

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022年10月27日 (27.10.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/222963 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 487/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/087947

(22) 国际申请日: 2022年4月20日 (20.04.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202110432744.0 2021年4月21日 (21.04.2021) CN

(71) 申请人: 长春金赛药业有限责任公司 (CHANGCHUN GENESCENCE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国吉林省长春市高新区越达路1718号, Jilin 130012 (CN)。

(72) 发明人: 宋云龙 (SONG, Yunlong); 中国吉林省长春市高新区越达路1718号, Jilin 130012 (CN)。沈光远 (SHEN, Guangyuan); 中国吉林省长春市高新区越达路1718号, Jilin 130012 (CN)。刘鹏 (LIU, Peng); 中国吉林省长春市高新区越达路1718号, Jilin 130012 (CN)。李曼华 (LI, Manhua); 中国吉林省长春市高新区越达路1718号, Jilin 130012 (CN)。金磊 (JIN, Lei); 中国吉林省长春市高新区越达路1718号, Jilin 130012 (CN)。王国成 (WANG, Guocheng); 中国吉林省长春市高新区越达路1718号, Jilin 130012 (CN)。苗新园 (MIAO, Xinyuan); 中国吉林省长春市高

新区越达路1718号, Jilin 130012 (CN)。黄悦 (HUANG, Yue); 中国吉林省长春市高新区越达路1718号, Jilin 130012 (CN)。

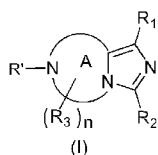
(74) 代理人: 北京知元同创知识产权代理事务所 (普通合伙) (BEIJING ORIGINTELLIGENCE IP LAW FIRM); 中国北京市海淀区上地三街9号嘉华大厦E座1004室谢蓉, Beijing 100085 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(54) Title: IMIDAZOLE-CONTAINING CONDENSED RING DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND APPLICATION THEREOF IN MEDICINE

(54) 发明名称: 含咪唑稠环类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: The present invention relates to a compound represented by formula (I), a stereoisomer, tautomer, isotope marker, nitrogen oxide, solvate, polymorph, pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, a preparation method therefor, and a pharmaceutical composition comprising same. The compound is an NK-3 receptor antagonist, which can be used for preventing and/or treating depression, anxiety disorders, psychosis, schizophrenia, psychiatric disorders, bipolar disorders, cognitive disorders, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, attention deficit hyperactivity disorders, pain, convulsions, obesity, inflammatory diseases, vomiting, preeclampsia, airway-related diseases, reproductive disorders, contraception and sex hormone-dependent diseases, gynecological disease-related diseases, and climacteric syndrome-related diseases.

(57) 摘要: 涉及一种如式(I)所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或前药及其制备方法和药物组合物。所述化合物是NK-3受体拮抗剂, 可以用于预防和/或治疗抑郁症、焦虑症、精神病、精神分裂症、精神病性障碍、双相型障碍、认知障碍、帕金森病、阿尔茨海默氏病、注意力不足多动症、疼痛、惊厥、肥胖、炎性疾病、呕吐、先兆子痫、气道相关疾病、生殖障碍、避孕和性激素依赖性、妇科疾病相关疾病、更年期综合征相关疾病。

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

含咪唑稠环类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

本发明要求享有于 2021 年 4 月 21 日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为 202110432744.0，名称为“含咪唑稠环类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用”的在先申请的优先权。该在先申请的全文通过引用的方式结合于本发明中。

技术领域

本发明属于药物合成领域，具体涉及通式(I)所示的含咪唑稠环类衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物作为治疗剂的用途，以及其作为选择性的 NK-3 受体 (NK-3R) 拮抗剂，用于治疗/或预防一系列广泛的 CNS 和外周疾病的用途。

背景技术

速激肽受体是包括 P 物质 (SP)、神经激肽 A (NKA) 以及神经激肽 B (NKB) 在内的被共同命名为“速激肽”的结构相关肽家族的靶标。速激肽是在中枢神经系统 (CNS) 和外周组织中被合成的，在此它们发挥了多种生物活性。目前已知有三种速激肽受体，它们被命名为神经激肽-1 (NK-1) 受体、神经激肽-2 (NK-2) 受体以及神经激肽-3 (NK-3) 受体。速激肽受体属于视紫红质样七次跨膜 G 蛋白偶联受体。SP 具有最高的亲和力并且被认为是 NK-1 受体的内源性配体，NKA 是 NK-2 受体的内源性配体，NKB 是 NK-3 受体的内源性配体。已经在不同的物种中鉴定出 NK-1 受体、NK-2 受体以及 NK-3 受体。NK-1 受体和 NK-2 受体在多种外周组织中表达并且 NK-1 受体还在 CNS 中表达，而 NK-3 受体主要在 CNS 中表达。

神经激肽受体介导了多种由速激肽刺激的生物效应，包括传递 CNS 和外周中的兴奋性神经元信号 (例如疼痛)、调节平滑肌收缩活动、调节免疫反应和炎症反应、经由扩张外周脉管系统来诱导降压作用以及刺激内分泌腺和外分泌腺分泌。

NK-3 受体由 TACR3 基因编码，参与下丘脑-垂体-性腺轴的调节。TACR3 基因敲除或突变小鼠均表现为生殖器官发育异常，性激素水平低，繁殖能力严重下降。携带 TACR3 基因突变会导致患者的促性腺激素释放异常，从而导致患者出现性幼稚症和不育症，并且有相当一部分的家族性性腺功能减退症是由于 TACR3 基因突变导致。

亲吻素 Kisspeptin/神经激肽 B/强啡肽 (KNDy) 神经元参与促性腺激素释放激素 (GnRH) 信号通路，通过 GnRH 神经元-垂体-性器官通路，促进雌激素的生成，并且这一信号通路受到负反馈机制的调节，从而保持体内激素水平在一定的合理范围内。同时，KNDy 神经元也与温度调节信号通路相关，通过释放 NKB 配体，与中位视前核上的 NK-3 受体结合，通过抑制发抖和血管收缩，促进流汗和血管舒张来调节体温在一定的范围内。绝经期的女性，由于体内雌激素水平下降，从而导致负反馈机制缺失，使得 KNDy 神经元过度激活，大量释放内源性 NKB 配体，与中位视前核上的 NK-3 受体结合，导致出汗、血管舒张，发生潮热的症状。因此，开发针对 KNDy 神经元和中位视前核上的 NK-3 受体的拮抗剂，有望对潮热的症状有积极的治疗作用。

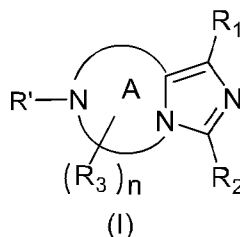
在 CNS 中，NK-3 受体在包括内侧额叶前皮质、海马体、丘脑以及杏仁核在内的区域中表达。此外，NK-3 受体在多巴胺能神经元上表达。已经证实 NK-3 受体的激活调节了多巴胺、乙酰胆碱以及血清素的释放，这提示了 NK-3 受体调节剂治疗多种病症的治疗效用，所述病症包括精神病性障碍、焦虑症、抑郁

症、精神分裂症以及肥胖、疼痛或炎症。

尽管大量有意义的研究已在该领域进行，目前仍需要继续研究开发更加有效的小分子 NK-3R 拮抗剂，本发明提供了一种新型结构的 NK-3R 拮抗剂，并发现具有此类结构的化合物具有良好的活性，能够有效治疗一系列的 CNS 和外周疾病。

发明内容

本发明提供了一种如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或前药，



其中，环 A 为至少含有两个 N 原子的杂环基；n 为 1-5 的整数；

R₁ 选自 H、卤素、-CN、-NO₂、-OR₁₁、-CO-R₁₂、-CS-R₁₂、-COO-R₁₃、-O-CO-R₁₄、-NR₁₅R₁₆、-CONR₁₇R₁₈、-NR₁₉CO-R₂₀、-S(O)_a-R₂₁、-S(O)_aNR₂₂R₂₃、-NR₂₄S(O)_a-R₂₅、-S-R₂₆，或者无取代或任选被一个或多个 R_a 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；

R₂ 选自卤素、-CN、-NO₂、-OR₁₁、-CO-R₁₂、-CS-R₁₂、COO-R₁₃、-O-CO-R₁₄、-NR₁₅R₁₆、-CONR₁₇R₁₈、-NR₁₉CO-R₂₀、-S(O)_a-R₂₁、-S(O)_aNR₂₂R₂₃、-NR₂₄S(O)_a-R₂₅、-S-R₂₆，或者无取代或任选被一个或多个 R_a 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；

R_a 相同或不同，彼此独立地选自 H、D（氘）、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₁₁、-CO-R₁₂、-CS-R₁₂、-COO-R₁₃、-O-CO-R₁₄、-NR₁₅R₁₆、-CONR₁₇R₁₈、-NR₁₉CO-R₂₀、-S(O)_a-R₂₁、-S(O)_aNR₂₂R₂₃、-NR₂₄S(O)_a-R₂₅、-S-R₂₆，或无取代或任选被一个或多个 R_c 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；

R₃ 相同或不同，彼此独立地选自 H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-OCO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆，无取代或任选被一个或多个 R_d 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；

R' 选自 H、-L-Ar、-L-R₁₀；R₁₀ 为烷基、烯基、炔基；

L 不存在或选自 -(CH₂)_m-CO-、-(CH₂)_m-CS-、-(CH₂)_m-SO₂-、-(CH₂)_m-SO-、亚烷基；m 为 0, 1, 2, 3；

Ar 为芳基、杂芳基、环烷基或杂环基，所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地可以被一个或多个 R₄ 取代；或者，任意两个相邻或不相邻的 R₄ 连接形成未取代或任选被一个或多个 R_b 取代的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

R₄ 相同或不同，彼此独立地选自 H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₁₁、-CO-R₁₂、-CS-R₁₂、-COO-R₁₃、-O-CO-R₁₄、-NR₁₅R₁₆、-CONR₁₇R₁₈、-NR₁₉CO-R₂₀、-S(O)_a-R₂₁、-S(O)_aNR₂₂R₂₃、-NR₂₄S(O)_a-R₂₅、-S-R₂₆，或者无取代或任选被一个或多个 R_b 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；

R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆ 相同或不同，彼此独立地选自 H、氧代、硫代、卤素、-OH、无取代或任选被一个或多个 R_b 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；R₁₅ 和 R₁₆、R₁₇ 和 R₁₈、R₁₉ 和 R₂₀、R₂₂ 和 R₂₃ 可以成环，形成至少含有一个 N 原子的杂环基或杂芳基（如含有一个 N 原子且任选再含有 1-3 个 N、O、S 的杂环基或

杂芳基)；所述杂环基或杂芳基可以任选被一个或多个 R_b 取代，并且相邻或不相邻的 R_b 可以连接成环形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个 R_d 所取代；

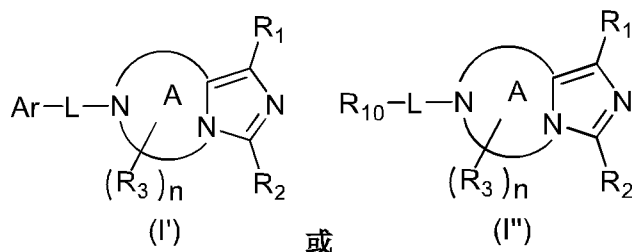
R_b 、 R_c 相同或不同，彼此独立地选自 H、D (氘)、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-O-CO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆，或无取代或任选被一个或多个 R_d 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；

R_d 相同或不同，彼此独立的选自 H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-O-CO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；

a 为 1 或 2；

R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 相同或不同，彼此独立地选自 H、卤素、-OH、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基。

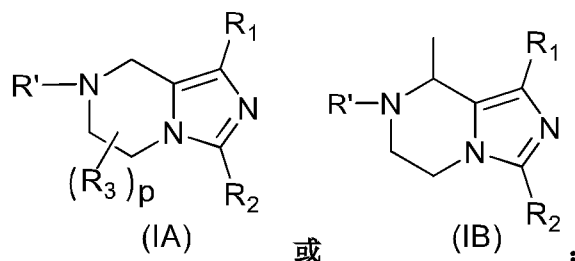
在本发明的一个实施方案中，式 (I) 所示的化合物为如下式 (I')、式 (I'') 所示的化合物：



环 A、Ar、L、 R_{10} 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、n 具有上文所述的定义。

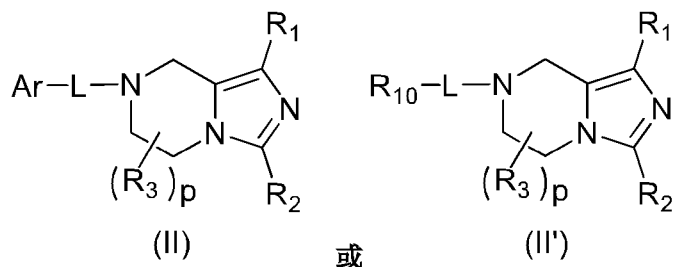
在本发明的一个实施方案中，L 选自 -(CH₂)_m-CO-、-(CH₂)_m-CS-、-(CH₂)_m-SO₂- 或 C₁₋₄ 的亚烷基。

在本发明的一个实施方案中，式 (I) 所示的化合物为如下式 (IA) 或式 (IB) 所示的化合物：



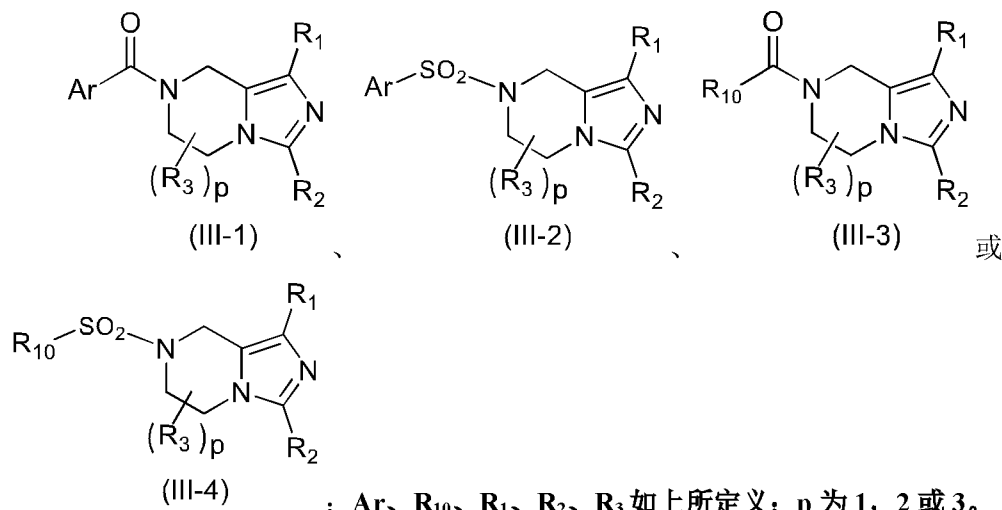
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R' 如上所定义；p 为 1, 2 或 3。

在本发明的一个实施方案中，式 (I) 所示的化合物为如下式 (II) 或式 (II') 所示的化合物：



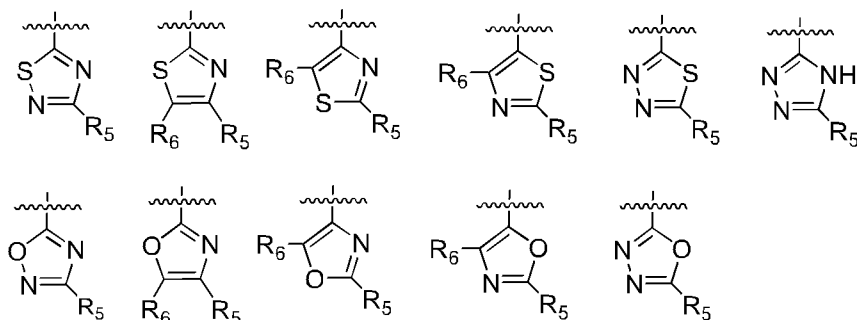
Ar、L、 R_{10} 、 R_1 、 R_2 、 R_3 如上所定义；p 为 1, 2 或 3。

在本发明的一个实施方案中，式 (I) 所示的化合物为如下式 (III-1)、式 (III-2)、式 (III-3)、式 (III-4) 所示的化合物：



在本发明的一个实施方案中，所述 R₂ 为取代或未取代的杂芳基，例如为取代或未取代的噻二唑、取代或未取代的噻唑、取代或未取代的咪唑、取代或未取代的三唑、取代或未取代的噁唑、取代或未取代的噁二唑，具体的，R₂ 为烷基或卤代烷基取代的噻二唑、烷基或卤代烷基取代的噻唑。

在本发明的一个实施方案中，所述 R₂ 选自如下基团：



其中，R₅、R₆ 相同或不同，独立的选自 H、D (氘)、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₁₁、-CO-R₁₂、-CS-R₁₂、-COO-R₁₃、-O-CO-R₁₄、-NR₁₅R₁₆、-CONR₁₇R₁₈、-NR₁₉CO-R₂₀、-S(O)_a-R₂₁、-S(O)_aNR₂₂R₂₃、-NR₂₄S(O)_a-R₂₅、-S-R₂₆，无取代或任选被一个或多个 R_c 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；其中，各取代基如上所定义。

在本发明的一些实施方案中，所述 R₂ 为卤代烷基，例如为三氟甲基、六氟乙基、-CH₂-CF₃。

在本发明的一些实施方案中，所述 R₁ 为 H、D (氘)、卤素、-CN、烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷基-烷基、环烷基-CO-烷基、-CO-烷基、-CO-烯基、-CO-炔基、-CO-芳基、-CO-杂芳基、-CO-环烷基、-CO-杂环基、-COO-烷基、-O-CO-烷基、-NH₂、烷基氨基、二烷基氨基、-CONH₂、-CONH-烷基、-CO-N(烷基)₂、-NHCO-烷基、-NHCOO-烷基、-N(烷基)(-CO-烷基)、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-烷基、-S(O)₂N(烷基)₂、-NHS(O)₂-烷基、-SH、-S-烷基，上述烷基、烯基、炔基、环烷基可以被一个或多个卤素、氧代、羟基、烷基、烷氧基取代。

在本发明的一些实施方案中，所述 R₁ 为 -NR₁₅R₁₆，其中，R₁₅、R₁₆ 相同或不同，彼此独立的选自 H、烷基、环烷基、羟基烷基、羟基环烷基、-烷基-O-烷基、-烷基-O-环烷基、-CO-烷基、-CO-环烷基、-CO-烯基、-CO-炔基、-CO-芳基、-CO-杂芳基、-CO-杂环基、-CO-烷基-O-烷基、-CO-烷基-NH₂、-CO-烷基-NH-烷基、-CO-烷基-N(烷基)₂、-CO-O-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂-环烷基，上述烷基、烯基、炔基、环烷基可以被一个或多个卤素、氧代、羟基取代。

在本发明的一些实施方案中，所述 R₁ 为 -NR₁₅R₁₆，其中，R₁₅、R₁₆ 相连形成至少含有一个 N 原子的杂环基，优选为含有一个 N 原子且任选再含有 1-3 个 N、O、S 的 4-10 元单环或双环杂环基；具体的例如

为4元环,如氮杂环丁烷基;5元环,如吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基;或6元环,如哌啶基、四氢吡啶、二氢吡啶、哌嗪基、吗啉基、噁嗪烷基、噻嗪烷基;或7元环,如氮杂环庚烷基;或8元环,如氮杂环辛烷基;所述含N的杂环可以被如下一个或多个取代基(例如1-5个取代基)所取代:H、D、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-O-CO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆、或无取代或任选被一个或多个R_d取代的下列基团:烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基。示例性的,所述含N的杂环可以被如下1-5个或1-3个取代基所取代:H、氧代、硫代、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、-NH-CO-烷基、-CO-NH-烷基、-CO-N(烷基)₂、-CO-烷基、-O-CO-烷基、-CO-O-烷基、-NH₂、烷基氨基、二烷基氨基;任选地,所述含N的杂环上相邻或不相邻的取代基可以成环形成取代的或未取代的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,示例性的,R₁为未取代或被R_d取代的如下基团:吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢异吡啶基、四氢异吡啶基、氮氧杂环辛烷基、氮杂双环己基、氮杂双环庚烷、氮杂双环辛烷、氮氧杂双环己基、氮氧杂双环庚烷、氮氧杂双环辛烷。

在本发明的一些实施方案中,所述R₁为芳基,例如苯基、萘基、蒽基,所述芳基可以被如下一个或多个取代基(例如1-5个取代基)所取代:H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-O-CO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆、或无取代或任选被一个或多个R_d取代的下列基团:烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基。示例性的,所述芳基可以被如下1-5个或1-3个取代基所取代:H、氧代、硫代、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、-NH-CO-烷基、-CO-NH₂、-CO-NH-烷基、-CO-N(烷基)₂、-CO-烷基、-O-CO-烷基、-CO-O-烷基、-NH₂、烷基氨基、二烷基氨基。

在本发明的一些实施方案中,所述R₁为杂芳基,优选的,任选含有1-5个选自N、O、S的4-10元单环或双环杂芳基;具体的,例如吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、噻啉基、噻唑啉基、噁啉基、吡咯基、咪唑基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并吡唑基、噻吩基、苯并噻吩基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、苯并噁唑基、呋喃基、苯并呋喃基等,所述杂芳基可以被如下一个或多个取代基(例如1-5个取代基)所取代:H、D、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-O-CO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆、或无取代或任选被一个或多个R_d取代的下列基团:烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基。示例性的,所述杂芳基可以被如下1-5个或1-3个所取代:H、D、氧代、硫代、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、-NH-CO-烷基、-CO-NH-烷基、-CO-烷基、-O-CO-烷基、-CO-O-烷基、-NH₂、烷基氨基、二烷基氨基。

在本发明的一些实施方案中,所述R₁为杂环基,优选的,任选含有1-5个选自N、O、S的4-10元单环或双环杂环基;具体的,例如吗啉基、哌啶基、二氢吡啶、四氢吡啶、哌嗪基、二氢吡咯、吡咯烷基、2H-吡喃基、N杂环丁烷、N杂环庚烷、N杂环辛烷、咪唑啉基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢异吡啶基、四氢异吡啶基、噁唑烷基、噁嗪烷基、氮氧杂环庚烷基、氮氧杂环辛烷基、噻唑烷基、噻嗪烷基、异噻唑烷基、氮杂双环己基、氮杂双环庚烷基、氮杂双环辛烷基、氮氧杂环己烷基、氮氧杂环庚烷基、氮杂双环辛烷基,所述杂环基可以被如下一个或多个取代基(例如1-5个取代基)所取代:H、D、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-OCO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆、或无取代或任选被一个或多个R_d取代的下列基团:烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基。示例性的,所述杂环基可以被如下1-5个或1-3个取代基所取代:H、D、氧代、硫代、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、-NH-CO-烷基、-CO-NH-烷基、-CO-烷基、-O-CO-烷基、-CO-O-烷基、-NH₂、

烷基氨基、二烷基氨基。

在本发明的一些实施方案中，Ar 为芳基，例如苯基、萘基、蒽基，所述芳基可以被如下一个或多个取代基（例如 1-5 个取代基）所取代：H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-O-CO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆、或无取代或任选被一个或多个 R_d 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基。示例性的，所述芳基可以被如下 1-5 个或 1-3 个取代基所取代：H、氧代、硫代、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、-NH-CO-烷基、-CO-NH-烷基、-CO-烷基、-O-CO-烷基、-CO-O-烷基、-NH₂、烷基氨基、二烷基氨基。

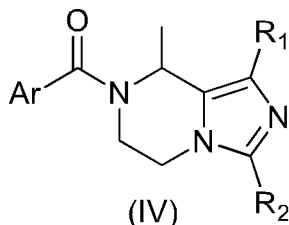
在本发明的一些实施方案中，Ar 为杂芳基，优选的，任选含有 1-5 个选自 N、O、S 的 4-10 元单环或双环杂芳基；例如吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、吡咯基、咪唑基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并吡唑基、噻吩基、苯并噻吩基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、苯并噁唑基、呋喃基、苯并呋喃基等，所述杂芳基可以被如下一个或多个取代基（例如 1-5 个取代基）所取代：H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-O-CO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆、或无取代或任选被一个或多个 R_d 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基。示例性的，所述杂芳基可以被如下 1-5 个或 1-3 个所取代：H、氧代、硫代、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、-NH-CO-烷基、-CO-NH-烷基、-CO-烷基、-O-CO-烷基、-CO-O-烷基、-NH₂、烷基氨基、二烷基氨基。

在本发明的一些实施方案中，Ar 为环烷基，优选为含有 3-10 个碳原子的环烷基，更优选为含有 3-6 个碳原子的环烷基，最优选为环丙基。

在本发明的一些实施方案中，R₃ 相同或不同，彼此独立地选自 H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基。

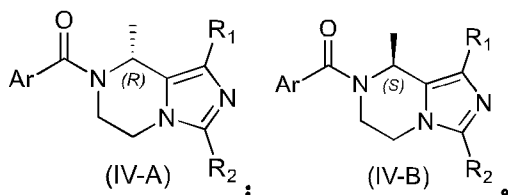
在本发明的一些实施方案中，R₁₀ 为 C1-6 的烷基、C2-6 的烯基或 C2-6 的炔基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、乙烯基、乙炔基。

在本发明的一个实施方案中，式 (I) 所示的化合物为如下式 (IV) 所示的化合物：

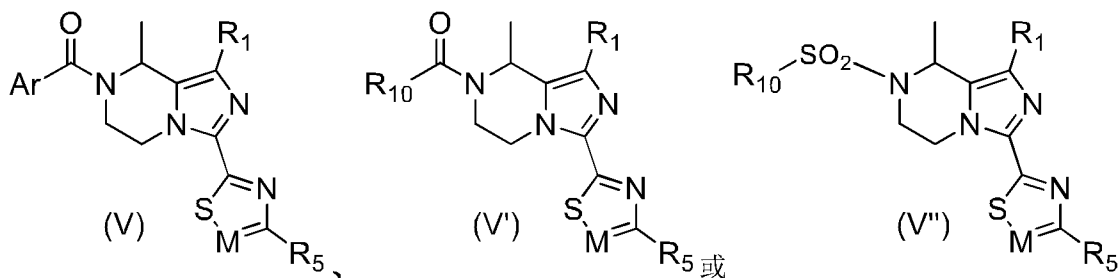


Ar、R₁、R₂ 如上所定义。

在本发明的一些实施方案中，所述式 (IV) 化合物可以为如下式 (IV-A)、式 (IV-B) 化合物：



在本发明的一个实施方案中，式 (I) 所示的化合物为如下式 (V)、式 (V')、式 (V'') 所示的化合物：

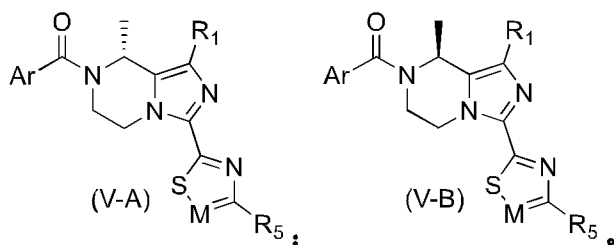


其中, M 为 N 或 CR₆;

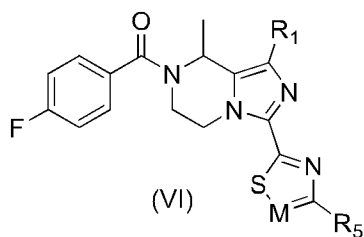
R₅、R₆ 相同或不同, 独立的选自 H、卤素、-CN、-NO₂、-OR₁₁、-CO-R₁₂、-CS-R₁₂、-COO-R₁₃、-O-CO-R₁₄、-NR₁₅R₁₆、-CONR₁₇R₁₈、-NR₁₉CO-R₂₀、-S(O)_a-R₂₁、-S(O)_aNR₂₂R₂₃、-NR₂₄S(O)_a-R₂₅、-S-R₂₆, 无取代或任选被一个或多个 R_c 取代的下列基团: 烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基; 其中, 各取代基如上所定义;

Ar、R₁、R₁₀ 如上所定义。

本发明的一些实施方案中, 所述式 (V) 化合物可以为如下式 (V-A)、式 (V-B) 化合物:

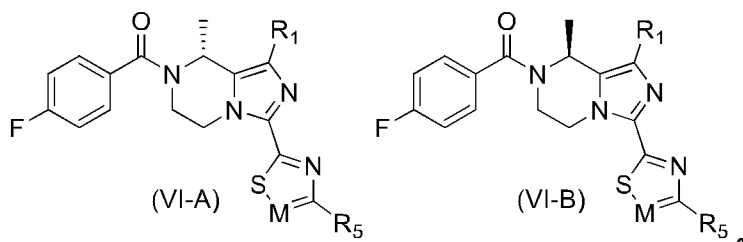


本发明的一些实施方案中, 所述式 (I) 化合物可以为如下式 (VI) 化合物:

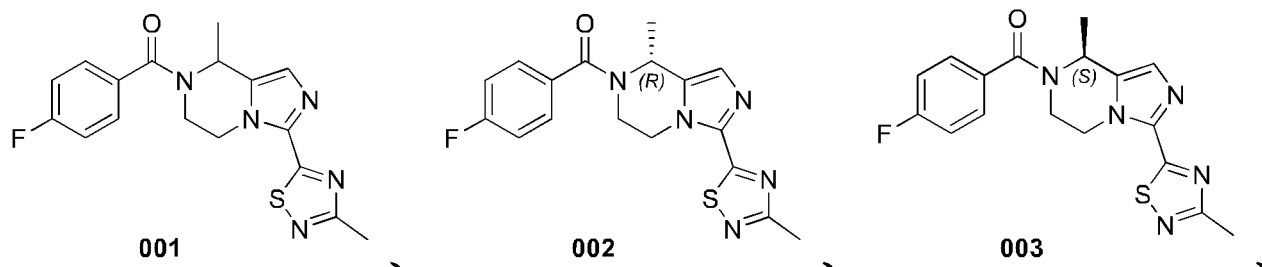


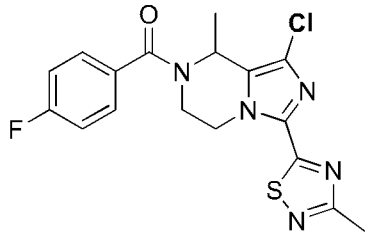
M、R₁、R₅ 如上所定义。

本发明的一些实施方案中, 所述式 (VI) 化合物可以为如下式 (VI-A)、式 (VI-B) 化合物:

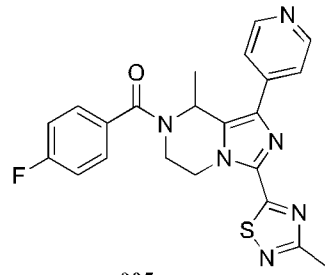


在本发明的一些实施方式中, 所述式 (I) 化合物可以为如下具体化合物或其药学上可接受的盐:

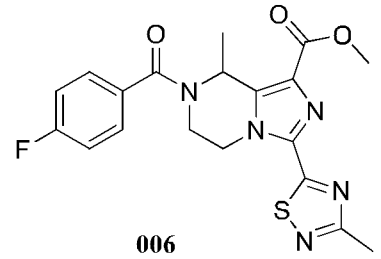




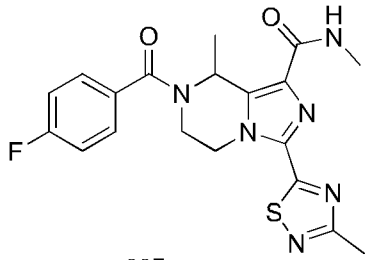
004



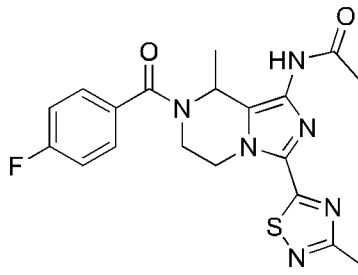
005



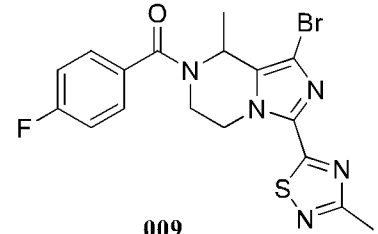
006



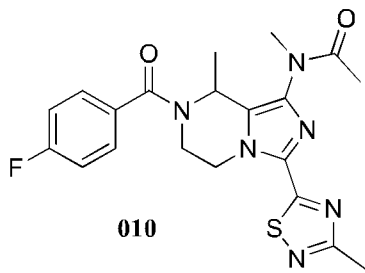
007



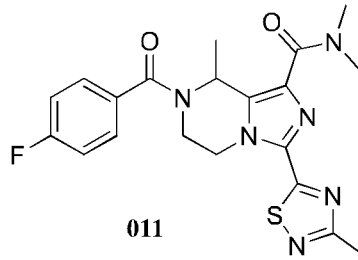
008



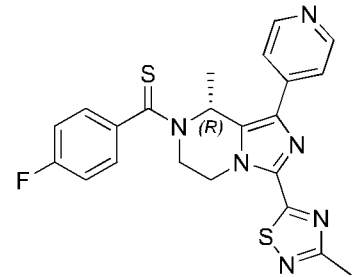
009



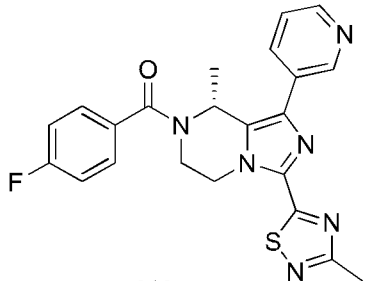
010



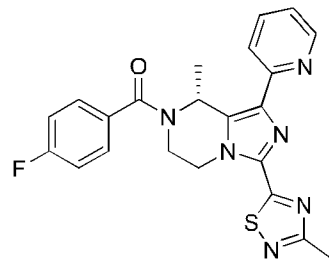
011



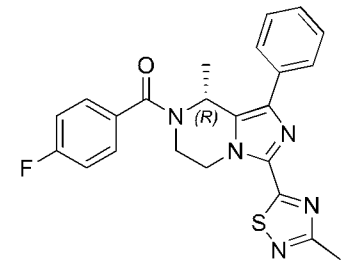
012



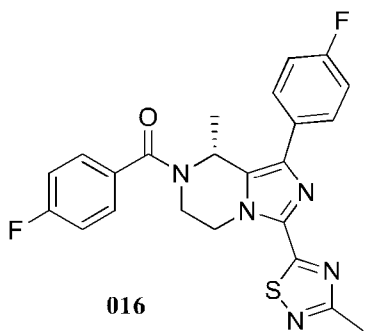
013



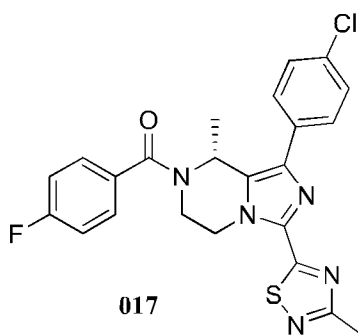
014



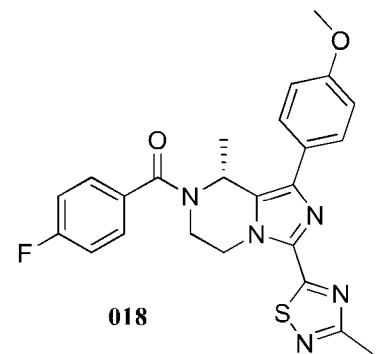
015



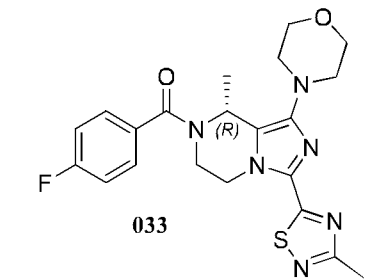
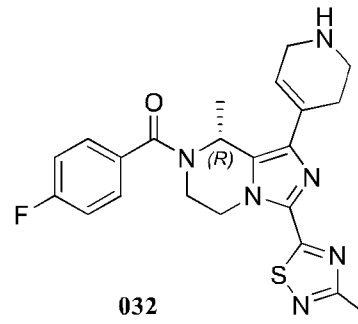
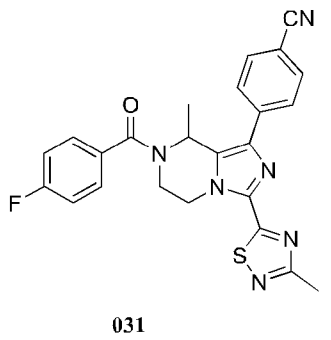
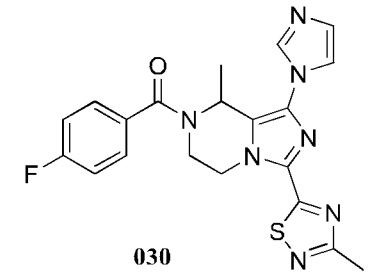
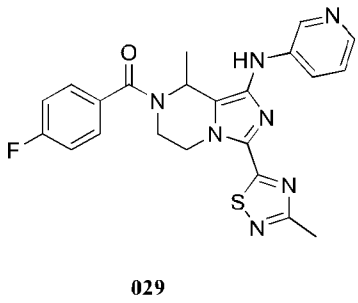
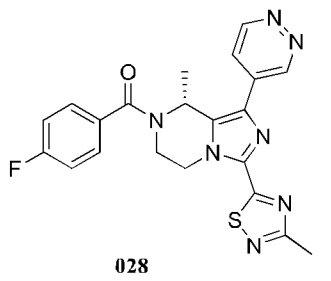
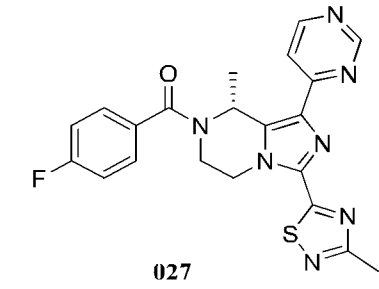
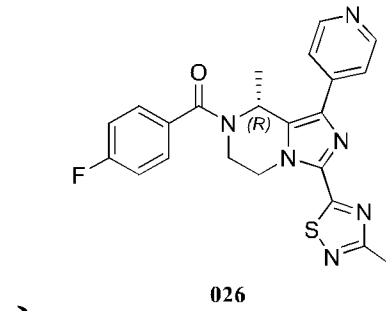
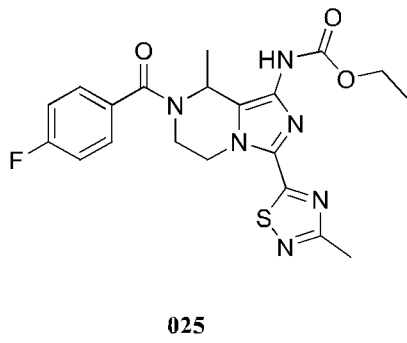
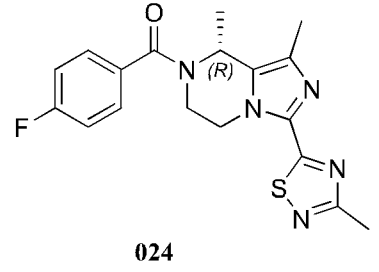
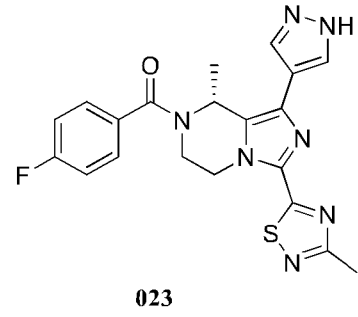
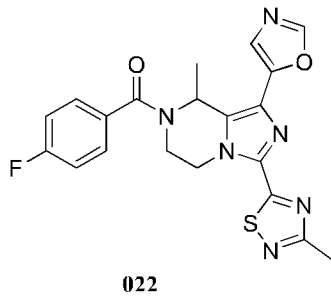
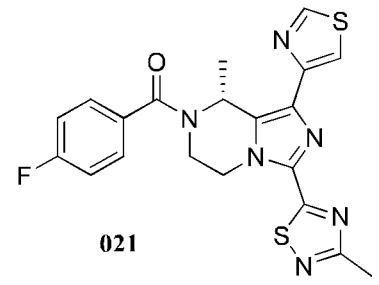
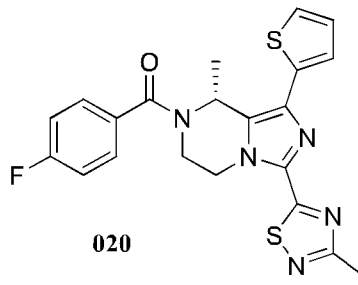
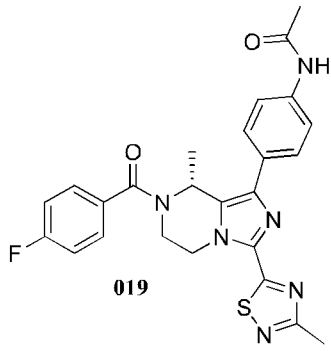
016

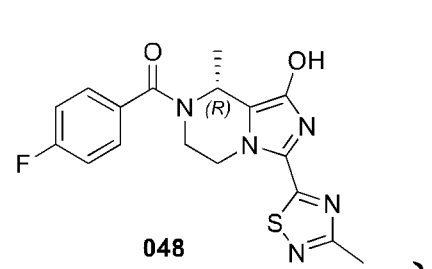
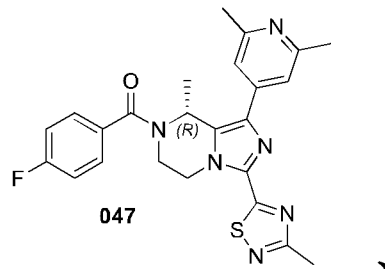
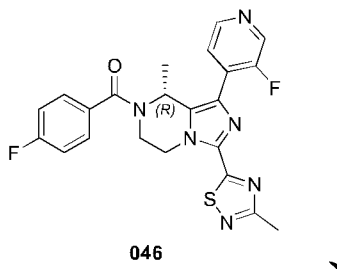
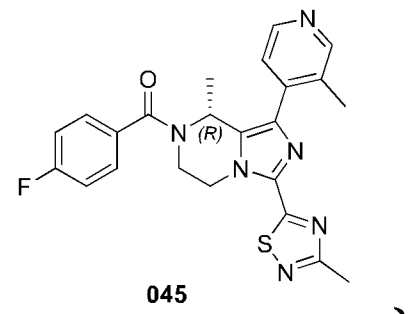
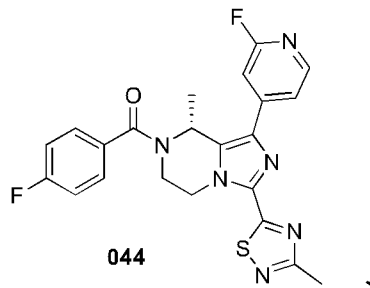
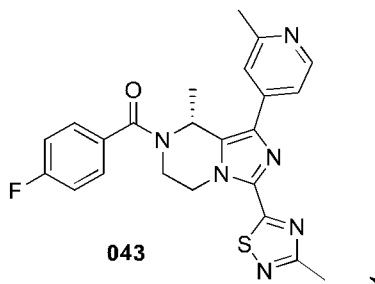
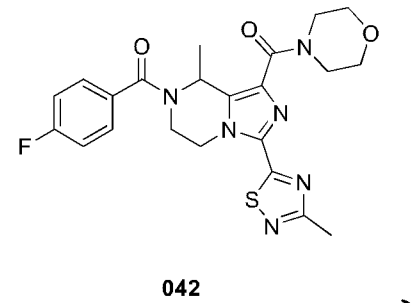
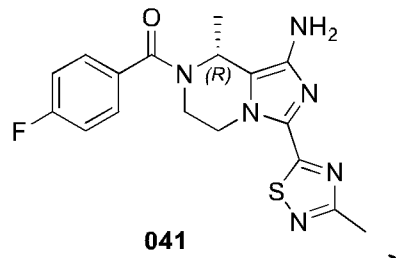
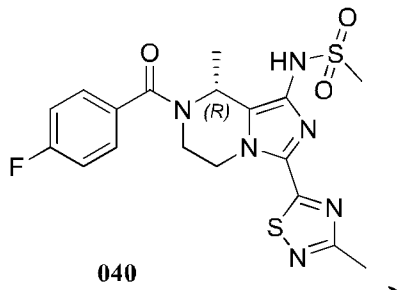
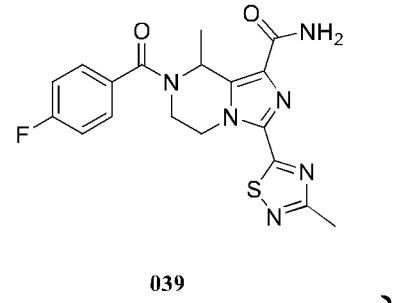
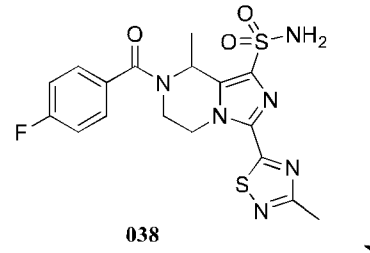
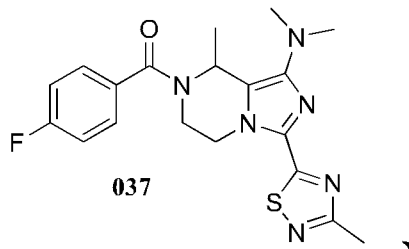
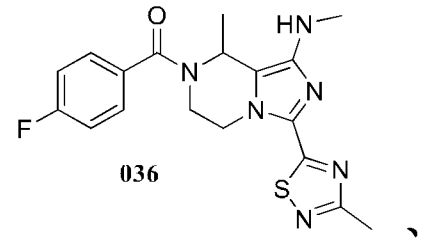
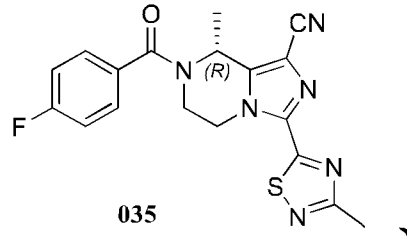
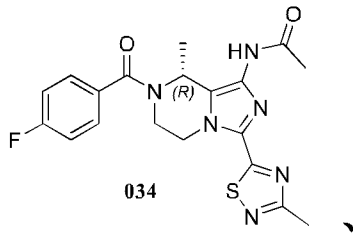


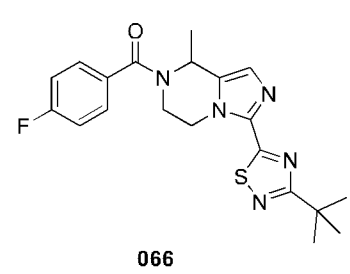
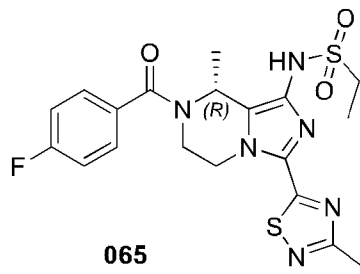
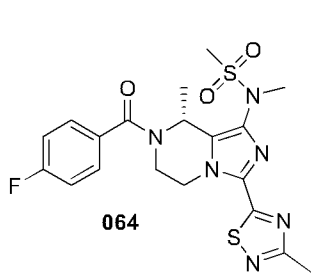
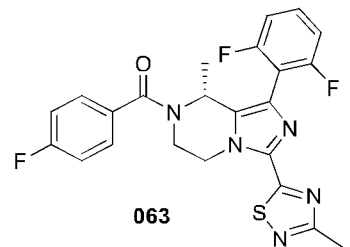
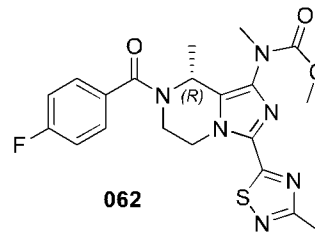
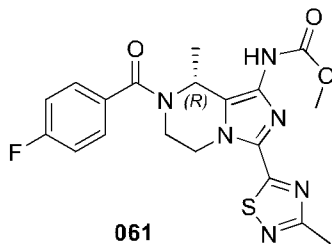
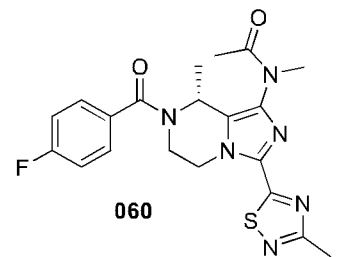
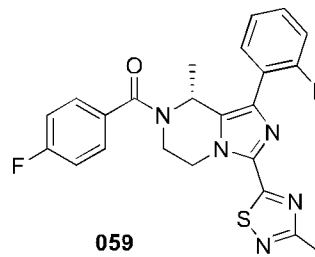
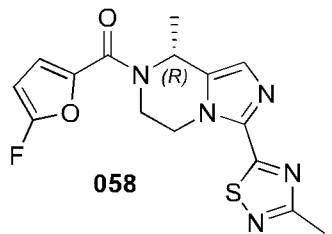
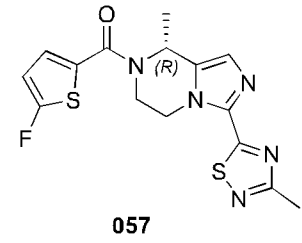
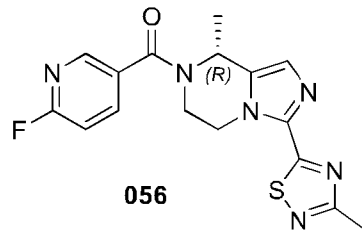
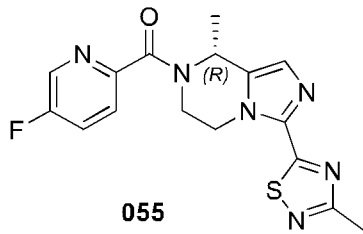
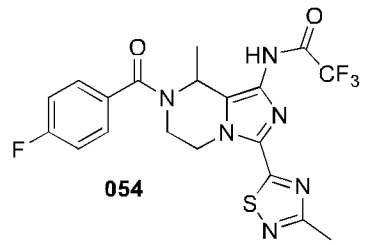
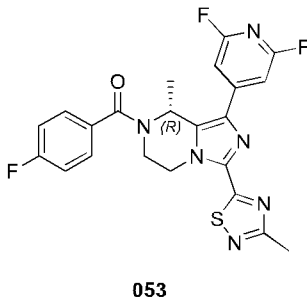
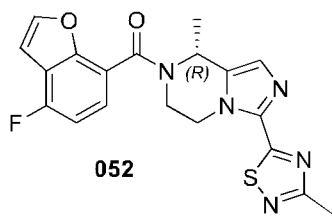
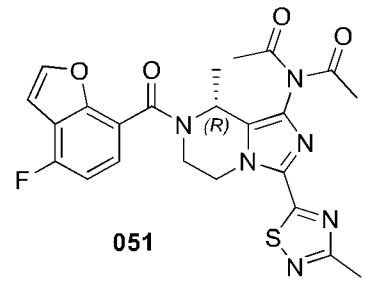
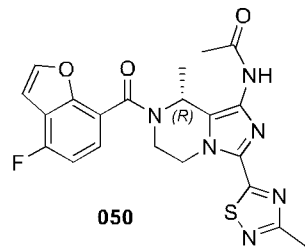
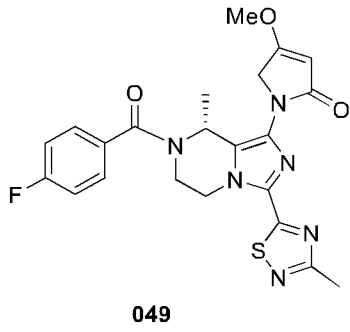
017

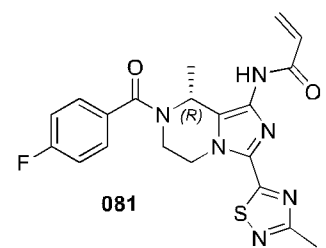
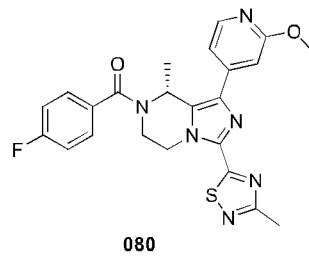
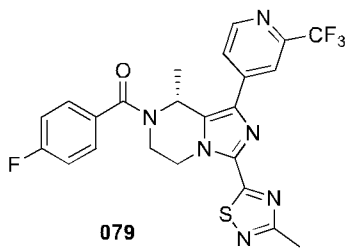
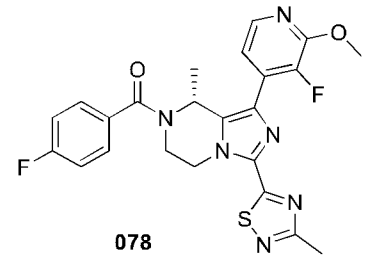
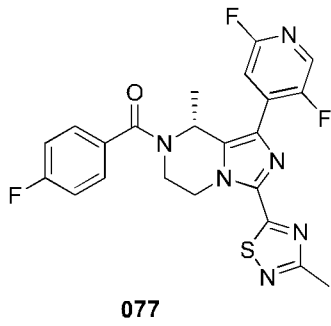
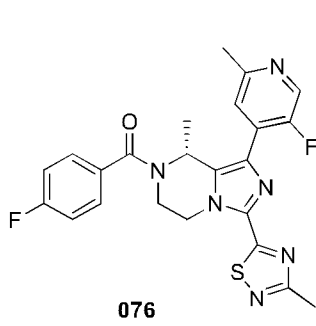
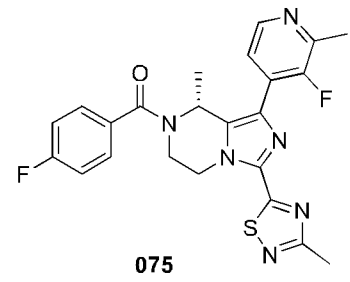
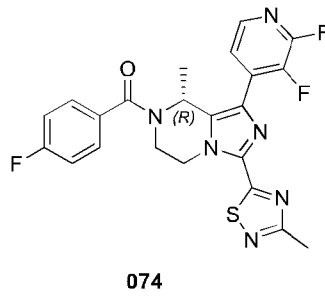
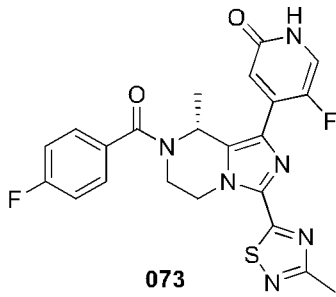
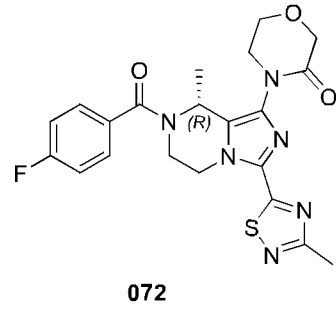
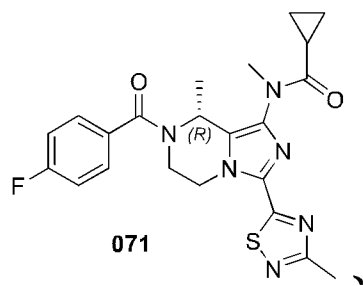
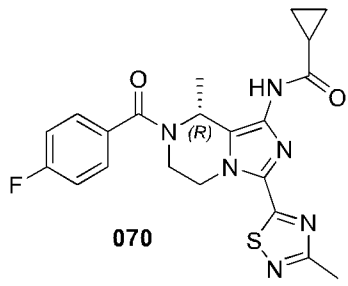
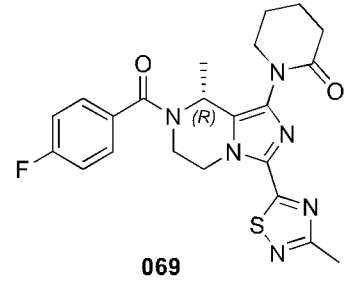
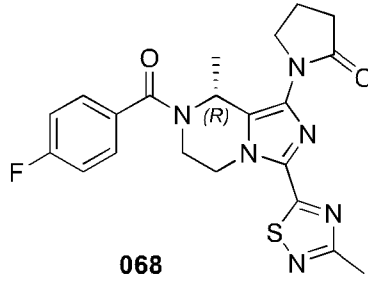
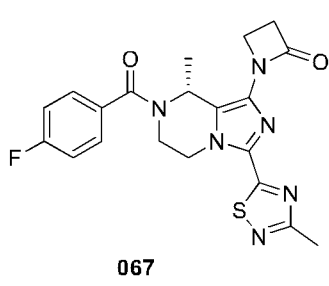


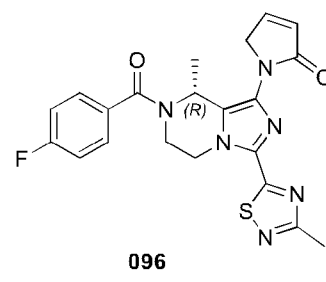
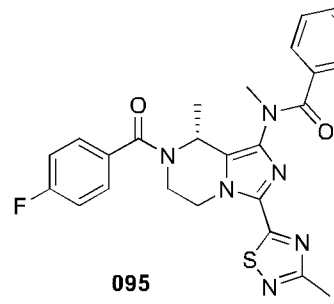
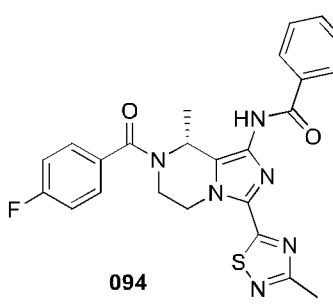
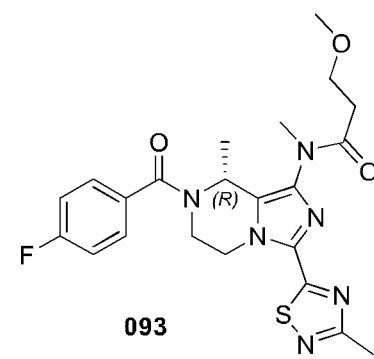
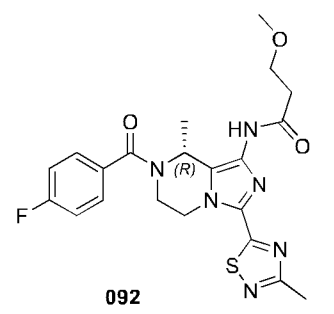
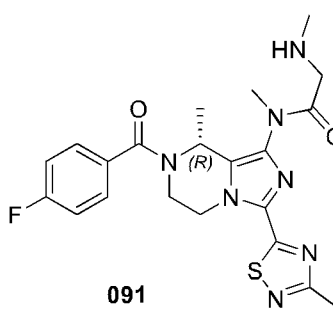
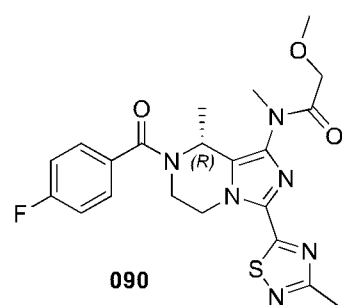
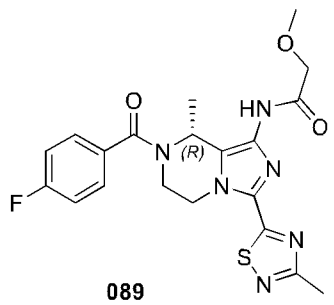
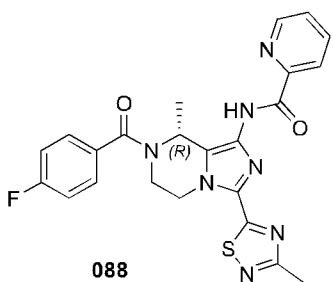
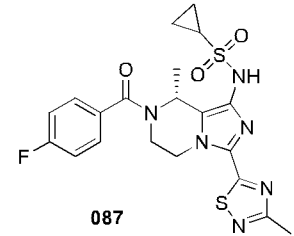
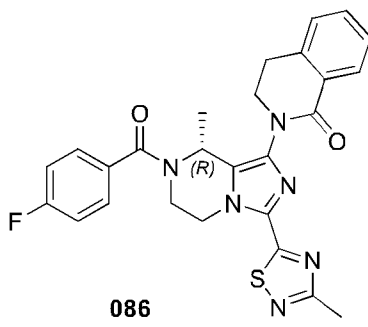
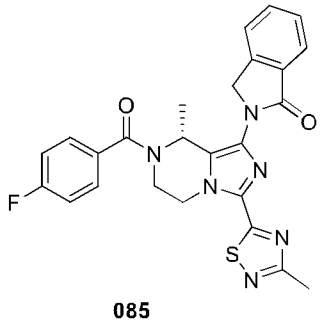
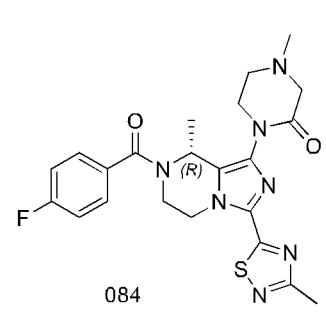
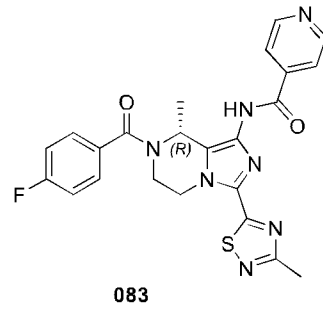
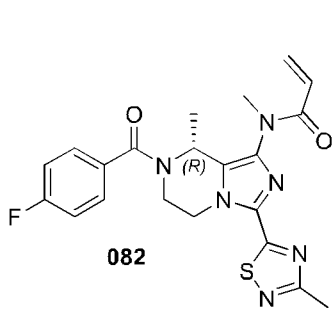
018

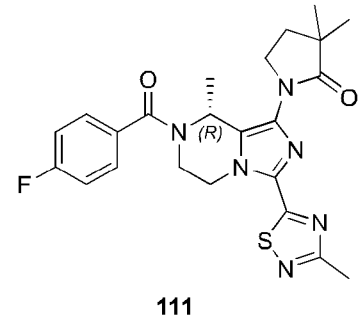
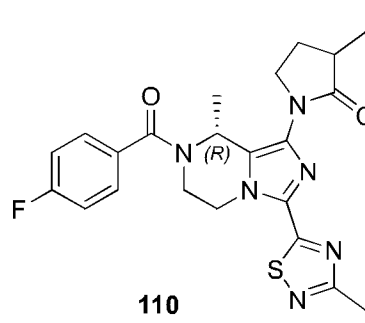
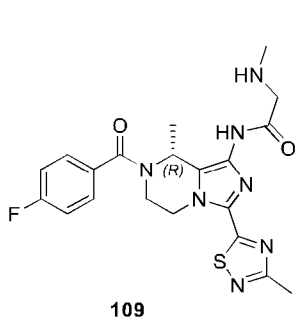
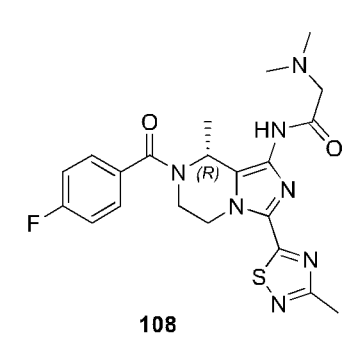
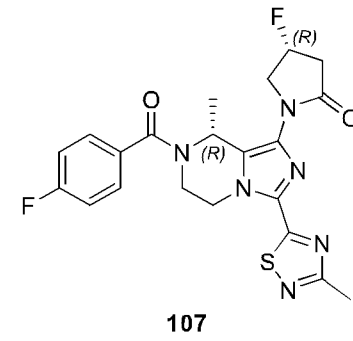
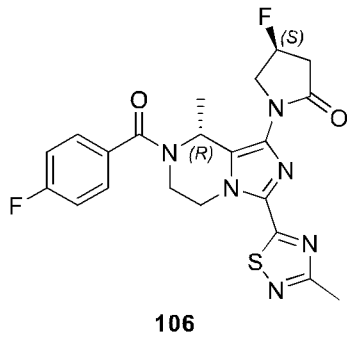
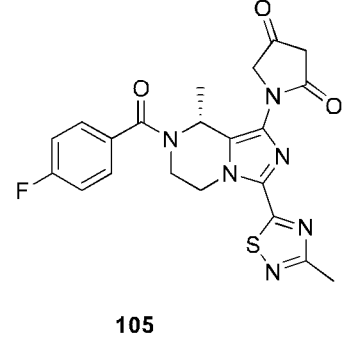
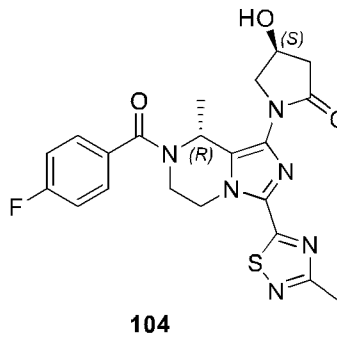
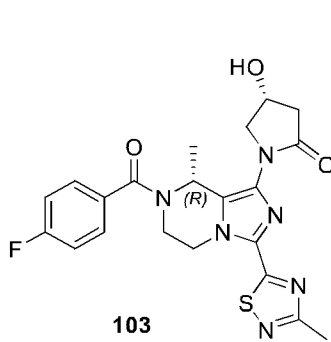
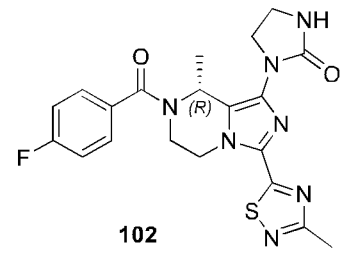
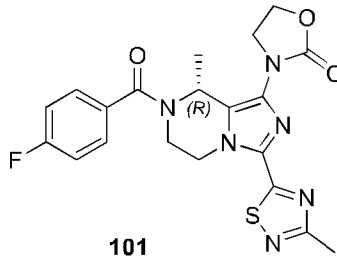
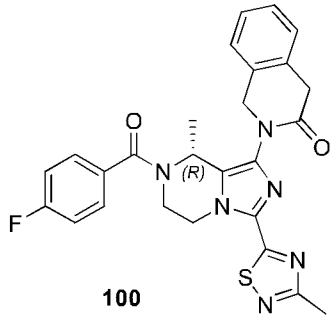
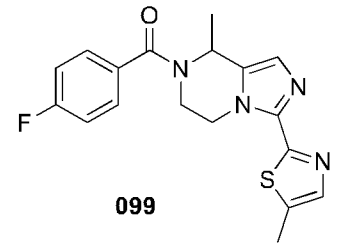
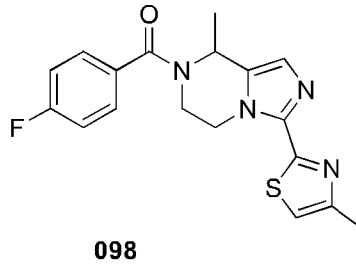
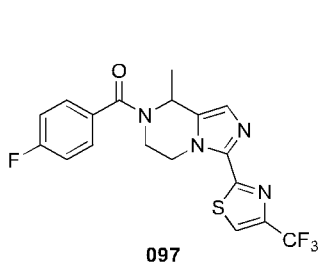


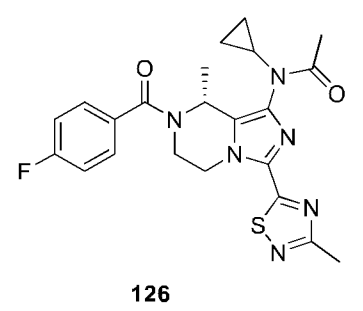
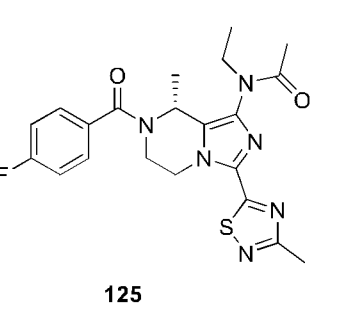
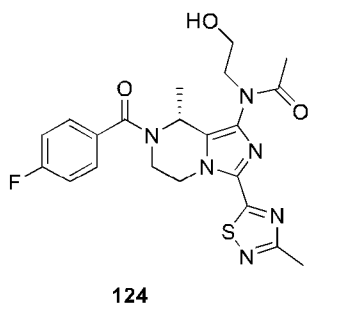
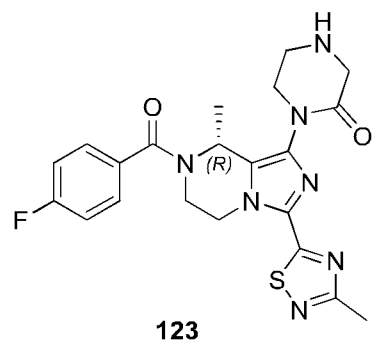
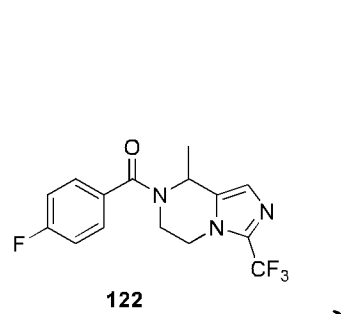
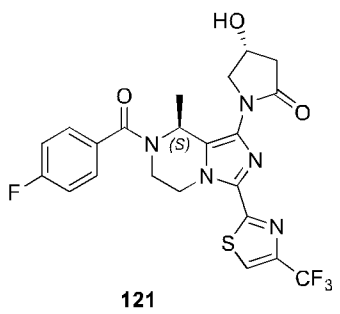
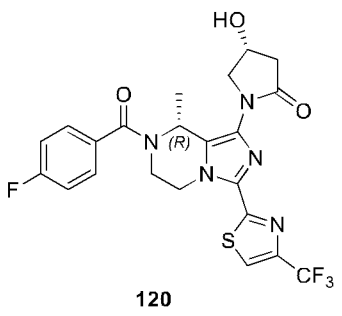
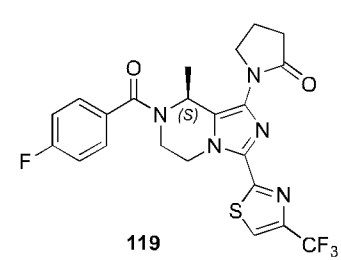
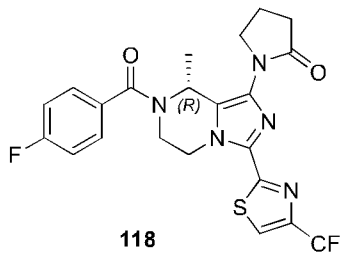
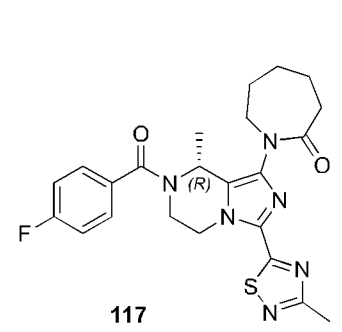
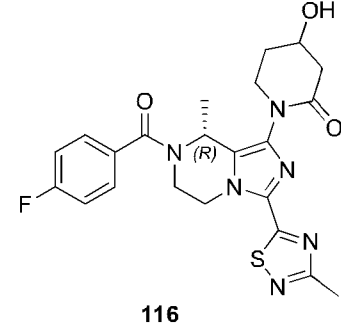
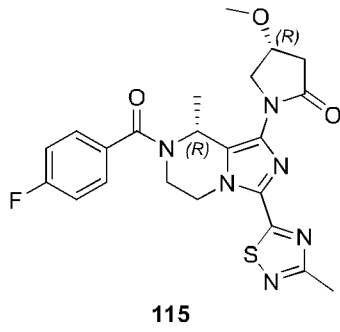
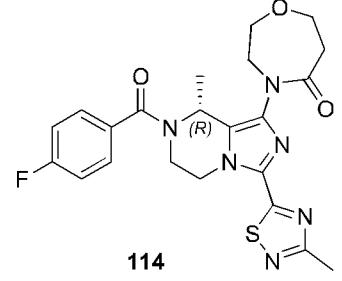
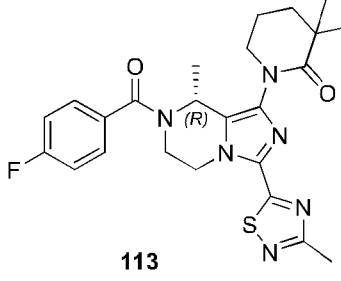
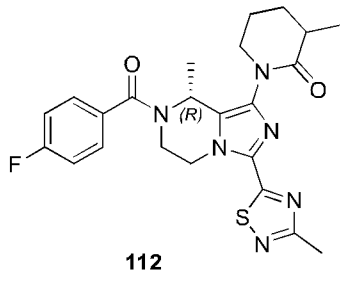


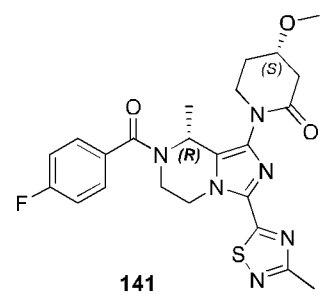
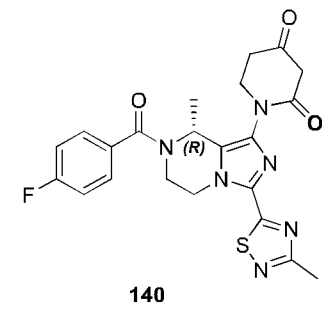
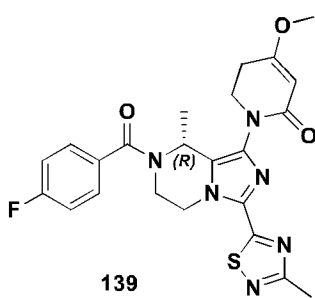
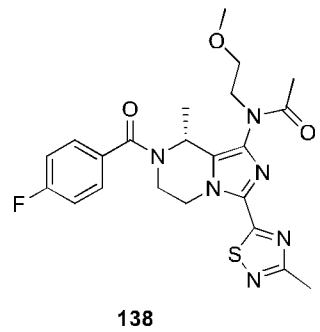
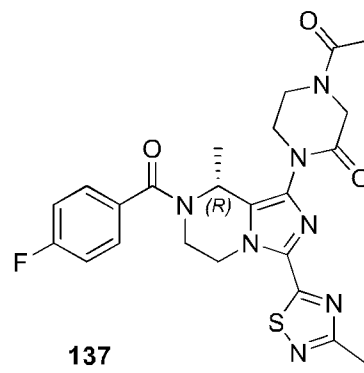
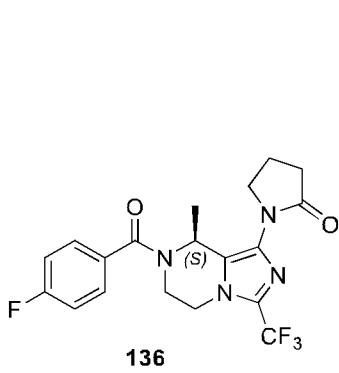
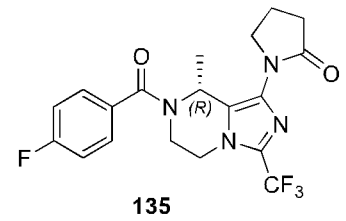
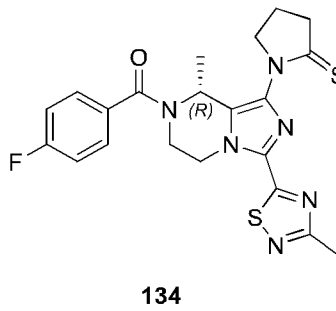
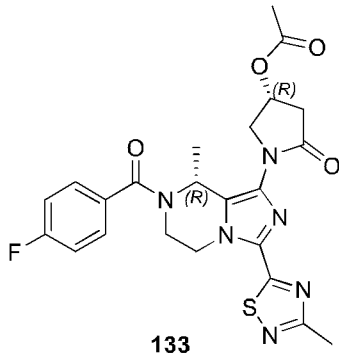
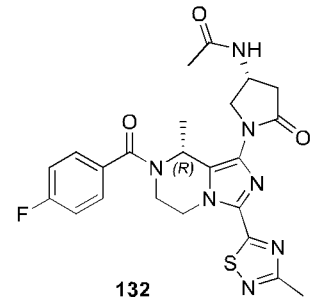
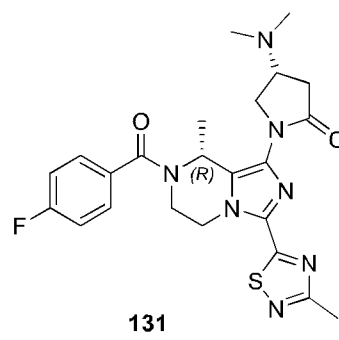
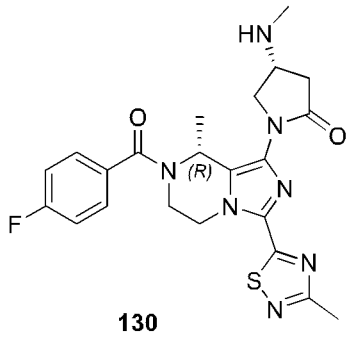
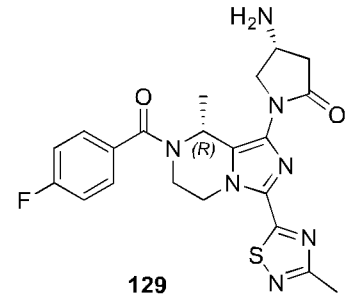
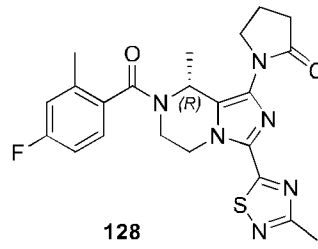
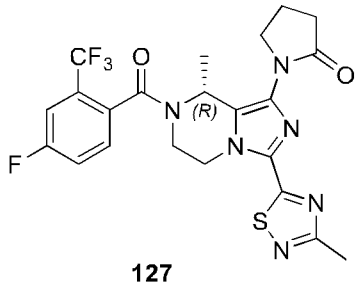


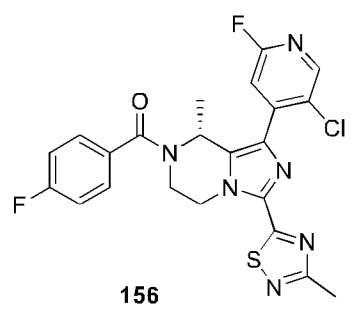
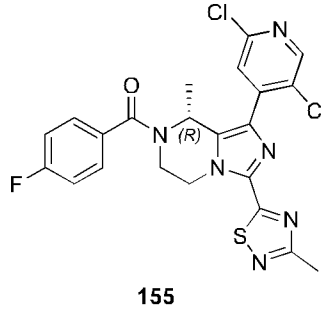
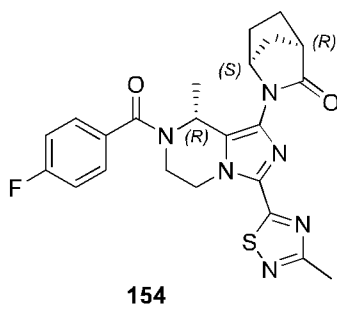
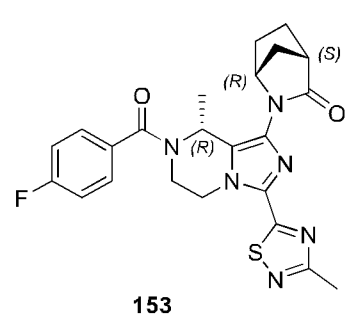
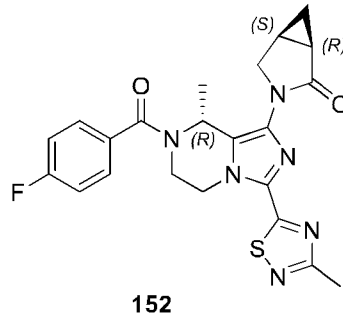
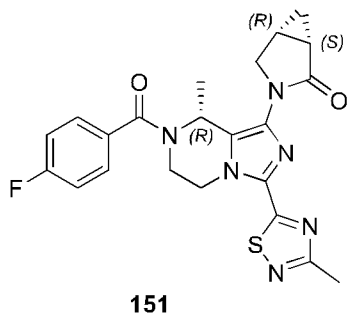
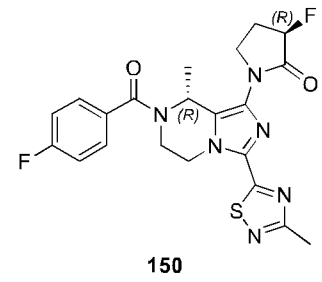
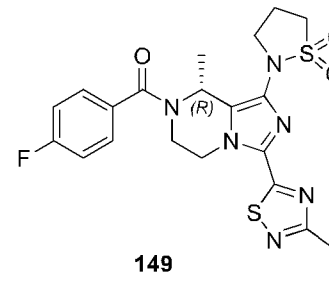
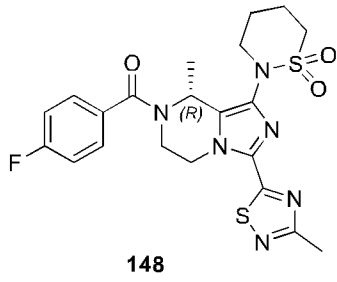
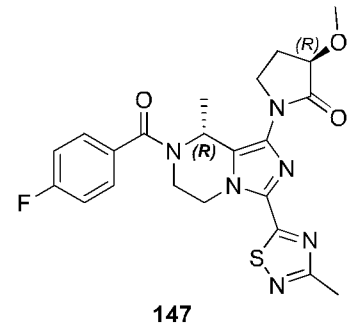
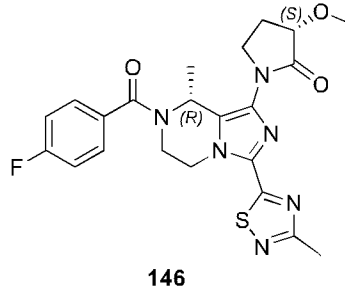
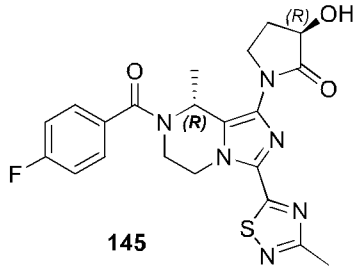
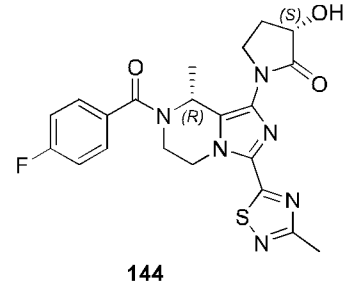
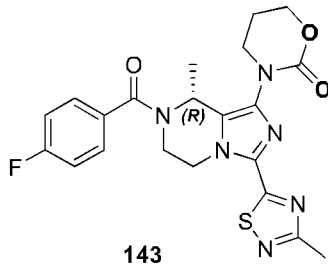
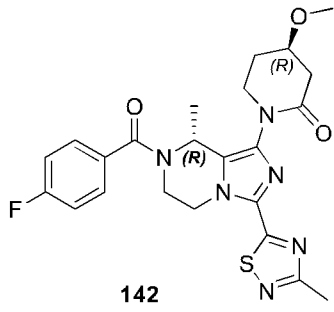


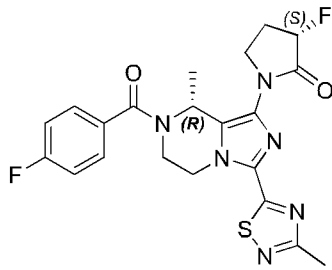




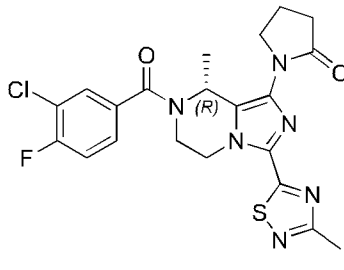




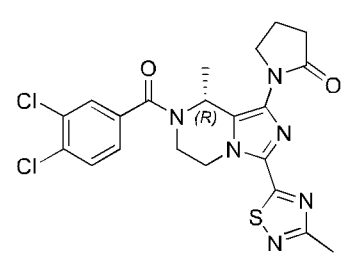




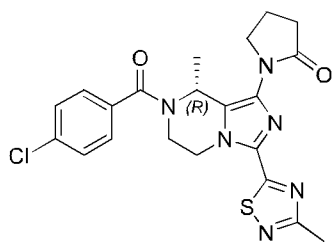
157



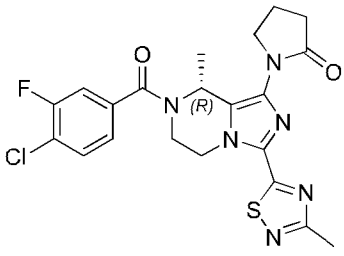
158



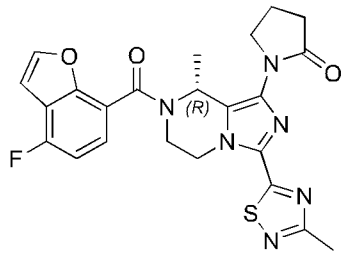
159



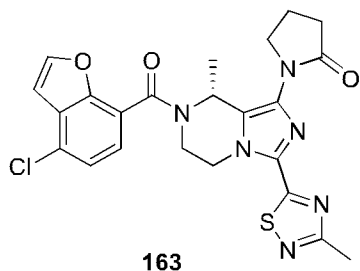
160



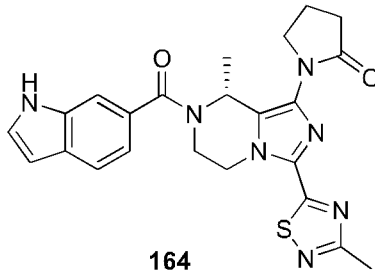
161



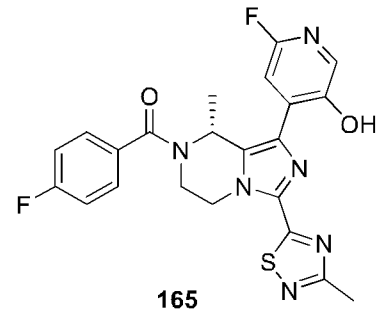
162



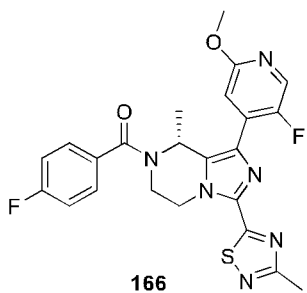
163



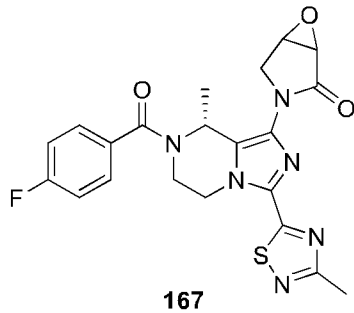
164



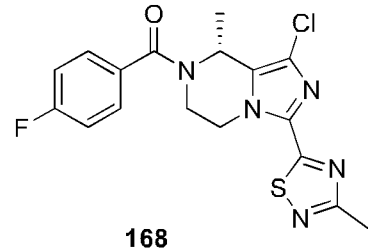
165



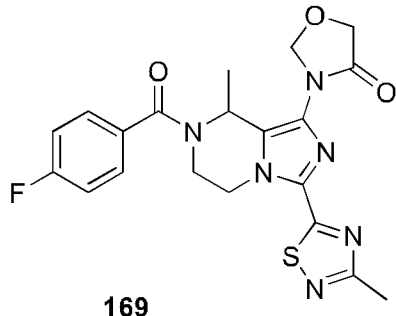
166



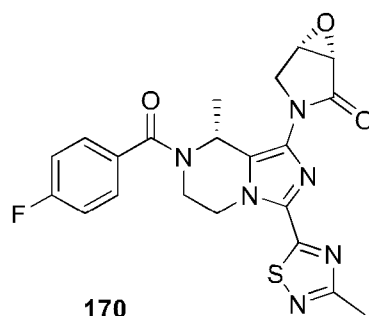
167



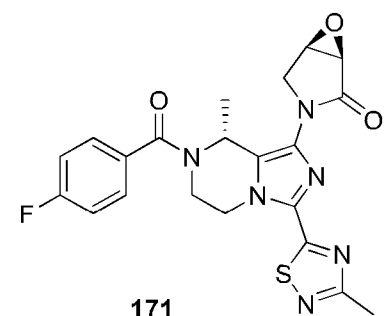
168



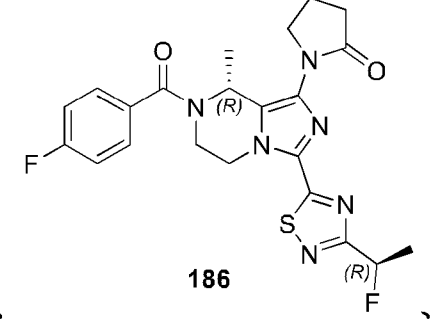
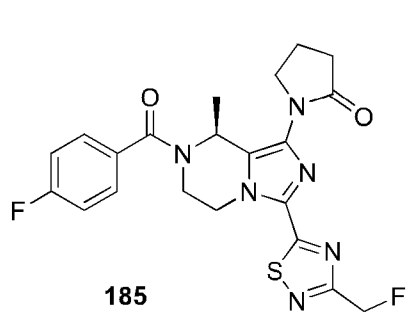
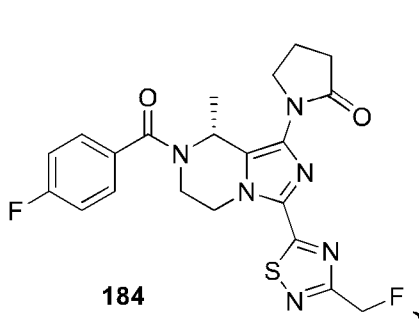
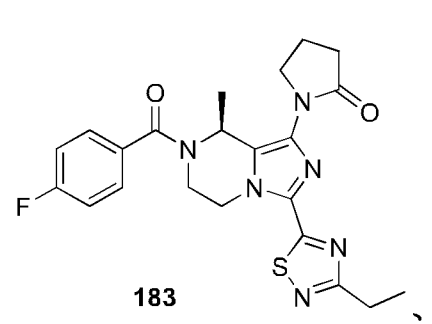
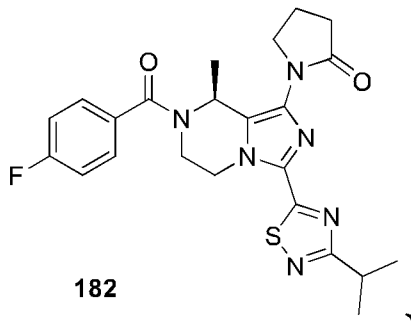
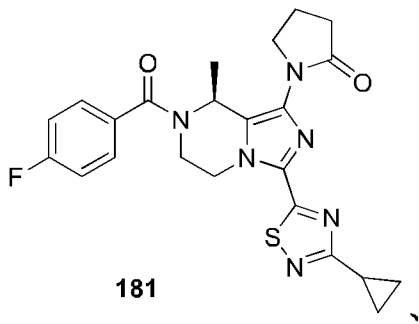
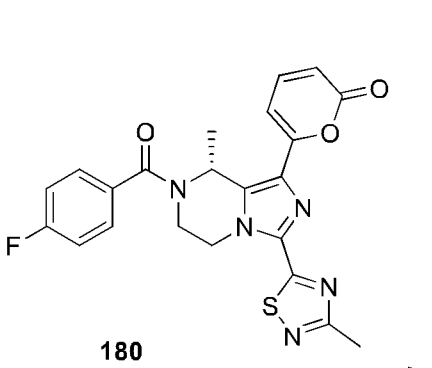
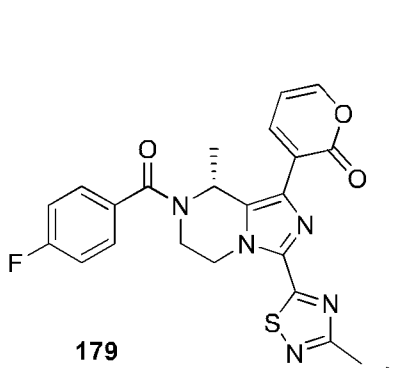
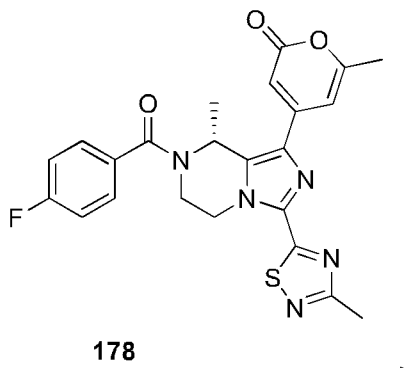
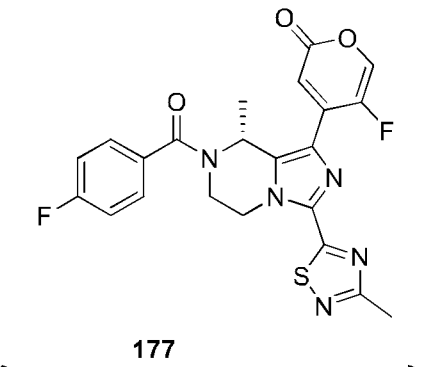
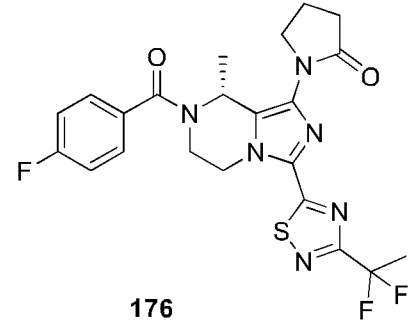
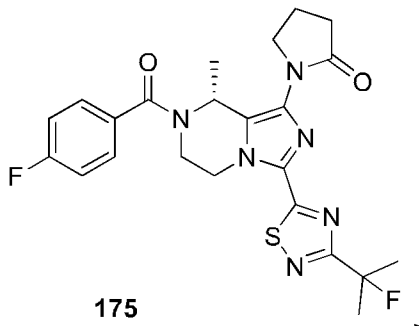
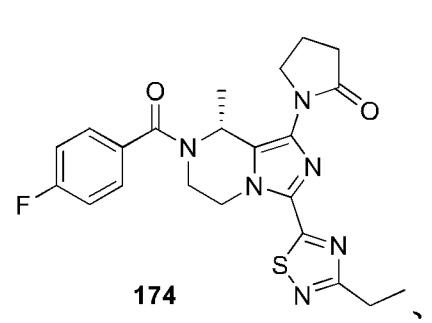
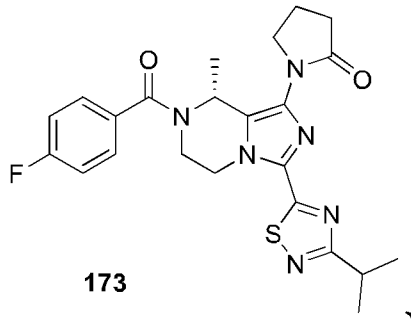
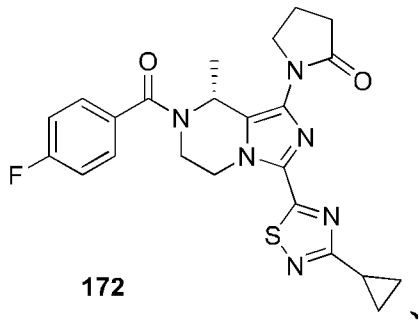
169

