



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107082783 A

(43)申请公布日 2017.08.22

(21)申请号 201710176546.6

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2013.01.25

*G07D 487/04*(2006.01)

(66)本国优先权数据

*A61P 25/28*(2006.01)

PCT/CN2012/070718 2012.01.26 CN

*A61P 31/18*(2006.01)

PCT/CN2012/080208 2012.08.16 CN

(62)分案原申请数据

201380006255.2 2013.01.25

(71)申请人 H.隆德贝克有限公司

地址 丹麦瓦尔拜

(72)发明人 N.斯文斯特鲁普 K.B.斯蒙森

L.K.拉斯穆森 K.朱尔 M.朗格德

K.文 Y.王

(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

72003

代理人 张福根 吴小瑛

权利要求书3页 说明书60页

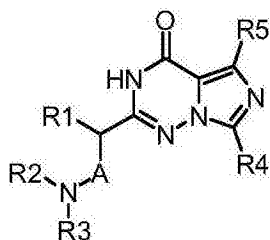
(54)发明名称

具有咪唑并三嗪酮骨架的PDE9抑制剂

(57)摘要

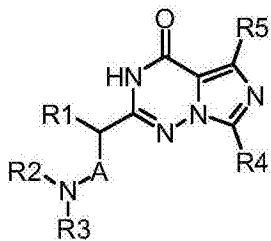
本发明针对作为PDE9酶抑制剂的化合物。本发明提供了一种药物组合物,该药物组合物包括治疗有效量的本发明的化合物以及药学上可接受的载体。本发明还提供了用于制备具有化学式(I)的化合物的方法。本发明进一步提供了一种治疗罹患神经退行性障碍的受试者的方法,该方法包括向该受试者给予治疗有效量的具有化学式(I)的化合物。本发明进一步提供了一种在治疗罹患精神障碍的受试者的方法中使用的具有化学式(I)的化合物,该方法包括向该受试者给予治疗有效量的具有化学式(I)的化合物。

CN 107082783 A



(I)

1. 一种具有以下结构 (I) 的化合物或其药学上可接受的酸加成盐用于制备PDE9抑制剂的用途，

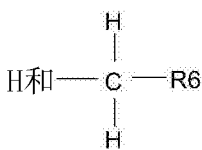


(I)

其中R2与R3环化，

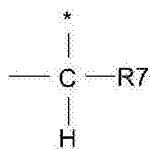
其中R1、R2和R3是：

R1选自：



其中R6选自：H、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>以及-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>，

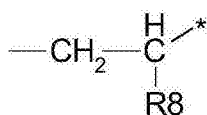
R2选自：



其中R7选自：H、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>以及-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>，

其中\*表示环化点，并且

R3是



其中\*表示环化点，并且

其中R8选自：H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基、取代的C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷氧基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳氧基、取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>杂芳氧基、取代的C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>杂芳氧基，其中所述“取代的”所指代的取代基选自：F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基、二甲基氨基、环丙基以及异丙基；并且

R4选自：C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基、取代的C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>杂环基、取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>杂环基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基以及取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基，其中所述“取代的”所指代的取代基选自：F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基、二甲基氨基、环丙基以及异丙基；

R5选自：氢、F、Cl、CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>以及-CF<sub>3</sub>；

A不存在。

2. 如权利要求1所述的用途，其中R4和R8的一个或多个杂芳基彼此独立地包括一个或两个氮。

3. 如权利要求1所述的用途,其中该化合物选自:

2-[[3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

7-(4-氟苯基)-2-[[3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-1-基]甲基]-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

7-(4-氟苯基)-2-[[3-(4-氟苯基)氮杂环丁-1-基]甲基]-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[[3-(4-氟苯基)氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[[3-(4-氟苯氧基)氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[[3-(2,6-二氟苯氧基)氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

7-四氢吡喃-4-基-2-[[3-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]氮杂环丁-1-基]甲基]-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[[3-(4-二甲基氨基苯基)氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[[3-(3-苯氧基氮杂环丁-1-基)甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[[3-[(4-氟苯基)甲氧基]氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[1-[3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[1-[3-(4-氟苯基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[[3-(3-苯基氮杂环丁-1-基)甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[[3-(4-甲基苯氧基)氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[[3-(2-吡啶基)氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[[3-(4-异丙基苯氧基)氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

7-四氢吡喃-4-基-2-[[3-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氮杂环丁-1-基]甲基]-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[[3-(3-吡啶基氧基)氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[(1R)-1-[3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[1-[3-(4-氟苯氧基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[1-[3-(4-羟基苯基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[1-[3-(4-甲基苯氧基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[(3-嘧啶-2-基氮杂环丁-1-基)甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[1-[3-(4-吡咯烷-1-基苯基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[[3-(5-吡咯烷-1-基嘧啶-2-基)氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[1-[3-(4-二甲基氨基苯基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[1-(3-苯基氮杂环丁-1-基)乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[1-[3-(3-氟-4-甲氧基-苯基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[1-[3-(2-氟-4-甲氧基-苯基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;

2-[1-[3-(4-乙氧基苯基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;以及

7-四氢吡喃-4-基-2-[1-[3-[4-(三氟甲氧基)苯基]氮杂环丁-1-基]乙基]-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮。

## 具有咪唑并三嗪酮骨架的PDE9抑制剂

[0001] 本申请是申请号为201380006255.2,申请日为2013年1月25日,发明名称为“具有咪唑并三嗪酮骨架的PDE9抑制剂”的中国发明专利申请的分案申请。

### 发明领域

[0002] 本发明涉及用作药剂的具有3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮形式的环状鸟苷酸单磷酸(cGMP)特异性磷酸二酯酶9型抑制剂(在下文中称为PDE9抑制剂)。此外,本发明涉及一种包括3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮的药物组合物,以及一种用于制备这些化合物的方法。

### [0003] 发明背景

[0004] 磷酸二酯酶(PDE)是一种超家族的酶,它们代谢地失活遍在的细胞内信使cAMP和cGMP。这一功能在范围广泛的重要细胞功能中涉及PDE,例如免疫应答、记忆以及视觉。人类基因组编码21种被分类为11个家族的PDE(Mehats(麦哈茨)C, Andersen(安徒生)CB, Filopanti(菲劳帕尼特)M, Jin(金)SL, Conti(康迪)M. “Cyclic nucleotide phosphodiesterases and their role in endocrine cell signaling. (环核苷酸磷酸二酯酶及其在内分泌细胞信号传导中的作用)”Trends Endocrinol Metab. (内分泌代谢趋势)2002;13:29-35)。这些酶共有位于蛋白质的C末端区、具有大约300个氨基酸的保守的催化结构域。在不同PDE之间变化的N末端区用于调控功能,包括催化结构域的自身抑制或亚细胞定位的控制(Mehats 2002)。PDE具有不同的底物偏好:环状鸟苷酸单磷酸(cGMP)特异性磷酸二酯酶9型(PDE9)是选择性水解cGMP超过cAMP的PDE酶家族的一员(D A Fisher(费希尔)等人, J. Biol. Chemistry(生物化学杂志),第273卷,第25期,15559-15564(1998))。不同的底物偏好连同不同的表达谱、细胞区室化以及调控允许PDE在细胞信号传导中扮演非常通用的角色(Breer(布瑞尔)H, Boekhoff(伯克霍夫)I, Tareilus(达雷鲁斯)E. “Rapid kinetics of second messenger formation in olfactory transduction. (第二信使形成在嗅觉转导中的快速动力学)”Nature(自然).1990;345:65-68)。

[0005] 已经报道PDE9抑制剂有用于治疗心血管障碍(WO 03/037899)和胰岛素抵抗综合征、高血压和/或2型糖尿病(WO 03/037432)以及用于治疗肥胖症相关的病症(WO 2005/041972)。

[0006] 文德尔(Wunder)F.等人(Mol. Pharmacol. (分子药理学)2005年12月;68(6):1775-81,2005)报道了一种处于用于治疗阿尔茨海默病的研发下的磷酸二酯酶9(PDE9)的选择性抑制剂1-(2-氯苯基)-6-[(2R)-3,3,3-三氟-2-甲基丙基]-1,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮的体外表征。报道这一化合物可抑制人类(IC<sub>50</sub>=55nM)和鼠类(IC<sub>50</sub>=100nM)的PDE9体外活性。

[0007] 多年以来,令人信服的实验证据已经积累证明若干种类的PDE-抑制剂的增强认知的特性(Blokland(布劳克兰)等人,2006:“Improving memory:a role for phosphodiesterases(改善记忆:磷酸二酯酶的角色)”,Current Pharmacological Design(当前药理学设计)12,2511-2523)。

[0008] 在一项后来的研究中,范德斯戴伊(van der Staay)等人(F. Josef van der Staay (F. 约瑟夫范德斯戴伊), *Neuropharmacology* (神经药理学) 第55卷,第5期,2008年10月,第908-918页)推断PDE9抑制剂1-(2-氯苯基)-6-[(2R)-3,3,3-三氟-2-甲基丙基]-1,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮可以作为一种假定的认知增强剂。

[0009] WO 2012/040230 (Envivo制药公司(Envivo Pharmaceuticals, Inc))针对声称是磷酸二酯酶9抑制剂的咪唑并三嗪酮化合物。

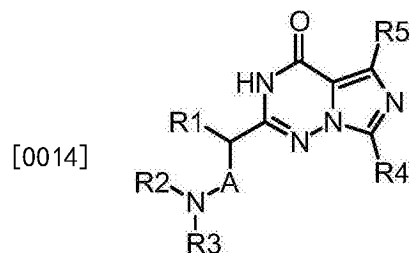
[0010] 阿尔茨海默病是痴呆的最常见形式,它是无法治愈的、退行性的以及晚期性的。典型的症状是认知困难、执行功能困难(如策划、组织、思维灵活性和任务协调)以及知觉困难(失认)和执行动作困难(失用症)。

[0011] 因为AD不能治愈并且是退行性的,所以患者的姑息治疗是必要的。

## 发明内容

[0012] 本发明披露了如在罹患认知缺损,特别是与神经退行性疾病(如皮质性痴呆(例如阿尔茨海默病)或皮质下痴呆(例如AIDS有关的痴呆))有关的认知缺损的患者的治疗中用作药剂的新颖的PDE9抑制剂。

[0013] 本发明的PDE9抑制剂具有结构I(即3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮骨架):



(I)

[0015] 其中R2与R1或R3环化。

[0016] 本发明涉及改善涉及PDE9的病症(如认知)的方法,具体而言,本发明涉及一种治疗涉及认知困难、执行功能困难(如策划、组织、思维灵活性和任务协调)以及知觉困难(失认)的疾病的方法。这些改善涉及PDE9的病症和/或治疗涉及PDE9的疾病的方法包括向对其有需要的患者给予一种本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药可以处于一种药物组合物的形式。

[0017] 在一个另外的方面中,本发明涉及一种改进的药物组合物,该改进的药物组合物包括一种本发明的化合物,具体有用于治疗认知困难、执行功能困难(如策划、组织、思维灵活性和任务协调)以及知觉困难(失认),特别是当与神经退行性疾病相关时,如皮质性痴呆或皮质下痴呆,例如阿尔茨海默病(AD)。

[0018] 发明详述

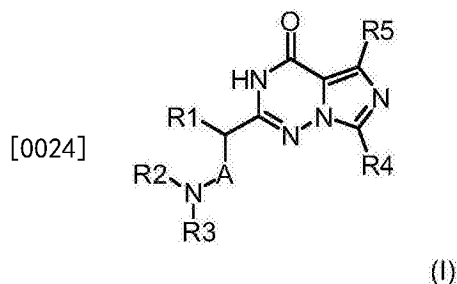
[0019] 认知缺损包括认知功能或认知领域的衰退,如,例如注意力、学习、记忆以及执行功能困难(与对外部刺激相关的反应)。认知缺损还可以包括:注意力缺陷,思维紊乱,思维缓慢,理解困难,集中力差,解决问题缺损,记忆力差,难以表达想法和/或整合想法、感觉和行为,和/或不相干想法的消失,以及注意力和警惕性、语言学习和记忆、视觉学习和记忆、处理速度、社会认知、推理和解决问题方面的困难,例如执行功能。目前在市场上没有有效治疗认知障碍的药物,并且对有效治疗此类障碍的药物存在很大需要和需求。

[0020] 不受限于任何具体理论,相信可以鉴于以下神经过程理解PDE9抑制剂的作用模式:鸟苷酸环化酶(guanylyl cyclase)(替代地鸟苷酸环化酶(guanylate cyclase))将鸟苷三磷酸(GTP)转化为环鸟苷单磷酸(cGMP),它反过来活化cGMP依赖性蛋白激酶G(PKG)。已知PKG降低用于诱导长时程增强(LTP)的阈值,即持久改善神经元之间的通信(Zhou(周)等人,1994:“Role of guanylyl cyclase and cGMP-dependent protein kinase in long-term potentiation(鸟苷酸环化酶和cGMP依赖性蛋白激酶在长时程增强中的作用)”,Nature(自然)368,635-639)。神经元之间的通信经由化学突触(突触传递)而发生并且因为相信记忆存储于这些突触内,所以认为LTP是成为认知的基础的主要细胞机理之一(Boron(博龙),W.F.,2005:Medical Physiology:A Cellular and Molecular Approach(医学生理学:细胞和分子途径).Elsevier/Saunders(爱思唯尔/桑德斯),ISBN 1-4160-2328-3和Cooke(库克)等人,2006“Plasticity in the human central nervous system(人类中枢神经系统中的可塑性)”.Brain(脑)129,1659-1673)。所以,高水平的cGMP将经由PKG的活化最终导致认知的改善。可以通过抑制PDE9增加cGMP的水平,PDE9-如上所述-对PDE中的任一者的cGMP具有最高的亲和力。因此,PDE9抑制剂将改善突触传递并且由此增强认知表现,如通过呈现于实验部分的结果所证明的。

[0021] 将在以下非限制性实例中说明本发明。

[0022] 根据本发明的实施例

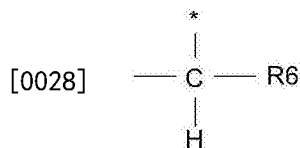
[0023] 在一个第一实施例(E1)中,本发明涉及具有结构(I)的化合物(也被称为具有化学式(I)的化合物)



[0025] 其中R2与R1或R3环化,

[0026] 其中R1、R2和R3是

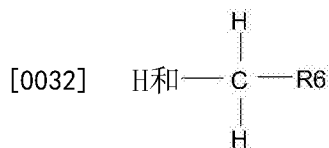
[0027] 当与R2环化时,R1是



[0029] 其中R6选自:H、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>以及-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,

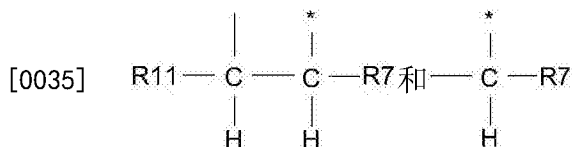
[0030] 其中\*表示环化点,并且

[0031] 当不被环化时,R1选自:



[0033] 其中R6选自:H、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>以及-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,

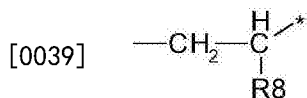
[0034] R2选自:



[0036] 其中R7和R11独立地选自:H、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>以及-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

[0037] 其中\*表示环化点,并且

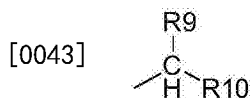
[0038] 当与R2环化时,R3是



[0040] 其中\*表示环化点,并且

[0041] 其中R8选自:H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、支链的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基、取代的C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、支链的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷氧基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳氧基、取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>杂芳氧基、取代的C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>杂芳氧基;并且

[0042] 当不被环化时,R3是



[0044] 其中

[0045] R9选自:H、-CH<sub>3</sub>以及-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;并且

[0046] R10选自:C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基、取代的C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基,

[0047] R4选自:C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基、取代的C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>杂环基、取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>杂环基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基以及取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基;

[0048] R5选自:氢、F、Cl、CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>以及-CF<sub>3</sub>;

[0049] A不存在或是-CH<sub>2</sub>-,

[0050] 及其互变异构体和药学上可接受的酸加成盐,及其多晶型形式,其条件是该化合物不是2-[1-[ (4-氟苯基) 甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;2-(1-苄基-4-甲基-吡咯烷-3-基)-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;2-[4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;2-(4-甲基吡咯烷-3-基)-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;2-[1-[ (6-甲氧基-2-吡啶基) 甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;2-[(3S,4S)-1-苄基-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;2-[(3R,4R)-1-苄基-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;2-[(3S,4S)-4-甲基吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

[0051] 2-[(3R,4R)-4-甲基吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;2-[(3S,4S)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;2-[(3R,4R)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;4-[3-甲基-4-(4-氧代-7-四



氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基]苄腈;2-[(3S,4S)-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮;2-[(3R,4R)-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮或2-[4-甲基-1-(吡嗪-2-基甲基)吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮。

[0052] 在(E1)的一个另外的实施例(E2)中,R4、R8和R10的一个或多个杂芳基彼此独立地包括一个或两个氮。

[0053] 在(E1)的一个另外的实施例(E3)中,R8是C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

[0054] 在(E1)的一个另外的实施例(E4)中,R8是支链C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

[0055] 在(E1)的一个另外的实施例(E5)中,R8是苯基或萘基。

[0056] 在(E1)的一个另外的实施例(E6)中,R8是取代的苯基或取代的萘基。

[0057] 在实施例(E1)和(E6)的任一者中的一个具体实施例(E7)中,该取代基选自:F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基、二甲基氨基、环丙基以及异丙基。

[0058] 在(E7)的一个具体实施例(E8)中,这些取代基选自:F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基以及二甲基氨基。

[0059] 在实施例(E1)和(E2)的任一者中的一个实施例(E9)中,R8是一个C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基。

[0060] 在实施例(E9)的一个具体实施例(E10)中,R8选自:吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、喹唑啉基以及喹喔啉基。

[0061] 在实施例(E1)和(E2)的任一者中的一个另外的实施例(E11)中,R8是一个取代的C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基。

[0062] 在实施例(E11)的一个具体实施例(E12)中,R8选自:取代的吡啶基、取代的哒嗪基、取代的嘧啶基、取代的吡嗪基、取代的喹啉基、以及取代的喹唑啉基和取代的喹喔啉基。

[0063] 在实施例(E10)的一个具体实施例(E13)中,R8选自:2-吡啶基、3-吡啶基、2-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、2-吡嗪基、2-喹啉基、2-喹喔啉基、6-喹喔啉基以及2-喹唑啉基。

[0064] 在实施例(E12)的一个具体实施例(E14)中,R8选自:取代的2-吡啶基、取代的3-吡啶基、取代的2-哒嗪基、取代的2-嘧啶基、取代的4-嘧啶基、取代的2-吡嗪基、取代的2-喹啉基、取代的2-喹喔啉基、取代的6-喹喔啉基以及取代的2-喹唑啉基。

[0065] 在实施例(E1)、(E2)、(E11)、(E12)以及(E14)的任一者中的一个具体实施例(E15)中,R8的取代基选自:F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基、二甲基氨基、环丙基以及异丙基;尤其,这些取代基选自:F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基以及二甲基氨基。

[0066] 在实施例(E1)的一个实施例(E16)中,R8是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基。

[0067] 在(E16)的一个具体实施例(E17)中,R8是甲氧基或乙氧基。

[0068] 在实施例(E1)的一个实施例(E18)中,R8是支链C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基。

[0069] 在(E18)的一个具体实施例(E19)中,R8是异丙氧基或异丁氧基。

[0070] 在(E1)的一个实施例(E20)中,当R8是C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳氧基时,R8选自:苯氧基和萘氧基。

[0071] 在(E1)的一个实施例(E21)中,当R8是取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳氧基时,R8选自:取代的苯氧基和取代的萘氧基。

[0072] 在实施例(E1)和(E21)的任一者中的一个具体实施例(E22)中,当R8是一个取代的

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳氧基时,R<sub>8</sub>的取代基选自:F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基、二甲基氨基、环丙基以及异丙基;尤其,这些取代基选自:F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基以及二甲基氨基。

[0073] 在实施例(E1)和(E2)的任一者中的一个实施例(E23)中,R<sub>8</sub>是一个C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>杂芳氧基。

[0074] 在实施例(E23)的一个实施例(E24)中,R<sub>8</sub>选自:吡啶氧基、哒嗪氧基、嘧啶氧基以及喹啉氧基。

[0075] 在实施例(E1)和(E2)的任一者中的一个实施例(E25)中,R<sub>8</sub>是一个取代的C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>杂芳氧基。

[0076] 在实施例(E25)的一个实施例(E26)中,R<sub>8</sub>选自:取代的吡啶氧基、哒嗪氧基、取代的嘧啶氧基以及喹啉氧基。

[0077] 在实施例(E1)、(E2)、(E25)以及(E26)的任一者中的一个实施例(E27)中,该取代基选自:F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基、二甲基氨基、环丙基以及异丙基;尤其,这些取代基选自:F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基以及二甲基氨基。

[0078] 在实施例(E1)的一个实施例(E28)中,R<sub>10</sub>是一个选自苯基和萘基的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基。

[0079] 在实施例(E28)的一个优选实施例(E29)中,R<sub>10</sub>是苯基。

[0080] 在实施例(E1)的一个实施例(E30)中,R<sub>10</sub>是一个选自取代的苯基和取代的萘基的取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基。

[0081] 在实施例(E28)的一个优选实施例(E31)中,R<sub>10</sub>是取代的苯基。

[0082] 在实施例(E1)、(E30)以及(E31)的任一者中的一个实施例(E32)中,该取代基选自:F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基、二甲基氨基、环丙基以及异丙基;尤其,这些取代基选自:F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基以及二甲基氨基。

[0083] 在实施例(E1)和(E2)的任一者中的一个实施例(E33)中,R<sub>10</sub>是一个C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基。

[0084] 在实施例(E33)的一个具体实施例(E34)中,R<sub>10</sub>选自:吡啶基、哒嗪、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、喹唑啉基以及喹喔啉基。

[0085] 在实施例(E34)的一个具体实施例(E35)中,R<sub>10</sub>选自:2-吡啶基、3-吡啶基、2-哒嗪、2-嘧啶基、4-嘧啶基、2-吡嗪基、2-喹啉基、2-喹喔啉基、6-喹喔啉基以及2-喹唑啉基。

[0086] 在实施例(E1)和(E2)的任一者中的一个另外的实施例(E36)中,R<sub>10</sub>是一个取代的C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基。

[0087] 在实施例(E36)的一个具体实施例(E37)中,R<sub>10</sub>选自:取代的吡啶基、取代的哒嗪、取代的嘧啶基、取代的吡嗪基、取代的喹啉基、以及取代的喹唑啉基和取代的喹喔啉基。

[0088] 在实施例(E37)的一个具体实施例(E38)中,R<sub>10</sub>选自:取代的2-吡啶基、取代的3-吡啶基、取代的2-哒嗪、取代的2-嘧啶基、取代的4-嘧啶基、取代的2-吡嗪基、取代的2-喹啉基、取代的2-喹喔啉基、取代的6-喹喔啉基以及取代的2-喹唑啉基。

[0089] 在实施例(E1)、(E2)、(E36)、(E37)以及(E38)的任一者中的一个具体实施例(E39)中,R<sub>10</sub>的取代基选自:F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基、二甲基氨基、环丙基以及异丙基;尤其,这些取代基选自:F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基以及二甲基氨基。

