m, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 6.39 - 6.53 (m, 1 H) 5.60 (s, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H)</p>

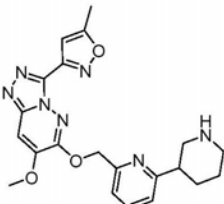
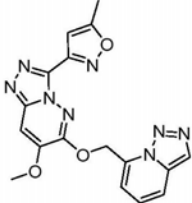
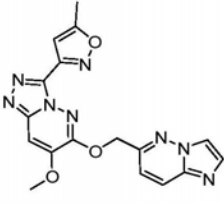
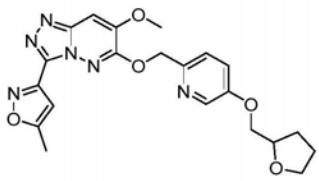
[1201]

95		D	440	(DMSO-d ₆) δ 8.71 (d, <i>J</i> =1.47 Hz, 1 H) 7.92 (dd, <i>J</i> =8.07, 2.20 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.66 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 5.48 -5.61 (m, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 2.92 - 3.07 (m, 3 H) 2.64 (t, <i>J</i> =12.47 Hz, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 2.08 - 2.25 (m, 1 H) 1.93 - 2.07 (m, 2 H) 1.69 - 1.82 (m, 1 H) 1.56 (d, <i>J</i> =13.21 Hz, 1 H)
96		D	408	(DMSO-d ₆) δ 8.60 (d, <i>J</i> =1.96 Hz, 1 H) 7.89 (dd, <i>J</i> =8.07, 2.20 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.63 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 5.52 (s, 2 H) 3.91 - 4.03 (m, 3 H) 3.62 (dd, <i>J</i> =10.76, 8.31 Hz, 2 H) 3.47 - 3.53 (m, 2 H) 3.40 (ddd, <i>J</i> =11.37, 8.44, 3.18 Hz, 3 H) 3.06 - 3.13 (m, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 2.38 (ddd, <i>J</i> =19.44, 7.21, 3.18 Hz, 1 H) 1.88 - 2.01 (m, 1 H)
97		B	392	(DMSO-d ₆) δ 7.88 - 7.97 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> =3.4 Hz, 1 H), 7.43 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 6.57 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 1 H) 5.61 (s, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H)

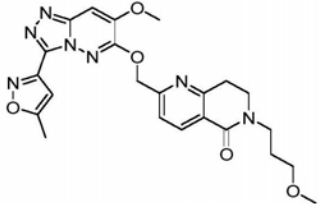
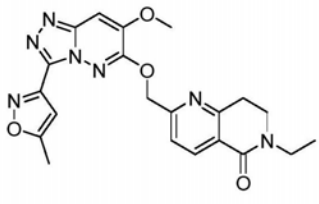
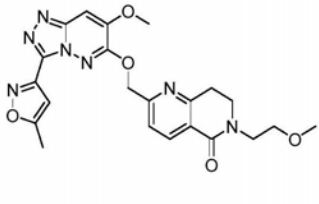
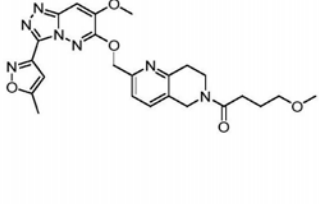
[1202]

98		D	380	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.78 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.06 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H)
99		E	438	(CD ₃ OD): δ 7.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.08-4.05 (m, 7H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.60 (s, 3H)
100		C	422	(CD ₃ OD): δ 7.99 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.23-1.17 (m, 3H)
101		C	393	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.48 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)
102		E	422	(CD ₃ OD): δ 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.15-1.14 (m, 6H)

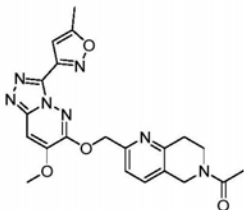
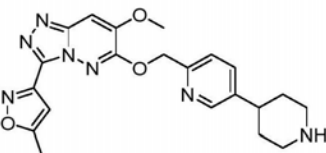
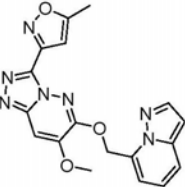
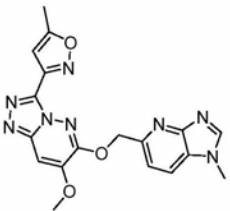
[1203]

103		D	422	(DMSO-d ₆): δ 7.79-7.75 (m, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.00 (m, 3H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.45-2.42 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.66-1.43 (m, 3H)
104		C	379	(DMSO-d ₆): δ 8.36 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)
105		B	379	(DMSO-d ₆) δ 8.31 (s, 1 H), 8.18 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.46 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 5.64 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H)
106		B	439	(DMSO-d ₆) δ 8.32 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.15 (dt, <i>J</i> = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 4.11 – 4.00 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.83 – 3.63 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.94 – 1.78 (m, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 1H)