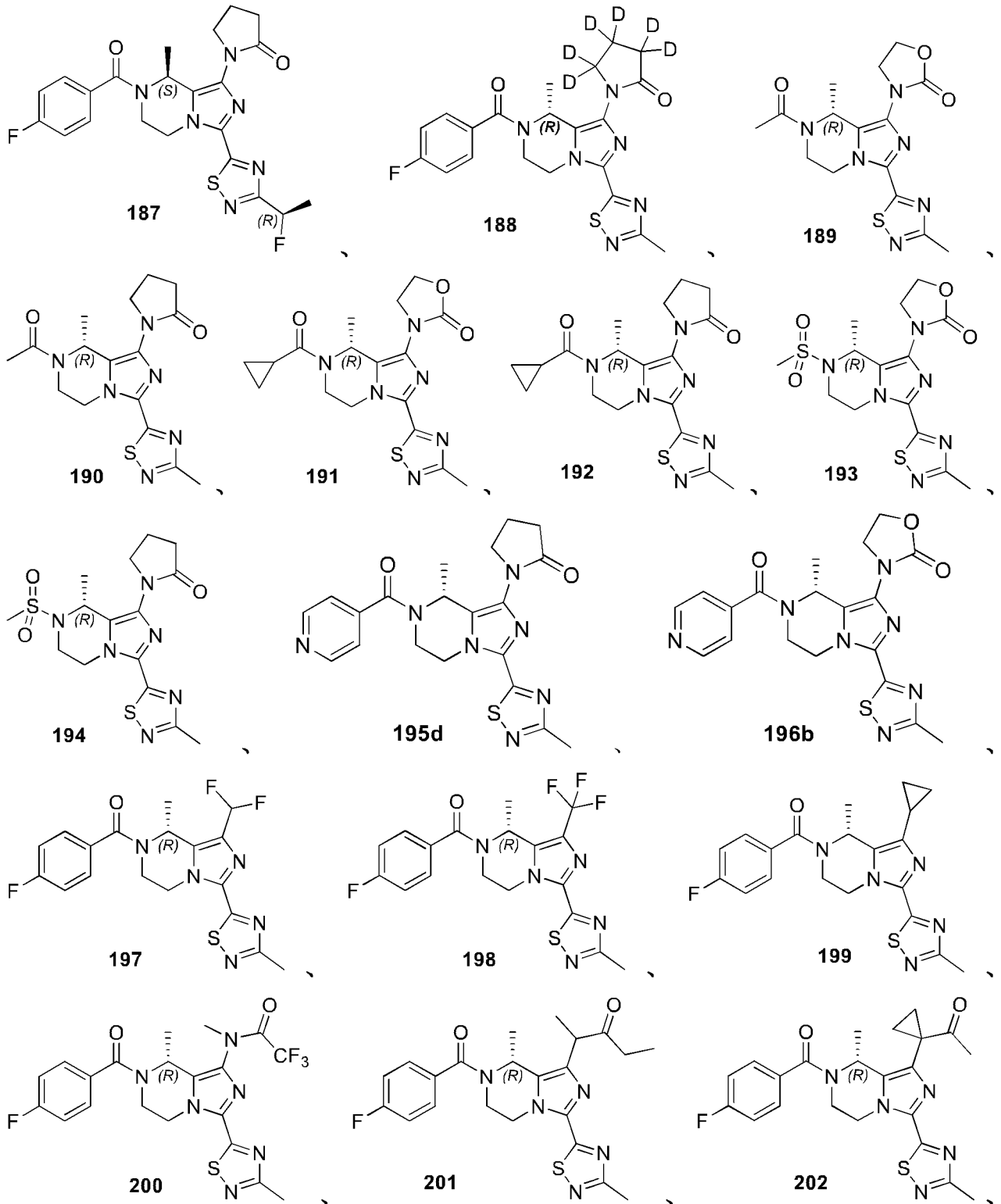


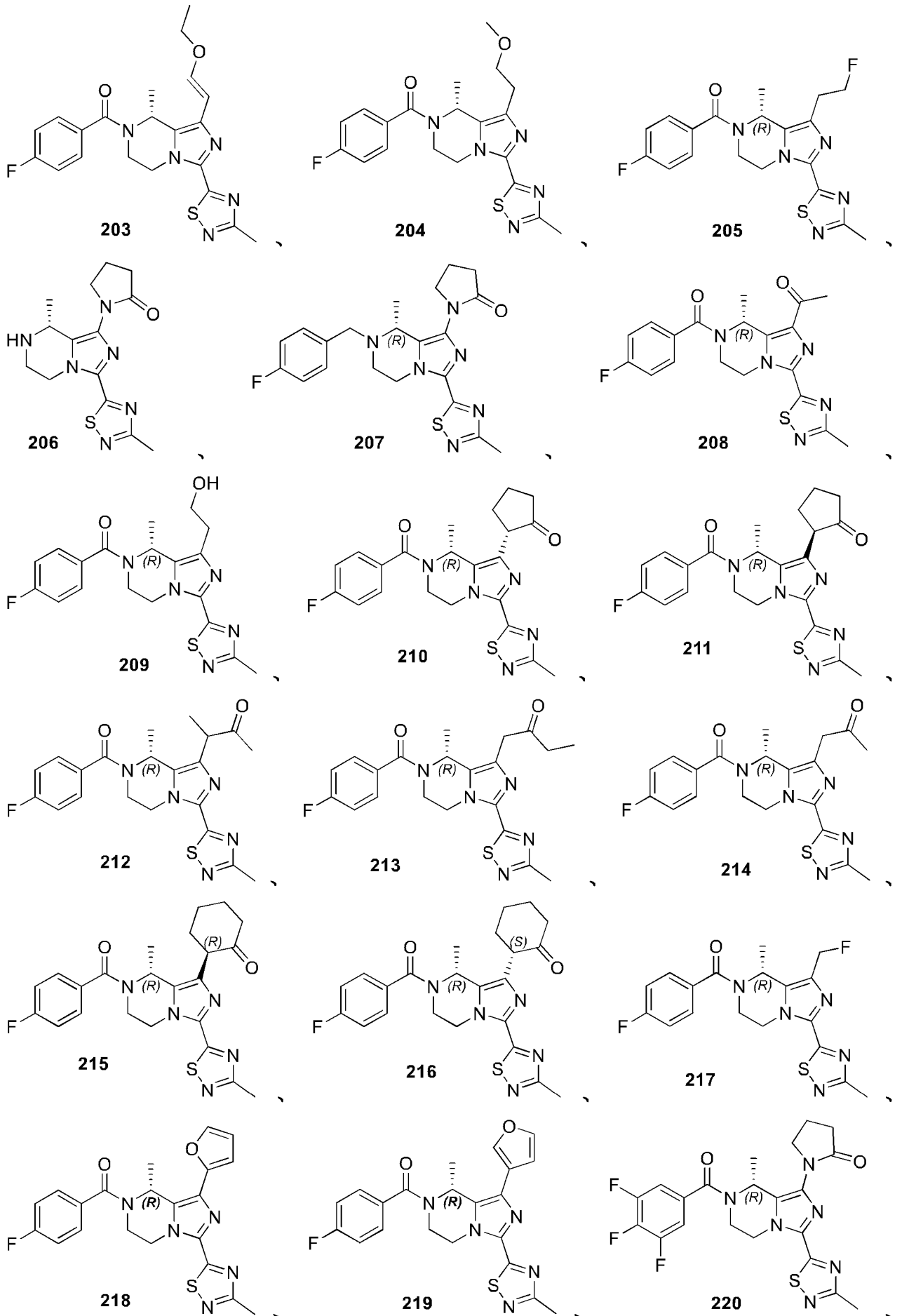
170

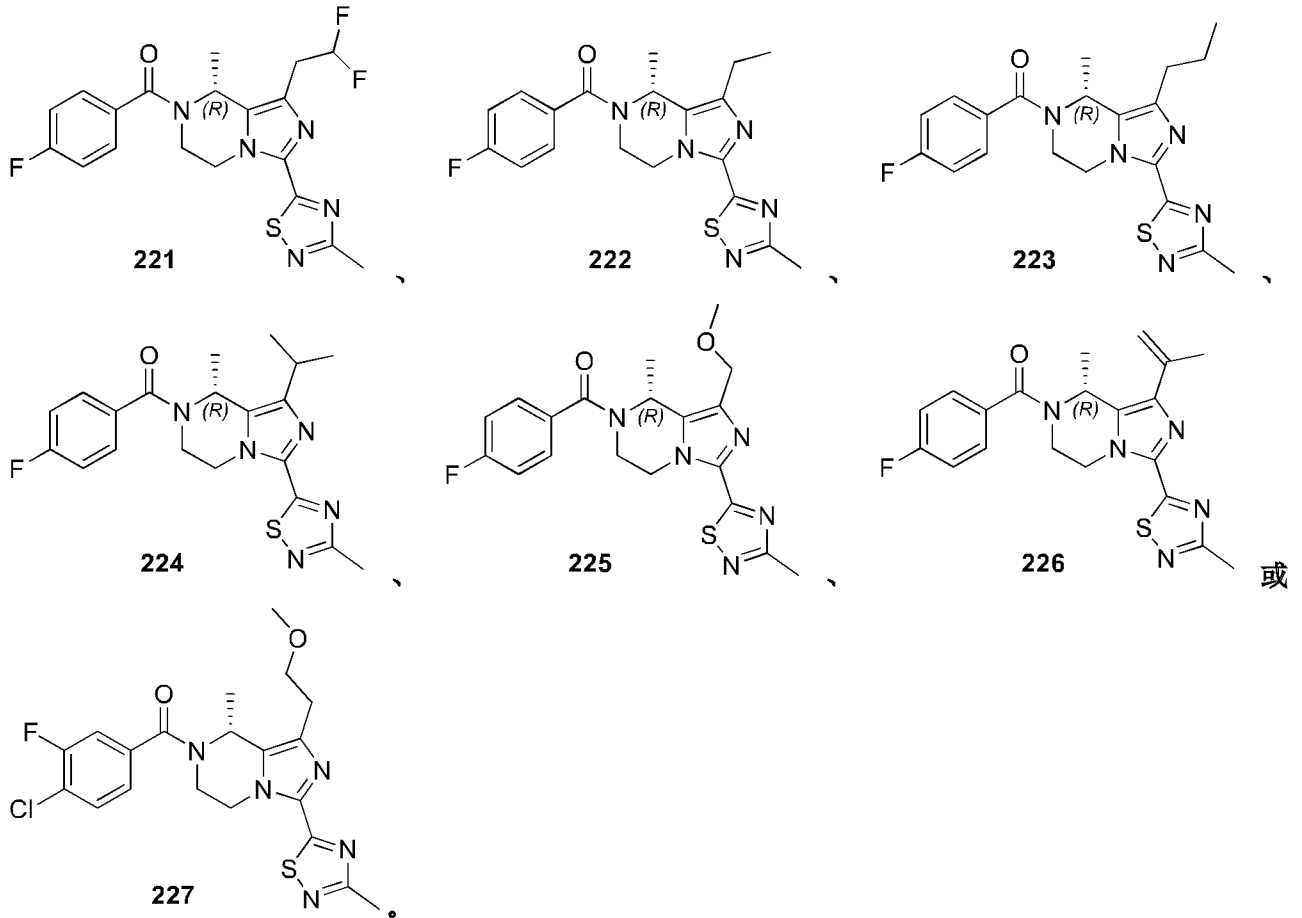


171

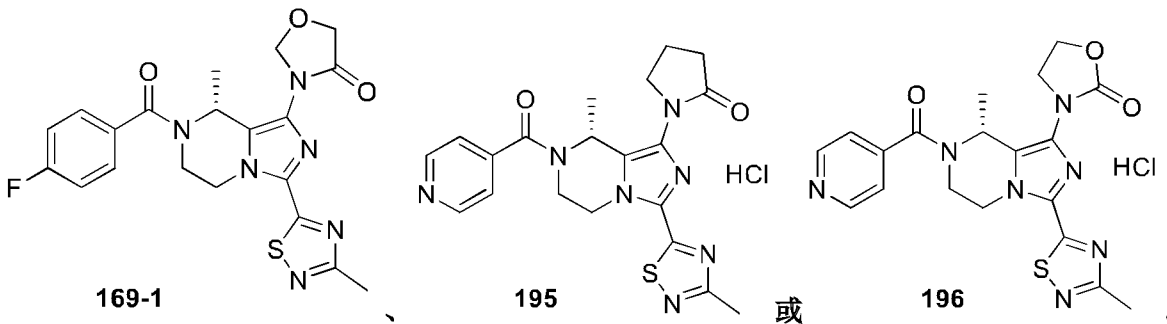




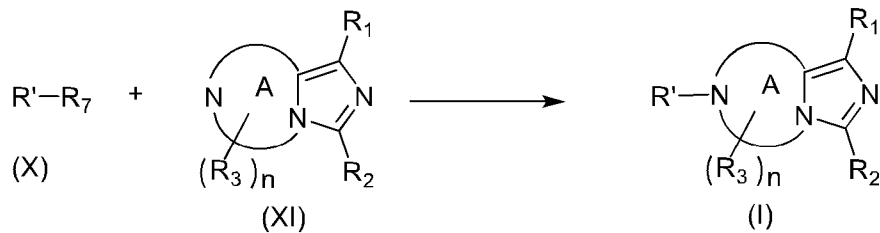




在本发明的一些实施方式中，所述式 (I) 化合物可以为如下具体化合物：

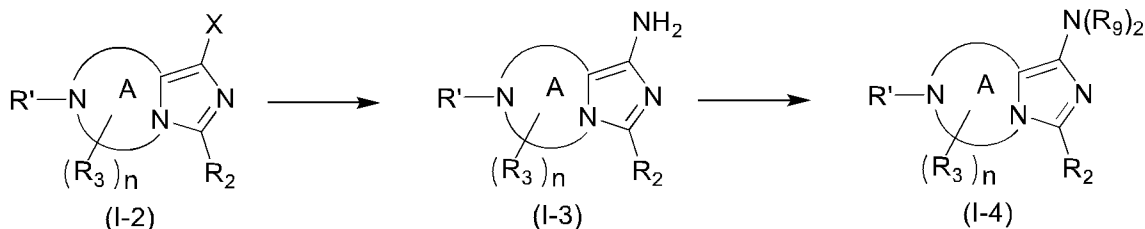


本发明还提供上述式 (I) 化合物的制备方法，包括：将式 (X) 化合物与式 (XI) 化合物在碱（例如三乙胺）的存在下进行反应，得到式 (I) 化合物：



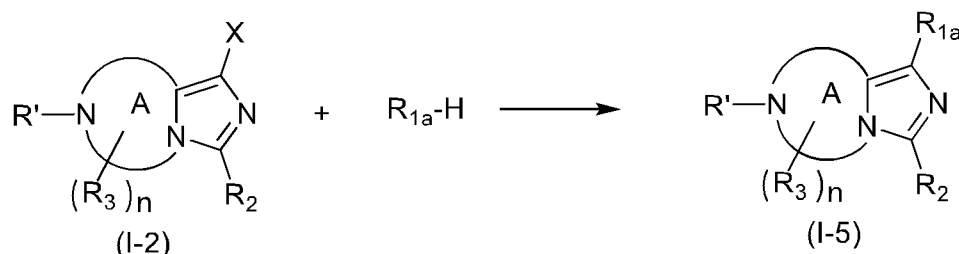
其中，R₁、R₂、R₃、R'、环 A、n 如上所定义；R₇ 为卤素（例如氯、溴）、羟基。

在本发明的一些实施方式中，对于式 (I-4) 化合物来说，也可以通过如下方法制备得到，包括：将式 (I-2) 与带保护基的氨（例如二苯甲酮亚胺）进行反应，再去掉保护基，得到式 (I-3) 化合物；然后，式 (I-3) 化合物与 R₉-X 反应得到式 (I-4) 化合物；



其中，环 A、 R_2 、 R_3 、 R' 、 n 如上所定义，X 为卤素， R_9 相同或不同，独立的选自 H、-OH、-CO- R_{20} 、-S(O) $_a$ - R_{25} 、无取代或任选被一个或多个 R_b 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基。

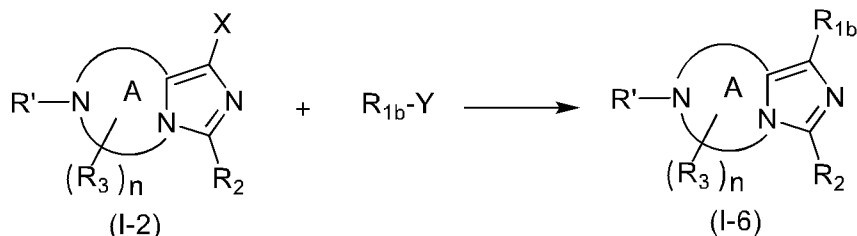
在本发明的一些实施方式中，对于式 (I-5) 化合物来说，也可以通过如下方法制备得到，包括：将式 (I-2) 与 R_{1a} -H 进行反应，得到式 (I-5) 化合物。



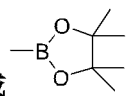
其中，环 A、 R_2 、 R_3 、 R' 、 n 如上所定义，X 为卤素， R_{1a} 为 - $NR_{15}R_{16}$ 或杂芳基， R_{15} 和 R_{16} 成环，形成含有 N 的杂环基或杂芳基；所述杂环基或杂芳基可以任选被一个或多个 R_b 取代，并且相邻或不相邻的 R_b 可以连接成环形成未取代或被一个或多个 R_d 所取代的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。

根据本发明，所述式 (I-2) 与 R_{1a} -H 通过铜或 pd 的催化偶联得到式 (I-5) 化合物。

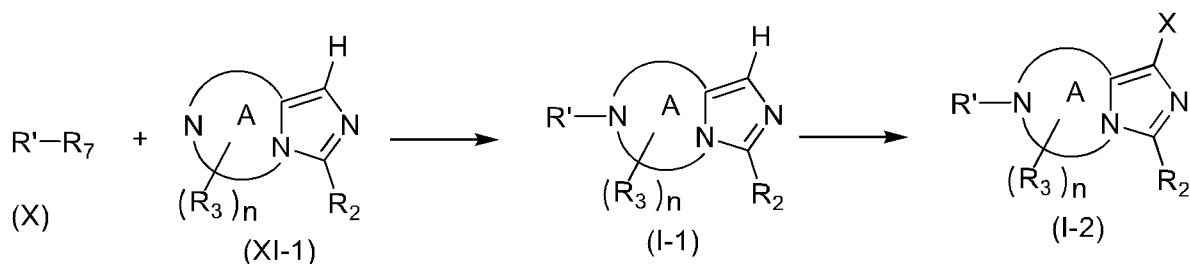
在本发明的一些实施方式中，对于式 (I-6) 化合物来说，也可以通过如下方法制备得到，包括：将式 (I-2) 与 R_{1b} -Y 进行反应，得到式 (I-6) 化合物。



其中，环 A、 R_2 、 R_3 、 R' 、 n 如上所定义，X 为卤素， R_{1b} 为氰基、烷基、芳基、杂芳基，Y 为 -B(OH) $_2$ 、

-Sn(烷基) $_3$ 、或  等；

根据本发明的实施方式，所述式 (I-2) 化合物可以通过如下方法制备得到，包括：将式 (X) 化合物与式 (XI-1) 化合物在碱（例如三乙胺）的存在下进行反应，得到式 (I-1) 化合物，再将其与卤代试剂进行反应得到式 (I-2) 化合物。



其中， R_7 、 R_2 、 R_3 、 R' 、环 A、 n 、 X 如上所定义。

如果有必要可以使用保护基对上述方案中的反应物或中间体的任意基团进行保护。待反应完成后，再选择合适的方法脱去保护基。

上述方案中的反应物的原料可通过文献报道的方法进行合成，或通过购买获得。起始原料通常是来自商业来源，例如 Aldrich 或可使用本领域技术人员公知的方法（通过 SciFinder、Reaxys 联机数据库得到）容易地制备。

本发明的制备方法可根据各情况选择适合的反应条件和原料，可以例如在一步反应中用根据本发明的另一取代基仅替换一个取代基，或可在相同反应步骤中用根据本发明的其他取代基替换多个取代基。

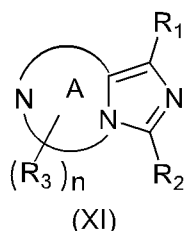
如果各化合物不可经由上述路线得到，则它们可通过衍生其他式(I)所示化合物或通过所述合成路线常规变化而制备。

本发明所述的如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药可通过包括与化学领域公知方法相似的方法合成，其步骤和条件可参考本领域类似反应的步骤和条件，特别是根据本文说明进行合成。

本发明中，所述的如式 (I) 所示的化合物，也可以通过上述方案中制备得到的化合物，采用本领域常规方法，经外周修饰进而得到其它所述的如式 (I) 所示的化合物。

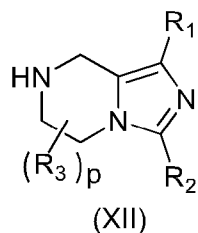
本发明的反应结束后，可采用常规的后处理方法进行处理。本发明中，处理后若得到所述的如式 (I) 所示的化合物粗品，可采用制备型 HPLC、制备型 TLC 或重结晶等常规手段分离纯化。

本发明还提供一种中间体，其结构如式 (XI) 化合物，



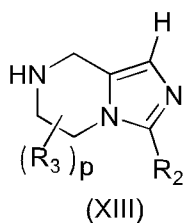
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、环 A、 n 如上所定义。

在本发明的一些实施方式中，所述式 (XI) 化合物为如下式 (XII) 化合物，



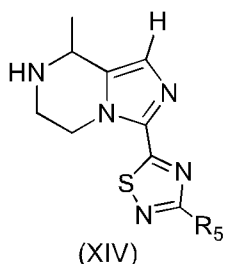
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 p 如上所定义。

在本发明的一些实施方式中，所述式 (XI) 化合物为如下式 (XIII) 化合物，



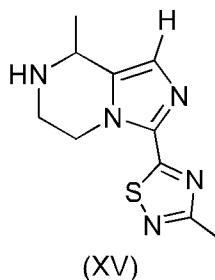
其中, R_2 、 R_3 、 p 如上所定义。

在本发明的一些实施方式中, 所述式 (XI) 化合物为如下式 (XIV) 化合物,

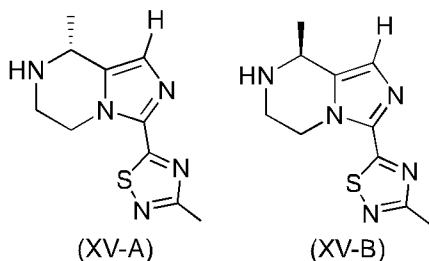


其中, R_5 如上所定义。

在本发明的一些实施方式中, 所述式 (XI) 化合物为如下式 (XV) 化合物,

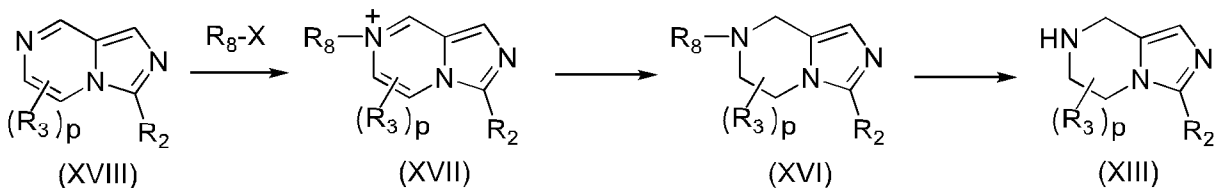


在本发明的一些实施方式中, 所述式 (XI) 化合物为如下式 (XV-A) 或式 (XV-B) 化合物,



本发明还提供制备式 (XIII) 的方法, 包括如下任一种方法,

方法 1, 所述方法包括如下步骤:

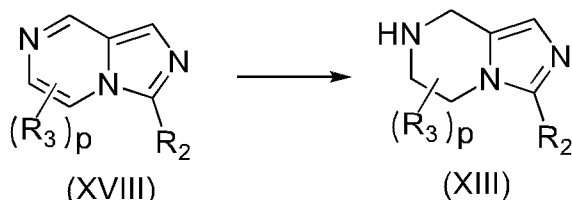


其中, R_2 、 R_3 、 p 如上所定义; R_8 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳烷基 (例如 4-甲氧基苄基, 2,4-二甲氧基苄基); X 为卤素;

- 1) 将式 (XVIII) 化合物与 R_8-X 反应得到式 (XVII) 化合物;
- 2) 将式 (XVII) 化合物在还原剂的存在下进行加氢反应, 得到式 (XVI) 化合物;
- 3) 将式 (XVI) 化合物在酸性条件下进行反应, 得到式 (XIII) 化合物。

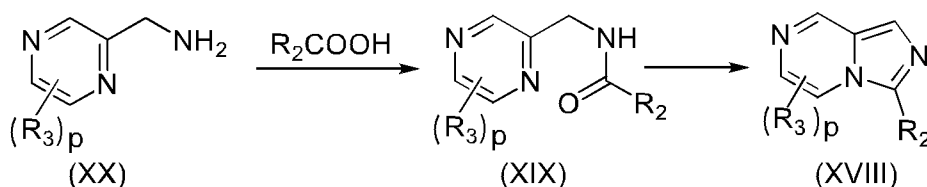
或者

方法 2, 所述方法包括如下步骤: 将式 (XVIII) 化合物在催化剂的存在下进行加氢反应, 得到式 (XIII) 化合物;



其中, R_2 、 R_3 、 p 如上所定义。

根据本发明, 所述式 (XVIII) 化合物可以由如下方法制备得到, 包括: 将式 (XX) 化合物与 R_2COOH 反应得到式 (XIX) 化合物, 然后将式 (XIX) 化合物成环得到式 (XVIII) 化合物;



其中, R_2 、 R_3 、 p 如上所定义。

本发明还提供一种药物组合物, 其包含上述式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐、代谢产物、前药中的一种、两种或更多种;

根据本发明, 所述药物组合物还可以任选地包含至少一种药学上可接受的辅料;

根据本发明, 所述药物组合物还可以任选地包含至少一种另外的活性成分; 具体地, 所述药物组合物还可以包含除如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐、代谢产物、前药以外的一种或多种活性成分;

在所述的药物组合物中, 所述如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐、代谢产物、前药的剂量, 可为治疗有效量;

根据本发明, 可以通过本领域已知的方法将本发明的药物组合物制成适于给药的剂型。

本发明还提供上述式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐、代谢产物、前药中的一种、两种或更多种, 或所述的药物组合物在制备药物中的用途;

根据本发明, 所述药物为 NK-3 受体拮抗剂。

根据本发明, 所述药物用于预防和/或治疗由 NK-3 受体介导的疾病;

在一些实施方案中, 所述药物可用于预防和/或治疗抑郁症、焦虑症、精神病、精神分裂症、精神病性障碍、双相型障碍、认知障碍、帕金森病、阿尔茨海默氏病、注意力不足多动症(ADHD)、疼痛、惊厥、肥胖、炎症性疾病、呕吐、先兆子痫、气道相关疾病、生殖障碍、避孕和性激素依赖性疾疾病或妇科疾病相关疾病。

所述性激素依赖性疾疾病包括但不限于良性前列腺增生(BPH)、前列腺增生、转移性前列腺癌、睾丸癌、乳腺癌、卵巢癌、雄激素依赖性痤疮、男性型秃发、子宫内膜异位症、青春期异常、子宫纤维化、子宫纤维瘤、激素依赖性癌症、高雄激素血症、多毛症、男性化、多囊卵巢综合征(PCOS)、经前烦躁症(PMDD)、HAIR-AN 综合征(高雄激素血症、胰岛素抵抗以及黑棘皮病)、卵巢卵泡膜细胞

增生症(HAIR-AN 伴有卵巢间质中黄体化卵泡膜细胞增生)、高卵巢内雄激素浓度的其它表现(例如卵泡成熟停滞、闭锁、无排卵、痛经、功能失调性子宫出血、不孕症)、产生雄激素的肿瘤(男性化卵巢瘤或肾上腺瘤)、月经过多以及子宫腺肌症。

所述气道相关疾病包括慢性阻塞性肺病、哮喘、气道高反应性、支气管收缩以及咳嗽。

在一些实施方案中,所述药物用于治疗 and/or 预防更年期综合征相关疾病,所述的更年期综合征包含潮热、出汗、心悸、眩晕及肥胖等症状。

本发明还提供一种治疗和/or 预防 NK3 受体介导的病症或疾病的方法,所述方法包括向治疗对象施用治疗有效量的式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐、代谢产物、前药中的一种、两种或更多种;

根据本发明,所述病症或疾病为抑郁症、焦虑症、精神病、精神分裂症、精神病性障碍、双相型障碍、认知障碍、帕金森病、阿尔茨海默氏病、注意力不足多动症(ADHD)、疼痛、惊厥、肥胖、炎性疾病、呕吐、先兆子痫、气道相关疾病、生殖障碍、避孕和性激素依赖性疾病或妇科疾病相关疾病。

所述性激素依赖性疾病包括但不限于良性前列腺增生(BPH)、前列腺增生、转移性前列腺癌、睾丸癌、乳腺癌、卵巢癌、雄激素依赖性痤疮、男性型秃发、子宫内膜异位症、青春期异常、子宫纤维化、子宫纤维瘤、激素依赖性癌症、高雄激素血症、多毛症、男性化、多囊卵巢综合征(PCOS)、经前烦躁症(PMDD)、HAIR-AN 综合征(高雄激素血症、胰岛素抵抗以及黑棘皮病)、卵巢卵泡膜细胞增生症(HAIR-AN 伴有卵巢间质中黄体化卵泡膜细胞增生)、高卵巢内雄激素浓度的其它表现(例如卵泡成熟停滞、闭锁、无排卵、痛经、功能失调性子宫出血、不孕症)、产生雄激素的肿瘤(男性化卵巢瘤或肾上腺瘤)、月经过多以及子宫腺肌症。

所述气道相关疾病包括慢性阻塞性肺病、哮喘、气道高反应性、支气管收缩以及咳嗽。

在一些实施方案中,所述病症或疾病为更年期综合征相关疾病,所述的更年期综合征包含潮热、出汗、心悸、眩晕及肥胖等症状。

所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐、代谢产物、前药的一种、两种或更多种。优选地,所述患者是温血动物,更优选地是人类。

术语定义

除非另外说明,本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

除非另外说明,应当应用本文所使用的下列定义。出于本发明的目的,化学元素与元素周期表 CAS 版,和《化学和物理手册》,第 75 版,1994 一致。此外,有机化学一般原理可参考"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999, 和"March's Advanced Organic Chemistry" by Michael B.Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007 中的描述,其全部内容通过引用并入本文。

术语“包括”为开放式表达,即包括本发明所指明的内容,但并不排除其他方面的内容。

除非另有说明,本说明书和权利要求书记载的数值范围相当于至少记载了其中每一个具体的整数数值。例如,数值范围“1-40”相当于记载了数值范围“1-10”中的每一个整数数值即 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10,以及数值范围“11-40”中的每一个整数数值即 11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40。应当理解,本文在描述取代基时使用的一个或多个中,“多个”应当是指 ≥ 2 的整数,例如 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

术语“卤素”或“卤”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

术语“氧代”是指取代基中的碳原子、氮原子或硫原子被氧化后形成的氧基取代(=O)。

术语“硫代”是指取代基中的碳原子被硫化后形成的硫基取代(=S)。

除非另有说明,本文中术语的定义同样适用于包含该术语的基团,例如烷基的定义也适用于烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基、卤代烷氧基等中的烷基。

本申请通式定义中的术语“任选的”(或“任选地”、“任选”)意味着被0个、一个或多个取代基所取代的情形,例如“任选被一个、两个或更多个R取代”意味着可以不被R取代(无取代)或可以选择被一个、两个或更多个R取代。

一般而言,术语“取代的”表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。进一步地,当该基团被1个以上所述取代基取代时,所述取代基之间是相互独立,即,所述的1个以上的取代基可以是互不相同的,也可以是相同的。除非其他方面表明,一个取代基团可以在被取代基团的各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代,那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。其中所述的取代基可以是,但并不限于,=O、氢、氘、氚、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、羧基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基等。

另外,需要说明的是,除非以其他方式明确指出,在本发明中所采用的描述方式“...独立地选自”应做广义理解,是指所描述的各个个体之间是相互独立的,可以独立地选自相同或不同的具体基团。更详细地,描述方式“...独立地选自”既可以是指在不同基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响;也可以表示在相同的基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

在本说明书的各部分,本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出,本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如,术语“C₁₋₆烷基”特别指独立公开的C₁烷基、C₂烷基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基或C₆烷基。

在本发明的各部分,描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时,针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如,如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”,则应该理解,该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

术语“烷基”或“亚烷基”表示具有1~40个碳原子的直链或支链饱和烃基。例如为“C₁₋₁₀烷基”、“C₁₋₆烷基”,“C₁₋₆烷基”表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链和支链烷基。其中,所述烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。在一些实施方案中,烷基或亚烷基基团含有1-12个碳原子;在另一些实施方案中,烷基或亚烷基基团含有1-6个碳原子;在又一些实施方案中,烷基或亚烷基基团含有1-4个碳原子。所述烷基的实例包含,但并不限于,甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基等或它们的异构体。所述亚烷基的实例包含但并不限于亚甲基、亚乙基。

术语“烯基”表示含有2-40个碳原子的直链或支链烃基,其中至少有一个不饱和位点,即有一个碳-碳sp²双键,所述双键可相互分离或者共轭。其中,所述烯基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代,其包括“cis”和“trans”的定位,或者“E”和“Z”的定位,优选“C₂₋₁₀烯基”、“C₂₋₆烯基”。“C₂₋₆烯基”应理解为优选表示直连或支链的一价烃基,其包含一个或多个双键并且具有2、3、4、5或6个碳原子,特别是2或3个碳原子(“C₂₋₃烯基”)。所述烯基的实例包含,但并不限于,乙烯基、烯丙基、(E)-2-甲基乙烯基、(Z)-2-甲基乙烯基、(E)-丁-2-烯基、(Z)-丁-2-烯基、(E)-丁-1-烯基、(Z)-丁-1-烯基、戊-4-烯基、(E)-戊-3-烯基、(Z)-戊-3-烯基、(E)-戊-2-烯基、(Z)-戊-2-烯基、(E)-戊-1-烯基、(Z)-戊-1-烯基、己-5-烯基、

(E)-己-4-烯基、(Z)-己-4-烯基、(E)-己-3-烯基、(Z)-己-3-烯基、(E)-己-2-烯基、(Z)-己-2-烯基、(E)-己-1-烯基、(Z)-己-1-烯基、异丙烯基、2-甲基丙-2-烯基、1-甲基丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、(E)-1-甲基丙-1-烯基、(Z)-1-甲基丙-1-烯基、3-甲基丁-3-烯基、2-甲基丁-3-烯基、1-甲基丁-3-烯基、3-甲基丁-2-烯基、(E)-2-甲基丁-2-烯基、(Z)-2-甲基丁-2-烯基、(E)-1-甲基丁-2-烯基、(Z)-1-甲基丁-2-烯基、(E)-3-甲基丁-1-烯基、(Z)-3-甲基丁-1-烯基、(E)-2-甲基丁-1-烯基、(Z)-2-甲基丁-1-烯基、(E)-1-甲基丁-1-烯基、(Z)-1-甲基丁-1-烯基、1,1-二甲基丙-2-烯基、1-乙基丙-1-烯基、1-丙基乙烯基、1-异丙基乙烯基。

术语“炔基”应理解为表示直链或支链的烃基，其包含一个或多个三键并且具有 2~40 个碳原子，优选“C₂-C₁₀-炔基”“C₂-C₆-炔基”。术语“C₂-C₆-炔基”应理解为优选表示直链或支链的一价烃基，其包含一个或多个三键并且具有 2、3、4、5 或 6 个碳原子，特别是 2 或 3 个碳原子(“C₂-C₃-炔基”)。所述 C₂-C₆-炔基是例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、己-5-炔基、1-甲基丙-2-炔基、2-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-2-炔基、3-甲基丁-1-炔基、1-乙基丙-2-炔基、3-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-4-炔基、1-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-3-炔基、1-甲基戊-3-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-1-炔基、3-甲基戊-1-炔基、2-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-2-炔基、1-丙基丙-2-炔基、1-异丙基丙-2-炔基、2,2-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-2-炔基或 3,3-二甲基丁-1-炔基。特别地，所述炔基是乙炔基、丙-1-炔基或丙-2-炔基。

术语“环烷基”应理解为表示饱和或部分不饱和的单环、双环烃环或多环环烷烃，其具有 3~40 个碳原子，优选“C₃₋₁₀ 环烷基”。术语“C₃₋₁₀ 环烷基”应理解为表示饱和或部分不饱和的单环、双环烃环或多环环烷烃，其具有 3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子。所述 C₃₋₁₀ 环烷基可以是单环烃基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基，或者是双环烃基如十氢化萘环。

术语“杂环基”应理解为表示饱和的或部分不饱和单环、双环烃环或多环环烷烃，其包含 1-5 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的总成环原子数为 3-20 (如原子数为 3、4、5、6、7、8、9、10 等) 的非芳族环状基团，优选“3-10 元杂环基”。术语“3-10 元杂环基”意指饱和或部分不饱和的单环、双环烃环或多环烷烃，其包含 1-5 个，优选 1-3 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子，例如 1、2、3 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子。所述杂环基可以通过所述碳原子中的任一个或氮原子 (如果存在的话) 与分子的其余部分连接。特别地，所述杂环基可以包括但不限于：4 元环，如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基；5 元环，如四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡啶烷基、吡咯啉基；或 6 元环，如四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噁烷基、硫代吗啉基、四氢吡啶基、2H-吡喃基、哌嗪基或三噁烷基；或 7 元环，如二氮杂环庚烷基。任选地，所述杂环基可以是苯并稠合的。所述杂环基可以是双环的，例如但不限于 5,5 元环，如六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基环，或者 5,6 元双环，如六氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2(1H)-基环。含氮原子的环可以是部分不饱和的，即它可以包含一个或多个双键，例如但不限于 2,5-二氢-1H-吡咯基、4H-[1,3,4]噻二嗪基、4,5-二氢恶唑基或 4H-[1,4]噻嗪基，或者，它可以是苯并稠合的，例如但不限于二氢异喹啉基。

根据本发明，所述杂环基是无芳香性的。所述 3-20 元杂环基与其它基团相连构成本发明的化合物时，可以为 3-20 元杂环基上的碳原子与其它基团相连，也可以为 3-20 元杂环基环上杂环原子与其它基团相连。例如当 3-20 元杂环基选自哌嗪基时，可以为哌嗪基上的氮原子与其它基团相连。或当 3-20 元杂环基选自哌啶基时，可以为哌啶基环上的氮原子和其对位上的碳原子与其它基团相连。

术语“芳基”应理解为表示具有 6~20 个碳原子的芳香性或部分芳香性的单环、双环或三环烃环，优选“C₆₋₁₄ 芳基”。术语“C₆₋₁₄ 芳基”应理解为优选表示具有 6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、双环或三环烃环(“C₆₋₁₄ 芳基”)，特别是具有 6 个碳原子的环(“C₆ 芳基”)，例如苯基；或联苯基，或者是具有 9 个碳原子的环(“C₉ 芳基”)，例如茚满基或茚基，或者是具有 10 个碳原子的环(“C₁₀ 芳基”)，例如四氢化萘基、二氢萘基或萘基，或者是具有 13 个碳原子的环(“C₁₃ 芳基”)，

例如苄基，或者是具有 14 个碳原子的环 (“C₁₄ 芳基”)，例如蒽基。当所述 C₆₋₂₀ 芳基被取代时，其可以为单取代或者多取代。并且，对其取代位点没有限制，例如可以为邻位、对位或间位取代。

术语“杂芳基”应理解为包括这样的单环、双环或三环芳族环系，包括芳香性或部分芳香性的，其具有 5~20 个环原子且包含 1-5 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子，例如“5-14 元杂芳基”。术语“5-14 元杂芳基”应理解为包括这样的一价单环、双环或三环芳族环系；其具有 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个环原子，特别是 5 或 6 或 9 或 10 个碳原子，且其包含 1-5 个，优选 1-3 各独立选自 N、O 和 S 的杂原子，并且，另外在每一种情况下可为苯并稠合的。特别地，杂芳基选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、恶唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异恶唑基、异噻唑基、恶二唑基、三唑基、噻二唑基、噻-4H-吡唑基等以及它们的苯并衍生物，例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并恶唑基、苯并异恶唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吡啶基、吡嗪基、喹啉基、吡嗪基、三嗪基等，以及它们的苯并衍生物，例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基等；或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等，以及它们的苯并衍生物，例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基等；或吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等，以及它们的苯并衍生物，例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基等；或吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等，以及它们的苯并衍生物，例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基等；或吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等，以及它们的苯并衍生物，例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基等。当所述 5-20 元杂芳基与其它基团相连构成本发明的化合物时，可以为 5-20 元杂芳基环上的碳原子与其它基团相连，也可以为 5-20 元杂芳基环上的杂原子与其它基团相连。当所述 5-20 元杂芳基被取代时，其可以为单取代或者多取代。并且，对其取代位点没有限制，例如可以为杂芳基环上与碳原子相连的氢被取代，或者杂芳基环上与杂原子相连的氢被取代。

除非另有说明，杂环基、杂芳基或亚杂芳基包括其所有可能的异构形式，例如其位置异构体。因此，对于一些说明性的非限制性实例，可以包括在其 1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、11-、12-位等（如果存在）中的一个、两个或更多个位置上取代或与其他基团键合的形式，包括吡啶-2-基、亚吡啶-2-基、吡啶-3-基、亚吡啶-3-基、吡啶-4-基和亚吡啶-4-基；噻吩基或亚噻吩基包括噻吩-2-基、亚噻吩-2-基、噻吩-3-基和亚噻吩-3-基；吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基。

术语“烷氧基”应理解为-O-烷基，所述烷基如上所定义。

术语“卤代烷基”应理解为烷基上的 H 被卤素部分或全部取代，所述烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”应理解为-O-卤代烷基，所述卤代烷基如上所定义。本发明所使用的立体化学定义和规则一般遵循 S.P.Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., “Stereo chemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。

“立体异构体”是指具有相同化学构造，但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何异构体(顺/反)异构体、阻转异构体，等等。

“对映异构体”是指一个化合物的两个不能重叠但互成镜像关系的异构体。

“非对映异构体”是指有两个或多个手性中心并且其分子不互为镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质，如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体混合物可通过高分辨分析操作如电泳和色谱，例如 HPLC 来分离。

本发明公开化合物的任何不对称原子(例如，碳等)都可以以外消旋或对映体富集的形式存在，例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型形式存在。在某些实施方案中，各不对称原子在(R)-或(S)-构型方面具有至少 0%对映体过量，至少 60%对映体过量，至少 70%对映体过量，至少 80%对映体过量，至少 90%对映体过量，至少 95%对映体过量，或至少 99%对映体过量。

所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体，对映异构体，非对映异构体，例如，通过色谱法和/或分步结晶法。

在外消旋的胺的情况中，通过与光学活性的拆分试剂反应，从混合物制得非对映异构体。适当的拆分试剂的示例是光学活性的酸，例如 R 和 S 形式的酒石酸、二乙酰酒石酸、二苯甲酰酒石酸、扁桃酸、苹果

酸、乳酸、适当的 N-保护的氨基酸(例如 N-苯甲酰脯氨酸或 N-苯磺酰基脯氨酸)或各种光学活性的樟脑磺酸。借助光学活性的拆分试剂(例如固定在硅胶上的二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸、三乙酸纤维素或其它碳水化合物衍生物或手性衍生化的异丁烯酸酯聚合物),也可有利地进行色谱对映体拆分。用于此目的的适当的洗脱剂是含水或含醇的溶剂混合物,例如,己烷/异丙醇/乙腈。

术语“互变异构体”是指具有不同能量的可通过低能垒(low energy barrier)互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中),则可以达到互变异构体的化学平衡。例如,质子互变异构体(proton tautomer)(也称为质子转移互变异构体(prototropic tautomer))包括通过质子迁移来进行的互相转化,如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体(valence tautomer)包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。酮-烯醇互变异构的具体实例是戊烷-2,4-二酮和 4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的互变。互变异构的另一个实例是酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的一个具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的互变。除非另外指出,本发明化合物的所有互变异构体形式都在本发明的范围之内。

术语“药学上可接受的”是指当给人施用时生理上可耐受的并且一般不产生过敏或相似不适当的反应,例如肠胃不适、眩晕等的分子实体和组合物。

术语“载体”指与所述化合物一同施用的稀释剂、辅剂、赋形剂或基质。这些药物载体可以是无菌液体,例如水和油类,包括石油、动物、植物或合成来源的,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。水和水性溶液盐水溶液和水性葡萄糖与甘油溶液优选用作载体、特别是可注射溶液。适宜的药物载体描述于 E.W. Martin 的“Remington's Pharmaceutical Sciences”中。

本发明所使用的术语“前药”,代表一个化合物在体内转化为式 (I) 所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯,在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类,脂肪族(C₁₋₂₄)酯类,酰氧基甲基酯类,碳酸酯,氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基,即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯,如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献: T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol.14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio et al., Prodrugs: Design and Clinical Applications, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255-270, and S. J. Hecker et al., Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2328-2345。

本发明所使用的术语“代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定,其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化,还原,水解,酰氨化,脱酰氨作用,酯化,脱脂作用,酶裂解等等方法得到。相应地,本发明包括化合物的代谢产物,包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

药学上可接受的盐可以是例如在链或环中具有氮原子的具有足够碱性的本发明的化合物的酸加成盐。

本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

本发明的“氮氧化物”是指当化合物含几个胺官能团时,可将 1 个或大于 1 个的氮原子氧化形成 N-氧化物。N-氧化物的特殊实例是叔胺的 N-氧化物或含氮杂环氮原子的 N-氧化物。可用氧化剂例如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理相应的胺形成 N-氧化物(参见 Advanced Organic Chemistry, Wiley Interscience, 第 4 版, Jerry March, pages)。尤其是, N-氧化物可用 L.W. Deady 的方法制备(Syn. Comm. 1977, 7, 509-514),其中例如在惰性溶剂例如二氯甲烷中,使胺化合物与间-氯过氧苯甲酸(MCPBA)反应。

术语“同位素标记物”包括但不限于氢,碳,氮,氧,氟,硫和氯的同位素(例如 ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ¹⁸F, ³⁵S 和 ³⁶Cl)标记的本发明化合物。同位素标记的本发明化合物可用于化合物及其前

药和代谢物的组织分布的测定；用于此类测定的优选同位素包括 ^3H 和 ^{14}C 。此外，在某些情况下，用较重的同位素（例如氘（ 2H 或 D ））取代可以提供增加的代谢稳定性，这提供了治疗优势，例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求。本发明的同位素标记的化合物通常可以根据本文所述的方法通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

如本发明所使用的术语“治疗”任何疾病或病症，在其中一些实施方案中指改善疾病或病症（即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展）。在另一些实施方案中，“治疗”指缓和或改善至少一种身体参数，包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中，“治疗”指从身体上（例如稳定可察觉的症状）或生理学上（例如稳定身体的参数）或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中，“治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

术语“有效量”或者“治疗有效量”是指足以实现预期应用（包括但不限于如下定义的疾病治疗）的本发明所述化合物的量。治疗有效量可以取决于以下因素而改变：预期应用（体外或者体内），或者所治疗的受试者和疾病病症如受试者的重量和年龄、疾病病症的严重性和给药方式等，其可以由本领域普通技术人员容易地确定。具体剂量将取决于以下因素而改变：所选择的特定化合物、所依据的给药方案、是否与其它化合物组合给药、给药的时间安排、所给药的组织和所承载的物理递送系统。

本发明所使用的任何保护基团、氨基酸和其它化合物的缩写，除非另有说明，都以它们通常使用的、公认的缩写为准，或参照 IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (参见 *Biochem.* 1972, 11: 942-944)。

在本说明书的描述中，参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中，对上述术语的示意性表述不必针对的是相同的实施例或示例。而且，描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外，在不相互矛盾的情况下，本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例，可以理解的是，上述实施例是示例性的，不能理解为对本发明的限制，本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变形。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

本发明的化合物结构是通过核磁共振(NMR)或和液质联用色谱(LC-MS)来确定的。NMR 化学位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲亚砜(DMSO- d_6)，氘代甲醇(CD_3OD)和氘代氯仿(CDCl_3)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 1200 Infinity Series 质谱仪。HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150 \times 4.6 mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150 \times 4.6mm 色谱柱)。

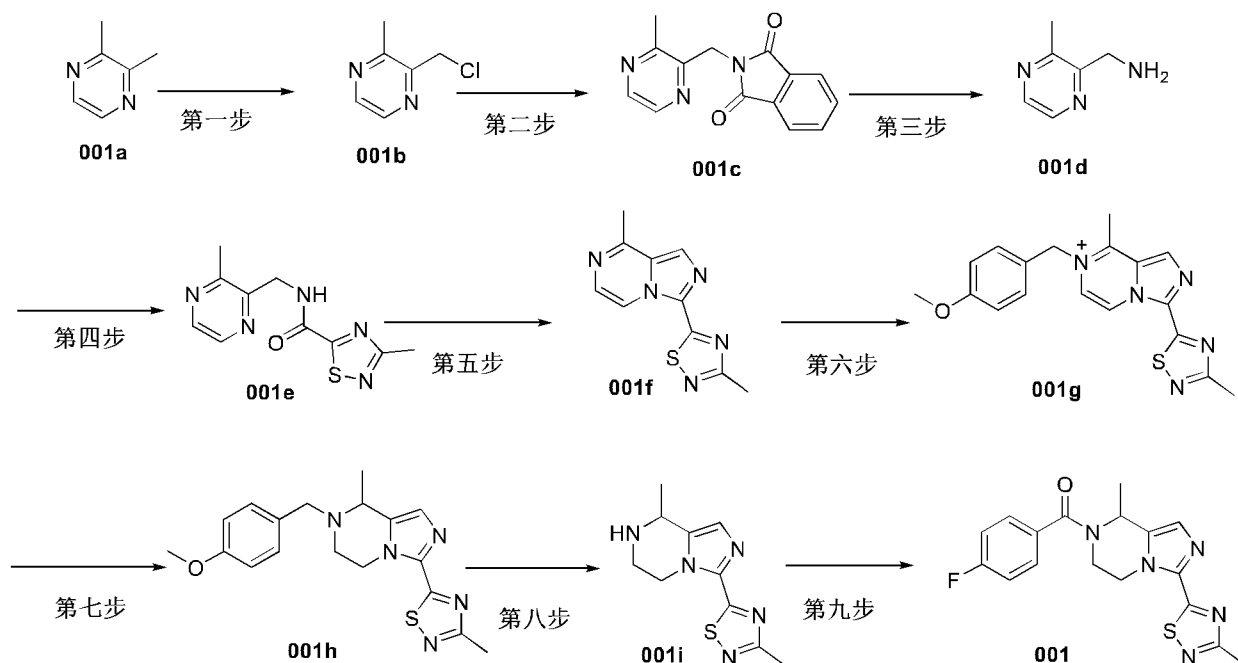
薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，TLC 采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到，或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

在无特殊说明的情况下，本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下，在干燥氮气或氩气氛下进行，溶剂为干燥溶剂，反应温度单位为摄氏度。

实施例 1

制备(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (001)



第一步、制备 2-(氯甲基)-3-甲基吡嗪

将 2,3-二甲基吡嗪 001a(10 g, 92.47 mmol)加入到四氯化碳(250 mL)溶剂中,依次加入 N-氯代丁二酰亚胺(14.83 g, 110.96 mmol), 过氧化苯甲酰(224 mg, 9.25 mmol)。反应液在氮气保护下于 80℃下反应 16 小时。LCMS 监测反应完成后,将溶剂旋干并加入水(150 mL),二氯甲烷(3×100 mL),萃取分液,再用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩,用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化得到标题产物 2-(氯甲基)-3-甲基吡嗪 001b(3.20 g, 无色油状物),收率:22%。

MS m/z(ESI): 143.2[M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.45(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.38(d, J=2.0 Hz, 1H), 4.71(s, 2H), 2.69(s, 3H)。

第二步、制备 2-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)异噁唑啉-1,3-二酮

将 2-(氯甲基)-3-甲基吡嗪 001b (3.20 g, 22.44 mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺溶剂中,加入邻苯二甲酰亚胺钾 6.23 g 33.66 mmol 反应液在氮气保护下于 110℃下反应 8 小时 LCMS 监测反应完成后,将溶剂旋干并加入水,乙酸乙酯,萃取分液,再用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩,用硅胶柱石油醚/乙酸乙酯=1:1 纯化得到标题产物 2-3-甲基吡嗪-2-基甲基异噁唑啉-1,3-二酮 001c 3.10 g, 淡黄色固体,收率:95%。

MS m/z(ESI): 254.2[M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.33(d, J=2.4 Hz, 1H), 8.24(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.90(dd, J=5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.75(dd, J=5.6, 3.2 Hz, 2H), 5.02(s, 2H), 2.70(s, 3H)。

第三步、制备 2-(氨甲基)-3-甲基吡嗪

将 2-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)异噁唑啉-1,3-二酮 001c(2.00 g, 7.90 mmol)加入到乙醇(50 mL)溶剂中,加入水合肼(3.95 g, 79 mmol)。反应液在氮气保护下于 80℃下反应 6 小时。LCMS 监测反应完成后,将溶剂旋干并加入水(150 mL),用二氯甲烷/甲醇(1/1, V/V, 50 mL),萃取分液,有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩得到粗产物 2-(氨甲基)-3-甲基吡嗪 001d(300 mg, 黄色油状物),收率:28%。

MS m/z(ESI): 124.3[M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.36(s, 1H), 8.33(d, J=2.4 Hz, 1H), 4.02(s, 2H), 2.54(s, 3H)。

第四步、制备 3-甲基-N-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺

将 3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-羧酸(280 mg, 1.94 mmol)加入到二氯甲烷(10 mL)溶剂中,依次加入 0.5mL 草

酰氯(0.5mL)和 N,N-二甲基甲酰胺(0.1mL)。反应液在 25°C 下反应 0.5 小时。LCMS 监测反应完成后, 将溶剂旋干得到的粗产物 3-甲基 1,2,4-噻二唑-5-羧基氯。将(3-甲基吡嗪-2-基)甲胺(200 mg, 1.62 mmol)和三乙胺(246 mg, 2.43 mmol)加入到二氯甲烷(10 mL)溶剂中, 向其中缓慢滴加用二氯甲烷(5 mL)溶解的粗产物 3-甲基 1,2,4-噻二唑-5-羧基氯。反应液在 25°C 下反应 0.5 小时。LCMS 监测反应完成后, 加入水(30 mL), 二氯甲烷(3×20 mL), 萃取分液, 再用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1: 1)纯化得到标题产物 3-甲基-N-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺 001e(170 mg, 黄色固体), 收率: 40%。

MS m/z(ESI): 250.2[M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.59(s, 1H), 8.46(s, 2H), 4.78(d, J=4.8 Hz, 2H), 2.76(s, 3H), 2.65(s, 3H).

第五步、制备 3-甲基-5-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑

将 3-甲基-N-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺 001e(400 mg, 1.60 mmol)加入到乙腈(10 mL)溶剂中, 依次加入三氯氧磷(0.74 g, 4.80 mmol), N,N-二甲基甲酰胺(0.2 mL)。反应液于氮气保护下于 85°C 下反应 48 小时。LCMS 监测反应完成后, 将溶剂旋干。加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL), 乙酸乙酯(3×20 mL), 萃取分液, 再用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1: 1)纯化得到标题产物 3-甲基-5-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑 001f(250 mg, 黄色固体), 收率: 60%。

MS m/z(ESI): 232.2[M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 9.58(d, J=3.2 Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 7.81(s, 1H), 3.22(s, 3H), 2.83(s, 3H).

第六步、制备 7-(4-甲氧基苄基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-鎓

将 3-甲基-5-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑 001f(1.0 g, 4.3 mmol)加入到乙腈(6 mL)溶剂中, 依次加入碘化钾(357 mg, 2.15 mmol), 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(1.30 g, 8.60 mmol)。反应液于氮气保护下于 8°C 下反应 16 小时。LCMS 监测反应完成后, 将溶剂旋干得到标题粗产物 7-(4-甲氧基苄基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-鎓 001g(600 mg, 黄色固体), 收率: 34%。

MS m/z(ESI): 352.2[M+1]⁺.

第七步、制备 5-(7-(4-甲氧基苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑

将 7-(4-甲氧基苄基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-鎓 001g(600 mg, 1.7 mmol)加入到乙醇(10 mL)溶剂中, 依次加入乙酸(0.1mL), 氰基硼氢化钠(320 mg, 5.1 mmol)。反应液于氮气保护下于 0°C 下反应 0.5 小时。LCMS 监测反应完成后, 将溶剂旋干。加入水(50 mL), 二氯甲烷(3×20 mL), 萃取分液, 再用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1: 1)纯化得到标题产物 5-(7-(4-甲氧基苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑 001h(300 mg, 黄色固体), 收率: 24%。

MS m/z(ESI): 356.2[M+1]⁺.

第八步、制备 3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑

将 5-(7-(4-甲氧基苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑 001h(200 mg, 0.56 mmol)加入到三氟乙酸(3 mL)溶剂中。反应液于氮气保护下于 100°C 下反应 16 小时。LCMS 监测反应完成后, 反应液降至室温。将溶剂旋干得到粗产物, 用反向柱(乙腈/水=1: 10)纯化得到标题产物 3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑 001i(120 mg, 白色固体), 收率: 72%。

MS m/z(ESI): 236.2[M+1]⁺.

¹H NMR: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 9.47(s, 1H), 7.32(s, 1H), 4.95- 4.88(m, 1H), 4.70(q, J=6.4 Hz, 1H), 4.45-4.35(m, 1H), 3.86-3.79(m, 1H), 3.60-3.51(m, 1H), 2.66(s, 3H), 1.63(d, J=6.8 Hz, 3H).

第九步、制备(4-氟苄基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲脒

将 3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑 001i(100 mg, 0.42 mmol)溶于二氯

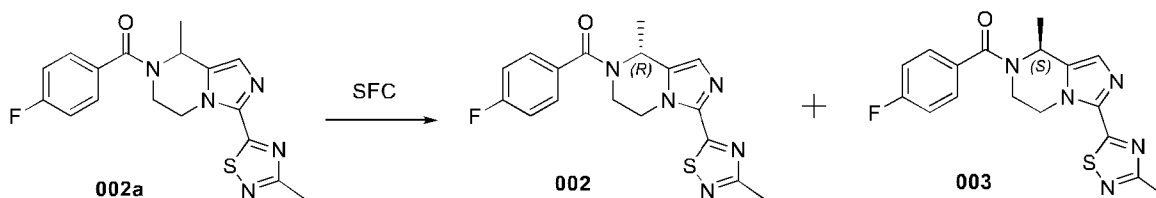
甲烷(4 mL), 依次加入三乙胺(64 mg, 0.63 mmol), 对氟苯甲酰氯(80 mg, 0.50mmol)反应液于 25°C 反应 2 小时。反应结束加入水(20 mL), 二氯甲烷(2×20 mL), 萃取分液, 再用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物通过反相色谱柱(乙腈/水=1: 1)纯化得到 001(10.20 mg, 白色固体), 收率: 25%。

MS m/z(ESI): 358.0 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.47(dd, *J*=8.6, 5.3 Hz, 2H), 7.16(t, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.07(s, 1H), 5.71(br s, 1H), 5.06(dd, *J*=13.8, 2.4 Hz, 1H), 4.43–4.35(m, 1H), 4.24–4.17(m, 1H), 3.54(t, *J*=12.7 Hz, 1H), 2.68(s, 3H), 1.61(d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

实施例 2

制备(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (002) 和(S)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (003)



将(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 002a (100mg) 通过 perp-SFC(CO₂/MeOH(0.2NH₄.OH))拆分得到(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (002) (39.20 mg, 白色固体)和(S)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (003) (39.20 mg, 白色固体)。

002对应的数据如下:

t_R=3.62min

¹H NMR: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.47(dd, *J*=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.16(t, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.06(s, 1H), 5.93-5.52(m, 1H), 5.06(dd, *J*=13.8, 2.4 Hz, 1H), 4.54-4.11(m, 2H), 3.54(t, *J*=12.4 Hz, 1H), 2.68(s, 3H), 1.61(d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

003对应的数据如下:

t_R=1.82 min

MS m/z(ESI): 358.0 [M+1]⁺。

¹H NMR: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.51-7.43(m, 2H), 7.16(t, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.06(s, 1H), 5.91-5.47(m, 1H), 5.05(dd, *J*=13.8, 2.4 Hz, 1H), 4.52-4.06(m, 2H), 3.54(t, *J*=12.6 Hz, 1H), 2.67(s, 3H), 1.61(d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

SFC 拆分条件为:

色谱柱: Daicel CHIRALPAK OZ-H 250mm*20 mm I.D., 5μm

流动相: CO₂/MeOH(0.2% NH₄ · OH)= 70/30

流速: 50 g/min。

实施例 3

制备(4-氟苯基)(1-氯-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (004)



将(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮(004a) (30 mg, 0.084 mmol)溶于5 mL二氯甲烷, 加入NCS(22 mg, 0.17 mmol), 将反应液于室温反应30分钟。反应结束后, 加10 mL水淬灭反应, 使用二氯甲烷(3×10 mL)萃取, 合并有机相, 使用无水硫酸钠干燥并浓缩。将残留物用反相柱(43% 乙腈/水)分离纯化得到(4-氟苯基)(1-氯-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮004(2 mg, 白色固体), 收率: 6%。

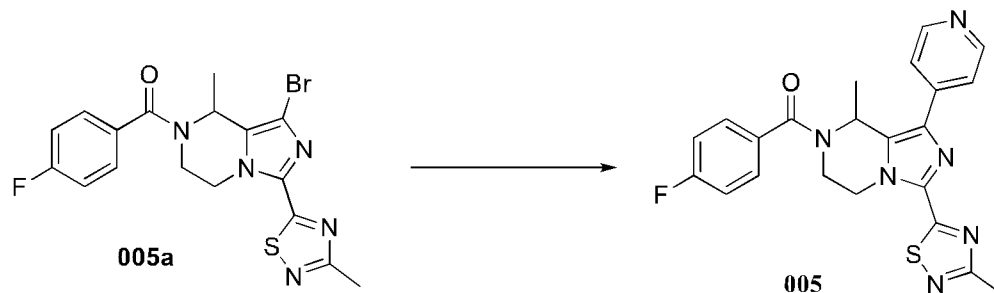
MS m/z(ESI): 392.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.47(dd, *J*=6.4, 5.6 Hz, 2H), 7.17(t, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.15-5.58(m, 1H), 5.04(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.40-3.98(m, 2H), 3.66-3.42(m, 1H), 2.67(s, 3H), 1.62(d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

HPLC: 254nm(95.03%), 214nm(95.95%)。

实施例 4

制备(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(吡啶-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (005)



将(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮(005a) (50 mg, 0.11 mmol)溶于 2 mL 四氢呋喃/水(4/1), 然后依次加入吡啶硼酸(16 mg, 0.12 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(16 mg, 0.02 mmol)和碳酸钾(24 mg, 0.17 mmol), 在氮气保护下, 80°C搅拌 4 个小时, 反应液用乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 将得到的残留物用反相柱(50% 乙腈/水)纯化后得到(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(吡啶-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮(005)(12.7mg, 白色固体), 收率: 25%。

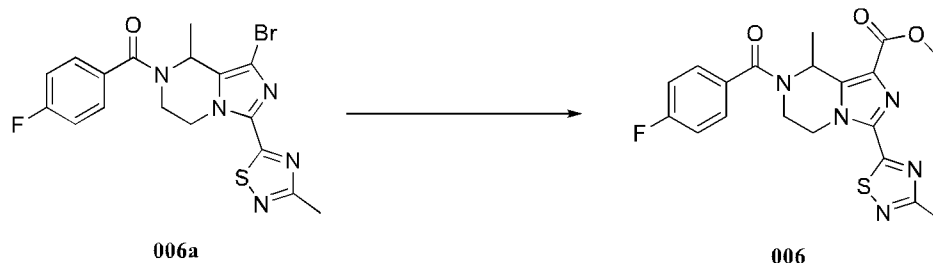
MS:m/z(ESI):435.2 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.78-8.55(m, 2H), 7.90-7.57(m, 2H), 7.51(dd, *J*=8.4, 5.2 Hz, 2H), 7.19(t, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.64-6.29(m, 1H), 5.13(dd, *J*=14.0, 2.4 Hz, 1H), 4.33-4.07(m, 2H), 3.79-3.58(m, 1H), 2.70(s, 3H), 1.58(d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

HPLC:254nm(100%),214nm(100%)。

实施例 5

制备 7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯 (006)



室温下，将(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 (006a) (50 mg, 0.11 mmol)溶于甲醇(5 mL)，加入醋酸钾(34 mg, 0.34 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(8 mg, 0.01 mmol)。在一氧化碳的环境下，该反应在 80°C下搅拌 2 小时。反应结束后，旋干溶剂，利用乙酸乙酯(3×10 mL)进行萃取，收集有机相，旋干溶剂得到粗产品。粗产品通过反相柱(乙腈/水)分离纯化得到 7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯 (006) (5 mg, 白色固体)，产率：10%。

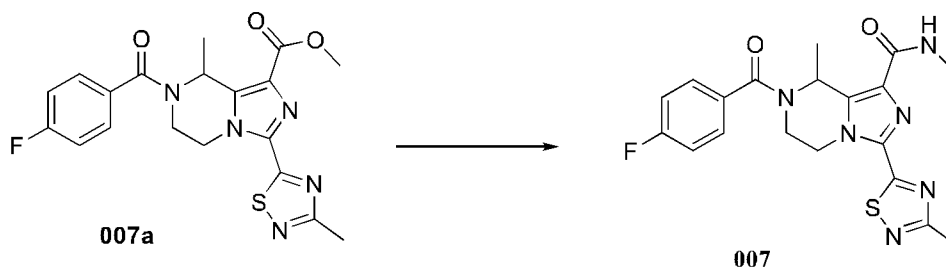
MS m/z (ESI)416.2 [M+1]⁺。

¹H NMR δ ppm(400 MHz, CDCl₃): 7.49-7.49(m, 2H), 7.13-7.17(m, 2H), 6.41(s, 1H), 5.61(s, 1H), 5.06-5.10(m, 2H), 4.29(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.53-3.68(m, 1H), 2.69(s, 3H), 1.69(d, $J=6.6$ Hz, 3H)

¹⁹F NMR(376 MHz, cdcl₃) δ ppm: -108.53, -109.06--109.73。

实施例 6

制备 7-(4-氟苯甲酰基)-N,8-二甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 (007)



将7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯 (007a) (20mg,0.05mmol)溶于乙醇(2mL)，然后加入甲胺的乙醇溶液(4M)(0.5mL)，在氮气保护下，90°C搅拌3小时。反应液减压浓缩，再用反相柱(55%乙腈/水)纯化后得到7-(4-氟苯甲酰基)-N,8-二甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(007)(2.19mg,白色固体)，收率：10%。

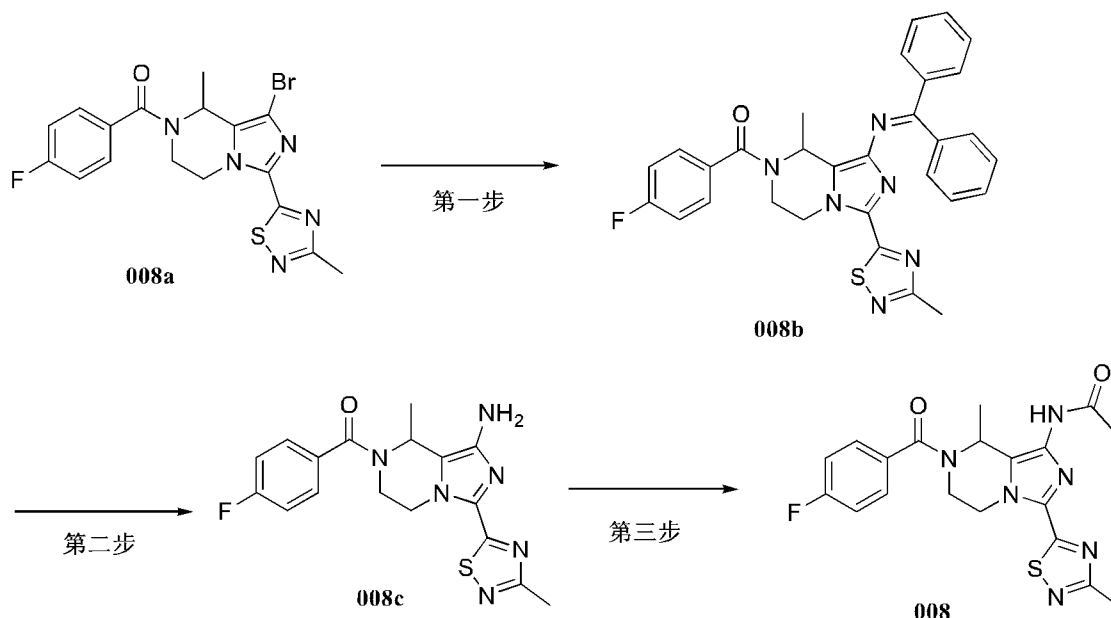
MS. m/z (ESI): 415.2[M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.48(dd, $J=8.4, 5.4$ Hz, 2H), 7.13(t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.05(s, 1H), 5.81-5.54(m, 1H), 5.16-4.84(m, 2H), 4.31-4.21(m, 1H), 3.62-3.40(m, 1H), 2.94(s, 3H), 2.71(s, 3H), 1.75(d, $J=6.8$ Hz, 3H).

HPLC: 254nm(99.4%), 214nm(97.4%)。

实施例 7

制备 N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺 (008)



第一步、制备[1-[(二苯基亚甲基)氨基]-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基](4-氟苯基)甲酮

将(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮(008a) (100 mg, 0.23 mmol)溶于N, N-二甲基甲酰胺(4 mL), 依次加入二苯基甲烷亚胺(50 mg, 0.27 mmol), (\pm)-2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘(29 mg, 0.046 mmol), (1E, 4E)-1,5-二苯基五-1,4-二烯-3-酮, 钯(26 mg, 0.046 mmol)和碳酸铯(149 mg, 0.46 mmol), 反应液在100°C下搅拌16小时, 反应液加入水(10 mL), 用乙酸乙酯(20 mL)萃取, 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到[1-[(二苯基亚甲基)氨基]-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基](4-氟苯基)甲酮008b(40 mg, 黄色固体), 收率:29%。

MS.m/z(ESI):537.2[M+1]⁺。

第二步、制备(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备

将[1-[(二苯基亚甲基)氨基]-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基](4-氟苯基)甲酮008b(40 mg, 0.07 mmol)溶于二氯甲烷, 加入盐酸(3 mg, 0.07 mmol), 反应液在25°C搅拌0.5小时。反应液浓缩后用反向柱层析(乙腈/水=40%)得到(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮008c(20 mg, 淡黄色固体), 产率:69%。

MS.m/z(ESI):373.1[M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.47(dd, J=8.4, 5.2 Hz, 2H), 7.16(t, J=8.4 Hz, 2H), 5.84(brs, 1H), 5.00(d, J=12.4 Hz, 1H), 4.12-3.91(m, 2H), 3.67-3.30(m, 3H), 2.64(s, 3H), 1.55(d, J=4.8 Hz, 3H)。

第三步、N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺的制备

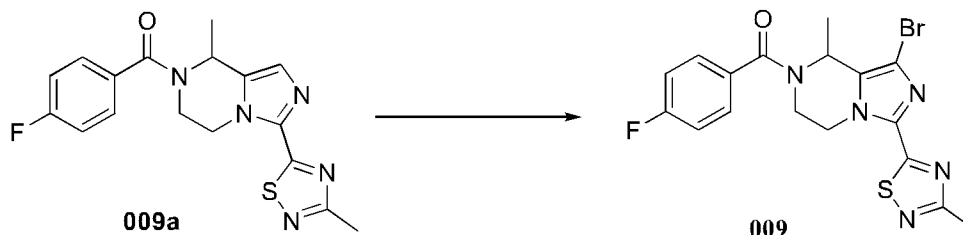
将(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮008c(15 mg, 0.04 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL), 依次加入三甲胺(6 mg, 0.06 mmol)和乙酰氯(4 mg, 0.04 mmol), 反应液在0°C下搅拌0.5小时, 向反应液中加入水(5 mL), 用二氯甲烷(10 mL)萃取, 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 残留物用反向柱层析(乙腈/水=60%)得到N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺008(5 mg, 白色固体), 产率:29%。

MS.m/z(ESI):415.1[M+1]⁺。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62-7.41(m, 3H), 7.16(t, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.14- 5.72(m, 1H), 5.32- 4.73(m, 2H), 4.20(t, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.61- 3.35(m, 1H), 2.68(s, 3H), 2.12(s, 3H), 1.38(d, $J=5.2$ Hz, 3H).
HPLC:254nm(99.2%),214 nm(99.6%).

实施例 8

制备 (1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 (009)



将(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮009a(50 mg, 0.013 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 然后N-溴代丁二酰亚胺(25 mg, 0.013 mmol)。室温下搅拌1小时。反应液用二氯甲烷(10 mL)萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 将得到的残留物用反相柱(40%乙腈/水)纯化后得到(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮009(16 mg, 白色固体), 收率: 26%。

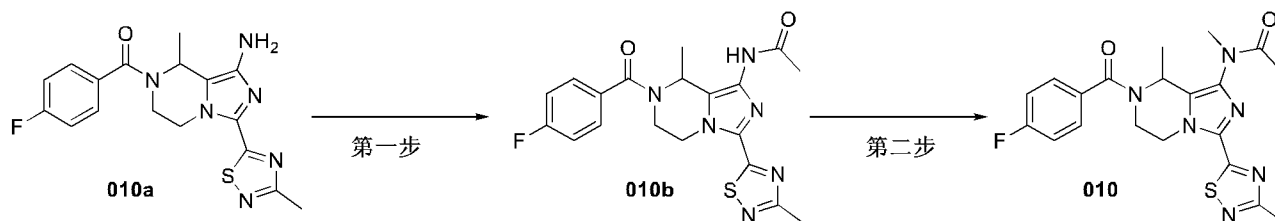
MS.m/z.(ESI):436.20[M+1]⁺。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.45(m, 2H), 7.19-7.17(m, 2H), 6.02- 5.81(m, 1H), 5.13- 4.92(m, 2H), 4.25- 4.13(m, 1H), 3.68- 3.49(m, 1H), 2.68(s, 3H), 1.64(d, $J=6.4$ Hz, 3H).

HPLC:254nm(99.76%),214nm(99.53%)

实施例 9

制备 N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺 (010)



第一步、制备 N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺

将化合物 010a(40 mg, 0.11 mmol)和 DIEA(42 mg, 0.32 mmol)溶于 DCM(3 mL)中, 然后滴加乙酰氯(13 mg, 0.16 mmol), 反应液在室温下反应 1 h。反应液用 DCM(10 mL)稀释, 然后用饱和 NaHCO_3 溶液和饱和 NaCl 溶液水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤浓缩后得化合物 N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺 010b(35 mg, 黄色油状物), 产率: 70%。

MS m/z.(ESI): 415.2 [M+1]⁺。

第二步、制备 N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺

将化合物 010b(35 mg, 0.08 mmol)溶于无水 3 mL THF 中, 冷却到 0°C 后加入 NaH (10 mg, 0.25 mmol, 60%), 将反应液在室温下搅拌 30 min, 然后加入 CH_3I (18 mg, 0.13 mmol), 室温反应 2 h 后倒入 10 mL 水中, 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 然后依次用饱和 NaCl 溶液水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤后将滤液浓缩,

得到的残留物用 pre-HPLC(ACN/H₂O(0.1% FA)= 53%)纯化后得到化合物 *N*-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-基)-*N*-甲基乙酰胺 010(10 mg, 白色固体), 产率: 27%。

MS *m/z*(ESI): 429.2 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.59–7.55(m, 2H), 7.34–7.28(m, 2H), 5.65(s, 1H), 4.84(d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.28(s, 1H), 3.85(s, 1H), 3.64(s, 1H), 3.04(s, 3H), 2.61(s, 3H), 1.79(s, 3H), 1.42(d, *J*=6.6 Hz, 3H)。

实施例 10

制备 7-(4-氟苯甲酰基)-*N,N*, 8-三甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-羧酰胺 (011)



将 7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-羧酸 011a(25 mg, 0.060 mmol)溶于 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺并向其中依次加入盐酸二甲胺(8 mg, 0.090 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(10 mg, 0.07 mmol)和 HATU(36 mg, 0.09 mmol), 将反应液在 25°C 反应 2 小时。用 LCMS 监测反应完成后, 向反应液中加入 20 mL 水, 然后用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取, 有机相合并后用无水硫酸钠干燥并浓缩。通过反相色谱柱(42% 乙腈/水)纯化得到 7-(4-氟苯甲酰基)-*N,N*, 8-三甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-羧酰胺 011。(7.50 mg, 白色固体)收率: 28%。

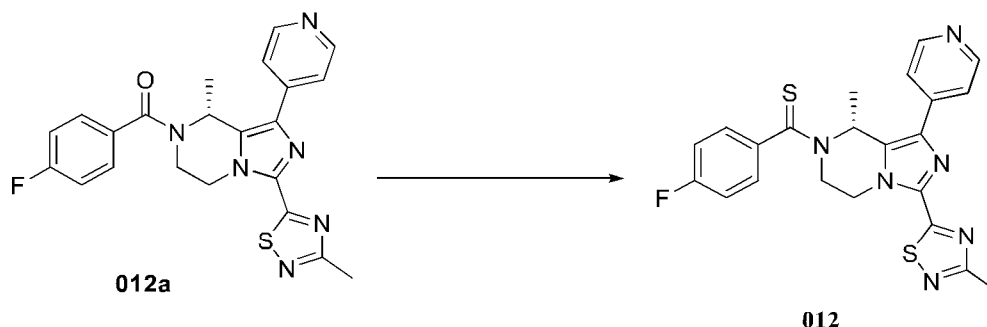
MS *m/z*(ESI): 429.2 [M+1]⁺。

HPLC: 254nm(98.4%), 214nm(98.2%)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.48(dd, *J*=8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.13(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.04–5.59(m, 1H), 5.06–4.89(m, 2H), 4.37–4.17(m, 1H), 3.68–3.31(m, 4H), 3.04(s, 3H), 2.70(s, 3H), 1.66(d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

实施例 11

制备 (R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(吡啶-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)甲硫酮 (012)



将 (R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(吡啶-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)甲硫酮 012a(20 mg, 0.05 mmol)溶于 4 mL 甲苯, 然后加入劳森试剂(24 mg, 0.06 mmol), 在 110°C 条件下搅拌 3 小时后, 将反应液浓缩, 依次用 20 mL 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 将得到的残留物用反相柱(60% 乙腈/水)纯化后得到 (R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(吡啶-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)甲硫酮 012(1.6 mg, 淡黄色固体), 收率: 6.8%。

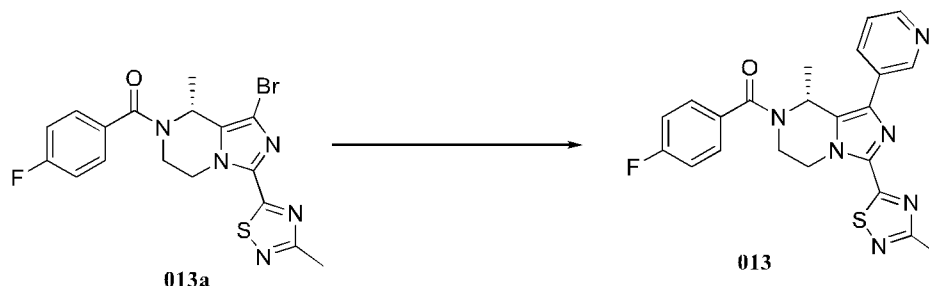
MS m/z (ESI): 415.1 $[M+1]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72(d, $J=5.2$ Hz, 2H), 7.85(d, $J=4.8$ Hz, 2H), 7.36(dd, $J=7.6, 4.8$ Hz, 2H), 7.14(t, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.88-5.80(m, 1H), 5.22-5.14(m, 1H), 4.38-4.25(m, 2H), 3.87-3.80(m, 1H), 2.69(s, 3H), 1.70(d, $J=6.8$ Hz, 3H).

HPLC:254nm(97.2%), 214nm(94.3%).

实施例 12

制备(R-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(吡啶-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (013)



将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 013a(30 mg, 0.07 mmol)溶于8 mL四氢呋喃与2 mL水的混合溶剂,依次加入吡啶-3-硼酸(13 mg, 0.11 mmol), 碳酸钾(29 mg, 0.21 mmol)及Pd(dppf) Cl_2 (5 mg, 0.007 mmol), 在氮气保护下, 将反应液加热至80°C反应16小时, 然后降温至室温并加10 mL水, 再用二氯甲烷(3×10 mL)萃取, 进行有机相合并, 使用无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物用反相柱(乙腈/水=51/49)分离纯化后得到(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(吡啶-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮013(6.9 mg, 白色固体), 收率: 24%。

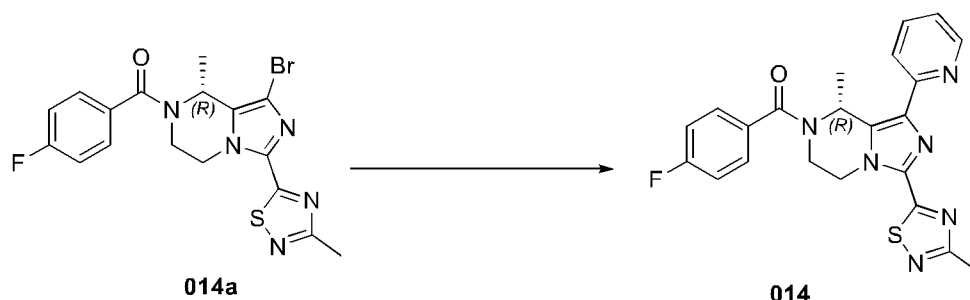
MS m/z (ESI): 435.1 $[M+1]^+$.

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.52-7.49(m, 2H), 7.40(s, 1H), 7.21-7.17(m, 2H), 6.42(s, 1H), 5.15-5.12(m, 1H), 4.31(s, 1H), 4.11(s, 1H), 3.68(s, 1H), 2.70(s, 3H), 1.53(d, $J=6.4$ Hz, 3H).

$^{19}\text{FNMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -108.76.

实施例 13

制备(R-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(吡啶-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (014)



向(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 014a(30 mg, 0.07 mmol)的二氧六环(10 mL)溶液中加 2-(三丁基锡基)吡啶(52 mg, 0.14 mmol)和四(三苯基膦)钯(5 mg, 0.007 mmol)。在氮气保护下, 将所得混合物在密封管中于 100°C搅拌 6 小时, LCMS 显示反应已完成。将含水 KF(1M, 5mL)加入到反应液中, 然后用 10 mL 水稀释混合物并用 DCM(3×10 mL)萃取,

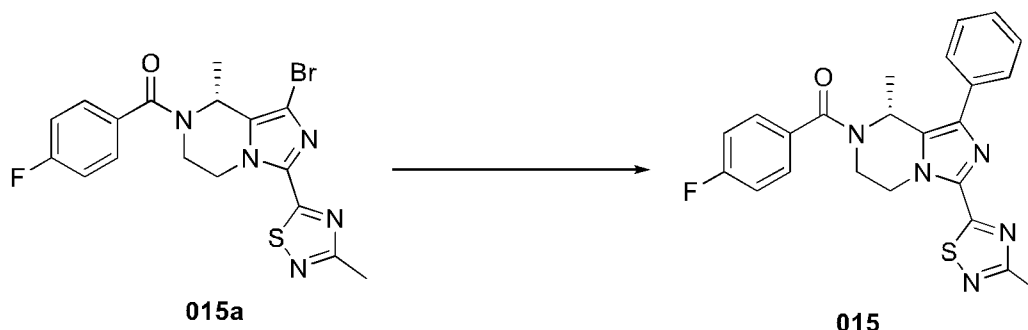
合并有机层在减压下浓缩, 经反相柱纯化(乙腈/水=60/40), 得到(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(吡啶-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 014(2.8 mg, 白色固体), 收率: 9.0 %).

MS m/z(ESI): 435.1 [M+]⁺

¹HNMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.67-8.34(m, 1H), 8.09(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.51(s, 2H), 7.16-7.13(m, 3H), 6.12(s, 1H), 5.11(s, 1H), 4.33-4.04(m, 2H), 3.59(s, 1H), 2.70(s, 3H), 1.69(s, 3H). ¹⁹FNMR(376 MHz, CDCl₃) δ -109.43.

实施例 14

制备(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-苯基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (015)



将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 015a(30 mg, 0.07 mmol)溶于 2mL 四氢呋喃/水(3:1), 然后加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(10 mg, 0.014 mmol), 碳酸钾(15 mg, 0.11 mmol)和苯硼酸(9 mg, 0.07 mmol), 在氮气保护条件下, 80°C搅拌 4 小时。反应液用乙酸乙酯(20 mL)萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 将得到的残留物用反相柱(65%乙腈/水)纯化后得到(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-苯基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 015(6.0mg, 白色固体), 收率: 19%。

MS.m/z(ESI):434.2[M+]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.61(m, 2H), 7.54-7.40(m, 4H), 7.35-7.31(m, 1H), 7.21-7.14(m, 2H), 6.56-6.26(m, 1H), 5.11(d, J=13.8 Hz, 1H), 4.38-4.21(m, 1H), 4.18-3.90(m, 1H), 3.76-3.51(m, 1H), 2.69(s, 3H), 1.50(d, J=6.8 Hz, 3H).

HPLC:254nm(99.6%),214nm(99.9%).

实施例 15

制备(R)-(4-氟苯基)(1-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (016)



向装有搅拌子的10 mL 微波管中加入(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮016a(30 mg, 0.070 mmol), (4-氟苯基)硼酸(15 mg, 0.11 mmol),

Pd(dppf)Cl₂(10 mg, 0.014 mmol)和碳酸钾(29 mg, 0.21 mmol)。随后加入溶剂四氢呋喃/水(5:1, 1/0.2 mL)。抽真空, 充入氮气并加盖, 然后通过管封加热至80°C, 搅拌2小时。用LCMS监测反应完成后, 将反应混合物浓缩, 通过硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残余物以得到粗产物, 并通过反相色谱柱(42%乙腈/水)纯化得到(R)-(4-氟苯基)(1-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮016(2.21 mg, 黄色固体), 收率: 7%。

MS m/z(ESI): 452.2 [M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.75(s, 2H), 7.52-7.48(m, 2H), 7.21-7.14(m, 4H), 6.37(s, 1H), 5.11(d, *J*=12.8 Hz, 1H), 4.28(s, 1H), 4.05(s, 1H), 3.67(s, 1H), 2.69(s, 3H), 1.49(d, *J*=6.4 Hz, 3H).

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -108.88(s, 1H), -114.06(s, 1H).

实施例 16

制备(R)-(1-(4-氯苯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 (017)



向装有搅拌子的10 mL 微波管中加入(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮017a(30 mg, 0.070 mmol), (4-氯苯基)硼酸(16 mg, 0.11 mmol), Pd(dppf)Cl₂(10 mg, 0.014 mmol)和碳酸钾(29 mg, 0.21 mmol)。随后加入溶剂四氢呋喃/水(5:1)(1/0.2 mL), 抽真空, 充入氮气并加盖, 然后通过管封加热至80°C搅拌反应2 h。用 LCMS 和TLC 监测反应完成后, 将反应混合物浓缩, 通过硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残余物以得到粗产物, 并通过反相色谱柱(41%乙腈/水)纯化得到(R)-(1-(4-氯苯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮017(7.36 mg, 黄色固体), 收率: 22%。

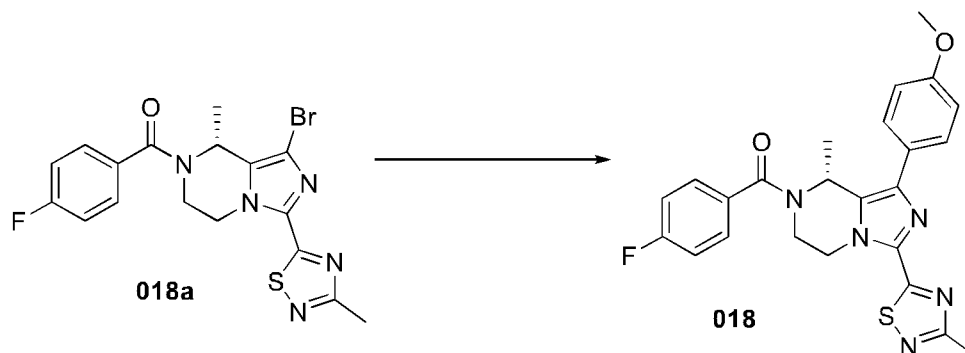
MS m/z(ESI): 468.0 [M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.73(s, 1H), 7.52(m, 1H), 7.42(s, 1H), 7.19(t, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.40(s, 1H), 5.11(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.28(s, 1H), 4.07(s, 1H), 3.67(s, 1H), 2.69(s, 3H), 1.50(d, *J*=6.4 Hz, 3H).

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -108.83(s, 1H).

实施例 17

制备(R)-(4-氟苯基)(1-(4-甲氧基苯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (018)



将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 018a(30 mg, 0.07 mmol)溶于四氢呋喃/水=4/1(5 mL)中, 依次加入 4-甲氧基苯硼酸(16 mg, 0.11 mmol), 碳酸钾(29 mg, 0.21 mmol)和 PdCl₂(dppf)(6 mg, 0.007 mmol), 加料完毕后, 反应液在氮气保护下, 80°C 反应 2 小时过滤将滤液浓缩, 得到的残留物用反相柱(55%乙腈/水)纯化后得到(R)-(4-氟苯基)(1-(4-甲氧基苯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 018(8.6 mg, 白色固体), 收率: 26%。

MS m/z(ESI): 464.2 [M+H⁺].

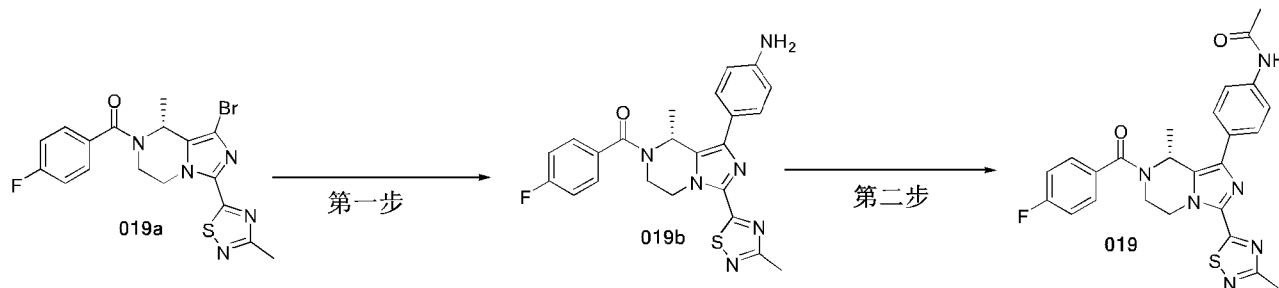
¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.71(br s, 2H), 7.50(dd, *J*=8.5, 5.3 Hz, 2H), 7.18(t, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.99(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 5.11(d, *J*=14.0 Hz, 1H), 4.33-4.23(m, 1H), 4.10-4.02(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.71-3.61(m, 2H), 2.69(s, 3H), 1.49(d, *J*=6.5 Hz, 3H).

HPLC: 99.25%(214 nm), 99.62%(254 nm).

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -109.02.

实施例 18

制备(R)-N-(4-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苯基)乙酰胺 (019)



第一步、制备(R)-(1-(4-氨基苯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮

向装有搅拌子的 10 mL 微波管中依次加入(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲 019a(30 mg, 0.070 mmol), (4-氨基苯基)硼酸(14 mg, 0.11 mmol), Pd(dppf)Cl₂(10 mg, 0.014 mmol)和碳酸钾(29 mg, 0.21 mmol), 然后加入溶剂四氢呋喃/水(5:1, 1/0.2 mL)。抽真空, 充入氮气并加盖, 然后通过管封加热至 80°C 搅拌反应 2 小时。用 LCMS 监测反应完成后, 将反应混合物浓缩, 通过硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1:1)分离纯化得到(R)-(1-(4-氨基苯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 019b(30 mg, 黄色固体), 收率: 88%。

MS m/z(ESI): 449.3 [M+1]⁺.

第二步、制备(R)-N-(4-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苯基)乙酰胺

将(R)-(1-(4-氨基苯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 019b(35 mg, 0.20 mmol)和三乙胺(21 mg, 0.21 mmol)溶于 2 mL 二氯甲烷, 向其中缓慢加入乙酰氯(8 mg, 0.11 mmol)。反应液在 25°C 反应 10 分钟, 用 LCMS 监测反应完成后, 向反应液中加入 20 mL 水, 然后用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取, 将有机相合并后用无水硫酸钠干燥并浓缩, 通过反相色谱柱(45%乙腈/水)纯化得到(R)-N-(4-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苯基)乙酰胺 019(8.02 mg, 黄色固体), 收率: 22%。

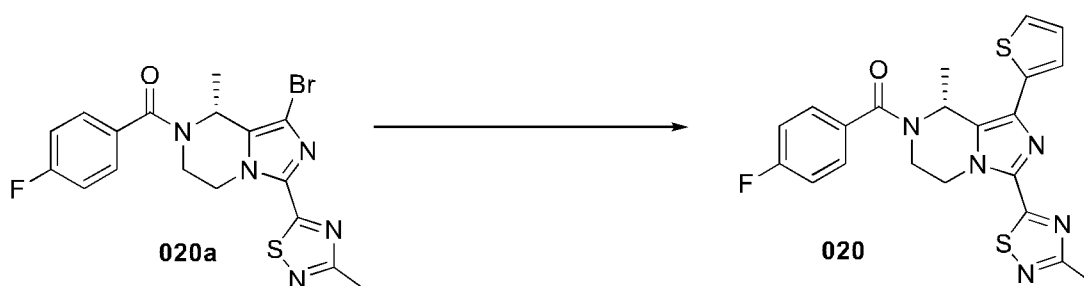
MS m/z(ESI): 491.2 [M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.08(s, 1H), 7.70-7.60(m, 6H), 7.34(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.21(s, 1H), 4.91(d, *J*=12.4 Hz, 1H), 4.38(s, 1H), 3.88(s, 1H), 3.72(s, 1H), 2.64(s, 3H), 2.07(s, 3H), 1.43(d, *J*=6.8 Hz, 3H).

¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO) δ -110.65(s, 1H).

实施例 19

制备(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(噻吩-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (020)



将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 020a(35 mg, 0.08 mmol)溶于四氢呋喃/水= 4/1(2.5 mL)中, 依次加入 2-噻吩硼酸(16 mg, 0.12 mmol), 碳酸钾(34 mg, 0.24 mmol)和 PdCl₂(dppf)(6 mg, 0.008 mmol)。加料完毕后, 反应液在氮气保护下, 80°C 反应 2 小时, 反应液过滤后将滤液浓缩, 得到的残留物用反相柱(55%乙腈/水)纯化后得到(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(噻吩-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 020(10.4 mg, 白色固体), 收率: 30%。

MS m/z(ESI): 440.1 [M+1]⁺

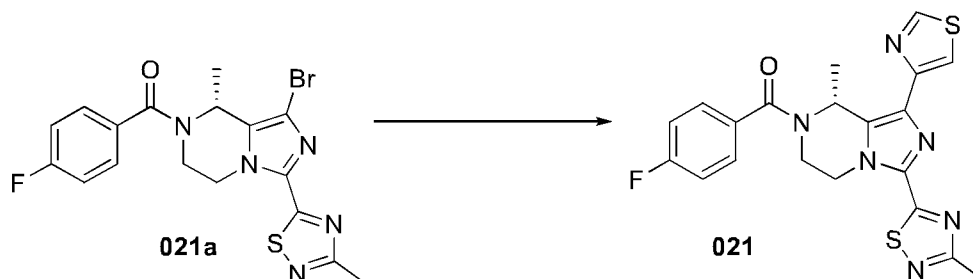
¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.50(dd, *J*=8.1, 5.4 Hz, 2H), 7.39-7.29(m, 2H), 7.18(t, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.13-7.05(m, 1H), 5.14-5.08(m, 1H), 4.32-4.23(m, 1H), 4.11-4.02(m, 1H), 3.77-3.56(m, 2H), 2.69(s, 3H), 1.62(d, *J*=5.6 Hz, 3H).

HPLC: 98.60%(214 nm), 98.40%(254 nm).

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -108.91.

实施例 20

制备(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(噻唑-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (021)



将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 021a(35 mg, 0.08 mmol)溶于二氧六环(5 mL)中, 依次加入 4-(三正丁基锡)噻唑(33 mg, 0.088 mmol)和 Pd(PPh₃)₄(9.3 mg, 0.008 mmol)。加料完毕后, 反应液在氮气保护下, 100°C 反应 16 小时。反应液过滤后将滤液浓缩, 得到的残留物用反相柱(55% 乙腈/水)纯化后得到(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(噻唑-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 021(5.4 mg, 白色固体), 收率: 15%。

MS obsd.(ESI+): [(M+H)⁺]=441.0.

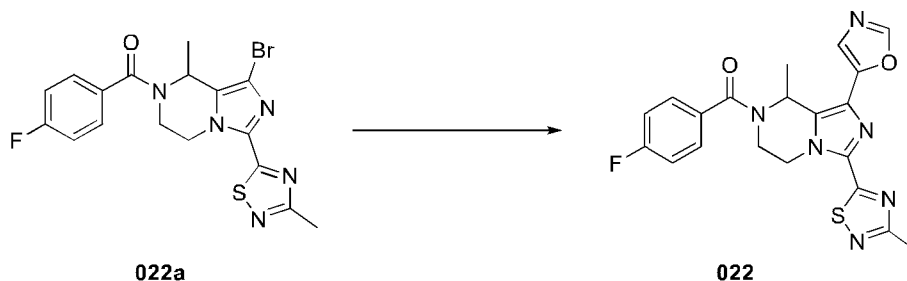
¹H NMR(400 MHz, MeOD)δ 9.07(s, 1H), 7.92-7.86(m, 1H), 7.59(br s, 2H), 7.25(t, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.58(br s, 1H), 5.15-5.04(m, 1H), 4.43-4.33(m, 1H), 4.01-3.73(m, 2H), 2.67(s, 3H), 1.66(d, *J*=6.6 Hz, 3H).

