

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D471/04

A61K 31/437

A61P 3/10

A61P 25/28

A61P 37/00

//(C07D471/04,231:00,
221:00)

[21] 申请号 03819036.2

[43] 公开日 2005 年 9 月 28 日

[11] 公开号 CN 1675209A

[22] 申请日 2003.8.1 [21] 申请号 03819036.2

[30] 优先权

[32] 2002.8.7 [33] JP [31] 230581/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2003/009787 2003.8.1

[87] 国际公布 WO2004/014910 英 2004.2.19

[85] 进入国家阶段日期 2005.2.6

[71] 申请人 三菱制药株式会社

地址 日本大阪

[72] 发明人 小原利行 福永谦二 花野笃志

[74] 专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理有限公司

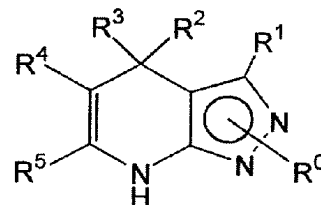
代理人 张天舒

权利要求书 7 页 说明书 103 页

[54] 发明名称 二氢吡啶并吡啶化合物

[57] 摘要

本发明提供式(I)表示的二氢吡啶并吡啶化合物,其光学活性形式,其可药用盐及其水合物其中每个符号与说明书定义的相同。本发明的化合物表现出选择性的和强烈的对糖原合酶激酶-3β(GSK-3β)的抑制活性,并可用作药物,用于预防和/或治疗糖尿病、糖尿病并发症和神经退化病,或作为免疫增强剂。

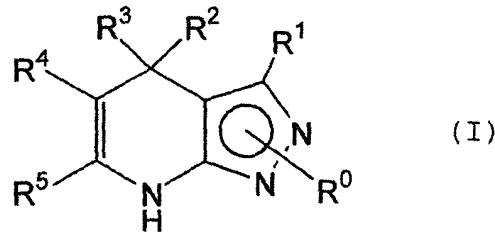


(I)

ISSN 1008-4274

1. 式(I)表示的二氢吡唑并吡啶化合物，或其光学活性形式，或其可药用盐：

5



10

其中

R⁰ 为氢、烷基、芳烷基、酰基、环烷基、甲酰基、卤代烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、苯氧基烷基、羟基烷基、氨基羰基、烷硫基羰基、羧基烷基、环烷氧基烷基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基、巯基烷基、烷硫基烷基、酰氧基乙酰基、酰氧基烷基、任选地具有取代基的苯基、任选地具有取代基的芳香杂环基团、任选地具有取代基的苯基烷基、或式-COOR⁸所示的基团(其中R⁸为氢、烷基、任选地具有取代基的芳基或任选地具有取代基的芳烷基)；

20

R¹ 为氢；

R² 为氢、烷基、芳烷基、酰基、环烷基、羟基、硫羟基、卤素、氨基、甲酰基、羧基、氰基、硝基、烷硫基、卤代烷基、氨基烷基、酰氨基、烷氧基、环烷氧基、苯氧基、苯基烷氧基、氨基烷氧基、烷氧基烷基、苯氧基烷基、羟基烷基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷硫基羰基、羧基烷基、环烷氧基烷基、苯硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、巯基烷基、烷硫基烷基、任选地具有取代基的苯基、芳香杂环基团或苯基烷基；

25

R³ 为

(1) 烷基或卤代烷基，

(2) 环烷基，

30

(3) 任选地具有取代基的苯基，

(4) 芳香杂环基团，

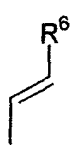
(5) 衍生自苯环的基团，所述苯环与饱和或不饱和的 5 或 6 元碳环稠合，

5 (6) 衍生自苯环的基团，所述苯环与包含 1 到 3 个杂原子的 5 到 7 元饱和或不饱和碳环稠合，或

(7) 衍生自包含 1 到 3 个杂原子的 5 到 7 元饱和或不饱和碳环的基团，所述碳环与苯环稠合，

其中(2)到(7)所列的基团可具有一个或多个取代基；或

10 选自下式(II)和(III)表示的基团：



(II)



(III)

15

其中 R^6 和 R^7 各自为任选地具有取代基的苯基、或芳香杂环基团，

或者， R^2 和 R^3 结合形成任选地包含杂原子的环，其中所述环可与任选地具有取代基的苯环稠合；

20

R^4 为

烷氧基羰基，

烷基羰基，

烷基磺酰基，

烷基亚磺酰基，

25

苯基亚磺酰基，

苯基磺酰基，

二烷基氧磷基，

二烷基磷酰基，

任选地具有取代基的苯基，

30

任选地具有取代基的芳香杂环基团，

氰基，或
硝基；以及
R⁵ 为
烷基，
5 苯基氨基烷基，
酰基，
酰基烷基，
氨基羰基，
芳基氨基羰基，
10 任选地具有取代基的 4 到 7 元饱和或不饱和杂环，
具有取代基的 3 到 7 元饱和碳环，
被包含 1 或 2 个氮原子的饱和或不饱和 4 到 7 元环取代的烷
基，所述 4 到 7 元环可任选地具有取代基，或
如式-(CR^aR^b)_nNR¹¹R¹²所示的基团，其中 n 为 1 到 4 的整数，R^a
15 为氢或烷基，R^b 为氢或烷基，R¹¹ 为氢、烷基、烷基磺酰基、苯基磺
酰基、苯基烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、苯基亚磺酰基、苯基烷基
亚磺酰基、烷氧基羰基、苯氧基羰基、苯基烷氧基羰基、烷基羰
基、苯基羰基或苯基烷基羰基，以及 R¹² 为氢或烷基，
条件是当 R⁰、R¹ 和 R² 各自为氢、R⁴ 为甲氧基羰基和 R⁵ 为甲基
20 时，则 R³ 不为苯基、2-氯苯基、3-硝基苯基、4-羧基苯基或 4-甲氧
基羰基苯基，以及当 R⁵ 为烷基时，则 R⁴ 不为烷氧基羰基、烷基磺酰
基、烷基亚磺酰基、苯基亚磺酰基、苯基磺酰基、二烷基氧磷基、
二烷基磷酰基、氰基或硝基。

25 2. 权利要求 1 的二氢吡唑并吡啶化合物，或其光学活性形式，
或其可药用盐，其中

R⁴ 为烷氧基羰基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、苯
基亚磺酰基、苯基磺酰基、二烷基氧磷基，二烷基磷酰基、任选地
具有取代基的苯基、具有取代基的芳香杂环基团、氰基或硝基，以
30 及

R^5 为烷基、苯基氨基烷基、酰基、酰基烷基、氨基羰基、芳基氨基羰基、任选地具有取代基的饱和或不饱和 4 到 7 元杂环、具有取代基的饱和 3 到 7 元碳环、被包含 1 或 2 个氮原子的并任选地具有取代基的饱和或不饱和 4 到 7 元环取代的烷基，或如式-

5 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 所示的基团，其中 n 为 1 到 4 的整数， R^{11} 为氢、烷基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、苯基烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、苯基亚磺酰基、苯基烷基亚磺酰基、烷氧基羰基、苯氧基羰基、苯基烷氧基羰基、烷基羰基、苯基羰基或苯基烷基羰基，以及

R^{12} 为氢或烷基。

10

3. 权利要求 1 或 2 的二氢吡唑并吡啶化合物，或其光学活性形式，或其可药用盐，其中 R^2 为氢或烷基。

4. 权利要求 1 或 2 的二氢吡唑并吡啶化合物，或其光学活性形式，或其可药用盐，其中 R^3 为任选地具有 1 到 3 个取代基的苯基、萘基、2,1,3-苯并噁二唑-4-基或 3,4-二氢-2H-苯并吡喃-8-基。

15

5. 权利要求 1 或 2 的二氢吡唑并吡啶化合物，或其光学活性形式，或其可药用盐，其中 R^4 为具有 2 到 5 个碳原子的烷氧基羰基、具有 2 到 5 个碳原子的烷基羰基、具有 1 到 4 个碳原子的烷基磺酰基或具有 1 到 4 个碳原子的烷基亚磺酰基。

20

6. 权利要求 1 或 2 的二氢吡唑并吡啶化合物，或其光学活性形式，或其可药用盐，其中 R^5 为如式 $-(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 所示的基团，其中 n 为 1 到 4 的整数， R^{11} 为氢、烷基或烷氧基羰基，以及 R^{12} 为氢或烷基。

25

7. 权利要求 1 或 2 的二氢吡唑并吡啶化合物，或其光学活性形式，或其可药用盐，其中 R^0 为氢或如式 $-COOR^8$ 所示的基团，其中 R^8 为烷基、任选地具有取代基的芳基或任选地具有取代基的芳烷

30

基。

8. 权利要求 1 或 2 的二氢吡唑并吡啶化合物、其互变异构体、其光学活性形式或其可药用盐，所述化合物选自：

5 (2) 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶、

(3) 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶、

10 (11) 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(4-甲基吗啉-2-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶、

(14) 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶、

(23) 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(4-(N,N-二甲氨基)环己基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶、

15 (27) 6-(1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶、

(33) 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-乙基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶、

20 (37) 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶、

(38) 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶、

(41) 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-3-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶、

25 (46) 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(4-甲基吗啉-2-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶、

(48) 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶、

30 (51) 6-(1-乙酰基哌啶-4-基)-4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶、

(52) 6-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)-4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶、

(53) 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲磺酰基哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶、

5 (59) 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(4-氧代环己烷-1-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶、

(62) 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(2-氧代环己烷-1-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶、

10 (63) 6-乙酰基甲基-4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶、

(73) 5-氰基-4,7-二氢-4-(2,3-(亚甲二氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶、

(75) 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-6-苯基氨基羰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶、

15 (78) 4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(4-苯基哌嗪-1-基)甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶、

(81) 6-乙酰基-4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶、

20 (82) 6-乙酰基-4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶、

(84) 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-(吡啶-2-基)-4,7-二氢-6-丙基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶、

(86) 4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(吡咯烷-3-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶、和

25 (87) 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-(吡啶-2-基)-4,7-二氢-6-丙基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶。

9. 一种药物，其包含权利要求 1 或 2 的二氢吡啶并吡啶化合物、其光学活性形式、或其可药用盐。

10. 一种药物组合物，其包含权利要求1或2的二氢吡唑并吡啶化合物、其光学活性形式或其可药用盐，以及可药用添加剂。

5 11. 一种糖原合酶激酶-3 β 抑制剂，其包含选自权利要求 1 的二氢吡唑并吡啶化合物、其光学活性形式及其可药用盐的化合物。

12. 权利要求 9 的药物，其用于预防和/或治疗由糖原合酶激酶-3 β 活性过高引起的疾病。

10 13. 权利要求 9 的药物，其用于预防和/或治疗神经退化病。

15 14. 权利要求13的药物，其中所述疾病选自阿尔茨海默氏病、缺血性脑血管紊乱、唐氏综合症、脑淀粉样蛋白血管病引起的脑缺血、进行性核上性麻痹、亚急性硬化性全脑炎帕金森神经功能障碍、脑炎后帕金森神经功能障碍、拳击运动员脑病、关岛型帕金森氏痴呆综合征、雷维小体疾病、皮克病、皮层基底节变性、额颞叶型痴呆症、AIDS脑病、亨廷顿氏病和躁狂抑郁性精神病。

20 15. 权利要求 9 的药物，其用于预防和/或治疗糖尿病和糖尿病并发症。

16. 权利要求 9 的药物，其用作免疫增强剂。

25 17. 权利要求9的药物，其用于预防和/或治疗脱发、乳腺癌、非小细胞肺癌、甲状腺癌、T细胞或B细胞白血病或病毒诱导的肿瘤。

二氢吡唑并吡啶化合物

5 技术领域

本发明涉及药用新化合物及其应用，所述新化合物具有糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)抑制活性。

背景技术

10 已经报道糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)，一种蛋白激酶，与以下所述多种疾病的起因有关。

II 型糖尿病为其中胰腺 β 细胞的胰岛素活性变低和血液中葡萄糖增加的疾病。因此，其诱发并发症如糖尿病性肾病、视网膜变性、心脏病等。GSK-3 β 通过使糖原合酶磷酸化起到抑制糖原在外周组织中积累、降低胰岛素应答和增加血液中葡萄糖的作用。具有 GSK-3 β 抑制活性的锂实际上通过 GSK-3 β 抑制活性降低血液中的葡萄糖 (Proc. Nat. Acad. Sci., 93, 8455(1996))。因此，认为具有 GSK-3 β 抑制活性的药物是改善 II 型糖尿病及其并发症的有效药物。

还没有阐明阿尔茨海默氏痴呆的发展机理。然而，认为淀粉样蛋白聚集和神经原纤维改变与其发展密切相关。如下所述，GSK-3 β 与淀粉样蛋白聚集和神经原纤维改变都有关。(1)其与突变型早老素结合并增加不溶性淀粉样蛋白的产生(Proc. Nat. Acad. Sci., 95, 9637(1998))。(2)其引起 Tau 蛋白的磷酸化，导致神经原纤维改变，并使神经元骨架减弱而诱发神经元死亡(Neurosci. Lett., 128, 195(1991))。除上述之外，(3)已经报导了 GSK-3 β 直接参与通过磷酸化作用钝化丙酮酸脱氢酶而降低保持细胞活性所需的乙酰胆碱的产生量，从而使神经元死亡。

另外，也已经提出了对于作为不同于阿尔茨海默氏痴呆的神经退化病的 AIDS 脑病的效力。Tat 作为由引起 AIDS 的 HIV 病毒产生的蛋白质，其增强神经元中的 GSK-3 β 活性，诱发神经元死亡(J.

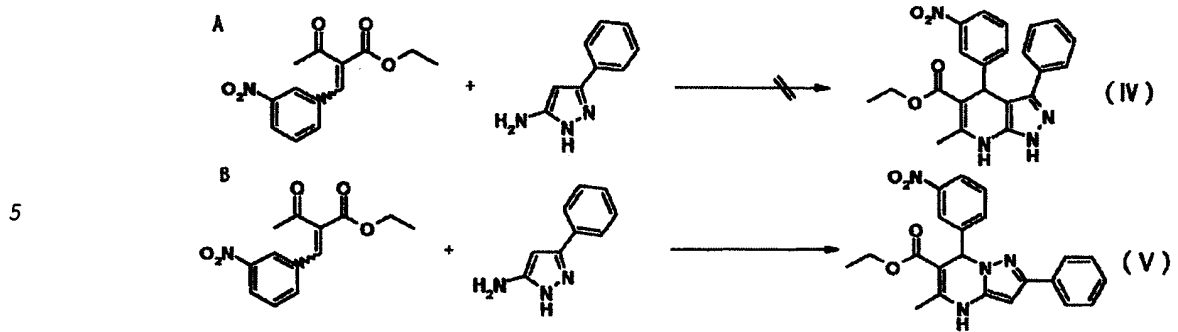
Neurochem., 73, 578(1999))。从上可知,认为 GSK-3 β 抑制剂是用于有效改善包括阿尔茨海默氏痴呆的神经退化病的药物。

具有抗躁狂抑郁活性的锂和丙戊酸具有 GSK-3 β 抑制活性(J. Neurochem., 72, 1327(1999))。对于抗躁狂抑郁活性和 GSK-3 β 抑制活性之间的关系还不清楚,但认为对谷氨酸毒性的抑制活性是保持神经元活性的部分原因(Proc. Nat. Acad. Sci., 95, 2642(1998))。基于上述,认为 GSK-3 β 抑制剂是改善躁狂抑郁性精神病的有效药物。

NF-AT 为一种转录因子,其被钙调神经蛋白(calcineurin)去磷酸化以增加免疫应答(Science, 275, 1930(1997))。GSK-3 β 通过相反地使 NF-AT 磷酸化起到抑制免疫功能的作用。因此,认为 GSK-3 β 抑制剂是用于免疫性增强作用的有效药物。

顺便提及,JP-A-3-272189(涉及合成甲羟戊酸内酯(mevalolacton)中间体的改进方法的发明)、JP-A-2-275878(涉及用于高脂蛋白血症和动脉粥样硬化的治疗剂)和 JP-A-1-272584(涉及高脂蛋白血症的治疗剂)公开了其中 6-位为甲基、异丙基或环丙基的吡啶并[3,4-b]吡啶化合物。这些文献没有公开或提出这些化合物对 GSK-3 β 或中枢神经系统的任何作用。

JP-A-59-65089、JP-A-59-118786、JP-A-60-56979、JP-A-60-197685 等的说明书公开了用于治疗心血管疾病的 6-甲基-4-取代苯基-4,7-二氢吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲酸酯化合物,并且通过类似的方法制备它们。本发明人根据 JP-A-59-65089 中所述方法重复了下文所示的反应 A,但没能得到本文所述实施例 14(下文中的式(IV))所示的化合物。他们证实了只可以产生式(V)所示的吡啶并[1,5-a]嘧啶衍生物。测量了式(V)化合物的 IR、NMR 和熔点,发现与上述公开文本的说明书中所述的 IR、NMR 和熔点相同。因此断定在这些文献中公开了错误的结构式。换句话说,不能根据这些文献所述的方法合成 6-甲基-4-取代苯基-4,7-二氢吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲酸酯。



10 上述式(IV)所示的化合物可根据 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 947(1996)中所述的方法合成, 该刊物公开了 4-(2-氯苯基)-6-甲基-4,7-二氢-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸甲酯等。

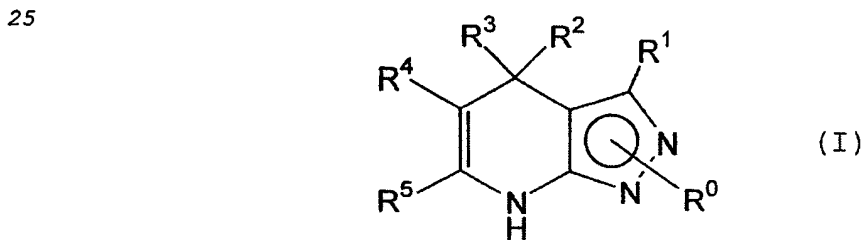
发明公开

15 本发明的目的是提供具有选择性和强的抗糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)抑制活性的新化合物, 并另外提供包含它们的药物和包含它们的药物组合物。

20 为了实现上述目的, 本发明人进行了深入的研究, 结果发现 4,7-二氢吡唑并[3,4-b]吡啶衍生物具有选择性的和强的 GSK-3 β 抑制活性, 基于此完成了本发明。也就是说, 本发明涉及药物, 其包括具有 GSK-3 β 抑制活性并可用作药物的下式(I)表示的二氢吡唑并吡啶化合物、其光学异构体、其可药用盐或其水合物作为活性成分。

本发明提供以下内容。

[1] 式(I)所示的二氢吡唑并吡啶化合物, 或其光学活性形式, 或其可药用盐:



其中

R^0 为氢、烷基、芳烷基、酰基、环烷基、甲酰基、卤代烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、苯氧基烷基、羟基烷基、氨基羰基、烷硫基羰基、羧基烷基、环烷氧基烷基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基、巯基烷基、烷硫基烷基、酰氧基乙酰基、酰氧基烷基、任选地具有取代基的苯基、任选地具有取代基的芳香杂环基团、任选地具有取代基的苯基烷基、或式- $COOR^8$ 所示的基团(其中 R^8 为氢、烷基、任选地具有取代基的芳基或任选地具有取代基的芳烷基);

10 R^1 为氢;

R^2 为氢、烷基、芳烷基、酰基、环烷基、羟基、硫羟基、卤素、氨基、甲酰基、羧基、氰基、硝基、烷硫基、卤代烷基、氨基烷基、酰氨基、烷氧基、环烷氧基、苯氧基、苯基烷氧基、氨基烷氧基、烷氧基烷基、苯氧基烷基、羟基烷基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷硫基羰基、羧基烷基、环烷氧基烷基、苯硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、巯基烷基、烷硫基烷基、任选地具有取代基的苯基、芳香杂环基团或苯基烷基;

15 R^3 为

(1) 烷基或卤代烷基,

20 (2) 环烷基,

(3) 任选地具有取代基的苯基,

(4) 芳香杂环基团,

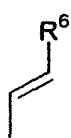
(5) 衍生自苯环的基团, 所述苯环与饱和或不饱和的 5 或 6 元碳环稠合,

25 (6) 衍生自苯环的基团, 所述苯环与包含 1 到 3 个杂原子的 5 到 7 元饱和或不饱和碳环稠合, 或

(7) 衍生自包含 1 到 3 个杂原子的 5 到 7 元饱和或不饱和碳环的基团, 所述碳环与苯环稠合,

其中(2)到(7)所列的基团可具有一个或多个取代基, 或

30 选自下式(II)和(III)表示的基团:



(II)



(III)

5

其中 R^6 和 R^7 各自为任选地具有取代基的苯基、或芳香杂环基团，

或 R^2 和 R^3 结合形成任选地包含杂原子的环，其中所述环可与任选地具有取代基的苯环稠合；

10

R^4 为

烷氧基羰基，

烷基羰基，

烷基磺酰基，

烷基亚磺酰基，

15

苯基亚磺酰基，

苯基磺酰基，

二烷基氧磷基，

二烷基磷酰基，

任选地具有取代基的苯基，

20

任选地具有取代基的芳香杂环基团，

氰基，或

硝基；以及

R^5 为

烷基，

25

苯基氨基烷基，

酰基，

酰基烷基，

氨基羰基，

芳基氨基羰基，

30

任选地具有取代基的 4 到 7 元饱和或不饱和杂环，

具有取代基的 3 到 7 元饱和碳环，

被包含 1 或 2 个氮原子的 4 到 7 元饱和或不饱和环取代的烷基
(所述环可任选地具有取代基)，或

5 如式 $-(CR^aR^b)_nNR^{11}R^{12}$ 所示的基团，其中 n 为 1 到 4 的整数， R^a
为氢或烷基， R^b 为氢或烷基， R^{11} 为氢、烷基、烷基磺酰基、苯基磺
酰基、苯基烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、苯基亚磺酰基、苯基烷基亚
磺酰基、烷氧基羰基、苯氧基羰基、苯基烷氧基羰基、烷基羰基、苯
基羰基或苯基烷基羰基，以及 R^{12} 为氢或烷基，

10 条件是当 R^0 、 R^1 和 R^2 各自为氢、 R^4 为甲氧基羰基和 R^5 为甲基
时，则 R^3 不应是苯基、2-氯苯基、3-硝基苯基、4-羧基苯基或 4-甲氧
基羰基苯基，以及当 R^5 为烷基时，则 R^4 不是烷氧基羰基、烷基磺酰
基、烷基亚磺酰基、苯基亚磺酰基、苯基磺酰基、二烷基氧磷基、二
烷基磷酰基、氰基或硝基。

15 [2]上述[1]的二氢吡唑并吡啶化合物，或其光学活性形式，或其
可药用盐，其中 R^4 为烷氧基羰基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷基亚
磺酰基、苯基亚磺酰基、苯基磺酰基、二烷基氧磷基，二烷基磷酰
基、任选地具有取代基的苯基、具有取代基的芳香杂环基团、氰基或
硝基，以及

20 R^5 为烷基、苯基氨基烷基、酰基、酰基烷基、氨基羰基、芳基
氨基羰基、任选地具有取代基的 4 到 7 元饱和或不饱和杂环、具有取
代基的 3 到 7 元饱和碳环、被包含 1 或 2 个氮原子的 4 到 7 元饱和或
不饱和环取代的烷基(所述环任选地具有取代基)，或如式 $-(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$
25 所示的基团，其中 n 为 1 到 4 的整数， R^{11} 为氢、烷
基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、苯基烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、苯
基亚磺酰基、苯基烷基亚磺酰基、烷氧基羰基、苯氧基羰基、苯基烷
氧基羰基、烷基羰基、苯基羰基或苯基烷基羰基，以及 R^{12} 为氢或烷
基。

[3] 上述[1]或[2]的二氢吡唑并吡啶化合物，或其光学活性形
式，或其可药用盐，其中 R^2 为氢或烷基。

30 [4]上述[1]或[2]的二氢吡唑并吡啶化合物，或其光学活性形式，

或其可药用盐，其中 R^3 为苯基(其任选地具有 1 到 3 个取代基)、萘基、2,1,3-苯并噁二唑-4-基或 3,4-二氢-2H-苯并吡喃-8-基。

5 [5]上述[1]或[2]的二氢吡唑并吡啶化合物，或其光学活性形式，或其可药用盐，其中 R^4 为具有 2 到 5 个碳原子的烷氧基羰基、具有 2 到 5 个碳原子的烷基羰基、具有 1 到 4 个碳原子的烷基磺酰基、或具有 1 到 4 个碳原子的烷基亚磺酰基。

10 [6]上述[1]或[2]的二氢吡唑并吡啶化合物，或其光学活性形式，或其可药用盐，其中 R^5 为如式 $-(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 所示的基团，其中 n 为 1 到 4 的整数， R^{11} 为氢、烷基或烷氧基羰基，以及 R^{12} 为氢或烷基。

[7]上述[1]或[2]的二氢吡唑并吡啶化合物，或其光学活性形式，或其可药用盐，其中 R^0 为氢或如式 $-COOR^8$ 所示的基团：(其中 R^8 为烷基、任选地具有取代基的芳基或任选地具有取代基的芳烷基。

15 [8] 上述[1]或[2]的二氢吡唑并吡啶化合物，其选自以下化合物，其互变异构体、其光学活性形式、或其可药用盐：

(2) 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶，

(3) 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶，

20 (11) 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(4-甲基吗啉-2-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶，

(14) 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶，

25 (23) 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(4-(N,N-二甲基氨基)环己基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶，

(27) 6-(1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶，

(33) 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-乙基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶，

30 (37) 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑

并[3,4-b]吡啶,

(38) 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶,

(41) 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-3-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶,

(46) 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(4-甲基吗啉-2-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶,

(48) 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶,

(51) 6-(1-乙酰基哌啶-4-基)-4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶,

(52) 6-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)-4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶,

(53) 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲磺酰基哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶,

(59) 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(4-氧代环己烷-1-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶,

(62) 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(2-氧代环己烷-1-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶,

(63) 6-乙酰基甲基-4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶,

(73) 5-氰基-4,7-二氢-4-(2,3-(亚甲二氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶,

(75) 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-6-苯基氨基羰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶,

(78) 4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(4-苯基哌嗪-1-基)甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶,

(81) 6-乙酰基-4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶,

(82) 6-乙酰基-4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡

唑并[3,4-b]吡啶，

(84) 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-(吡啶-2-基)-4,7-二氢-6-丙基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶，

5

(86) 4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(吡咯烷-3-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶，和

(87) 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-(吡啶-2-基)-4,7-二氢-6-丙基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶。

[9] 包含上述[1]或[2]的二氢吡唑并吡啶化合物、其光学活性形式、或其可药用盐的药物。

10

[10] 包含上述[1]或[2]的二氢吡唑并吡啶化合物、其光学活性形式、或其可药用盐、和可药用添加剂的药物组合物。

[11] 包含选自上述[1]的二氢吡唑并吡啶化合物、其光学活性形式及其可药用盐的化合物的糖原合酶激酶-3 β 抑制剂。

15

[12] 上述[9]的药物，其用于预防和/或治疗由糖原合酶激酶-3 β 活性过高引起的疾病。

[13] 上述[9]的药物，其用于预防和/或治疗神经退化病。

20

[14] 上述[13]的药物，其中所述疾病选自阿尔茨海默氏病、缺血性脑血管紊乱、唐氏综合症、脑淀粉样蛋白血管病引起的脑缺血、进行性核上性麻痹、亚急性硬化性全脑炎帕金森神经功能障碍、脑炎后帕金森神经功能障碍、拳击运动员脑病(boxer's encephalopathy)、关岛(Guam)型帕金森氏痴呆综合征、雷维小体疾病(Lewy body disease)、皮克病(Pick's disease)、皮层基底节变性(corticobasal degeneration)、额颞叶型痴呆症、AIDS 脑病、亨廷顿氏病和躁狂抑郁性精神病。