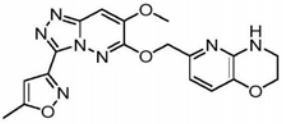
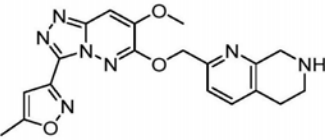
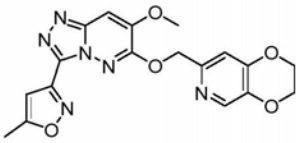
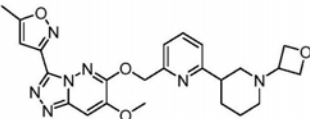
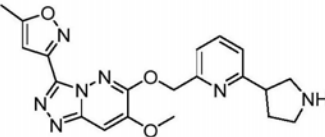
[1204]

107		B	480	(DMSO-d ₆) δ 8.23 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.64 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.52 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.36 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.14 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.82-1.78 (m, 2H)
109		B	436	(DMSO-d ₆) δ 8.22 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.64 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.51 (dd, <i>J</i> = 14.2, 7.1 Hz, 2H), 3.12 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.11 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)
110		B	466	(DMSO-d ₆) δ 8.23 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.74 – 3.62 (m, 4H), 3.53 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.11 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H)
112		G	494	(DMSO-d ₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.67 (d, <i>J</i> = 18.3 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 3.32 – 3.28 (m, 2H), 3.20-

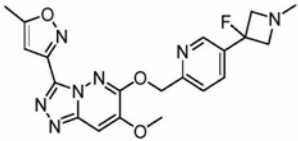
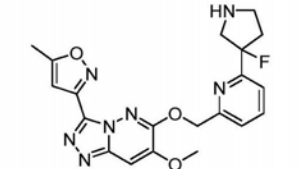
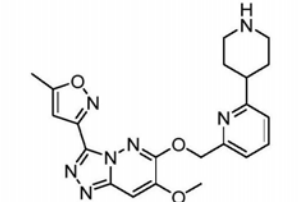
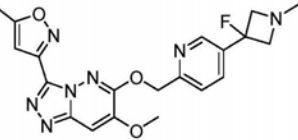
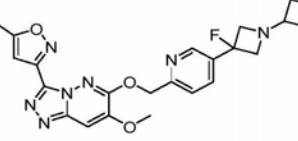
[1205]

				3.16 (m, 3H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H)
115		G	436	(DMSO-d ₆) δ 7.72 - 7.75 (m, 1 H) 7.64 - 7.71 (m, 1 H) 7.44 - 7.51 (m, 1 H) 6.94 - 7.01 (m, 1 H) 5.44 - 5.51 (m, 2 H) 4.61 - 4.72(m, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 3.74 - 3.80 (m, 2 H) 2.96 - 3.02 (m, 1 H) 2.82 - 2.90 (m, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H)
116		D	422	(DMSO-d ₆) δ 8.50 (s, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.94 (dd, <i>J</i> = 12.1, 9.3 Hz, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.87 (d, <i>J</i> = 22.5 Hz, 4H)
117		B	378	(DMSO-d ₆) δ 8.08 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.8, 6.9 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)
118		C	393	(CD ₃ OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)

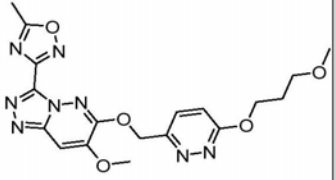
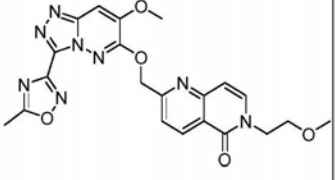
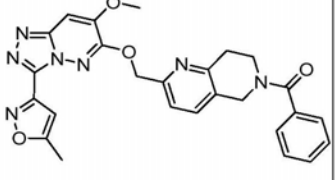
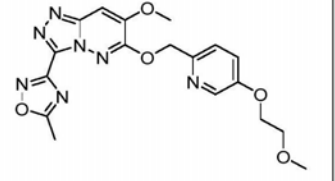
[1206]

119		D	396	(CDCl ₃) δ 7.18 (s, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.24-4.22 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.58-3.55 (m, 2H), 2.56 (s, 3H).
120		D	394	(CD ₃ OD) δ 7.63 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 3.14-3.10 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.61 (s, 3H)
121		C	397	(CD ₃ OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.38-4.32 (m, 4H), 4.06 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)
122		C	478	(DMSO-d ₆) δ 7.80-7.77 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.53-4.36 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H)
123		D	408	(CD ₃ OD) δ 7.88-7.84 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.5-3.58 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.54-2.47 (m,

