



(21) 申请号 202210491640.1

(22) 申请日 2022.05.07

(66) 本国优先权数据

202110561592.4 2021.05.22 CN

(71) 申请人 南京康屹生物医药中心(有限合伙)

地址 211112 江苏省南京市江宁区龙眼大道568号1幢2层A4

(72) 发明人 尤启冬 姜正羽 鲍启超 孟凡莹

郭小可 徐晓莉 王磊 孙浩

向齐琦

(74) 专利代理机构 长沙新裕知识产权代理有限

公司 43210

专利代理师 赵超

(51) Int. Cl.

C07D 471/14 (2006.01)

权利要求书3页 说明书90页

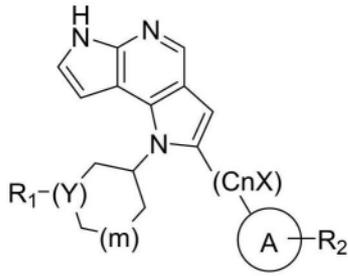
(54) 发明名称

一种二吡咯并吡啶结构的化合物、制备方法和医药用途

(57) 摘要

本发明公开了一种二吡咯并吡啶结构的化合物、制备方法和医药用途。本发明提供的二吡咯并吡啶结构的化合物对JAK家族蛋白具有明显的抑制活性,为有效的JAK抑制剂,因此具备开发成抑制JAK进而治疗疾病的药物的前景。

1. 一种二吡咯并吡啶结构的化合物,其特征在于,结构式如下:



其中:

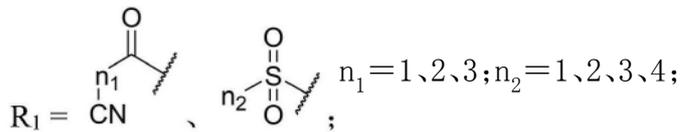
$n=0,1,2$;

$m=4,5,6,7$;

$X=O,N$;

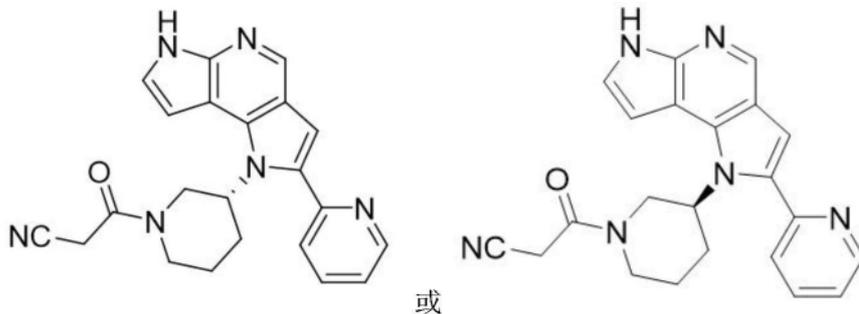
$Y=C,N$;

A=环丙基、环己基、环戊基、环己基、噻吩、呋喃、苯环、吡啶、嘧啶;吡咯并吡啶、噻吩并吡啶、呋喃并吡啶、苯并吡咯、苯并噻吩、苯并呋喃;

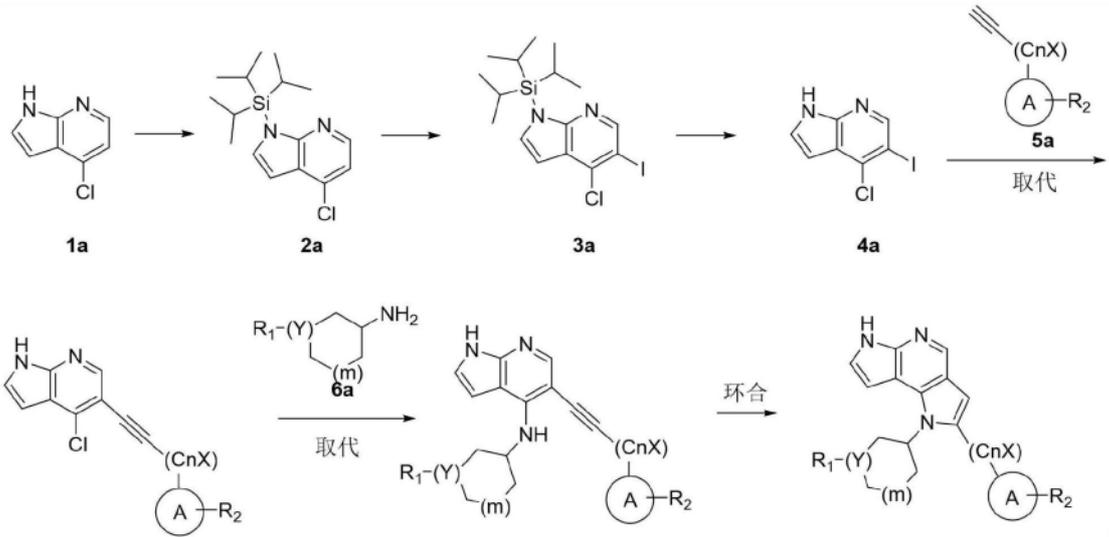


R_2 =甲基、乙基、甲氧基、氟、氯、硝基、环丙基、氰基、氨基、羟基、三氟甲基;双取代的甲基、氯、氟、甲氧基;三取代的甲基、甲氧基。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,结构式如下:



3. 一种合成权利要求1所述化合物的方法,其特征在于,合成路线如下:



其中：

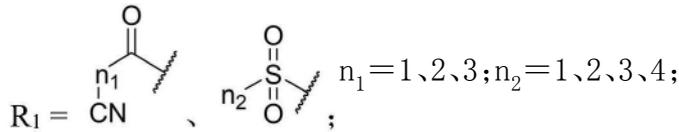
$n=0,1,2$;

$m=4,5,6,7$;

$X=O,N$;

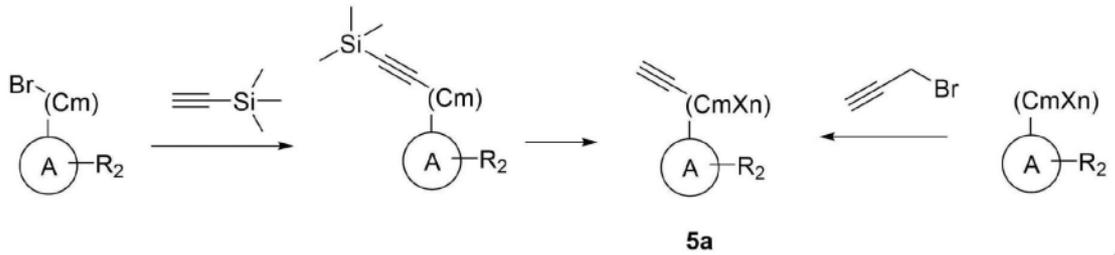
$Y=C,N$;

A=环丙基、环己基、环戊基、环己基、噻吩、呋喃、苯环、吡啶、嘧啶；吡咯并吡啶、噻吩并吡啶、呋喃并吡啶、苯并吡咯、苯并噻吩、苯并呋喃；

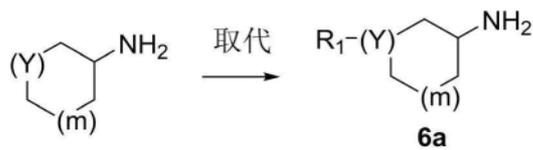


R_2 =甲基、乙基、甲氧基、氟、氯、硝基、环丙基、氰基、氨基、羟基、三氟甲基；双取代的甲基、氯、氟、甲氧基；三取代的甲基、甲氧基。

4. 根据权利要求3所述的方法，其特征在于，化合物5a通过如下路线合成：



5. 根据权利要求3所述的方法，其特征在于，化合物6a通过如下路线合成：



6. 权利要求1或2所述的化合物或其药学上可以接受的盐用于制备JAK抑制剂药物的医药用途。

7. 权利要求1或2所述的化合物或其药学上可以接受的盐具有JAK激酶抑制活性，因此可用于其抗增殖和/或促凋亡活性以及用于治疗人或动物体的方法。本发明还涉及所述化

合物及其光学异构体或其药学上可接受的盐的制备方法,涉及包含该化合物的药物组合物,及其在制备用于产生抗增殖和/或促凋亡作用、抗炎的药物中的用途。

8.通过抑制酪氨酸激酶,特别是JAK家族。权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐可以用于治疗自身免疫性类风湿性关节炎、特应性皮炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎等。治疗包括肌炎、血管炎、天疱疮、克罗恩病、狼疮、肾炎、牛皮癣、斑秃、多发性硬化症、重度抑郁症、过敏、哮喘、干燥综合征、干眼症、移植排斥、癌症、炎性肠病、湿疹、牛皮癣、硬皮病、狼疮、瘙痒,其他瘙痒症、哺乳动物的过敏反应(包括过敏性皮炎)。

9.通过抑制酪氨酸激酶,特别是JAK家族。权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐在骨髓增生异常,骨髓增生异常综合症和癌症的治疗中具有价值。治疗方法靶向酪氨酸激酶活性,特别是JAK家族活性,其涉及多种骨髓增生性疾病,骨髓增生异常综合症和癌症相关过程。因此,预期对骨髓增生性疾病具有活性,例如慢性粒细胞白血病、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、伴有骨髓纤维化的骨髓化生、特发性骨髓纤维化、慢性粒细胞增多症和慢性粒细胞增多症、骨髓增生异常综合症和肿瘤疾病,例如乳腺癌、卵巢癌、肺癌、结肠癌、前列腺癌或其他组织癌,以及白血病、骨髓瘤和淋巴瘤。

10.通过抑制酪氨酸激酶,特别是JAK家族。权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐在测试过程中具有的血脑屏障透过性,在中枢神经系统疾病的治疗中具有价值。治疗方法靶向酪氨酸激酶活性,特别是JAK家族活性,其涉及多种中枢神经系统炎症疾病相关过程。因此,预期对中枢神经系统炎症具有活性,例如癫痫、痴呆、帕金森疾病、抑郁症等。

一种二吡咯并吡啶结构的化合物、制备方法和医药用途

技术领域

[0001] 本发明属于药物化学领域,涉及一种二吡咯并吡啶结构的化合物、制备方法和医药用途。

背景技术

[0002] JAKs (Janus kinases) 蛋白激酶家族是存在于细胞内的一类非受体型酪氨酸激酶。JAKs是响应多种细胞因子受体信号进程的枢纽。因此,JAKs是多种新型疾病的重要靶标,如自身性或获得性免疫疾病和血液疾病中体现了至关重要的作用。

[0003] 当细胞因子与其相应受体的细胞膜外识别区域相结合,引起受体本身二聚化或多聚化的构象变化。于此同时,胞浆内与JAKs相结合的细胞因子受体构象改变,使得JAKs蛋白能够发生特异性的二聚化,形成信号复合物,触发一系列的磷酸化反应,最终促进了信号转导活化因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)的磷酸化过程,磷酸化的STAT能够发生二聚化。磷酸化的STAT二聚化复合物能够入核并特异性结合并调控到相应的靶基因。从而,在生物功能上发挥其宏观作用。

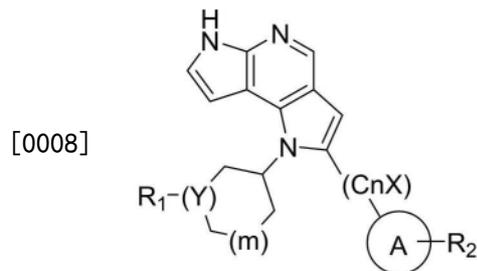
[0004] JAK在多种疾病起到至关重要的作用,如骨髓及外骨髓增殖疾病,多种免疫疾病等。目前,JAK小分子抑制剂可用于治疗类风湿性关节炎、多发性骨髓瘤、特应性皮炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎等。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种二吡咯并吡啶结构的化合物、制备方法和医药用途。

[0006] 本发明上述目的通过如下技术方案实现:

[0007] 一种二吡咯并吡啶结构的化合物,结构式如下:



[0009] 其中:

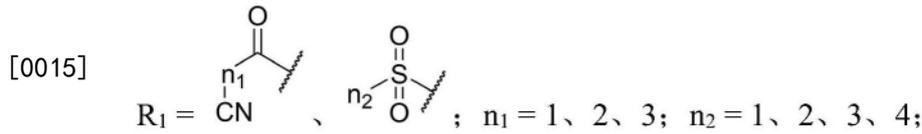
[0010] $n=0,1,2$;

[0011] $m=4,5,6,7$;

[0012] $X=O,N$;

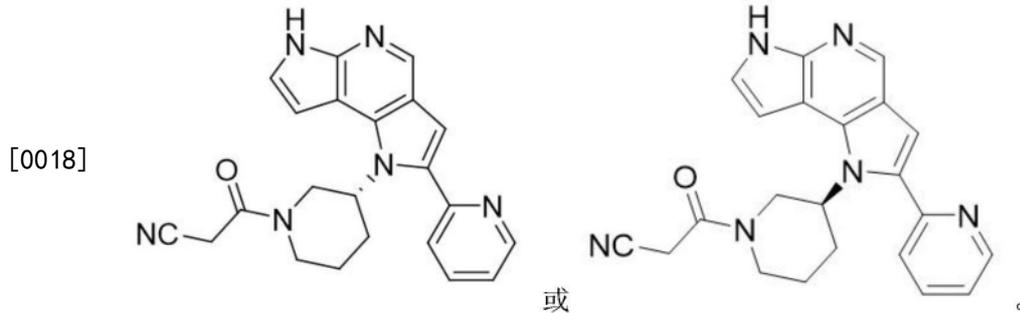
[0013] $Y=C,N$;

[0014] A =环丙基、环己基、环戊基、环己基、噻吩、呋喃、苯环、吡啶、嘧啶;吡咯并吡啶、噻吩并吡啶、呋喃并吡啶、苯并吡咯、苯并噻吩、苯并呋喃;

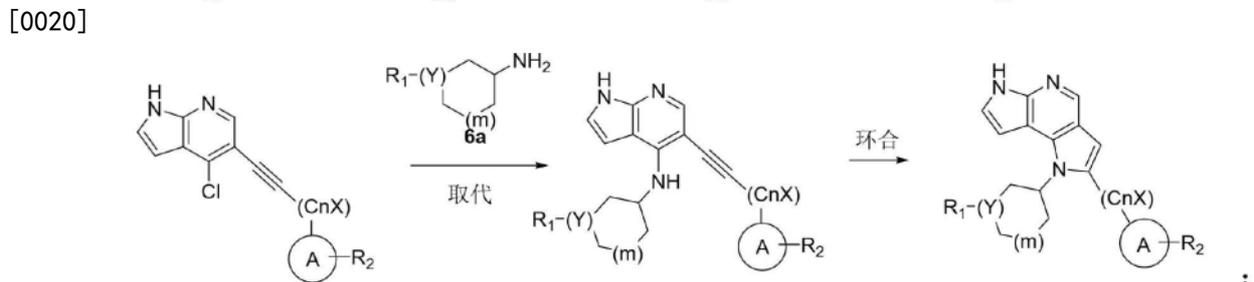
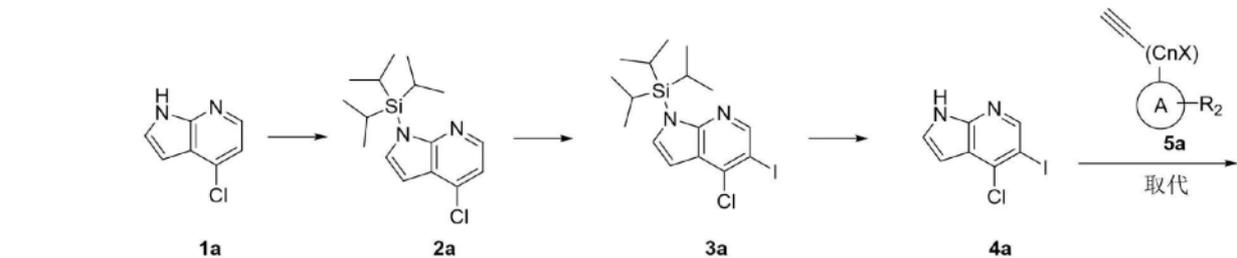


[0016] $R_2 =$ 甲基、乙基、甲氧基、氟、氯、硝基、环丙基、氰基、氨基、羟基、三氟甲基；双取代的甲基、氯、氟、甲氧基；三取代的甲基、甲氧基。

[0017] 优选地，所述二吡咯并吡啶结构的化合物的结构式如下：



[0019] 一种合成上述化合物的方法，合成路线如下：



[0021] 其中：

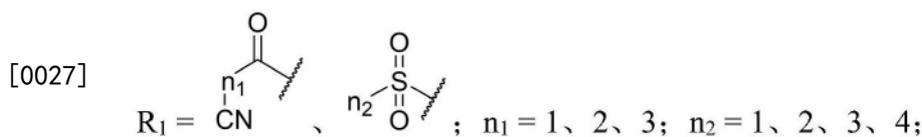
[0022] $n = 0, 1, 2$ ；

[0023] $m = 4, 5, 6, 7$ ；

[0024] $X = O, N$ ；

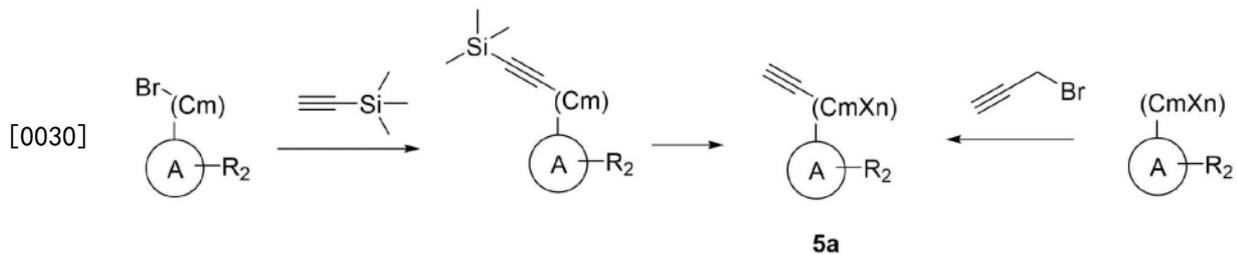
[0025] $Y = C, N$ ；

[0026] $A =$ 环丙基、环己基、环戊基、环己基、噻吩、呋喃、苯环、吡啶、嘧啶；吡咯并吡啶、噻吩并吡啶、呋喃并吡啶、苯并吡咯、苯并噻吩、苯并呋喃；

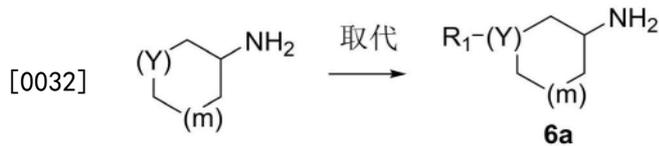


[0028] $R_2 =$ 甲基、乙基、甲氧基、氟、氯、硝基、环丙基、氰基、氨基、羟基、三氟甲基；双取代的甲基、氯、氟、甲氧基；三取代的甲基、甲氧基。

[0029] 优选地，上述化合物5a通过如下路线合成：



[0031] 优选地,上述化合物6a通过如下路线合成:



[0033] 上述化合物或其药学上可以接受的盐用于制备JAK抑制剂药物的医药用途。

[0034] 上述化合物或其药学上可以接受的盐在制备抑制JAK进而治疗疾病的药物方面的用途,所述疾病包括类风湿性关节炎、多发性骨髓瘤、特应性皮炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、斑秃、多发性骨髓瘤、黑色素瘤以及帕金森、癫痫、抑郁症等。

[0035] 有益效果:

[0036] 本领域技术人员知道JAKs是多种新型疾病的重要靶标,如自身性或获得性免疫疾病、血液疾病、癌症及中枢神经系统疾病等。

[0037] 本发明提供的化合物对JAK家族蛋白具有明显的抑制活性,为有效的JAK抑制剂,因此具备开发成抑制JAK进而治疗疾病的药物的前景,因此可用于其抗增殖和/或促凋亡活性以及用于治疗人或动物体的方法。本发明还涉及所述化合物或其药学上可接受的盐的制备方法,涉及包含该化合物的药物组合物,及其在制备用于产生抗增殖和/或促凋亡作用、抗炎的药物中的用途。

[0038] 本发明提供的化合物或其药学上可接受的盐可以用于治疗自身免疫性类风湿性关节炎、特应性皮炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎等。治疗包括肌炎、血管炎、天疱疮、克罗恩病、狼疮、肾炎、牛皮癣、多发性硬化症、重度抑郁症、过敏、哮喘、干燥综合征、干眼症、移植排斥、癌症、炎症肠病、湿疹、牛皮癣、硬皮病、狼疮、瘙痒,其他瘙痒症、哺乳动物的过敏反应(包括过敏性皮炎)

[0039] 本发明提供的化合物或其药学上可接受的盐在骨髓增生异常,骨髓增生异常综合症和癌症的治疗中具有价值。治疗方法靶向酪氨酸激酶活性,特别是JAK家族活性,其涉及多种骨髓增生性疾病,骨髓增生异常综合症和癌症相关过程。因此,预期对骨髓增生性疾病具有活性,例如慢性粒细胞白血病、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、伴有骨髓纤维化的骨髓增生、特发性骨髓纤维化、慢性粒细胞增多症和慢性粒细胞增多症、骨髓增生异常综合症和肿瘤疾病,例如乳腺癌、卵巢癌、肺癌、结肠癌、前列腺癌或其他组织癌,以及白血病、骨髓瘤和淋巴瘤。

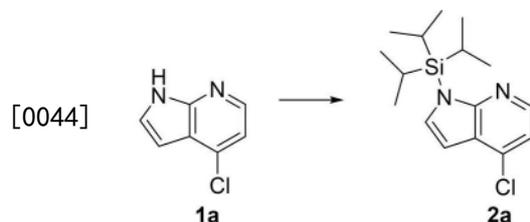
[0040] 本发明提供的化合物或其药学上可接受的盐在测试过程中具有的血脑屏障透过性,在中枢神经系统疾病的治疗中具有价值。治疗方法靶向酪氨酸激酶活性,特别是JAK家族活性,其涉及多种中枢神经系统炎症疾病相关过程。因此,预期对中枢神经系统炎症具有活性,例如癫痫、痴呆、帕金森疾病、抑郁症等。

具体实施方式

[0041] 下面结合实施例具体介绍本发明实质性内容,但并不以此限定本发明的保护范围。

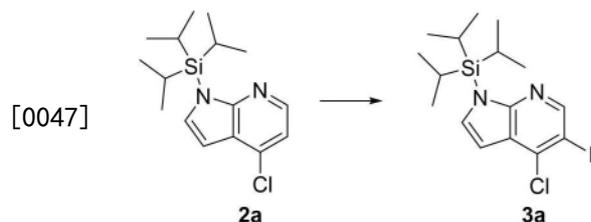
[0042] 实施例1

[0043] 步骤1:4-氯-1-(三异丙基硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体2a)的制备



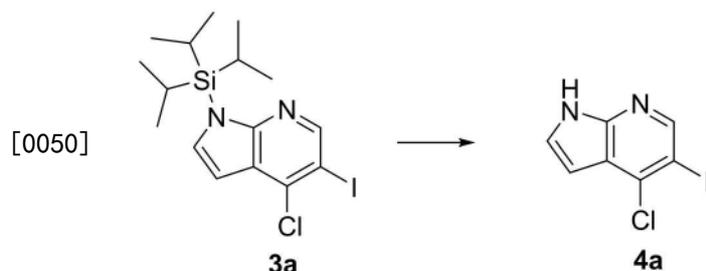
[0045] 在0℃下向搅拌的1(16.0g,0.10mol)的THF(300ml)溶液中分批加入NaH(60%在矿物油中,5g,0.14mol),并在相同温度下搅拌混合物保持20分钟,然后滴加三异丙基甲硅烷基氯(22.3g,0.16mol),保持温度在0℃.反应完成后,将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液(10mL)淬灭,用水稀释并用乙酸乙酯(3×200ml)萃取.通过柱色谱法纯化粗化合物,得到无色油状液230.0g,收率92.6%.¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.18(d,J=5.16Hz,1H),7.59(d,J=3.80Hz,1H),7.23(d,J=5.16Hz,1H),6.67(d,J=3.52Hz,1H),1.82-1.90(m,3H),1.05(d,J=7.52Hz,18H).

[0046] 步骤2:4-氯-5-碘-1-(三异丙基硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(3a)的制备



[0048] 在-78℃下向2a(11.0g,35.7mmol)的THF(100mL)溶液中,在30分钟内滴加Sec-BuLi(仲丁基锂)(53mL,78.5mmol),并且将反应混合物在给定温度下再搅拌1.5小时.然后在相同温度下经30分钟滴加碘(18g,71.1mmol)的THF(50ml)溶液,将所得悬浮液搅拌1小时并缓慢升温至0℃.用饱和NH₄Cl溶液淬灭反应,用EtOAc萃取,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩,得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化,得到淡黄色油状液体3a 8.25g,收率53.2%.¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.52(s,1H),7.57(d,J=3.52Hz,1H),6.67(d,J=3.48Hz,1H),1.80-1.88(m,3H),1.04(d,J=7.52Hz,18H).

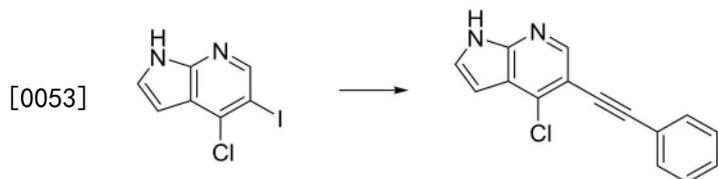
[0049] 步骤3:4-氯-5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(4a)的制备



[0051] 在0℃下向搅拌的3(11.0g,25.3mmol)的无水THF(200ml)溶液中加入TBAF(1M THF溶液,27mL,27mmol)并搅拌30分钟.反应完成后,蒸发溶剂,用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,

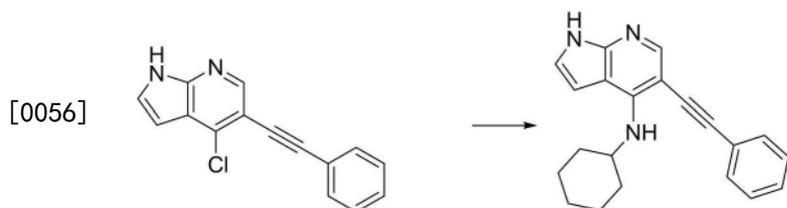
并经无水 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化,得到淡黄色固体4a 7.0g,收率95.6%。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.15 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.58 (d, $J=3.40\text{Hz}$, 1H), 6.49 (d, $J=3.44\text{Hz}$, 1H), 5.09 (s, 1H)。

[0052] 步骤4:4-氯-5-(苯基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



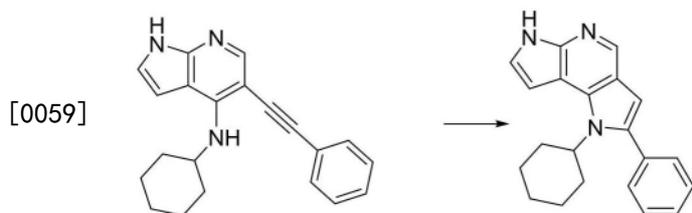
[0054] 将中间体4a (1g, 3.6mmol), 苯炔 (4.3mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80°C 加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水 ($2 \times 100\text{ml}$), 饱和食盐水 ($1 \times 100\text{ml}$) 洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-氯-5-(苯基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶790mg, 收率82.5%。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=7.5, 2.0\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.34 (m, $J=8.2, 6.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H)。

[0055] 步骤5:N-环己基-5-(苯基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0057] 将化合物4-氯-5-(苯基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), $t\text{-BuONa}$ (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130°C 加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水 ($2 \times 100\text{ml}$), 饱和食盐水 ($1 \times 100\text{ml}$) 洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-(苯基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 490mg, 收率57.3%。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.63 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.41 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.23 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.04 (dd, $J=13.0, 7.0\text{Hz}$, 2H), 1.78 (dd, $J=13.4, 6.3\text{Hz}$, 2H), 1.72-1.62 (m, 3H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.35 (m, $J=13.0, 6.6\text{Hz}$, 2H)。

[0058] 步骤6:N-环己基-5-(苯基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备

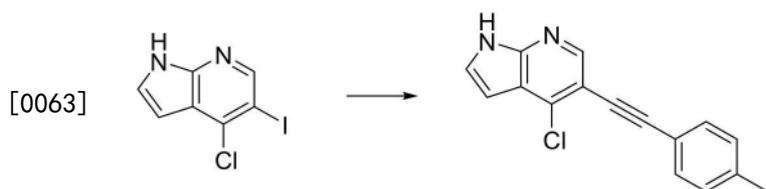


[0060] 在室温下向N-环己基-5-(苯基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺 (1.5mmol) 和THF (10mL) 的混合物中加入 $t\text{-BuOK}$ (252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小

时然后再向该溶液中加入 *t*-BuOK (589.1mg, 5.25mmol) 并将混合物在 50°C 下搅拌 2 小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入 EtOAc 萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=2:1), 得到相应固体化合物 *N*-环己基-5-(苯基乙炔基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶, 313.5mg, 收率 62.7%。m.p. 204.5-205.1°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.46 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.84 (dd, *J*=94.0, 7.8Hz, 5H), 6.46 (s, 1H), 5.96 (t, *J*=6.5Hz, 1H), 5.16 (d, *J*=8.7Hz, 1H), 4.18 (d, *J*=6.5Hz, 2H), 3.86 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.39 (d, *J*=11.8Hz, 2H), 1.19 (d, *J*=8.6Hz, 2H), 1.01 (d, *J*=11.9Hz, 2H)。

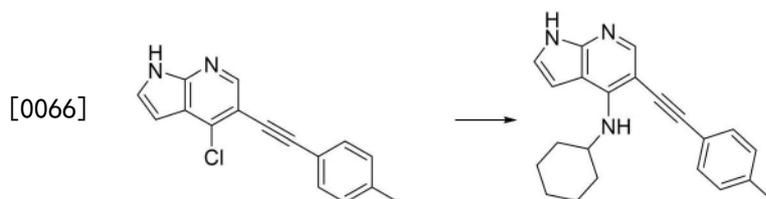
[0061] 实施例 2

[0062] 步骤 1: 4-氯-5-(对甲苯乙炔基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶的制备



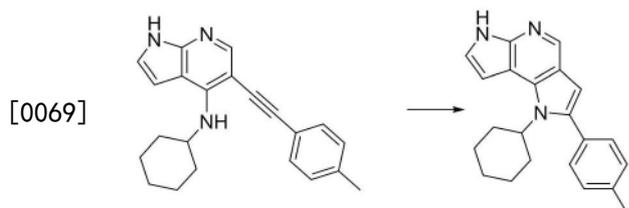
[0064] 将中间体 4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例 1 中的制备方法), 对甲基苯乙炔 (4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺 1ml 加入 25ml 乙腈中, 80°C 加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入 EtOAc 萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物 4-氯-5-(对甲苯乙炔基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 892mg, 收率 88.5%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.19 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.68 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 2.34 (d, *J*=1.4Hz, 3H)。

[0065] 步骤 2: *N*-环己基-5-(对甲苯乙炔基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-胺的制备



[0067] 将化合物 4-氯-5-(对甲苯乙炔基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), *t*-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入 20ml 二氧六环中, 130°C 加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入 EtOAc 萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物 *N*-环己基-5-(对甲苯乙炔基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-胺, 535mg, 收率 60.8%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.47 (d, *J*=7.5Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=7.5Hz, 2H), 6.79 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.80 (m, *J*=13.1, 6.0Hz, 2H), 1.67-1.56 (m, 4H), 1.38 (dd, *J*=12.8, 7.0Hz, 2H)。

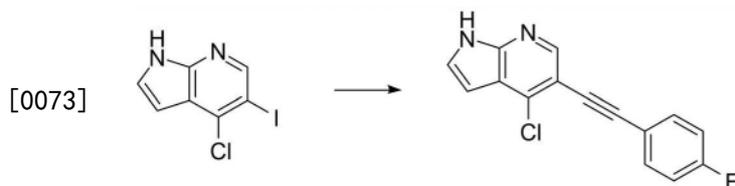
[0068] 步骤 3: 1-环己基-2-(对甲苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-*b*:2',3'-*d*]吡啶的制备



[0070] 在室温下向4-氯-5-(对甲苯乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-(对甲苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,292.5mg,收率58.4%。m.p.203.6-205.0℃。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.54(s,1H),7.98(s,1H),7.41(dd,J=23.0,7.4Hz,3H),7.22(d,J=7.5Hz,2H),6.5(s,1H),4.31(s,1H),2.33(s,3H),2.31-2.23(m,2H),2.04(m,J=13.2,6.9Hz,2H),1.85-1.69(m,3H),1.53-1.42(m,1H),1.42-1.33(m,2H)。