25

[15] 上述[9]的药物，其用于预防和/或治疗糖尿病和糖尿病并发症。

[16] 上述[9]的药物，其用作免疫增强剂。

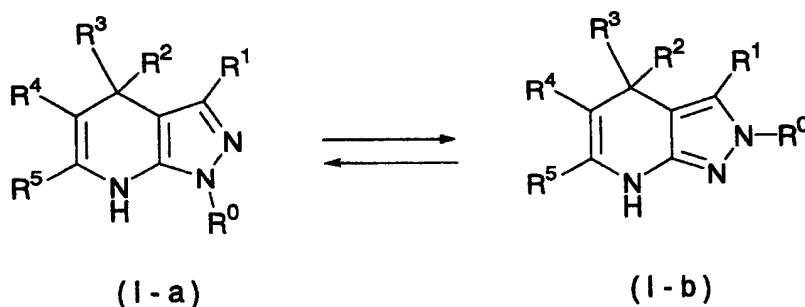
[17] 上述[9]的药物，其用于预防和/或治疗脱发、乳腺癌、非小细胞肺癌、甲状腺癌、T细胞或B细胞白血病或病毒诱发的肿瘤。

30

发明详述

式(I)表示基于吡唑环氢原子位置的下式(I-a)和(I-b)所示互变异构体的存在。本发明包括式(I-a)和(I-b)所示的每种异构体，以及这些异构体的混合物。

5



10

在下文中详细描述本说明书中式(I)所示的化合物。

“烷基”是指具有 1 到 8 个碳原子的直链或支链的烃链，其包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、或其结构异构体，如异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、新戊基、叔戊基等，优选具有 1 到 4 个碳原子的烷基。R² 的烷基优选为具有 1 到 4 个碳原子的烷基。R⁵ 的烷基优选为具有 2 到 8 个碳原子的烷基。“具有 2 到 8 个碳原子的烷基”具体包括乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基和辛基、或其结构异构体，如异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、新戊基、叔戊基等。更优选具有 2 到 4 个碳原子的烷基，特别优选丙基。

15

20

25

“酰基”是指 C₂-C₁₄ 酰基，其包括具有 2 到 8 个碳原子的“烷基羰基”如乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、新戊酰基、己酰基、庚酰基等，对于 R⁴ 优选具有 2 到 5 个碳原子的酰基，“C₇-C₁₂ 芳基羰基”如苯甲酰基、萘甲酰基等；和“C₇-C₁₂ 芳烷基羰基”如苄基羰基、2-苯基乙基羰基、3-苯基丙基羰基等，等等。苯环和萘环可具有 1 到 5 个取代基，并且对于取代位置没有具体限制。

30

“酰基烷基”为由上述 C₁-C₈ 烷基和上述 C₂-C₁₄ 酰基组成的酰基烷基，其包括例如乙酰基甲基、丙酰基甲基、丁酰基甲基、异丁酰基甲基、戊酰基甲基、新戊酰基甲基、2-乙酰基乙基、2-丙酰基乙基、3-

乙酰基丙基等。

“环烷基”是指 3 到 8 个碳原子的环烃。环烷基具体包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等，优选具有 3 到 6 个碳原子的环烷基。环烷基可具有 1 到 5 个取代基，并且对于取代位置没有具体限制。

“卤代”表示氟、氯、溴或碘。

“氨基”是指具有上述 C₁-C₈ 烷基的伯胺、仲胺或叔胺，其包括例如氨基、单或二 C₁-C₈ 烷基取代的氨基如甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、丙基氨基、二丙基氨基、丁基氨基、二丁基氨基等。

“烷硫基”为具有 1 到 6 个碳原子的直链或支链的烷硫基，其包括例如甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、戊硫基、己硫基、及其结构异构体，如异丙基硫基、异丁基硫基、仲丁基硫基、叔丁基硫基、异戊基硫基、新戊基硫基、叔戊基硫基等，优选具有 1 到 3 个碳原子的烷硫基。

“苯硫基”是指在苯基上任选地具有 1 到 5 个取代基的苯硫基，并且对于取代位置没有具体限制。

“卤代烷基”为被 1 到 5 个卤素取代的上述 C₁-C₈ 烷基，其表示氟甲基、氯甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2,3,3,3-五氟丙基等。

“氨基烷基”为具有伯氨基的 C₁-C₈ 烷基，其包括例如氨基甲基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、4-氨基丁基等，优选包含具有 1 到 4 个碳原子的氨基烷基。

“酰基氨基”为具有上述 C₂-C₁₄ 酰基的酰基氨基，其表示例如乙酰氨基、丙酰氨基、丁酰氨基、戊酰氨基、新戊酰氨基、苯甲酰基氨基、苯乙酰基氨基、苯丙酰基氨基、苯丁酰基氨基等。

“烷氧基”为具有上述 C₁-C₈ 烷基的烷氧基，其包括例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、及其结构异构体，如异丙氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、异戊氧基、新戊氧基、叔戊氧基等，优选具有 1 到 4 个碳原子的烷氧基。

“环烷氧基”为具有上述 C₃-C₈ 环烷基的环烷氧基，其包括例如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等，优选包含具有 3 到 6 个碳原子的环烷基的环烷氧基。

5 “苯氧基”是指在苯基上任选地具有 1 到 5 个取代基的苯氧基，并且对于取代位置没有具体限制。

“苯基烷氧基”为具有上述 C₁-C₈ 烷氧基的苯基烷氧基，其包括例如苄氧基、1-苯基乙氧基、2-苯基乙氧基、3-苯基丙氧基、4-苯基丁氧基、1-甲基-1-苯基乙氧基、1-甲基-2-苯基乙氧基、1-苯基丙氧基、2-苯基丙氧基、1-甲基-1-苯基丙氧基、1-甲基-2-苯基丙氧基、1-甲
10 基-3-苯基丙氧基等，优选包含具有 1 到 4 个碳原子的烷氧基的苯基烷氧基。苯基烷氧基在苯基上任选地具有 1 到 5 个取代基，并且对于取代位置没有具体限制。

“氨基烷氧基”为由上述氨基和 C₁-C₈ 烷氧基组成的氨基烷氧基，其包括例如氨基甲氧基、甲基氨基甲氧基、二甲基氨基甲氧基、2-
15 (二甲基氨基)乙氧基、3-(二甲基氨基)丙氧基、4-(二甲基氨基)丁氧基等，优选由包含具有 1 到 4 个碳原子的烷基的叔氨基和具有 1 到 4 个碳原子的烷氧基组成的氨基烷氧基。

“烷氧基烷基”为由上述 C₁-C₈ 烷氧基和 C₁-C₈ 烷基组成的烷氧基烷基，其包括例如甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、丙氧基
20 甲基、异丙氧基甲基等，优选由具有 1 到 4 个碳原子的烷氧基和具有 1 到 4 个碳原子的烷基组成的烷氧基烷基。

“苯氧基烷基”为由上述苯氧基和 C₁-C₈ 烷基组成的苯氧基烷基，其包括例如苯氧基甲基、2-苯氧基乙基、3-苯氧基丙基等，优选包含
25 具有 1 到 4 个碳原子的烷基的苯氧基烷基。苯氧基烷基在苯基上任选地具有取代基，并且对于取代的位置没有具体限制。

“羟基烷基”为具有上述 C₁-C₈ 烷基的羟基烷基，其包括例如羟甲基、2-羟基乙基、3-羟基丙基等，优选包含具有 1 到 4 个碳原子的烷基的羟基烷基。

“烷氧基羰基”为具有上述 C₁-C₈ 烷氧基的烷氧基羰基，其包括例
30 如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰

基、己氧基羰基、及其结构异构体，如异丙氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、异戊氧基羰基、新戊氧基羰基、叔戊氧基羰基等，优选其中烷氧基部分具有 1 到 4 个碳原子的烷氧基羰基。 R^4 的烷氧基羰基优选为具有 2 到 5 个碳原子的烷氧基羰基。

5 “苯氧基羰基”为在苯基上任选地具有 1 到 5 个取代基的苯氧基羰基，并且对于取代位置没有具体限制。

“氨基羰基”为具有包括单或二 C_1-C_8 烷基取代的氨基的上述氨基的氨基羰基，其包括例如氨基羰基、甲基氨基羰基、二甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、二乙基氨基羰基、丙基氨基羰基、二丙基氨基羰基等。

10 “烷硫基羰基”为具有上述 C_1-C_6 烷硫基的烷硫基羰基，其包括例如甲硫基羰基、乙硫基羰基、丙硫基羰基、丁硫基羰基、及其结构异构体，如异丙硫基羰基、异丁硫基羰基、仲丁硫基羰基、叔丁硫基羰基等，优选其中烷基部分具有 1 到 3 个碳原子的烷硫基羰基。

15 “羧基烷基”为具有上述 C_1-C_8 烷基的羧基烷基，其包括例如羧甲基、羧乙基、羧丙基等，优选包含具有 1 到 4 个碳原子的烷基的羧基烷基。

“环烷氧基烷基”为由上述 C_3-C_8 环烷氧基和 C_1-C_8 烷基组成的环烷氧基烷基，其包括例如环丙氧基甲基、环丙氧基乙基、环丁氧基甲基、环戊氧基甲基、环己氧基甲基等，优选由具有 3 到 6 个碳原子的环烷氧基和具有 1 到 4 个碳原子的烷基组成的环烷氧基烷基。环烷氧基烷基任选地在环烷基上具有 1 到 3 个取代基，并且对于取代位置没有具体限制。

25 “烷基亚磺酰基”为具有上述 C_1-C_8 烷基的烷基亚磺酰基，其包括例如甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基等，优选包含 1 到 5 个碳原子烷基的烷基亚磺酰基。优选 R^4 的烷基亚磺酰基为具有 1 到 4 个碳原子的烷基亚磺酰基。

“苯基亚磺酰基”是指在苯基上任选地具有 1 到 5 个取代基的苯基亚磺酰基，并且对于取代位置没有具体限制。

30 “烷基磺酰基”为具有上述 C_1-C_8 烷基的烷基磺酰基，其包括例如

甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基等，优选包含 1 到 5 个碳原子烷基的烷基磺酰基。优选 R^4 的烷基磺酰基为具有 1 到 4 个碳原子的烷基磺酰基。

5 “苯基磺酰基”是指在苯基上任选地具有 1 到 5 个取代基的苯基磺酰基，并且对于取代位置没有具体限制。

“巯基烷基”为具有上述 C_1-C_8 烷基的巯基烷基，其包括例如巯基甲基、巯基乙基、巯基丙基等，优选包含 1 到 4 个碳原子烷基的巯基烷基。

10 “烷硫基烷基”为由上述 C_1-C_6 烷硫基和 C_1-C_8 烷基组成的烷硫基烷基，其包括例如甲硫基甲基、甲硫基乙基、甲硫基丙基、乙硫基甲基、乙硫基乙基、乙硫基丙基等，优选烷硫基烷基由具有 1 到 3 个碳原子的烷硫基和具有 1 到 4 个碳原子的烷基组成。

15 “芳基”为具有 6 到 14 个碳原子的芳基，其包括例如苯基、1-萘基、2-萘基、1-蒎基、2-蒎基等。它们可具有 1 到 5 个取代基，并且对于取代位置没有具体限制。

“芳烷基”为其中上述 C_1-C_8 烷基被上述 C_6-C_{14} 芳基取代的芳烷基，其包括苄基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、1-萘甲基、2-萘甲基等。这些可在芳基部分上具有 1 到 5 个取代基，并且对于取代位置没有具体限制。

20 “酰氧基乙酰基”为具有上述 C_2-C_{14} 酰基的酰氧基乙酰基，其包括例如乙酰氧基乙酰基、丙酰氧基乙酰基、丁酰氧基乙酰基、苯甲酰氧基乙酰基等。

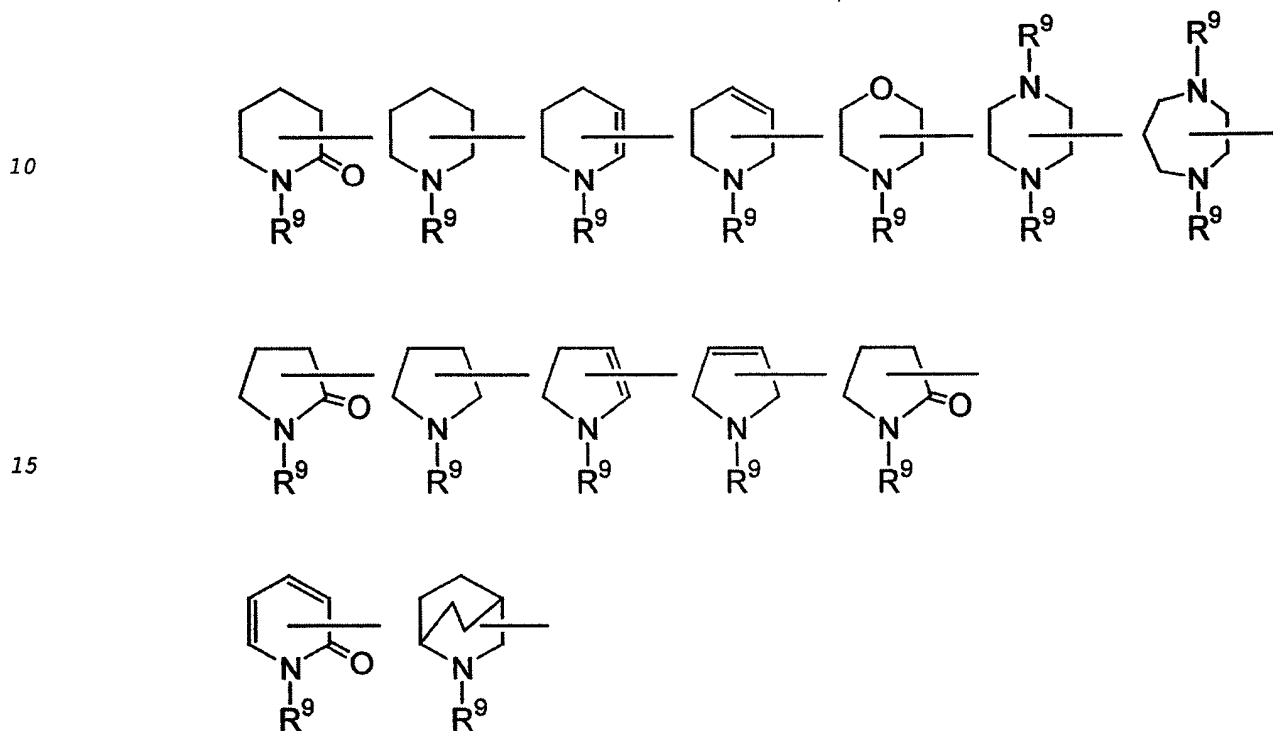
25 “酰氧基烷基”为具有上述 C_2-C_{14} 酰基和 C_1-C_8 烷基的酰氧基烷基，其包括例如乙酰氧基甲基、丙酰氧基甲基、丁酰氧基甲基、苯甲酰氧基甲基、2-乙酰氧基乙基、2-丙酰氧基乙基、2-丁酰氧基乙基、2-苯甲酰氧基乙基等。

“任选地具有取代基的苯基”的取代基为例如以下所述“取代基”，其中取代基的数目通常为 1 到 5 个，优选 1 到 3 个。特别优选具有 1 或 2 个取代基的苯基，并且对于取代位置没有具体限制。

30 “芳香杂环基团”为例如包含 1 到 3 个选自氮原子、氧原子、和

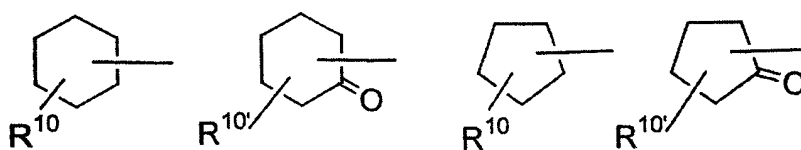
硫原子的杂原子的 5 或 6 元芳香杂环基团，其包括例如噻吩基、咪唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噁二唑基(如 1,3,4-噁二唑基 1,2,4-噁二唑基等)等。芳香杂环基团可具有 1 到 6 个取代基，并且对于取代位置没有具体限制。

“任选地具有取代基的饱和或不饱和 4 到 7 元杂环”包括以下基团等：



其中 R^9 各自独立地为氢、烷基、酰基、芳烷基、环烷基、甲酰基、卤代烷基、氨基烷基、苯基烷基、烷氧基烷基、苯氧基烷基、脒基、羟基烷基、氨基羰基、烷硫基羰基、羧基烷基、烷氧基羰基、苯氧基羰基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、巯基烷基、烷硫基烷基、酰氧基乙酰基、酰氧基烷基、任选地具有取代基的芳基、任选地具有取代基的芳香杂环基团或任选地具有取代基的苯基烷基。

“具有取代基的 3 到 7 元饱和碳环”包括以下基团等：



5 其中 R^{10} 为烷基、酰基、芳烷基、环烷基、甲酰基、卤代烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、苯基烷基、苯氧基烷基、氨基、羟基烷基、氨基羰基、烷硫基羰基、羧基烷基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、巯基烷基、烷硫基烷基、酰氧基乙酰基、酰氧基烷基、任选地具有取代基的芳基、任选地具有取代基的芳香杂环基团、
10 或任选地具有取代基的苯基烷基，和 $R^{10'}$ 为氢、烷基、酰基、芳烷基、环烷基、甲酰基、卤代烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、苯基烷基、苯氧基烷基、氨基、羟基烷基、氨基羰基、烷硫基羰基、羧基烷基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、巯基烷基、烷硫基烷基、酰氧基乙酰基、酰氧基烷基、任选地具有取代基的芳基、任选地具有取代基的芳香杂环基团、或任选地具有取代基的苯基烷基。

15 “任选地具有取代基的芳香杂环基团”中的取代基为例如以下提及的那些“取代基”，其中取代基的数目通常为 1 到 6 个，并且对于取代的位置没有具体限制。

20 “苯基烷基”为由苯基和上述 C_1-C_8 烷基组成的苯基烷基，其包括例如苄基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、1-苯基乙基、1-甲基-2-苯基乙基、1-苯基丙基、2-苯基丙基、1-甲基-1-苯基丙基、1-甲基-2-苯基丙基、1-甲基-3-苯基丙基等，优选由苯基和具有 1 到 4 个碳原子的烷基组成的苯基烷基。

25 “任选地具有取代基的苯基烷基”中的取代基的种类和数目与上述“芳香杂环基团”中的那些相同，并且对于取代位置没有具体限制。

“二烷基氧磷基”为具有上述 C_1-C_8 烷基的二烷基氧磷基，其包括例如二甲基氧磷基、二乙基氧磷基、二丙基氧磷基等，优选包含 1 到 4 个碳原子烷基的二烷基氧磷基。

30 “二烷基磷酰基”为具有上述 C_1-C_8 烷基的二烷基磷酰基，其包括例如二甲基磷酰基、二乙基磷酰基、二丙基磷酰基等，优选包含 1 到

4 个碳原子烷基的二烷基磷酰基。

在本说明书中，“取代基”包括烷基、酰基、环烷基、苯基、芳香杂环基团、苯基烷基、羟基、羧基、硫羟基、卤素、氨基、甲酰基、氨基甲酰基、氰基、硝基、烷硫基、卤代烷基、氨基烷基、酰基氨基、烷氧基、环烷氧基、苯氧基、苯基烷氧基、氨基烷氧基、烷氧基烷基、苯氧基烷基、羟基烷基、烷氧基羰基、烷基亚磺酰基、氨基羰基、烷硫基羰基等。

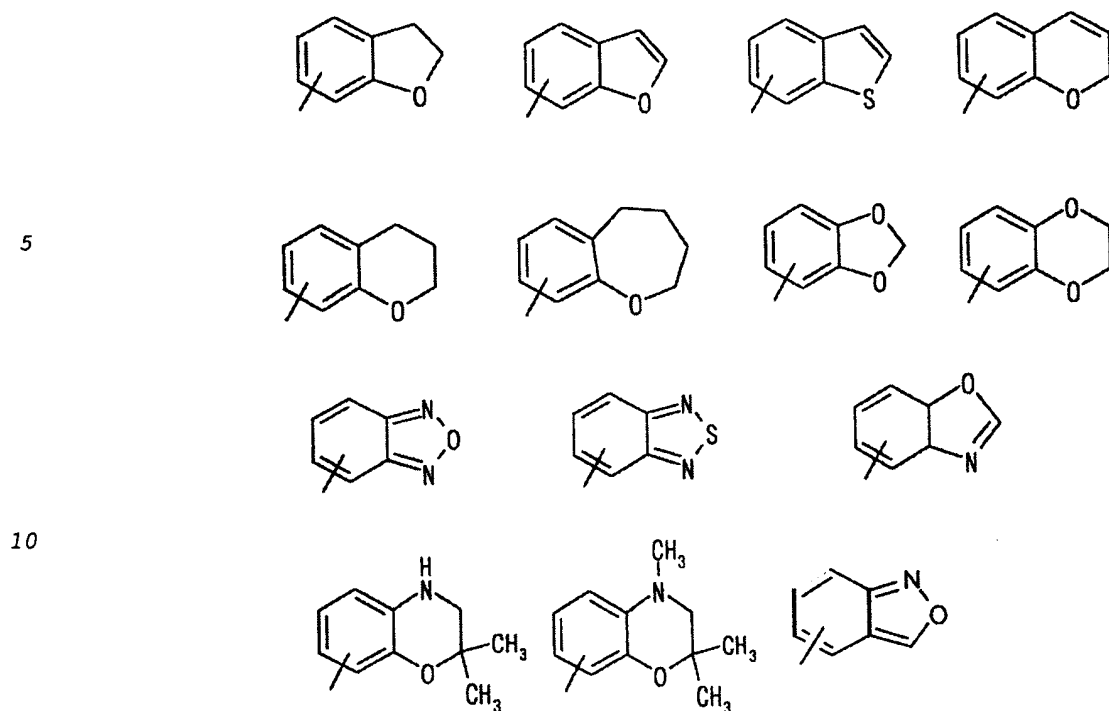
“任选地包含杂原子的环”为任选地包含 1 到 3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 5 或 6 元碳环，特别优选包含硫原子的环。该环可被一个或多个上述取代基或氧代基团取代。对于取代位置没有具体限制。该环由式(I)中的 R^2 和 R^3 与其连接的碳原子一起形成。通过形成这种环，在式(I)所示的化合物中形成螺环。上述环可以与苯环稠合，所述苯环任选地具有取代基并且对于取代位置没有具体限制。这种环包括例如 2,3-二氢苯并[b]噻吩、2,3-二氢苯并[b]噻吩-1-氧化物等。

“衍生自苯环的基团，所述苯环与 5 或 6 元饱和或不饱和碳环稠合”表示衍生自萘、1,2-二氢萘、1,2,3,4-四氢萘、2,3-二氢化茛等的基团。这其中，优选萘基如萘-1-基等，和 2,3-二氢化茛基如 2,3-二氢化茛-4-基等。该基团可具有 1 到 4 个取代基，并且对于取代位置没有具体限制。

“衍生自苯环的基团，所述苯环与包含 1 到 3 个杂原子的 5 到 7 元饱和或不饱和碳环稠合”包括以下基团等：

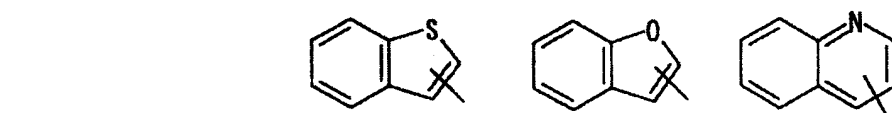
25

30



15 这其中，优选 2,1,3-苯并噁二唑、二氢苯并[b]呋喃、亚甲二氧基苯基和 3,4-二氢-2H-苯并吡喃，特别优选 2,1,3-苯并噁二唑-4-基、2,3-二氢苯并[b]呋喃-7-基、2,3-(亚甲二氧基)苯基和 3,4-二氢-2H-苯并吡喃-8-基。该基团可具有 1 到 3 个取代基，并且对于取代基的位置没有具体限制。

20 “衍生自包含 1 到 3 个杂原子的 5 到 7 元饱和或不饱和碳环的基团，所述碳环与苯环稠合”包括以下基团等：



25 该基团可具有 1 到 5 个取代基，并且对于取代位置没有具体限制。

“烷基羰基烷基”为例如 C_1 - C_4 -烷基羰基- C_1 - C_4 烷基，其包括例如甲基羰基甲基、乙基羰基甲基、丙基羰基甲基、丁基羰基甲基等。

30 “芳基氨基羰基”为 C_6 - C_{10} 芳基-氨基羰基，其包括例如苯基氨基

羰基、萘基氨基羰基等。芳基氨基羰基任选地在芳基上具有 1 到 3 个取代基，并且对于取代位置没有具体限制。

“芳烷基氨基羰基”为 C_7-C_{14} 芳烷基-氨基羰基，其包括例如苄基氨基羰基等。芳烷基氨基羰基任选地在芳基上具有 1 到 3 个取代基，并且对于取代位置没有具体限制。

“被包含 1 或 2 个氮原子的饱和或不饱和 4 到 7 元环取代的烷基，所述 4 到 7 元环任选地具有一个取代基”是指被“包含 1 或 2 个氮原子的饱和或不饱和 4 到 7 元环”取代的 C_1-C_8 烷基，所述饱和或不饱和 4 到 7 元环如吡咯、吡咯啉、吡唑、吡啶、哌啶、哌嗪、高哌嗪 (homopiperazine) 或吗啉等，并且其任选地具有取代基如 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基 (如苯基、萘基等)，“被包含 1 或 2 个氮原子的饱和或不饱和 4 到 7 元环取代的烷基，所述环任选地具有一个取代基”包括例如 (4-苯基哌嗪-1-基) 甲基、2-(4-苯基哌嗪-1-基) 乙基、3-(4-苯基哌嗪-1-基) 丙基、(4-(萘-1-基)哌嗪-1-基) 甲基、2-(4-(萘-1-基)哌嗪-1-基) 乙基、(4-甲基高哌嗪-1-基) 甲基等。

“苯基氨基烷基”为苯基氨基- C_1-C_4 烷基，其包括例如苯基氨基甲基、2-苯基氨基乙基、3-苯基氨基丙基、4-苯基氨基丁基等。苯基氨基烷基在苯基上任选地具有 1 到 3 个取代基，并且对于取代位置没有具体限制。

“苯基烷基羰基”为苯基- C_1-C_4 烷基羰基，其包括例如苄基羰基、2-苯基乙基羰基、3-苯基丙基羰基、4-苯基丁基羰基等。苯基烷基羰基在苯基上任选地具有 1 到 3 个取代基，并且对于取代位置没有具体限制。

R^{11} 中的“烷基”为 C_1-C_4 烷基，其包括例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等。

R^{11} 中的“烷基磺酰基”为 C_1-C_4 烷基-磺酰基，其包括例如甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基等。

R^{11} 中的“苯基磺酰基”为在苯基上任选地具有 1 到 3 个取代基的苯基磺酰基，并且对于取代位置没有具体限制。

R^{11} 中的“苯基烷基磺酰基”为苯基- C_1-C_4 烷基-磺酰基，其包括例

如苄基磺酰基、2-苯基乙基磺酰基、3-苯基丙基磺酰基、4-苯基丁基磺酰基等。苯基烷基磺酰基在苯基上任选地具有1到3个取代基，并且对于取代位置没有具体限制。

5 R^{11} 中的“烷基亚磺酰基”为 C_1-C_4 烷基-亚磺酰基，其包括例如甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、丙基亚磺酰基等。

R^{11} 中的“苯基亚磺酰基”为在苯基上任选地具有1到3个取代基的苯基亚磺酰基，并且对于取代位置没有具体限制。

10 R^{11} 中的“苯基烷基亚磺酰基”为苯基- C_1-C_4 烷基-亚磺酰基，其包括例如苄基亚磺酰基、2-苯基乙基亚磺酰基、3-苯基丙基亚磺酰基、4-苯基丁基亚磺酰基等。苯基烷基亚磺酰基在苯基上任选地具有1到3个取代基，并且对于取代位置没有具体限制。