HPLC: 100%(214 nm), 99.51%(254 nm).

¹⁹F NMR(376 MHz, MeOD)δ -111.66.

实施例 21

制备(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(噻唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (022)



将(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 022a(44 mg, 0.10 mmol)溶于3 mL DMA, 依次加入1,3-噻唑(14 mg, 0.20 mmol), 乙酸钾(29 mg, 0.30 mmol)及醋酸钡(2 mg, 0.01 mmol)。在氮气保护下, 将反应液加热至135°C反应24小时, 反应结束后, 降温至室温并加30 mL水, 然后用乙酸乙酯(2×40 mL)萃取, 依次将有机相合并, 无水硫酸钠干燥并浓缩, 将得到的残留物用反相柱(47% 乙腈/水)分离, 然后再用Prep-HPLC纯化后得到(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(噻唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮022(0.9 mg, 淡黄色固体), 收率: 2%。

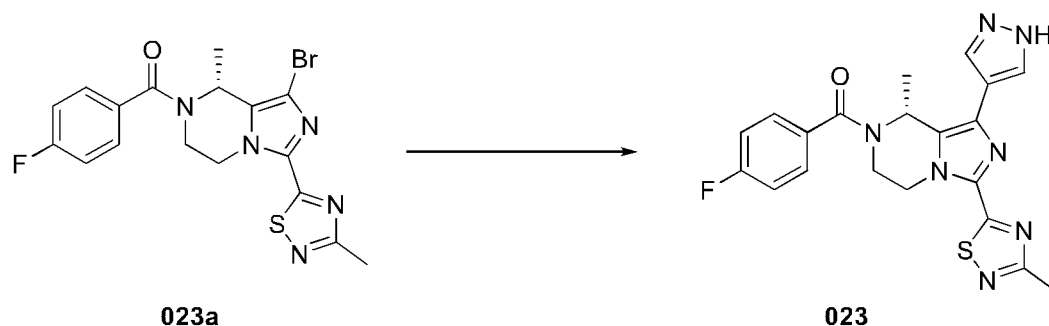
MS *m/z*(ESI): 425.0 [M+1]⁺.

HPLC: 96.85%(214 nm), 96.81%(254 nm).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.71(s, 1H), 7.50(dd, *J*=8.6, 5.2 Hz, 2H), 7.32-7.29(m, 1H), 7.16(t, *J*=8.6 Hz, 2H), 5.16-5.08(m, 1H), 4.35-4.24(m, 1H), 4.18-4.03(m, 1H), 3.82-3.52(m, 2H), 2.70(s, 3H), 1.74(d, *J*=6.4 Hz, 3H).

实施例 22

制备(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(1H-吡唑-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (023)



将(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮023a(31 mg, 0.07 mmol)溶于1,4-二氧六环(2.5 mL)与水(0.8 mL)的混合溶剂,依次加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(41 mg, 0.14 mmol),碳酸钾(29 mg, 0.21 mmol)及Pd(dppf)Cl₂(5 mg, 0.007 mmol)。在氮气保护下,将反应液加热至90°C反应4小时后,将反应液降温至室温并加30 mL水,再用乙酸乙酯(2×40 mL)萃取,将有机相合并,使用无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1/3)分离,然后再用Prep-HPLC纯化后得到(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(1H-吡啶-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮023(4.5 mg, 白色固体),收率: 15%。

MS m/z(ESI): 424.1 [M+1]⁺。

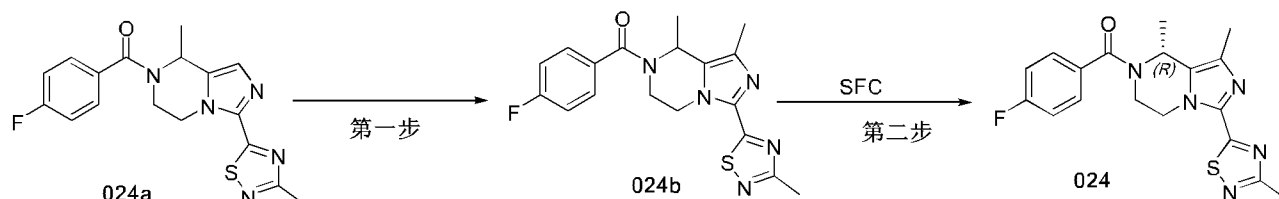
HPLC: 98.45%(214 nm), 98.68%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.98(s, 1H), 7.78-7.62(m, 1H), 7.49(dd, J=8.4, 5.2 Hz, 2H), 7.17(t, J=8.4 Hz, 2H), 6.20(s, 1H), 5.15-5.05(m, 1H), 4.24(br, 1H), 4.06(br, 1H), 3.85-3.40(m, 2H), 2.68(s, 3H), 1.57(d, J=6.4 Hz, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -108.85。

实施例 23

制备(R)-(1,8-二甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮(024)



第一步、向装有搅拌子的10 mL 微波管中加入(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮024a(60 mg, 0.14 mmol), 甲基硼酸(25 mg, 0.42 mmol), Pd(dppf)Cl₂(15 mg, 0.032 mmol)和碳酸钾(58 mg, 0.42 mmol), 随后加入溶剂二氧六环/水(5:1, 2/0.4 mL)。抽真空, 充入氮气并加盖, 然后通过管封加热至90°C, 搅拌1小时, 用LCMS监测反应完成后, 将反应混合物浓缩。通过反相色谱柱(40%乙腈/水)纯化得到(1,8-二甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮024b(29 mg, 白色固体)。

第二步、将所得消旋的产物024b通过SFC(CO₂/MeOH(0.2% NH₄OH))制备得到(R)-(1,8-二甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮024(6.63 mg, 白色固体), 收率: 23%。

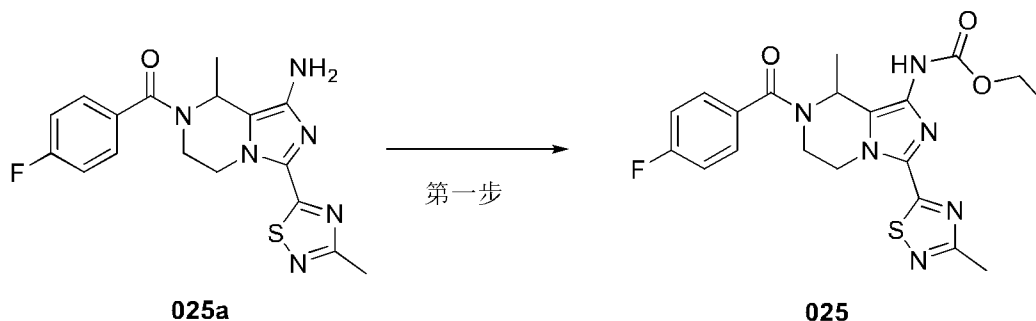
MS m/z(ESI): 372.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.49-7.45(m, 2H), 7.19-7.14(m, 2H), 5.94(s, 1H), 5.00(d, J=12.8 Hz, 1H), 4.18-4.13(m, 1H), 4.02(br, s, 1 H), 3.63(s, 1H), 2.66(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.56(d, J=6.8 Hz, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -109.01(s, 1H)。

实施例 24

制备(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)氨基甲酸乙酯(025)



将(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 025a(15mg,0.04mmol)溶于 2 mL 二氯甲烷,然后加入三乙胺(8 mg, 0.08 mmol)和氯(乙氧基)甲酮(9 mg, 0.08 mol),在室温下搅拌反应 4 小时后,将反应液依次用 10 mL 二氯甲烷萃取,饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩,将得到的残留物用反相柱(50%乙腈/水)纯化后得到(7-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基氨基甲酸乙酯(025)(2.39 mg, 白色固体),收率: 13%。

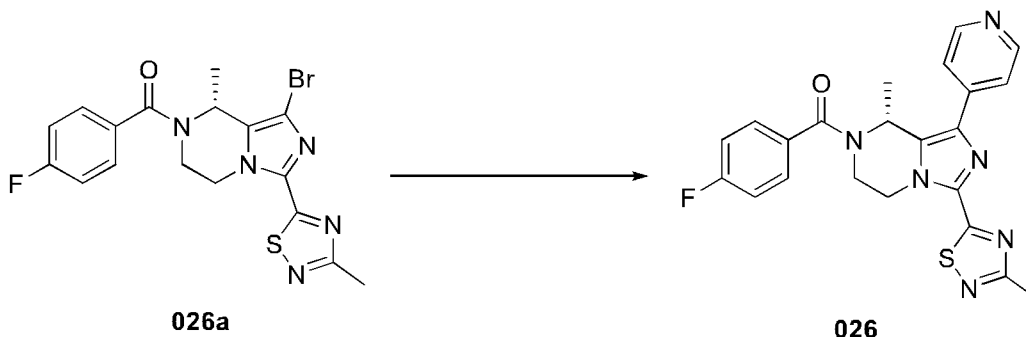
MS.m/z(ESI): 445.2[M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.46(m, 2H), 7.16(t, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.50- 6.36(m, 1H), 5.08(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 4.31-3.87(m, 4H), 3.60- 3.40(m, 1H), 2.67(s, 3H), 1.47(d, *J*=4.4 Hz, 3H), 1.25(dd, *J*=7.6, 4.8 Hz, 3H)。

HPLC: 254 nm(96.3%),214 nm(98.6%)。

实施例 25

制备(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(吡啶-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (026)



将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 026a(50 mg, 0.11 mmol)溶于 2mL 四氢呋喃/水(3:1),然后加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(16 mg, 0.02 mmol),碳酸钾(23 mg, 0.17 mmol)和吡啶-4-基硼酸(15 mg, 0.12 mmol),在氮气保护条件下,80°C搅拌 4 小时,将反应液依次用 20 mL 乙酸乙酯萃取,饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩,将得到的残留物用反相柱(50%乙腈/水)纯化后得到(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(吡啶-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮(026)(25mg,白色固体),收率: 50%。

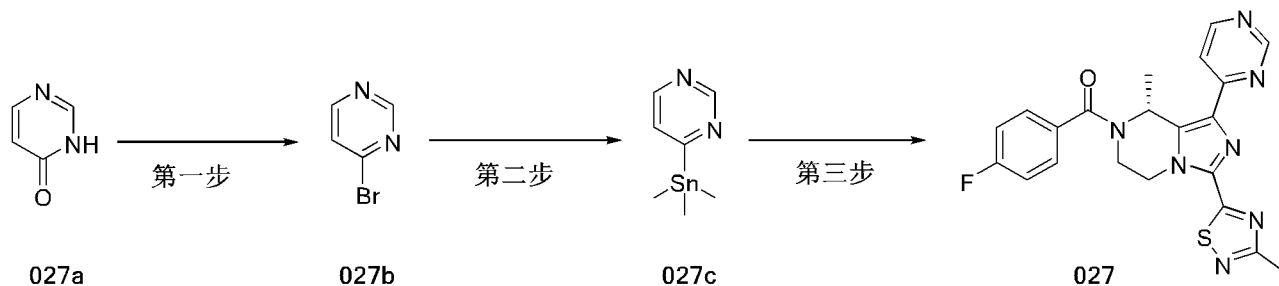
MS m/z(ESI): 435.1[M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.72(d, *J*=4.4 Hz, 2H), 7.76(d, *J*=3.6 Hz, 2H), 7.51(dd, *J*=7.2, 5.2 Hz, 2H), 7.19(t, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.56-6.34(m, 1H), 5.13(d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.36-4.23(m, 1H), 4.19-3.95(m, 1H), 3.78-3.58(m, 1H), 2.69(s, 3H), 1.58(d, *J*=6.4 Hz, 3H)。

HPLC:254nm(96.1%), 214nm(95.2%)。

实施例 26

制备(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(咪唑-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (027)



第一步：制备 4-溴咪唑

将4-氧代咪唑027a(800 mg, 8.33 mmol)溶于8 mL乙腈，加入氧溴化磷(1.53 g, 10.00 mmol)，将反应液加热至100°C反应4小时，将反应液降至室温，加20 mL水淬灭，使用乙酸乙酯(2×40 mL)萃取，依次进行有机相合并，无水硫酸钠干燥并浓缩。得到4-溴咪唑027b(380 mg, 橙色油状物)，收率: 27%。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.96(s, 1H), 8.51(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.56(dd, *J*=5.6, 1.2 Hz, 1H).

第二步：制备 4-(三甲基锡基)咪唑

将4-溴咪唑027b(318 mg, 2.00 mmol)溶于二氧六环，依次加入六甲基二锡(655 mg, 2.00 mmol)和Pd(PPh₃)₄(116 mg, 0.10 mmol)，在氮气保护下，将反应液加热至110°C反应2小时，反应结束后，将反应液降至室温，加入硅藻土并旋蒸除去溶剂，将得到的残留物用中性氧化铝柱(6%乙酸乙酯/石油醚)纯化后得到4-(三甲基锡基)咪唑027c(180 mg, 无色油状物)，收率: 36%。

MS *m/z*(ESI): 245.0 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 9.24(d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.50(d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.48(dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H), 0.38(s, 9H).

第三步：制备 4-[(4R)-5-[(4-氟苯基)羰基]-4-甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-4H,6H,7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]咪唑

将(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮(35 mg, 0.08 mmol)溶于二氧六环(6 mL)，依次加入4-(三甲基锡基)咪唑027c(39 mg, 0.16 mmol)，Pd(PPh₃)₄Cl₂(7 mg, 0.008 mmol)。氮气保护下，将反应液加热至120°C反应5小时，反应结束后，将反应液冷却至室温并浓缩，将得到的残留物用硅胶柱(65%乙酸乙酯/石油醚)分离，再用反相柱(51%乙腈/水)纯化后得到(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(咪唑-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 027(7.2 mg, 白色固体)，收率: 20%。

MS *m/z*(ESI): 436.1 [M+1]⁺。

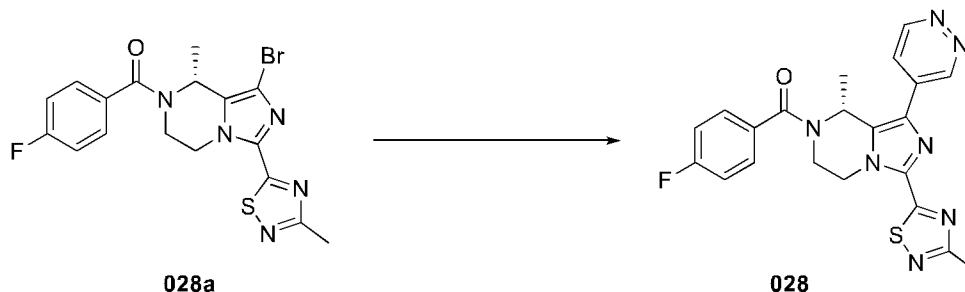
HPLC: 99.34%(214 nm), 98.34%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 9.29-8.87(m, 1H), 8.71(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.50(dd, *J*=8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.16(t, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.74-6.07(m, 1H), 5.22-5.06(m, 1H), 4.50-3.95(m, 2H), 3.85-3.52(m, 1H), 2.71(s, 3H), 1.73(d, *J*=5.2 Hz, 3H).

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -108.61.

实施例 27

制备(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(咪唑-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (028)



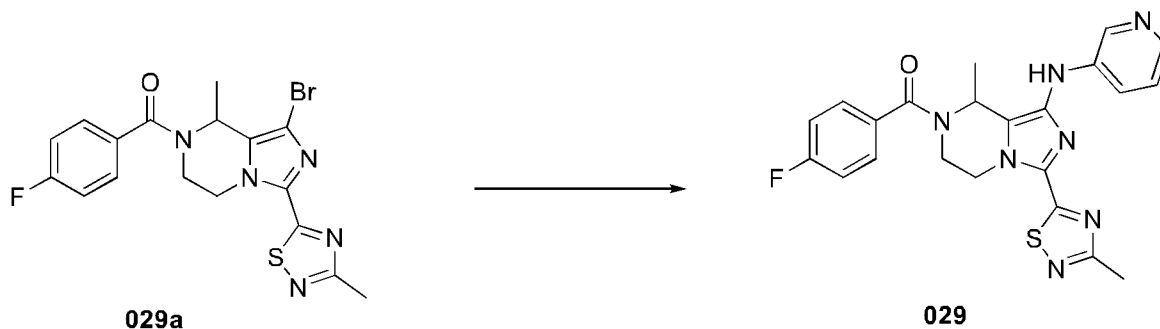
将化合物(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 028a(35 mg, 0.008 mmol)溶于四氢呋喃/水=4/1(2.5 mL)中,依次加入吡嗪-4-硼酸频那醇酯(20 mg, 0.0096 mmol), 碳酸钾(51 mg, 0.24 mmol)和 PdCl₂(dppf)(14.7 mg, 0.016 mmol)。加料完毕后,将反应液在氮气保护下,90°C搅拌反应3小时后,过滤并将滤液浓缩,得到的残留物用 pre-HPLC(乙腈/水)纯化后得到化合物 028(9.3 mg, 白色固体), 收率: 26%。

MS m/z(ESI): 436.1 [M+1]⁺

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 9.73(s, 1H), 9.23(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.51(dd, J=8.4, 5.2 Hz, 2H), 7.20(t, J=8.4 Hz, 2H), 6.47(br, 1H), 5.21-5.10(m, 1H), 4.41-4.03(m, 2H), 3.73(br, 1H), 2.71(s, 3H), 1.63(d, J=6.8 Hz, 3H).

实施例 28

制备(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(吡啶-3-基氨基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (029)



将化合物(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 029a(52.4 mg, 0.12 mmol)溶于 2.5 mL 无水二氧六环中,依次加入 3-氨基吡啶(16 mg, 0.12 mmol), 碳酸铯(117 mg, 0.36 mmol), X-PHOS(11.4 mg, 0.024 mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(6 mg, 0.008 mmol), 加料完毕后,将反应液在氮气保护下,120°C搅拌反应16小时,将反应液过滤后浓缩滤液,加入 20mL 水,依次使用乙酸乙酯萃取(3×10 mL),饱和食盐水洗(3×10 mL),将得到的有机层浓缩,残留物用 pre-HPLC(乙腈/水)纯化后得到化合物 029(7 mg, 淡黄色固体), 收率: 13%。

MS m/z(ESI): 450.1[M+1]⁺

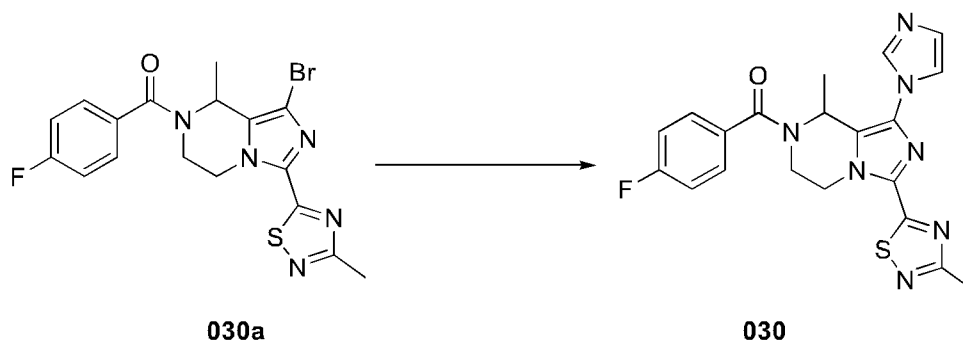
HPLC(ENB200026-089-P1-A): 97.94%(214 nm), 98.27%(254 nm).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.32(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.51-7.43(m, 2H), 7.36(br, 1H), 7.22-7.08(m, 3H), 5.85(m, 2H), 5.13-5.06(m, 1H), 4.22(br, 2H), 3.59(br, 1H), 2.68(s, 3H), 1.53(d, J=6.6 Hz, 4H).

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -108.70.

实施例 29

制备(1-(1H-咪唑-1-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 (030)



将(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 030a(60 mg, 0.14 mmol)溶于 2.5 mL 二氧六环, 依次加入 1H 咪唑(19 mg, 0.28 mmol), 碳酸钾(88 mg, 0.41 mmol), 反式-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(6 mg, 0.04 mmol)和碘化亚铜(5 mg, 0.03 mmol)。将反应液加热至 120°C 反应 16 小时, 反应结束后, 将反应液降至室温并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(70% 乙酸乙酯/石油醚)分离, 然后用反相柱(44% 乙腈/水)纯化后得到(1-(1H-咪唑-1-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 030(2.7 mg, 白色固体), 收率: 5%。

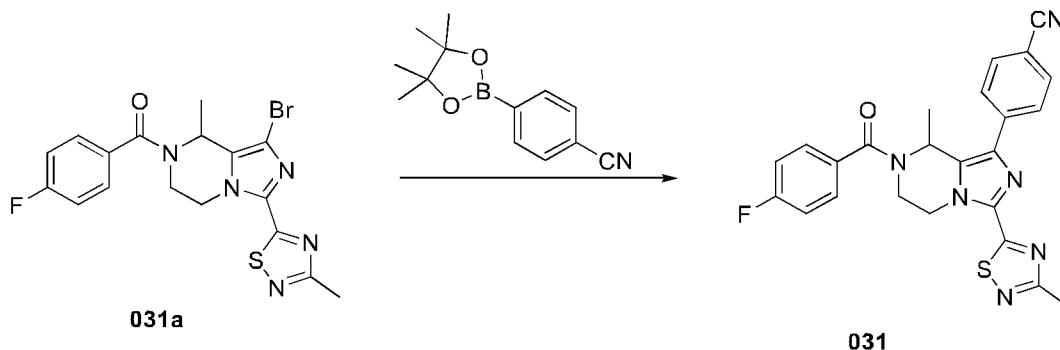
MS m/z (ESI): 424.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.06(s, 1H), 7.62–7.56(m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.31–7.24(m, 2H), 7.23–7.16(m, 1H), 6.02(s, 1H), 5.17–5.06(m, 1H), 4.61(s, 1H), 4.34 - 4.46(m, 1H), 3.83 - 3.66(m, 1H), 2.68(s, 3H), 1.35(d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -111.44。

实施例 30

制备 4-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苯甲腈 (031)



将(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 031a(40 mg, 0.09 mmol)溶于 2 mL 四氢呋喃/水(3:1)混合溶剂中, 然后依次加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(13 mg, 0.02 mmol), 碳酸钾(19 mg, 0.13 mmol)和4-氰基苯硼酸频那醇酯(21 mg, 0.09 mmol), 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 然后再用反相柱(65% 乙腈/水)纯化后得到 4-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苯甲腈 031(9.3 mg, 黄色固体), 收率: 21%。

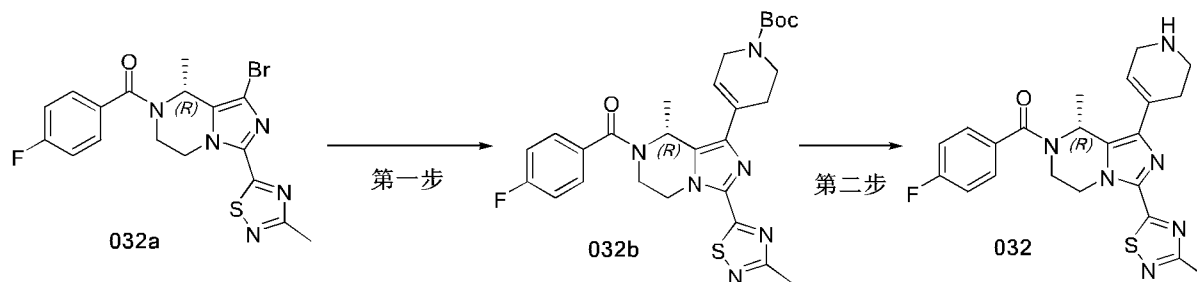
MS m/z (ESI): 459.1[M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.93(dd, $J=10.8, 4.0$ Hz, 2H), 7.74(dd, $J=7.6, 4.4$ Hz, 2H), 7.50(dd, $J=8.4, 5.6$ Hz, 2H), 7.19(t, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.55-6.34(m, 1H), 5.13(d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.35-4.24(m, 1H), 4.19-4.01(m, 1H), 3.75-3.62(m, 1H), 2.70(s, 3H), 1.54(d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

HPLC: 254nm(98.4%), 214nm(99.2%)。

实施例 31

制备(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (032)



第一步、制备(R)-4-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 032a(60 mg, 0.14 mmol)溶于四氢呋喃/水= 4/1(5 mL)中, 依次加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(65 mg, 0.21 mmol), 碳酸钾(58 mg, 0.42 mmol)和 PdCl₂(dppf)(11 mg, 0.014 mmol), 加料完毕后, 将反应液在氮气保护下, 80°C 反应 2 小时后, 过滤并将滤液浓缩, 得到的残留物硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化后得到(R)-4-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 032b(70 mg, 黄色油状物), 收率: 93%。

MS m/z ESI+): 539.2[M+H]⁺.

第二步、制备(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮

将(R)-4-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 032b(30 mg, 0.06 mmol)溶于 3 mL 二氯甲烷中, 然后加入 0.3 mL 三氟乙酸, 将反应液在室温下搅拌 2 小时后, 浓缩反应液并用反相柱(55%乙腈/水)纯化, 得到(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 032(8.2 mg, 淡黄色固体), 收率: 31%。

MS m/z(ESI+): 439.1[M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 9.83(br s, 2H), 7.56-7.41(m, 2H), 7.17(t, J=8.6 Hz, 2H), 6.15-6.07(m, 2H), 5.05-5.02(m, 1H), 4.29-4.20(m, 1H), 4.09-3.99(m, 1H), 3.93-3.82(m, 2H), 3.73-3.62(m, 1H), 3.52-3.34(m, 2H), 3.16-3.07(m, 1H), 2.83-2.76(m, 1H), 2.67(s, 3H), 1.58(d, J=6.7 Hz, 3H).

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -75.72, -108.78.

HPLC: 100%(214 nm), 99.33%(254 nm).

实施例 32

制备(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-吗啉代-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (033)



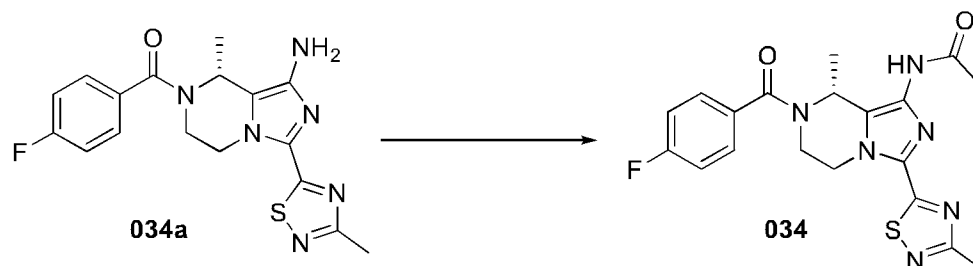
将 033a(100 mg, 0.07 mmol), 吗啉(60 mg, 0.69 mmol), 叔丁醇钠(110 mg, 1.15 mmol), RuPhos(22 mg, 0.05 mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 溶于 2.5 mL 的 1,4-二氧六环中, 在 100°C 微波下反应 1 h 后, 进行过滤和滤液浓缩, 将得到的残留物用硅胶柱(DCM: MeOH= 20:1)纯化, 得到浅黄色固体, 然后用 prep-HPLC 纯化, 得到 (*R*)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-吗啉代-5,6-二氢咪唑[1,5-*a*]吡嗪-7(8*H*)-基)甲酮 033(3 mg, 白色固体), 产率: 2.8%。

MS m/z (ESI): 443.2[M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.59(dd, *J*=8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.32(dd, *J*=8.6, 5.4 Hz, 2H), 5.75(s, 1H), 4.86(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 4.29–4.23(m, 1H), 3.83(s, 1H), 3.72(s, 4H), 3.61(s, 1H), 3.05(s, 2H), 2.94(s, 2H), 2.59(s, 3H), 1.51(d, *J*=6.4 Hz, 3H)。

实施例 33

制备(*R*)-*N*-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-*a*]吡嗪-1-基)乙酰胺 (034)



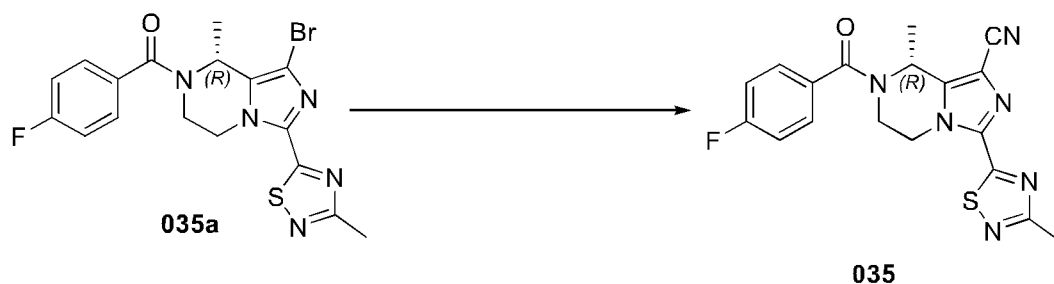
将化合物 034a(230 mg, 0.62 mmol)和 DIEA(239 mg, 1.85 mmol)溶于 10 mLDCM 中, 然后滴加乙酰氯(73 mg, 0.93 mmol), 室温下反应 1 h 后, 将反应液用 10 mLDCM 稀释, 然后用饱和 NaHCO_3 溶液和饱和 NaCl 溶液水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤后将滤液浓缩, 得到的残留物用 pre-HPLC(ACN/ H_2O (0.1% FA)= 25%)纯化后得到化合物(*R*)-*N*-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-*a*]吡嗪-1-基)乙酰胺 034(108 mg, 白色固体), 产率: 41%。

MS m/z (ESI): 415.3 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.13(s, 1H), 7.58(dd, *J*=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.32(dd, *J*=8.8, 5.6 Hz, 2H), 5.97(s, 1H), 4.88(s, 1H), 4.29(s, 1H), 3.83(s, 1H), 3.61(s, 1H), 2.62(s, 3H), 2.04(s, 3H), 1.28(d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

实施例 34

制备(*R*)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-*a*]吡嗪-1-腈 (035)



向装有搅拌子的 10 mL 微波管中加入(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 035a(30 mg, 0.070 mmol), 锌粉(0.46 mg, 0.0070 mmol), Pd(dppf)Cl₂(10 mg, 0.014 mmol)和 氰化锌,8 mg, 0.070 mmol), 随后加入 2 mL 溶剂 N,N-二甲基甲酰胺, 抽真空, 充入氮气并加盖, 然后通过管封加热至 135°C, 搅拌 2 小时。用 LCMS 监测反应完成后, 反应混合物反应液降温至室温并向其中加入 20 mL 水, 然后用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取, 有机相合并后用无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)分离纯化, 然后再用反相柱(42%乙腈/水)纯化后得到(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-腈 035(4.47 mg, 黄色固体), 收率: 16%。

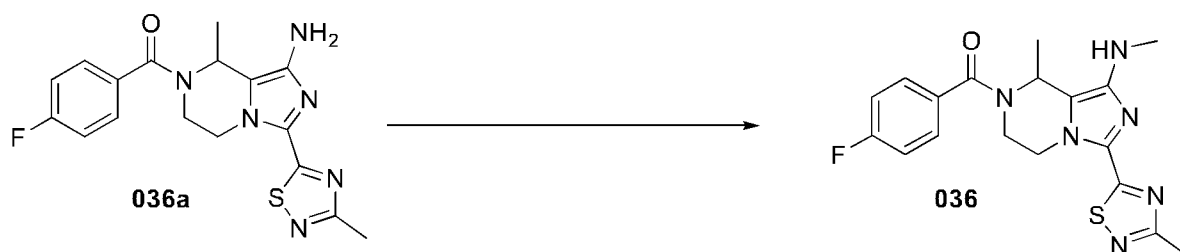
MS m/z(ESI): 383.1 [M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.50-7.47(m, 2H), 7.21-7.17(m, 2H), 6.12-5.58(m, 1H), 5.11-5.07(m, 1H), 4.70-4.47(m, 1H), 4.24(t, J=10.4 Hz, 1H), 3.63-3.44(m, 1H), 2.71(s, 3H), 1.74(d, J=6.8 Hz, 3H).

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -107.96.

实施例 35

(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(甲基氨基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (036)



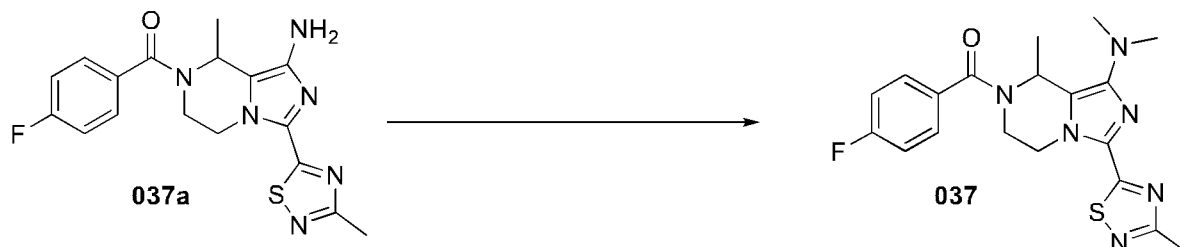
将化合物 036a(40 mg, 0.11 mmol), 多聚甲醛(97 mg, 1.07 mmol)和无水 MgSO₄ 溶于 5 mL DCE 中, 室温下搅拌 30 min, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(228 mg, 1.07 mmol)和催化量的 AcOH, 室温下搅拌 16 h. 过滤, 滤饼用 20 mL DCM 冲洗后, 将滤液浓缩, 得到的残留物用 pre-HPLC(ACN/H₂O(0.1% FA)=40%) 纯化后得化合物(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(甲基氨基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 036(5 mg, 黄色固体), 产率: 12%。

MS m/z(ESI): 387.2 [M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.57(dd, J=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.32(dd, J=8.8, 5.6 Hz, 2H), 5.79(s, 1H), 4.81(d, J=12.4 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.79(s, 2H), 2.78(s, 3H), 2.57(s, 3H), 1.42(d, J=6.0 Hz, 3H).

实施例 36

制备(1-(二甲基氨基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H))-(4-氟苯基)甲酮 (037)



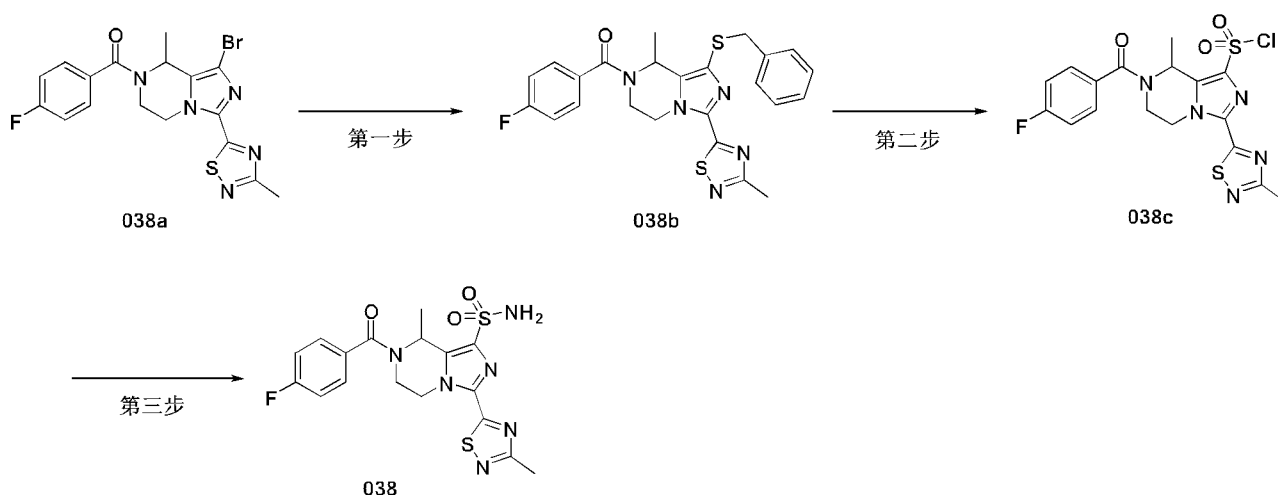
将化合物 037a(50 mg, 0.13 mmol), 多聚甲醛(121 mg, 1.34 mmol)和无水 $MgSO_4$ 溶于 5 mL DCE 中, 室温下搅拌 30 min。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(285 mg, 1.34 mmol)和催化量的 AcOH, 室温下搅拌 16 h, 过滤, 滤饼用 20 mL DCM 冲洗。将滤液浓缩, 得到的残留物用 pre-HPLC(ACN/ H_2O (0.1% FA)=40%) 纯化后得化合物(1-(二甲基氨基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H))-(4-氟苯基)甲酮 037(10 mg, 黄色固体), 产率: 18%。

MS m/z (ESI): 401.1 $[M+1]^+$ 。

1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.55(dd, $J=8.8, 5.6$ Hz, 2H), 7.30(dd, $J=8.8, 5.6$ Hz, 2H), 5.76(s, 1H), 4.83(d, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.21(s, 1H), 3.80(s, 1H), 3.60(s, 1H), 2.72(s, 6H), 2.56(s, 3H), 1.44(d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

实施例 37

制备 7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-磺酰胺 (038)



第一步、制备(1-(苄硫基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H))-(4-氟苯基)甲酮

将(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 038a(131 mg, 0.30 mmol)溶于二氧六环(15 mL), 依次加入DIEA(78 mg, 0.60 mmol), Xantphos(35 mg, 0.06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (27 mg, 0.03 mmol)以及苄硫醇(56 mg, 0.45 mmol), 在氮气保护下, 将反应液加热至 $120^\circ C$ 反应40小时。反应结束后, 将反应液降至室温并浓缩, 将得到的残留物用硅胶柱(33%乙酸乙酯/石油醚)分离, 再用反相柱(54%乙腈/水)纯化后得到(1-(苄硫基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H))-(4-氟苯基)甲酮038b(85 mg, 淡黄色固体), 收率: 58%。

MS m/z (ESI): 480.1 $[M+1]^+$ 。

1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.54(s, 2H), 7.41-7.15(m, 7H), 5.43(br, 1H), 4.81(br, 1H), 4.27(br, 1H), 4.18-4.04(m, 2H), 3.80(br, 1H), 3.61(br, 1H), 2.65(s, 3H), 1.35(d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

第二步、制备 7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-

磺酰氯

将5-[3-(苄硫基)-5-(4-氟苯基)羰基]-4-甲基-4H,6H,7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3-甲基-1,2,4-噻二唑038b(58 mg, 0.12 mmol)溶于水5 mL乙腈, 加入水(9 mg, 0.48 mmol)并用冰水浴降至0°C。依次加入乙酸(14 mg, 0.24 mmol), 1,3-二氯-5,5-二甲基海因(47 mg, 0.24 mmol), 将反应液于0°C反应30分钟。反应结束后, 加入20 mL饱和碳酸氢钠淬灭, 用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取, 将有机相合并, 无水硫酸钠干燥并浓缩。得到7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-磺酰氯038c(55 mg, 淡黄色固体), 收率: 50%。

MS m/z(ESI): 456.0 [M+1]⁺。

第三步、制备 7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-磺酰胺

将7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-磺酰氯038c(55 mg, 0.12 mmol)溶于5 mL四氢呋喃, 依次加入三乙胺(24 mg, 0.24 mmol), 氨水(8 mg, 0.24 mmol), 将反应液于25°C反应20分钟。反应结束后, 加入30 mL饱和氯化铵淬灭, 使用乙酸乙酯(2×40 mL)萃取, 将有机相合并, 无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(70%乙酸乙酯/石油醚)分离, 再用反相柱(41%乙腈/水)纯化后得到7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-磺酰胺038(18.2 mg, 白色固体), 收率: 35%。

MS m/z(ESI): 437.0 [M+1]⁺。

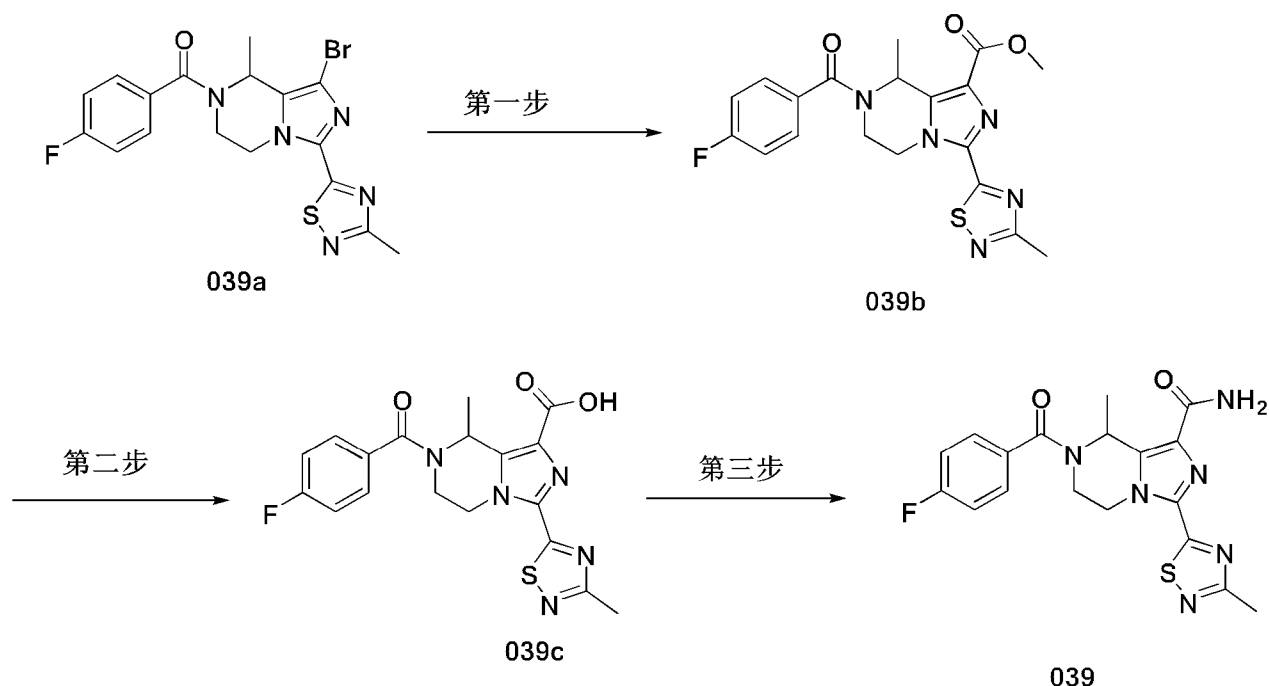
HPLC: 99.72%(214 nm), 99.18%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.43(m, 2H), 7.21-7.11(m, 2H), 6.35(br, 1H), 5.61(br, 1H), 5.16(s, 2H), 5.07-5.03(m, 1H), 4.26(br, 1H), 3.61(br, 1H), 2.71(s, 3H), 1.74(d, *J*=6.4 Hz, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -107.80, -108.47。

实施例 38

制备 7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(039)



第一步、制备 7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-

羧酸甲酯

将(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 039a 溶于 5mL 甲醇,依次加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(33.5 mg, 0.045 mmol)和三乙胺(9 mg, 0.09 mmol)。在一氧化碳保护下,在 80°C 搅拌 16 小时,反应结束,将溶剂甲醇减压浓缩,反应液依次用 20mL 二氯甲烷萃取,饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩,残留物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化后得到标题产物 7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯 039b(25mg, 黄色固体),收率:59%。

MS m/z.(ESI): 416.1[M+1]⁺。

第二步、制备 7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸

将 7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯 039b(60mg,0.14mmol)溶于 8mL 甲醇/水(3:1)混合溶剂中,在加入氢氧化锂(23mg,0.28mmol),室温下搅拌 16 小时,反应液用 2 摩尔盐酸调节 PH 为 5,再依次用 20mL 乙酸乙酯萃取,饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩,得到标题产物 7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸 039c(50mg, 黄色固体),收率:78%。

MS m/z.(ESI): 402.2[M+1]⁺。

第三步、制备 7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

将 7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸 039c 溶于 2 mL N,N-二甲基甲酰胺,依次加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(34 mg, 0.06 mmol), N,N-二异丙基乙胺(12 mg, 0.09 mmol)和氯化铵(4 mg, 0.06 mmol)。在室温下搅拌 2 小时,依次用 10 mL 乙酸乙酯萃取、饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩,残留物用 Prep-HPLC(乙腈/水)纯化后得到标题产物 7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 039(6.7mg, 白色固体),收率:27%。

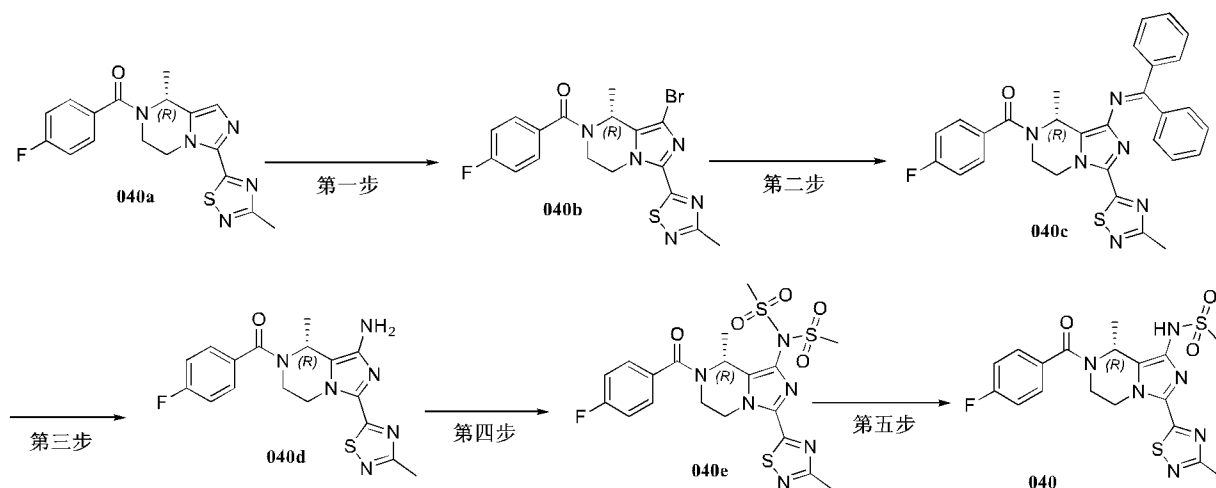
MS m/z.(ESI): 401.1[M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.48(dd, J=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.14(t, J=8.8 Hz, 2H), 6.92(s, 1H), 5.80-5.56(m, 1H), 5.31(s, 1H), 5.16-4.81(m, 2H), 4.36-4.21(m, 1H), 3.65-3.41(m, 1H), 2.71(s, 3H), 1.73(d, J=6.8 Hz, 3H).

HPLC:254 nm(98.6%),214 nm(98.6%).

实施例 39

制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)甲磺酰胺 (040)



第一步、制备(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮

将(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 040a(150 mg, 0.42 mmol)加入到 5 mL 二氯甲烷溶剂中, 加入 N-溴代丁二酰亚胺(89 mg, 0.50 mmol), 室温下反应 1 小时, 加入 20 mL 水, 2×20 mL 二氯甲烷, 萃取分液, 再依次用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 040b(150 mg, 黄色油状物), 收率: 75%。

MS m/z(ESI): 436.0[M+1]⁺.

第二步、制备(R)-(1-((二苯基亚甲基)氨基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮

向装有搅拌子的 10 mL 微波管中加入(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 040b(150 mg, 0.34 mmol), 二苯甲酮亚胺(125 mg, 0.69 mmol), Pd(dppf)Cl₂(21 mg, 0.034 mmol), BINAP(21 mg, 0.034 mmol)和碳酸铯(336 mg, 1.03 mmol)。随后加入 2 mL 溶剂 N,N-二甲基甲酰胺, 抽真空, 充入氮气并加盖, 然后通过管封加热至 120°C, 搅拌 16 小时。用 LCMS 监测反应, 完成后即得到 040c, 无需进一步纯化, 可直接进行下一步反应。

MS m/z(ESI): 537.3[M+1]⁺.

第三步、制备(R)-(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备

将(R)-(1-((二苯基亚甲基)氨基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮040c(150 mg, 0.28 mmol)溶于5 mL四氢呋喃溶剂中, 并向其中加入浓盐酸(12 M, 0.1 mL, 1.40 mmol), 反应液在25°C反应1小时, 将四氢呋喃旋蒸除去, 所得残余物用反相柱(40%乙腈/水)纯化后得到(R)-(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 040d(79 mg, 黄色固体), 收率: 70%。

第四步、制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺

将(R)-(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮040d(30 mg, 0.081 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL), 将其冷却至0°C后依次加入三乙胺(46 mg, 0.45 mmol), 加入甲基磺酰氯(37 mg, 0.054 mmol), 反应液于 25°C 反应1小时。反应结束后依次加入20 mL水, 2×20 mL 二氯甲烷, 萃取分液, 再用20 mL饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物为粗品

(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺040e, 无需进一步纯化, 可直接进行下一步反应。

MS m/z(ESI): 529.1 [M+1]⁺.

第五步、制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)甲磺酰胺

将(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺040e(30 mg, 0.057 mmol)溶于2 mL四氢呋喃, 并向其中加入四丁基氟化铵(1 M in THF, 1 mL, 0.28 mmol)。反应液在25°C反应1小时。反应结束后, 加入100 mL乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化铵溶液洗5遍, 有机相用无水硫酸钠干燥并浓缩, 将得到的残留物用反相柱(45%乙腈/水)纯化后得到(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)甲磺酰胺040(7.00 mg, 黄色固体), 收率: 25%。

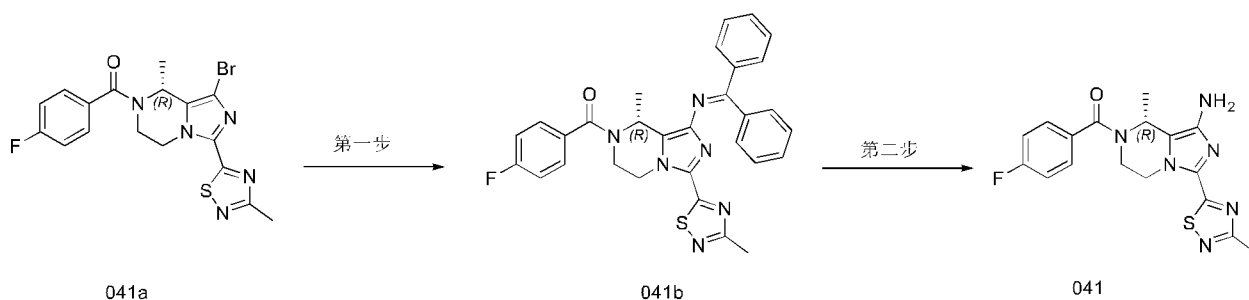
MS m/z(ESI): 451.1 [M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.49-7.45(m, 2H), 7.17-7.13(m, 2H), 6.32-5.95(m, 2H), 5.75-5.47(m, 1H), 5.10-5.01(m, 1H), 4.28-4.4.16(m, 1H), 3.56-3.42(m, 1H), 3.18(s, 3H), 2.70(s, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -108.66。

实施例 40

制备(R)-(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 (041)



第一步、制备(R)-(1-((二苯基亚甲基)氨基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮

将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮041a(400 mg, 0.92mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(6 mL)中, 然后依次加入三二亚苄基丙酮二钯(106 mg, 0.18 mmol),(±)-2,2'-双-(二苯膦基)-1,1'-联萘(114 mg, 0.18 mmol), 二苯甲酮亚胺(200 mg, 1.1 mmol)和碳酸铯(600 mg, 1.84 mmol)。加料完成后, 反应液在氮气保护下, 100 摄氏度搅拌 16 小时后, 将反应液依次用乙酸乙酯(20 mL)萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化后得到标题产物(R)-(1-((二苯基亚甲基)氨基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 041b(80 mg,黄色固体), 收率:14%。

MS m/z.(ESI):537.2 [M+1]⁺。

第二步、制备(R)-(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮

将(R)-(1-((二苯基亚甲基)氨基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮041b(80 mg, 0.15 mmol)溶于2 mL二氯甲烷中, 然后加入0.2 mL浓盐酸, 加料结束后, 反应液在室温下搅拌2小时。反应液减压浓缩后, 得到的残留物用Prep-HPLC(乙腈/水)纯化后得到(R)-(1-氨基

基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮041(35 mg,淡黄色固体), 收率: 65%。

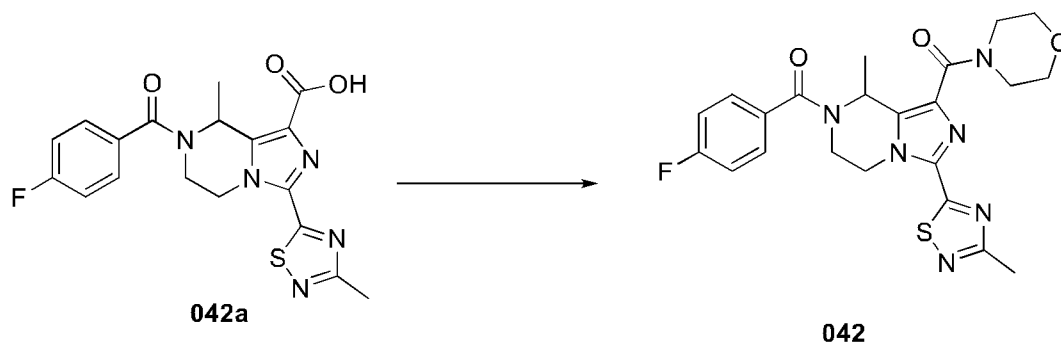
MS m/z.(ESI): 373.1[M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.42(m, 2H), 7.16(t, *J*=8.8Hz, 2H), 6.15-5.73(m, 1H), 4.99(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.22-3.89(m, 2H), 3.80-3.10(m, 3H), 2.64(s, 3H), 1.55(d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

HPLC:254 nm(90.1%), 214 nm(95.4%)。

实施例 41

制备(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)(吗啉基)甲酮(042)



将 7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸 042a(20 mg, 0.05 mmol)溶于 4 mL 二氯甲烷, 然后依次加入吗啡林(6.5 mg, 0.075 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(29 mg, 0.075 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(13 mg, 0.1 mmol), 在室温下搅拌 2 小时, 将反应液依次用乙酸乙酯(20 mL)萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 将得到的残留物用反相柱(45%乙腈/水)纯化后得到(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)(吗啉基)甲酮 042(4.3mg,白色固体), 收率: 16%

MS.m/z.(ESI).471.2[M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.48(dd, *J*=8.0, 5.6 Hz, 2H), 7.14(t, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.03-5.59(m, 1H), 5.20-4.77(m, 2H), 4.41-4.17(m, 3H), 3.94-3.50(m, 7H), 2.70(s, 3H), 1.67(d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

HPLC:254nm(91.3%),214nm(93.6%)。

实施例 42

制备(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (043)



向装有搅拌子的10 mL微波管中加入(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮043a(30 mg, 0.070 mmol), (2-甲基吡啶-4-基)硼酸(19 mg, 0.14 mmol), Pd(dppf)Cl₂(10 mg, 0.014 mmol)和碳酸钾(29 mg, 0.21 mmol), 随后加入溶剂四氢呋喃/水(5:1, 1/0.2 mL)。抽真空, 充入氮气并加盖, 然后通过管封加热至80°C, 搅拌2小时。用LCMS监测反应完成后, 将反应混

合物浓缩，通过硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残余物以得到粗产物，并通过反相色谱柱(38%乙腈/水)纯化得到(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮043(21.73 mg, 白色固体)，收率：70%。

MS m/z(ESI): 449.3 [M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.55(s, 1H), 7.62-7.49(m, 4H), 7.24-7.17(m, 2H), 6.46(s, 1H), 5.16-5.09(m, 1H), 4.36-4.24(m, 1H), 4.16-3.93(m, 1H), 3.78-3.61(m, 1H), 2.70(s, 3H), 2.63(s, 3H), 1.57(d, J=6.8 Hz, 3H).

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -108.66.

实施例 43

制备(R)-(4-氟苯基)(1-(2-氟吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (044)



向装有搅拌子的10 mL 微波管中加入(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮044a(30 mg, 0.070 mmol), (2-氟吡啶-4-基)硼酸(19 mg, 0.14 mmol), Pd(dppf)Cl₂(10 mg, 0.014 mmol)和 K₂CO₃(29 mg, 0.21 mmol)。随后加入溶剂四氢呋喃/水(5:1, 1/0.2 mL), 抽真空, 充入氮气并加盖, 然后通过管封加热至80°C, 搅拌2小时。用LCMS监测反应, 完成后, 将反应混合物浓缩至干燥, 通过硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残余物以得到粗产物, 再通过反相色谱柱(44%乙腈/水)纯化得到(R)-(4-氟苯基)(1-(2-氟吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮044(15.89 mg, 白色固体), 收率: 51%。

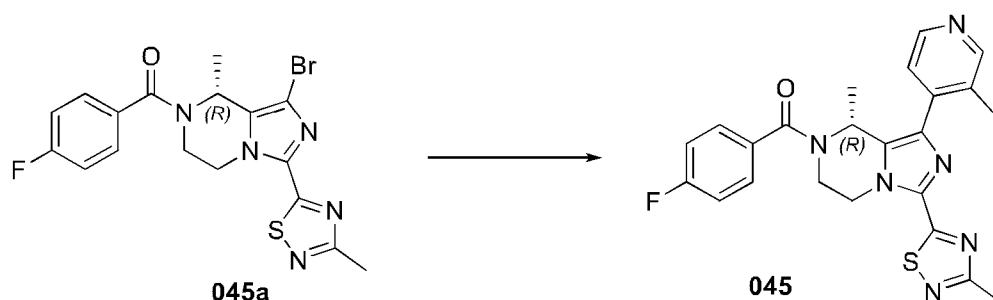
MS m/z(ESI): 453.2 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.27(s, 1H), 7.60-7.40(m, 4H), 7.22-7.17(m, 2H), 6.44(s, 1H), 5.19-5.09(m, 1H), 4.35-4.4.27(m, 1H), 4.17-4.4.02(m, 1H), 3.70(m, 1H), 2.70(s, 3H), 1.61(s, 3H).

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -67.40, -108.52.

实施例 44

制备(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(3-甲基吡啶-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (045)



将(R)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮045a(40 mg, 0.09 mmol), (3-甲基吡啶-4-基)硼酸(15 mg, 0.11 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂(13 mg, 0.01 mmol)和碳

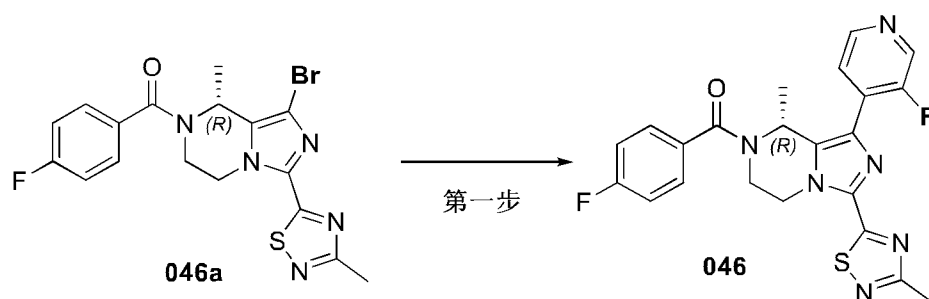
酸钾(38 mg, 0.28 mmol)溶于 THF/H₂O= 5:1(2 mL)中, 反应液在 80°C下反应 2 h 后, 将反应液浓缩, 将得到的残留物用硅胶柱(DCM: MeOH= 20:1)纯化, 得到浅黄色固体, 然后用 rep-HPLC 纯化, 得到标题产物(*R*)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(3-甲基吡啶-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 045(7.8 mg, 白色固体), 产率: 18.8%。

MS *m/z*(ESI): 449.2[M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, DMSO)δ 8.54(s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.59–7.57(m, 2H), 7.36(d, *J*=14.6 Hz, 1H), 7.31(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.93(s, 1H), 4.92(d, *J*=12.6 Hz, 1H), 4.38(s, 1H), 3.78(d, *J*=86.8 Hz, 2H), 2.63(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.17(d, *J*=6.4 Hz, 3H)。

实施例 45

制备(*R*)-(4-氟苯基)(1-(3-氟吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (046)



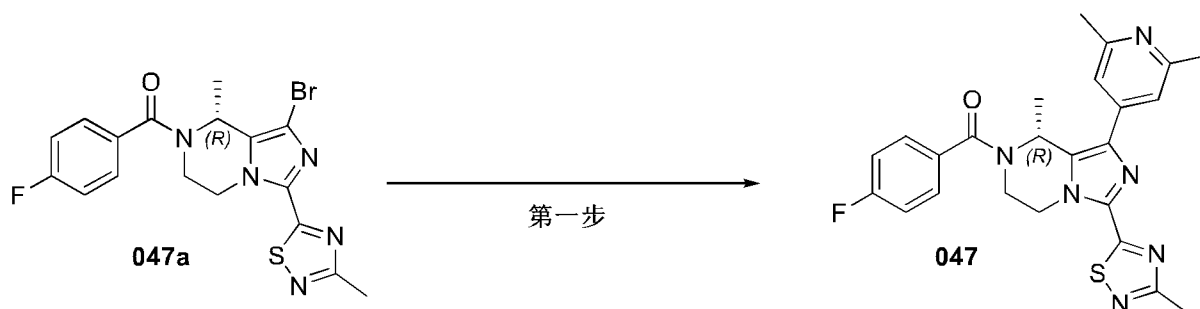
将(*R*)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮 046a(40 mg, 0.09 mmol), 3-氟-4-硼酸酯-吡啶(25 mg, 0.10 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂(13 mg, 0.01 mmol)和碳酸钾(38 mg, 0.28 mmol)溶于四氢呋喃/水= 5:1(2 mL)中, 反应液在 80°C下反应 2 h 后浓缩, 将得到的残留物用硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇= 20:1)纯化, 得到浅黄色固体, 然后用 prep-HPLC 纯化, 得到标题产物(*R*)-(4-氟苯基)(1-(3-氟吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 046(6.3 mg, 白色固体), 产率: 15%。

MS *m/z*(ESI): 454.1[M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, DMSO)δ 8.72(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.60–7.58(m, 2H), 7.33(t, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.16(s, 1H), 4.95(s, 1H), 4.39(s, 1H), 3.84(d, *J*=24.0 Hz, 1H), 3.65(s, 1H), 2.65(s, 3H), 1.25(d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

实施例 46

制备(*R*)-(1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 (047)



将(*R*)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮 047a(30 mg, 0.07 mmol), (2,6-二甲基吡啶-4-基)硼酸(15.6 mg, 0.10 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂(10 mg, 0.01 mmol)

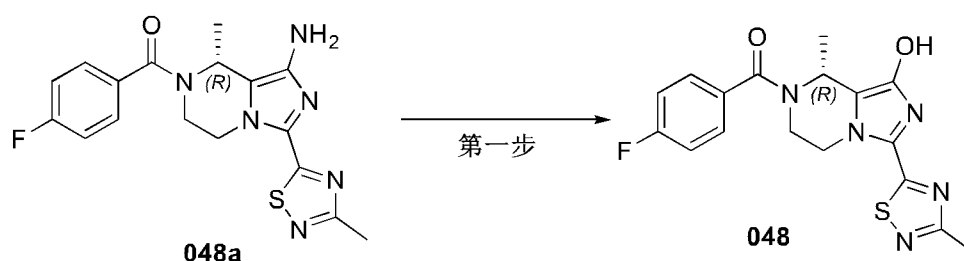
和碳酸钾(28.5 mg, 0.20 mmol)溶于 THF/H₂O= 5:1(2 mL)中, 反应液在 80°C下反应 2 h 后浓缩, 将得到的残留物用硅胶柱(DCM: MeOH= 20:1)纯化, 得到浅黄色固体, 然后用 prep-HPLC 纯化, 得到标题产物 (*R*)-(1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 047(12 mg, 白色固体), 产率: 37.5%。

MS *m/z*(ESI): 463.1[M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.84(s, 2H), 7.60(dd, *J*=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.32(dd, *J*=8.8, 5.6 Hz, 2H), 6.35(s, 1H), 4.92–4.87(m, 1H), 4.42–4.38(m, 1H), 3.94(s, 1H), 3.75(d, *J*=9.8 Hz, 1H), 2.70(s, 6H), 2.65(s, 3H), 1.52(d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

实施例 47

制备(*R*)-(4-氟苯基)(1-羟基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (048)



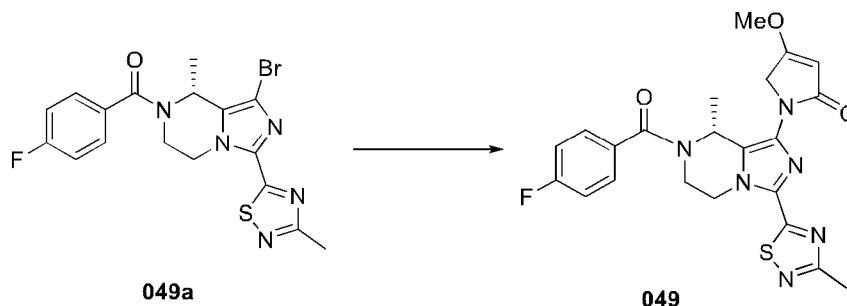
将(*R*)-(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 048a(30 mg, 0.08 mmol)溶解于 63 mg 25%硫酸的水溶液中, 然后将该溶液冷却至 0°C。随后, 逐滴添加溶解于 1 mL 水中的 NaNO₂(16.68 mg, 0.2418 mmol), 使温度保持在 0°C和-10°C之间。添加完成后, 移除冰盐浴, 继续搅拌溶液, 直到溶液达到室温。然后用计算量的 40%氢氧化钠水溶液中和, 并用碳酸氢钠将 pH 值调整到 7-8。该溶液随后在真空中蒸干, 粗品经过高效液相色谱柱纯化, 得到标题产物(*R*)-(4-氟苯基)(1-羟基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 048(12 mg, 白色固体), 产率: 39.5%。

MS *m/z*(ESI): 374.1[M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.90(s, 1H), 7.58–7.56(m, 2H), 7.04–7.00(m, 2H), 5.28–5.17(m, 2H), 4.00–3.98(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.56(s, 3H)。

实施例 48

制备(*R*)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-基)-4-甲氧基-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮 (049)



将(*R*)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 049a(28.00 mg, 0.064 mmol), 碘化亚铜(6.11 mg, 0.032 mmol)和碳酸铯(62.75 mg, 0.193 mmol), 氟化铯(1.95 mg, 0.013 mmol)溶于1, 4-二氧六环溶液(2 mL), 然后加入反式-(1*R*, 2*R*)*N*, *N*'-二甲基-环己烷-1,2-二胺(1.13

mg, 0.013 mmol), 4-甲氧基-1,3-二氢-2H-吡咯-2-酮(14.52 mg, 0.128 mmol)。氮气保护下, 加热至120°C下反应16小时。LCMS监测反应完成后, 将反应混合物浓缩至干, 残余物通过快速柱色谱法纯化(石油醚 / 乙酸乙酯=1: 9), 粗产物通过反相快速色谱(55% 乙腈/水)进一步纯化, 得到(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-甲氧基-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮049(4.30 mg, 白色固体), 产率: 14%。MS m/z(ESI): 469.1 [M+1]⁺。

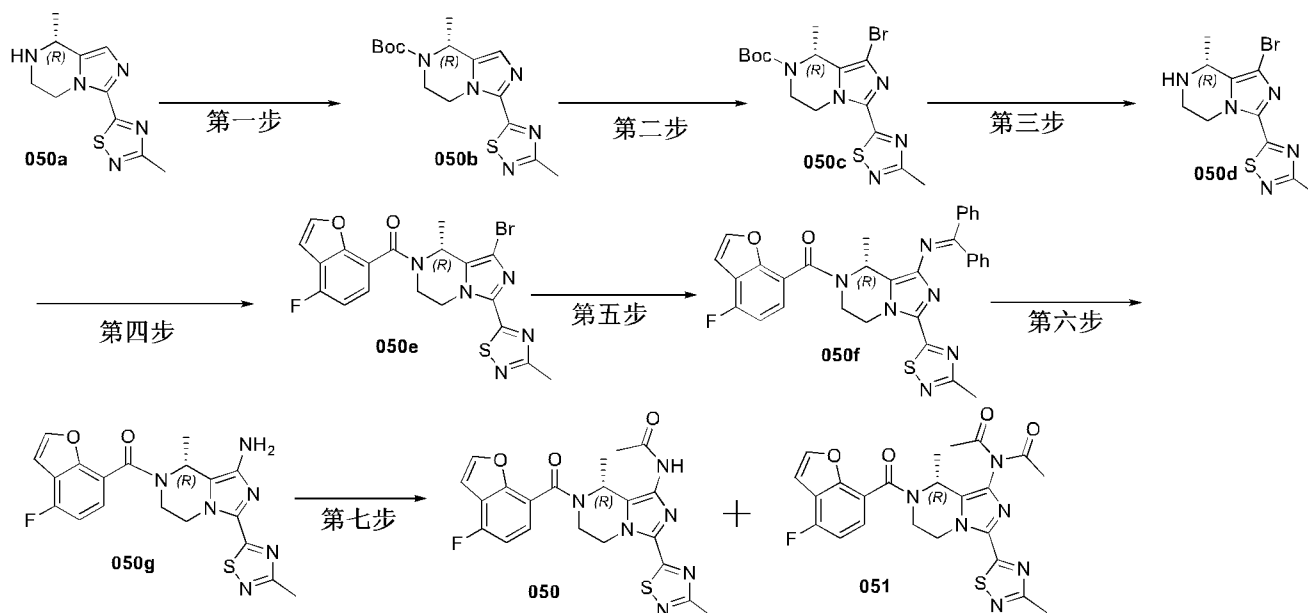
¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.52(s, 2H), 7.18–7.12(m, 2H), 6.10(s, 1H), 5.12(d, J=12.8 Hz, 2H), 4.74(d, J=17.5 Hz, 1H), 4.25–4.17(m, 1H), 4.06(d, J=17.6 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.44(s, 1H), 2.69(s, 3H), 1.36(s, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -109.02。

实施例 49

制备(R)-N-(7-(4-氟苯并咪喃-7-羧基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺 (050) 和

(R)-N-乙酰基-N-(7-(4-氟苯并咪喃-7-羧基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺 (051)



第一步、制备(R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯

将(R)-3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑 050a(200 mg, 0.44 mmol)加入到四氢咪喃(5 mL)中, 依次加入二碳酸二叔丁酯(144 mg, 0.66 mmol), 三乙胺(89 mg, 0.88 mmol), 在室温下反应 3 小时, LCMS 监测反应完成后, 加入水(50 mL), 乙酸乙酯(3×50 mL)萃取分液, 再用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=2: 3)纯化得到标题产物(R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯 050b(270 mg, 白色固体), 收率: 94%。

MS m/z(ESI): 336.2[M+1]⁺。

第二步、制备(R)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯

将(R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯 050b(270 mg, 0.80 mmol)加入到二氯甲烷(5 mL)溶剂中, 加入 N-溴代丁二酰亚胺(71 mg, 1.20 mmol), 室温下反应 1 小时。LCMS 监测反应完成后, 加入水(220 mL), 乙酸乙酯(3×20 mL)萃取分液, 再用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1: 1)纯化得到标题产物(R)-1-

溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯 050c(250 mg, 白色固体), 收率: 68%。

MS m/z(ESI): 414.1[M+1]⁺。

第三步、制备(R)-5-(1-溴-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑

将(R)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯050c(250 mg, 0.60 mmol)溶于5 mL二氯甲烷中, 并向其中加入三氟乙酸(1 mL, 3.00 mmol)。反应液在25°C反应1小时。LCMS 监测反应完成后, 将二氯甲烷旋蒸除去, 所得残余物加入乙腈和水冻干得到(R)-5-(1-溴-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑050d(150 mg, 黄色固体), 收率: 71%。

MS m/z(ESI): 314.0[M+1]⁺。

第四步、制备(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯并咪唑-7-基)甲酮

将(R)-5-(1-溴-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑050d(150 mg, 0.48 mmol)溶于3 mL二氯甲烷, 依次加入N,N-二乙丙基乙胺(185 mg, 1.43 mmol), 4-氟-1-苯并咪唑-7-羧基氯(190 mg, 0.95 mmol), 反应液于25°C反应1小时。反应结束加入水(20 mL), 二氯甲烷(3×20 mL), 萃取分液, 再用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物通过硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1: 1)纯化得到(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯并咪唑-7-基)甲酮050e(150 mg, 黄色固体), 收率: 61%。

MS m/z(ESI): 476.0 [M+1]⁺。

第五步、制备(R)-(1-(((二苯基亚甲基)氨基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪7(8H)-基)(4-氟苯并咪唑-7-基)甲酮

向装有搅拌子的10 mL 微波管中加入(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯并咪唑-7-基)甲酮050e(150 mg, 0.34 mmol), 二苯甲酮亚胺(125 mg, 0.69 mmol), Pd(dppf)Cl₂(21 mg, 0.034 mmol), BINAP(21 mg, 0.034 mmol)和碳酸铯(336 mg, 1.03 mmol), 随后加入溶剂N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)。抽真空, 充入氮气并加盖, 然后通过管封加热至120°C, 搅拌16 h, LCMS监测反应完成后, 制得050f, 无需进一步纯化, 可直接进行下一步反应。

MS m/z(ESI): 557.3[M+1]⁺。

第六步、制备(R)-(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯并咪唑-7-基)甲酮

将(R)-(1-(((二苯基亚甲基)氨基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪7(8H)-基)(4-氟苯并咪唑-7-基)甲酮050f(140 mg, 0.24 mmol)溶于5 mL四氢呋喃中, 并向其中加入浓盐酸(12 M, 0.1 mL, 1.40 mmol)。反应液在25°C反应1小时, 将四氢呋喃旋蒸除去, 所得残余物用反相柱(40%乙腈/水)纯化后得到(R)-(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯并咪唑-7-基)甲酮050g(50 mg, 黄色固体), 收率: 47%。

MS m/z(ESI): 413.2 [M+1]⁺。

第七步、制备(R)-N-(7-(4-氟苯并咪唑-7-羧基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺和(R)-N-乙酰基-N-(7-(4-氟苯并咪唑-7-羧基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺

将(R)-(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯并咪唑-7-基)甲酮050g(20 mg, 0.049 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 依次加入N,N-二异丙基乙胺(13 mg, 0.097 mmol), 乙酰氯(12 mg, 0.015 mmol)反应液于25°C反应1小时。反应结束加入20 mL水, 2×20 mL二氯甲烷, 萃取分液, 再用20 mL饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物通过反相色谱柱(42%乙腈/水)纯化得到(R)-N-(7-(4-氟苯并咪唑-7-羧基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]

吡嗪-1-基)乙酰胺050(3.05 mg, 黄色固体), 收率: 13%; 另外, 通过反相色谱柱(45%乙腈/水)纯化得到(R)-N-乙酰基-N-(7-(4-氟苯并呋喃-7-糠基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺051(7.28 mg, 黄色固体), 收率: 32%

050的表征数据:

MS m/z(ESI): 455.2 [M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.37(m, 2H), 7.04(t, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.97-6.92(m, 1H), 6.39-6.25(m, 1H), 5.23-5.00(m, 2H), 4.33-4.19(m, 1H), 3.70-3.57(m, 1H), 2.66(s, 3H), 2.21-2.11(m, 3H), 1.53(s, 3H).

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -115.48.

051的表征数据:

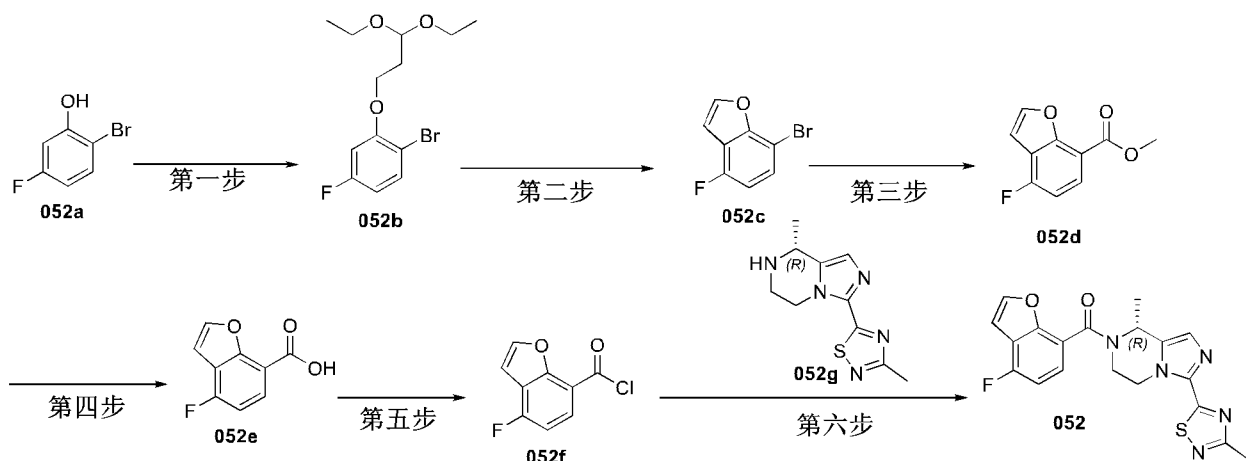
MS m/z(ESI): 497.1 [M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.68(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.05(t, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 5.98-5.82(m, 1H), 5.10-5.01(m, 1H), 4.41-4.26(m, 1H), 4.00-3.84(m, 1H), 3.75-3.63(m, 1H), 2.67(s, 3H), 2.45-2.10(m, 6H), 1.54(s, 3H).

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -114.80.

实施例 50

(R)-4-氟苯并呋喃-7-基(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮(052)



第一步、制备 1-溴-2-(3,3-二乙氧基丙氧基)-4-氟苯

将 2-溴-5-氟苯酚 052a(5 g, 26.20 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)溶剂中, 依次加入 2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(7.74 g, 39.30 mmol), 碳酸钾(89 mg, 0.88 mmol)。反应液在氮气保护下于 120°C 反应 16 小时。LCMS 监测反应完成后, 加入水(100 mL), 乙酸乙酯(3×80 mL), 萃取分液, 再用饱和氯化钠溶液(80 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=10: 3)纯化得到标题产物 1-溴-2-(3,3-二乙氧基丙氧基)-4-氟苯 052b(8.40 g, 白色固体), 收率: 96%。

¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 7.62-7.58(m, 1H), 7.15-7.11(m, 1H), 6.81-6.76(m, 1H), 4.83(t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.05(d, *J*=5.4 Hz, 2H), 3.74-3.68(m, 2H), 3.67-3.60(m, 2H), 3.59-3.45(m, 2H), 1.14(t, *J*=7.2 Hz, 6H).

第二步、制备 7-溴-4-氟苯并呋喃

将 1-溴-2-(3,3-二乙氧基丙氧基)-4-氟苯 052b(8.4 g, 26.25 mmol)加入到甲苯(100 mL)溶剂中, 加入多聚磷酸(9 g, 52.5 mmol)。反应液在 120°C 下反应 5 小时。LCMS 监测反应完成后, 将反应液降至 0°C, 向其中缓慢滴加氨水至混合液 pH 等于 10, 加入水(200 mL), 乙酸乙酯(3×80 mL), 萃取分液, 再用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=10: 1)纯化得到标题产物 7-溴-4-氟苯并呋喃 052c(2 g, 白色固体), 收率: 44%。

¹HNMR(400 MHz, DMSO)δ 8.20(d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.61-7.57(m, 1H), 7.24-7.21(m, 1H), 7.15-7.11(m, 1H).

第三步、制备7-甲氧基羰基-4-氟苯并咪喃

将7-溴-4-氟苯并咪喃052c(1.00 g, 4.70 mmol)溶于甲醇(15 mL)溶剂中,并向其中依次加入乙酸钾(1.38 g, 14.1 mmol)和Pd(dppf)Cl₂(340 mg, 0.40 mmol)。反应液于一氧化碳氛围中在80°C下反应16小时, LCMS 监测反应完成后,将甲醇旋蒸除去,加入水(200 mL),乙酸乙酯(3×80 mL),萃取分液,再用20 mL饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩,用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=9:1)纯化得到标题产物7-溴-4-氟苯并咪喃052d(700 mg, 白色固体),收率:56%。

MS m/z(ESI): 195.1[M+1]⁺.

第四步、制备7-羧酸-4-氟苯并咪喃

将7-甲氧基羰基-4-氟苯并咪喃052d(150 mg, 0.77 mol)溶于四氢呋喃/水(5 mL)(v/v=4/1),加入氢氧化锂一水合物(39 mg, 0.93 mol)反应液于25°C反应3小时。LCMS 监测反应结束,将反应液直接旋干得到7-羧酸-4-氟苯并咪喃052e,无需做纯化直接用于下一步反应。

MS m/z(ESI): 181.2 [M+1]⁺.

第五步、制备7-氯羰基-4-氟苯并咪喃

将7-羧酸-4-氟苯并咪喃052e(120 mg, 0.67 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL),依次加入草酰氯(396 mg, 3.33 mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(0.1 mL)。反应液于25°C反应0.5小时。LCMS监测反应结束,将反应液直接旋干得到7-氯羰基-4-氟苯并咪喃052f,无需做纯化直接用于下一步反应。

MS m/z(ESI): 181.2 [M-Cl+1]⁺.

第六步、制备(R)-(4-氟苯并咪喃-7-基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮

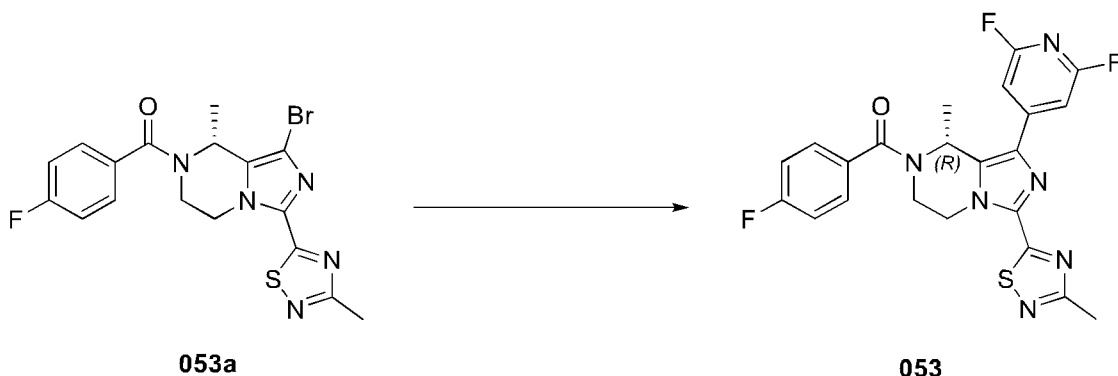
将(R)-3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑052g(30 mg, 0.13 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL),依次加入N,N-二异丙基乙胺(49 mg, 0.38 mmol)和7-氯羰基-4-氟苯并咪喃052f(25 mg, 0.13 mmol)。反应液于25°C反应0.5小时。LCMS监测反应结束后,加入水(20 mL),二氯甲烷(2×20 mL),萃取分液,再用20 mL饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物通过反相色谱柱(45%乙腈/水)纯化得到(R)-(4-氟苯并咪喃-7-基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮052(30.42mg, 白色固体)收率:59%。

MS m/z(ESI): 398.1 [M+1]⁺.

¹HNMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.66(s, 1H), 7.42-7.39(m, 1H), 7.18-7.03(m, 2H), 6.96(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.20-5.82(m, 1H), 5.07(d, *J*=12.4 Hz, 1H), 4.31-4.20(m, 1H), 4.03-3.77(m, 1H), 3.68-3.50(m, 1H), 2.66(s, 3H), 1.68(s, 3H).

实施例 51

制备(R)-(1-(2,6-二氟吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 (053)



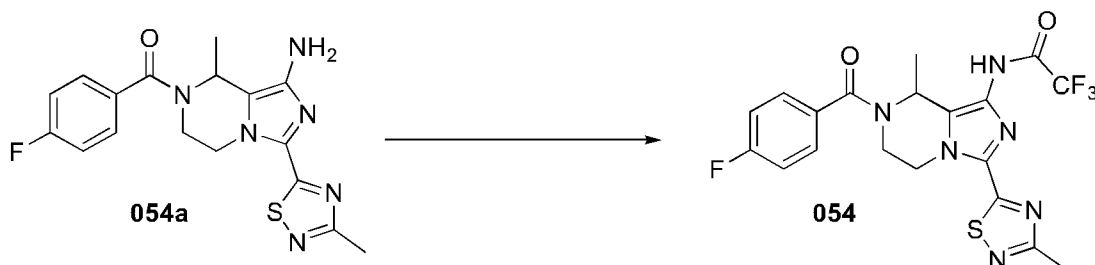
将化合物(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮053a(30 mg, 0.067)溶于四氢呋喃/水=4/1(2.5 mL)中, 依次加入(2,6-二氟吡啶-4-基)吡啶硼酸(16.5 mg, 0.103 mmol), 碳酸钾(51 mg, 0.24 mmol)和 PdCl₂(dppf)(14.7 mg, 0.016 mmol)。加料完毕后, 反应液在氮气保护下, 90°C搅拌3小时。反应液过滤后将滤液浓缩, 得到的残留物用pre-HPLC(乙腈/水)纯化后得到化合物(053)(8.5 mg, 白色固体), 收率: 26%。

MS m/z(ESI): [M+1]⁺: 471.1

¹H NMR(400 MHz, cdcl₃)δ 7.50(dd, J=8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.38–7.26(m, 1H), 7.19(t, J=8.5 Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 5.14(d, J=14.5 Hz, 1H), 4.47–3.98(m, 2H), 3.85–3.54(m, 1H), 2.70(s, 3H), 1.62(d, J=6.8 Hz, 3H)。

实施例 52

制备 2,2,2-三氟-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺(054)



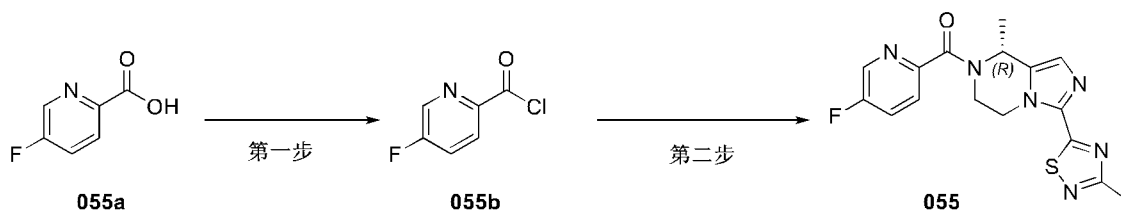
将化合物 054a(40 mg, 0.11 mmol)和吡啶(17 mg, 0.21 mmol)溶于 DCM(4 mL)中, 然后滴加三氟乙酸酐(34 mg, 0.16 mmol)。室温反应 1 h, 将反应液用 DCM(10 mL)稀释, 用饱和 NaHCO₃ 水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩, 将所得残余物用 prep-HPLC(ACN/H₂O(0.1% FA)= 53%)纯化得到 2,2,2-三氟-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺 054(11 mg, 白色固体), 产率: 22%。

MS m/z(ESI): 469.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 11.76(s, 1H), 7.58(dd, J=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.30(dd, J=8.8, 5.6 Hz, 2H), 5.87(s, 1H), 4.86(s, 1H), 4.33(s, 1H), 3.84(s, 1H), 3.63(s, 1H), 2.62(s, 3H), 1.29(d, J=6.4 Hz, 3H)。

实施例 53

制备(R)-(5-氟吡啶-2-基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮(055)



第一步、制备 5-氟吡啶酰氯

将 5-氟吡啶甲酸 055a(80 mg, 0.57 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 然后向其中滴加草酰氯(360 mg, 2.84 mmol), 再滴加一滴 *N,N*-二甲基甲酰胺。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。反应液浓缩至干燥, 得到 055b, 直接用于下一步反应。

第二步、制备 *(R)*-(5-氟吡啶-2-基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)甲酮

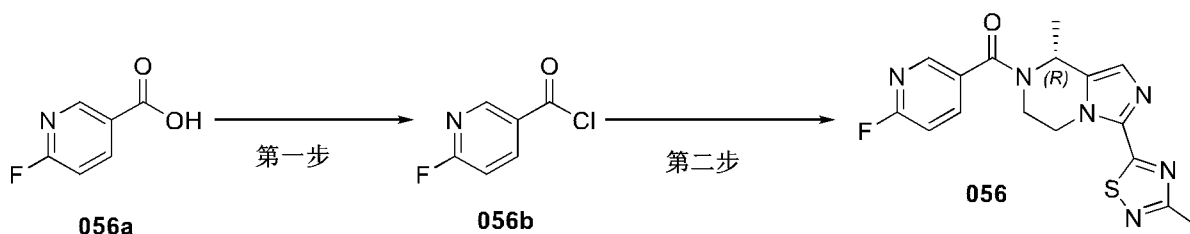
将 5-氟吡啶酰氯(30.5 mg, 0.19 mmol)055b 溶解于二氯甲烷(2 mL)中并逐滴添加至 *(R)*-3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑(30 mg, 0.1275 mmol)和三乙胺(32.0 mg, 0.312 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中, 室温下搅拌 0.5 小时, 用饱和氯化铵(2 mL)和饱和碳酸氢钠(2 mL)淬灭反应液, 乙酸乙酯(2×10 mL)萃取, 然后将有机层合并, 用硫酸钠干燥, 过滤, 有机相浓缩, 将得到的残留物用硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇= 20:1)纯化, 得到浅黄色固体, 然后用 prep-HPLC 纯化, 得到标题产物 *(R)*-(5-氟吡啶-2-基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 055(2.1 mg, 白色固体), 产率: 5%。

MS *m/z*(ESI): 359.1[M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.67(d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.93–7.90(m, 1H), 7.83–7.81(m, 1H), 7.25(s, 1H), 5.85(d, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.84–4.82(m, 1H), 4.30–4.20(m, 1H), 4.16–4.12(m, 1H), 3.72–3.59(m, 1H), 2.50–2.49(m, 3H), 1.56–1.55(m, 3H)。

实施例 54

制备 *(R)*-(6-氟吡啶-3-基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (056)



第一步、制备 6-氟烟酸酰氯

将 6-氟吡啶-3-羧酸 056a(50 mg, 0.35 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 然后向其中滴加草酰氯(225 mg, 1.75 mmol), 再滴加一滴 *N,N*-二甲基甲酰胺。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。反应液浓缩至干燥, 得到 056b, 直接用于下一步反应。

第二步、制备 *(R)*-(6-氟吡啶-3-基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)甲酮

将 6-氟烟酸酰氯(30.5 mg, 0.19 mmol)056b 溶解于二氯甲烷(2 mL)中并逐滴添加至 *(R)*-3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑(30 mg, 0.1275 mmol)和三乙胺(32.0 mg, 0.312 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中, 室温下搅拌 0.5 小时。用饱和氯化铵(2 mL)和饱和碳酸氢钠(2 mL)淬灭反应液, 乙酸乙酯(2×10 mL)萃取, 然后依次将有机层合并, 用硫酸钠干燥, 过滤, 有机相浓缩, 将得到的残留物

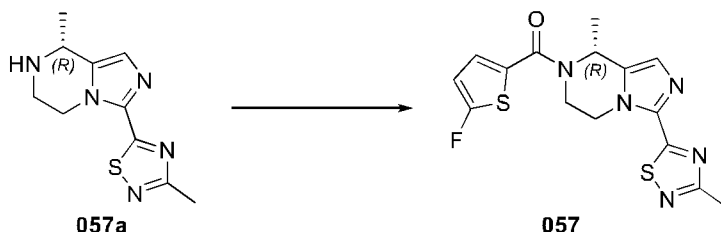
用硅胶柱(二氯甲烷: 甲醇= 20:1)纯化, 得到浅黄色固体, 然后用 prep-HPLC 纯化, 得到标题产物(*R*)-(6-氟吡啶-3-基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 056(2.1 mg, 白色固体), 产率: 5%。

MS m/z (ESI): 359.0[M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.43–8.41(m, 1H), 8.19–8.17(m, 1H), 7.33–7.31(m, 1H), 7.21(s, 1H), 5.82–5.60(m, 1H), 4.84–4.79(m, 1H), 4.31–4.25(m, 1H), 3.79–3.49(m, 2H), 2.56–2.52(m, 3H), 1.54(d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

实施例 55

制备(*R*)-(5-氟噻吩-2-基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (057)



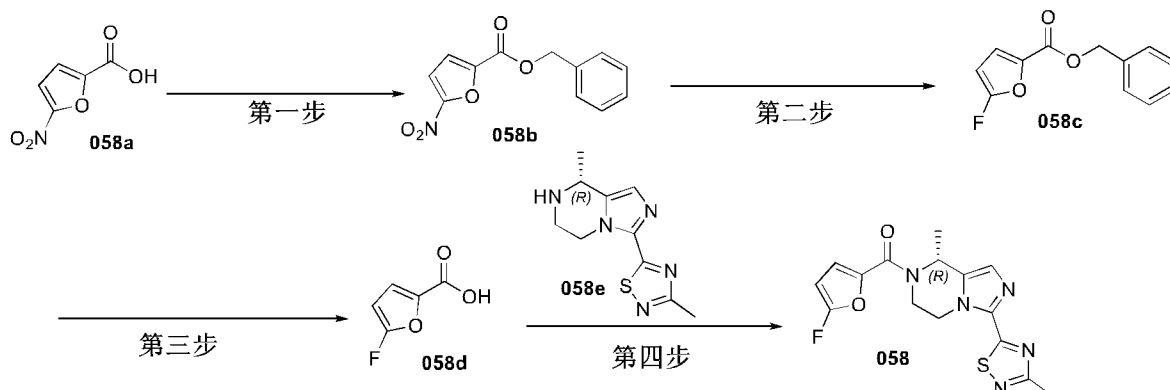
将(*R*)-3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑 057a(30 mg, 0.13 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2.5 mL), 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺(42 mg, 0.33 mmol), HATU(96 mg, 0.26 mmol)以及 5-氟噻吩-2-羧酸(22 mg, 0.15 mmol), 反应液于 25°C 反应 3 小时。反应结束后, 用盐水(40 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(2×10 mL)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物用反相柱(34%乙腈/水)纯化后得到(*R*)-(5-氟噻吩-2-基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 057(2.6 mg, 白色固体), 收率: 5%。

MS m/z (ESI): 364.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 7.42–7.37(m, 1H), 7.20(s, 1H), 6.84–6.83(m, 1H), 5.70–5.68(m, 1H), 4.93–4.90(m, 1H), 4.54(d, $J=14.1$ Hz, 1H), 4.35–4.32(m, 1H), 3.73–3.72(m, 1H), 2.64(s, 3H), 1.56(d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

实施例 56

制备(*R*)-(5-氟呋喃-2-基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (058)



第一步、制备 5-硝基呋喃-2-羧酸苄酯

将 5-硝基呋喃-2-羧酸 058a(3.00 g, 19.10 mmol)加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL)中, 依次加入溴化苄(4.90 g, 28.60 mmol), 碳酸钾(7.92 g, 57.30 mmol)。室温反应 16 小时, LCMS 监测反应完成后, 加入水(50

mL), 乙酸乙酯(3×50 mL)萃取分液, 再用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=10: 1)纯化得到标题产物 5-硝基咪喃-2-羧酸苄酯 058b(4.50 g, 黄色固体), 收率: 97%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.37(m, 5H), 7.33(d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.30(d, $J=4.0$ Hz, 1H), 5.40(s, 2H).

第二步、制备 5-氟咪喃-2-羧酸苄酯

将 5-硝基咪喃-2-羧酸苄酯 058b(2.50 g, 10.01 mmol)加入到环丁砜(30 mL)中, 依次加入氟化钾(2.93 g, 50.4 mmol), 四苯基溴化磷(420 mg, 1.0 mmol), 反应液在 140°C 下反应 2 小时。LCMS 监测反应完成后, 将反应液降至室温, 加入水(200 mL), 乙酸乙酯(3×80 mL)萃取分液, 再用 100 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=5: 1)纯化得到标题产物 5-氟咪喃-2-羧酸苄酯 058c(400 mg, 白色固体), 收率: 17%。

MS m/z (ESI): 243.0.(M+23).