- [0090] 在实施例(E1)的一个实施例(E40)中,R4选自:苯基和萘基。
- [0091] 在实施例(E1)的一个实施例(E41)中,R4是取代的苯基。
- [0092] 在实施例(E41)的一个实施例(E42)中,该取代基选自:F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基、二甲基氨基、环丙基以及异丙基;尤其,这些取代基选自:F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基以及二甲基氨基。
- [0093] 在实施例(E1)的一个实施例(E43)中,R4是吡啶基。
- [0094] 在实施例(E1)的一个实施例(E44)中,R4是取代的吡啶基。
- [0095] 在实施例(E44)的一个实施例(E45)中,该取代基选自:F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基、二甲基氨基、环丙基以及异丙基;尤其,这些取代基选自:F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基以及二甲基氨基。
- [0096] 在实施例(E1)的一个实施例(E46)中,R4选自:四氢吡喃基、四氢呋喃基以及哌啶基。
- [0097] 在实施例(E1)的一个实施例(E47)中,R4选自:取代的四氢吡喃基、取代的四氢呋喃基以及取代的哌啶基。
- [0098] 在实施例(E47)的一个具体实施例(E48)中,该取代基选自:F、Cl、甲基、氰基以及甲氧基。
- [0099] 在实施例(E1)的一个实施例(E49)中,R4选自:环丁基、环戊基以及环己基。
- [0100] 在实施例(E49)的一个优选实施例(E50)中,R4是环戊基或环己基。
- [0101] 在实施例(E1)的一个实施例(E51)中,R4选自:取代的环丁基、取代的环戊基以及取代的环己基。
- [0102] 在实施例(E51)的一个优选实施例(E52)中,R4是取代的环戊基或取代的环己基。
- [0103] 在实施例(E51)和(E52)的任一者中的一个实施例(E53)中,取代基选自:F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基、二甲基氨基、环丙基以及异丙基;尤其,这些取代基选自:F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基以及二甲基氨基。
- [0104] 在实施例(E1)的一个实施例(E54)中,具有化学式(I)的化合物选自列于表1中的化合物,处于游离碱、其一种或多种互变异构体或其药学上可接受的酸加成盐的形式。
- [0105] 在实施例(E1)至(E54)的任一者中的一个实施例(E55)中,该化合物具有1微摩尔或更小的IC<sub>50</sub>值,如在“PDE9抑制测定”部分中所描述而确定的。
- [0106] 在实施例(E1)的一个实施例(E56)中,该化合物选自列于表1中的化合物。
- [0107] 在实施例(E1)至(E56)的任一者中的一个实施例(E57)中,该化合物用作一种药剂。
- [0108] 在实施例(E1)至(E56)的任一者中的一个实施例(E58)中,该化合物用于在治疗一种选自以下的疾病中使用:阿尔茨海默病,智力低下;CIAS,注意缺陷/多动障碍;以及与年龄相关的认知衰退,物质诱发的精神障碍,例如由酒精、苯丙胺、大麻、可卡因、致幻剂、吸入剂、阿片类或苯环己哌啶诱发的精神病。
- [0109] 在实施例(E1)至(E56)的任一者中的一个实施例(E59)中,该化合物用于制备一种在治疗选自以下的疾病中使用的药剂:阿尔茨海默病,智力低下;CIAS,注意缺陷/多动障碍;以及与年龄相关的认知衰退,物质诱发的精神障碍,例如由酒精、苯丙胺、大麻、可卡因、致幻剂、吸入剂、阿片类或苯环己哌啶诱发的精神病。

[0110] 本发明的实施例 (E60) 涵盖一种用于治疗一位罹患选自以下的疾病的受试者的方法:阿尔茨海默病,智力低下;CIAS,注意缺陷/多动障碍;以及与年龄相关的认知衰退,物质诱发的精神障碍,例如由酒精、苯丙胺、大麻、可卡因、致幻剂、吸入剂、阿片类或苯环己哌啶诱发的精神病,该方法包括向所述受试者给予一种如实施例 (E1) - (E56) 中的任一项所述的化合物。

[0111] 在一个实施例 (E61) 中,本发明涵盖一种药物组合物,该药物组合物包括治疗有效量的如实施例 (E1) 至 (E56) 的任一者中所述的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂以及赋形剂。

[0112] 在实施例 (E61) 的一个实施例 (E62) 中,该药物组合物用于治疗一种选自以下的疾病:阿尔茨海默病,智力低下;CIAS,注意缺陷/多动障碍;以及与年龄相关的认知衰退,物质诱发的精神障碍,例如由酒精、苯丙胺、大麻、可卡因、致幻剂、吸入剂、阿片类或苯环己哌啶诱发的精神病。

[0113] 表1列出了本发明的化合物以及如在“PDE9抑制测定”部分中所描述而确定的对应的IC<sub>50</sub>值 (nM)。各化合物构成本发明的单独实施例:

[0114] 表1:本发明的化合物及IC<sub>50</sub>值

[0115]

化合物	PDE9_IC50 (nM)
7-(4-氟苯基)-2-[4-甲基-1-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]吡咯烷-3-基]-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	86
2-[1-[[6-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	67
2-[4-甲基-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	12
2-(1-苄基-4-甲基-吡咯烷-3-基)-7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	281
7-(4-氟苯基)-2-[1-[[6-甲氧基-3-吡啶基]甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	372
2-(1-苄基-4-甲基-吡咯烷-3-基)-7-(3-吡啶基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	656
2-[1-[(2,4-二氟苯基)甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	48
2-(1-苄基-4-甲基-吡咯烷-3-基)-7-(2,4-二氟苯基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	201
2-[4-甲基-1-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	19
2-[[3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	327
2-[1-[(2-氯-4-甲氧基-苯基)甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	41
2-[4-甲基-1-(喹喔啉-6-基甲基)吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	24
2-[[3-(4-氟苯基)氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	563
2-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	49

[0116]

化合物	PDE9_IC50 (nM)
2-[4-甲基-1-(4-吡啶基甲基)吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	52
2-[[3-(4-氟苯氧基)氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	80
2-[4-甲基-1-(咪啉-5-基甲基)吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	135
2-[1-[[4-(二乙基氨基)苯基]甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	13
2-[1-(2-呋喃基甲基)-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	25
7-(4-氟苯基)-2-[(3S,4S)-4-甲基-1-(咪啉-2-基甲基)吡咯烷-3-基]-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	341
2-[1-[(2-氯-4-氟-苯基)甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	21
2-[1-[(4-二甲基氨基苯基)甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	27
2-[4-甲基-1-(对-甲苯基甲基)吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	47
2-(苄氧基甲基)-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	384
2-[[3-(2,6-二氟苯氧基)氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	155
2-[1-(环己基甲基)-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	409
7-四氢吡喃-4-基-2-[[3-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]氮杂环丁-1-基]甲基]-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	158
2-[[3-(4-二甲基氨基苯基)氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	86

[0117]

化合物	PDE9 <sub>IC50</sub> (nM)
2-[4-甲基-1-(3-吡啶基甲基)吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	37
2-[1-[(2,6-二氟苯基)甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	62
2-[(3-苯氧基氮杂环丁-1-基)甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	153
2-[[3-[(4-氟苯基)甲氧基]氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	10
2-[1-[3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	47
2-[4-甲基-1-[(5-甲基-2-呋喃基)甲基]吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	28
2-[1-[(5-氯-2-呋喃基)甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	63
2-[1-[3-(4-氟苯基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	128
2-[(3-苯基氮杂环丁-1-基)甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	208
2-[[3-(4-甲基苯氧基)氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	91
2-[1-[(5-氟-3-吡啶基)甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	25
2-[[3-(4-异丙基苯氧基)氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	134
2-[1-[(3,4-二氟苯基)甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	23
2-[1-[(4-氯苯基)甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	32

[0118]

化合物	PDE9 <sub>IC50</sub> (nM)
2-[1-[[6-(二甲基氨基)-3-吡啶基]甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	36
甲基 5-[[3-甲基-4-(4-氧代-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基]甲基]噁吩-2-甲酸酯	8
7-四氢吡喃-4-基-2-[[3-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氮杂环丁-1-基]甲基]-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	560
2-[[3-(3-吡啶基氧基)氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	350
2-[(3R,4R)-1-[(2,4-二氟苯基)甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	47
2-[(1R)-1-[3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	22
2-[1-[3-(4-氟苯氧基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	57
2-[4-甲基-1-[(5-甲基-2-噁吩基)甲基]吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	22
2-[1-[(5-氯-2-噁吩基)甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	13
2-[4-甲基-1-[(4-吡咯烷-1-基苯基)甲基]吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	61
2-(1-苄基-4-甲氧基-吡咯烷-3-基)-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	54
2-[4-甲基-1-(嘧啶-4-基甲基)吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	未确定
2-[1-[3-(4-羟基苯基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	120
2-[1-[(4-氟苯基)甲基]-4-甲氧基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	94



[0119]

化合物	PDE9 <sub>IC50</sub> (nM)
2-[4-甲氧基-1-(对-甲基苯基)吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	90
2-[[3-(对-甲基苯基甲氧基)氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	150
2-[(3-苄基氮杂环丁-1-基)甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	未确定
2-[(3S,4S)-1-苄基-4-甲氧基-吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	未确定
2-[1-[3-(4-甲基苯氧基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	110
2-[[3-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	82
2-[(3-嘧啶-2-基氮杂环丁-1-基)甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	3400
2-[1-[3-(4-吡咯烷-1-基苯基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	110
2-[1-苄基-4-(三氟甲基)吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	50
2-[[3-(5-吡咯烷-1-基嘧啶-2-基)氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	120
2-[1-[3-(4-二甲基氨基苯基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	86
2-[4-甲氧基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯烷-3-基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	83
2-[1-(3-苄基氮杂环丁-1-基)乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	360
2-[1-[3-(3-氟-4-甲氧基-苯基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	240

[0120]

化合物	PDE9 <sub>IC50</sub> (nM)
2-[1-[3-(2-氟-4-甲氧基-苯基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	300
2-[1-[3-(4-乙氧基苯基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	290
2-[1-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	68
7-四氢吡喃-4-基-2-[1-[3-[4-(三氟甲氧基)苯基]氮杂环丁-1-基]乙基]-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	210
2-[1-[3-(4-甲基苯氧基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	110
2-[[3-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	82
2-[[3-噻啶-2-基氮杂环丁-1-基]甲基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	3400
2-[1-[3-(4-吡咯烷-1-基苯基)氮杂环丁-1-基]乙基]-7-四氢吡喃-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮	110

[0121] 取代基的定义

[0122] 如在本发明的上下文中所使用,术语“卤基”与“卤素”可以互换使用并且是指氟、氯、溴或碘。

[0123] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”是指具有从一个至六个(包含端值)碳原子的直链或支链饱和烃。此类基团的实例包括但不限于,甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基以及正己基。表述“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基”是指经一个羟基基团取代的如上所定义的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基基团。

[0124] 术语“卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基”是指经多达三个卤素原子取代的如上所定义的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基基团,例如三氟甲基。

[0125] 表述“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基”是指具有从一个至六个(包含端值)碳原子并且开放原子价在氧上的直链或支链饱和烷氧基基团。此类基团的实例包括但不限于,甲氧基、乙氧基、正丁氧基、2-甲基-戊氧基以及正己氧基。

[0126] 术语“C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基”典型地是指环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。

[0127] 表述“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基”是指经直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代的如上所定义的(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基。此类基团的实例包括但不限于环丙基甲基。

[0128] 术语“杂环烷基”是指含有碳原子以及多达三个N、O或S原子的四至八元环,其条件是该四至八元环不含有相邻O或相邻S原子。开放原子价是在杂原子或碳原子上。此类基团

的实例包括但不限于,氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基以及[1, 4]二氮杂环庚烷基。

[0129] 术语“羟基杂环烷基”是指经一个羟基基团取代的如上所定义的杂环烷基。

[0130] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-杂环烷基”是指经C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基基团取代的如上所定义的杂环烷基。此类基团的实例包括但不限于四氢吡喃-4-基-甲基和2-吗啉-4-基-乙基。

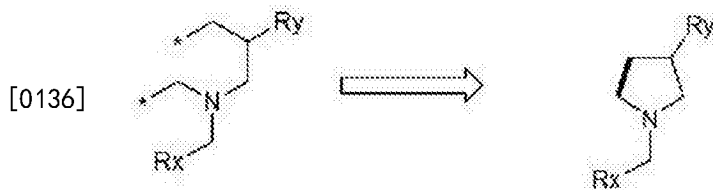
[0131] 术语“芳基”是指可任选地被如上所定义的卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基或卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代的苯环。此类基团的实例包括但不限于苯基和4-氯苯基。

[0132] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>芳基烷基”是指经直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代的如上所定义的芳基。此类基团的实例包括但不限于苄基和4-氯苄基。

[0133] 术语芳氧基是指由与氧(O)联合的芳基基团(Ar)构成的形式Ar-O(如苯氧基)的单价基团。

[0134] 术语杂芳氧基是指其中的一个或多个碳原子已经被一个或多个杂原子(如N、O、S)取代的芳氧基。

[0135] 在本发明的上下文中,应理解术语‘环化点’意指通过一个键连接指定为环化点的原子产生一个环状结构(一个环)。在下面的示意性反应方案中用\*指示环化点:



[0137] \*表示环化点

[0138] 另外,本发明进一步提供了以下描述的本发明的某些实施例。另外,本发明进一步提供了以下描述的本发明的某些实施例。

[0139] 药学上可接受的盐

[0140] 本发明还包括这些化合物的盐,典型地是药学上可接受的盐。此类盐包括药学上可接受的酸加成盐。酸加成盐包括无机酸和有机酸的盐。

[0141] 适合的无机酸的代表性实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸以及类似物。适合的有机酸的代表性实例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、柠檬酸、反丁烯二酸、乙醇酸、衣康酸、乳酸、甲烷磺酸(methanesulfonic)、顺丁烯二酸、苹果酸、丙二酸、苯乙醇酸、草酸、苦味酸、丙酮酸、水杨酸、丁二酸、甲烷磺酸(methane sulfonic)、乙烷磺酸、酒石酸、抗坏血酸、帕莫(pamoic)酸、双亚甲基水杨酸、乙烷二磺酸、葡萄糖酸、柠康酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、EDTA、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、茶碱乙酸以及8-卤代茶碱,例如8-溴茶碱以及类似物。药学上可接受的无机或有机酸加成盐的另外的实例包括在Berge(贝尔热), S.M.等人, J.Pharm.Sci.(药物科学杂志)1977,66,2中列出的药学上可接受的盐,将其内容通过引用特此结合。

[0142] 此外,本发明的化合物可以以未溶剂化形式存在以及与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等的溶剂化形式存在。通常,将溶剂化形式视为等效于非溶剂化形式用于本发明的目的。

[0143] 药物组合物

[0144] 本发明进一步提供了一种药物组合物,该药物组合物包括治疗有效量的具有化学

式(I)的化合物以及药学上可接受的载体或稀释剂。本发明还提供了一种药物组合物,该药物组合物包括治疗有效量的在于此的实验部分披露的具体化合物之一以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0145] 本发明的化合物能以单剂量或多剂量形式单独给予或与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合给予。根据本发明的药物组合物可以用药学上可接受的载体或稀释剂以及任何其他已知的佐剂和赋形剂根据常规技术配制,这些常规技术是例如以下披露的技术:Remington:The Science and Practice of Pharmacy (雷明顿:药学科学与实践),第19版,Gennaro (热纳罗)编,Mack Publishing Co. (马克出版公司),伊斯顿,宾夕法尼亚,1995。

[0146] 药物组合物可以被具体配制以通过任何适合途径给予,例如经口、经直肠、经鼻、经肺、局部(包括经颊及舌下)、经皮、脑池内、腹膜内、经阴道及非经肠(包括皮下、肌肉内、鞘内、静脉内及皮内)途径。将领会的是,该途径将取决于待治疗的受试者的一般状况和年龄、待治疗的病症的性质以及活性成分。

[0147] 用于经口给予的药物组合物包括固体剂型,例如胶囊、片剂、糖衣丸、丸剂、锭剂、散剂以及颗粒剂。适当时,根据本领域中熟知的方法,这些组合物可以制备为具有包衣,例如肠溶衣,或着它们可以被配制以提供活性成分的控制释放,例如持续或长久释放。用于经口给予的液体剂型包括溶液、乳液、悬浮液、糖浆以及酞剂。

[0148] 用于非经肠给予的药物组合物包括无菌水性及非水性可注射溶液、分散液、悬浮液或乳液以及欲在使用之前在无茵可注射溶液或分散液中复水的无茵散剂。其他适合的给予形式包括但不限于,栓剂、喷雾剂、软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、吸入剂、皮肤贴片以及植入物。

[0149] 典型的经口剂量范围在每日约0.001mg/kg体重至约100mg/kg体重。典型的经口剂量范围还在每日约0.01mg/kg体重至约50mg/kg体重。典型的经口剂量范围进一步在每日约0.05mg/kg体重至约10mg/kg体重。经口剂量通常以每日一剂量或多剂量,通常一至三剂量给予。精确剂量将取决于给予频率及模式,所治疗的受试者的性别、年龄、体重及一般状况,所治疗的病症以及任何欲治疗的伴随疾病的性质及严重程度以及本领域的普通技术人员显而易见的其他因素。

[0150] 这些配制品还可以通过本领域的普通技术人员已知的方法以单位剂型呈现。用于说明性目的,用于经口给予的典型单位剂型可以含有从约0.01mg至约1000mg、从约0.05mg至约500mg,或从约0.5mg至约200mg。

[0151] 对于非经肠途径,例如静脉内、鞘内、肌肉内及类似给予,典型剂量约为经口给予所用的剂量的一半。

[0152] 本发明还提供了一种用于生产药物组合物的方法,该方法包括将治疗有效量的具有化学式(I)的化合物和至少一种药学上可接受的载体或稀释剂混合。在本发明的一个实施例中,上述方法中所用的化合物是在于此的实验部分中所披露的具体化合物之一。

[0153] 本发明的化合物通常以游离物质形式或以其药学上可接受的盐形式利用。一个实例是一种具有游离碱效用的化合物的酸加成盐。当具有化学式(I)的化合物含有游离碱时,此类盐以常规方式通过用一摩尔当量的药学上可接受的酸处理具有化学式(I)的游离碱的溶液或悬浮液来制备。适合的有机酸及无机酸的代表性实例描述于上文。

[0154] 对于非经肠给予,可以采用具有化学式(I)的化合物在无菌水溶液、水性丙二醇、水性维生素E或芝麻油或花生油中的溶液。必要时应该适当缓冲此类水溶液并且首先用足够盐水或葡萄糖使液体稀释剂变得等张。水溶液特别适于静脉内、肌肉内、皮下及腹膜内给予。可以使用本领域的普通技术人员已知的标准技术将具有化学式(I)的化合物容易地掺入已知的无菌水性介质中。

[0155] 适合的药物载体包括惰性固体稀释剂或填料、无菌水溶液以及不同有机溶剂。固体载体的实例包括乳糖、白土、蔗糖、环糊精、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸以及纤维素的低级烷基醚。液体载体的实例包括但不限于,糖浆、花生油、橄榄油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚氧化乙烯以及水。类似地,该载体或稀释剂可以包括单独或与蜡混合的本领域中已知的任何持续释放物质,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。通过组合具有化学式(I)的化合物与药学上可接受的载体而形成的药物组合物接着以多种适于所披露的给予途径的剂型容易地给予。这些配制品可以方便地通过药学领域已知的方法以单位剂型呈现。

[0156] 适于经口给予的本发明的配制品能以不连续单位形式呈现,例如各自含有预定量的活性成分以及任选地适合的赋形剂的胶囊或片剂。此外,经口可用配制品可以呈散剂或颗粒剂、水性或非水性液体中的溶液或悬浮液,或水包油或油包水液体乳液的形式。

[0157] 若将一种固体载体用于经口给予,则该制剂可以被压片、以散剂或丸粒形式置于硬明胶胶囊中或它可呈糖锭或锭剂形式。固体载体的量将广泛变化,但将在每剂量单位从约25mg至约1g的范围。若使用一种液体载体,则该制剂可以呈糖浆、乳液、软明胶胶囊或无菌可注射液体(例如水性或非水性液体悬浮液或溶液)形式。

[0158] 可以通过本领域中的常规方法制备本发明的药物组合物。例如,可以如下制备片剂:混合活性成分与普通佐剂和/或稀释剂,并且随后在常规压片机中压缩该混合物以制备片剂。佐剂或稀释剂的实例包括:玉米淀粉、马铃薯淀粉、滑石、硬脂酸镁、明胶、乳糖、树胶以及类似物。可以使用通常用于此类目的的任何其他佐剂或添加剂,例如着色剂、调味剂、防腐剂等,其条件是它们与活性成分兼容。

[0159] 疾病

[0160] 在一个具体实施例中,本发明的PDE9抑制剂可以用于治疗与神经退行性障碍有关的认知缺陷,如痴呆,如皮质性痴呆或皮质下痴呆。

[0161] 皮质性痴呆由一种影响大脑皮层(在认知过程(如记忆和语言)中扮演关键角色的脑外层)疾病引起。具体考虑的皮质性痴呆是阿尔茨海默病;血管性痴呆(也叫做多梗死性痴呆),包括贝瓦克病(Binswanger's disease);路易体痴呆(Dementia with Lewy bodies,DLB);酒精诱发的持续性痴呆,包括科尔萨科夫综合征(Korsakoff's syndrome)和韦尼克脑病(Wernicke's encephalopathy);额颞叶变性(FTLD),包括:皮克病(Pick's disease),额颞痴呆(或额叶变体FTLD),语义性痴呆(或颞叶变体FTLD)以及进行性非流利性失语;克雅氏病(Creutzfeldt-Jakob disease);拳击员痴呆;烟雾病;以及后皮层萎缩(一种阿尔茨海默病变体)。

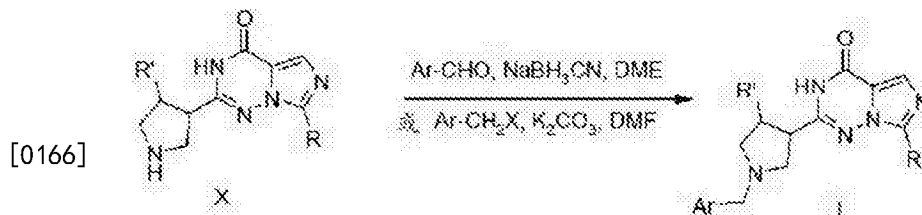
[0162] 皮质下痴呆由在皮质下方的脑部分的功能异常引起。通常,作为皮质性痴呆的特征的记忆丧失和语言困难不存在。相反,患有皮质下痴呆(如亨廷顿氏病、帕金森氏病以及AIDS痴呆复合征)的人趋于缓慢改变其人格和注意广度及其思维减缓。具体考虑的皮质下

痴呆是归因于亨廷顿氏病的痴呆、归因于甲状腺功能减退的痴呆、归因于帕金森氏病的痴呆、归因于维生素B1缺乏病的痴呆、归因于维生素B12缺乏病的痴呆、归因于叶酸缺乏的痴呆、归因于梅毒的痴呆、归因于硬脑膜下血肿的痴呆、归因于高钙血症的痴呆、归因于低血糖的痴呆、AIDS痴呆综合征、假性痴呆(一种主要的伴随突出的认知症状的抑郁发作)、物质诱发的持续性痴呆、归因于多种病因的痴呆、归因于其他一般医学病症的痴呆(即末期肾衰竭、心血管疾病等)、未以其他方式指定的痴呆(用于不满足具体标准的情况)。