R^{11} 中的“烷氧基羰基”为 C_1-C_4 烷氧基羰基，其包括例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、叔丁氧基羰基等。

15 R^{11} 中的“苯基烷氧基羰基”为苯基- C_1-C_4 烷氧基羰基其包括例如苄氧基羰基、2-苯基乙氧基羰基、3-苯基丙氧基羰基、4-苯基丁氧基羰基等。苯基烷氧基羰基在苯基上任选地具有1到3个取代基，并且对于取代位置没有具体限制。

R^{11} 中的“烷基羰基”为 C_1-C_4 烷基羰基，其包括例如乙酰基、丙酰基、丁基羰基等。

20 R^{11} 中的“苯基羰基”为在苯基上任选地具有1到3个取代基的苯基羰基，并且对于取代位置没有具体限制。

R^{11} 中的“苯基烷基羰基”为苯基- C_1-C_4 烷基-羰基，其包括例如苄基羰基、2-苯基乙基羰基、3-苯基丙基羰基、4-苯基丁基羰基等。苯基烷基羰基在苯基上任选地具有1到3个取代基，并且对于取代位置没有具体限制。

25 R^{11} 中的“苯氧基羰基”是指在苯基上任选地具有1到3个取代基的苯氧基羰基，并且对于取代位置没有具体限制。

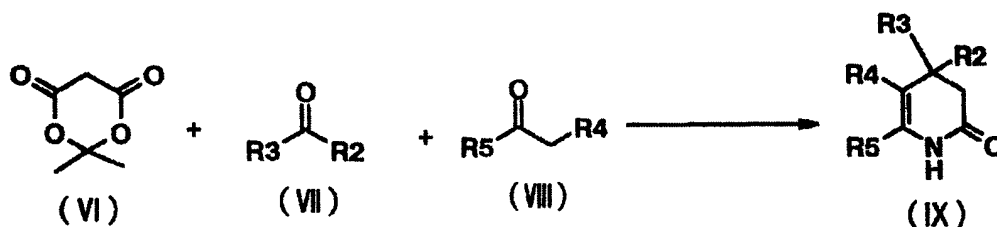
R^{12} 中的“烷基”为 C_1-C_4 烷基，其包括例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等。

30 可使用可药用酸将由本发明式(I)表示的化合物转化为酸加成

盐，并且本发明也包括这种酸加成盐。这种酸加成盐包括例如与无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的盐；与有机酸如甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙二酸、丙二酸、丁二酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、谷氨酸等形成的盐。当存在不对称碳原子时，可存在其光学异构体及其外消旋物，所有这些都包括在本发明中。

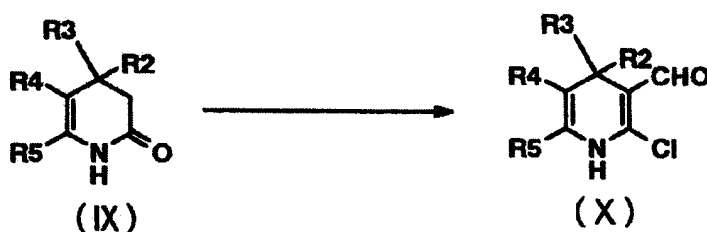
对于本发明的化合物(I)，如以下所示，可根据 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 947(1996)等方法合成其中 R⁰ 为氢的化合物。

第一制备方法



其中 R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如以上定义。

在乙酸铵的存在下使式(VI)所示的梅林德伦酸(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮)和式(VII)所示的羰基衍生物及式(VIII)所示的羰基衍生物反应，得到式(IX)所示的酰胺衍生物。反应在对反应为惰性的羧酸溶剂的存在下进行。作为溶剂，通常使用甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸等。反应在任意温度下进行，例如从 0℃ 到 200℃，优选从 60℃ 到 100℃。

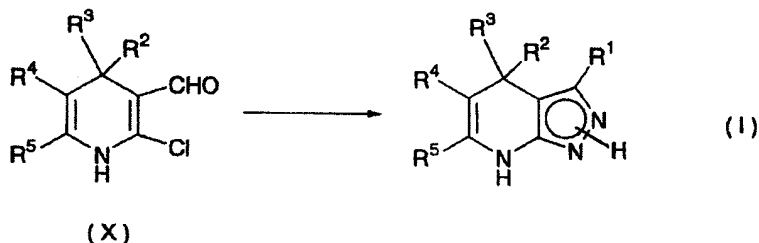


其中 R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如以上定义。

在二甲基甲酰胺和三氯氧化磷的存在下使得到的式(IX)所示的酰胺衍生物反应，得到式(X)所示的甲酰基衍生物。反应在对反应为惰

性的溶剂的存在下进行。作为溶剂，通常使用醚、四氢呋喃、二氧杂环己烷、乙酸乙酯、乙腈、苯、甲苯、氯仿、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、二甲亚砜等。反应在任意温度下进行，例如从 0℃ 到 200℃，优选从 0℃ 到 60℃。

5



10

其中 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如以上定义。

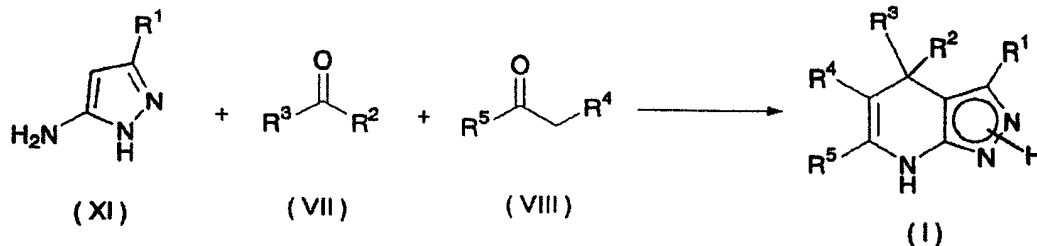
15

可通过在肼的存在下使得到的式(X)甲酰基衍生物反应制备本发明的化合物(I)。反应在对反应为惰性的溶剂的存在下进行。作为溶剂，通常使用醚、四氢呋喃、二氧杂环己烷、乙酸乙酯、乙腈、苯、甲苯、氯仿、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、吡啶、醇等。反应在任意温度下进行，例如从 0℃ 到 200℃，优选从 60℃ 到 100℃。

作为原料的式(VII)所示的羰基衍生物可根据 J. Org. Chem., 46, 783(1981)、Eur. J. Med. Chem., 31, 3(1996)和 Tetrahedron Lett., 24, 5023(1983)中所述方法合成。式(VIII)所示的羰基衍生物可根据 Synthesis, 290(1993)所述方法合成。

20

第二制备方法



25

其中 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如以上定义。

30

可通过使式(XI)所示的氨基吡唑和式(VII)所示的羰基衍生物及式(VIII)所示的羰基衍生物反应制备本发明的化合物(I)。反应在对反应为惰性的溶剂的存在下进行。作为溶剂，通常使用醚、四氢呋喃、二氧杂环己烷、乙酸乙酯、乙腈、苯、甲苯、氯仿、二氯甲烷、二甲基

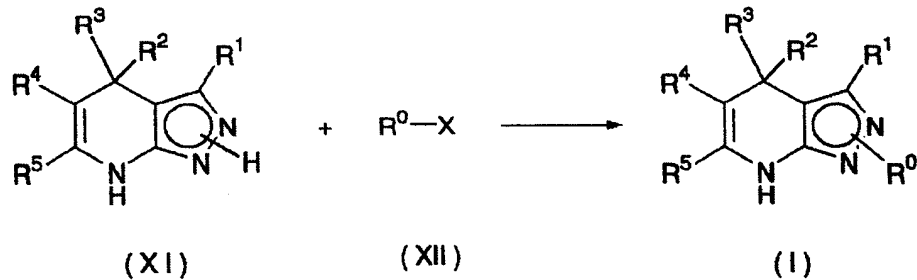
甲酰胺、二甲亚砷、醇等。反应在任意温度下进行，例如从 0°C 到 200°C，优选从 60°C 到 100°C。

对于本发明的化合物(I)，可如下合成其中 R⁰ 为不同于氢的取代基的化合物。

5

第三制备方法

10



其中 R⁰、R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如以上定义，X 表示卤素，条件是 R⁰ 不是氢。

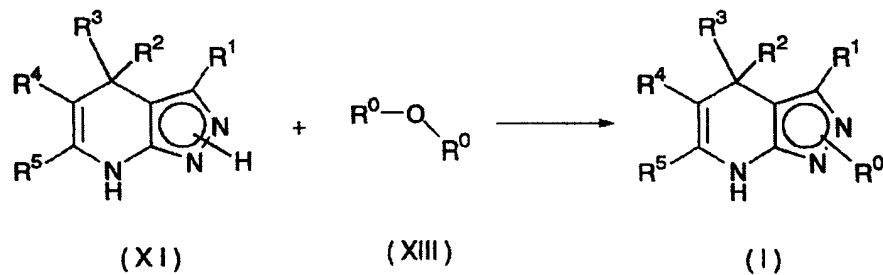
15

可通过使式(XI)所示的二氢吡唑并吡啶衍生物与式(XII)所示的卤化物在碱的存在下反应制备本发明的化合物(I)。适当的碱包括例如三乙胺、二异丙基乙基氨、4-二甲基氨基吡啶等。反应在对反应为惰性的溶剂的存在下进行。作为溶剂，通常使用不含羟基的溶剂如四氢呋喃、乙酸乙酯、苯、甲苯、氯仿、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、二甲基咪唑烷酮等。反应在任意温度下进行，例如从 -10°C 到 200°C，优选从 0°C 到 100°C。

20

第四制备方法

25



其中 R⁰、R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如以上定义，条件是 R⁰ 不是氢。

30

可通过使式(XI)所示的二氢吡唑并吡啶衍生物与式(XIII)所示的

酞如乙酸酞在碱的存在下反应制备本发明的化合物(I)。适当的碱包括例如三乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶等。反应在对反应为惰性的溶剂的存在下进行。作为溶剂, 通常使用不含羟基的溶剂, 如四氢呋喃、乙酸乙酯、苯、甲苯、氯仿、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、二甲基咪唑烷酮、吡啶等。反应在任意温度下进行, 例如从-10℃到 200℃, 优选从 0℃到 100℃。

本领域技术人员应该理解, 可根据所需化合物改变上述制备方法。

如此制备的本发明的化合物(I)可作为游离的化合物或其盐被分离并纯化。通过常规的化学过程如萃取、浓缩、蒸发、结晶、过滤、重结晶、多种色谱法等进行分离和纯化。当如此得到的纯化产物为外消旋物时, 可通过例如采用光学活性酸的分级重结晶、或使其通过用光学活性载体填充的柱来分离所需的光学活性化合物。本发明也包括光学活性化合物。通过上述方法得到的本发明的化合物对不同于 GSK-3 β 的激酶如 CaM 激酶 II、MAP 激酶、酪蛋白激酶、PKA、PKC 和 ROCK 具有弱的抑制活性, 但对 GSK-3 β 具有强的抑制活性。因此, 本发明的化合物具有选择性的 GSK-3 β 抑制活性, 并可作为具有副作用小的药物, 用于糖尿病、糖尿病并发症、神经退化病(阿尔茨海默氏病、缺血性脑血管紊乱、唐氏综合症、由于脑淀粉样蛋白血管病引起的脑缺血、进行性核上性麻痹、亚急性硬化性全脑炎、帕金森神经功能障碍、脑炎后帕金森神经功能障碍、拳击运动员脑病、关岛型帕金森氏痴呆综合征、雷维小体疾病、皮克病、皮层基底节变性、额颞叶型痴呆症、AIDS 脑病、亨廷顿氏病、和躁狂抑郁性精神病等)、脱发、乳腺癌、非小细胞肺癌、甲状腺癌、T 细胞或 B 细胞白血病、和几种病毒诱发的肿瘤。另外, 本发明的化合物可用作免疫增强剂。

使用载体、赋形剂和其它通常用于制剂的添加剂制备包含本发明的化合物或其盐作为活性成分的制剂。制剂用载体和赋形剂可为固体或液体, 其包括例如乳糖、硬脂酸镁、淀粉如玉米淀粉、滑石、凝胶、琼脂、果胶、阿拉伯树胶、橄榄油、芝麻油、可可脂、乙二醇和

其它通常使用的物质。给药可以是片剂、丸剂、胶囊、颗粒剂、粉末剂、溶液剂等的口服给药；或是胃肠外注射给药(静脉内注射、肌肉注射等)、栓剂、经皮药剂等。虽然可考虑到给药对象的症状、年龄和性别等根据每种情况适当决定剂量，但其通常为成年人每天 1-1,000 mg，优选每天 50-200 mg，每天一次到若干次口服给药；或为成年人每天 1-500 mg，每天一次到若干次静脉内给药；或每天 1 到 24 小时连续地静脉内给药。

实施例

在下文中，基于实施例、制剂实施例和试验例详细描述本发明。本发明的范围不限于这些实施例。

实施例 1

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-(1-叔丁氧基羰基-哌啶-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

在 0℃ 下向 4-哌啶甲酸乙酯(10.0 g)的 THF(200 mL)溶液中加入三乙胺(7.8 g)、4-二甲基氨基吡啶(0.8 g)和二碳酸二叔丁基酯(15.3 g)，并搅拌混合物一小时。用乙酸乙酯萃取混合物并减压蒸除溶剂，得到 N-Boc-哌啶 4-甲酸乙酯(16.3 g)，为无色油状物。在 -78℃ 下向乙腈(3.2 g)的 THF(300 mL)溶液中加入正丁基锂(44 mmol)，并搅拌三小时。然后加入 N-Boc-哌啶 4-甲酸乙酯(16.3 g)，并搅拌混合物一小时。用盐酸酸化后，用乙酸乙酯萃取化合物，减压蒸除溶剂并用硅胶柱色谱(洗脱剂：正己烷-乙酸乙酯(5:1))纯化残余物，得到 1-(N-Boc-哌啶-4-基)-2-氰基乙烷-1-酮(11.6 g)，为无色油状物。将 2,1,3-苯并噁二唑-4-醛(1.0 g)、3-氨基吡唑(0.6 g)和 2-(N-Boc-哌啶-4-基)-1-氰基乙烷-2-酮(1.7 g)的乙腈(10 mL)溶液加热回流过夜。将反应混合物冷却到室温，并过滤收集沉淀的晶体，得到标题化合物(2.0 g)，为无色晶体。

MP: 226℃。

元素分析，计算值：C₂₃H₂₅N₇O₃：C,61.73；H,5.63；N,21.97。

发现值：C,61.45；H,5.82；N,21.61。

MS(EI): 447(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.42(9H,m), 1.59-1.62(2H,m), 1.89-1.92(2H,m), 2.62-2.86(3H,m), 4.05-4.08(2H,m), 5.40(1H,s), 7.26(1H,s), 7.41(1H,d,J=6.6Hz), 7.58(1H,dd,J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.92(1H,d,J=9.0Hz), 9.81(1H,brs), 12.24(1H,brs).

实施例 2

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

在 0℃下, 将 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-(1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(1.7 g)加入到三氟乙酸(20 mL)中, 并搅拌混合物一小时。减压蒸除溶剂。在用碳酸氢钠碱化之后, 用乙酸乙酯萃取混合物。减压蒸除溶剂并用乙腈洗残余物, 过滤收集沉淀的晶体, 得到标题化合物(0.83 g), 为黄色晶体。

MP: 216℃。

MS(EI): 348(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.78-1.81(2H,m), 2.07-2.11 (2H,m), 2.80-2.86(3H,m), 3.27-3.30(3H,m), 5.39(1H,s), 7.27(1H,s), 7.43(1H,d,J=6.6Hz), 7.58(1H,dd,J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.92(1H,d,J=9.0Hz), 9.86(1H,brs), 12.24(1H,brs).

实施例 3

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-噁-b]吡啶

在室温下, 向 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(0.7g)的 MeOH(200mL)溶液中加入 37%的甲醛(0.18g)、氰基硼氢化钠(0.19g)和乙酸(0.36g), 并搅拌混合物过夜。在用碳酸氢钠碱化之后, 用乙酸乙酯萃取混合物。减压蒸除溶剂并用乙腈洗残余物, 过滤收集沉淀的晶体, 得到标题化合物(0.32g), 为黄色晶体。

MP: >270℃。

MS(EI): 361(M⁺).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.57-1.60(2H,m), 1.82-1.88(2H,m), 2.01-2.06(2H,m), 2.15(3H,s), 2.58-2.61(1H,m), 2.85-2.88(2H,m), 5.40(1H,s), 7.26(1H,s), 7.40(1H,d,J=6.6Hz), 7.58(1H,dd,J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.91(1H,d,J=9.0Hz), 9.76(1H,brs), 12.17(1H,brs)。

实施例 4

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-(1-叔丁氧基羰基-哌啶-3-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从 3-哌啶甲酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MP: 229°C。

元素分析, 计算值: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_3$: C, 61.73; H, 5.63; N, 21.97。

发现值: C, 61.56; H, 5.66; N, 21.67。

MS(EI): 447(M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.32-1.40(2H, m), 1.39(9H, s), 1.69-1.78(2H, m), 2.69-2.76(2H, m), 3.16-3.19(1H, m), 3.92-3.95(2H, m), 5.42(1H, s), 7.28(1H, s), 7.42(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.87(1H, brs), 12.21(1H, brs)。

实施例 5

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-3-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 2 相同的方法, 从 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-(1-叔丁氧基羰基哌啶-3-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

MP: 202°C。

元素分析, 计算值: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}$: C, 62.24; H, 4.93; N, 28.23。

发现值: C, 61.97; H, 5.13; N, 27.89。

MS(EI): 347(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.42-1.45(1H, m), 1.72-1.88(3H, m), 2.66-2.84(5H, m), 2.94-3.02(1H, m), 5.38(1H, s), 7.26(1H, s), 7.39(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.91(1H, d, J=9.0Hz), 10.39(1H, brs), 12.17(1H, brs).

实施例 6

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-3-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 3 相同的方法, 从 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-3-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

MP: 228°C。

MS(EI): 361(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.53-1.76(4H, m), 2.21(3H, s), 2.47-2.55(4H, m), 2.93-2.96(1H, m), 5.38(1H, s), 7.27(1H, s), 7.40(1H, d, J=6.6Hz), 7.59(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 10.16(1H, brs), 12.20(1H, brs).

实施例 7

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-(1-叔丁氧基羰基-哌啶-2-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从 2-哌啶甲酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MS(EI): 447(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.27 和 1.32(9H, s), 1.42-1.97(6H, m), 3.30-3.33(1H, m), 3.53-3.61(1H, m), 4.47-4.50(1H, m), 5.37 和 5.39(1H, s), 7.26 和 7.29(1H, s), 7.38-7.44(1H, m), 7.54-7.60(1H, m), 7.90-7.93(1H, m), 9.63 和 9.73(1H, brs), 12.16(1H, brs).

实施例 8

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 2 相同的方法, 从 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-(1-叔丁氧基羰基哌啶-2-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 347(M⁺)。

5 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.27-1.88(6H, m), 3.12-3.16(1H, m), 4.12-4.15(1H, m), 4.48-4.58(1H, m), 5.64 和 5.66(1H, s), 7.22-7.28(1H, m), 7.45-7.52(2H, m), 7.87-7.90(1H, m), 8.26(1H, br), 10.92 和 10.94(1H, brs), 12.35(1H, brs)。

实施例 9

10 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-(4-叔丁氧基羰基吗啉-2-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从吗啉-2-甲酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MS(EI): 449(M⁺)。

15 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.36 和 1.40(9H, s), 2.95-3.06(2H, m), 3.50-3.52(1H, m), 3.75-3.95(3H, m), 4.34-4.40(1H, m), 5.44 和 5.48(1H, s), 7.26 和 7.30(1H, s), 7.42-7.45(1H, m), 7.57-7.62(1H, m), 7.93-7.96(1H, m), 9.84 和 9.92(1H, brs), 12.23(1H, brs)。

20 实施例 10

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(吗啉-2-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 2 相同的方法, 从 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-(4-叔丁氧基羰基吗啉-2-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

25 MS(EI): 349(M⁺)。

30 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.64-2.95(4H, m), 3.53(1H, br), 3.55-3.57(1H, m), 3.82-3.85(1H, m), 4.41-4.45(1H, m), 5.43 和 5.44(1H, s), 7.24 和 7.28(1H, s), 7.38-7.41(1H, m), 7.56-7.61(1H, m), 7.91-7.94(1H, m), 9.74 和 9.76(1H, brs),

12.19(1H, brs)。

实施例 11

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(4-甲基吗啉-2-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

5 以与实施例 3 相同的方法, 从 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(吗啉-2-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

MP: 143°C。

MS(EI): 363(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.21(3H, s), 2.19-2.30(2H, m), 2.60-2.69(2H, m), 3.60-3.62(1H, m), 3.88-3.92(1H, m), 4.48-4.50(1H, m), 5.44(1H, s), 7.28(1H, s), 7.39(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.80(1H, brs), 12.20(1H, brs)。

实施例 12

15 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-(1-叔丁氧基羰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从 1,2,3,6-四氢吡啶-4-甲酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MP: 222°C。

20 MS(EI): 445(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.41(9H, s), 2.35-2.39(2H, m), 3.46-3.48(2H, m), 3.90-3.92(2H, m), 5.43(1H, s), 6.06-6.09(1H, m), 7.28(1H, s), 7.45(1H, d, J=6.6Hz), 7.60(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.93(1H, d, J=9.0Hz), 9.94(1H, brs), 12.19(1H, brs)。

实施例 13

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

30 以与实施例 2 相同的方法, 从 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-(1-叔丁氧基羰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-

b]吡啶制备标题化合物。

MP: 180°C。

MS(EI): 345(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.26-2.32(2H, m), 2.87-
2.90(2H, m), 3.30-3.36(3H, m), 5.42(1H, s), 6.09-6.10(1H, m),
7.30(1H, s), 7.43(1H, d, J=6.6Hz), 7.60(1H, dd, J=9.0Hz 和
6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.87(1H, brs), 12.18(1H, brs)。

实施例 14

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基-1,2,3,6-四
氢吡啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

以与实施例 3 相同的方法, 从 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰
基-4,7-二氢-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶制备标题
化合物。

MP: 218°C。

MS(EI): 359(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.24(3H, s), 2.35-
2.42(2H, m), 2.91-2.93(2H, m), 3.31-3.33(2H, m), 5.42(1H, s),
6.04-6.05(1H, m), 7.27(1H, s), 7.43(1H, d, J=6.6Hz), 7.59(1H,
dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.87(1H, brs),
12.17(1H, brs)。

实施例 15

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-(2-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基-氨基)
乙基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

在0°C下向3-氨基丙酸乙酯盐酸盐(19 g)的THF(600 mL)溶液加入
三乙胺(44 mL)、二甲基氨基吡啶(1.5 g)和二碳酸二叔丁基酯(30 g)并
在40°C搅拌混合物四小时。用乙酸乙酯萃取混合物并减压蒸除溶剂,
得到N-Boc-3-氨基丙酸乙酯(16.7 g), 为无色油状物。在0°C下向N-
Boc-3-氨基丙酸乙酯(5.0 g)的THF(50 mL)溶液中加入t-BuOK(2.8 g)和
碘甲烷(4.9 g)并在室温下搅拌混合物一小时。用乙酸乙酯萃取混合物
并减压蒸除溶剂, 得到3-(N-Boc-N-甲基氨基)丙酸乙酯(4.3 g), 为无

色油状物。然后，以与实施例1相同的方法，从3-(N-Boc-N-甲基氨基)丙酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和3-氨基吡唑制备标题化合物。

MP: 240°C。

元素分析，计算值：C₂₁H₂₃N₇O₃：C，59.85；H，5.50；N，23.26。

发现值：C，59.69；H，5.45；N，23.22。

MS(EI): 421(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.26 和 2.32(9H, s), 2.62-2.63(2H, m), 2.81(3H, s), 3.48-3.55(2H, m), 5.40(1H, s), 7.27(1H, s), 7.40(1H, d, J=6.6Hz), 7.57(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 10.07(1H, brs), 12.15(1H, brs)。

实施例 16

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(2-(N-甲基氨基)乙基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 2 相同的方法，从 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-(2-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基)乙基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

MP: 174°C。

MS(EI): 321(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.29(3H, s), 2.50-2.78(4H, m), 3.31(3H, br), 5.39(1H, s), 7.24(1H, s), 7.43(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.91(1H, d, J=9.0Hz)。

实施例 17

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-(2-(N-叔丁氧基羰基氨基)乙基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法，从 3-氨基丙酸乙酯盐酸盐、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MP: 231°C。

元素分析，计算值：C₂₀H₂₁N₇O₃：C，58.96；H，5.20；N，

24.06。

发现值: C, 58.81; H, 5.19; N, 23.82。

MS(EI): 407(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.33(9H, s), 2.55-
2.60(2H, m), 3.23-3.33(2H, m), 5.41(1H, s), 6.81(1H, brs),
7.25(1H, s), 7.44(1H, d, J=6.6Hz), 7.57(1H, dd, J=9.0Hz 和
6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.94(1H, brs), 12.14(1H, brs)。

实施例 18

6-(2-氨基乙基)-4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-
吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 2 相同的方法, 从 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-(2-(N-叔丁氧基羰基氨基)乙基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 307(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.50-2.54(2H, m),
2.88(2H, t, J=7.3Hz), 3.35(4H, br), 5.40(1H, s), 7.25(1H, s),
7.44(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.92(1H,
d, J=9.0Hz)。

实施例 19

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(2-(N,N-二甲基氨基)乙基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 3 相同的方法, 从 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(2-(N-甲基氨基)乙基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

MP: 215°C。

MS(EI): 335(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.19(6H, s), 2.45-
2.62(4H, m), 5.41(1H, s), 7.27(1H, s), 7.43(1H, d, J=6.6Hz),
7.58(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 10.04(1H,
brs), 12.16(1H, brs)。

实施例 20

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-((N-叔丁氧基羰基-N-甲基-氨基)甲基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

5 以与实施例 15 相同的方法, 从甘氨酸乙酯盐酸盐、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MP: 207°C。

元素分析, 计算值: C₂₀H₂₁N₇O₃: C, 58.96; H, 5.20; N, 24.06。

发现值: C, 58.80; H, 5.12; N, 24.38。

10 MS(EI): 407(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.33 和 1.39(9H, s), 2.81(3H, s), 4.13-4.20(2H, m), 5.42(1H, s), 7.29(1H, s), 7.43(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.94(1H, d, J=9.0Hz), 9.33(1H, brs), 12.15(1H, brs)。

15 实施例 21

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-((N-甲基氨基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶三氟乙酸盐

20 在0°C下将4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-((N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基)甲基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(0.6 g)加入到三氟乙酸(10 mL)中, 并搅拌混合物一小时。减压蒸除溶剂并使残余物从乙醇结晶, 过滤收集沉淀的晶体, 得到标题化合物(0.1 g), 为黄色晶体。

MP: 174°C。

MS(EI): 307(M⁺)。

25 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.10(3H, s), 4.51-4.68(2H, m), 7.24(1H, d, J=6.6Hz), 7.45(1H, s), 7.52(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.89(1H, d, J=9.0Hz), 8.08-8.20(2H, br), 10.81(1H, brs), 12.41(1H, brs)。