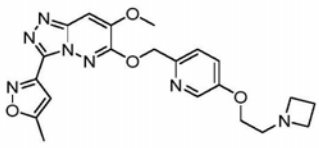
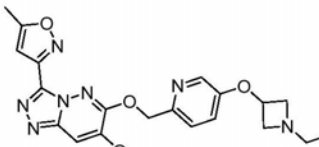
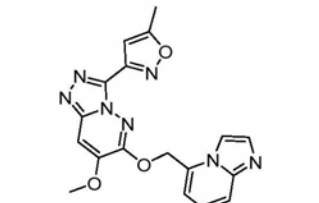
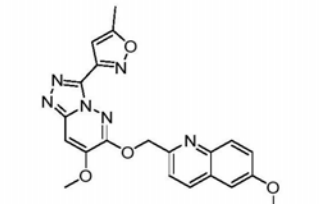
[1207]

				1H), 2.24-2.19 (m, 1H)
124		C	426	(CD ₃ OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.79-3.64 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)
125		D	426	(CD ₃ OD) δ 7.80-7.76 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.23-3.15 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H)
126		D	422	(CD ₃ OD) δ 7.84-7.80 (m, 1H), 7.55-7.54 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H)
127		C	440	(CD ₃ OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.86-3.74 (m, 4H), 2.75-7.72 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.08-1.04 (m, 3H)
128		C	468	(DMSO-d ₆) δ 8.82-8.81 (m, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.61-4.58 (m, 2H),

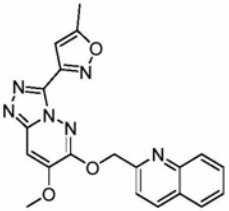
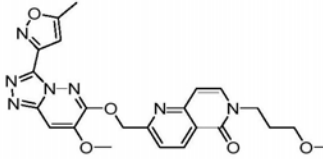
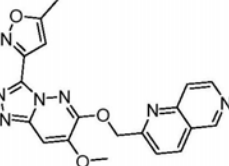
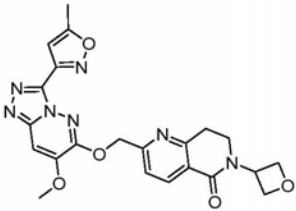
[1208]

				4.41-4.38 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.79-3.64 (m, 4H), 2.55 (s, 3H)
129		B	429	(DMSO-d ₆) δ 7.93 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 5.61 (s, 2 H), 4.47 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.46 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 1.99 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H)
130		B	465	(DMSO-d ₆) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.71 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3 H), 6.68 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1 H), 5.65 (s, 2 H), 4.15 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.62 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H)
131		G	498	(DMSO-d ₆) δ 7.94 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.70 - 7.56 (m, 1 H), 7.54 - 7.37 (m, 5 H), 6.97 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 4.81 (br. s., 1 H), 4.64 (br. s., 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.67 (br. s., 2 H), 2.98 (br. s., 2 H), 2.55 (s, 3 H)
132		B	414	(CDCl ₃) δ 7.80 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 2.9, 8.8 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 3.69 - 3.66 (m, 2 H), 3.52 (s, 2 H),

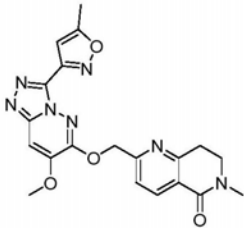
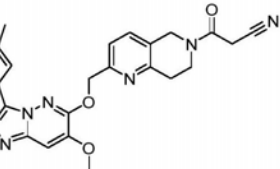
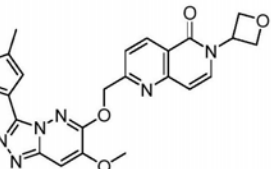
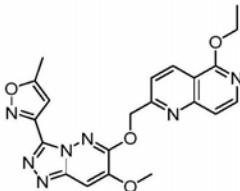
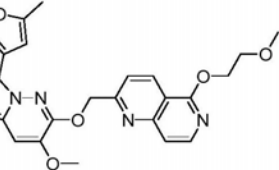
[1209]

				2.94 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H)
133		C	438	(DMSO-d ₆) δ 8.32 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 2.9, 8.8 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 4.16 (br. s., 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.65 (br. s., 4 H), 3.15 (br. s., 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.21 - 2.10 (m, 2 H)
134		B	438	(DMSO-d ₆) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 2.9, 8.3 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 5.13 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1 H), 4.07 - 4.00 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.80 - 3.73 (m, 2 H), 2.93 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 1.10 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H)
135		B	378	(DMSO-d ₆) δ 8.07 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.70 - 7.62 (m, 2 H), 7.33 - 7.21 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 5.82 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)
136		B	419	(DMSO-d ₆) δ 8.31 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.31 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.88 (s, 4H)