[0163] 实验的

[0164] 吡咯烷-取代的3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮的一般描述

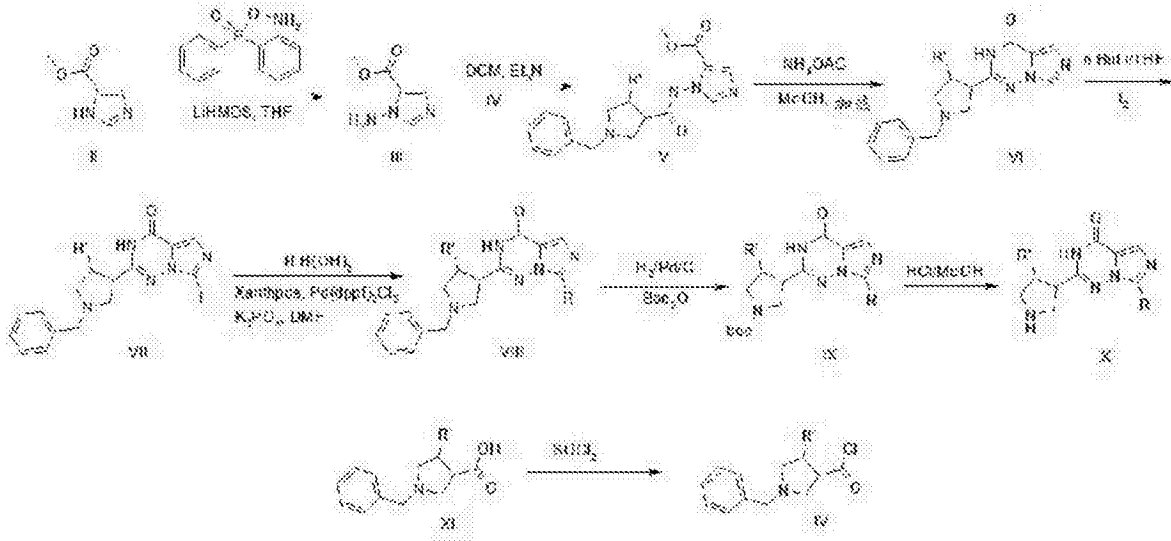
[0165] 可以通过在DME或MeOH中,在 $\text{NaBH}_3\text{CN}$ 或 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ 以及几滴作为催化剂的乙酸的存在下,用芳基醛还原胺化具有化学式X的化合物,或通过DMF或 $\text{CH}_3\text{CN}$ 中,在碱(如 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 或DIEA)的存在下,用芳基甲基卤化物烷化化合物X来制造具有化学式I的化合物。



$\text{R}' = \text{甲基, 三氟甲基, 甲氧基}$

[0167] 具有化学式X的化合物可以通过在MeOH中用HCl将具有化学式IX的化合物脱保护来制备,具有化学式IX的化合物可以通过具有化学式VIII的化合物的一锅法氢解脱苄基作用并用 $\text{Boc}_2\text{O}$ 保护Boc来获得。具有化学式VIII的化合物可以通过在DMF或甲苯中,用常规加热或微波加热,在Xantphos和一种钯催化剂(如 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ )以及一种碱(如 $\text{K}_3\text{PO}_4$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 或 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ )的存在下,具有化学式VII的化合物与多种有机硼酸或硼酸酯的铃木(Suzuki)反应合成。具有化学式VII的化合物可以通过用 $n\text{-BuLi}$ 将化合物VI去质子化、随后用 $\text{I}_2$ 处理来制备,化合物VI可以通过在MeOH中,在 $\text{NH}_4\text{OAc}$ 的存在下,伴随加热的化合物V的环化来制造。化合物V可以通过化合物III与化合物IV的偶联反应来制造,化合物III由化合物II与(氨基氧基)二苯基膦氧化物之间的反应获得,化合物IV可以制备自一种已知的化合物XI。根据专利WO 2009/76387中的程序制造化合物XI。

[0168]

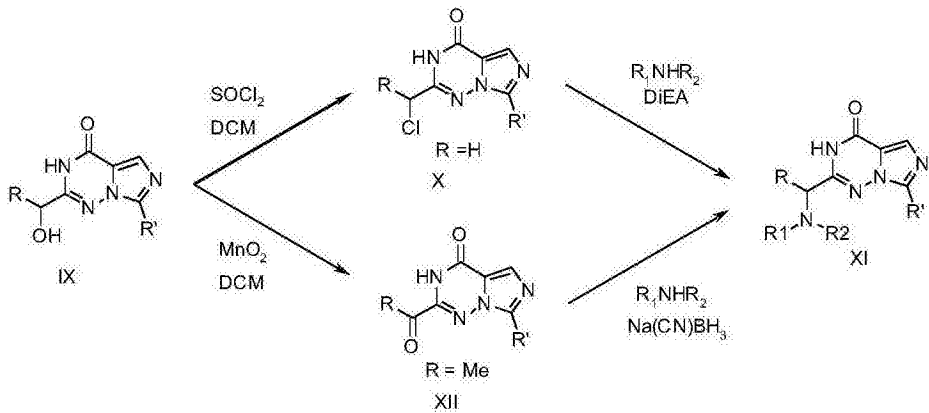


R' 甲基, 乙基, 丙基, 丁基

[0169] 氮杂环丁烷-取代的3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮的一般描述

[0170] 具有化学式XI的化合物(其中R是质子)可以在一种碱(如DIEA)的存在下,制造自用不同胺直接替代具有化学式X的氯化物。具有化学式X的化合物可以产生自具有化学式IX的化合物与亚硫酰氯之间的反应。具有化学式XI的化合物(其中R是烷基基团)可以在Na(CN)BH<sub>3</sub>或Na(OAc)<sub>3</sub>BH<sub>3</sub>的存在下,合成自具有化学式XII的酮与多种胺的还原胺化。具有化学式XII的酮可以制造自在DCM中的具有化学式IX的醇与MnO<sub>2</sub>的氧化作用。

[0171]

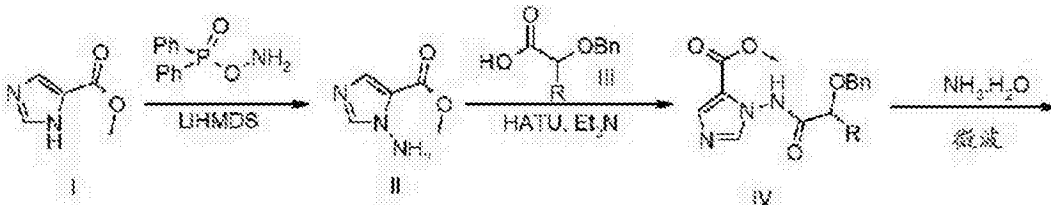


[0172] 具有化学式IX的醇可以制备自用50psi的H<sub>2</sub>中的Pd/C将具有化学式VIII的化合物脱苄基,具有化学式VIII的化合物可以通过在一种钯催化剂(如Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>等)的存在下,伴随微波加热,具有化学式VII的化合物与多种硼酸或硼酸酯的铃木偶联来合成。具有化学式VII的化合物可以产生自用一种碱(如n-BuLi)将具有化学式VI的化合物去质子化,随后用I<sub>2</sub>处理。

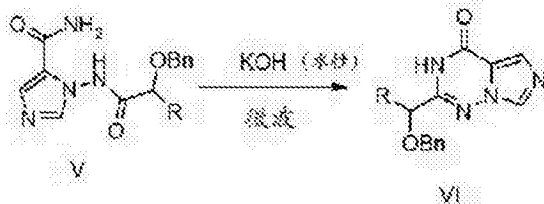
[0173]



[0174] 具有化学式VI的化合物可以制造自在一种碱(如KOH)的水溶液的存在下,微波加热具有化学式V的酰胺。具有化学式V的酰胺可以产生自用氨的水溶液氨解具有化学式IV的酯。具有化学式IV的酯可以通过在HATU的存在下,羧酸III与1-氨基-咪唑II的偶联来制备,1-氨基-咪唑II制造自在一种碱(如LiHMDS)的存在下,甲基1H-咪唑-5-甲酸酯(I)与(氨基氧基)二苯基磷氧化物的反应。



[0175]

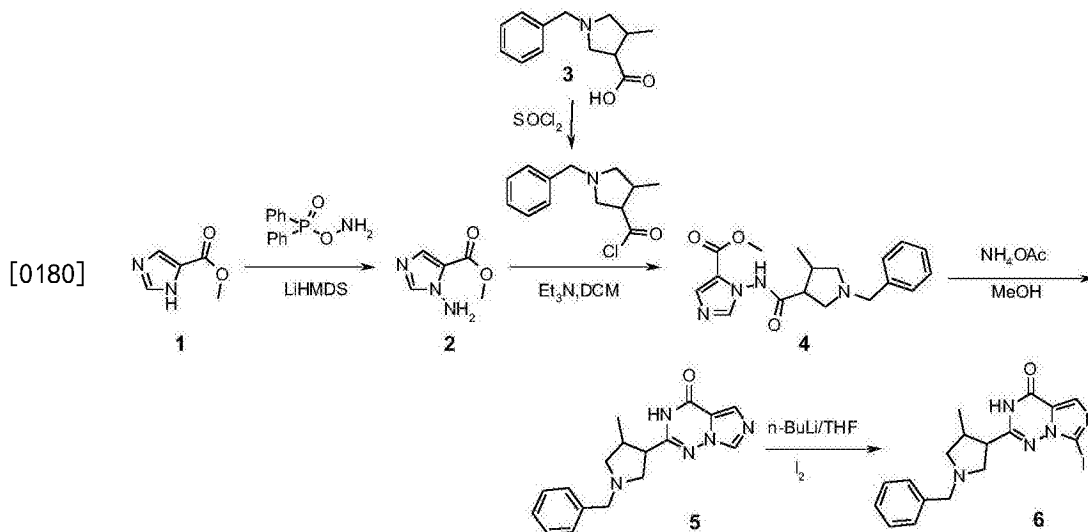


[0176] 部分I(吡咯烷系列)

[0177] 中间体的制备

[0178] 2-(1-苄基-4-甲基-吡咯烷-3-基)-7-碘-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

[0179] 方案1



[0181] 3-氨基-3H-咪唑-4-甲酸甲酯(2)

[0182] 在-78℃下,在N<sub>2</sub>中,向在干THF中的化合物1(4.0g,31.7mmol)的悬浮液中滴加LiHMDS(38mL,38mmol)。将该混合物在-78℃下搅拌2小时。然后,将它在-30℃下搅拌20分钟。在-10℃下,分部分地添加(氨基氧基)二苯基磷氧化物(8.14g,31.7mmol)。允许将该反应混合物过夜加温至室温。将该反应混合物用EtOAc(100mL)稀释并过滤。将滤液在真空中浓缩。将该残余物通过硅胶柱层析纯化(用DCM/MeOH=150:1至100:1洗脱),以给出呈白色粉末的所希望的产物2(2.4g,53%收率)。LC-MS:m/z142.50[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): 87.82(s,1H),7.54(s,1H),6.20(br.s,2H),3.79(s,3H)。

[0183] 3-[(1-苄基-4-甲基-吡咯烷-3-基)-氨基]-3H-咪唑-4-甲酸甲酯(4)



[0184] 将在30mL的SOCl<sub>2</sub>中的化合物3(根据在专利W0 2009/76387中的程序制备)(13g, 59.4mmol)的混合物在85℃下回流4小时。在真空中浓缩除去溶剂,以给出3的酰基氯。

[0185] 将该酰基氯溶解于30mL的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中。在0℃下,经20分钟,将这一生成的溶液滴加至在100mL的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的化合物2(3.5g, 24.8mmol)和Et<sub>3</sub>N(10mL, 68.2mmol)的溶液中。然后,将该反应混合物在室温下搅拌8小时。将该反应混合物用盐水(100mL×2)洗涤。将有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩,以给出粗残余物,将其通过硅胶柱层析纯化(用DCM/MeOH=100:1至50:1洗脱),以给出呈红色油状物的化合物4(5.0g, 58.9%收率)。LC-MS:m/z 343.11 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.70(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.33~7.25(m, 5H), 3.78(s, 3H), 3.80~3.77(d, J=12.4Hz, 1H), 3.68~3.65(d, J=12.4Hz, 1H), 3.36~3.28(m, 2H), 2.70~2.65(m, 1H), 2.56~2.50(m, 2H), 1.92(m, 1H), 1.16(d, J=7.2Hz, 3H)。

[0186] 2-(1-苄基-4-甲基-吡咯烷-3-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(5)

[0187] 向一个300mL密封试管中添加在MeOH(120mL)中的化合物4(4.7g, 13.7mmol)、NH<sub>4</sub>OAc(11g, 14.3mmol)以及氢氧化铵(50mL)的混合物。将该反应混合物在130℃下搅拌2天。冷却后,将该反应混合物在真空中浓缩。将该残余物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)稀释并用水(50mL×2)洗涤。将有机相分离并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将该残余物通过硅胶柱层析纯化(用DCM/MeOH=50:1至30:1洗脱),以给出呈白色固体的化合物5(1.8g, 40.6%收率)。LC-MS:m/z 310.17 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.02(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.39~7.28(m, 5H), 3.82(d, J=12.4Hz, 1H), 3.58(d, J=12.4Hz, 1H), 3.41~3.37(m, 1H), 2.99(d, J=6.4Hz, 1H), 2.72~2.70(m, 1H), 2.54~2.50(m, 1H), 2.44~2.40(m, 1H), 1.95~1.91(m, 1H), 1.20(d, J=6.4Hz, 3H)。

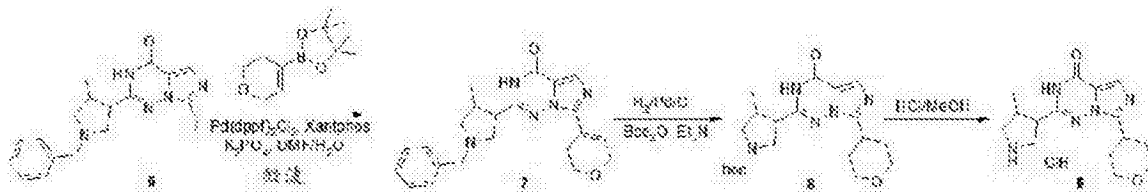
[0188] 2-(1-苄基-4-甲基-吡咯烷-3-基)-7-碘-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(6)

[0189] 在-78℃下,经30分钟,向在干THF(70mL)中的化合物5(1.0g, 3.24mmol)的溶液中滴加n-BuLi(2.5M, 2mL)。将该反应在-45℃下搅拌30分钟。然后,在-78℃下,经10分钟,滴加在THF(20mL)中的碘溶液。将生成的混合物在0℃下搅拌2小时。将该反应用饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(10mL)淬灭。然后,将该反应混合物用EtOAc(200mL)稀释,并用盐水(50mL×2)洗涤。将分离的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。将该残余物通过硅胶柱层析纯化(通过PE/EtOAc=10:1至2:1洗脱),以给出呈白色固体的化合物6(930mg, 66%收率)。LC-MS:m/z 435.99 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.89(s, 1H), 7.37~7.26(m, 5H), 3.82(d, J=12.4Hz, 1H), 3.59(d, J=12.4Hz, 1H), 3.42~3.38(m, 1H), 2.98(d, J=8.4Hz, 1H), 2.82~2.81(m, 1H), 2.55~2.51(m, 1H), 2.45~2.42(m, 1H), 1.96~1.92(m, 1H), 1.22(d, J=7.2Hz, 3H)。

[0190] 2-(4-甲基-吡咯烷-3-基)-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮盐酸盐

[0191] 方案2

[0192]



[0193] 2-(1-苄基-4-甲基-吡咯烷-3-基)-7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(7)

[0194] 向在DMF (10mL) 中的化合物6 (100mg, 0.23mmol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡喃 (145mg, 0.69mmol) 的混合物中添加磷酸钾 (146mg, 溶于1mL的H<sub>2</sub>O中)。在添加Pd (dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (28mg, 0.035mmol) 和Xantphos (40mg, 0.069mmol) 之前, 通过用N<sub>2</sub>吹扫15min将该反应混合物脱气。将生成的悬浮液用氮鼓气10分钟。在微波辐射下将该反应混合物加热至150℃持续一小时。冷却后, 将该反应混合物用EtOAc (50mL) 稀释, 并且滤掉沉淀物。将滤液用盐水 (50mL) 洗涤、用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并且将滤液浓缩。将该粗产物通过硅胶柱层析纯化 (用EtOAc洗脱), 以给出呈白色固体的7 (50mg, 55% 收率)。LC-MS:m/z 393.03 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.85 (s, 1H), 7.37~7.22 (m, 6H), 4.40 (d, J=2.8Hz, 2H), 3.95~3.92 (m, 2H), 3.82~3.79 (d, J=12.6Hz, 1H), 3.61~3.58 (d, J=12.6Hz, 1H), 3.39~3.37 (m, 1H), 3.00~2.98 (d, J=10.0Hz, 1H), 2.76~2.73 (m, 3H), 2.54~2.52 (m, 1H), 2.44~2.42 (m, 1H), 1.95~1.90 (m, 2H), 1.21 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[0195] 3-甲基-4-[4-氧代-7-(四氢-吡喃-4-基)-3,4-二氢-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-2-基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(8)

[0196] 向一个75mL烧瓶中添加化合物7 (0.3g, 0.76mmol)、二碳酸二叔丁酯 (1.6g, 7.6mmol)、乙酸钾 (0.75g, 7.6mmol)、10%Pd/C (300mg, 0.28mmol) 以及甲醇 (40mL)。将该反应混合物与氢 (50psi) 在50℃下进行搅拌, 直到LC-MS显示起始材料几乎被耗尽。冷却后, 将该反应混合物通过硅藻土 (Celite) 过滤。将滤液在减压下浓缩。将该粗产物通过硅胶柱层析纯化 (用EtOAc洗脱), 以给出呈白色固体的化合物8 (50mg, 42% 收率)。LC-MS:m/z 404.35 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ10.49 (br. s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.11~4.08 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.63~3.57 (m, 3H), 3.46~3.41 (m, 1H), 3.11~3.06 (m, 1H), 2.91~2.89 (m, 1H), 2.69~2.65 (m, 1H), 2.11~2.05 (m, 2H), 1.93~1.90 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.20~1.18 (d, J=6.8Hz, 3H)。

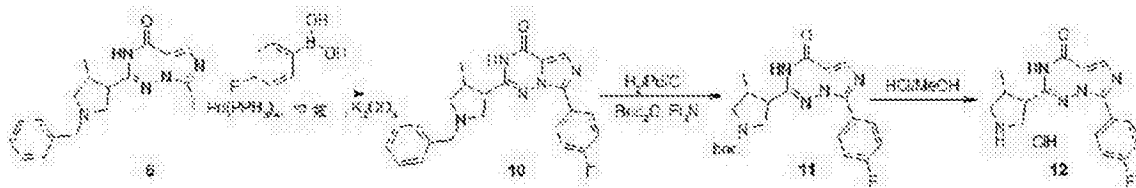
[0197] 2-(4-甲基-吡咯烷-3-基)-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮盐酸盐(9)

[0198] 向在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 中的化合物8 (130mg, 0.32mmol) 的溶液中添加在二乙醚 (20mL) 中的HCl的饱和溶液。将生成的混合物在室温下搅拌2小时。将该反应在真空中浓缩至干燥, 以给出化合物9 (110mg, 100% 收率)。LC-MS (游离碱): m/z 304.37 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O-d<sub>2</sub>): δ8.02 (s, 1H), 3.98~3.95 (dd, J=2.8, 8.8Hz, 2H), 3.64~3.60 (m, 3H), 3.56~3.50 (m, 3H), 3.15~3.09 (m, 1H), 3.01~2.96 (m, 1H), 2.72~2.67 (m, 1H), 1.92~1.87 (m, 4H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0199] 7-(4-氟-苯基)-2-(4-甲基-吡咯烷-3-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮盐酸盐

## [0200] 方案3

## [0201]



[0202] 2-(1-苄基-4-甲基-吡咯烷-3-基)-7-(4-氟-苯基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(10)

[0203] 向在30mL的甲苯中的化合物6(500mg, 1.14mmol)和4-氟苯基硼酸(300mg, 2.14mmol)的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.0g, 7.24mmol)。在添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(120mg, 0.10mmol)之前,通过用氮吹扫15min将生成的混合物脱气。将生成的悬浮液用氮鼓气10分钟。将该反应混合物加热至100℃、持续18小时,并且然后冷却至室温。除去溶剂后,将该残余物通过硅胶柱层析纯化(用PE/EtOAc=5:1至1:2洗脱),以给出呈白色固体的化合物10(398mg, 86%收率)。LC-MS:m/z 404.31[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.34~8.31(m, 2H), 7.95(s, 1H), 7.38(m, 4H), 7.31(m, 1H), 7.16(m, 2H), 3.85(d, J=12.4Hz, 1H), 3.63(d, J=12.4Hz, 1H), 3.44~3.40(m, 1H), 3.05(d, J=10Hz, 1H), 2.84(m, 1H), 2.61(m, 1H), 2.50~2.47(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.22(d, J=6.8Hz, 3H)。

[0204] 3-[7-(4-氟-苯基)-4-氧代-3,4-二氢-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-2-基]-4-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(11)

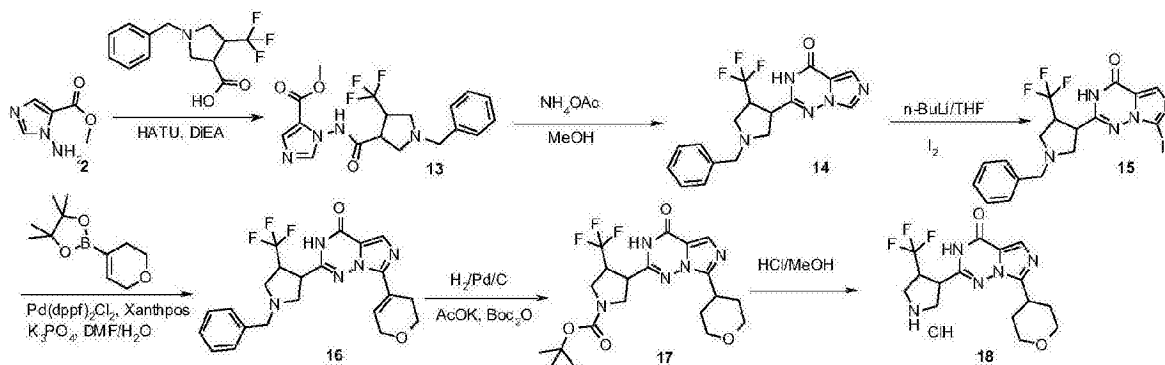
[0205] 以如针对制备化合物8描述的相同的方法制备化合物11。46%收率。LC-MS:m/z 414.08[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ12.01(br. s, 1H), 8.36(m, 2H), 7.88(s, 1H), 7.35(m, 2H), 3.75(m, 1H), 3.56(m, 2H), 2.95(m, 2H), 2.64(m, 1H), 1.39(s, 9H), 1.10(d, J=6.4Hz, 3H)。

[0206] 7-(4-氟-苯基)-2-(4-甲基-吡咯烷-3-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮盐酸盐(12)