实施例 22

30 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(4-(N-甲基氨基)环

己基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 15 相同的方法并然后根据实施例 2 的方法, 从 4-氨基环己烷甲酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

5 MS(EI): 375(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.32-1.35(2H, m), 1.81-2.12(6H, m), 2.57(3H, s), 2.65-2.69(1H, m), 2.81-2.85(1H, m), 5.39(1H, s), 7.28(1H, s), 7.41(1H, d, J=6.6Hz), 7.59(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 8.54(1H, br), 9.79(1H, 10 brs), 12.22(1H, brs)。

实施例 23

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(4-(N,N-二甲基氨基)环己基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

15 以与实施例 3 相同的方法, 从 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(4-(N-甲基氨基)环己基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

MP: 241°C。

MS(EI): 389(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.15-2.02(9H, m), 2.15 20 和 2.21(6H, s), 2.62-2.76(1H, m), 5.38 和 5.43(1H, s), 7.26(1H, s), 7.38-7.44(1H, m), 7.56-7.62(1H, m), 7.90-7.96(1H, m), 9.74(1H, brs), 12.18(1H, brs)。

实施例 24

25 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-苯基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

在室温下向4-哌啶甲酸乙酯(8.9 g)的CH₂Cl₂(500 mL)溶液中加入三苯基铋(25 g)和乙酸铜(II)(10.3 g), 搅拌混合物过夜。过滤之后用CH₂Cl₂萃取混合物。减压蒸除溶剂并通过硅胶柱色谱(洗脱剂: 正己烷-乙酸乙酯(10: 1))纯化残余物, 得到1-苯基哌啶-4-甲酸乙酯(8.6 30 g), 为无色晶体。在-78°C下向乙腈(1.9 g)的THF(200 mL)溶液中加入

正丁基锂(41 mmol)。然后加入1-苯基哌啶-4-甲酸乙酯(8.6 g)并搅拌混合物一小时。在用盐酸酸化之后,用乙酸乙酯萃取混合物。减压蒸除溶剂并用硅胶柱色谱(洗脱剂:正己烷-乙酸乙酯(10:1))纯化残余物,得到1-(1-苯基哌啶-4-基)-2-氰基乙烷-1-酮(2.0 g),为无色晶体。

5 将2,1,3-苯并噁二唑-4-醛(0.3 g)、3-氨基吡唑(0.2 g)和1-(1-苯基哌啶-4-基)-2-氰基乙烷-1-酮(0.5 g)的乙腈(10 mL)溶液加热回流过夜。将反应混合物冷却到室温,并过滤收集沉淀的晶体,得到标题化合物(0.6 g),为无色晶体。

MS(FAB): 424($M^+ + 1$)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.73-1.76(2H, m), 2.14-2.18(2H, m), 2.62-2.66(2H, m), 2.81-2.84(1H, m), 3.80-3.84(2H, m), 5.41(1H, s), 6.75(1H, dd, $J=7.3\text{Hz}$ 和 7.2Hz), 6.94-6.96(2H, m), 7.18-7.27(3H, m), 7.42(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.59(1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$ 和 6.6Hz), 7.92(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.81(1H, brs), 12.17(1H, brs)。

15

实施例 25

6-(1-乙酰基哌啶-4-基)-4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

在0℃下向4-哌啶甲酸乙酯(8.0 g)的THF(100 mL)溶液中加入三乙胺(5.7 g)、二甲基氨基吡啶(0.6 g)和乙酰氯(4.4 g),并搅拌混合物一小时。用乙酸乙酯萃取混合物并减压蒸除溶剂,得到1-乙酰基哌啶-4-甲酸乙酯(10 g),为无色油状物。在-78℃下向乙腈(2.5 g)的THF(300 mL)溶液中加入正丁基锂(57 mmol)。然后加入1-乙酰基哌啶-4-甲酸乙酯(10 g),并搅拌混合物一小时。用盐酸酸化之后,用乙酸乙酯萃取混合物。减压蒸除溶剂并用硅胶柱色谱(洗脱剂:正己烷-乙酸乙酯(10:1))纯化残余物,得到1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-2-氰基乙烷-1-酮(7.5 g),为无色油状物。将2,1,3-苯并噁二唑-4-醛(0.3 g)、3-氨基吡唑(0.17 g)和1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-2-氰基乙烷-1-酮(0.4 g)的乙腈(10 mL)溶液加热回流过夜。将反应混合物冷却到室温,并过滤收集沉淀的晶体,得到标题化合物(0.49 g),为黄色晶体。

20

25

30

MP: 248°C。

MS(FAB): 340(M⁺+1)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.62-1.64(2H, m), 1.82-1.84(1H, m), 2.00-2.02(4H, m), 2.49-2.50(1H, m), 2.94-3.07(2H, m), 3.89-3.92(1H, m), 4.48-4.51(1H, m), 5.40(1H, s), 7.27(1H, s), 7.42(1H, d, J=6.6Hz), 7.59(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.81(1H, brs), 12.18(1H, brs)。

实施例 26

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例25相同的方法, 从苯甲酰氯、4-哌啶甲酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和3-氨基吡唑制备标题化合物。

MP: 228°C。

MS(FAB): 452(M⁺+1)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.59-1.76(2H, m), 2.04-2.08(2H, m), 2.76-2.80(1H, m), 3.01-3.09(2H, m), 3.58-3.60(1H, m), 4.60-4.63(1H, m), 5.41(1H, s), 7.28(1H, s), 7.43-7.46(6H, m), 7.56-7.59(1H, m), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.90(1H, brs), 12.21(1H, brs)。

实施例 27

6-(1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 25 相同的方法, 从乙酰氯、1,2,3,6-四氢吡啶-4-甲酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MP: 237°C。

MS(EI): 387(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.00 和 2.04(3H, s), 2.46-2.49(2H, m), 3.55-3.58(2H, m), 4.00-4.06(2H, m), 5.44(1H, s), 6.10(1H, s), 7.29(1H, s), 7.45(1H, d, J=6.6Hz), 7.59(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.93(1H, d, J=9.0Hz), 9.94(1H, brs), 12.17(1H,

brs)。

实施例 28

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-(乙氧基羰基)哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

5 5 与实施例 25 相同的方法，从氯甲酸乙酯、4-哌啶甲酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MS(EI): 419(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.19(3H, t, J=7.3Hz), 1.61-1.63(2H, m), 1.90-1.94(2H, m), 2.84-2.88(3H, m), 4.02-4.07(4H, m), 5.40(1H, s), 7.26(1H, s), 7.41(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.80(1H, brs), 12.17(1H, brs)。

实施例 29

15 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲磺酰基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

与实施例 25 相同的方法，从甲磺酰氯、4-哌啶甲酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MP: 243°C。

MS(EI): 425(M⁺)。

20 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.73-1.76(2H, m), 2.04-2.08(2H, m), 2.74-2.78(3H, m), 2.88(3H, s), 3.66-3.69(2H, m), 5.41(1H, s), 7.27(1H, s), 7.42(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.93(1H, d, J=9.0Hz), 9.84(1H, brs), 12.20(1H, brs)。

25 实施例 30

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-(N,N-二甲基氨基羰基)哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

与实施例 25 相同的方法，从 1-氯-N,N-二甲基甲酰胺、4-哌啶甲酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

30 MS(EI): 418(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.61-1.63(2H, m), 2.00-2.06(2H, m), 2.65-2.67(2H, m), 2.75(6H, s), 2.81-2.85(1H, m), 3.64-3.67(2H, m), 5.40(1H, s), 7.27(1H, s), 7.41(1H, d, J=6.6Hz), 7.59(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.86(1H, brs), 12.18(1H, brs)。

实施例 31

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-脒基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

在室温下向4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(1.5 g)的MeOH(30 mL)溶液中加入二异丙基乙基胺(4.2 g)、和1H-吡唑-1-脒盐酸盐(0.96 g), 并搅拌混合物过夜。过滤收集沉淀的晶体, 得到标题化合物(1.0 g), 为黄色晶体。

MP: >270°C。

MS(EI): 389(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.53-1.56(2H, m), 1.86-1.91(2H, m), 2.47-2.50(2H, m), 2.71-2.77(1H, m), 3.00-3.03(2H, m), 3.32-3.36(3H, br), 5.39(1H, s), 7.26(1H, s), 7.39(1H, d, J=6.6Hz), 7.59(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.91(1H, d, J=9.0Hz), 9.79(1H, brs), 12.21(1H, brs)。

实施例 32

6-(1-乙酰基哌啶-3-基)-4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 25 相同的方法, 从乙酰氯、3-哌啶甲酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MP: 219°C。

元素分析, 计算值: C₂₀H₁₉N₇O₂: C, 61.69; H, 4.92; N, 25.18。

发现值: C, 61.36; H, 4.90; N, 25.12。

MS(EI): 389(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.25-1.49(1H, m), 1.74-

1.78(2H, m), 2.00(3H, s), 2.01-2.04(1H, m), 2.49-2.98(3H, m),
3.78-3.81(1H, m), 4.37-4.40(1H, m), 5.29 和 5.42(1H, s), 7.28(1H,
s), 7.41-7.48(1H, m), 7.58-7.62(1H, m), 7.92-7.95(1H, m),
9.90(1H, brs), 12.21(1H, brs)。

5 实施例 33

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-乙基哌啶-4-基)-
2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

10 与实施例 3 相同的方法, 从 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-
4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶和乙醛制备标题化合
物。

MP: 231°C。

MS(EI): 375(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 0.99(3H, t, J=7.3Hz),
1.60-1.63(2H, m), 1.85-1.88(2H, m), 2.00-2.04(2H, m), 2.31-
15 2.34(2H, m), 2.64-2.66(1H, m), 2.97-3.00(2H, m), 5.39(1H, s),
7.26(1H, s), 7.40(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz 和
6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.75(1H, brs), 12.18(1H, brs)。

实施例 34

20 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-丙基哌啶-4-基)-
2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

与实施例 3 相同的方法, 从 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-
4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶和丙醛制备标题化合
物。

MP: 246°C。

25 元素分析, 计算值: C₂₁H₂₃N₇O: C,64.76; H,5.95; N,25.18。

发现值: C,64.23; H,5.87; N,24.86。

MS(EI): 389(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 0.84(3H, t, J=7.3Hz),
1.40-1.45(2H, m), 1.59-1.62(2H, m), 1.82-1.86(2H, m), 2.00-
30 2.05(2H, m), 2.21(2H, t, J=7.3Hz), 2.62-2.65(1H, m), 2.94-

2.97(2H, m), 5.39(1H, s), 7.26(1H, s), 7.40(1H, d, J=6.6Hz),
7.58(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.91(1H, d, J=9.0Hz), 9.77(1H,
brs), 12.18(1H, brs)。

实施例 35

5 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-异丙基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 3 相同的方法, 从 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶和丙酮制备标题化合物。

10 MP: 260°C。

MS(EI): 389(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.22(6H, d, J=7.3Hz),
1.82-3.42(10H, m), 5.40(1H, s), 7.27(1H, s), 7.42(1H, d,
J=6.6Hz), 7.59(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz),
15 9.66(1H, brs), 12.22(1H, brs)。

实施例 36

4-(2-溴-3-氰基苯基)-6-(1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

20 以与实施例 1 相同的方法, 从 4-哌啶甲酸乙酯、2-溴-3-氰基苯甲醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MP: >270°C。

元素分析, 计算值: C₂₄H₂₅BrN₆O₂: C, 56.59; H, 4.95; N, 16.50。

发现值: C, 56.47; H, 4.87; N, 16.52。

25 MS(EI): 509(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.41(9H, s), 1.59-1.66(2H, m), 1.85-1.90(2H, m), 2.65-2.82(3H, m), 4.05-4.07(2H, m), 5.47(1H, s), 7.33(1H, s), 7.56-7.60(2H, m), 7.84(1H, d, J=7.3Hz), 9.81(1H, brs), 12.26(1H, brs)。

实施例 37

4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并
[3,4-b]吡啶

5 以与实施例 2 相同的方法, 从 4-(2-溴-3-氰基苯基)-6-(1-叔丁氧基
羰基哌啶-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备标题化合
物。

MP: >270°C。

MS(EI): 409(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.53-1.56(2H, m), 1.83-
10 1.87(2H, m), 2.46-2.50(3H, m), 2.71-2.74(1H, m), 3.00-3.04(1H,
m), 5.45(1H, s), 7.32(1H, s), 7.56-7.58(2H, m), 7.81(1H, d,
J=7.3Hz), 9.74(1H, brs), 12.26(1H, brs)。

实施例 38

15 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡
唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 3 相同的方法, 从 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二
氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

MP: >270°C。

MS(EI): 423(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.65-1.71(2H, m), 2.02-
20 2.08(3H, m), 2.29(3H, s), 2.48-2.52(1H, m), 1.66-1.69(1H, m),
2.95-2.98(2H, m), 5.50(1H, s), 7.34(1H, s), 7.55-7.57(2H, m),
7.83(1H, d, J=7.3Hz), 9.83(1H, brs), 12.32(1H, brs)。

实施例 39

25 4-(2-溴-3-氰基苯基)-6-(1-叔丁氧基羰基哌啶-3-基)-5-氰基-4,7-二
氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从 3-哌啶甲酸乙酯、2-溴-3-氰基苯甲
醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MP: 238°C。

30 元素分析, 计算值: C₂₄H₂₅BrN₆O₂: C,56.56; H,4.95;

N,16.50。

发现值：C,56.49；H,4.85；N,16.50。

MS(EI): 509(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.37 和 1.39(9H, s),
5 1.68-2.06(4H, m), 2.65-2.75(2H, m), 3.30-3.32(1H, m), 3.94-
3.97(2H, m), 5.47 和 5.49(1H, s), 7.34(1H, s), 7.58-7.61(2H, m),
7.82-7.86(1H, m), 9.89(1H, brs), 12.31(1H, brs)。

实施例 40

4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-3-基)-2H-吡啶并
10 [3,4-b]吡啶三氟乙酸盐

以与实施例 21 相同的方法，从 4-(2-溴-3-氰基苯基)-6-(1-叔丁氧
基羰基哌啶-3-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶制备标题化
合物。

MP: 225°C。

15 元素分析，计算值：C₁₉H₁₇BrN₆CF₃COOH：C，48.20；H，
3.47；N，16.06。

发现值：C，47.98；H，3.52；N，15.97。

MS(EI): 409(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.68-1.98(4H, m), 2.65-
20 2.68(1H, m), 3.21-3.33(4H, m), 5.50(1H, s), 7.35(1H, s), 7.55-
7.66(2H, m), 7.84-7.87(1H, m), 8.54(1H, br), 8.96(1H, br),
9.96(1H, brs), 12.36(1H, br)。

实施例 41

4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-3-基)-2H-吡
25 啶并[3,4-b]吡啶

以与实施例 3 相同的方法，从 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二
氢-6-(哌啶-3-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶三氟乙酸盐制备标题化合物。

MP: 174°C。

MS(EI): 423(M⁺)。

30 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.54-1.78(4H, m), 2.18-

2.20(1H, m), 2.20(3H, s), 2.55-2.58(2H, m), 2.94-2.96(1H, m),
3.31-3.34(1H, m), 5.47(1H, s), 7.33(1H, s), 7.57-7.58(2H, m),
7.84(1H, d, J=7.3Hz), 10.06(1H, brs), 12.29(1H, brs)。

实施例 42

5 4-(2-溴-3-氰基苯基)-6-(1-叔丁氧基羰基哌啶-2-基)-5-氰基-4,7-二
氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从 2-哌啶甲酸乙酯、2-溴-3-氰基苯甲
醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MS(EI): 509(M⁺)。

10 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.35(9H, s), 1.34-
1.90(6H, m), 3.48-3.52(2H, m), 4.42-4.48(1H, m), 5.43 和
5.46(1H, s), 7.36-7.39(1H, m), 7.53-7.57(2H, m), 7.80-7.83(1H,
m), 9.68 和 9.82(1H, brs), 12.26(1H, brs)。

实施例 43

15 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-2-基)-2H-吡唑并
[3,4-b]吡啶三氟乙酸盐

以与实施例 21 相同的方法, 从 4-(2-溴-3-氰基苯基)-6-(1-叔丁氧
基羰基哌啶-2-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备标题化
合物。

20 MP: 232°C。

MS(EI): 409(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.27-1.98(5H, m), 2.47-
2.51(2H, m), 3.12-3.18(1H, m), 4.7-4.10(1H, m), 4.50-4.57(1H,
m), 7.40-7.63(3H, m), 7.79-7.82(2H, m), 8.06(1H, br), 10.93(1H,
25 brs), 12.41(1H, brs)。

实施例 44

4-(2-溴-3-氰基苯基)-6-(4-叔丁氧基羰基吗啉-2-基)-5-氰基-4,7-二
氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

30 以与实施例 1 相同的方法, 从吗啉-2-甲酸乙酯、2-溴-3-氰基苯甲
醛和 3-氨基-吡唑制备标题化合物。

MP: 219°C。

MS(EI): 511(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.40(9H, s), 2.97-3.10(2H, m), 3.47-3.53(1H, m), 3.77-3.94(3H, m), 4.37-4.39(1H, m), 5.52 和 5.54(1H, s), 7.34-7.36(1H, m), 7.58-7.65(2H, m), 7.94-7.96(1H, m), 9.87 和 9.92(1H, brs), 12.33(1H, brs)。

实施例 45

4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(吗啉-2-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶三氟乙酸盐

10 以与实施例 21 相同的方法, 从 4-(2-溴-3-氰基苯基)-6-(4-叔丁氧基羰基吗啉-2-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

MP: 236°C。

MS(EI): 411(M⁺)。

15 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 3.02-3.05(1H, m), 3.24-3.33(3H, m), 3.80-3.84(1H, m), 4.08-4.11(1H, m), 4.82-4.85(1H, m), 5.55(1H, s), 7.36(1H, s), 7.55-7.62(2H, m), 7.84-7.87(1H, m), 9.14(2H, br), 10.04-10.09(1H, brs), 12.40(1H, brs)。

实施例 46

20 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(4-甲基吗啉-2-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 3 相同的方法, 从 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(吗啉-2-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶三氟乙酸盐制备标题化合物。

MP: 180°C。

25 MS(EI): 425(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.18-2.20(1H, m), 2.20 和 2.21(3H, s), 2.26-2.29(1H, m), 2.58-2.62(1H, m), 2.75-2.78(1H, m), 3.58-3.62(1H, m), 3.88-3.91(1H, m), 4.48-4.50(1H, m), 5.51(1H, s), 7.35(1H, s), 7.56-7.61(2H, m), 7.84-7.86(1H, m), 9.81 和 9.84(1H, brs), 12.31(1H, brs)。

实施例 47

4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

5 与实施例 1 相同的方法然后根据实施例 2 的方法, 从 1,2,3,6-四氢吡啶-4-甲酸乙酯、2-溴-3-氰基苯甲醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

MP: 226°C。

MS(EI): 407(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.36-2.40(2H, m), 2.95-2.98(2H, m), 3.56-3.60(3H, m), 5.51(1H, s), 6.15(1H, s), 7.34(1H, s), 7.56-7.60(2H, m), 7.84(1H, d, J=7.3Hz), 9.93(1H, brs), 12.32(1H, brs)。

实施例 48

15 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

与实施例 3 相同的方法, 从 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

MP: 233°C。

MS(EI): 421(M⁺)。

20 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.31(3H, s), 2.56-2.67(4H, m), 3.00-3.03(2H, m), 5.50(1H, s), 6.10(1H, s), 7.34(1H, s), 7.58-7.60(2H, m), 7.83(1H, d, J=7.3Hz), 9.91(1H, brs), 12.29(1H, brs)。

实施例 49

25 4-(2-溴-3-氰基苯基)-6-((N-叔丁氧基羰基-N-甲基-氨基)甲基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

与实施例 15 相同的方法, 从甘氨酸乙酯盐酸盐、2-溴-3-氰基苯甲醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 469(M⁺)。

30 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.39(9H, s), 2.85(3H,

s), 4.15-4.18(2H, m), 5.49(1H, s), 7.37(1H, s), 7.56-7.57(2H, m), 7.83(1H, d, J=7.3Hz), 9.78-9.93(1H, br), 12.31(1H, brs)。

实施例 50

4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4, 7-二氢-6-((N-甲基-氨基)甲基)-
5 2H-吡啶并[3, 4-b]吡啶三氟乙酸盐

以与实施例 21 相同的方法, 从 4-(2-溴-3-氰基-苯基)-6-((N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基)甲基)-5-氰基-4, 7-二氢-2H-吡啶并[3, 4-b]吡啶制备标题化合物。

MP: 258°C。

10 MS(EI): 369(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 3.10(3H, s), 4.46-4.66(2H, m), 5.50(1H, s), 7.47-7.48(2H, m), 7.65(1H, s), 7.80-7.81(2H, m), 8.09(1H, br), 10.81(1H, brs), 12.38(1H, brs)。

实施例 51

15 6-(1-乙酰基哌啶-4-基)-4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

以与实施例 25 相同的方法, 从乙酰氯、4-哌啶甲酸乙酯、2-溴-3-氰基苯甲醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

MP: >280°C。

20 MS(EI): 451(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.63-1.82(3H, m), 1.98-2.00(1H, m), 2.00(3H, s), 2.49-2.51(1H, m), 2.94-3.10(2H, m), 3.89-3.91(1H, m), 4.48-4.50(1H, m), 5.47(1H, s), 7.34(1H, s), 7.56-7.58(2H, m), 7.84(1H, d, J=7.3Hz), 9.81(1H, brs), 12.27(1H,
25 brs)。

实施例 52

6-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)-4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-
2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

30 以与实施例 25 相同的方法, 从苯甲酰氯、4-哌啶甲酸乙酯、2-溴-3-氰基苯甲醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

MP: >280°C。

MS(FAB): 514(M⁺+1)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.64-2.04(4H, m), 2.76-2.80(1H, m), 3.05-3.10(2H, m), 3.60-3.63(1H, m), 4.62-4.65(1H, m), 5.48(1H, s), 7.34-7.58(8H, m), 7.84(1H, d, J=7.3Hz), 9.90(1H, brs), 12.31(1H, brs)。

实施例 53

4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲磺酰基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

10 以与实施例 25 相同的方法, 从甲磺酰氯、4-哌啶甲酸乙酯、2-溴-3-氰基苯甲醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MP: >280°C。

MS(EI): 487(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.75-2.07(4H, m), 2.76-2.79(2H, m), 2.89(3H, s), 3.66-3.69(2H, m), 5.48(1H, s), 7.34(1H, s), 7.56-7.58(2H, m), 7.84(1H, d, J=7.3Hz), 9.84(1H, brs), 12.30(1H, brs)。

实施例 54

20 6-(1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从 4-哌啶甲酸乙酯、2-氯苯甲醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MP: >280°C。

25 元素分析, 计算值: C₂₃H₂₆ClN₅O₂: C, 62.79; H, 5.96; N, 15.92。

发现值: C, 62.81; H, 5.87; N, 16.01。

MS(EI): 439(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.41(9H, s), 1.58-1.67(2H, m), 1.86-1.91(2H, m), 2.84-2.90(3H, m), 4.06-4.09(2H, m), 5.35(1H, s), 7.21-7.33(4H, m), 7.42(1H, d, J=7.3Hz),

30

9.69(1H, brs), 12.18(1H, brs)。

实施例 55

4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

5 与实施例 2 相同的方法, 从 6-(1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

MP: 221°C。

MS(EI): 339(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.84-1.92(2H, m), 2.10-
10 2.16(2H, m), 2.96-3.00(3H, m), 3.30-3.40(2H, m), 5.36(1H, s),
7.22-7.33(4H, m), 7.42(1H, d, J=7.2Hz), 8.56(1H, br), 9.76(1H,
brs), 12.26(1H, brs)。

实施例 56

4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并
15 [3,4-b]吡啶

与实施例 3 相同的方法, 从 4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶三氟乙酸盐制备标题化合物。

MP: >270°C。

元素分析, 计算值: C₁₉H₂₀ClN₅; C, 64.49; H, 5.70; N,
20 19.79。

发现值: C, 64.71; H, 5.68; N, 19.59。

MS(EI): 353(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.56-1.65(2H, m), 1.84-
1.90(2H, m), 2.02-2.06(2H, m), 2.16(3H, s), 2.60-2.65(1H, m),
25 2.85-2.88(2H, m), 5.34(1H, s), 7.21-7.33(4H, m), 7.41(1H, d,
J=7.3Hz), 9.63(1H, brs), 12.17(1H, brs)。

实施例 57

2-乙酰基-6-(1-乙酰基哌啶-4-基)-4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-
2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

30 在室温下向 4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑

并[3,4-b]吡啶(1.0 g)的吡啶(1.2 mL)溶液中加入乙酸酐(0.42 mL), 并搅拌混合物两小时。减压蒸发混合物并用甲醇洗残余物, 过滤收集沉淀的晶体, 得到标题化合物(0.6 g), 为无色晶体。

MS(EI): 423(M⁺)。

5 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.58-1.70(2H, m), 1.91-1.96(1H, m), 1.99-2.00(1H, m), 2.02(3H, s), 2.51(3H, s), 2.55-2.58(1H, m), 3.11-3.18(2H, m), 3.91-3.94(1H, m), 4.49-4.52(1H, m), 5.37(1H, s), 7.32-7.37(3H, m), 7.48(1H, d, J=7.3Hz), 7.84(1H, s), 10.24(1H, brs)。

10 实施例 58

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(2-氧代环己烷-1-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

在室温下向 2-环己酮甲酸乙酯(25 g)的甲苯(200 mL)溶液中加入乙二醇(10.1 g)和对甲苯磺酸(2.8 g), 使用迪安-斯达克(Dean-Stark)装置加热回流混合物五小时。将反应混合物冷却到室温, 减压蒸除溶剂并用硅胶柱色谱法(洗脱剂: 正己烷: 乙酸乙酯(10: 1))纯化残余物, 得到 1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-6-甲酸乙酯(31 g), 为无色油状物。在-78℃下向乙腈(7.2 g)的 THF(700 mL)溶液中加入正丁基锂(160 mmol)。然后加入 1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-6-甲酸乙酯(31 g), 并搅拌混合物一小时。用盐酸酸化之后, 用乙酸乙酯萃取混合物。减压蒸除溶剂并用硅胶柱色谱法(洗脱剂: 正己烷: 乙酸乙酯(10: 1))纯化残余物, 得到 1-氰基-2-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-6-基)乙烷-2-酮(14.5 g)为无色油状物。将 2,1,3-苯并噁二唑-4-醛(0.8 g)、3-氨基吡唑(0.5 g)和 1-氰基-2-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-6-基)乙烷-2-酮(1.2 g)的乙腈(10 mL)溶液加热回流过夜。将反应混合物冷却到室温, 并过滤收集沉淀的晶体, 得到 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-6-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(1.3 g), 为无色晶体。

30 在室温下向 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-6-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(1.0 g)的甲醇 (30 mL)溶液中加入 4N HCl 的二氧杂环己烷溶液(6.0 mL), 并在 60℃加热混合

物两个小时。用碳酸氢钠碱化之后，用氯仿萃取混合物。减压蒸除溶剂，并用硅胶柱色谱法(洗脱剂：正己烷-乙酸乙酯(1: 1))纯化残余物，得到标题化合物(20 mg)，为无色晶体。

MP: >270°C。

5 MS(EI): 360(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.74-1.80(5H, m), 2.60-2.65(3H, m), 3.31-3.35(1H, m), 5.98(1H, s), 6.92(1H, d, J=6.6Hz), 7.39(1H, s), 7.47(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.84(1H, d, J=9.0Hz), 9.33(1H, brs), 12.15(1H, brs)。

10 实施例 59

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(4-氧代环己烷-1-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 58 相同的方法，从 4-环己酮甲酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