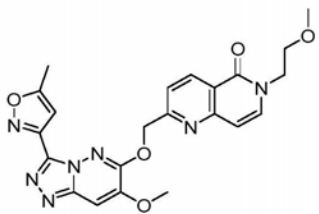
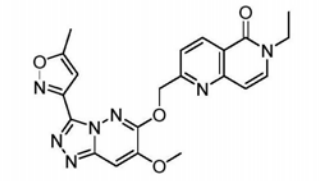
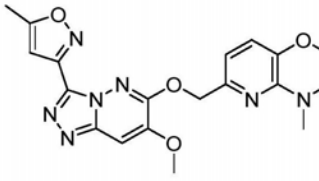
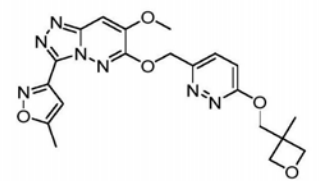
[1210]

138		B	389	(DMSO-d ₆) δ 8.44 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1H), 7.72-7.84 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)
139		B	478	(DMSO-d ₆) δ 8.56 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =7.34 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> =7.34 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.94-4.10 (m, 5H), 3.29-3.32 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.49 (s, 5H), 1.90 (quin, <i>J</i> =6.60 Hz, 2H)
140		B	390	(DMSO-d ₆) δ 9.42 (s, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> =5.87 Hz, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =5.87 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.03 (s, 4H), 2.45 (s, 4H)
141		B	464	(DMSO-d ₆) δ 8.19 - 8.27 (m, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 5.60 (s, 2 H) 5.46 (m, 1 H) 4.72 - 4.79 (m, 4 H) 4.01 (s, 3 H) 3.81 (t, <i>J</i> =6.60 Hz, 2 H) 3.18 - 3.24 (t, <i>J</i> =6.60 Hz, 2 H) 2.55 (s, 3 H)

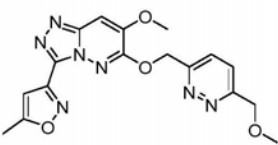
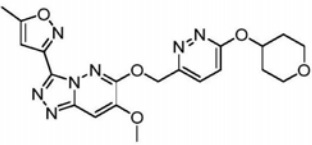
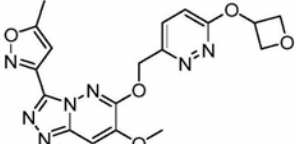
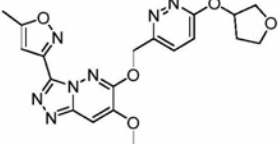
[1211]

142		B	422	(DMSO-d ₆) δ 8.23 (m, 1H), 7.77 (s, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.64 (t, <i>J</i> =6.85 Hz, 2 H), 3.14 (t, <i>J</i> =6.85 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H)
143		G	461	(DMSO-d ₆) δ 7.61 - 7.78 (m, 2 H), 7.46 - 7.54 (m, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 4.60 - 4.71 (m, 2 H), 4.12 - 4.20 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.66 - 3.84 (m, 2 H), 2.86 - 3.05 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H)
144		B	462	(DMSO-d ₆) δ 8.56 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1H), 6.76-6.86 (m, 2H), 5.70 (s, 2H), 5.60-5.68 (m, 1H), 4.87-4.98 (m, 2H), 4.80 (t, <i>J</i> =6.85 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H)
145		B	434	(DMSO-d ₆) δ 8.55-8.63 (m, 1H), 8.20-8.28 (m, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.43-7.49 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.52-4.57 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 2.47 (s, 4H), 1.39-1.46 (m, 5H)
146		B	464	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> =5.87 Hz, 1H), 7.74-7.91 (m,

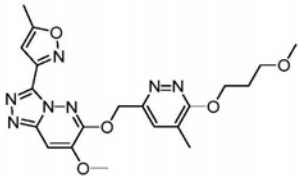
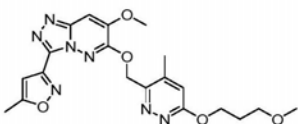
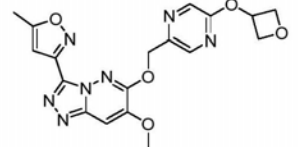
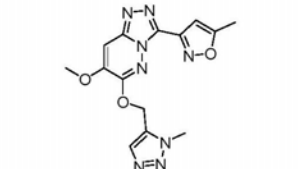
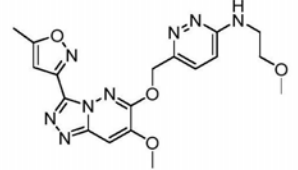
[1212]