[0207] 以如针对制备化合物9描述的相同的方法制备化合物12。95%收率。LC-MS:m/z 314.31[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ12.19(s, 1H), 9.47~9.49(br. s, 2H), 8.37(dd, J=5.6, 8.4Hz, 2H), 7.93(s, 1H), 7.39(m, 2H), 3.67(m, 1H), 3.48(m, 2H), 3.09(m, 1H), 2.91(m, 1H), 2.71(m, 1H), 1.15(d, J=6.8Hz, 3H)。

## [0208] 方案4

## [0209]

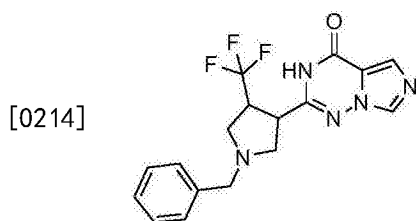


[0210] 3-[(1-苄基-4-三氟甲基-吡咯烷-3-羰基)-氨基]-3H-咪唑-4-甲酸甲酯 (13)



[0212] 向在DMF (30mL) 中的化合物2 (2.0g, 14.1mmol)、1-苄基-4-三氟甲基-吡咯烷-3-羧酸 (4.06g, 14.9mmol) 以及DIEA (10mL, 42.5mmol) 的溶液中添加HATU (8.1g, 21.2mmol)。将生成的反应混合物在室温下搅拌过夜。通过LC-MS监测该反应。当该反应完成时, 将其用水 (100mL) 淬灭。将水溶液用EtOAc (80mL×3) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并浓缩, 以给出粗产物。将该残余物通过硅胶柱纯化 (用PE/EA=5:1至1:2洗脱), 以给出呈白色油状物的化合物13 (4.8g, 85.6%收率)。LC-MS:m/z 397 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (br. s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.34~7.28 (m, 5H), 3.81 (s, 3H), 3.78~3.72 (m, 2H), 3.41~3.38 (m, 1H), 3.30~3.24 (m, 2H), 3.14~3.12 (m, 1H), 2.71~2.67 (m, 1H), 2.58~2.53 (m, 1H)。

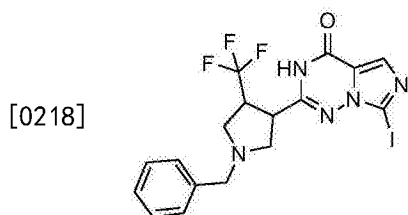
[0213] 2-(1-苄基-4-三氟甲基-吡咯烷-3-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 (14)



[0215] 用于制备化合物14的程序类似于化合物5的程序。

[0216] 28.8%收率。LC-MS:m/z 364 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.06 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.41~7.30 (m, 5H), 3.88 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.67 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.45~3.40 (m, 1H), 3.35~3.33 (m, 1H), 3.08~3.06 (m, 2H), 2.65~2.61 (m, 1H), 2.52~2.48 (m, 1H)。

[0217] 2-(1-苄基-4-三氟甲基-吡咯烷-3-基)-7-碘-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 (15)

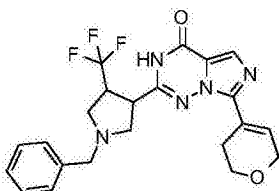


[0219] 用于制备化合物15的程序类似于化合物6的程序。

[0220] 38.7%收率。LC-MS:m/z 490 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.91 (s, 1H), 7.40~7.29 (m, 5H), 3.87 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.66 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.46~3.41 (m, 2H), 3.08~3.05 (m, 2H), 2.67~2.62 (m, 1H), 2.54~2.49 (m, 1H)。

[0221] 2-(1-苄基-4-三氟甲基-吡咯烷-3-基)-7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 (16)

[0222]

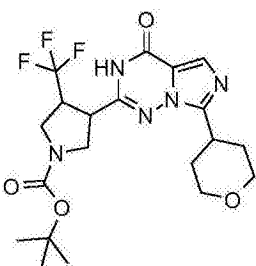


[0223] 用于制备化合物16的程序类似于化合物7的程序。

[0224] 91%收率。LC-MS:m/z 446 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.87 (s, 1H), 7.37~7.27 (m, 5H), 7.18 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.94~3.91 (m, 2H), 3.88~3.85 (m, 1H), 3.68~3.65 (m, 1H), 3.41~3.36 (m, 2H), 3.09~3.04 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.65~2.60 (m, 1H), 2.52~2.47 (m, 1H)。

[0225] 3-[4-氧代-7-(四氢-吡喃-4-基)-3,4-二氢-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-2-基]-4-三氟甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (17)

[0226]

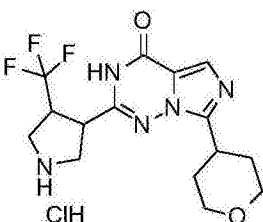


[0227] 用于制备化合物17的程序类似于化合物8的程序。

[0228] 27%收率。LC-MS:m/z 458 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.89 (s, 1H), 4.13~4.03 (m, 3H), 3.89~3.87 (m, 1H), 3.68~3.58 (m, 3H), 3.46~3.39 (m, 1H), 2.14~2.05 (m, 2H), 1.92~1.89 (m, 2H), 1.77~1.59 (m, 3H), 1.47 (s, 9H)。

[0229] 7-(四氢-吡喃-4-基)-2-(4-三氟甲基-吡咯烷-3-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮盐酸盐 (18)

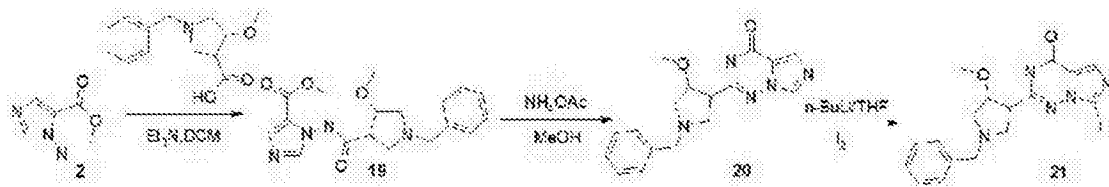
[0230]



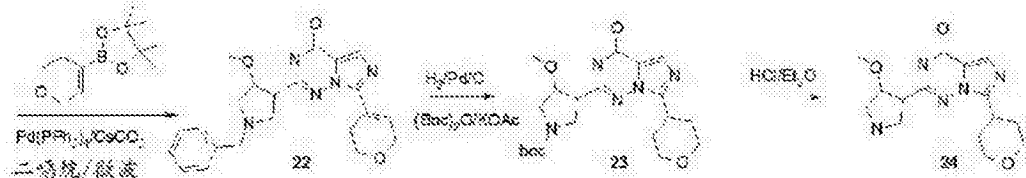
[0231] 用于制备化合物18的程序类似于化合物9的程序。

[0232] 100%收率。LC-MS:m/z 358 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ7.90 (br. s, 1H), 3.96~3.93 (m, 3H), 3.75~3.70 (m, 3H), 3.56~3.50 (m, 5H), 1.87~1.82 (m, 4H)。

[0233] 方案5

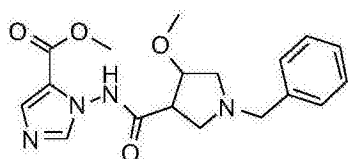


[0234]



[0235] 3-[(1-苄基-4-甲氧基-吡咯烷-3-羰基)-氨基]-3H-咪唑-4-甲酸甲酯 (19)

[0236]

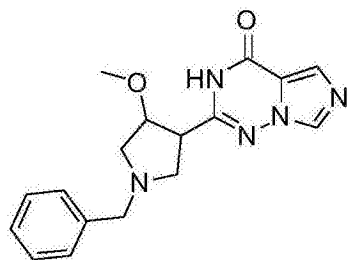


[0237] 用于制备化合物19的程序类似于化合物4的程序。

[0238] 77%收率。LC-MS (ESI) :  $m/z = 359.1 [M+1]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.70 (d,  $J = 0.4\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (d,  $J = 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.33~7.27 (m, 5H), 4.22~4.19 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.45~3.41 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.25~3.22 (m, 1H), 2.98~2.95 (m, 1H), 2.74~2.69 (m, 1H), 2.40~2.37 (m, 1H)。

[0239] 2-(1-苄基-4-甲氧基-吡咯烷-3-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 (20)

[0240]

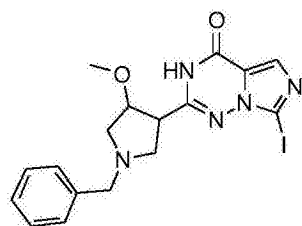


[0241] 用于制备化合物20的程序类似于化合物5的程序。

[0242] 32%收率。LC-MS (ESI) :  $m/z = 325.3 [M+1]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.05 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.38~7.30 (m, 5H), 4.00~3.96 (m, 1H), 3.86 (d,  $J = 12.6\text{Hz}$ , 1H), 3.62 (d,  $J = 12.6\text{Hz}$ , 1H), 3.57~3.53 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.14~3.12 (m, 1H), 3.02~2.99 (m, 1H), 2.74~2.68 (m, 1H), 2.36~2.31 (m, 1H)。

[0243] 2-(1-苄基-4-甲氧基-吡咯烷-3-基)-7-碘-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 (21)

[0244]

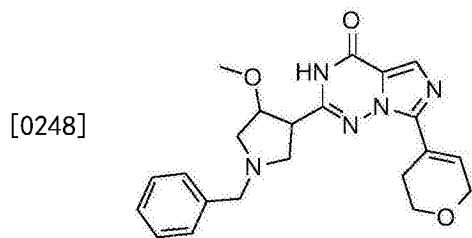


[0245] 用于制备化合物21的程序类似于化合物6的程序。

[0246] 38%收率。LC-MS (ESI) :  $m/z = 452.2 [M+1]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.91 (s, 1H),

7.40~7.30 (m, 5H), 4.00~3.96 (m, 1H), 3.88~3.84 (m, 1H), 3.66~3.49 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.24~3.22 (m, 1H), 3.03~2.99 (m, 1H), 2.74~2.69 (m, 1H), 2.37~2.32 (m, 1H)。

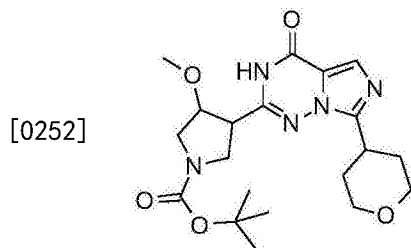
[0247] 2-(1-苄基-4-甲氧基-吡咯烷-3-基)-7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(22)



[0249] 用于制备化合物22的程序类似于化合物7的程序。

[0250] 85%收率。LC-MS (ESI) :  $m/z = 408 [M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ 7.91 (s, 1H), 7.40~7.29 (m, 5H), 7.21 (m, 1H), 4.39~4.38 (m, 2H), 4.00~3.97 (m, 1H), 3.95~3.92 (m, 2H), 3.87~3.84 (m, 1H), 3.65~3.62 (m, 1H), 3.55~3.49 (m, 2H), 3.40~3.37 (s, 3H), 3.17~3.14 (m, 1H), 3.03~3.00 (m, 1H), 2.78~2.70 (m, 2H), 2.36~2.32 (m, 1H)。

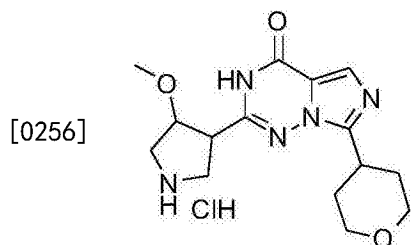
[0251] 3-甲氧基-4-[4-氧代-7-(四氢-吡喃-4-基)-3,4-二氢-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-2-基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(23)



[0253] 用于制备化合物23的程序类似于化合物8的程序。

[0254] 46%收率。LC-MS (ESI) :  $m/z = 420 [M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ 7.84 (s, 1H), 4.10~4.06 (m, 2H), 3.96~3.80 (m, 2H), 3.61~3.54 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.42~3.31 (m, 1H), 3.31~3.22 (m, 2H), 2.09~2.03 (m, 2H), 2.02~1.89 (m, 2H), 1.62~1.58 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

[0255] 2-(4-甲氧基-吡咯烷-3-基)-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮盐酸盐(24)



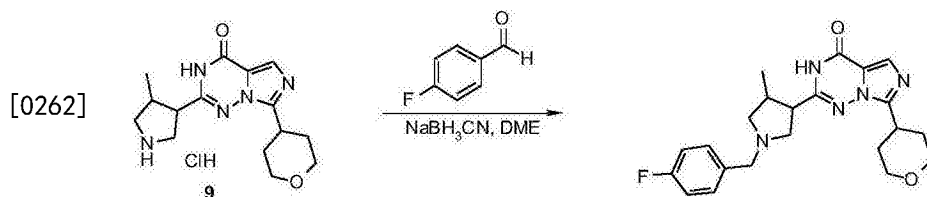
[0257] 用于制备化合物24的程序类似于化合物9的程序。

[0258] 100%收率。LC-MS (ESI) :  $m/z = 320.2 [M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ ) :  $\delta$ 9.77~9.62 (br. s, 2H), 7.88 (s, 1H), 4.40~4.35 (m, 1H), 3.95~3.91 (m, 2H), 3.69~3.49 (m, 6H), 3.36 (s, 3H), 1.85~1.79 (m, 4H), 1.30~1.23 (m, 1H), 1.11~1.05 (m, 1H)。

[0259] 目标化合物的制备:

[0260] 实例1

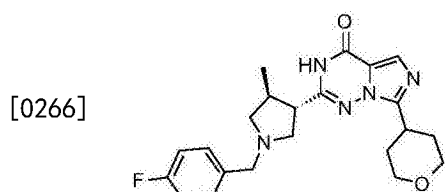
[0261] 2-[1-(4-氟-苄基)-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



[0263] 向在1,2-二氯乙烷 (15mL) 中的化合物9 (80mg, 0.263mmol) 和4-氟苯甲醛 (326mg, 2.63mmol) 的溶液中添加2滴乙酸。将生成的溶液在室温下搅拌一小时。然后,向该反应中分部分地添加NaBH<sub>3</sub>CN (178mg, 2.63mmol)。将生成的混合物在室温下搅拌16小时。LC-MS显示起始材料几乎被耗尽。将该反应混合物用水 (40mL) 淬灭,并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30mL×3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后,将滤液在真空中浓缩。将该残余物通过制备型TLC纯化,以给出呈白色固体的所希望的产物 (20mg, 21%收率)。LC-MS:m/z 412.2 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): δ 8.27 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.02~6.98 (m, 2H), 3.96~3.93 (m, 2H), 3.79~3.70 (m, 2H), 3.51~3.39 (m, 3H), 3.15-3.11 (m, 1H), 3.05~2.95 (m, 2H), 2.84~2.79 (m, 1H), 2.61~2.57 (m, 1H), 2.33~2.29 (m, 1H), 1.93~1.87 (m, 2H), 1.80~1.77 (m, 2H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0264] 使2-[1-(4-氟-苄基)-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮的外消旋混合物进行制备型手性HPLC (柱=chiralcel OJ-H; 流动相=正己烷/EtOH 70/30; 流速=12mL/min; UV:230nm; 30mg/inj in) 并且给出两种对映异构体:

[0265] 2-((3S,4S)-1-(4-氟苄基)-4-甲基吡咯烷-3-基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

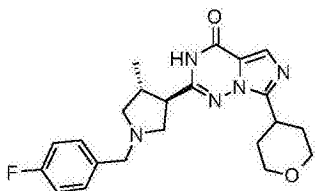


[0267] 30%收率。手性分析型HPLC (柱=chiralcel OJ-H; 流动相=正己烷/EtOH 70/30; 流速=1.0mL/min): T<sub>R</sub>=7.03。LC-MS:m/z 412.2 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.79 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.07~7.03 (m, 2H), 4.11~4.05 (m, 2H), 3.79~3.76 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.62~3.53 (m, 3H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.97~2.95 (d, J=10.4Hz, 1H), 2.76~2.74 (m, 1H), 2.52~2.48 (m, 1H), 2.43~2.41 (m, 1H), 2.10~2.02 (m, 2H), 1.93~1.86 (m, 3H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0268] 2-((3R,4R)-1-(4-氟苄基)-4-甲基吡咯烷-3-基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮



[0269]

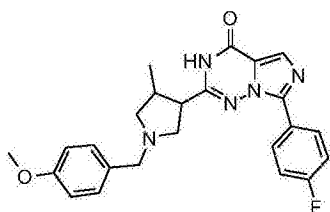


[0270] 30%收率。手性分析型HPLC(柱=chiralcel OJ-H;流动相=正己烷/EtOH 70/30;流速=1.0mL/min): $T_R=9.03$ 。LC-MS: $m/z$  412.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 7.78(s,1H),7.33~7.30(m,2H),7.06~7.02(m,2H),4.10~4.05(m,2H),3.78~3.74(d,J=12.8Hz,1H),3.60~3.52(m,3H),3.41~3.36(m,2H),2.98~2.95(d,J=10.0Hz,1H),2.76~2.73(m,1H),2.52~2.49(m,1H),2.43~2.41(m,1H),2.08~2.01(m,2H),1.93~1.85(m,3H),1.09(d,J=6.4Hz,3H)。

[0271] 以类似方式制备以下化合物:

[0272] 7-(4-氟苯基)-2-(1-(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

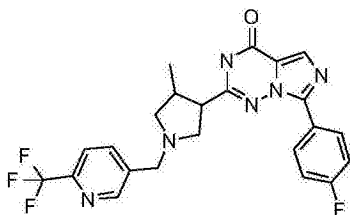
[0273]



[0274] 42%收率。LC-MS: $m/z$  434.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): $\delta$ 8.25~8.22(m,2H),7.78(s,1H),7.23~7.15(m,4H),6.85~6.82(m,2H),3.72(s,3H),3.69(m,2H),3.13(m,1H),3.06~3.02(m,1H),2.98~2.88(m,1H),2.86~2.84(m,1H),2.62~2.59(m,1H),2.30~2.26(m,1H),1.12(d,J=6.8Hz,3H)。

[0275] 7-(4-氟-苯基)-2-[4-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-吡咯烷-3-基]-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

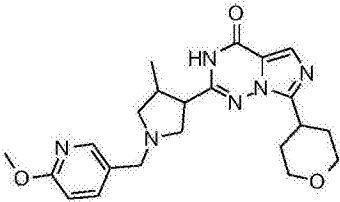
[0276]



[0277] 29%收率。LC-MS: $m/z$  473.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 8.67(br.s,1H),8.36~8.32(m,2H),8.00~7.96(m,1H),7.96(s,1H),7.77~7.75(d,J=8.0Hz,1H),7.19~7.15(m,2H),3.87~3.79(m,2H),3.42~3.48(m,1H),3.09~3.06(d,J=10.0Hz,1H),2.90~2.87(m,1H),2.68~2.64(m,1H),2.51~2.49(m,1H),2.01~1.97(dd,J=8.4,9.2Hz,1H),1.25(d,J=6.8Hz,3H)。

[0278] 2-[1-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

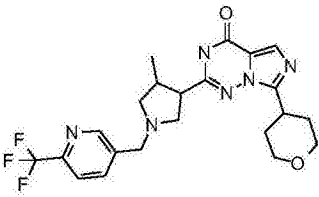
[0279]



[0280] 23%收率,LC-MS:m/z 425.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): δ8.22 (br. s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.42~4.27 (m, 2H), 3.96~3.94 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84~3.81 (m, 2H), 3.68~3.64 (m, 2H), 3.64~3.56 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.85~2.82 (m, 1H), 1.98~1.85 (m, 4H), 1.18 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[0281] 2-[4-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-吡咯烷-3-基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

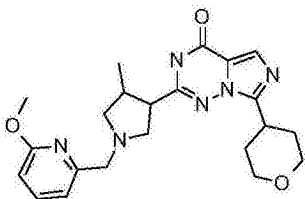
[0282]



[0283] 18%收率,LC-MS:m/z 463.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.66 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.11~4.06 (m, 2H), 3.87~3.84 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.78~3.74 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.62~3.54 (m, 2H), 3.36~3.41 (m, 2H), 3.04~3.02 (d, J=9.6Hz, 1H), 2.83~2.81 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.11~2.09 (m, 1H), 2.07~1.98 (m, 2H), 1.90~1.88 (m, 2H), 1.25 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0284] 2-[1-(6-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

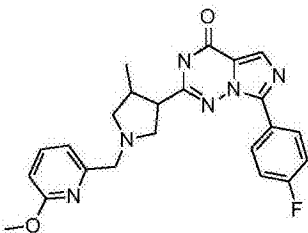
[0285]



[0286] 9%收率,LC-MS:m/z 425.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): δ7.59 (s, 1H), 7.53~7.51 (m, 1H), 6.89 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.58 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.95~3.92 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73~3.62 (m, 2H), 3.52~3.46 (m, 3H), 3.19~3.15 (m, 1H), 3.05~3.03 (m, 1H), 2.93~2.91 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.25~2.23 (m, 1H), 1.92~1.87 (m, 2H), 1.81~1.78 (m, 2H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 3H)。

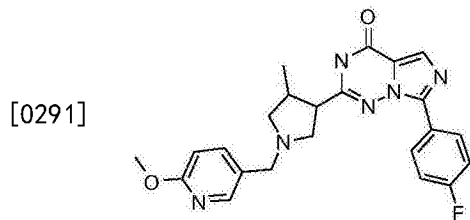
[0287] 7-(4-氟-苯基)-2-[1-(6-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-4-甲基-吡咯烷-3-基]-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

[0288]



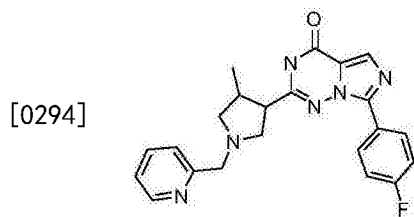
[0289] 47%收率。LC-MS:m/z 435.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.29 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85~3.77 (m, 1H), 3.62~3.59 (m, 1H), 3.42~3.38 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0290] 7-(4-氟-苯基)-2-[1-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-4-甲基-吡咯烷-3-基]-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



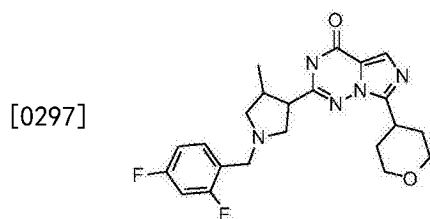
[0292] 22%收率。LC-MS:m/z 435.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.36~8.33 (m, 2H), 8.07 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68~7.65 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.18~7.14 (m, 2H), 6.80 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74~3.70 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.60~3.57 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.40~3.36 (m, 1H), 3.05~3.02 (d, J=10.4Hz, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.95~1.91 (m, 2H), 1.14 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0293] 7-(4-氟-苯基)-2-(4-甲基-1-吡啶-2-基甲基-吡咯烷-3-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



[0295] 49%收率。LC-MS:m/z 405.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): δ8.44 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.24~8.22 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.73~7.69 (m, 1H), 7.41 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.24~7.21 (m, 1H), 7.17~7.12 (m, 2H), 3.84~3.73 (m, 2H), 3.12~3.10 (m, 1H), 3.04~3.00 (m, 1H), 2.94~2.89 (m, 1H), 2.85~2.81 (m, 1H), 2.61~2.59 (m, 1H), 2.26~2.22 (t, J=8.4Hz, 1H), 1.10 (d, J=6.8Hz, 3H)。

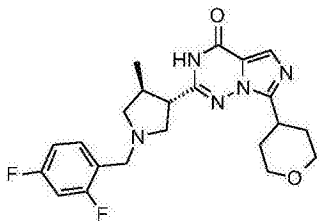
[0296] 2-[1-(2,4-二氟-苄基)-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