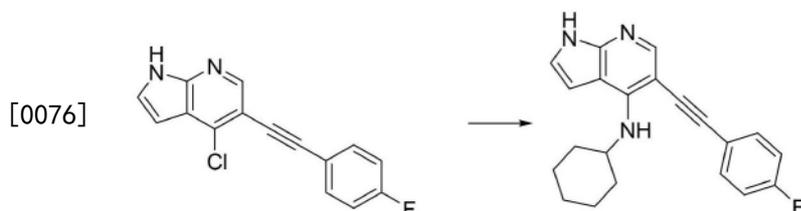
[0071] 实施例3

[0072] 步骤1:4-氯-5-((4-氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



[0074] 将中间体4a(1g,3.6mmol,参照实施例1中的制备方法),4-氟苯炔(4.3mmol),Pd(PPh₃)₂Cl₂(126mg,0.18mmol),CuI(34mg,0.18mmol)和三乙胺1ml加入25ml乙腈中,80℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1),得到相应固体化合物4-氯-5-((4-氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶790mg,收率82.5%。¹HNMR(300MHz,CDCl₃) δ8.85(s,1H),7.81(s,1H),7.55(dd,J=7.5,2.0Hz,2H),7.45-7.37(m,2H),7.34(m,J=8.2,6.6,2.2Hz,1H),7.19(d,J=7.5Hz,1H),6.68(d,J=7.5Hz,1H)。

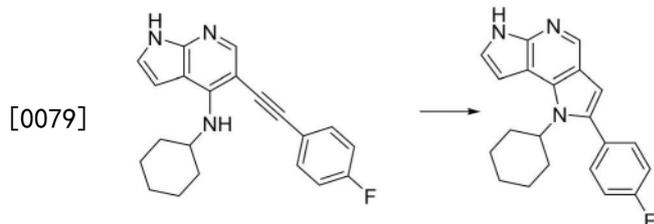
[0075] 步骤2:N-环己基-5-((4-氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0077] 将化合物4-氯-5-((4-氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.6mmol),环己胺(600ul,5.2mmol),t-BuONa(750mg,11.4mmol),1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg,0.26mmol),Pd₂(dba)₃(75mg,0.13mmol)加入20ml二氧六环中,130℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机

层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1),得到相应固体化合物N-环己基-5-((4-氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺,502mg,收率55.7%。¹HNMR(300MHz,CDCl₃) δ8.63(s,1H),7.86(s,1H),7.57(d,J=7.5Hz,2H),7.23(d,J=7.3Hz,1H),7.06(dd,J=9.0,7.5Hz,2H),6.82(d,J=7.5Hz,1H),3.94(s,1H),3.38(s,1H),2.03(dd,J=13.0,7.0Hz,2H),1.85-1.75(m,2H),1.70-1.57(m,4H),1.37(m,J=12.9,6.5Hz,2H)。

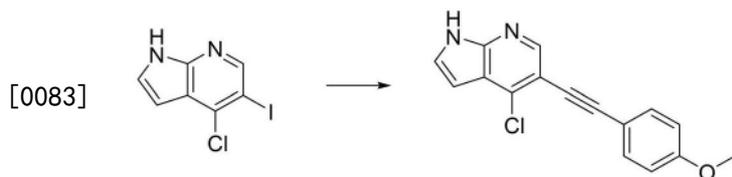
[0078] 步骤3:1-环己基-2-(4-氟苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0080] 在室温下向N-环己基-5-((4-氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-(4-氟苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,284.5mg,收率56.9%。m.p.200.6-202.1℃。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.02(s,1H),7.66-7.59(m,2H),7.34-7.27(m,2H),7.22(dd,J=3.6,2.3Hz,1H),6.58(dd,J=3.7,1.7Hz,1H),5.69(d,J=8.6Hz,1H),3.37(s,3H),2.11(s,1H),2.06(s,2H),1.76(s,2H),1.73-1.48(m,2H),1.44(s,2H),1.33(d,J=46.8Hz,2H)。

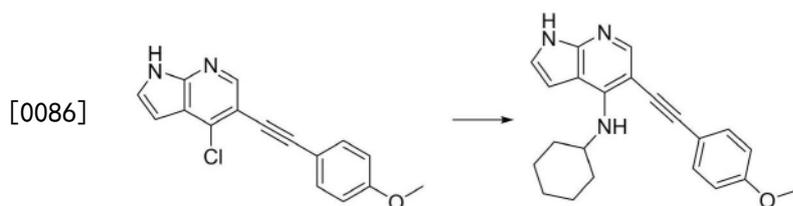
[0081] 实施例4

[0082] 步骤1:4-氯-5-((4-甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



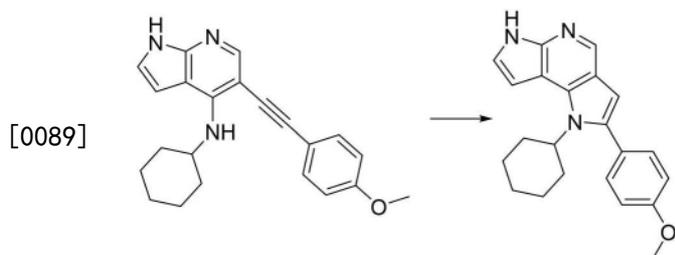
[0084] 将中间体4a(1g,3.6mmol,参照实施例1中的制备方法),苯炔(4.3mmol),Pd(PPh₃)₂Cl₂(126mg,0.18mmol),CuI(34mg,0.18mmol)和三乙胺1ml加入25ml乙腈中,80℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1),得到相应固体化合物4-氯-5-((4-甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶861mg,收率80.8%。¹HNMR(300MHz,CDCl₃) δ8.84(s,1H),7.81(s,1H),7.50-7.43(m,2H),7.19(d,J=7.5Hz,1H),6.97-6.91(m,2H),6.68(d,J=7.5Hz,1H),3.80(s,3H)。

[0085] 步骤2:N-环己基-5-((4-甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0087] 将化合物4-氯-5-((4-甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.6mmol), 环己胺(600 μ l, 5.2mmol), t-BuONa(750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃(75mg, 0.13mmol)加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-((4-甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 590mg, 收率64.1%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.63(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.44(d, J=7.5Hz, 2H), 7.23(d, J=7.5Hz, 1H), 6.94(d, J=7.5Hz, 2H), 6.82(d, J=7.5Hz, 1H), 3.94(s, 1H), 3.80(s, 3H), 3.31(s, 1H), 2.03(dd, J=13.5, 6.3Hz, 2H), 1.78(m, J=13.5, 6.3Hz, 2H), 1.70-1.57(m, 4H), 1.37(m, J=13.1, 6.6Hz, 2H)。

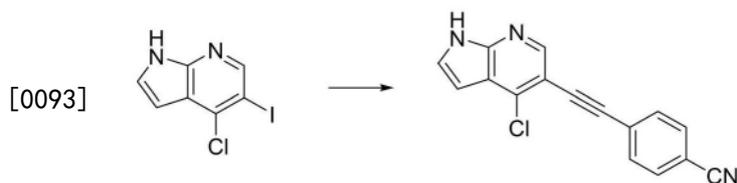
[0088] 步骤3:1-环己基-2-(4-甲氧基苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0090] 在室温下向N-环己基-5-((4-甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg, 5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1), 得到相应固体化合物1-环己基-2-(4-甲氧基苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶, 301.5mg, 收率60.2%。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.50(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.51(d, J=8.3Hz, 2H), 7.21(t, J=2.9Hz, 1H), 7.01(d, J=8.3Hz, 2H), 6.57(d, J=3.5Hz, 1H), 5.63(d, J=8.6Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.37(s, 2H), 2.06(s, 2H), 1.75(s, 2H), 1.63(d, J=11.5Hz, 1H), 1.50-1.39(m, 4H), 1.26(s, 1H)。

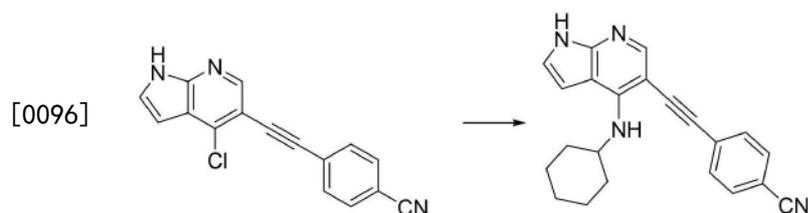
[0091] 实施例5

[0092] 步骤1:4-((4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苄腈的制备



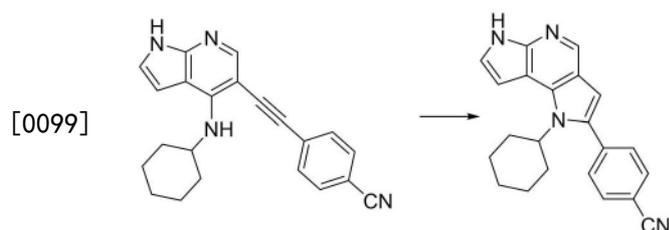
[0094] 将中间体4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例1中的制备方法), 对氰基苯炔 (4.3mmol), Pd (PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-((4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苄腈855mg, 收率84.5%。¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ8.85 (s, 1H), 7.84-7.75 (m, 3H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.20 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.5Hz, 1H)。

[0095] 步骤2: 4-((4-(环己基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苄腈的制备



[0097] 将化合物4-((4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苄腈 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), t-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物4-((4-(环己基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苄腈, 531.6mg, 收率57.7%。¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ8.57 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.79 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.80 (m, J=13.1, 5.9Hz, 2H), 1.66-1.56 (m, 4H), 1.39 (m, J=12.9, 6.9Hz, 2H)。

[0098] 步骤3: 4-(1-环己基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-2-基)苄腈的制备

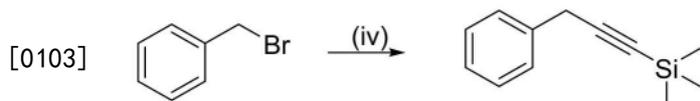


[0100] 在室温下向4-((4-(环己基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苄腈 (1.5mmol) 和THF (10mL) 的混合物中加入t-BuOK (252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK (589.1mg, 5.25mmol) 并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=2:1), 得到相应固体化合物4-(1-环己基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-2-基)苄腈, 278.6mg, 收率55.6%。m.p. 209.7-212.0℃。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.21 (t, J=2.5Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.55 (d, J=3.5Hz, 1H), 5.91 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.52 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.24 (q, J=9.7Hz, 1H), 2.06 (d, J=9.6Hz, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.63 (d, J=12.5Hz, 2H), 1.40

(d, J=8.4Hz, 3H), 1.20 (m, J=9.7, 8.0, 4.1Hz, 3H).

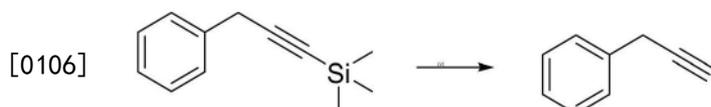
[0101] 实施例6

[0102] 步骤1: (3-苯基丙-1-炔-1-基) 三甲基硅烷的制备



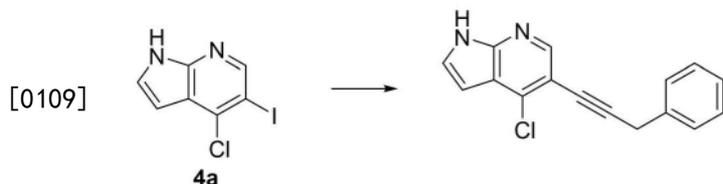
[0104] 将溴苄 (5.8mmol), 三甲基乙炔基硅 (682mg, 6.9mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (203mg, 0.29mmol), CuI (110mg, 0.58mmol) 和三乙胺2.5mL加入25mL乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100mL), 饱和食盐水 (1×100mL) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=100:1), 经柱层析分离纯化得到白色油状液体 (3-苯基丙-1-炔-1-基) 三甲基硅烷, 0.91g, 收率83.6%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.29-7.23 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 2H), 3.29 (t, J=1.1Hz, 2H), 0.08 (s, 9H).

[0105] 步骤2: 3-苯-1-丙炔的制备



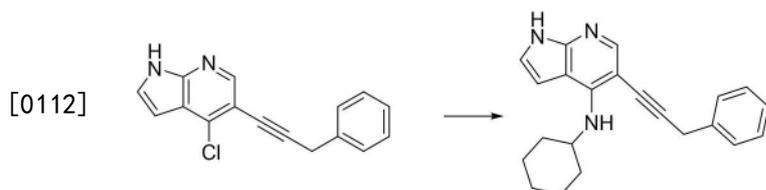
[0107] 将化合物 (3-苯基丙-1-炔-1-基) 三甲基硅烷 (4.8mmol), K₂CO₃ (3.3g, 24mmol), 加入20ml甲醇中, 0℃搅拌。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 经柱层析分离纯化得到产物3-苯-1-丙炔520mg, 收率93.5%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.29-7.16 (m, 5H), 3.34 (d, J=3.1Hz, 2H), 2.12 (t, J=2.9Hz, 1H).

[0108] 步骤3: 4-氯-5-(3-苯基丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



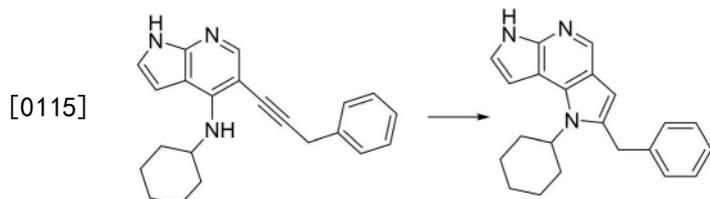
[0110] 将中间体4 (1g, 3.6mmol, 参照实施例1中的制备方法), 3-苯-1-丙炔 (4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 经柱层析分离纯化得到产物4-氯-5-(3-苯基丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶790mg, 收率82.5%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ11.39 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.32-7.19 (m, 5H), 7.18 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.43 (s, 2H).

[0111] 步骤4: N-环己基-5-(3-苯基丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0113] 将化合物4-氯-5-(3-苯基丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.6mmol), 环己胺(600ul, 5.2mmol), t-BuONa(750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃(75mg, 0.13mmol)加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1), 经柱层析分离纯化得到产物N-环己基-5-(3-苯基丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺490mg, 收率57.3%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ11.37(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.32-7.19(m, 5H), 7.19(d, J=7.3Hz, 1H), 6.77(d, J=7.5Hz, 1H), 4.27(s, 1H), 3.98(s, 1H), 3.29(s, 2H), 1.90(dd, J=13.3, 6.0Hz, 2H), 1.61(dd, J=6.5, 1.6Hz, 2H), 1.60-1.47(m, 4H), 0.89-0.77(m, 2H)。

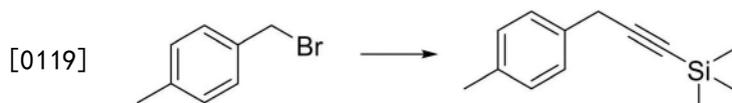
[0114] 步骤5: 2-苄基-1-环己基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0116] 在室温下向N-环己基-5-(3-苯基丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg, 5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1), 经柱层析分离纯化得到产物2-苄基-1-环己基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶490mg, 收率57.3%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ11.37(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.32-7.19(m, 5H), 7.19(d, J=7.3Hz, 1H), 6.77(d, J=7.5Hz, 1H), 4.27(s, 1H), 3.98(s, 1H), 3.29(s, 2H), 1.90(dd, J=13.3, 6.0Hz, 2H), 1.61(dd, J=6.5, 1.6Hz, 2H), 1.60-1.47(m, 4H), 0.89-0.77(m, 2H)。

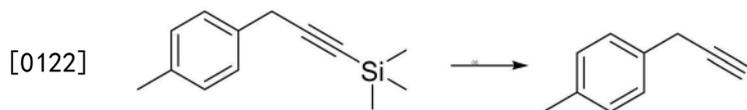
[0117] 实施例7

[0118] 步骤1: (3-(对甲苯基)丙-1-炔-1-基)三甲基硅烷的制备



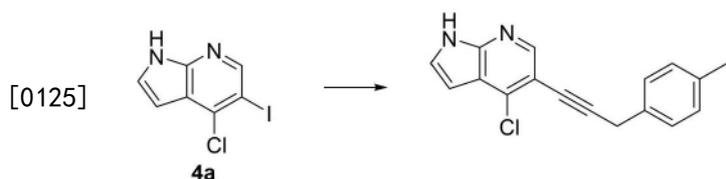
[0120] 将对甲基溴苄(5.8mmol), 三甲基乙炔基硅(682mg, 6.9mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂(203mg, 0.29mmol), CuI(110mg, 0.58mmol)和三乙胺2.5mL加入25mL乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100mL), 饱和食盐水(1×100mL)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=100:1), 经柱层析分离纯化得到白色油状液体(3-(对甲苯基)丙-1-炔-1-基)三甲基硅烷, 1.0g, 收率为85.3%。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ7.16-7.07(m, 4H), 3.35(t, J=1.0Hz, 2H), 2.21(s, 3H), 0.08(s, 9H)。

[0121] 步骤2: 1-甲基-4-(丙-2-炔-1-基)苯的制备



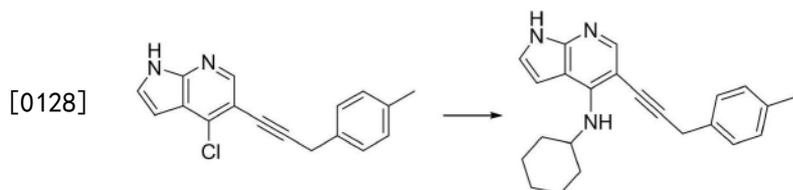
[0123] 将化合物(3-(对甲苯基)丙-1-炔-1-基)三甲基硅烷(4.8mmol), K_2CO_3 (3.3g, 24mmol), 加入20ml甲醇中, 0℃搅拌。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 经柱层析分离纯化得到产物1-甲基-4-(丙-2-炔-1-基)苯575mg, 收率92.3%。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.11 (q, $J=7.5$ Hz, 4H), 3.33 (d, $J=3.0$ Hz, 2H), 2.21 (s, 2H), 2.12 (t, $J=3.0$ Hz, 1H)。

[0124] 步骤3: 4-氯-5-(3-(对甲苯基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



[0126] 将中间体4(1g, 3.6mmol, 参照实施例1中的制备方法), 1-甲基-4-(丙-2-炔-1-基)苯(4.3mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1), 经柱层析分离纯化得到产物4-氯-5-(3-(对甲苯基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶892mg, 收率88.5%。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11.28 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.21-7.10 (m, 5H), 6.67 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J=1.4$ Hz, 2H), 2.21 (d, $J=1.2$ Hz, 3H)。

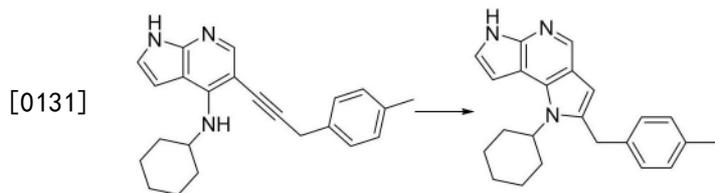
[0127] 步骤4: N-环己基-5-(3-(对甲苯基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0129] 将化合物4-氯-5-(3-(对甲苯基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.6mmol), 环己胺(600ul, 5.2mmol), $t-BuONa$ (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg, 0.26mmol), $Pd_2(dba)_3$ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1), 经柱层析分离纯化得到产物N-环己基-5-(3-(对甲苯基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺535mg, 收率60.8%。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11.37 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.23-7.11 (m, 5H), 6.74 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.61 (m, $J=6.4, 1.7$ Hz, 2H), 1.44 (m, $J=12.9, 6.9$ Hz, 2H), 1.30 (m, $J=12.9, 6.9$ Hz, 2H)。

[0130] 步骤5: 1-环己基-2-(4-甲基苄基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制

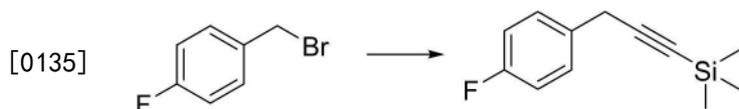
备



[0132] 在室温下向N-环己基-5-(3-(对甲苯基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),经柱层析分离纯化得到产物1-环己基-2-(4-甲基苄基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶292.5mg,收率58.4%。m.p.183.1-184.0℃。¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆)δ11.49(s,1H),7.98(s,1H),7.43(d,J=7.8Hz,2H),7.27-7.16(m,3H),6.55(s,1H),5.64(d,J=8.6Hz,1H),4.09(s,1H),3.72(s,2H),2.34(s,3H),2.04(s,2H),1.73(s,2H),1.41(t,J=9.2Hz,4H),1.23(s,2H)。

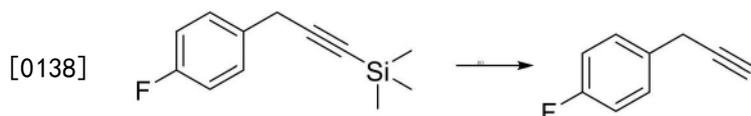
[0133] 实施例8

[0134] 步骤1:(3-(4-氟苯基)丙-1-炔-1-基)三甲基硅烷的制备



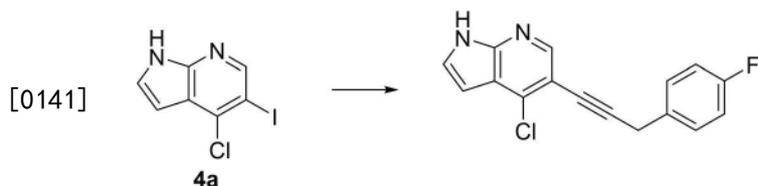
[0136] 将4-氟溴苄(5.8mmol),三甲基乙炔基硅(682mg,6.9mmol),Pd(PPh₃)₂Cl₂(203mg,0.29mmol),CuI(110mg,0.58mmol)和三乙胺2.5mL加入25mL乙腈中,80℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100mL),饱和食盐水(1×100mL)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=100:1),经柱层析分离纯化得到白色油状液体(3-(4-氟苯基)丙-1-炔-1-基)三甲基硅烷,0.98g,收率为82.1%。¹HNMR(300MHz,CDCl₃)δ7.17(m,J=5.9,1.1Hz,2H),7.06-6.97(m,2H),3.35(d,J=1.1Hz,2H),0.08(s,9H)。

[0137] 步骤2:1-氟-4-(丙-2-炔-1-基)苯的制备



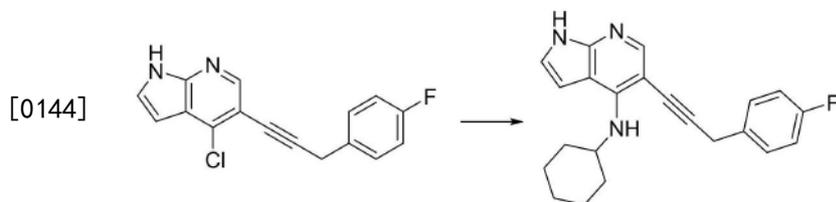
[0139] 将化合物((3-(4-氟苯基)丙-1-炔-1-基)三甲基硅烷(4.8mmol),K₂CO₃(3.3g,24mmol),加入20ml甲醇中,0℃搅拌。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,经柱层析分离纯化得到产物1-氟-4-(丙-2-炔-1-基)苯616mg,收率93.5%。¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ7.20-7.14(m,2H),7.05-6.97(m,2H),3.33(d,J=3.2Hz,2H),2.12(t,J=3.0Hz,1H)。

[0140] 步骤3:4-氯-5-(3-(4-氟苯基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



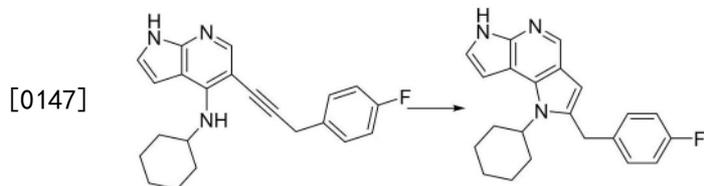
[0142] 将中间体4 (1g, 3.6mmol, 参照实施例1中的制备方法), 1-氟-4-(丙-2-炔-1-基)苯 (4.3mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80°C加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 经柱层析分离纯化得到产物4-氯-5-(3-(4-氟苯基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶805mg, 收率78.8%。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 11.39 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.67 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 3.42 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 2H)。

[0143] 步骤4:N-环己基-5-(3-(4-氟苯基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0145] 将化合物4-氯-5-(3-(4-氟苯基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), $t\text{-BuONa}$ (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130°C加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 经柱层析分离纯化得到产物N-环己基-5-(3-(4-氟苯基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺502mg, 收率55.7%。 $^1\text{HNMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 11.37 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.24 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J=9.0, 7.5\text{Hz}$, 2H), 6.75 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.61 (m, $J=6.3, 1.6\text{Hz}$, 2H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.32 (m, $J=12.9, 6.9\text{Hz}$, 2H)。

[0146] 步骤5:1-环己基-2-(4-氟苄基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备

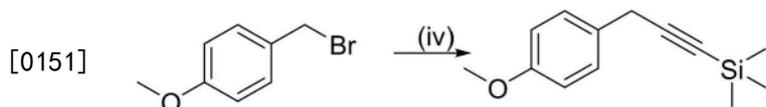


[0148] 在室温下向N-环己基-5-(3-(4-氟苯基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺 (1.5mmol) 和THF (10mL) 的混合物中加入 $t\text{-BuOK}$ (252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入 $t\text{-BuOK}$ (589.1mg, 5.25mmol) 并将混合物在50°C下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法

纯化(PE:EA=2:1),经柱层析分离纯化得到产物1-环己基-2-(4-氟苄基)-1,6-二氢吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶284.5mg,收率56.9%。m.p.181.1-183.0°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.50 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60 (dd, J=8.5, 5.4Hz, 2H), 7.27 (t, J=8.7Hz, 2H), 7.19 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.55 (d, J=3.4Hz, 1H), 5.67 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.01 (d, J=13.2Hz, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.61 (d, J=12.6Hz, 1H), 1.41 (t, J=9.3Hz, 4H), 1.22 (s, 1H)。

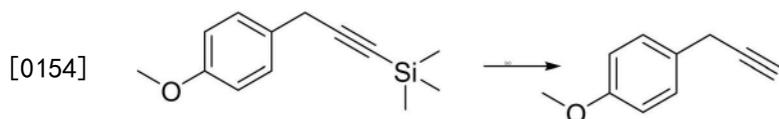
[0149] 实施例9

[0150] 步骤1: (3-(4-甲氧基苯基)丙-1-炔-1-基)三甲基硅烷的制备



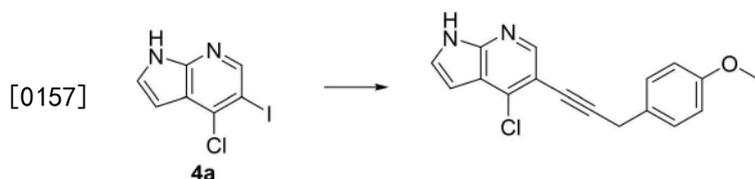
[0152] 将4-甲氧基溴苄(5.8mmol),三甲基乙炔基硅(682mg,6.9mmol),Pd(PPh₃)₂Cl₂(203mg,0.29mmol),CuI(110mg,0.58mmol)和三乙胺2.5mL加入25mL乙腈中,80°C加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100mL),饱和食盐水(1×100mL)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=100:1),经柱层析分离纯化得到白色油状液体(3-(4-甲氧基苯基)丙-1-炔-1-基)三甲基硅烷,1.0g,收率为80.3%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.13 (m, J=7.5, 1.1Hz, 2H), 6.82-6.76 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.29 (t, J=1.0Hz, 2H), 0.08 (s, 9H)。

[0153] 步骤2: 1-甲氧基-4-(丙-2-炔-1-基)苯的制备



[0155] 将化合物(3-(4-甲氧基苯基)丙-1-炔-1-基)三甲基硅烷(4.8mmol),K₂CO₃(3.3g, 24mmol),加入20ml甲醇中,0°C搅拌。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,经柱层析分离纯化得到产物1-甲氧基-4-(丙-2-炔-1-基)苯630mg,收率90.2%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.13 (m, J=7.6, 1.1Hz, 2H), 6.82-6.75 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.12 (t, J=3.0Hz, 1H)。

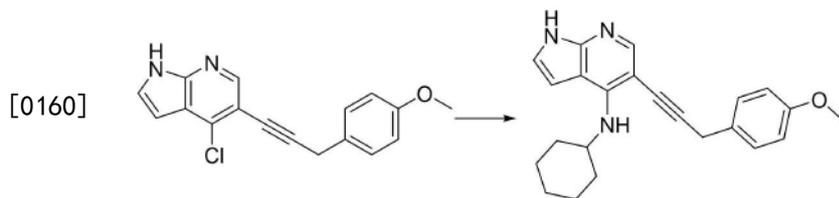
[0156] 步骤3: 4-氯-5-(3-(4-甲氧基苯基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



[0158] 将中间体4(1g,3.6mmol,参照实施例1中的制备方法),1-甲氧基-4-(丙-2-炔-1-基)苯(4.3mmol),Pd(PPh₃)₂Cl₂(126mg,0.18mmol),CuI(34mg,0.18mmol)和三乙胺1ml加入25ml乙腈中,80°C加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1),经柱层析分离纯化得到产物4-氯-5-(3-(4-甲氧基苯

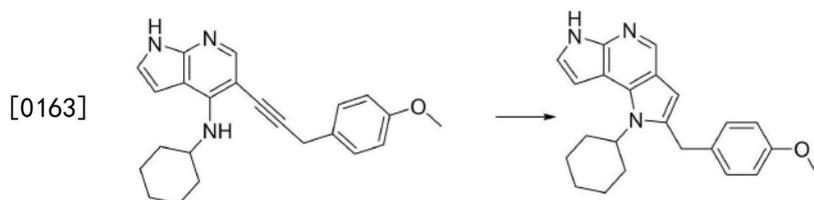
基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶861mg, 收率80.8%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 11.52 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 3H), 6.85-6.78 (m, 2H), 6.67 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.29 (d, J=1.2Hz, 2H)。

[0159] 步骤4:N-环己基-5-(3-(4-甲氧基苯基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0161] 将化合物4-氯-5-(3-(4-甲氧基苯基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.6mmol), 环己胺(600ul, 5.2mmol), t-BuONa(750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃(75mg, 0.13mmol)加入20ml二氧六环中, 130°C加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1), 经柱层析分离纯化得到产物N-环己基-5-(3-(4-甲氧基苯基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺590mg, 收率64.1%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 11.37 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.20 (dd, J=7.5, 1.7Hz, 3H), 6.81 (dd, J=14.8, 7.5Hz, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.81 (d, J=8.4Hz, 4H), 3.29 (s, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 4H), 1.42-1.33 (m, 2H), 1.22-1.14 (m, 2H)。

[0162] 步骤5:1-环己基-2-(4-甲氧基苄基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0164] 在室温下向N-环己基-5-(3-(4-甲氧基苯基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg, 5.25mmol)并将混合物在50°C下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1), 经柱层析分离纯化得到产物1-环己基-2-(4-甲氧基苄基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶301.5mg, 收率60.2%。m.p.193.6-195.0°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (s, 1H), 7.99 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.34 (t, J=9.7Hz, 3H), 7.17 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.64 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.34-2.31 (m, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.42 (t, J=9.4Hz, 4H), 1.22 (s, 2H)。

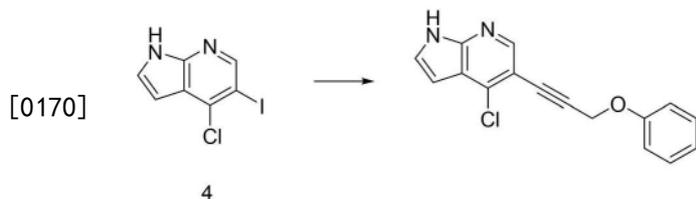
[0165] 实施例10

[0166] 步骤1:(丙-2-炔-1-基氧基)苯的制备



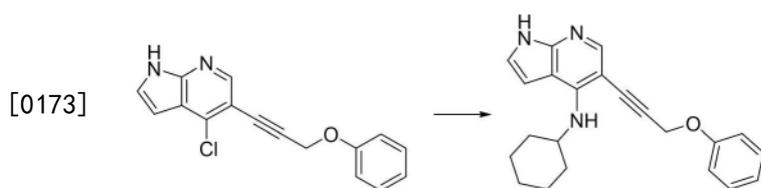
[0168] 将苯酚(10.6mmol), 3-溴丙炔(1.5g, 12.7mmol), K_2CO_3 (5.8g, 42.4mmol) 加入25ml 丙酮中, 50℃加热回流5h。反应完成后, 抽滤去除 K_2CO_3 , 并用丙酮多次洗, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=80:1), 经柱层析分离纯化得到产物(丙-2-炔-1-基氧基)苯1.29g, 收率91.8%。 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.26(m, 2H), 6.91(m, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.89-6.82(m, 2H), 4.68(d, $J=2.9$ Hz, 2H), 2.99(t, $J=3.0$ Hz, 1H)。