				2H), 7.49 (d, $J=5.87$ Hz, 1H), 6.73 (br. s., 1H), 5.77 (br. s., 2H), 4.62 (br. s., 2H), 4.04 (br. s., 2H), 3.78 (br. s., 1H)
147		B	464	(DMSO- d_6) δ 8.58 (d, $J=8.31$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.31$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.70 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.15 (t, $J=5.38$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.62 (t, $J=5.38$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H)
148		B	434	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (d, $J=8.31$ Hz, 1H), 7.76-7.88 (m, 2H), 7.68 (d, $J=8.31$ Hz, 1H), 6.68-6.84 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 3.94-4.10 (m, 5H), 2.52-2.59 (m, 2H), 1.25-1.32 (m, 3H)
149		C	410	(DMSO- d_6) δ 7.74(s, 1H), 6.97-6.94(m, 2H), 6.76(d, 1H), 5.29(s, 2H), 4.21(t, $J=4$ Hz, 2H), 3.97(s, 3H), 3.44(t, $J=4$ Hz, 2H), 3.01(s, 3H), 2.55(s, 3H)
150		B	440	(DMSO- d_6) δ 7.88 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.66 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 4.51 (d, $J=5.9$ Hz, 2 H), 4.30 (d, $J=5.9$ Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H)

[1213]

151		B	384	(CDCl ₃) δ 8.10 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 5.90 (s, 2 H), 4.85 (s, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H)
152		B	440	(DMSO-d ₆) δ 7.87 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.64 (s, 2 H), 5.45 - 5.33 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.90 - 3.82 (m, 2 H), 3.50 (t, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.05 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2 H), 1.67 (dd, <i>J</i> = 3.9, 12.7 Hz, 2 H)
153		B	412	(CD ₃ OD) δ 8.06 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.80(s, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.05 (t, 2H), 4.75 (dd, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)
154		B	426	(DMSO-d ₆) δ 7.87 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.70 - 5.66 (m, 1 H), 5.65 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.95 - 3.91 (m, 1 H), 3.89 - 3.84 (m, 1 H), 3.81 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 3.78 - 3.72 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.35 - 2.23 (m, 1 H), 2.08 - 1.99 (m, 1 H)

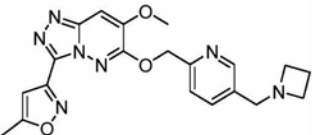
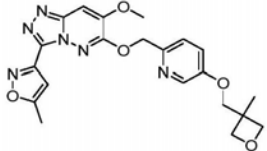
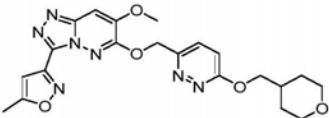
[1214]

155		C	442	(DMSO-d ₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.00(s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.52-4.49(m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.57 (s, 3H) , 2.18 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 2H)
156		C	442	(CDCl ₃) δ 7.21 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.61-4.58 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 2H)
157		B	412	(DMSO-d ₆) δ 8.47 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.59 (quin, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 4.89 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2 H), 4.60 - 4.55 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
158		B	343	(CDCl ₃) δ 8.07 (s, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 5.63 (s, 2 H) 4.19 (s, 3 H) 3.93 - 4.03 (m, 3 H) 2.57 (s, 3 H)
159		B	413	(DMSO-d ₆) δ 7.71 (s, 1 H), 7.49 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 7.17 (br. s., 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.90 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.49 - 3.48 (m, 4 H), 3.24 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H)

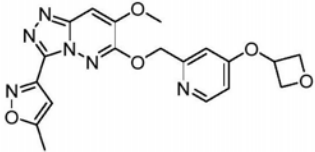
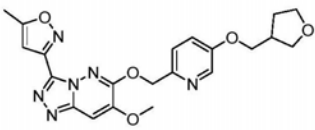
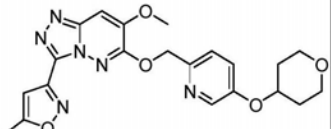
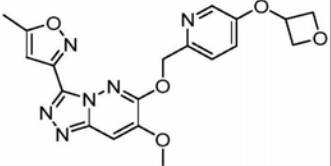
[1216]

				3.64 - 3.82 (m, 4 H) 2.84 (t, 2 H) 2.57 (s, 7 H)
165		B	440	(DMSO-d ₆) δ 7.88 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1H), 7.76 (s, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.29 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.34-4.40 (m, 1H), 4.21 (dd, <i>J</i> = 6.85, 3.91 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (q, <i>J</i> = 7.01 Hz, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.95-2.06 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 1 H)
166		B	428	(DMSO-d ₆) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.84 - 7.72 (m, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 5.78 (s, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.70 - 3.61 (m, 2 H), 3.53 - 3.47 (m, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
167		B	450	(CDCl ₃) δ 7.69 - 7.76 (m, 1 H) 7.55 (d, <i>J</i> =7.34 Hz, 1 H) 7.25 (t, <i>J</i> =3.67 Hz, 2 H) 6.80 (s, 1 H) 5.63 (s, 2 H) 4.03 (s, 3H) 3.44 (br. s., 2 H) 2.91 (br. s., 3 H) 2.57 (s, 4 H) 2.09 - 2.41 (m, 5 H) 1.37 - 1.43 (m, 3H)
168		B	442	(DMSO-d ₆) δ 7.87 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.27 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 6.99 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 4.50 (t, <i>J</i> = 6.5