15 MS(FAB): 361(M⁺+1)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.96-2.12(3H, m), 2.22-2.30(3H, m), 2.48-2.51(1H, m), 3.27-3.31(2H, m), 5.42(1H, s), 7.26(1H, s), 7.38-7.46(1H, m), 7.57-7.61(1H, m), 7.88-7.95(1H, m), 9.76(1H, brs), 12.16(1H, br)。

20 实施例 60

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(2-氧代环戊烷-1-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 58 相同的方法，从 2-环戊酮甲酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

25 MS(FAB): 347(M⁺+1)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.60-1.63(2H, m), 1.86-2.05(2H, m), 2.31-2.34(2H, m), 3.43-3.46(1H, m), 5.47(1H, s), 7.25 和 7.30(1H, s), 7.39-7.46(1H, m), 7.56-7.60(1H, m), 7.91-7.94(1H, m), 9.90(1H, brs), 12.20(1H, brs)。

实施例 61

6-乙酰基甲基-4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

5 以与实施例 58 相同的方法，从乙酰乙酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MP: 200°C。

MS(FAB): 321(M⁺+1)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.22(3H, s), 3.63-3.66(2H, m), 5.48(1H, s), 7.30(1H, s), 7.47(1H, d, J=6.6Hz),
10 7.61(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.94(1H, d, J=9.0Hz), 10.00(1H, brs), 12.21(1H, brs)。

实施例 62

4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(2-氧代环己烷-1-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

15 以与实施例 58 相同的方法，从 2-环己酮甲酸乙酯、2-溴-3-氰基苯甲醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MP: 273°C。

MS(EI): 422(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.72-1.81(5H, m), 2.59-2.65(3H, m), 3.30-3.32(1H, m), 5.91(1H, s), 7.05(1H, d, J=7.3Hz), 7.40-7.43(2H, m), 7.52(1H, s), 7.74(1H, d, J=7.3Hz),
20 9.33(1H, brs), 12.24(1H, brs)。

实施例 63

6-乙酰基甲基-4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

25 以与实施例 58 相同的方法，从乙酰乙酸乙酯、2-溴-3-氰基苯甲醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MP: 230°C。

MS(EI): 382(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.23(3H, s), 3.60-

3.67(2H, m), 5.50(1H, s), 7.39(1H, s), 7.60(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.2Hz), 7.70(1H, d, J=7.3Hz), 7.83(1H, d, J=7.3Hz), 9.97(1H, brs), 12.29(1H, brs)。

实施例 64

5 4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶盐酸盐

在 0℃ 下将 4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶(2.0 g)加入到 4N-HCl 的二氧杂环己烷溶液(20 mL)中, 并搅拌混合物一小时。减压蒸除溶剂, 并用乙醇洗
10 残余物, 过滤收集沉淀的晶体, 得到标题化合物(1.2 g), 为黄色晶体。

MS(EI): 339(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.83-1.90(2H, m), 2.07-2.15(2H, m), 2.94-2.97(3H, m), 3.34-3.37(2H, m), 5.36(1H, s),
15 7.22-7.33(4H, m), 7.42(1H, d, J=7.3Hz), 8.41(1H, br), 9.17(1H, br), 9.77(1H, brs), 12.27(1H, brs)。

实施例 65

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶盐酸盐

20 以与实施例 64 相同的方法, 从 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-(1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

MP: >270℃。

元素分析, 计算值: C₁₈H₁₇N₇OHCl: C,56.09; H,5.20;
25 N,24.10。

发现值: C,55.80; H,5.00; N,23.80。

MS(EI): 347(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.82-1.85(2H, m), 2.14-2.20(2H, m), 2.93-2.99(3H, m), 3.34-3.36(2H, m), 5.40(1H, s),
30 7.27(1H, s), 7.43(1H, d, J=6.6Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz 和

6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 8.44(1H, br), 9.21(1H, br), 9.87(1H, brs), 12.25(1H, brs)。

实施例 66

4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并
5 [3,4-b]吡啶盐酸盐

以与实施例 64 相同的方法, 从 4-(2-溴-3-氰基苯基)-6-(1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

MP: >270°C。

10 MS(EI): 409(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.84-1.92(2H, m), 2.07-2.10(2H, m), 2.92-2.98(5H, m), 5.48(1H, s), 7.34(1H, s), 7.57-7.59(2H, m), 7.84(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.2Hz), 8.30(1H, br), 9.04(1H, br), 9.90(1H, brs), 12.35(1H, br)。

15 实施例 67

4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-6-(1-叔丁氧基羰基吡咯烷-2-基)-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从 1-叔丁氧基羰基吡咯烷-2-甲酸乙酯、2-溴-3-氰基苯甲醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

20 MS(EI): 495(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.47(9H, s), 1.82-1.97(4H, m), 2.31(1H, m), 3.50(1H, m), 4.53(1H, m), 5.47(1H, s), 7.51-7.91(4H, m), 9.83(1H, m), 12.26(1H, s)。

实施例 68

25 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-6-(吡咯烷-2-基)-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

以与实施例 2 相同的方法, 从 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-6-(1-叔丁氧基羰基吡咯烷-2-基)-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

30 MP: >240°C。

MS(EI): 395(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.39-1.55(1H, m),
1.97(2H, m), 2.30(1H, m), 3.32(2H, m), 4.10-4.28(1H, m),
5.41(1H, s), 6.52(1H, s), 7.34-7.47(2H, m), 7.70(1H, dd,
5 J=8.3Hz 和 9.0Hz), 11.89(1H, brs)。

实施例 69

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-(1-叔丁氧基羰基吡咯烷-2-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

10 以与实施例 1 相同的方法, 从 1-叔丁氧基羰基吡咯烷-2-甲酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MS(EI): 433(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.40(9H, s), 1.78-1.89(4H, m), 2.11-2.31(1H, m), 3.72(1H, m), 4.53(1H, m),
5.40(1H, s), 7.26(1H, s), 7.30-7.40(1H, m), 7.58(1H, dd,
15 J=6.4Hz 和 9.6Hz), 7.91(1H, d, J=9.6Hz), 9.86(1H, s), 12.16(1H, s)。

实施例 70

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(吡咯烷-2-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

20 以与实施例 2 相同的方法, 从 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-(1-叔丁氧基羰基吡咯烷-2-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

MP: >240°C。

MS(EI): 333(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.41-1.46(1H, m), 1.97-2.14(4H, m), 3.72(1H, m), 4.11-4.32(1H, m), 5.52(1H, s),
7.00(1H, s), 7.26(1H, s), 7.30-7.42(1H, m), 7.58(1H, dd,
25 J=6.4Hz 和 9.6Hz), 7.91(1H, d, J=9.3Hz), 11.87(1H, s)。

实施例 71

30 6-(1-叔丁氧基羰基吡咯烷-2-基)-4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-

2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从 1-叔丁氧基羰基吡咯烷-2-甲酸乙酯、2-氯苯甲醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MS(EI): 425(M⁺)。

5 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.36(9H, s), 1.86(4H, m), 2.32(1H, m), 3.54(1H, m), 4.57(1H, m), 5.38(1H, s), 7.23-7.27(4H, m), 7.42(1H, d, J=7.6Hz), 9.68(1H, s), 12.17(1H, s)。

实施例 72

10 6-(1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-4-(2,3-(亚甲二氧基)苯基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从 1-叔丁氧基羰基哌啶-4-甲酸乙酯、2,3-(亚甲二氧基)苯甲醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MS(EI): 449(M⁺)。

15 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.39(1H, m), 1.97-2.13(2H, m), 2.00(2H, m), 2.78-3.15(2H, m), 3.31(1H, m), 3.96(2H, s), 5.03(1H, d, J=9.5Hz), 6.00-6.02(1H, m), 6.64(1H, d, J=2.9Hz), 6.78(1H, d, J=1.7Hz), 7.29(1H, s), 9.46(1H, s), 12.18(1H, s)。

实施例 73

20 5-氰基-4,7-二氢-4-(2,3-(亚甲二氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 2 相同的方法, 从 6-(1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-4-(2,3-(亚甲二氧基)苯基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

25 MS(EI): 390(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.27-1.88(5H, m), 2.49-2.96(5H, m), 5.02(1H, s), 6.00-6.02(2H, m), 6.66(1H, m), 6.76(2H, m), 7.27(1H, s), 9.98(1H, s), 12.14(1H, s)。

实施例 74

30 4-(2-氯苯基)-5-氰基-6-苯基氨基羰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-

b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从 N-苯基草氨酸乙酯、2-氯苯甲醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 375(M⁺)。

5 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 5.50(1H, s), 7.13(1H, dd, J=7.1Hz 和 7.6Hz), 7.25-7.46(7H, m), 7.66(2H, dd, J=8.3Hz), 10.4(1H, s), 10.76(1H, s), 12.3(1H, s)。

实施例 75

10 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-6-苯基氨基羰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从 N-苯基草氨酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 383(M⁺)。

15 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 5.59(1H, s), 7.11-7.15(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.6Hz), 7.33-7.36(3H, m), 7.51(1H, d, J=6.6Hz), 7.63-7.68(3H, m), 7.96(1H, d, J=9.0Hz), 10.52(1H, s), 10.76(1H, s), 12.3(1H, s)。

实施例 76

20 4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-[4-(萘-1-基)哌嗪-1-基]甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶三盐酸盐

以与实施例 1 中相同的方法从叔丁基二甲基甲硅烷基氧基乙酸乙酯、2-氯苯甲醛和 3-氨基吡啶制备 4-(2-氯苯基)-5-氰基-6-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶。向 4-(2-氯苯基)-5-氰基-6-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶(20 g)的四氢呋喃(200 mL)溶液中加入 1.0 M 的四丁基氟化铵的 THF 溶液(49.9 mL), 并在室温下搅拌混合物 1 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯(800 mL), 并用饱和氯化钠水溶液洗得到的混合物, 并用无水硫酸镁干燥。蒸除溶剂, 使得到的残余物从乙酸乙酯结晶, 得到 4-(2-氯苯基)-5-氰基-6-羟甲基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶(12.7 g), 为白色固体。在冰冷却下向 4-(2-氯苯基)-5-氰

25

30

基-6 羟甲基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(12.7 g)和四溴化碳(15.4 g)的二氯甲烷(340 mL)溶液中加入三苯膦(12.2 g)的二氯甲烷(100 mL)溶液,并在室温下搅拌混合物 13 小时。减压浓缩反应混合物,并用硅胶柱色谱法(洗脱剂:正己烷-乙酸乙酯(1:1))纯化得到的残余物,得到 4-(2-氯苯基)-5-氰基-6-溴甲基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(3.84 g),为浅黄色固体。向氢化钠(60 mg)的 DMF(10 mL)悬浮液中加入 1-(萘-1-基)哌嗪(334 mg)并在冰冷却下搅拌混合物 30 分钟。在冰冷却下向该反应混合物中加入 4-(2-氯苯基)-5-氰基-6-溴甲基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(500 mg)的溶液,并在冰冷却下搅拌混合物 6 小时。向反应混合物中加入水,并用乙酸乙酯萃取混合物。萃取液用饱和氯化钠水溶液洗并用无水硫酸镁干燥。蒸除溶剂,用硅胶柱色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯-甲醇(1:1))纯化得到的残余物。用氯化氢-甲醇处理得到的油状物,得到标题化合物(370 mg),为白色晶体。

MP: 203-205°C(分解)

MS(EI): 481(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 3.31-3.70(8H, m), 4.33(2H, m), 4.85(3H, m), 5.54(1H, s), 7.19(1H, d, J=7.3Hz), 7.29-7.54(8H, m), 7.67(1H, d, J=8.1Hz), 7.92(1H, d, J=7.1Hz), 8.15(1H, d, J=7.3Hz), 10.35(1H, s), 11.28(1H, brs)。

实施例 77

4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(4-甲基高哌嗪-1-基)甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶二盐酸盐

以与实施例 76 相同的方法,从 4-(2-氯苯基)-5-氰基-6-溴甲基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶和 N-甲基高哌嗪制备标题化合物。

MP: 204-206°C(分解)。

MS(EI): 382(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.22(2H, m), 2.78(3H, s), 3.24-4.11(12H, m), 5.48(1H, s), 7.14-7.35(4H, m), 7.45(1H, d, J=8.0Hz), 10.17(1H, brs), 11.51(1H, brs)。

实施例 78

4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(4-苯基哌嗪-1-基)甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶三盐酸盐

以与实施例 76 相同的方法, 从 4-(2-氯苯基)-5-氰基-6-溴甲基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶和 1-苯基哌嗪制备标题化合物。

5 MP: 217-220°C(分解)。

MS(EI): 430(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 3.20-4.00(9H, m), 4.27(2H, m), 5.51(1H, s), 6.86(1H, t, J=7.1Hz), 7.01(2H, d, J=8.0Hz), 7.24-7.39(6H, m), 7.45(1H, d, J=9.9Hz), 9.50(1H, brs),
10 10.37(1H, s), 11.40(1H, brs)。

实施例 79

4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-邻苯二甲酰亚胺基甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

在冰冷却下向 4-(2-氯苯基)-5-氰基-6-溴甲基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(0.8 g)的 DMF(10 mL)溶液中加入邻苯二甲酰亚胺钾(445 mg), 并在冰冷却下搅拌混合物 4 小时。向反应混合物中加入水, 并用乙酸乙酯萃取混合物。萃取液用饱和氯化钠水溶液洗并用无水硫酸镁干燥。蒸除溶剂并用硅胶柱色谱法(洗脱剂: 乙酸乙酯-正己烷(2: 1))纯化残余物, 得到标题化合物(285 mg), 为白色晶体。

20 MP: >250°C。

MS(EI): 416(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 4.66(2H, d, J=2.4Hz), 5.40(1H, s), 7.24-7.45(5H, m), 7.82-7.94(4H, m), 10.04(1H, s), 12.23(1H, s)。

25 实施例 80

6-乙酰基-4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法从 2,2-二甲氧基丙酸甲酯、2-氯苯甲醛和 3-氨基吡唑制备 4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1,1-二甲氧基乙基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶。在冰冷却下向 4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1,1-二甲氧基乙基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(1.0 g)的二氯甲烷(10
30

mL)溶液中加入三氟乙酸(10 mL)并在冰冷却下搅拌混合物 1 小时。蒸除溶剂并使得到的残余物从乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物(370 mg), 为白色晶体。

MP: 225-228°C(分解)。

5 MS(EI): 298(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.56(3H, s), 5.49(1H, s), 7.25-7.36(4H, m), 7.45(1H, d, J=7.8Hz), 10.12(1H, s), 12.50(1H, brs)。

实施例 81

10 6-乙酰基-4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从 2-溴-3-氰基苯甲醛、3-氨基吡啶和 2,2-二甲氧基丙酸甲酯制备标题化合物。

MP: >230°C。

15 MS(EI): 368(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.42(3H, s), 5.54(1H, s), 7.32(1H, brs), 7.50-7.59(2H, m), 7.80(1H, dd, J=1.7Hz 和 7.3Hz), 10.19(1H, s), 12.39(1H, brs)。

实施例 82

20 6-乙酰基-4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从 2,1,3-苯并噁二唑-4-醛、3-氨基吡啶和 2,2-二甲氧基丙酸甲酯制备标题化合物。

MP: 230°C(分解)。

25 MS(EI): 306(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.55(3H, s), 5.54(1H, s), 7.33(1H, s), 7.49(1H, d, J=6.6Hz), 7.61(1H, dd, J=6.6Hz 和 8.6Hz), 7.96(1H, d, J=9.2Hz), 10.27(1H, s), 12.36(1H, brs)。

实施例 83

30 6-(1-苄基-2-氧代吡咯烷-4-基)-4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-

吡唑并[3,4-b]吡啶

5 与实施例 1 相同的方法，从 2-氯苯甲醛、3-氨基吡唑和、1-苄基-2-氧代吡咯烷-4-甲酸甲酯制备标题化合物。

MP: >230°C。

元素分析，计算值：C₂₄H₂₀ClN₅O：C，67.05；H，4.69；N，16.29。

发现值：C，66.86；H，4.56；N，16.31。

MS(EI)：429(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm)：2.60(1H, dd, J=9.5Hz
10 和 16.4Hz)，2.81(1H, dd, J=10.5Hz 和 16.4Hz)，3.39(1H, m)，
3.47(1H, m)，4.42(2H, m)，5.36(1H, s)，7.23-7.43(10H, m)，
10.04(1H, s)，12.21(1H, s)。

实施例 84

15 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-(吡啶-2-基)-4,7-二氢-6-丙基-2H-吡唑并
[3,4-b]吡啶

在-40°C下向2-甲基吡啶(10 g)的THF(75 mL)溶液中加入正丁基锂(113 mmol)。然后加入丁酸甲酯(15.8 mL)并搅拌混合物1小时，用水猝灭混合物。用乙酸乙酯萃取混合物。减压蒸除溶剂并用硅胶柱色谱法(洗脱剂：正己烷-乙酸乙酯(1：1))纯化残余物，得到2-(2-氧代戊基)
20 吡啶(4.8 g)，为黄色油状物。将2-溴-3-氰基苯甲醛(1.5 g)、梅林德伦酸(1.0 g)、2-(2-氧代戊基)吡啶(1.2 g)和乙酸铵(0.6 g)的乙酸(7 mL)溶液加热回流11小时。将反应混合物冷却到室温，减压蒸除溶剂，并用硅胶柱色谱法(洗脱剂：正己烷-乙酸乙酯(1：1))纯化残余物，使得到的残余物从乙酸乙酯结晶，得到无色晶体(520 mg)。在冰冷却下向二
25 甲基甲酰胺(384 mg)的氯仿(5 mL)溶液中加入三氯化磷(805 mg)和得到的晶体(520 mg)的溶液并搅拌混合物过夜。在冰冷却下，加入乙酸钠(3.4 g)水溶液并搅拌混合物1小时。用乙酸乙酯萃取混合物并减压蒸除溶剂，得到油状物。用硅胶柱色谱法(洗脱剂：氯仿-甲醇(9：1))纯化得到的油状物，得到黄色固体(530 mg)。向得到的固体的吡啶
30 (10 mL)溶液中加入胍(120 mg)，并在加热下搅拌混合物4小时。将反

应混合物冷却到室温，并减压蒸除溶剂，得到油状物。向得到的油状物中加入水，并用乙酸乙酯萃取混合物。用饱和氯化钠水溶液洗萃取液，并用无水硫酸镁干燥。蒸除溶剂并使得到的残余物从乙酸乙酯结晶，得到标题化合物(145 mg)，为浅黄色结晶。

5 MP: 205-208°C(分解)。

元素分析，计算值：C₂₁H₁₈BrN₅：C，60.01；H，4.32；N，16.66。

发现值：C，59.83；H，4.42；N，16.26。

MS(EI): 420(M⁺)。

10 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 0.83(3H, t, J=7.6Hz), 1.62(2H, m), 2.24(1H, m), 2.33(1H, m), 5.93(1H, s), 6.98(1H, dd, J=4.9Hz 和 7.3Hz), 7.05(1H, d, J=7.8Hz), 7.28(1H, m), 7.39(1H, m), 7.51-7.60(3H, m), 8.36(1H, d, J=3.6Hz), 8.52(1H, s), 11.84(1H, s)。

15 实施例 85

6-(1-叔丁氧基羰基吡咯烷-3-基)-4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

在冰冷却下向 1-苄基-2-氧代吡咯烷-4-甲酸甲酯(10.9 g)的 THF(50 mL)溶液中加入 1.0 M 的硼烷-THF(84 mL)，并使混合物回流 1 小时。滴加 30 mL 的盐酸甲醇，然后回流 1 小时使过量的硼烷和硼络合物分解，在减压除去溶剂之后，加入另一份 30 mL 盐酸甲醇，并使混合物再回流 1 小时。再次真空除去溶剂并用饱和碳酸氢钠水溶液处理残余物，并用无水硫酸镁干燥。蒸除溶剂并用硅胶柱色谱法(洗脱剂：正己烷-乙酸乙酯(1: 1))纯化残余物，得到 1-苄基-3-吡咯烷甲酸甲酯(4.8 g)，为浅黄色油状物。将 1-苄基-3-吡咯烷甲酸甲酯(4.8 mg)、5%钨碳(300 mg)和甲酸铵(2.8 g)的甲醇(50 mL)-水(5 mL)悬浮液回流 2 小时。通过硅藻土(Celite)过滤反应混合物，并减压浓缩滤液。用硅胶柱色谱法(洗脱剂：氯仿-甲醇(9: 1))纯化残余物，得到 3-吡咯烷甲酸甲酯，为黄色油状物。在 0°C 下向 3-吡咯烷甲酸甲酯(1.7 g)的二氯甲烷(20 mL)溶液中加入二甲基氨基吡啶(161 mg)和二碳

20

25

30

酸二叔丁基酯(3.4 g)并搅拌混合物 13 小时。减压蒸发混合物,并用硅胶柱色谱法(洗脱剂:正己烷-乙酸乙酯(2:1))纯化得到的残余物,得到 1-叔丁氧基羰基-3-吡咯烷甲酸甲酯,为无色油状物。在-78℃下向乙腈(554 mg)的 THF(30 mL)溶液酯加入正丁基锂(12.4 mmol)。然后加入 1-叔丁氧基羰基-3-吡咯烷甲酸甲酯(2.6 g)的 THF(10 mL)溶液,搅拌混合物 10 小时,并用水猝灭反应。减压蒸发混合物,并用硅胶柱色谱法(洗脱剂:正己烷-乙酸乙酯(2:1))纯化残余物,得到 1-(1-叔丁氧基羰基吡咯烷-3-基)-2-氰基乙烷-1-酮(2.35 g),为无色油状物。将 2-氯苯基醛(1.4 g)、3-氨基吡唑(819 mg)和 1-(1-叔丁氧基羰基吡咯烷-3-基)-2-氰基乙烷-1-酮(2.35 g)的乙腈(10 mL)溶液加热回流 1.5 小时。将反应混合物冷却到室温,并过滤收集沉淀的晶体,得到标题化合物(2.18 g),为无色晶体。

元素分析,计算值: $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$: C, 62.04; H, 5.68; N, 16.44。

发现值: C, 61.94; H, 5.69; N, 16.45。

MS(EI): 425(M^+)。

1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.14(9H, s), 2.07(1H, m), 2.32(1H, m), 3.29-3.58(5H, m), 5.37(1H, s), 7.22-7.34(4H, m), 7.42(1H, d, $J=8.3$ Hz), 9.78(1H, s), 12.20(1H, s)。

实施例 86

4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(吡咯烷-3-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

在室温下将 6-(1-叔丁氧基羰基吡咯烷-3-基)-4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(706 mg)加入到 4N-HCl 的二氧杂环己烷溶液(5 mL)中,并搅拌混合物 2 小时。减压蒸发溶剂并用乙醇-乙酸乙酯洗残余物,过滤收集沉淀的晶体,得到标题化合物(460 mg),为无色晶体。

MP: 210-215℃(分解)。

MS(EI): 325(M^+)。

1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.24(2H, m), 3.15(1H,

m), 3.26-3.55(3H, m), 3.64(1H, m), 5.34(1H, s), 5.40(1H, brs), 7.23-7.32(4H, m), 7.43(1H, d, J=7.3Hz), 9.38(1H, brs), 9.51(1H, brs), 9.97(1H, s)。

实施例 87

5 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-(吡啶-2-基)-4,7-二氢-6-丙基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 84 相同的方法, 从 2,1,3-苯并噁二唑-4-醛、梅林德伦酸、2-(2-氧代戊基)吡啶和乙酸铵制备标题化合物。

MS(EI): 358(M⁺)。

10 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.64(2H, m), 2.27(1H, m), 2.35(1H, m), 5.96(1H, s), 6.95(1H, m), 7.11-7.18(3H, m), 7.40(1H, m), 7.51(1H, m), 7.69(1H, d, J=9.3Hz), 8.35(1H, m), 8.54(1H, s), 11.78(1H, brs)。

实施例 88

15 6-(1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-4-(2,3-二氢化茛-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从 4-哌啶甲酸乙酯、2,3-二氢化茛-4-甲醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MS(EI): 445(M⁺)。

20 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.41(9H, s), 1.56-1.59(2H, m), 1.88-1.06(4H, m), 2.58-2.83(7H, m), 4.06(2H, m), 4.96(1H, s), 6.90(1H, m), 7.04-7.07(2H, m), 7.14(1H, s), 9.55(1H, s), 12.08(1H, s)。

实施例 89

25 6-(1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-4-(2,3-二氢苯并[b]呋喃-7-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从 4-哌啶甲酸乙酯、7-(2,3-二氢苯并[b]呋喃)甲醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MS(EI): 445(M⁺)。

30 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.42(9H, s), 1.57-

1.66(2H, m), 1.88(4H, m), 2.73-2.90(3H, m), 3.17(2H, m), 4.09(2H, m), 4.54(2H, m), 5.01(1H, s), 6.76(1H, m), 6.84(1H, d, J=7.1Hz), 7.05(1H, d, J=6.6Hz), 7.22(1H, s), 9.52(1H, s), 12.06(1H, s)。

5 实施例 90

6-(1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-4-(3,4-二氢-2H-苯并吡喃-8-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从 4-哌啶甲酸乙酯、8-(3,4-二氢-2H-苯并吡喃)甲醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

10 MS(EI): 461(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.42(9H, s), 1.58-1.69(2H, m), 1.80-2.00(4H, m), 2.73-2.95(5H, m), 4.09(2H, m), 4.22(2H, m), 5.14(1H, s), 6.74(1H, m), 6.84-6.89(2H, m), 7.21(1H, s), 9.48(1H, s), 12.03(1H, s)。

15 实施例 91

6-(1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)-4-(2-氯-3-三氟甲基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从 4-哌啶甲酸乙酯、2-氯-3-三氟甲基苯甲醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

20 MS(EI): 461(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.41(9H, s), 1.62(2H, m), 1.89(2H, m), 2.60-2.90(3H, m), 4.10(2H, m), 5.54(1H, s), 7.32(1H, s), 7.52-7.56(2H, m), 7.75(1H, d, J=9.3Hz), 9.79(1H, s), 12.25(1H, s)。

25 实施例 92

5-氰基-4,7-二氢-4-(3,4-二氢-2H-苯并吡喃-8-基)-6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶盐酸盐

以与实施例 2 相同的方法, 从 6-(1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-4-(3,4-二氢-2H-苯并吡喃-8-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

30

MS(EI): 361(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.83-1.98(4H, m),
2.14(2H, m), 2.74(2H, m), 2.90-3.00(3H, m), 4.22(2H, m), 3.40-
3.70(5H, m), 4.16-4.27(2H, m), 5.15(1H, s), 6.74(1H, m), 6.83-
5 6.89(2H, m), 7.22(1H, s), 9.54(1H, s).

实施例 93

5-氰基-4,7-二氢-4-(2,3-二氢化茛-4-基)-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并
[3,4-b]吡啶盐酸盐

10 以与实施例 2 相同的方法, 从 6-(1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)-5-氰
基-4,7-二氢-4-(2,3-二氢化茛-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备标题化
合物。

MS(EI): 345(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.80-1.99(4H, m),
2.14(2H, m), 2.58(1H, m), 2.82-2.95(6H, m), 3.30-3.50(2H, m),
15 4.97(1H, s), 6.90(1H, m), 7.04-7.09(2H, m), 7.17(1H, s),
8.37(1H, m), 9.10(1H, m), 9.62(1H, s), 12.18(1H, brs).

实施例 94

5-氰基-4,7-二氢-4-(2,3-二氢化茛-4-基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-
吡唑并[3,4-b]吡啶

20 以与实施例 3 相同的方法, 从 5-氰基-4,7-二氢-4-(2,3-二氢化茛-
4-基)-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶盐酸盐制备标题化合物。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.56(2H, m), 1.84-
1.98(6H, m), 2.15(2H, m), 2.58(1H, m), 2.80-3.00(6H, m), 3.20-
3.40(2H, m), 4.95(1H, s), 6.90(1H, m), 7.05-7.07(2H, m),
25 7.14(1H, s), 9.54(1H, brs), 12.10(1H, brs).