[0169] 步骤2: 4-氯-5-(3-苯氧基-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



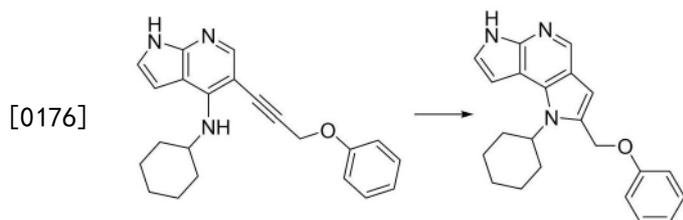
[0171] 将中间体4(1g, 3.6mmol), (丙-2-炔-1-基氧基)苯(4.3mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1), 经柱层析分离纯化得到产物4-氯-5-(3-苯氧基-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶810.1mg, 收率79.8%。 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 11.12(s, 1H), 8.81(s, 1H), 7.34-7.26(m, 2H), 7.19(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.90(m, $J=15.3, 7.6, 2.0$ Hz, 3H), 6.67(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.68(s, 2H)。

[0172] 步骤3: N-环己基-5-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0174] 将化合物4-氯-5-(3-苯氧基-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.6mmol), 环己胺(600ul, 5.2mmol), $t-BuONa$ (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg, 0.26mmol), $Pd_2(dba)_3$ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1), 经柱层析分离纯化得到产物N-环己基-5-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺473mg, 收率52.8%。 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 11.12(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.30(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.18(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.94-6.85(m, 3H), 6.78(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.41(s, 1H), 4.68(s, 2H), 3.85(s, 1H), 2.10-2.01(m, 2H), 1.80(m, $J=13.1, 6.0$ Hz, 2H), 1.68-1.57(m, 4H), 1.38(m, $J=12.9, 6.9$ Hz, 2H)。

[0175] 步骤4:1-环己基-2-(苯氧基甲基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0177] 在室温下向N-环己基-5-(3-苯氧基丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,经柱层析分离纯化得到产物1-环己基-2-(苯氧基甲基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶262.5mg,收率52.5%。m.p.174.6-176.1℃。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.46(s,1H),7.97(s,1H),7.46(s,3H),7.18(s,1H),7.08(s,1H),7.05(s,1H),6.54(s,1H),5.60(d,J=8.8Hz,1H),5.15(s,2H),4.07(s,1H),2.03(s,2H),1.72(s,2H),1.40(s,4H),1.20(d,J=16.9Hz,2H)。

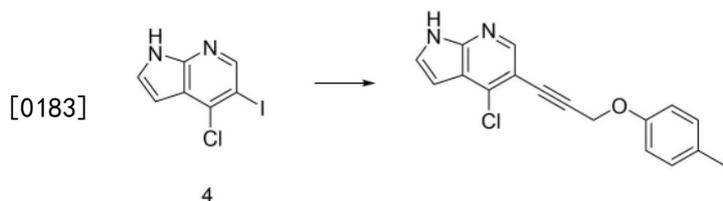
[0178] 实施例11

[0179] 步骤1:1-甲基-4-(丙-2-炔-1-基氧基)苯的制备



[0181] 将对甲苯酚(10.6mmol),3-溴丙炔(1.5g,12.7mmol),K₂CO₃(5.8g,42.4mmol)加入25ml丙酮中,50℃加热回流5h。反应完成后,抽滤去除K₂CO₃,并用丙酮多次洗,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=80:1),经柱层析分离纯化得到产物1-甲基-4-(丙-2-炔-1-基氧基)苯1.45g,收率93.6%。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.08-7.02(m,2H),6.79-6.72(m,2H),4.68(d,J=2.9Hz,2H),2.99(t,J=3.0Hz,1H),2.31(d,J=1.4Hz,3H)。

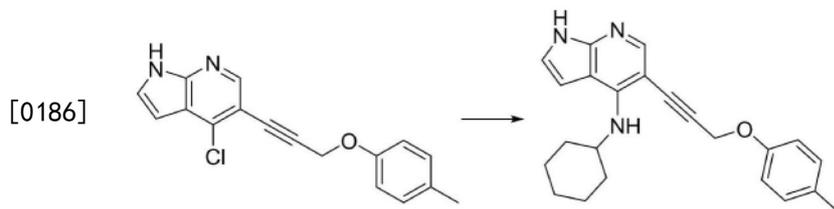
[0182] 步骤2:4-氯-5-(3-(对甲苯基氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



[0184] 将中间体4(1g,3.6mmol,参照实施例1中的制备办法),1-甲基-4-(丙-2-炔-1-基氧基)苯4.3mmol),Pd(PPh₃)₂Cl₂(126mg,0.18mmol),CuI(34mg,0.18mmol)和三乙胺1ml加入25ml乙腈中,80℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1),经柱层析分离纯化得到产物4-氯-5-(3-(对甲苯基氧基

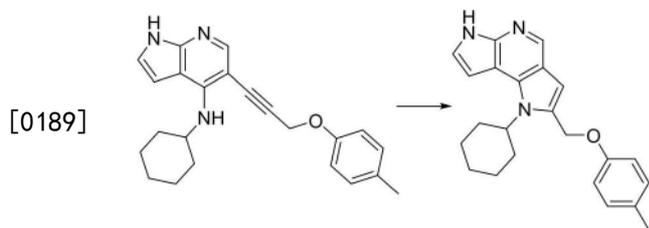
基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶804.5mg,收率75.5%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 11.12 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.82-6.75 (m, 2H), 6.67 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.31 (d, J=2.1Hz, 1H), 2.31 (s, 2H)。

[0185] 步骤3:N-环己基-5-(3-(对甲苯基氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0187] 将化合物4-氯-5-(3-(对甲苯基氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.6mmol),环己胺(600ul,5.2mmol),t-BuONa(750mg,11.4mmol),1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg,0.26mmol),Pd₂(dba)₃(75mg,0.13mmol)加入20ml二氧六环中,130℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1),经柱层析分离纯化得到产物N-环己基-5-(3-(对甲苯基氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺450.8mg,收率48.3%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 11.12 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.20 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.5Hz, 2H), 6.89 (d, J=7.5Hz, 2H), 6.79 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.90 (m, J=13.5, 6.3Hz, 2H), 1.68-1.57 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.19 (m, J=13.0, 6.7Hz, 2H)。

[0188] 步骤4:1-环己基-2-((对-甲苯基氧基)甲基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0190] 在室温下向N-环己基-5-(3-(对甲苯基氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,经柱层析分离纯化得到产物1-环己基-2-((对-甲苯基氧基)甲基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶293.2mg,收率58.6%。m.p.168.6-170.9℃。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.47 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.43 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.31-7.15 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 5.62 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.03 (s, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.41 (s, 4H), 1.23 (s, 2H)。

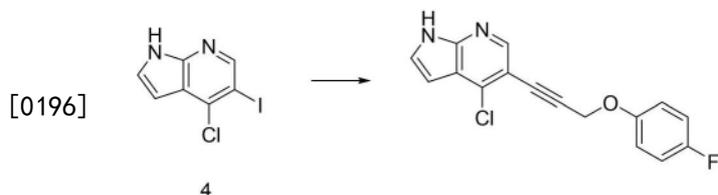
[0191] 实施例12

[0192] 步骤1:1-氟-4-(丙-2-炔-1-基氧基)苯的制备



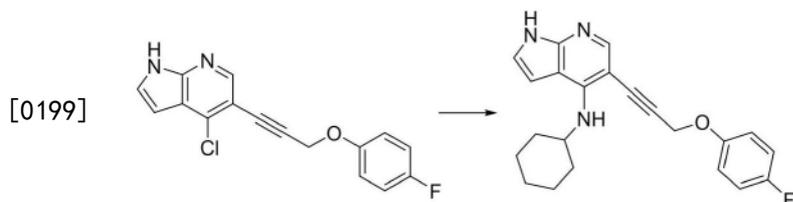
[0194] 将对氟苯酚(10.6mmol), 3-溴丙炔(1.5g, 12.7mmol), K_2CO_3 (5.8g, 42.4mmol) 加入25ml丙酮中, 50℃加热回流5h。反应完成后, 抽滤去除 K_2CO_3 , 并用丙酮多次洗, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=80:1), 经柱层析分离纯化得到产物1-氟-4-(丙-2-炔-1-基氧基)苯1.43g, 收率90.5%。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.06-6.98 (m, 2H), 6.84-6.76 (m, 2H), 4.68 (d, $J=2.9$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J=3.0$ Hz, 1H)。

[0195] 步骤2: 4-氯-5-(3-(4-氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



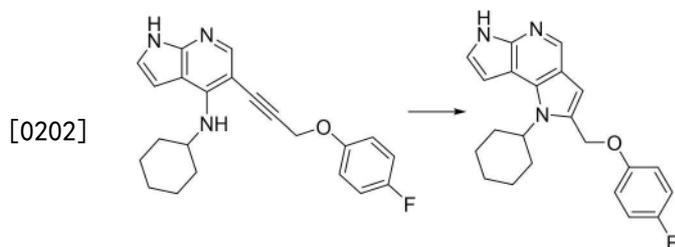
[0197] 将中间体4(1g, 3.6mmol, 参照实施例1中的制备办法), 1-氟-4-(丙-2-炔-1-基氧基)苯4.3mmol, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1), 经柱层析分离纯化得到产物4-氯-5-(3-(4-氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶785.2mg, 收率72.7%。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11.12 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.19 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.89-6.81 (m, 2H), 6.67 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.68 (s, 2H)。

[0198] 步骤3: N-环己基-5-(3-(4-氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0200] 将化合物4-氯-5-(3-(4-氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.6mmol), 环己胺(600 μ l, 5.2mmol), $t-BuONa$ (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg, 0.26mmol), $Pd_2(dba)_3$ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1), 经柱层析分离纯化得到产物N-环己基-5-(3-(4-氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺521.9mg, 收率55.3%。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11.12 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.18 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=9.0, 7.5$ Hz, 2H), 6.80 (dd, $J=7.5, 7.5$ Hz, 3H), 5.42 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.85 (s, 1H), 2.05 (dd, $J=13.5, 6.4$ Hz, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 4H), 1.38 (m, $J=13.1, 6.6$ Hz, 2H)。

[0201] 步骤4:1-环己基-2-((4-氟苯氧基)甲基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0203] 在室温下向N-环己基-5-(3-(4-氟苯氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,经柱层析分离纯化得到产物1-环己基-2-((4-氟苯氧基)甲基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶268.5mg,收率53.7%。m.p.164.1-166.0℃。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.55(s,1H),8.76(s,1H),8.54(s,1H),7.99(d,J=19.8Hz,2H),7.45(s,1H),7.20(s,1H),6.57(s,1H),5.80(s,1H),5.23(s,2H),4.07(s,1H),2.03(s,2H),1.74(s,2H),1.43(s,4H),1.21(s,2H)。

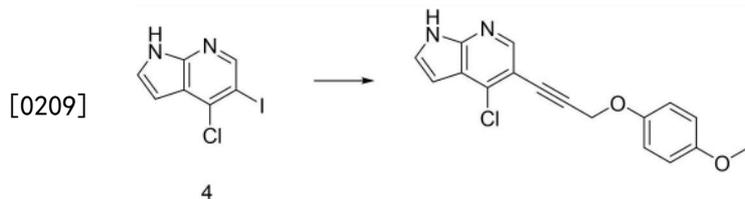
[0204] 实施例13

[0205] 步骤1:1-甲氧基-4-(丙-2-炔-1-基氧基)苯的制备



[0207] 将对氟苯酚(10.6mmol),3-溴丙炔(1.5g,12.7mmol),K₂CO₃(5.8g,42.4mmol)加入25ml丙酮中,50℃加热回流5h。反应完成后,抽滤去除K₂CO₃,并用丙酮多次洗,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=80:1),经柱层析分离纯化得到产物1-甲氧基-4-(丙-2-炔-1-基氧基)苯1.58g,收率92.1%。¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ6.78(s,4H),4.68(d,J=2.9Hz,2H),3.80(s,3H),2.99(t,J=2.9Hz,1H)。

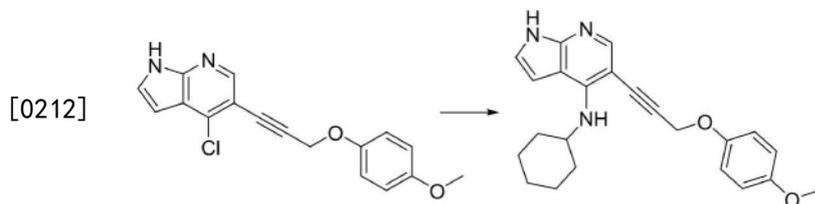
[0208] 步骤2:4-氯-5-(3-(4-甲氧基苯氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



[0210] 将中间体4(1g,3.6mmol,参照实施例1中的制备办法),1-氟-4-(丙-2-炔-1-基氧基)苯4.3mmol),Pd(PPh₃)₂Cl₂(126mg,0.18mmol),CuI(34mg,0.18mmol)和三乙胺1ml加入25ml乙腈中,80℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1),经柱层析分离纯化得到产物4-氯-5-(3-(4-甲氧基苯

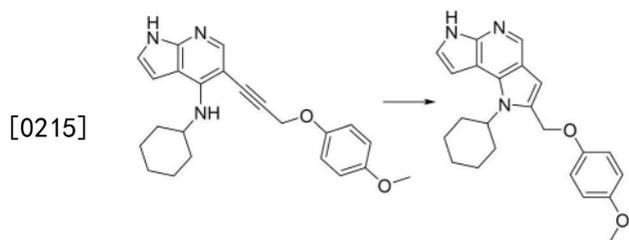
氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶828.9mg, 收率73.8%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ11.12 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.86-6.77 (m, 4H), 6.67 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)。

[0211] 步骤3:N-环己基-5-(3-(4-甲氧基苯氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0213] 将化合物4-氯-5-(3-(4-甲氧基苯氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.6mmol), 环己胺(600ul, 5.2mmol), t-BuONa(750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃(75mg, 0.13mmol)加入20ml二氧六环中, 130°C加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1), 经柱层析分离纯化得到产物N-环己基-5-(3-(4-甲氧基苯氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺560.2mg, 收率57.5%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 11.12 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.18 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.84-6.75 (m, 5H), 5.45 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.05 (dd, J=13.0, 7.0Hz, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 4H), 1.38 (m, J=13.1, 6.5Hz, 2H)。

[0214] 步骤4:1-环己基-2-((4-甲氧基苯氧基)甲基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0216] 在室温下向N-环己基-5-(3-(4-甲氧基苯氧基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg, 5.25mmol)并将混合物在50°C下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 经柱层析分离纯化得到产物1-环己基-2-((4-甲氧基苯氧基)甲基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶253.5mg, 收率50.7%。m.p. 180.2-183.0°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69-7.57 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.10-6.96 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.80 (d, J=3.0Hz, 3H), 1.71 (d, J=12.1Hz, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.34-1.08 (m, 4H), 1.04 (d, J=11.4Hz, 2H)。

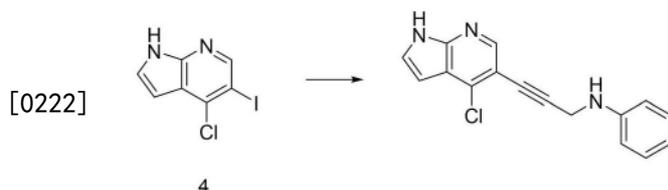
[0217] 实施例14

[0218] 步骤1:N-(丙-2-炔-1-基)苯胺的制备



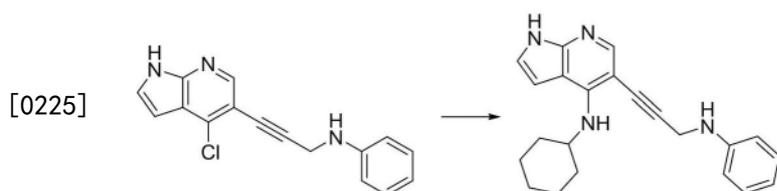
[0220] 将苯胺(10.7mmol), 3-溴丙炔(1.5g, 12.8mmol), K_2CO_3 (5.9g, 42.8mmol) 加入25ml 丙酮中, 50℃加热回流5h。反应完成后, 抽滤去除 K_2CO_3 , 并用丙酮多次洗, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=50:1), 经柱层析分离纯化得到产物N-(丙-2-炔-1-基)苯胺1.13g, 收率78.8%。 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 7.03(t, J=7.4Hz, 2H), 6.71(m, J=7.5, 2.0Hz, 1H), 6.60-6.53(m, 2H), 4.24(s, 1H), 3.80(d, J=2.9Hz, 2H), 2.87(t, J=2.9Hz, 1H)。

[0221] 步骤2:N-(3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙-2-炔-1-基)苯胺的制备



[0223] 将中间体4(1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备), N-(丙-2-炔-1-基)苯胺(4.3mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (126mg, 0.18mmol), CuI(34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml 乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=8:1), 经柱层析分离纯化得到产物N-(3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙-2-炔-1-基)苯胺735.4mg, 收率72.8%。 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 1.12(s, 1H), 8.79(s, 1H), 7.19(d, J=7.5Hz, 1H), 7.08-7.01(m, 2H), 6.75-6.64(m, 2H), 6.63-6.56(m, 2H), 4.29(s, 1H), 3.80(s, 2H)。

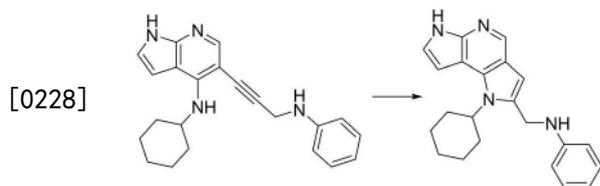
[0224] 步骤3:N-环己基-5-(3-(苯基氨基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0226] 将化合物N-(3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙-2-炔-1-基)苯胺(2.6mmol), 环己胺(600ul, 5.2mmol), t-BuONa(750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg, 0.26mmol), $Pd_2(dba)_3$ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml 二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1)。经柱层析分离纯化得到产物N-环己基-5-(3-(苯基氨基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺499.6mg, 收率55.8%。 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 11.12(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.25(d, J=7.5Hz, 1H), 7.05(t, J=7.5Hz, 2H), 6.83(d, J=7.5Hz, 1H), 6.71(t, J=7.5Hz, 1H), 6.60(d, J=7.5Hz, 2H), 4.39(s, 1H), 4.01(s, 1H), 3.80(s, 2H), 2.42

(s, 1H), 2.01 (dd, J=13.5, 6.3Hz, 2H), 1.79-1.57 (m, 6H), 1.39-1.25 (m, 2H).

[0227] 步骤4:N-((1-环己基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-2-基)甲基)苯胺的制备



[0229] 在室温下向N-环己基-5-(3-(苯基氨基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10ml)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg, 5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=1:1),经柱层析分离纯化得到产物N-((1-环己基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-2-基)甲基)苯胺268.4mg,收率53.6%。m.p. 167.6-171.0℃。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.45 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.16 (d, J=7.9Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.66 (t, J=7.3Hz, 1H), 6.47 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.17 (t, J=6.4Hz, 1H), 5.24 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.21 (d, J=6.3Hz, 2H), 3.88 (d, J=9.8Hz, 1H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.39 (d, J=12.7Hz, 2H), 1.22-1.10 (m, 2H), 1.11-1.00 (m, 2H)。

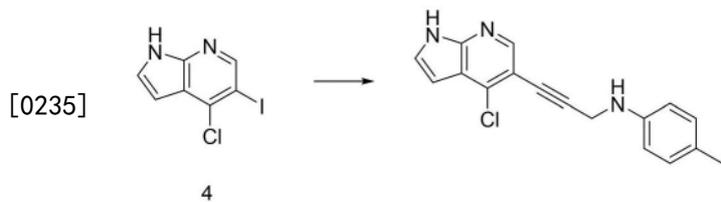
[0230] 实施例15

[0231] 步骤1:N-(丙-2-炔-1-基)苯胺的制备



[0233] 将对甲基苯胺(10.7mmol), 3-溴丙炔(1.5g, 12.8mmol), K₂CO₃(5.9g, 42.8mmol)加入25ml丙酮中, 50℃加热回流5h。反应完成后, 抽滤去除K₂CO₃, 并用丙酮多次洗, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=50:1), 经柱层析分离纯化得到产物N-(丙-2-炔-1-基)苯胺1.12g, 收率73.7%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 6.81-6.75 (m, 2H), 6.56-6.50 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.80 (d, J=2.9Hz, 2H), 2.88 (t, J=3.0Hz, 1H), 2.33 (d, J=1.2Hz, 3H)。

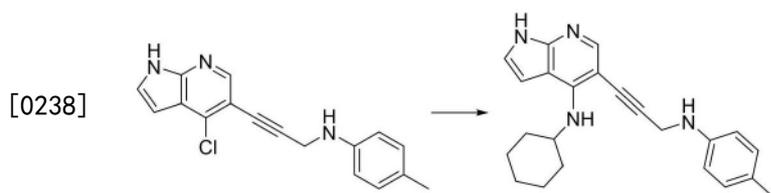
[0234] 步骤2:N-(3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙-2-炔-1-基)-4-甲基苯胺的制备



[0236] 将中间体4(1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备), N-(丙-2-炔-1-基)苯胺(4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂(126mg, 0.18mmol), CuI(34mg, 0.18mmol)和三乙胺1ml加入25ml乙

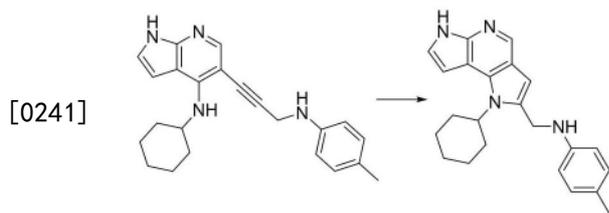
睛中,80℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=8:1),经柱层析分离纯化得到产物N-(3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙-2-炔-1-基)-4-甲基苯胺791.2mg,收率74.5%。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ11.12(s,1H),8.80(s,1H),7.19(d,J=7.5Hz,1H),6.83-6.77(m,2H),6.67(d,J=7.5Hz,1H),6.59-6.52(m,2H),4.24(s,1H),3.80(s,2H),2.33(s,2H),2.33(d,J=2.1Hz,1H)

[0237] 步骤3:N-环己基-5-(3-(对甲苯基氨基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0239] 将化合物N-(3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙-2-炔-1-基)-4-甲基苯胺(2.6mmol),环己胺(600ul,5.2mmol),t-BuONa(750mg,11.4mmol),1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg,0.26mmol),Pd₂(dba)₃(75mg,0.13mmol)加入20ml二氧六环中,130℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1)。经柱层析分离纯化得到产物N-环己基-5-(3-(对甲苯基氨基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺497.5mg,收率53.4%。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ11.12(s,1H),8.60(s,1H),7.25(d,J=7.5Hz,1H),6.82(dd,J=14.5,7.4Hz,3H),6.57(d,J=7.5Hz,2H),4.22(s,1H),4.01(s,1H),3.80(s,2H),2.40(s,1H),2.33(s,3H),2.06-1.97(m,2H),1.80-1.62(m,4H),1.61(dd,J=6.4,1.6Hz,2H),1.32(dd,J=13.5,6.3Hz,2H)。

[0240] 步骤4:N-((1-环己基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-2-基)甲基)-4-甲基苯胺的制备



[0242] 在室温下向N-环己基-5-(3-(对甲苯基氨基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10ml)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=1:1),经柱层析分离纯化得到产物N-((1-环己基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-2-基)甲基)-4-甲基苯胺237.6mg,收率47.6%。m.p.166.6-177.7℃。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.46(s,2H),7.86(s,2H),7.18(s,2H),6.84(dd,J=94.0,7.8Hz,10H),6.46(s,2H),5.96(t,J=6.5Hz,2H),5.16(d,J=8.7Hz,2H),4.18(d,J=6.5Hz,4H),3.86(s,2H),2.21(s,6H),1.91-1.83(m,4H),1.66(s,4H),1.39(d,J=11.8Hz,

4H), 1.19 (d, J=8.6Hz, 4H), 1.01 (d, J=11.9Hz, 4H), 0.88 (s, 1H).

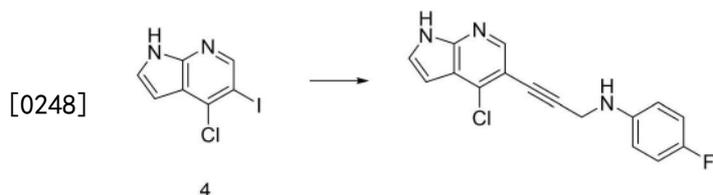
[0243] 实施例16

[0244] 步骤1:4-氟-N-(丙-2-炔-1-基)苯胺的制备



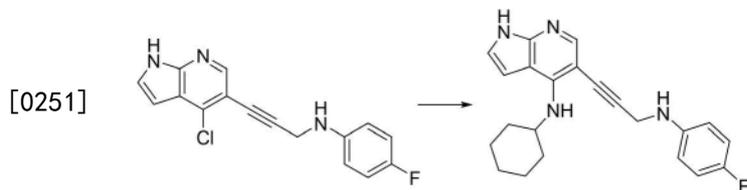
[0246] 将对氟苯胺(10.7mmol), 3-溴丙炔(1.5g, 12.8mmol), K_2CO_3 (5.9g, 42.8mmol) 加入25ml丙酮中, 50℃加热回流5h. 反应完成后, 抽滤去除 K_2CO_3 , 并用丙酮多次洗, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=50:1), 经柱层析分离纯化得到产物4-氟-N-(丙-2-炔-1-基)苯胺1.21g, 收率80.5%。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 6.89-6.81 (m, 2H), 6.59-6.51 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.80 (d, J=2.9Hz, 2H), 2.87 (t, J=2.9Hz, 1H).

[0247] 步骤2:N-(3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙-2-炔-1-基)-4-氟苯胺的制备



[0249] 将中间体4(1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备), 4-氟-N-(丙-2-炔-1-基)苯胺(4.3mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流. 反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=8:1), 经柱层析分离纯化得到产物N-(3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙-2-炔-1-基)-4-氟苯胺837.4mg, 收率77.8%。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11.12 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.91-6.83 (m, 2H), 6.67 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.61-6.53 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.80 (s, 2H).

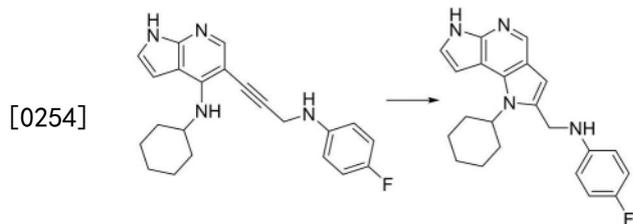
[0250] 步骤3:N-环己基-5-(3-((4-氟苯基)氨基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0252] 将化合物N-(3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙-2-炔-1-基)-4-氟苯胺(2.6mmol), 环己胺(600 μ l, 5.2mmol), $t-BuONa$ (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg, 0.26mmol), $Pd_2(dba)_3$ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流. 反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法

纯化(PE:EA=2:1)。经柱层析分离纯化得到产物N-环己基-5-(3-((4-氟苯基)氨基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺468.7mg,收率49.8%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 11.12 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.87 (dd, J=9.0, 7.5Hz, 2H), 6.78 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.57 (d, J=7.5Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.80 (m, J=13.1, 5.9Hz, 2H), 1.67-1.56 (m, 4H), 1.38 (dd, J=12.9, 7.0Hz, 2H)。

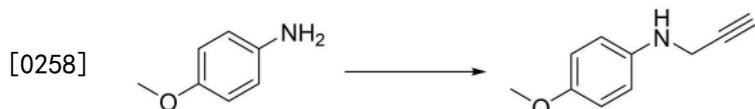
[0253] 步骤4:N-((1-环己基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-2-基)甲基)-4-氟苯胺的制备



[0255] 在室温下向N-环己基-5-(3-((4-氟苯基)氨基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10ml)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg, 5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=1:1),经柱层析分离纯化得到产物N-((1-环己基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-2-基)甲基)-4-氟苯胺225.6mg,收率49.7%。m.p.180.9-183.3℃。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.45 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.18 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.78-6.74 (m, 2H), 6.47 (dd, J=3.7, 1.7Hz, 1H), 6.12 (t, J=6.5Hz, 1H), 5.17 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.20 (d, J=6.5Hz, 2H), 3.87 (d, J=9.0Hz, 1H), 1.89 (d, J=12.5Hz, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.39 (d, J=12.5Hz, 2H), 1.20 (dd, J=24.3, 13.0Hz, 2H), 1.02 (dd, J=12.7, 9.7Hz, 2H)。

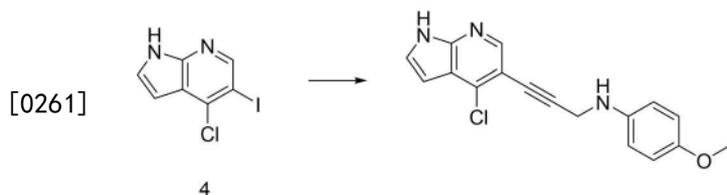
[0256] 实施例17

[0257] 步骤1:4-甲氧基-N-(丙-2-炔-1-基)苯胺的制备



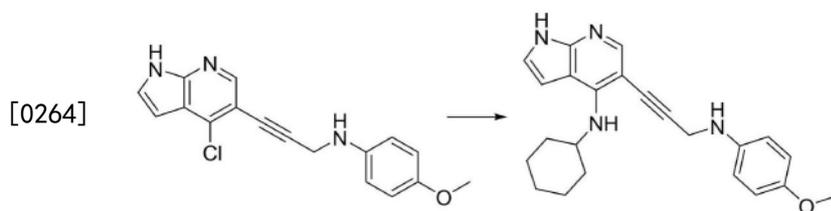
[0259] 将对甲氧基苯胺(10.7mmol), 3-溴丙炔(1.5g, 12.8mmol), K₂CO₃(5.9g, 42.8mmol)加入25ml丙酮中, 50℃加热回流5h。反应完成后,抽滤去除K₂CO₃,并用丙酮多次洗,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=50:1),经柱层析分离纯化得到产物4-甲氧基-N-(丙-2-炔-1-基)苯胺1.26g,收率73.4%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 6.63-6.57 (m, 2H), 6.54-6.47 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.80 (d, J=3.2Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.86 (t, J=3.0Hz, 1H)。

[0260] 步骤2:N-(3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙-2-炔-1-基)-4-甲氧基苯胺的制备



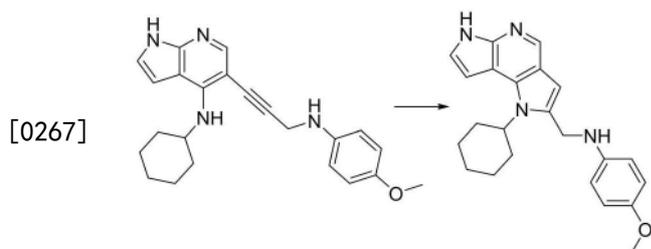
[0262] 将中间体4 (1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备), 4-甲氧基-N-(丙-2-炔-1-基)苯胺 (4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=8:1), 经柱层析分离纯化得到产物N-(3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙-2-炔-1-基)-4-甲氧基苯胺830.7mg, 收率74.2%。¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 11.12 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.18 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.70-6.59 (m, 3H), 6.58-6.51 (m, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.80 (s, 5H)。

[0263] 步骤3:N-环己基-5-(3-((4-甲氧基苯基)氨基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0265] 将化合物N-(3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙-2-炔-1-基)-4-甲氧基苯胺 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), t-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=2:1)。经柱层析分离纯化得到产物N-环己基-5-(3-((4-甲氧基苯基)氨基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺486.2mg, 收率50.5%。¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 11.12 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.20 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.80 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.5Hz, 2H), 6.54 (d, J=7.5Hz, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.80 (s, 5H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 4H), 1.38 (dd, J=12.8, 7.0Hz, 2H)。

[0266] 步骤4:N-((1-环己基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-2-基)甲基)-4-甲氧基苯胺的制备



[0268] 在室温下向N-环己基-5-(3-((4-甲氧基苯基)氨基)丙-1-炔-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺 (1.5mmol) 和THF (10ml) 的混合物中加入t-BuOK (252.3mg, 2.25mmol)。将

反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK (589.1mg, 5.25mmol) 并将混合物在50°C下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=1:1), 经柱层析分离纯化得到产物N-((1-环己基-1,6-二氢吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-2-基)甲基)-4-甲氧基苯胺221.4mg, 收率43.2%。
m.p. 220.3-221.6°C. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.54 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 4H), 7.20 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.82 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 2.05 (s, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.44 (s, 4H), 1.21 (d, J=18.2Hz, 2H). ¹³C NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 159.73, 149.97, 149.15, 147.92, 147.57, 143.15, 136.54, 130.95, 126.35, 122.57, 122.35, 111.98, 104.65, 99.97, 71.00, 42.74, 33.40, 25.13, 24.21.