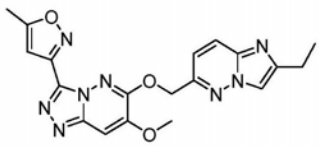
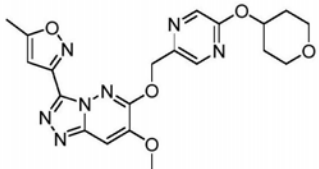
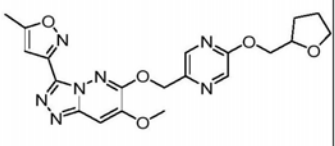
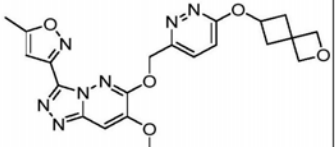
[1217]

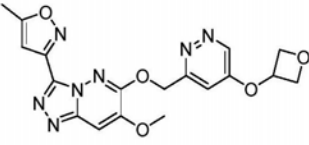
				Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.51 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 3.42 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.00 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 1.09 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H)
169		B	408	(CDCl ₃) δ 8.55 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.40-3.36 (s, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.26-2.12 (m, 2H)
170		B	439	(DMSO-d ₆) δ 8.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.48 (dd, $J = 2.7, 8.6$ Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 4.47 (d, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 4.29 (d, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 4.13 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H)
171		B	454	(DMSO-d ₆) δ 7.88 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.28 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 4.32 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.87 (dd, $J = 3.4, 10.7$ Hz, 2 H), 3.32 (br. s., 1 H), 3.29 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.15 - 2.01 (m, 1 H), 1.67 (dd, $J = 1.8, 12.9$ Hz, 2 H), 1.41 - 1.28 (m, 2 H)

[1218]

172		B	411	(CDCl ₃) δ 8.46 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.61 (dd, <i>J</i> = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.30 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.98 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).
173		B	439	(CDCl ₃) δ 8.33 (d, <i>J</i> = 2.45 Hz, 1 H) 7.70 (d, <i>J</i> = 8.31 Hz, 1 H) 7.17 - 7.24 (m, 2 H) 6.82 (s, 1 H) 5.60 (s, 2 H) 4.00 (s, 3H) 3.97 (d, <i>J</i> = 6.85 Hz, 1 H) 3.88 - 3.95 (m, 3 H) 3.79 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H) 3.72 (dd, <i>J</i> = 8.80, 4.89 Hz, 1 H) 2.72 - 2.82 (m, 1 H) 2.58 (s, 3 H) 2.07 - 2.19 (m, 1H) 1.66 - 1.83 (m, 1 H)
174		B	439	(CDCl ₃) δ 8.34 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1 H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 2.9, 8.8 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.85-6.78 (m, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 4.60-4.47 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 4.00-3.91 (m, 2 H), 3.64-3.52 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.10 - 2.01 (m, 2 H), 1.85 - 1.75 (m, 2 H)
175		B	411	(DMSO-d ₆) δ 8.23 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 3.0, 8.5 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.48 (s, 2

[1219]

				H), 5.39 (t, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 4.94 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 4.56 (dd, $J = 4.8, 7.4$ Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H)
176		B	407	(CDCl ₃) δ 7.87 (d, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.44 (d, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 5.67 (s, 2 H) 4.01 (s, 3H) 2.87 (d, 2 H) 2.57 (s, 3 H) 1.36 (t, 3 H)
177		B	452	(DMSO-d ₆) δ 7.86 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.63 (s, 2 H), 5.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.79 (ddd, $J = 2.9, 7.2, 10.4$ Hz, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H)
178		B	440	(CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 5.62 (s, 2 H) 4.38 - 4.46 (m, 1 H) 4.22 - 4.33 (m, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 3.90 - 3.96 (m, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 1 H) 2.58 (s, 3 H) 2.03 - 2.12 (m, 1 H) 1.91 - 2.01 (m, 2 H) 1.71 (d, $J = 4.40$ Hz, 1 H)
179		B	452	(DMSO-d ₆) δ 7.86 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.63 (s, 2 H), 5.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H),

				4.63 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.79 (ddd, $J = 2.9, 7.2, 10.4$ Hz, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H)
[1220]	180		B	412
				(CDCl ₃) δ 8.86 (d, $J = 2.93$ Hz, 1 H) 7.41 (d, $J = 2.45$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 5.81 (s, 2 H) 5.37 - 5.44 (m, 1 H) 4.98 (t, $J = 6.60$ Hz, 2 H) 4.74 (dd, $J = 7.34, 4.89$ Hz, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H)