实施例 95

5-氰基-4,7-二氢-4-(3,4-二氢-2H-苯并吡喃-8-基)-6-(1-甲基哌啶-
4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶盐酸盐

30 以与实施例 3 相同的方法, 从 5-氰基-4,7-二氢-4-(3,4-二氢-2H-苯
并吡喃-8-基)-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶盐酸盐制备标题化

合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.90-2.00(4H, m), 2.24(2H, m), 2.73-2.75(5H, m), 2.94-3.08(3H, m), 3.40-3.48(2H, m), 4.17-4.27(2H, m), 5.15(1H, s), 6.74(1H, m), 6.84-6.89(2H, m), 7.22(1H, s), 9.58(1H, s), 9.80(1H, m), 12.15(1H, s)。

实施例 96

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲磺酰基哌啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 25 相同的方法, 从甲磺酰氯、2-哌啶甲酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MS(EI): 425(M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.20-2.07(7H, m), 2.95 和 2.98(3H, s), 2.98-3.17(1H, m), 3.63-3.68(1H, m), 5.40 和 5.52(1H, s), 7.24 和 7.27(1H, s), 7.41-7.63(2H, m), 7.90-7.93(1H, m), 9.80 和 9.82(1H, brs), 12.16(1H, brs)。

实施例 97

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶盐酸盐

以与实施例 64 相同的方法, 从 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 361(M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.86-1.90(2H, m), 2.24-2.27(2H, m), 2.48(3H, s), 2.72-2.75(2H, m), 2.94-2.98(2H, m), 3.20-3.33(1H, br), 3.44-3.47(1H, m), 5.40(1H, s), 7.28(1H, s), 7.44(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.59(1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$ 和 6.6Hz), 7.93(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.92(1H, brs), 12.26(1H, brs)。

实施例 98

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1,2-二氢-1-甲基-2-氧代吡啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从 1,2-二氢-1-甲基-2-氧代吡啶-4-甲酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MS(EI): 371(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 3.46(3H, s), 5.42(1H, s), 6.34(1H, d, J=7.2Hz), 6.56(1H, s), 7.33(1H, s), 7.52(1H, d, J=7.2Hz), 7.61(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.80(1H, d, J=6.6Hz), 7.95(1H, d, J=9.0Hz), 10.33(1H, brs), 12.29(1H, brs)。

实施例 99

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶盐酸盐

以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法, 从 1,2,3,4-四氢吡啶-3-甲酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MS(EI): 345(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.42-2.44(2H, m), 3.11-3.14(2H, m), 3.84-3.87(2H, m), 4.39(1H, br), 5.46(1H, s), 6.36(1H, s), 7.30(1H, s), 7.49(1H, d, J=6.6Hz), 7.56(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.94(1H, d, J=9.0Hz), 9.39(2H, br), 10.06(1H, brs)。

实施例 100

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 3 相同的方法, 从 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1,4,5,6-四氢吡啶-3-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 359(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.18-2.20(2H, m), 2.43-2.47(2H, m), 3.02-3.11(2H, m), 5.43(1H, s), 6.11(1H, s), 7.26(1H, s), 7.43(1H, d, J=6.6Hz), 7.59(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.92(1H, d, J=9.0Hz), 9.87(1H, brs), 12.16(1H, brs)。

实施例 101

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-(甲基氨基)乙基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐

以与实施例 15 和实施例 2 相同的方法, 从 2-甲基甘氨酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

5 MS(EI): 321(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.56(3H, d, J=6.8Hz), 3.07(3H, s), 4.59-4.68(3H, m), 5.66(1H, s), 7.29(1H, d, J=6.6Hz), 7.44(1H, s), 7.52(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.87(1H, d, J=9.0Hz), 8.22(1H, br), 8.44(1H, br), 10.95(1H, brs)。

10 实施例 102

4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1,2-二氢-1-甲基-2-氧代吡啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从 1,2-二氢-1-甲基-2-氧代吡啶-4-甲酸乙酯、2-溴-3-氰基苯甲醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

15 MS(EI): 433(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 3.46(3H, s), 5.35(1H, s), 6.37(1H, d, J=7.2Hz), 6.61(1H, s), 7.38(1H, s), 7.60(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.2Hz), 7.72-7.86(3H, m), 10.31(1H, brs), 12.37(1H, brs)。

20 实施例 103

4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(4-(甲基氨基)环己基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐

以与实施例 15 和实施例 2 相同的方法, 从 4-氨基环己烷甲酸乙酯、2-溴-3-氰基苯甲醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

25 MS(EI): 436(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.39(2H, m), 1.80-1.90(4H, m), 2.15-2.16(2H, m), 2.84-2.86(1H, m), 3.14-3.16(1H, m), 4.20(2H, br), 5.46(1H, s), 7.33(1H, s), 7.56-7.57(2H, m), 7.82(1H, d, J=7.3Hz), 8.98(2H, br), 9.80(1H, brs)。

30 实施例 104

4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-
2H-吡啶并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐

以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法, 从 1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲
酸乙酯、2-溴-3-氰基苯甲醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

5 MS(EI): 407(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.43-2.44(2H, m), 3.13-
3.15(2H, m), 3.70-3.72(2H, br), 3.86-3.88(2H, m), 5.54(1H, s),
6.41(1H, s), 7.36(1H, s), 7.58(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.2Hz),
7.84(1H, d, J=7.3Hz), 7.86(1H, d, J=7.3Hz), 9.32(2H, br),
10.03(1H, brs)。

实施例 105

4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(4-(二甲基氨基)环己基)-
2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

15 以与实施例 3 相同的方法, 从 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-
二氢-6-(4-(甲基氨基)环己基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶制备标题化合
物。

MS(EI): 450(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.26-1.29(2H, m), 1.76-
1.93(6H, m), 2.27(6H, s), 2.34-2.36(1H, m), 2.63-2.66(1H, m),
20 5.45(1H, s), 7.33(1H, s), 7.56-7.60(2H, m), 7.82(1H, d,
J=7.3Hz), 9.74(1H, brs), 12.27(1H, s)。

实施例 106

4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基-1,4,5,6-四氢吡
啶-3-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

25 以与实施例 3 相同的方法, 从 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二
氢-6-(1,4,5,6-四氢吡啶-3-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 420(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.21-2.22(2H, m),
2.28(3H, s), 2.48-2.49(2H, m), 3.08-3.12(2H, m), 5.49(1H, s),
30 6.15(1H, s), 7.33(1H, s), 7.56-7.61(2H, m), 7.84(1H, dd,

J=7.3Hz 和 7.2Hz), 9.87(1H, brs), 12.26(1H, brs)。

实施例 107

6-(外型-2-氮杂双环[2,2,2]辛烷-6-基)-4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐

5 以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法, 从外型-2-氮杂双环[2,2,2]辛烷-6-甲酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MS(EI): 373(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.53-1.55(1H, m), 1.75-1.77(1H, m), 1.89-2.06(4H, m), 2.21-2.23(1H, m), 3.07-3.10(2H, m), 3.43-3.48(4H, m), 5.39-5.43(1H, s), 7.26-7.28(1H, m), 7.44-7.47(1H, m), 7.57-7.61(1H, m), 7.93-7.95(1H, m), 8.87-9.03(1H, br), 9.46-9.52(1H, br), 9.73 和 9.80(1H, brs)。

实施例 108

15 6-(内型-2-氮杂双环[2,2,2]辛烷-6-基)-4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐

以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法, 从内型-2-氮杂双环[2,2,2]辛烷-6-甲酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

20 MS(EI): 373(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.67-1.73(3H, m), 2.03-2.13(4H, m), 3.04-3.06(1H, m), 3.34-3.57(5H, m), 5.49(1H, s), 7.30(1H, s), 7.50-7.51(1H, m), 7.58-7.60(1H, m), 7.92-7.94(1H, m), 8.07(1H, br), 9.79(1H, br), 9.89(1H, br)。

25 实施例 109

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(外型-2-甲基-2-氮杂双环[2,2,2]辛烷-6-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 3 相同的方法, 从 6-(外型-2-氮杂双环[2,2,2]辛烷-6-基)-4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶
30 制备标题化合物。

MS(EI): 387(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.43-1.44(1H, m), 1.70-1.90(5H, m), 2.11-2.13(1H, m), 2.38-2.46(4H, m), 3.00-3.02(1H, m), 3.32-3.36(2H, m), 5.38 和 5.40(1H, s), 7.25-7.27(1H, m), 7.38-7.42(1H, m), 7.56-7.61(1H, m), 7.90-7.93(1H, m), 9.73(1H, br), 12.23(1H, br).

实施例 110

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-4,7-二氢-5-乙氧基羰基-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶 2 氢溴酸盐

使 2,1,3-苯并噁二唑-4-醛(3.0 g)、梅林德伦酸(3.0 g)、3-酮-3-(1-苄基羰基哌啶-4-基)丙酸乙酯(6.8 g)和乙酸铵(1.8 g)的乙酸(20 mL)溶液在回流下搅拌 12 小时。将反应混合物冷却到室温,减压蒸除溶剂,得到无色晶体(4.7 g)。在冰冷却下向二甲基甲酰胺(2.7 g)的氯仿(10 mL)溶液中加入三氯氧化磷(3.4 mL)以及得到的无色晶体(4.7 g)的氯仿(10 mL)溶液,并搅拌混合物过夜。在冰冷却下,加入乙酸钠(37.8 g)水溶液,并搅拌混合物一小时。用氯仿萃取反应混合物,并减压蒸除溶剂,得到油状物。用硅胶柱色谱法(洗脱剂:正己烷-乙酸乙酯(8:2))纯化得到的油状物,得到无色晶体。向得到的无色晶体的吡啶(20 mL)溶液中加入胍(1.4 g),并在加热下搅拌混合物 3 小时。将反应混合物冷却到室温,减压蒸除溶剂,得到油状物。用硅胶柱色谱法(洗脱剂:正己烷-乙酸乙酯(1:1))纯化油状物,得到标题化合物(840 mg),为无色晶体。向得到的无色晶体的乙酸(10 mL)溶液中加入 HBr-AcOH 溶液(10 mL),并搅拌混合物 3 小时。减压蒸除溶剂,得到无色晶体。将晶体从 EtOH 重结晶,得到标题化合物(630 mg),为无色晶体。

MS(EI): 394(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 0.77(3H, t, J=7.3Hz), 1.80-2.16(4H, m), 2.90-2.93(2H, m), 3.40-3.43(2H, m), 3.80(2H, q, J=7.3Hz), 4.12-4.15(1H, m), 4.50(2H, br), 5.67(1H, s), 7.17(1H, d, J=6.6Hz), 7.26(1H, s), 7.51(1H, dd, J=9.0Hz 和

6.6Hz), 7.79(1H, d, J=9.0Hz), 8.10(1H, br), 8.74(1H, br), 9.38(1H, brs)。

实施例 111

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(内型-2-甲基-2-氮杂双环[2,2,2]辛烷-6-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

5 以与实施例 3 相同的方法, 从 6-(内型-2-氮杂双环[2,2,2]辛烷-6-基)-4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 387(M⁺)。

10 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.43-1.47(2H, m), 1.60-1.64(2H, m), 1.81-1.82(1H, m), 1.79-2.06(2H, m), 2.24-2.26(1H, m), 2.36(3H, s), 2.76-2.80(2H, m), 3.19-3.22(1H, m), 5.43(1H, s), 7.25(1H, s), 7.42-7.46(1H, m), 7.57-7.60(1H, m), 7.90-7.94(1H, m), 10.79(1H, brs), 12.16(1H, brs)。

15 实施例 112

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-4,7-二氢-5-乙氧基羰基-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐

20 以与实施例 3 相同的方法, 从 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-4,7-二氢-5-乙氧基羰基-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 408(M⁺)。

25 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 0.75(3H, t, J=7.3Hz), 1.55-1.56(1H, m), 1.71-1.73(1H, m), 1.87-2.06(4H, m), 2.17(3H, s), 2.84-2.87(2H, m), 3.78(2H, q, J=7.3Hz), 3.93-3.96(1H, m), 5.68(1H, s), 7.12(1H, d, J=6.6Hz), 7.22(1H, s), 7.49(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.77(1H, d, J=9.0Hz), 9.32(1H, brs), 12.06(1H, brs)。

实施例 113

30 4-(2-溴苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶盐酸盐

以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法，从 3-哌啶甲酸乙酯、2-溴苯甲醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 383(M⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.85-1.93(2H, m),
5 2.14-2.20(2H, m), 2.94-2.98(2H, m), 3.32-3.36(3H, m), 5.36(1H, s), 7.16(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.2Hz), 7.23-7.27(2H, m), 7.35(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.2Hz), 7.59(1H, d, J=7.3Hz), 8.41(1H, br), 9.14(1H, br), 9.73(1H, brs), 12.21(1H, brs)。

实施例 114

10 5-氰基-4,7-二氢-4-(2-甲氧基苯基)-6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶盐酸盐

以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法，从 3-哌啶甲酸乙酯、2-甲氧基苯甲醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 335(M⁺)。

15 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.87-1.95(2H, m), 2.14-2.20(2H, m), 2.94-3.03(3H, m), 3.32-3.36(2H, m), 3.82(3H, s), 5.21(1H, s), 6.88(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.2Hz), 6.99(1H, d, J=7.3Hz), 7.05(1H, d, J=7.3Hz), 7.15-7.20(2H, m), 8.44(1H, br), 9.17(1H, br), 9.53(1H, brs), 12.11(1H, brs)。

20 实施例 115

5-氰基-4-(2,3-二氯苯基)-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶 盐酸盐

以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法，从 3-哌啶甲酸乙酯、2,3-二氯苯甲醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

25 MS(EI): 373(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.84-1.90(2H, m), 2.16-2.20(2H, m), 2.94-3.00(3H, m), 3.32-3.38(2H, m), 5.44(1H, s), 7.24-7.36(3H, m), 7.56(1H, d, J=7.3Hz), 8.52(1H, br), 9.24(1H, br), 9.79(1H, brs), 12.29(1H, brs)。

30 实施例 116

4-(2-溴苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

以与实施例 3 相同的方法, 从 4-(2-溴苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

5 MS(EI): 397(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.56-1.63(2H, m), 1.85-1.90(2H, m), 2.01-2.06(2H, m), 2.17(3H, s), 2.62-2.65(1H, m), 2.87-2.89(2H, m), 5.34(1H, s), 7.14-7.26(3H, m), 7.36(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.2Hz), 7.60(1H, d, J=7.3Hz), 9.60(1H, brs), 12.16(1H, brs)。

实施例 117

5-氰基-4,7-二氢-4-(2-甲氧基苯基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

15 以与实施例 3 相同的方法, 从 5-氰基-4,7-二氢-4-(2-甲氧基苯基)-6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 349(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.56-1.66(2H, m), 1.86-1.92(2H, m), 2.01-2.04(2H, m), 2.17(3H, s), 2.64-2.67(1H, m), 2.86-2.88(2H, m), 3.84(3H, s), 5.20(1H, s), 6.90(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.2Hz), 6.98(1H, d, J=7.3Hz), 7.05(1H, d, J=7.3Hz), 7.16-7.19(2H, m), 9.41(1H, brs), 12.01(1H, brs)。

实施例 118

5-氰基-4-(2,3-二氯苯基)-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

25 以与实施例 3 相同的方法, 从 5-氰基-4-(2,3-二氯苯基)-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶盐酸盐制备标题化合物。

MS(EI): 387(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 0.57-1.65(2H, m), 1.85-1.90(2H, m), 2.01-2.06(2H, m), 2.17(3H, s), 2.59-2.66(1H, m), 2.86-2.89(2H, m), 5.43(1H, s), 7.23(1H, d, J=7.3Hz), 7.29(1H,

30

s), 7.35(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.2Hz), 7.51(1H, d, J=7.3Hz),
9.65(1H, brs), 12.18(1H, brs)。

实施例 119

5-氟基-4,7-二氢-4-(2-氟苯基)-6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡
啶盐酸盐

5 以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法, 从 3-哌啶甲酸乙酯、2-氟
苯甲醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 323(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.85-1.89(2H, m), 2.12-
10 2.20(2H, m), 2.90-2.98(3H, m), 3.33-3.39(2H, m), 5.20(1H, s),
7.14-7.28(5H, m), 8.37(1H, br), 9.09(1H, br), 9.66(1H, brs),
12.23(1H, brs)。

实施例 120

5-氟基-4-(2,3-二氟苯基)-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]
15 吡啶盐酸盐

以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法, 从 3-哌啶甲酸乙酯、2,3-
二氟苯甲醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 341(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.84-1.88(2H, m), 2.14-
20 2.19(2H, m), 2.95-3.00(3H, m), 3.33-3.38(2H, m), 5.26(1H, s),
7.03(1H, d, J=7.3Hz), 7.18(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.2Hz), 7.26-
7.31(2H, m), 8.80(2H, br), 9.74(1H, brs), 12.29(1H, brs)。

实施例 121

5-氟基-4-(2,6-二氟苯基)-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]
25 吡啶盐酸盐

以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法, 从 3-哌啶甲酸乙酯、2,6-
二氟苯甲醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 341(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.76-1.84(2H, m), 2.13-
30 2.18(2H, m), 2.91-2.95(3H, m), 3.28-3.30(2H, m), 5.35(1H, s),

7.02-7.07(2H, m), 7.31-7.38(2H, m), 8.77(2H, br), 9.68(1H, brs),
12.22(1H, brs)。

实施例 122

5-氰基-4,7-二氢-4-(2-甲硫基苯基)-6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-
b]吡啶 2 盐酸盐

以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法, 从 3-哌啶甲酸乙酯、2-甲
硫基苯甲醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 351(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.86-1.93(2H, m), 2.17-
2.23(2H, m), 2.50(3H, s), 2.95-3.00(3H, m), 3.36-3.40(4H, m),
5.36(1H, s), 7.14-7.33(5H, m), 8.49(1H, br), 9.22(1H, br),
9.63(1H, brs)。

实施例 123

5-氰基-4-(2,6-二氯苯基)-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]
吡啶盐酸盐

以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法, 从 3-哌啶甲酸乙酯、2,6-
二氯苯甲醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 373(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.80-1.84(2H, m), 2.12-
2.20(2H, m), 2.90-2.98(3H, m), 3.30-3.33(2H, m), 5.92(1H, s),
7.19(1H, s), 7.29(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.2Hz), 7.38(1H, d,
J=7.3Hz), 7.51(1H, d, J=7.3Hz), 8.41(1H, br), 9.16(1H, br),
9.73(1H, brs), 12.18(1H, brs)。

实施例 124

5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-4-(2-三氟甲基苯基)-2H-吡啶并
[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐

以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法, 从 3-哌啶甲酸乙酯、2-三
氟甲基苯甲醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 373(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.83-1.90(2H, m), 2.18-

2.26(2H, m), 2.92-3.00(3H, m), 3.38-3.43(2H, m), 4.16(2H, br),
5.22(1H, s), 7.06(1H, s), 7.42-7.44(2H, m), 7.63-7.69(2H, m),
8.57(1H, br), 9.30(1H, br), 9.77(1H, br)。

实施例 125

5 5-氰基-4,7-二氢-4-(2-氟苯基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡啶并
[3,4-b]吡啶

以与实施例 3 相同的方法, 从 5-氰基-4,7-二氢-4-(2-氟苯基)-6-(哌
啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶盐酸盐制备标题化合物。

MS(EI): 337(M⁺)。

10 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.55-1.59(2H, m), 1.83-
1.88(2H, m), 1.96-2.00(2H, m), 2.15(3H, s), 2.60-2.63(1H, m),
2.84-2.88(2H, m), 5.17(1H, s), 7.13-7.24(5H, m), 9.60(1H, brs),
12.18(1H, brs)。

实施例 126

15 5-氰基-4-(2,3-二氟苯基)-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡啶
并[3,4-b]吡啶

以与实施例 3 相同的方法, 从 5-氰基-4-(2,3-二氟苯基)-4,7-二氢-
6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶盐酸盐制备标题化合物。

MS(EI): 355(M⁺)。

20 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.55-1.59(2H, m), 1.82-
1.8(2H, m), 1.99-2.02(2H, m), 2.15(3H, s), 2.57-2.60(1H, m),
2.84-2.88(2H, m), 5.23(1H, s), 7.00(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.2Hz),
7.16(1H, d, J=7.3Hz), 7.27-7.30(2H, m), 9.66(1H, brs), 12.24(1H,
brs)。

25 实施例 127

5-氰基-4-(2,6-二氟苯基)-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡啶
并[3,4-b]吡啶

以与实施例 3 相同的方法, 从 5-氰基-4-(2,6-二氟苯基)-4,7-二氢-
6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶盐酸盐制备标题化合物。

30 MS(EI): 355(M⁺)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.49-1.53(2H, m), 1.82-1.86(2H, m), 1.96-2.01(2H, m), 2.15(3H, s), 2.48-2.51(1H, m), 2.83-2.86(2H, m), 5.31(1H, s), 7.00-7.05(2H, m), 7.29-7.31(2H, m), 9.60(1H, brs), 12.15(1H, brs)。

5 实施例 128

5-氰基-4,7-二氢-4-(2-硝基苯基)-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐

以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法, 从 3-哌啶甲酸乙酯、2-硝基苯甲醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

10 MS(EI): 351(M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.84-1.93(2H, m), 2.17-2.23(2H, m), 2.94-3.00(3H, m), 3.35-3.38(2H, m), 4.42(2H, br), 5.40(1H, s), 7.30(1H, s), 7.46-7.51(2H, m), 7.71(1H, dd, $J=7.3\text{Hz}$ 和 7.2Hz), 7.90(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.61(1H, br), 9.36(1H, br), 9.87(1H, brs)。

15

实施例 129

5-氰基-4,7-二氢-4-苯基-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐

以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法, 从 3-哌啶甲酸乙酯、苯甲

20

MS(EI): 305(M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.81-1.89(2H, m), 2.14-2.20(2H, m), 2.90-2.96(3H, m), 3.32-3.35(2H, m), 4.20(2H, br), 4.89(1H, s), 7.17-7.22(4H, m), 7.28-7.31(2H, m), 8.58(1H, br), 9.32(1H, br), 9.65(1H, brs)。

25

实施例 130

5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(2-甲硫基苯基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 3 相同的方法, 从 5-氰基-4,7-二氢-4-(2-甲硫基苯基)-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐制备标题化合物。

30

MS(EI): 366(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.58-1.66(2H, m), 1.83-1.89(2H, m), 1.97-2.02(2H, m), 2.15(3H, s), 2.50(3H, s), 2.62-2.65(1H, m), 2.84-2.87(2H, m), 5.32(1H, s), 7.12-7.30(5H, m),
5 9.57(1H, brs), 12.18(1H, brs)。

实施例 131

5-氰基-4-(2,6-二氯苯基)-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

10 以与实施例 3 相同的方法, 从 5-氰基-4-(2,6-二氯苯基)-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶盐酸盐制备标题化合物。

MS(EI): 387(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.52-1.56(2H, m), 1.83-1.87(2H, m), 1.99-2.06(2H, m), 2.15(3H, s), 2.52-2.55(1H, s), 2.83-2.87(2H, m), 5.90(1H, s), 7.17(1H, s), 7.28(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.2Hz), 7.36(1H, d, J=7.3Hz), 7.48(1H, d, J=7.3Hz),
15 9.67(1H, brs), 12.12(1H, brs)。

实施例 132

5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(2-三氟甲基苯基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

20 以与实施例 3 相同的方法, 从 5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-4-(2-三氟甲基苯基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐制备标题化合物。

MS(EI): 387(M⁺).