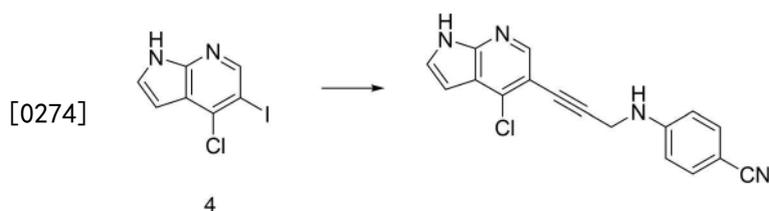
[0269] 实施例18

[0270] 步骤1: 4-(丙-2-炔-1-基氨基)苄胺的制备



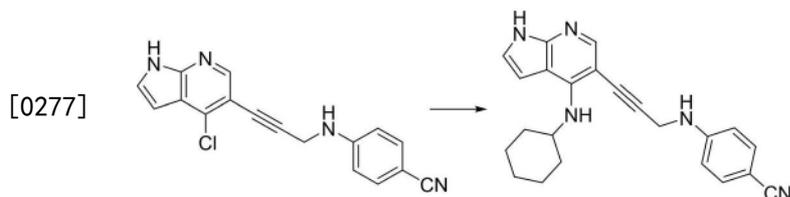
[0272] 将4-氨基苄胺 (10.7mmol), 3-溴丙炔 (1.5g, 12.8mmol), K₂CO₃ (5.9g, 42.8mmol) 加入25ml丙酮中, 50°C加热回流5h。反应完成后, 抽滤去除K₂CO₃, 并用丙酮多次洗, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=50:1), 经柱层析分离纯化得到产物4-(丙-2-炔-1-基氨基)苄胺1.19g, 收率71.7%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.40 (m, 2H), 6.76-6.69 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.80 (d, J=2.9Hz, 2H), 2.87 (t, J=3.0Hz, 1H).

[0273] 步骤2: 4-((3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙-2-炔-1-基)氨基)苄胺的制备



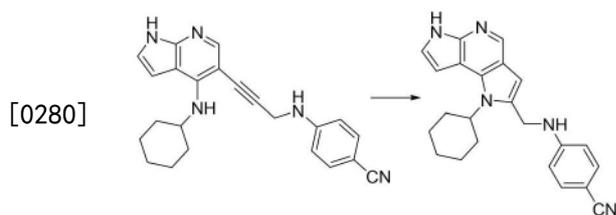
[0275] 将中间体4 (1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备), 4-(丙-2-炔-1-基氨基)苄胺 (4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80°C加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=8:1), 经柱层析分离纯化得到产物4-((3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙-2-炔-1-基)氨基)苄胺767.8mg, 收率69.7%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 11.12 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.79-6.72 (m, 2H), 6.67 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.80 (s, 2H).

[0276] 步骤3: 4-((3-(4-(环己基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙-2-炔-1-基)氨基)苄胺的制备



[0278] 将化合物4-((3-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙-2-炔-1-基)氨基)苄腈(2.6mmol),环己胺(600 μ l,5.2mmol),*t*-BuONa(750mg,11.4mmol),1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg,0.26mmol),Pd₂(dba)₃(75mg,0.13mmol)加入20ml二氧六环中,130℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1)。经柱层析分离纯化得到产物4-((3-(4-(环己基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙-2-炔-1-基)氨基)苄腈466.3mg,收率48.6%。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 11.12(s,1H),8.51(s,1H),7.46(d,J=7.5Hz,2H),7.19(d,J=7.5Hz,1H),6.77(dd,J=11.0,7.5Hz,3H),4.88(s,1H),4.60(s,1H),3.85(s,1H),3.80(s,2H),2.09-2.00(m,2H),1.80(m,J=13.1,5.9Hz,2H),1.67-1.57(m,4H),1.38(dd,J=12.9,6.9Hz,2H)。

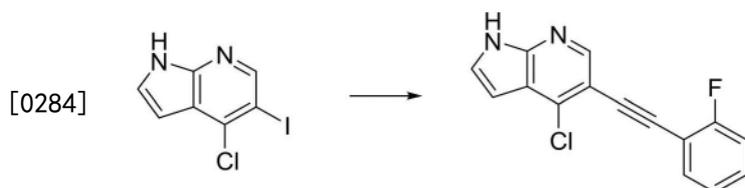
[0279] 步骤4:4-(((1-环己基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-2-基)甲基)氨基)苄腈的制备



[0281] 在室温下向4-((3-(4-(环己基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙-2-炔-1-基)氨基)苄腈(1.5mmol)和THF(10ml)的混合物中加入*t*-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入*t*-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=1:1),经柱层析分离纯化得到产物4-(((1-环己基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-2-基)甲基)氨基)苄腈229.3mg,收率45.7%。m.p.203.6-205.0℃。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 7.96(s,1H),7.26(d,J=8.2Hz,2H),7.21(t,J=2.5Hz,1H),6.60(d,J=8.3Hz,2H),6.55(d,J=3.5Hz,1H),5.91(d,J=7.9Hz,1H),5.52(d,J=8.6Hz,1H),3.24(q,J=9.7Hz,1H),2.06(d,J=9.6Hz,2H),1.99-1.89(m,2H),1.76-1.72(m,2H),1.63(d,J=12.5Hz,2H),1.40(d,J=8.4Hz,3H),1.20(m,J=9.7,8.0,4.1Hz,3H)。

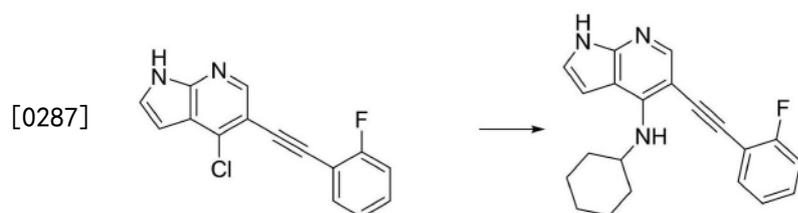
[0282] 实施例19

[0283] 步骤1:4-氯-5-((2-氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



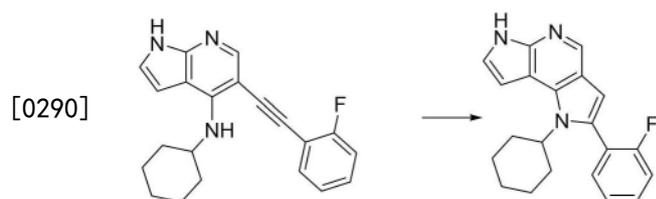
[0285] 将中间体4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 1-乙炔基-2-氟苯 (4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-氯-5-((2-氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 770.8mg, 收率73.6%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.57 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.78 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.80 (m, J=13.1, 6.0Hz, 2H), 1.67-1.57 (m, 4H), 1.43-1.34 (m, 2H)。

[0286] 步骤2:N-环己基-5-((2-氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0288] 将化合物4-氯-5-((2-氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), t-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-((2-氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 706mg, 收率65.4%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.57 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.78 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.80 (m, J=13.1, 6.0Hz, 2H), 1.67-1.57 (m, 4H), 1.43-1.34 (m, 2H)。

[0289] 步骤3:1-环己基-2-(2-氟苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备

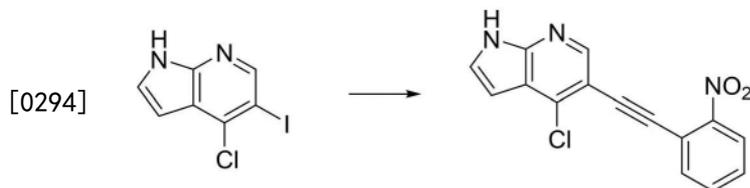


[0291] 在室温下向N-环己基-5-((2-氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺 (1.5mmol) 和THF (10mL) 的混合物中加入t-BuOK (252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK (589.1mg, 5.25mmol) 并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=2:1), 得到相应固体化合物1-环己基-2-(2-氟苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶, 85.0mg, 收率28.2%。m.p. 223.4-225.7℃。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.73 (d, J=2.3Hz, 2H), 6.59 (dd, J=3.7, 1.9Hz, 1H), 6.55 (t, J=2.3Hz, 1H), 5.73 (d, J=8.7Hz, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.77 (s, 2H), 1.70-1.49 (m, 2H),

1.45 (s, 2H), 1.34 (d, J=47.5Hz, 2H).

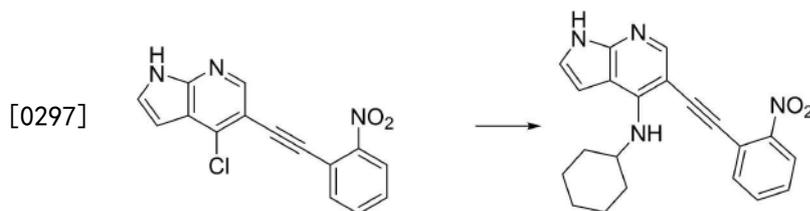
[0292] 实施例20

[0293] 步骤1:4-氯-5-((2-硝基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



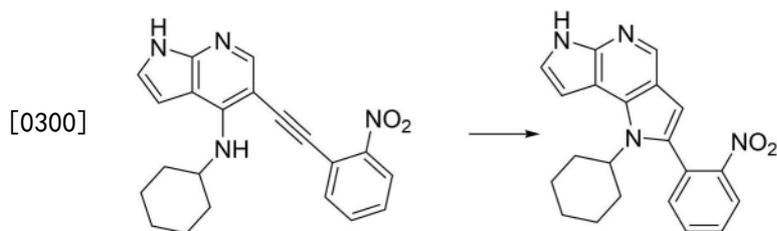
[0295] 将中间体4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 1-硝基-2-氟苯 (4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80°C加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-氯-5-((2-硝基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 749.7mg, 收率72.4%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.73 (s, 1H), 7.86 (t, J=3.7Hz, 2H), 7.80 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.63 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.80 (m, J=13.1, 6.0Hz, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.61 (dd, J=6.4, 1.7Hz, 2H), 1.35 (dd, J=13.0, 7.0Hz, 2H).

[0296] 步骤2:N-环己基-5-((2-硝基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0298] 将化合物4-氯-5-((2-硝基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), t-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130°C加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-((2-硝基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 326.2mg, 收率37.3%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.76 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.80 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.63 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.3Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.80 (m, J=13.1, 6.0Hz, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.61 (dd, J=6.4, 1.7Hz, 2H), 1.36 (dd, J=13.0, 7.0Hz, 2H).

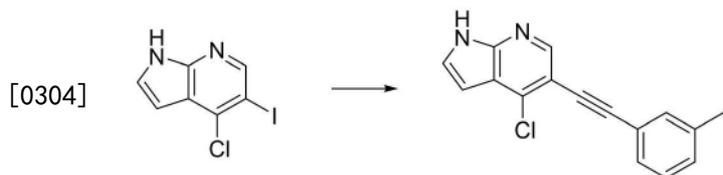
[0299] 步骤3:1-环己基-2-(2-硝基苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0301] 在室温下向N-环己基-5-((2-硝基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-(2-硝基苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,59.9mg,收率19.1%。m.p.233.6-236.0℃。¹H NMR(300MHz, Chloroform-d) δ9.30(s,1H),8.06(s,1H),7.80(t,J=7.1Hz,2H),7.63(t,J=7.4Hz,1H),7.51(t,J=7.5Hz,1H),7.35(d,J=7.3Hz,1H),6.99-6.91(m,2H),4.32(s,1H),2.60-2.50(m,2H),2.06(m,J=12.9,6.9Hz,2H),1.88-1.71(m,3H),1.55-1.35(m,3H)。

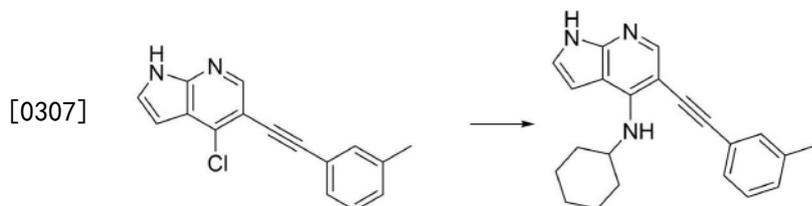
[0302] 实施例21

[0303] 步骤1:4-氯-5-(间甲苯基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



[0305] 将中间体4a(1g,3.6mmol,参照实施例1的制备方法),1-乙炔基-3-甲基苯(4.3mmol),Pd(PPh₃)₂Cl₂(126mg,0.18mmol),CuI(34mg,0.18mmol)和三乙胺1ml加入25ml乙腈中,80℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1),得到相应固体化合物4-氯-5-(间甲苯基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,738.8mg,收率68.4%。¹H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ8.64(s,1H),7.87(s,1H),7.55(t,J=7.5Hz,1H),7.47(s,1H),7.25(dd,J=16.7,7.5Hz,2H),7.13(d,J=7.5Hz,1H),6.83(d,J=7.5Hz,1H),3.95(s,1H),3.15(s,1H),2.57(s,3H),2.09-1.99(m,2H),1.78(m,J=13.1,5.9Hz,2H),1.71-1.57(m,4H),1.37(dd,J=12.9,6.9Hz,2H)。

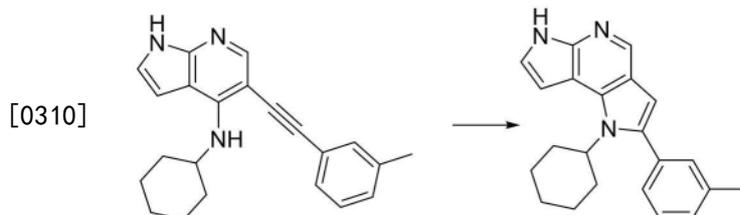
[0306] 步骤2:N-环己基-5-(间甲苯基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0308] 将化合物-氯-5-(间甲苯基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,(2.6mmol),环己胺(600ul,5.2mmol),t-BuONa(750mg,11.4mmol),1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg,0.26mmol),Pd₂(dba)₃(75mg,0.13mmol)加入20ml二氧六环中,130℃加热回流。反应

完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1),得到相应固体化合物N-环己基-5-(间甲苯基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺,323.3mg,收率29.9%。¹H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ8.64(s,1H),7.87(s,1H),7.55(t,J=7.5Hz,1H),7.47(s,1H),7.25(dd,J=16.7,7.5Hz,2H),7.13(d,J=7.5Hz,1H),6.83(d,J=7.5Hz,1H),3.95(s,1H),3.15(s,1H),2.57(s,3H),2.09-1.99(m,2H),1.78(m,J=13.1,5.9Hz,2H),1.71-1.57(m,4H),1.37(dd,J=12.9,6.9Hz,2H)。

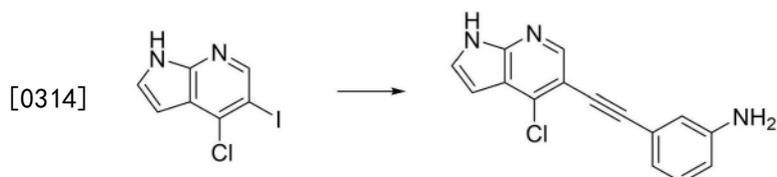
[0309] 步骤3:1-环己基-2-(间甲苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0311] 在室温下向N-环己基-5-(间甲苯基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-(间甲苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,59.9mg,收率19.1%。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.53(s,1H),8.02(s,1H),7.45-7.27(m,3H),7.21(q,J=4.9,3.9Hz,2H),6.58(dd,J=3.5,1.7Hz,1H),5.67(d,J=8.6Hz,1H),2.16-1.98(m,2H),1.85-1.69(m,2H),1.44(t,J=9.3Hz,4H)。

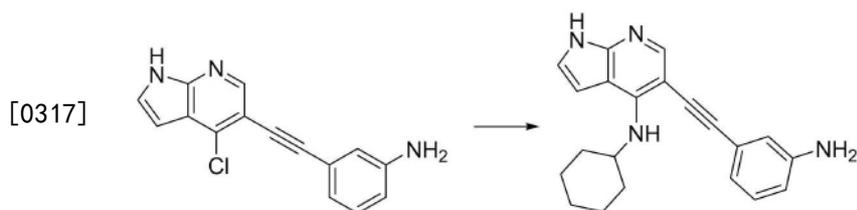
[0312] 实施例22

[0313] 步骤1:3-((4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯胺的制备



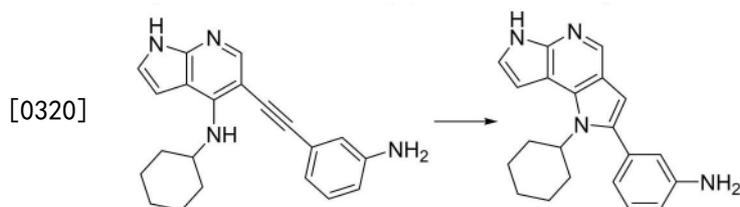
[0315] 将中间体4a(1g,3.6mmol,参照实施例1的制备方法),3-乙炔基苯胺(4.3mmol),Pd(PPh₃)₂Cl₂(126mg,0.18mmol),CuI(34mg,0.18mmol)和三乙胺1ml加入25ml乙腈中,80℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1),得到相应固体化合物3-((4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯胺,729.0mg,收率67.6%。¹H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ8.60(s,1H),7.85(s,1H),7.20(d,J=7.5Hz,1H),7.03(t,J=7.4Hz,1H),6.92(d,J=7.5Hz,1H),6.83-6.75(m,2H),6.64(d,J=7.4Hz,1H),4.33(s,1H),4.12(d,J=2.9Hz,3H),2.08-1.99(m,2H),1.80-1.66(m,2H),1.66-1.56(m,4H),1.28(dd,J=12.8,7.0Hz,2H)。

[0316] 步骤2:5-((3-氨基苯基)乙炔基)-N-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0318] 将化合物-3-((4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯胺, (2.6mmol), 环己胺(600ul, 5.2mmol), t-BuONa(750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃(75mg, 0.13mmol)加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物5-((3-氨基苯基)乙炔基)-N-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 357.8mg, 收率33.1%。¹HNMR(300MHz, Chloroform-d) δ8.60(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.21(d, J=7.5Hz, 1H), 7.03(t, J=7.5Hz, 1H), 6.92(d, J=7.5Hz, 1H), 6.82-6.75(m, 2H), 6.63(d, J=7.5Hz, 1H), 4.79(s, 1H), 4.11(s, 2H), 3.91(s, 1H), 1.92-1.82(m, 2H), 1.78-1.69(m, 2H), 1.61(dd, J=6.5, 1.6Hz, 2H), 1.38(m, J=13.2, 6.8Hz, 2H), 1.24(dd, J=12.8, 6.9Hz, 2H)。

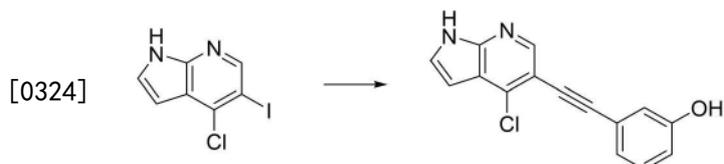
[0319] 步骤3:3-(1-环己基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-2-基)苯胺的制备



[0321] 在室温下向5-((3-氨基苯基)乙炔基)-N-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg, 5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1), 得到相应固体化合物3-(1-环己基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-2-基)苯胺, 84.1mg, 收率23.6%。m.p. 231.8-236.3℃。¹H NMR(300MHz, Chloroform-d) δ8.02(s, 1H), 7.21(d, J=17.7Hz, 3H), 7.02(s, 1H), 6.59(d, J=8.0Hz, 2H), 6.45(s, 1H), 5.51(d, J=8.2Hz, 1H), 3.91(s, 1H), 3.64(s, 1H), 2.10(d, J=11.4Hz, 2H), 1.74(s, 2H), 1.34(s, 2H), 1.17(s, 2H), -0.08(s, 3H)。

[0322] 实施例23

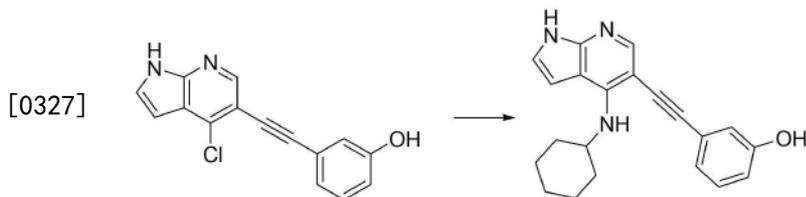
[0323] 步骤1:3-((4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯酚的制备



[0325] 将中间体4a(1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 3-乙炔基苯酚(4.3mmol), Pd

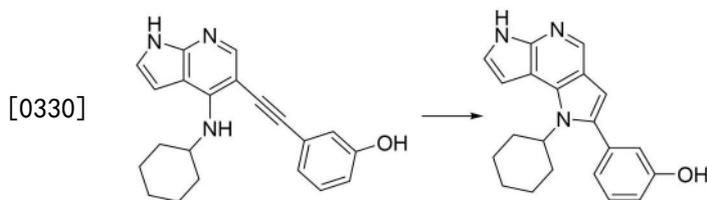
(PPh_3)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物3-((4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯酚, 729.8mg, 收率67.6%。¹HNMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.66 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.25 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.82 (dd, J=16.7, 7.5Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.68 (dd, J=13.4, 6.2Hz, 2H), 1.61 (dd, J=6.4, 1.6Hz, 2H), 1.34 (dd, J=12.9, 6.9Hz, 2H)。

[0326] 步骤2: 3-((4-(环己基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯酚的制备



[0328] 将化合物3-((4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯酚 (2.6mmol), 环己胺 (600 μ l, 5.2mmol), t-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物3-((4-(环己基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯酚, 353.7mg, 收率32.7%。¹HNMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.64 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.26-7.16 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.81 (dd, J=11.8, 7.4Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.79 (m, J=13.1, 5.9Hz, 2H), 1.70-1.57 (m, 4H), 1.37 (dd, J=12.9, 6.9Hz, 2H)。

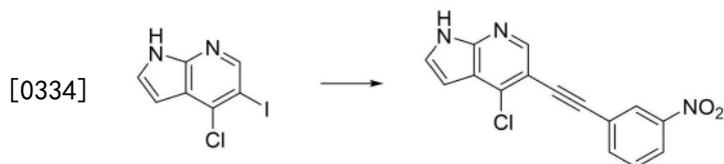
[0329] 步骤3: 3-(1-环己基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-2-基)苯酚的制备



[0331] 在室温下向3-((4-(环己基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯酚 (1.5mmol) 和THF (10mL) 的混合物中加入t-BuOK (252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK (589.1mg, 5.25mmol) 并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=2:1), 得到相应固体化合物3-(1-环己基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-2-基)苯酚, 51.6mg, 收率16.6%。m. p. 201.0-203.6℃。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 7.99 (s, 1H), 7.09 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.51 (d, J=3.6Hz, 1H), 5.61 (d, J=8.2Hz, 1H), 3.97 (d, J=10.8Hz, 2H), 2.17 (d, J=11.9Hz, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.39 (s, 2H)。

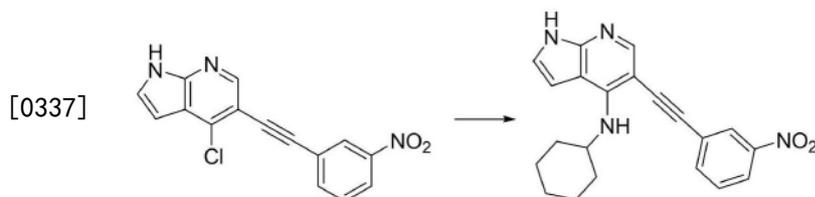
[0332] 实施例24

[0333] 步骤1:4-氯-5-((3-硝基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



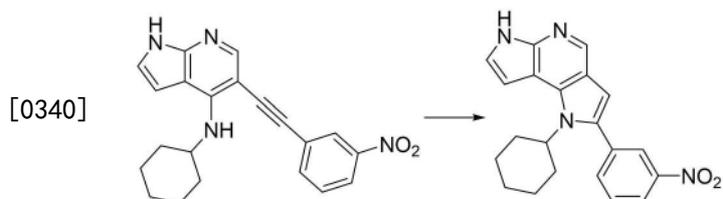
[0335] 将中间体4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 3-乙炔基硝基苯 (4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-氯-5-((3-硝基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 777.5mg, 收率72.0%。¹HNMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.48 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.88 (m, J=13.1, 6.1Hz, 2H), 1.70 (dd, J=13.5, 6.4Hz, 2H), 1.61 (dd, J=6.4, 1.5Hz, 2H), 1.41-1.32 (m, 2H)。

[0336] 步骤2:N-环己基-5-((3-硝基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0338] 将化合物4-氯-5-((3-硝基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), t-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-((3-硝基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 340.5mg, 收率31.5%。¹HNMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.63 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.90-7.83 (m, 2H), 7.49 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.84 (m, J=13.1, 6.0Hz, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.61 (dd, J=6.4, 1.6Hz, 2H), 1.36 (dd, J=13.0, 7.0Hz, 2H)。

[0339] 步骤3:1-环己基-2-(3-硝基苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备

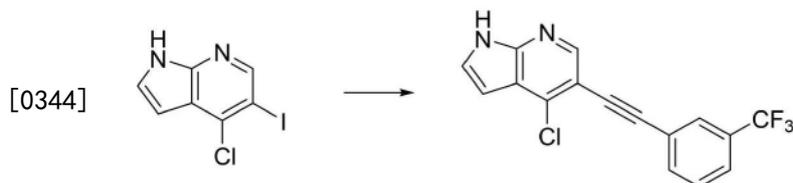


[0341] 在室温下向N-环己基-5-((3-硝基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺 (1.5mmol) 和THF (10mL) 的混合物中加入t-BuOK (252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温

下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK (589.1mg, 5.25mmol) 并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-(3-硝基苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,70.4mg,收率20.1%。m.p.>250.0℃。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ9.32 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.79 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.95 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 2.32 (m, J=13.0, 7.0Hz, 2H), 2.09 (m, J=13.0, 6.9Hz, 2H), 1.78 (m, J=30.2, 12.5, 6.9Hz, 3H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.44-1.31 (m, 2H)。

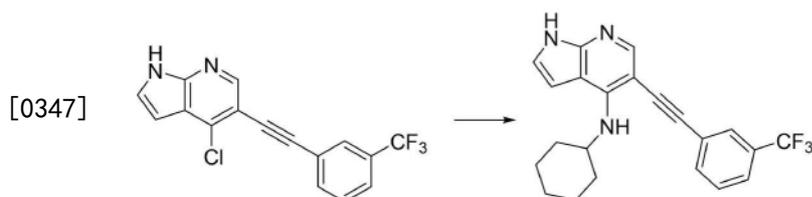
[0342] 实施例25

[0343] 步骤1:4-氯-5-((4-(三氟甲基)苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



[0345] 将中间体4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 1-乙炔基-3-(三氟甲基)苯(4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1),得到相应固体化合物4-氯-5-((4-(三氟甲基)苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,769.1mg,收率71.2%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.85 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.51 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.5Hz, 1H)

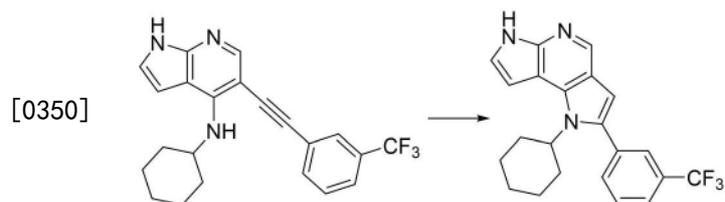
[0346] 步骤2:N-环己基-5-((4-(三氟甲基)苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0348] 将化合物4-氯-5-((4-(三氟甲基)苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.6mmol), 环己胺(600ul, 5.2mmol), t-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1),得到相应固体化合物N-环己基-5-((4-(三氟甲基)苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺,365.8mg,收率33.9%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.59 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59-7.49 (m, 4H), 7.21 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.79 (m, J=13.1, 5.9Hz, 2H), 1.69-1.57 (m, 4H),

1.40-1.31 (m, 2H) .

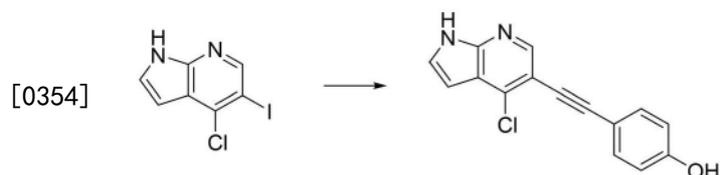
[0349] 步骤3:1-环己基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0351] 在室温下向N-环己基-5-((4-(三氟甲基)苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,67.4mg,收率22.1%。m.p.243.0-245.3℃。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.57(s,1H),8.08(s,1H),7.80(d,J=2.0Hz,5H),7.24(dd,J=3.6,2.4Hz,1H),6.61(dd,J=3.6,1.9Hz,1H),5.84(d,J=8.6Hz,1H),2.05(d,J=15.6Hz,3H),1.80(s,3H),1.49(d,J=7.7Hz,4H)。

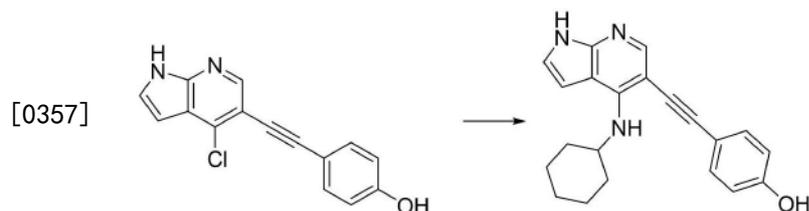
[0352] 实施例26

[0353] 步骤1:4-((4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯酚的制备



[0355] 将中间体4a(1g,3.6mmol,参照实施例1的制备方法),4-乙炔基苯酚(4.3mmol),Pd(PPh₃)₂Cl₂(126mg,0.18mmol),CuI(34mg,0.18mmol)和三乙胺1ml加入25ml乙腈中,80℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1),得到相应固体化合物4-((4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯酚,777.5mg,收率72.0%。¹HNMR(300MHz,Chloroform-d) δ8.61(s,1H),8.41(s,1H),8.18(d,J=7.5Hz,1H),7.91-7.82(m,2H),7.48(t,J=7.5Hz,1H),7.23(d,J=7.3Hz,1H),6.84(d,J=7.5Hz,1H),3.91(s,1H),3.43(s,1H),2.12-2.03(m,2H),1.88(m,J=13.1,6.1Hz,2H),1.70(dd,J=13.5,6.4Hz,2H),1.61(dd,J=6.4,1.5Hz,2H),1.41-1.32(m,2H)。

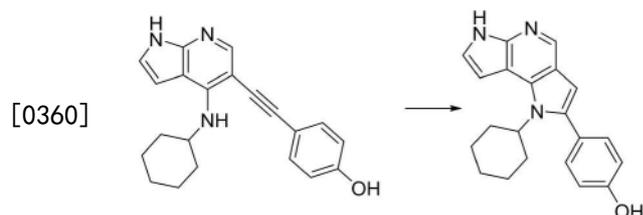
[0356] 步骤2:N-环己基-5-((3-硝基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0358] 将化合物4-((4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯酚(2.6mmol),环己

胺 (600 μ l, 5.2mmol), t-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-((3-硝基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 340.5mg, 收率31.5%。¹HNMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.63 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.90-7.83 (m, 2H), 7.49 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.84 (m, J=13.1, 6.0Hz, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.61 (dd, J=6.4, 1.6Hz, 2H), 1.36 (dd, J=13.0, 7.0Hz, 2H)。

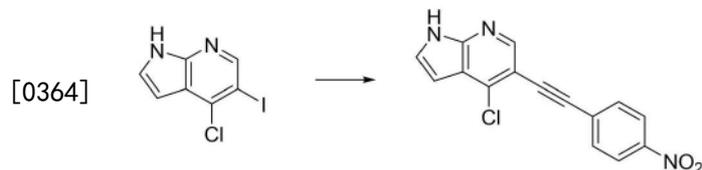
[0359] 步骤3:1-环己基-2-(3-硝基苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0361] 在室温下向N-环己基-5-((3-硝基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺 (1.5mmol) 和THF (10mL) 的混合物中加入t-BuOK (252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK (589.1mg, 5.25mmol) 并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=2:1), 得到相应固体化合物1-环己基-2-(3-硝基苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶, 84.7mg, 收率23.9%。m.p. 203.6-205.0℃。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.50 (d, J=2.4Hz, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.21 (dd, J=3.6, 2.4Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 5.62 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.64 (d, J=12.6Hz, 1H), 1.44 (s, 4H)。

[0362] 实施例27

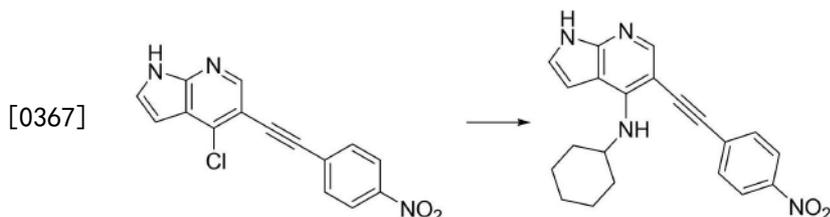
[0363] 步骤1:4-氯-5-((4-硝基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



[0365] 将中间体4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 4-乙炔基硝基苯 (4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-氯-5-((4-硝基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 796.1mg, 收率71.2%。¹HNMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.86 (s, 1H), 8.28-8.22

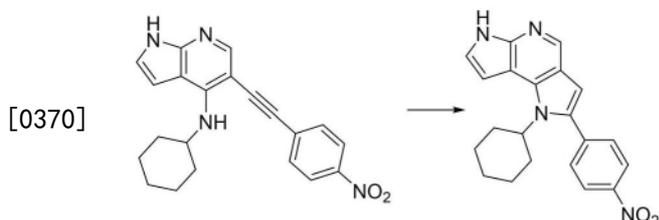
(m, 2H), 7.82 (dd, J=5.4, 2.1Hz, 3H), 7.20 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.5Hz, 1H).