[1221] 生物学实验方法:

[1222] 近期的研究表明, GABA_A受体介导了至少2种抑制模式, 时相型 (phasic inhibition) 和紧张型抑制 (tonic inhibition)。当GABA以毫摩尔级浓度增加时, GABA_A受体迅速去敏化, 对GABA低亲和力, 形成时相型抑制。当GABA以几百纳摩尔至几十微摩尔的浓度激活GABA_A受体时, 高亲和力突触外的GABA_A受体介导了紧张型抑制, 调节神经兴奋性和信号传递。(Farrant M et al. (2005) Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA (A) receptors. Nat Rev Neurosci 6:215-229Y)。Yeung JY et al 披露低浓度的GABA更易激活 $\alpha 5$ -GABA_A受体 (Yeung JY et al (2003). Tonically activated GABA_A receptors in hippocampal neurons are high-affinity, low-conductance sensors for extracellular GABA. Mol Pharmacol;63:2-8)。K. Y. LEE, 报道在培养24小时的分离的DRG细胞上检测到了低浓度GABA激活的持续的高亲和力的GABA_A电流, 20 μ M GABA激活的高亲和力的 GABA_A电流达约100 pA/pF。(Lee KY et al. Upregulation of high-affinity GABA (A) receptors in cultured rat dorsal root ganglion neurons. Neuroscience 208 (2012) 133-142)。2013年I. Lecker等披露 $\alpha 5$ -GABA_A受体反向激动剂 L-655,708剂量依赖性的抑制低浓度GABA (5, 50和500nM) 引起的电流, 当GABA浓度增至1 μ M时, 最高浓度的L-655,708仅能抑制15%的电流, 当GABA浓度继续增加时, L-655,708对GABA引起的电流没有抑制作用。(I. Lecker et al (2013). Potentiation of GABA_A receptor activity by volatile anaesthetics is reduced by $\alpha 5$ -GABA_A receptor-preferring inverse agonists. British Journal of Anaesthesia 110 (S1): i73-i81)。

[1223] 细胞水平筛选

[1224] 本发明人通过电生理的方法检测待测药物对 $\alpha 5$ -GABA_A受体的反向激动效率。具体方法如下所示:

[1225] 将GABA_A受体的不同亚基表达在人肾上皮细胞系293 (HEK293) 细胞系中。将所述细胞培养于培养基中, 将该种细胞作为用于筛选抑制疼痛药物的细胞模型。 α 亚基、 β 亚基

和 γ 亚基对形成一个完整的功能型GABA_A受体 是必不可少的。在该实施例中,本发明人建立了以下细胞模型:将 $\alpha 5$ 亚基 (蛋白序列见GenBank登录号NM_000810.3)、 $\beta 3$ 亚基(蛋白序列见 GenBank登录号NM_000814.5)和 $\gamma 2$ 亚基(蛋白序列见GenBank登录号: NM_000816.3)同时表达在HEK293细胞系中,筛选出单克隆细胞株。这个 细胞株包含 $\alpha 5$ -GABA_A受体,且具有完整的GABA_A受体功能。

[1226] 表达 $\alpha 5$ -GABA_A受体的HEK293细胞单克隆稳转株培养在10cm培养 皿上,待细胞长到80%-90%进行传代。传代时,先吸走培养基,然后将3mL DPBS磷酸缓冲盐(Gibco™)加入培养皿中,将培养皿轻微摇晃,再吸去DPBS。加入1mL胰酶TrypLE Express,Gibco™,在37°C消化1-2分钟。然后加入 3mL完全培养基(DMEM+10%FBS(Gibco™))将培养皿底面的细胞吹散,转移至15mL离心管(Corning),200g离心3分钟。弃上清,加入4mL完 全培养基,轻轻吹打,将细胞重悬起来备用。如进行细胞传代,将细胞悬液 按1:5或1:10的比例稀释。如制备电生理用细胞,将细胞悬液按照1:12的比 例稀释后,加入放置有预先用Poly-D-Lysine处理过的玻片的24孔盘 (Corning™)中,待细胞贴壁后进行试验。电生理用细胞培养时间不超过48 小时。