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.57-1.62(2H, m), 1.83-1.86(2H, m), 1.97-2.03(2H, m), 2.16(3H, s), 2.60-2.63(1H, m), 2.84-2.87(2H, m), 5.18(1H, s), 7.05(1H, s), 7.40-7.42(2H, m), 7.62-7.68(2H, m), 9.69(1H, brs), 12.23(1H, brs)。

实施例 133

5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(2-硝基苯基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

30 以与实施例 3 相同的方法, 从 5-氰基-4,7-二氢-4-(2-硝基苯基)-6-

(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐制备标题化合物。

MS(EI): 365(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.58-1.67(2H, m), 1.86-1.90(2H, m), 1.99-2.06(2H, m), 2.16(3H, s), 2.58-2.61(1H, m),
5 2.86-2.90(2H, m), 5.36(1H, s), 7.26(1H, s), 7.42-7.48(2H, m),
7.69(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.2Hz), 7.88(1H, d, J=7.3Hz), 9.72(1H, brs), 12.26(1H, brs)。

实施例 134

5-氰基-4,7-二氢-4-苯基-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶
10 吡啶

以与实施例 3 相同的方法, 从 5-氰基-4,7-二氢-4-苯基-6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐制备标题化合物。

MS(EI): 319(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.54-1.57(2H, m), 1.81-1.87(2H, m), 1.97-2.03(2H, m), 2.15(3H, s), 2.58-2.60(1H, m),
15 2.84-2.86(2H, m), 4.87(1H, s), 7.17-7.20(4H, m), 7.27-7.32(2H, m), 9.52(1H, brs), 12.13(1H, brs)。

实施例 135

5-氰基-4-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)-4,7-二氢-6-丙基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶
20 基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从丁酸乙酯、2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 322(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 0.93(3H, t, J=7.3Hz),
25 1.63-1.68(2H, m), 2.34-2.45(2H, m), 5.16(1H, s), 7.02(1H, d, J=7.3Hz), 7.18(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.2Hz), 7.28(1H, d, J=7.2Hz), 9.88(1H, brs), 12.22(1H, brs)。

实施例 136

4-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐
30 吡啶并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐

以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法，从 3-哌啶甲酸乙酯、
2,1,3-苯并噻二唑-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MS(EI): 363(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.89-1.98(2H, m), 2.22-
2.29(2H, m), 2.98-3.05(3H, m), 3.37-3.43(2H, m), 5.20(2H, br),
5.72(1H, s), 7.24(1H, s), 7.48(1H, d, J=6.6Hz), 7.72(1H, dd,
J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.99(1H, d, J=9.0Hz), 8.68(1H, br), 9.43(1H,
br), 9.86(1H, brs)。

实施例 137

5-氰基-4-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)-4,7-二氢-6-
(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐

以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法，从 3-哌啶甲酸乙酯，2,2-
二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MS(EI): 385(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.82-1.85(2H, m), 2.16-
2.22(2H, m), 2.95-3.00(3H, m), 3.34-3.39(2H, m), 5.17(1H, s),
5.65(2H, br), 7.05(1H, d, J=7.3Hz), 7.19(1H, dd, J=7.3Hz 和
7.2Hz), 7.29(1H, d, J=7.3Hz), 7.33(1H, s), 8.65(1H, br),
9.43(1H, br), 9.86(1H, brs)。

实施例 138

4-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-
2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 3 相同的方法，从 4-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-5-氰基-
4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐制备标题化合
物。

MS(EI): 377(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.64-1.73(2H, m), 1.91-
1.97(2H, m), 2.05-2.09(2H, m), 2.419(3H, s), 2.70-2.72(1H, m),
2.90-2.93(2H, m), 5.71(1H, s), 7.22(1H, s), 7.45(1H, d,
J=6.6Hz), 7.72(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.98(1H, d, J=9.0Hz),

9.71(1H, brs), 12.13(1H, brs)。

实施例 139

5-氰基-4-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

5 以与实施例 3 相同的方法, 从 5-氰基-4-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐制备标题化合物。

MS(EI): 399(M⁺)。

10 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.5-1.58(2H, m), 1.86-1.90(2H, m), 1.99-2.03(2H, m), 2.16(3H, s), 2.59-2.62(1H, m), 2.85-2.89(2H, m), 5.15(1H, s), 7.03(1H, d, J=7.3Hz), 7.17(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.2Hz), 7.26-7.31(2H, m), 9.71(1H, brs), 12.26(1H, brs)。

实施例 140

15 5-氰基-4-(2-氰基苯基)-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐

以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法, 从 3-哌啶甲酸乙酯、2-氰基苯甲醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 330(M⁺)。

20 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.86-1.90(2H, m), 2.18-2.22(2H, m), 2.92-2.98(3H, m), 3.34-3.37(2H, m), 5.10(2H, br), 5.25(1H, s), 7.27(1H, s), 7.43-7.47(2H, m), 7.68(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.2Hz), 7.82(1H, d, J=7.3Hz), 8.61(1H, br), 9.41(1H, br), 9.93(1H, brs)。

25 实施例 141

5-氰基-4-(2-氰基苯基)-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

以与实施例 3 相同的方法, 从 5-氰基-4-(2-氰基苯基)-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐制备标题化合物。

30 MS(EI): 344(M⁺)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.58-1.63(2H, m), 1.82-1.87(2H, m), 1.98-2.06(2H, m), 2.16(3H, s), 2.59-2.61(1H, m), 2.84-2.88(2H, m), 5.23(1H, s), 7.25(1H, s), 7.39-7.46(2H, m), 7.6(1H, dd, $J=7.3\text{Hz}$ 和 7.2Hz), 7.81(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 9.77(1H, brs), 12.26(1H, brs)。

5

实施例 142

5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-4-(吡啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶 3 盐酸盐

10 以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法, 从 3-哌啶甲酸乙酯、吡啶-4-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MS(EI): 306(M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.86-1.92(2H, m), 2.18-2.25(2H, m), 2.93-3.00(3H, m), 3.35-3.38(2H, m), 5.41(1H, s), 6.50(3H, br), 7.42(1H, s), 7.97(2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 8.90(1H, br), 8.93(2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 9.60(1H, br), 10.10(1H, brs)。

15

实施例 143

5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-4-(吡啶-3-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶 3 盐酸盐

20 以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法, 从 3-哌啶甲酸乙酯、吡啶-3-醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MS(EI): 306(M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.86-1.93(2H, m), 2.19-2.25(2H, m), 2.90-2.97(3H, m), 3.35-3.38(2H, m), 5.39(1H, s), 6.50(3H, br), 7.41(1H, s), 8.09(1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$ 和 5.4Hz), 8.49(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.72(1H, br), 8.88(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 8.92(1H, s), 9.57(1H, br), 10.02(1H, brs)。

25

实施例 144

5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(吡啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

30

以与实施例 3 相同的方法, 从 5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-4-

(吡啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶 3 盐酸盐制备标题化合物。

MS(EI): 320(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.56-1.64(2H, m), 1.86-1.90(2H, m), 1.99-2.03(2H, m), 2.17(3H, s), 2.61-2.64(1H, m),
5 2.86-2.89(2H, m), 4.96(1H, s), 7.23(2H, d, J=6.8Hz), 7.31(1H, s), 8.50(2H, d, J=6.8Hz), 9.67(1H, brs), 12.25(1H, brs)。

实施例 145

5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(吡啶-3-基)-2H-吡啶并
[3,4-b]吡啶

10 以与实施例 3 相同的方法, 从 5-氰基-4,7-二氢-6-(哌啶-4-基)-4-(吡啶-3-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶 3 盐酸盐制备标题化合物。

MS(EI): 320(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.57-1.60(2H, m), 1.84-1.89(2H, m), 1.99-2.05(2H, m), 2.17(3H, s), 2.58-2.61(1H, m),
15 2.85-2.8(2H, m), 4.98(1H, s), 7.29(1H, s), 7.35(1H, dd, J=8.2Hz 和 5.4Hz), 7.55(1H, d, J=8.2Hz), 8.42-8.45(2H, m), 9.64(1H, brs), 12.23(1H, brs)。

实施例 146

6-(外型-2-氮杂双环[2,2,2]辛烷-6-基)-4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐

20 以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法, 从外型-2-氮杂双环[2,2,2]辛烷-6-甲酸乙酯、2-溴-3-氰基苯甲醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 435(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.52-1.54(1H, m), 1.74-2.18(6H, m), 3.06-3.09(2H, m), 3.50-3.52(2H, m), 3.87(2H, br),
25 5.51(1H, s), 7.33(1H, d, J=7.3Hz), 7.55-7.60(2H, m), 7.84(1H, d, J=7.3Hz), 8.97(1H, br), 9.73(1H, br), 9.78(1H, brs)。

实施例 147

30 6-(内型-2-氮杂双环[2,2,2]辛烷-6-基)-4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰

基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐

以与实施例 1 和实施例 2 相同的方法, 从内型-2-氮杂双环[2,2,2]辛烷-6-甲酸乙酯、2-溴-3-氰基苯甲醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

5 MS(EI): 435(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.67-1.69(3H, m), 2.02-2.12(4H, m), 3.02-3.05(1H, m), 3.31-3.35(1H, m), 3.45-3.51(2H, m), 4.04(2H, br), 5.50(1H, s), 7.34(1H, s), 7.56(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.2Hz), 7.82(1H, d, J=7.3Hz), 8.16(1H, br), 9.82(1H, br), 9.93(1H, brs)。

实施例 148

4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(外型-2-甲基-2-氮杂双环[2,2,2]辛烷-6-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

15 以与实施例 3 相同的方法, 从 6-(外型-2-氮杂双环[2,2,2]辛烷-6-基)-4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐制备标题化合物。

MS(EI): 449(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.42-1.45(1H, m), 1.72-1.88(5H, m), 2.06-2.09(1H, m), 2.46-2.51(4H, m), 3.04-3.07(1H, m), 3.45-3.48(2H, m), 5.48(1H, s), 7.34(1H, s), 7.57-7.60(2H, m), 7.83(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.2Hz), 9.83(1H, brs), 12.37(1H, brs)。

实施例 149

25 4-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)-4,7-二氢-5-乙氧基羰基-6-丙基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

将2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-醛(2.0 g)、梅林德伦酸(1.6 g)、3-酮-己酸乙酯(1.7 g)和乙酸铵(0.91 g)的乙酸(20 mL)溶液在回流下搅拌12小时。将反应混合物冷却到室温并减压蒸除溶剂, 得到无色晶体(2.4 g)。在冰冷却下向二甲基甲酰胺(1.9 g)的氯仿(10 mL)溶液中加入三氯氧化磷(4.0 g)和得到的无色晶体(2.4 g)的氯仿(10 mL)溶

30

液，并搅拌混合物过夜。在冰冷却下，加入乙酸钠(27 g)水溶液，并搅拌混合物一小时。用氯仿萃取反应混合物，并减压蒸除溶剂，得到油状物。用硅胶柱色谱法(洗脱剂：正己烷-乙酸乙酯(8:2))纯化得到的油状物，得到无色晶体。向得到的无色晶体的吡啶(20 mL)溶液中加入胍(1.0 g)，并加热搅拌混合物3小时。将反应混合物冷却到室温并减压蒸除溶剂，得到油状物。用硅胶柱色谱法(洗脱剂：正己烷-乙酸乙酯(1:1))纯化油状物，得到标题化合物(190 mg)，为无色晶体。

MS(EI): 391(M⁺)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 0.90-0.97(6H, m), 1.58-1.64(2H, m), 2.60-2.64(1H, m), 2.83-2.86(1H, m), 3.83(2H, q, J=7.3Hz), 5.32(1H, m), 6.86(1H, d, J=7.3Hz), 7.03-7.11(2H, m), 7.24(1H, s), 9.61(1H, brs), 12.06(1H, brs)。

实施例 150

4-(2-溴-3-氰基苯基)-4,7-二氢-5-乙氧基羰基-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐

以与实施例 110 相同的方法，从 2-溴-3-氰基苯甲醛制备标题化合物。

MS(EI): 455(M⁺)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.78-1.81(1H, m), 1.98-2.14(3H, m), 2.87-2.90(2H, m), 3.40-3.42(2H, m), 3.78(2H, q, J=7.3Hz), 3.80-4.25(3H, m), 5.64(1H, s), 7.35(1H, s), 7.40-7.47(2H, m), 7.70(1H, d, J=7.3Hz), 8.10(1H, br), 8.73(1H, br), 9.37(1H, brs)。

实施例 151

4-(2-溴-3-氰基苯基)-4,7-二氢-5-乙氧基羰基-6-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 3 相同的方法，从 4-(2-溴-3-氰基苯基)-4,7-二氢-5-乙氧基羰基-6-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐制备标题化合物。

MS(EI): 469(M⁺)。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta(\text{ppm}): 0.85(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.53-1.55(1\text{H}, \text{m}), 1.70-1.72(1\text{H}, \text{m}), 1.87-2.06(4\text{H}, \text{m}), 2.16(3\text{H}, \text{s}), 2.84-2.88(2\text{H}, \text{m}), 3.78(2\text{H}, \text{q}, J=7.3\text{Hz}), 3.94-3.96(1\text{H}, \text{m}), 5.63(1\text{H}, \text{s}), 7.34-7.48(3\text{H}, \text{m}), 7.68(1\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}), 9.34(1\text{H}, \text{brs}), 12.16(1\text{H}, \text{brs})$ 。

实施例 152

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基-2-氧代哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从 1-甲基-2-氧代哌啶-4-甲酸乙酯、2,1,3-苯并噁二唑-4-醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 375(M^+)。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta(\text{ppm}): 1.88-1.91(1\text{H}, \text{m}), 2.26-2.33(2\text{H}, \text{m}), 2.65-2.70(1\text{H}, \text{m}), 2.82(3\text{H}, \text{m}), 3.17-3.20(1\text{H}, \text{m}), 3.31-3.36(2\text{H}, \text{m}), 5.40(1\text{H}, \text{s}), 7.29(1\text{H}, \text{s}), 7.44(1\text{H}, \text{d}, J=6.6\text{Hz}), 7.58(1\text{H}, \text{dd}, J=9.0\text{Hz} \text{ 和 } 6.6\text{Hz}), 7.92(1\text{H}, \text{d}, J=9.0\text{Hz}), 9.88(1\text{H}, \text{brs}), 12.22(1\text{H}, \text{brs})$ 。

实施例 153

4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-甲基-2-氧代哌啶-4-基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

以与实施例 1 相同的方法, 从 1-甲基-2-氧代哌啶-4-甲酸乙酯、2-溴-3-氰基苯甲醛和 3-氨基吡啶制备标题化合物。

MS(EI): 437(M^+)。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta(\text{ppm}): 1.88-1.92(1\text{H}, \text{m}), 2.25-2.36(2\text{H}, \text{m}), 2.69-2.74(1\text{H}, \text{m}), 2.84(3\text{H}, \text{s}), 3.18-3.36(3\text{H}, \text{m}), 5.50(1\text{H}, \text{s}), 7.37(1\text{H}, \text{s}), 7.59-7.62(2\text{H}, \text{m}), 7.85(1\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}), 9.90(1\text{H}, \text{brs}), 12.33(1\text{H}, \text{brs})$ 。

实施例 154

4-(2-氯苯基)-4,7-二氢-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-丙基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶

将 2-氯苯甲醛(21 g)、梅林德伦酸(21 g)、3-酮-己酸-2-氰基乙基酯

(27 g)和乙酸铵(13 g)的乙酸(150 mL)溶液加热回流过夜。将反应混合物冷却到室温并减压蒸除溶剂，得到无色晶体(16 g)。加入 1N NaOH 溶液(100 mL)，并加热搅拌混合物 3 小时。将反应混合物冷却到室温，并酸化溶剂。用乙酸乙酯萃取反应混合物，并减压蒸除溶剂，
5 得到无色晶体(9.6 g)。向得到的无色晶体(1.0 g)的 DMF(5 mL)溶液中加入胍(0.22 g)和 CDI(0.66 g)，并搅拌混合物 3 小时。过滤收集沉淀的晶体，得到无色晶体(0.7 g)。向得到的无色晶体(1.0 g)的 DMF(5 mL)溶液中加入原乙酸三乙酯(3.7 g)并加热混合物 3 小时。过滤收集沉淀的晶体，得到无色晶体(0.6 g)。在冰冷却下向二甲基甲酰胺(0.55
10 g)的氯仿(3 mL)溶液中加入三氯氧化磷(1.2 g)和得到的无色晶体的氯仿(6 mL)溶液并搅拌混合物过夜。在冰冷却下加入乙酸钠(7.7 g)水溶液，并搅拌混合物一小时。用氯仿萃取反应混合物，并减压蒸除溶剂，得到油状物。用硅胶柱色谱法(洗脱剂：正己烷-乙酸乙酯(8: 2))纯化得到的油状物，得到无色晶体。向得到的无色晶体的吡啶(10
15 mL)溶液中加入胍(0.15 g)，加热搅拌混合物 3 小时。将反应混合物冷却到室温并减压蒸除溶剂，得到油状物。用硅胶柱色谱法(洗脱剂：正己烷-乙酸乙酯(1: 1))纯化油状物，得到标题化合物(170 mg)，为无色晶体。

MS(EI): 356(M⁺)。

20 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.00(3H, t, J=7.3Hz), 1.67-1.74(2H, m), 2.31(3H, s), 2.70-2.83(2H, m), 5.71(1H, s), 7.07-7.12(3H, m), 7.33-7.40(2H, m), 9.49(1H, brs), 12.04(1H, brs)。

实施例 155

25 4-(2-溴-3-氰基苯基)-5-氰基-4,7-二氢-6-(1-(甲基氨基)乙基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶 2 盐酸盐

以与实施例 15 和实施例 2 相同的方法，从 2-甲基甘氨酸乙酯、2-溴-3-氰基苯甲醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。

MS(EI): 384(M⁺)。

30 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.49(3H, d, J=7.3Hz),

3.09(3H, s), 4.00(2H, br), 4.60(1H, q, J=7.3Hz), 5.53(1H, s),
7.48-7.53(2H, m), 7.64(1H, s), 7.82(1H, d, J=7.3Hz), 8.00-
8.29(2H, br), 10.97(1H, brs)。

实施例 156

5 4-(2-氯苯基)-4,7-二氢-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-丙基-2H-
吡唑并[3,4-b]吡啶

将2-氯苯甲醛(21 g)、梅林德伦酸(21 g)、3-酮-己酸-2-氰基乙酯
(27 g)和乙酸铵(13 g)的乙酸(150 mL)溶液在回流下加热过夜。将反应
混合物冷却到室温，减压蒸除溶剂，得到无色晶体(16 g)。加入1N
10 NaOH溶液(100 mL)并加热搅拌混合物3小时。将反应混合物冷却到室
温，酸化溶剂。用乙酸乙酯萃取反应混合物并减压蒸除溶剂，得到无
色晶体(9.6 g)。向得到的无色晶体(4.2 g)的DMF(20 mL)溶液中加入氨
溶液(3.0 g)和CDI(2.8 g)，并搅拌过夜。用乙酸乙酯萃取反应混合
物，并减压蒸除溶剂，得到油状物。加热残余物的N,N-二甲基乙酰胺
15 二甲基缩醛(30 mL)溶液达2小时，并减压蒸除溶剂。向残余物中加入
羟胺(hydroxyammonium)(1.4 g)、1N NaOH(20 mL)、二氧杂环己烷(20
mL)和乙酸(28 mL)，并加热混合物一小时。用乙酸乙酯萃取反应混合
物，并减压蒸除溶剂，得到油状物。用硅胶柱色谱法(洗脱剂：正己
烷-乙酸乙酯(1: 1))纯化油状物，得到无色晶体(1.3 g)。在冰冷却下
20 向二甲基甲酰胺(1.7 g)的氯仿(10 mL)溶液中加入三氯化磷(3.5 g)和
得到的无色晶体的氯仿(20 mL)溶液并搅拌混合物过夜。在冰冷却下
加入乙酸钠(23 g)水溶液，并搅拌混合物一小时。用氯仿萃取反应混
合物，并减压蒸除溶剂，得到油状物。用硅胶柱色谱法(洗脱剂：正
己烷-乙酸乙酯(8: 2))纯化得到的油状物，得到无色晶体。向得到的
25 无色晶体的吡啶(15 mL)溶液中加入胍(0.6 g)，加热搅拌混合物3小
时。将反应混合物冷却到室温并减压蒸除溶剂，得到油状物。用硅胶
柱色谱法(洗脱剂：正己烷-乙酸乙酯(1: 1))纯化油状物，得到标题化
合物(500 mg)，为无色晶体。

MS(EI): 356(M⁺)。

30 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 0.99(3H, s), 1.62(3H,

t, J=7.3Hz), 1.66-1.73(2H, m), 2.13(3H, s), 2.35-2.38(2H, m), 2.84-3.05(2H, m), 5.73(1H, s), 7.06-7.17(3H, m), 9.90(1H, brs), 12.11(1H, brs)。

实施例 157

5 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-4,7-二氢-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-丙基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 154 相同的方法, 从 2,1,3-苯并噁二唑-4-醛制备标题化合物。

MS(EI): 364(M⁺)。

10 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.01(3H, t, J=7.3Hz), 1.69-1.76(2H, m), 2.31(3H, s), 2.72-2.86(2H, m), 5.82(1H, s), 7.18(1H, d, J=6.6Hz), 7.32(1H, s), 7.48(1H, dd, J=9.0Hz 和 6.6Hz), 7.80(1H, d, J=9.0Hz), 9.65(1H, brs), 12.07(1H, brs)。

实施例 158

15 4-(2-溴-3-氰基苯基)-4,7-二氢-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-丙基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

以与实施例 154 相同的方法, 从 2-溴-3-氰基苯甲醛制备标题化合物。

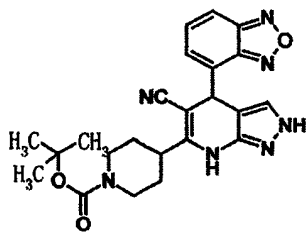
MS(EI): 425(M⁺)。

20 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.00(3H, t, J=7.3Hz), 1.66-1.73(2H, m), 2.33(3H, s), 2.74-2.78(2H, m), 5.78(1H, s), 7.40-7.47(3H, m), 7.69(1H, dd, J=7.3Hz 和 7.2Hz), 9.63(1H, brs), 12.14(1H, brs)。

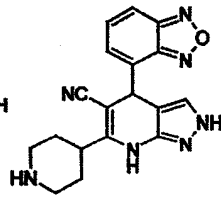
实施例 159

25 6-(1-氨基-1-甲基乙基)-4-(2-氯苯基)-5-氰基-4,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶盐酸盐

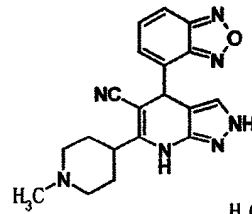
以与实施例 15 和实施例 2 相同的方法, 从 2,2-二甲基甘氨酸乙酯、2-氯苯甲醛和 3-氨基吡唑制备标题化合物。



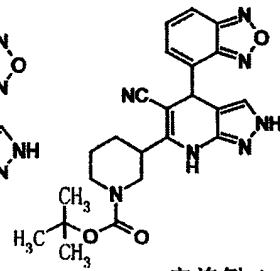
实施例 1



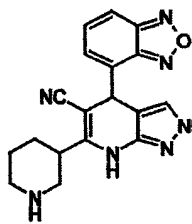
实施例 2



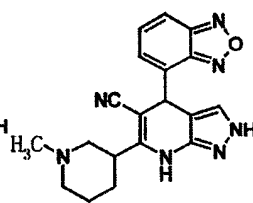
实施例 3



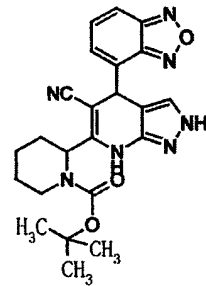
实施例 4



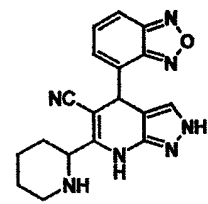
实施例 5



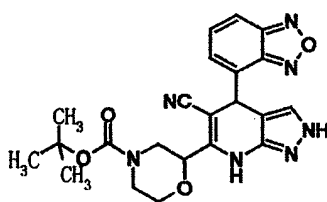
实施例 6



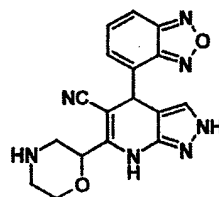
实施例 7



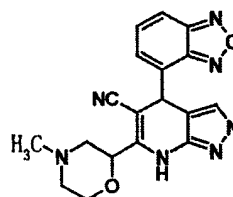
实施例 8



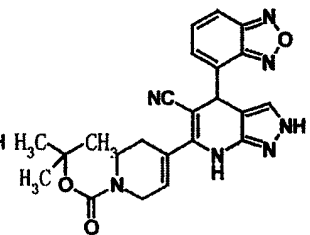
实施例 9



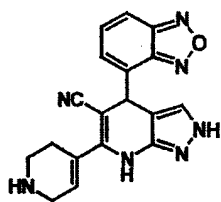
实施例 10



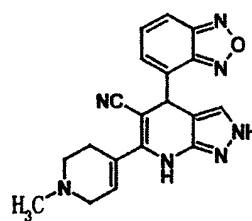
实施例 11



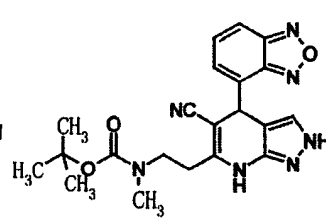
实施例 12



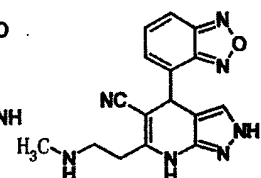
实施例 13



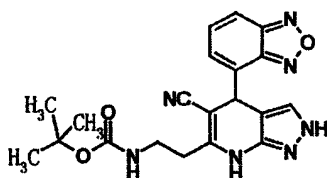
实施例 14



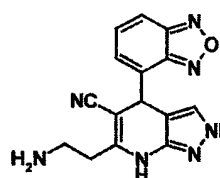
实施例 15



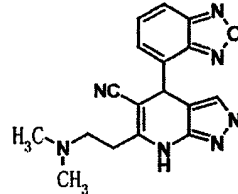
实施例 16



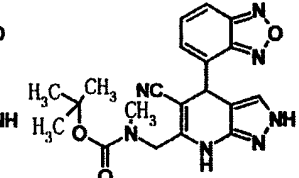
实施例 17



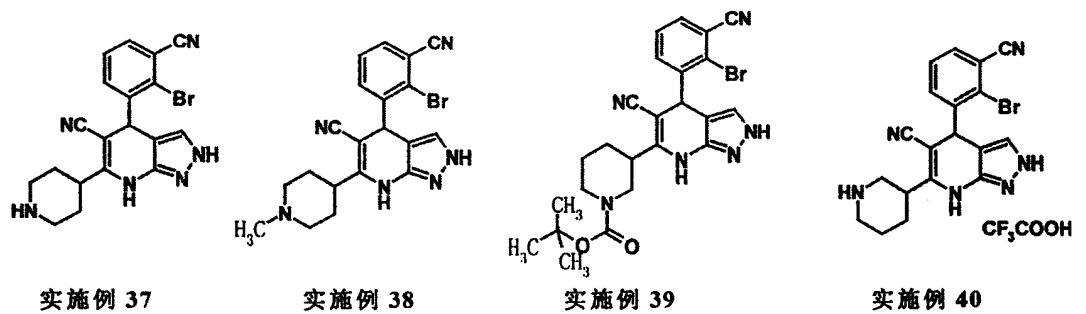
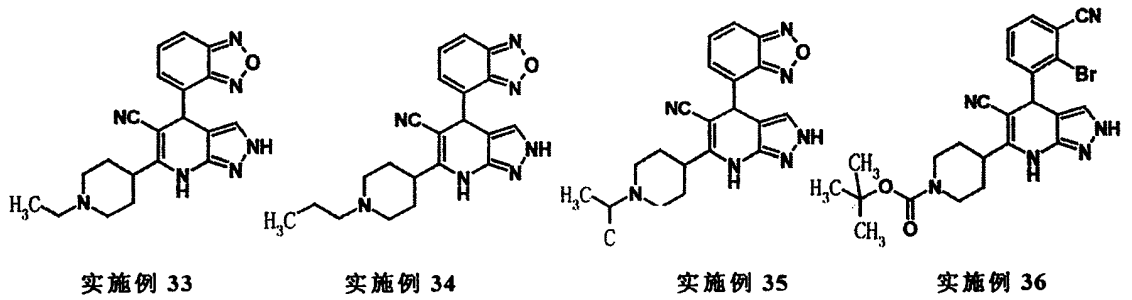
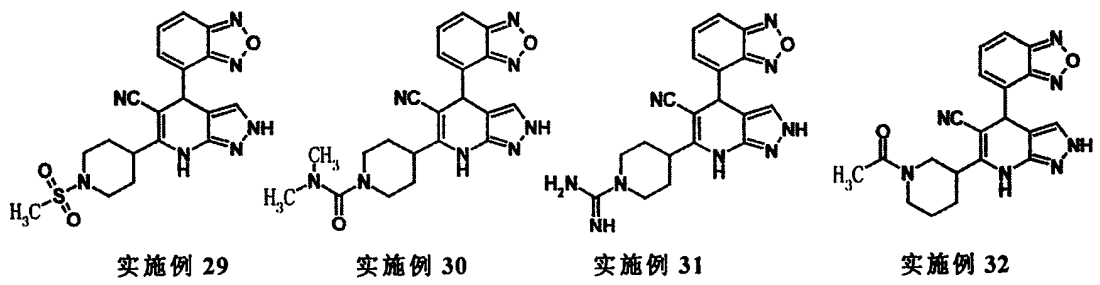
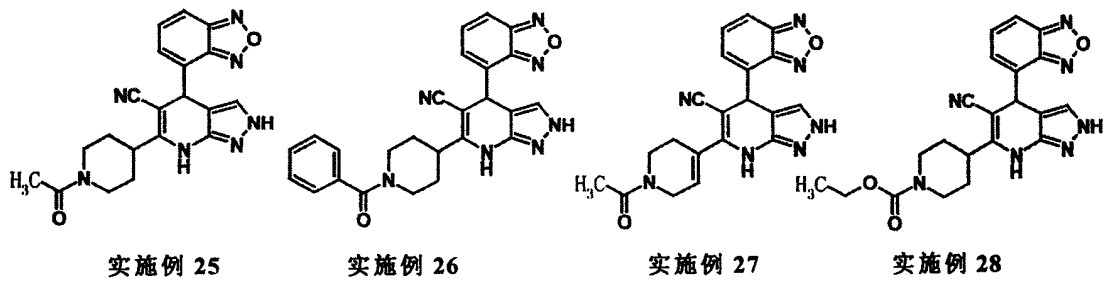
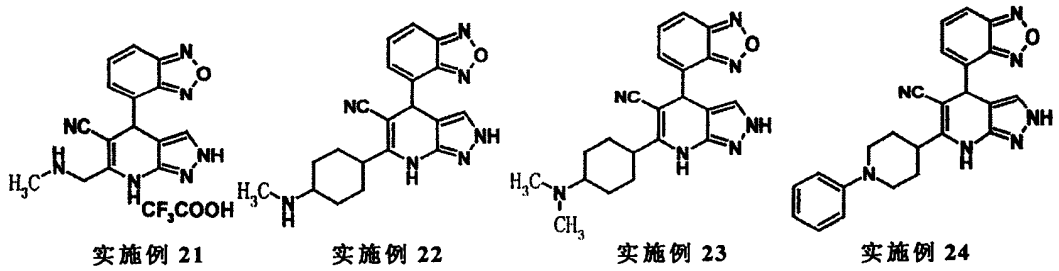
实施例 18