[0298] 88%收率。LC-MS:m/z 387.1[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): δ7.73 (s, 1H), 7.52~7.46 (m, 1H), 6.96~7.01 (m, 2H), 4.08~4.05 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.65~3.55 (m, 3H), 3.18~3.14 (m, 1H), 3.03~2.97 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.69~2.62 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.06~1.97 (m, 2H), 1.93~1.90 (m, 2H), 1.20 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0299] 2-(3S,4S)-[1-(2,4-二氟-苄基)-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

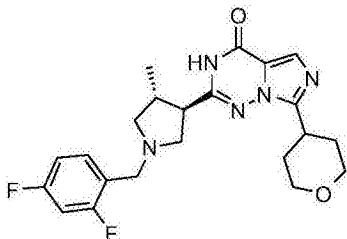
[0300]



[0301] 16%收率。手性分析型HPLC(柱=chiralcel AD;流动相=CO<sub>2</sub>/MeOH/DEA 80/20/0.02 (v/v/v);流速=2.5mL/min):T<sub>R</sub>=1.43。LC-MS:m/z 430.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>):δ7.79(s,1H),7.34~7.30(m,1H),6.91~6.83(m,2H),4.11~4.05(m,2H),3.75~3.62(m,2H),3.62~3.55(m,2H),3.41~3.33(m,2H),3.01(d,J=9.6Hz,1H),2.76~2.74(m,1H),2.59~2.55(m,1H),2.42~2.40(m,1H),2.12~2.02(m,2H),1.95~1.86(m,3H),1.21(d,J=6.8Hz,3H)。

[0302] 2-(3R,4R)-[1-(2,4-二氟-苄基)-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

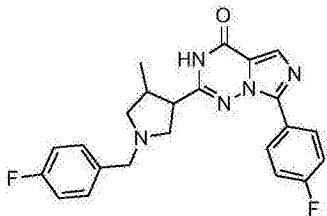
[0303]



[0304] 16%收率。手性分析型HPLC(柱=chiralcel AD;流动相=CO<sub>2</sub>/IPA/DEA 60/40/0.04 (v/v/v);流速=2.4mL/min):T<sub>R</sub>=3.81。LC-MS:m/z430.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>):δ7.80(s,1H),7.36~7.27(m,1H),6.93~6.84(m,2H),4.11~4.08(m,2H),3.77~3.76(m,2H),3.63~3.56(m,2H),3.43~3.34(m,2H),3.01(d,J=10.2Hz,1H),2.77~2.76(m,1H),2.61~2.58(m,1H),2.44~2.40(m,1H),2.15~2.03(m,2H),1.97~1.87(m,3H),1.22(d,J=10.0Hz,3H)。

[0305] 2-(1-(4-氟苄基)-4-甲基吡咯烷-3-基)-7-(4-氟苄基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

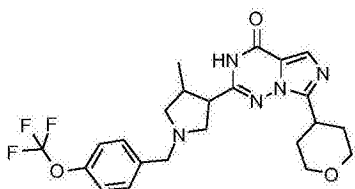
[0306]



[0307] 39%收率。LC-MS:m/z 422.1[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ8.41~8.38(m,2H),7.87(s,1H),7.40~7.32(m,4H),7.15~7.10(m,2H),3.62(s,2H),2.98(m,1H),2.88~2.78(m,2H),2.71~2.67(m,1H),2.30~2.26(m,1H),2.01~1.97(m,1H),1.12(d,J=6.8Hz,3H)。

[0308] 2-(4-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-3-基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

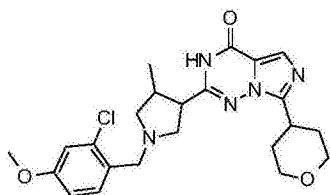
[0309]



[0310] 36%收率。LC-MS:m/z 478[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.74 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.73 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.57~3.48 (m, 3H), 3.35~3.30 (m, 2H), 2.95 (d, J=10.0Hz, 1H), 2.73~2.71 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.89~1.82 (m, 5H), 1.15 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0311] 2-(1-(2-氯-4-甲氧基苄基)-4-甲基吡咯烷-3-基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

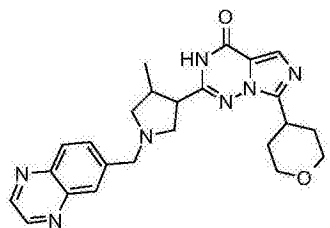
[0312]



[0313] 27%收率。LC-MS:m/z 458.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.77 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.97 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.82~6.79 (dd, J=8.4, 2.8Hz, 1H), 4.08~4.05 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.79~3.61 (m, 2H), 3.61~3.55 (m, 2H), 3.44~3.00 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.76~2.74 (m, 1H), 2.62~2.58 (m, 1H), 2.42~2.37 (m, 1H), 2.15~2.00 (m, 2H), 1.99~1.86 (m, 3H), 1.26 (d, J=12.4Hz, 3H)。

[0314] 2-(4-甲基-1-(喹啉-6-基甲基)吡咯烷-3-基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

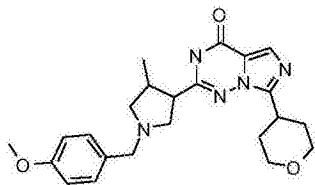
[0315]



[0316] 30%收率。LC-MS:m/z 446[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.02~3.88 (m, 3H), 3.88~3.86 (m, 1H), 3.53~3.46 (m, 2H), 3.43~3.29 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.09~1.91 (m, 3H), 1.83~1.78 (m, 2H), 1.19 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0317] 2-[1-(5-甲氧基-2-甲基-戊-2,4-二烯基)-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

[0318]

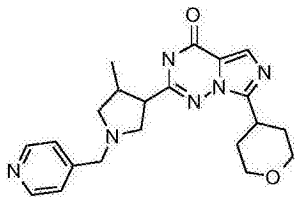


[0319] 20%收率。LC-MS:m/z 424.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.79 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.11~4.05 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (m, 1H),

3.61~3.55 (m, 2H), 3.50~3.36 (m, 3H), 2.97~2.94 (d, J=10.0Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.49~2.41 (m, 2H), 2.13~2.02 (m, 3H), 1.92~1.86 (m, 2H), 1.20 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0320] 2-(4-甲基-1-(吡啶-4-基甲基)吡咯烷-3-基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

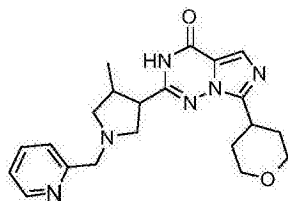
[0321]



[0322] 12%收率。LC-MS:m/z 395.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.60 (d, J=5.2Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.29 (d, J=5.2Hz, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.81 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.65~3.55 (m, 3H), 3.44~3.38 (m, 2H), 3.03 (d, J=10.0Hz, 1H), 2.81~2.79 (m, 1H), 2.60~2.55 (m, 1H), 2.48~2.45 (m, 1H), 2.16~2.03 (m, 2H), 1.97~1.74 (m, 3H), 1.24 (d, J=6.0Hz, 3H)

[0323] 2-(4-甲基-1-吡啶-2-基甲基-吡咯烷-3-基)-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

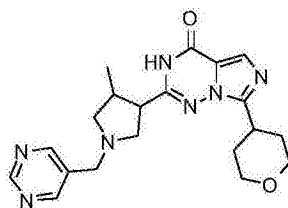
[0324]



[0325] 7%收率。LC-MS:m/z 395.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): δ8.43 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.75~7.70 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.24~7.21 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.82~3.71 (m, 2H), 3.52~3.46 (m, 2H), 3.10~3.05 (m, 1H), 2.98~2.94 (m, 1H), 2.87~2.76 (m, 2H), 2.56~2.53 (m, 1H), 2.21~2.17 (m, 1H), 1.93~1.87 (m, 2H), 1.81~1.78 (m, 2H), 1.07 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[0326] 2-(4-甲基-1-(嘧啶-5-基甲基)吡咯烷-3-基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

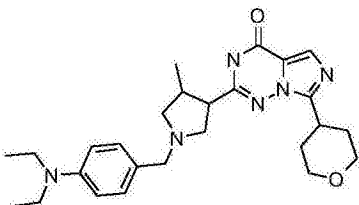
[0327]



[0328] 44%收率。LC-MS:m/z 396.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ9.17 (br. s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 4.09~4.05 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.61~3.54 (m, 2H), 3.47~3.31 (m, 2H), 3.06 (d, J=6.0Hz, 1H), 2.83~2.80 (m, 1H), 2.66~2.61 (dd, J=10.0, 7.2Hz, 1H), 2.47~2.44 (m, 1H), 2.12~1.96 (m, 2H), 1.94~1.74 (m, 3H), 1.25 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0329] 2-[1-(4-二乙基氨基-苄基)-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

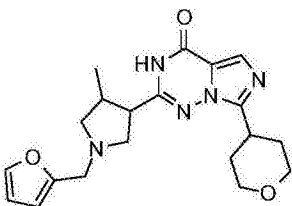
[0330]



[0331] 35%收率。LC-MS:m/z 465.3[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.78 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.11~4.05 (m, 2H), 3.76~3.73 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.62~3.55 (m, 2H), 3.49~3.30 (m, 7H), 2.98 (d, J=10.0Hz, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.46~2.39 (m, 2H), 2.15~1.81 (m, 5H), 1.19 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.16~1.13 (t, J=7.2Hz, 6H)。

[0332] 2-(1-(呋喃-2-基甲基)-4-甲基吡咯烷-3-基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

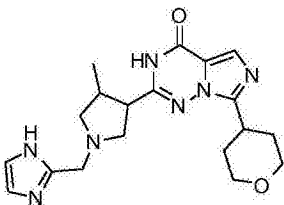
[0333]



[0334] 35%收率。LC-MS:m/z 384.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.80 (s, 1H), 7.41 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.34 (dd, J=2.0, 2.8Hz, 1H), 6.26 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.11~4.07 (m, 2H), 3.88~3.84 (d, J=14.0Hz, 1H), 3.67~3.56 (m, 3H), 3.45~3.37 (m, 2H), 3.03 (d, J=10.0Hz, 1H), 2.77~2.74 (m, 1H), 2.61~2.58 (m, 1H), 2.45~2.42 (m, 1H), 2.14~1.98 (m, 3H), 1.92~1.88 (m, 2H), 1.21 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[0335] 2-(1-((1H-咪唑-2-基)甲基)-4-甲基吡咯烷-3-基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

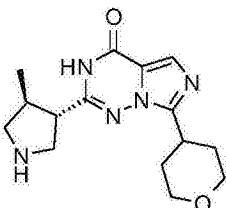
[0336]



[0337] 5%收率。LC-MS:m/z 384.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): δ8.44 (br. s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.08~4.06 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.65~3.53 (m, 3H), 3.18~3.14 (dd, J=7.6, 8.8Hz, 1H), 3.07~3.00 (m, 2H), 2.93~2.88 (m, 1H), 2.73~2.69 (m, 1H), 2.38~2.34 (dd, J=7.6, 9.2Hz, 1H), 2.07~1.91 (m, 4H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0338] 2-((3S,4S)-4-甲基吡咯烷-3-基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

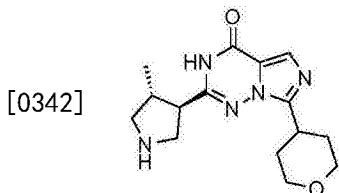
[0339]



[0340] 45%收率。手性分析型HPLC(柱=chiralcel OJ-H;流动相=正己烷/EtOH/DEA

80/20:0.3;流速=1.0mL/min): $T_R=7.44$ 。LC-MS: $m/z=304.2[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD-d_4$ ): $\delta$ 7.49 (s, 1H), 3.96~3.93 (m, 2H), 3.53~3.31 (m, 6H), 2.82~2.77 (m, 1H), 2.69~2.66 (m, 1H), 2.64~2.53 (m, 1H), 1.95~1.88 (m, 2H), 1.82~1.78 (m, 2H), 1.10 (d,  $J=6.8$ Hz, 3H)。

[0341] 2-((3R,4R)-4-甲基吡咯烷-3-基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮



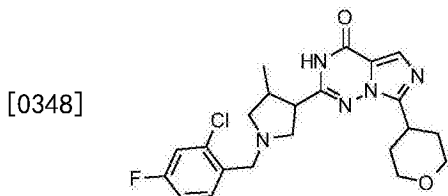
[0343] 45%收率。手性分析型HPLC(柱=chiralcel OJ-H;流动相=正己烷/EtOH/DEA 80/20:0.3;流速=1.0mL/min): $T_R=9.93$ 。LC-MS: $m/z$  304.2  $[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD-d_4$ ): $\delta$ 8.42 (br. s, 2H), 7.63 (s, 1H), 3.97~3.93 (m, 2H), 3.68~3.41 (m, 6H), 3.05~2.99 (m, 1H), 2.96~2.91 (m, 1H), 2.70~2.66 (m, 1H), 1.95~1.90 (m, 2H), 1.82~1.78 (m, 2H), 1.10 (d,  $J=6.8$ Hz, 3H)。

[0344] 4-((3-甲基-4-(4-氧代-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)甲基)苄腈



[0346] 36%收率。LC-MS: $m/z$  419.2  $[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD-d_4$ ): $\delta$ 7.63 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d,  $J=7.6$ Hz, 2H), 3.96~3.93 (m, 2H), 3.76~3.72 (d,  $J=13.6$ Hz, 1H), 3.70~3.66 (d,  $J=13.6$ Hz, 1H), 3.53~3.40 (m, 3H), 3.05~3.00 (dd,  $J=8.0, 8.8$ Hz, 1H), 2.91~2.84 (m, 2H), 2.80~2.75 (m, 1H), 2.60~2.57 (m, 1H), 2.21~2.17 (m, 1H), 1.95~1.90 (m, 2H), 1.81~1.78 (m, 2H), 1.10 (d,  $J=6.8$ Hz, 3H)。

[0347] 2-(1-(2-氯-4-氟苄基)-4-甲基吡咯烷-3-基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮



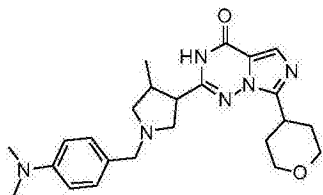
[0349] 72%收率。LC-MS: $m/z$  446  $[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ): $\delta$ 7.77 (s, 1H), 7.35~7.31 (m, 1H), 7.19~7.16 (m, 1H), 7.01~6.99 (m, 1H), 4.10~4.05 (m, 2H), 3.83 (d,  $J=12.8$ Hz, 1H), 3.72 (d,  $J=12.8$ Hz, 1H), 3.61~3.55 (m, 2H), 3.40~3.30 (m, 2H), 3.03 (d,  $J=10.0$ Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.65~2.61 (m, 1H), 2.41~2.39 (m, 1H), 2.10~2.03 (m, 2H), 1.95~1.88 (m, 3H), 1.22 (d,  $J=8.8$ Hz, 3H)。

[0350] 2-(1-(4-(二甲基氨基)苄基)-4-甲基吡咯烷-3-基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪



唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

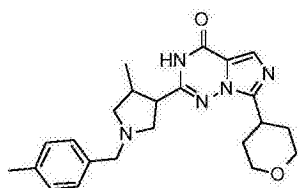
[0351]



[0352] 25%收率。LC-MS:m/z 437[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>): $\delta$ 7.78(s,1H),7.22(d,J=8.4Hz,2H),6.72(d,J=8.4Hz,2H),4.10~4.05(m,2H),3.79(d,J=12.8Hz,1H),3.61~3.55(m,2H),3.45~3.36(m,3H),2.97(d,J=8.0Hz,1H),2.93(s,6H),2.88(m,1H),2.72(m,1H),2.48~2.40(m,2H),2.12~2.01(m,2H),1.91~1.85(m,2H),1.19(d,J=6.8Hz,3H)。

[0353] 2-(4-甲基-1-(4-甲基苄基)吡咯烷-3-基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

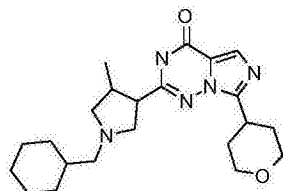
[0354]



[0355] 62%收率。LC-MS:m/z 408[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>): $\delta$ 8.05(br.s,1H),7.79(s,1H),7.24(d,J=7.2Hz,2H),7.17(d,J=7.2Hz,2H),4.10~4.05(m,2H),3.82(d,J=12.4Hz,1H),3.61~3.55(m,2H),3.51(d,J=12.8Hz,1H),3.41~3.37(m,2H),2.99(d,J=10.0Hz,1H),2.74(d,J=4.4Hz,1H),2.52~2.42(m,2H),2.32(s,3H),2.13~2.01(m,2H),1.95~1.85(m,3H),1.20(d,J=6.4Hz,3H)。

[0356] 2-(1-环己基甲基-4-甲基-吡咯烷-3-基)-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

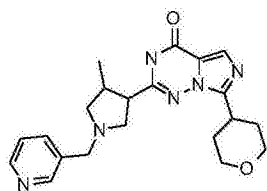
[0357]



[0358] 37%收率。LC-MS:m/z 400.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>): $\delta$ 7.79(s,1H),4.09~4.05(m,2H),3.63~3.59(m,2H),3.43~3.41(m,2H),3.09~3.06(d,J=11.6Hz,1H),2.75(m,1H),2.41~2.44(m,1H),2.37~2.34(m,3H),2.17~2.01(m,2H),1.90~1.93(m,3H),1.80~1.76(m,5H),1.68~1.65(m,1H),1.46~1.43(m,1H),1.24(m,2H),1.21(d,J=7.2Hz,3H),0.98(m,2H)。

[0359] 2-(4-甲基-1-吡啶-3-基甲基-吡咯烷-3-基)-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

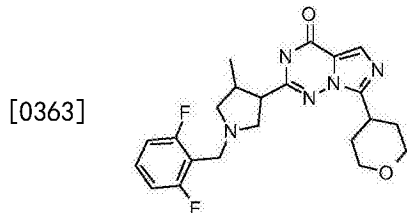
[0360]



[0361] 60%收率。LC-MS:m/z 395.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>): $\delta$ 8.55(m,2H),7.80(s,

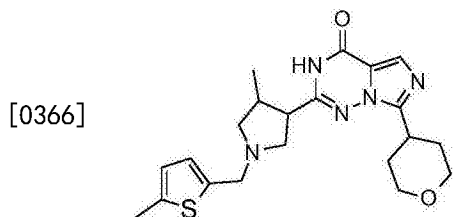
1H), 7.78 (m, 1H), 7.37~7.35 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.81~3.78 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.67~3.64 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.62~3.58 (m, 2H), 3.41~3.38 (m, 2H), 2.99 (d, J=10.0Hz, 1H), 2.79~2.77 (m, 1H), 2.59~2.57 (m, 1H), 2.50~2.40 (m, 1H), 1.99~1.89 (m, 5H), 1.22 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[0362] 2-[1-(2,6-二氟-苄基)-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



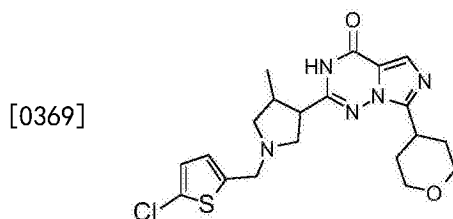
[0364] 9%收率。LC-MS:m/z 430.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.78 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.97~6.94 (t, J=8.0Hz, 2H), 4.10~4.06 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.61~3.55 (m, 2H), 3.40~3.38 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.74~2.62 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.10~2.02 (m, 3H), 1.90~1.87 (m, 2H), 1.19 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[0365] 2-[4-甲基-1-(5-甲基噻吩-2-基甲基)-吡咯烷-3-基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



[0367] 15%收率。LC-MS:m/z=414.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.81 (s, 1H), 6.73 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.58~6.57 (m, 1H), 4.13~4.06 (m, 2H), 3.97 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.67 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.64~3.55 (m, 2H), 3.48~3.38 (m, 2H), 3.08 (d, J=9.9Hz, 1H), 2.78~2.75 (m, 1H), 2.53~2.43 (m, 5H), 2.16~1.88 (m, 5H), 1.22 (d, J=7.2Hz, 3H)。

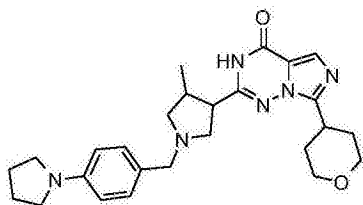
[0368] 2-[1-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



[0370] 20%收率。LC-MS:m/z=434.1[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.81 (s, 1H), 6.77~6.75 (m, 2H), 4.11~4.06 (m, 2H), 3.94 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.69 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.62~3.56 (m, 2H), 3.47~3.42 (m, 2H), 3.10 (d, J=10.0Hz, 1H), 2.79~2.78 (m, 1H), 2.55~2.43 (m, 2H), 2.15~1.96 (m, 2H), 1.92~1.90 (m, 3H), 1.22 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0371] 2-[4-甲基-1-(4-吡咯烷-1-基-苄基)-吡咯烷-3-基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

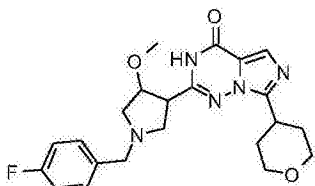
[0372]



[0373] 10%收率。LC-MS: $m/z=463.3[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.80 (s, 1H), 7.19 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 6.54 (d,  $J=8.7$ Hz, 2H), 4.11~4.03 (m, 2H), 3.78 (d,  $J=12.9$ Hz, 1H), 3.62~3.54 (m, 2H), 3.44~3.35 (m, 3H), 3.28~3.23 (m, 4H), 2.98~2.95 (m, 1H), 2.72~2.70 (m, 1H), 2.47~2.42 (m, 2H), 2.17~1.85 (m, 9H), 1.19 (d,  $J=6.9$ Hz, 3H)。

[0374] 2-[1-(4-氟-苄基)-4-甲氧基-吡咯烷-3-基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

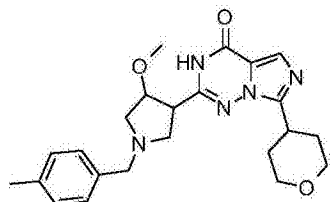
[0375]



[0376] 19%收率。LC-MS: $m/z=428.2[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.81 (s, 1H), 7.34~7.31 (m, 2H), 7.08~7.04 (m, 2H), 4.10~4.07 (m, 2H), 3.99~3.97 (m, 1H), 3.84 (d,  $J=12.4$ Hz, 1H), 3.61~3.50 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.16 (d,  $J=6.4$ Hz, 1H), 3.99 (d,  $J=9.6$ Hz, 1H), 2.72~2.69 (m, 1H), 2.35~2.30 (m, 1H), 2.15~2.01 (m, 2H), 1.90~1.88 (m, 2H), 1.25~1.24 (m, 1H)。

[0377] 2-[4-甲氧基-1-(4-甲基-苄基)-吡咯烷-3-基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

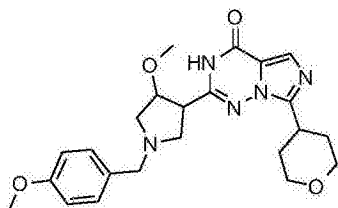
[0378]