第三步、制备 5-氟咪喃-2-羧酸

将 5-氟咪喃-2-羧酸苄酯 058c(200 mg, 0.91 mmol)溶于甲醇(5 mL)中, 并向其中加入 Pd/C(10 mg, 0.091 mmol)。反应液于氢气氛围中在 25°C 反应半小时。LCMS 监测反应完成后, 过滤掉催化剂, 将甲醇旋蒸除去, 所得残余物加入乙腈和水冻干得到 5-氟咪喃-2-羧酸 058d(100 mg, 白色体), 收率: 78%。

MS m/z (ESI): 131.1[M+1] $^+$.

第四步、制备(R)-(5-氟咪喃-2-基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮

将 5-氟咪喃-2-羧酸 058d(50 mg, 0.38 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL), 依次加入 N,N-二异丙基乙胺(49 mg, 0.38 mmol), (R)-3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑 058e(30 mg, 0.13 mmol)和 HATU(73 mg, 0.19 mmol)。反应液于 25°C 反应 1 小时。反应结束加入水(20 mL), 二氯甲烷(2×20 mL), 萃取分液, 再用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物通过 Prep-HPLC 制备得到(R)-(5-氟咪喃-2-基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 058(3.05 mg, 黄色固体)收率: 13%。

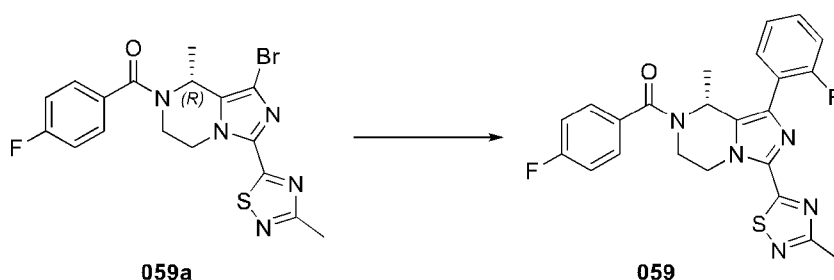
MS m/z (ESI): 348.2 [M+1] $^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15(s, 1H), 7.09(s, 1H), 5.88-5.83(m, 1H), 5.70-5.67(m, 1H), 5.14-5.07(m, 1H), 4.86-4.80(m, 1H), 4.30(t, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.61-3.51(m, 1H), 2.70(s, 3H), 1.67(d, $J=6.4$ Hz, 3H).

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -108.67.

实施例 57

制备(R)-(4-氟苯基)(1-(2-氟苯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (059)



将(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 059a(30 mg, 0.07 mmol), (2-氟苯基)硼二醇(10.6 mg, 0.08 mmol), 碳酸钾(19.0 mg, 0.14 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂(5.3 mg, 0.007 mmol)溶于四氢咪喃/水(5/1, 6mL)混合溶剂中。反应液充入氮气保护, 80°C下

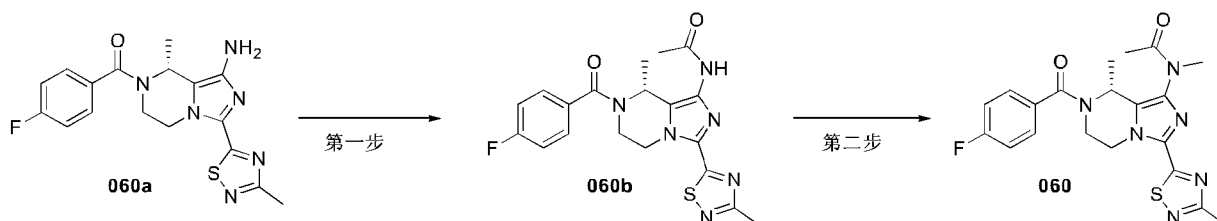
反应2小时。反应结束后，将反应混合物浓缩至干，残余物通过快速柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)，得到粗产物，并通过反相色谱法纯化(55%乙腈/水)，得到(R)-(4-氟苯基)(1-(2-氟苯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮059(4.33 mg, 白色固体)，产率：14%。

MS m/z(ESI): 451.5[M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.69-7.65(m, 1H), 7.52-7.48(m, 2H), 7.37-7.31(m, 1H), 7.25-7.13(m, 4H), 6.30-5.81(m, 1H), 5.16(d, J=13.2 Hz, 1H), 4.33-3.97(m, 2H), 3.72-3.41(m, 1H), 2.70(s, 3H), 1.30(br, s, 3H)。

实施例 58

制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺(060)



第一步、制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺

将化合物 060a(35 mg, 0.09 mmol)和三乙胺(28 mg, 0.28 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)中，然后滴加乙酰氯(11 mg, 0.14 mmol)。室温反应 1 h，将反应液用二氯甲烷(10 mL)稀释，用饱和碳酸氢钠水洗，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液减压浓缩得(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺 060b(40 mg, 黄色固体)，产率：82%。

MS m/z(ESI): 415.1 [M+1]⁺。

第二步、制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺

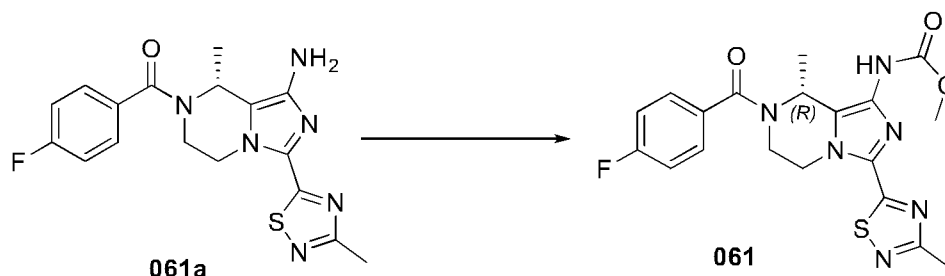
将化合物 060b(35 mg, 0.08 mmol)溶于无水 THF(3 mL)中，冷却到 0°C后加入 NaH(4 mg, 0.17 mmol, 60%)，室温反应 1 h，然后加入碘甲烷(24 mg, 0.17 mmol)，室温反应 2 h。将反应液倒入水(10 mL)中，乙酸乙酯(3×10 mL)萃取，饱和 NaCl 溶液水洗，无水硫酸钠干燥。过滤后将滤液浓缩，得到的残留物用 pre-HPLC(ACN/H₂O(0.1% FA)= 36%)纯化后得到化合物(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺 060(14.2 mg, 白色固体)，产率：39%。

MS m/z(ESI): 429.2 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.60-7.57(m, 2H), 7.34-7.30(m, 2H), 5.67(s, 1H), 4.87(d, J=13.0 Hz, 1H), 4.31(s, 1H), 3.81(s, 1H), 3.66(s, 1H), 3.07(s, 3H), 2.64(s, 3H), 1.82(s, 3H), 1.45(d, J=6.8 Hz, 3H)。

实施例 59

(R)-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)氨基甲酸甲酯(061)



将(R)-(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 061a(80 mg, 0.21 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 依次加入 N,N 二乙丙基乙胺(83 mg, 0.64 mmol), 氯甲酸甲酯(30 mg, 0.32 mmol)反应液于 25°C 反应 1 小时。反应结束加入 20 mL 水, 2×20 mL 二氯甲烷, 萃取分液, 再用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物通过反相色谱柱(39% 乙腈/水)纯化得到(R)-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)氨基甲酸甲酯 061(40.00 mg, 黄色固体), 收率: 41%。

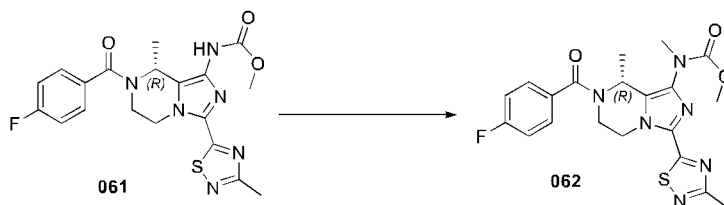
MS m/z(ESI): 431.2 [M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.52-7.48(m, 2H), 7.19-7.13(m, 2H), 6.54-6.40(m, 1H), 6.07-5.86(m, 1H), 5.09(d, J=12.8 Hz, 1H), 4.24-4.17(m, 1H), 3.72(br, s, 3H), 3.56-3.44(m, 1H), 2.68(s, 3H), 1.47(s, 3H).

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -109.28.

实施例 60

制备(R)-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)(甲基)氨基甲酸甲酯 (062)



将(R)-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)氨基甲酸甲酯 061(30 mg, 0.070 mmol)加入到 2 mL N,N-二甲基甲酰胺溶剂中, 将其冷却至 0°C 并加入氢氧化钠(6.69 mg, 0.28 mmol, 60% 矿物油中)。反应液于 0°C 反应 10 分钟然后加入碘甲烷(15 mg, 0.10 mmol), 室温下反应 1 小时, 反应结束后加入 20 mL 水淬灭, 乙酸乙酯(2×20 mL)萃取分液, 再用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 将得到的残留物通过反相色谱柱(40% 乙腈/水)纯化得到(R)-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑 [1,5-a]吡嗪-1-基)(甲基)氨基甲酸甲酯 062(24.74 mg, 黄色油状物), 收率: 80%。

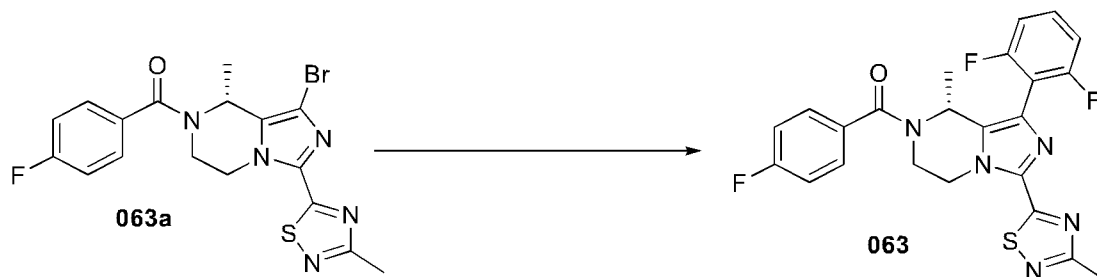
MS m/z(ESI): 445.2[M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.55-7.45(m, 2H), 7.22-7.13(m, 2H), 6.21-5.55m, 1H), 5.33-4.60(m, 1H), 4.27-4.18(s, 1H), 3.77-3.73(m, 1H), 3.52(s, 3H), 3.26(s, 3H), 2.68(s, 3H), 1.48(s, 3H).

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -108.98.

实施例 61

制备(R)-(1-(2,6-二氟苯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 (063)



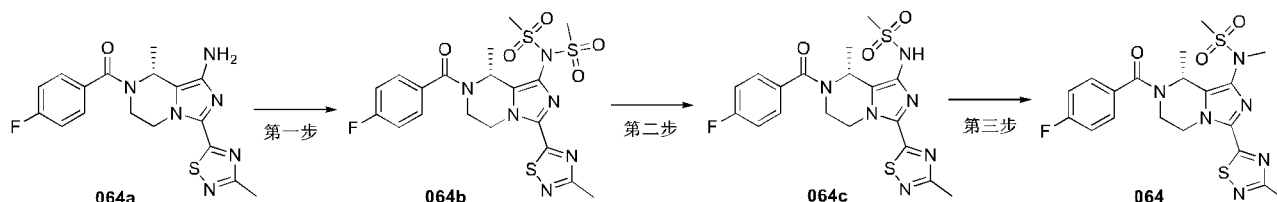
向装有搅拌子的10 mL 微波管中加入(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮063a(30 mg, 0.070 mmol), (2,6-二氟苯基)硼二醇(33 mg, 0.21 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂(9 mg, 0.014 mmol)和磷酸钾(29 mg, 0.21 mmol), 随后加入溶剂二氧六环/水(2 mL/0.4 mL), 抽真空, 充入氮气并加盖, 然后通过管封微波加热至90°C搅拌反应1小时。反应完成后, 将反应混合物浓缩。通过硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残余物以得到粗产物, 并通过反相色谱柱(38%乙腈/水)纯化得到(R)-(1-(2,6-二氟苯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮063(3.45 mg, 白色固体), 收率: 10%。

MS m/z(ESI): 470.2 [M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.45(m, 2H), 7.39-7.32(m, 1H), 7.19-7.14(m, 2H), 7.03-6.94(m, 1H), 6.09-5.80(m, 1H), 5.15-5.11(m, 1H), 4.37-4.08(m, 1H), 3.66-3.51(m, 1H), 2.70(s, 2H), 1.32(d, *J*=5.6 Hz, 2H).

实施例 62

制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基甲磺酰胺 (064)



第一步、制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺

将化合物 064a(35 mg, 0.09 mmol)和三乙胺(28 mg, 0.28 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)中, 然后滴加甲磺酰氯(22 mg, 0.19 mmol)。室温反应 1 h, 将反应液用 DCM(10 mL)稀释, 用饱和碳酸氢钠水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩得(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺 064b(40 mg, 黄色固体), 产率: 64%。

MS m/z(ESI): 529.1 [M+1]⁺.

第二步、制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)甲磺酰胺

将化合物 064b(35 mg, 0.07 mmol)溶于 THF(3 mL)中, 然后滴加 TBAF(69 mg, 0.03 mmol, 1 M in THF)。室温反应 1 h, 将反应液用饱和 NH₄Cl 溶液稀释, 乙酸乙酯(3×5 mL)萃取, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩得(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)甲磺酰胺 064c(25 mg, 黄色固体), 产率: 84%。

MS m/z(ESI): 451.2 [M+1]⁺.

第三步、制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基甲磺酰胺

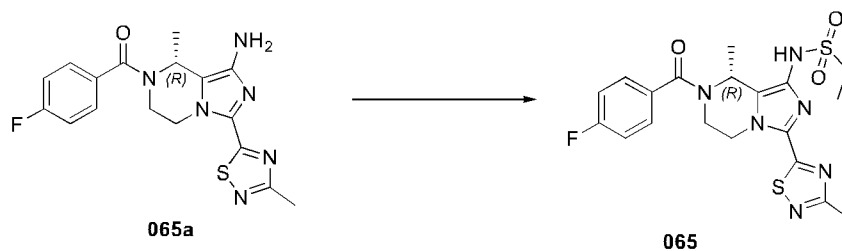
将化合物 064c(25 mg, 0.06 mmol)溶于无水四氢呋喃(5 mL)中, N₂下加入 NaH(4.5 mg, 0.12 mmol, 60%)。室温反应 1 h 后, 滴加碘甲烷(15.8 mg, 0.12 mmol), 然后室温反应 2 h。将反应液用饱和 NH₄Cl(10 mL)溶液淬灭, 乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩。得到的残留物用 pre-HPLC(ACN/H₂O(0.1% FA)= 45%)纯化后得到化合物(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基甲磺酰胺 064(11.4 mg, 白色固体), 产率: 44%。

MS m/z(ESI): 465.1 [M+1]⁺.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.59(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.31(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.86(s, 1H), 4.87–4.82(m, 1H), 4.33(s, 1H), 3.85(s, 1H), 3.58(s, 1H), 3.17(s, 3H), 3.10(s, 3H), 2.64(s, 3H), 1.52(d, $J=6.0$ Hz, 3H).

实施例 63

制备(*R*)-*N*-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-基)乙磺酰胺 (065)



将(*R*)-(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8*H*)-基)(4-氟苯基)甲酮 065a(60 mg, 0.14 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(31.2 mg, 0.242 mmol)和乙基磺酰氯(16 mg, 0.121 mmol)混合溶在二氯甲烷(4 mL)中,混合搅拌 4 小时,反应结束后,将反应液降至室温并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(70%乙酸乙酯/石油醚)分离,然后用反相柱(44%乙腈/水)纯化后得到(*R*)-*N*-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-基)乙磺酰胺 065(2.7 mg, 白色固体),收率: 7%。

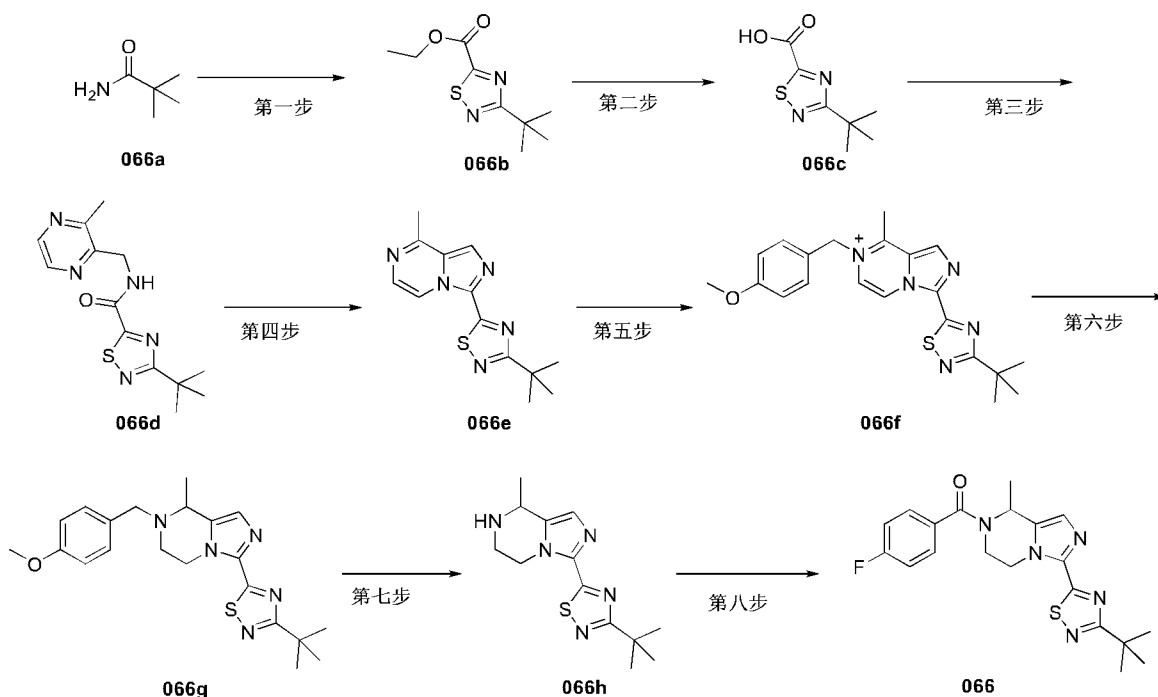
MS m/z (ESI): 465.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.58–7.50(m, 2H), 7.27–7.22(m, 2H), 4.31–4.24(m, 1H), 3.24(s, 2H), 2.84–2.79(m, 4H), 2.63(s, 3H), 1.29(t, $J=6.4$ Hz, 6H)。

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, MeOD) δ -111.59。

实施例 64

制备(3-(3-叔丁基-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8*H*)-基)(4-氟苯基)甲酮 (066)



第一步、制备 3-叔丁基-1,2,4-噻二唑-5-羧酸乙酯

将三甲基乙酰胺066a(2.02 g, 20.00 mmol)与氯羰基亚磺酰氯(2.88 g, 22.00 mmol)溶于干燥甲苯(15 mL)中, 反应液在120°C下反应3小时后, 将反应液降温至室温并向其中加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL), 然后用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。有机相合并后用无水硫酸钠干燥, 浓缩后得到反应中间体。将该中间体溶于甲苯(15 mL), 并向其中加入氰基甲酸乙酯(3.96 g, 40.00 mmol)。反应液在130°C下反应16小时。冷却到室温后, 将反应液浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=5/1)分离纯化后得到3-叔丁基-1,2,4-噻二唑-5-羧酸乙酯066b(1.24 g, 淡黄色油状物), 产率: 28%。

MS m/z(ESI): 215.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 4.51(q, J=7.2 Hz, 2H), 1.49(s, 9H), 1.45(t, J=7.2 Hz, 3H)。

第二步、制备3-叔丁基-1,2,4-噻二唑-5-羧酸

将3-叔丁基-1,2,4-噻二唑-5-羧酸乙酯066b(1.24 g, 5.79 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)与水(2.5 mL)的混合溶剂中, 并向其中加入氢氧化锂一水合物(291 mg, 6.94 mmol)。反应液在25°C反应1小时。将四氢呋喃旋蒸除去, 然后向残留物中滴加1M的盐酸将过量的氢氧化锂中和。将该混合物冻干得到3-叔丁基-1,2,4-噻二唑-5-羧酸066c(1.08 g, 白色固体), 产率: 98%。

MS m/z(ESI): 187.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 1.43(s, 9H)。

第三步、制备3-叔丁基-N-[(3-甲基吡嗪-2-基)甲基]-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺

将3-叔丁基-1,2,4-噻二唑-5-羧酸066c(1.08 g, 5.79 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)并向其中加入草酰氯(1.47 g, 11.58 mmol), 然后再加入3滴DMF。反应液在25°C反应30分钟。将反应液浓缩除去过量的草酰氯, 然后再用二氯甲烷(8 mL)溶解。将该液滴加到含有(3-甲基吡嗪-2-基)甲胺4(713 mg, 5.79 mmol)及三乙胺(878 mg, 8.68 mmol)的二氯甲烷(22 mL)溶液中。反应液在25°C反应30分钟。反应结束后, 反应液用饱和氯化铵(60 mL)和饱和碳酸氢钠(60 mL)分别洗涤一次。得到的水相再用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。将所有有机相合并, 无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)分离纯化后得到3-叔丁基-N-[(3-甲基吡嗪-2-基)甲基]-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺066d(1.28 g, 黄色固体), 产率: 75%。

MS m/z(ESI): 292.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.55(s, 1H), 8.45(d, J=2.8 Hz, 1H), 8.44(d, J=2.8 Hz, 1H), 4.78(d, J=4.8 Hz, 2H), 2.63(s, 3H), 1.48(s, 9H)。

第四步、制备3-叔丁基-5-{4-甲基咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基}-1,2,4-噻二唑

将3-叔丁基-N-[(3-甲基吡嗪-2-基)甲基]-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺066d(1.21 g, 4.15 mmol)溶于乙腈(24 mL), 向其中加入DMF(0.2 mL), 然后缓慢加入三氯氧磷(3.18 g, 20.76 mmol)。反应液加热到90°C反应24小时。反应液冷却至室温并用水(30 mL)淬灭, 然后用氨水中和其中的酸。将其中的乙腈旋蒸除去后, 残留物用二氯甲烷(3×100 mL)萃取。有机相合并, 无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=33/1)分离纯化后得到3-叔丁基-5-{4-甲基咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基}-1,2,4-噻二唑066e(1.02 g, 淡棕色固体), 收率: 88%。

MS m/z(ESI): 274.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 9.21(d, J=4.8 Hz, 1H), 7.93(d, J=0.8 Hz, 1H), 7.82(d, J=5.2 Hz, 1H), 2.81(s, 3H), 1.54(s, 9H)。

第五步、制备1-(3-叔丁基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-季铵盐

将3-叔丁基-5-{4-甲基咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基}-1,2,4-噻二唑066e(1.20 g, 4.39 mmol)溶于乙腈(20 mL), 然后依次加入碘化钾(146 mg, 0.88 mmol)以及4-甲氧基氯苄(1.38 g, 8.78 mmol)。反应液加热到80°C反应4小时。反应液冷却至室温, 滤除固体并用乙腈(10 mL)洗涤。滤液浓缩得到粗品1-(3-叔丁基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-季铵盐066f(1.73 g, 绿色固体)的粗品, 收率: 60%。该粗品直接用于下一步反应。

MS m/z(ESI): 394.1 [M+1]⁺。

第六步、制备3-叔丁基-5-{5-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-4H,6H,7H咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}-1,2,4-噻二唑

将粗品1-(3-叔丁基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-季铵盐066f(1.73 g, 4.39 mmol)溶于乙醇(30 mL), 将其冷却至0°C后依次加入醋酸(5滴), 氰基硼氢化钠(551 mg, 8.77 mmol)。反应液于0°C反应30分钟。反应结束后用水(10 mL)淬灭反应, 并将乙醇旋蒸除去。向残留液加入饱和碳酸氢钠调节其pH至8, 然后用二氯甲烷(2×50 mL)萃取。将有机相合并, 无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=11/9)分离纯化后得到3-叔丁基-5-{5-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-4H,6H,7H咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}-1,2,4-噻二唑066g(560 mg, 淡棕色固体), 收率: 31%。

MS m/z(ESI): 398.2 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.30(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.00(s, 1H), 6.90(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.69-4.58(m, 1H), 4.29(br, 1H), 4.08-4.02(m, 1H), 3.91-3.84(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.40-3.30(m, 1H), 3.22-3.13(m, 1H), 2.66(br, 1H), 1.57(d, *J*=5.6 Hz, 3H), 1.43(s, 9H)。

第七步、制备3-叔丁基-5-{4-甲基-4H,5H,6H,7H咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}-1,2,4-噻二唑

将3-叔丁基-5-{5-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-4H,6H,7H咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}-1,2,4-噻二唑066g(150 mg, 0.03 mmol)溶于三氟乙酸(5 mL)。反应液加热至100°C反应2小时。反应结束后, 将反应液冷却至室温并向其中加水(10 mL), 然后缓慢加入饱和碳酸氢钠调节pH至8。用二氯甲烷(3×30 mL)萃取并将有机相合并, 无水硫酸钠干燥并浓缩得到3-叔丁基-5-{4-甲基-4H,5H,6H,7H咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}-1,2,4-噻二唑066h(105 mg, 淡棕色固体), 收率: 98%。

MS m/z(ESI): 278.1 [M+1]⁺。

第八步、制备(3-(3-叔丁基-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮

将3-叔丁基-5-{4-甲基-4H,5H,6H,7H咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}-1,2,4-噻二唑066h(50 mg, 0.18 mmol)溶于二氯甲烷(6 mL), 然后依次加入三乙胺(46 mg, 0.45 mmol), 对氟苯甲酰氯(37 mg, 0.23 mmol)。反应液于25°C反应20分钟, 反应结束后, 用饱和碳酸氢钠(20 mL)淬灭, 二氯甲烷(2×30 mL)萃取。将有机相合并, 无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=2/3)分离纯化, 然后再用反相柱(55%乙腈/水)纯化后得到(3-(3-叔丁基-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮066(30.0 mg, 白色固体), 收率: 40%。

MS m/z(ESI): 400.1 [M+1]⁺。

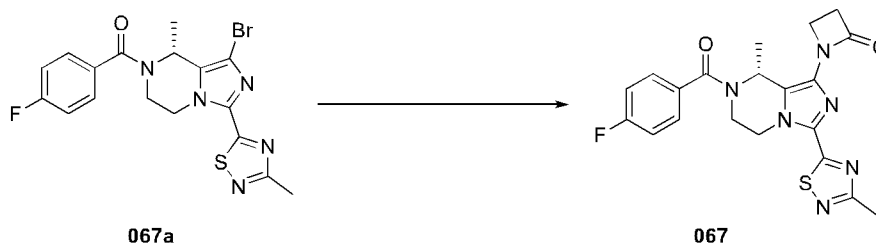
HPLC: 98.61%(214 nm), 97.08%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.52-7.42(m, 2H), 7.16(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.02(s, 1H), 5.65(br, 1H), 5.11-5.00(m, 1H), 4.43(br, 1H), 4.28-4.14(m, 1H), 3.64-3.46(m, 1H), 1.60(d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.44(s, 9H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -108.95。

实施例 65

制备(R)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基氮杂环丁-2-酮(067)



将(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮067a(31 mg, 0.07 mmol)溶于二氧六环(2.5 mL), 依次加入2-氮杂环丁酮(8 mg, 0.11 mmol), 碳酸钾(29 mg, 0.21 mmol), 反式-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(2 mg, 0.014 mmol), 碘化亚铜(7 mg, 0.04 mmol)。反应液加热至120°C反应16小时, 反应结束后, 反应液降至室温并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(70%乙酸乙酯/石油醚)分离, 然后用反相柱(44%乙腈/水)纯化后得到(R)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]氮杂环丁-2-酮067(16.1 mg, 白色固体), 收率: 54%。

MS m/z(ESI): 427.1 [M+1]⁺。

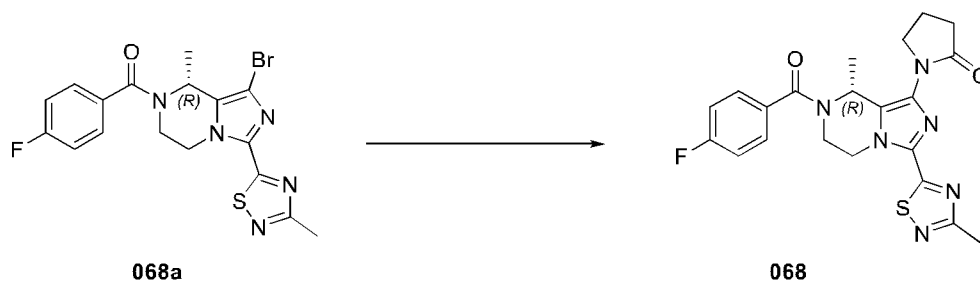
HPLC: 99.81%(214 nm), 100%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.43(m, 2H), 7.15(t, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.04(br, 1H), 5.25-4.68(m, 2H), 4.26-4.13(m, 1H), 3.90-3.84(m, 1H), 3.66-3.37(m, 2H), 3.03(br, 2H), 2.68(s, 3H), 1.48(br, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -108.56。

实施例 66

制备(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮(068)



将(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮068a(40 mg, 0.09 mmol)溶于1,4-二氧六环(2 mL), 然后依次加入吡咯烷-2-酮(100 mg, 0.19 mmol), 碳酸钾(38 mg, 0.28 mmol), 碘化亚铜(1 mg, 0.005 mmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(18 mg, 0.04 mmol), (1R, 2R)-N1, N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(3 mg, 0.02 mmol)。将反应在氮气保护下, 置于120°C加热搅拌下反应16小时。反应完成后, 加入水淬灭, 用乙酸乙酯萃取(3 \times 10 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤(20 mL)。有机相合并后用无水硫酸钠干燥, 浓缩。将得到的残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=50/50)得粗品, 粗品经反向柱分离(流动相: 乙腈/水=52/48)纯化后得到(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮068(6.53 mg, 淡黄色固体), 收率: 15%。

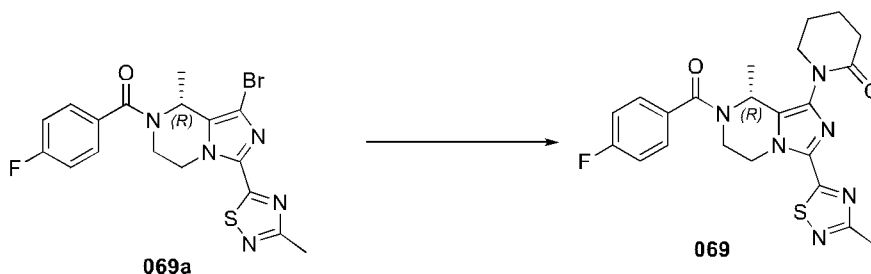
MS m/z(ESI): 441.1 [M+1]⁺。

HPLC: 90.94%(214 nm), 97.04%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.45(m, 2H), 7.21-7.12(m, 2H), 5.99(s, 1H), 5.11(d, *J*=12.8 Hz, 1H), 5.01-4.72(m, 1H), 4.28-4.12(m, 2H), 3.64(s, 1H), 3.43(s, 1H), 2.69(s, 3H), 2.52(s, 2H), 2.30-2.12(m, 2H), 1.36(s, 3H)。

实施例 67

制备(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)哌啶-2-酮(069)



将(R)-1-(7-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 069a(40 mg, 0.09 mmol)溶于二氧六环(2.5 mL),依次加入哌啶-2-酮(14 mg, 0.14 mmol),碳酸钾(38 mg, 0.28 mmol),反式-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(8 mg, 0.018 mmol),碘化亚铜(2 mg, 0.009 mmol)。反应液加热至120°C反应16小时。反应结束后,反应液降至室温并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(70%乙酸乙酯/石油醚)分离,然后用反相柱(44%乙腈/水)纯化后得到(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)哌啶-2-酮 069(2.1 mg, 白色固体),收率:6.5%。

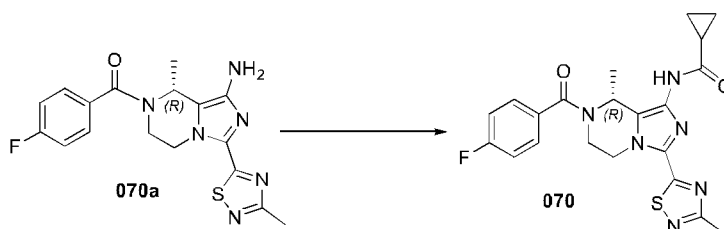
MS m/z(ESI): 455.2 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, MeOD)δ 7.58–7.56(m, 2H), 7.25–7.23(m, 2H), 5.87–5.71(m, 1H), 5.09–5.01(m, 1H), 4.35–4.26(m, 1H), 4.08–3.90(m, 2H), 3.69–3.49(m, 2H), 2.66(s, 3H), 2.59–2.43(m, 2H), 1.91–1.97(m, 4H), 1.45(d, J=8.0 Hz, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -104.97。

实施例 68

制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)环丙烷甲酰胺 (070)



将(R)-1-(7-(4-氟苯基)-8-氨基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 070a(30 mg, 0.081 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL),依次加入N,N-二异丙基乙胺(100 mg, 0.24 mmol),环丙烷碳酰氯(17 mg, 0.16 mmol),反应液于25°C反应1小时。反应结束后依次加入水(20 mL),二氯甲烷(2×20 mL),萃取分液,再用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物通过反相色谱柱(45%乙腈/水)纯化得到(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)环丙烷甲酰胺 070(22.00 mg, 黄色固体),收率:57%。

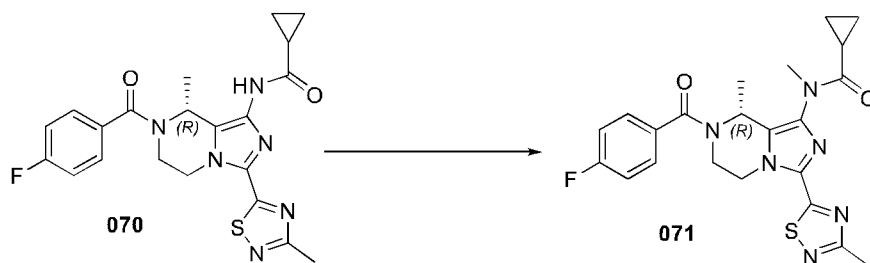
MS m/z(ESI): 441.2 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.82(s, 1H), 7.52–7.48(m, 2H), 7.15(t, J=8.8 Hz, 2H), 6.21–5.73(m, 2H), 5.13–5.06(m, 1H), 4.25–4.15(m, 1H), 3.56–3.41(m, 1H), 2.68(s, 1H), 1.52(s, 1H), 1.38(s, 3H), 1.07–0.96(m, 2H), 0.88–0.76(m, 2H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -109.38。

实施例 69

制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基环丙烷甲酰胺 (071)



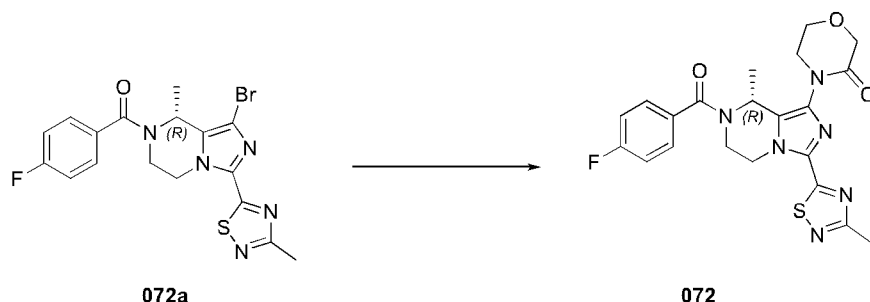
将(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)环丙烷甲酰胺(070)(11 mg, 0.025 mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中,将其冷却至0°C并加入氢氧化钠(60%, 2 mg, 0.054 mmol),反应液于0°C反应10分钟然后加入碘甲烷(7 mg, 0.05 mmol),室温下反应1小时。反应结束后加入水(20 mL)淬灭,乙酸乙酯(2×20 mL)萃取分液,再用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩,将得到的残留物通过反相色谱柱(42%乙腈/水)纯化得到(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基环丙烷甲酰胺 070(7.12 mg, 白色固体), 收率: 60%。

MS m/z(ESI): 455.2[M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.50-7.46(m, 2H), 7.20-7.14(m, 2H), 5.09-5.05(m, 1H), 4.39-4.09(m, 2H), 3.71-3.42(m, 2H), 3.22(s, 3H), 2.70(s, 3H), 1.56(d, J=6.8 Hz, 2H), 1.40(s, 1H), 1.12-0.82(m, 3H), 0.59(s, 1H)。

实施例 70

制备(R)-4-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吗啉-3-酮 (072)



将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 072a(48 mg, 0.11 mmol)溶于1,4-二氧六环(2 mL),加入吗啉-3-酮(33 mg, 0.33 mmol),碳酸铯(107 mg, 0.33 mmol),碘化亚铜(1 mg, 0.005 mmol),(1R, 2R)-N1, N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(3 mg, 0.02 mmol)。氮气保护下,反应液加热至110°C反应16小时。反应完成后,加入水淬灭,用乙酸乙酯萃取(3×10 mL)。合并有机相,用饱和食盐水洗涤(20 mL),无水硫酸钠干燥,浓缩。将得到的残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=50/50)得粗品,粗品经反向柱层析(乙腈/水=30/70)纯化后得到(R)-4-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吗啉-3-酮 (072) (10.9 mg, 白色固体), 收率: 21.18%。

MS m/z(ESI): 457.2 [M+1]⁺。

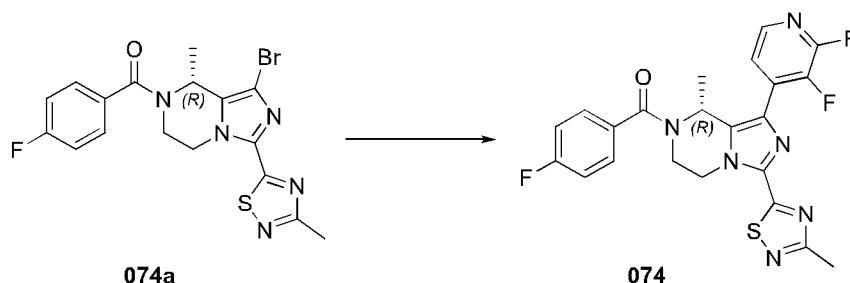
HPLC: 95.26 % (214 nm), 97.45 % (254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.53-7.44(m, 2H), 7.15(t, J=8.4 Hz, 2H), 5.76(s, 1H), 5.09(d, J=13.1 Hz, 2H), 4.97-4.62(m, 4H), 4.38-4.13(m, 2H), 4.03(s, 1H), 3.59(s, 1H), 3.48-3.39(m, 1H), 2.68(s, 3H), 1.38(s, 3H)。

°C 实施例 71

制备(R)-(1-(2,3-二氟吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-

基)(4-氟苯基)甲酮 (074)



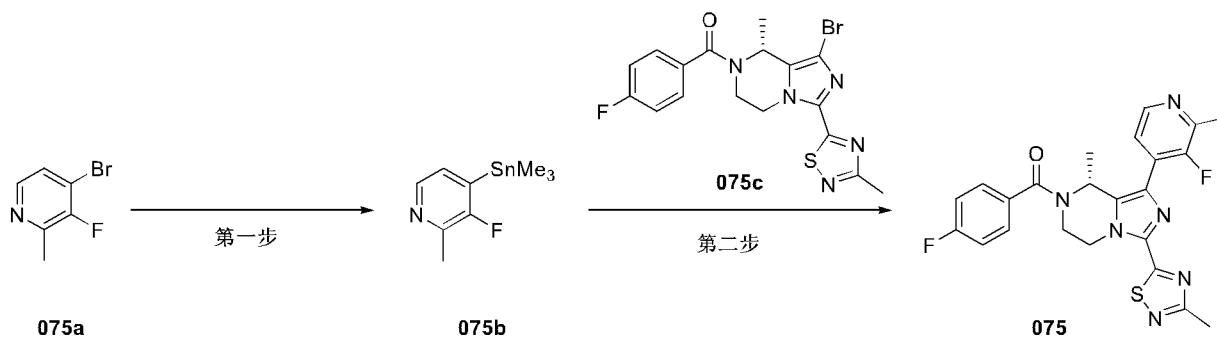
将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 074a(35 mg, 0.08 mmol), (2,3-二氟吡啶-4-基)硼烷二醇(14.02 mg, 0.09 mmol), 碳酸钾(22.17 mg, 0.16 mmol)和Pd(dppf)Cl₂(5.87 mg, 0.008 mmol)溶于四氢呋喃/水(1:4, 2.5 mL)混合溶剂中。反应液充入氮气保护, 加热至90°C反应5小时。反应结束后, 将反应混合物浓缩至干, 残余物通过快速色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/3), 得到粗产物, 并通过反相色谱法纯化(69%乙腈/水)进一步纯化得到(R)-(1-(2,3-二氟吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮074(8.70 mg, 白色固体), 产率: 23%。

MS m/z(ESI): 471.5 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.01(d, J=4.9 Hz, 1H), 7.63(t, J=4.8 Hz, 1H), 7.52-7.49(m, 2H), 7.21-7.17(m, 2H), 6.23(s, 1H), 5.66(s, 1H), 5.18(d, J=14.2 Hz, 1H), 4.33(s, 1H), 3.55(s, 1H), 2.72(s, 3H), 1.39(d, J=6.6 Hz, 3H)。

实施例 72

制备(R)-(1-(3-氟-2-甲基吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 (075)



第一步、制备 3-氟-2-甲基-4-(三甲基锡基)吡啶

将4-溴-3-氟-2-甲基吡啶075a(57 mg, 0.30 mmol)溶于二氧六环(3 mL), 依次加入六甲基二锡(147 mg, 0.45 mmol), 四三苯基膦钯(35 mg, 0.03 mmol)。氮气保护下, 将反应液加热至110°C反应4小时。反应结束后, 反应液降至室温, 加入硅藻土(1 g)并旋蒸除去有机溶剂。残留物用中性氧化铝柱色谱(5.5% 乙酸乙酯/石油醚)分离纯化得到3-氟-2-甲基-4-(三甲基锡基)吡啶075b(59 mg, 无色油状物), 收率: 68%。

MS m/z(ESI): 276.0 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.22(dd, J=4.4, 2.8 Hz, 1H), 7.16(dd, J=4.0, 2.4 Hz, 1H), 2.50(d, J=2.8 Hz, 4H), 0.38(s, 9H)。

第二步、制备(R)-(1-(3-氟-2-甲基吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮

将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 075c(35 mg, 0.08 mmol)溶于二氧六环(3 mL), 依次加入3-氟-2-甲基-4-(三甲基锡基)吡啶151b(33 mg, 0.12

mmol), 醋酸铯(2 mg, 0.008 mmol), 三环己基磷(5 mg, 0.02 mmol), 氟化铯(37 mg, 0.22 mmol)。氮气保护下, 将反应液加热至90°C反应16小时。反应结束后, 反应液降至室温, 加入氟化钾(1M, 10 mL)淬灭, 乙酸乙酯(2×15 mL)萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥并浓缩。残留物用硅胶柱(80% 乙酸乙酯/石油醚)分离, 然后再用Prep-HPLC进一步纯化得到(R)-(1-(3-氟-2-甲基吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮075(1.02 mg, 白色固体), 收率: 2%。

MS m/z(ESI): 467.1 [M+1]⁺。

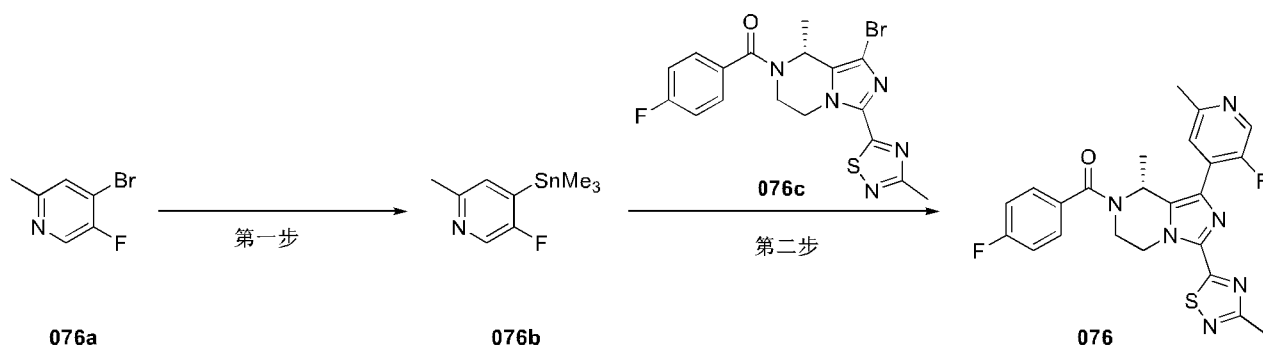
HPLC: 90.91%(214 nm), 86.82%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.35(d, *J*=4.4 Hz, 1H), 7.56-7.47(m, 4H), 7.19(t, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.26-5.09(m, 2H), 4.32(br, 2H), 3.67-3.46(m, 2H), 2.71(s, 3H), 2.57(s, 3H), 1.35(d, *J*=6.4 Hz, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -108.90。

实施例 73

制备(R)-(1-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 (076)



第一步、制备 5-氟-2-甲基-4-(三甲基锡基)吡啶

将4-溴-5-氟-2-甲基吡啶076a(80 mg, 0.42 mmol)溶于二氧六环(3 mL), 依次加入六甲基二锡(207 mg, 0.63 mmol), 四三苯基磷铯(49 mg, 0.04 mmol)。氮气保护下, 将反应液加热至110°C反应4小时。反应结束后, 反应液降至室温, 加入硅藻土(1 g)并旋蒸除去有机溶剂。残留物用中性氧化铝柱色谱(4% 乙酸乙酯/石油醚)分离纯化得到5-氟-2-甲基-4-(三甲基锡基)吡啶076b(80 mg, 无色油状物), 收率: 66%。

MS m/z(ESI): 276.0 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.22(s, 1H), 7.16(d, *J*=2.8 Hz, 1H), 2.52(s, 3H), 0.38(s, 9H)。

第二步、制备(R)-(1-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮

将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮076c(35 mg, 0.08 mmol)溶于二氧六环(3 mL), 依次加入5-氟-2-甲基-4-(三甲基锡基)吡啶152b(33 mg, 0.12 mmol), 四三苯基磷铯(9 mg, 0.008 mmol)。氮气保护下, 将反应液加热至120°C反应48小时。反应结束后, 反应液降至室温, 加入氟化钾(1M, 10 mL)淬灭, 乙酸乙酯(2×15 mL)萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥并浓缩。残留物用硅胶柱(80% 乙酸乙酯/石油醚)分离, 然后再用Prep-HPLC进一步纯化得到(R)-(1-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮076(2.86 mg, 白色固体), 收率: 8%。

MS m/z(ESI): 467.1 [M+1]⁺。

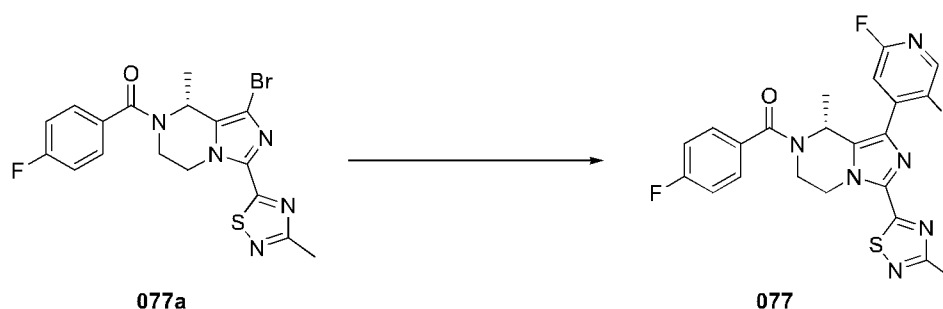
HPLC: 99.69%(214 nm), 99.56%(254 nm)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36(s, 1H), 7.56(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.54-7.46(m, 2H), 7.19(t, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.94-5.54(m, 1H), 5.24-5.12(m, 1H), 4.38-4.25(m, 1H), 3.77-3.23(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.59(s, 3H), 1.34(d, $J=5.6$ Hz, 3H).

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -108.70.

实施例 74

(R)-(1-(2,5-二氟吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 (077)



将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 077a(30 mg, 0.07 mmol)溶于四氢呋喃(2.4 mL)与水(0.6 mL)的混合溶剂,依次加入2,5-二氟吡啶-4-硼酸(13 mg, 0.08 mmol), 碳酸钾(29 mg, 0.21 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5 mg, 0.007 mmol)。氮气保护下,将反应液加热至 90°C 反应3小时,反应结束后,反应液降至室温。加水(5 mL),乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。有机相合并,无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(50%乙酸乙酯/石油醚)分离,然后用反相柱(51%乙腈/水)纯化后得到(R)-(1-(2,5-二氟吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮077(10.0 mg, 白色固体),收率:31%。

MS m/z (ESI): 471.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

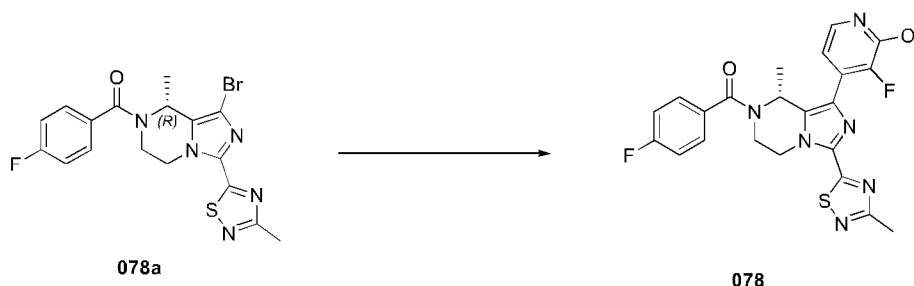
HPLC: 99.76%(214 nm), 99.49%(254 nm)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08(s, 1H), 7.55-7.46(m, 2H), 7.40(dd, $J=4.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.23-7.14(m, 2H), 6.32(br, 1H), 5.77(br, 1H), 5.20-5.16(m, 1H), 4.37-4.25(m, 1H), 3.54(br, 1H), 2.71(s, 3H), 1.38(d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -72.68, -72.74, -108.64。

实施例 75

制备(R)-(1-(3-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 (078)



将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 078a(30 mg, 0.069 mmol)溶于1,4-二氧六环/水(4/1, 2 mL),然后依次加入(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)硼二醇(18 mg, 0.11 mmol), 碳酸钾(29 mg, 0.21 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5 mg, 0.007 mmol)。将反应在氮气保护下,置于 95°C 加热搅拌下反应2小时。反应完成后,加入水淬灭,用乙酸乙酯萃取(3×10 mL),合并有机相,

用饱和盐水洗涤(20 mL)。有机相合并后用无水硫酸钠干燥, 浓缩。将得到的残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=4/6)得粗品, 粗品经反向柱分离(乙腈/水=60/40)纯化后得到(R)-(1-(3-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 078(9.38 mg, 白色固体), 收率: 28.20 %。

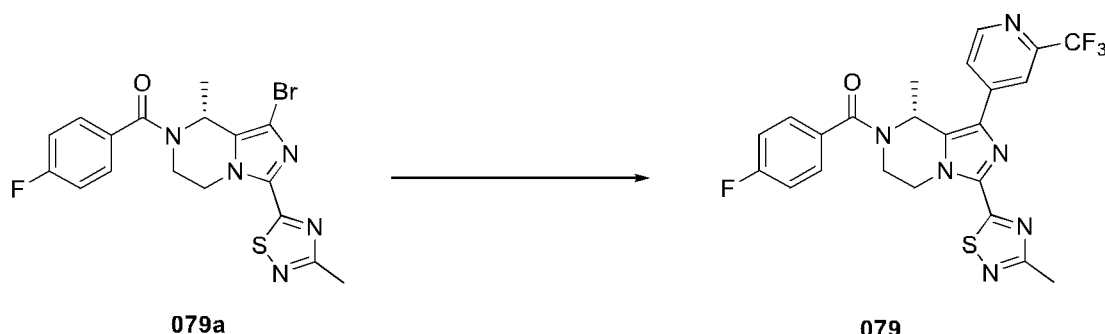
MS m/z (ESI): 483.1 $[M+1]^+$ 。

HPLC: 99.76%(214 nm), 99.78%(254 nm)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.54–7.46(m, 2H), 7.28–7.23(m, 1H), 7.18(t, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.75–6.01(s, 1H), 5.94–5.67(m, 1H), 5.15(d, $J=12.8$ Hz, 1H), 4.32(s, 1H), 4.05(s, 3H), 3.53(s, 1H), 2.71(s, 3H), 1.36(d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

实施例 76

制备(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (079)



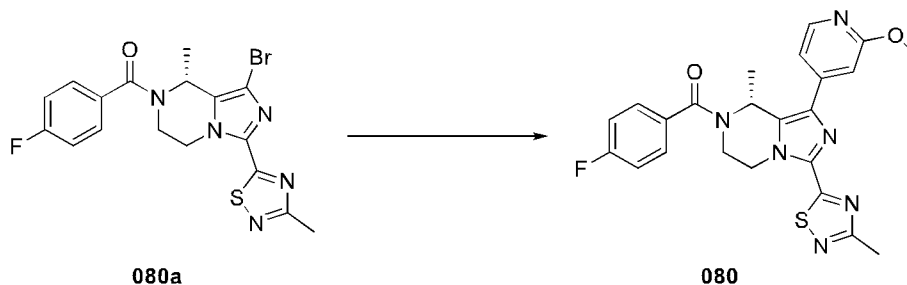
将化合物(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 079a(30 mg, 0.0688 mmol)溶于四氢呋喃/水=4/1(2.5 mL)中, 依次加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶(24 mg, 0.089 mmol), 碳酸钾(51 mg, 0.24 mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (14.7 mg, 0.016 mmol)。加料完毕后, 反应液在氮气保护下, 90°C 搅拌 3 小时。反应液过滤后将滤液浓缩, 得到的残留物用 pre-HPLC(乙腈/水)纯化后得到化合物(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 079(12 mg, 白色固体), 收率: 34%。

MS m/z (ESI): $[M+1]^+$: 503.1

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.78(s, 1H), 8.20(brs, 1H), 7.83(brs, 1H), 7.51(dd, $J=8.5, 5.2$ Hz, 2H), 7.20(t, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.47(brs, 1H), 5.15(d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.32(dd, $J=25.1, 10.4$ Hz, 1H), 4.26–3.96(m, 1H), 3.86–3.48(m, 1H), 2.71(s, 3H), 1.60(d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

实施例 77

制备(R)-(1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 (080)



将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 080a(30 mg, 0.07 mmol)溶于四氢呋喃(2.4 mL)与水(0.6 mL)的混合溶剂, 依次加入2-甲氧基吡啶-4-硼酸(13 mg, 0.08 mmol), 碳酸钾(29 mg, 0.21 mmol), Pd(dppf)Cl₂(5 mg, 0.007 mmol)。氮气保护下, 将反应液加热至90°C反应3小时。反应结束后, 反应液降至室温。加水(5 mL), 乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。有机相合并, 无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(50%乙酸乙酯/石油醚)分离, 然后用反相柱(53%乙腈/水)纯化后得到(R)-(1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮080(12.0 mg, 白色固体), 收率: 37%。

MS m/z(ESI): 465.1 [M+1]⁺。

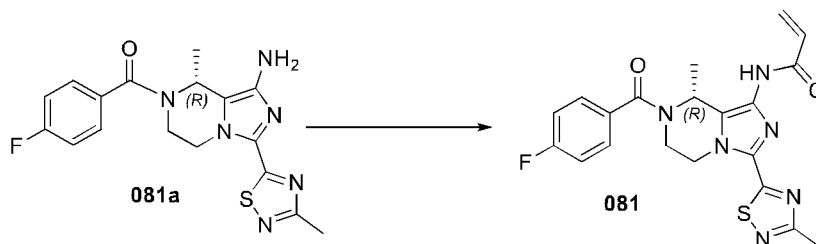
HPLC: 99.33%(214 nm), 99.50%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.21(s, 1H), 7.50(dd, J=8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.34(br, 1H), 7.18(t, J=8.4 Hz, 2H), 6.42(s, 1H), 5.65(br, 1H), 5.17-5.05(m, 1H), 4.35-4.21(m, 1H), 4.19-4.02(m, 1H), 3.98(s, 3H), 3.68(br, 1H), 2.69(s, 3H), 1.57(d, J=6.8 Hz, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -108.76。

实施例 78

制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑 [1,5-a]吡嗪-1-基)丙烯酰胺 (081)



将(R)-(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 081a(30 mg, 0.081 mmol)和碳酸氢钠(27 mg, 0.32 mmol)溶于四氢呋喃/水(2 mL/0.4 mL), 将反应液置于-20°C下缓慢滴加丙烯酰氯(22 mg, 0.24 mmol)反应液于-20°C反应 10 分钟。反应结束加入 20 mL 水, 2×20 mL 二氯甲烷, 萃取分液, 再用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物通过反相色谱柱(42%乙腈/水)纯化得到(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)丙烯酰胺 081(15.00 mg, 黄色固体), 收率: 43%。

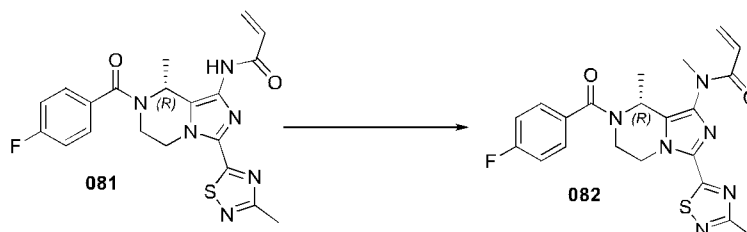
MS m/z(ESI): 427.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.56-7.46(m, 3H), 7.19-7.15(m, 2H), 6.40-6.31(m, 1H), 6.26-6.11(m, 2H), 5.80-5.74(m, 1H), 5.13(d, J=13.6 Hz, 1H), 4.26-4.18(m, 1H), 3.57-3.37(m, 2H), 2.69(s, 3H), 1.37(s, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -109.26。

实施例 79

制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑 [1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基丙烯酰胺 (082)



将(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-

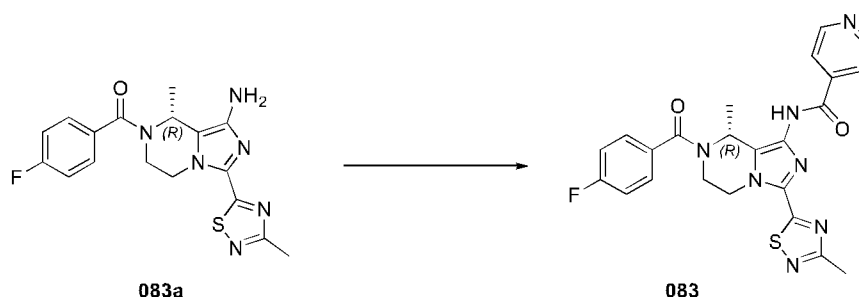
甲基丙烯酰胺 081(8 mg, 0.019 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 将其冷却至 0°C 并加入氢化钠(60%, 2 mg, 0.040 mmol)。反应液于 0°C 反应 10 分钟然后加入碘甲烷(8 mg, 0.056 mmol)。室温下反应 1 小时, 反应结束后加入 20 mL 水淬灭, 乙酸乙酯(2×20 mL)萃取分液, 再用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 将得到的残留物通过反相色谱柱(45%乙腈/水)纯化得到(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基丙烯酰胺 082(5.71 mg, 白色固体), 收率: 69%。

MS m/z(ESI): 441.1[M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.43(m, 2H), 7.19-7.12(m, 2H), 6.50-5.96(m, 2H), 5.53-5.31(m, 2H), 5.08(dd, *J*=14.0, 3.2 Hz, 1H), 4.30-4.18(m, 1H), 3.59-3.45(m, 1H), 3.27(s, 3H), 2.70(s, 3H), 1.47(d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

实施例 80

制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)异烟酰胺 (083)



将吡啶-4-羧基氯酸盐(17 mg, 0.12 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL), 然后在冰浴下加入碳酸钾(17 mg, 0.12 mmol), 搅拌 5 分钟后加入(R)-(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 083a(15 mg, 0.04 mmol)。将反应在氮气保护下, 置于 0°C 搅拌下反应 1 小时。反应完成后, 加入水淬灭, 用二氯甲烷萃取(3×10 mL)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤(20 mL), 无水硫酸钠干燥, 浓缩。将得到的残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=40/60)得粗品, 粗品经反向柱层析(乙腈/水=60/40)纯化后得到(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)异烟酰胺 083(11.23 mg, 黄色固体), 收率: 28.46 %。

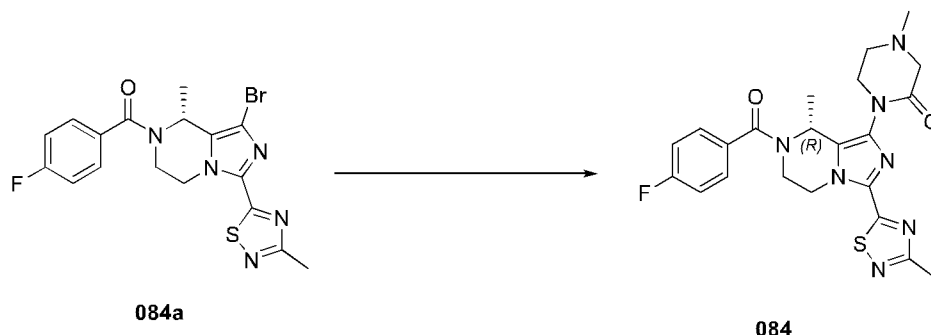
MS m/z(ESI): 478.2 [M+1]⁺。

HPLC: 99.00 % (214 nm), 99.64 % (254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.81(d, *J*=4.8 Hz, 2H), 8.43(s, 1H), 7.72(s, 2H), 7.54(d, *J*=5.2 Hz, 2H), 7.20(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.14(s, 1H), 5.17(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 5.08-4.74(m, 1H), 4.26(s, 1H), 3.52(s, 1H), 2.71(s, 3H), 1.41(s, 3H)。

实施例 81

制备(R)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-4-甲基哌嗪-2-酮 (084)



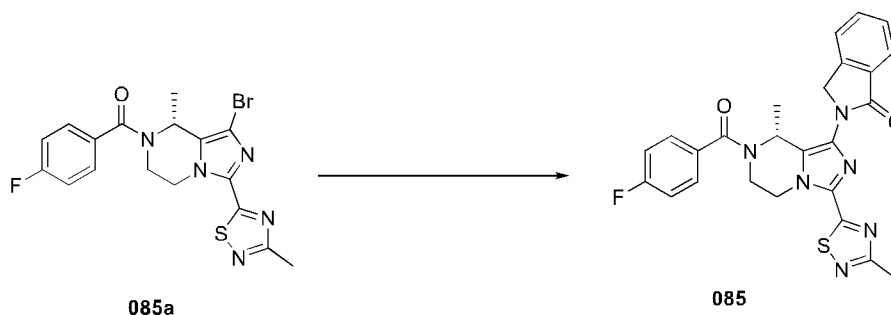
将(R)-1-(4-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 084a(20 mg, 0.045 mmol)溶于二氧六环(2.5 mL), 依次加入4-甲基哌嗪-2-酮(15 mg, 0.13 mmol), 碳酸铯(19mg, 0.14 mmol), 反式-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(2 mg, 0.014 mmol), 碘化亚铜(7 mg, 0.04 mmol)。反应液加热至120°C反应16小时。反应结束后, 反应液降至室温并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(10% 甲醇/二氯甲烷)分离, 然后用prep-HPLC(44%乙腈/水)纯化后得到(R)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-4-甲基哌嗪-2-酮084(1.4 mg, 白色固体), 收率: 4.3%。

MS m/z(ESI): 470.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.49-7.42(m, 2H), 7.16-7.12(m, 2H), 5.35(bs, 1H), 5.17-4.97(m, 1H), 4.33-3.99(m, 2H), 3.37-3.30(m, 3H), 3.01-2.78(m, 1H), 2.68(s, 3H), 2.45-2.40(m, 2H), 2.31-1.90(m, 1H), 1.40(s, 3H)。

实施例 82

制备(R)-2-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)异吲哚啉-1-酮 (085)



将(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 085a(20 mg, 0.045 mmol)溶于二氧六环(2.5 mL), 依次加入异吲哚(24 mg, 0.18 mmol), 碳酸铯(19mg, 0.14 mmol), 反式-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(2 mg, 0.014 mmol), 碘化亚铜(7 mg, 0.04 mmol)。反应液加热至80°C反应6小时。反应结束后, 反应液降至室温并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(70%乙酸乙酯/石油醚)分离, 然后用反相柱(44%乙腈/水)纯化后得到(R)-2-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)异吲哚啉-1-酮085(8.2 mg, 白色固体), 收率: 35%。

MS m/z(ESI): 489.1 [M+1]⁺。

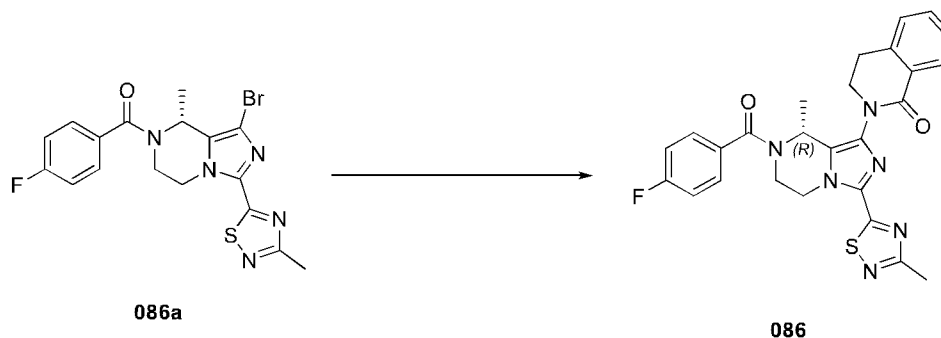
HPLC: 98.67%(214 nm), 98.99%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.96-7.82(m, 1H), 7.66-7.44(m, 6H), 7.19(t, J=8.3 Hz, 2H), 6.27(s, 1H), 5.29(d, J=17.1 Hz, 1H), 5.17(d, J=13.3 Hz, 1H), 4.62(d, J=16.8 Hz, 1H), 4.27(t, J=11.4 Hz, 1H), 3.49(s, 1H), 2.70(s, 3H), 1.36(s, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -109.22。

实施例 83

制备(R)-2-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (086)



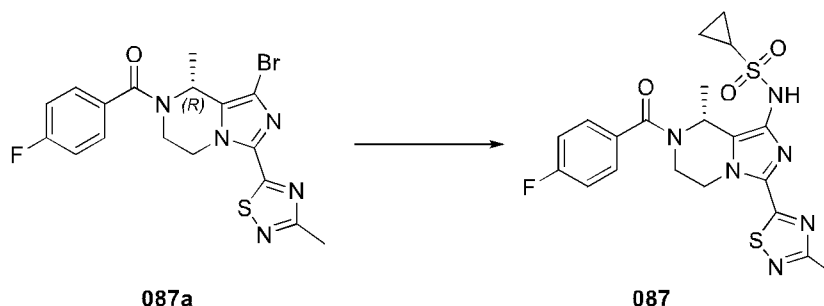
将(R)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮 086a(20 mg, 0.045 mmol)溶于二氧六环(2.5 mL), 依次加入3,4,4a, 8a-四氢-2H-异喹啉-1-酮(10 mg, 0.068 mmol), 碳酸铯(19mg, 0.14 mmol), 反式-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(2 mg, 0.014 mmol), 碘化亚铜(7 mg, 0.04 mmol)。反应液加热至80°C反应6小时。反应结束后, 反应液降至室温并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(70% 乙酸乙酯/石油醚)分离, 然后用反相柱(44% 乙腈/水)纯化后得到(R)-2-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮086(11.2 mg, 白色固体), 收率: 45%。

MS m/z(ESI): 503.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.07(s, 1H), 7.49-7.45(m, 3H), 7.37-3.30(m, 1H), 7.23(s, 1H), 7.17-7.12(m, 2H), 6.01-5.72(m, 1H), 5.13(d, J=15.6 Hz, 1H), 4.90(dd, J=16.7, 7.6 Hz, 1H), 4.32-4.17(m, 2H), 3.87-3.82(m, 1H), 3.54-3.38(m, 1H), 3.14-3.05(m, 2H), 2.69(s, 3H), 1.35-1.20(m, 3H)。

实施例 84

制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)环丙烷磺酰胺 (087)



将(R)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮 087a(30.00 mg, 0.069 mmol), 碘化亚铜(1.31 mg, 0.007 mmol)和碳酸钾(11.41 mg, 0.083 mmol)溶于1, 4-二氧六环溶液(5 mL), 然后加入反式-(1R, 2R)N, N'-二甲基-环己烷-1,2-二胺(0.98 mg, 0.007 mmol), 环丙烷磺酰胺(12.50 mg, 0.103 mol)。氮气保护下, 加热至120°C下反应16小时。LCMS监测反应完成后, 将反应混合物浓缩至干, 残余物通过快速柱色谱法纯化(石油醚 / 乙酸乙酯=10: 1), 粗产物通过Prep-HPLC进一步纯化, 得到(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)环丙烷磺酰胺087(2.01 mg, 白色固体), 产率: 6%。

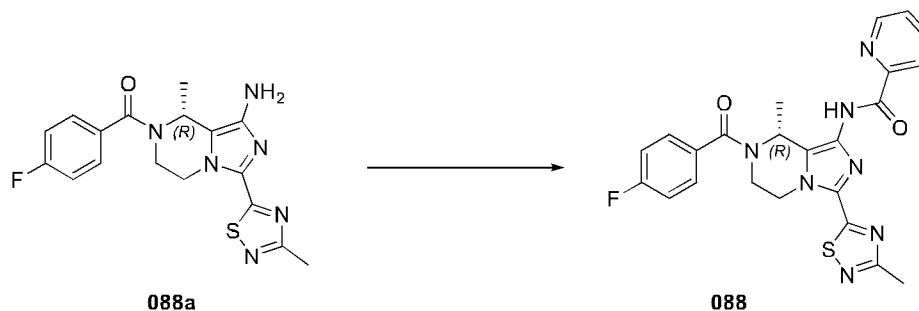
MS m/z(ESI): 477.1 [M+1]⁺。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.41(m, 2H), 7.20-7.08(m, 2H), 5.99(s, 1H), 5.05(d, $J=14.1$ Hz, 1H), 4.24(s, 1H), 3.49(bs, 2H), 2.69(s, 3H), 1.60(s, 4H), 1.27-1.02(m, 4H).

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, cdcl_3) δ -108.71.

实施例 85

制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡啶酰胺 (088)



将吡啶-2-羧基氯酸盐(16 mg, 0.11 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL), 然后在冰浴下加入碳酸钾(2 mg, 0.01 mmol), 搅拌 5 分钟后加入(R)-(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 088a(28 mg, 0.08 mmol)。将反应在氮气保护下, 置于 0°C 搅拌下反应 1 小时。反应完成后, 加入水淬灭, 用二氯甲烷萃取(3×10 mL)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤(20 mL), 无水硫酸钠干燥, 浓缩。将得到的残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=40/60)得粗品, 粗品经反向柱层析(乙腈/水=60/40)纯化后得到(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡啶酰胺 088(10.77 mg, 白色固体), 收率: 28.46 %。

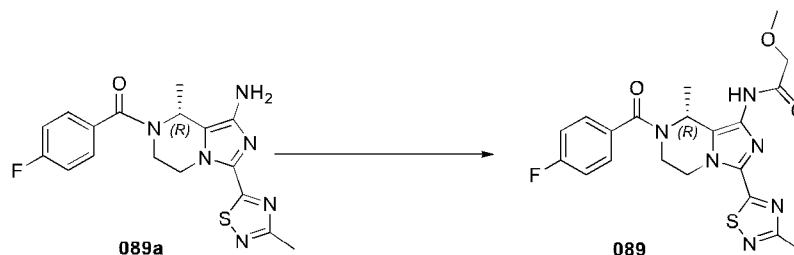
MS m/z (ESI): 478.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

HPLC: 94.73 % (214 nm), 99.57% (254 nm)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.94(s, 1H), 8.61(d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 7.89(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.54(s, 2H), 7.51-7.46(m, 1H), 7.19(t, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.45-5.95(m, 1H), 5.70-4.75(m, 2H), 4.25(t, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.52(s, 1H), 2.70(s, 3H), 1.39(d, $J=4.4$ Hz, 3H)。

实施例 86

制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-甲氧基乙酰胺 (089)



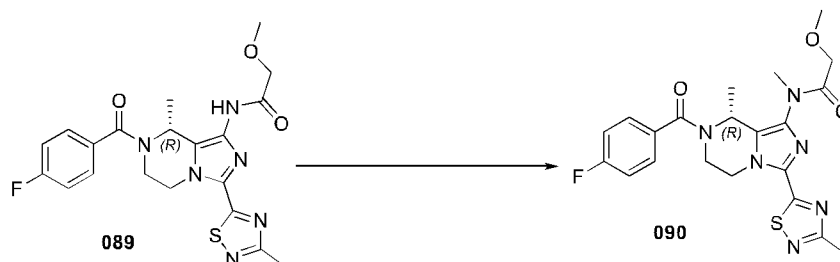
将(R)-(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 089a(50 mg, 0.13 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 依次加入 N,N-二异丙基乙胺(52 mg, 0.40 mmol), 2-甲氧基乙酰氯(29 mg, 0.27 mmol)。反应液于 25°C 反应 1 小时。反应结束加入 20 mL 水, 2×20 mL 二氯甲烷, 萃取分液, 再用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物通过反相色谱柱(45% 乙腈/水)纯化得到(R)-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)氨基甲酸酯 089(25.00 mg, 黄色固体), 收率: 41%。

MS m/z(ESI): 445.2 [M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.33(s, 1H), 7.53-7.48(m, 2H), 7.18-7.14(m, 2H), 6.20-5.85(m, 1H), 5.12(d, *J*=12.8 Hz, 1H), 5.00-4.86(m, 1H), 4.24-4.17(m, 1H), 3.98(s, 2H), 3.48(s, 3H), 2.69(s, 3H), 1.38(s, 3H).

实施例 87

制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺 (090)



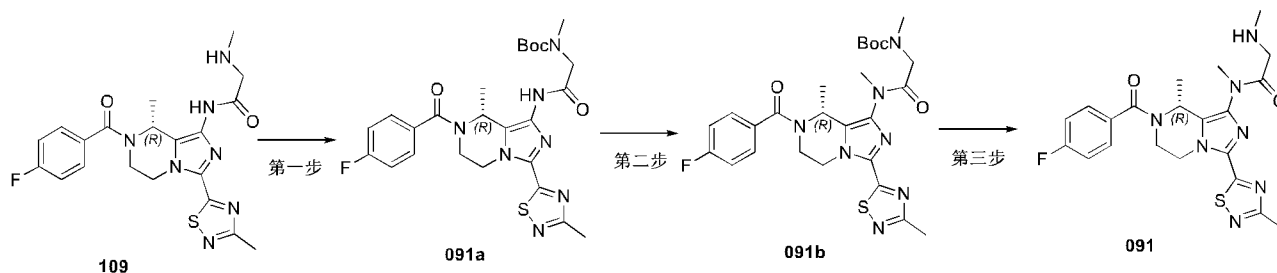
将(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑 [1,5-a]吡嗪-1-基)氨基甲酸酯 089(12 mg, 0.027 mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中,将其冷却至0°C并加入氢氧化钠(2 mg, 0.054 mmol, 60% 矿物油中)。反应液于0°C反应10分钟,然后加入碘甲烷(12 mg, 0.081 mmol),室温下反应1小时,反应结束后加入20 mL水淬灭,乙酸乙酯(2×20 mL)萃取分液,再用20 mL饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩,将得到的残留物通过反相色谱柱(42%乙腈/水)纯化得到(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺的制备090(5.19 mg, 白色固体),收率:41%。

MS m/z(ESI): 459.2[M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.46(m, 2H), 7.20-7.15(m, 2H), 5.80-5.56(m, 1H), 5.09-5.05(m, 1H), 4.29-4.20(m, 1H), 4.03-3.94(m, 1H), 3.85-3.77(m, 1H), 3.62-3.54(m, 1H), 3.34(s, 3H), 3.22(s, 3H), 2.69(s, 3H), 1.55(d, *J*=6.8 Hz, 3H).

实施例 88

制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基-2-(甲胺基)乙酰胺 (091)



第一步、制备(R)-2-((7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)氨基)-2-氧乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑-并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-(甲胺基)乙酰胺 109(22 mg, 0.05 mmol)溶于二氯甲烷(6 mL),依次加入三乙胺(15 mg, 0.15 mmol),二碳酸叔丁酯(22 mg, 0.10 mmol)。反应液于25°C反应1小时。反应结束后,加入饱和氯化铵(35 mL)淬灭反应,二氯甲烷(2×40 mL)萃取。合并有机相,用饱和碳酸氢钠(30 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥并浓缩。得到(R)-2-((7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)氨基)-2-氧乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 091a(27 mg, 淡黄色油状物),收率:94%。

MS m/z(ESI): 544.2 [M+1]⁺。

第二步、制备(R)-(2-((7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)(甲基)氨基)-2-氧乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将得到(R)-(2-((7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)氨基)-2-氧乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 091a(25 mg, 0.05 mmol)溶于 DMF(3 mL), 冰浴下降至 0°C后依次加入碳酸钾(32 mg, 0.23 mmol), 碘甲烷(13 mg, 0.09 mmol)。反应液于室温反应 6 小时。反应结束后, 加入水(15 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。合并有机相, 用饱和盐水(2×20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩。残留物用硅胶柱(80% 乙酸乙酯/石油醚)分离纯化得到(R)-(2-((7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)(甲基)氨基)-2-氧乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 091b(23 mg, 无色油状物), 收率: 85%。

MS m/z(ESI): 558.2 [M+1]⁺。

第三步、制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基-2-(甲胺基)乙酰胺

将(R)-(2-((7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)(甲基)氨基)-2-氧乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 091b(20 mg, 0.04 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)并加入三氟乙酸(1 mL)。反应液于 25°C反应 1 小时。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠(40 mL)中和反应液中的三氟乙酸, 用二氯甲烷(2×50 mL)萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥并浓缩。残留物用 Prep-HPLC 分离纯化得到(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基-2-(甲胺基)乙酰胺 091(9.3 mg, 淡黄色固体), 收率: 56%。

MS m/z(ESI): 458.1 [M+1]⁺。

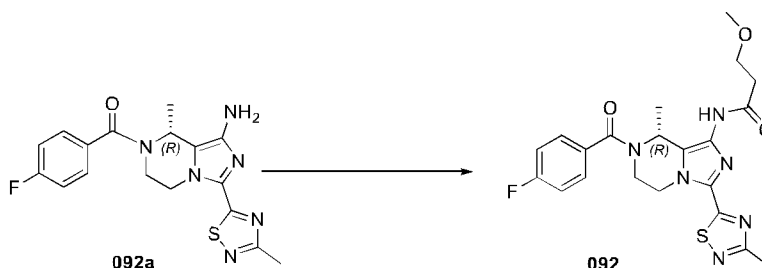
HPLC: 98.84%(214 nm), 98.40%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 7.63-7.53(m, 2H), 7.26(t, J=8.4 Hz, 2H), 5.81(br, 1H), 5.08-4.99(m, 1H), 4.39-4.27(m, 1H), 4.11(br, 1H), 3.92-3.48(m, 2H), 3.36(br, 1H), 3.22(br, 2H), 3.14-3.06(m, 1H), 2.67(s, 3H), 2.30(s, 3H), 1.57(d, J=6.8 Hz, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CD₃OD)δ -111.34。

实施例 89

制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-甲氧基丙酰胺 (092)



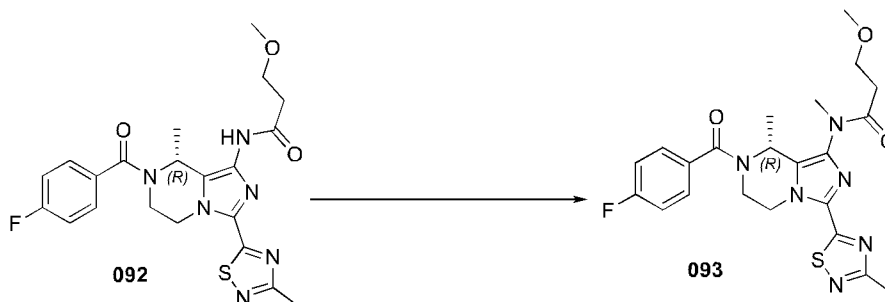
将(R)-(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酰胺 092a(30 mg, 0.081 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 依次加入 N,N 二乙丙基乙胺(31 mg, 0.16 mmol), 3-甲氧基乙酰氯(20 mg, 0.16 mmol)反应液于 25°C反应 1 小时。反应结束加入 20 mL 水, 2×20 mL 二氯甲烷, 萃取分液, 再用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物通过反相色谱柱(45% 乙腈/水)纯化得到(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-甲氧基丙酰胺 092(15.00 mg, 黄色固体), 收率: 39%。

MS m/z(ESI): 459.2 [M+1]⁺。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13(s, 1H), 7.53-7.48(m, 2H), 7.18-7.14(m, 2H), 6.22-5.72(m, 2H), 5.19-4.87(m, 2H), 4.19(t, J=11.6 Hz, 1H), 3.69(s, 2H), 3.41(s, 3H), 2.68(s, 3H), 2.59(s, 2H), 1.37(s, 3H).

实施例 90

(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-甲氧基-N-甲基丙酰胺 (093)



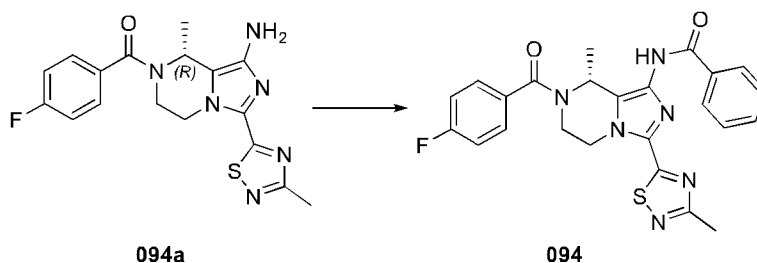
将(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-甲氧基丙酰胺 092(10 mg, 0.022 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 将其冷却至 0°C 并加入氢氧化钠(60%, 2 mg, 0.054 mmol)。反应液于 0°C 反应 10 分钟然后加入碘甲烷(9 mg, 0.065 mmol), 室温下反应 1 小时。反应结束后加入 20 mL 水淬灭, 乙酸乙酯(2×20 mL)萃取分液, 再用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 将得到的残留物通过反相色谱柱(42% 乙腈/水)纯化得到(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-甲氧基-N-甲基丙酰胺 093(4.78 mg, 白色固体), 收率: 46%。

MS m/z(ESI): 473.2[M+1] $^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.43(m, 2H), 7.19-7.13(m, 2H), 6.41-6.03(m, 1H), 5.61-5.31(m, 1H), 5.10-5.03(m, 1H), 4.25-4.18(m, 1H), 3.78-3.48(m, 3H), 3.29(d, J=10.4 Hz, 3H), 3.20(s, 2H), 2.70(s, 3H), 2.53-2.33(m, 2H), 1.54-1.46(m, 3H)。

实施例 91

制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苯甲酰胺 (094)



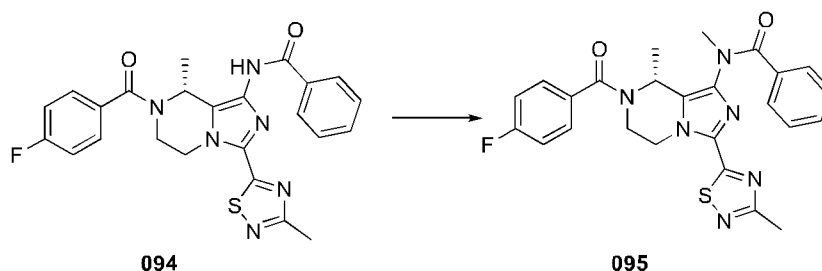
将化合物(R)-N-(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酰胺094a(20.00 mg, 0.05 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 然后加入苯甲酰氯(15.10 mg, 0.11 mmol), N,N-二异丙基乙胺(34.70 mg, 0.27 mmol)。反应液充入氮气保护, 室温下反应20分钟。反应结束后, 将反应混合物浓缩至干, 滤饼通过快速柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=4/1)得到粗产物, 并通过反相色谱法纯化(65% 乙腈/水), 得到(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苯甲酰胺094(4.00 mg, 白色固体), 产率: 16%。

MS m/z(ESI): 477.2[M+1] $^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38(s,1H), 7.87(s, 2H), 7.55-7.45(m, 5H), 7.18(t, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.11(s, 1H), 5.17-4.80(m, 2H), 4.24(t, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.49(s, 1H), 2.69(s, 3H), 1.39(s,3H).

实施例 92

制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基苯甲酰胺 (095)



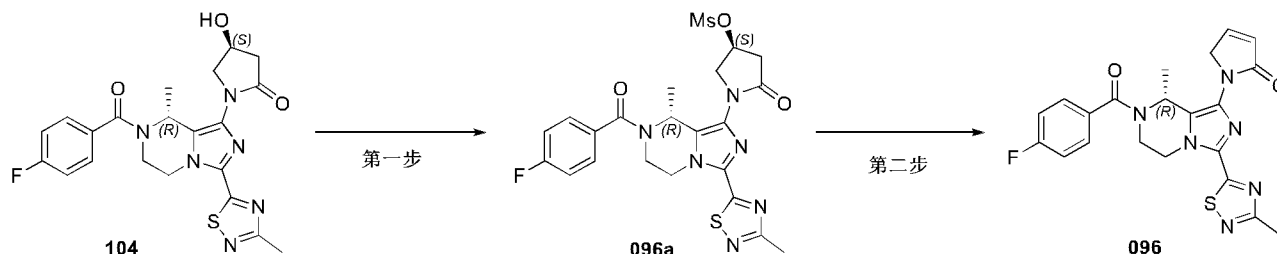
将(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苯甲酰胺094(8.00 mg, 0.017 mmol), 氢化钠(60%, 2.02 mg, 0.084 mmol)溶于DMF(3 mL), 反应在 0°C 反应10分钟; 然后加入碘甲烷(4.77 mg, 0.034 mmol), 反应在室温下继续反应15分钟。反应结束后, 加水淬灭, 用二氯甲烷萃取两遍, 经过无水硫酸钠干燥, 将反应液浓缩至干, Prep-HPLC制备, 得到(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基苯甲酰胺095(3.10 mg, 白色固体), 产率: 36%。

MS m/z (ESI): 491.1[M+1] $^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.31(m, 3H), 7.18-7.00(m, 6H), 4.90(s, 2H), 4.08(s, 2H), 3.41(s, 3H), 3.30(s, 1H), 2.69(s, 3H), 1.42(d, $J=8.0$, 3H)。

实施例 93

制备(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮 (096)



第一步、制备(S)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-5-氧代吡咯烷-3-甲基磺酸酯

将(S)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-羟基吡咯烷-2-酮104(9 mg, 0.02 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 依次加入三乙胺(10 mg, 0.10 mmol), 甲基磺酰氯(5 mg, 0.04 mmol), 反应液于室温反应2小时, 反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠(15 mL)淬灭, 二氯甲烷(2×20 mL)萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥并浓缩得到(S)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-5-氧代吡咯烷-3-甲基磺酸酯096a(13 mg, 黄色油状物), 收率: 96%。

MS m/z (ESI): 535.1 [M+1] $^+$ 。

第二步、制备(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡

噻-1-基)-1,5-二氢 H-2H-吡咯-2-酮

将(S)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-5-氧代吡咯烷-3-甲基磺酸酯096a(11 mg, 0.02 mmol)与三乙胺(10 mg, 0.1 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)。反应液加热至60°C反应2小时。反应结束后,反应液降至室温并加入饱和氯化铵(30 mL)淬灭,乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。合并有机相,饱和氯化铵(30 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥并浓缩。残留物用反相柱 [42% 乙腈/水(0.05% 碳酸氢铵)]纯化得到(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-1,5-二氢H-2H-吡咯-2-酮096(5.67 mg, 淡黄色固体),收率:61%。

MS m/z(ESI): 439.1 [M+1]⁺。

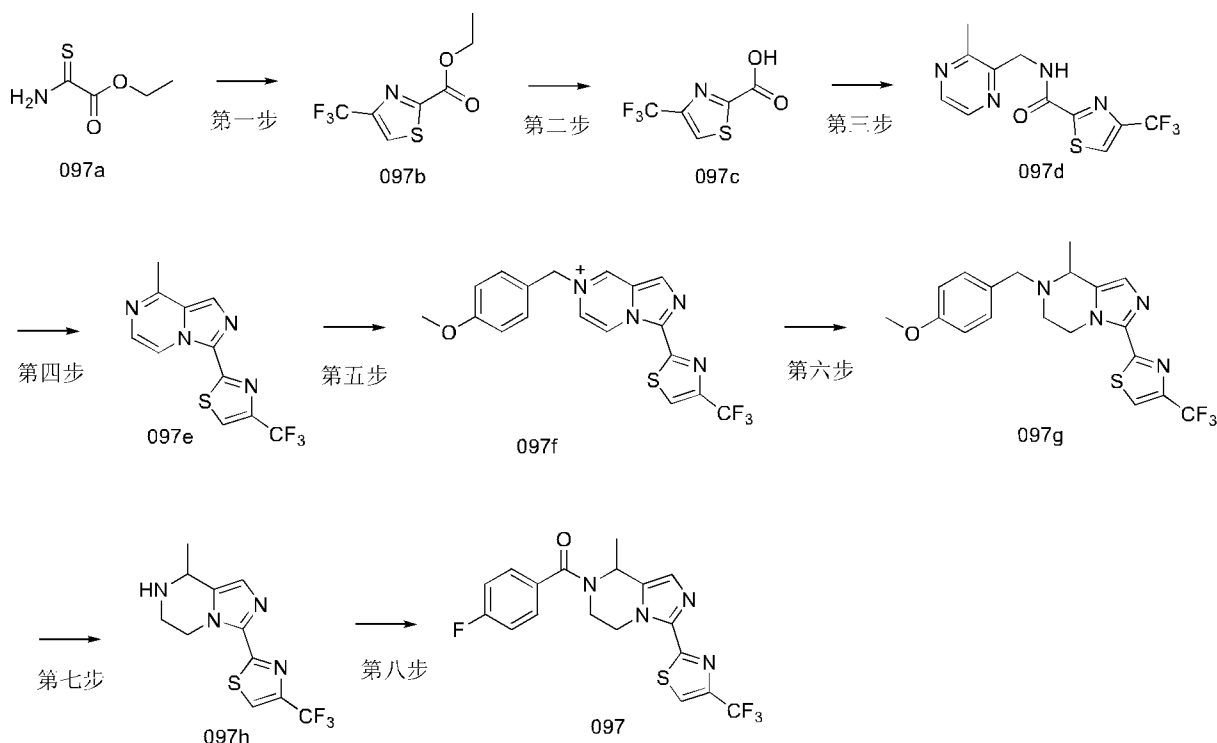
HPLC: 98.05%(214 nm), 96.63%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 7.62-7.55(m, 2H), 7.55-7.45(m, 1H), 7.25(t, J=8.8 Hz, 2H), 6.22(br, 1H), 5.16-5.04(m, 1H), 4.94-4.88(m, 1H), 4.85-4.78(m, 1H), 4.41-4.24(m, 2H), 4.15-3.85(m, 1H), 3.75-3.55(m, 1H), 2.66(s, 3H), 1.36(br, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CD₃OD)δ -111.64。

实施例 94

制备(4-氟苯基)(8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (097)



第一步、制备 4-(三氟甲基)噻唑-2-羧酸乙酯

将化合物 097a(5.86 g, 44 mmol)溶于乙醇(70 mL)中,然后加入 3-溴-1,1,1-三氟丙酮(7 g, 36.7 mmol),80°C 反应 16 h。将反应液减压浓缩,所得残余物溶于乙酸乙酯(100 mL)中,饱和 NaCl 溶液水洗,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液减压浓缩。所得残余物用柱层析(PE:EtOAc=10:1)纯化得 4-(三氟甲基)噻唑-2-羧酸乙酯 097b(5 g, 无色油状液体),产率:60%。

MS m/z(ESI): 226.1 [M+1]⁺。

第二步、制备 4-(三氟甲基)噻唑-2-羧酸

将化合物 097b(5 g, 22.2 mmol)溶于乙醇(100 mL)中,然后加入氢氧化钠水溶液(60 mL, 1 M),50°C 反应 1 h。将反应液减压浓缩,所得残余物溶于水中,用稀 HCl(1 M)调 pH 至 5。反应液减压浓缩,所得固

体溶于 DCM/MeOH=10:1(200 mL)的混合溶液中, 室温搅拌 2 h。过滤, 滤液减压浓缩得 4-(三氟甲基)噻唑-2-羧酸 097c(1.3 g, 浅棕色固体), 产率: 28%

MS m/z(ESI): 198.1 [M+1]⁺.

第三步、制备 N-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-羧酰胺

将化合物 097c(1 g, 5.1 mmol)溶于干燥的 DCM(30 mL)中, 然后加入草酰氯(1.29 g, 10.2 mmol)和 5 滴 DMF, 室温反应 1 h。将反应液减压浓缩, 所得残余物溶于 DCM(30 mL)中, 然后加入(3-甲基吡嗪-2-基)甲胺(560 mg, 4.547 mmol)和三乙胺(1.38 g, 13.7 mmol), 室温反应 2 h。将反应液倒入饱和 NaHCO₃ 溶液中, DCM 萃取, 饱和 NaCl 溶液水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩得 N-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-羧酰胺 097d(1 g, 黄色固体), 产率: 65.7%。

MS m/z(ESI): 303.1 [M+1]⁺.

第四步、制备 2-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-4-(三氟甲基)噻唑

将化合物 097d(1 g, 3.3 mmol)溶于乙腈(30 mL)中, 然后加入 P^oCl₃(2.53 g, 16.5 mmol), 90°C 反应 36 h。将反应液减压浓缩, 所得残余物溶于乙酸乙酯中, 用饱和 NaHCO₃ 溶液和 NaCl 溶液水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物用柱层析(EtOAc:PE=1:1)纯化得 2-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-4-(三氟甲基)噻唑 097e(0.51 g, 黄色固体), 产率: 54.4%。

MS m/z(ESI): 285.1 [M+1]⁺.

第五步、制备 7-(4-甲氧基苄基)-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-鎓盐

将化合物 097e(150 mg, 0.53 mmol)溶于乙腈(10 mL)中, 然后加入 KI(87 mg, 0.53 mmol)和 PMBCl(165 mg, 1.05 mmol)。90°C 反应 6 h。将反应液过滤, 滤液减压浓缩得 7-(4-甲氧基苄基)-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-鎓盐 097f(200 mg, 红棕色油状液体), 产率: 65%。

MS m/z(ESI): 405.2 [M+1]⁺.

第六步、制备 2-(7-(4-甲氧基苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-4-(三氟甲基)噻唑

将化合物 097f(200 mg, 0.49 mmol)溶于乙醇(5 mL)中, 然后在 0°C 下加入氰基硼氢化钠(93 mg, 1.48 mmol)和催化量的 AcOH, 0°C 反应 1 h。将反应液减压浓缩, 所得残余物溶于乙酸乙酯中, 用饱和 NaHCO₃ 和 NaCl 溶液水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物用柱层析(EtOAc:PE=1:1)纯化得 2-(7-(4-甲氧基苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-4-(三氟甲基)噻唑 097g(80 mg, 黄色固体), 产率: 36%。

MS m/z(ESI): 409.1 [M+1]⁺.

第七步、制备 2-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-4-(三氟甲基)噻唑

将化合物 097g(330 mg, 0.81 mmol)溶于 TFA(10 mL)中, 90°C 反应 3 h。将反应液减压浓缩, 所得残余物用反相柱层析(ACN:H₂O(0.1% FA)=10%)纯化得 2-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-4-(三氟甲基)噻唑 097h(100 mg, 白色固体), 产率: 39%。

MS m/z(ESI): 289.2 [M+1]⁺.