[0366] 步骤2: N-环己基-5-((4-硝基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0368] 将化合物4-氯-5-((4-硝基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), t-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-((4-硝基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 316.9mg, 收率29.3%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.65 (s, 1H), 8.25 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.88-7.79 (m, 3H), 7.25 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.79 (m, J=13.0, 5.8Hz, 2H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.61 (dd, J=6.4, 1.7Hz, 2H), 1.35 (dd, J=12.9, 7.0Hz, 2H).

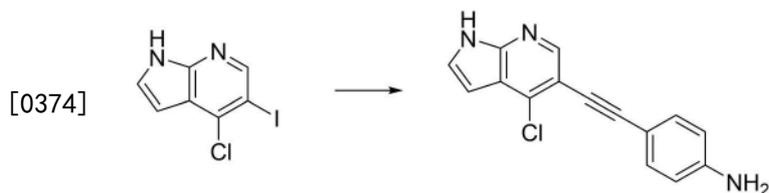
[0369] 步骤3: 1-环己基-2-(4-硝基苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0371] 在室温下向N-环己基-5-((4-硝基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺 (1.5mmol) 和THF (10mL) 的混合物中加入t-BuOK (252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK (589.1mg, 5.25mmol) 并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=2:1), 得到相应固体化合物1-环己基-2-(4-硝基苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶, 79.6mg, 收率24.5%。m.p. 219.9-222.2℃。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 9.33 (s, 1H), 8.18 (d, J=7.5Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.66 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.35 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 2.28 (m, J=13.0, 7.0Hz, 2H), 2.07 (m, J=13.3, 6.9Hz, 2H), 1.86-1.69 (m, 3H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.43-1.31 (m, 2H).

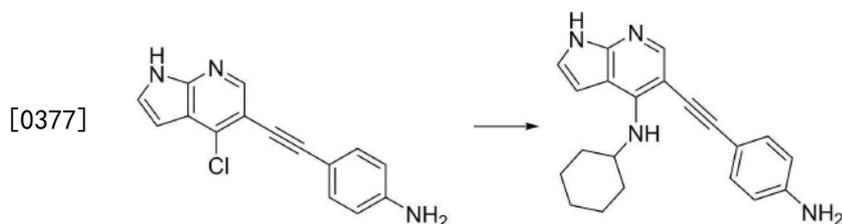
[0372] 实施例28

[0373] 步骤1: 4-((4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯胺的制备



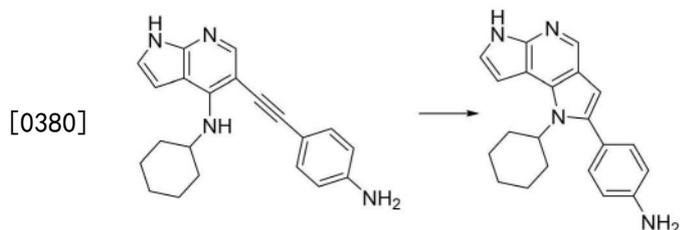
[0375] 将中间体4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 4-乙炔基苯胺 (4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-((4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯胺, 745.2mg, 收率69.0%。¹HNMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.83 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.63-6.57 (m, 2H), 4.52 (s, 2H)。

[0376] 步骤2: 5-((4-氨基苯基)乙炔基)-N-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0378] 将化合物4-((4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)苯胺 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), t-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物5-((4-氨基苯基)乙炔基)-N-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 334.9mg, 收率31.0%。¹HNMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.59 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.40 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.20 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.80 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.59 (d, J=7.5Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.72 (dd, J=12.9, 6.9Hz, 2H), 1.66-1.56 (m, 4H), 1.28 (m, J=13.2, 6.6Hz, 2H)。

[0379] 步骤3: 4-(1-环己基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-2-基)苯胺的制备

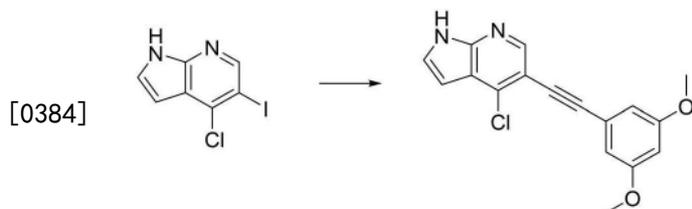


[0381] 在室温下向5-((4-氨基苯基)乙炔基)-N-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺 (1.5mmol) 和THF (10mL) 的混合物中加入t-BuOK (252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK (589.1mg, 5.25mmol) 并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×

100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=2:1), 得到相应固体化合物4-(1-环己基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-2-基) 苯胺, 77.3mg, 收率20.6%。m.p. 200.9-203.7°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.23 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.20 (q, J=2.0Hz, 2H), 6.63-6.56 (m, 2H), 6.55 (dd, J=3.6, 1.9Hz, 1H), 5.50 (d, J=7.0Hz, 3H), 2.13-1.95 (m, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.57 (dd, J=40.4, 12.1Hz, 2H), 1.43 (d, J=9.1Hz, 2H), 1.31 (d, J=21.4Hz, 2H)。

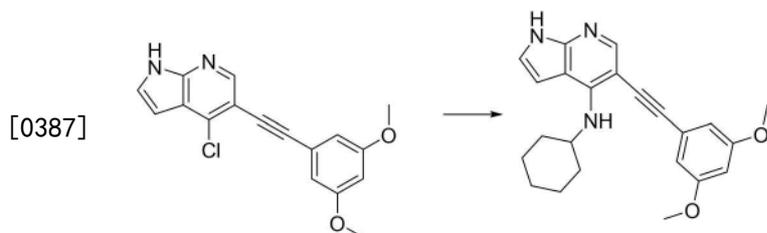
[0382] 实施例29

[0383] 步骤1: 4-氯-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



[0385] 将中间体4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 1-乙炔基-3,5-二甲氧基苯 (4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80°C加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-氯-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 790mg, 收率82.5%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.86 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.0Hz, 2H), 6.68 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.38 (t, J=2.0Hz, 1H), 3.81 (s, 6H)。

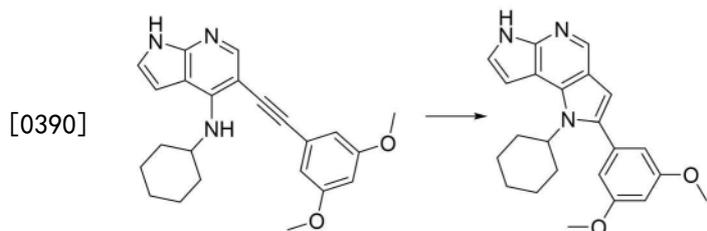
[0386] 步骤2: N-环己基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0388] 将化合物4-氯-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), t-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130°C加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 380.6mg, 收率35.2%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.63 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.40 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.24 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.59 (d, J=7.5Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.80 (m, J=13.4, 6.3Hz, 2H), 1.71-1.57 (m, 4H), 1.37 (dd, J=13.6, 6.4Hz, 2H)。

[0389] 步骤3: 1-环己基-2-(3,5-二甲氧基苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡

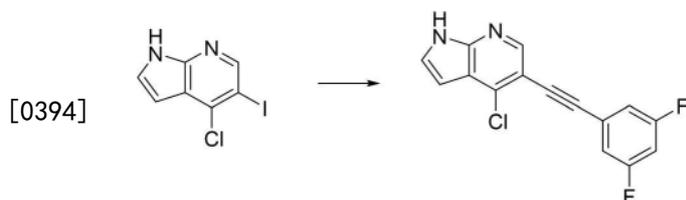
吡啶的制备



[0391] 在室温下向N-环己基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-(3,5-二甲氧基苯基)-1,6-二氢吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶61.8mg,收率19.1%。m.p.223.6-226.5℃。¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆)δ11.58(s,1H),8.04(s,1H),7.64(m,J=7.6,1.8Hz,1H),7.48-7.36(m,2H),7.32-7.22(m,2H),6.60(dd,J=3.7,1.9Hz,1H),5.71(d,J=8.6Hz,1H),4.13(d,J=9.4Hz,1H),2.09(d,J=11.0Hz,2H),1.75(s,2H),1.58(dd,J=42.5,12.1Hz,2H),1.40(s,2H),1.31(d,J=29.6Hz,2H)。

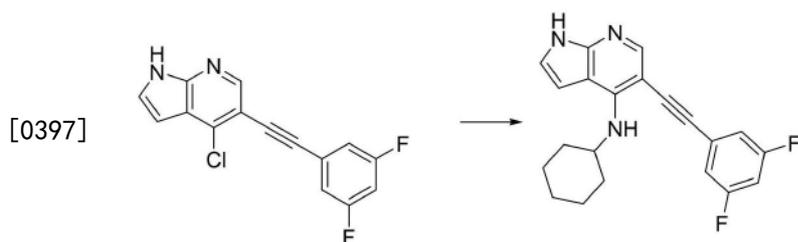
[0392] 实施例30

[0393] 步骤1:4-氯-5-((3,5-二氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



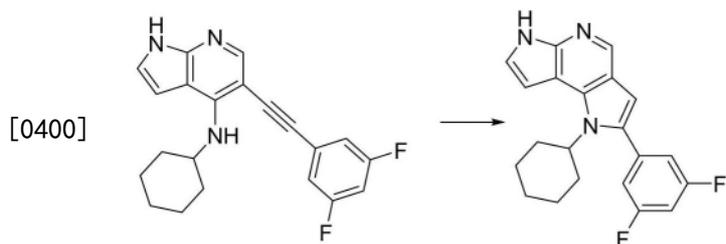
[0395] 将中间体4a(1g,3.6mmol,参照实施例1的制备方法),1-乙炔基-3,5-二氟苯(4.3mmol),Pd(PPh₃)₂Cl₂(126mg,0.18mmol),CuI(34mg,0.18mmol)和三乙胺1ml加入25ml乙腈中,80℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1),得到相应固体化合物4-氯-5-((3,5-二氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,797mg,收率73.8%。¹HNMR(300MHz,Chloroform-d)δ8.85(s,1H),7.82(s,1H),7.19(d,J=7.5Hz,1H),7.02(m,J=9.3,2.2,1.2Hz,2H),6.84(m,J=9.0,2.0Hz,1H),6.68(d,J=7.5Hz,1H)。

[0396] 步骤2:N-环己基-5-((3,5-二氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0398] 将化合物4-氯-5-((3,5-二氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.6mmol), 环己胺(600ul, 5.2mmol), t-BuONa(750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃(75mg, 0.13mmol)加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-((3,5-二氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 331.2mg, 收率30.7%。¹HNMR(300MHz, Chloroform-d) δ8.64(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.24(d, J=7.5Hz, 1H), 6.82(d, J=15.0Hz, 3H), 6.44(s, 1H), 3.95(s, 1H), 3.81(s, 6H), 3.18(s, 1H), 2.09-1.99(m, 2H), 1.83-1.49(m, 8H)。

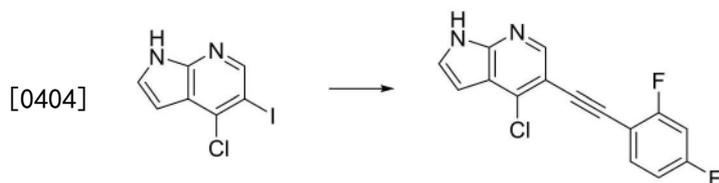
[0399] 步骤3:1-环己基-2-(3,5-二氟苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0401] 在室温下向N-环己基-5-((3,5-二氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg, 5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1), 得到相应固体化合物1-环己基-2-(3,5-二氟苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶, 79.2mg, 收率24.5%。m.p. 226.6-229.5℃。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.57(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.34(m, J=9.7, 7.1, 2.3Hz, 4H), 7.23(dd, J=3.5, 2.3Hz, 1H), 6.59(dd, J=3.6, 1.8Hz, 1H), 5.81(d, J=8.6Hz, 1H), 2.05(t, J=10.2Hz, 3H), 1.86-1.69(m, 3H), 1.48(m, J=11.3, 10.8Hz, 6H)。

[0402] 实施例31

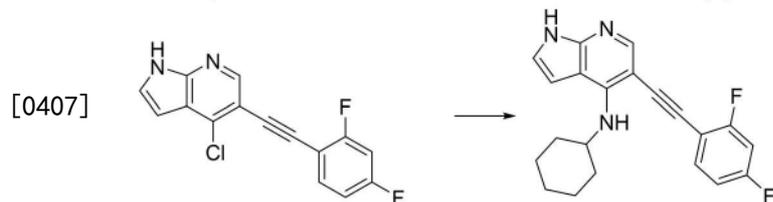
[0403] 步骤1:4-氯-5-((2,4-二氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



[0405] 将中间体4a(1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 1-乙炔基-2-氟苯(4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂(126mg, 0.18mmol), CuI(34mg, 0.18mmol)和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-氯-5-((2,4-二氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 701mg, 收率64.9%。¹HNMR(300MHz, Chloroform-d) δ8.86(s, 1H), 7.80

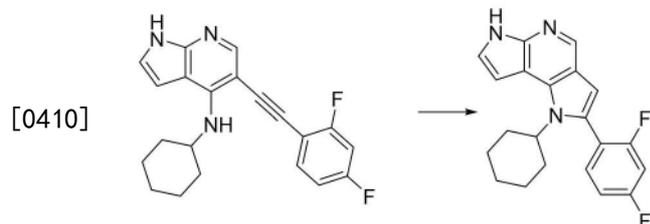
(s, 1H), 7.58 (m, J=7.5, 5.7Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.88-6.78 (m, 2H), 6.68 (d, J=7.5Hz, 1H).

[0406] 步骤2:N-环己基-5-((2,4-二氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0408] 将化合物4-氯-5-((2,4-二氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.6mmol), 环己胺(600ul, 5.2mmol), t-BuONa(750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃(75mg, 0.13mmol)加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-((2,4-二氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 364.2mg, 收率33.7%。¹HNMR(300MHz, Chloroform-d) δ8.63 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.23 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.87-6.79 (m, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 2.04 (dd, J=13.0, 7.0Hz, 2H), 1.81 (dd, J=13.4, 6.3Hz, 2H), 1.70-1.57 (m, 4H), 1.38 (m, J=13.0, 6.5Hz, 2H).

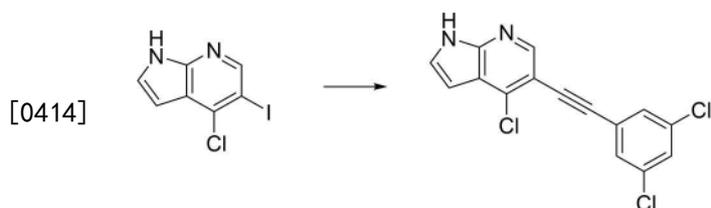
[0409] 步骤3:1-环己基-2-(2,4-二氟苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0411] 在室温下向N-环己基-5-((2,4-二氟苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg, 5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1), 得到相应固体化合物1-环己基-2-(2,4-二氟苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶, 59.9mg, 收率19.7%。m.p.230.6-233.9℃。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.57 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (m, J=8.6, 6.5Hz, 1H), 7.48 (m, J=9.7, 2.6Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.60 (dd, J=3.7, 1.9Hz, 1H), 5.70 (d, J=8.6Hz, 1H), 1.77 (d, J=12.6Hz, 2H), 1.75-1.50 (m, 2H), 1.46 (d, J=12.9Hz, 2H), 1.41 (s, 2H), 1.38-1.18 (m, 2H).

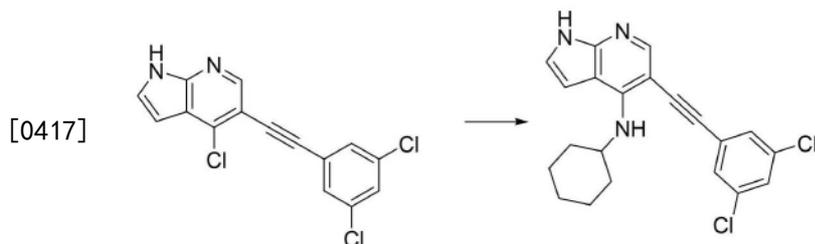
[0412] 实施例32

[0413] 步骤1:4-氯-5-((3,5-二氯苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



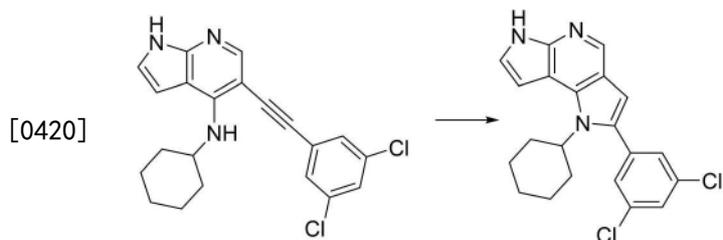
[0415] 将中间体4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 1-乙炔基-2-氟苯 (4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-氯-5-((3,5-二氯苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶706mg, 收率65.4%。¹HNMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.85 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.41 (d, J=2.0Hz, 2H), 7.33 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.5Hz, 1H)。

[0416] 步骤2:N-环己基-5-((3,5-二氯苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0418] 将化合物4-氯-5-((3,5-二氯苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), t-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-((3,5-二氯苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 329.5mg, 收率30.5%。¹HNMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.63 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.82 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.04 (dd, J=13.5, 6.4Hz, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 4H), 1.39 (m, J=13.1, 6.5Hz, 2H)。

[0419] 步骤3:1-环己基-2-(3,5-二氯苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备

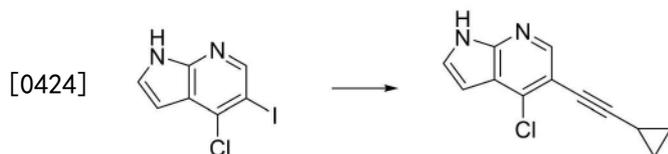


[0421] 在室温下向N-环己基-5-((3,5-二氯苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺

(1.5mmol) 和THF (10mL) 的混合物中加入t-BuOK (252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK (589.1mg, 5.25mmol) 并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=2:1), 得到相应固体化合物1-环己基-2-(3,5-二氯苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b' , 3'-d']吡啶, 59.5mg, 收率19.7%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ9.32 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 2.29 (m, J=12.8, 6.9Hz, 2H), 2.06 (m, J=13.2, 6.9Hz, 2H), 1.86-1.69 (m, 3H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 2H)。

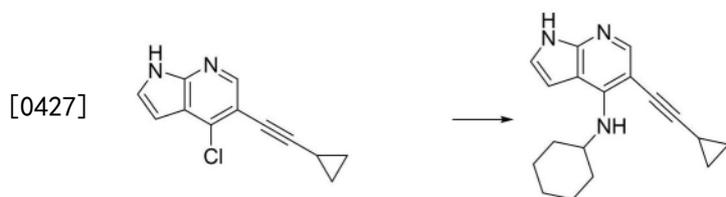
[0422] 实施例33

[0423] 步骤1: 4-氯-5-(环丙基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



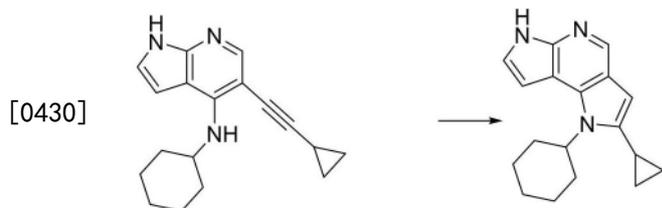
[0425] 将中间体4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 乙炔基环丙烷 (4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-氯-5-(环丙基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 513.7mg, 收率70.5%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.76 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.18 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.66 (d, J=7.5Hz, 1H), 1.40 (p, J=7.0Hz, 1H), 0.59 (m, J=7.1, 4.2Hz, 2H), 0.42-0.33 (m, 2H)。

[0426] 步骤2: N-环己基-5-(环丙基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0428] 将化合物4-氯-5-(环丙基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), t-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-(环丙基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 142.4mg, 收率34.7%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.56 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.23 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.73 (m, J=30.5, 13.9, 6.4Hz, 4H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.43 (s, 1H), 1.37 (dd, J=13.5, 6.3Hz, 2H), 0.58-0.53 (m, 2H), 0.41-0.36 (m, 2H)。

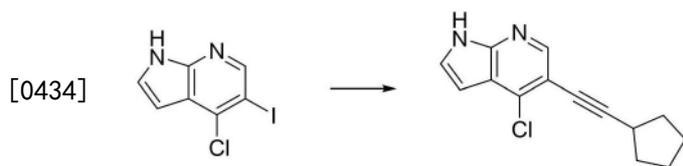
[0429] 步骤3: 1-环己基-2-环丙基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d']吡啶的制备



[0431] 在室温下向N-环己基-5-(环丙基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-环丙基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,53.0mg,收率29.5%。m.p.219.6-222.3℃。¹HNMR(300MHz,Chloroform-d) δ 9.40(s,1H),7.36(d,J=7.5Hz,1H),6.50(d,J=7.5Hz,1H),5.79(s,1H),3.64(s,1H),1.79(m,J=12.7,6.5Hz,2H),1.73-1.67(m,1H),1.67-1.53(m,4H),1.53-1.50(m,1H),1.46(m,J=11.4,9.2,6.3,3.0Hz,4H),0.82-0.76(m,2H),0.76-0.70(m,2H)。

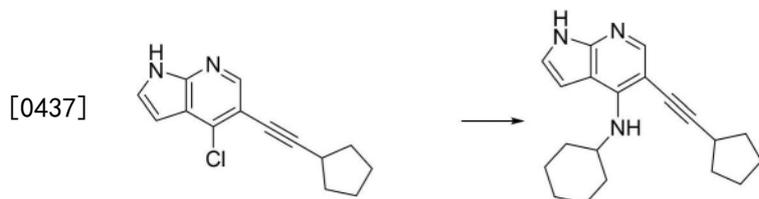
[0432] 实施例34

[0433] 步骤1:4-氯-5-(环戊基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



[0435] 将中间体4a(1g,3.6mmol,参照实施例1的制备方法),乙炔基环戊烷(4.3mmol),Pd(PPh₃)₂Cl₂(126mg,0.18mmol),CuI(34mg,0.18mmol)和三乙胺1ml加入25ml乙腈中,80℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1),得到相应固体化合物4-氯-5-(环戊基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,579.9mg,收率79.6%。¹H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ 8.74(s,1H),7.85(s,1H),7.28(d,J=7.5Hz,1H),6.69(d,J=7.5Hz,1H),2.85(m,J=7.0Hz,1H),1.88(m,J=12.2,6.5,2.7Hz,2H),1.63(m,J=26.2,12.2,6.0,2.6Hz,4H),1.52(m,J=10.1,5.2,3.4,1.8Hz,2H)。

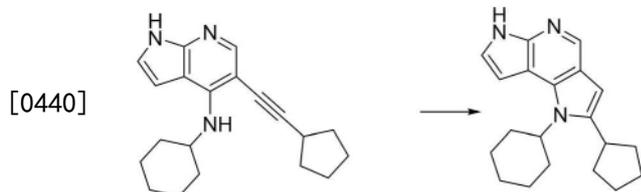
[0436] 步骤2:N-环己基-5-(环戊基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0438] 将化合物4-氯-5-(环戊基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.6mmol),环己胺(600ul,5.2mmol),t-BuONa(750mg,11.4mmol),1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg,0.26mmol),Pd₂(dba)₃(75mg,0.13mmol)加入20ml二氧六环中,130℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:

1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-(环戊基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 136.7mg, 收率33.3%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.53 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.10 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 1.98-1.83 (m, 4H), 1.79-1.66 (m, 4H), 1.66-1.53 (m, 8H), 1.28 (dd, J=12.8, 7.0Hz, 2H)。

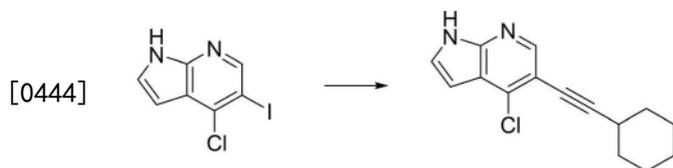
[0439] 步骤3:1-环己基-2-环戊基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0441] 在室温下向N-环己基-5-(环戊基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺 (1.5mmol) 和THF (10mL) 的混合物中加入t-BuOK (252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK (589.1mg, 5.25mmol) 并将混合物在50°C下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=2:1), 得到相应固体化合物1-环己基-2-环戊基-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶, 74.4mg, 收率41.5%。m.p. 240.3-245.0°C。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 9.29 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.43 (d, J=12.6Hz, 1H), 2.20 (d, J=12.5Hz, 1H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 6H), 1.51-1.38 (m, 6H), 0.85 (s, 3H)。

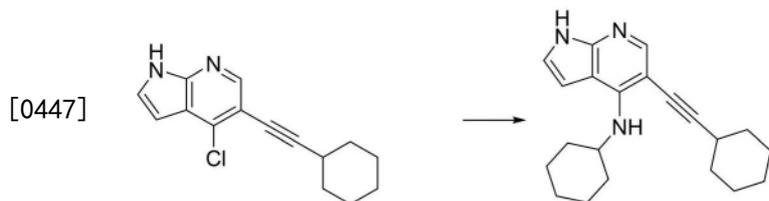
[0442] 实施例35

[0443] 步骤1:4-氯-5-(环己基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



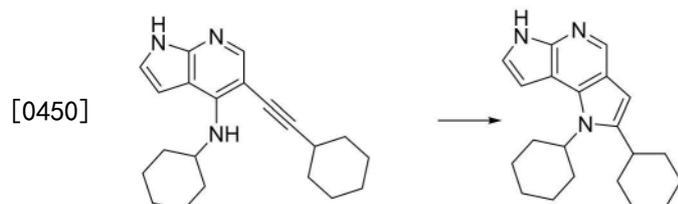
[0445] 将中间体4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 乙炔基环己烷 (4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80°C加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-氯-5-(环己基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 528.9mg, 收率72.6%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.76 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.18 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.66 (d, J=7.5Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.03 (m, J=13.1, 6.6Hz, 2H), 1.83-1.61 (m, 5H), 1.30-1.18 (m, 3H)。

[0446] 步骤2:N-环己基-5-(环己基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0448] 将化合物4-氯-5-(环己基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.6mmol),环己胺(600ul,5.2mmol),t-BuONa(750mg,11.4mmol),1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg,0.26mmol),Pd₂(dba)₃(75mg,0.13mmol)加入20ml二氧六环中,130℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1),得到相应固体化合物N-环己基-5-(环己基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺,39.6mg,收率34.1%。¹H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ8.48(s,1H),7.83(s,1H),7.18(d,J=7.5Hz,1H),6.77(d,J=7.5Hz,1H),5.31(s,1H),3.84(s,1H),2.40(s,1H),2.04(m,J=13.1,8.3,7.0Hz,4H),1.86-1.70(m,5H),1.70-1.55(m,6H),1.37(dd,J=13.0,6.9Hz,2H),1.31-1.18(m,3H)。

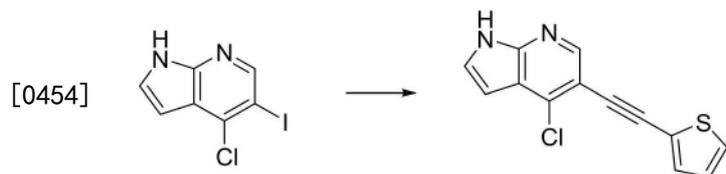
[0449] 步骤3:1-环己基-2-(2-氟苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0451] 在室温下向N-环己基-5-(环己基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-(2-氟苯基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,51.4mg,收率28.5%。m.p.213.7-216.9℃。¹HNMR(300MHz,Chloroform-d) δ9.27(s,1H),8.03(s,1H),7.34(s,1H),6.92(s,1H),6.23(s,1H),4.75(s,1H),2.97(d,J=12.8Hz,1H),2.50-2.38(m,2H),2.31(d,J=13.0Hz,2H),1.98(d,J=13.0Hz,2H),1.87-1.74(m,7H),1.65(d,J=13.0Hz,2H),1.47(dd,J=17.8,13.0Hz,3H),1.42-1.34(m,2H)。

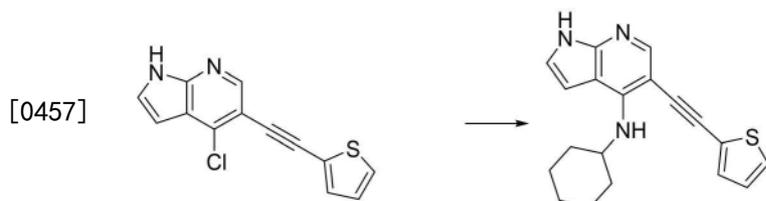
[0452] 实施例36

[0453] 步骤1:4-氯-5-(噻吩-3-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



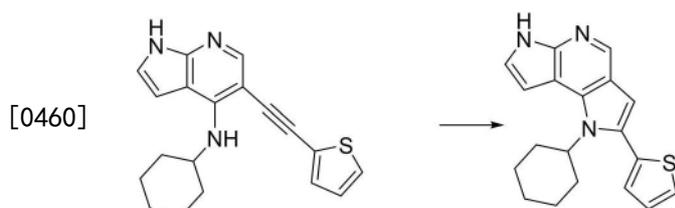
[0455] 将中间体4a(1g,3.6mmol,参照实施例1的制备方法),3-乙炔基噻吩(4.3mmol),Pd(PPh₃)₂Cl₂(126mg,0.18mmol),CuI(34mg,0.18mmol)和三乙胺1ml加入25ml乙腈中,80℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1),得到相应固体化合物4-氯-5-(噻吩-3-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,510.0mg,收率70.0%。¹H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ8.80(s,1H),7.88(s,1H),7.53-7.44(m,2H),7.30(dd,J=7.5,5.5Hz,2H),6.71(d,J=7.5Hz,1H)。

[0456] 步骤2:N-环己基-5-(噻吩-3-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0458] 将化合物4-氯-5-(噻吩-3-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.6mmol),环己胺(600ul,5.2mmol),t-BuONa(750mg,11.4mmol),1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg,0.26mmol),Pd₂(dba)₃(75mg,0.13mmol)加入20ml二氧六环中,130℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1),得到相应固体化合物N-环己基-5-(噻吩-3-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺,147.5mg,收率36.0%。¹H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ8.63(s,1H),7.78(s,1H),7.56-7.47(m,2H),7.32(d,J=7.5Hz,1H),7.13(d,J=7.5Hz,1H),6.79(d,J=7.5Hz,1H),3.93(s,1H),3.15(s,1H),2.04-1.95(m,2H),1.81-1.68(m,2H),1.68-1.57(m,4H),1.32(dd,J=12.9,7.0Hz,2H)。

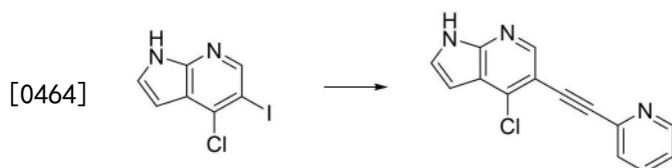
[0459] 步骤3:1-环己基-2-(噻吩-3-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0461] 在室温下向N-环己基-5-(噻吩-3-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-(噻吩-3-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,52.5mg,收率29.2%。m.p.193.7-197.2℃。¹HNMR(300MHz,Chloroform-d) δ9.34(s,1H),8.00(s,1H),7.37(s,1H),7.33(d,J=7.5Hz,1H),7.27(dd,J=11.2,7.5Hz,2H),7.09(s,1H),6.92(d,J=7.5Hz,1H),4.47(s,1H),2.23(m,J=11.7,6.2Hz,2H),1.89-1.71(m,5H),1.51-1.38(m,3H)。

[0462] 实施例37

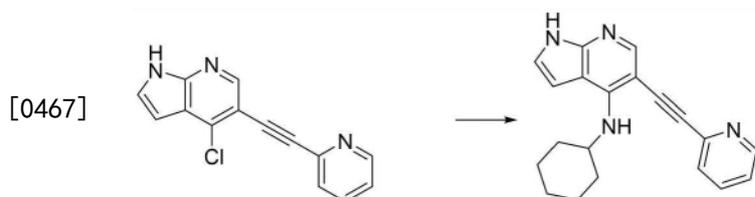
[0463] 步骤1:4-氯-5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



[0465] 将中间体4a(1g,3.6mmol,参照实施例1的制备方法),2-乙炔基吡啶(4.3mmol),Pd

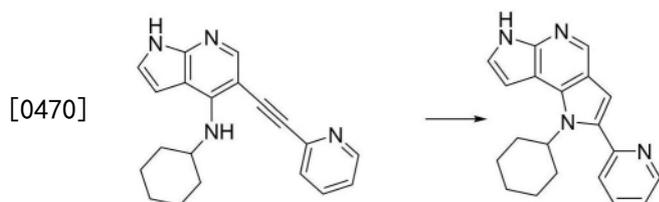
(PPh_3)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-氯-5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 59.9mg, 收率76.8%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.72 (s, 1H), 8.39 (dd, J=5.0, 1.2Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (dd, J=8.1, 1.1Hz, 1H), 7.47 (m, J=8.0, 1.3Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.68 (d, J=7.3Hz, 1H)。

[0466] 步骤2:N-环己基-5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0468] 将化合物4-氯-5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), t-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 146.7mg, 收率35.8%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.60 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.80 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 4H), 1.29 (dd, J=12.9, 6.9Hz, 2H)。

[0469] 步骤3:1-环己基-2-(吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备

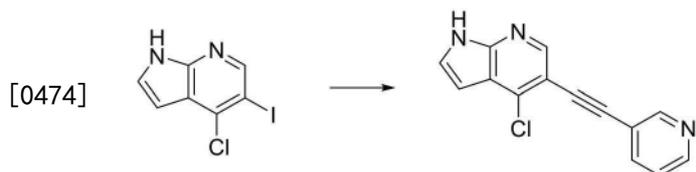


[0471] 在室温下向N-环己基-5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺 (1.5mmol) 和THF (10mL) 的混合物中加入t-BuOK (252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK (589.1mg, 5.25mmol) 并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=2:1), 得到相应固体化合物1-环己基-2-(吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶, 50.9mg, 收率28.3%。m.p. 243.2-246.9℃。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ9.30 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.71 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 2.46 (m, J=13.3, 6.9Hz, 2H), 2.04 (m, J=13.2, 6.9Hz, 2H), 1.86-1.70 (m, 3H),

1.55-1.36 (m, 3H) .