[0379] 13%收率。LC-MS: $m/z=424.3[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.80 (s, 1H), 7.25 (d,  $J=6.6$ Hz, 2H), 7.17 (d,  $J=7.8$ Hz, 2H), 4.09~4.00 (m, 3H), 3.88 (d,  $J=12.6$ Hz, 1H), 3.61~3.53 (m, 4H), 3.44~3.40 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.19~3.17 (m, 1H), 3.07~3.03 (m, 1H), 2.77~2.76 (m, 1H), 2.41~2.37 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.13~1.99 (m, 2H), 1.90~1.96 (m, 2H)。

[0380] 2-[4-甲氧基-1-(4-甲氧基-苄基)-吡咯烷-3-基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

[0381]

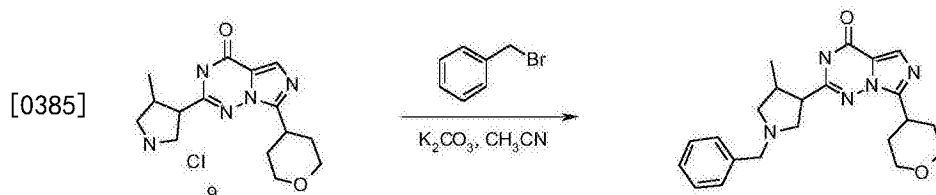


[0382] 25%收率。LC-MS: $m/z=440.1[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.81 (s, 1H), 7.27

(d, J=6.0Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.09~4.07 (m, 2H), 3.99~3.96 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.61~3.51 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.15~3.13 (m, 1H), 3.00~2.97 (m, 1H), 2.69~2.65 (m, 1H), 2.34~2.30 (m, 1H), 2.13~2.00 (m, 3H), 1.90~1.87 (m, 3H)。

[0383] 实例2

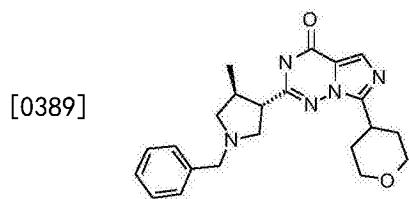
[0384] 2-(1-苄基-4-甲基-吡咯烷-3-基)-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



[0386] 向在乙腈(10mL)中的化合物6(70mg, 0.296mmol)和碳酸钾(70mg, 0.296mmol)的溶液中添加苄基溴(70mg, 0.296mmol)。将生成的溶液在室温下搅拌2h。LC-MS显示反应完成。将该反应用水(40mL)淬灭,并且将该反应混合物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。将该残余物通过制备型TLC纯化(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=10:1),以给出呈白色固体的所希望的产物(28.6mg, 25%收率)。LC-MS:m/z 394.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): δ7.60 (s, 1H), 7.29~7.22 (m, 4H), 7.19~7.17 (m, 1H), 3.95~3.92 (m, 2H), 3.69~3.58 (m, 2H), 3.52~3.46 (m, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.06~3.04 (m, 1H), 2.91~2.76 (m, 2H), 2.58~2.56 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.89~1.81 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.27 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0387] 使2-(1-苄基-4-甲基-吡咯烷-3-基)-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮的外消旋混合物进行制备型手性HPLC(柱=chiralpak OD-H;流动相=正己烷/EtOH 70/30;流速=25mL/min;UV:230nm;30mg/inj in)并且给出两种对映异构体:

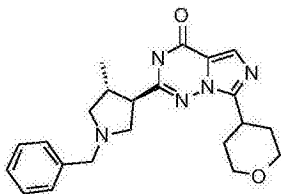
[0388] 2-((3S,4S)-1-苄基-4-甲基吡咯烷-3-基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮



[0390] 80%收率。手性分析型HPLC(柱=chiralpak OD-H;流动相=正己烷/EtOH 70/30;流速=1.0mL/min):T<sub>R</sub>=5.85。LC-MS:m/z 394.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): δ7.79 (s, 1H), 7.37~7.35 (m, 4H), 7.31~7.29 (m, 1H), 4.11~4.05 (m, 2H), 3.84~3.81 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.62~3.55 (m, 3H), 3.43~3.38 (m, 2H), 2.99~2.96 (d, J=10.4Hz, 1H), 2.75~2.73 (m, 1H), 2.53~2.48 (m, 1H), 2.43~2.41 (m, 1H), 2.13~2.02 (m, 2H), 1.95~1.86 (m, 3H), 1.21 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[0391] 2-((3R,4R)-1-苄基-4-甲基吡咯烷-3-基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

[0392]

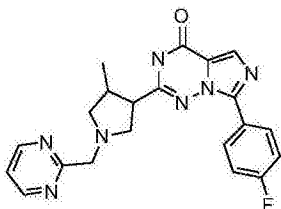


[0393] 80%收率。手性分析型HPLC(柱=chiralpak OD-H;流动相=正己烷/EtOH 70/30;流速=1.0mL/min): $T_R=7.57$ 。LC-MS: $m/z$  394.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): $\delta$ 7.79(s, 1H), 7.37~7.35(m, 4H), 7.31~7.26(m, 1H), 4.11~4.05(m, 2H), 3.84~3.81(d, J=12.4Hz, 1H), 3.62~3.55(m, 3H), 3.43~3.37(m, 2H), 2.99~2.96(d, J=10.0Hz, 1H), 2.75~2.73(m, 1H), 2.53~2.48(m, 1H), 2.43~2.41(m, 1H), 2.13~2.02(m, 2H), 1.95~1.85(m, 3H), 1.21(d, J=7.2Hz, 3H)。

[0394] 以类似方式制备以下化合物:

[0395] 7-(4-氟-苯基)-2-(4-甲基-1-咪唑啉-2-基甲基-吡咯烷-3-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

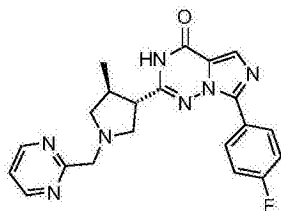
[0396]



[0397] 40%收率。LC-MS: $m/z$  405.9[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): $\delta$ 8.76(d, J=4.8Hz, 2H), 8.15(m, 2H), 7.84(s, 1H), 7.42(t, J=4.8Hz, 1H), 7.20~7.16(d, J=8.8Hz, 2H), 4.62~4.47(m, 3H), 4.01~3.91(m, 3H), 3.30~3.20(m, 1H), 2.94~2.86(m, 1H), 1.24(d, J=6.4Hz, 3H)。

[0398] 7-(4-氟苯基)-2-((3S,4S)-4-甲基-1-(咪唑啉-2-基甲基)吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

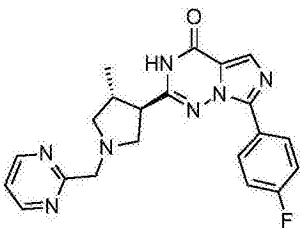
[0399]



[0400] 30%收率。手性分析型HPLC(柱=chiralcel OJ-H;流动相=正己烷/EtOH 70/30;流速=1.0mL/min): $T_R=7.68$ 。LC-MS: $m/z$  406.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): $\delta$ 8.74(d, J=5.2Hz, 2H), 8.28~8.25(m, 2H), 7.78(s, 1H), 7.32(m, 1H), 7.18(m, 2H), 4.04(d, J=15.2Hz, 1H), 4.87(d, J=15.2Hz, 1H), 3.19(m, 2H), 2.89~2.82(m, 3H), 2.31(m, 1H), 1.11(d, J=6.8Hz, 3H)。

[0401] 7-(4-氟苯基)-2-((3R,4R)-4-甲基-1-(咪唑啉-2-基甲基)吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

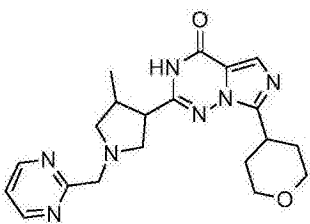
[0402]



[0403] 30%收率。手性分析型HPLC(柱=chiralcel OJ-H;流动相=正己烷/EtOH 70/30;流速=1.0mL/min): $T_R=9.39$ 。LC-MS: $m/z$  406.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>): $\delta$ 8.74(d,J=4.8Hz,2H),8.28~8.25(m,2H),7.78(s,1H),7.32(m,1H),7.18(m,2H),4.04(d,J=15.6Hz,1H),4.87(d,J=15.6Hz,1H),3.19(m,2H),2.89~2.82(m,3H),2.31(m,1H),1.11(d,J=6.8Hz,3H)。

[0404] 2-((4S,5S)-4-甲基-1-(咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)吡咯烷-3-基)-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

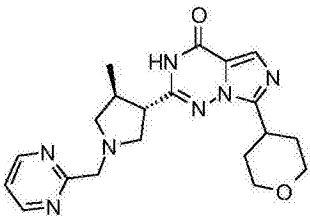
[0405]



[0406] 33%收率。LC-MS: $m/z$  396.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): $\delta$ 8.73(d,J=5.2Hz,2H),7.62(s,1H),7.30(t,J=4.8Hz,1H),4.08~4.04(d,J=15.6Hz,1H),3.96~3.86(m,3H),3.54~3.44(m,3H),3.26~3.15(m,2H),2.85~2.82(m,2H),2.52(m,1H),2.30~2.28(m,1H),1.92~1.89(m,2H),1.88~1.79(m,2H),1.11(d,J=7.2Hz,3H)。

[0407] 2-((3S,4S)-4-甲基-1-(咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-基)吡咯烷-3-基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

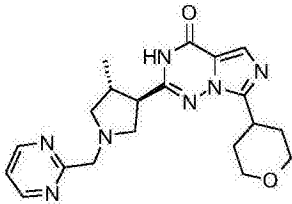
[0408]



[0409] 29%收率。手性分析型HPLC(柱=chiralcel OJ-H;流动相=正己烷/EtOH 70/30;流速=1.0mL/min): $T_R=6.63$ 。LC-MS: $m/z$  396[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 8.84(d,J=4.8Hz,2H),7.81(s,1H),7.23(t,J=4.8Hz,1H),4.30(d,J=16.8Hz,1H),4.07(m,2H),3.87(d,J=16.8Hz,1H),3.64~3.57(m,2H),3.51~3.44(m,2H),3.26(d,J=10.0Hz,1H),2.83~2.81(m,1H),2.63~2.60(m,1H),2.51~2.48(m,1H),2.30~2.26(m,1H),2.12~2.05(m,2H),1.95~1.89(m,2H),1.27(d,J=7.2Hz,3H)。

[0410] 2-((3R,4R)-4-甲基-1-(咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-基)吡咯烷-3-基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

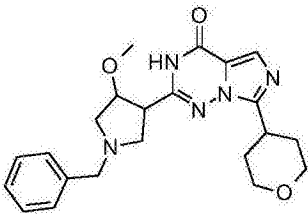
[0411]



[0412] 29%收率。手性分析型HPLC(柱=chiralcel OJ-H;流动相=正己烷/EtOH 70/30;流速=1.0mL/min): $T_R=8.13$ 。LC-MS: $m/z$  396[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>): $\delta$ 8.84(d,J=4.8Hz,2H),7.81(s,1H),7.23(t,J=4.8Hz,1H),4.30(d,J=16.8Hz,1H),4.07(m,2H),3.87(d,J=16.8Hz,1H),3.64~3.57(m,2H),3.51~3.44(m,2H),3.26(d,J=10.0Hz,1H),2.83~2.81(m,1H),2.62~2.58(m,1H),2.49~2.47(m,1H),2.29~2.25(m,1H),2.12~2.05(m,2H),1.95~1.89(m,2H),1.27(d,J=7.2Hz,3H)。

[0413] 2-(1-苄基-4-甲氧基-吡咯烷-3-基)-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

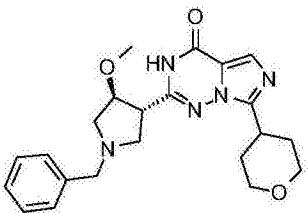
[0414]



[0415] 32%收率。LC-MS: $m/z=410.2$ [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDC1<sub>3</sub>): $\delta$ 7.86(s,1H),7.46~7.43(m,5H),4.77~4.71(m,1H),4.53~4.35(m,2H),4.23~4.18(m,1H),4.07~4.04(m,2H),3.81~3.71(m,3H),3.56~3.46(m,2H),3.42(s,3H),3.38~3.31(m,2H),2.10~2.01(m,2H),1.88~1.83(m,2H)。

[0416] 2-(3S,4S)-(1-苄基-4-甲氧基-吡咯烷-3-基)-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

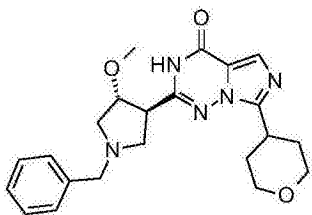
[0417]



[0418] 40%收率。手性分析型HPLC(柱=chiralcel AD-H;流动相=正己烷/EtOH 60/40;流速=0.6mL/min): $T_R=10.8$ 。LC-MS  $m/z=410.2$ [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>): $\delta$ 7.81(s,1H),7.40~7.34(m,5H),4.10~4.07(m,2H),4.00~3.97(m,1H),3.88(d,J=12.4Hz,1H),3.62~3.53(m,4H),3.44~3.37(m,4H),3.15(d,J=6.4Hz,1H),2.99(d,J=10.0Hz,1H),2.72~2.68(m,1H),2.36~2.32(m,1H),2.13~2.03(m,2H),1.91~1.87(m,2H)。

[0419] 2-(3R,4R)-(1-苄基-4-甲氧基-吡咯烷-3-基)-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

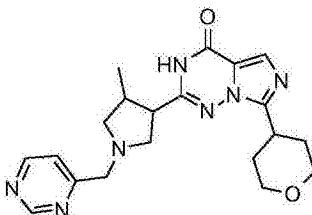
[0420]



[0421] 40%收率。手性分析型HPLC(柱=chiralcel AD-H;流动相=正己烷/EtOH 60/40;流速=0.6mL/min): $T_R=11.9$ 。LC-MS: $m/z=410.2[M+1]^+$ 。 $^1H$ NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ): $\delta$ 7.81(s, 1H), 7.39~7.29(m, 5H), 4.10~4.07(m, 2H), 3.99~3.96(m, 1H), 3.88(d,  $J=12.4$ Hz, 1H), 3.62~3.52(m, 4H), 3.41~3.38(m, 4H), 3.15(d,  $J=6.0$ Hz, 1H), 2.99(d,  $J=10.0$ Hz, 1H), 2.72~2.68(m, 1H), 2.36~2.32(m, 1H), 2.13~2.03(m, 2H), 1.91~1.87(m, 2H)。

[0422] 2-(4-甲基-1-吡啶-4-基甲基-吡咯烷-3-基)-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

[0423]

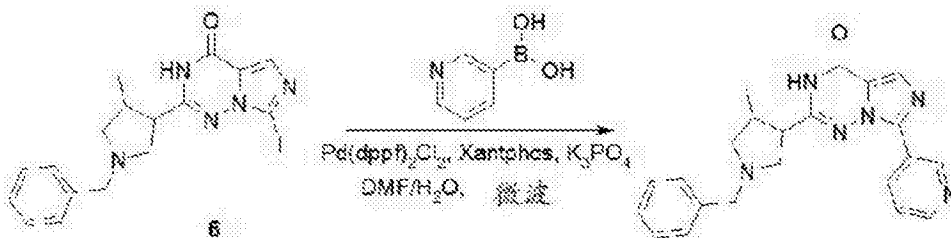


[0424] 5%收率。LC-MS: $m/z=396.2[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD-d_4$ ): $\delta$ 9.15(s, 1H), 8.74(d,  $J=5.2$ Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.60(d,  $J=6.0$ Hz, 1H), 4.07~4.04(m, 2H), 3.98(d,  $J=15.2$ Hz, 1H), 3.87(d,  $J=15.2$ Hz, 1H), 3.64~3.55(m, 3H), 3.24~3.20(m, 1H), 3.13~3.12(m, 1H), 3.01~2.97(m, 1H), 2.93~2.88(m, 1H), 2.70~2.66(m, 1H), 2.38~2.34(m, 1H), 2.06~1.99(m, 2H), 1.92~1.89(m, 2H), 1.21(d,  $J=6.8$ Hz, 3H)。

[0425] 实例3

[0426] 2-(1-苄基-4-甲基-吡咯烷-3-基)-7-吡啶-3-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

[0427]



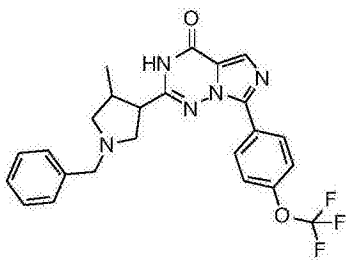
[0428] 用于制备这一化合物的程序类似于化合物7的程序。

[0429] 60%收率。LC-MS: $m/z=387.1[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD-d_4$ ): $\delta$ 9.37(br. s, 1H), 8.60(d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 8.51(m, 1H), 7.97(br. s, 1H), 7.89(m, 1H), 7.81(s, 1H), 7.50~7.47(m, 1H), 7.30~7.14(m, 4H), 3.74~3.65(m, 2H), 3.12~3.09(m, 1H), 3.01~2.92(m, 2H), 2.85~2.81(m, 1H), 2.63~2.60(m, 1H), 2.26~2.23(m, 1H), 1.11(d,  $J=6.4$ Hz, 3H)。

[0430] 2-(1-苄基-4-甲基吡咯烷-3-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮



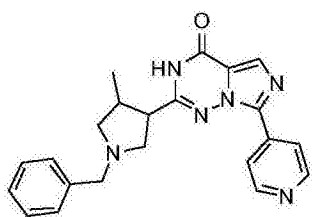
[0431]



[0432] 47%收率。LC-MS: $m/z$  470.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8.49 (d,  $J=9.2$ Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.54~7.52 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H), 7.34~7.28 (m, 3H), 7.25~7.23 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.99~2.87 (m, 3H), 2.85~2.82 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.13 (d,  $J=6.8$ Hz, 3H)。

[0433] 2-(1-苄基-4-甲基-吡咯烷-3-基)-7-吡啶-4-基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

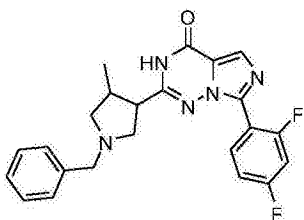
[0434]



[0435] 20%收率。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 8.72 (d,  $J=7.2$ Hz, 2H), 8.29 (d,  $J=3.6$ Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.39~7.31 (m, 5H), 3.87 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.49~3.43 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.27 (d,  $J=7.2$ Hz, 3H)。

[0436] 2-(1-苄基-4-甲基吡咯烷-3-基)-7-(2,4-二氟苯基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮

[0437]



[0438] 31%收率。LC-MS: $m/z$  422  $[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.99 (s, 1H), 7.78~7.72 (m, 1H), 7.40~7.28 (m, 5H), 7.03~6.93 (m, 2H), 3.82 (d,  $J=12.4$ Hz, 1H), 3.57 (d,  $J=12.4$ Hz, 1H), 3.39 (t,  $J=8.4$ Hz, 1H), 2.99 (d,  $J=10.0$ Hz, 1H), 2.72~2.70 (m, 1H), 2.52~2.40 (m, 2H), 1.92 (dd,  $J=8.0, 9.2$ Hz, 1H), 1.17 (d,  $J=6.8$ Hz, 3H)。

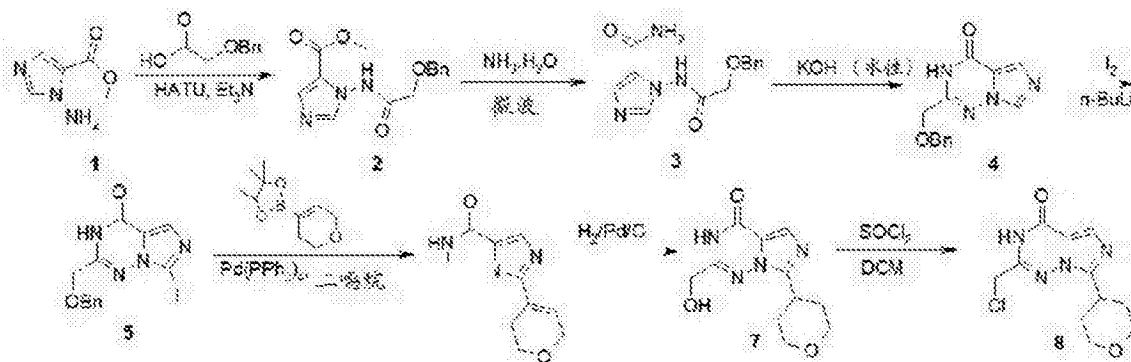
[0439] 部分II (氮杂环丁烷系列)

[0440] 中间体的制备

[0441] 2-氯甲基-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

[0442] 方案6

[0443]



[0444] 3-(2-苄氧基-乙酰氨基)-3H-咪唑-4-甲酸甲酯 (2)

[0445] 向在冰水浴上的在DMF (50mL) 中的化合物1 (5.0g, 35.4mmol)、苄氧基-乙酸 (6.5g, 39.0mmol) 以及DIEA (19ml, 106.3mmol) 的溶液中添加HATU (20.2g, 53.1mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌过夜。除去溶剂后, 将该残余物通过硅胶柱层析纯化 (用PE/EtOAc = 10:1 至2:1洗脱), 以给出呈油状物的化合物2 (8.7g, 85%收率)。LC-MS:m/z 290.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0446] 3-(2-苄氧基-乙酰氨基)-3H-咪唑-4-甲酰胺 (3)

[0447] 将化合物2 (8.7g, 30.1mmol) 和氢氧化铵 (15ml) 合并在一个密封试管中并且在微波辐射下加热至70℃持续2小时。将该混合物在真空中浓缩, 以给出呈白色固体的化合物3 (7.3g, 88%收率)。LC-MS:m/z 275.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0448] 2-苄氧基甲基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 (4)

[0449] 在室温下, 向在EtOH (60mL) 中的化合物3 (7.3g, 26.6mmol) 的溶液中滴加在水 (50mL) 中的KOH (4.4g, 78.5mmol) 的溶液。将生成的溶液加热至110℃持续3小时。除去有机溶剂后, 将该混合物倾倒入冰水中并且用1M HCl水溶液将pH调节至7.0。将该悬浮液过滤并且将滤液干燥, 以给出呈白色固体的化合物4 (4.9g, 71%收率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ12.05 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.39~7.29 (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 4.36 (s, 2H)。LC-MS:m/z 257.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0450] 2-苄氧基甲基-7-碘-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 (5)

[0451] 在-78℃下, 向在THF (120mL) 中化合物4 (4.9g, 19.1mmol) 的溶液中滴加n-BuLi (23mL) 并且将生成的反应混合物在低于-70℃下搅拌一小时, 随后在相同温度下滴加在THF (60mL) 中的碘 (19.4g, 76.3mmol)。允许将该反应缓慢地加温至室温。将该反应用饱和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液 (60mL) 淬灭, 并且然后将其用EtOAc (60mL × 3) 萃取。将有机相合并并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。将固体过滤并且将滤液在真空中浓缩, 以给出粗产物, 将其通过硅胶柱层析纯化 (用PE/EtOAc = 10:1 至2:1洗脱), 以给出呈白色固体的化合物5 (4.1g, 56%收率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ12.16 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.42~7.29 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 4.40 (s, 2H)。LC-MS:m/z 383.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0452] 2-苄氧基甲基-7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 (6)

[0453] 在室温下, 向在二噁烷 (12mL) 中的化合物5 (1.0g, 2.61mmol) 的溶液中滴加在水 (3mL) 中的Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.5g, 7.66mmol) 的溶液, 随后添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (300mg, 0.26mmol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡喃 (636mg, 3.0mmol)。通过用N<sub>2</sub>吹