第八步、制备 (4-氟苄基)(8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮

将化合物 097h(100 mg, 0.35 mmol)溶于 DCM(10 mL)中, 然后加入 TEA(105 mg, 1.04 mmol)和 4-氟苯甲酰氯(82 mg, 0.52 mmol), 室温反应 1 h。将反应液倒入饱和 NaHCO₃ 溶液中, DCM 萃取, 饱和 NaCl 溶液水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物用柱层析(EtOAc:PE=60%)纯化得 (4-氟苄基)(8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 097i(70 mg, 白色固体), 产率: 44%。

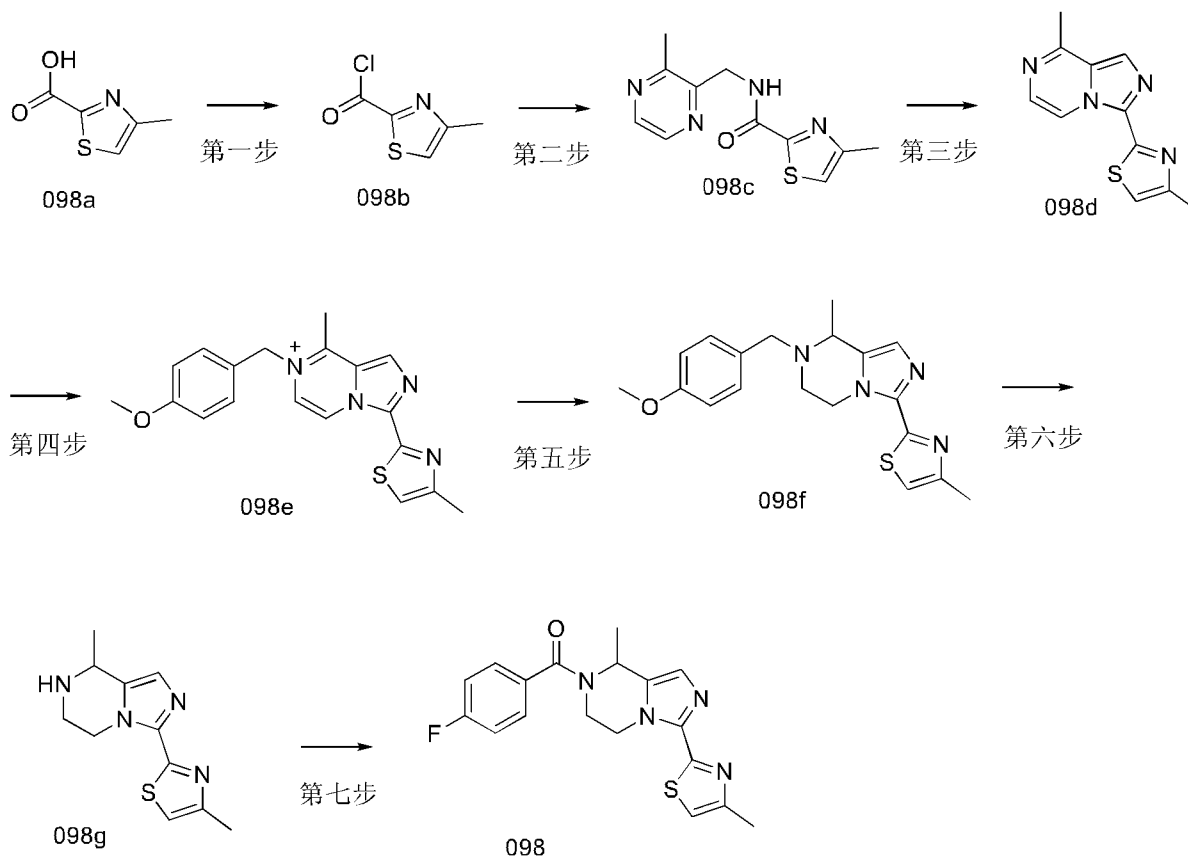
MS m/z(ESI): 411.1 [M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.72(s, 1H), 7.50–7.45(m, 2H), 7.19–7.14(m, 2H), 7.02(s, 1H), 5.83–5.65(m, 1H), 5.06–5.02(m, 1H), 4.42–4.30(m, 1H), 4.28–4.18(m, 1H), 3.60–3.53(m, 1H), 1.61(d, *J*=6.8 Hz, 3H).

^{19}F NMR(376 MHz, CDCl_3) δ -64.15(s, 3H), -108.96(s, 1H).

实施例 95

制备(4-氟苯基)(8-甲基-3-(4-甲基噻唑-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (098)



第一步、制备 4-甲基噻唑-2-羧基氯

将 4-甲基噻唑-2-羧酸 098a(1.67 g, 11.60 mmol)加入到二氯甲烷(10 mL)中, 依次加入草酰氯(4 mL)和 N,N-二甲基甲酰胺(0.3 mL)。反应液在 25°C 下反应 2 小时。LCMS 监测反应完成后, 将溶剂旋干得到的粗产物 4-甲基噻唑-2-羧基氯 098b。

第二步、制备 4-甲基-N-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)噻唑-2-羧酰胺

将(3-甲基吡嗪-2-基)甲胺 (1.30 g, 0.011 mmol) 和三乙胺(3.20 g, 0.032 mmol)加入到二氯甲烷(30 mL)中, 向其中缓慢滴加用二氯甲烷(10 mL)溶解的粗品 4-甲基噻唑-2-羧基氯 098b, 反应液在 25°C 下反应 1 小时, LCMS 监测反应完成后, 加入水(30 mL), 二氯甲烷(3×20 mL)萃取, 再用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=5: 1)纯化得到标题产物 4-甲基-N-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)噻唑-2-羧酰胺 098c(1.76 g, 黄色固体), 收率: 67%。

MS m/z(ESI): 249.1[M+1]⁺。

第三步、制备 4-甲基-2-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)噻唑

将 4-甲基-N-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)噻唑-2-羧酰胺 098c(1.76 mg, 7.1 mmol)加入到乙腈(20 mL)中, 依次加入三氯氧磷(1.68 mg, 21.3 mmol), N,N-二甲基甲酰胺(0.2 mL)。反应液于氮气保护下于 85°C 下反应 48 小时。LCMS 监测反应完成后, 将溶剂旋干。加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL), 乙酸乙酯(3×80 mL)萃取分液, 再用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=5: 1)纯化得到标题产物 4-甲基-2-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)噻唑 098d(1.23 g, 黄色固体), 收率: 69%。

MS m/z(ESI): 231.1[M+1]⁺.

第四步、制备 7-(4-甲氧基苄基)-8-甲基-3-(4-甲基噻唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-鎓

将 3-甲基-5-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑 098d(1.23 g, 5.30 mmol)加入到乙腈(10 mL)中,依次加入碘化钾(422 mg, 2.6 mmol), 1-(氟甲基)-4-甲氧基苯(1.62 g, 10.60 mmol)。反应液于氮气保护下于 85°C 下反应 16 小时。LCMS 监测反应完成后,将溶剂旋干得到标题粗产物 7-(4-甲氧基苄基)-8-甲基-3-(4-甲基噻唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-鎓 098e(1 g, 黄色固体),收率: 49%。

MS m/z(ESI): 351.1.(M).

第五步、制备 2-(7-(4-甲氧基苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-4-甲基噻唑

将 7-(4-甲氧基苄基)-8-甲基-3-(4-甲基噻唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-鎓 098e(1.00 g, 2.80 mmol)加入到乙醇(20 mL)中,依次加入乙酸(0.5mL), 氰基硼氢化钠(530 mg, 8.40 mmol)。反应液于氮气保护下于 0°C 下反应 0.5 小时。LCMS 监测反应完成后,将溶剂旋干。加入水(50 mL), 二氯甲烷(3×20 mL)萃取分液,再用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩,用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化得到标题产物 2-(7-(4-甲氧基苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-4-甲基噻唑 098f(800 mg, 黄色固体),收率: 73%。

MS m/z(ESI): 355.2[M+1]⁺.

第六步、制备甲基-2-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)噻唑

将 2-(7-(4-甲氧基苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-4-甲基噻唑 098f(200 mg, 0.44 mmol)加入到三氟乙酸(3 mL)中。反应液于氮气保护下于 100°C 下反应 16 小时。LCMS 监测反应完成后,反应液降至室温。将溶剂旋干得到粗产物,用反向柱(乙腈/水=1: 10)纯化并冻干得到标题产物 4-甲基-2-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)噻唑 098g(800 mg, 白色固体),收率: 70%。

MS m/z(ESI): 235.1[M+1]⁺.

第七步、制备(4-氟苄基)(8-甲基-3-(4-甲基噻唑-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮

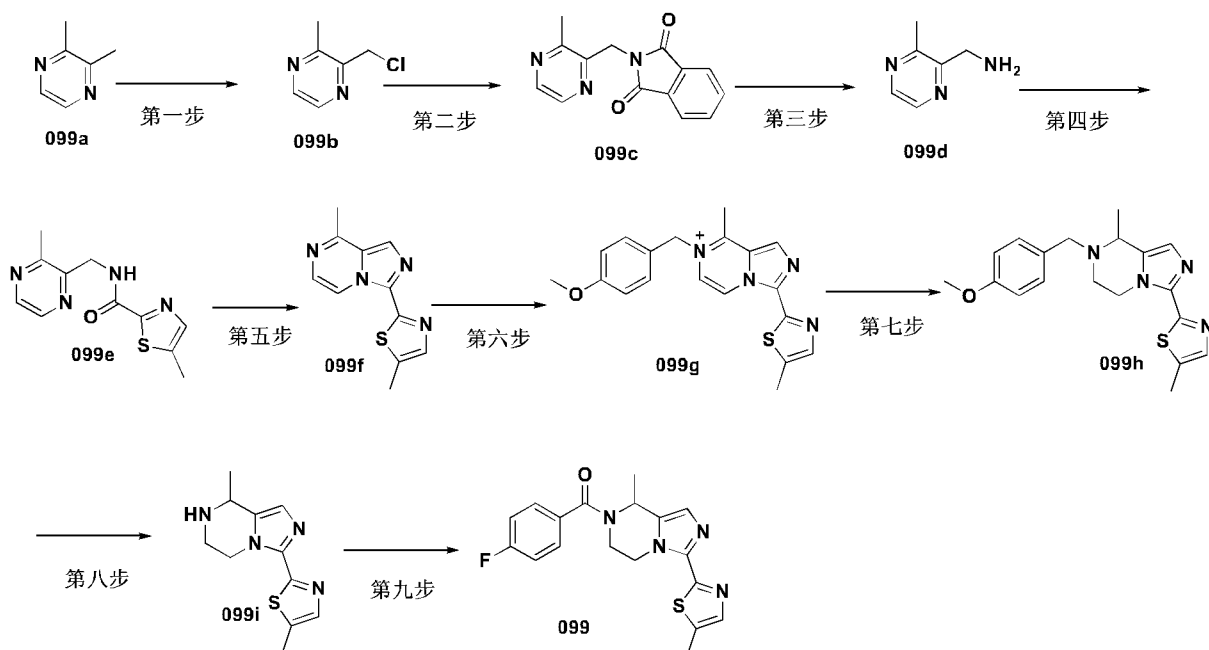
将 4-甲基-2-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)噻唑 098g(30 mg, 0.128mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中并加入三乙胺(25 mg, 0.25mmol)和 4-氟苯甲酰氯(30 mg, 0.192mmol)。反应液于室温下反应 2 小时。LCMS 监测反应完成后,将溶剂旋干得到粗产物,用反向柱(乙腈/水=1: 10)纯化并冻干得到标题产物(4-氟苄基)(8-甲基-3-(4-甲基噻唑-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 098(18 mg, 白色固体),收率: 38%。

MS m/z(ESI): 357.1[M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.47(dd, J=8.4, 5.4 Hz, 2H), 7.16(t, J=8.5 Hz, 2H), 6.98(s, 1H), 6.89(s, 1H), 6.06–5.38(m, 1H), 5.08(d, J=13.4 Hz, 1H), 4.50–4.26(m, 1H), 4.22–4.18(m, 1H), 3.75–3.31(m, 1H), 2.46(s, 3H), 1.60(d, J=6.7 Hz, 3H).

实施例 96

制备((4-氟苄基)(8-甲基-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (099)



第一步、制备 2-(氯甲基)-3-甲基吡嗪

将 2,3-二甲基吡嗪 099a(10 g, 92.47 mmol)加入到四氯化碳(250 mL)中,依次加入 N-氯代丁二酰亚胺(14.83 g, 110.96 mmol),过氧化苯甲酰(224 mg, 9.25 mmol),将反应液在氮气保护下于 80°C反应 16 小时。LCMS 监测反应完成后,将溶剂旋干并加入水(150 mL),二氯甲烷(3×100 mL),萃取分液,再依次用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩,用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=50:1)纯化得到标题产物 2-(氯甲基)-3-甲基吡嗪 099b(3.20 g, 无色油状物),收率:22%。

MS m/z(ESI): 143.2[M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.45(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.38(d, J=2.0 Hz, 1H), 4.71(s, 2H), 2.69(s, 3H).

第二步、制备 2-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)异吡啶啉-1,3-二酮

将 2-(氯甲基)-3-甲基吡嗪 099b(3.20 g, 22.44 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(40 mL)中,加入邻苯二甲酰亚胺钾(6.23 g, 33.66 mmol)。反应液在氮气保护下于 110°C下反应 8 小时,LCMS 监测反应完成后,将溶剂旋干并加入水(150 mL),乙酸乙酯(3×100 mL),萃取分液,再用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩,用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化得到标题产物 2-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)异吡啶啉-1,3-二酮 099c(3.10 g, 淡黄色固体),收率:95%。

MS m/z(ESI): 254.2[M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.33(d, J=2.4 Hz, 1H), 8.24(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.90(dd, J=5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.75(dd, J=5.6, 3.2 Hz, 2H), 5.02(s, 2H), 2.70(s, 3H).

第三步、制备(3-甲基吡嗪-2-基)甲胺

将 2-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)异吡啶啉-1,3-二酮 099c(2.00 g, 7.90 mmol)加入到乙醇(50 mL)中,加入水合肼(3.95 g, 79 mmol)。反应液在氮气保护下于 80°C下反应 6 小时。LCMS 监测反应完成后,将溶剂旋干并加入水(150 mL),用二氯甲烷/甲醇(1/1, V/V, 50 mL),萃取分液,有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩得到粗产物(3-甲基吡嗪-2-基)甲胺 099d(300 mg, 黄色油状物),收率:28%。

MS m/z(ESI): 124.3[M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.36(s, 1H), 8.33(d, J=2.4 Hz, 1H), 4.02(s, 2H), 2.54(s, 3H).

第四步、制备 5-甲基-N-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)噻唑-2-羧酰胺

将 5-甲基噻唑-2-羧酸(280 mg, 1.94 mmol)加入到二氯甲烷(10 mL)中,依次加入草酰氯(0.5 mL)和 N,N-二甲基甲酰胺(0.1 mL)。反应液在室温下反应 0.5 小时。LCMS 监测反应完成后,将溶剂旋干得到的粗产

物 5-甲基噻唑-2-羰基氯。

将(3-甲基吡嗪-2-基)甲胺 099d(200 mg, 1.62 mmol)和三乙胺(246 mg, 2.43 mmol)加入到二氯甲烷(10 mL)中, 向其中缓慢滴加用二氯甲烷(5 mL)溶解的粗品 5-甲基噻唑-2-羰基氯。反应液在室温下反应 0.5 小时。LCMS 监测反应完成后, 加入水(30 mL), 二氯甲烷(3×20 mL), 萃取分液, 再用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1: 1)纯化得到标题产物 5-甲基-N-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)噻唑-2-羧酰胺 099e(170 mg, 黄色固体), 收率: 40%。

MS m/z(ESI): 249.1[M+1]⁺。

第五步、制备 5-甲基-2-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)噻唑

将 5-甲基-N-(((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)噻唑-2-羧酰胺 099e(2.30 g, 9.26 mmol)加入到乙腈(30 mL)中, 依次加入三氯氧磷(4.86 mL, 46.31 mmol), N,N-二甲基甲酰胺(1.00 mL)。反应液于氮气保护下于 85°C 下反应 48 小时。LCMS 监测反应完成后, 将溶剂旋干。加入饱和碳酸氢钠溶液(30 mL), 乙酸乙酯(3×30 mL), 萃取分液, 再用饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1: 1)纯化得到标题产物 5-甲基-2-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)噻唑 099f(1.57 g, 黄色固体), 收率: 53%。

MS m/z(ESI): 231.0[M+1]⁺。

第六步、制备 7-(4-甲氧基苄基)-8-甲基-3-(5-甲基噻唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-鎓

将 5-甲基-2-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)噻唑 099f(1.3 g, 5.6 mmol)加入到乙腈(20 mL)中, 依次加入碘化钾(0.93 g, 5.6 mmol), 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(1.75 g, 11.2 mmol)。反应液于氮气保护下于 85°C 下反应 6 小时。LCMS 监测反应完成后, 将溶剂旋干得到标题粗产物 7-(4-甲氧基苄基)-8-甲基-3-(5-甲基噻唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-鎓 099g(3.88 g, 黄色油状), 收率: 98%。

MS m/z(ESI): 352.1[M+1]⁺。

第七步、制备 2-(7-(4-甲氧基苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-5-甲基噻唑

将 7-(4-甲氧基苄基)-8-甲基-3-(5-甲基噻唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-鎓 099g(3.88 g, 0.011 mol)加入到乙醇(10 mL)中, 依次加入乙酸(0.1 mL), 氰基硼氢化钠(2.07 g, 0.033 mmol), 反应液于氮气保护下于 0°C 下反应 0.5 小时。LCMS 监测反应完成后, 将溶剂旋干。加入水(50 mL), 二氯甲烷(3×20 mL), 萃取分液, 再用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1: 1)纯化得到标题产物 2-(7-(4-甲氧基苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-5-甲基噻唑 099h(800 mg, 黄色固体), 收率: 13%。

MS m/z(ESI): 355.2[M+1]⁺。

第八步、制备 5-甲基-2-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)噻唑

将 2-(7-(4-甲氧基苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-5-甲基噻唑 099h(235 mg, 0.66 mmol)加入到三氟乙酸(2 mL)中。反应液于氮气保护下于 90°C 下反应 1 小时。LCMS 监测反应完成后, 反应液降至室温。将溶剂旋干得到滤饼, 往滤饼中加入水(5 mL)淬灭, 用二氯甲烷(2×5 mL)萃取, 将有机相收集旋干得到粗产物 5-甲基-2-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)噻唑 099i, 直接用于下一步。

MS m/z(ESI): 235.1[M+1]⁺。

第九步、制备(4-氟苄基)(8-甲基-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮

将 5-甲基-2-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)噻唑 099i(235.00 mg, 1.00 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 依次加入三乙胺(151.79 mg, 1.50 mmol), 对氟苯甲酰氯(238.52 mg, 1.50 mmol)。反应液于室温反应 2 小时。反应结束加入水(20 mL), 二氯甲烷(2×20 mL), 萃取分液, 再用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物通过反相色谱柱(乙腈/水=1: 1)纯化并通过 Prep-HPLC 进一步纯化得到(4-氟苄基)(8-甲基-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 099(5.33 mg, 白色固体), 收率: 1.44%。

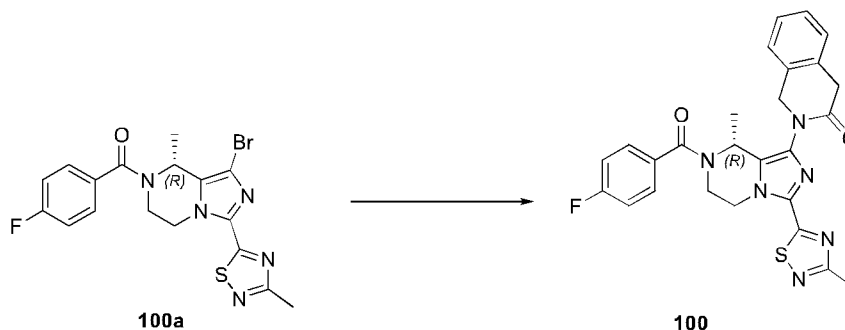
MS m/z (ESI): 357.1[M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.49–7.44(m, 3H), 7.18–7.12(m, 2H), 6.95(s, 1H), 5.71(s, 1H), 4.99(dd, J =12.8, 2.4 Hz, 1H), 4.49–4.06(m, 2H), 3.52(t, J =12.0 Hz, 1H), 2.51(d, J =0.8 Hz, 3H), 1.59(d, J =6.8 Hz, 3H).

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -109.14.

实施例 97

制备(R)-2-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-1,4-二氢异噻啉-3(2H)-酮 (100)



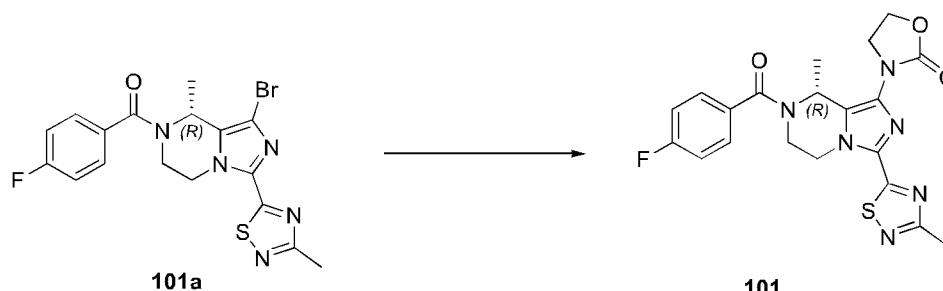
将(R)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮 100a(50 mg, 0.114 mmol)溶于二氧六环(2.5 mL), 依次加入 3,4,4a,8a-四氢-2H-异噻啉-1-酮(34 mg, 0.006 mmol), 碳酸铯(47 mg, 0.021 mmol), 反式-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(8 mg, 0.018 mmol), 碘化亚铜(2 mg, 0.009 mmol)。反应液加热至 120°C反应 16 小时。反应结束后, 反应液降至室温并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(70%乙酸乙酯/石油醚)分离, 然后用反相柱(44%乙腈/水)纯化后得到(R)-2-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-1,4-二氢异噻啉-3(2H)-酮 100(4.5 mg, 淡黄色固体), 收率: 7.4%。

MS m/z (ESI): 503.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.51–7.43(m, 2H), 7.30–7.25(m, 2H), 7.23–7.20(m, 2H), 7.15(t, J =8.6 Hz, 2H), 5.95–5.55(m, 1H), 5.26(d, J =15.7 Hz, 1H), 5.12(d, J =14.7 Hz, 1H), 4.73(d, J =15.0 Hz, 2H), 4.27(t, J =15.1 Hz, 1H), 3.76(s, 2H), 3.50–3.40(m, 1H), 2.71(s, 3H), 1.27(d, J =11.6 Hz, 3H)。

实施例 98

制备(R)-3-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)噻唑烷-2-酮 (101)



将(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮 101a(20 mg, 0.04 mmol)溶于二氧六环(2.5 mL), 依次加入 1,3-噻唑烷-2-酮(20 mg, 0.04 mmol), 碳酸铯(19 mg, 0.13 mmol), 反式-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(8 mg, 0.018 mmol), 碘化亚铜(2 mg, 0.009 mmol)。反应液加热至 120°C反应 16 小时。反应结束后, 反应液降至室温并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(70%乙酸乙酯/

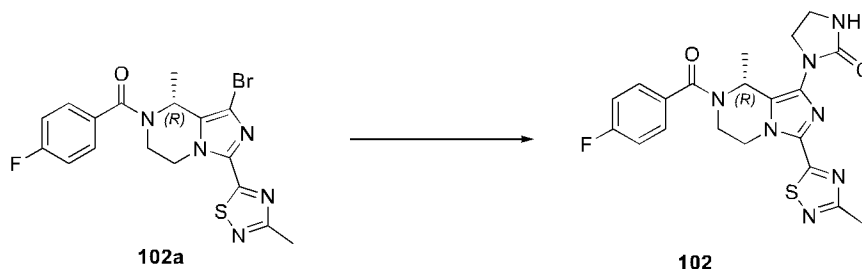
石油醚)分离,然后用反相柱(44%乙腈/水)纯化后得到(R)-3-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)噁唑烷-2-酮 101(4.5 mg, 白色固体), 收率: 21%。

MS m/z (ESI): 443.1 $[M+1]^+$ 。

1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57–7.44(m, 2H), 7.22–7.10(m, 2H), 6.31–5.75(m, 1H), 5.23–5.05(m, 1H), 4.84–4.82(m, 1H), 4.62–4.45(m, 2H), 4.43–4.32(m, 1H), 4.28–4.14(m, 1H), 3.98–3.74(m, 1H), 3.61–3.23(m, 1H), 2.69(d, $J=3.5$ Hz, 3H), 1.44(s, 3H)。

实施例 99

制备(R)-3-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)咪唑啉-2-酮 (102)



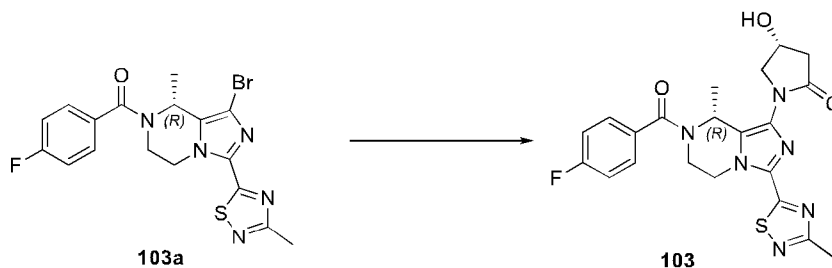
将(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 102a(20 mg, 0.046 mmol)溶于二氧六环(2.5 mL),依次加入咪唑啉-2-酮(20 mg, 0.23 mmol),碳酸铯(19 mg, 0.14 mmol),反式-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(8 mg, 0.092 mmol),碘化亚铜(2 mg, 0.009 mmol)。反应液加热至 120°C反应 16 小时,反应结束后,将反应液降至室温并浓缩,将得到的残留物用硅胶柱(70%乙酸乙酯/石油醚)分离,然后用反相柱(44%乙腈/水)纯化后得到(R)-3-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)咪唑啉-2-酮 102(4.2 mg, 白色固体), 收率: 20%。

MS m/z (ESI): 442.1 $[M+1]^+$ 。

1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65–7.36(m, 2H), 7.14(d, $J=14.2$ Hz, 2H), 6.24–5.77(m, 1H), 5.24–5.20(m, 1H), 5.13–4.86(m, 1H), 4.49–4.10(m, 2H), 3.92–3.70(m, 1H), 3.61–3.58(m, 2H), 3.52–3.34(m, 1H), 3.28–3.05(m, 1H), 2.68(s, 3H), 1.43(s, 3H)。

实施例 100

制备(R)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-羟基吡咯烷-2-酮 (103)



将(R)-1-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 103a(20 mg, 0.05 mmol)溶于二氧六环(3 mL),依次加入(4R)-4-羟基吡咯烷-2-酮(7 mg, 0.07 mmol),碳酸铯(37 mg, 0.115 mmol),反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(1.5 mg, 0.0092 mmol),碘化亚铜(1 mg, 0.005 mmol)。氮气保护下,将反应液加热至80°C反应16小时。反应结束后,反应液降至室温并浓缩。残留物用硅胶柱(70%乙酸乙酯/石油醚)分离,然后再用反相柱(34%乙腈/水)进一步纯化得到(R)-1-((R)-7-(4-氟苯

甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-羟基吡咯烷-2-酮
103(2.1 mg, 白色固体), 收率: 9.6%。

MS m/z (ESI): 457.1 $[M+1]^+$ 。

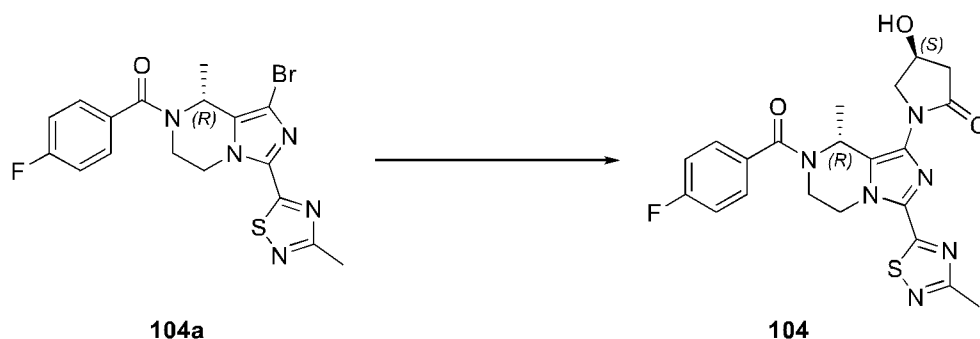
HPLC: 98.01%(214 nm), 93.64%(254 nm)。

^1H NMR(400 MHz, MeOD) δ 7.57(dd, $J=8.6, 5.3$ Hz, 2H), 7.24(t, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.14–6.02(m, 1H), 5.12–5.04(m, 1H), 4.68–4.46(m, 2H), 4.35–4.27(m, 1H), 4.01 - 3.71(m, 4H), 2.95–2.85(m, 1H), 2.66(s, 3H), 2.45–2.36(m, 1H), 1.39 - 1.36(m, 3H)。

^{19}F NMR(376 MHz, MeOD) δ -111.71。

实施例 102

制备(S)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-羟基吡咯烷-2-酮 (104)



将(R)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮 104a(35 mg, 0.08 mmol)溶于二氧六环(3 mL), 依次加入(4S)-4-羟基吡咯烷-2-酮(12 mg, 0.12 mmol), 碳酸铯(78 mg, 0.24 mmol), 反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(2 mg, 0.02 mmol), 碘化亚铜(8 mg, 0.04 mmol)。氮气保护下, 将反应液加热至80°C反应16小时。反应结束后, 反应液降至室温并浓缩。残留物用硅胶柱(70% 乙酸乙酯/石油醚)分离, 然后再用反相柱(34% ACN/H₂O)进一步纯化得到(S)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-羟基吡咯烷-2-酮 104(21 mg, 白色固体), 收率: 55%。

MS m/z (ESI): 457.1 $[M+1]^+$ 。

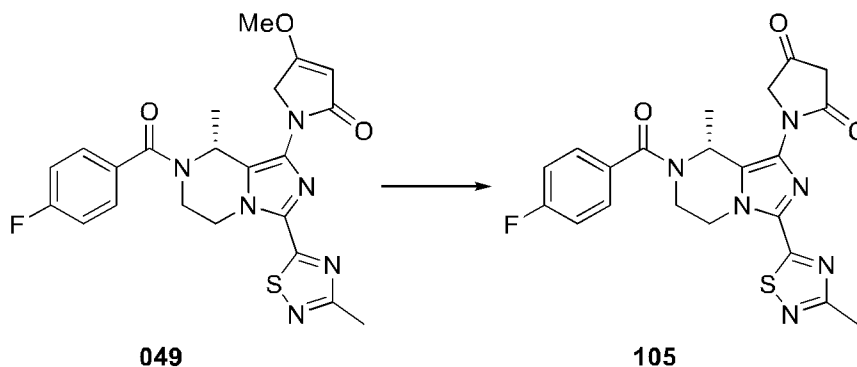
HPLC: 98.94%(214 nm), 96.67%(254 nm)。

^1H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.51(br, 2H), 7.16(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.29–5.71(m, 2H), 5.19–5.05(m, 1H), 4.67(br, 1H), 4.45–4.33(m, 1H), 4.28–4.14(m, 1H), 3.61–3.50(m, 1H), 3.42(br, 1H), 2.88–2.75(m, 1H), 2.68(s, 3H), 2.48(br, 1H), 1.38(br, 3H)。

^{19}F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -108.87。

实施例 102

制备(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2,4-二酮 (105)



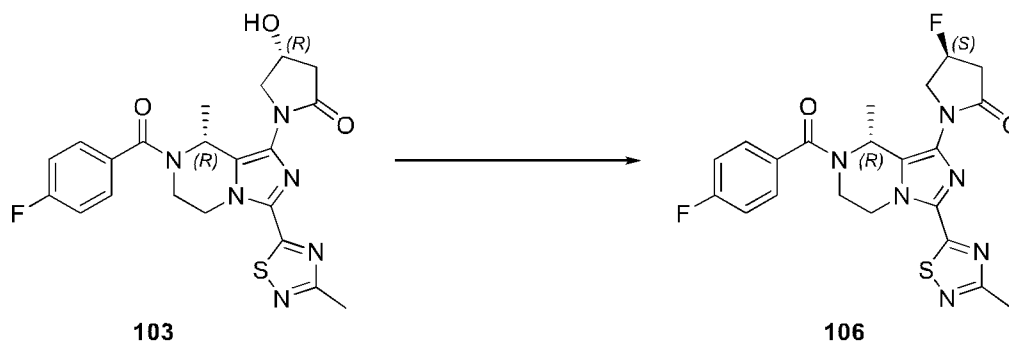
将(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-4-甲氧基-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮049(4.20 mg, 0.009 mmol)溶于乙腈(0.5 mL), 然后加入氯化氢溶液(1 mL, 1M), 在氮气保护下, 加热至65°C下反应6小时。LCMS监测反应完成后, 将反应混合物浓缩至干, 残余物通过Prep-HPLC纯化得到(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)吡咯烷-2,4-二酮105(1.32 mg, 白色固体), 产率: 31.1%。MS m/z(ESI): 454.5 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.53-7.50(m, 2H), 7.19-7.15(m, 2H), 6.03(s, 1H), 5.14(d, *J*=13.4 Hz, 1H), 4.78(d, *J*=18.2 Hz, 1H), 4.29-4.12(m, 2H), 3.46(s, 1H), 3.22(s, 2H), 2.70(s, 3H), 1.39(s, 3H), 1.32(s, 1H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -108.66。

实施例 103

制备(S)-4-氟-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]吡咯烷-2-酮 (106)



将(R)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-4-羟基吡咯烷-2-酮103(10 mg, 0.022 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 于干冰/乙醇浴中降温至-78°C, 加入二乙胺基三氯化硫(7 mg, 0.04 mmol)。反应液于室温反应3小时。反应结束后, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠(15 mL), 用二氯甲烷(2×20 mL)萃取。合并有机相, 依次用饱和盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩。残留物用Prep-HPLC纯化得到(S)-4-氟-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]吡咯烷-2-酮106(2.24 mg, 白色固体), 收率: 21%。

MS m/z(ESI): 459.1 [M+1]⁺。

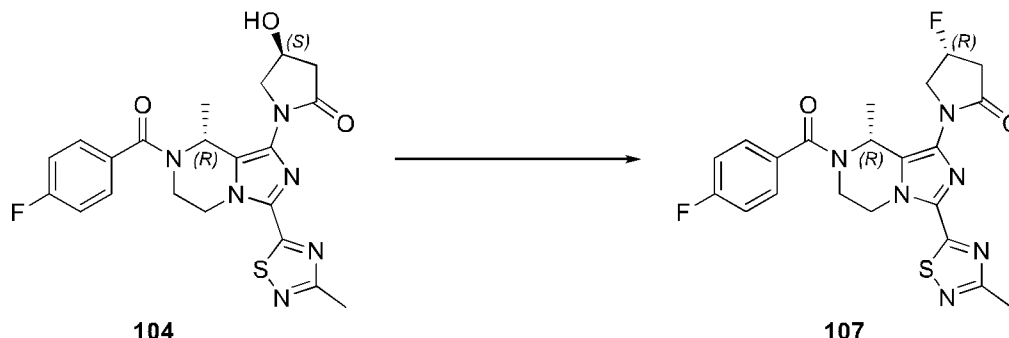
HPLC: 96.57%(214 nm), 95.23%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 7.61-7.53(m, 2H), 7.27-7.21(m, 2H), 6.30-6.08(m, 1H), 5.50-5.35(m, 1H), 5.13-5.06(m, 1H), 4.63-4.36(m, 2H), 4.34-4.25(m, 1H), 3.90-3.64(m, 2H), 2.80-2.68(m, 1H), 2.66(s, 3H), 2.52-2.47(m, 1H), 1.50-1.35(m, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CD₃OD)δ -111.72, -176.01。

实施例 104

制备(R)-4-氟-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]吡咯烷-2-酮 (107)



将(S)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-羟基吡咯烷-2-酮104(9 mg, 0.02 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 于干冰/乙醇浴中降温至-78°C, 加入二乙胺基三氟化硫(7 mg, 0.04 mmol)。反应液于室温反应3小时。反应结束后, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠(15 mL), 用二氯甲烷(2×20 mL)萃取。合并有机相, 依次用饱和盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩。残留物用Prep-HPLC纯化得到(R)-4-氟-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]吡咯烷-2-酮107(2.82 mg, 白色固体), 收率: 30%。

MS m/z(ESI): 459.1 [M+1]⁺。

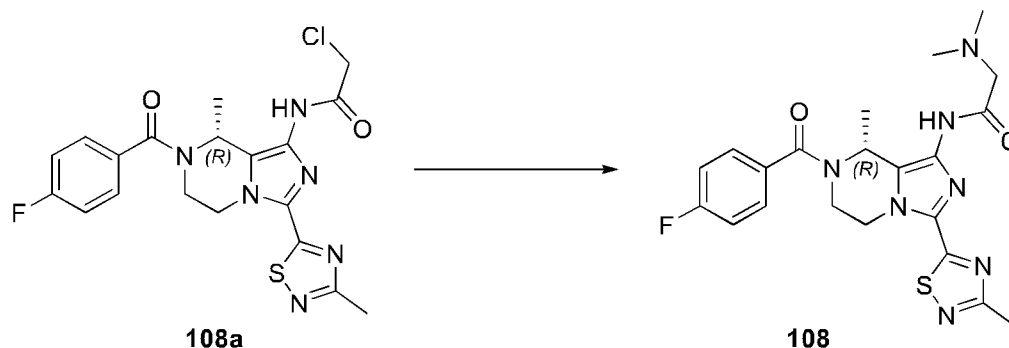
HPLC: 97.24%(214 nm), 97.61%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 7.57(dd, J=8.8, 5.2 Hz, 2H), 7.24(t, J=8.8 Hz, 2H), 6.07(br, 1H), 5.53-5.30(m, 1H), 5.17-5.00(m, 1H), 4.40-4.24(m, 2H), 4.16-3.93(m, 2H), 3.65(br, 1H), 3.10-2.91(m, 1H), 2.79-5.54(m, 4H), 1.39(br, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CD₃OD)δ -111.65, -175.01。

实施例 105

制备(R)-2-(二甲氨基)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺 (108)



将(R)-2-氯-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺108a(45 mg, 0.10 mmol)溶于甲醇(0.5 mL), 加入二甲胺四氢呋喃溶液(2M, 2 mL)。反应液加热至60°C反应2小时。反应结束后, 反应液降至室温并浓缩, 残留物用反相柱 [23% 乙腈/水(0.05% 甲酸)]分离纯化得到(R)-2-(二甲氨基)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺108(16 mg, 淡黄色固体), 收率: 35%。

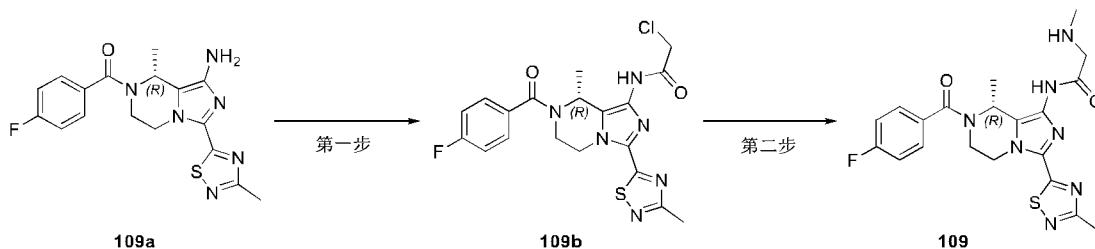
MS obsd.(ESI⁺): [(M+H)⁺]458.1。

HPLC: 98.52%(214 nm), 99.15%(254 nm)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.62-7.52(m, 2H), 7.25(t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.08(br, 1H), 5.13-5.00(m, 1H), 4.36-4.23(m, 1H), 4.01(br, 1H), 3.69(br, 1H), 3.59-3.37(m, 2H), 2.65(s, 3H), 2.56(br s, 6H), 1.44(br, 3H).
 $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CD_3OD) δ -111.63.

实施例 106

制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺 (109)



第一步、制备(R)-2-氯-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺

将(R)-(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酰胺109a(112 mg, 0.30 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL),依次加入三乙胺(76 mg, 0.75 mmol), 2-氯乙酰氯(51 mg, 0.45 mmol)。反应液于25°C反应20分钟。反应结束后,加入饱和氯化铵(35 mL)淬灭反应,二氯甲烷(2×40 mL)萃取。合并有机相,无水硫酸钠干燥并浓缩。残留物用硅胶柱(70% 乙酸乙酯/石油醚)分离纯化得到(R)-2-氯-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺109b(94 mg, 黄色油状物),收率: 66%。

MS m/z (ESI): 449.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

第二步、制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺

将(R)-2-氯-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺109b(45 mg, 0.10 mmol)溶于甲醇(0.5 mL),加入甲胺乙醇溶液(33%, 1.5 mL)。反应液加热至60°C反应3小时。反应结束后,反应液将至室温并浓缩。残留物用反相柱 [23% 乙腈/水(0.05% 甲酸)]分离纯化得到(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺109(23.4 mg, 淡黄色固体),收率: 52%。

MS m/z (ESI): 444.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

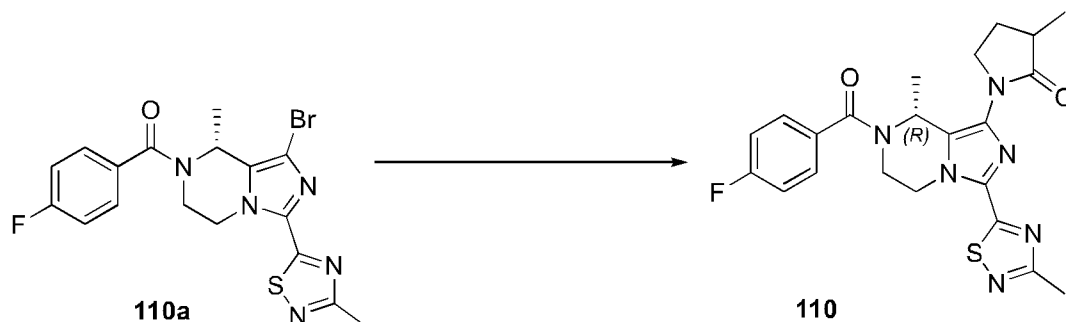
HPLC: 99.55%(214 nm), 98.98%(254 nm)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52(s, 1H), 7.63-7.52(m, 2H), 7.25(t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.09(br, 1H), 5.12-5.01(m, 1H), 4.35-4.24(m, 1H), 4.20-3.92(m, 1H), 3.91-.354(m, 3H), 2.65(s, 6H), 1.45(br, 3H)。

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CD_3OD) δ -111.61。

实施例 107

制备1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-甲基吡咯烷-2-酮 (110)



将(R)-1-(4-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 110a(20 mg, 0.046 mmol)溶解在 1, 4-二氧六环(1 mL)中, 依次加入 3-甲基吡咯烷-2-酮(9 mg, 0.092 mmol), (1R,2R)-N,N'-二甲基 1,2-环己烷二胺(7 mg, 0.046 mmol), 碘化亚铜(9 mg, 0.046 mmol), 氟化铯(7 mg, 0.046 mmol)和碳酸铯(45 mg, 0.14 mmol)。加料完毕后, 反应液在氮气保护下, 120°C 反应 16 小时, 将反应液过滤后将滤液浓缩, 得到的残留物用反相柱(55%乙腈/水)纯化后得到 1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮 (110) (6.23 mg, 白色固体), 收率: 30%。

MS m/z(ESI): 455.1 [M+1]⁺。

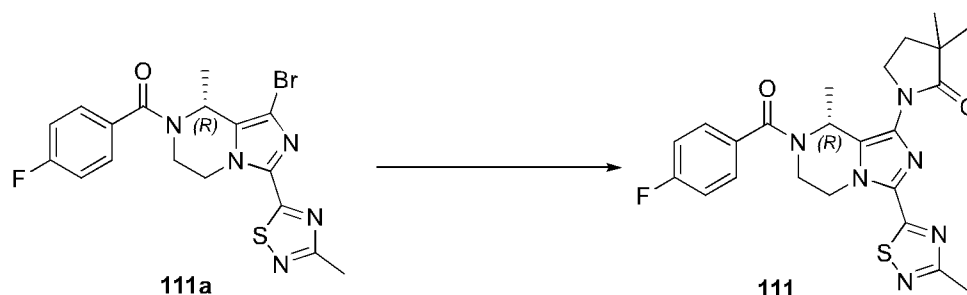
¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.52-7.50(m, 2H), 7.16(t, J=8.6 Hz, 2H), 5.11-5.08(m, 1H), 4.24-4.18(m, 1H), 4.10-4.04(m, 1H), 3.59-3.55(m, 1H), 3.50-3.38(m, 1H), 2.68(s, 3H), 2.45-2.34(m, 1H), 1.91-1.74(m, 1H), 1.57(br s, 4H), 1.34-1.25(m, 5H)。

HPLC: 99.61%(214 nm), 99.28%(254 nm)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -109.28。

实施例 108

制备(R)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮 (111)



将(R)-1-(4-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 111a(30 mg, 0.07 mmol)溶于二氧六环(3 mL), 依次加入3,3-二甲基吡咯烷-2-酮(16 mg, 0.14 mmol), 碳酸铯(67 mg, 0.21 mmol), 反式-N, N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(2 mg, 0.014 mmol), 碘化亚铜(1 mg, 0.007 mmol)。氮气保护下, 将反应液加热至80°C反应16小时。反应结束后, 反应液降至室温并浓缩。残留物用硅胶柱(70%乙酸乙酯/石油醚)分离, 然后再用反相柱(45% ACN/H₂O)进一步纯化得到(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮 111(2.2 mg, 白色固体), 收率: 6.5%。

MS m/z(ESI): 469.3 [M+1]⁺。

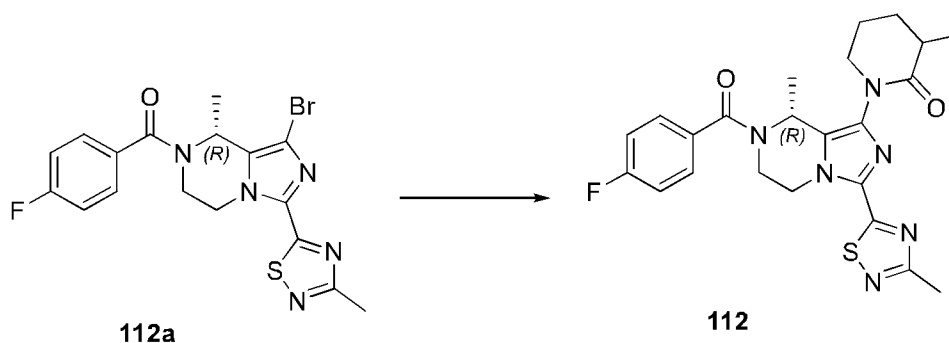
HPLC: 100%(214 nm), 98.8%(254 nm)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63–7.51(m, 2H), 7.25–7.20(m, 2H), 6.21–6.03(m, 1H), 5.07(d, $J=14.5$ Hz, 1H), 4.35–4.27(m, 1H), 4.04–4.00(m, 2H), 3.62–3.60(m, 2H), 2.66(s, 3H), 2.20–2.02(m, 2H), 1.49–1.33(m, 3H), 1.33–1.02(m, 6H).

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -111.44.

实施例 109

制备 1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-甲基哌啶-2-酮 (112)



将(R)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮 112a(30 mg, 0.07 mmol)和 3-甲基哌啶-2-酮(23 mg, 0.21 mmol)溶于甲苯(2 mL)中, 加入磷酸钾(44 mg, 0.21 mmol), 碘化亚铜(7 mg, 0.03 mmol)及 N,N' -二甲基乙二胺(1 mg, 0.01 mmol)。在氮气保护下, 该反应在 100°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 旋干溶剂, 加水(10 mL), 乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 收集有机相, 旋干溶剂得到粗产品。粗产品通过 Prep-HPLC(乙腈/水(0.1% 甲酸))分离纯化得到 1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-甲基哌啶-2-酮 112(2.83 mg, 白色固体), 产率: 8%。

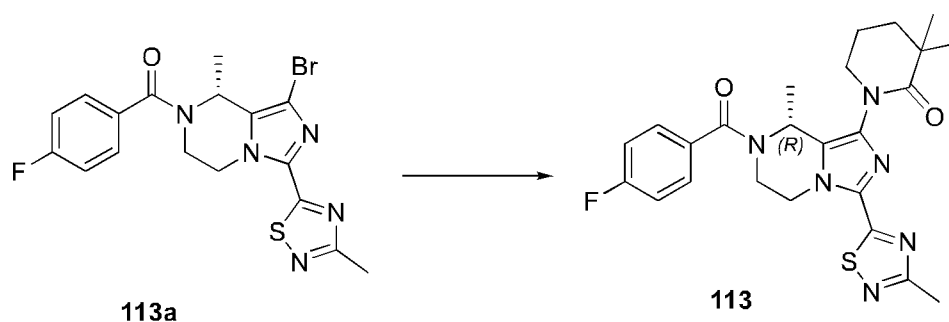
MS m/z (ESI)469.3 $[\text{M}+1]^+$.

$^1\text{H NMR}$ δ ppm(400 MHz, CDCl_3): δ 7.48(d, $J=3.1$ Hz, 2H), 7.16(t, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.07(d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.21(d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.99(s, 1H), 3.48(s, 2H), 2.68(d, $J=2.0$ Hz, 3H), 2.60(s, 4H), 2.06(d, $J=4.3$ Hz, 1H), 1.97(s, 2H), 1.38(s, 3H), 1.28(d, $J=6.7$ Hz, 3H).

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -75.93, -109.06.

实施例 110

制备(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3,3-二甲基哌啶-2-酮 (113)



将(R)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮 113a(30 mg, 0.07 mmol)和 3-甲基哌啶-2-酮(17.5 mg, 0.14 mmol)溶于甲苯(1.5 mL)中, 加入磷酸钾(44 mg, 0.21 mmol), 碘化亚铜(2 mg, 0.01 mmol)及 N,N' -二甲基乙二胺(1.21 mg, 0.013 mmol)。在氮气保护下, 该

反应在 100°C 搅拌 16 小时。反应结束后，旋干溶剂。加水(10 mL)，乙酸乙酯(3×10 mL)萃取，收集有机相，旋干溶剂得到粗产品。粗产品通过 Prep-HPLC(乙腈/水(0.1% 甲酸))分离纯化得到(R)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基]-3,3-二甲基哌啶-2-酮 113(3.54 mg, 白色固体)，产率：10.6%。

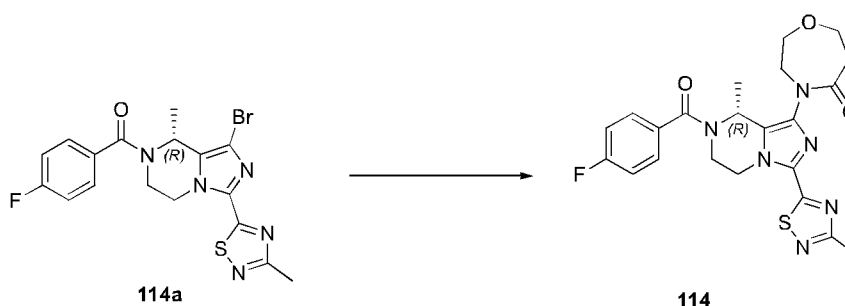
MS m/z(ESI)483.2 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.49(s, 1H), 7.15(t, J=8.4 Hz, 2H), 5.07(d, J=12.0 Hz, 1H), 4.22–4.17(t, J=12.0 Hz, 1H), 4.06–4.03(m, 1H), 3.45(s, 1H), 2.67(s, 3H), 1.97(s, 2H), 1.82–1.73(m, 2H), 1.59(s, 6H), 1.33(s, 2H), 1.25(s, 3H)

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -109.59。

实施例 111

制备(R)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-1,4-氮氧环庚烷-5-酮 (114)



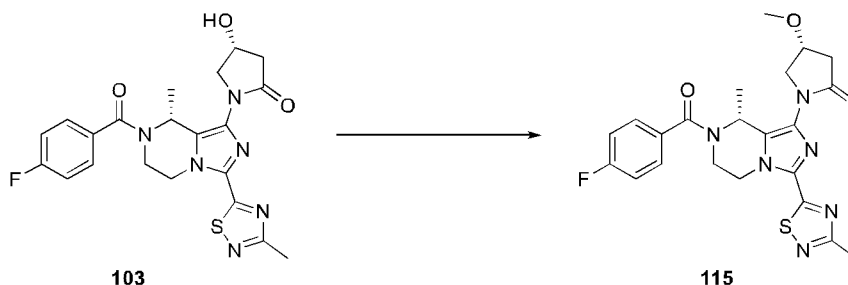
将(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 114a(20 mg, 0.046 mmol)溶于二氧六环(2.5 mL)，依次加入 1,4-氮氧环庚烷-5-酮(8 mg, 0.069 mmol)，碳酸铯(19 mg, 0.14 mmol)，反式-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(8 mg, 0.092 mmol)，碘化亚铜(2 mg, 0.009 mmol)。反应液加热至 120°C 反应 16 小时。反应结束后，反应液降至室温并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(70% 乙酸乙酯/石油醚)分离，然后用反相柱(44% 乙腈/水)纯化后得到(R)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-1,4-氮氧环庚烷-5-酮 114(2.48 mg, 白色固体)，收率：11%。

MS m/z(ESI): 471.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, MeOD)δ 7.64–7.48(m, 2H), 7.25(t, J=8.7 Hz, 2H), 6.13–5.67(m, 1H), 5.05(d, J=14.4 Hz, 1H), 4.30(td, J=13.4, 4.3 Hz, 1H), 4.16–3.75(m, 7H), 3.66–3.58(m, 1H), 3.08–2.77(m, 2H), 2.65(s, 3H), 1.46(s, 3H)。

实施例 112

制备(R)-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-4-甲氧基吡咯烷-2-酮 (115)



将(R)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-羟基吡咯烷-2-酮103(9 mg, 0.02 mmol)溶于乙腈(5 mL), 加入氧化银(47 mg, 0.20 mmol)及碘甲烷(14 mg, 0.10 mmol)。反应液避光加热至60°C反应24小时。反应结束后, 降至室温并将固体过滤除去, 滤液浓缩。残留物用Prep-HPLC [51% 乙腈-水(0.05% 氨)]分离纯化得到(R)-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-4-甲氧基吡咯烷-2-酮115(3.18 mg, 白色固体), 收率: 34%。

MS m/z(ESI): 471.1 [M+1]⁺。

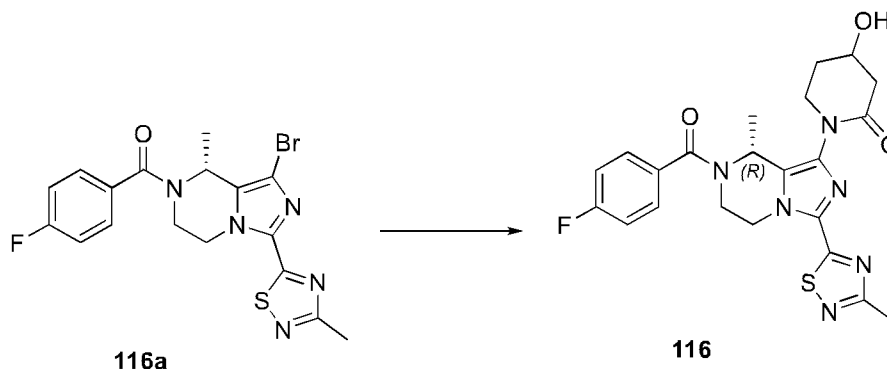
HPLC: 100%(214 nm), 100%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 7.63-7.50(m, 2H), 7.24(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.07(br, 1H), 5.12-5.03(m, 1H), 4.35-4.26(m, 1H), 4.24-4.17(m, 1H), 4.15-4.09(m, 1H), 3.90(br, 1H), 3.69-3.55(m, 1H), 3.40(s, 3H), 3.19(s, 1H), 2.94-2.81(m, 1H), 2.66(s, 3H), 2.55-2.44(m, 1H), 1.39(br, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CD₃OD)δ -111.66。

实施例 113

制备 1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-4-羟基哌啶-2-酮 (116)



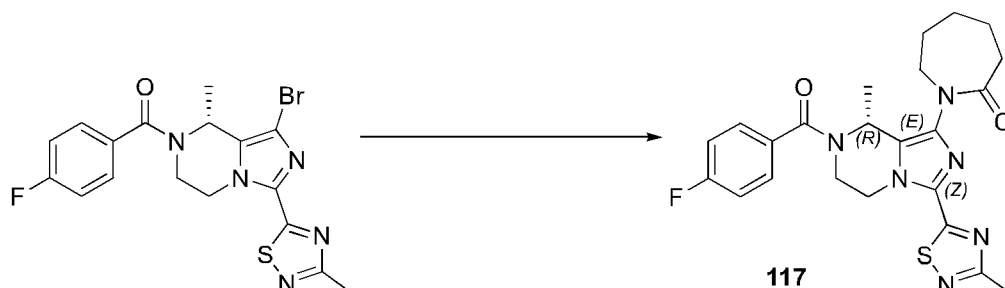
将(R)-1-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 116a(30 mg, 0.07 mmol)和 4-羟基哌啶-2-酮(24 mg, 0.21 mmol)溶于二氧六环(2 mL)中, 加入氟化铯(5 mg, 0.03 mmol), 碳酸铯(67 mg, 0.21 mmol), 碘化亚铜(1 mg, 0.03 mmol)及 N,N'-二甲基乙二胺(1 mg, 0.01 mmol)。在氮气保护下, 该反应在 100°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 旋干溶剂, 利用乙酸乙酯(3×10 mL)进行萃取, 收集有机相, 旋干溶剂得到粗产品。粗产品通过 Prep-HPLC(乙腈/水(0.1% FA))分离纯化得到 1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-4-羟基哌啶-2-酮 116(2.91mg, 白色固体), 产率: 8%。

MS m/z(ESI)471.2 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.69-7.53(m, 2H), 7.30(dd, *J*=23.2, 14.4 Hz, 2H), 5.69(s, 1H), 5.13(s, 1H), 4.87(d, *J*=12.4 Hz, 1H), 4.32(s, 1H), 4.14(s, 2H), 3.90-3.81(m, 1H), 3.55(s, 2H), 2.63(s, 3H), 2.03(s, 2H), 1.86(s, 2H), 1.31(s, 3H)。

实施例 114

制备(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)氮杂环庚烷-2-酮 (117)



将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮(30 mg, 0.069 mmol)溶于1,4-二氧六环(1 mL)中,依次加入己内酰胺(24 mg, 0.20 mmol),N,N'-二甲乙二胺(6 mg, 0.069 mmol),碘化亚铜(13 mg, 0.069 mmol),氟化铯(11 mg, 0.069 mmol)和碳酸铯(68 mg, 0.20 mmol)。加料完毕后,反应液在氮气保护下,120°C反应16小时。反应液过滤后将滤液浓缩,得到的残留物用反相柱(55%乙腈/水)纯化后得到(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)氮杂环庚烷-2-酮 117(2.87 mg, 白色固体),收率:9%。

MS m/z (ESI): 469.2 $[M+1]^+$ 。

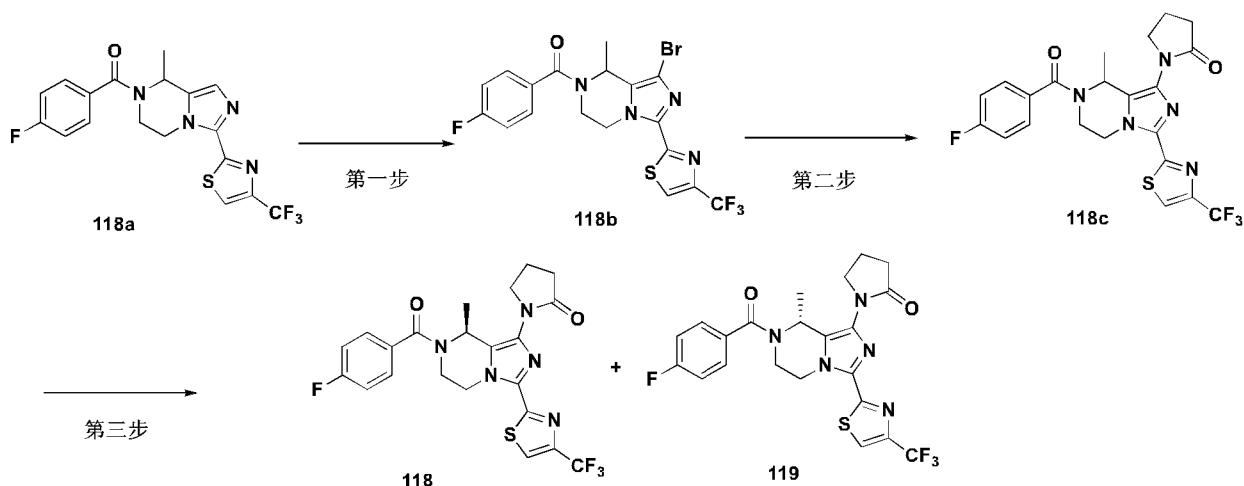
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49(s, 2H), 7.21-7.09(m, 2H), 5.08-5.04(m, 1H), 4.24-4.18(m, 1H), 3.93-3.87(m, 1H), 3.81-3.75(m, 1H), 3.46(br s, 1H), 2.67-2.51(m, 4H), 1.90-1.80(m, 5H), 1.66-1.54(m, 4H), 1.47-1.34(m, 3H)。

HPLC: 92.30%(214 nm), 92.09%(254 nm)。

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -109.27。

实施例 115

制备(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮(118)和(S)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮(119)



第一步、制备(1-溴-8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮

向(4-氟苯基)(8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮118a(240 mg, 0.58 mmol)存于二氯甲烷(15 mL)中的溶液中添加N-溴代琥珀酰亚胺(156 mg, 0.87 mmol)。将混合物在25°C下搅拌1小时。用二氯甲烷(15 mL)稀释溶液,用水、盐水洗涤,再用水硫酸钠干燥。过滤,滤液在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-40%乙酸乙酯在石油醚中)纯化残余物,得到(1-溴-8-甲基-3-(4-(三氟甲基)

噻唑-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮198b(240 mg, 80%)(2.1 mg, 白色固体), 收率: 79.7%。

MS m/z(ESI): 489.1 [M+1]⁺。

第二步、制备1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮

将(1-溴-8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮118b(40 mg, 0.08 mmol)溶于二氧六环(2.5 mL), 依次加入吡咯烷-2-酮(10 mg, 0.12 mmol), 碳酸铯(80 mg, 0.24 mmol), 反式-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(2 mg, 0.016 mmol), 碘化亚铜(2 mg, 0.008 mmol)。反应液加热至120°C反应16小时。反应结束后, 反应液降至室温并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(65%乙酸乙酯/石油醚)分离纯化后得到1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮118c(30 mg, 白色固体), 收率: 70.6%。

MS m/z(ESI): 494.2 [M+1]⁺。

第三步、制备(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮和(S)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)哌啶-2-酮

将1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮118c(30 mg, 0.09 mmol)经过SFC分离后得到(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)哌啶-2-酮118(10.3 mg, 白色固体), 收率: 12.7%; (S)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)哌啶-2-酮119(9.4 mg, 白色固体), 收率: 11.6%。

118的表征数据如下:

t_R=1.404min

MS m/z(ESI): 494.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, MeOD)δ 8.18(s, 1H), 7.56(dd, J=8.6, 5.3 Hz, 2H), 7.24(t, J=8.7 Hz, 2H), 6.21–5.90(m, 1H), 5.09–4.99(m, 1H), 4.16(d, J=9.7 Hz, 3H), 3.76–3.59(m, 2H), 2.65–2.47(m, 2H), 2.31–2.17(m, 2H), 1.28(s, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CD₃OD)δ -65.91, -111.71。

119的表征数据如下:

t_R=2.029 min

MS m/z(ESI): 494.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, MeOD)δ 8.18(s, 1H), 7.56(dd, J=8.6, 5.3 Hz, 2H), 7.24(t, J=8.7 Hz, 2H), 6.23–5.83(m, 1H), 5.03(d, J=12.4 Hz, 1H), 4.36–4.11(m, 3H), 3.68(s, 2H), 2.56(s, 2H), 2.11(t, J=42.4 Hz, 2H), 1.29(s, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CD₃OD)δ -65.47, -111.39。

SFC 拆分条件:

仪器: SFC 80

色谱柱: Daicel CHIRALCEL OJ-H, 250mm * 20 mm I.D., 5μm

流动相: CO₂/MeOH[0.2%NH₃(7M的甲醇溶液)]= 80/20

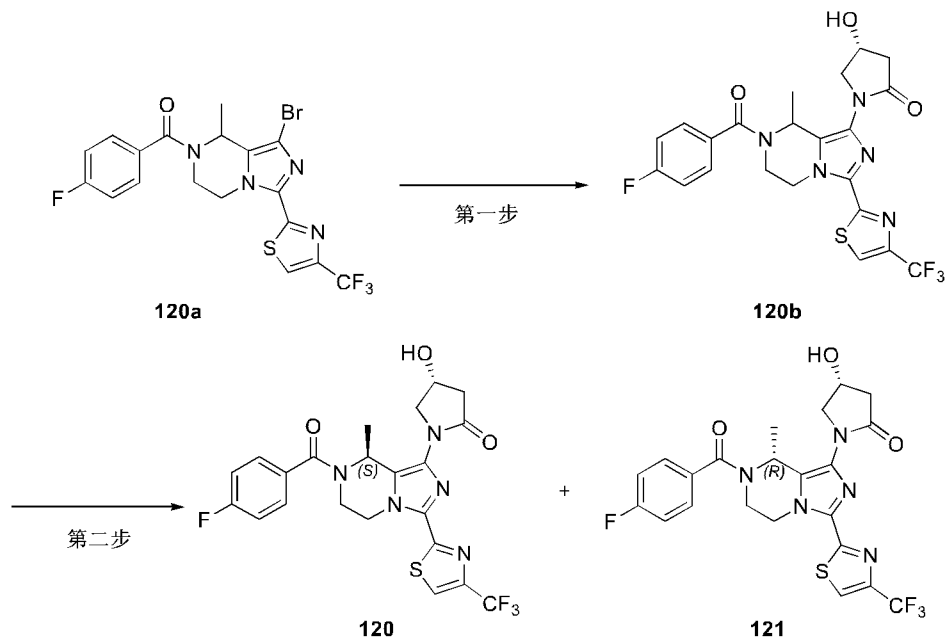
流速: 50 g/min

波长: UV 214 nm

温度: 35°C

实施例 116

制备(R)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-羟基吡咯烷-2-酮 (120) 和(R)-1-((S)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-羟基吡咯烷-2-酮 (121)



第一步、制备(4R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-羟基吡咯烷-2-酮

将(1-溴-8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮120a(40 mg, 0.08 mmol)溶于二氧六环(2.5 mL), 依次加入(4R)-4-羟基吡咯烷-2-酮(12 mg, 0.12 mmol), 碳酸铯(80 mg, 0.24mmol), 反式-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(2 mg, 0.016 mmol), 碘化亚铜(2 mg, 0.008 mmol)。反应液加热至80°C反应16小时。反应结束后, 反应液降至室温并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱(80%乙酸乙酯/石油醚)分离纯化后得到(4R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-羟基吡咯烷-2-酮120b(23 mg, 白色固体), 收率: 52.5%。

MS m/z(ESI): 510.1 [M+1]⁺。

第二步、制备(R)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-羟基吡咯烷-2-酮和(R)-1-((S)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-羟基吡咯烷-2-酮

将(4R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-羟基吡咯烷-2-酮120b(23 mg, 0.09 mmol)经过SFC分离后得到(R)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-羟基吡咯烷-2-酮 (120) (8 mg, 白色固体), 收率: 34.4%; (R)-1-((S)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-羟基吡咯烷-2-酮 (121) (6 mg, 白色固体), 收率: 25.7% 。

120的数据如下:

$t_R=0.948$ min

MS m/z(ESI): 510.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, MeOD)δ 8.18(s, 1H), 7.56(dd, J=8.6, 5.3 Hz, 2H), 7.24(t, J=8.7 Hz, 2H), 6.19–5.92(m, 1H), 5.09–4.98(m, 1H), 4.65–4.50(m, 1H), 4.40–4.27(m, 1H), 4.04–3.91(m, 2H), 3.75–3.55(m, 1H), 2.98–2.82(m, 1H), 2.49–2.35(m, 1H), 2.06–2.00(m, 1H), 1.29(s, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CD₃OD)δ -65.47, -111.39。

121的数据如下:

$t_R=1.439\text{min}$

MS $m/z(\text{ESI}): 510.1 [\text{M}+1]^+$.

$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, MeOD})\delta$ 8.17(d, $J=0.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.57(dd, $J=8.7, 5.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.24(t, $J=8.7 \text{ Hz}$, 2H), 6.25–5.93(m, 1H), 5.10–4.98(m, 1H), 4.62–4.53(m, 1H), 4.29–4.20(m, 2H), 3.62–3.41(m, 2H), 2.93–2.79(m, 1H), 2.47–2.33(m, 1H), 2.05–2.01(m, 1H), 1.40–1.29(m, 3H).

$^{19}\text{F NMR}(376 \text{ MHz, CD}_3\text{OD})\delta$ -65.47, -111.72.

SFC 拆分条件:

仪器: SFC 80

色谱柱: Daicel CHIRALPAK OJ-H, 250mm *20 mm I.D., 5 μm

流动相: $\text{CO}_2/\text{MeOH}[0.2\%\text{NH}_3(7\text{M的甲醇溶液})]= 80/20$

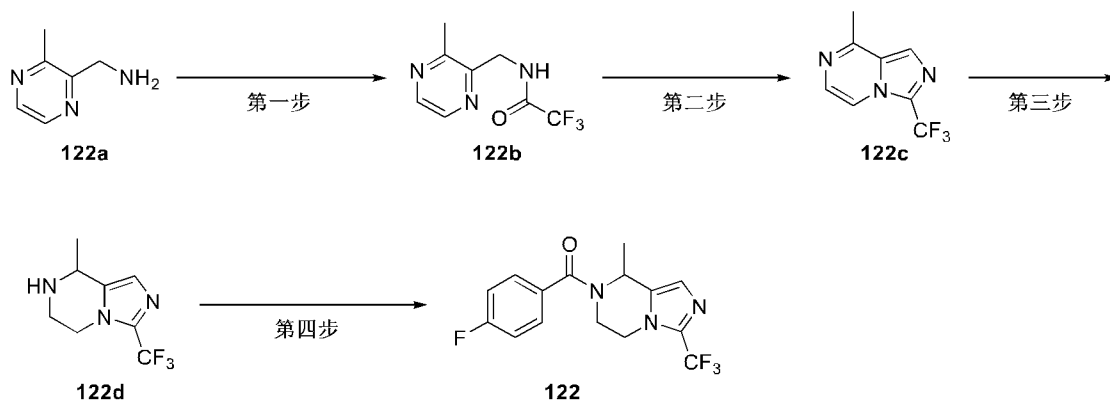
流速: 50 g/min

波长: UV 214 nm

温度: 35 $^\circ\text{C}$

实施例 117

制备(4-氟苯甲酰基)(8-甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (122)



第一步、制备 2,2,2-三氟-N-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)乙酰胺

将(3-甲基吡嗪-2-基)甲酰胺122a(1.00 g, 8.1 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL), 冰浴下降温至0 $^\circ\text{C}$, 依次加入三乙胺(0.82 g, 8.1 mmol), 三氟乙酸酐(2.04 g, 9.7 mmol)。反应液于室温反应1小时。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠(20 mL)淬灭反应, 二氯甲烷(2 \times 30 mL)萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥并浓缩。残留物用硅胶柱(50% 乙酸乙酯/石油醚)分离纯化得到2,2,2-三氟-N-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)乙酰胺122b(700 mg, 黄色油状物), 收率: 38%。

MS $m/z(\text{ESI}): 220.1 [\text{M}+1]^+$ 。

第二步、制备 4-甲基-1-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪

将2,2,2-三氟-N-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)乙酰胺122b(700 mg, 3.18 mmol)溶于乙腈(50 mL), 加入三氯氧磷(2.44 g, 15.90 mmol)。反应液加热至85 $^\circ\text{C}$ 反应60小时。反应结束后, 反应液降至室温并浓缩。残留物用乙酸乙酯(150 mL)溶解, 然后用饱和碳酸氢钠(80 mL)及盐水(80 mL)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥并浓缩。残留物用硅胶柱(45% 乙酸乙酯/石油醚)分离纯化得到 4-甲基-1-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪122c(394 mg, 淡棕色固体), 收率: 58%。

MS $m/z(\text{ESI}): 202.1 [\text{M}+1]^+$ 。

第三步、制备 8-甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪

将4-甲基-1-(三氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪122c(100 mg, 0.50 mmol)溶于乙酸乙酯(20 mL), 加入钨碳(10%, 150 mg)。反应液于氢气氛围中(1大气压, 气球)常温反应4小时。反应结束后, 过滤除去钨碳并将滤液浓缩, 得到8-甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪122d(103 mg, 淡黄色油状物), 收率: 95%。

MS m/z(ESI): 206.1 [M+1]⁺。

第四步、制备(4-氟苯甲酰基)(8-甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮

将4-甲基-1-(三氟甲基)-4H,5H,6H,7H咪唑并[1,5-a]吡嗪122d(103 mg, 0.50 mmol)溶于二氯甲烷(6 mL), 依次加入三乙胺(152 mg, 1.50 mmol), 4-氟苯甲酰氯(159 mg, 1.00 mmol)。反应液于室温反应20分钟。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠(20 mL)淬灭, 二氯甲烷(2×30 mL)萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥并浓缩。残留物用硅胶柱(50% 乙酸乙酯/石油醚)分离, 然后再用反相柱 [35% 乙腈/水(0.05% 碳酸氢铵)]纯化, 得到(4-氟苯甲酰基)(8-甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮122(139 mg, 白色固体), 收率: 83%。

MS m/z(ESI): 328.1 [M+1]⁺。

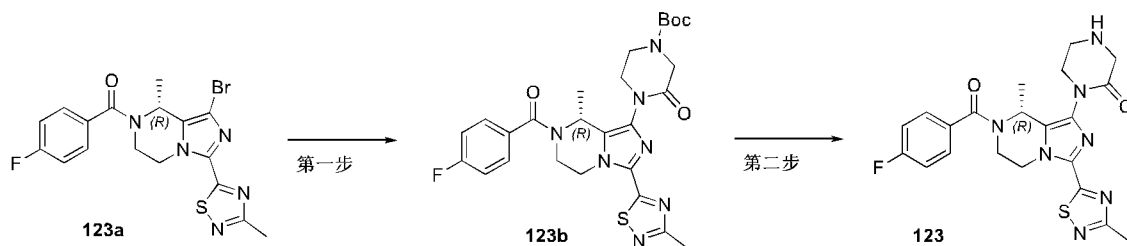
HPLC: 100%(214 nm), 97.75%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.41(m, 2H), 7.21-7.11(m, 2H), 6.91(s, 1H), 5.59(br, 1H), 4.42(br, 1H), 4.31-4.21(m, 1H), 4.07(td, *J*=12.4, 4.0 Hz, 1H), 3.61-3.44(m, 1H), 1.58(d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -62.17, -108.66。

实施例 118

制备(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)哌嗪-2-酮 (123)



第一步、制备(R)-4-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯

将(R)-1-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮123a(30 mg, 0.07 mmol)和(3-氧代哌嗪-1-基)甲酸叔丁基酯(41 mg, 0.21 mmol)溶于甲苯(2 mL)中, 加入磷酸钾(44 mg, 0.21 mmol), 碘化亚铜(1 mg, 0.03 mmol)及N,N'-二甲基乙二胺(1 mg, 0.01 mmol)。在氮气保护下, 该反应在100°C搅拌16小时。反应结束后, 旋干溶剂, 利用乙酸乙酯(3×10 mL)进行萃取, 收集有机相, 旋干溶剂得到粗产品。粗产品通过 Prep-TLC(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1)分离纯化得到(R)-4-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯123b(20 mg, 白色固体), 产率: 50%。

MS m/z(ESI)556.3 [M+1]⁺。

第二步、制备(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)哌嗪-2-酮

将(R)-4-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯123b(20 mg, 0.04 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 加入三氟乙酸(2 mL)。该反应在室温下搅拌2小时。反应结束后, 旋干溶剂得到粗产品。粗产品通过 Prep-HPLC(乙腈/水(0.1%甲酸))分离纯化得到(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪

-1-基)哌嗪-2-酮 123(2.03 mg, 白色固体), 产率: 13%。

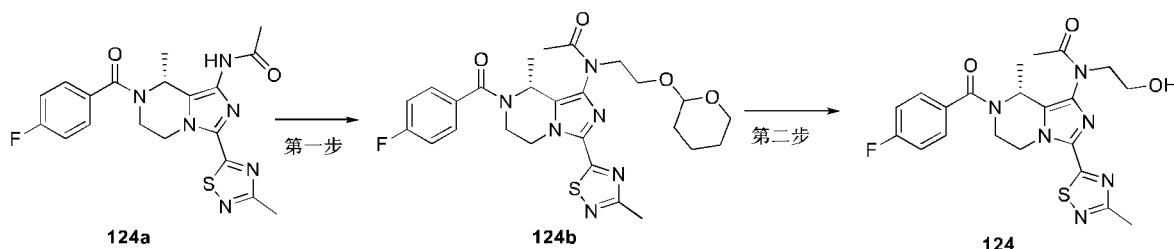
MS m/z (ESI)456.3 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.59(m, 2H), 7.32(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.75(s, 1H), 4.89(d, *J*=11.6 Hz, 2H), 4.33(s, 2H), 3.92-3.98(m, 1H), 3.80 - 3.90(m, 1H), 3.52 - 3.64(m, 2H), 3.09(s, 2H), 2.63(s, 3H), 1.98 - 2.02(m, 1H), 1.34(s, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73.42, -110.76。

实施例 119

制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(2-羟乙基)乙酰胺 (124)



第一步、制备 *N*-[(*R*)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-基)-*N*-[2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基]乙酰胺

将(*R*)-*N*-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-基)乙酰胺124a(20 mg, 0.05 mmol)溶于 N,N -二甲基甲酰胺溶液(1 mL), 然后在冰浴条件下加入氢化钠(4 mg, 0.10 mmol), 反应10分钟后加入用 N,N -二甲基甲酰胺(0.5 mL)稀释的2-(2-溴乙氧基)四氢吡喃(12 mg, 0.06 mmol), 室温下反应3小时。LCMS监测反应完成后, 加入氯化铵溶液(15 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(3 \times 5 mL)萃取, 将有机相浓缩至干, 粗产物通过快速色谱(石油醚/乙酸乙酯=98%)纯化得到*N*-[(*R*)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-基)-*N*-[2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基]乙酰胺 124b(12 mg, 白色固体), 产率: 41%。

MS m/z (ESI): 565.2(M+23)。

第二步、制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(2-羟乙基)乙酰胺

将*N*-[(*R*)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-基)-*N*-[2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基]乙酰胺24b(12 mg, 0.02 mmol)溶于甲醇(1.5 mL), 加入盐酸甲醇溶液(4M, 0.5 mL)。反应液于室温下反应1小时。加入饱和碳酸氢钠(15 mL)中和盐酸, 二氯甲烷(2 \times 30 mL)萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到粗品中间体。

将该粗品中间体溶于二氯甲烷(3 mL), 依次加入三乙胺(7 mg, 0.07 mmol), 4-二甲氨基吡啶(3 mg, 0.02 mmol), 乙酸酐(5 mg, 0.05 mmol)。于室温反应16小时。加饱和氯化铵(20 mL)淬灭, 乙酸乙酯(2 \times 30 mL)萃取。合并有机相, 饱和氯化铵(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到中间体。

将得到的中间体溶于甲醇(3 mL)并加入碳酸钾(76 mg, 0.5 mmol)。于室温反应1小时。反应结束后, 向反应液中加水(15 mL), 二氯甲烷(2 \times 30 mL)萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥并浓缩。残留物用Prep-HPLC分离纯化得到 LCMS监测反应完成后, 加入乙酸乙酯(30 mL)稀释反应, 用氯化铵溶液(30 \times 4 mL)萃取, 有机相浓缩得到的粗产物通过Prep-HPLC纯化得到(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-*a*]吡嗪-1-基)-N-(2-羟乙基)乙酰胺124(1.66 mg, 白色固体), 收率: 16%。

MS m/z (ESI): 459.1[M+1]⁺。

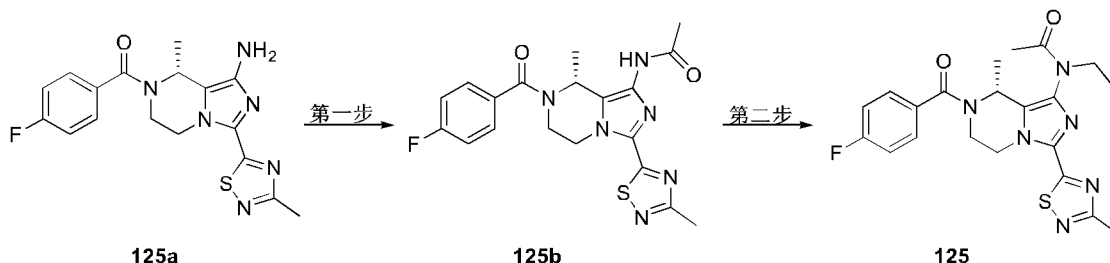
HPLC: 100%(UV 214), 97.09%(UV 254).

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 7.61-7.53(m, 2H), 7.25(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.97-5.83(m, 1H), 5.06-5.01(m, 1H), 4.38-4.29(m, 1H), 4.09-3.99(m, 1H), 3.84-3.61(m, 5H), 2.69-2.60(m, 3H), 1.92(s, 3H), 1.58(d, *J*=6.8 Hz, 3H).

¹⁹F NMR(376 MHz, CD₃OD)δ -76.94, -111.69.

实施例 120

制备(R)-N-乙基-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺 (125)



第一步、制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺

将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 125a(30.00 mg, 0.081 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 然后加三乙胺(16.31 mg, 0.161 mmol), 乙酰氯(12.65 mg, 0.161 mmol)。氮气保护下, 室温反应1小时。LCMS监测反应完成后, 将反应混合物浓缩至干, 加入水(10 mL)淬灭反应, 用二氯甲烷(3×5 mL)萃取, 无水硫酸钠干燥, 合并浓缩有机相后得到的粗产物通过快速柱色谱纯化(100% 乙酸乙酯/石油醚), 得到(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺 125b(6 mg, 黄色固体), 产率: 17%。

MS *m/z*(ESI): 415.1 [M+1]⁺。

第二步、制备(R)-N-乙基-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺的制备

将(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺 125b(6 mg, 0.015 mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺溶液(1 mL), 然后在冰浴条件下加入氢氧化钠(1.16 mg, 0.029 mmol), 反应10分钟后加入用N,N-二甲基甲酰胺(0.5 mL)稀释的碘乙烷(2.71 mg, 0.017 mmol), 室温下反应3小时。LCMS监测反应完成后, 加入氯化铵溶液(15 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取, 合并有机相浓缩至干, 粗产物通过Prep-HPLC纯化得到(R)-N-乙基-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺 125(1.98 mg, 白色固体), 产率: 10%。

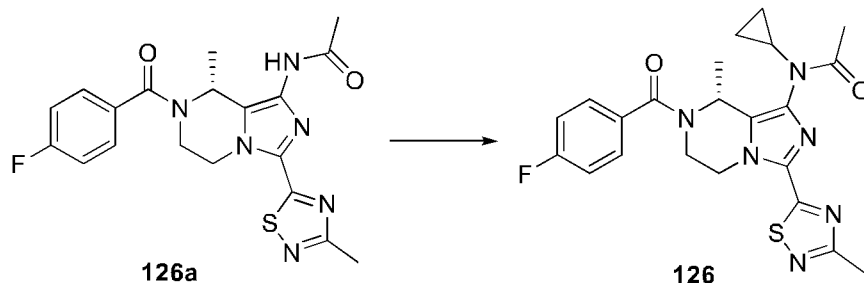
MS *m/z*(ESI): 443.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.48-7.45(m, 2H), 7.19-7.15 m, 2H), 5.06(dd, *J*=13.6, 3.3 Hz, 1H), 4.24(s, 1H), 3.17-3.45(m, 3H), 2.69(s, 3H), 1.88(s, 2H), 1.56(s, 3H), 1.54(s, 3H), 1.17(s, 3H).

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -108.412.

实施例 121

制备(R)-N-环丙基-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺 (126)



将(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺126a(22.00 mg, 0.053 mmol), 醋酸铜(9.64 mg, 0.053 mmol)和碳酸铯(8.65 mg, 0.027 mmol)溶于甲苯溶液(3 mL), 然后加入吡啶(4.20 mg, 0.053 mmol), 环丙基硼酸频哪醇酯(17.85 mg, 0.106 mmol)。氧气条件下, 加热至120°C反应24小时。LCMS监测反应完成后, 将反应混合物浓缩至干, 残余物通过快速柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=1:10), 粗产物通过反相色谱进一步纯化(乙腈/水=42%), 得到(R)-N-环丙基-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺126(1.93 mg, 白色固体), 产率: 8%。

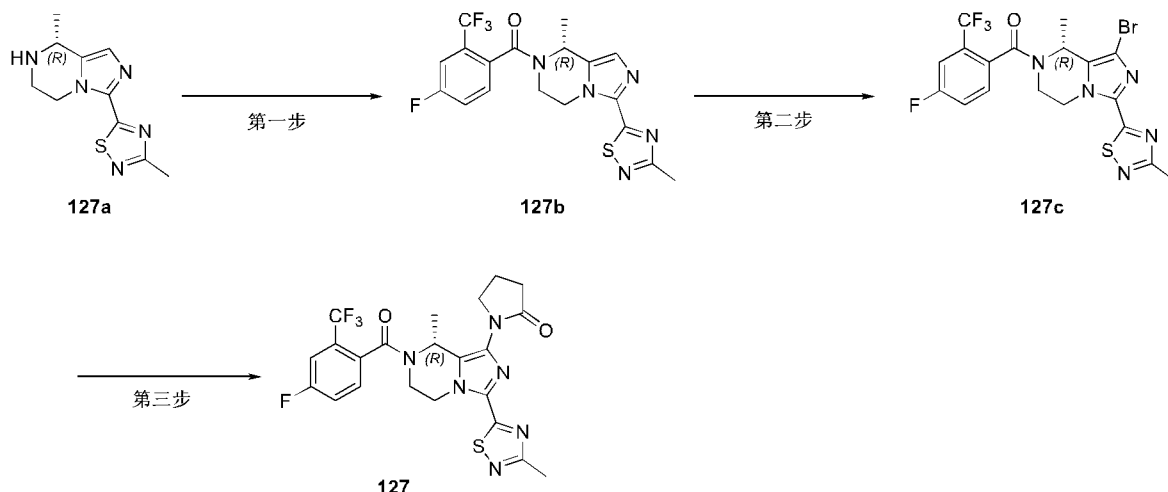
MS m/z(ESI): 455.2 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.46(m, 2H), 7.18-7.14(m, 2H), 5.04(d, *J*=13.4 Hz, 1H), 4.24(s, 1H), 3.53(s, 1H), 3.12(s, 1H), 2.68(s, 3H), 2.37(s, 1H), 1.91(s, 1H), 1.58(s, 6H), 0.96-0.47(m, 4H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -109.14。

实施例 122

制备(R)-1-(7-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮 (127)



第一步、制备(R)-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮

将(R)-3-甲基-5-(8-甲基-3-(3-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑)127a(50 mg, 0.20 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 依次加入三乙胺(61 mg, 0.60 mmol), 4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰氯(68 mg, 0.30 mmol)。反应液于室温反应20分钟。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠(20 mL)淬灭, 二氯甲烷(2×30 mL)萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥并浓缩。残留物用硅胶柱(55% 乙酸乙酯/石油醚)分离纯化得到(R)-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 127b(60 mg, 淡黄色固体), 收率: 67%。

MS m/z(ESI): 426.2 [M+1]⁺。

第二步、制备(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)甲酮

将(R)-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮127b(60 mg, 0.14 mmol)溶于二氯甲烷(6 mL), 加入NBS(50 mg, 0.28 mmol)以及脒基甲酸叔丁酯(6 mg, 0.04 mmol)。反应液于室温反应1小时。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠(30 mL)淬灭, 二氯甲烷(2×30 mL)萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥并浓缩。残留物用反相柱 [54% 乙腈/水(0.05% 碳酸氢铵)]分离纯化得到(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)甲酮127c(61 mg, 淡黄色固体), 收率: 69%。

MS m/z(ESI): 504.0 [M+1]⁺。

第三步、(R)-1-(7-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮的制备

将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)甲酮127c(35 mg, 0.07 mmol)溶于二氧六环(6 mL), 依次加入吡咯烷-2-酮(9 mg, 0.10 mmol), 碳酸铯(68 mg, 0.21 mmol), 反式-N, N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(1 mg, 0.01 mmol), 碘化亚铜(7 mg, 0.04 mmol)。氮气保护下, 将反应液加热至80°C反应16小时。反应结束后, 反应液降至室温并浓缩。残留物用硅胶柱(75% 乙酸乙酯/石油醚)分离, 然后再用Prep-HPLC进一步纯化得到(R)-1-(7-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮127(13.37 mg, 白色固体), 收率: 37%。

MS m/z(ESI): 509.1 [M+1]⁺。

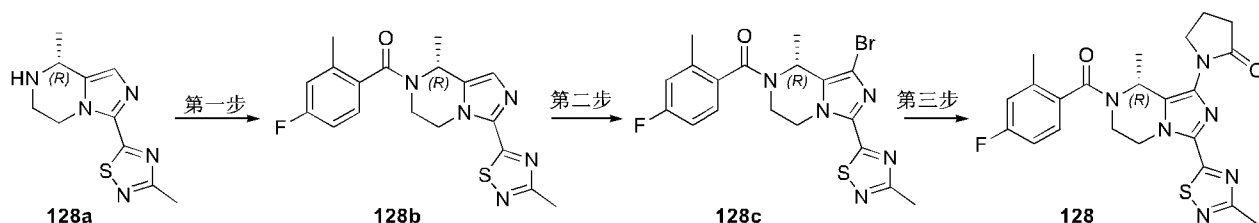
HPLC: 98.30%(214 nm), 99.20%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.73-7.58(m, 2H), 7.58-7.49(m, 1H), 6.27-6.11(m, 1H), 5.38-5.08(m, 1H), 5.03-4.96(m, 1H), 4.26-4.09(m, 2H), 3.78-3.68(m, 1H), 3.68-3.59(m, 1H), 2.68(br, 1H), 2.65-2.57(m, 3H), 2.48-2.37(m, 1H), 2.33-2.23(m, 1H), 2.22-2.08(m, 1H), 1.48-1.20(m, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CD₃OD) δ -61.46, -110.55。

实施例 123

制备(R)-1-(7-(4-氟-2-甲基苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮 (128)



第一步、(R)-(4-氟-2-甲基苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

将(R)-3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑 128a(47 mg, 0.2 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 依次加入三乙胺(61 mg, 0.6 mmol), 4-氟-2-甲基苯甲酰氯(38 mg, 0.22 mmol)。加料完毕后, 反应液在室温反应3小时。反应液用水洗, 饱和食盐水洗, 将有机相浓缩, 得到的残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化后得到(R)-(4-氟-2-甲基苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 128b(67 mg, 淡黄色油状物), 收率: 91%。

MS m/z(ESI): 372.2 [M+1]⁺。

第二步、制备(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟-2-甲基苯基)甲酮

将(R)-(4-氟-2-甲基苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 128b(64 mg, 0.17 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中,依次加入 NBS(77 mg, 0.43 mmol)和胍基甲酸叔丁酯(3 mg, 0.02 mmol)。加料完毕后,反应液在室温反应 1 小时。反应液用水洗,饱和食盐水洗,将有机相浓缩,得到的残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化后得到(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟-2-甲基苯基)甲酮 128c(62 mg, 淡黄色固体),收率: 80%。

MS m/z(ESI): 450.0 [M+1]⁺。

第三步、(R)-1-(7-(4-氟-2-甲基苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮的制备

将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟-2-甲基苯基)甲酮 128c(60 mg, 0.13 mmol)溶于二氧六环(2 mL)中,依次加入 2-吡咯烷酮(17 mg, 0.20 mmol), (1R,2R)-N,N'-二甲基-1,2-环己烷二胺(19 mg, 0.13 mmol), 碘化亚铜(26 mg, 0.13 mmol)和碳酸铯(130 mg, 0.40 mmol)。加料完毕后,反应液在氮气保护下, 120°C 反应 16 小时。反应液过滤后将滤液浓缩,得到的残留物用反相柱(55%乙腈/水)纯化后得到(R)-1-(7-(4-氟-2-甲基苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮 128(3.05 mg, 白色固体),收率: 5%。

MS m/z(ESI): 455.3 [M+1]⁺。

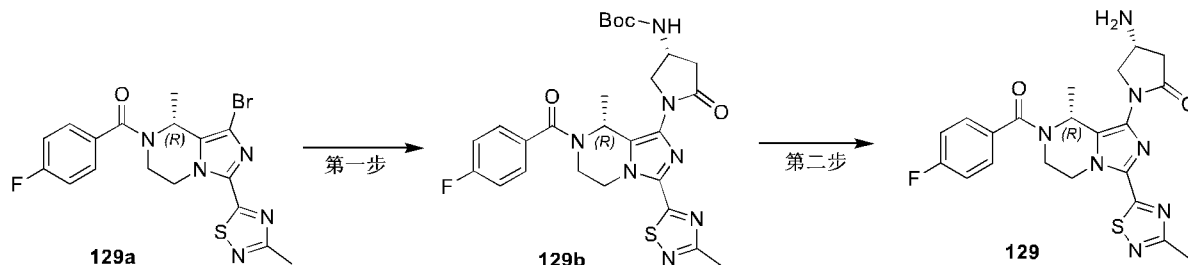
¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.14(m, 1H), 7.08-6.88(m, 2H), 6.26(d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.52(s, 1H), 5.27-4.94(m, 2H), 4.25-4.00(m, 2H), 3.72(s, 1H), 3.62-3.49(m, 1H), 3.39-3.24(m, 1H), 2.70-2.58(m, 3H), 2.47-2.41(m, 1H), 2.33-2.29(m, 3H), 2.13-2.04(m, 1H), 1.47(d, *J*=6.6 Hz, 1.5H), 1.18(d, *J*=6.6 Hz, 1.5H)。

HPLC: 100%(214 nm), 98.08%(254 nm)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -111.47

实施例 124

制备(R)-4-氨基-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-2-酮 (129)



第一步、制备{(R)-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-5-氧代吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯

将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 129a(100 mg, 0.23 mmol)和叔丁基[(3R)-5-氧代吡咯烷-3-基]氨基甲酸酯(138 mg, 0.69 mmol)溶于二氧六环(5 mL)中,加入氟化铯(1 mg, 0.0046 mmol), 碳酸铯(224 mg, 0.6876 mmol), 碘化亚铜(22 mg, 0.114 mmol)及 N,N'-二甲基-1, 2-环己二胺(1 mg, 0.0046 mmol)。在氮气保护下,该反应在 80°C 搅拌 40 小时。反应结束后,旋干溶剂,利用乙酸乙酯(3×10 mL)进行萃取,收集有机相,旋干溶剂得到粗产品。粗产品通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离纯化得到{(R)-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-5-氧代吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯 129b(30 mg, 白色固体),产率: 22%。

MS m/z(ESI)556.3 [M+1]⁺.

第二步、制备(R)-4-氨基-1-((R)-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-2-酮

将{(R)-1- [(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-5-氧代吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯 129b(15 mg, 0.03 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 加入盐酸二氧六环溶液(4M, 2 mL)。该反应在室温下搅拌 2 小时。反应结束后, 旋干溶剂得到粗产品。粗产品通过 Prep-HPLC(乙腈/水(0.1%甲酸))分离纯化得到(R)-4-氨基-1-((R)-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-2-酮 129(5.03 mg, 白色固体), 产率: 41%。

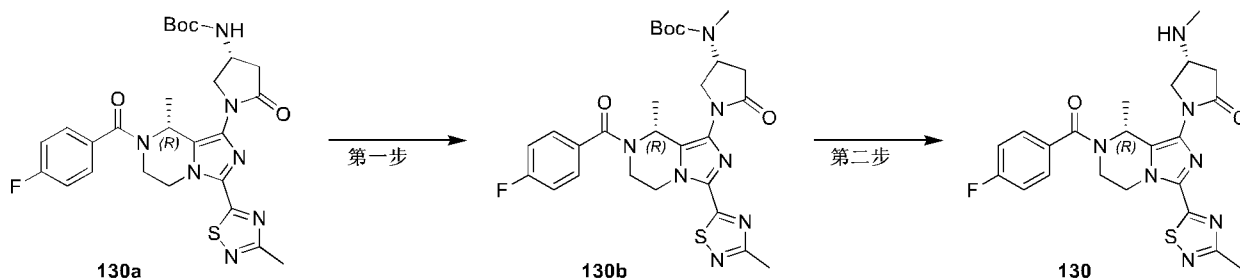
MS m/z(ESI)456.1 [M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.58(s, 2H), 7.31(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.00(s, 1H), 4.89(s, 2H), 4.42–4.21(m, 2H), 3.90–3.78(m, 1H), 3.73(s, 3H), 2.85–2.69(m, 2H), 2.63(s, 2H), 2.07–1.96(m, 1H), 1.26(d, *J*=16.4 Hz, 3H).

¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-*d*₆)δ -110.77.

实施例 125

制备(R)-1-((R)-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-(甲基氨基)吡咯烷-2-酮 (130)



第一步、制备{(R)-1- [(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-5-氧代吡咯烷-3-基}(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将{(R)-1- [(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-5-氧代吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯 130a(30 mg, 0.05 mmol)溶于 DMF(3 mL)中, 加入叔丁醇钾(9 mg, 0.08 mmol)和碘甲烷(12 mg, 0.08 mmol)。该反应在室温下搅拌 2 小时。反应结束后, 旋干溶剂得到粗产品{(R)-1- [(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-5-氧代吡咯烷-3-基}(甲基)氨基甲酸叔丁酯 130b(20 mg, 无色油状液体), 产率: 62%。该粗产品直接用于下一步的反应。

MS m/z(ESI)570.2 [M+1]⁺.

第二步、制备(R)-1-((R)-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-(甲基氨基)吡咯烷-2-酮

将{(R)-1- [(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-5-氧代吡咯烷-3-基}(甲基)氨基甲酸叔丁酯 130b(10 mg, 0.02 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)中, 加入三氟乙酸(3 mL)。该反应在室温下搅拌 1 小时。反应结束后, 旋干溶剂得到粗产品。粗产品通过 Prep-HPLC(乙腈(0.1% FA)水)制备得到(R)-1-((R)-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-(甲基氨基)吡咯烷-2-酮 130(3.13 mg, 白色固体), 产率: 36%。

MS m/z(ESI)471.2 [M+1]⁺.

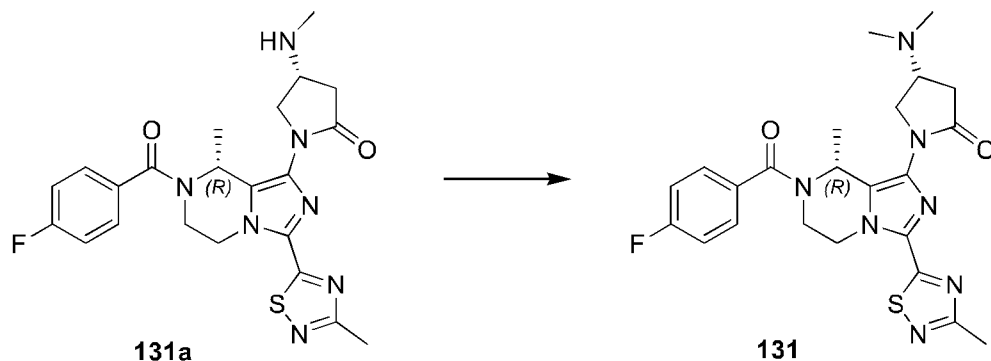
¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.46–7.50(m, 2H), 7.11–7.1(m, 2H), 4.98(s, 1H), 4.44–4.34(m, 1H),

4.26–4.17(m, 1H), 4.12(s, 1H), 4.04–3.96(m, 1H), 3.55(s, 4H), 2.95(s, 2H), 2.78(s, 2H), 2.68(s, 3H), 1.40(s, 3H), 1.25(s, 1H).

^{19}F NMR(376 MHz, CDCl_3) δ -75.65, -108.79.

实施例 126

制备(R)-4-(二甲氨基)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮 (131)



将(R)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-(甲基氨基)吡咯烷-2-酮 131a(10 mg, 0.02 mmol)溶于甲醇(2 mL)中,加入多聚甲醛(1 mg, 0.02 mmol),氰基硼氢化钠(1 mg, 0.01 mmol)和醋酸(4 mg, 0.06 mmol)。该反应在室温下搅拌一小时,反应结束后,反应液用饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)洗涤,二氯甲烷(10 mL \times 3)萃取,无水硫酸钠干燥。收集有机相,粗产品通过 Prep-HPLC(乙腈/水(0.1%FA))分离纯化得到(R)-4-(二甲氨基)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮 131(3.11 mg, 白色固体),产率:29%。

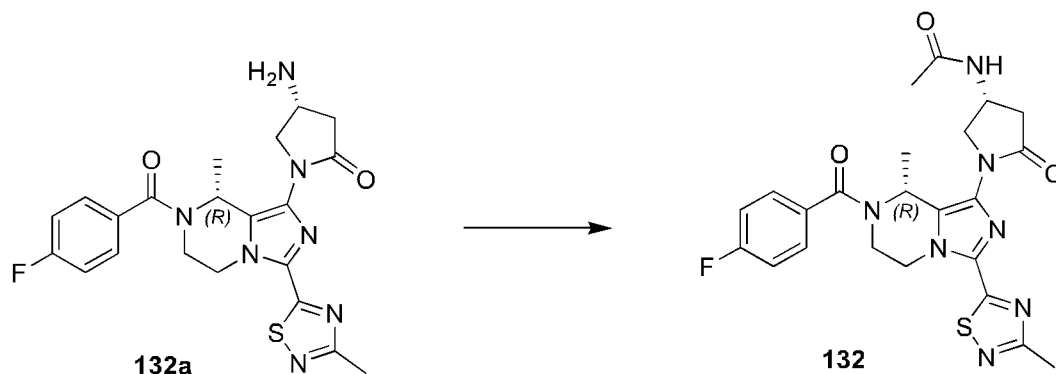
MS m/z (ESI)484.2 $[\text{M}+1]^+$.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.53–7.45(m, 2H), 7.16(t, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.35(s, 1H), 5.12(d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.73–4.65(m, 1H), 4.27–4.19(m, 1H), 4.13–3.99(m, 2H), 3.60–3.37(m, 2H), 3.06(s, 1H), 2.86(d, $J=9.2$ Hz, 6H), 2.69(s, 3H), 2.28–2.18(m, 1H), 1.34(s, 3H)

^{19}F NMR(376 MHz, CDCl_3) δ -75.78, -108.77.

实施例 127

制备 N-((R)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-5-氧代吡咯烷-3-基)乙酰胺 (132)



将(R)-4-氨基-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮 132a(15 mg, 0.03 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中,加入乙酸酐(5 mg, 0.05 mmol),三乙胺(7 mg, 0.07)和 DMAP(1 mg, 0.002 mmol)。该反应在室温下搅拌 4 小时。反应结束后,旋干溶剂。加水(10 mL),用乙酸乙酯(3 \times 10 mL)萃取,收集有机相,旋干溶剂得到粗产品。粗产品通过 Prep-TLC(乙腈

/水(0.1%甲酸))分离纯化得到 N-{(R)-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-5-氧代吡咯烷-3-基}乙酰胺 132(2.17 mg, 白色固体), 产率: 13%。

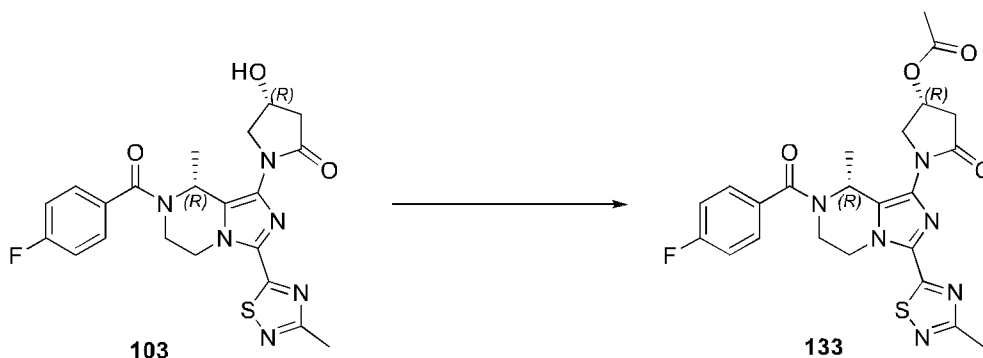
MS m/z(ESI)498.1 [M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.64–7.33(m, 2H), 7.16(t, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.08(s, 2H), 5.09(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 4.71(s, 1H), 4.22(t, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.99(d, *J*=4.0 Hz, 2H), 3.44(s, 1H), 2.89(s, 1H), 2.69(s, 3H), 2.42(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 2.03(s, 3H), 1.34(s, 3H).

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -108.82.

实施例 128

制备(R)-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-5-氧代吡咯烷-3-基乙酸酯 (133)



将(R)-1-((R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-羟基吡咯烷-2-酮)103(9 mg, 0.02 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 依次加入4-二甲氨基吡啶(1 mg, 0.01 mmol), 三乙胺(5 mg, 0.05 mmol)以及乙酸酐(3 mg, 0.03 mmol)。反应液于室温反应1小时。反应结束后, 加入饱和氯化铵(25 mL)淬灭, 二氯甲烷(2×30 mL)萃取。合并有机相并用饱和碳酸氢钠(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩。残留物用Prep-HPLC分离纯化得到(R)-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-5-氧代吡咯烷-3-基乙酸酯133(3.87 mg, 白色固体), 收率: 37%。

MS m/z(ESI): 499.2 [M+1]⁺。

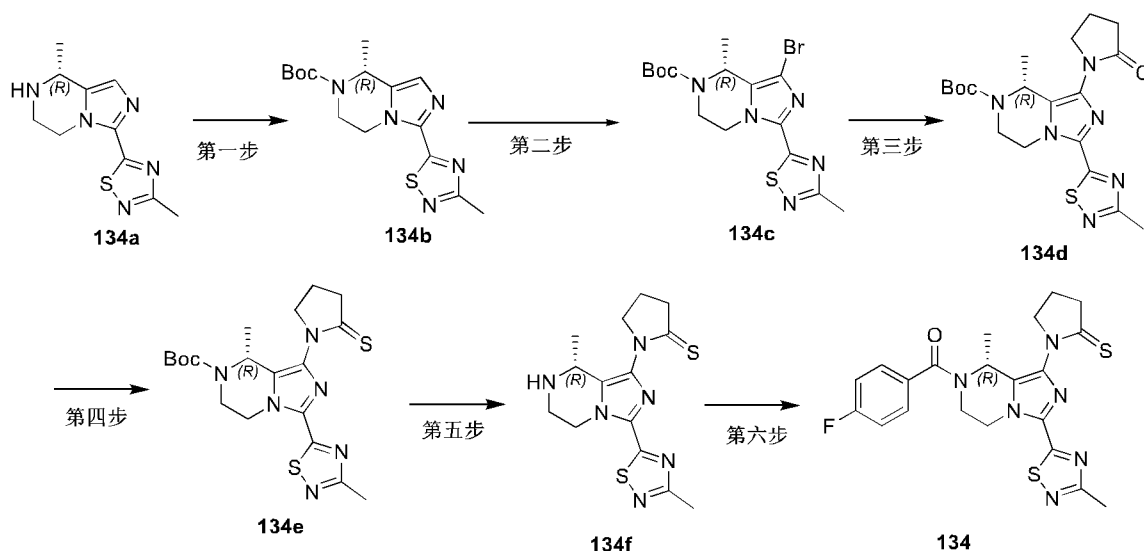
HPLC: 96.45%(214 nm), 95.96%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.60-7.53(m, 2H), 7.24(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.21-5.96(m, 1H), 5.42(br, 1H), 5.12-5.03(m, 1H), 4.35-4.26(m, 1H), 4.18-3.88(m, 3H), 3.63(br, 1H), 3.06(br, 1H), 2.66(s, 3H), 2.58(br, 1H), 2.12(s, 3H), 1.40(br, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CD₃OD) δ -111.62.

实施例 129

制备(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(2-硫代吡咯烷-1-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (134)



第一步、制备(R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯
向(R)-3-甲基-5-[8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]-1,2,4-噻二唑 134a(40 mg, 0.17 mmol)和三乙胺(51.61 mg, 0.51 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中添加Boc₂O(56 mg, 0.26 mmol), 反应液在25°C搅拌2小时。LCMS检测到了产物。将反应液在真空中干燥浓缩, 然后用硅胶柱层析法纯化粗品, 得到(R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯 134b(60 mg, 白色固体), 收率: 95%。

MS m/z(ESI): 336.1 [M+1]⁺。

第二步、制备(R)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯

向(R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯134b(60 mg, 0.18 mmol)的二氯甲烷溶液中添加N-溴代琥珀酰亚胺(48 mg, 0.27 mmol)。将混合物在25°C搅拌4h。用二氯甲烷(15 mL)稀释反应液, 再用水、盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥。过滤, 滤液在真空中浓缩。通过硅胶色谱(0-55%乙酸乙酯/石油醚中)纯化残余物, 得到(R)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯134c(60 mg, 白色固体), 收率: 73%。

MS m/z(ESI): 414.0 [M+1]⁺。

第三步、制备(R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(2-氧代吡咯烷-1-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯

将(R)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯 134c(30 mg, 0.07 mmol)溶于二氧六环(3 mL), 依次加入吡咯烷-2-酮(16 mg, 0.14 mmol), 碳酸铯(67 mg, 0.21 mmol), 反式-N, N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(2 mg, 0.014 mmol), 碘化亚铜(1 mg, 0.007 mmol)。氮气保护下, 将反应液加热至 80°C反应 16 小时。反应结束后, 反应液降至室温并浓缩。残留物用硅胶柱层析法(70% 乙酸乙酯/石油醚)分离, 得到(R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(2-氧代吡咯烷-1-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯 134d(45 mg, 白色固体), 收率: 80%。

MS m/z(ESI): 419.2 [M+1]⁺。

第四步、制备(R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(2-硫代吡咯烷-1-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯

向(R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(2-氧代吡咯烷-1-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯 134d(35 mg, 0.083 mmol)和甲苯(3 mL)中添加 Lawesson 试剂(17 mg, 0.042 mmol)。所得混合物在氮气保护下加热至 110°C搅拌 15 小时。LCMS 检测到了产物。将反应混合物浓缩干燥, 并通过硅胶柱

层析洗脱(0-30%乙酸乙酯/石油醚)纯化粗品,得到(R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(2-硫代吡咯烷-1-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯 134c(40 mg, 白色固体), 收率: 93%。

MS m/z(ESI): 435.1 [M+1]⁺。

第五步、制备(R)-1-[8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1基]-吡咯烷-2-硫酮

将(R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(2-硫代吡咯烷-1-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯 134c (15 mg, 0.034 mmol)和三氟乙酸(12 mg, 0.103 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)溶剂中, 室温下搅拌 3 小时, 在 LCMS 上检测到产物。反应液干燥浓缩, 得到粗品(R)-1-[8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1基]-吡咯烷-2-硫酮 134f(10 mg, 白色固体), 直接用于下一步反应, 收率: 74%。

MS m/z(ESI): 335.2 [M+1]⁺。

第六步、制备(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(2-硫代吡咯烷-1-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮

在(R)-1-[8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1基]-吡咯烷-2-硫酮 134f(35 mg, 0.10 mmol)和三甲胺(27 mg, 0.26 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入 4-氟苯甲酰氯 (30mg, 0.20 mmol)。反应在 25°C 搅拌 1h。LCMS 检测到了产物。反应混合物直接浓缩至干燥。粗品经反相高效液相色谱纯化得到(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(2-硫代吡咯烷-1-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 134(10 mg, 白色固体), 收率: 19%。

MS m/z(ESI): 457.2 [M+1]⁺。

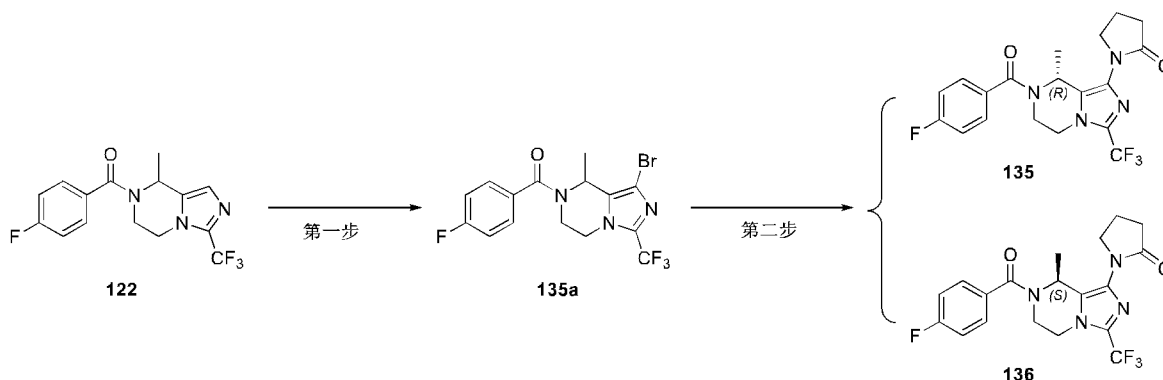
HPLC: 100%(214 nm), 100%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.57–7.53(m, 2H), 7.24–7.19(m, 2H), 6.07–5.77(m, 1H), 5.15–5.06(m, 1H), 4.43–4.27(m, 2H), 3.95–3.85(m, 1H), 3.78–3.40(m, 2H), 3.12–2.98(m, 2H), 2.67(s, 3H), 2.33–2.13(m, 2H), 1.35(d, J=14.6 Hz, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CD₃OD) δ -111.75。

实施例 130

制备(R)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1基]吡咯烷-2-酮 (135) 和(S)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1基]吡咯烷-2-酮 (136)



第一步、制备(1-溴-8-甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯甲酰基)甲酮

将(4-氟苯甲酰基)(8-甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮122(100 mg, 0.31 mmol)溶于乙醇(5 mL), 加入NBS(163 mg, 0.92 mmol)。反应液于25°C反应1小时。反应结束后, 向反应液中加入饱和盐水(50 mL), 乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥并浓缩。残留物用硅胶

柱(35% 乙酸乙酯/石油醚)纯化得到(1-溴-8-甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8*H*)-基)(4-氟苯甲酰基)甲酮135a(103 mg, 白色固体), 收率: 81%。

MS *m/z*(ESI): 406.0 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.40(m, 2H), 7.22-7.12(m, 2H), 6.08-5.60(m, 1H), 5.20-4.75(m, 1H), 4.30-4.21(m, 1H), 4.10-3.99(m, 1H), 3.54(br, 1H), 1.61(d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

第二步、制备(R)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]吡咯烷-2-酮和(S)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]吡咯烷-2-酮

将(1-溴-8-甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8*H*)-基)(4-氟苯甲酰基)甲酮135a(81 mg, 0.20 mmol)溶于二氧六环(8 mL), 依次加入吡咯烷-2-酮(34 mg, 0.40 mmol), 碳酸铯(196 mg, 0.60 mmol), 反式-N, N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(4 mg, 0.04 mmol), 碘化亚铜(19 mg, 0.10 mmol)。氮气保护下, 反应液加热至85°C反应60小时。反应结束后, 反应液降温至室温并浓缩。残留物用硅胶柱(75% 乙酸乙酯/石油醚)纯化得到消旋体混合物, 再用SFC拆分得到(R)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]吡咯烷-2-酮135(18.15 mg, 白色固体), 收率: 22%; 以及(S)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]吡咯烷-2-酮136(21.06 mg, 白色固体), 收率: 26%。

135数据如下:

t_R=1.858 min

MS *m/z*(ESI): 411.1 [M+1]⁺。

HPLC: 100%(214 nm), 100%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.65-7.49(m, 2H), 7.23(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.24-5.75(m, 1H), 4.40-4.28(m, 1H), 4.25-4.15(m, 1H), 4.13-4.05(m, 1H), 3.63(br, 2H), 2.52(br, 2H), 2.22(br, 2H), 2.10-1.90(m, 1H), 1.36(br, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CD₃OD) δ -63.48, -111.63。

136数据如下:

t_R=2.954 min

MS *m/z*(ESI): 411.1 [M+1]⁺。

HPLC: 100%(214 nm), 100%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.59-7.47(m, 2H), 7.23(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.21-5.66(m, 1H), 4.37-4.30(m, 1H), 4.24-4.16(m, 1H), 4.13-4.05(m, 1H), 3.63(br, 2H), 2.52(br, 2H), 2.22(br, 2H), 2.06-1.99(m, 1H), 1.36(br, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CD₃OD) δ -63.48, -111.64。

SFC拆分条件:

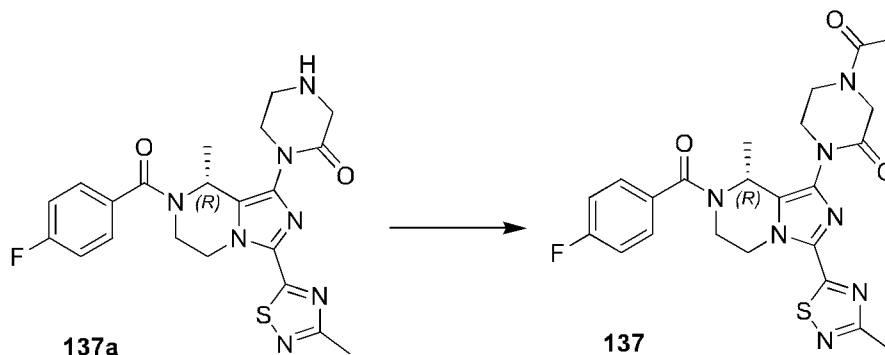
色谱柱: Daicel CHIRALPAK IC-H, 250mm×20 mm I.D., 5 μ m

流动相: CO₂/MeOH [0.2% NH₃(7M 的甲醇溶液)]=80/20

梯度: 80% CO₂

实施例 131

制备(R)-4-乙酰基-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]哌嗪-2-酮 (137)



将(R)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]哌嗪-2-酮 137a(10 mg, 0.02 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)中, 加入乙酸酐(5 mg, 0.04 mmol), 三乙胺(7 mg, 0.07 mmol)和 DMAP(0.01 mmol)。该反应在室温下搅拌 4 小时。反应结束后, 利用二氯甲烷(3×10 mL)进行萃取, 收集有机相, 旋干溶剂得到粗产品。粗产品通过 Prep-HPLC(乙腈/水(0.1%FA))分离纯化得到(R)-4-乙酰基-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]哌嗪-2-酮 (137) (1 mg, 白色固体), 产率: 9%。

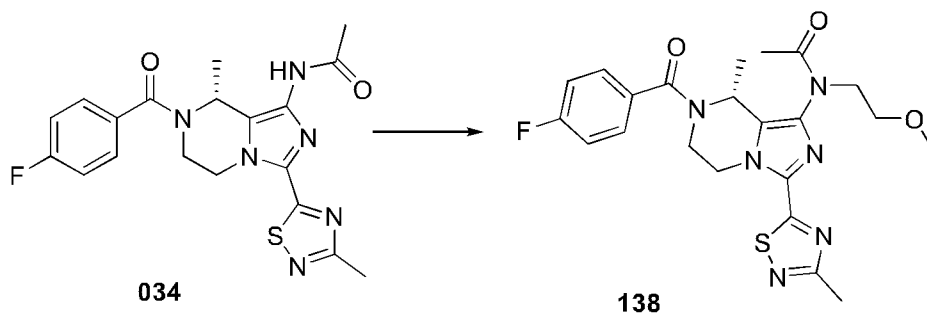
MS m/z(ESI)498.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.50(dd, J=13.2, 5.2 Hz, 2H), 7.17(s, 2H), 5.10(d, J=13.8 Hz, 1H), 4.49(d, J=18.8 Hz, 1H), 4.25(d, J=16.4 Hz, 1H), 4.16–4.05(m, 1H), 3.94(s, 1H), 3.84(s, 1H), 3.62(s, 1H), 3.55–3.40(m, 1H), 2.69(s, 1H), 2.17(s, 1H), 1.38(s, 2H), 1.25(s, 1H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -75.76, -108.89。

实施例 132

制备(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡啶-1-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺 (138)



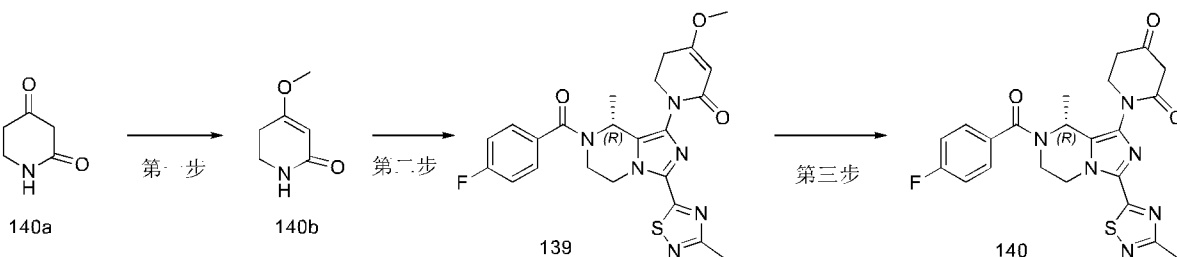
将(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡啶-1-基)乙酰胺 034(18 mg, 0.04 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺溶液(1 mL), 然后在冰浴条件下加入氢氧化钠(4 mg, 0.09 mmol), 反应 10 分钟后加入用 N,N-二甲基甲酰胺(0.5 mL)稀释的 2-溴乙基甲基醚(12 mg, 0.087 mmol), 室温下反应 3 小时。LCMS 监测反应完成后, 加入氯化铵溶液(15 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取, 旋干溶剂得到粗产品。粗产品通过 Prep-HPLC(乙腈/水(0.1%甲酸))纯化得到(R)-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡啶-1-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺 138(2.01 mg, 白色固体), 产率: 9%。

MS m/z(ESI): 473.1 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.49-7.45(m, 2H), 7.19-7.14(t, J=8.4 Hz, 2H), 5.06(d, J=13.6 Hz, 1H), 4.22-4.01(m, 3H), 3.67-3.28(m, 8H), 2.68(d, J=4.4 Hz, 3H), 1.90(s, 3H), 1.55(d, J=6.8 Hz, 3H)。

实施例 133

(R)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 (139) 和 (R)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]哌啶-2,4-二酮 (140)



第一步、制备 4-甲氧基-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮

将哌啶-2,4-二酮 140a (200 mg, 1.77 mmol) 溶于甲醇 (10 mL), 加入原甲酸三甲酯 (94 mg, 0.88 mmol) 和一水合对甲苯磺酸 (7 mg, 0.04 mmol)。该反应在 70°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液利用二氯甲烷 (3×10 mL) 进行萃取, 收集有机相, 旋干溶剂得到粗产品。粗产品通过柱层析 (二氯甲烷/甲醇) 分离纯化得到 4-甲氧基-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 140b (150 mg, 白色固体), 产率: 63%。

MS m/z (ESI) 255.1 (2M+1).

第二步、制备 (R)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮

将 (R)-1-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 (30 mg, 0.07 mmol) 和 4-甲氧基-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 140b (27 mg, 0.21 mmol) 溶于甲苯 (2 mL) 中, 加入磷酸钾 (44 mg, 0.21 mmol), 碘化亚铜 (7 mg, 0.03 mmol) 和 *N,N'*-二甲基乙二胺 (1 mg, 0.01 mmol)。氮气保护下, 该反应在 100°C 下搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液利用二氯甲烷 (3×10 mL) 进行萃取, 收集有机相, 旋干溶剂得到粗产品。粗产品通过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯) 分离纯化得到 (R)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 139 (20 mg, 白色固体), 产率: 57%。

MS m/z (ESI) 483.1 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56–7.44 (m, 2H), 7.16 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.82 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 5.09 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.31–4.00 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.64–2.54 (m, 2H), 1.37 (s, 3H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109.37.

第三步、制备 (R)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]哌啶-2,4-二酮

将 (R)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-4-甲氧基-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 139 (20 mg, 0.02 mmol) 溶于盐酸的二氧六环溶液 (3 mL, 4 mol/mL)。该反应在室温下搅拌 1 小时。反应结束后, 旋干溶剂, 加入饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL), 溶液利用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 收集有机相, 旋干溶剂得到粗产品。粗产品通过 Prep-HPLC (乙腈/水 (0.05% NH₃)) 分离纯化得到 (R)-1-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]哌啶-2,4-二酮 140 (1.84 mg, 白色固体), 产率: 9%。

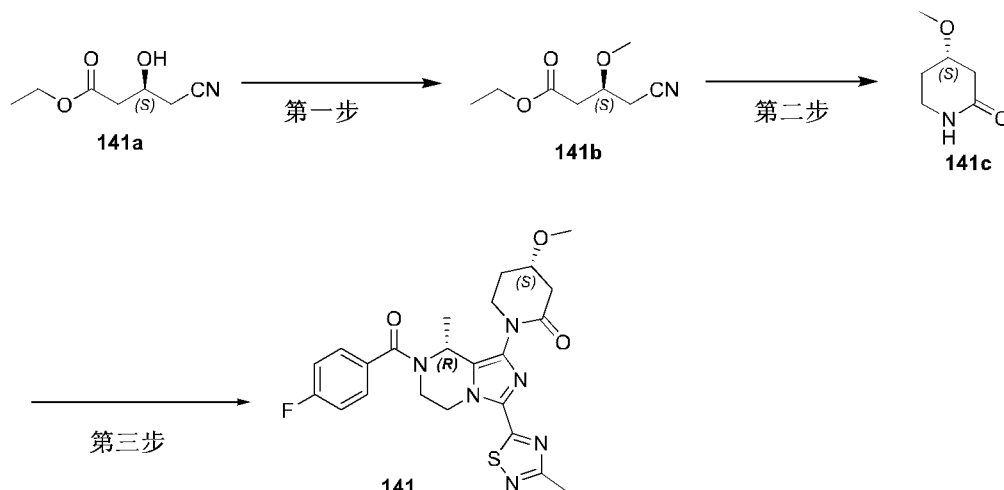
MS m/z (ESI) 469.1 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 7.16 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.11 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 4.25 (d, *J*=10.0 Hz, 3H), 3.93 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 4H), 2.85 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

实施例 134

制备 (S)-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-

基]-4-甲氧基哌啶-2-酮 (141)



第一步、制备(S)-4-氰基-3-甲氧基丁酸乙酯

将(3S)-4-氰基-3-羟基丁酸乙酯 141a(1 g, 6.4 mmol)溶于乙腈(20 mL), 加入氧化银(2.22 g, 9.6 mmol)和碘甲烷(2.73 g, 19.2 mmol), 该反应在避光条件下在 70°C下搅拌 16 小时。反应结束后, 过滤并收集滤液, 滤液利用二氯甲烷(3×10 mL)进行萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤(20 mL)。有机相合并后用无水硫酸钠干燥, 浓缩。将得到的残留物经正向柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离提纯得到(S)-4-氰基-3-甲氧基丁酸乙酯 141b(771 mg, 无色油状液体), 产率: 67%

MS m/z (ESI): 172.2 $[M+1]^+$.

第二步、制备(4S)-4-甲氧基哌啶-2-酮

将(S)-4-氰基-3-甲氧基丁酸乙酯 141b(700 mg, 4.09 mmol)溶于甲醇(20 mL), 加入二氧化铂(93 mg, 0.41 mmol)。在氢气加压(50 psi)的条件下, 该反应在室温下搅拌 20 小时。反应结束后, 过滤并收集滤液, 滤液利用二氯甲烷(3×10 mL)进行萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤(20 mL)。有机相合并后用无水硫酸钠干燥, 浓缩。将得到的残留物经柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离提纯得到(4S)-4-甲氧基哌啶-2-酮 141c(450 mg, 无色油状液体), 收率: 81%。

MS m/z (ESI): 259.2 $[2M+1]^+$.

第三步、制备(S)-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-4-甲氧基哌啶-2-酮

将(4R)-4-甲氧基哌啶-2-酮 141c(27 mg, 0.21 mmol)溶于甲苯(2 mL), 然后在室温下加入(R)-1-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮(30 mg, 0.07 mmol), 磷酸钾(44 mg, 0.21 mmol), N,N'-二甲基乙二胺(1 mg, 0.01 mmol), 碘化亚铜(7 mg, 0.03 mmol)。将反应在氮气保护下, 置于 100°C加热搅拌下反应 16 小时。反应完成后, 加入水淬灭, 用乙酸乙酯萃取(3×10 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤(20 mL)。有机相合并后用无水硫酸钠干燥, 浓缩。将得到的残留物经正向柱层析(流动相: 石油醚/乙酸乙酯=50/50)得粗品, 粗品经制备柱层析(流动相: 乙腈/水=30/70, 0.1 % FA)纯化后得到(S)-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-4-甲氧基哌啶-2-酮 (141) (3.00 mg, 白色固体), 收率: 9%。

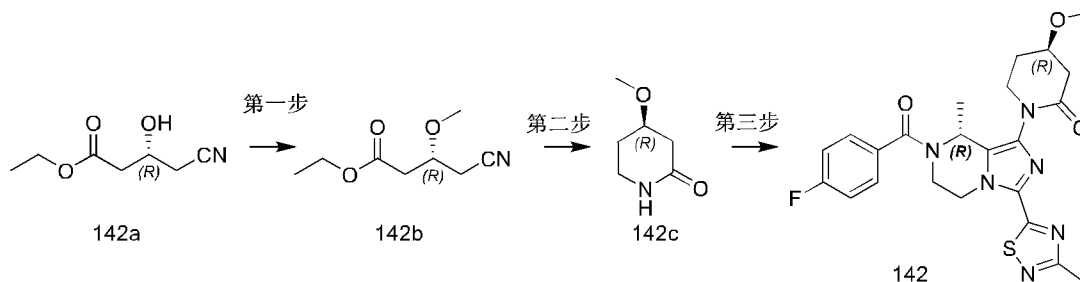
MS m/z (ESI): 485.3 $[M+1]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54–7.41(m, 2H), 7.16(t, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.93–5.57(m, 1H), 5.06(d, $J=12.8$ Hz, 1H), 4.21(br, 1H), 4.12–4.04(m, 1H), 3.75(s, 1H), 3.39(s, 3H), 2.82–2.70(m, 1H), 2.67(s, 3H), 2.65–2.54(m, 1H), 2.11(d, 2H), 1.64(s, 3H), 1.39(s, 3H).

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -109.16.

实施例 135

制备(R)-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-4-甲氧基哌啶-2-酮 (142)



第一步、制备(R)-4-氰基-3-甲氧基丁酸乙酯

将(3R)-4-氰基-3-羟基丁酸乙酯 142a(1 g, 6.4 mmol)溶于乙腈(20 mL), 加入氧化银(2.22 g, 9.6 mmol)和碘甲烷(2.73 g, 19.2 mmol), 该反应在避光条件下在 70°C下搅拌 16 小时。反应结束后, 过滤并收集滤液, 滤液利用二氯甲烷(3×10 mL)进行萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤(20 mL)。有机相合并后用无水硫酸钠干燥, 浓缩。将得到的残留物经正向柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离提纯得到(R)-4-氰基-3-甲氧基丁酸乙酯 142b(400 mg, 无色油状液体), 产率: 34%

MS m/z(ESI): 172.2 [M+1]⁺.

第二步、制备(4R)-4-甲氧基哌啶-2-酮

将(R)-4-氰基-3-甲氧基丁酸乙酯 142b(400 mg, 2.34 mmol)溶于甲醇(20 mL), 加入二氧化铂(53 mg, 0.23 mmol)。在氢气加压(50 psi)的条件下, 该反应在室温下搅拌 20 小时。反应结束后, 过滤并收集滤液, 滤液利用二氯甲烷(3×10 mL)进行萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤(20 mL)。有机相合并后用无水硫酸钠干燥, 浓缩。将得到的残留物经正向柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离提纯得到(4R)-4-甲氧基哌啶-2-酮 142c(277 mg, 无色油状液体), 收率: 87%。

MS m/z(ESI): 259.2(2M+1).

第三步、制备(R)-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-4-甲氧基哌啶-2-酮

将(4R)-4-甲氧基哌啶-2-酮 142c(15 mg, 0.11 mmol)溶于甲苯(2 mL), 然后在室温下加入(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮(40 mg, 0.092 mmol), 磷酸钾(58 mg, 0.28 mmol), N,N'-二甲基乙二胺(3 mg, 0.028 mmol), 碘化亚铜(3 mg, 0.028 mmol)。将反应在氮气保护下, 置于 100°C加热搅拌下反应 16 小时。反应完成后, 加入水淬灭, 用乙酸乙酯萃取(3×10 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤(20 mL)。有机相合并后用无水硫酸钠干燥, 浓缩。将得到的残留物经正向柱层析(流动相: 石油醚/乙酸乙酯=50/50)得粗品, 粗品经制备柱层析(流动相: 乙腈/水=30/70, 0.1 %FA)纯化后得到(R)-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-4-甲氧基哌啶-2-酮 142(1.46 mg, 白色固体), 收率: 3.27%。

MS m/z(ESI): 485.3 [M+1]⁺.

HPLC: 98.14%(214 nm), 98.6%(254 nm).

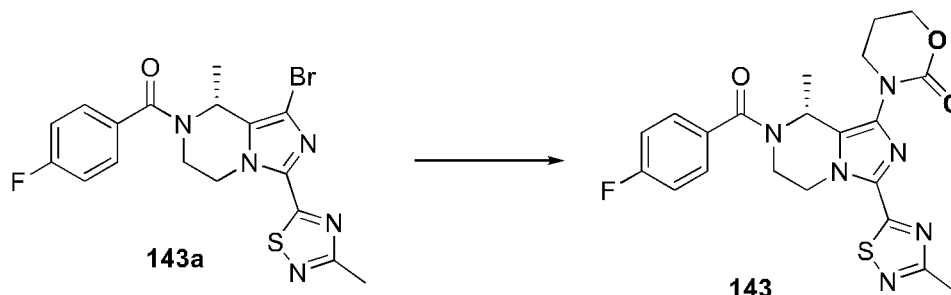
¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.52–7.44(m, 2H), 7.14(t, J=8.8 Hz, 2H), 5.80–5.45(m, 1H), 5.09(d, J=13.2 Hz, 1H), 4.27–4.13(m, 2H), 4.11–4.03(m, 1H), 3.79(s, 1H), 3.59–3.49(m, 1H), 3.35(s, 3H), 2.67(s, 3H), 2.66–2.52(m, 2H), 2.31–2.00(m, 2H), 1.36(s, 3H).

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -109.14.

实施例 136

制备(R)-3-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-

基]-1,3-噁嗪-2-酮 (143)



将(R)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮 143a(100 mg, 0.23 mmol)和 1,3-噁嗪-2-酮(70 mg, 0.69 mmol)溶于二氧六环(5 mL)中,加入碳酸铯(223 mg, 0.69 mmol), 氟化铯(104 mg, 0.69 mmol), 碘化亚铜(22 mg, 0.11 mmol)和 N,N'-二甲基乙二胺(1 mg, 0.01 mmol)。氮气保护下,该反应在 100°C下搅拌 16 小时。反应结束后,利用二氯甲烷(3×10 mL)进行萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,收集有机相,旋干溶剂得到粗产品。粗产品通过 Prep-HPLC(乙腈/水(0.05% NH₃))分离纯化得到(R)-3-[7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-1,3-噁嗪-2-酮 143(7 mg, 白色固体),产率: 6%。

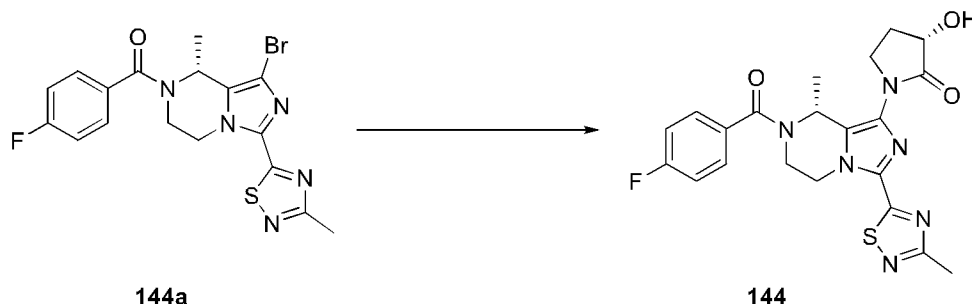
MS m/z(ESI)457.2 [M+1]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.49(dd, J=8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.15(t, J=8.4 Hz, 2H), 5.77(s, 1H), 5.08(d, J=13.1 Hz, 1H), 4.49–4.32(m, 2H), 4.29–4.14(m, 2H), 4.13(s, 1H), 3.49(s, 2H), 2.69(s, 3H), 2.21(s, 2H), 1.45(d, J=19.6 Hz, 3H)

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃)δ -110.77。

实施例 137

制备(S)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-羟基吡咯烷-2-酮 (144)



将(R)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮 144a(31 mg, 0.07 mmol)溶于二氧六环(6 mL),依次加入(3S)-3-羟基吡咯烷-2-酮(14 mg, 0.14 mmol),碳酸铯(69 mg, 0.21 mmol), 氟化铯(21 mg, 0.14 mmol), N,N'-二甲基-1,2-乙二胺(3 mg, 0.04 mmol), 碘化亚铜(7 mg, 0.04 mmol)。氮气保护下,将反应液加热至100°C反应24小时。反应结束后,反应液降至室温并浓缩。残留物用硅胶柱(4% 甲醇/二氯甲烷)分离,然后再用Prep-HPLC进一步纯化得到(S)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-羟基吡咯烷-2-酮144(20.33 mg, 白色固体),收率: 63%。

MS m/z(ESI): 457.1 [M+1]⁺。

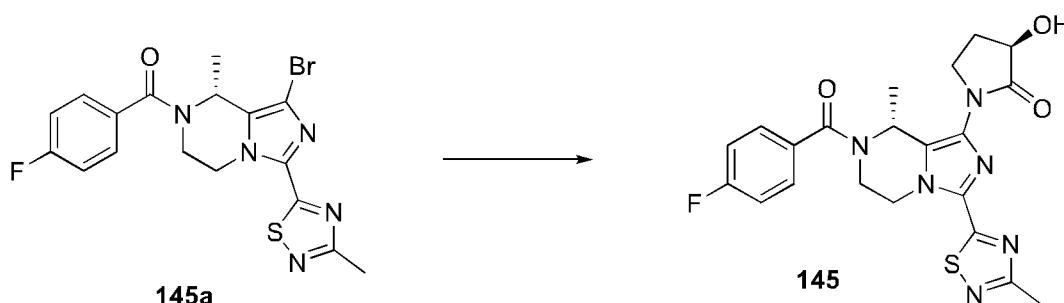
HPLC: 100%(214 nm), 100%(254 nm)。

^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.63-7.51(m, 2H), 7.24(t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.20-5.90(m, 1H), 5.12-5.02(m, 1H), 4.47(br, 1H), 4.35-4.25(m, 1H), 4.19-4.12(m, 1H), 4.08-3.86(m, 1H), 3.71-3.49(m, 2H), 2.66(s, 3H), 2.56(br, 1H), 2.09(br, 1H), 1.37(br, 3H).

^{19}F NMR(376 MHz, CD_3OD) δ -111.63.

实施例 138

制备(R)-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3-羟基吡咯烷-2-酮 (145)



将(R)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮 145a(25 mg, 0.06 mmol)和(3R)-3-羟基吡咯烷-2-酮(18 mg, 0.18 mmol)溶于二氧六环(1 mL)中, 加入氟化铯(26 mg, 0.18 mmol), 碳酸铯(56 mg, 0.18 mmol), 碘化亚铜(5 mg, 0.03 mmol)及 N,N' -二甲基乙二胺(1 mg, 0.01 mmol)。在氮气保护下, 该反应在 100°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 旋干溶剂, 利用乙酸乙酯(3×10 mL)进行萃取, 收集有机相, 旋干溶剂得到粗产品。粗产品通过 Prep-HPLC(乙腈/水(0.05% NH_3))分离纯化得到(R)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-羟基吡咯烷-2-酮 145(3.13 mg, 白色固体), 产率: 11%。

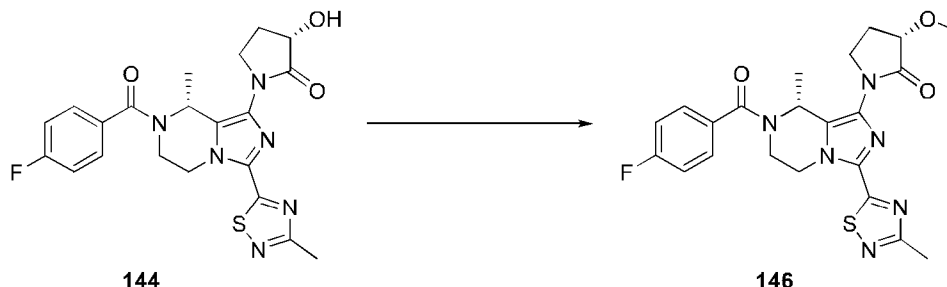
MS m/z (ESI)457.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.51(s, 2H), 7.17(t, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.12(d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.48-4.38(m, 1H), 4.35-4.12(m, 2H), 4.06(dd, $J=16.8, 9.6$ Hz, 1H), 3.62(t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.52-3.38(m, 1H), 2.69(s, 3H), 2.64-2.57(m, 1H), 2.20-1.94(m, 2H), 1.36(s, 3H), 1.26(s, 1H)。

^{19}F NMR(376 MHz, CDCl_3) δ -108.96。

实施例 139

制备(S)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-甲氧基吡咯烷-2-酮 (146)



将(S)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-羟基吡咯烷-2-酮 144(14 mg, 0.03 mmol)溶于乙腈(5 mL), 加入氧化银(56 mg, 0.24 mmol)及碘甲烷(21 mg, 0.15 mmol)。反应液加热至 60°C 反应 16 小时。反应结束后, 降至室温并将固体过滤除去, 滤液浓缩。残留物用 Prep-HPLC [51% 乙腈-水(0.05% 氨)]分离纯化得到(S)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲

基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-甲氧基吡咯烷-2-酮146(9.85 mg, 白色固体), 收率: 70%。

MS m/z (ESI): 471.2 $[M+1]^+$ 。

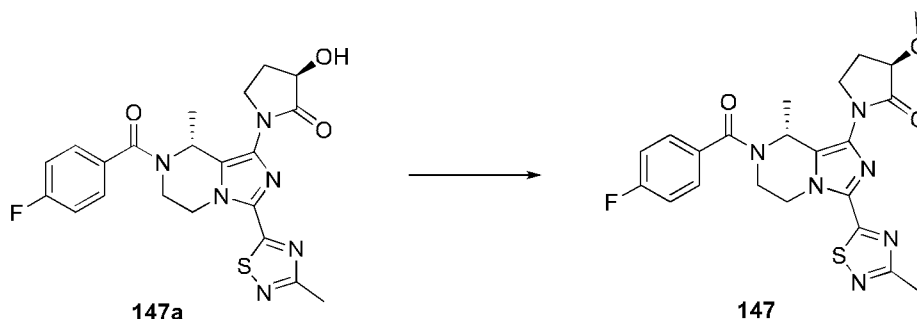
HPLC: 99.71%(214 nm), 99.65%(254 nm)。

^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.64-7.52(m, 2H), 7.25(t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.20-6.00(m, 1H), 5.84-5.57(m, 1H), 5.11-5.04(m, 1H), 4.36-4.27(m, 1H), 4.21-4.14(m, 1H), 4.08-3.93(m, 1H), 3.71-3.44(m, 5H), 2.66(s, 3H), 2.56(br, 1H), 2.13(br, 1H), 1.38(br, 3H)。

^{19}F NMR(376 MHz, CD_3OD) δ -111.66。

实施例 140

制备(R)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-甲氧基吡咯烷-2-酮 (147)



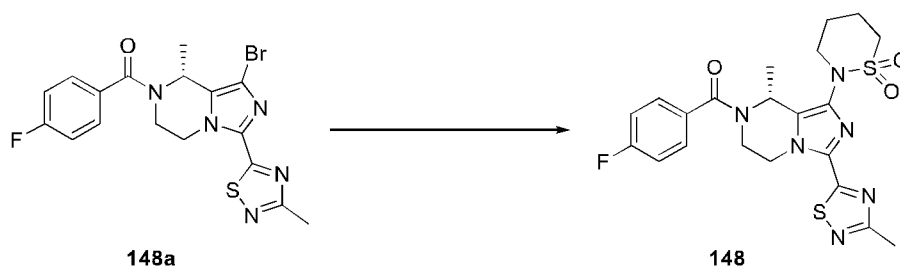
将(R)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-羟基吡咯烷-2-酮 147a(14 mg, 0.03 mmol)溶于乙腈(5 mL)中, 加入碘甲烷(22 mg, 0.15 mmol)和氧化银(71 mg, 0.30 mmol)。避光条件下, 该反应在 65°C下搅拌 24 小时。反应结束后, 过滤反应液并收集滤液, 利用二氯甲烷(3×10 mL)进行萃取, 收集有机相, 旋干溶剂得到粗产品。粗产品通过 Prep-HPLC(乙腈/水(0.05% NH_3))分离纯化得到(R)-1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-甲氧基吡咯烷-2-酮 147(1.97 mg, 白色固体), 产率: 13%。

MS m/z (ESI)471.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.52(s, 2H), 7.16(s, 2H), 6.14-5.89(m, 1H), 5.12(d, $J=12.8$ Hz, 1H), 4.20(s, 1H), 4.13-4.05(m, 1H), 3.98(s, 1H), 3.64(s, 1H), 3.50(s, 4H), 2.69(s, 3H), 2.52(s, 1H), 2.06(d, $J=37.0$ Hz, 2H), 1.35(s, 3H)。

实施例 141

制备(R)-1-(1-(1,1-二氧基-1,2-噻嗪烷-2-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 (148)



将(R)-1-(1-(1,1-二氧基-1,2-噻嗪烷-2-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 148a(31 mg, 0.07 mmol)溶于二氧六环(6 mL), 依次加入1,4-丁烷磺内酰胺(14 mg, 0.11 mmol), 碳酸铯(69 mg,

0.21 mmol), 氟化铯(21 mg, 0.14 mmol), N, N'-二甲基-1,2-乙二胺(3 mg, 0.04 mmol), 碘化亚铜(7 mg, 0.04 mmol)。氮气保护下, 将反应液加热至100°C反应24小时。反应结束后, 反应液降至室温并浓缩。残留物用硅胶柱(50% 乙酸乙酯/石油醚)分离, 然后再用Prep-HPLC [61% 乙腈/水(0.05% 氨)]进一步纯化得到(R)-(1-(1,1-二氧基-1,2-噻嗪烷-2-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮148(17.56 mg, 白色固体), 收率: 51%。

MS m/z(ESI): 491.1 [M+1]⁺。

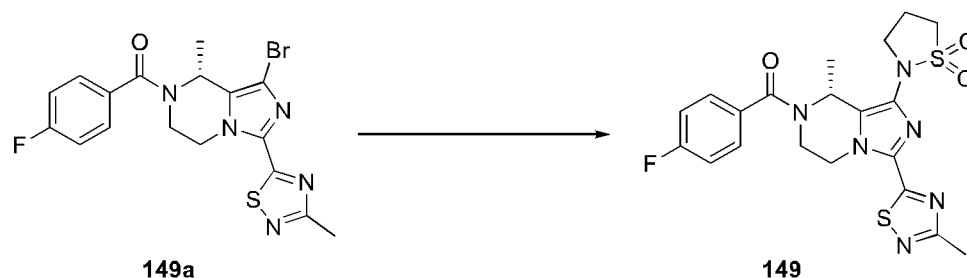
HPLC: 100%(214 nm), 98.97%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 7.54-7.36(m, 2H), 7.14(t, J=8.8 Hz, 2H), 6.00-5.65(m, 1H), 4.99-4.85(m, 1H), 4.76-4.70(m, 1H), 4.25-4.15(m, 1H), 4.05-3.80(m, 1H), 3.74-3.46(m, 3H), 3.31-3.22(m, 1H), 2.56(s, 3H), 2.23(br, 2H), 2.12-2.02(m, 1H), 1.79(br, 1H), 1.50(br, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CD₃OD)δ -111.58。

实施例 142

制备(R)-(1-(1,1-二氧基异噻唑烷-2-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 (149)



将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 149a(31 mg, 0.07 mmol)溶于二氧六环(6 mL), 依次加入1,1-二氧基-异噻唑烷(13 mg, 0.11 mmol), 碳酸铯(69 mg, 0.21 mmol), 氟化铯(21 mg, 0.14 mmol), N, N'-二甲基-1,2-乙二胺(3 mg, 0.04 mmol), 碘化亚铜(7 mg, 0.04 mmol)。氮气保护下, 将反应液加热至100°C反应24小时。反应结束后, 反应液降至室温并浓缩。残留物用硅胶柱(65% 乙酸乙酯/石油醚)分离, 然后再用Prep-HPLC [55% 乙腈/水(0.05% 氨)]进一步纯化得到(R)-(1-(1,1-二氧基异噻唑烷-2-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮149(13.2 mg, 白色固体), 收率: 38%。

MS m/z(ESI): 477.1 [M+1]⁺。

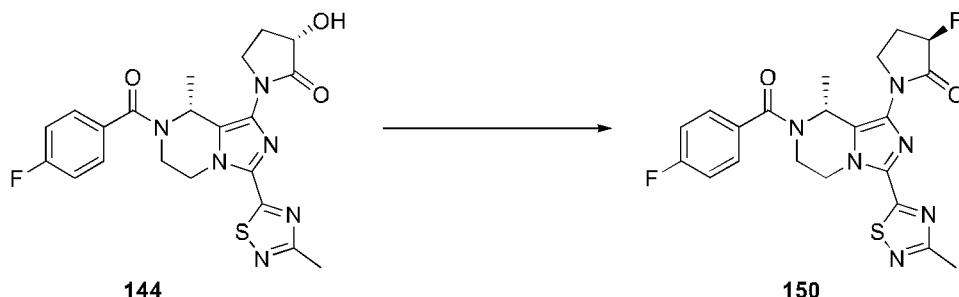
HPLC: 98.27%(214 nm), 97.01%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 7.57-7.38(m, 2H), 7.13(t, J=8.8 Hz, 2H), 6.15-5.82(m, 1H), 5.68-5.28(m, 1H), 4.98-4.87(m, 1H), 4.26-4.16(m, 1H), 4.04-3.74(m, 2H), 3.58(br, 2H), 3.34-3.24(m, 1H), 2.56(s, 3H), 2.45(br, 2H), 1.51(br, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CD₃OD)δ -111.66。

实施例 143

制备(R)-3-氟-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-吡咯烷-2-酮 (150)



将(S)-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3-羟基吡咯烷-2-酮144(14 mg, 0.03 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL),于干冰/乙醇浴中降温至-78°C,加入二乙胺基三氟化硫(24 mg, 0.15 mmol)。反应液于室温反应2小时。反应结束后,向反应液中加入饱和碳酸氢钠(20 mL),用二氯甲烷(2×30 mL)萃取。合并有机相,饱和盐水(20 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥并浓缩。残留物用Prep-HPLC[57% 乙腈/水(0.1%甲酸)]纯化得到(R)-3-氟-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-吡咯烷-2-酮150(6.91 mg, 白色固体),收率:50%。

MS m/z (ESI): 459.1 $[M+1]^+$ 。

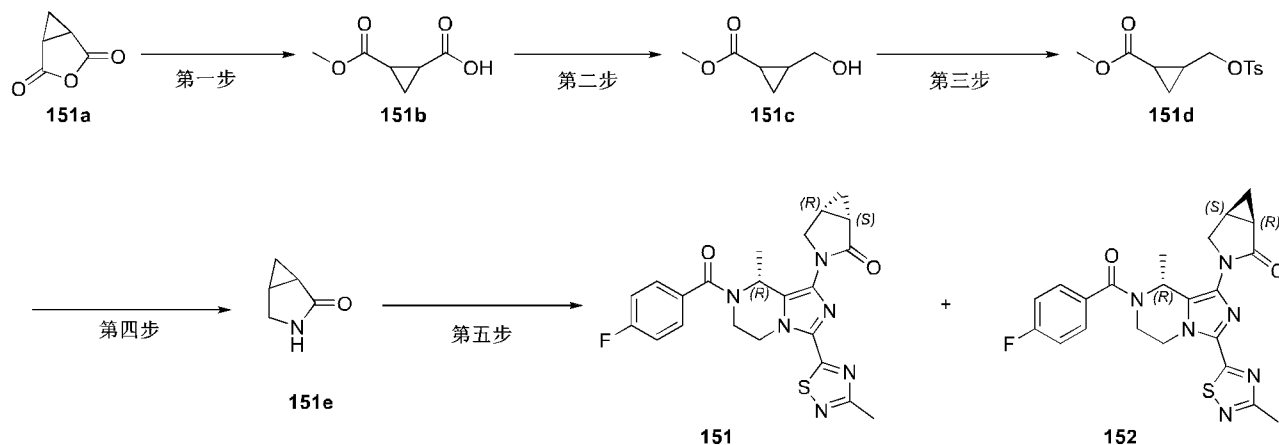
HPLC: 100%(214 nm), 100%(254 nm)。

^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.42(m, 2H), 7.15(t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.28-5.96(m, 1H), 5.95-5.52(m, 1H), 5.28-5.07(m, 1H), 5.04-4.95(m, 1H), 4.26-4.16(m, 1H), 4.08-3.99(m, 1H), 3.69-3.60(m, 1H), 3.59-3.44(m, 1H), 2.70-2.59(m, 1H), 2.56(s, 3H), 2.24(br, 1H), 1.39-1.23(m, 3H)。

^{19}F NMR(376 MHz, CD_3OD) δ -111.61。

实施例 144

制备(1S,5R)-3-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-酮(151)和(1R,5S)-3-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-酮(152)



第一步、制备 2-(甲氧羰基)环丙烷-1-羧酸

将 3-氧杂二环[3.1.0]己烷-2,4-二酮 151a(10.09 g, 90.00 mmol)溶于甲醇(100 mL)。反应液加热至 85°C 反应 24 小时。反应结束后,将反应液降至室温并浓缩。得到 2-(甲氧羰基)环丙烷-1-羧酸 151b(12.97 g, 淡黄色油状物),收率:70%,粗品直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 145.1 $[M+1]^+$ 。

第二步、制备 2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酸甲酯

将 2-(甲氧羰基)环丙烷-1-羧酸 151b(12.25 g, 85.00 mmol)溶于四氢呋喃(200 mL)。降温至-70°C,滴加硼烷四氢呋喃复合物(1M, 102 mL, 102.00 mmol)。反应液于室温反应 2 小时。反应结束后,缓慢加入冰水

(10 mL)淬灭反应, 然后加入饱和碳酸氢钠(100 mL)调节 pH 至 8。乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥并浓缩。残留物用硅胶柱(5% 甲醇/二氯甲烷)分离纯化得到 2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酸甲酯 151c(8.17 g, 无色油状物), 收率: 66%。

MS m/z(ESI): 131.1 [M+1]⁺。

第三步、2-({(4-甲苯)磺酰基}氧基)甲基环丙烷-1-羧酸甲酯的制备

将2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酸甲酯151c(3.90 g, 30.00 mmol)溶于二氯甲烷(80 mL), 依次加入DMAP(367 mg, 3.00 mmol), 三乙胺(4.55 g, 45.00 mmol)以及对甲苯磺酰氯(6.86 g, 36.00 mmol)。反应液于室温反应16小时。反应结束后, 加入饱和氯化铵(100 mL)淬灭, 乙酸乙酯(80 mL)萃取水相。有机相合并, 无水硫酸钠干燥并浓缩。残留物用硅胶柱(25% 乙酸乙酯/石油醚)分离纯化得到2-({(4-甲苯)磺酰基}氧基)甲基环丙烷-1-羧酸甲酯151d(6.36 g, 淡黄色油状物), 收率: 71%。

MS m/z(ESI): 307.0(M+23)。

第四步、制备 3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-酮

将2-({(4-甲苯)磺酰基}氧基)甲基环丙烷-1-羧酸甲酯151d(6.36 g, 22.37 mmol)溶于按甲醇溶液(7M, 14 mL)。反应液加热至70°C反应2小时。反应结束后, 将反应液降至室温并浓缩。向残留物中加入乙酸乙酯(100 mL)并将固体滤除, 浓缩滤液。残留物用硅胶柱(5% 甲醇/二氯甲烷)得到3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-酮 151e(1.25 g, 淡黄色固体), 收率: 55%。

MS m/z(ESI): 98.1 [M+1]⁺。

第五步、制备(1S,5R)-3-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-酮及(1R,5S)-3-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-酮

将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮(44 mg, 0.10 mmol)溶于二氧六环(8 mL), 依次加入3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-酮151e(15 mg, 0.15 mmol), 碳酸铯(98 mg, 0.30 mmol), 氟化铯(30 mg, 0.20 mmol), N, N'-二甲基-1,2-乙二胺(4 mg, 0.05 mmol), 碘化亚铜(10 mg, 0.05 mmol)。氮气保护下, 反应液加热至100°C反应24小时。反应结束后, 反应液降温至室温并浓缩。残留物用硅胶柱(65% 乙酸乙酯/石油醚)纯化得到混合物, 再用Prep-HPLC [54% 乙腈/水(0.05%氨)]纯化得到(1S,5R)-3-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-酮 (151) (11.92 mg, 白色固体), 收率: 25%; 以及(1R,5S)-3-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-酮 (152) (15.43 mg, 白色固体), 收率: 34%。

151数据如下:

MS m/z(ESI): 453.1 [M+1]⁺。

HPLC: 96.61%(214 nm), 96.74%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.52-7.41(m, 2H), 7.22-7.11(m, 2H), 6.08-5.83(m, 1H), 5.72-5.47(m, 1H), 5.00-4.90(m, 1H), 4.26-4.15(m, 1H), 3.92(dd, J=10.4, 1.2 Hz, 1H), 3.76-3.65(m, 1H), 3.60-3.47(m, 1H), 2.56(s, 3H), 2.07(br, 1H), 1.93(br, 1H), 1.33(br, 3H), 1.25-1.18(m, 1H), 0.80(br, 1H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CD₃OD) δ -111.63。

152数据如下:

MS m/z(ESI): 453.1 [M+1]⁺。

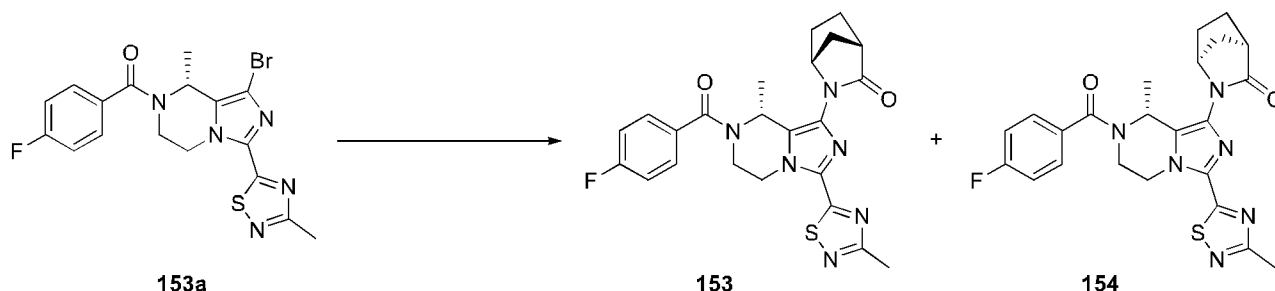
HPLC: 99.14%(214 nm), 98.63%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.52-7.41(m, 2H), 7.20-7.10(m, 2H), 6.08-5.78(m, 1H), 5.02-4.91(m, 1H), 4.28-4.11(m, 2H), 3.61-3.55(m, 1H), 3.55-3.41(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.04(br, 1H), 1.98-1.85(m, 1H), 1.29-1.11(m, 4H), 0.74-0.57(m, 1H)。

^{19}F NMR(376 MHz, CD_3OD) δ -111.61.

实施例 145

制备(1R,4S)-2-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-酮 (153) 和(1S,4R)-2-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-酮 (154)



将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 153a(44 mg, 0.10 mmol)溶于二氧六环(8 mL), 依次加入2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-酮(17 mg, 0.15 mmol), 碳酸铯(98 mg, 0.30 mmol), 氟化铯(30 mg, 0.20 mmol), N,N' -二甲基-1,2-乙二胺(4 mg, 0.05 mmol), 碘化亚铜(10 mg, 0.05 mmol)。氮气保护下, 反应液加热至 100°C 反应16小时。反应结束后, 反应液降温至室温并浓缩。残留物用硅胶柱(65% 乙酸乙酯/石油醚)纯化得到混合物, 再用Prep-HPLC [58% 乙腈/水(0.05%氨)] 纯化得到(1R,4S)-2-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-酮153(16.67 mg, 白色固体), 收率: 36%; 以及(1S,4R)-2-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-酮154(19.93 mg, 白色固体), 收率: 42%。

153的表征数据:

MS m/z (ESI): 467.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

HPLC: 100%(214 nm), 100%(254 nm)。

^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.38(m, 2H), 7.14(t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.20-5.88(m, 1H), 5.02-4.89(m, 1H), 4.56(br, 1H), 4.25-4.13(m, 1H), 4.02-3.76(m, 1H), 3.67-3.43(m, 1H), 2.84-2.68(m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.10-1.91(m, 2H), 1.88-1.80(m, 1H), 1.72-1.39(s, 3H), 1.26(br, 3H)

^{19}F NMR(376 MHz, CD_3OD) δ -111.61.

154的表征数据:

MS m/z (ESI): 467.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

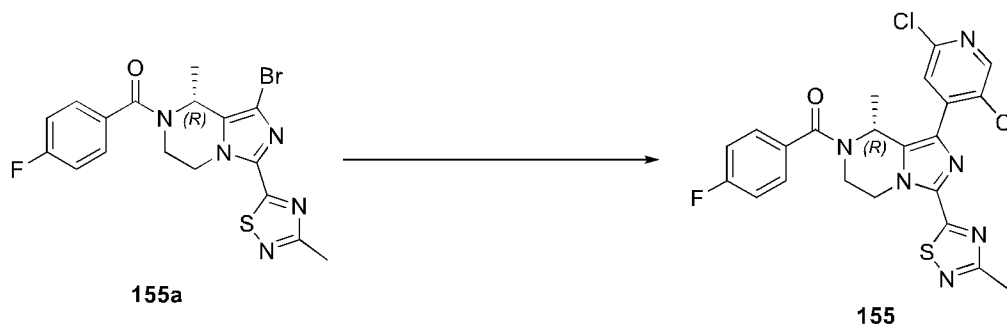
HPLC: 100%(214 nm), 99.55%(254 nm)。

^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.52-7.40(m, 2H), 7.14(t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.33-5.89(s, 1H), 5.07-4.93(m, 1H), 4.30(br, 1H), 4.21-4.11(m, 1H), 4.04-3.75(m, 1H), 3.64-3.39(m, 1H), 2.85-2.66(m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.25-2.08(m, 1H), 2.01-1.81(m, 3H), 1.62-1.44(m, 2H), 1.31(br, 3H)。

^{19}F NMR(376 MHz, CD_3OD) δ -111.68.

实施例 146

制备(R)-(1-(2,5-二氯吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 (155)



将(R)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮 155a(25 mg, 0.06 mmol)溶于四氢呋喃(6 mL)和水(2 mL)的混合溶液,加入(2,5-二氯吡啶-4-基)硼烷二醇(22 mg, 0.11 mmol), 碳酸钾(24 mg, 0.17 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(7 mg, 0.01 mmol)在 85°C 氮气保护下反应10小时。反应结束后将混合物冷却至室温并用水(5 mL)稀释。用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。将有机层合并后用Na₂SO₄干燥,在真空下浓缩。残渣通过硅胶柱层析(50% 乙酸乙酯/石油醚)纯化,然后通过反相层析(51% 乙腈/水)得到(R)-1-(2,5-二氯吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮155(2.6 mg, 白色固体), 产率: 9%。

MS m/z(ESI): 503.1 [M+1]⁺。

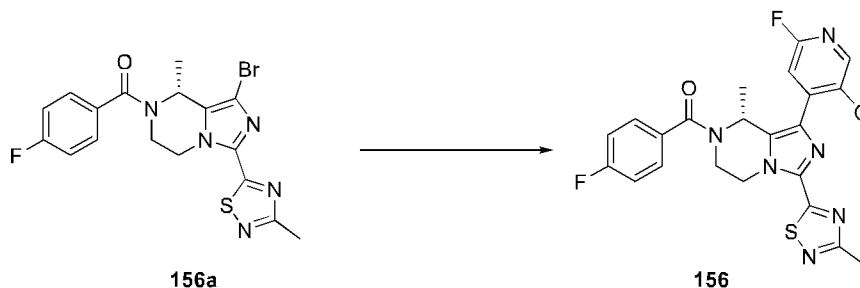
HPLC: 99.38%(214 nm), 98.42%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 8.43(s, 1H), 7.64-7.44(m, 3H), 7.17(t, J=8.8 Hz, 2H), 6.25-6.04(m, 1H), 5.09-4.99(m, 1H), 4.35-4.26(m, 1H), 4.09-3.91(m, 1H), 3.67-3.54(m, 1H), 2.59(s, 3H), 1.20(d, J=6.8 Hz, 3H)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CD₃OD)δ -111.38。

实施例 147

制备(R)-1-(5-氯-2-氟吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮 (156)



将(R)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮 156a(20 mg, 0.06 mmol)溶于四氢呋喃(1.5 mL)与水(0.5 mL),然后在室温下加入(5-氯-2-氟吡啶-4-基)硼烷二醇(20 mg, 0.11 mmol), 碳酸钾(23 mg, 0.17 mmol), Pd(dppf)Cl₂(8 mg, 0.01 mmol)。将反应在氮气保护下,置于 85°C 加热搅拌下反应 10 小时。反应完成后,加入水淬灭,用乙酸乙酯萃取(3×10 mL),合并有机相,用饱和食盐水洗涤(20 mL)。有机相合并后用无水硫酸钠干燥,浓缩。将得到的残留物经正向柱层析(流动相:石油醚/乙酸乙酯=50/50)得粗品,粗品经 Prep-HPLC(流动相:乙腈/水=30/70, 0.1 %FA)纯化后得到(R)-1-(5-氯-2-氟吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮 156(5.89 mg, 白色固体), 收率: 21%。

MS m/z(ESI): 478.1 [M+1]⁺。

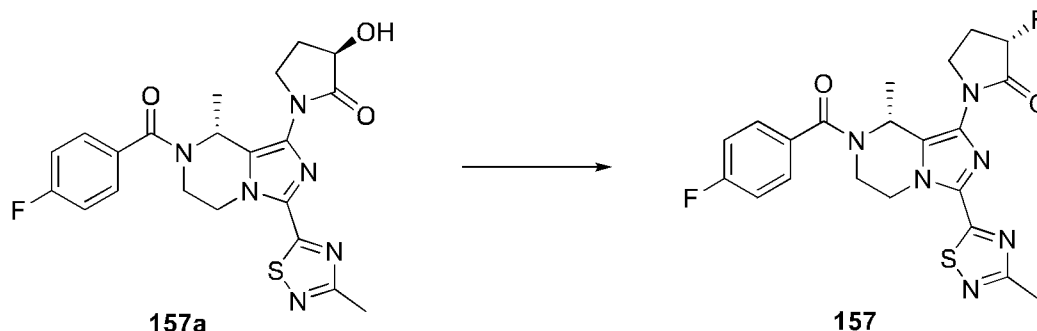
HPLC: 100 %(214 nm), 99.26 %(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.25(s, 1H), 7.54-7.45(m, 2H), 7.22-7.15(m, 2H), 7.11(s, 1H), 5.19(d, J=11.6 Hz, 1H), 4.41-4.23(m, 2H), 3.65-3.40(m, 2H), 2.72(s, 3H), 1.30(d, J=6.8 Hz, 3H)。

^{19}F NMR(376 MHz, CDCl_3) δ -70.45, -108.59.

实施例 148

制备(S)-3-氟-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]吡咯烷-2-酮 (157)



将(3R)-1-[(4R)-5-[(4-氟苯基)羰基]-4-甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-4H,6H,7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]-3-羟基吡咯烷-2-酮 157a(15 mg, 0.03 mmol)溶于乙腈(5 mL), 在-78°C滴加 DAST(5 mg, 0.03 mmol), 将反应体系恢复到室温并搅拌 1 小时。反应结束后, 加入碳酸氢钠饱和溶液(10 mL)淬灭, 二氯甲烷(3×10 mL)进行萃取, 收集有机相, 旋干溶剂得到粗产品。粗产品通过 Prep-HPLC(乙腈/水(0.05% NH_3))分离纯化得到(S)-3-氟-1-[(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]吡咯烷-2-酮 157(2.75 mg, 白色固体), 产率: 13%。

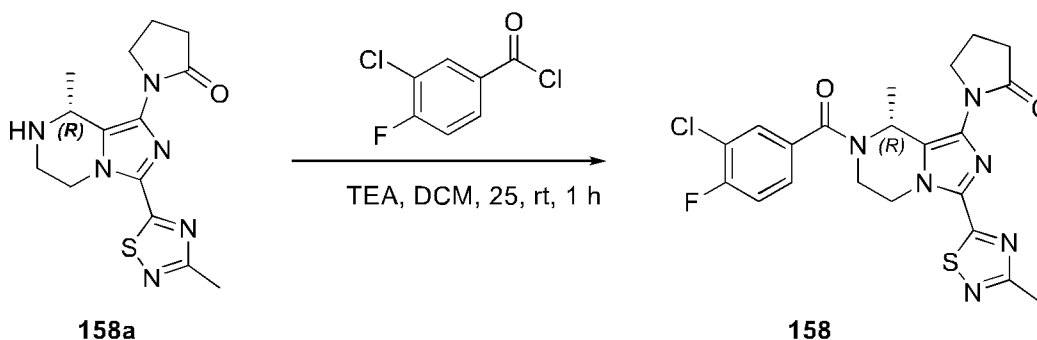
MS: m/z (ESI)459.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.59–7.40(m, 2H), 7.17(t, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.39–5.69(m, 2H), 5.25–5.02(m, 2H), 4.38–4.16(m, 2H), 3.67(d, $J=49.2$ Hz, 1H), 3.45(s, 1H), 2.69(s, 3H), 2.63(s, 1H), 2.50–2.33(m, 1H), 1.64(s, 3H)。

^{19}F NMR(376 MHz, CDCl_3) δ -108.73, -189.11.

实施例 149

制备(R)-1-(7-(3-氯-4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮 (158)



将(R)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮158a(50 mg, 0.157 mmol)溶于干燥的二氯甲烷(5 mL)中, 然后加入三乙胺(47.66 mg, 0.471 mmol), 然后在零度下缓慢滴加3-氯-4-氟苯甲酰氯(30.3 mg, 0.157 mmol), 反应液在室温下反应1小时, 反应结束后, 加入二氯甲烷(10 mL)稀释, 用饱和食盐水洗涤两次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干得到粗产品, 粗品通过Prep-HPLC(乙腈/水(0.1%FA))分离纯化得到(R)-1-(7-(3-氯-4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮158(19.12 mg, 白色固体), 收率: 26%。

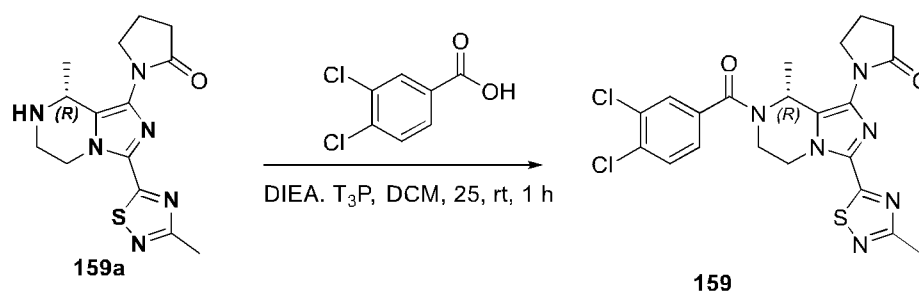
MS m/z (ESI): 475.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

HPLC: 98.55%(214 nm), 99.37%(254 nm).

¹H NMR(400 MHz, cdcl₃)δ 7.58(d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 7.25–7.18(m, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.98(s, 1H), 5.20–5.02(m, *J*=12 Hz, 1H), 4.29–4.10(m, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.64(s, 1H), 3.44(s, 1H), 2.69(s, 3H), 2.60–2.37(m, 2H), 2.32–2.03(m, 2H), 1.70–1.51(m, 1H), 1.30(s, 3H).

实施例 150

制备(R)-1-(7-(3,4-二氯苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮 (159)



将(R)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮159a(50 mg, 0.157 mmol)与3,4-二氯苯甲酸(35.99 mg, 0.1883 mmol)溶于干燥的二氯甲烷(5 mL)中, 然后依次加入T₃P(100 mg, 0.31 mmol)和二异丙基乙胺(60.87 mg, 0.47 mmol), 反应液在室温下反应2小时, 反应结束后, 加入二氯甲烷(10 mL)稀释, 用饱和食盐水洗涤两次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干得到粗产品, 粗品通过Prep-HPLC(乙腈/水(0.1%FA))分离纯化得到(R)-1-(7-(3,4-二氯苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮159(31.75 mg, 白色固体), 收率: 41%。

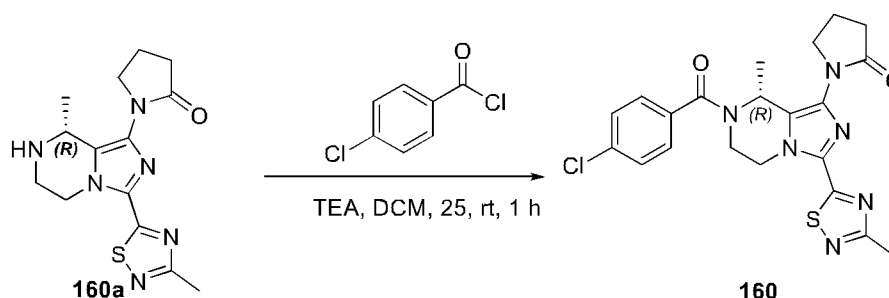
MS *m/z*(ESI): 491.2[M+1]⁺。

HPLC: 99.21%(214 nm), 99.43%(254 nm).

¹H NMR(400 MHz, cdcl₃)δ 7.68–7.47(m, 2H), 7.38–7.27(m, 1H), 6.11–5.83(m, 1H), 5.21–5.01(m, 1H), 4.21(m, 2H), 3.66(s, 1H), 3.42(s, 1H), 2.72–2.64(m, 3H), 2.52(m, 2H), 2.27(m, 1H), 2.24(m, 2H), 1.30(bs, 3H).

实施例 151

制备(R)-1-(7-(4-氯苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮 (160)



将(R)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮160a(50 mg, 0.157 mmol)溶于干燥的二氯甲烷(5 mL)中, 然后加入三乙胺(47.66 mg, 0.471 mmol), 然后在零度下缓慢滴加4-氯苯甲酰氯(41.22 mg, 0.24 mmol), 反应液在室温下反应1小时, 反应结束后, 加入二氯甲烷(10 mL)稀释, 用饱和食盐水洗涤两次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干得到粗产品, 粗品通过Prep-HPLC(乙腈/水(0.1%FA))分离纯化得到(R)-1-(7-(4-氯苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮160(12.72 mg, 白色固体), 收率: 18%。

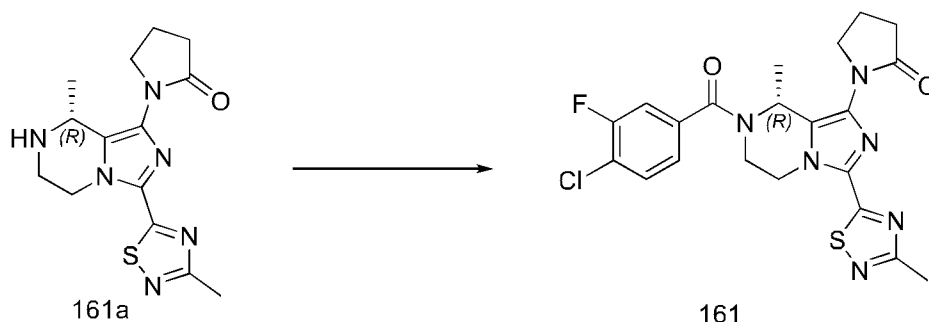
MS *m/z*(ESI): 457.2[M+1]⁺。

HPLC: 98.51%(214 nm), 99.64%(254 nm).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cdCl_3) δ 7.45(s, 4H), 5.94(s, 1H), 5.10(s, 1H), 4.27–4.12(m, $J=8.9$ Hz, 2H), 3.64(s, 1H), 3.43(s, 1H), 2.68(s, 3H), 2.59–2.44(m, 2H), 2.28–2.10(m, 2H), 1.84–1.64(m, 1H), 1.34(s, 3H).

实施例 152

制备(R)-1-(7-(4-氯-3-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮 (161)



将(R)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮161a(50 mg, 0.157 mmol)与4-氯-3-氟苯甲酸(32.89 mg, 0.1883 mmol)溶于干燥的二氯甲烷(5 mL)中, 然后依次加入丙基磷酸酐(T_3P)(100 mg, 0.31 mmol)和二异丙基乙胺(60.87 mg, 0.47 mmol), 反应液在室温下反应2小时, 反应结束后, 加入二氯甲烷(10 mL)稀释, 用饱和食盐水洗涤两次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干得到粗产品, 粗品通过Prep-HPLC(乙腈/水(0.1%FA))分离纯化得到二次过滤得到((R)-1-(7-(4-氯-3-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮的制备161(8.33 mg, 白色固体), 收率: 12%。

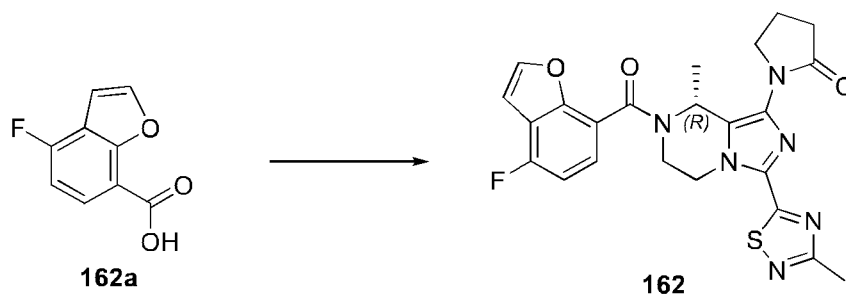
MS m/z (ESI): 475.2[M+1] $^+$ 。

HPLC: 97.30%(214 nm), 99.26%(254 nm).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cdCl_3) δ 7.52(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.34–7.28(m, 1H), 7.25–7.20(m, 1H), 5.94(s, 1H), 5.11(s, 1H), 4.28–4.15(m, 2H), 3.65(s, 1H), 3.44(s, 1H), 2.69(s, 3H), 2.61–2.41(m, 2H), 2.29–2.10(m, 2H), 1.86–1.79(m, 1H), 1.35(s, 3H).

实施例 153

制备(R)-1-(7-(4-氟苯并呋喃-7-羧基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮 (162)



向(R)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮162a(50 mg, 0.16 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入三乙胺(47.66 mg, 0.47 mmol), 4-氟苯并呋喃-7-羧酸162a(36.77 mg, 0.20 mmol)和1丙基磷酸酐(150 mg, 0.47 mmol)。将混合物在25°C下搅拌2小时。LCMS显示反应完成。用乙酸乙酯(3 \times 20 mL)萃取反应溶液, 合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 用无水硫酸钠干

燥有机相，过滤并浓缩。浓缩液通过制备HPLC纯化，得到(R)-1-(7-(4-氟苯并咪唑-7-羰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮162(9 mg, 白色固体)，产率：11.9%。

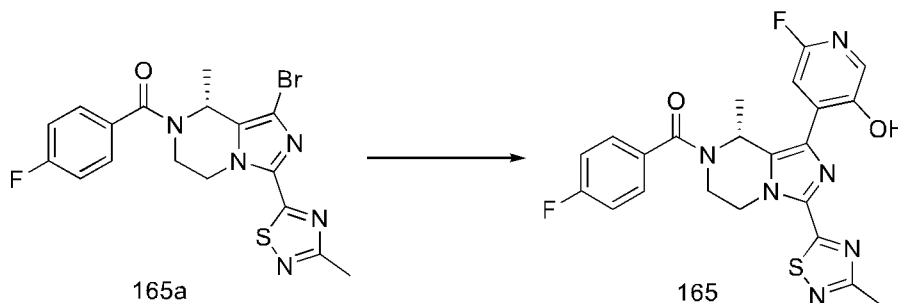
MS m/z(ESI): 481.1[M+1]⁺.

HPLC: 100%(214 nm), 100.00%(254 nm).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.75 - 7.53(m, 1H), 7.45 - 7.30(m, 1H), 7.04(t, J=8.8 Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 6.53 - 5.56(m, 1H), 5.25 - 5.01(m, 1H), 4.38-4.08(m, 2H), 4.18 - 3.78(s, 1H), 3.75 - 3.27(m, 2H), 2.8 - 2.51(m, 4H), 2.47 - 2.20(m, 3H), 1.58 - 1.15(m, 3H).

实施例 154

(R)-1-(2-氟-5-羟基吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮 (165)



(R)-1-(2-氟-5-羟基吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮的制备

将 5-[(4R)-3-溴-5-[(4-氟苯基)羰基]-4-甲基-4H,6H,7H咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3-甲基-1,2,4-噻二唑 165a(30 mg, 0.068 mmol)溶于四氢呋喃(16 mL)和水(4 mL)的混合溶液，加入(2-氟-5-羟基吡啶-4-基)硼酸(10.8 mg, 0.068 mmol)，碳酸钾(28.5 mg, 0.2 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(5 mg, 0.0068 mmol)在85℃氮气保护下反应10小时。反应结束后将混合物冷却至室温并用水(5 mL)稀释。用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。将有机层合并后用Na₂SO₄干燥，在真空下浓缩。残渣通过硅胶柱层析(50% 乙酸乙酯/石油醚)纯化，然后通过反相层析(51% 乙腈/水)得到(R)-1-(2-氟-5-羟基吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮 (165) (10.0 mg, 白色固体)，产率：30%。

MS m/z(ESI): 469.1 [M+1]⁺.

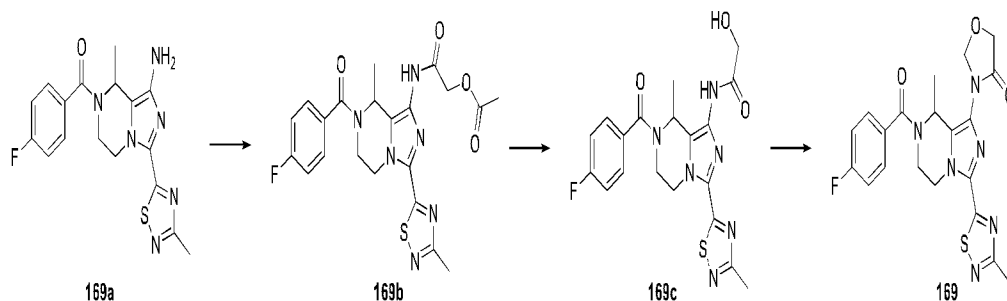
HPLC: 99.83%(214 nm), 99.57%(254 nm).

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)δ 11.33(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.58-7.42(m, 2H), 7.23-7.12(m, 2H), 7.00(s, 1H), 6.47(s, 1H), 5.24-5.13(m, 1H), 4.33(s, 1H), 4.19(s, 1H), 3.76-3.52(m, 1H), 2.71-2.51(m, 3H), 1.7-1.52(m, 3H).

¹⁹F NMR(376 MHz, CD₃OD)-79.36(s, 1F), -108.23(s, 1F).

实施例 155

3-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-酮 (167)



3-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-酮的制备

将(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮 167a(100 mg, 0.23 mmol)溶于二氯甲烷(15 mL)中,加入间氯过氧苯甲酸(118 mg, 0.68 mmol)。加料完毕后,反应液在氮气保护下,室温反应16小时。将滤液浓缩,得到的残留物用反相柱(60%乙腈/水)纯化后得到 3-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-酮 (167) (1.03 mg, 白色固体), 收率: 1%。

MS m/z(ESI): 455.0 [M+1]⁺。

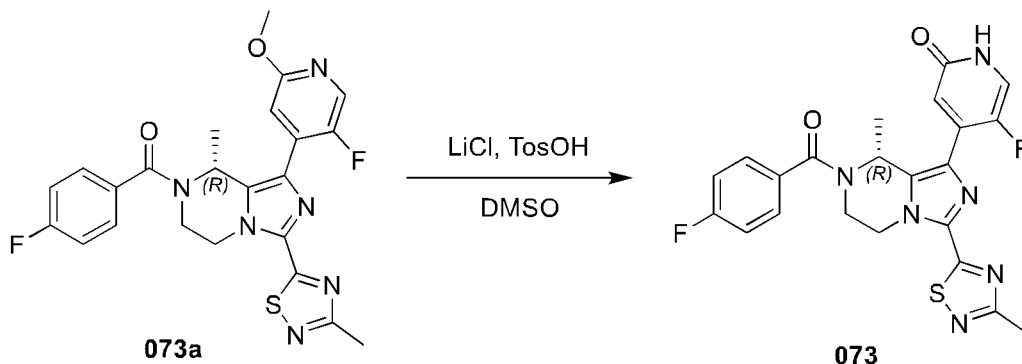
¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.42(m, 2H), 7.15(t, J=8.6 Hz, 2H), 6.37-6.35(m, 1H), 5.02- 4.87(m, 2H), 4.49-4.40(m, 2H), 4.16-4.09(m, 1H), 3.84-3.78(m, 3H), 2.73(s, 3H), 1.45(d, J=6.9 Hz, 3H)。

HPLC: 90.05%(214 nm), 96.12%(254 nm)。

¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -109.43

实施例 156

(R)-5-氟-4-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡啶-2(1H)-酮 (073)



(R)-5-氟-4-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡啶-2(1H)-酮的制备

将(R)-1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮 (073a) (25 mg, 0.05 mmol)溶于DMSO(3 mL)中,随之添加4-甲苯磺酸(44 mg, 0.26 mmol)及氯化锂(11 mg, 0.26 mmol)。将混合物在125°C搅拌2小时, LCMS检测反应已结束。向反应混合物中加入水(10 mL),用乙酸乙酯(15 mL \times 3)萃取,合并有机相,并用饱和食盐水(10 mL \times 2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。浓缩液经过碱性制备分离纯化得到(R)-5-氟-4-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡啶-2(1H)-酮 (073) (13 mg, 白色固体), 产率: 51.74%。

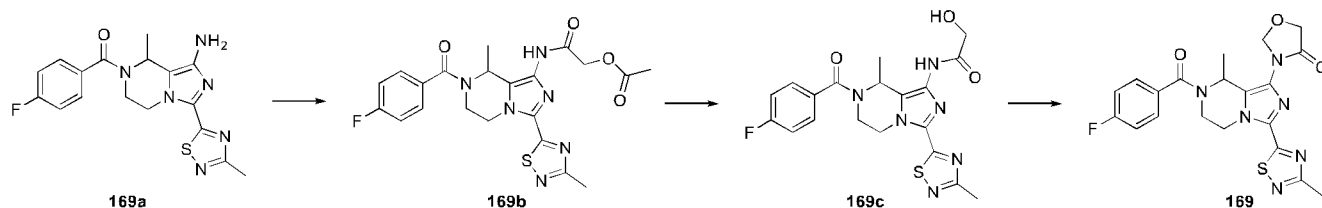
MS m/z(ESI): 469.1[M+1]⁺。

HPLC: 97.48%(214 nm), 96.47%(254 nm)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59–7.44(m, 3H), 7.23 - 7.14(m, 2H), 7.09(d, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.17(d, $J=14.0$ Hz, 2H), 4.44 - 4.16(m, 2H), 3.70 - 3.33(m, 2H), 2.71(s, 3H), 1.43(d, $J=5.6$ Hz, 3H).

实施例157

3-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)恶唑烷-4-酮 (169)



第一步

2-((7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)氨基)-2-氧乙基乙酸的制备

将(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 169a(500 mg, 1.34 mmol)和2-氯-2-氧代乙基乙酸酯(275 mg, 2.01 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 反应液在25°C下搅拌3小时。LCMS显示目标产物。反应液浓缩, 粗品经快速硅胶柱层析法纯化(10% 甲醇/二氯甲烷), 得到产物2-((7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)氨基)-2-氧乙基乙酸 169b(700 mg, 黄色固体), 收率: 99%。

MS m/z (ESI): 473.1 [M+1]。

第二步

N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-羟基乙酰胺的制备

将2-((7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)氨基)-2-氧乙基乙酸 169b(700 mg, 1.48 mmol)和碳酸钾(468 mg, 3.39 mmol)溶于甲醇溶液, 反应液在20°C下搅拌2小时。LCMS显示目标产物。反应液浓缩, 经硅胶柱层析纯化(10% 甲醇/二氯甲烷), 得到产物N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-羟基乙酰胺 169c(600 mg, 白色固体), 收率: 94%。

MS m/z (ESI): 431.1 [M+1]。

第三步

3-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)恶唑烷-4-酮的制备

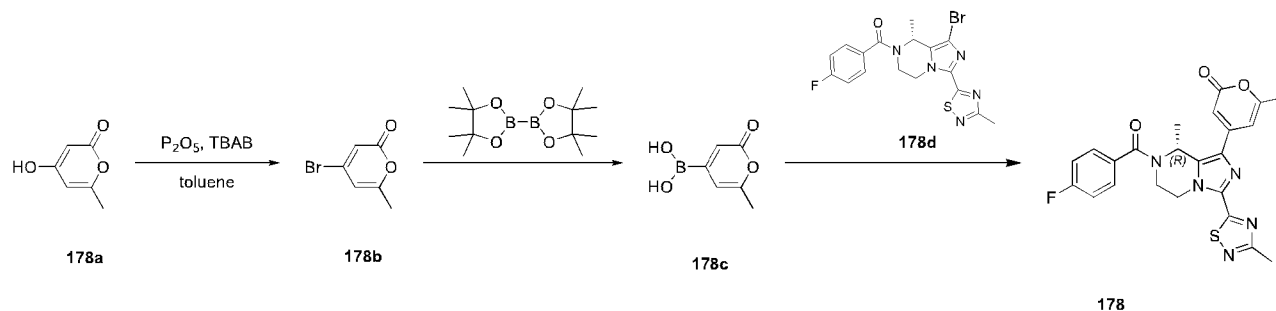
将N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-羟基乙酰胺169c(100 mg, 0.232 mmol)溶于DMF(2mL), 加入钠氢(11mg, 0.464mmol), 反应液室温搅拌1小时, 然后加入二溴乙烷(202 mg, 1.16 mmol), 将反应液在80°C下搅拌4小时。LCMS显示目标产物, 将得到的粗产物送prep-HPLC制备得3-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)恶唑烷-4-酮169(10 mg, 白色固体), 收率: 10%。

MS m/z (ESI): 443.1 [M+1]。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.78–7.51(m, 2H), 7.27(t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.42–6.05(m, 1H), 5.71(s, 1H), 5.34(s, 1H), 5.12(d, $J=10.6$ Hz, 1H), 4.87 - 4.76(m, 1H), 4.62–4.18(m, 3H), 3.84–3.58(m, 1H), 2.68(s, 3H), 1.47(s, 3H).

实施例158

(R)-4-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-6-甲基-2H-吡喃-2-酮 (178)



第一步

4-溴-6-甲基-2H-吡喃-2-酮的制备

向4-羟基-6-甲基-2H-吡喃-2-酮178a(1 g, 7.9 mmol)的甲苯(40 mL)溶液中加入五氧化二磷(2.8 g, 20 mmol)和四丁基溴化铵(3.06 g, 9.5 mmol)。反应在100 °C下反应3小时。将反应液冷至室温,加入水(30 mL),二氯甲烷萃取(50 mL×4),合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得残留物经柱层析(乙酸乙酯:石油醚=1/3)进行纯化,得到4-溴-6-甲基-2H-吡喃-2-酮178b(1.2 g, 黄色固体),产率: 80%。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 6.46(s, 1H), 6.19(s, 1H), 2.25(s, 3H).

第二步

(6-甲基-2-氧代-2H-吡喃-4-基)硼酸的制备

向4-溴-6-甲基-2H-吡喃-2-酮178b(100 mg, 0.53 mmol)的1,4-二氧六环(3 mL)溶液中加入三环己基膦(22 mg, 0.08 mmol), 双联噻哪醇硼酸酯(202 mg, 0.8 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钨(48 mg, 0.05 mmol)和乙酸钾(156 mg, 1.59 mmol)。反应液在80 °C下反应2小时。反应液冷至室温,过滤,滤液减压浓缩得到粗产物(6-甲基-2-氧代-2H-吡喃-4-基)硼酸 178c(210 mg, 棕色油状, 粗品)。

MS m/z(ESI): 155.1(M+1).