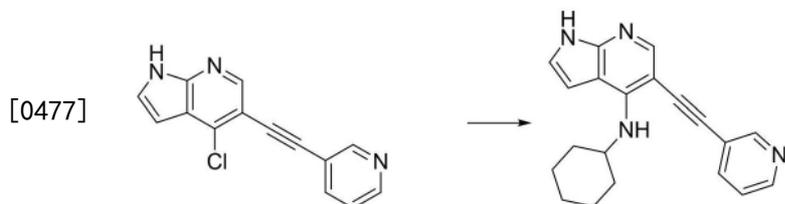
[0472] 实施例38

[0473] 步骤1:4-氯-5-(吡啶-3-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



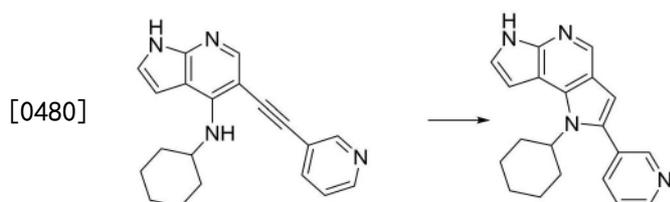
[0475] 将中间体4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 3-乙炔基吡啶 (4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80°C加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-氯-5-(吡啶-3-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 539.7mg, 收率74.1%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.71-8.66 (m, 2H), 8.41 (dd, J=5.0, 1.2Hz, 1H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.68 (d, J=7.5Hz, 1H)

[0476] 步骤2:N-环己基-5-(吡啶-3-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0478] 将化合物4-氯-5-(吡啶-3-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), t-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130°C加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-(吡啶-3-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 131.8mg, 收率32.1%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.76 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.33 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.80 (m, J=13.1, 5.8Hz, 2H), 1.66-1.56 (m, 4H), 1.38 (dd, J=12.8, 7.0Hz, 2H) .

[0479] 步骤3:1-环己基-2-(吡啶-3-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备

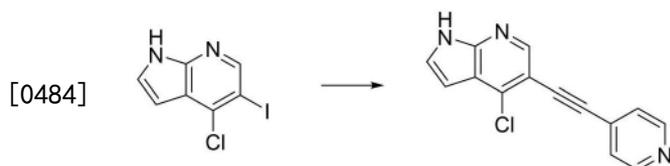


[0481] 在室温下向N-环己基-5-(吡啶-3-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺 (1.5mmol) 和THF (10mL) 的混合物中加入t-BuOK (252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK (589.1mg, 5.25mmol) 并将混合物在50°C下搅拌

2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-(吡啶-3-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,65.4mg,收率36.4%。m.p.192.7-193.5℃。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ9.30 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.13-8.06 (m, 2H), 7.55 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 2.29 (m, J=12.9, 7.0Hz, 2H), 2.06 (m, J=13.2, 6.9Hz, 2H), 1.86-1.69 (m, 3H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.43-1.34 (m, 2H)。

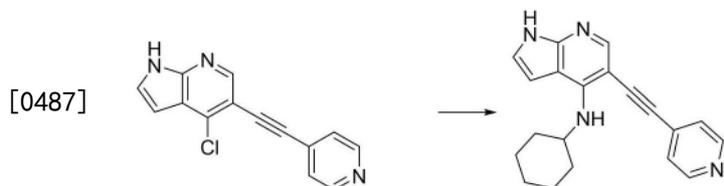
[0482] 实施例39

[0483] 步骤1:4-氯-5-(吡啶-4-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



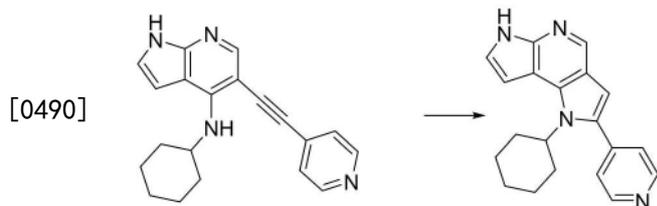
[0485] 将中间体4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 4-乙炔基吡啶 (4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1),得到相应固体化合物4-氯-5-(吡啶-4-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,568.9mg,收率78.0%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.69 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.1Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.49 (d, J=5.0Hz, 2H), 7.28 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.5Hz, 1H)。

[0486] 步骤2:N-环己基-5-(吡啶-4-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0488] 将化合物4-氯-5-(吡啶-4-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), t-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1),得到相应固体化合物N-环己基-5-(吡啶-4-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺,148.3mg,收率36.2%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.57 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.21 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.78 (m, J=13.1, 5.9Hz, 2H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.35 (dd, J=13.6, 6.4Hz, 2H)。

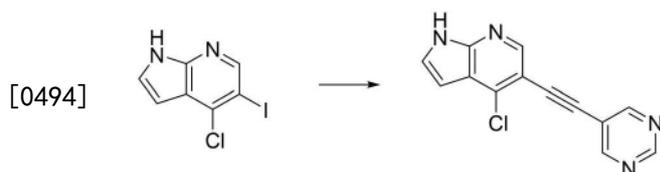
[0489] 步骤3:1-环己基-2-(吡啶-4-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0491] 在室温下向N-环己基-5-(吡啶-4-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-(吡啶-4-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,68.5mg,收率38.0%。m.p.236.2-237.3℃。¹HNMR(300MHz,Chloroform-d)δ9.30(s,1H),8.67(s,2H),8.08(s,1H),7.81(s,2H),7.35(d,J=7.5Hz,1H),7.07(s,1H),6.94(d,J=7.5Hz,1H),4.25(s,1H),2.28(m,J=12.8,6.9Hz,2H),2.06(m,J=13.2,6.9Hz,2H),1.86-1.69(m,3H),1.54-1.42(m,1H),1.42-1.33(m,2H)。

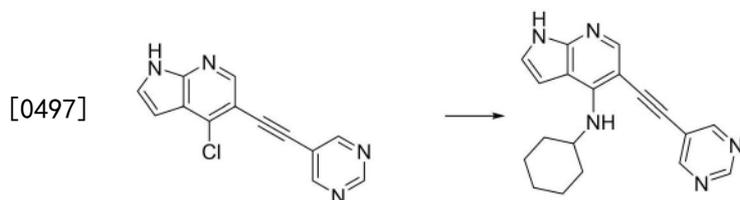
[0492] 实施例19

[0493] 步骤1:4-氯-5-(嘧啶-5-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



[0495] 将中间体4a(1g,3.6mmol,参照实施例1的制备方法),5-乙炔基嘧啶(4.3mmol),Pd(PPh₃)₂Cl₂(126mg,0.18mmol),CuI(34mg,0.18mmol)和三乙胺1ml加入25ml乙腈中,80℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1),得到相应固体化合物4-氯-5-(嘧啶-5-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,509.7mg,收率69.9%。¹H NMR(300MHz,Chloroform-d)δ9.27(s,1H),9.05(s,2H),8.84(s,1H),7.81(s,1H),7.28(d,J=7.5Hz,1H),6.68(d,J=7.5Hz,1H)。

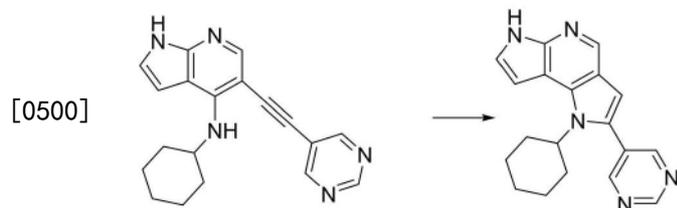
[0496] 步骤2:N-环己基-5-(嘧啶-5-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0498] 将化合物4-氯-5-(嘧啶-5-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.6mmol),环己胺(600ul,5.2mmol),t-BuONa(750mg,11.4mmol),1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg,0.26mmol),Pd₂(dba)₃(75mg,0.13mmol)加入20ml二氧六环中,130℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1),得到相应固体化合物N-环己基-5-(嘧啶-5-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺,

140.1mg, 收率34.2%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 9.27 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.22 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.84 (d, J=1.3Hz, 2H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.80 (m, J=13.1, 5.8Hz, 2H), 1.68-1.57 (m, 4H), 1.37 (dd, J=12.9, 6.9Hz, 2H)。

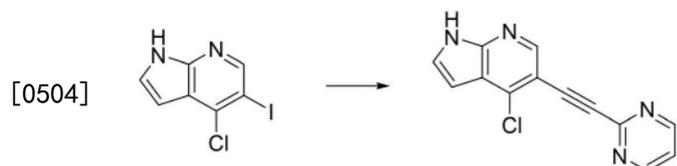
[0499] 步骤3:1-环己基-2-(嘧啶-5-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0501] 在室温下向N-环己基-5-(嘧啶-5-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg, 5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-(嘧啶-5-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,73.5mg,收率40.8%。m.p.196.4-197.8℃。¹HNMR(300MHz, Chloroform-d) δ 9.45 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.35 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 2.29 (m, J=13.3, 6.9Hz, 2H), 2.07 (m, J=13.3, 6.9Hz, 2H), 1.87-1.70 (m, 3H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.46-1.35 (m, 2H)。

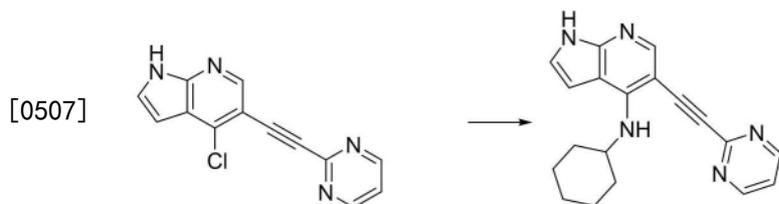
[0502] 实施例41

[0503] 步骤1:4-氯-5-(嘧啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



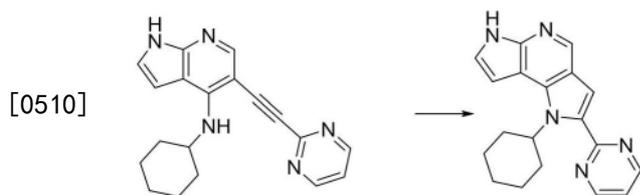
[0505] 将中间体4a(1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 2-乙炔基嘧啶(4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂(126mg, 0.18mmol), CuI(34mg, 0.18mmol)和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1),得到相应固体化合物4-氯-5-(嘧啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,500.7mg,收率68.7%。¹H NMR(300MHz, Chloroform-d) δ 8.84 (s, 1H), 8.79 (d, J=4.9Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.39 (t, J=5.0Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.5Hz, 1H)。

[0506] 步骤2:N-环己基-5-(嘧啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0508] 将化合物4-氯-5-(嘧啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.6mmol),环己胺(600 μ l,5.2mmol),t-BuONa(750mg,11.4mmol),1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg,0.26mmol),Pd₂(dba)₃(75mg,0.13mmol)加入20ml二氧六环中,130℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1),得到相应固体化合物N-环己基-5-(嘧啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺,147.1mg,收率35.9%。¹H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ 8.84(s,1H),8.79(s,2H),7.86(s,1H),7.38(s,1H),7.24(d,J=7.5Hz,1H),6.83(d,J=7.5Hz,1H),3.91(s,1H),2.85(s,1H),2.12-2.03(m,2H),1.84-1.71(m,2H),1.68(dd,J=12.8,6.8Hz,2H),1.61(dd,J=6.4,1.6Hz,2H),1.37(dd,J=12.9,6.9Hz,2H)。

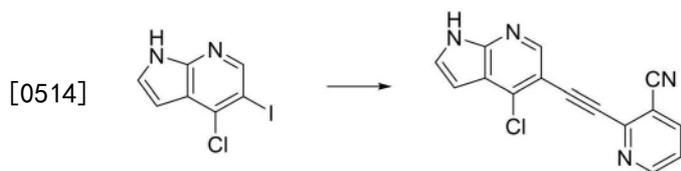
[0509] 步骤3:1-环己基-2-(嘧啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0511] 在室温下向N-环己基-5-(嘧啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-(嘧啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,67.7mg,收率37.6%。m.p.188.5-189.4℃。¹HNMR(300MHz,Chloroform-d) δ 9.45(s,1H),9.06(s,2H),8.08(s,1H),7.47(s,1H),7.37-7.29(m,2H),6.95(d,J=7.5Hz,1H),4.51(s,1H),2.45(m,J=13.3,6.9Hz,2H),2.04(m,J=13.2,6.9Hz,2H),1.88-1.71(m,3H),1.55-1.37(m,3H)。

[0512] 实施例42

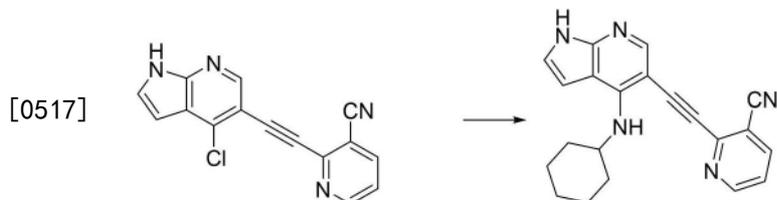
[0513] 步骤1:2-((4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)烟腈的制备



[0515] 将中间体4a(1g,3.6mmol,参照实施例1的制备方法),2-乙炔基烟腈(4.3mmol),Pd(PPh₃)₂Cl₂(126mg,0.18mmol),CuI(34mg,0.18mmol)和三乙胺1ml加入25ml乙腈中,80℃加

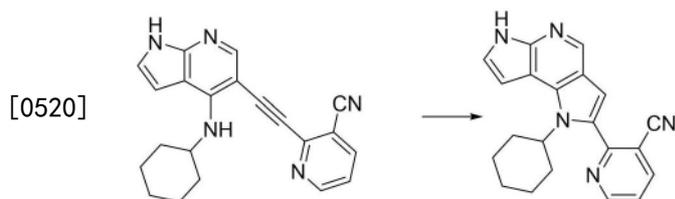
热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1),得到相应固体化合物2-((4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)烟腈,586.9mg,收率80.5%。¹H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ8.75(dd,J=5.1,1.2Hz,1H),8.72(s,1H),8.09(dd,J=8.1,1.3Hz,1H),7.81(s,1H),7.56(dd,J=8.0,5.0Hz,1H),7.27(d,J=7.5Hz,1H),6.68(d,J=7.5Hz,1H)。

[0516] 步骤2:2-((4-(环己基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)烟腈的制备



[0518] 将化合物2-((4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)烟腈(2.6mmol),环己胺(600ul,5.2mmol),t-BuONa(750mg,11.4mmol),1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg,0.26mmol),Pd₂(dba)₃(75mg,0.13mmol)加入20ml二氧六环中,130℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1),得到相应固体化合物2-((4-(环己基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)烟腈,133.5mg,收率32.6%。¹H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ8.81(s,1H),8.56(s,1H),8.14(d,J=8.0Hz,1H),7.86(s,1H),7.62(d,J=7.9Hz,1H),7.19(d,J=7.5Hz,1H),6.80(d,J=7.5Hz,1H),5.36(s,1H),3.77(s,1H),2.08-1.98(m,2H),1.85-1.73(m,4H),1.61(dd,J=6.5,1.6Hz,2H),1.41-1.27(m,2H)。

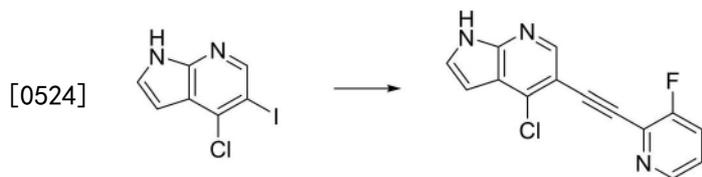
[0519] 步骤3:1-环己基-2-(3-氟吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0521] 在室温下向2-((4-(环己基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)烟腈(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-(3-氟吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,55.9mg,收率31.1%。m.p.205.6-206.4℃。¹H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ9.30(s,1H),8.51(s,1H),8.07(s,1H),7.61(t,J=8.0Hz,1H),7.45(d,J=8.1Hz,1H),7.35(d,J=7.5Hz,1H),7.13(s,1H),6.95(d,J=7.5Hz,1H),4.44(s,1H),2.52-2.43(m,2H),2.05(m,J=13.3,6.9Hz,2H),1.87-1.70(m,3H),1.56-1.36(m,3H)。

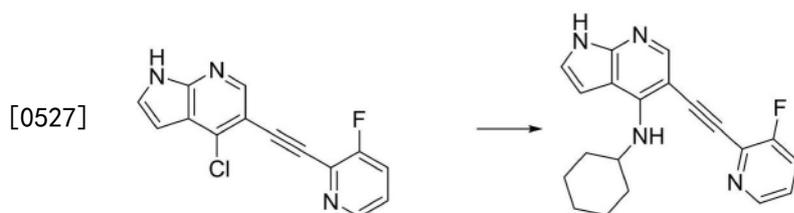
[0522] 实施例43

[0523] 步骤1:4-氯-5-((3-氟吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



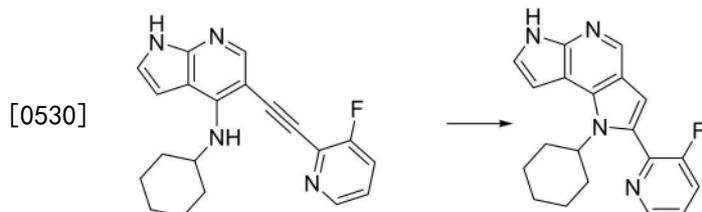
[0525] 将中间体4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 1-乙炔基-2-氟苯 (4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80°C加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-氯-5-((3-氟吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 770.8mg, 收率73.6%。¹HNMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.57 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.78 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.80 (m, J=13.1, 6.0Hz, 2H), 1.67-1.57 (m, 4H), 1.43-1.34 (m, 2H)。

[0526] 步骤2:N-环己基-5-((3-氟吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0528] 将化合物4-氯-5-((3-氟吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), t-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130°C加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-((3-氟吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 143.0mg, 收率34.9%。¹HNMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.56 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.45 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.8, 7.3Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.80 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 4H), 1.61 (dd, J=6.5, 1.6Hz, 2H), 1.41-1.28 (m, 2H)。

[0529] 步骤3:1-环己基-2-(4-氟吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备

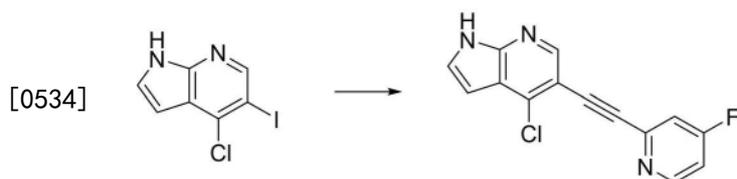


[0531] 在室温下向N-环己基-5-((3-氟吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-

胺 (1.5mmol) 和 THF (10mL) 的混合物中加入 *t*-BuOK (252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时然后再向该溶液中加入 *t*-BuOK (589.1mg, 5.25mmol) 并将混合物在 50°C 下搅拌 2 小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入 EtOAc 萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=2:1), 得到相应固体化合物 1-环己基-2-(4-氟吡啶-2-基)-1,6-二氢吡咯并[2,3-*b*:2',3'-*d*]吡啶, 66.5mg, 收率 36.9%。m.p. 187.2-189.6°C。¹H NMR (300MHz, Chloroform-*d*) δ 9.30 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.95 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 2.46 (m, J=12.8, 6.9Hz, 2H), 2.05 (m, J=13.3, 6.9Hz, 2H), 1.87-1.70 (m, 3H), 1.54-1.35 (m, 3H)。

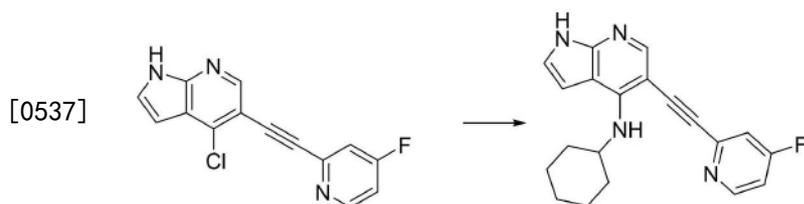
[0532] 实施例 44

[0533] 步骤 1: 4-氯-5-((4-氟吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶的制备



[0535] 将中间体 4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例 1 的制备方法), 2-乙炔基-4-氟吡啶 (4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺 1ml 加入 25ml 乙腈中, 80°C 加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入 EtOAc 萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物 4-氯-5-((4-氟吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶, 584.7mg, 收率 80.2%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-*d*) δ 8.72 (s, 1H), 8.31 (t, J=5.0Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.06 (m, J=7.9, 4.9, 0.9Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.5Hz, 1H)。

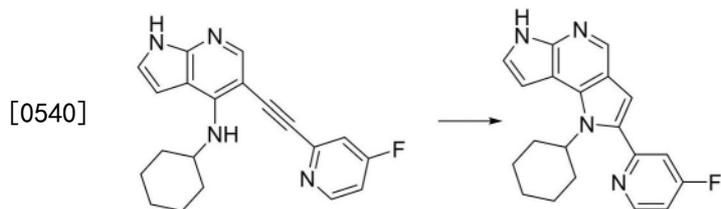
[0536] 步骤 2: N-环己基-5-((4-氟吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-胺的制备



[0538] 将化合物 4-氯-5-((4-氟吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), *t*-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入 20ml 二氧六环中, 130°C 加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入 EtOAc 萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物 N-环己基-5-((4-氟吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-胺, 135.1mg, 收率 33.1%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-*d*) δ 8.55 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.17 (dd, J=19.9, 7.8Hz, 2H), 6.78 (d, J=7.5Hz,

1H), 5.02 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.79 (m, J=13.1, 5.9Hz, 2H), 1.66-1.56 (m, 4H), 1.38 (dd, J=13.6, 6.4Hz, 2H).

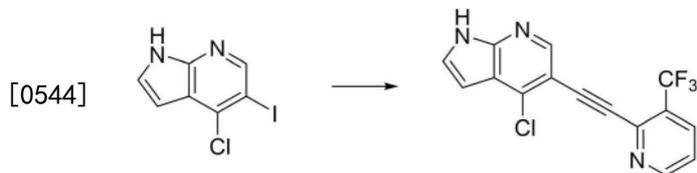
[0539] 步骤3: 1-环己基-2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0541] 在室温下向N-环己基-5-((4-氟吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg, 5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,62.9mg,收率34.6%。m.p.192.5-193.7℃。¹HNMR(300MHz, Chloroform-d) δ9.30 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 2.45 (m, J=13.0, 7.0Hz, 2H), 2.06 (m, J=13.0, 6.9Hz, 2H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.46-1.32 (m, 2H)。

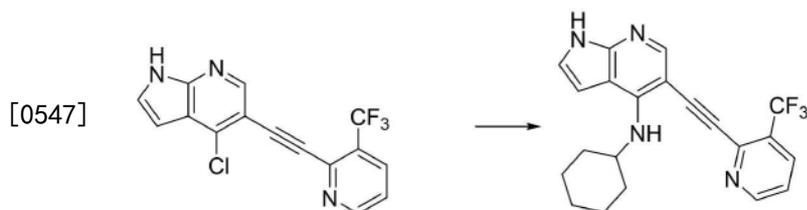
[0542] 实施例45

[0543] 步骤1: 4-氯-5-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



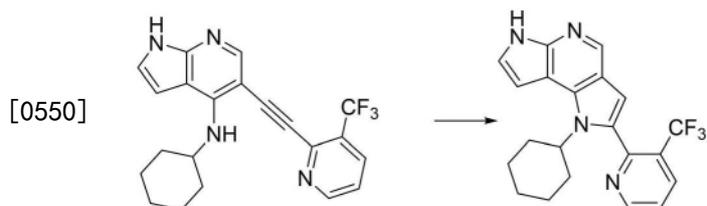
[0545] 将中间体4a(1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 2-乙炔基-3-(三氟甲基)吡啶(4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂(126mg, 0.18mmol), CuI(34mg, 0.18mmol)和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-氯-5-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 770.8mg, 收率73.6%。513.5mg, 收率70.5%。¹HNMR(300MHz, Chloroform-d) δ8.72 (s, 1H), 8.49 (dd, J=5.2, 1.3Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.39 (dd, J=8.0, 5.0Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.5Hz, 1H)。

[0546] 步骤2: N-环己基-5-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0548] 将化合物4-氯-5-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.6mmol),环己胺(600 μ l,5.2mmol),*t*-BuONa(750mg,11.4mmol),1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg,0.26mmol),Pd₂(dba)₃(75mg,0.13mmol)加入20ml二氧六环中,130℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1),得到相应固体化合物N-环己基-5-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺,138.5mg,收率33.8%。¹H NMR(300MHz,Chloroform-*d*) δ 8.59(d,J=12.1Hz,2H),7.86(s,1H),7.72(d,J=8.1Hz,1H),7.48(d,J=8.1Hz,1H),7.22(d,J=7.5Hz,1H),6.81(d,J=7.5Hz,1H),3.98(s,1H),3.87(s,1H),2.05(dd,J=13.5,6.3Hz,2H),1.78(dd,J=13.4,6.2Hz,2H),1.72-1.63(m,2H),1.61(dd,J=6.5,1.6Hz,2H),1.39(m,J=13.1,6.5Hz,2H)。

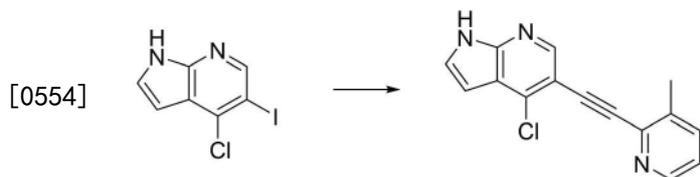
[0549] 步骤3:1-环己基-2-(3-甲基吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0551] 在室温下向N-环己基-5-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入*t*-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入*t*-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-(3-甲基吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,51.1mg,收率28.4%。m.p.214.2-215.6℃。¹H NMR(300MHz,Chloroform-*d*) δ 9.29(s,1H),8.66(s,1H),8.07(s,1H),7.65(d,J=8.1Hz,1H),7.47(d,J=7.9Hz,1H),7.35(d,J=7.5Hz,1H),6.99-6.92(m,2H),4.35(s,1H),2.41(d,J=19.0Hz,5H),2.04(m,J=13.3,6.9Hz,2H),1.86-1.69(m,3H),1.54-1.34(m,3H)。

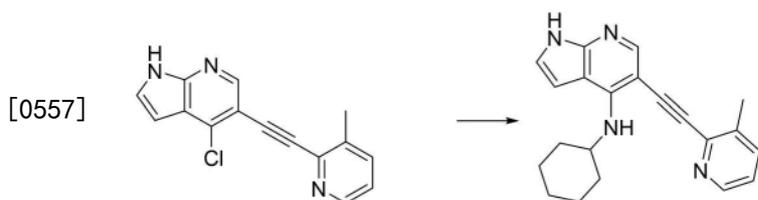
[0552] 实施例46

[0553] 步骤1:4-氯-5-((3-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



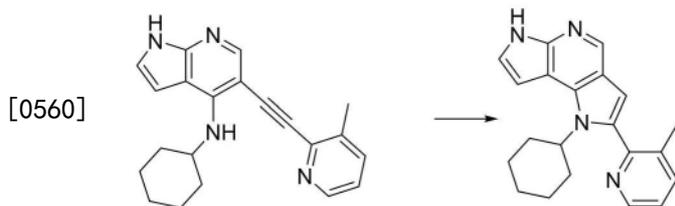
[0555] 将中间体4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 2-乙炔基-3-甲基吡啶 (4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-氯-5-((3-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 572.7mg, 收率78.6%。¹HNMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.71 (s, 1H), 8.30 (dd, J=4.9, 1.3Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.36 (dd, J=8.1, 1.3Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 6.68 (d, J=7.5Hz, 1H), 2.48 (s, 3H)。

[0556] 步骤2:N-环己基-5-((3-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0558] 将化合物4-氯-5-((3-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), t-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-((3-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 136.8mg, 收率33.4%。¹HNMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.59 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.45 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.35 (m, J=13.0, 6.6Hz, 2H)。

[0559] 步骤3:1-环己基-2-(6-氟吡啶-3-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备

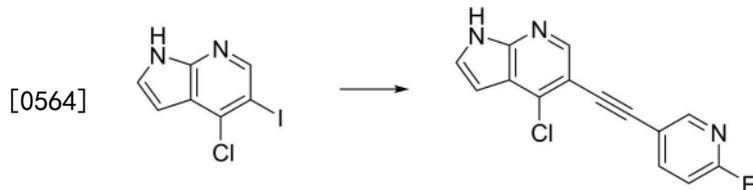


[0561] 在室温下向N-环己基-5-((3-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺 (1.5mmol) 和THF (10mL) 的混合物中加入t-BuOK (252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK (589.1mg, 5.25mmol) 并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=2:1), 得到相应固体化合物1-环己基-2-(6-氟吡啶-3-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶, 52.4mg, 收率29.1%。206.2-208.8℃。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ9.30 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.35 (d, J=

7.5Hz, 1H), 7.16 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 2.29 (m, J=12.9, 6.9Hz, 2H), 2.07 (m, J=13.2, 6.9Hz, 2H), 1.86-1.70 (m, 3H), 1.54-1.33 (m, 3H).

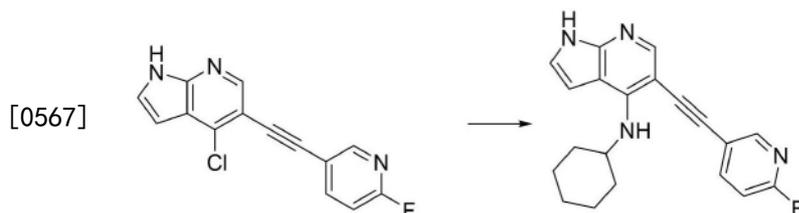
[0562] 实施例47

[0563] 步骤1: 4-氯-5-((6-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



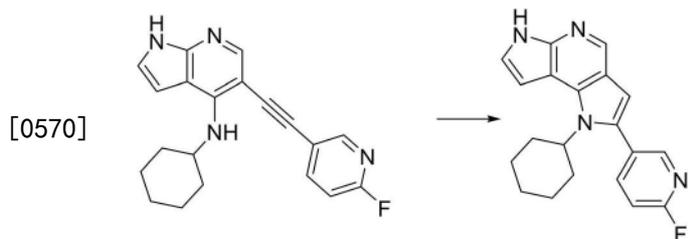
[0565] 将中间体4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 5-乙炔基-2-氟吡啶 (4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-氯-5-((6-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 528.6mg, 收率72.5%。¹HNMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.68 (s, 1H), 8.46 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.05 (m, J=8.1, 5.0, 1.3Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.28 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.88 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.5Hz, 1H).