扫15min将该反应混合物脱气。然后,将该混合物在微波辐射下加热至125℃持续40min。除去溶剂后,将该残余物通过硅胶柱层析纯化(用PE/EtOAc=10:1至1:5洗脱),以给出呈白色固体的化合物6(680mg,76%收率)。LC-MS:m/z 339.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0454] 2-羟甲基-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(7)

[0455] 向在MeOH(30mL)中的化合物6(650mg,1.14mmol)的溶液中添加Pd(OH)<sub>2</sub>/C(120mg)。将该反应混合物在50psi的氢下、在70℃下进行搅拌,直到LC-MS显示起始材料几乎被耗尽。将该悬浮液通过硅藻土(celite)过滤并且用MeOH(20mL×2)洗涤并且将滤液在真空中浓缩,以给出呈白色固体的化合物7(410mg,85%收率)。LC-MS:m/z 251.3[M+H]<sup>+</sup>。

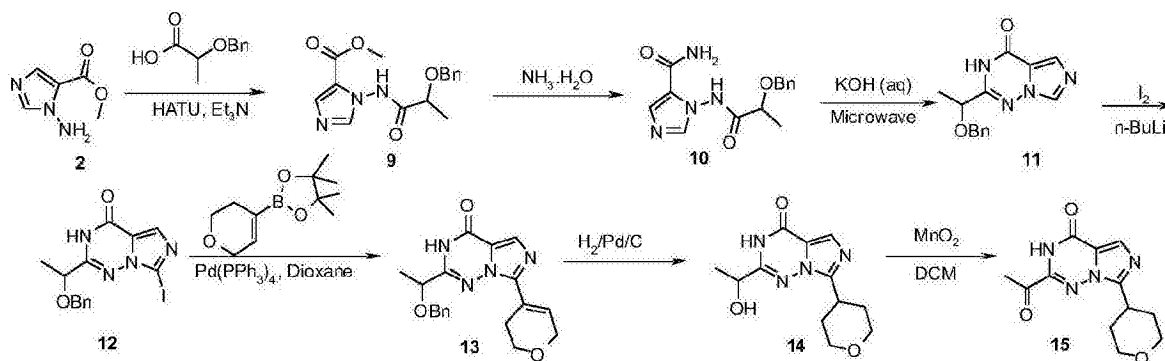
[0456] 2-氯甲基-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(8)

[0457] 向在冰水浴中的在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)中的化合物7(400mg,1.6mmol)的溶液中滴加SOCl<sub>2</sub>(10mL)。然后,将生成的混合物在环境温度下搅拌过夜。将该反应混合物在真空中浓缩,以给出呈白色固体的化合物8(370mg,86%收率)。LC-MS:m/z 269.1[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ12.50(s,1H),8.02(s,1H),4.57(s,2H),3.95(m,2H),3.48(m,3H),1.88(m,4H)。

[0458] 2-乙酰基-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

[0459] 方案7

[0460]



[0461] 3-(2-苄氧基-丙酰氨基)-3H-咪唑-4-甲酸甲酯(9)

[0462] 向在冰水浴中的DMF(1mL)和THF(50mL)的混合物中的化合物2(4.2g,29.7mmol)、2-苄氧基-丙酸(5.5g,29.7mmol)和DIEA(10mL)的溶液中添加HATU(13.5g,35.7mmol)。然后,将生成的混合物在环境温度下搅拌过夜。添加水(100mL)。将该混合物用乙酸乙酯(300mL×2)萃取。将合并的有机相浓缩,以给出一种粗残余物,将其通过硅胶柱层析纯化(用PE/EtOAc=1:1至1:3洗脱),以给出呈棕色油状物的化合物9(8.2g,91%收率)。LC-MS:m/z 304[M+H]<sup>+</sup>。

[0463] 3-(2-苄氧基-丙酰氨基)-3H-咪唑-4-甲酸酰胺(10)

[0464] 将化合物9(8.2g,27mmol)和氢氧化铵(100mL)混合并且加热至60℃持续两小时。将该反应混合物在真空中浓缩,以给出呈白色固体的化合物10(7.8g,100%收率)。LC-MS:m/z 289[M+H]<sup>+</sup>。

[0465] 2-(1-苄氧基-乙基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(11)

[0466] 向在EtOH(10mL)中的化合物10(1.5g,5.2mmol)的溶液中添加在H<sub>2</sub>O(4mL)中的KOH(870mg,15.6mmol)的溶液。然后,将生成的混合物在100℃下、在微波加热下加热一小时。除

去溶剂后,将该混合物倾倒入冰水中并且用1M HCl水溶液将pH调节至7。将该悬浮液过滤并且将固体干燥,以给出呈白色固体的化合物11(1.06g,75%收率)。LC-MS:m/z 271[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 8.70(br.s,1H),8.10(s,1H),7.92(s,1H),7.39~7.32(m,5H),4.60(m,2H),4.46(q,J=6.4Hz,1H),1.57(d,J=6.4Hz,3H)。

[0467] 2-(1-苄氧基-乙基)-7-碘-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(12)

[0468] 在-78℃下,经30分钟,向在THF(100mL)中的化合物11(1.2g,4.4mmol)的溶液中滴加*n*-BuLi(2.5M,3.5mL)并且将生成的反应混合物在低于-70℃下再搅拌一小时。然后,滴加在THF(20mL)中的碘(2.2g,8.8mmol)溶液并且允许深棕色混合物经一小时缓慢地加热至室温。将该反应用饱和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液(60mL)淬灭,并且然后将该混合物用EtOAc(200mL×2)萃取。将有机层合并并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩,以给出粗产物,将其通过硅胶柱层析纯化(用PE/EtOAc=10:1至2:1洗脱),以给出呈黄色固体的化合物12(450mg,25%收率)。LC-MS:m/z 397[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 8.82(br.s,1H),7.94(s,1H),7.36~7.32(m,5H),4.65~4.55(m,3H),1.60(d,J=6.4Hz,3H)。

[0469] 2-(1-苄氧基-乙基)-7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(13)

[0470] 向在二噁烷(2mL)中的化合物12(300mg,0.75mmol)的溶液中滴加在H<sub>2</sub>O(0.5mL)中的Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(492mg,1.51mmol)的溶液,随后添加4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡喃(318mg,1.5mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(86mg,0.075mmol)。通过用N<sub>2</sub>吹扫15min将该反应混合物脱气。然后,将该反应在微波加热下加热至125℃持续40min。除去溶剂后,将该残余物通过硅胶柱层析纯化(用PE/EtOAc=10:1至1:5洗脱),以给出呈白色固体的化合物13(200mg,75%收率)。LC-MS:m/z 353[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 8.82(br.s,1H),7.91(s,1H),7.37~7.32(m,5H),7.19(br.s,1H),4.61(m,2H),4.49(q,J=6.8Hz,1H),4.40(m,2H),3.95(t,J=5.2Hz,2H),2.78(m,2H),1.58(d,J=6.4Hz,3H)。

[0471] 2-(1-羟基-乙基)-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(14)

[0472] 向在MeOH(30mL)中的化合物13(900mg,2.55mmol)的溶液中添加Pd(OH)<sub>2</sub>/C(120mg)。将该混合物在75℃下、在H<sub>2</sub>(50psi)下搅拌过夜。将该悬浮液通过硅藻土(Celite)过滤,用MeOH(20mL×2)洗涤。将合并的有机相在真空中浓缩,以给出呈白色固体的化合物14(540mg,80%收率)。LC-MS:m/z 265[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 9.07(br.s,1H),7.85(s,1H),4.84(q,J=6.4Hz,1H),4.11(m,2H),3.59(m,2H),3.44~3.39(m,1H),2.14~2.06(m,3H),1.92~1.88(m,2H),1.64(d,J=6.4Hz,3H)。

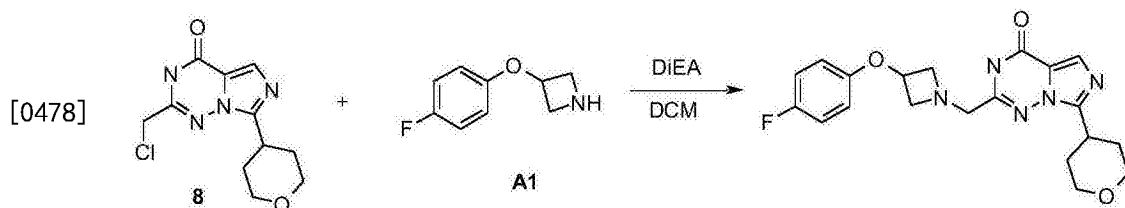
[0473] 2-乙酰基-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(15)

[0474] 向在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)中的化合物14(400mg,1.6mmol)的溶液中添加MnO<sub>2</sub>(520mg,6mmol)。将该混合物在50℃下加热过夜。将该反应混合物过滤并用乙酸乙酯洗涤。将滤液在真空中浓缩,以给出呈白色固体的化合物15(370mg,86%收率)。LC-MS:m/z 263[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 8.99(br.s,1H),7.93(s,1H),4.16~4.12(m,2H),3.67~3.59(m,2H),3.54~3.48(m,1H),2.72(s,3H),2.19~2.11(m,2H),2.00~1.96(m,2H)。

[0475] 目标化合物的制备:

[0476] 实例4

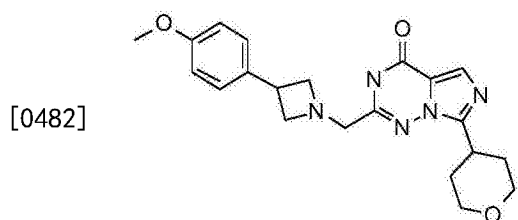
[0477] 2-[3-(4-氟-苯氧基)-氮杂环丁-1-基甲基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



[0479] 向在CH<sub>3</sub>CN(40mL)中的化合物15(40mg,0.15mmol)和化合物A1(50mg,0.30mmol)的溶液中添加DiEA(0.5mL,3.0mmol)。将生成的溶液加热至70℃持续2h。通过用TLC进行监测发现该反应完成。将该反应在真空中浓缩。将该残余物通过硅胶柱层析纯化(用EtOAc/MeOH 100:1至30:1洗脱),以给出呈白色固体的所希望的产物(25mg,42%收率)。LC-MS:m/z 400.1[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>):δ8.44(br.s,1H),7.65(s,1H),6.93(m,2H),6.73(m,2H),3.98~3.95(m,2H),3.90~3.86(m,2H),3.59(s,2H),3.54~3.46(m,3H),3.32(m,2H),1.95~1.81(m,5H)。

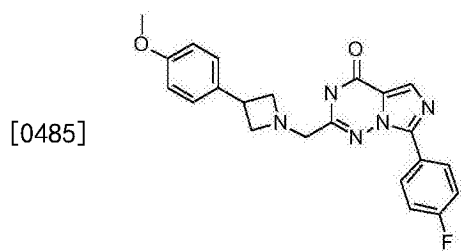
[0480] 以类似方式制备以下化合物:

[0481] 2-[3-(4-甲氧基-苯基)-氮杂环丁-1-基甲基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



[0483] 31%收率。LC-MS:m/z 396.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.84(s,1H),7.23~7.21(d,J=8.4Hz,2H),6.90~6.88(d,J=8.4Hz,2H),4.11~4.08(m,2H),3.88~3.86(m,2H),3.84(s,3H),3.81~3.72(m,1H),3.62(s,2H),3.59~3.56(m,2H),3.45~3.41(m,1H),3.38~3.35(m,2H),2.11~2.04(m,2H),1.89~1.82(m,2H)。

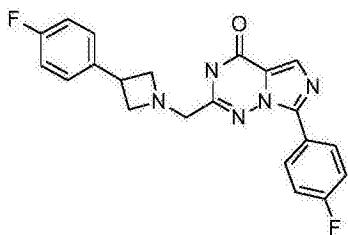
[0484] 7-(4-氟-苯基)-2-[3-(4-甲氧基-苯基)-氮杂环丁-1-基甲基]-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



[0486] 20%收率。LC-MS:m/z 406.1[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>):δ8.38~8.34(m,2H),7.91(s,1H),7.32~7.29(m,4H),6.92~6.90(d,J=8.8Hz,2H),3.97~3.94(m,2H),3.82(s,3H),3.80~3.77(m,1H),3.75(s,2H),3.51~3.47(m,2H)。

[0487] 7-(4-氟-苯基)-2-[3-(4-氟-苯基)-氮杂环丁-1-基甲基]-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

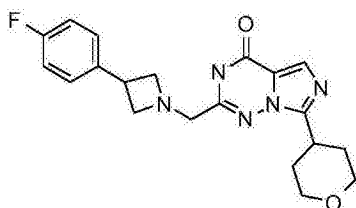
[0488]



[0489] 14%收率。LC-MS:m/z 394.1 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): δ8.19~8.16 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.46~7.42 (m, 2H), 7.33~7.29 (m, 2H), 7.17~7.13 (m, 2H), 4.73~4.65 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.50~4.45 (m, 2H), 4.36~4.29 (m, 1H)。

[0490] 2-[3-(4-氟-苯基)-氮杂环丁-1-基甲基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

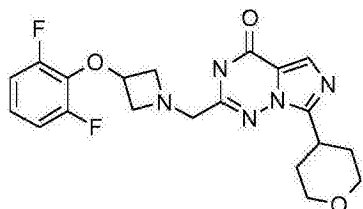
[0491]



[0492] 18mg, 20%收率。LC-MS:m/z 384.1 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): δ7.62 (s, 1H), 7.30~7.26 (m, 2H), 6.97~6.93 (m, 2H), 3.96~3.93 (m, 2H), 3.83~3.79 (m, 2H), 3.71~3.67 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.53~3.45 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.33~3.30 (m, 2H), 1.93~1.87 (m, 2H), 1.82~1.78 (m, 2H)。

[0493] 2-[3-(2,6-二氟-苯氧基)-氮杂环丁-1-基甲基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

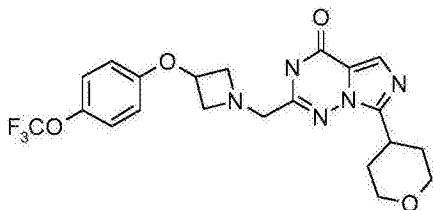
[0494]



[0495] 36%收率。LC-MS:m/z 418.1 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ12.20 (br. s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.23~7.19 (m, 3H), 5.08 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.52~4.48 (m, 2H), 3.97 (d, J=10.7Hz, 2H), 3.52~3.40 (m, 3H), 1.85 (m, 4H)。

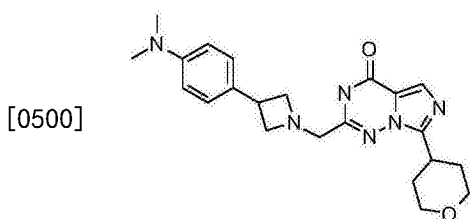
[0496] 7-(四氢-吡喃-4-基)-2-[3-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-氮杂环丁-1-基甲基]-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

[0497]



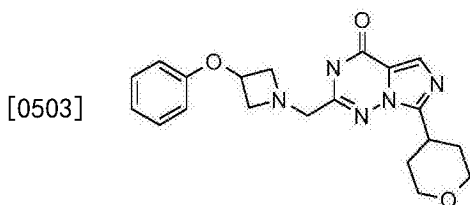
[0498] 35%收率。LC-MS:m/z 466.1 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.84 (s, 1H), 7.16~7.14 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.77~6.74 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.84~4.81 (m, 1H), 4.11~4.07 (m, 2H), 3.97~3.93 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.61~3.55 (m, 2H), 3.44~3.38 (m, 3H), 2.11~2.04 (m, 2H), 1.91~1.87 (m, 2H)。

[0499] 2-[3-(4-二甲基氨基-苯基)-氮杂环丁-1-基甲基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



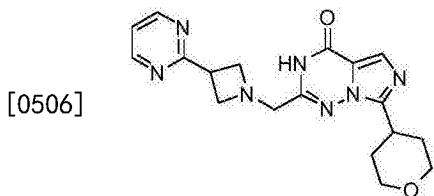
[0501] 26%收率。LC-MS:m/z 409.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.84 (s, 1H), 7.19~7.17 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.74~6.72 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.11~4.08 (m, 2H), 3.86~3.82 (m, 2H), 3.72~3.68 (m, 1H), 3.62~3.56 (m, 4H), 3.42~3.37 (m, 1H), 3.35~3.33 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.11~2.05 (m, 2H), 1.92~1.89 (m, 2H)。

[0502] 2-(3-苯氧基-氮杂环丁-1-基甲基)-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



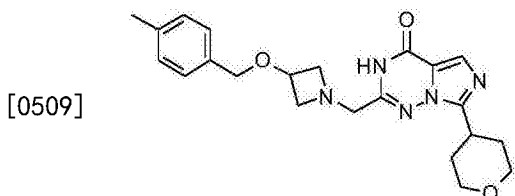
[0504] 32%收率。LC-MS:m/z 382.1[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ11.73 (br. s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 4.83 (m, 1H), 3.93~3.84 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 1.85 (m, 4H)。

[0505] 2-(3-嘧啶-2-基-氮杂环丁-1-基甲基)-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



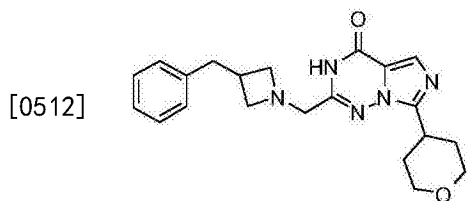
[0507] 12%收率。LC-MS:m/z=368.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>6</sub>): δ8.76~8.75 (m, 2H), 7.65~7.63 (m, 1H), 7.37~7.35 (m, 1H), 3.98~3.80 (m, 5H), 3.58~3.38 (m, 7H), 1.87~1.81 (m, 4H)。

[0508] 2-[3-(4-甲基-苄氧基)-氮杂环丁-1-基甲基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



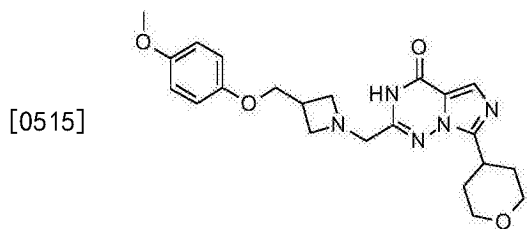
[0510] 9%收率。LC-MS:m/z=410.2[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): δ7.93 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.1Hz, 2H), 4.57~4.60 (m, 7H), 4.23~4.26 (m, 2H), 4.05~4.10 (m, 2H), 3.58~3.66 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.92~2.00 (m, 4H)。

[0511] 2-[3-(苄基-氮杂环丁-1-基甲基)-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



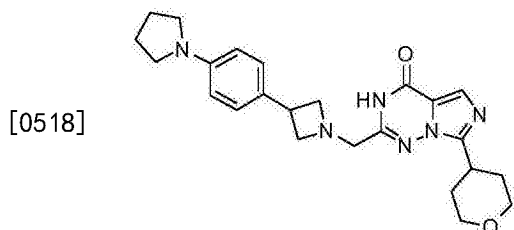
[0513] 23%收率。LC-MS: $m/z=380.2[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.82 (s, 1H), 7.31~7.27 (m, 2H), 7.23~7.21 (m, 1H), 7.14~7.12 (m, 2H), 4.10~4.07 (m, 2H), 3.61~3.50 (m, 6H), 3.43~3.37 (m, 1H), 3.12~3.09 (m, 2H), 2.91~2.89 (m, 2H), 2.84~2.83 (m, 1H), 2.11~2.083 (m, 2H), 1.91~1.87 (m, 2H)。

[0514] 2-[3-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-氮杂环丁-1-基甲基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



[0516] 15%收率。LC-MS: $m/z=426.2[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD-d_4$ ):  $\delta$ 7.84 (s, 1H), 7.04 (d,  $J=12.0$ Hz, 2H), 6.92 (d,  $J=12.0$ Hz, 2H), 4.62 (m, 4H), 4.46 (m, 2H), 4.13~4.15 (m, 2H), 4.02~4.07 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.54~3.60 (m, 3H), 3.37 (m, 1H), 1.89~2.06 (m, 4H)。

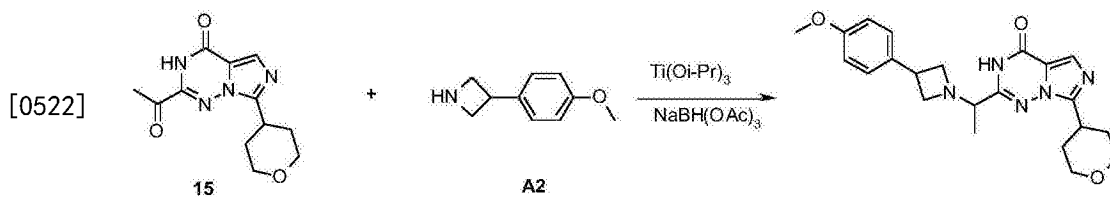
[0517] 2-[3-(4-吡咯烷-1-基-苄基)-氮杂环丁-1-基甲基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



[0519] 23%收率。LC-MS: $m/z=435.2[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.84 (s, 1H), 7.16 (d,  $J=8.8$ Hz, 2H), 6.55 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 4.11~4.08 (m, 2H), 3.86~3.84 (m, 2H), 3.71~3.67 (m, 1H), 3.62~3.56 (m, 4H), 3.45~3.39 (m, 1H), 3.36~3.33 (m, 2H), 3.29~3.26 (m, 4H), 2.17~2.10 (m, 2H), 2.08~1.99 (m, 4H), 1.92~1.89 (m, 2H)。

[0520] 实例5

[0521] 2-[1-[3-(4-甲氧基-苄基)-氮杂环丁-1-基]-乙基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

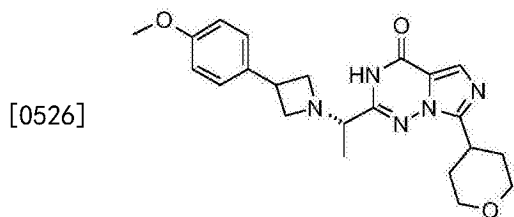




[0523] 向在THF (50mL) 中的化合物15 (57mg, 0.21mmol) 和化合物A2 (43mg, 0.21mmol) 的溶液中添加Ti(Oi-Pr)<sub>3</sub> (1mL)。然后, 将该混合物在环境温度下搅拌过夜。然后添加NaBH(OAc)<sub>3</sub> (200mg, 0.95mmol) 并且将该反应在室温下搅拌过夜。将该反应混合物倾倒入10mL的水中并且用NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液将该溶液的pH调节至7。将该反应混合物用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并滤掉固体。将滤液在真空中浓缩, 以给出粗残余物, 使其经受Prep-HPLC, 以给出呈白色固体的所希望的化合物(7mg, 7.8%收率)。LC-MS: m/z 410.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): δ7.63 (s, 1H), 7.18 (dd, J=2.0, 7.2Hz, 2H), 6.80 (dd, J=2.0, 7.2Hz, 2H), 3.98~3.95 (m, 2H), 3.83~3.73 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.67~3.63 (m, 1H), 3.56~3.47 (m, 1H), 3.32~3.22 (m, 2H), 1.96~1.80 (m, 4H), 1.31 (d, J=6.4Hz, 3H)。