第三步

(R)-4-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-6-甲基-2H-吡喃-2-酮的制备

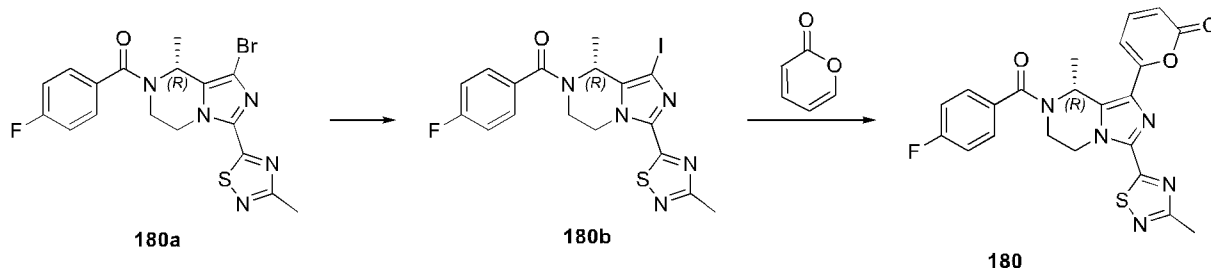
将(6-甲基-2-氧代-2H-吡喃-4-基)硼酸 178c(85 mg, 0.55 mmol)溶于1,4-二氧六环(3 mL)和水(0.5 mL)中,加入(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 178d(120 mg, 0.28 mmol), 碳酸钾(114 mg, 0.83 mmol)和1,1-双(二叔丁基膦)二茂铁二化钨(17.92 mg, 0.028 mmol)。反应液在氮气氛围, 90 °C下反应16小时。反应液减压浓缩,所得残留物用乙酸乙酯(10 mL)稀释,依次用水(5 mL)和饱和食盐水(10 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得残余物经 prep-HPLC(流动相: 乙腈:水(0.1%甲酸)纯化得(R)-4-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-6-甲基-2H-吡喃-2-酮178(4.53 mg, 白色固体),产率: 3.2%。

MS m/z(ESI): 466.0(M+1).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.53-7.45(m, 2H), 7.21-7.15(m, 2H), 6.76(s, 1H), 6.46-6.29(m, 1H), 5.12(d, J=12.4 Hz, 1H), 4.43-4.16(m, 2H), 3.83-3.47(m, 2H), 2.71(s, 3H), 2.33(s, 3H), 1.64(d, J=6.8 Hz, 3H).

实施例159

(R)-6-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2H-吡喃-2-酮 (180)



第一步

(R)-(4-氟苯基)(1-碘-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

向(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 180a(1.0 g, 2.3 mmol)的1,4-二氧六环(3 mL)溶液中加入碘化亚铜(0.53 g, 2.8 mmol), 碳酸铯(2.25 g, 6.9 mmol), 氟化铯(0.35 g, 2.3 mmol)和甲基[2-(甲基氨基)乙基]胺(0.2 g, 0.01mmol)。反应在110°C下反应16小时。将反应液减压浓缩, 所得残留物经柱层析(乙酸乙酯/石油醚=55%)进行纯化, 得到(R)-(4-氟苯基)(1-碘-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮180b(1.02 g, 黄色油状), 产率: 92%。

MS m/z(ESI): 484.0(M+1).

第二步

(R)-6-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2H-吡喃-2-酮的制备

将2H-吡喃-2-酮(80 mg, 0.83 mmol)溶于四氢呋喃(4 mL)中, 冷至-40 °C, 氮气置换三次, 加入2,2,6,6-四甲基哌啶氯化镁氯化铍络合物(1 mL, 1 mmol, 1mol/L)并在-40 °C下反应1小时, 然后将反应液转移至锌粉(82 mg, 1.25 mmol)和氯化锌(1.2 mL, 1.25mmol, 1mol/L)的混合溶液中并且在-40 °C下反应0.5小时. 随后将得到的锌试剂混合液加入到(R)-(4-氟苯基)(1-碘-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮180b(201 mg, 0.42 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钪(76 mg, 0.08 mmol)和三(2-呋喃基)膦(29 mg, 0.12 mmol)的四氢呋喃(0.5 mL)混合液中, 氮气氛围下, 在20°C下反应14小时。向反应液中加水(5 mL), 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残留物经柱层析(乙酸乙酯/石油醚=45%)进行一次粗纯化, 得到的粗产物经prep-HPLC(流动相: 乙腈:水(0.1%甲酸)纯化得(R)-6-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2H-吡喃-2-酮180(14.25 mg, 黄色固体, 甲酸盐), 产率: 6.68%。

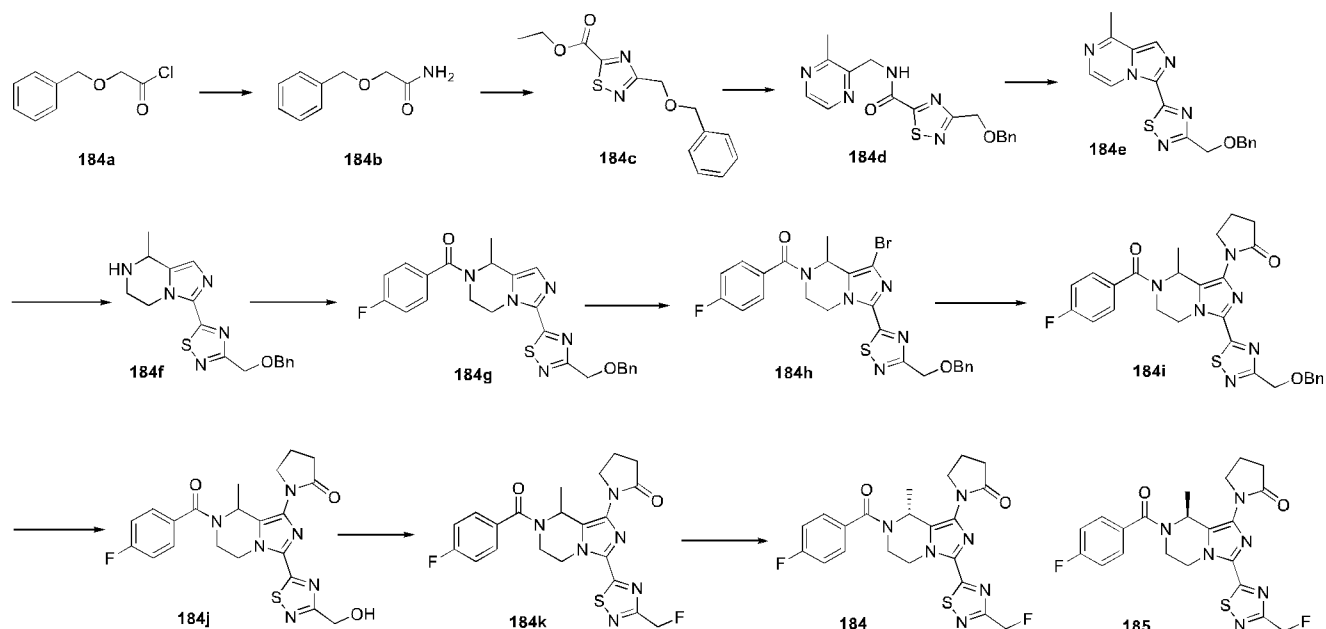
MS m/z(ESI): 452.2(M+1).

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16-8.05(m, 1H), 7.57-7.48(m, 2H), 7.44-7.38(m, 1H), 7.17(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.92(d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.17(s, 1H), 5.07(d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.38-4.17(m, 2H), 3.75-3.53(m, 2H), 2.71(s, 3H), 1.81(d, *J*=6.8 Hz, 3H).

实施例160

(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-(氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮 (184)

(S)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-(苄氧基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮 (185)



第一步

2-(苄氧基)乙酰胺的制备

将7 N NH₃的甲醇溶液(100 mL)在冰浴下搅拌15分钟, 然后缓慢滴加2-(苄氧基)乙酰氯 184a(12.5 g, 0.068 mol)。滴加完毕后, 撤去冰浴, 反应液在室温搅拌3小时。反应完成后, 反应液浓缩得到产物2-(苄氧基)乙酰胺 184b(11.2 g, 白色固体), 收率: 100%。

MS m/z(ESI): 166.3(M+1)。

第二步

3-(苄氧基)甲基-1,2,4-噻二唑-5-羧酸乙酯的制备

将2-(苄氧基)乙酰胺 184b(11.0 g, 0.067 mol)溶于甲苯(80 mL)中, 加入氯羰基亚磺酰氯(9.6 g, 0.073 mol)。反应液在120 °C搅拌4小时。反应液冷却至室温, 浓缩后用饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯萃取, 有机相再用食盐水洗, 干燥, 浓缩。将得到的浓缩物溶于二甲苯(50 mL)中, 加入氰基甲酸乙酯(9.9 g, 0.10 mol)。反应液在130 °C搅拌16小时。反应结束后, 反应液浓缩后, 经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到产物3-(苄氧基)甲基-1,2,4-噻二唑-5-羧酸乙酯 184c(8.0 g, 淡黄色油状物), 收率: 43%。

MS m/z(ESI): 279.1(M+1)。

第三步

3-(苄氧基)甲基-N-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺的制备

将3-(苄氧基)甲基-1,2,4-噻二唑-5-羧酸乙酯 184c(3.0 g, 10.78 mmol)溶于DMF(20 mL)中, 加入(3-甲基吡嗪-2-基)甲酰胺(1.59 g, 12.93 mmol)和TBD(1.65 g, 11.86 mmol)。反应液在室温搅拌1小时。反应结束后, 用饱和食盐水和乙酸乙酯萃取, 有机相再用食盐水洗, 干燥, 浓缩。将得到的浓缩物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到产物3-(苄氧基)甲基-N-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺 184d(1.7 g, 白色固体), 收率: 44%。

MS m/z(ESI): 356.1(M+1)。

第四步

3-(苄氧基)甲基-5-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑的制备

将3-((苄氧基)甲基)-N-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺 184d(800 mg, 2.25 mmol)溶于乙腈(15 mL)中,加入三乙胺(684 mg, 6.75 mmol)和三氯氧磷(2.07 g, 13.51 mmol)。反应液在N₂保护下,90 °C搅拌24小时。反应结束后,反应液浓缩后用饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯萃取,有机相再用食盐水洗,干燥,浓缩。将得到的浓缩物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)得到产物3-((苄氧基)甲基)-5-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑 184e(450 mg, 黄色油状物),收率:59%。

MS m/z(ESI): 338.1(M+1)。

第五步

3-((苄氧基)甲基)-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑的制备

将3-((苄氧基)甲基)-5-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑 184e(1.5 g, 4.45 mmol)溶于二氯甲烷/醋酸=1/1(30 mL)的溶液中,冰浴下分批加入氰基硼氢化钠(838 mg, 13.34 mmol)。反应液在室温搅拌1小时。反应结束后浓缩,用饱和碳酸氢钠水溶液和二氯甲烷萃取,有机相再用食盐水洗,干燥,浓缩。将得到的浓缩物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)得到产物3-((苄氧基)甲基)-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑 184f(1.2 g, 淡黄色油状物),收率:79%。

MS m/z(ESI): 342.2(M+1)。

第六步

(3-(3-((苄氧基)甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备

将3-((苄氧基)甲基)-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑 184f(1.2 g, 3.51 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中,加入三乙胺(1.07 g, 10.54 mmol),冰浴下滴加对氟苯甲酰氯(856 mg, 5.27 mmol)。滴加完毕后反应液在室温搅拌1小时。反应结束后,反应液用食盐水洗,干燥,浓缩。将得到的浓缩物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=4/1)得到产物(3-(3-((苄氧基)甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮184g(1.1 g, 黄色油状物),收率:68%。

MS m/z(ESI): 464.1(M+1)。

第七步

(3-(3-((苄氧基)甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-溴-8-甲基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备

将(3-(3-((苄氧基)甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 184g(400 mg, 0.86 mmol)溶于乙醇(10 mL)中,加入NBS(230 mg, 1.29 mmol)。反应液在室温搅拌2小时。反应结束后,将反应液浓缩,再用水和乙酸乙酯萃取,有机相再用食盐水洗,干燥,浓缩。将得到的浓缩物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=4/1)得到产物(3-(3-((苄氧基)甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-溴-8-甲基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮184h(350 mg, 黄色油状物),收率:75%。

MS m/z(ESI): 544.1(M+1)。

第八步

1-(3-(3-((苄氧基)甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮的制备

将(3-(3-((苄氧基)甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-溴-8-甲基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮184h(350 mg, 0.65 mmol),吡咯烷-2-酮(165 mg, 1.94 mmol)、碳酸铯(631 mg, 1.94 mmol)、氟化铯(196 mg, 1.29 mmol)、N, N'-二甲基-1,2-乙二胺(57 mg, 0.65 mol)和碘化铜(123 mg, 0.65 mol)溶于二氧六环(3 mL)中,将反应混合物放入密封管中,用氮气置换三次,并在氮气保护下,110 °C 加热搅拌下反应16小时。反应完成后,反应液浓缩。将得到的浓缩物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=4/1)得到产物1-(3-(3-((苄氧基)甲

基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮184i(280 mg, 白色固体), 收率: 79%。

MS m/z(ESI): 547.3(M+1)。

第九步

1-(7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-(羟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮的制备

将1-(3-(3-(苄氧基)甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮184i(280 mg, 0.51 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 在冰浴下加入1M三氯化硼的二氯甲烷溶液(2 mL)。反应液在室温搅拌4小时。反应结束后, 往反应液中加入甲醇(2 mL), 浓缩。将得到的浓缩物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)得到产物1-(7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-(羟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮184j(160 mg, 淡黄色油状物), 收率: 68%。

MS m/z(ESI): 457.2(M+1)。

第十步

1-(7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-(氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮的制备

将1-(7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-(羟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮184j(100 mg, 0.22 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 冰浴下加入DAST(177 mg, 1.10 mmol)。反应液在冰水浴下搅拌2小时。反应结束后, 用水和二氯甲烷萃取, 有机相再用食盐水洗, 干燥, 浓缩。将得到的浓缩物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)得到产物1-(7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-(氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮184k(50 mg, 白色固体), 收率: 50%。

MS m/z(ESI): 459.1(M+1)。

第十一步

(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-(氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮和(S)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-(氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮的制备

将1-(7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-(氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮184k(90 mg, 0.20 mmol)经手性拆分柱层析得到产物(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-(氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮184(13.34 mg, 白色固体), 收率: 7%;

MS m/z(ESI): 459.2(M+1)。

HPLC: 98.08%(214 nm), 98.59%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.38(m, 2H), 7.13-7.05(m, 2H), 6.13-5.75(m, 1H), 5.51(d, *J*=46.7 Hz, 2H), 5.11-4.97(m, 1H), 4.24-4.07(m, 2H), 3.67-3.51(m, 1H), 3.48-3.10(m, 1H), 2.66-2.28(m, 2H), 2.23-2.06(m, 2H), 1.36-1.11(m, 4H)。

(S)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-(氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮185(11.46 mg, 白色固体), 收率: 6%。

MS m/z(ESI): 459.1(M+1)。

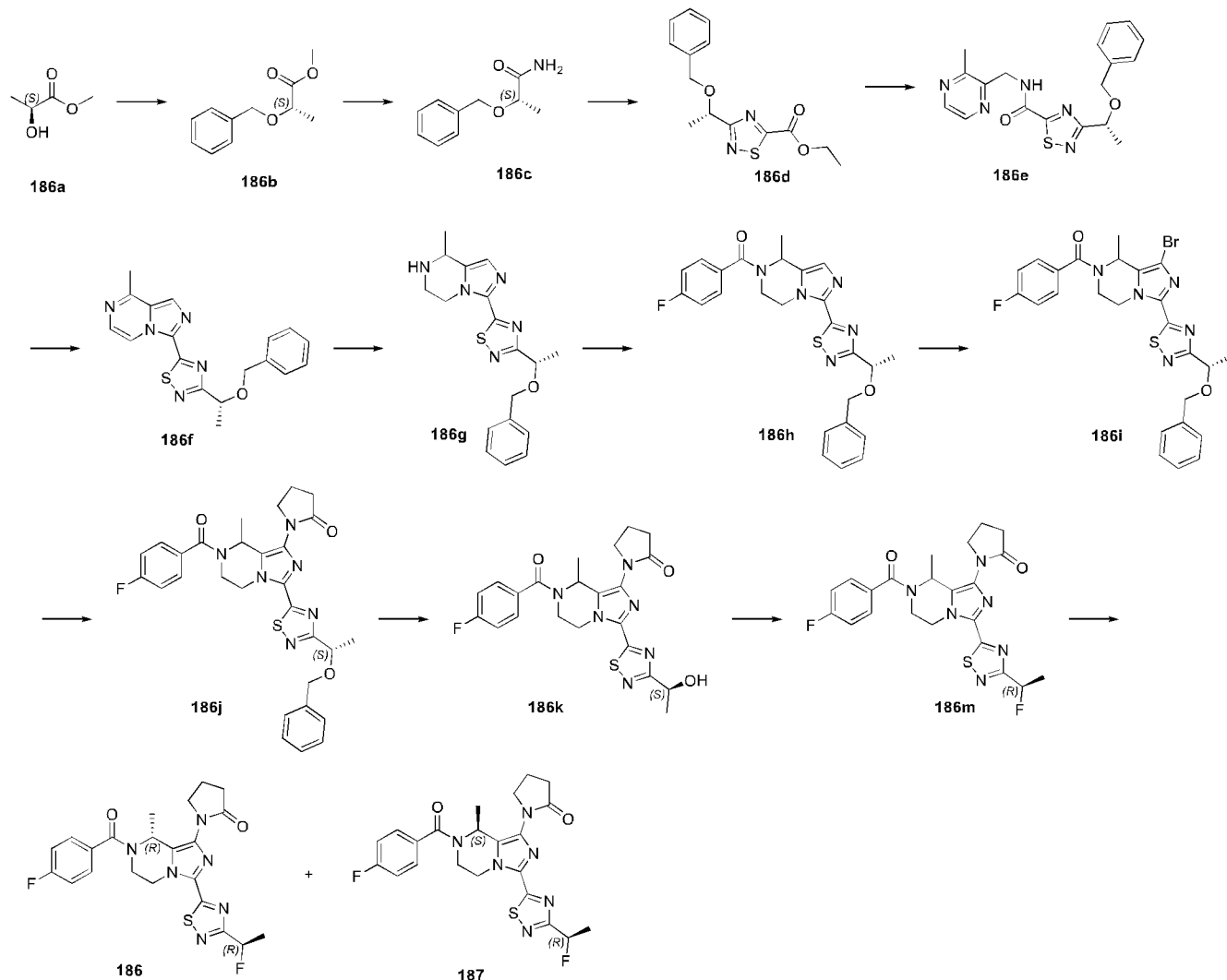
HPLC: 100%(214 nm), 99.57%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.39(m, 2H), 7.13-7.05(m, 2H), 6.17-5.71(m, 1H), 5.51(d, *J*=46.7 Hz, 2H), 5.12-4.95(m, 1H), 4.23-4.07(m, 2H), 3.67-3.51(m, 1H), 3.47-3.24(m, 1H), 2.57-2.30(m, 2H), 2.25-2.03(m, 2H), 1.34-1.17(m, 4H)。

实施例161

1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-((R)-1-氟乙基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮 (186)

1-((S)-7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-((R)-1-氟乙基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮 (187)



第一步

(S)-2-(苄氧基)丙酸甲酯的制备

将氢氧化钠(5.07 g, 0.21 mol)缓慢添加到(S)-2-羟基丙酸甲酯 186a(20 g, 0.19 mol)的四氢呋喃(200 mL)溶液中。冰浴下搅拌 40 分钟, 缓慢加入苄溴(36 g, 0.21 mol), 室温下搅拌 16 小时后, 加入饱和氯化铵溶液(50 mL), 乙酸乙酯萃取(3×40 mL)。无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经柱层析(乙酸乙酯/石油醚=5%)纯化得(S)-2-(苄氧基)丙酸甲酯186b(22 g, 淡黄色油状物), 产率: 56%。

MS m/z(ESI): 217.1(M+Na)。

第二步

(S)-2-(苄氧基)丙酰胺的制备

将氨水(36.1 g, 1.03 mol)加入到(2S)-2-(苄氧基)丙酸甲酯186b(20 g, 0.103 mol)的DMF(30 mL)溶液中, 20°C 搅拌 16 小时。过滤, 乙酸乙酯(2×20 mL)洗涤, 固体旋干, 得(S)-2-(苄氧基)丙酰胺186c(11 g, 白色固体), 产率: 57%。

MS m/z(ESI): 202.2(M+Na)。

第三步

(S)-3-(1-(苄氧基)乙基)-1,2,4-噻二唑-5-羧酸乙酯的制备

将(S)-2-(苄氧基)丙酰胺186c(15 g, 0.084 mol)和氯羰基亚磺酰氯(22 g, 0.17 mol)溶于干燥甲苯(100 mL)中, 120°C 搅拌3小时。降至室温, 把甲苯减压浓缩。之后加入二甲苯(100 mL), 氰甲酸乙酯(25 g, 0.25 mol)。油浴130°C 搅拌16小时。降至室温, 二甲苯经减压浓缩, 加入水(40 mL), 乙酸乙酯(2×50 mL)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=35%)得(S)-3-(1-(苄氧基)乙基)-1,2,4-噻二唑-5-羧酸乙酯186d(10 g, 浅黄色油状), 收率: 39%。

MS m/z(ESI): 293.1(M+1)。

第四步

(R)-3-(1-(苄氧基)乙基)-N-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺的制备

将(S)-3-(1-(苄氧基)乙基)-1,2,4-噻二唑-5-羧酸乙酯186d(4.2 g, 0.014 mol), 1,5,7-三叠氮双环(4.4.0)癸-5-烯(6 g, 0.04 mol)和(3-甲基吡嗪-2-基)甲酰胺(2.7 g, 0.022 mol)溶于DMF(50 mL), 20°C 搅拌16小时。加20 mL水, 乙酸乙酯萃取(2×50 mL), 饱和盐水洗涤(2×20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经柱层析得(乙酸乙酯: 石油醚=70%)纯化, 得(R)-3-(1-(苄氧基)乙基)-N-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺186e(1.2 g, 黄色油状物), 收率: 22%。

MS m/z(ESI): 370.2(M+1)。

第五步

(R)-3-(1-(苄氧基)乙基)-5-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑的制备

将(R)-3-(1-(苄氧基)乙基)-N-((3-甲基吡嗪-2-基)甲基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺186e(500 mg, 1.35 mmol), 三甲胺(410 mg, 4.06 mmol)和三氯氧磷(1245 mg, 8.12 mmol)混合, 90°C 搅拌48 小时。水浴50°C 减压浓缩三氯氧磷, 加40 mL水, 乙酸乙酯萃取(2×50 mL), 合并有机层, 饱和盐水(2×20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=70%)得(R)-3-(1-(苄氧基)乙基)-5-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑186f(500 mg, 黄色固体), 收率: 87%。

MS m/z(ESI): 352.1(M+1)。

第六步

3-((S)-1-(苄氧基)乙基)-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑 的制备

冰浴条件, 将 氰基硼氢化钠(241 mg, 3.84 mmol)缓慢添加到(R)-3-(1-(苄氧基)乙基)-5-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑186f(450 mg, 1.28 mmol)的二氯甲烷(30 mL)和乙酸(20 mL)溶液中, 25°C 搅拌30 分钟。加15 mL水, 二氯甲烷(2×20 mL)萃取, 合并有机层, 饱和盐水(2×5 mL)洗涤, 经柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=85%)得3-((S)-1-(苄氧基)乙基)-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑186g(450 mg, 黄色固体), 收率: 84%。

MS m/z(ESI): 356.1(M+1)。

第七步

(3-((S)-1-(苄氧基)乙基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮的制备

将4-氟苯甲酰氯(123 mg, 0.77 mmol)和三甲胺(214 mg, 2.1 mmol)添加到3-((S)-1-(苄氧基)乙基)-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑186g(250 mg, 0.7 mol)的二氯甲烷溶液中, 25°C 搅拌1小时。反应液浓缩, 经柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=60%)得(3-((S)-1-(苄氧基)乙基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮186h(220 mg, 黄色固体), 收率: 56%。

MS m/z(ESI): 478.0(M+1)。

第八步

(3-(3-((S)-1-(苄氧基)乙基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-溴-8-甲基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备

将N-溴代琥珀酰亚胺(90 mg, 0.50 mmol)逐量加入到(3-(3-((S)-1-(苄氧基)乙基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮186h(200 mg, 0.42 mmol)的二氯甲烷(12 mL)溶液中, 25°C 搅拌1小时。盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩。经柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=60%)纯化得到(3-(3-((S)-1-(苄氧基)乙基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-溴-8-甲基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮186i(220 mg, 白色固体), 收率: 95%。

MS m/z(ESI): 556.0(M+1)。

第九步

1-(3-(3-((S)-1-(苄氧基)乙基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮的制备

将(3-(3-((S)-1-(苄氧基)乙基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-溴-8-甲基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮186i(200mg, 0.36mmol), 吡咯烷-2-酮(51mg, 0.36mmol), 碳酸铯(234mg, 0.72mmol), 氟化铯(110mg, 0.72mmol), N1、N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(51 mg, 0.36mmol)和碘化铜(68 mg, 0.36mmol)混合溶于干燥无水的二氧六环(15 mL), 氮气保护, 110°C 搅拌16 小时。冷却至室温, 加水(15 mL), 二氯甲烷(2×20 mL)萃取, 饱和盐水(5mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经柱层析(甲醇: 二氯甲烷=30%)得1-(3-(3-((S)-1-(苄氧基)乙基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮186j(200mg, 白色固体), 产率: 84%。

MS m/z(ESI): 561.1(M+1)。

第十步

1-(7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-((S)-1-羟乙基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮的制备

将 1-(3-(3-((S)-1-(苄氧基)乙基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮186j(120 mg, 0.21 mmol)溶于三氟乙酸(10 mL)中, 85°C 搅拌16小时。减压浓缩, 碳酸氢钠溶液中和至碱性, 二氯甲烷(2×15 mL)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品186k直接用于下一步。

MS m/z(ESI): 471.1(M+1)。

第十一步

1-(7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-((R)-1-氟乙基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮的制备

将 1-(7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-((S)-1-羟乙基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮186k(40 mg, 0.085 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 冰水浴下加入二乙氨基三氟化硫(69 mg, 0.43 mmol)。20°C 搅拌1小时。加水(2 mL)淬灭, 二氯甲烷(2×10 mL)萃取, 合并有机层, 饱和盐水(2×5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经柱层析(甲醇: 二氯甲烷=15%)得 1-(7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-((R)-1-氟乙基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮186m(45 mg, 白色固体), 产率: 72%。

MS m/z(ESI): 473.1(M+1)。

第十二步

1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-((R)-1-氟乙基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮

和

1-((S)-7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-((R)-1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮的制备

1-(7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-((R)-1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮(186m(70 mg, 0.15 mmol)经 SFC 分离(流动相二氧化碳/甲醇[0.2% 氨甲醇7M溶液]=50/50), 得 1-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-((R)-1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮(186(19 mg, 白色固体), 收率: 25% 和 1-((S)-7-(4-氟苯甲酰基)-3-(3-((R)-1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮(187(18 mg, 白色固体), 收率: 23%。

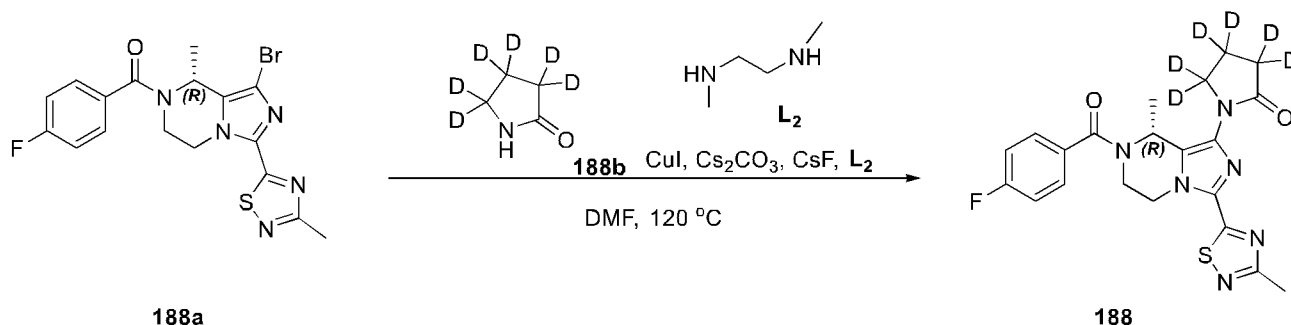
186: MS m/z(ESI): 473.1(M+1)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.58–7.47(m, 2H), 7.22–7.11(m, 2H), 6.06–5.96(m, 1H), 5.92–5.77(m, 1H), 5.19–5.04(m, 2H), 4.29–4.17(m, 2H), 3.66–3.48(m, 2H), 2.50–2.31(m, 2H), 2.28–2.15(m, 2H), 1.83(dd, J=24.0, 6.5 Hz, 3H), 1.41–1.27(m, 3H)。

187: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.54–7.47(m, 2H), 7.20–7.12(m, 2H), 6.06–5.97(m, 1H), 5.88–5.79(m, 1H), 5.19–5.08(m, 2H), 4.26–4.16(m, 2H), 3.67–3.58(m, 2H), 2.59–2.46(m, 2H), 2.25–2.16(m, 2H), 1.83(dd, J=24.0, 6.5 Hz, 3H), 1.36–1.30(m, 3H)。

实施例162

(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮-3,3,4,4,5,5-d₆ (188)



第一步

(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮-3,3,4,4,5,5-d₆

将(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 188a(15 mg, 0.034 mmol), 吡咯烷-2-酮-3,3,4,4,5,5-d₆(188b, 4.7 mg, 0.052 mmol)、碳酸铯(22.42 mg, 0.069 mmol)、氟化铯(10.45 mg, 0.069 mmol)、N, N'-二甲基-1,2-乙二胺(9.08 mg, 0.103 mmol)和碘化亚铜(6.55 mg, 0.034 mmol)溶于DMF(5 mL)中, 将反应混合物用氮气置换三次, 并在氮气保护下, 120 °C 加热搅拌下反应12小时。反应完成后, 反应液过滤, 往滤液加水(10 mL, 用二氯甲烷萃取(3×30 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤(30 mL×3)。有机相合并后用无水硫酸钠干燥, 浓缩。将得到的浓缩液经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=50/50)得到粗品, 将粗品用石油醚/乙酸乙酯(3:1)混合溶液不断打浆, 过滤干燥得到产物 (R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮-3,3,4,4,5,5-d₆ 188(6.6 mg, 白色固体), 收率: 42.44%。

MS m/z(ESI): 447.1(M+1)。

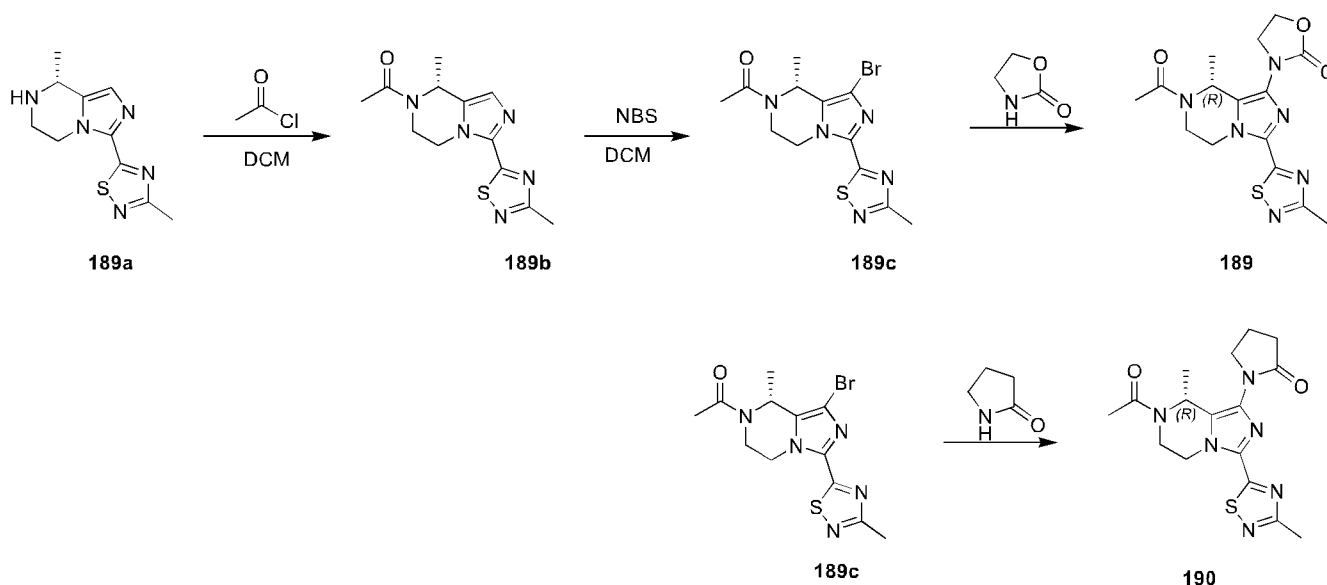
HPLC: 99.69%(214 nm), 99.60%(254 nm)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50(s, 2H), 7.16(t, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.98(s, 1H), 5.30 - 4.40(m, 2H), 4.29-4.13(m, 1H), 3.60 - 3.21(m, 1H), 2.68(s, 3H), 1.35(s, 3H).

实施例163

(R)-3-(7-乙酰基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)恶唑烷-2-酮 (189)

(R)-1-(7-乙酰基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮 (190) 的制备



第一步

(R)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)乙烷-1-酮的制备

将(R)-3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑 189a(500 mg, 2.12 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入三乙胺(645 mg, 6.37 mmol), 冰浴下滴加乙酰氯(200 mg, 2.55 mmol)。滴加完毕后反应液在室温搅拌2小时。反应结束后, 反应液用食盐水洗, 干燥, 浓缩。将得到的浓缩物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=4/1)得到产物(R)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)乙烷-1-酮189b(550 mg, 淡黄色固体), 收率: 89%。

MS m/z (ESI): 278.1(M+1)。

第二步

(R)-1-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)乙烷-1-酮的制备

将(R)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)乙烷-1-酮189b(550 mg, 1.98 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入溴代丁二酰亚胺(529 mg, 2.97 mmol)。反应液在室温搅拌0.5小时。反应结束后, 将反应液浓缩, 再用水和乙酸乙酯萃取, 有机相再用食盐水洗, 干燥, 浓缩。将得到的浓缩物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=4/1)得到产物(R)-1-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)乙烷-1-酮189c(600 mg, 黄色固体), 收率: 76%。

MS m/z (ESI): 356.0(M+1)。

第三步

(R)-3-(7-乙酰基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)恶唑烷-2-酮的制备

将(R)-1-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)乙烷-1-酮189c(250 mg, 0.70 mmol), 1,3-恶唑烷酮(122 mg, 1.40 mmol)、碳酸铯(213 mg, 1.40 mmol)、氟化铯(213 mg, 1.40 mmol)、trans-N, N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(62 mg, 0.70 mol)和碘化铜(134 mg, 0.70 mol)溶于1,4-二氧六环(10 mL)中, 将反应混合物放入密封管中, 用氮气置换三次, 并在氮气保护下, 110 °C 加热搅拌下反应16小时。反应完成后, 反应液浓缩。将得到的浓缩物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=4/1)得到粗产物, 并通过prep-HPLC纯化得到(R)-3-(7-乙酰基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)恶唑烷-2-酮189(68 mg, 白色固体), 收率: 26%。

MS m/z(ESI): 363.1(M+1)。

HPLC: 100%(214 nm), 100%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 5.89(q, *J*=6.8 Hz, 1H), 5.3 - 4.80(m, 2H), 4.66-4.47(m, 3H), 4.07(td, *J*=13.5, 4.4 Hz, 1H), 3.98-3.83(m, 1H), 3.28-3.01(m, 1H), 2.69(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.43(d, *J*=6.4 Hz, 3H)。

第四步

(R)-1-(7-乙酰基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮的制备

将(R)-1-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)乙烷-1-酮189c(250 mg, 0.70 mmol), 吡咯烷-2-酮(122 mg, 1.40 mmol)、碳酸铯(213 mg, 1.40 mmol)、氟化铯(213 mg, 1.40 mmol)、N, N'-二甲基-1,2-乙二胺(62 mg, 0.70 mol)和碘化铜(1334 mg, 0.70 mol)溶于二氧六环(3 mL)中, 将反应混合物放入密封管中, 用氮气置换三次, 并在氮气保护下, 110 °C 加热搅拌下反应16小时。反应完成后, 反应液浓缩。将得到的浓缩物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=4/1)得到产物粗产物, 并通过prep-HPLC得到产物(R)-1-(7-乙酰基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮190(70 mg, 白色固体), 收率: 27%。

MS m/z(ESI): 361.1(M+1)。

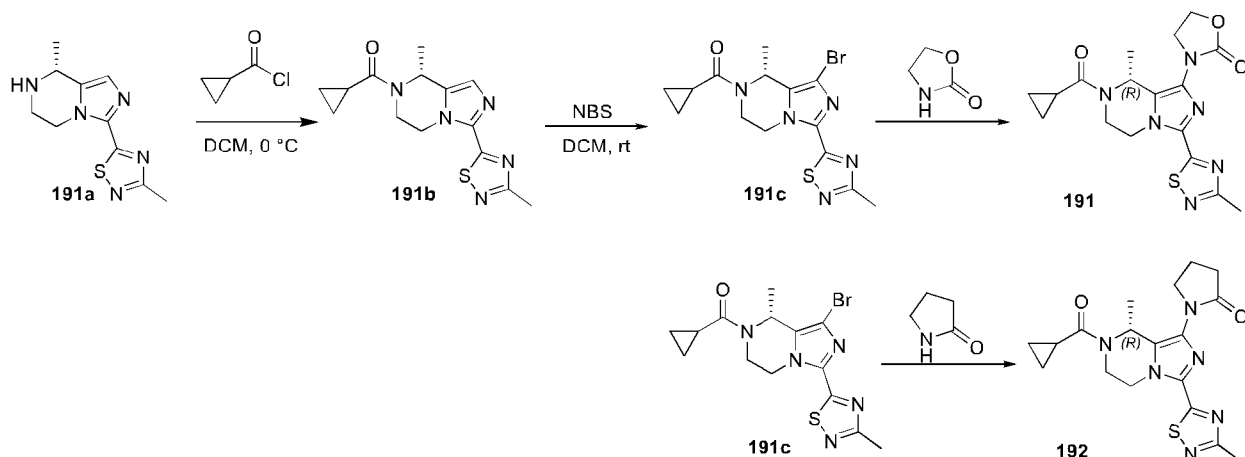
HPLC: 100%(214 nm), 100%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 5.90(q, *J*=6.4 Hz, 1H), 5.13 - 5.04(m, 1H), 5.02 - 4.93(m, 1H), 4.40 - 4.25(m, 1H), 4.11-4.00(m, 1H), 3.72-3.63(m, 1H), 3.20- 3.05(m, 1H), 2.69(s, 3H), 2.63-2.54(m, 2H), 2.35 - 2.15(m, 5H), 1.34(d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

实施例164

(R)-3-(7-(环丙烷羰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)恶唑烷-2-酮(191)

(R)-1-(7-(环丙烷羰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮(192)



第一步

(R)-环丙基(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

将(R)-3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑 191a(300 mg, 1.27 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入三乙胺(387 mg, 1.82 mmol), 冰浴下滴加环丙基酰氯(160 mg, 1.53 mmol)。滴加完毕后反应液在室温搅拌2小时。反应结束后, 反应液用食盐水洗, 干燥, 浓缩。将得到的浓缩物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=4/1)得到产物(R)-环丙基(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮191b(380 mg, 淡黄色油状物), 收率: 98%。

MS m/z(ESI): 304.2(M+1)。

第二步

(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(环丙基)甲酮的制备

将(R)-环丙基(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮191b (380 mg, 1.25 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入NBS(335 mg, 1.88 mmol)。反应液在室温搅拌2小时。反应结束后, 将反应液浓缩, 再用水和乙酸乙酯萃取, 有机相再用食盐水洗, 干燥, 浓缩。将得到的浓缩物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=4/1)得到产物(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(环丙基)甲酮191c (440 mg, 黄色固体), 收率: 92%。

MS m/z(ESI): 384.1(M+1)。

第三步

(R)-3-(7-(环丙烷羰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)恶唑烷-2-酮的制备

将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(环丙基)甲酮191c (200 mg, 0.52 mmol), 1,3-恶唑烷酮(69 mg, 0.78 mmol)、碳酸铯(256 mg, 0.78 mmol)、氟化铯(80 mg, 0.52 mmol)、N, N'-二甲基-1,2-乙二胺(75 mg, 0.52 mol)和碘化铜(100 mg, 0.52 mol)溶于二氧六环(3 mL)中, 将反应混合物放入密封管中, 用氮气置换三次, 并在氮气保护下, 110 °C 加热搅拌下反应16小时。反应完成后, 反应液浓缩。将得到的浓缩物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=4/1)得到产物(R)-3-(7-(环丙烷羰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)恶唑烷-2-酮191(30 mg, 白色固体), 收率: 15%。

MS m/z(ESI): 389.1(M+1)。

HPLC: 99.02%(214 nm), 99.21%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 6.29-6.19(m, 1H), 5.10-5.07(m, 1H), 4.97-4.95(m, 1H), 4.68-4.48(m, 3H), 4.12-4.04(m, 1H), 4.00-3.86(m, 1H), 3.21-3.10(m, 1H), 2.69(s, 3H), 1.93(s, 1H), 1.49(d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.05(dd, *J*=10.9, 5.7 Hz, 2H), 0.88(d, *J*=7.5 Hz, 2H)。

第四步

(R)-1-(7-(环丙烷羰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮的制备

将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(环丙基)甲酮191c (200 mg, 0.52 mmol), 吡咯烷-2-酮(67 mg, 0.78 mmol)、碳酸铯(256 mg, 0.78 mmol)、氟化铯(80 mg, 0.52 mmol)、N, N'-二甲基-1,2-乙二胺(75 mg, 0.52 mol)和碘化铜(100 mg, 0.52 mol)溶于二氧六环(3 mL)中, 将反应混合物放入密封管中, 用氮气置换三次, 并在氮气保护下, 110 °C 加热搅拌下反应16小时。反应完成后, 反应液浓缩。将得到的浓缩物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=4/1)得到产物(R)-1-(7-(环丙烷羰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮192(21 mg, 白色固体), 收率: 10%。

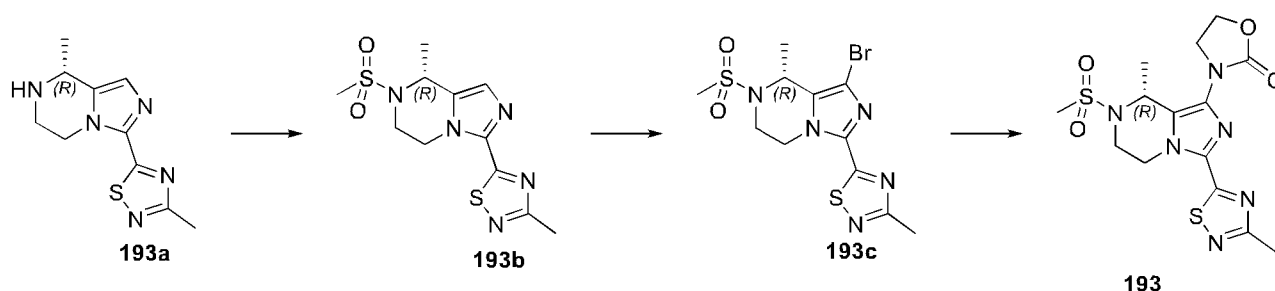
MS m/z(ESI): 387.3(M+1)。

HPLC: 99.61%(214 nm), 96.76%(254 nm).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 6.30-6.19(m, 1H), 5.14-5.05(m, 1H), 5.03-4.91(m, 1H), 4.45-4.29(m, 1H), 4.11-3.98(m, 1H), 3.76-3.63(m, 1H), 3.23-3.02(m, 1H), 2.69(s, 3H), 2.63-2.55(m, 2H), 2.35-2.17(m, 2H), 1.99-1.90(m, 1H), 1.40(d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.09-1.00(m, 2H), 0.87-0.82(m, 2H).

实施例165

(R)-3-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-7-(甲基磺酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)恶唑烷-2-酮 (193)



第一步

(R)-3-甲基-5-(8-甲基-7-(甲基磺酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑的制备

将甲基磺酰氯(175 mg, 1.53 mmol)逐滴添加到(R)-3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑 193a(300 mg, 1.27 mmol)和三乙胺(386 mg, 3.82 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中, 25°C 搅拌3小时。氯化铵溶液淬灭, 二氯甲烷(2×10 mL)萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经柱层析(乙酸乙酯:石油醚=70%)纯化, 得产物(R)-3-甲基-5-(8-甲基-7-(甲基磺酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑 193b (400 mg, 白色固体), 产率: 90%。

MS *m/z*(ESI): 314.1(M+1).

第二步

(R)-5-(1-溴-8-甲基-7-(甲基磺酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑的制备

将(R)-3-甲基-5-(8-甲基-7-(甲基磺酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑193b(400 mg, 1.28 mmol)溶于干燥乙醇(20 mL), 缓慢添加N-溴代琥珀酰亚胺(273 mg, 1.53 mmol), 室温反应16小时, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经柱层析(乙酸乙酯:石油醚=45%)纯化得(R)-5-(1-溴-8-甲基-7-(甲基磺酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑193c(450 mg, 黄色油状液体), 产率: 80%。

MS *m/z*(ESI): 392.0(M+1).

第三步

(R)-3-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-7-(甲基磺酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)恶唑烷-2-酮的制备

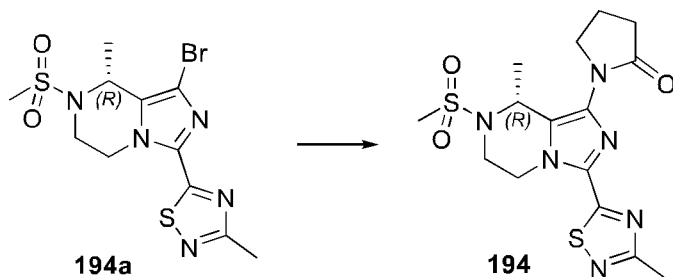
将(R)-5-(1-溴-8-甲基-7-(甲基磺酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑 193c(220 mg, 0.56 mmol), 3-恶唑烷-2-酮(73 mg, 0.84 mmol), 碳酸铯(365 mg, 1.12 mmol), 氟化铯(170 mg, 1.12 mmol), (1*S*, 2*S*)-N1, N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(160 mg, 1.12 mmol)和碘化亚铜(213 mg, 1.12 mmol)混合溶于二氧六环(8 mL), 氮气保护, 110°C加热搅拌16小时。反应冷却至室温, 加水20 mL, 乙酸乙酯(2×30 mL)萃取, 饱和盐水(2×10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经柱层析(乙酸乙酯:石油醚=50%)纯化得(R)-3-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-7-(甲基磺酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)恶唑烷-2-酮193(81.7 mg, 白色固体), 产率: 35%。

MS m/z (ESI): 399.1(M+1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.69(q, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.05–4.92(m, 1H), 4.64–4.49(m, 2H), 4.48–4.30(m, 2H), 4.19–4.09(m, 1H), 3.91–3.83(m, 1H), 3.62–3.55(m, 1H), 2.98(s, 3H), 2.69(s, 3H), 1.51(d, $J=6.8$ Hz, 3H).

实施例166

(R)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-7-(甲磺酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮 (194)



第一步

(R)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-7-(甲磺酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮的制备

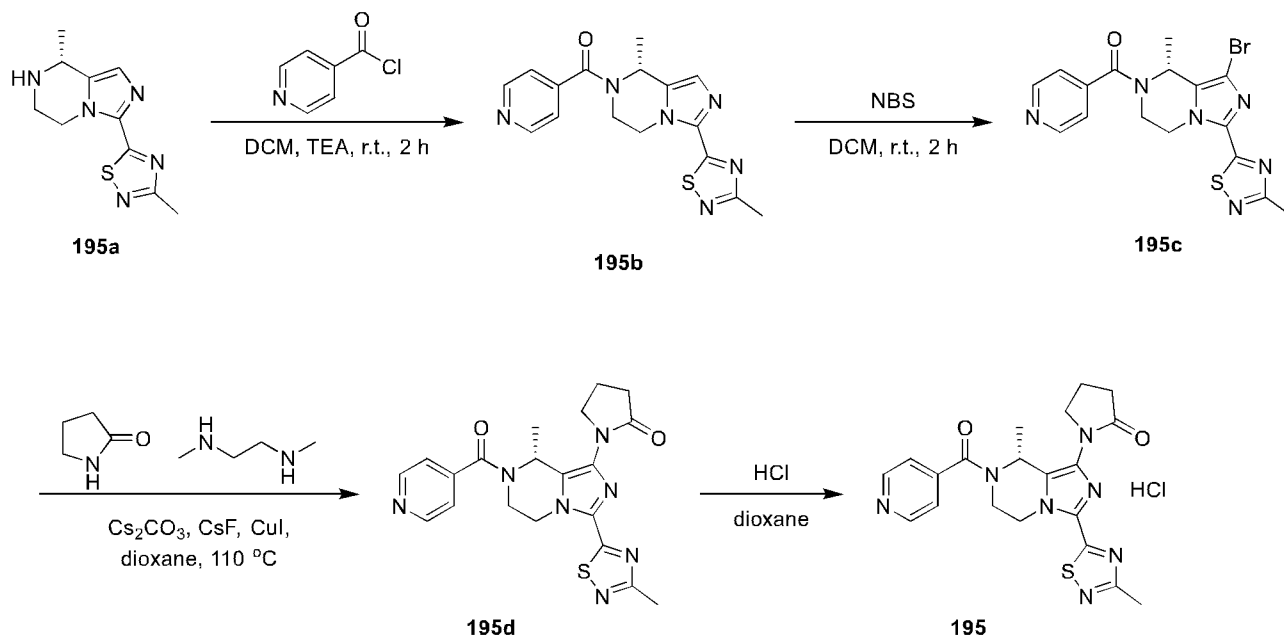
将(R)-5-(1-溴-8-甲基-7-(甲磺酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑(220 mg, 0.56 mmol), 3-吡咯烷-2-酮194a(73 mg, 0.84 mmol), 碳酸铯(365 mg, 1.12 mmol), 氟化铯(170 mg, 1.12 mmol), (1S, 2S)-N1, N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(160 mg, 1.12 mmol)和碘化亚铜(213 mg, 1.12 mmol)混合溶于二氧六环(8 mL), 氮气保护, 110°C加热搅拌16小时。反应冷却至室温, 加水20 mL, 乙酸乙酯(2×30 mL)萃取, 饱和盐水(2×10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=50%)纯化得(R)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-7-(甲磺酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮的制备194(27.4 mg, 白色固体), 产率: 11.7%。

MS m/z (ESI): 397.1(M+1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.68(q, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.99(d, $J=14.4$ Hz, 1H), 4.42–4.31(m, 1H), 4.29–4.21(m, 1H), 4.19–4.10(m, 1H), 3.73–3.56(m, 2H), 3.00(s, 3H), 2.69(s, 3H), 2.57(t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.34–2.15(m, 2H), 1.43(d, $J=6.8$ Hz, 3H).

实施例167

(R)-1-(7-异烟碱酰-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮盐酸盐 (195)



第一步

(R)-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(吡啶-4-基)甲酮的制备

将(R)-3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑195a(300 mg, 1.27 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 加入异烟酸酰氯(217 mg, 1.53 mmol)和三乙胺(194 mg, 1.91 mmol)。该反应在室温下搅拌2小时。反应结束后, 加入水, 混合物利用二氯甲烷萃取, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥。旋干溶剂得到粗产品(R)-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(吡啶-4-基)甲酮195b(400 mg, 淡黄色固体), 产率: 92%。粗产品不经纯化直接用于下一步。

MS m/z(ESI)341.1(M+1).

第二步

(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(吡啶-4-基)甲酮的制备

将(R)-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(吡啶-4-基)甲酮195b(400 mg, 1.18 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 加入N-溴代丁二酰亚胺(314 mg, 1.76 mmol)。该反应在室温下搅拌2小时。反应结束后, 旋干溶剂得到粗产品, 产品通过柱层析分离纯化得到(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(吡啶-4-基)甲酮195c(400 mg, 淡黄色固体), 产率: 81%。

MS m/z(ESI)417.0(M+1).

第三步

(R)-1-(7-异烟酰-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮的制备

在微波管中, 将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(吡啶-4-基)甲酮195c(200 mg, 0.48 mmol)溶于二氧六环(5 mL), 加入吡咯烷酮(61 mg, 0.72 mmol), 碳酸铯(466 mg, 1.43 mmol), 氟化铯(72 mg, 0.48 mmol), 碘化亚铜(91 mg, 0.48 mmol)和N,N'-二甲基乙二胺(42 mg, 0.48 mmol)。氮气保护下, 该反应在110 °C下搅拌16小时。反应结束后, 加入水, 混合物利用二氯甲烷萃取, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥。旋干溶剂得到粗产品, 粗产品通过柱层析分离纯化得到(R)-1-(7-异烟酰-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮195d(90 mg, 淡黄色固体), 产率: 45%。

MS m/z(ESI)424.1(M+1).

第四步

(R)-1-(7-异烟碱酰-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮盐酸盐 的制备

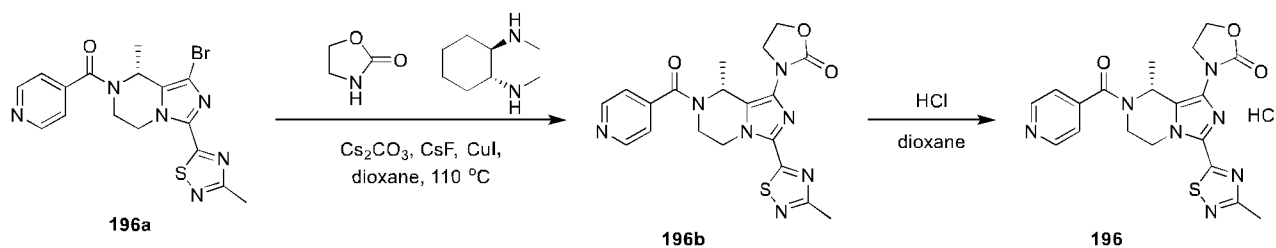
将(R)-1-(7-异烟碱酰-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮195d(90 mg, 0.21 mmol)溶于甲醇(2 mL), 加入盐酸的二氧六环溶液(2 mL)。该反应在室温下搅拌1小时。反应结束后, 旋干溶剂, 加入水/乙腈将产品再溶解, 通过冻干得到(R)-1-(7-异烟碱酰-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮盐酸盐195(90.86 mg, 黄色固体), 产率: 94%。

MS m/z(ESI)424.1(M+1).

¹H NMR(400 MHz, DMSO)δ 8.91(s, 2H), 7.90(s, 2H), 6.08(d, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.84(d, *J*=12.8 Hz, 1H), 4.31(dd, *J*=17.2, 8.4 Hz, 1H), 4.12–4.04(m, 2H), 3.20(q, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.66(s, 1H), 2.61(s, 3H), 2.38–2.29(m, 1H), 2.19–2.14(m, 1H), 2.10–2.03(m, 1H), 2.03–1.91(m, 1H), 1.34(d, *J*=6.8 Hz, 3H).

实施例168

(R)-3-(7-异烟碱酰-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)恶唑烷-2-酮盐酸盐 (196)



第一步

(R)-3-(7-异烟碱酰-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)恶唑烷-2-酮的制备

在微波管中, 将(R)-1-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(吡啶-4-基)甲酮196a(200 mg, 0.48 mmol)溶于二氧六环(5 mL), 加入恶唑烷酮(62 mg, 0.72 mmol), 碳酸铯(466 mg, 1.43 mmol), 氟化铯(72 mg, 0.48 mmol), 碘化亚铜(91 mg, 0.48 mmol)和反-(1R,2R)-N,N'-二甲基-1,2-环己烷二胺(42 mg, 0.48 mmol)。氮气保护下, 该反应在110 °C下搅拌16小时。反应结束后, 加入水, 混合物利用二氯甲烷萃取, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥。旋干溶剂得到粗产品, 粗产品通过柱层析分离纯化得到(R)-3-(7-异烟碱酰-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)恶唑烷-2-酮196b(90 mg, 淡黄色固体), 产率: 44%。

MS m/z(ESI)426.1(M+1).

第二步

(R)-3-(7-异烟碱酰-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)恶唑烷-2-酮盐酸盐 的制备

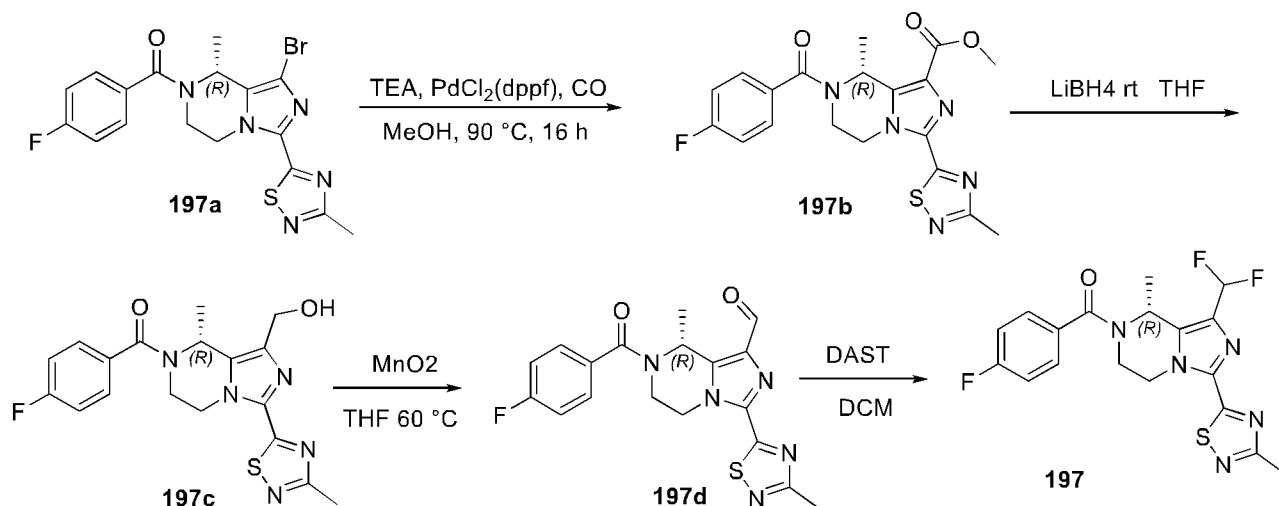
将(R)-3-(7-异烟碱酰-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)恶唑烷-2-酮196b(90 mg, 0.21 mmol)溶于甲醇(2 mL), 加入盐酸的二氧六环溶液(2 mL)。该反应在室温下搅拌1小时。反应结束后, 旋干溶剂, 加入水/乙腈将产品再溶解, 通过冻干得到(R)-3-(7-异烟碱酰-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)恶唑烷-2-酮盐酸盐196(86.50 mg, 黄色固体), 产率: 89%。

MS m/z(ESI)426.1(M+1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.11(br, 2H), 7.99(s, 2H), 6.09(q, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.87–4.78(m, 1H), 4.56(t, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.30–4.24(m, 1H), 3.94–3.83(m, 1H), 3.78–3.61(m, 1H), 2.62(s, 3H), 1.43(d, $J=6.4$ Hz, 3H).

实施例169

(R)-(1-(二氟甲基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 (197)



第一步

(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯的制备

将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 197a(1.0 g, 2.3 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL), 加入三乙胺 (0.69 g, 6.88mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (166.39 mg, 0.23mmol) 反应液在90 °C反应16小时在一氧化碳气体保护下。反应结束后, 在减压下蒸发溶剂并用碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 稀释残余物。用乙酸乙酯 (2×50 mL) 提取混合物。将有机层合并, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 在真空下浓缩。残渣经硅胶柱层析 (0-40%乙酸乙酯/石油醚) 纯化得到 (R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯 197b (565 mg, 白色固体) 收率: 59.4%

MS m/z(ESI): 416 [M+1]

第二步

(R)-(4-氟苯基)(1-(羟甲基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

将 (R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯 197b(565 mg, 1.36 mmol)溶于四氢呋喃(4 mL), 在冰浴下控温加入硼氢化锂的四氢呋喃溶液 (2 mol/L 0.408 mL 8.16 mmol), 自然升温至25 °C反应48小时, 反应结束后, 在减压下蒸发溶剂并用碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 稀释残余物。用二氯甲烷 (3×20 mL) 提取混合物。将有机层合并, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 在真空下浓缩。残渣经硅胶柱层析 (0-30%乙酸乙酯/石油醚) (R)-(4-氟苯基)(1-(羟甲基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 197c (140 mg, 白色固体) 收率: 26.45%

MS m/z(ESI): 388 [M+1]

第三步

(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-醛的制备

将(R)-(4-氟苯基)(1-(羟甲基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮197c(140 mg, 0.36 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL), 加入二氧化锰(314.5 mg 3.6 mmol), 油浴升温至60 °C反应16小时, 反应结束后, 在减压下蒸发溶剂并用碳酸氢钠水溶液(20 mL)稀释残余物。用二氯甲烷(3×20 mL)提取混合物。将有机层合并, 用无水Na₂SO₄干燥, 在真空下浓缩得到(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-醛197d(90 mg, 白色固体)收率: 64.94%

MS m/z(ESI): 386 [M+1]

第四步

(R)-(1-(二氟甲基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备

将(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-醛197d(90 mg, 0.23 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL), 冰浴降温至0 °C加入二乙胺基三氟化硫(45.2 mg 0.28 mmol), 冰浴降温至0 °C反应2小时, 反应结束后, 在减压下蒸发溶剂并用碳酸氢钠水溶液(20 mL)稀释残余物。用二氯甲烷(3×20 mL)提取混合物。将有机层合并, 用无水Na₂SO₄干燥, 在真空下浓缩, 残渣经硅胶柱层析(0-50%乙酸乙酯/石油醚)得到(R)-(1-(二氟甲基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮197(48.5 mg, 白色固体)收率: 51.81%

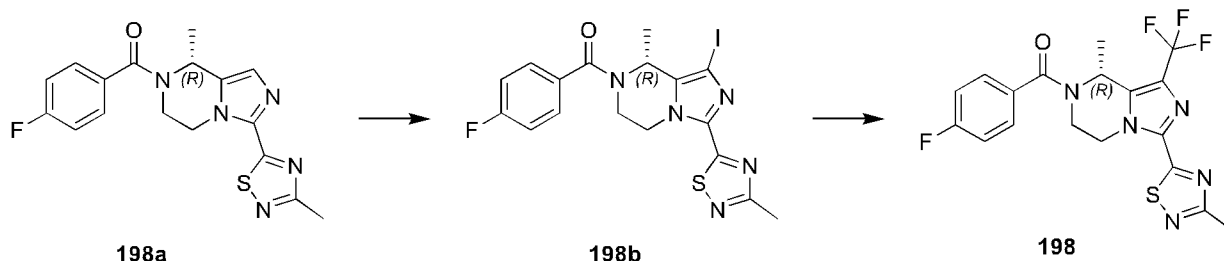
MS m/z(ESI): 408 [M+1]

HPLC:214 nm: 100% 254 nm:99.2%

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.53-7.45(m, 2H), 7.17(t, J=8.5 Hz, 2H), 6.70(t, J=54.3 Hz, 1H), 6.18(s, 1H), 5.42(s, 1H), 5.06(d, J=12.8 Hz, 1H), 4.25(s, 1H), 3.64(s, 1H), 2.70(s, 3H), 1.68(d, J=6.7 Hz, 3H).

实施例170

(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮(198)



第一步

(R)-(4-氟苯基)(1-碘-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

将(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮198a(300 mg, 0.84 mmol)溶于乙酸(5 mL), 加入NIS(283 mg, 1.26 mmol)。该反应在室温下搅拌2小时。反应结束后, 反应液通过饱和碳酸钠溶液将pH调至7, 然后利用二氯甲烷(3×10 mL)进行萃取, 收集有机相, 旋干溶剂得到(R)-(4-氟苯基)(1-碘-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮198b(380 mg, 淡黄色固体), 产率: 94%。

MS m/z(ESI)484.0(M+1).

第二步

(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

将(R)-(4-氟苯基)(1-碘-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 198b(100 mg, 0.21 mmol)溶于DMF(3 mL), 加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(60 mg, 0.31 mmol), 碘化亚铜(20 mg, 0.10 mmol)和碳酸铯(135 mg, 0.41 mmol)。该反应在微波条件下在120 °C下搅拌2小时。反应结束后, 冷却后过滤反应液, 乙酸乙酯洗涤滤饼, 收集滤液, 旋干得到粗产品。粗产品经过Prep-HPLC制备得到(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 198(20.59 mg, 白色固体), 产率: 23%。

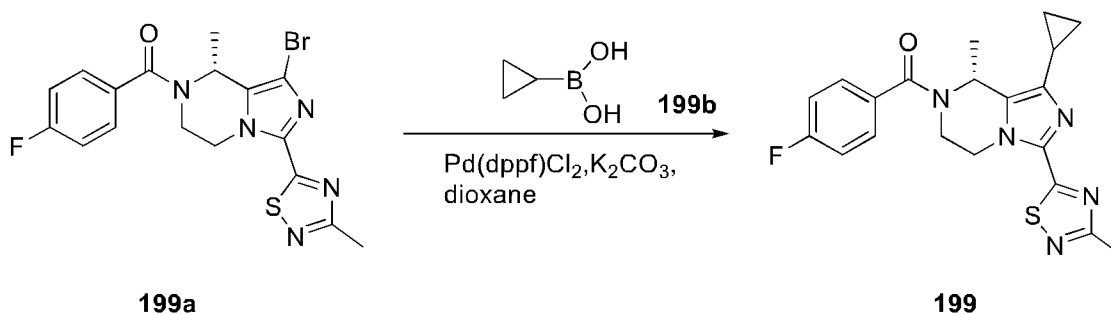
MS m/z(ESI)426.1(M+1).

¹H NMR(400 MHz, DMSO)δ 7.60(dd, *J*=8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.33(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.95(s, 1H), 4.86(d, *J*=11.6 Hz, 1H), 4.36(s, 1H), 3.83(d, *J*=43.0 Hz, 2H), 2.67(s, 3H), 1.57(d, *J*=6.8 Hz, 3H).

¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO)δ -59.48, -110.48.

实施例171

(R)-(1-环丙基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 (199)



第一步

(R)-(1-环丙基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮在(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 199a(350 mg, 0.802 mmol)和环丙基硼酸(103.36 mg, 1.203 mmol)、在二氧六环/水(6 mL/0.5 mL)中的混合溶剂中添加碳酸钾(333 mg, 2.41 mmol)和[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(58.7 mg, 0.08 mmol)。将反应混合物用氮气置换三次, 并在氮气保护下, 90 °C 加热搅拌下反应16小时。反应完成后, 往反应液加水(50 mL), 用二氯甲烷萃取(3×50 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤(50 mL×3)。有机相合并后用无水硫酸钠干燥, 浓缩。将得到的浓缩液经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=40/60)得到产物(R)-(1-环丙基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 199(110 mg, 白色固体), 收率: 34%。

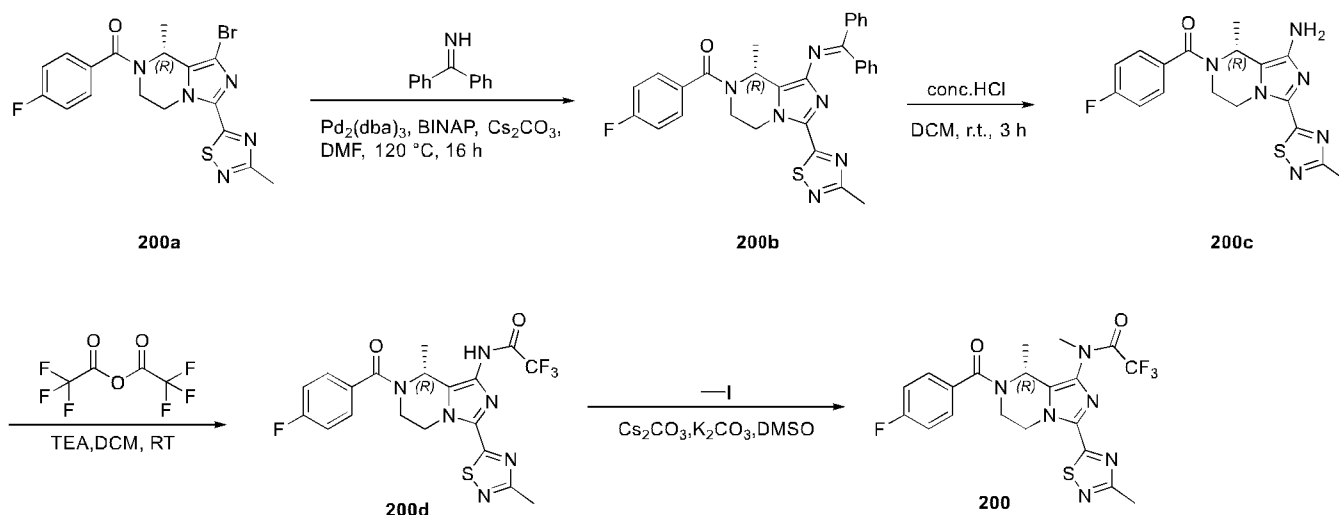
MS m/z(ESI): 398.1(M+1).

HPLC: 98.32%(214 nm), 98.39%(254 nm).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.55 - 7.43(m, 2H), 7.17(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.34-5.78(m, 1H), 5.25 - 4.50(m, 2H), 4.33-3.83(m, 2H), 3.75 - 3.30(m, 1H), 2.66(s, 3H), 1.65(d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.97(m, 4H).

实施例172

(R)-2,2,2-三氟-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺 (200)

**第一步**

(R)-(1-((二苯基亚甲基)氨基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备

将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 200a(1.5 g, 3.4 mmol)和二苯基甲烷亚胺(0.74 g, 4 mmol)溶于甲苯(20 mL)溶液中, 然后加入碳酸铯(3.32 g, 10.2 mmol)和 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(0.43 g, 0.6 mmol) 和三(二亚苺基丙酮)二钯(0.31 g, 0.3 mmol)。将反应混合物用氮气置换三次, 并在氮气保护下, 120 °C加热搅拌下反应16小时。反应完成后, 冷却至室温。该反应液直接用于下一步反应。

MS m/z(ESI): 537.11(M+1)

第二步

(R)-(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备

向上一步的混合反应液加入二氯甲烷(10 mL), 然后往溶液中加入浓盐酸溶液(5 mL), 并在25°C下搅拌3小时。反应完成后, 将反应液浓缩, 浓缩液通过反相柱进一步纯化(水/乙腈:40%/60)得到(R)-(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮200c(140 mg, 两步收率: 11%)。

MS m/z(ESI): 373.1(M+1)

第三步

(R)-2,2,2-三氟-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺的制备

在(R)-(1-氨基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 200c(140 mg, 0.38 mmol)的二氯甲烷(6 mL)溶液中缓慢加入 三乙胺(190 mg, 1.88 mmol)和三氟乙酸酐(395 mg, 1.88 mmol)。25°C 搅拌下反应16小时。反应完成后, 浓缩。将得到的浓缩液经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=35/65)得到产物(R)-2,2,2-三氟-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰胺200d(100 mg, 白色固体), 收率: 56%。

MS m/z(ESI): 358(M+1)

第四步

(R)-2,2,2-三氟-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺的制备

将(R)-2,2,2-三氟-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)乙酰200d(100 mg, 0.21 mmol)溶于二甲基亚砜(10 mL), 加入碳酸铯(173 mg, 0.32 mmol)和碳酸钾(44 mg, 0.32 mmol)。将碘甲烷(36 mg, 0.26 mmol)溶于二甲基亚砜(1 mL), 滴加到反应液中, 25 °C搅拌反应16小时。反应完成后, 往反应液加入水(10 mL), 二氯甲烷萃取(4×50 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤(50 mL×3)。有机相合并后用无水硫酸钠干燥, 浓缩。将得到的浓缩液经制备色谱纯化得到产物(R)-2,2,2-三氟-N-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺 200(15 mg, 白色固体), 收率: 15%。

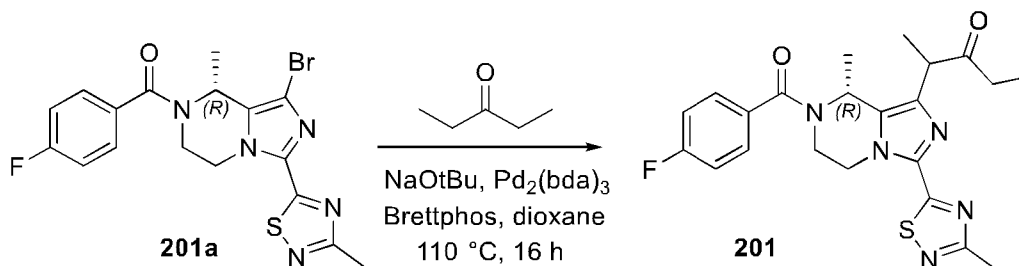
MS m/z(ESI): 483.1(M+1)

HPLC: 99.81%(214 nm), 99.83%(254 nm).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.57–7.39(m, 2H), 7.17(t, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.89–5.48(m, 1H), 5.17–5.03(m, 1H), 4.32–4.21(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.32(s, 2H), 2.71(s, 3H), 1.54(d, *J*=6.8 Hz, 2H).

实施例173

2-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)戊烷-3-酮 (201)



第一步

2-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)戊烷-3-酮的制备

将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 201a(450 mg, 1.03 mmol), 3-戊酮(267 mg, 3.09 mmol)、叔丁醇钠(298 mg, 3.09 mmol)、Brettphos(111 mg, 0.21 mmol)和Pd₂(dba)₃(95 mg, 0.10 mmol)溶于二氧六环(15 mL)中, 将反应混合物放入密封管中, 用氮气置换三次, 并在氮气保护下, 110 °C加热搅拌下反应16小时。反应完成后, 反应液浓缩。将得到的浓缩物经反相高效液相制备得到产物 2-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)戊烷-3-酮201(30 mg, 白色固体), 收率: 7%。

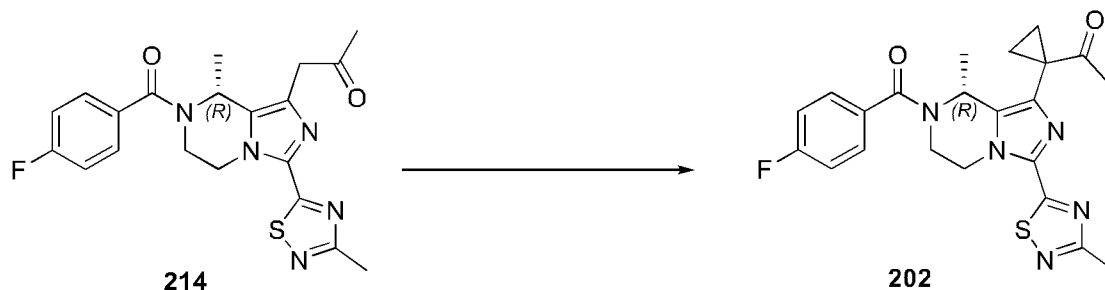
MS m/z(ESI): 442.2(M+1).

HPLC: 98.51%(214 nm), 97.16%(254 nm).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.46(dd, *J*=8.4, 5.2 Hz, 2H), 7.17(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.97(s, 1H), 4.98(s, 1H), 4.23(s, 1H), 4.02(s, 1H), 3.69(s, 2H), 2.65(d, *J*=18.8 Hz, 3H), 2.49(d, *J*=17.2 Hz, 2H), 1.56(t, *J*=22.0 Hz, 6H), 0.99(s, 3H).

实施例174

(R)-1-(1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)环丙基)乙烷-1-酮的制备 (202)



第一步

(R)-1-(1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)环丙基)乙烷-1-酮

将(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)丙烷-2-酮214(500 mg, 1.21 mmol), 1,2-二溴乙烷(681.5 mg, 3.63 mmol)和苄基三乙基氯化铵(275.4 mg, 1.21 mmol)混合, 溶于四氢呋喃(1 mL)和(10 mL)50%氢氧化钠水溶液, 60°C 搅拌16小时。加水(20 mL), 二氯甲烷萃取(3×20 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(50 mL×3)。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。经反相制备得产物(R)-1-(1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)环丙基)乙烷-1-酮202(8 mg, 白色固体), 收率: 2%。

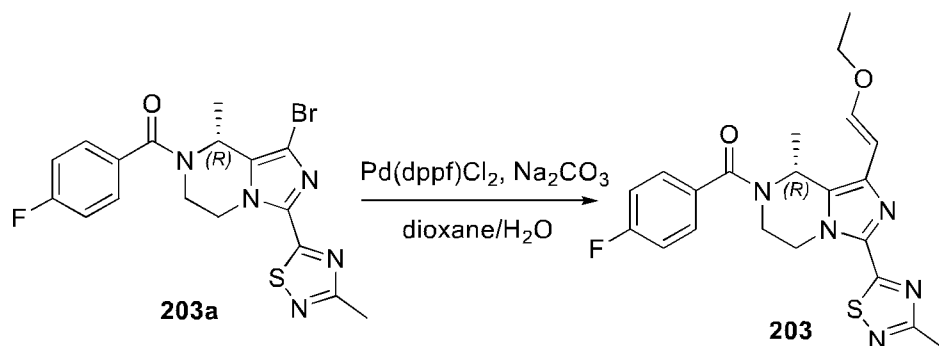
MS m/z (ESI): 440.1(M+1).

HPLC: 100%(214 nm), 99.2%(254 nm).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53–7.45(m, 2H), 7.21(dd, $J=15.2, 7.2$ Hz, 2H), 5.15–5.05(m, 1H), 4.36–4.06(m, 2H), 3.83–3.44(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.13(s, 3H), 1.81–1.72(m, 2H), 1.59(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.46–1.34(m, 2H).

实施例175

rac-(R, E)-(1-(2-乙氧基乙烯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 (203)



第一步

rac-(R, E)-(1-(2-乙氧基乙烯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备

将(R)-1-(1-(7-(4-氟苯基)-8-溴-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)乙炔基)甲酮203a(500 mg, 1.15 mmol), (E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧杂环戊烷(272.4 mg, 1.37 mmol), 碳酸钠(364 mg, 3.44 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(84 mg, 0.115 mmol)混合溶于二氧六环和水混合溶剂(12 mL: 3 mL), 氮气保护, 90°C 搅拌16小时。冷却至室温, 加水(15 mL), 二氯甲烷(2×20 mL)萃取, 饱和盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经柱层析(乙酸乙

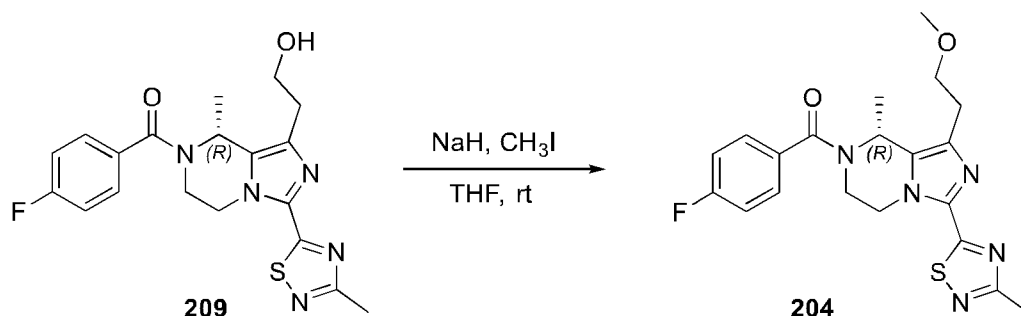
酯：石油醚=50%)得 *rac*-(*R*, *E*)-(1-(2-乙氧基乙烯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮203(320 mg, 黄色固体), 产率: 69%。

MS *m/z*(ESI): 428.2(M+1)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.50–7.44(m, 2H), 7.23–7.11(m, 2H), 6.17–5.80(m, 1H), 5.78–5.43(m, 1H), 5.31–4.68(m, 2H), 4.37–3.98(m, 2H), 3.98–3.82(m, 2H), 3.80–3.27(m, 1H), 2.68(s, 3H), 1.57(d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.42–1.27(m, 3H)。

实施例176

rac-(*R*)-(4-氟苯基)(1-(2-甲氧基乙基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (204)



第一步

rac-(*R*)-(4-氟苯基)(1-(2-甲氧基乙基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

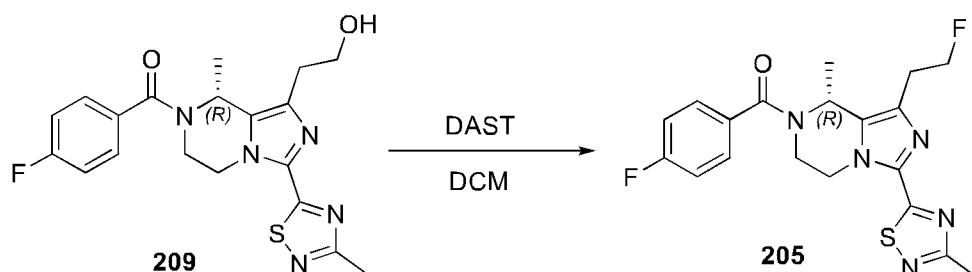
将 *rac*-(*R*)-(4-氟苯基)(1-(2-羟乙基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)甲酮209(100 mg, 0.25 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL), 冰浴下加钠氢(12 mg, 0.498 mmol), 搅拌半小时, 缓慢加入碘甲烷(42.5 mg, 0.299 mmol), 反应两个小时, 加水(5 mL)淬灭, 二氯甲烷(2×10 mL)萃取, 饱和盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经反相柱制备得*rac*-(*R*)-(4-氟苯基)(1-(2-甲氧基乙基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)甲酮204(55 mg, 白色固体), 纯度: 100%, 产率: 53.2%。

MS *m/z*(ESI): 416.1(M+1)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.48(dd, *J*=8.4, 5.2 Hz, 2H), 7.16(t, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.43–5.70(m, 1H), 5.58–4.72(m, 2H), 4.51–3.86(m, 2H), 3.85–3.44(m, 3H), 3.38–3.05(m, 2H), 3.02–2.74(m, 2H), 2.68(s, 3H), 1.60(d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

实施例177

(*R*)-(1-(2-氟乙基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-*a*]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 (205)



第一步

(R)-(1-(2-氟乙基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备

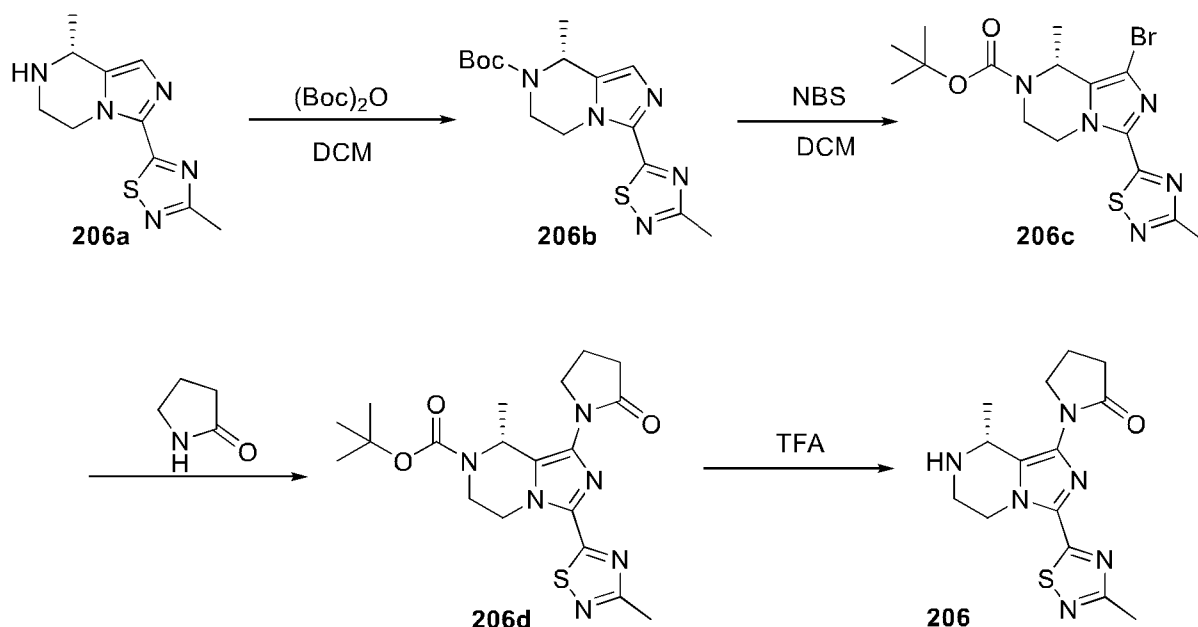
将DAST(80 mg, 0.498 mmol)缓慢添加到(R)-(4-氟苯基)(1-(2-羟乙基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮209(100 mg, 0.25 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中, 室温搅拌16 小时, 反应液浓缩, 经反相柱制备得(R)-(1-(2-氟乙基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮205(30 mg, 白色固体), 纯度: 99.5%, 产率: 29.7%。

MS m/z(ESI): 404.1(M+Na)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.50–7.44(m, 2H), 7.16(t, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.14–5.72(m, 1H), 5.01(d, *J*=12.8 Hz, 1H), 4.77(d, *J*=47.2 Hz, 2H), 4.46–3.86(m, 2H), 3.80–3.31(m, 1H), 3.12–2.79(m, 2H), 2.68(s, 3H), 1.58(s, 3H)。

实施例178

(R)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮 (206)



第一步

(R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯的制备

将(R)-3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑 206a(300 mg, 1.28 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入三乙胺(387 mg, 3.83 mmol), 冰浴下加入Boc₂O(418 mg, 1.91 mmol)。反应液在室温搅拌2小时。反应结束后, 反应液用食盐水洗, 干燥, 浓缩。将得到的浓缩物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=4/1)得到产物 (R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯206b(350 mg, 淡黄色油状物), 收率: 82%。

MS m/z(ESI): 336.1(M+1)。

第二步

(R)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯的制备

将 (R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯206b(350 mg, 1.04 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入NBS(279 mg, 1.57 mmol)。反应液在室温搅拌2小时。反应结束后, 将反应液浓缩, 再用水和乙酸乙酯萃取, 有机相再用食盐水洗, 干燥, 浓缩。将得到的浓缩物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=4/1)得到产物(R)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯206c(400 mg, 黄色固体), 收率: 92%。

MS m/z(ESI): 414.0(M+1)。

第三步

(R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(2-氧吡咯烷-1-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯的制备

将(R)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯206c(120 mg, 0.29 mmol), 1,3-恶唑烷酮(37 mg, 0.43 mmol)、碳酸铯(142 mg, 0.43 mmol)、氟化铯(44 mg, 0.29 mmol)、N, N'-二甲基-1,2-乙二胺(26 mg, 0.29 mol)和碘化铜(55 mg, 0.29 mol)溶于二氧六环(3 mL)中, 将反应混合物放入密封管中, 用氮气置换三次, 并在氮气保护下, 110 °C 加热搅拌下反应16小时。反应完成后, 反应液浓缩。将得到的浓缩物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得到产物(R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(2-氧吡咯烷-1-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯206d(100 mg, 白色固体), 收率: 82%。

MS m/z(ESI): 419.3(M+1)。

第四步

(R)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮的制备

将得到产物(R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(2-氧吡咯烷-1-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯206d(100 mg, 0.24 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 加入TFA(1 mL)。反应液在室温搅拌2小时。反应完成后, 反应液浓缩。将得到的浓缩物经反相柱层析(乙腈/水(0.5%FA)=4/1)得到产物(R)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮206(48 mg, 淡黄色固体), 收率: 63%。

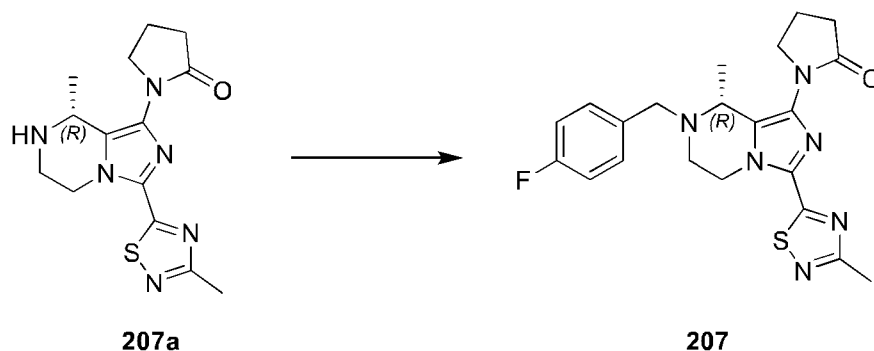
MS m/z(ESI): 319.2(M+1)。

HPLC: 99.62%(214 nm), 96.76%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 6.72(s, 2H), 5.00-4.86(m, 2H), 4.70-4.63(m, 1H), 4.27-4.21(m, 1H), 3.71-3.59(m, 2H), 3.47-3.40(m, 1H), 2.74-2.60(m, 3H), 2.58-2.46(m, 2H), 2.31-2.10(m, 2H), 1.45(d, J=6.7 Hz, 3H)。

实施例179

(R)-1-(7-(4-氟苄基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮 (207)



第一步

(R)-1-(7-(4-氟苄基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮的制备

将(R)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮207a(100 mg, 0.31 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL), 加入1-(溴甲基)-4-氟苯(59 mg, 0.31 mmol)和三乙胺(95 mg, 0.94

mmol)。该反应在室温下搅拌2小时。反应结束后，旋干溶剂得到粗产品。粗产品通过Prep-HPLC制备纯化得到(R)-1-(7-(4-氟苄基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮 207(14.59 mg, 白色固体), 产率: 11%。

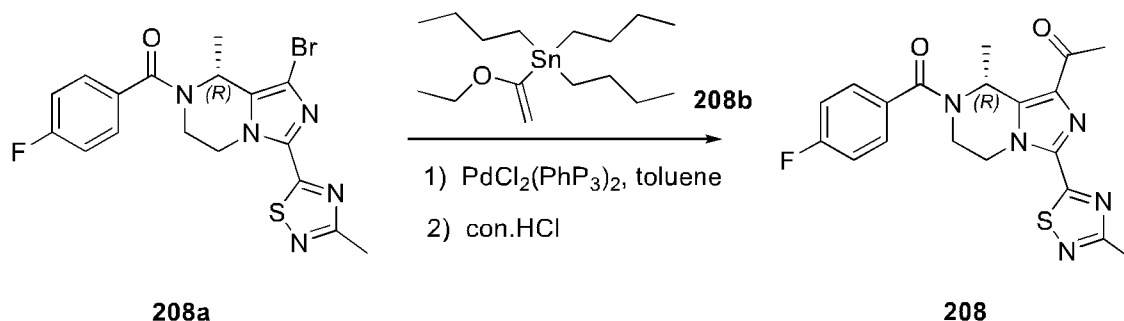
MS m/z(ESI)427.1(M+1).

¹H NMR(400 MHz, DMSO)δ 7.48–7.38(m, 2H), 7.18(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.43(dd, *J*=14.8, 11.2 Hz, 2H), 4.26(d, *J*=31.2 Hz, 1H), 4.07–3.96(m, 1H), 3.84(d, *J*=28.4 Hz, 1H), 3.75(s, 1H), 3.64–3.53(m, 1H), 3.19(s, 1H), 2.90(s, 1H), 2.54–2.47(m, 3H), 2.42(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.11(dd, *J*=15.2, 7.6 Hz, 2H), 1.22(d, *J*=6.4 Hz, 3H).

¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO)δ -73.62.

实施例180

(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)乙烷-1-酮 (208)



第一步

(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)乙烷-1-酮的制备

在(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)乙烷-1-酮(208a)(250 mg, 0.57 mmol)在甲苯(6 mL)溶液中加入 三丁基(1-乙氧基乙烯)锡(207 mg, 0.57 mmol)和双三苯基膦氯化钯(80.44 mg, 0.11 mmol)。将反应混合物用氮气置换三次,并在氮气保护下,100 °C 加热搅拌下反应16小时。反应完成后,冷却至室温,往反应液加入浓盐酸(5 mL),室温搅拌3小时。反应液用饱和氯化钾水溶液淬灭,乙酸乙酯萃取(4×50 mL),合并有机相,用饱和食盐水洗涤(50 mL×3)。有机相合并后用无水硫酸钠干燥,浓缩。将得到的浓缩液经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=40/60)得到产物(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)乙烷-1-酮208(90 mg, 白色固体), 收率: 39%。

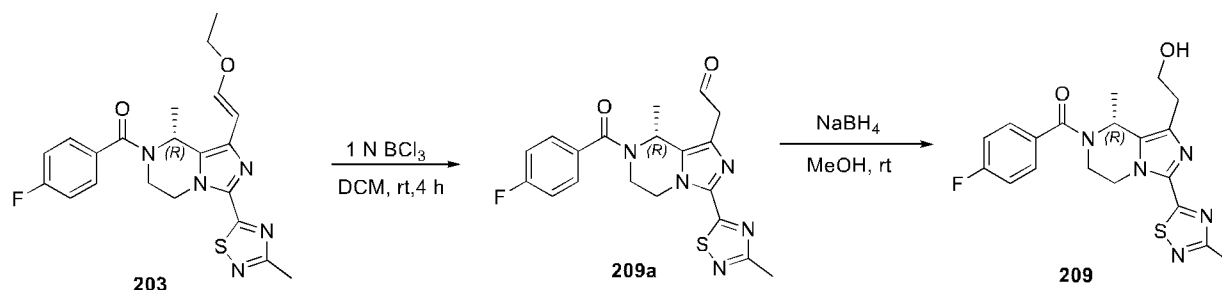
MS m/z(ESI): 400.0(M+1).

HPLC: 100%(214 nm), 100%(254 nm).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.58–7.37(m, 2H), 7.15(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.59(s, 1H), 5.21–4.77(m, 2H), 4.37–4.21(m, 1H), 3.70–3.45(m, 1H), 2.72(s, 3H), 2.57(s, 3H), 1.67(d, *J*=6.8 Hz, 3H).