[0566] 步骤2: N-环己基-5-((6-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0568] 将化合物4-氯-5-((6-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), t-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-((6-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 149.0mg, 收率36.3%。¹HNMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.54 (d, J=11.2Hz, 2H), 8.11 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.96 (t, J=8.1Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 2.05 (dd, J=13.5, 6.4Hz, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 4H), 1.39 (m, J=13.1, 6.5Hz, 2H).

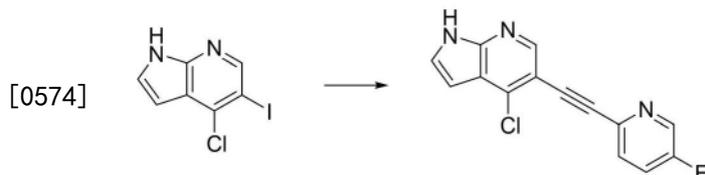
[0569] 步骤3: 1-环己基-2-(6-氟吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0571] 在室温下向N-环己基-5-((6-氟吡啶-3-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-(6-氟吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,71.9mg,收率40.0%。m.p.207.1-208.6℃。¹H NMR(300MHz, Chloroform-d) δ9.30(s,1H),8.07(s,1H),7.90(d,J=8.0Hz,1H),7.85(t,J=7.9Hz,1H),7.35(d,J=7.5Hz,1H),7.21(s,1H),6.96(d,J=7.5Hz,1H),6.89(t,J=7.9Hz,1H),4.44(s,1H),2.48(m,J=13.4,6.8Hz,2H),2.05(m,J=13.3,6.8Hz,2H),1.87-1.71(m,3H),1.55-1.37(m,3H)。

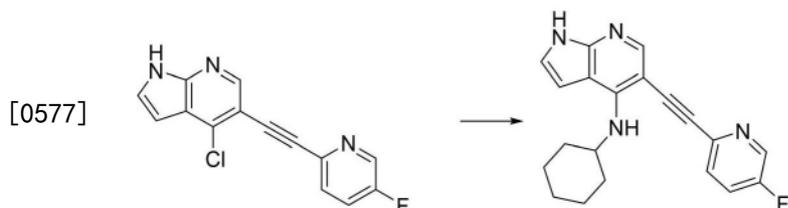
[0572] 实施例48

[0573] 步骤1:4-氯-5-((5-氟吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



[0575] 将中间体4a(1g,3.6mmol,参照实施例1的制备方法),2-乙炔基-5-氟吡啶(4.3mmol),Pd(PPh₃)₂Cl₂(126mg,0.18mmol),CuI(34mg,0.18mmol)和三乙胺1ml加入25ml乙腈中,80℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1),得到相应固体化合物4-氯-5-((5-氟吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,517.7mg,收率71.0%。¹H NMR(300MHz, Chloroform-d) δ8.71(s,1H),8.41(dd,J=8.1,1.3Hz,1H),7.81(s,1H),7.55(dd,J=8.1,5.0Hz,1H),7.33(m,J=8.0,1.3Hz,1H),7.27(d,J=7.5Hz,1H),6.68(d,J=7.5Hz,1H)。

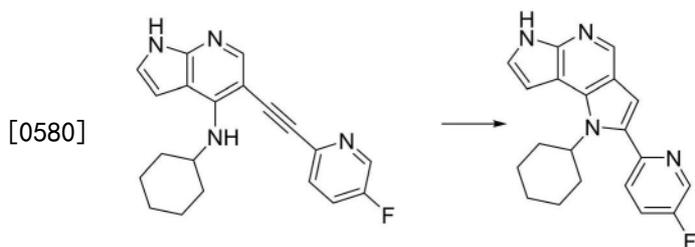
[0576] 步骤2:N-环己基-5-((5-氟吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0578] 将化合物4-氯-5-((5-氟吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.6mmol),环己胺(600ul,5.2mmol),t-BuONa(750mg,11.4mmol),1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪

唑鎓(110mg, 0.26mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml 二氧六环中, 130°C 加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-((5-氟吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 137.3mg, 收率33.5%。 ^1H NMR(300MHz, Chloroform-d) δ 8.56-8.47(m, 2H), 7.85(s, 1H), 7.61(d, J=8.1Hz, 1H), 7.41(t, J=8.0Hz, 1H), 7.19(d, J=7.5Hz, 1H), 6.78(d, J=7.5Hz, 1H), 5.07(s, 1H), 3.79(s, 1H), 2.04(dd, J=12.9, 7.0Hz, 2H), 1.79(dd, J=13.4, 6.4Hz, 2H), 1.66-1.56(m, 4H), 1.38(m, J=13.1, 6.6Hz, 2H)。

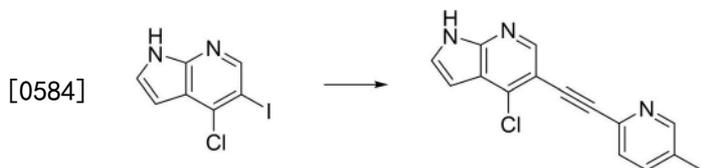
[0579] 步骤3:1-环己基-2-(5-氟吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0581] 在室温下向N-环己基-5-((5-氟吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg, 5.25mmol)并将混合物在50°C下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1), 得到相应固体化合物1-环己基-2-(5-氟吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶, 71.9mg, 收率40.0%。m.p. 186.5-187.7°C。 ^1H NMR(300MHz, Chloroform-d) δ 9.30(s, 1H), 8.75(d, J=7.9Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.91(d, J=8.1Hz, 1H), 7.62(t, J=8.1Hz, 1H), 7.35(d, J=7.5Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 6.95(d, J=7.5Hz, 1H), 4.44(s, 1H), 2.45(m, J=13.3, 6.9Hz, 2H), 2.05(m, J=13.3, 6.9Hz, 2H), 1.87-1.70(m, 3H), 1.56-1.36(m, 3H)。

[0582] 实施例49

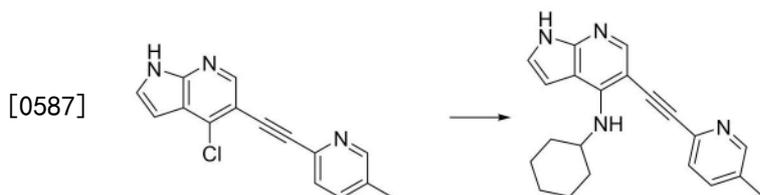
[0583] 步骤1:4-氯-5-((5-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



[0585] 将中间体4a(1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 2-乙炔基-5-甲基吡啶(4.3mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (126mg, 0.18mmol), CuI(34mg, 0.18mmol)和三乙胺1ml加入25ml 乙腈中, 80°C 加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-氯-5-((5-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 494.8mg, 收率67.5%。 ^1H NMR(300MHz, Chloroform-d) δ 8.71(s,

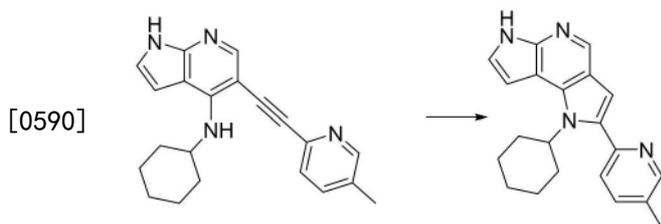
1H), 8.22 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.1, 1.3Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.5Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).

[0586] 步骤2: N-环己基-5-((5-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0588] 将化合物4-氯-5-((5-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.6mmol), 环己胺(600ul, 5.2mmol), t-BuONa(750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃(75mg, 0.13mmol)加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-((5-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 223.4mg, 收率30.5%。¹HNMR(300MHz, Chloroform-d) δ8.54 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.80 (d, J=16.3Hz, 4H), 2.05 (dd, J=13.0, 7.0Hz, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 4H), 1.37 (m, J=13.0, 6.6Hz, 2H).

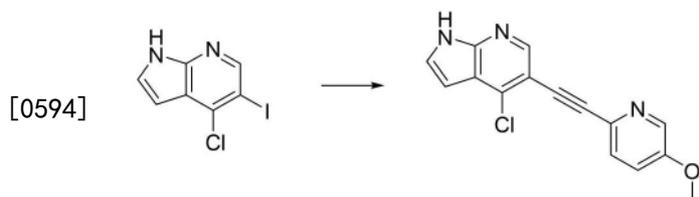
[0589] 步骤3: 1-环己基-2-(5-甲基吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0591] 在室温下向N-环己基-5-((5-甲基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg, 5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2×100ml), 饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1), 得到相应固体化合物1-环己基-2-(5-甲基吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶, 83.5mg, 收率33.8%。m.p. 196.5-198.2℃。¹HNMR(300MHz, Chloroform-d) δ9.30 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.95 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (m, J=13.3, 6.9Hz, 2H), 1.86-1.70 (m, 3H), 1.54-1.37 (m, 3H).

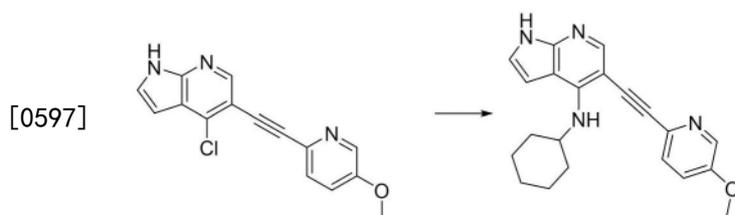
[0592] 实施例50

[0593] 步骤1: 4-氯-5-((5-甲氧基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



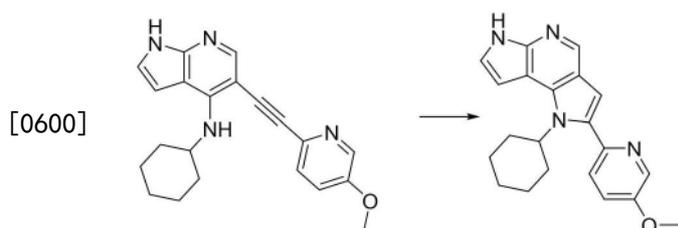
[0595] 将中间体4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 2-乙炔基-5-甲氧基吡啶 (4.3mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80°C 加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 ($2 \times 100\text{ml}$), 饱和食盐水 ($1 \times 100\text{ml}$) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-氯-5-((5-甲氧基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 466.6mg, 收率68.0%。 ^1H NMR (300MHz, Chloroform- d) δ 8.70 (s, 1H), 8.18 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J=8.1, 1.3\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H)。

[0596] 步骤2:N-环己基-5-((5-甲氧基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0598] 将化合物4-氯-5-((5-甲氧基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), $t\text{-BuONa}$ (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130°C 加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 ($2 \times 100\text{ml}$), 饱和食盐水 ($1 \times 100\text{ml}$) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-((5-甲氧基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 202.6mg, 收率29.5%。 ^1H NMR (300MHz, Chloroform- d) δ 8.54 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.80 (d, $J=16.3\text{Hz}$, 4H), 2.05 (dd, $J=13.0, 7.0\text{Hz}$, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 4H), 1.37 (m, $J=13.0, 6.6\text{Hz}$, 2H)。

[0599] 步骤3:1-环己基-2-((5-甲氧基吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备

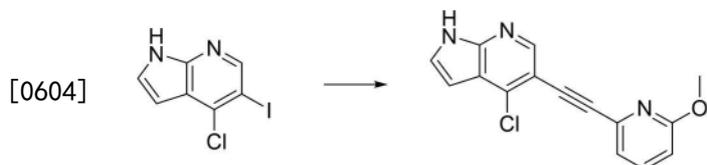


[0601] 在室温下向N-环己基-5-((5-甲氧基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺 (1.5mmol) 和THF (10mL) 的混合物中加入 $t\text{-BuOK}$ (252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合

物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK (589.1mg, 5.25mmol) 并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1,6-二氢吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,60.0mg,收率29.6%。m.p.202.4-204.7℃。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ9.29 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.96 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.46 (m, J=13.3, 6.8Hz, 2H), 2.04 (m, J=13.2, 6.9Hz, 2H), 1.86-1.70 (m, 3H), 1.54-1.37 (m, 3H)。

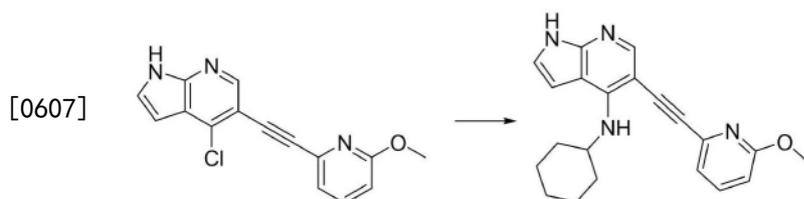
[0602] 实施例51

[0603] 步骤1:4-氯-5-((6-甲氧基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



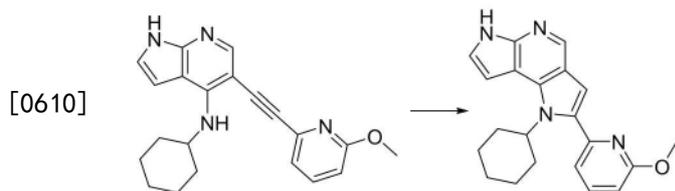
[0605] 将中间体4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 2-乙炔基-6-甲氧基吡啶 (4.3mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1),得到相应固体化合物4-氯-5-((6-甲氧基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,483.2mg,收率70.5%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.71 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.42 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.90 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 6.73-6.65 (m, 2H), 3.94 (s, 3H)。

[0606] 步骤2:N-环己基-5-((6-甲氧基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0608] 将化合物4-氯-5-((6-甲氧基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), t-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1),得到相应固体化合物N-环己基-5-((6-甲氧基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺,243.2mg,收率35.5%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.55 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.79 (dd, J=7.8, 5.6Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (s, 1H), 2.04 (dd, J=13.0, 7.0Hz, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 4H), 1.38 (m, J=13.0, 6.6Hz, 2H)。

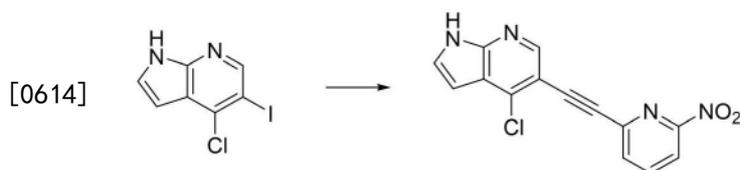
[0609] 步骤3:1-环己基-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0611] 在室温下向N-环己基-5-((6-甲氧基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,41.3mg,收率24.5%。m.p.187.3-189.9℃。¹H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ9.30(s,1H),8.08(s,1H),7.71(t,J=8.1Hz,1H),7.35(d,J=7.5Hz,1H),7.24(d,J=8.1Hz,1H),7.17(s,1H),6.94(dd,J=12.3,7.7Hz,2H),4.49(s,1H),3.94(s,3H),2.44-2.35(m,2H),2.02(m,J=13.2,6.9Hz,2H),1.86-1.70(m,3H),1.45(m,J=32.3,13.6,6.0Hz,3H)。

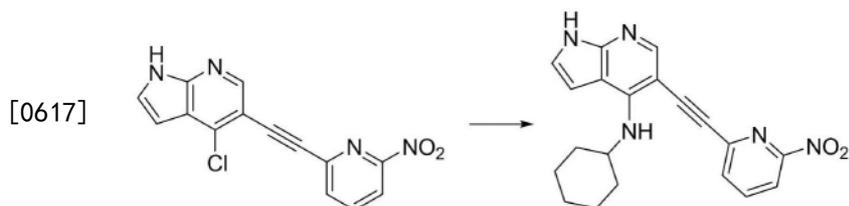
[0612] 实施例52

[0613] 步骤1:4-氯-5-((6-硝基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



[0615] 将中间体4a(1g,3.6mmol,参照实施例1的制备方法),2-乙炔基-6-硝基吡啶(4.3mmol),Pd(PPh₃)₂Cl₂(126mg,0.18mmol),CuI(34mg,0.18mmol)和三乙胺1ml加入25ml乙腈中,80℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1),得到相应固体化合物4-氯-5-((6-硝基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,547.9mg,收率79.9%。¹H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ8.73(s,1H),8.22(dd,J=8.0,1.1Hz,1H),8.09(dd,J=8.1,0.9Hz,1H),7.89-7.80(m,2H),7.28(d,J=7.5Hz,1H),6.68(d,J=7.5Hz,1H)。

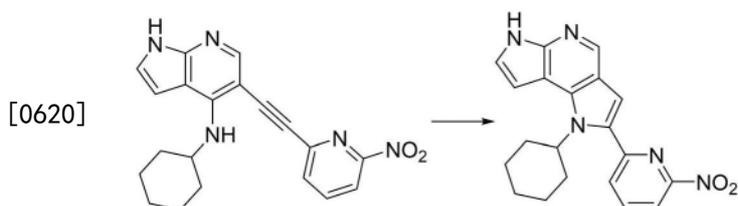
[0616] 步骤2:N-环己基-5-((6-硝基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0618] 将化合物4-氯-5-((6-硝基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

(2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), *t*-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml 二氧六环中, 130°C 加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-((6-硝基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 159.6mg, 收率23.3%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-*d*) δ 8.64 (s, 1H), 8.31 (d, *J*=7.9Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=8.1Hz, 1H), 7.95 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.27 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 2.09 (dd, *J*=12.9, 6.8Hz, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.61 (dd, *J*=6.4, 1.7Hz, 2H), 1.56-1.44 (m, 2H)。

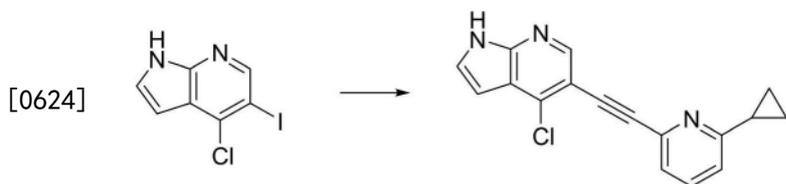
[0619] 步骤3: 1-环己基-2-(6-硝基吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0621] 在室温下向N-环己基-5-((6-硝基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺 (1.5mmol) 和THF (10mL) 的混合物中加入 *t*-BuOK (252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入 *t*-BuOK (589.1mg, 5.25mmol) 并将混合物在50°C 下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=2:1), 得到相应固体化合物1-环己基-2-(6-硝基吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶, 47.6mg, 收率26.3%。m.p. 181.5-183.9°C。¹H NMR (300MHz, Chloroform-*d*) δ 9.31 (s, 1H), 8.43 (dd, *J*=17.3, 7.9Hz, 2H), 8.15 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.36 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.98 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 2.27-2.16 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 4H), 1.69-1.54 (m, 3H), 1.53-1.42 (m, 1H)。

[0622] 实施例53

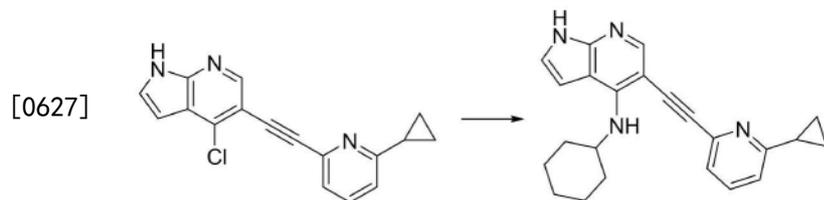
[0623] 步骤1: 4-氯-5-((6-环丙基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



[0625] 将中间体4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 2-环丙基-6-乙炔基吡啶 (4.3mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml 乙腈中, 80°C 加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-氯-5-((6-环丙基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 536.7mg, 收率78.2%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-*d*) δ 8.82

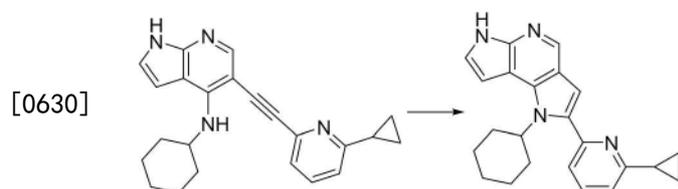
(s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.29 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.07 (dd, J=7.0, 2.0Hz, 1H), 6.71 (d, J=7.5Hz, 1H), 1.84 (p, J=6.9Hz, 1H), 0.90 (m, J=7.1, 4.1Hz, 2H), 0.76 (m, J=7.2, 4.3Hz, 2H).

[0626] 步骤2:N-环己基-5-((6-环丙基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0628] 将化合物4-氯-5-((6-环丙基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.6mmol),环己胺(600ul,5.2mmol),t-BuONa(750mg,11.4mmol),1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg,0.26mmol),Pd₂(dba)₃(75mg,0.13mmol)加入20ml二氧六环中,130℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1),得到相应固体化合物N-环己基-5-((6-环丙基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺,177.0mg,收率25.8%。¹H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ8.52 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.18 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 2.05 (dd, J=13.0, 7.0Hz, 2H), 1.86-1.75 (m, 3H), 1.68-1.57 (m, 4H), 1.37 (m, J=13.1, 6.6Hz, 2H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.78-0.72 (m, 2H).

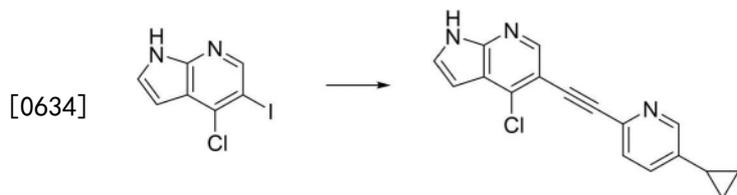
[0629] 步骤3:1-环己基-2-(6-环丙基吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0631] 在室温下向N-环己基-5-((6-环丙基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-(6-环丙基吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,41.9mg,收率24.7%。m.p.214.2-215.1℃。¹H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ9.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.70 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.96 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 2.61 (m, J=13.2, 6.7Hz, 2H), 2.02 (m, J=13.2, 6.7Hz, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.87-1.71 (m, 3H), 1.48 (m, J=11.9, 6.4, 4.9Hz, 3H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 2H).

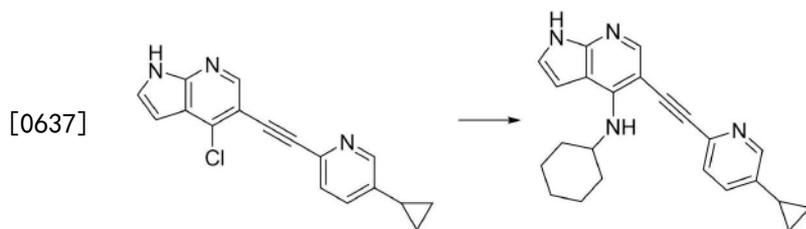
[0632] 实施例54

[0633] 步骤1:4-氯-5-((5-环丙基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



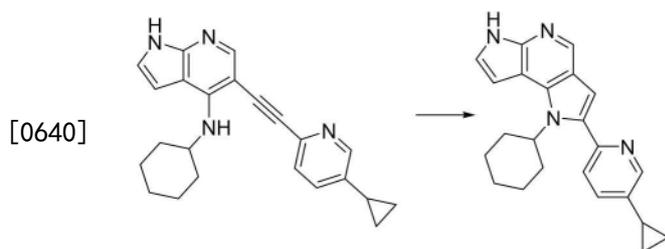
[0635] 将中间体4a (1g, 3.6mmol, 参照实施例1的制备方法), 5-环丙基-2-乙炔基吡啶 (4.3mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (126mg, 0.18mmol), CuI (34mg, 0.18mmol) 和三乙胺1ml加入25ml乙腈中, 80°C 加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 ($2 \times 100\text{ml}$), 饱和食盐水 ($1 \times 100\text{ml}$) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 得到相应固体化合物4-氯-5-((5-环丙基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 460.6mg, 收率67.1%。 ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.82 (s, 1H), 8.25 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J=8.1, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 1.68 (m, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 1.05-0.96 (m, 2H), 0.76-0.67 (m, 2H)。

[0636] 步骤2:N-环己基-5-((5-环丙基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0638] 将化合物4-氯-5-((5-环丙基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.6mmol), 环己胺 (600ul, 5.2mmol), $t\text{-BuONa}$ (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml二氧六环中, 130°C 加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 ($2 \times 100\text{ml}$), 饱和食盐水 ($1 \times 100\text{ml}$) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物N-环己基-5-((5-环丙基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺, 210.7mg, 收率30.7%。 ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.61 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.07 (dd, $J=12.9, 7.0\text{Hz}$, 2H), 1.78 (dd, $J=13.5, 6.3\text{Hz}$, 2H), 1.72-1.57 (m, 4H), 1.40 (m, $J=12.9, 6.5\text{Hz}$, 2H)。

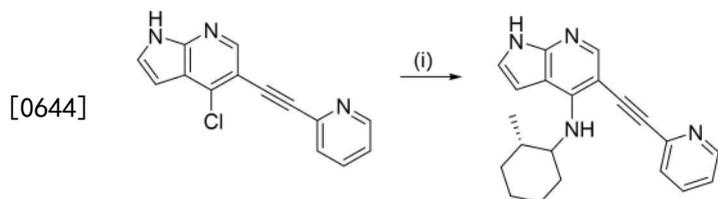
[0639] 步骤3:1-环己基-2-(5-环丙基吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0641] 在室温下向N-环己基-5-(5-环丙基吡啶-2-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-环己基-2-(5-环丙基吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,45.5mg,收率25.8%。m.p.214.2-215.1℃。¹H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ9.30(s,1H),8.50(s,1H),8.07(s,1H),7.95(d,J=7.9Hz,1H),7.58(d,J=8.0Hz,1H),7.35(d,J=7.5Hz,1H),7.15(s,1H),6.95(d,J=7.5Hz,1H),4.47(s,1H),2.45(m,J=13.3,6.9Hz,2H),2.04(m,J=13.3,6.9Hz,2H),1.86-1.70(m,4H),1.54-1.36(m,3H),1.06-1.00(m,2H),0.78-0.73(m,2H)。

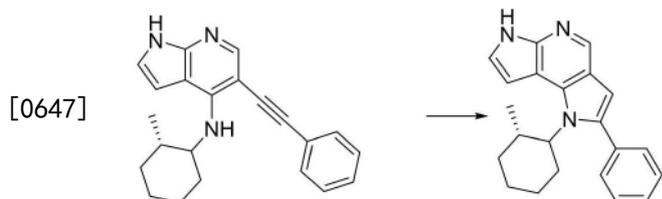
[0642] 实施例55

[0643] 步骤1:N-((2S)-2-甲基环己基)-5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0645] 将中间体4-氯-5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1g,3.6mmol,参照实施例37的制备方法),(2S)2-甲基环己-1-胺(600ul,5.2mmol),t-BuONa(750mg,11.4mmol),1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg,0.26mmol),Pd₂(dba)₃(75mg,0.13mmol)加入20ml二氧六环中,130℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,经柱层析分离纯化得到产物N-((2S)-2-甲基环己基)-5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺205.3mg,收率23.9%。¹H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ8.60(s,1H),8.49(dd,J=4.9,1.3Hz,1H),7.86(s,1H),7.62(dd,J=7.9,1.1Hz,1H),7.56(m,J=7.9,1.2Hz,1H),7.35(m,J=7.8,4.9,1.1Hz,1H),7.20(d,J=7.5Hz,1H),6.80(d,J=7.5Hz,1H),4.77(s,1H),3.38(q,J=7.1Hz,1H),1.75-1.57(m,2H),1.60-1.46(m,5H),1.33-1.20(m,1H),1.03(d,J=6.5Hz,3H)。

[0646] 步骤2:1-((2S)-2-甲基环己基)-2-(吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备

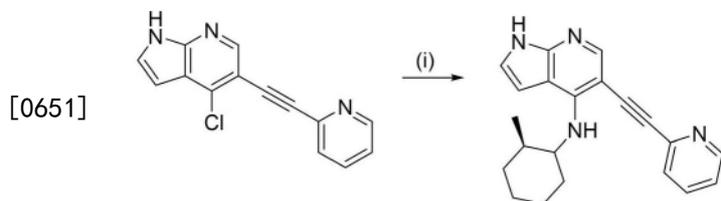


[0648] 在室温下向N-((2S)-2-甲基环己基)-5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在

50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-((2S)-2-甲基环己基)-2-(吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶,68.9mg,收率39.0%。m.p.189.5-192.9℃。¹H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ9.30(d,J=1.6Hz,1H),8.70(dd,J=5.0,1.2Hz,1H),8.07(s,1H),7.87(dd,J=7.9,1.0Hz,1H),7.71(m,J=8.0,1.3Hz,1H),7.35(d,J=7.5Hz,1H),7.29(m,J=8.0,5.0,1.1Hz,1H),7.09(d,J=1.5Hz,1H),6.93(d,J=7.5Hz,1H),3.88(m,J=7.1Hz,1H),2.57(m,J=6.9Hz,1H),1.96(m,J=12.9,7.1Hz,1H),1.88-1.77(m,1H),1.75-1.64(m,2H),1.68-1.54(m,1H),1.55(m,J=4.4,2.4Hz,1H),1.56-1.46(m,1H),1.38(m,J=12.5,6.9Hz,1H),1.10(d,J=6.8Hz,3H)。

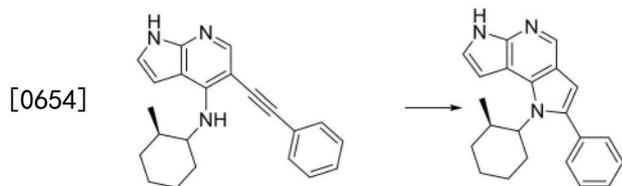
[0649] 实施例56

[0650] 步骤1:N-((2R)-2-甲基环己基)-5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[0652] 将中间体4-氯-5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1g,3.6mmol,参照实施例37的制备方法),(2R)-2-甲基环己-1-胺(600μl,5.2mmol),t-BuONa(750mg,11.4mmol),1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg,0.26mmol),Pd₂(dba)₃(75mg,0.13mmol)加入20ml二氧六环中,130℃加热回流。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,经柱层析分离纯化得到产物N-((2S)-2-甲基环己基)-5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺281.5mg,收率41%。¹H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ8.61(s,1H),8.48(dd,J=5.0,1.2Hz,1H),7.86(s,1H),7.63(dd,J=8.1,1.1Hz,1H),7.56(m,J=8.0,1.3Hz,1H),7.35(m,J=7.8,5.1,1.1Hz,1H),7.24(d,J=7.5Hz,1H),6.82(d,J=7.5Hz,1H),3.51(m,J=7.1Hz,1H),3.19(s,1H),2.10(m,J=6.9Hz,1H),1.85-1.35(m,8H),1.01(d,J=6.8Hz,3H)。

[0653] 步骤2:1-((2R)-2-甲基环己基)-2-(吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备

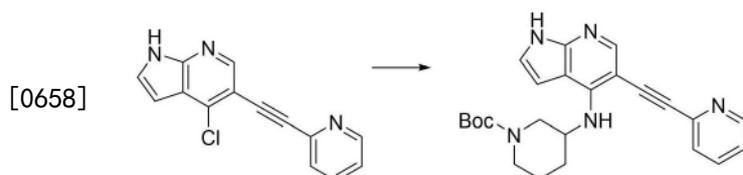


[0655] 在室温下向N-((2R)-2-甲基环己基)-5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.5mmol)和THF(10mL)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg,5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐

水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=2:1), 得到相应固体化合物1-((2R)-2-甲基环己基)-2-(吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶, 73.5mg, 收率33.8%。m.p.216.5-218.2℃。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ9.30 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.95 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (m, J=13.3, 6.9Hz, 2H), 1.86-1.70 (m, 3H), 1.54-1.37 (m, 3H)。

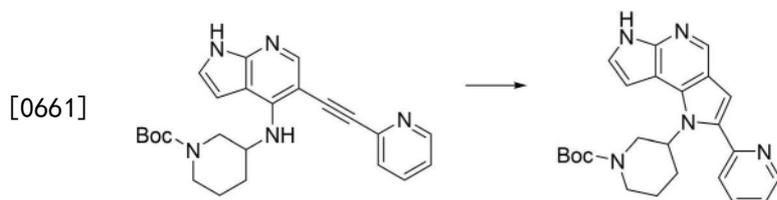
[0656] 实施例57

[0657] 步骤1:3-((5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)叔丁基-1-羧酸叔丁酯的制备



[0659] 将化合物4-氯-5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1g, 3.6mmol, 参照实施例37的制备方法), 3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (600μl, 5.2mmol), t-BuONa (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃ (75mg, 0.13mmol) 加入20ml 二氧六环中, 130℃加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物3-((5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)叔丁基-1-羧酸叔丁酯, 510mg, 收率31.0%。m.p.206.5-207.8℃。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ8.65 (s, 1H), 8.49 (dd, J=5.0, 1.2Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (dd, J=7.9, 1.1Hz, 1H), 7.57 (m, J=7.9, 1.2Hz, 1H), 7.36 (m, J=7.9, 4.9, 1.1Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.52 (m, J=12.4, 7.1Hz, 1H), 4.27 (dd, J=12.5, 7.0Hz, 1H), 3.52 (dd, J=12.5, 7.1Hz, 1H), 3.16 (p, J=7.0Hz, 1H), 3.02 (m, J=12.5, 7.1Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.33 (m, J=14.0, 7.1Hz, 1H), 1.84-1.63 (m, 2H), 1.54 (m, J=13.9, 7.0Hz, 1H), 1.47 (s, 9H)。

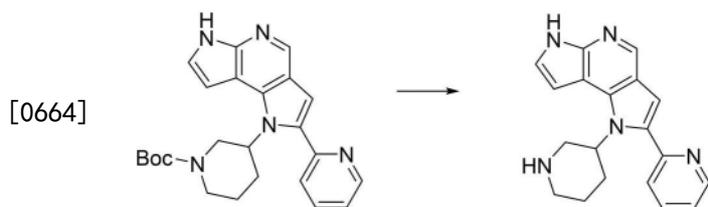
[0660] 步骤2:3-(2-(吡啶-2-基)二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-1(6H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



[0662] 在室温下向3-((5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)叔丁基-1-羧酸叔丁酯 (1.2mmol) 和THF (10ml) 的混合物中加入t-BuOK (252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK (589.1mg, 5.25mmol) 并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通

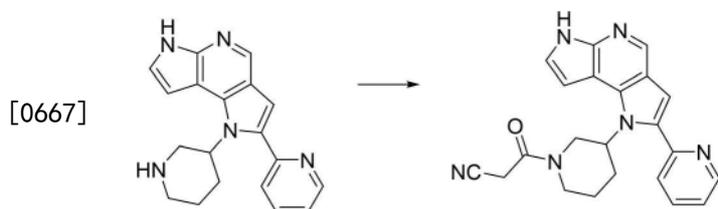
过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物3-(2-(吡啶-2-基)二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-1(6H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯317mg,收率26.1%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 9.32 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.70 (dd, J=5.0, 1.2Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (dd, J=8.1, 1.0Hz, 1H), 7.71 (m, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 6.89 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.56 (m, J=12.5, 7.1Hz, 1H), 4.44 (dd, J=12.5, 7.1Hz, 1H), 4.06 (dd, J=12.5, 7.0Hz, 1H), 3.85 (m, J=7.1Hz, 1H), 3.13 (m, J=12.5, 7.2Hz, 1H), 2.29 (m, J=13.0, 7.0Hz, 1H), 1.92 (m, J=13.8, 7.0Hz, 1H), 1.75 (m, J=48.5, 13.2, 7.0Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[0663] 步骤3:1-(哌啶-3-基)-2-(吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0665] 在室温下向3-(2-(吡啶-2-基)二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-1(6H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(307mg, 0.3mmol)和 CDCl_2 (30ml)的混合物中加入10ml TFA。将反应混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用饱和碳酸氢钠溶液(2 \times 100ml),饱和食盐水(1 \times 100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物1-(哌啶-3-基)-2-(吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶80.8mg收率84.9%。¹H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 9.30 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.70 (dd, J=5.0, 1.2Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 7.71 (m, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.29 (m, J=8.0, 5.0, 1.1Hz, 1H), 7.18 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.26 (m, J=7.0Hz, 1H), 3.31 (dd, J=12.6, 7.1Hz, 1H), 3.24 (m, J=12.5, 7.0Hz, 1H), 3.15 (dd, J=12.4, 6.9Hz, 1H), 2.87 (m, J=12.4, 7.1Hz, 1H), 2.33 (m, J=13.9, 7.0Hz, 1H), 1.80 (m, J=13.1, 7.0Hz, 1H), 1.69-1.49 (m, 2H), 1.30 (s, 1H)。

[0666] 步骤4:3-氧代-3-(3-(2-(吡啶-2-基)二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-1(6H)-基)哌啶-1-基)丙腈的制备



[0668] 在室温下向1-(哌啶-3-基)-2-(吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶(71.3, 0.2mmol)、氰基乙酸、DCC溶解在40ml CDCl_2 ,并将混合物在40 $^\circ\text{C}$ 下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用饱和碳酸氢钠溶液(2 \times 100ml),饱和食盐水(1 \times 100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物3-氧代-3-(3-(2-(吡啶-2-基)二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-1(6H)-基)哌啶-1-基)丙腈68.3mg,收率79.5%。m.p.241.5-244.8 $^\circ\text{C}$ 。

^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 9.31 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.70 (dd, $J=5.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (dd, $J=8.0, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.71 (m, $J=8.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 6.84 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.64 (dd, $J=12.4, 6.9\text{Hz}$, 1H), 4.12 (m, $J=12.6, 7.1\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.65 (dd, $J=12.5, 7.1\text{Hz}$, 1H), 3.58 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 3.14 (m, $J=12.5, 7.0\text{Hz}$, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.97 (m, $J=13.8, 7.0\text{Hz}$, 1H), 1.81 (m, $J=13.1, 7.0\text{Hz}$, 1H), 1.73-1.61 (m, 1H).