[1227] 药物浓度设定:药物筛选使用的药物终浓度均为100nM,GABA浓度范 围为0.05 μ M。剂量-反向激动效率(%)试验使用的药物终浓度为0.3nM,3nM, 10nM,30nM,100nM和300nM。电生理试验采用全细胞膜片钳技术,该方 法可参照文献(I.Lecker,Y.Yin,D.S.Wang and B.A.Orser,(2013)Potentiation of GABA_A receptor activity by volatile anaesthetics is reduced by $\alpha 5$ -GABA_A receptor-preferring inverse agonists, British Journal of Anaesthesia 110(S1):i73- i81)报道的方法。电生理用细胞外液成分如下:150mM NaCl,5mM KCl, 2.5mM CaCl₂,1mM MgCl₂,10mM HEPES和10mM glucose(pH 7.4);电生 理用电极内液配方如下:140mM CsCl,11mM EGTA,10mM HEPES,2mM CaCl₂,1mM MgCl₂,4mM MgATP,2mM TEA(pH 7.3)。信号采集使用EPC 10放大器以及PatchMaster软件 (HEKA)。记录电极使用硼硅酸盐(borosilicate) 玻璃拉制,电极电阻为4~6M Ω 。胞外给药采用ALA-VC3-8PP™系统。记录 时,选取单个独立生长的细胞。记录过程中,细胞膜电位被钳制在-60mV。试验时,先在胞外施加约20秒的细胞外液。待基线稳定后,将胞外液切换至 GABA。此时,可以检测到GABA引起的电流。大约20~40秒,待电流稳定 后,将胞外液切换至相应的药物溶液,检测药物的效果。最后,将溶液切换 至细胞外液,待基线回复到给药前水平终止试验。只有基线小于-120pA且加 药后能够回复的数据才会做后续分析。将GABA按照 0.05 μ M的终浓度稀释 在细胞外液中。然后,将药物按照所需浓度稀释到含有GABA的细胞外 液中。

[1228] 实验结果的分析采用PatchMaster软件。分析时,分别测量漏电流(I_{leak})、加药前 GABA电流(I_{pre})和加药后GABA电流(I_{post}),药物效果由以下公 式计算得到:反向激动效率 (%) = $100 - 100 * (I_{post} - I_{leak}) / (I_{pre} - I_{leak})$ 。

[1229] 化合物的筛选结果:

[1230]

实施例	化合物反向激动效率%	实施例	化合物反向激动效率%	实施例	化合物反向激动效率%
1	41.9	61	45.8	121	37.4
2	26.6	62	35.7	122	31.9
3	37.1	63	24.2	123	36.7
4	40.8	64	40.0	124	43.9
5	31.5	65	55.4	125	41.8
6	42.2	66	62.0	126	38.3
7	30.1	67	58.0	127	41.8
8	57.8	68	51.3	128	41.2
9	40.6	69	50.0	129	45.8

[1231]

10	37.1	70	31.7	130	39.9
11	35.4	71	40.7	131	52.2
12	29.6	72	54.3	132	57.3
13	29.0	73	34.5	133	36.9
14	19.4	74	40.4	134	30.4
15	45.8	75	44.3	135	39.5
16	31.1	76	41.6	136	37.3
17	47.7	77	44.8	137	47.2
18	23.0	78	43.4	138	42.9
19	35.4	79	47.6	139	49.0
20	42.9	80	47.2	140	49.3
21	36.3	81	45.9	141	40.6
22	22.1	82	47.9	142	50.2
23	41.2	83	39.9	143	49.6
24	35.0	84	39.6	144	42.0
25	34.1	85	57.3	145	51.3
26	41.7	86	41.8	146	33.4
27	42.0	87	39.7	147	39.8
28	35.4	88	32.5	148	69.6
29	66.9	89	47.2	149	71.7
30	29.4	90	64.9	150	46.2
31	34.1	91	47.8	151	55.8
32	41.6	92	52.8	152	39.3
33	40.4	93	36.5	153	49.4
34	38.0	94	32.9	154	45.2
35	39.3	95	48.1	155	50.1
36	25.9	96	38.8	156	40.5
37	42.1	97	32.6	157	46.8
38	32.0	98	38.0	158	53.1
39	36.5	99	33.7	159	50.4
40	39.0	100	35.3	160	49.3
41	39.4	101	32.9	161	53.1
42	44.9	102	47.3	162	36.6
43	44.2	103	43.9	163	45.2
44	44.8	104	48.2	164	33.9
45	42.4	105	49.3	165	49.8
46	48.7	106	60.4	166	49.9
47	45.2	107	39.3	167	42.5
48	34.7	108	54.9	168	37.5
49	37.2	109	47.3	169	40.7
50	38.8	110	58.6	170	32.9
51	46.2	111	59.6	171	53.1
52	38.0	112	52.4	172	47.6

[1232]

53	48.8	113	36.7	173	58.8
54	43.5	114	36.0	174	43.5
55	25.1	115	32.9	175	36.0
56	21.6	116	44.9	176	50.1
57	17.6	117	32.3	177	56.5
58	38.5	118	63.7	178	36.7
59	35.7	119	35.9	179	39.0
60	45.8	120	42.6	180	65.4