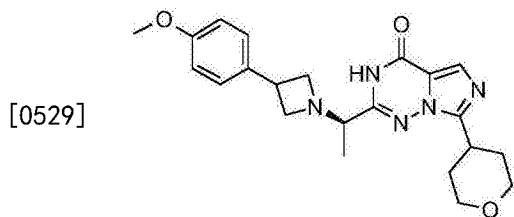
[0524] 使2-{1-[3-(4-甲氧基-苯基)-氮杂环丁-1-基]-乙基}-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮的外消旋混合物进行制备型手性HPLC (柱=chiralpak IA; 流动相=正己烷/EtOH 70/30; 流速=12mL/min; UV:230nm; 30mg/inj in) 并且给出两种对映异构体:

[0525] 2-{1-[3-(4-甲氧基-苯基)-氮杂环丁-1-基]-乙基}-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



[0527] 40%收率。手性分析型HPLC (柱=chiralpak IA; 流动相=正己烷/EtOH 70/30; 流速=1.0mL/min): T<sub>R</sub>=9.98。LC-MS (ESI) m/z=410.2 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.88 (dd, J=1.6Hz, J=6.4Hz, 2H), 4.12~4.08 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77~3.68 (m, 3H), 3.63~3.57 (m, 2H), 3.46~3.40 (m, 2H), 3.31~3.28 (m, 1H), 3.23~3.20 (m, 1H), 2.11~2.07 (m, 2H), 1.93~1.89 (m, 2H), 1.33 (d, J=6.4Hz, 3H)。

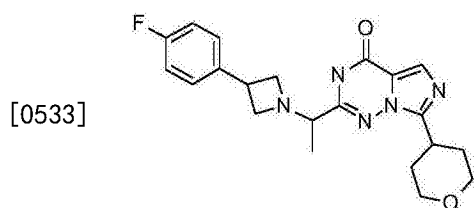
[0528] 2-{1-[3-(4-甲氧基-苯基)-氮杂环丁-1-基]-乙基}-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



[0530] 40%收率。手性分析型HPLC (柱=chiralpak IA; 流动相=正己烷/EtOH 70/30; 流速=1.0mL/min): T<sub>R</sub>=14.7。LC-MS (ESI) m/z=410.2 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.12~4.08 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77~3.74 (m, 1H), 3.72~3.68 (m, 2H), 3.62~3.57 (m, 2H), 3.46~3.40 (m, 2H), 3.31~3.28 (m, 1H), 3.23~3.20 (m, 1H), 2.11~2.07 (m, 2H), 1.93~1.90 (m, 2H), 1.32 (d, J=6.8Hz, 3H)。

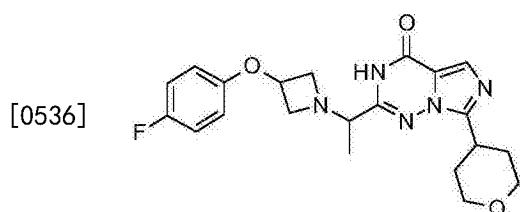
[0531] 以类似方式制备以下化合物:

[0532] 2-{1-[3-(4-氟-苯基)-氮杂环丁-1-基]-乙基}-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



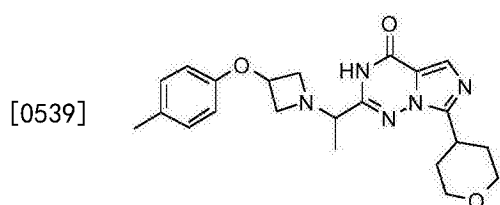
[0534] 15%收率。LC-MS: $m/z$  398.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>):  $\delta$ 7.85 (s, 1H), 7.26~7.23 (m, 2H), 7.05~7.01 (m, 2H), 4.12~4.09 (m, 2H), 3.80~3.72 (m, 3H), 3.63~3.57 (m, 2H), 3.47~3.40 (m, 2H), 3.33~3.29 (m, 1H), 3.25~3.22 (m, 1H), 2.12~2.06 (m, 2H), 1.93~1.90 (m, 2H), 1.31 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[0535] 2-{1-[3-(4-氟-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-乙基}-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



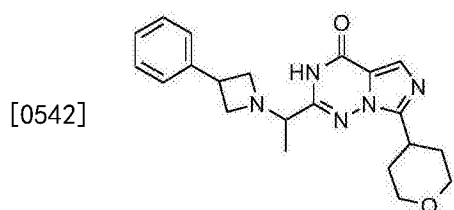
[0537] 10%收率。LC-MS: (ESI)  $m/z$  = 414.1[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ 7.83 (s, 1H), 6.99~6.94 (m, 2H), 6.71~6.69 (m, 2H), 4.77~4.74 (m, 1H), 4.10~4.08 (m, 2H), 3.86~3.77 (m, 2H), 3.61~3.56 (m, 2H), 3.49~3.46 (m, 1H), 3.42~3.33 (m, 2H), 3.25~3.21 (m, 1H), 2.11~2.04 (m, 2H), 1.92~1.88 (m, 2H), 1.34 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[0538] 7-(四氢-吡喃-4-基)-2-[1-(3-对-甲苯氧基-氮杂环丁-1-基)-乙基]-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



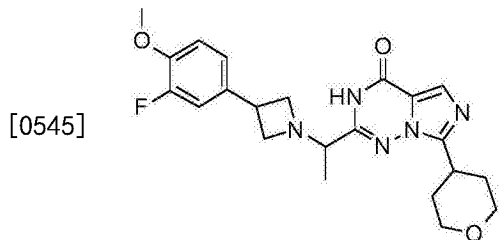
[0540] 35%收率。LC-MS: $m/z$  = 410[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ 7.84 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.80~4.76 (m, 1H), 4.12~4.07 (m, 2H), 3.87~3.77 (m, 2H), 3.63~3.55 (m, 2H), 3.49~3.32 (m, 3H), 3.24~3.20 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.11~2.06 (m, 2H), 1.93~1.88 (m, 2H), 1.33 (d, J=6.9Hz, 3H)。

[0541] 2-[1-(3-苯基-氮杂环丁-1-基)-乙基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



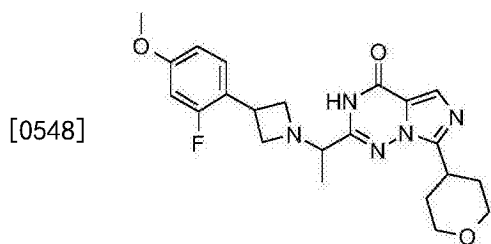
[0543] 62%收率。LC-MS: $m/z=380.1[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.84 (s, 1H), 7.37~7.33 (m, 2H), 7.29~7.24 (m, 3H), 4.11~4.09 (m, 2H), 3.80~3.73 (m, 3H), 3.63~3.57 (m, 2H), 3.47~3.40 (m, 2H), 3.37~3.34 (m, 1H), 3.30~3.25 (m, 1H), 2.16~2.05 (m, 2H), 1.93~1.90 (m, 2H), 1.33 (d,  $J=6.8Hz$ , 3H)。

[0544] 2-{1-[3-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-氮杂环丁-1-基]-乙基}-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



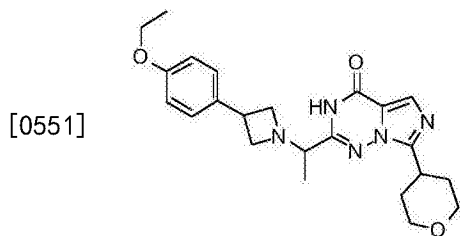
[0546] 25%收率。LC-MS: $m/z=428.2[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.84 (s, 1H), 7.04~6.90 (m, 3H), 4.11~4.09 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.76~3.57 (m, 5H), 3.46~3.40 (m, 2H), 3.29~3.26 (m, 1H), 3.22~3.19 (m, 1H), 2.11~2.04 (m, 2H), 1.93~1.90 (m, 2H), 1.33 (d,  $J=6.8Hz$ , 3H)。

[0547] 2-{1-[3-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-氮杂环丁-1-基]-乙基}-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



[0549] 36%收率。LC-MS: $m/z=428.2[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.84 (s, 1H), 7.16 (dd,  $J=8.8Hz$ ,  $J=8.8Hz$ , 1H), 6.68 (dd,  $J=2.4Hz$ ,  $J=6.8Hz$ , 1H), 6.59 (dd,  $J=2.4Hz$ ,  $J=12.0Hz$ , 1H), 4.11~4.08 (m, 2H), 3.88~3.81 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75~3.72 (m, 1H), 3.62~3.57 (m, 2H), 3.46~3.39 (m, 2H), 3.36~3.33 (m, 1H), 3.27~3.23 (m, 1H), 2.14~2.04 (m, 2H), 1.93~1.90 (m, 2H), 1.32 (d,  $J=6.4Hz$ , 3H)。

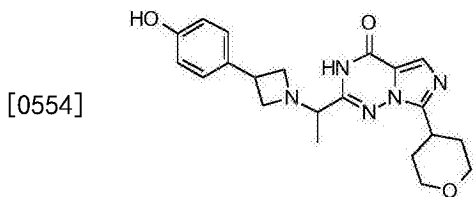
[0550] 2-{1-[3-(4-乙氧基-苯基)-氮杂环丁-1-基]-乙基}-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



[0552] 18%收率。LC-MS: $m/z=424.2[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.84 (s, 1H), 7.19 (d,  $J=8.8Hz$ , 2H), 6.87 (d,  $J=8.4Hz$ , 2H), 4.11~4.09 (m, 2H), 4.05~4.00 (m, 2H), 3.78~3.66 (m, 3H), 3.63~3.57 (m, 2H), 3.46~3.40 (m, 2H), 3.32~3.29 (m, 1H), 3.24~3.20 (m, 1H), 2.11~2.05 (m, 2H), 1.93~1.90 (m, 2H), 1.41 (t,  $J=6.8Hz$ , 3H), 1.32 (d,  $J=6.4Hz$ ,

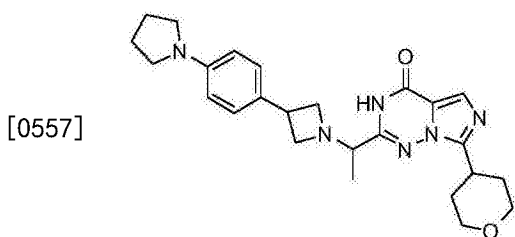
3H)。

[0553] 2-{1-[3-(4-羟基-苯基)-氮杂环丁-1-基]-乙基}-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



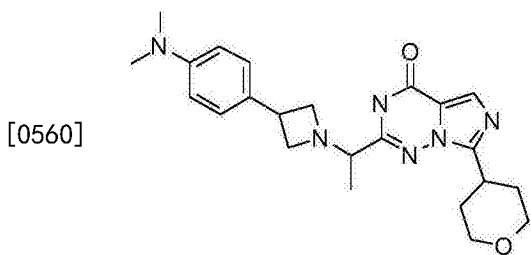
[0555] 10%收率。LC-MS (ESI) : $m/z=396.2[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD-d_4$ ) : $\delta$ 7.91 (s, 1H) , 7.27 (d,  $J=11.2$ Hz, 2H) , 6.84 (d,  $J=11.2$ Hz, 2H) , 4.72~4.65 (m, 3H) , 4.44~4.41 (m, 2H) , 4.22~4.19 (m, 1H) , 4.11~4.06 (m, 2H) , 3.69~3.60 (m, 3H) , 2.05~1.92 (m, 4H) , 1.70 (d,  $J=8.8$ Hz, 3H)。

[0556] 2-{1-[3-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-氮杂环丁-1-基]-乙基}-7-(四氢-吡喃-4-基)-4a,7-二氢-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



[0558] 28%收率。LC-MS: $m/z=449.2[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ) : $\delta$ 7.84 (s, 1H) , 7.15 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H) , 6.54 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H) , 4.11~4.08 (m, 2H) , 3.74~3.57 (m, 5H) , 3.46~3.40 (m, 2H) , 3.27~3.25 (m, 5H) , 3.20~3.17 (m, 1H) , 2.11~2.08 (m, 2H) , 2.05~2.00 (m, 4H) , 1.93~1.90 (m, 2H) , 1.32 (d,  $J=6.8$ Hz, 3H)。

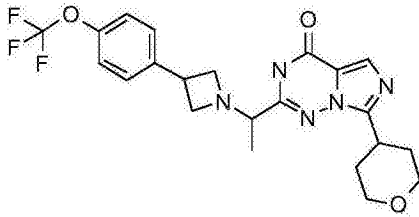
[0559] 2-{1-[3-(4-二甲基氨基-苯基)-氮杂环丁-1-基]-乙基}-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



[0561] 23%收率。LC-MS: $m/z=423.2[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ) : $\delta$ 7.83 (s, 1H) , 7.16 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H) , 6.72 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H) , 4.11~4.08 (m, 2H) , 3.74~3.69 (m, 1H) , 3.68~3.57 (m, 4H) , 3.45~3.40 (m, 2H) , 3.30~3.27 (m, 1H) , 3.21~3.17 (m, 1H) , 2.94 (s, 6H) , 2.11~2.08 (m, 2H) , 1.93~1.90 (m, 2H) , 1.32 (d,  $J=6.8$ Hz, 3H)。

[0562] 7-(四氢-吡喃-4-基)-2-{1-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-氮杂环丁-1-基]-乙基}-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

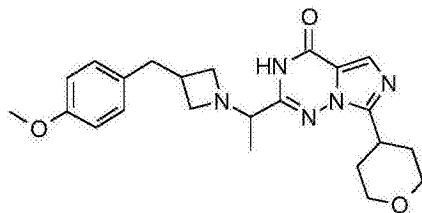
[05663]



[05664] 36%收率。LC-MS: $m/z=464.2[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 8.92 (br. s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.30 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.19 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H), 4.11~4.08 (m, 2H), 3.81~3.72 (m, 3H), 3.62~3.57 (m, 2H), 3.47~3.40 (m, 2H), 3.34~3.31 (m, 1H), 3.29~3.26 (m, 1H), 2.14~2.04 (m, 2H), 1.93~1.89 (m, 2H), 1.29 (d,  $J=8.8$ Hz, 3H)。

[05665] 2-{1-[3-(4-甲氧基-苄基)-氮杂环丁-1-基]-乙基}-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

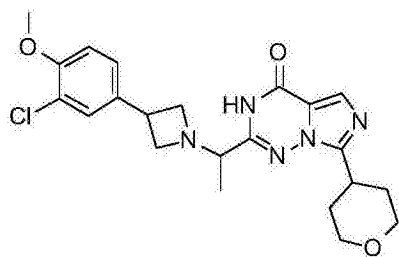
[05666]



[05667] 18%收率。LC-MS: $m/z=424.2[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD-d_4$ ):  $\delta$ 7.59 (s, 1H), 6.98 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 6.72 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 3.97~3.94 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.54~3.43 (m, 6H), 3.10~3.07 (m, 2H), 2.72 (m, 3H), 1.94~1.88 (m, 2H), 1.85~1.77 (m, 2H), 1.25 (d,  $J=6.8$ Hz, 3H)。

[05668] 2-{1-[3-(3-氯-4-甲氧基-苄基)-氮杂环丁-1-基]-乙基}-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

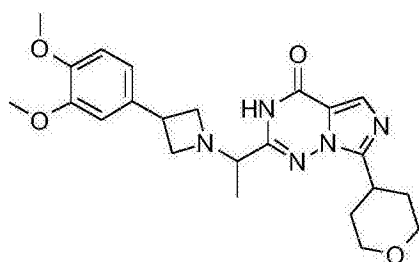
[05669]



[0570] 26%收率。LC-MS: $m/z=444.1[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.84 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.13 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 6.89 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 4.12~4.09 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.76~3.57 (m, 5H), 3.45~3.43 (m, 2H), 3.28 (t,  $J=6.4$ Hz, 1H), 3.21 (t,  $J=6.4$ Hz, 1H), 2.17~2.05 (m, 2H), 1.93~1.90 (m, 2H), 1.33 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H)。

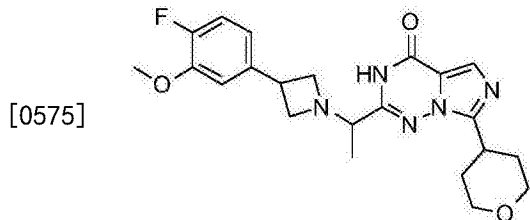
[0571] 2-{1-[3-(3,4-二甲氧基-苄基)-氮杂环丁-1-基]-乙基}-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮

[0572]



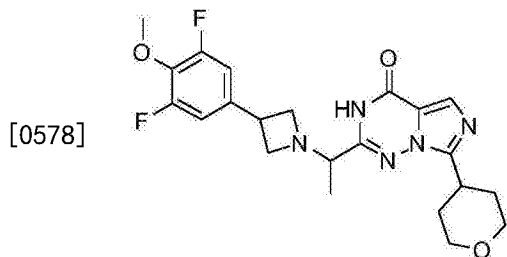
[0573] 18%收率。LC-MS: $m/z=440.2[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.84 (s, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.12~4.09 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.80~3.68 (m, 3H), 3.63~3.57 (m, 2H), 3.49~3.41 (m, 2H), 3.32 (t,  $J=6.4$ Hz, 1H), 3.23 (t,  $J=6.0$ Hz, 1H), 2.13~2.06 (m, 2H), 1.93~1.90 (m, 2H), 1.34 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H)。

[0574] 2-{1-[3-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-氮杂环丁-1-基]-乙基}-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



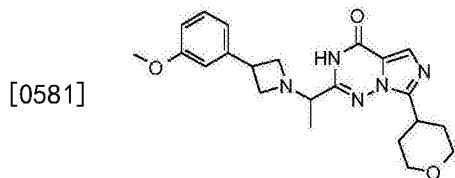
[0576] 15%收率。LC-MS: $m/z=428.2[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.85 (s, 1H), 7.06 (dd,  $J=8.4$ Hz,  $J=10.5$ Hz, 1H), 6.85~6.81 (m, 2H), 4.14~4.09 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.81~3.71 (m, 3H), 3.65~3.57 (m, 2H), 3.47~3.42 (m, 2H), 3.35~3.33 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.14~2.10 (m, 2H), 1.95~1.90 (m, 2H), 1.35 (d,  $J=6.6$ Hz, 3H)。

[0577] 2-{1-[3-(3,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-氮杂环丁-1-基]-乙基}-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



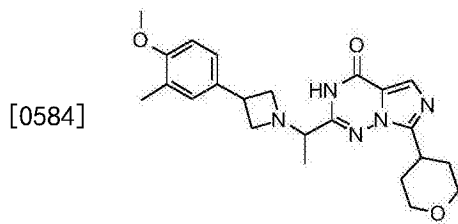
[0579] 15%收率。LC-MS: $m/z=446.2[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.85 (s, 1H), 6.86~6.83 (m, 2H), 4.13~4.09 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77~3.71 (m, 2H), 3.67~3.57 (m, 3H), 3.48~3.41 (m, 2H), 3.29~3.20 (m, 2H), 2.13~2.08 (m, 2H), 1.95~1.90 (m, 2H), 1.34 (d,  $J=8.8$ Hz, 3H)。

[0580] 2-{1-[3-(3-甲氧基-苯基)-氮杂环丁-1-基]-乙基}-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



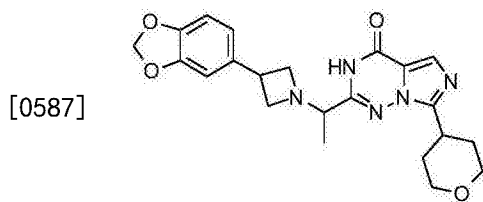
[0582] 5%收率。LC-MS: $m/z=410.2[M+1]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.84 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.86 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 6.82~6.89 (m, 2H), 4.11~4.09 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79~3.70 (m, 2H), 3.63~3.57 (m, 2H), 3.46~3.40 (m, 2H), 3.36~3.34 (m, 1H), 3.33~3.26 (m, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.12~2.05 (m, 2H), 1.93~1.90 (m, 2H), 1.33 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H)。

[0583] 2-{1-[3-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-氮杂环丁-1-基]-乙基}-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



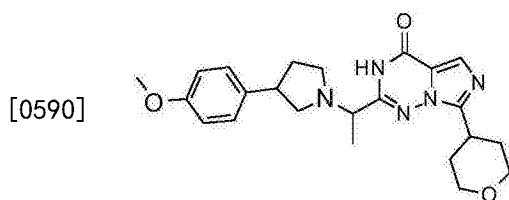
[0585] 21%收率。LC-MS: $m/z=424.2[M+1]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.85 (s, 1H), 7.09~7.06 (m, 2H), 6.80 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.14~4.09 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78~3.67 (m, 3H), 3.66~3.57 (m, 2H), 3.49~3.42 (m, 2H), 3.34~3.29 (m, 1H), 3.24~3.22 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.14~2.08 (m, 2H), 1.96~1.91 (m, 2H), 1.34 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0586] 2-[1-(3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-氮杂环丁-1-基)-乙基]-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



[0588] 10%收率。LC-MS: $m/z=424.2[M+1]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.85 (s, 1H), 6.81~6.70 (m, 3H), 5.97 (s, 2H), 4.14~4.10 (m, 2H), 3.77~3.70 (m, 3H), 3.68~3.58 (m, 2H), 3.49~3.41 (m, 2H), 3.29 (t, J=6.6Hz, 1H), 3.22 (t, J=6.0Hz, 1H), 2.13~2.09 (m, 2H), 1.95~1.91 (m, 2H), 1.34 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0589] 2-{1-[3-(4-甲氧基-苯基)-吡咯烷-1-基]-乙基}-7-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



[0591] 6%收率。LC-MS: $m/z=424.2[M+1]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.84 (s, 1H), 7.17~7.15 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.87~6.84 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 2H), 4.11~4.08 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.62~3.42 (m, 3H), 3.33~3.39 (m, 2H), 3.11~3.04 (m, 1H), 2.90~2.78 (m, 2H), 2.62~2.57 (m, 1H), 2.35~2.31 (m, 1H), 2.11~2.04 (m, 2H), 1.93~1.90 (m, 3H), 1.25 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0592] 体外测试

[0593] PDE9抑制测定

[0594] 例如, PDE9测定可如下进行: 在含有固定量相关PDE酶(足以转化20%-25%环状核苷酸底物)、缓冲液(50mM HEPES 7.6; 10mM MgCl<sub>2</sub>; 0.02%吐温20)、0.1mg/ml BSA、225pCi <sup>3</sup>H标记的环状核苷酸底物、氚标记的cAMP(至最终浓度为5nM)以及变化量的抑制剂的60μL样品中进行该测定。通过添加环状核苷酸底物来起始反应, 并且在经由与15μL 8mg/mL硅酸钶SPA珠粒(Amersham公司)混合来终止之前, 允许反应在室温下进行一小时(hr)。在Wallac 1450Microbeta计数器中对板进行计数之前, 允许珠粒在黑暗中沉降一小时(hr)。所测量的

信号可以被转化为相对于未被抑制的对照 (100%) 的活性并且可以使用EXCEL的Xlfit扩展来计算IC<sub>50</sub>值。

[0595] 在本发明的上下文中,在包含足够转化20%-25%的10nM <sup>3</sup>H-cAMP的PDE9和变化量的抑制剂的60uL测定缓冲液(50mM HEPES pH 7.6;10mMMgCl<sub>2</sub>;0.02%吐温20)中进行该测定。在孵育1小时后,通过添加15uL 8mg/mL的硅酸钇SPA珠粒(Amersham)来终止反应。在Wallac 1450Microbeta计数器中对板计数之前允许珠粒在黑暗中沉降1小时。使用Xlfit (IDBS)通过非线性回归计算IC<sub>50</sub>值。

[0596] 实验的结果显示本发明的测试化合物以低于250nM的IC<sub>50</sub>值抑制PDE9酶。