[0669] 实施例1~57化合物对JAK家族的抑制活性测试

[0670] 一、实验材料

材料和试剂		货号
MgCl ₂	Sigma	M1028
ADP-Glo Kinase Assay	Promega	V9101
JAK1	Thermo Fisher	2261184A
JAK2	Carna	08-045
JAK3	Carna	08-046
TYK2	Thermo Fisher	2101207G
ATP	Promega	V915B
IRS1	Signalchem	I40-58-1000
Tofacitinib	MCE	HY-40354
IGF1Rtide	Signalchem	I15-58
Poly (4:1 Glu, Tyr)	Sigma	P0275
仪器和设备		货号或型号
384-well plate, white, low volume, round-bottom	Greiner	784075
96-well polypropylene plate	Nunc	249944
微孔板低速离心机	湘智	TD5B
Biotek 酶标仪	Biotek	Synergy 4

[0672] 二、实验方法

[0673] 1、配制1x激酶反应缓冲液：

名称	储液浓度	体积	终浓度
Hepes	1 M (20X)	12500 μL	50 mM
MgCl ₂	1 M (100X)	2500 μL	10 mM
Brij 35	/	25 μL	0.01%

EGTA	1M (1000X)	250 μL	1mM
DTT	1M (500X)	500 μL	2 mM
ddH ₂ O		235000 μL	

[0676] 2、激酶反应条件：

Kinase	Substrate		ATP Km	Kinase
	Substrate	Conc.(mg/ml)	Work Conc.(μM)	Work Conc.(nM)
JAK1	IRS1	0.05	30	8
JAK2	IGF1Rtide	0.04	5	2
JAK3	Poly (4:1 Glu, Tyr) Peptide	0.12	10	2
TYK2	IRS1	0.05	15	1

[0678] 3、测试流程：

- [0679] 3.1在稀释板中用DMSO对化合物进行4倍梯度稀释,化合物起始浓度为1.5uM。
- [0680] 3.2将化合物50倍稀释到1X激酶反应缓冲液中,在振荡器上震荡20分钟。
- [0681] 3.3用1X的酶反应缓冲液配制准备2X激酶。
- [0682] 3.4向反应板中每孔加入2μl激酶(步骤3中配制)。
- [0683] 3.5.向每孔加入1μl在缓冲液中稀释好的化合物,用封板膜封住板子1000g离心30秒,室温放置10分钟。
- [0684] 3.6用1X的酶反应缓冲液配制4xATP/底物混合液,向反应板中加入1μl 4xATP/底物混合液。
- [0685] 3.7.用封板膜封住板子1000g离心30秒,室温反应60分钟。
- [0686] 3.8转移4μLADP-Glo到384反应板中1000rpm/min,离心1min,25℃孵育40min。
- [0687] 3.9转移8μLDetection溶液到384反应板中1000rpm/min,离心1min,25℃孵育40min。
- [0688] 3.10使用Biotek多功能读板机读取RLU(Relative luminescence unit)信号。信号强度用于表征激酶的活性程度。
- [0689] 4、数据处理:
- [0690] 化合物抑制率(% inh) = 100% - (化合物-阳性对照) / (阴性对照-阳性对照) * 100%
- [0691] 阳性对照:所有阳性对照孔2μM Tofacitinib孔的比值的平均值
- [0692] 阴性对照:所有阴性对照孔0.5%DMSO孔的读值的平均值
- [0693] 三、实验结果
- [0694] 表. 本发明化合物对JAK家族蛋白的抑制活性。

实事例编号	JAK1		JAK2		JAK3		TYK2	
	100 nM	10 nM	200 nM	50 nM	100 nM	10 nM	200 nM	50 nM
[0695] 1	20.7	25.8	31.6	17.9	1.3	5.2	31.6	17.9
2	31.4	27.1	17.5	16.8	-11.3	2.8	16.9	8.6
3	51.8	38.4	37.6	25.5	-8.1	2.6	58.9	10.0
4	27.5	17.3	31.9	14.3	-7.3	2.2	25.2	10.5

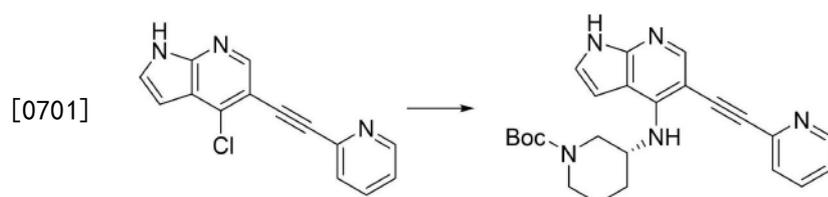
	5	21.9	17.3	8.2	6.8	12.1	12.7	12.8	3.0
	6	21.8	22.2	22.2	8.6	-12.3	-11.5	5.0	4.0
	7	-5.2	-8.4	2.3	2.1	-8.1	2.6	1.3	5.2
	8	3.2	-0.6	-7.3	2.2	5.0	4.0	2.3	2.1
	9	28.1	5.7	17.5	2.3	-12.0	-14.0	0.5	-1.9
	10	7.5	1.3	3.9	0.3	-4.1	-9.0	25.2	10.5
	11	22.8	14.5	14.2	8.6	-2.1	-3.5	2.3	2.1
	12	18.0	10.6	37.4	15.8	5.1	2.4	9.4	10.0
	13	-3.8	-11.8	33.8	7.6	8.2	6.8	2.3	2.1
	14	29.5	16.0	45.5	25.1	0.1	-11.8	31.9	9.0
[0696]	15	26.0	23.9	36.6	18.6	8.0	-3.6	26.2	7.4
	16	30.0	13.1	38.3	18.6	8.1	-1.5	18.8	8.0
	17	12.8	14.5	13.2	8.6	-14.1	-15.1	-2.3	-2.1
	18	21.9	17.3	8.2	6.8	-12.1	-12.7	12.8	3.0
	19	40.6	5.2	40.2	15.4	15.4	5.8	24.4	14.8
	20	15.6	7.4	30.2	9.3	19.7	6.5	22.9	12.2
	21	3.6	1.4	20.2	18.3	24.6	7.2	32.9	13.3
	22	83.9	22.7	14.0	10.4	65.1	19.8	6.3	4.4
	23	23.8	25.9	87.1	51.1	33.8	7.6	79.1	49.1
	24	1.8	3.8	39.2	17.9	20.4	2.9	22.8	13.9
	25	8.6	19.5	13.2	4.7	5.9	4.3	25.5	4.6
	26	0.6	19.8	50.8	25.1	1.9	5.9	20.8	17.8

	27	3.9	22.0	6.8	5.7	4.1	3.0	-2.1	-1.8
	28	27.9	12.5	30.1	12.5	68.4	20.5	15.7	8.8
	29	4.6	-9.0	1.4	1.4	13.8	3.6	5.3	-1.5
	30	0.6	19.8	50.8	25.1	1.9	5.9	20.8	17.8
	31	20.1	24.3	74.2	48.8	9.6	1.6	72.0	40.9
	32	28.2	32.2	11.4	10.9	14.3	5.7	4.9	0.2
	33	47.5	25.2	60.2	39.1	18.8	-5.2	42.8	14.9
	34	0.2	-11.8	26.8	11.8	13.1	1.8	3.8	6.6
	35	27.9	12.5	22.2	9.3	58.0	16.1	9.8	8.7
	36	26.5	-7.3	1.8	3.8	29.7	0.9	1.8	3.8
[0697]	37	95.1	41.1	90.8	60.4	81.2	42.7	52.1	29.3
	38	86.7	38.0	87.6	66.3	57.0	11.1	85.7	52.3
	39	97.5	76.2	91.5	76.5	69.9	27.2	94.0	84.4
	40	76.1	28.2	27.9	12.5	66.5	16.6	41.3	5.6
	41	51.9	27	58.5	1.4	28.1	10.4	18.6	10.5
	42	30.8	23.9	32.5	14.7	1.7	2.8	-4.3	-2.9
	43	94.1	44.6	75.0	42.9	25.1	3.0	49.5	18.6
	44	51.1	26.4	39.8	16.1	-0.9	-0.8	-1.3	-7.8
	45	3.5	-0.3	17.4	9.2	11.1	1.3	4.4	5.9
	46	0.1	1.8	10.7	7.7	6.4	4.9	11.5	12.3
	47	17.9	-6.8	-	-	29.1	7.7	79.1	49.1
	48	69.4	35.1	69.5	42.4	89.6	49.0	67.8	35.3

	49	14.3	10.3	16.2	11.4	2.0	5.8	19.5	15.6
	50	10.0	11.8	5.7	1.7	2.5	5.9	16.6	9.2
	51	8.0	7.0	13.6	11.9	3.9	7.0	9.0	11.0
	52	17.8	11.2	0.1	-3.0	7.4	5.5	12.6	7.4
[0698]	53	50.7	29.5	50.4	20.2	50.9	17.2	21.9	4.6
	54	8.4	5.2	3.8	7.0	2.4	-1.1	6.1	8.9
	55	100.5	93.2	100.4	99.2	96.1	57.9	100.3	92.6
	56	95.4	47.5	88.3	53.7	18.6	-2.4	1.7	0.5
	57	94.1	44.6	75.0	42.9	25.1	3.0	49.5	18.6

[0699] 实施例58

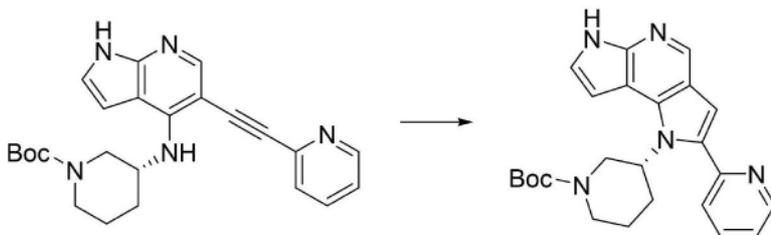
[0700] 步骤1: (R)-3-((5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)叔丁基-1-羧酸叔丁酯的制备



[0702] 将化合物4-氯-5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1g, 3.6mmol, 参照实施例37的制备方法), (R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(600 μ l, 5.2mmol), t-BuONa(750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓(110mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₃(75mg, 0.13mmol)加入20ml二氧六环中, 130 $^{\circ}$ C加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入EtOAc萃取, 依次用水(2 \times 100ml), 饱和食盐水(1 \times 100ml)洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物(R)-3-((5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)叔丁基-1-羧酸叔丁酯, 510mg, 收率35.0%。¹H NMR(300MHz, Chloroform-d) δ 8.67(s, 1H), 8.47(dd, J=5.0, 1.2Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.69(dd, J=7.9, 1.1Hz, 1H), 7.59(m, J=7.9, 1.2Hz, 1H), 7.38(m, J=7.9, 4.9, 1.1Hz, 1H), 7.31(d, J=7.5Hz, 1H), 6.86(d, J=7.5Hz, 1H), 4.58(m, J=12.4, 7.1Hz, 1H), 4.30(dd, J=12.5, 7.0Hz, 1H), 3.51(dd, J=12.5, 7.1Hz, 1H), 3.15(p, J=7.0Hz, 1H), 3.05(m, J=12.5, 7.1Hz, 1H), 2.65(s, 1H), 2.32(m, J=14.0, 7.1Hz, 1H), 1.84-1.61(m, 2H), 1.52(m, J=13.9, 7.0Hz, 1H), 1.45(s, 9H)。

[0703] 步骤2: (R)-3-(2-(吡啶-2-基)二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-1(6H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

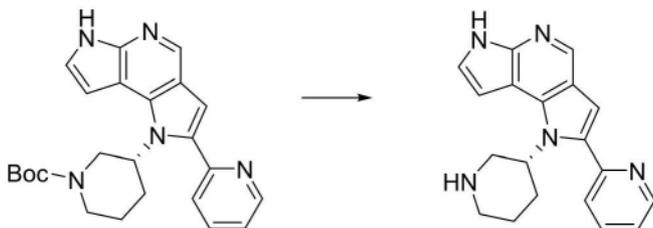
[0704]



[0705] 在室温下向(R)-3-((5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)叔丁基-1-羧酸叔丁酯(0.5g, 1.2mmol)和THF(10ml)的混合物中加入t-BuOK(252.3mg, 2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(589.1mg, 5.25mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物(R)-3-(2-(吡啶-2-基)二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-1(6H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯165mg,收率30%。¹H NMR(300MHz, Chloroform-d) δ11.61(s, 1H), 8.58(d, J=4.9Hz, 1H), 8.06(s, 1H) 7.83(td, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 7.59(d, J=7.8Hz, 1H), 7.35(dd, J=7.6, 4.9Hz, 1H), 7.25(t, J=3.0Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 5.81(d, J=8.5Hz, 1H), 4.24(s, 1H), 3.90(d, J=12.8Hz, 1H), 3.58(d, J=12.8Hz, 1H) 3.12(t, J=11.1Hz, 2H), 2.06(s, 1H), 1.74(s, 2H), 1.56(s, 1H), 1.25(s, 9H)。

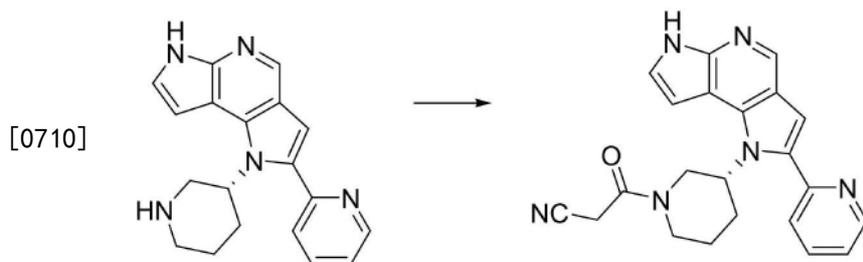
[0706] 步骤3: (R)-1-(哌啶-3-基)-2-(吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备

[0707]



[0708] 在室温下向(R)-3-(2-(吡啶-2-基)二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-1(6H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg, 0.36mmol)和CH₂Cl₂(15ml)的混合物中加入5ml TFA。将反应混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用饱和碳酸氢钠溶液(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物(R)-1-(哌啶-3-基)-2-(吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶88mg收率75%。¹H NMR(300MHz, Chloroform-d) δ11.58(s, 1H), 8.60(d, J=4.9Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.85(t, J=7.8Hz, 1H), 7.70(d, J=7.8Hz, 1H), 7.45-7.31(m, 1H), 7.23(s, 1H), 6.62(s, 1H), 6.26(d, J=8.6Hz, 1H), 4.23(s, 1H), 3.08(d, J=11.8Hz, 1H), 2.80-2.68(m, 3H), 1.90(d, J=10.1Hz, 1H), 1.58(d, J=60.4Hz, 4H)。

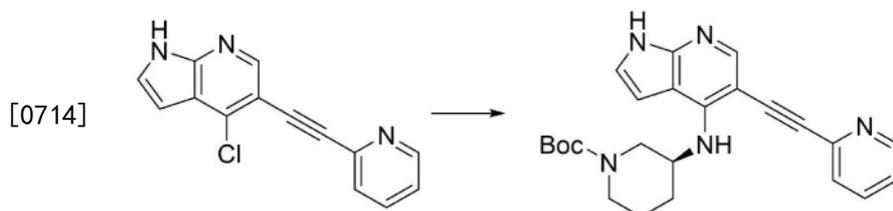
[0709] 步骤4: (R)-3-氧代-3-(3-(2-(吡啶-2-基)二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-1(6H)-基)哌啶-1-基)丙腈的制备



[0711] 在室温下向 (R)-1-(哌啶-3-基)-2-(吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶 (70mg, 0.2mmol)、氰基乙酸、DCC 溶解在 40ml CH_2Cl_2 , 并将混合物在 40°C 下搅拌 2 小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入 EtOAc 萃取, 依次用饱和碳酸氢钠溶液 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=2:1), 得到相应固体化合物 (R)-3-氧代-3-(3-(2-(吡啶-2-基)二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-1(6H)-基)哌啶-1-基)丙腈 55mg, 收率 70%。m.p. 232.5-239.7°C。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.62 (t, J=9.1Hz, 1H), 7.36 (t, J=6.2Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.69 (d, J=11.2Hz, 1H), 5.80 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.12 (t, J=32.8Hz, 4H), 3.5 (d, J=11.8Hz, 1H) 3.27-3.13 (m, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.74 (s, 3H)。HPLC purity: 99.37%, $t_{\text{R}} = 4.380 \text{ min}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -33.2^\circ$ (c=1.0). ee=100%。

[0712] 实施例 59

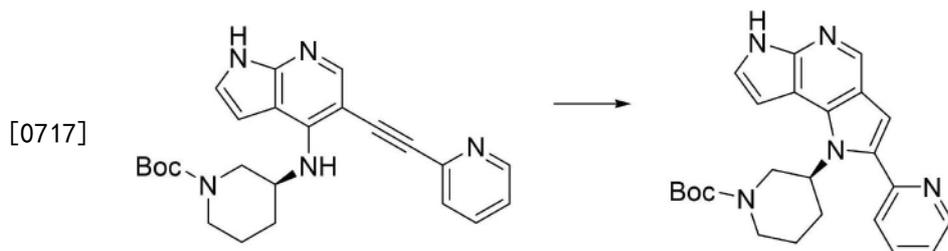
[0713] 步骤 1: (S)-3-((5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)叔丁基-1-羧酸叔丁酯的制备



[0715] 将化合物 4-氯-5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1.00g, 3.6mmol, 参照实施例 37 的制备方法), (S)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (600 μ l, 5.2mmol), $t\text{-BuONa}$ (750mg, 11.4mmol), 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑鎓 (110mg, 0.26mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (75mg, 0.13mmol) 加入 20ml 二氧六环中, 130°C 加热回流。反应完成后, 蒸发溶剂, 加入 EtOAc 萃取, 依次用水 (2×100ml), 饱和食盐水 (1×100ml) 洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩得到粗化合物, 通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA=3:1), 得到相应固体化合物 (S)-3-((5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)叔丁基-1-羧酸叔丁酯, 0.42g, 收率 28%。m.p. 206.5-207.8°C。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{Chloroform}-d$) δ 8.65 (s, 1H), 8.49 (dd, J=5.0, 1.2Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (dd, J=7.9, 1.1Hz, 1H), 7.57 (m, J=7.9, 1.2Hz, 1H), 7.36 (m, J=7.9, 4.9, 1.1Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.52 (m, J=12.4, 7.1Hz, 1H), 4.27 (dd, J=12.5, 7.0Hz, 1H), 3.52 (dd, J=12.5, 7.1Hz, 1H), 3.16 (p, J=7.0Hz, 1H), 3.02 (m, J=12.5, 7.1Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.33 (m, J=14.0, 7.1Hz, 1H), 1.84-1.63 (m, 2H), 1.54 (m, J=13.9, 7.0Hz, 1H), 1.47 (s, 9H)。

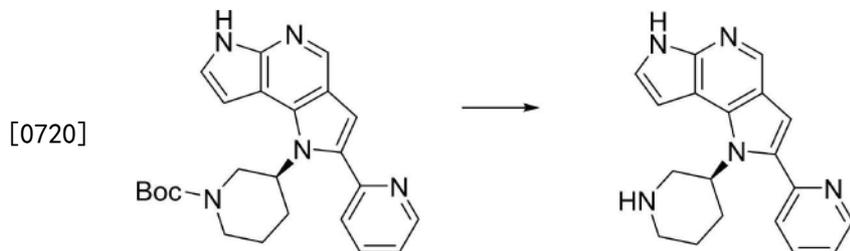
[0716] 步骤 2: (S)-3-(2-(吡啶-2-基)二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-1(6H)-基)哌啶-

1-甲酸叔丁酯的制备



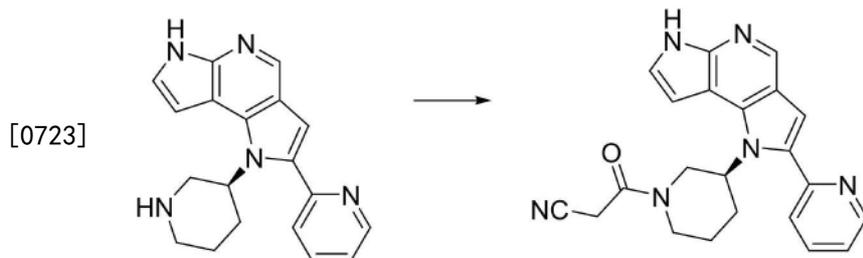
[0718] 在室温下向(S)-3-((5-(吡啶-2-基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)叔丁基-1-羧酸叔丁酯(0.40g,0.95mmol)和THF(8ml)的混合物中加入t-BuOK(201.8mg,1.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后再向该溶液中加入t-BuOK(471.3mg,4.2mmol)并将混合物在50℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用水(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物(S)-3-(2-(吡啶-2-基)二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-1(6H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯158mg,收率40%。¹HNMR(300MHz,Chloroform-d)δ11.62(s,1H),8.60(d,J=4.9Hz,1H),8.08(s,1H),7.85(td,J=7.8,1.8Hz,1H),7.61(d,J=7.8Hz,1H),7.37(dd,J=7.6,4.9Hz,1H),7.26(t,J=3.0Hz,1H),6.67(s,1H),5.82(d,J=8.5Hz,1H),4.22(s,1H),3.91(d,J=12.8Hz,1H),3.56(d,J=12.8Hz,1H),3.11(t,J=11.1Hz,2H),2.05(s,1H),1.73(s,2H),1.54(s,1H),1.23(s,9H)。

[0719] 步骤3:(S)-1-(哌啶-3-基)-2-(吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶的制备



[0721] 在室温下向(S)-3-(2-(吡啶-2-基)二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-1(6H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.36mmol)和CH₃Cl₂(15ml)的混合物中加入5ml TFA。将反应混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用饱和碳酸氢钠溶液(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物(S)-1-(哌啶-3-基)-2-(吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶90mg收率78%。¹HNMR(300MHz,Chloroform-d)δ11.58(s,1H),8.60(d,J=4.9Hz,1H),8.06(s,1H),7.85(t,J=7.8Hz,1H),7.70(d,J=7.8Hz,1H),7.45-7.31(m,1H),7.23(s,1H),6.62(s,1H),6.26(d,J=8.6Hz,1H),4.23(s,1H),3.08(d,J=11.8Hz,1H),2.80-2.68(m,3H),1.90(d,J=10.1Hz,1H),1.58(d,J=60.4Hz,4H)。

[0722] 步骤4:(S)-3-氧代-3-(3-(2-(吡啶-2-基)二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-1(6H)-基)哌啶-1-基)丙腈的制备



[0724] 在室温下向(S)-1-(哌啶-3-基)-2-(吡啶-2-基)-1,6-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶(70mg,0.2mmol)、氰基乙酸、DCC溶解在40ml CH_2Cl_2 ,并将混合物在40℃下搅拌2小时。反应完成后,蒸发溶剂,加入EtOAc萃取,依次用饱和碳酸氢钠溶液(2×100ml),饱和食盐水(1×100ml)洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物,通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到相应固体化合物(S)-3-氧代-3-(3-(2-(吡啶-2-基)二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-1(6H)-基)哌啶-1-基)丙腈40mg,收率50%。m.p.238.1-243.5℃。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 11.65(s,1H),8.66-8.56(m,1H),8.09(d,J=3.7Hz,1H),7.91-7.80(m,1H),7.64(dd,J=10.8,7.8Hz,1H),7.38(dd,J=7.5,4.9Hz,1H),7.28(t,J=3.0Hz,1H),6.71(d,J=10.2Hz,1H),5.92(dd,J=46.4,8.7Hz,1H),4.38-3.96(m,4H),3.67(dd,J=81.7,13.0Hz,1H),3.21(dd,J=13.2,8.7Hz,2H),2.12(s,1H),1.92-1.51(m,3H)。HPLC purity:98.97%, t_R =4.208min。 $[\alpha]_{2D0+29.70}^c=1.0$ 。ee=100%。

[0725] 实施例58、59制备的化合物58、59对JAK家族的抑制活性测试

[0726] 一、实验材料

	材料和试剂	厂家	货号
	MgCl_2	Sigma	M1028
	ADP-Glo Kinase Assay	Promega	V9101
	JAK1	Thermo Fisher	2261184A
	JAK2	Carna	08-045
	JAK3	Carna	08-046
	TYK2	Thermo Fisher	2101207G
	ATP	Promega	V915B
	IRS1 (Y608) Peptide	Signalchem	I40-58
[0727]	IGF1Rtide	Signalchem	I15-58
	Tofacitinib	MCE	HY-40354
	DMSO	Sigma	D4540
	Poly (4:1 Glu, Tyr)	Sigma	P0275
	DTT	Solarbio	D8220
	仪器和设备	厂家	型号
	384-well plate, white, low volume, round-bottom	Greiner	784075
	96-well polypropylene plate	Nunc	249944
	微孔板低速离心机	湘仪	TDZ5-WS
	HTS 高通量药筛多功能酶标仪	BMG	PERAstar FSX

[0728] 二、实验方法

[0729] 1、配制1x激酶反应缓冲液:

[0730]

名称	储液浓度	体积	终浓度
Hepes	1000	150	50
MgCl_2	1000	30	1000.00%

Brij35	0.3	1	0.01%
DTT	1000	6	2
H2O	N/A	2813	N/A
EGTA	N/A	158	N/A
		total	3000

[0731] 2、激酶反应条件：

Kinase	Substrate		ATP	Kinase
	Substrate	Conc.(mg/ml)	Work Conc.(μ M)	Work Conc.(nM)
[0732] JAK1	IRS1 (Y608) Peptide	0.01	30	7
JAK2	IGF1Rtide	0.01	5	2
JAK3	Poly (4:1 Glu, Tyr) Peptide	0.03	10	2
TYK2	IRS1 (Y608) Peptide	0.01	15	6

[0733] 3、测试流程：

[0734] 1. 在稀释板中用DMSO对化合物进行4倍梯度稀释，化合物起始浓度为10 μ M。

[0735] 2. 将化合物50倍稀释到1X激酶反应缓冲液中，在振荡器上震荡20分钟。

[0736] 3. 用1X的酶反应缓冲液配制准备2X激酶。

[0737] 4. 向反应板中每孔加入2 μ l激酶。

[0738] 5. 向每孔加入1 μ l在缓冲液中稀释好的化合物，用封板膜封住板子1000rpm离心60秒，25 $^{\circ}$ C孵育10分钟。

[0739] 6. 用1X的酶反应缓冲液配制4xATP/底物混合液，向反应板中加入1 μ l 4xATP/底物混合液。

[0740] 7. 用封板膜封住板子1000rpm离心60秒，25 $^{\circ}$ C孵育60分钟。

[0741] 8. 转移4 μ lADP-Glo到384反应板中1000rpm，离心1min，25 $^{\circ}$ C孵育40min。

[0742] 9. 转移8 μ lDetection溶液到384反应板中1000rpm，离心1min，25 $^{\circ}$ C孵育40min。

[0743] 10. 使用BMG多功能读板机读取RLU (Relative luminescence unit) 信号。信号强度用于表征激酶的活性程度。

[0744] 4、数据处理：

[0745] 化合物抑制率(% inh) = 100% - (化合物-阳性对照) / (阴性对照-阳性对照) * 100%

[0746] 阳性对照：所有阳性对照孔2 μ M Tofacitinib孔的比值的平均值

[0747] 阴性对照：所有阴性对照孔0.5%DMSO孔的读值的平均值

[0748] IC50通过抑制率由Prism GraphPad7.0计算。

[0749] 三、实验结果

[0750] 表本发明化合物对JAK家族蛋白的抑制活性

实施例编号	IC ₅₀ (nM)			
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
[0751] 58	0.56	1.26	2.14	9.53
59	27.34	83.83	49.81	271.60

[0752] 本领域技术人员知道JAKs是多种新型疾病的重要靶标，如自身性或获得性免疫疾病和血液疾病。上述实施例表明，本发明提供的化合物对JAK家族蛋白具有明显的抑制活

性,为有效的JAK抑制剂,因此具备开发成抑制JAK进而治疗疾病的药物的前景,疾病包括类风湿性关节炎、多发性骨髓瘤、特应性皮炎、系统性红斑狼疮和溃疡性结肠炎。

[0753] 上述实施例的作用在于具体介绍本发明的实质性内容,但本领域技术人员应当知道,不应将本发明的保护范围局限于该具体实施例。