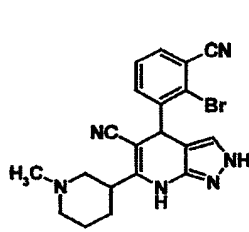


实施例 19

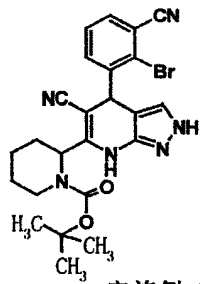


实施例 20

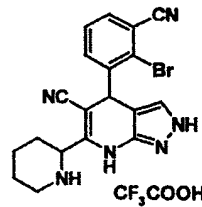




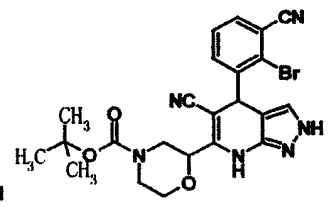
实施例 41



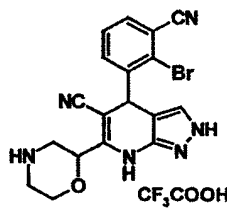
实施例 42



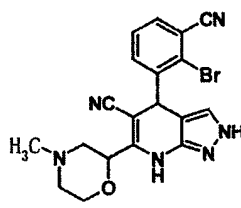
实施例 43



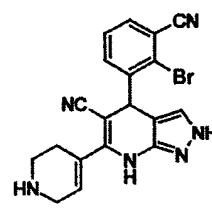
实施例 44



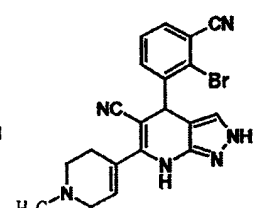
实施例 45



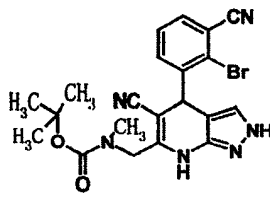
实施例 46



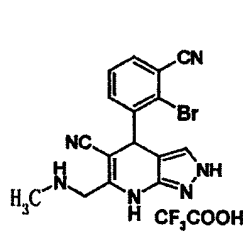
实施例 47



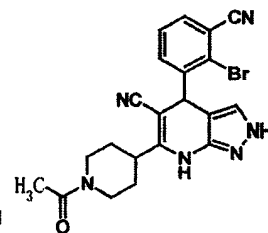
实施例 48



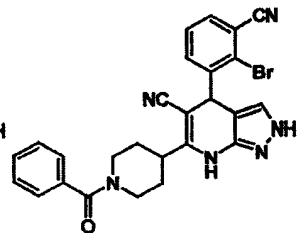
实施例 49



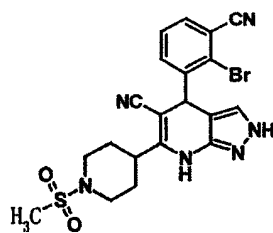
实施例 50



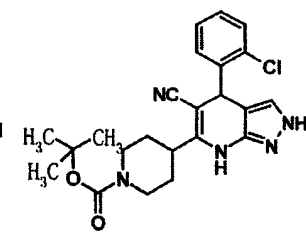
实施例 51



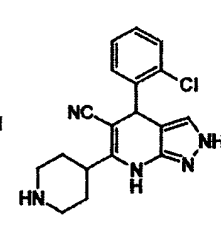
实施例 52



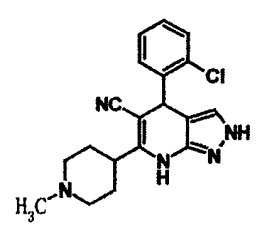
实施例 53



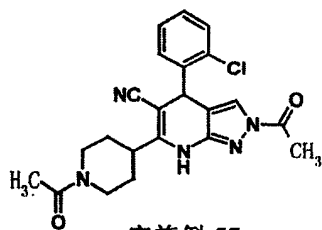
实施例 54



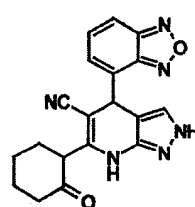
实施例 55



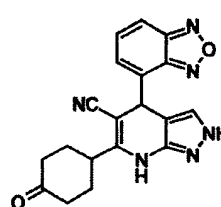
实施例 56



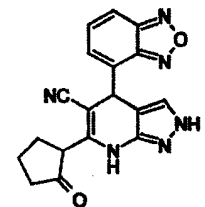
实施例 57



实施例 58



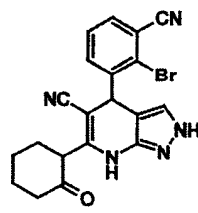
实施例 59



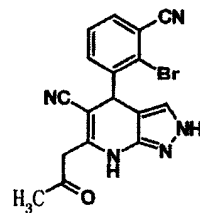
实施例 60



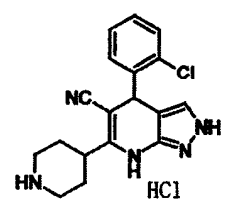
实施例 61



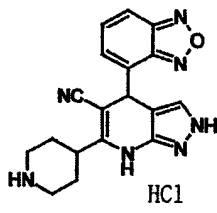
实施例 62



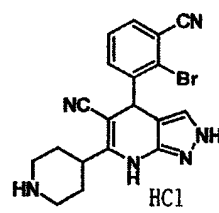
实施例 63



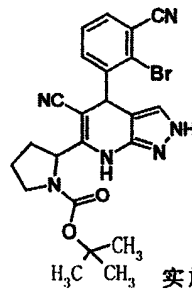
实施例 64



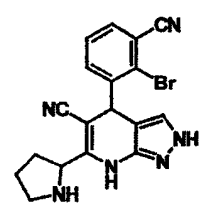
实施例 65



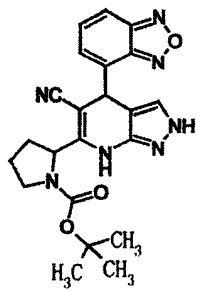
实施例 66



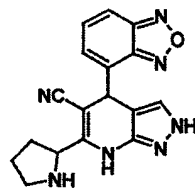
实施例 67



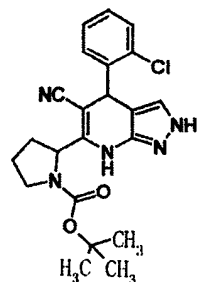
实施例 68



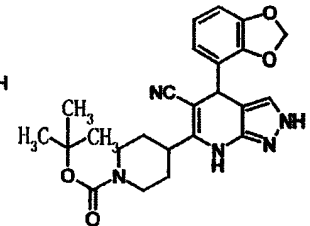
实施例 69



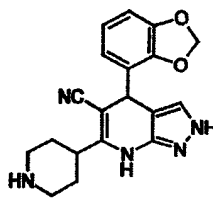
实施例 70



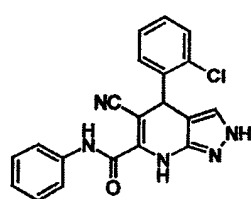
实施例 71



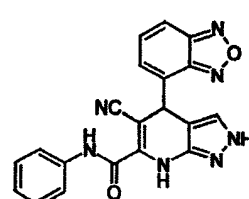
实施例 72



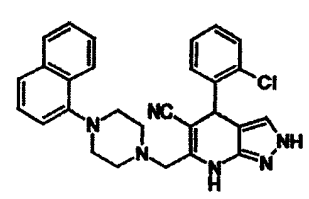
实施例 73



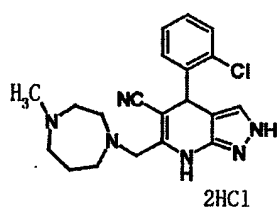
实施例 74



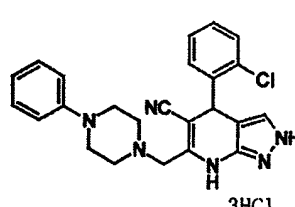
实施例 75



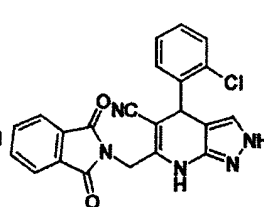
实施例 76



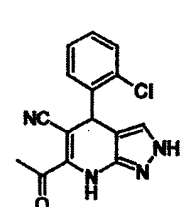
实施例 77



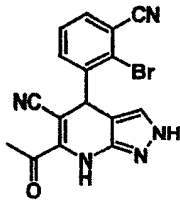
实施例 78



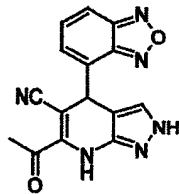
实施例 79



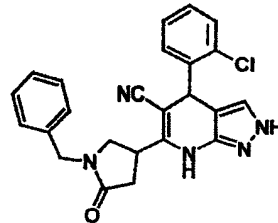
实施例 80



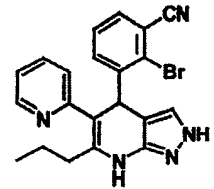
实施例 81



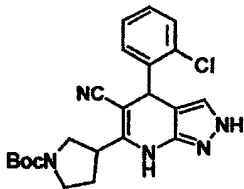
实施例 82



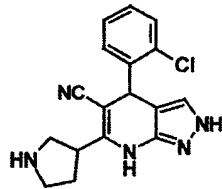
实施例 83



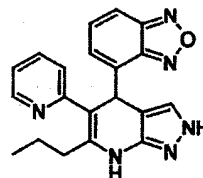
实施例 84



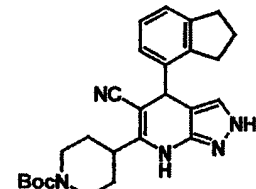
实施例 85



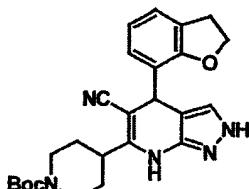
实施例 86



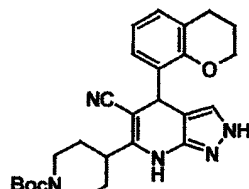
实施例 87



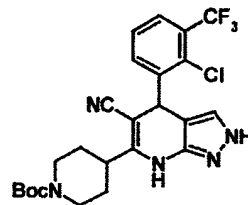
实施例 88



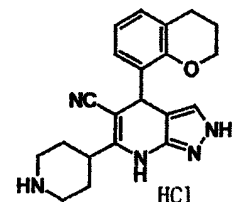
实施例 89



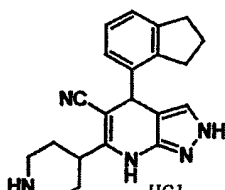
实施例 90



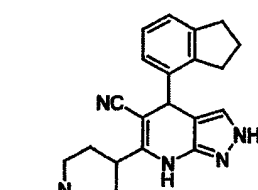
实施例 91



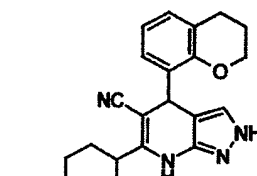
实施例 92



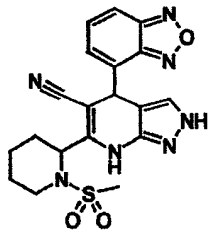
实施例 93



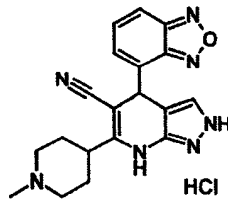
实施例 94



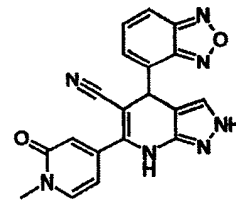
实施例 95



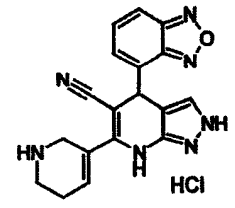
实施例 96



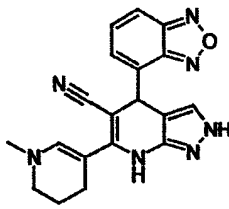
实施例 97



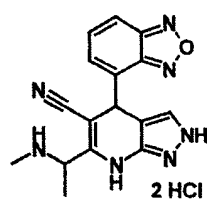
实施例 98



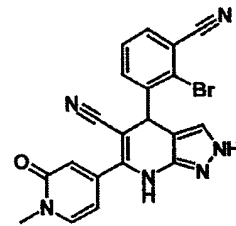
实施例 99



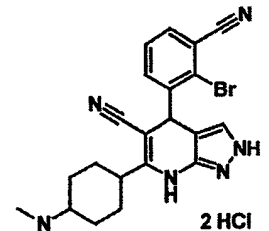
实施例 100



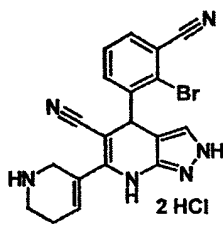
实施例 101



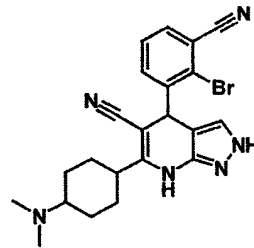
实施例 102



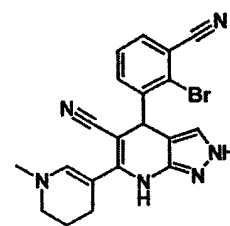
实施例 103



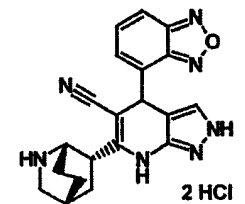
实施例 104



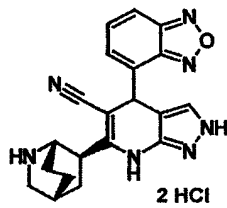
实施例 105



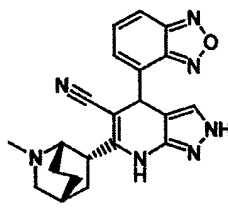
实施例 106



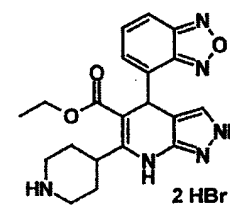
实施例 107



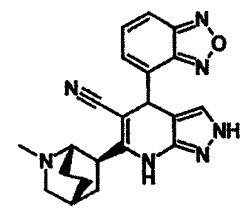
实施例 108



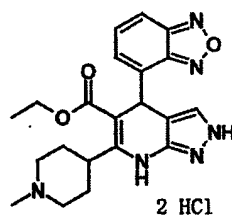
实施例 109



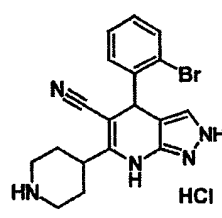
实施例 110



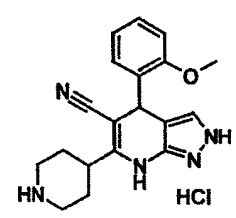
实施例 111



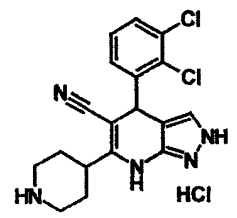
实施例 112



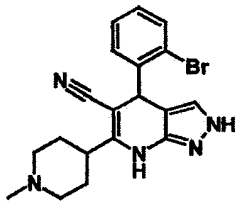
实施例 113



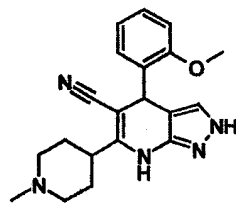
实施例 114



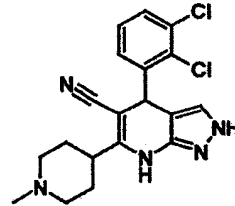
实施例 115



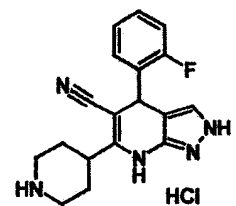
实施例 116



实施例 117



实施例 118



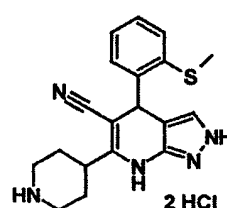
实施例 119



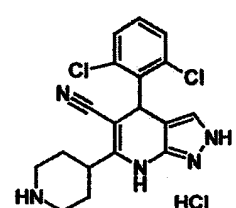
实施例 120



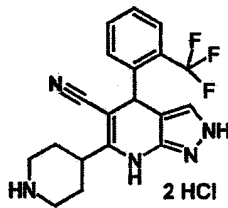
实施例 121



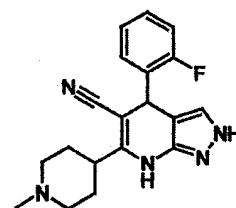
实施例 122



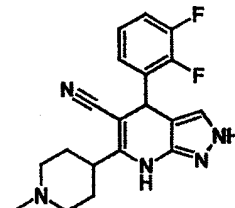
实施例 123



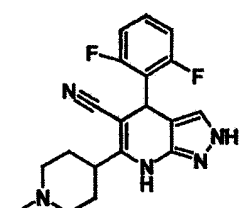
实施例 124



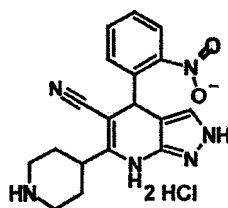
实施例 125



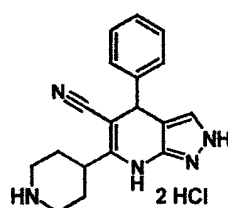
实施例 126



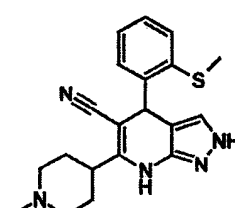
实施例 127



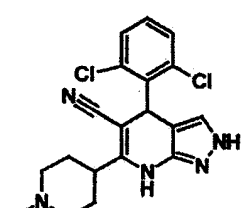
实施例 128



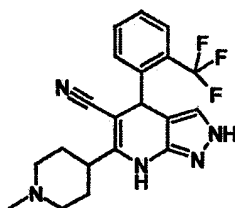
实施例 129



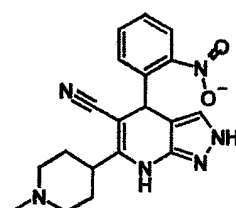
实施例 130



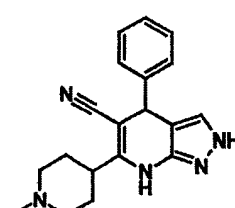
实施例 131



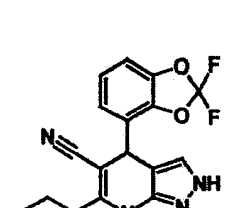
实施例 132



实施例 133



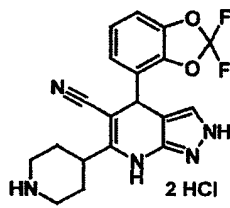
实施例 134



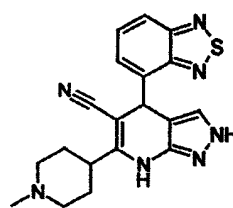
实施例 135



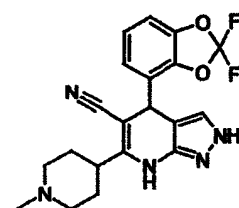
实施例 136



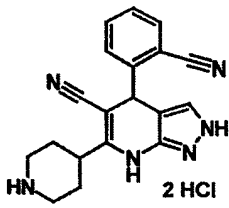
实施例 137



实施例 138



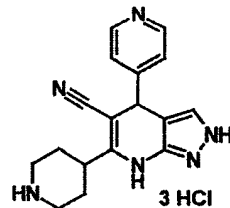
实施例 139



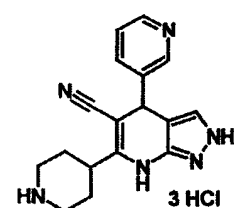
实施例 140



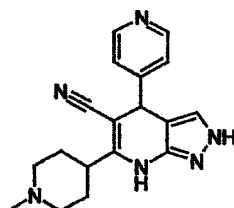
实施例 141



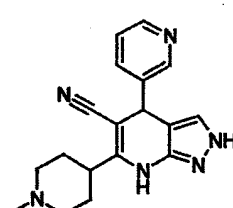
实施例 142



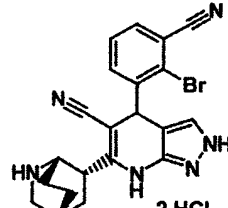
实施例 143



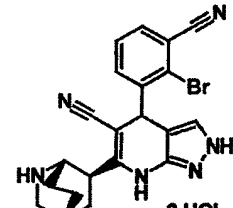
实施例 144



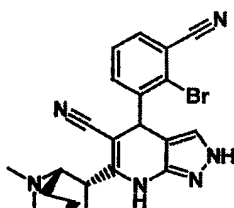
实施例 145



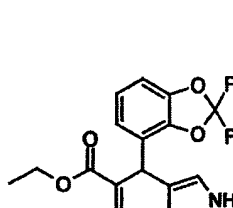
实施例 146



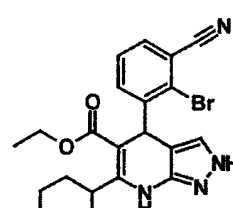
实施例 147



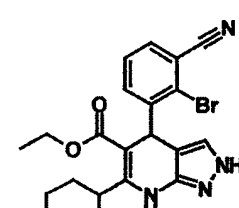
实施例 148



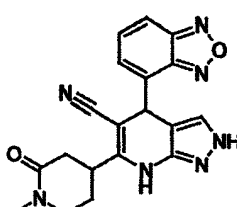
实施例 149



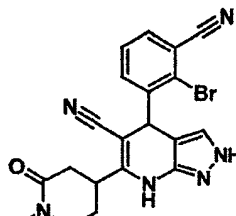
实施例 150



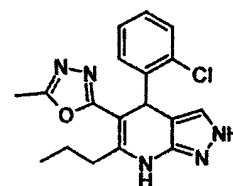
实施例 151



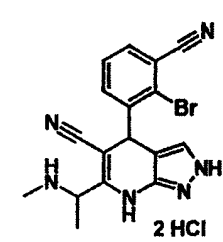
实施例 152



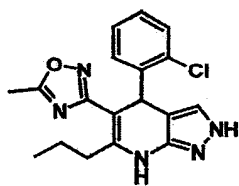
实施例 153



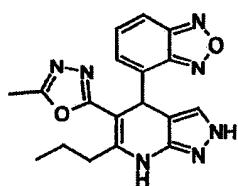
实施例 154



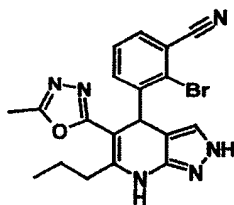
实施例 155



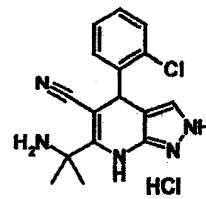
实施例 156



实施例 157



实施例 158



实施例 159

制剂实施例 1

将实施例 1 的化合物(0.5 份)、乳糖(25 份)、结晶纤维素(35 份)和玉米淀粉(3 份)充分混合并用由玉米淀粉(2 份)制成的粘合剂捏和。使捏和的产物经过 16 目筛, 在 50°C 的烘箱中干燥并通过 24 目筛。
5 将如此得到的捏和的粉末、玉米淀粉(8 份)、结晶纤维素(11 份)和滑石(9 份)彻底地混合并压缩冲压, 得到每片包含 0.5 mg 活性成分的片剂。

制剂实施例 2

将实施例 1 的化合物(1.0 mg)和氯化钠(9.0 mg)溶解于注射用水中, 并过滤溶液以除去热原。在无菌条件下将滤液转移到安瓿中。
10 灭菌后熔焊密封安瓿, 得到包含 1.0 mg 活性成分的注射液。

如下评价和证明本发明化合物对糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)的作用。

试验例 1: GSK-3 β 抑制活性

15 使 CREB 磷酸肽(4.6 nmol)、兔 GSK-3 β (0.5 单位)、ATP(5 nmol)、[γ -³²P]ATP(12.3 kBq)和测试化合物在 30°C 的包含 1%二甲亚砷的 GSK-3 β 缓冲液(25 μ L)(20 mmol/L Tris-HCl(pH 7.5), 10 mmol/L 氯化镁、5 mmol/L 二硫苏糖醇)中反应 20 分钟。将反应产物(10 μ L)吸附到 P81 离子交换纸上, 用磷酸(100 mmol/L)洗离子交换纸并在闪烁计数器上测量 cpm。结果是, 本发明的化合物表现出
20 1 nmol/L 到 1000 nmol/L 的 IC₅₀。例如, 化合物的 IC₅₀ 值如以下表 1 所示。

CREB 磷酸肽为 Lys-Arg-Arg-Glu-Ile-Leu-Ser-Arg-Arg-Pro-Ser(P)-Tyr-Arg。

25

表 1

实施例 编号	IC ₅₀ (nmol/L)
2	10
3	2.5
8	3.7
11	14
23	4.1
58	1.8
63	3.0
146	0.61
148	3.2
155	2.2
158	0.65

5 试验例 2：在人工培养的大鼠海马神经元中的 GSK-3 β 抑制活性

在妊娠后第十八天从大鼠胚胎得到海马神经元。在培养海马神经元 7 天后，用淀粉样蛋白 β (25-35)(20 μ mol/L)和测试化合物(GSK-3 β 抑制剂)处理神经元，并继续培养 3 小时，从而诱导 Tau 蛋白的磷酸化。在完成培养之后，使用磷酸化 Tau 识别抗体(通过 GSK-3 β 磷酸化的位置)通过 EIA 方法测定 Tau 蛋白的磷酸化水平，并评价 GSK-3 β 抑制剂对神经元的抑制作用。

10 试验例 3：在人工培养的大鼠海马神经元中对淀粉样蛋白 β 诱导的细胞毒性的作用

15 在妊娠后第十八天从大鼠胚胎得到海马神经元。在培养海马神经元 7 天后，用淀粉样蛋白 β (25-35)(20 μ mol/L)和测试化合物(GSK-3 β 抑制剂)处理神经元，并继续培养 24 小时，从而诱导细胞毒性(细胞内脱氢酶活性降低)。在完成培养之后，测定细胞内脱氢酶活性，

并评价 GSK-3 β 抑制剂对淀粉样蛋白 β 诱导的细胞毒性的作用。

试验例4：在沙鼠脑局部缺血模型中的GSK-3 β 抑制作用

将测试化合物(GSK-3 β 抑制剂)腹膜内注射给沙鼠，30 分钟后，通过关闭所有的颈动脉(4 分钟)产生局部缺血，从而诱导脑中的
5 Tau 蛋白磷酸化。在脑局部缺血三小时之后，从沙鼠脑中取得海马，
并通过蛋白质印迹法使用磷酸化 Tau 识别抗体(通过 GSK-3 β 磷酸化的位置)测定 Tau 蛋白的磷酸化水平，基于此评价 GSK-3 β 抑制剂在沙鼠脑中的 GSK-3 β 抑制作用。

10 工业实用性

本发明的化合物表现出对糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)的选择性的和强的抑制活性，并可用作药物，用于预防和/或治疗糖尿病、糖尿病并发症、神经退化病(阿尔茨海默氏病、缺血性脑血管紊乱、唐氏综合症、脑淀粉样蛋白血管病引起的脑缺血、进行性核上性麻痹、亚急性硬化性全脑炎帕金森神经功能障碍、脑炎后帕金森神经
15 功能障碍、拳击运动员脑病、关岛型帕金森氏痴呆综合征、雷维小体疾病、皮克病、皮层基底节变性、额颞叶型痴呆症、AIDS 脑病、亨廷顿氏病、和躁狂抑郁性精神病等)、脱发、乳腺癌、非小细胞肺癌、甲状腺癌、T 细胞或 B 细胞白血病或病毒诱导的肿瘤，或将作为免疫增强剂。
20

本申请基于在日本提交的专利申请 No.2002-230581，其内容以引用方式并入本文。