实施例181

rac-(R)-1-(7-(4-氟苯基)(1-(2-羟乙基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (209)



第一步

rac-(R)-2-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)乙醛的制备

将 *rac*-(R, E)-(1-(2-乙氧基乙烯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮203(2 g, 0.0047 mol)溶于二氯甲烷(30 mL), 缓慢加入 1N 三氯化硼 的二氯甲烷溶液(1.1 g, 0.0094 mol), 室温下搅拌 16 小时后, 加入饱和氯化铵溶液(50 mL), 乙酸乙酯萃取(3×40 mL)。无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经柱层析(乙酸乙酯/石油醚=50%)纯化得 *rac*-(R)-2-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)乙醛209a(1 g, 黄色油状物), 产率: 53.5%。

MS *m/z*(ESI): 400.0(M+1)。

第二步

rac-(R)-(4-氟苯基)(1-(2-羟乙基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

将硼氢化钠(76 mg, 2.00 mmol)加入到 *rac*-(R)-2-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)乙醛209a(200 mg, 0.206 mol)的甲醇(5 mL)溶液中, 20°C 搅拌 16 小时。过滤, 乙酸乙酯(2×20 mL)洗涤, 固体旋干, 粗品经液相制备得 *rac*-(R)-(4-氟苯基)(1-(2-羟乙基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮209(100 mg, 白色固体), 产率: 49.7%。

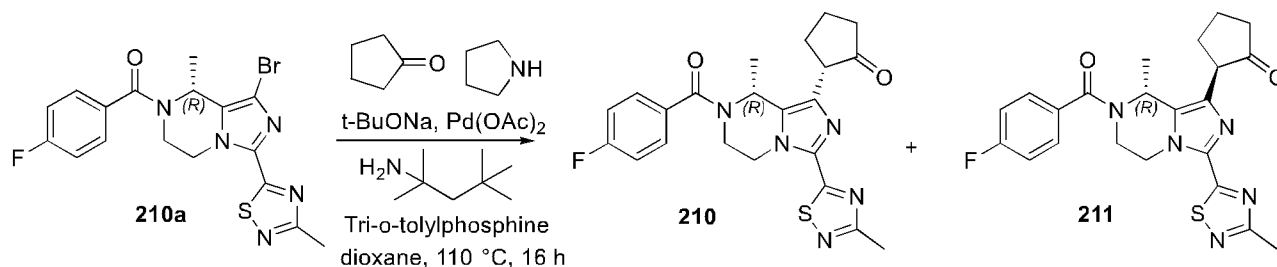
MS *m/z*(ESI): 402.1(M+1)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.51–7.43(m, 2H), 7.17(t, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.28–5.55(m, 1H), 5.13–4.91(m, 1H), 4.22(dd, *J*=26.4, 14.0 Hz, 1H), 4.13–3.79(m, 3H), 3.78–3.48(m, 1H), 3.05–2.69(m, 2H), 2.68(s, 3H), 1.58(d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

实施例182

(S)-2-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)环戊烷-1-酮 (210)

(R)-2-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)环戊烷-1-酮 (211)



第一步

(S)-2-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)环戊烷-1-酮和(R)-2-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)环戊烷-1-酮的制备

将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 210a(1 g, 2.29 mmol), 环戊酮(579 mg, 6.88 mmol)、四氢吡咯(49 mg, 0.69 mmol)、叔辛胺(89 mg, 0.69 mmol)、三(邻甲基苯基)磷(140 mg, 0.46 mmol)、Pd(OAc)₂(52 mg, 0.23 mmol)和碳酸铯(1.12 g, 3.44 mmol)溶于二氧六环(20 mL)中, 将反应混合物放入密封管中, 用氮气置换三次, 并在氮气保护下, 110 °C 加热搅拌下反应16小时。反应完成后, 反应液浓缩。将得到的浓缩物经反相高效液相制备得到产物(S)-2-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)环戊烷-1-酮210(10 mg, 白色固体), 收率: 1%;

MS m/z(ESI): 440.2(M+1)。

HPLC: 82.32%(214 nm), 81.31%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.58(s, 2H), 7.32(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.83(s, 1H), 4.81(d, *J*=12.1 Hz, 1H), 4.29(s, 1H), 3.82-3.61(m, 3H), 2.61(s, 3H), 2.42-1.76(m, 6H), 1.53(d, *J*=6.6 Hz, 3H)。

(R)-2-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)环戊烷-1-酮211(11 mg, 白色固体), 收率: 1%。

MS m/z(ESI): 440.2(M+1)。

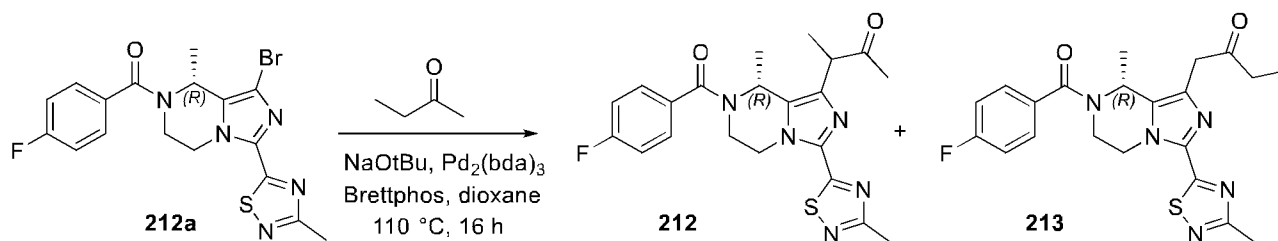
HPLC: 90.56%(214 nm), 89.64%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.60(s, 2H), 7.32(t, *J*=8.3 Hz, 2H), 5.92-5.83(m, 1H), 4.81(d, *J*=11.3 Hz, 1H), 4.32(s, 1H), 3.85(s, 1H), 3.66(s, 2H), 2.61(s, 3H), 2.42-1.80(m, 6H), 1.54-1.48(m, 3H)。

实施例183

3-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)丁酮 (212)

(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)丁酮 (213)



第一步

3-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)丁酮和(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)丁酮的制备

将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 212a(500 mg, 1.15 mmol), 2-丁酮(248 mg, 3.44 mmol)、叔丁醇钠(330 mg, 3.44 mmol)、Brettphos(123 mg, 0.23 mmol)和Pd₂(dba)₃(105 mg, 0.11 mmol)溶于二氧六环(15 mL)中, 将反应混合物放入密封管中, 用氮气置换三次, 并在氮气保护下, 110 °C 加热搅拌下反应16小时。反应完成后, 反应液浓缩。将得到的浓缩物

经反相高效液相制备得到产物 3-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)丁酮(5.34 mg, 白色固体), 收率: 1.09%;

MS m/z(ESI): 428.0(M+1).

HPLC: 97.60%(214 nm), 97.95%(254 nm).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.99(s, 1H), 7.47(dd, *J*=8.5, 5.3 Hz, 2H), 7.16(t, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.92(s, 1H), 4.99(s, 1H), 4.22(s, 2H), 4.06(s, 1H), 3.69(s, 1H), 2.68(s, 3H), 2.61(s, 2H), 1.53(s, 6H).

(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)丁酮 213(1.28 mg, 白色固体), 收率: 0.26%。

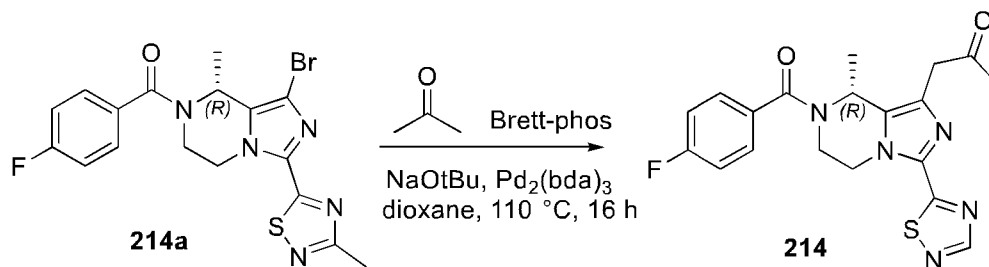
MS m/z(ESI): 428.0(M+1).

HPLC: 97.01%(214 nm), 89.69%(254 nm).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.39(m, 2H), 7.13-7.05(m, 2H), 6.17-5.71(m, 1H), 5.51(d, *J*=46.7 Hz, 2H), 5.12-4.95(m, 1H), 4.23-4.07(m, 2H), 3.67-3.51(m, 1H), 3.47-3.24(m, 1H), 2.57-2.30(m, 2H), 2.25-2.03(m, 2H), 1.34-1.17(m, 4H).

实施例184

(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)丙烷-2-酮 (214)



第一步

(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)丙烷-2-酮的制备

将(R)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮214a(500 mg, 1.15 mmol)溶于1,4-二氧六环(10 mL), 加入碳酸铯 (1.12 g, 3.44 mmol), 2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯(307.57 mg, 0.57 mmol), 三(二亚苄基茚丙酮)二钯(104.94 mg, 0.11 mmol), 丙酮(332.79 mg, 5.73 mmol)反应液在110 °C反应16小时。反应结束后, 反应液用碳酸氢钠水溶液(50 mL)稀释残余物。用二氯甲烷(3×20 mL)提取混合物。将有机层合并, 用无水Na₂SO₄干燥, 在真空下浓缩。残渣经硅胶柱层析(0-70%乙酸乙酯/石油醚)(R)-1-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)丙烷-2-酮214(70 mg, 白色固体)收率: 15.0%。

MS m/z(ESI): 414 [M+1]

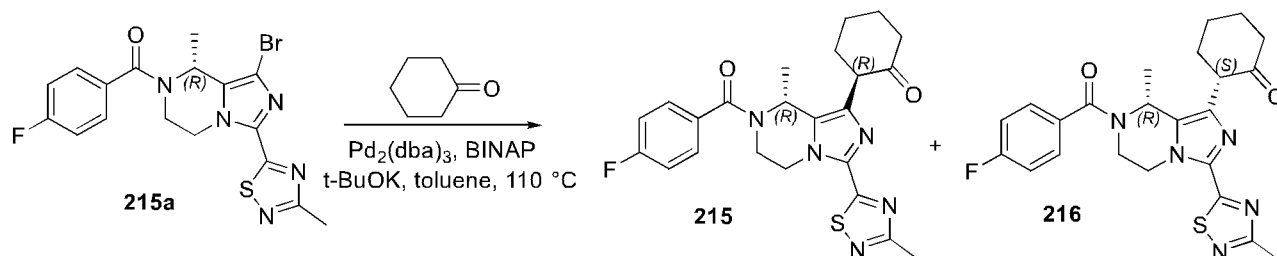
HPLC(214 nm): 100.00%(254 nm):100.00%

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.52(m, 2H), 7.17(t, *J*=8.6 Hz, 2H), 5.04(d, *J*=12.4 Hz, 1H), 4.25(s, 2H), 3.80(s, 2H), 3.61(s, 2H), 2.69(s, 3H), 2.30(s, 3H), 1.53(d, *J*=6.4 Hz, 3H).

实施例185

(R)-2-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)环己烷-1-酮 (215)

(S)-2-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)环己烷-1-酮 (216)



第一步

(R)-2-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)环己烷-1-酮和(S)-2-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)环己烷-1-酮的制备

将(R)-1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮 215a(500 mg, 1.15 mmol), 环己酮(338 mg, 3.44 mmol)、BINAP(143 mg, 0.23 mmol)、Pd₂(dba)₃(105 mg, 0.11 mmol)和叔丁醇钾(386 mg, 3.44 mmol)溶于甲苯(10 mL)中, 将反应混合物放入密封管中, 用氮气置换三次, 并在氮气保护下, 110 °C 加热搅拌下反应16小时。反应完成后, 反应液浓缩。将得到的浓缩物经反相高效液相制备得到产物(R)-2-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)环己烷-1-酮 215(8 mg, 白色固体), 收率: 1.54%;

MS m/z(ESI): 454.1(M+1)。

HPLC: 100%(214 nm), 99.19%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.53-7.41(m, 2H), 7.16(t, J=8.6 Hz, 2H), 5.91(s, 1H), 4.98-4.95(m, 1H), 4.18(s, 1H), 3.98(s, 1H), 3.70-3.61(m, 2H), 2.66(s, 3H), 2.41(s, 1H), 2.15-2.12(m, 3H), 1.92(s, 1H), 1.77(s, 1H), 1.59(s, 3H), 1.49(d, J=6.7 Hz, 3H)。

(S)-2-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)环己烷-1-酮 216(8 mg, 白色固体), 收率: 1.54%。

MS m/z(ESI): 454.1(M+1)。

HPLC: 92.00%(214 nm), 91.42%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.46(dd, J=8.6, 5.3 Hz, 2H), 7.15(t, J=8.6 Hz, 2H), 5.89(s, 1H), 4.98(s, 1H), 4.25(s, 1H), 3.98(s, 1H), 3.64(s, 2H), 2.66(s, 2H), 2.25(s, 2H), 2.10(s, 2H), 1.88(s, 1H), 1.77(s, 1H), 1.58-1.53(m, 5H)。

实施例186

(R)-1-(氟甲基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮 (217)



第一步

(R)-1-(氟甲基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基(4-氟苯基)甲酮的制备

将(R)-(4-氟苯基)(1-(羟甲基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮217a(50 mg, 0.13 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL), 在冰水浴下加入DAST(104 mg, 0.65 mmol)。反应液在0 °C反应4小时。反应结束后, 反应液浓缩。将得到的残留物用反相高效液相制备得到(R)-(1-(氟甲基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮217(26 mg, 白色固体), 收率: 52%。

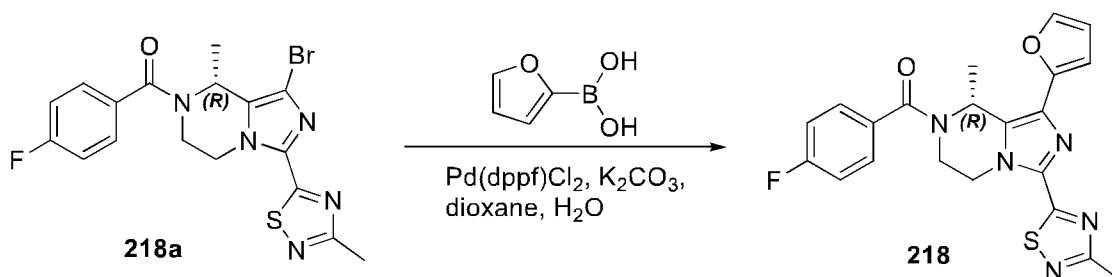
MS m/z(ESI): 390.1(M+1)。

HPLC: 93.94%(214 nm), 93.48%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.48(dd, *J*=8.6, 5.3 Hz, 2H), 7.17(t, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.11(s, 1H), 5.44-5.32(m, 2H), 5.06-5.03(m, 1H), 4.22(s, 1H), 3.65(s, 1H), 2.69(s, 3H), 1.66(d, *J*=6.7 Hz, 3H)。

实施例187

(R)-(4-氟苯基)(1-(呋喃-2-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (218)



第一步

(R)-(4-氟苯基)(1-(呋喃-2-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮218a(100 mg, 0.23 mmol)和呋喃-2-基硼酸(38.5 mg, 0.34 mmol)加入二氧六环/水(6 mL/0.5 mL)的混合溶剂中, 再添加碳酸钾(95 mg, 0.69 mmol)和[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(16.8 mg, 0.02 mmol)。将反应混合物用氮气置换三次, 并在氮气保护下, 90 °C加热搅拌下反应16小时。反应完成后, 往反应液加水(50 mL), 用二氯甲烷萃取(3×50 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤(50 mL×3)。有机相合并后用无水硫酸钠干燥, 浓缩。将得到的浓缩液经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=40/60)得到产物(R)-(4-氟苯基)(1-(呋喃-2-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮218(80 mg, 白色固体), 收率: 82%。

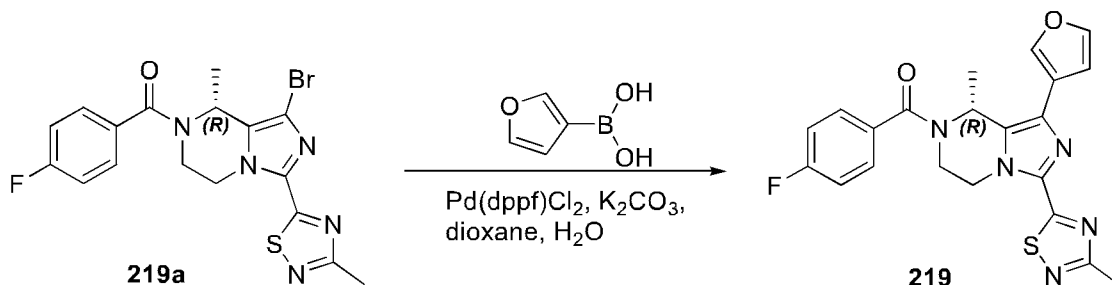
MS m/z(ESI): 424.1(M+1)。

HPLC: 95.51%(214 nm), 98.58%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 7.84(s, 1H), 7.66-7.56(m, 2H), 7.33(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.80 - 6.55(m, 2H), 6.20 - 6.08(m, 1H), 4.95 - 4.82(m, 2H), 4.45 - 4.30(m, 2H), 3.95 - 3.70(m, 2H), 2.65(s, 3H), 1.56(d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

实施例188

(R)-(4-氟苯基)(1-(呋喃-3-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (219)



第一步

(R)-(4-氟苯基)(1-(呋喃-3-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮 219a(100 mg, 0.23 mmol)和呋喃-3-基硼酸(38.5 mg, 0.34 mmol)加入二氧六环/水(6 mL/0.5 mL)的混合溶剂中,再添加碳酸钾(95 mg, 0.69 mmol)和[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(16.8 mg, 0.02 mmol)。将反应混合物用氮气置换三次,并在氮气保护下,90 °C 加热搅拌下反应16小时。反应完成后,往反应液加水(50 mL),用二氯甲烷萃取(3×50 mL),合并有机相,用饱和食盐水洗涤(50 mL×3)。有机相合并后用无水硫酸钠干燥,浓缩。将得到的浓缩液经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2:1)得到产物(R)-(4-氟苯基)(1-(呋喃-3-基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮219(50 mg, 白色固体),收率:51%。

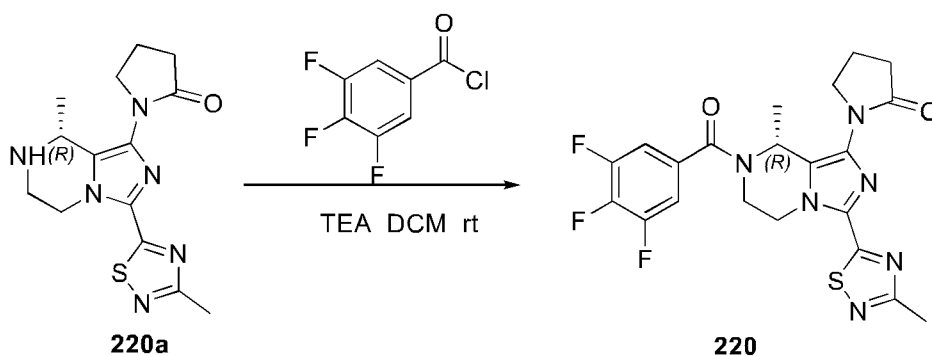
MS m/z(ESI): 424.1(M+1).

HPLC: 100%(214 nm), 100%(254 nm).

¹H NMR(400 MHz, DMSO)δ 8.06(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.68 - 7.53(m, 2H), 7.33(t, J=8.8 Hz, 2H), 6.85(s, 1H), 5.99(s, 1 H), 4.97 - 4.80(m, 1H), 4.40 - 4.25(m, 1H), 4.0 - 3.52(m, 2H), 2.64(s, 3H), 1.50(d, J=6.4 Hz, 3H).

实施例189

(R)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-7-(3,4,5-三氟苯甲酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮 (220)



第一步

(R)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-7-(3,4,5-三氟苯甲酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮的制备

将(R)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮220a(150 mg, 0.47 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL),加入三乙胺(95.34 mg, 0.94 mmol),3,4,5-三氟苯甲酰氯(109.98 mg, 0.57 mmol),反应液在25 °C反应2小时。反应结束后,在减压下蒸发溶剂并用碳酸氢钠水溶液(10 mL)稀释残余物。用二氯甲烷(3×10 mL)提取混合物。将有机层合并,用无水Na₂SO₄干燥,在真空下浓缩。

残渣经硅胶柱层析(0-90%乙酸乙酯/石油醚)得到(R)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-7-(3,4,5-三氟苯甲酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-2-酮220(210 mg, 白色固体)收率: 94%。

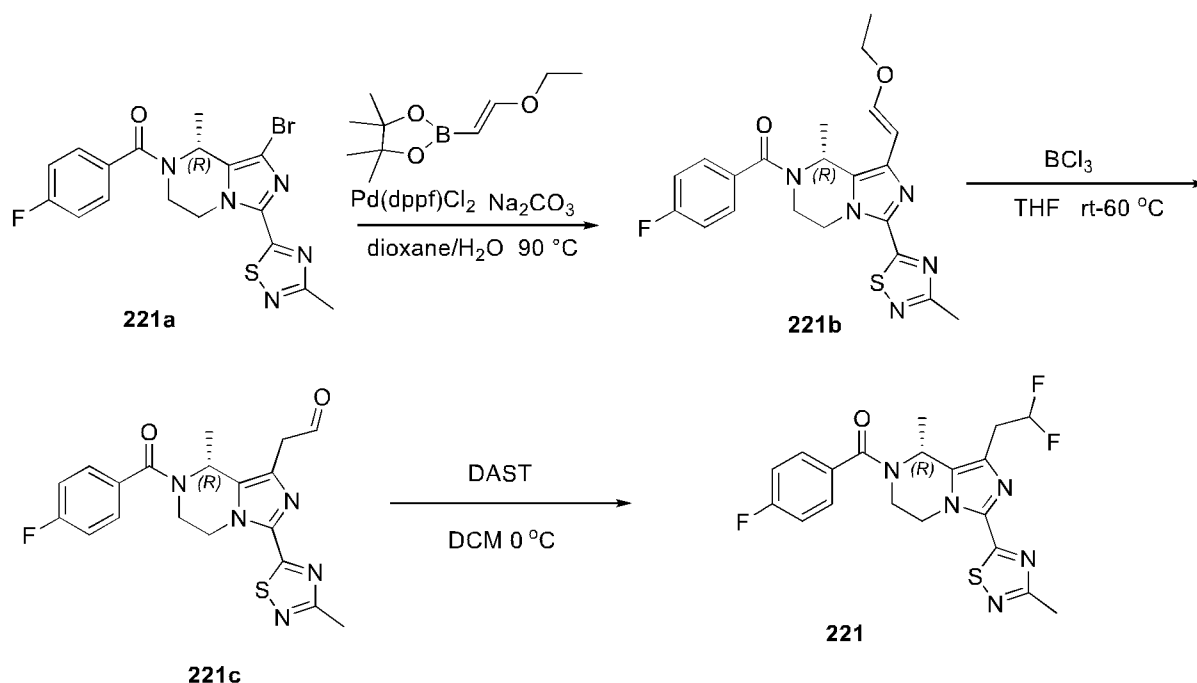
MS m/z(ESI): 477(M+1)

HPLC: 99.40%(214 nm), 99.58%(254 nm)

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.16(s, 2H), 5.96(s, 1H), 5.14(d, J=13.4 Hz, 1H), 4.86(s, 1H), 4.23(d, J=8.9 Hz, 2H), 3.65(s, 1H), 3.44(s, 1H), 2.69(s, 3H), 2.52(s, 2H), 2.33-2.07(m, 2H), 1.36(s, 3H)。

实施例190

(R)-(1-(2,2-二氟乙基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮(221)



第一步

(R, E)-(1-(2-乙氧基乙烯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备

将(R)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮221a 1(300 mg, 0.69 mmol)溶于1,4-二氧六环(4/1 mL), 加入(E)-1-乙氧基乙烯基-2-硼酸频那醇酯(163.43 mg, 0.83 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(50.31 mg, 0.069 mmol), 碳酸钠(218.63 mg, 2.06 mmol)反应液在90 °C反应16小时在微波管中。反应结束后, 在减压下蒸发溶剂并用碳酸氢钠水溶液(20 mL)稀释残余物。用乙酸乙酯(3×10 mL)提取混合物。将有机层合并, 用无水Na₂SO₄干燥, 在真空下浓缩。残渣经硅胶柱层析(0-60%乙酸乙酯/石油醚)得到(R, E)-(1-(2-乙氧基乙烯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮221b(270 mg, 无色液体)收率: 91.7%

MS m/z(ESI): 428 [M+1]

第二步

(R)-2-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)乙醛的制备

(R, E)-(1-(2-乙氧基乙烯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮221b(270 mg, 0.63 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL), 在冰浴下控温加入三氯化硼(74 mg, 0.63 mmol), 自然升温至25 °C反应16小时, 反应结束后, 在减压下蒸发溶剂并用碳酸氢钠水溶液(20 mL)

稀释残余物。用二氯甲烷 (3×20 mL) 提取混合物。将有机层合并, 用无水Na₂SO₄干燥, 在真空下浓缩。残渣经硅胶柱层析(0-50%乙酸乙酯/石油醚)得到(R)-2-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)乙醛221c(90 mg, 白色固体)收率: 35.68%

MS m/z(ESI): 400 [M+1]

第三步

(R)-(1-(2,2-二氟乙基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备

将(R)-2-(7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)乙醛221c(90 mg, 0.23 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL), 在冰浴下控温加入二乙胺基三氟化硫(72.63 mg 0.45 mmol), 控温至0 °C反应2小时, 反应结束后, 在减压下蒸发溶剂并用碳酸氢钠水溶液(20 mL)稀释残余物。用二氯甲烷(3×20 mL)提取混合物。将有机层合并, 用无水Na₂SO₄干燥, 在真空下浓缩。残渣经硅胶柱层析(0-50%乙酸乙酯/石油醚)得到(R)-(1-(2,2-二氟乙基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮221(29.32 mg, 白色固体)收率: 31.20%

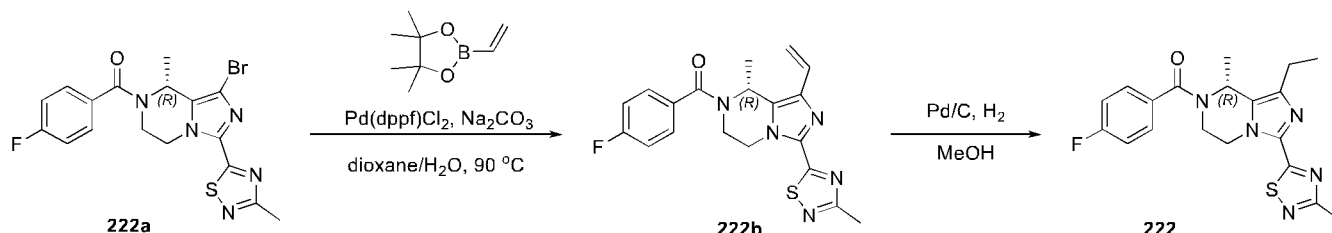
MS m/z(ESI): 422 [M+1]

HPLC:214 nm: 95.97%, 254 nm: 92.48%

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.55-7.4(m, 2H), 7.16(t, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.08(d, *J*=51.0 Hz, 1H), 5.01(d, *J*=13.0 Hz, 1H), 4.14(d, *J*=69.0 Hz, 2H), 3.63(s, 1H), 3.13(s, 2H), 2.68(s, 3H), 1.58(s, 3H), 1.25(s, 1H).

实施例191

(R)-(1-乙基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮(222)



第一步

(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-乙烯基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮222a(200 mg, 0.46 mmol)溶于1,4-二氧六环/水(5 mL, 4:1), 加入乙烯基硼酸频哪醇酯(141.2 mg, 0.92 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨(33.35 mg, 0.046 mmol), 碳酸钠(146.28 mg, 1.38 mmol)。反应液在90 °C反应16小时。反应结束后, 在减压下蒸发溶剂并用碳酸氢钠水溶液(20 mL)稀释残余物。用乙酸乙酯(3×10 mL)提取混合物。将有机层合并, 用无水Na₂SO₄干燥, 在真空下浓缩。残渣经硅胶柱层析(0-60%乙酸乙酯/石油醚)得到产物(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-乙烯基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮222b(170 mg, 黄色固体), 收率: 92%

MS m/z(ESI): 384(M+1).

第二步

(R)-(1-乙基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备

将(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-乙基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮222b(120 mg, 0.31 mmol)溶于甲醇(4 mL), 加入钯碳(16 mg, 0.03 mmol)。反应液在25 °C反应2小时, 反应结束后, 减压过滤, 滤液在真空下浓缩。残渣经高效液相制备得到(R)-(1-乙基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮222(8.51 mg, 白色固体), 收率: 7%

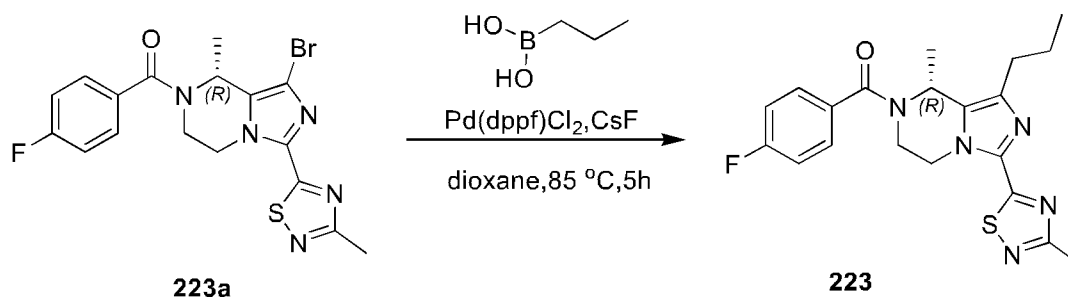
MS m/z(ESI): 386(M+1).

HPLC:214 nm: 99.83%, 254 nm: 99.72%

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.47(s, 2H), 7.16(t, J=8.0 Hz, 2H), 5.98(s, 1H), 4.99(d, J=10.0 Hz, 1H), 4.18(s, 1H), 4.01(s, 1H), 3.63(s, 1H), 2.66(s, 5H), 1.56(s, 3H), 1.27(s, 3H).

实施例192

(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-丙基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮(223)



第一步

(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-丙基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮223a(100 mg, 0.23 mmol)溶于二氧六环(5 mL)中, 加入正丙基硼酸(40 mg, 0.46 mmol), 氟化铯(104.5 mg, 0.69 mmol)和Pd(dppf)Cl₂(33.6 mg, 0.046 mmol), 将反应混合物放入密封管中, 用氮气置换三次, 并在氮气保护下, 85 °C加热搅拌下反应5小时。反应完成后, 反应液浓缩。将得到的浓缩物经反相高效液相制备得到产物(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-丙基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮223(20.1 mg, 白色固体), 收率: 21.9%;

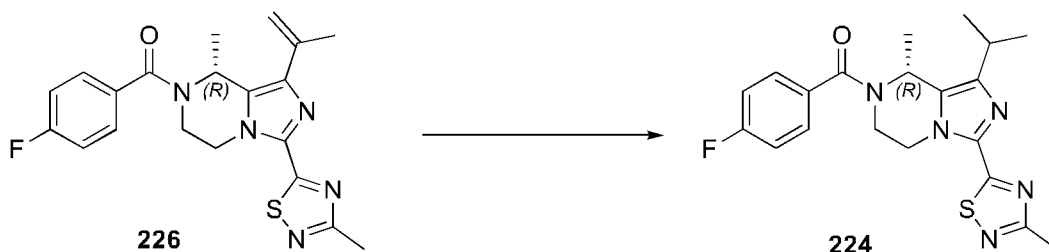
MS m/z(ESI): 400.2(M+1).

HPLC: 99.76%(214 nm), 98.87%(254 nm).

¹H NMR(400 MHz, MeOD)δ 7.61-7.58(m, 2H), 7.30-7.26(m, 2H), 4.98(d, J=12.4 Hz, 1H), 4.38-4.31(m, 1H), 4.03-3.80(m, 2H), 2.69(s, 3H), 2.62(m, 1H), 1.75(m, 2H), 1.64(d, J=6.4 Hz, 3H), 1.31(s, 2H), 1.04-0.91(m, 3H).

实施例193

(R)-(4-氟苯基)(1-异丙基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮(224)



第一步

(R)-(4-氟苯基)(1-异丙基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

向(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(丙-1-烯-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮226 (100 mg, 0.25 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中加入氢氧化钾 (176 mg, 1.25 mmol), 将反应在氢气氛围下于25 °C搅拌16小时。反应结束后, 将反应液过滤, 滤液浓缩后经制备纯化后得到(R)-(4-氟苯基)(1-异丙基-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮224 (7.41 mg, 白色固体), 产率: 7.35%。

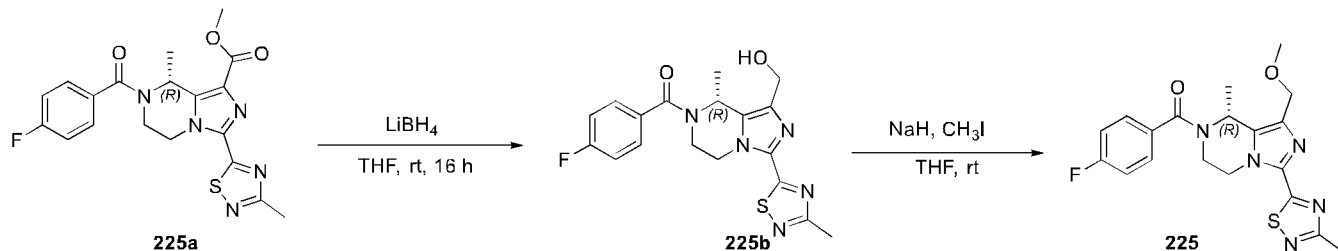
MS m/z(ESI): 400.2(M+1)。

HPLC: 94.88%(214 nm), 87.12%(254 nm)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO)δ 7.58(s, 2H), 7.32(t, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.81(s, 1H), 4.79(d, *J*=11.2 Hz, 1H), 4.27(s, 1H), 3.82(s, 1H), 3.70(s, 1H), 2.99(s, 1H), 2.61(s, 3H), 1.51(d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.23(s, 6H)。

实施例194

(R)-(4-氟苯基)(1-(甲氧基甲基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-丙基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (225)



第一步

(R)-(4-氟苯基)(1-(羟甲基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-丙基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

将(R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯225a(200 mg, 0.48 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 缓慢加入硼氢化锂(63 mg, 2.88 mmol), 20 °C搅拌反应6小时。反应完成后, 反应液浓缩。将得到的浓缩物经纯化得到产物(R)-(4-氟苯基)(1-(羟甲基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-丙基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮225b(100 mg, 白色固体), 收率: 45.6%

MS m/z(ESI): 388.1(M+1)。

第二步

(R)-(4-氟苯基)(1-(甲氧基甲基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-丙基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

将(R)-(4-氟苯基)(1-(羟甲基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-丙基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮225b(40 mg, 0.1 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 缓慢加入氢氧化钠(5 mg, 0.21 mmol), 冰浴搅拌反应半小时。之后加入碘甲烷(18 mg, 0.12 mmol), 室温反应2小时, 加2 mL水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 食盐水洗涤, 有机相浓缩。将得到的浓缩物经纯化得到产物(R)-(4-氟苯基)(1-(甲氧基甲基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-丙基-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮225(3 mg, 白色固体), 收率: 7.2%;

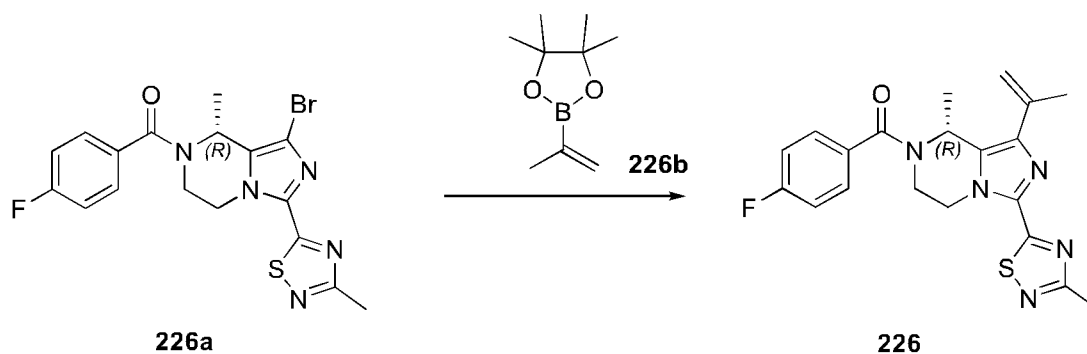
MS m/z(ESI): 402.1(M+1).

HPLC: 98.93%(214 nm), 97.84%(254 nm).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 7.54–7.48(m, 2H), 7.24–7.13(m, 2H), 5.19–5.02(m, 1H), 4.85–4.72(m, 2H), 4.47–4.30(m, 1H), 3.83–3.64(m, 1H), 3.46(d, J=1.6 Hz, 2H), 2.76(s, 3H), 1.71(d, J=6.8 Hz, 3H), 1.25(s, 3H).

实施例195

(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(丙-1-烯-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (226)



第一步

(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(丙-1-烯-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

向(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮226a (200 mg, 0.45 mmol) 的N,N-二甲基乙酰胺: 水=3: 1 (4 mL) 溶液中加入4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼杂环戊烷 (115 mg, 0.68 mmol), 磷酸钾 (291 mg, 1.37 mmol), 四三苯基磷钨 (52 mg, 0.04 mmol)。将反应置于微波反应器中于120度搅拌1小时。反应结束后加水淬灭, 乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。浓缩液通过柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯=20/1)后得到(R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-(丙-1-烯-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮226 (44.14 mg, 白色固体), 产率: 24.24%。

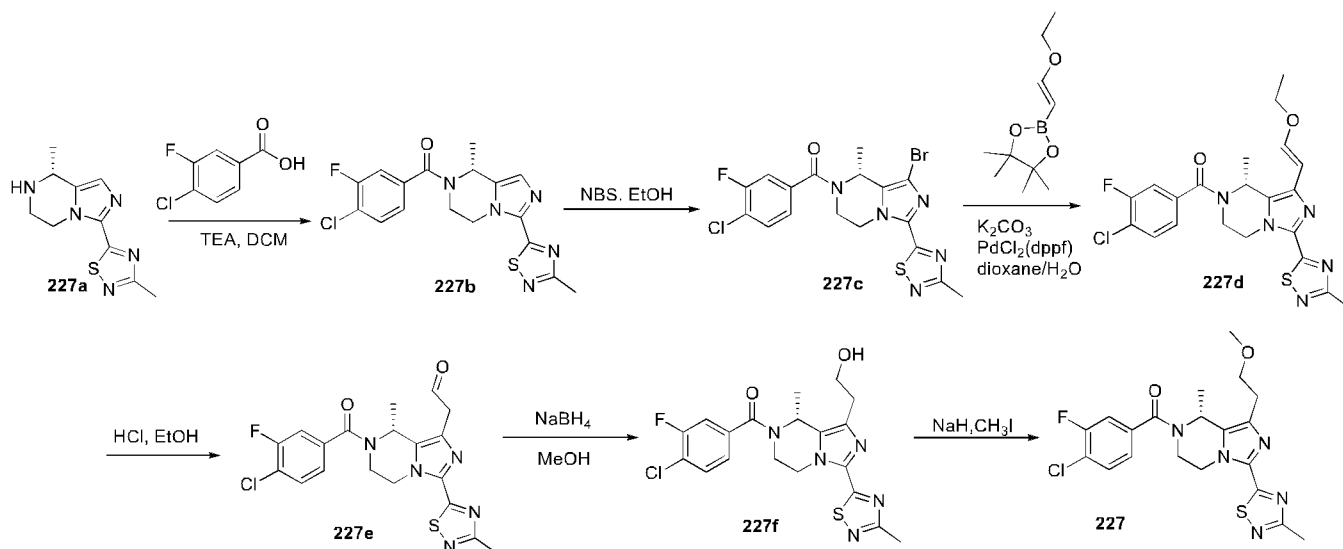
MS m/z(ESI): 398.1(M+1)。

HPLC: 100.00%(214 nm), 99.74%(254 nm).

¹H NMR(400 MHz, DMSO)δ 7.63–7.55(m, 2H), 7.32(t, J=8.8 Hz, 2H), 6.02(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.85(d, J=10.7 Hz, 1H), 4.35(s, 1H), 3.84–3.73(m, 2H), 2.63(s, 3H), 2.13(s, 3H), 1.51(d, J=6.2 Hz, 3H).

实施例196

(R)-(4-氯-3-氟苯基)(1-(2-甲氧基乙基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 (227)



第一步

(R)-(4-氯-3-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

将(R)-3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑 227a(2.35 g, 10.0 mmol)溶于二氯甲烷(25 mL)中,加入三乙胺(3.04 g, 30.0 mmol), 4-氯-3-氟苯甲酸(2.09g, 12.0 mmol)和T₃P(15.91 g, 50.0 mmol)。反应液在室温搅拌3小时。反应结束后,反应液用食盐水洗,干燥,浓缩。将得到的浓缩物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2/1)得到产物(R)-(4-氯-3-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮227b(3.76 g, 淡黄色油状物),收率:96%。

MS m/z(ESI): 392.0(M+1).

第二步

(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氯-3-氟苯基)甲酮的制备

将(R)-(4-氯-3-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮 227b(4.0 g, 10.21 mmol)溶于乙醇(50 mL)中,加入NBS(2.73 g, 15.31 mmol)。反应液在室温搅拌3小时。反应结束后,将反应液浓缩,再用水和二氯甲烷萃取,有机相再用食盐水洗,干燥,浓缩得到产物(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氯-3-氟苯基)甲酮227c(4.8 g, 黄色固体),收率:100%。

MS m/z(ESI): 470.0(M+1).

第三步

(R)-(4-氯-3-氟苯基)(1-(2-乙氧基乙烯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

将(R)-(1-溴-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氯-3-氟苯基)甲酮227c(4.8 g, 10.20 mmol)、(E)-1-乙氧基乙烯基-2-硼酸频那醇酯(3.03 g, 15.29 mmol)、碳酸钠(3.24 mg, 30.59 mmol)和PdCl₂(dppf)(746 mg, 1.02 mol)溶于二氧六环/水(4/1)(50 mL)中,用氮气置换三次,并在氮气保护下,90 °C加热搅拌下反应16小时。反应完成后,反应液浓缩。将得到的浓缩物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到产物(R)-(4-氯-3-氟苯基)(1-(2-乙氧基乙烯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮227d(3.1 g, 淡黄色固体),收率:66%。

MS m/z(ESI): 462.1(M+1).

第四步

(R)-2-(7-(4-氯-3-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)乙醛的制备

将(R)-(4-氯-3-氟苯基)(1-(2-乙氧基乙烯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮227d(800 mg, 1.73 mmol)溶于乙醇(15 mL)中,加入6 N盐酸(4 mL)。反应液在80 °C下搅拌5小时。反应结束后,将反应液浓缩,将得到的浓缩物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)得到产物(R)-2-(7-(4-氯-3-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)乙醛227e(200 mg, 黄色固体),收率: 27%。

MS m/z(ESI): 434.1(M+1).

第五步

(R)-(4-氯-3-氟苯基)(1-(2-羟乙基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

将(R)-2-(7-(4-氯-3-氟苯甲酰基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑[1,5-a]吡嗪-1-基)乙醛 227e(150 mg, 0.35 mmol)溶于甲醇(5 mL)中,在冰浴下分批加入NaBH₄(39 mg, 1.04 mmol)。反应液在室温下搅拌5小时。反应结束后,将反应液浓缩,将得到的浓缩物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到产物(R)-(4-氯-3-氟苯基)(1-(2-羟乙基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮227f(120 mg, 淡黄色油状物),收率: 80%。

MS m/z(ESI): 436.2(M+1).

第六步

(R)-(4-氯-3-氟苯基)(1-(2-甲氧基乙基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

将(R)-(4-氯-3-氟苯基)(1-(2-羟乙基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮227f(70 mg, 0.16 mmol)溶于干燥的THF(5 mL)中,在冰浴下分批加入NaH(19 mg, 0.48 mmol)。反应液在冰水浴下搅拌0.5小时。再往反应液中加入碘甲烷(46 mg, 0.32 mmol)。反应液在室温下搅拌5小时。反应完成后,反应液浓缩。将得到的浓缩物经反相柱层析(乙腈/水(0.5%FA)= 4/1)得到产物(R)-(4-氯-3-氟苯基)(1-(2-甲氧基乙基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮227(24 mg, 白色固体),收率: 33%。

MS m/z(ESI): 450.1(M+1).

HPLC: 100%(214 nm), 99.75%(254 nm).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.51(t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.20(d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.01(s, 1H), 5.26(s, 1H), 4.96(d, *J*=33.0 Hz, 2H), 4.20(s, 1H), 3.94(s, 1H), 3.72(s, 1H), 3.47(d, *J*=73.1 Hz, 3H), 3.12(s, 1H), 2.88(d, *J*=7.4 Hz, 1H), 2.67(s, 3H), 1.58(s, 3H).

生物学评价

测试例 1、本发明化合物对人源 NK-3 受体活性的测定

该方法用来测定本发明中的化合物对人源 NK-3R/HEK293 稳转细胞株中所表达的人源 NK-3 受体蛋白活性的拮抗作用。

1、试验材料及仪器

1.1 培养基

F12(Gibco, Cat#11765-047);

FBS(Corning, Cat# 35-076-CV);

Geneticin(Invitrogen, Cat# 10131);
Penicillin/Streptomycin(Invitrogen, Cat# 15140)。

1.2 试剂

Fluo-4 Direct(Invitrogen, Cat# F10471);
HBSS(Gibco, Cat#14025076);
HEPES(Gibco, Cat#15630080);
Bonine Serum Albumin(Sigma, Cat#B2064-100G)。

1.3 仪器耗材

384 well Poly-D-Lysine protein coating plate(Greiner, Cat#781946);
FLIPR(Molecular Devices);
Vi-cell XR Cell Viability Analyzer(Beckman Coulter);
Incubator(Thermo)。

2、实验步骤

2.1 人源 NK-3R/HEK293 稳转细胞株接种于 384-well 细胞培养板, 接种密度为 12000 cells/well/25 μ L, 于 37°C, 5% CO₂ 培养过夜;

2.2 冻融 20X Component A 至室温, 用 Assay Buffer 将其稀释至 2X 工作浓度, 于室温待用;

2.3 将细胞培养板于室温平衡 10 分钟, 去除培养基, 加入 20 μ L Assay Buffer 和 20 μ L 2X Component A, 200 g, 室温离心 3-5 sec, 37°C, 孵育 2 小时;

2.4 利用 DMSO 将化合物于 384 PP_DMSO 板中进行 3 倍稀释, 然后利用 Echo 550 将化合物转移各 240 nl/well 至工作板中, 200 g, 室温, 1 min; 加入 40 μ L Assay Buffer 至工作板中, 200 g, 室温, 1 min 后, 于振荡器 2500 rpm, 20 min, 混匀后 200 g, 室温, 1 min 待用;

2.5 用 Assay Buffer 配制 2.5 nM Neurokinin B TFA (6X), 取 50 μ L 至 3657 板中, 待用;

2.6 取出细胞培养板于室温静置 10 min, 加入 10 μ L 步骤 2.4 中稀释好的化合物至相应孔中于 25°C 静置 30 min;

2.7 利用 FLIPR Tetra 将 10 μ L 步骤 2.5 中稀释好的化合物加入相应实验孔中, 收集数据。

本发明中化合物对人源 NK-3 受体拮抗活性通过以上的实验进行测定, 获得本发明的化合物的抑制曲线并且确定抑制 50% 的参考激动剂相应的化合物的浓度 (IC₅₀), 具体的 IC₅₀ 值见表 1。

表 1 本发明中化合物对人源 NK-3 受体拮抗活性的 IC₅₀ 值。

化合物编号	IC ₅₀ (nM)
Fezolinetant	734.3
005	64.63
010	33.42
026	34.96
027	29.69
028	56.35
033	50.58
034	30.44
040	51.71
043	29.65
044	17.01
046	7.02
053	20.15

060	26.94
063	47.63
064	80.11
068	8.36
069	7.43
072	16.82
074	13.64
077	14.54
080	84.47
084	23.70
085	12.80
089	58.63
096	67.93
100	51.87
101	20.24
103	5.70
104	30.98
107	15.39
114	28.72
115	22.73
116	11.92
117	72.52
118	51.68
120	18.81
123	23.01
128	84.62
129	42.50
132	16.11
133	18.60
169	65.69
184	46.5
186	88.05
197	215.7
204	109
211	283.6
214	246.3
218	224.7
220	28.01

实验结论：

以上数据显示，本发明实施例化合物是强效的 NK-3 受体拮抗剂。

测试例 2、本发明化合物的大鼠药代动力学测试**1、实验目的**

研究本发明的化合物在大鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

2、实验方案

2.1 实验药品

本发明实施例化合物。

2.2 实验动物

健康成年 SD 大鼠。

2.3 药物配制

称取适量样品，使用 5% DMSO + 10% Solutol + 85%(20% SBE- β -CD)配方，灌胃给药组超声配制成 0.3 mg/mL 的混悬液；静脉给药组配制成 0.2 mg/mL 的混悬液。

2.4 给药

SD 大鼠，禁食过夜后分别灌胃给药和静脉注射，灌胃给药剂量为 3 mg/kg，静脉注射给药剂量为 1 mg/kg。

3、操作

于给药前及给药后 5 min、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、8 h、24 h 采血 0.1 mL，置于肝素化试管中，3500 rpm 离心 10 分钟，分离血浆，于 -20°C 保存。给药后 4 小时后恢复动物给食/自由饮水。

用 LC/MS/MS 法测定灌胃给药后大鼠血浆中的待测化合物含量。

表 2 本发明中化合物的药代动力学参数。

化合物编号	给药方式	口服生物利用度	血药浓度	曲线面积	半衰期
		F(%)	Cmax(ng/mL)	AUC(ng/mL [*] h)	T _{1/2} (h)
Fezolinetant	灌胃	127	2183	10143	3.22
	静脉		N/A	2667	1.94
034	灌胃	83.10	1293±133	5576±241	3.92±0.662
	静脉		N/A	2238±418	2.95±0.855
068	灌胃	73.42	1028.6±100.9	2886.5±794.4	3.57±1.39
	静脉		N/A	1282.4±264.5	1.02±0.16
077	灌胃	58.40	494.1±70.6	9855.9±3547.4	11.7±7.72
	静脉		N/A	5171.4±581.3	11.81±3.54
107	灌胃	65.64	347.6±103.5	1862.2±303.4	4.69±1.18
	静脉		N/A	841.7±66.3	0.94±0.19

N/A: 不适用

实验结论:

以上数据显示，本发明化合物的大鼠灌胃药代吸收较好，半衰期延长，具有明显的药代吸收效果。

测试例 3、本发明化合物的大鼠体外入脑模型测试

1、实验目的

研究本发明的化合物在大鼠体外的透过血脑屏障 (BBB) 能力，评价其透过 CNS 的能力。

2、实验方案

2.1 实验药品

本发明实施例化合物。

2.2 实验模型

MDR1-MDCKII模型。

3、操作

用转运缓冲液（含 10mM HEPES 的 HBSS, pH7.4）将供试品从二甲基亚砜原液稀释至 2 μ M（二甲基亚砜<1%）浓度，并施加到细胞单层的顶端或基底外侧。试验化合物从 A 方向到 B 方向或从 B 方向到 A 方向的渗透测定一式两份。地高辛在 A-B 方向 10 μ M 处检测，也可在 B-A 方向检测，纳多洛尔和美托洛尔在 A-B 方向 2 μ M 处检测，一式两份。平板在 37 \pm 1 $^{\circ}$ C 的 CO₂ 培养箱中培养 2.5 小时，5%CO₂ 在饱和湿度下培养，无需摇动。此外，还测定了各化合物的流出率。根据分析物/IS 的峰面积比，通过 LC-MS/MS 分析对供试品和对照品进行定量。

转运试验后，应用荧光素黄排斥试验测定细胞单层完整性。从顶腔和基底外侧腔移除缓冲液，然后分别在运输缓冲液和顶腔和基底外侧腔中添加 75 μ L 100 μ M 荧光素黄和 250 μ L 运输缓冲液。培养皿在 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 和饱和湿度条件下培养 30 分钟，不摇晃。孵育 30 分钟后，从顶端提取 20 μ L 的路西法黄样品，然后添加 60 μ L 的运输缓冲液。然后从基底外侧提取 80 μ L 的路西法黄样品。用 Envision 平板阅读器在 425/528nm（激发/发射）处测量荧光素黄的相对荧光单位（RFU）。

实验结果：

表 3 本发明中化合物的药代动力学参数

化合物编号	渗透率 (10 ⁻⁶ cm/s)		流出比
	A to B	B to A	
Fezolinetant	26.2	28.4	1.09
077	18.3	14	0.77
044	24	15.9	0.66
074	22.9	16.1	0.7
085	28	18.7	0.67
165	19.2	12.2	0.64

实验结论：

以上数据显示，本发明化合物的具有明显的透脑效果，优于阳性对照 Fezolinetant。

测试例 4、本发明化合物的大鼠药代动力学测试

1、实验目的

研究本发明的化合物在大鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

2、实验方案

2.1 实验药品

本发明实施例化合物。

2.2 实验动物

健康成年 SD 大鼠。

2.3 药物配制

称取适量样品，使用 5% DMSO + 10% Solutol + 85%(20% SBE- β -CD)配方，灌胃给药组超声配制成 0.3 mg/mL 的混悬液。

2.4 给药

SD 大鼠，禁食过夜后分别灌胃给药，灌胃给药剂量为 3 mg/kg。

3、操作

于给药后所设计时间点采血和脑脊液，然后生理盐水心脏灌流后再取脑组织。1h 内离心取血浆。取完后立马放在湿冰上。离心条件：4-10 $^{\circ}$ C，8000rpm，6 分钟。给药后 4 小时后恢复动物给食/自由饮水。

用 LC-MS/MS 方法检测血浆及脑脊液中相应化合物浓度。

实验结果：

表 4 本发明中化合物的药代动力学参数

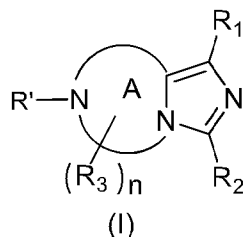
化合物编号	采血时间	血浆浓度 Plasma conc. ng/ml	脑浓度 Brain conc. ng/ml	B/P ratio
Fezolinetant	1 h	1331.5±176.8	512.4±88.4	0.38
	2 h	1280.2±109.7	585.1±117.1	0.46
	4 h	961.1±21.0	418.8±37.1	0.44
077	0.5 h	798.0±79.8	2565.7±178.4	3.25
	2 h	547.2±94.5	1984.3±231.9	3.66
	8 h	598.4±74.9	2022.1±406.4	3.36

实验结论：

以上数据显示，本发明化合物的大鼠灌胃后，入脑吸收较好，具有明显的透脑效果。

权 利 要 求

1. 一种如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或前药，



其中，环 A 为至少含有两个 N 原子的杂环基；n 为 1-5 的整数；

R₁ 选自 H、卤素、-CN、-NO₂、-OR₁₁、-CO-R₁₂、-CS-R₁₂、-COO-R₁₃、-O-CO-R₁₄、-NR₁₅R₁₆、-CONR₁₇R₁₈、-NR₁₉CO-R₂₀、-S(O)_a-R₂₁、-S(O)_aNR₂₂R₂₃、-NR₂₄S(O)_a-R₂₅、-S-R₂₆，或者无取代或任选被一个或多个 R_a 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；

R₂ 选自卤素、-CN、-NO₂、-OR₁₁、-CO-R₁₂、-CS-R₁₂、-COO-R₁₃、-O-CO-R₁₄、-NR₁₅R₁₆、-CONR₁₇R₁₈、-NR₁₉CO-R₂₀、-S(O)_a-R₂₁、-S(O)_aNR₂₂R₂₃、-NR₂₄S(O)_a-R₂₅、-S-R₂₆，或者无取代或任选被一个或多个 R_a 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；

R_a 相同或不同，彼此独立地选自 H、D、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₁₁、-CO-R₁₂、-CS-R₁₂、-COO-R₁₃、-O-CO-R₁₄、-NR₁₅R₁₆、-CONR₁₇R₁₈、-NR₁₉CO-R₂₀、-S(O)_a-R₂₁、-S(O)_aNR₂₂R₂₃、-NR₂₄S(O)_a-R₂₅、-S-R₂₆，或无取代或任选被一个或多个 R_c 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；

R₃ 相同或不同，彼此独立地选自 H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-OCO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆，无取代或任选被一个或多个 R_d 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基。

R' 选自 H、-L-Ar、-L-R₁₀；R₁₀ 为烷基、烯基、炔基；

L 不存在或选自 -(CH₂)_m-CO-、-(CH₂)_m-CS-、-(CH₂)_m-SO₂-、-(CH₂)_m-SO-、亚烷基；m 为 0, 1, 2, 3；

Ar 为芳基、杂芳基、环烷基或杂环基，所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环基，任选地可以被一个或多个 R₄ 取代；或者，任意两个相邻或不相邻的 R₄ 连接形成未取代或任选被一个或多个 R_b 取代的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

R₄ 相同或不同，彼此独立地选自 H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₁₁、-CO-R₁₂、-CS-R₁₂、-COO-R₁₃、-O-CO-R₁₄、-NR₁₅R₁₆、-CONR₁₇R₁₈、-NR₁₉CO-R₂₀、-S(O)_a-R₂₁、-S(O)_aNR₂₂R₂₃、-NR₂₄S(O)_a-R₂₅、-S-R₂₆，或者无取代或任选被一个或多个 R_b 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；

R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆ 相同或不同，彼此独立地选自 H、氧代、硫代、卤素、-OH、无取代或任选被一个或多个 R_b 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；R₁₅ 和 R₁₆、R₁₇ 和 R₁₈、R₁₉ 和 R₂₀、R₂₂ 和 R₂₃ 可以成环，形成至少含有一个 N 原子的杂环基或杂芳基；所述杂环基或杂芳基可以任选被一个或多个 R_b 取代，并且相邻或不相邻的 R_b 可以连接成环形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个 R_d 所取代；

R_b、R_c 相同或不同，彼此独立地选自 H、D、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、

-O-CO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆，
或无取代或任选被一个或多个 R_d 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；

R_d 相同或不同，彼此独立的选自 H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、
-O-CO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆、
烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；

a 为 1 或 2；

R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆ 相同或不同，彼此独立地选自 H、卤素、-OH、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；

优选地，式 (I) 中 R' 为 -L-Ar；

环 A 为至少含有两个 N 原子的杂环基；n 为 1-5 的整数；

R₁ 选自 H、卤素、-CN、-NO₂、-OR₁₁、-CO-R₁₂、-CS-R₁₂、-COO-R₁₃、-O-CO-R₁₄、-NR₁₅R₁₆、-CONR₁₇R₁₈、
-NR₁₉CO-R₂₀、-S(O)_a-R₂₁、-S(O)_aNR₂₂R₂₃、-NR₂₄S(O)_a-R₂₅、-S-R₂₆，或者无取代或任选被一个或多个 R_a
取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；

R₂ 选自卤素、-CN、-NO₂、-OR₁₁、-CO-R₁₂、-CS-R₁₂、-COO-R₁₃、-O-CO-R₁₄、-NR₁₅R₁₆、-CONR₁₇R₁₈、
-NR₁₉CO-R₂₀、-S(O)_a-R₂₁、-S(O)_aNR₂₂R₂₃、-NR₂₄S(O)_a-R₂₅、-S-R₂₆，或者无取代或任选被一个或多个 R_a
取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；

R_a 相同或不同，彼此独立地选自 H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₁₁、-CO-R₁₂、-CS-R₁₂、
-COO-R₁₃、-O-CO-R₁₄、-NR₁₅R₁₆、-CONR₁₇R₁₈、-NR₁₉CO-R₂₀、-S(O)_a-R₂₁、-S(O)_aNR₂₂R₂₃、-NR₂₄S(O)_a-R₂₅、
-S-R₂₆，或无取代或任选被一个或多个 R_c 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、
杂环基；

R₃ 相同或不同，彼此独立地选自 H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、
-OCO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆，
无取代或任选被一个或多个 R_d 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基。

L 为 -(CH₂)_m-CO-、-(CH₂)_m-CS-、-(CH₂)_m-SO₂-；m 为 0, 1, 2, 3；

Ar 为芳基、杂芳基、环烷基或杂环基，所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环基，任选地可以被一个或
多个 R₄ 取代；或者，任意两个相邻或不相邻的 R₄ 连接形成未取代或任选被一个或多个 R_b 取代的环烷基、
杂环基、芳基或杂芳基；

R₄ 相同或不同，彼此独立地选自 H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₁₁、-CO-R₁₂、-CS-R₁₂、
-COO-R₁₃、-O-CO-R₁₄、-NR₁₅R₁₆、-CONR₁₇R₁₈、-NR₁₉CO-R₂₀、-S(O)_a-R₂₁、-S(O)_aNR₂₂R₂₃、-NR₂₄S(O)_a-R₂₅、
-S-R₂₆，或者无取代或任选被一个或多个 R_b 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、
杂环基；

R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆ 相同或不同，彼此独立地选自 H、氧代、硫代、卤素、-OH、无取代或任选被一个或多个 R_b 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；R₁₅ 和 R₁₆、R₁₇ 和 R₁₈、R₁₉ 和 R₂₀、R₂₂ 和 R₂₃ 可以成环，形成至少含有一个 N 原子的杂环基或杂芳基；所述杂环基或杂芳基可以任选被一个或多个 R_b 取代，并且相邻或不相邻的 R_b 可以连接成环形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个 R_d 所取代；

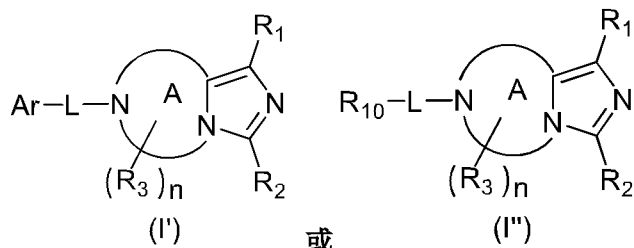
R_b、R_c 相同或不同，彼此独立地选自 H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、
-O-CO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆，
或无取代或任选被一个或多个 R_d 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；

R_d 相同或不同, 彼此独立的选自 H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-O-CO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基; a 为 1 或 2;

R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 相同或不同, 彼此独立地选自 H、卤素、-OH、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基。

2. 如权利要求 1 所述的式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或前药, 其中,

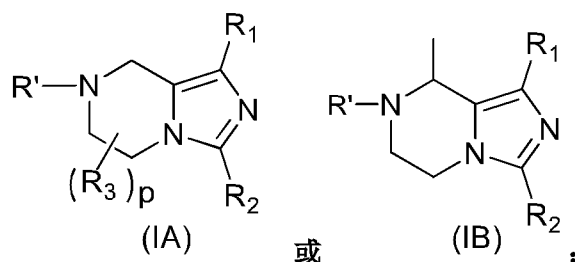
式 (I) 所示的化合物为如下式 (I')、式 (I'') 所示的化合物:



环 A、Ar、L、 R_{10} 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、n 具有权利要求 1 所述的定义;

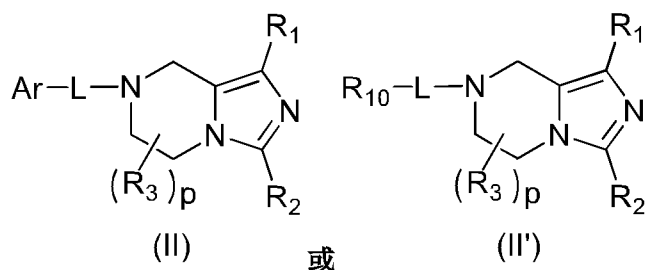
优选地, L 选自 -(CH₂)_m-CO-、-(CH₂)_m-CS-、-(CH₂)_m-SO₂- 或 C₁₋₄ 的亚烷基;

优选地, 式 (I) 所示的化合物为如下式 (IA) 或式 (IB) 所示的化合物:



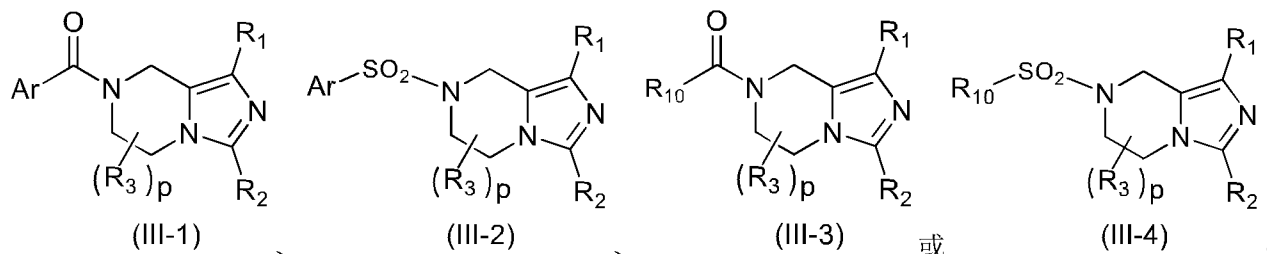
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R' 如权利要求 1 所定义; p 为 1, 2, 或 3;

优选地, 式 (I) 所示的化合物为如下式 (II) 或式 (II') 所示的化合物:

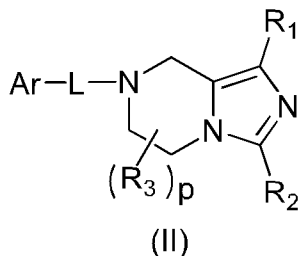


Ar、L、 R_{10} 、 R_1 、 R_2 、 R_3 如权利要求 1 所定义; p 为 1, 2, 或 3;

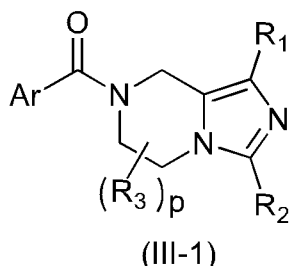
优选地, 式 (I) 所示的化合物为如下式 (III-1)、式 (III-2)、式 (III-3)、式 (III-4) 所示的化合物:



Ar、R₁₀、R₁、R₂、R₃如权利要求1所定义；p为1，2，或3；
 优选地，式(I)所示的化合物为如下式(II)所示的化合物：



Ar、L、R₁、R₂、R₃如权利要求1所定义；p为1，2，或3；
 优选地，式(I)所示的化合物为如下式(III-1)所示的化合物：

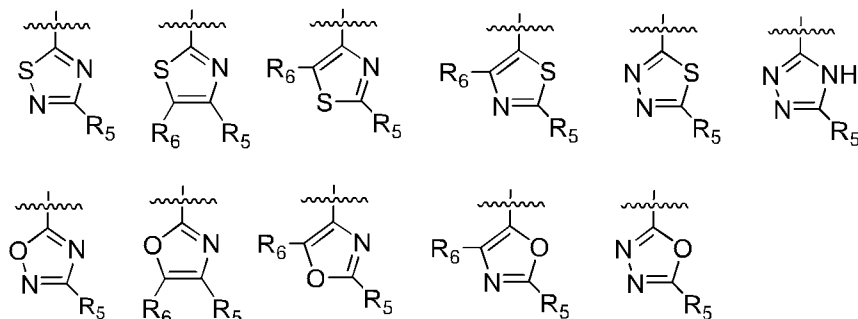


Ar、R₁、R₂、R₃如权利要求1所定义；p为1，2，或3。

3. 如权利要求1或2所述的式(I)所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或前药，其中，

所述R₂为取代或未取代的杂芳基，例如为取代或未取代的噻二唑、取代或未取代的噻唑、取代或未取代的咪唑、取代或未取代的三唑、取代或未取代的噁唑、取代或未取代的噁二唑；

优选的，所述R₂选自如下基团：

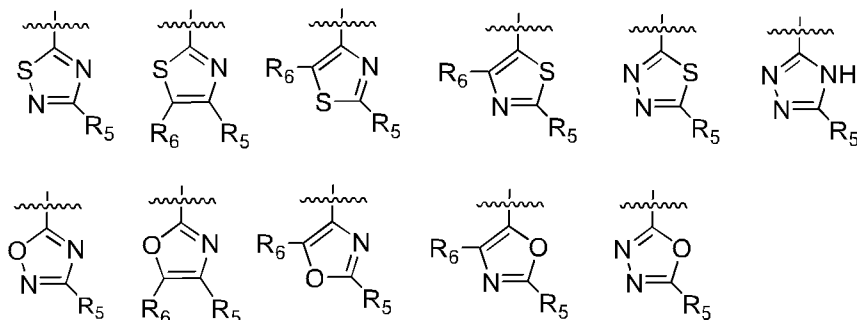


其中，R₅、R₆相同或不同，独立的选自H、D、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₁₁、-CO-R₁₂、-CS-R₁₂、-COO-R₁₃、-O-CO-R₁₄、-NR₁₅R₁₆、-CONR₁₇R₁₈、-NR₁₉CO-R₂₀、-S(O)_a-R₂₁、-S(O)_aNR₂₂R₂₃、-NR₂₄S(O)_a-R₂₅、-S-R₂₆，无取代或任选被一个或多个R_c取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；其中，各取代基如上所定义；

或者，所述R₂为卤代烷基，例如为三氟甲基、六氟乙基、-CH₂-CF₃；

优选地，所述R₂为取代或未取代的杂芳基，例如为取代或未取代的噻二唑、取代或未取代的噻唑、取代或未取代的咪唑、取代或未取代的三唑、取代或未取代的噁唑、取代或未取代的噁二唑；

优选的，所述R₂选自如下基团：



其中, R_5 、 R_6 相同或不同, 独立的选自 H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₁₁、-CO-R₁₂、-CS-R₁₂、-COO-R₁₃、-O-CO-R₁₄、-NR₁₅R₁₆、-CONR₁₇R₁₈、-NR₁₉CO-R₂₀、-S(O)_a-R₂₁、-S(O)_aNR₂₂R₂₃、-NR₂₄S(O)_a-R₂₅、-S-R₂₆, 无取代或任选被一个或多个 R_c 取代的下列基团: 烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基; 其中, 各取代基如上所定义;

或者, 所述 R_2 为卤代烷基, 例如为三氟甲基、六氟乙基、-CH₂-CF₃。

4. 如权利要求 1-3 任一所述的式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或前药, 其中,

所述 R_1 为 H、D、卤素、-CN、烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、-环烷基-烷基、-环烷基-CO-烷基、-CO-烷基、-CO-烯基、-CO-炔基、-CO-芳基、-CO-杂芳基、-CO-环烷基、-CO-杂环基、-COO-烷基、-O-CO-烷基、-NH₂、烷基氨基、二烷基氨基、-CONH₂、-CONH-烷基、-CO-N(烷基)₂、-NHCO-烷基、-NHCOO-烷基、-N(烷基)(-CO-烷基)、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-烷基、-S(O)₂N(烷基)₂、-NHS(O)₂-烷基、-SH、-S-烷基, 上述烷基、烯基、炔基、环烷基可以被一个或多个卤素、氧代、羟基、烷基、烷氧基取代;

或者, 所述 R_1 为 -NR₁₅R₁₆, 其中, R_{15} 、 R_{16} 相同或不同, 彼此独立的选自 H、烷基、环烷基、羟基烷基、羟基环烷基、-烷基-O-烷基、-烷基-O-环烷基、-CO-烷基、-CO-环烷基、-CO-烯基、-CO-炔基、-CO-芳基、-CO-杂芳基、-CO-杂环基、-CO-烷基-O-烷基、-CO-烷基-NH₂、-CO-烷基-NH-烷基、-CO-烷基-N(烷基)₂、-CO-O-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂-环烷基, 上述烷基、烯基、炔基、环烷基可以被一个或多个卤素、氧代、羟基取代;

或者, 所述 R_1 为 -NR₁₅R₁₆, 其中, R_{15} 、 R_{16} 相连形成至少含有一个 N 原子的杂环基, 优选为含有一个 N 原子且任选再含有 1-3 个 N、O、S 的 4-10 元单环或双环杂环基; 具体的, 例如为 4 元环, 如氮杂环丁烷基; 5 元环, 如吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁唑啉基、异噁唑啉基; 或 6 元环, 如哌啶基、四氢吡啶、二氢吡啶、哌嗪基、吗啉基、噁嗪烷基、噁嗪啉基; 或 7 元环, 如氮杂环庚烷基; 或 8 元环, 如氮杂环辛烷基; 所述含 N 的杂环可以被如下一个或多个取代基 (例如 1-5 个取代基) 所取代: H、D、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-O-CO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆、或无取代或任选被一个或多个 R_d 取代的下列基团: 烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基; 示例性的, 所述含 N 的杂环可以被如下 1-5 个或 1-3 个取代基所取代: H、氧代、硫代、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、-NH-CO-烷基、-CO-NH-烷基、-CO-N(烷基)₂、-CO-烷基、-O-CO-烷基、-CO-O-烷基、-NH₂、烷基氨基、二烷基氨基; 任选地, 所述含 N 的杂环上相邻或不相邻的取代基可以成环形成取代的或未取代的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 示例性的, R_1 为未取代或被 R_d 取代的如下基团: 咪唑啉基、异咪唑啉基、二氢咪唑啉基、四氢咪唑啉基、二氢异咪唑啉基、四氢异咪唑啉基、氮氧杂环辛烷基、氮杂双环己基、氮杂双环庚烷、氮杂双环辛烷、氮氧杂双环己基、氮氧杂双环庚烷、氮氧杂双环辛烷;

或者, 所述 R_1 为芳基, 例如苯基、萘基、蒽基, 所述芳基可以被如下一个或多个取代基 (例如 1-5 个取代基) 所取代: H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-O-CO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆、或无取代或任选被一个或多个 R_d 取代的下列基团: 烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基; 示例性的, 所述芳基可以被如下 1-5 个或 1-3 个取代基所取代: H、氧代、硫代、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、-NH-CO-烷基、-CO-NH₂、-CO-NH-烷基、-CO-N(烷基)₂、-CO-烷基、-O-CO-烷基、-CO-O-烷基、-NH₂、烷基氨基、二烷基氨基;

或者, 所述 R_1 为杂芳基, 优选的, 任选含有 1-5 个选自 N、O、S 的 4-10 元单环或双环杂芳基; 例如吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并吡唑基、噻吩基、苯并噻吩基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、苯并噁唑基、呋喃基、苯并呋喃基等, 所述杂芳基可以被如下一个或多个取代基 (例如 1-5 个取代基) 所取代: H、D、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-O-CO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆、或无取代或任选被一个或多个 R_d 取代的下列基团: 烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基; 示例性的, 所述杂芳基可以被如下 1-5 个或 1-3 个所取代: H、D、氧代、硫代、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、-NH-CO-烷基、-CO-NH-烷基、-CO-烷基、-O-CO-烷基、-CO-O-烷基、-NH₂、烷基氨基、二烷基氨基;

或者, 所述 R_1 为杂环基, 优选的, 任选含有 1-5 个选自 N、O、S 的 4-10 元单环或双环杂环基; 例如吗啉基、哌啶基、二氢吡啶、四氢吡啶、哌嗪基、二氢吡咯、吡咯烷基、2H-吡喃基、N 杂环丁烷、N 杂环庚烷、N 杂环辛烷、咪唑啉基、吡唑啉基、异吡唑啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、二氢异喹啉基、四氢异喹啉基、噁唑烷基、噁嗪烷基、氮氧杂环庚烷基、氮氧杂环辛烷基、噻吩烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、氮杂双环己基、氮杂双环庚烷基、氮杂双环辛烷基、氮氧杂环己烷基、氮氧杂环庚烷基、氮杂双环辛烷基, 所述杂环基可以被如下一个或多个取代基 (例如 1-5 个取代基) 所取代: H、D、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-OCO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆、或无取代或任选被一个或多个 R_d 取代的下列基团: 烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基; 示例性的, 所述杂环基可以被如下 1-5 个或 1-3 个取代基所取代: H、D、氧代、硫代、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、-NH-CO-烷基、-CO-NH-烷基、-CO-烷基、-O-CO-烷基、-CO-O-烷基、-NH₂、烷基氨基、二烷基氨基;

优选地, 所述 R_1 为 H、卤素、-CN、烷基、烷氧基、-CO-烷基、-CO-烯基、-CO-炔基、-CO-芳基、-CO-杂芳基、-CO-环烷基、-CO-杂环基、-COO-烷基、-O-CO-烷基、-NH₂、烷基氨基、二烷基氨基、-CONH₂、-CONH-烷基、-CO-N(烷基)₂、-NHCO-烷基、-NHCOO-烷基、-N(烷基)CO-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-烷基、-S(O)₂N(烷基)₂、-NHS(O)₂-烷基、-SH、-S-烷基, 上述烷基、烯基、炔基、环烷基可以被一个或多个卤素、羟基取代;

或者, 所述 R_1 为 -NR₁₅R₁₆, 其中, R_{15} 、 R_{16} 相同或不同, 彼此独立的选自 H、烷基、环烷基、羟基烷基、羟基环烷基、-烷基-O-烷基、-烷基-O-环烷基、-CO-烷基、-CO-环烷基、-CO-烯基、-CO-炔基、-CO-芳基、-CO-杂芳基、-CO-杂环基、-CO-烷基-O-烷基、-CO-烷基-NH₂、-CO-烷基-NH-烷基、-CO-烷基-N(烷基)₂、-CO-O-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂-环烷基, 上述烷基、烯基、炔基、环烷基可以被一个或多个卤素、羟基取代;

或者, 所述 R_1 为 -NR₁₅R₁₆, 其中, R_{15} 、 R_{16} 相连形成至少含有一个 N 原子的杂环基, 优选为含有一个 N 原子且任选再含有 1-3 个 N、O、S 的 4-10 元单环或双环杂环基; 具体的, 例如为 4 元环, 如氮杂环

丁烷基；5元环，如吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡啶烷基、吡啶啉基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基；或6元环，如哌啶基、四氢吡啶、二氢吡啶、哌嗪基、吗啉基、噁嗪烷基、噻嗪烷基；或7元环，如氮杂环庚烷基；或8元环，如氮杂环辛烷基；所述含N的杂环可以被如下一个或多个取代基（例如1-5个取代基）所取代：H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-O-CO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆、或无取代或任选被一个或多个R_d取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；示例性的，所述含N的杂环可以被如下1-5个或1-3个取代基所取代：H、氧代、硫代、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、-NH-CO-烷基、-CO-NH-烷基、-CO-N(烷基)₂、-CO-烷基、-O-CO-烷基、-CO-O-烷基、-NH₂、烷基氨基、二烷基氨基；任选地，所述含N的杂环上相邻或不相邻的取代基可以成环形成取代的或未取代的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，示例性的，R₁为未取代或被R_d取代的如下基团：吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢异吡啶基、四氢异吡啶基、氮氧杂环辛烷基、氮杂双环己基、氮杂双环庚烷、氮杂双环辛烷、氮氧杂双环己基、氮氧杂双环庚烷、氮氧杂双环辛烷；

或者，所述R₁为芳基，例如苯基、萘基、蒽基，所述芳基可以被如下一个或多个取代基（例如1-5个取代基）所取代：H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-O-CO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆、或无取代或任选被一个或多个R_d取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；示例性的，所述芳基可以被如下如下1-5个或1-3个取代基所取代：H、氧代、硫代、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、-NH-CO-烷基、-CO-NH₂、-CO-NH-烷基、-CO-N(烷基)₂、-CO-烷基、-O-CO-烷基、-CO-O-烷基、-NH₂、烷基氨基、二烷基氨基；

或者，所述R₁为杂芳基，优选的，任选含有1-5个选自N、O、S的4-10元单环或双环杂芳基；例如吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并吡唑基、噻吩基、苯并噻吩基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、苯并噁唑基、呋喃基、苯并呋喃基等，所述杂芳基可以被如下一个或多个取代基（例如1-5个取代基）所取代：H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-O-CO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆、或无取代或任选被一个或多个R_d取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；示例性的，所述杂芳基可以被如下1-5个或1-3个所取代：H、氧代、硫代、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、-NH-CO-烷基、-CO-NH-烷基、-CO-烷基、-O-CO-烷基、-CO-O-烷基、-NH₂、烷基氨基、二烷基氨基；

或者，所述R₁为杂环基，优选的，任选含有1-5个选自N、O、S的4-10元单环或双环杂环基；例如吗啉基、哌啶基、二氢吡啶、四氢吡啶、哌嗪基、二氢吡咯、吡咯烷基、2H-吡喃基、N杂环丁烷、N杂环庚烷、N杂环辛烷、咪唑啉基、吡啶基、异吡啶基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、二氢异喹啉基、四氢异喹啉基、噁唑烷基、噁嗪烷基、氮氧杂环庚烷基、氮氧杂环辛烷基、噻唑烷基、噻啉烷基、异噻啉烷基、氮杂双环己基、氮杂双环庚烷基、氮杂双环辛烷基、氮氧杂环己烷基、氮氧杂环庚烷基、氮杂双环辛烷基，所述杂环基可以被如下一个或多个取代基（例如1-5个取代基）所取代：H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-OCO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆、或无取代或任选被一个或多个R_d取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；示例性的，所述杂环基可以被如下1-5个或1-3个取代基所取代：H、氧代、硫代、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、-NH-CO-烷基、-CO-NH-烷基、-CO-烷基、-O-CO-烷基、-CO-O-烷基、-NH₂、烷基氨基、二烷基氨基。

5. 如权利要求 1-4 任一所述的式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或前药, 其中,

Ar 为芳基, 例如苯基、萘基、蒽基, 所述芳基可以被如下一个或多个取代基 (例如 1-5 个取代基) 所取代: H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-O-CO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆、或无取代或任选被一个或多个 R_d 取代的下列基团: 烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基; 示例性的, 所述芳基可以被如下 1-5 个或 1-3 个取代基所取代: H、氧代、硫代、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、-NH-CO-烷基、-CO-NH-烷基、-CO-烷基、-O-CO-烷基、-CO-O-烷基、-NH₂、烷基氨基、二烷基氨基;

或者, Ar 为杂芳基, 例如吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、吡咯基、咪唑基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并吡唑基、噻吩基、苯并噻吩基、噻唑基、噻二唑基、噻唑基、苯并噻唑基、呋喃基、苯并呋喃基等, 所述杂芳基可以被如下一个或多个取代基 (例如 1-5 个取代基) 所取代: H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-O-CO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆、或无取代或任选被一个或多个 R_d 取代的下列基团: 烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基; 示例性的, 所述杂芳基可以被如下 1-5 个或 1-3 个所取代: H、氧代、硫代、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、-NH-CO-烷基、-CO-NH-烷基、-CO-烷基、-O-CO-烷基、-CO-O-烷基、-NH₂、烷基氨基、二烷基氨基;

或者, Ar 为环烷基, 优选为含有 3-10 个碳原子的环烷基, 更优选为含有 3-6 个碳原子的环烷基, 最优选为环丙基;

优选地, Ar 为芳基, 例如苯基、萘基、蒽基, 所述芳基可以被如下一个或多个取代基 (例如 1-5 个取代基) 所取代: H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-O-CO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆、或无取代或任选被一个或多个 R_d 取代的下列基团: 烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基; 示例性的, 所述芳基可以被如下如下 1-5 个或 1-3 个取代基所取代: H、氧代、硫代、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、-NH-CO-烷基、-CO-NH-烷基、-CO-烷基、-O-CO-烷基、-CO-O-烷基、-NH₂、烷基氨基、二烷基氨基;

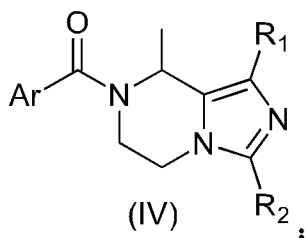
或者, Ar 为杂芳基, 例如吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、吡咯基、咪唑基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并吡唑基、噻吩基、苯并噻吩基、噻唑基、噻二唑基、噻唑基、苯并噻唑基、呋喃基、苯并呋喃基等, 所述杂芳基可以被如下一个或多个取代基 (例如 1-5 个取代基) 所取代: H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、-OR₃₁、-CO-R₃₂、-COO-R₃₃、-O-CO-R₃₄、-NR₃₅R₃₆、-CONR₃₇R₃₈、-NR₃₉CO-R₄₀、-S(O)_a-R₄₁、-S(O)_aNR₄₂R₄₃、-NR₄₄S(O)_a-R₄₅、-S-R₄₆、或无取代或任选被一个或多个 R_d 取代的下列基团: 烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基; 示例性的, 所述杂芳基可以被如下 1-5 个或 1-3 个所取代: H、氧代、硫代、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、-NH-CO-烷基、-CO-NH-烷基、-CO-烷基、-O-CO-烷基、-CO-O-烷基、-NH₂、烷基氨基、二烷基氨基。

6. 如权利要求 1-5 任一所述的式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或前药, 其中,

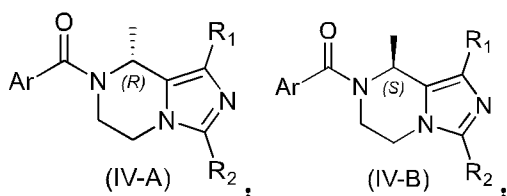
R₃ 相同或不同, 彼此独立地选自 H、氧代、硫代、卤素、-CN、-NO₂、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基;

优选地, R_{10} 为 C1-6 的烷基、C2-6 的烯基或 C2-6 的炔基, 如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、乙烯基、乙炔基。

7. 如权利要求 1-6 任一项所述的式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或前药, 其中, 式 (I) 所示的化合物为如下式 (IV) 所示的化合物:

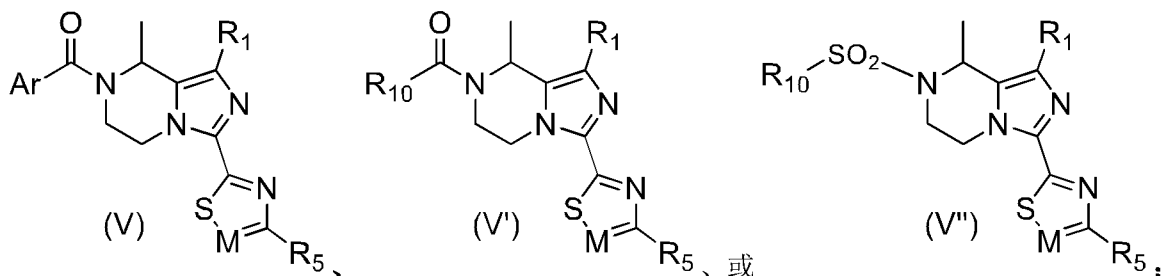


优选的, 所述式 (IV) 化合物可以为如下式 (IV-A) 或式 (IV-B) 化合物:

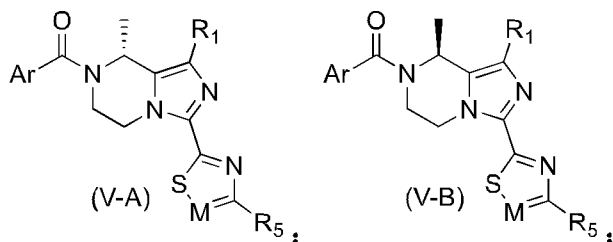


Ar、 R_1 、 R_2 如权利要求 1-6 任一项所述。

8. 如权利要求 1-7 任一项所述的式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或前药, 其中, 式 (I) 所示的化合物为如下式 (V)、式 (V')、式 (V'') 所示的化合物:



优选的, 所述式 (V) 化合物可以为如下式 (V-A) 或式 (V-B) 化合物:

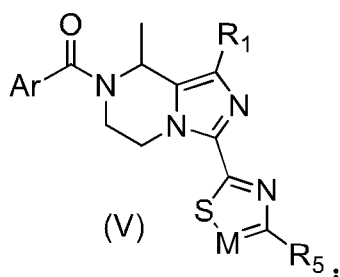


其中, M 为 N 或 CR_6 ;

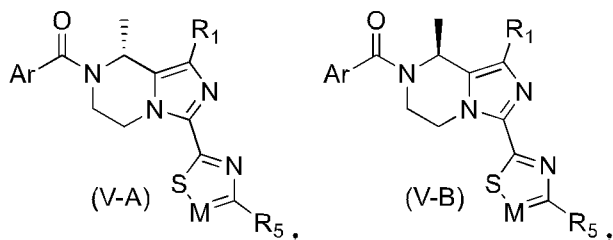
R_5 、 R_6 相同或不同, 独立的选自 H、卤素、-CN、-NO₂、-OR₁₁、-CO-R₁₂、-COO-R₁₃、-O-CO-R₁₄、-NR₁₅R₁₆、-CONR₁₇R₁₈、-NR₁₉CO-R₂₀、-S(O)_a-R₂₁、-S(O)_aNR₂₂R₂₃、-NR₂₄S(O)_a-R₂₅、-S-R₂₆, 无取代或任选被一个或多个 R_c 取代的下列基团: 烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基;

Ar、 R_1 、 R_{10} 、 R_{11} - R_{26} 和 a 如权利要求 1-7 任一项所定义;

优选地，式 (I) 所示的化合物为如下式 (V) 所示的化合物：



优选的，所述式 (V) 化合物可以为如下式 (V-A) 或式 (V-B) 化合物：

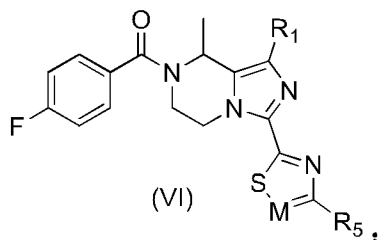


其中，M 为 N 或 CR₆；

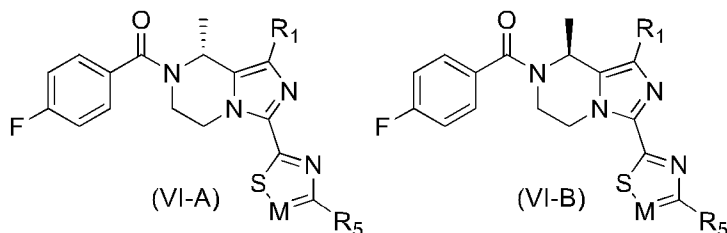
R₅、R₆ 相同或不同，独立的选自 H、卤素、-CN、-NO₂、-OR₁₁、-CO-R₁₂、-COO-R₁₃、-O-CO-R₁₄、-NR₁₅R₁₆、-CONR₁₇R₁₈、-NR₁₉CO-R₂₀、-S(O)_a-R₂₁、-S(O)_aNR₂₂R₂₃、-NR₂₄S(O)_a-R₂₅、-S-R₂₆，无取代或任选被一个或多个 R_c 取代的下列基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基；

Ar、R₁、R₁₁~R₂₆ 和 a 如权利要求 1-7 任一项所定义。

9. 如权利要求 1-8 任一项所述的式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或前药，其中，式 (I) 化合物可以为如下式 (VI) 化合物：



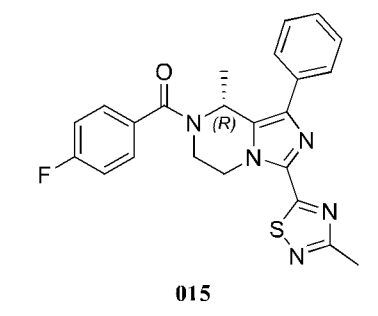
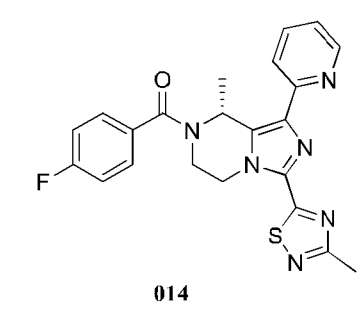
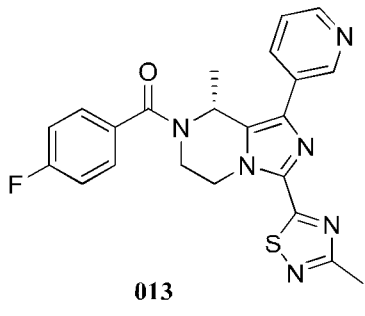
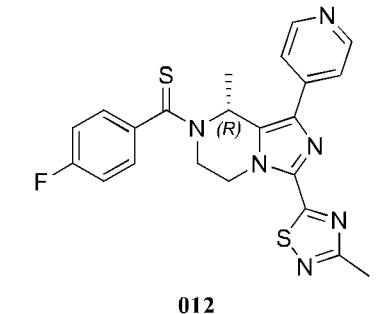
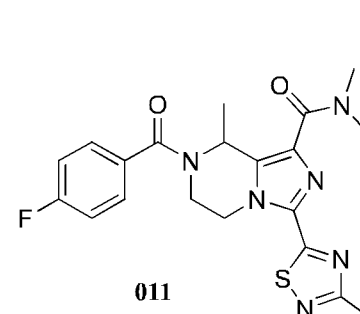
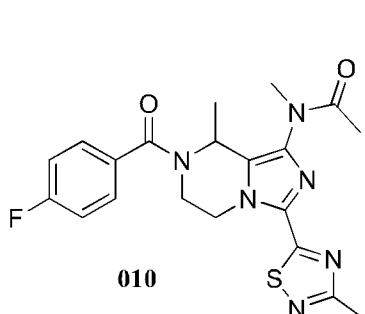
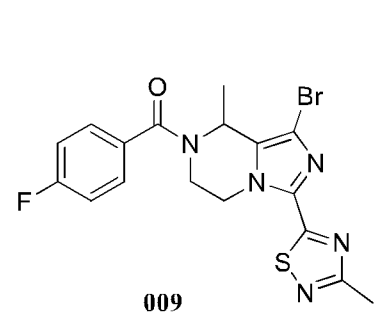
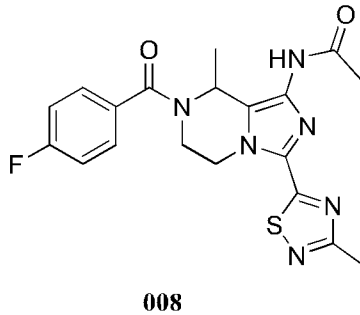
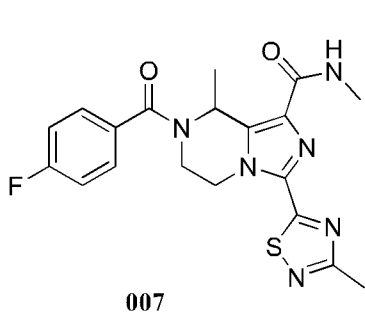
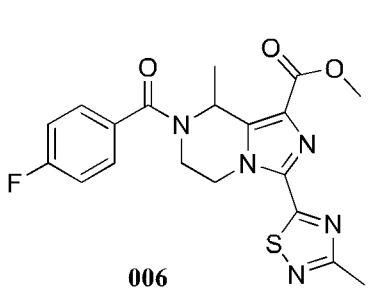
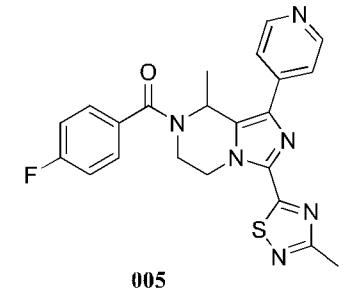
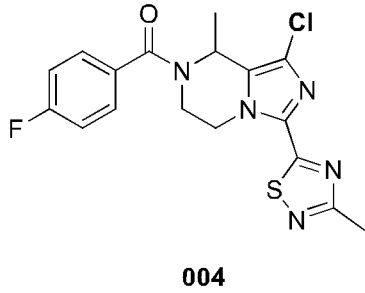
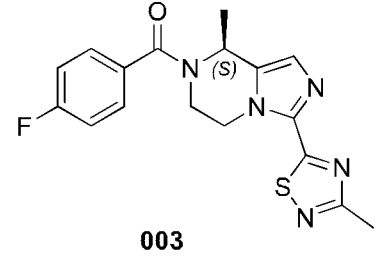
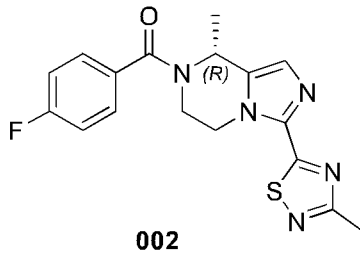
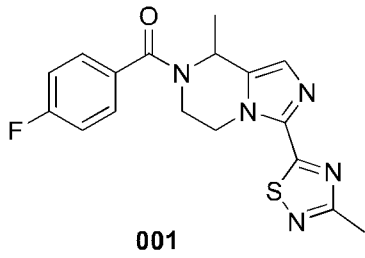
优选的，所述式 (I) 化合物可以为如下式 (VI-A) 或式 (VI-B) 化合物：

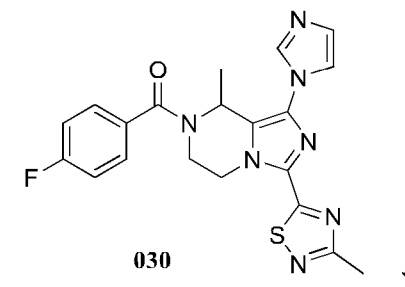
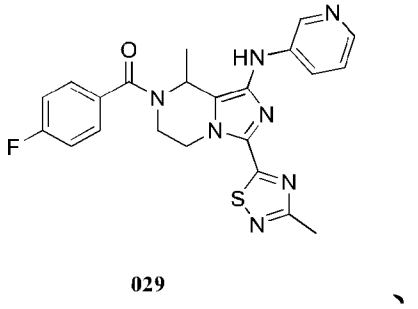
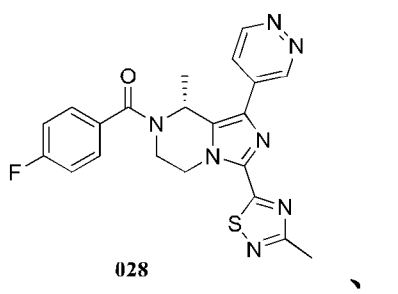
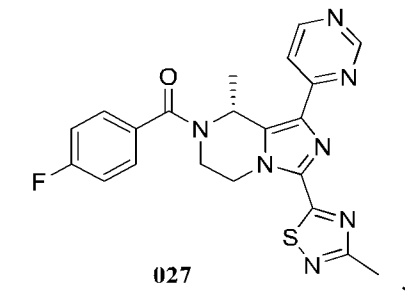
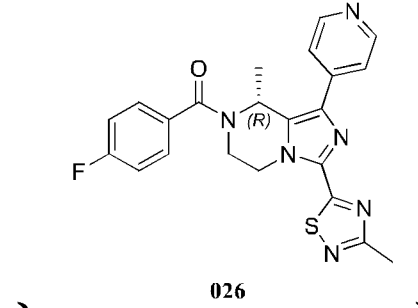
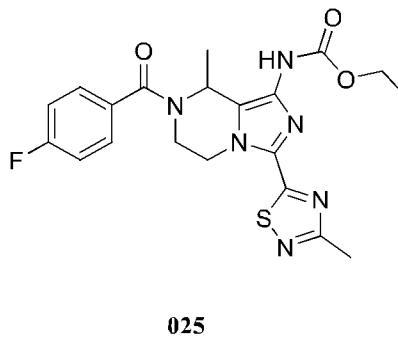
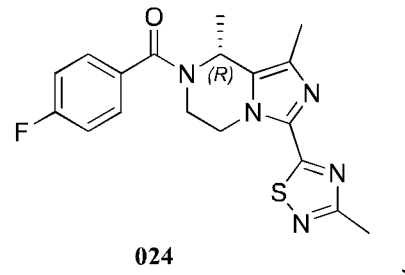
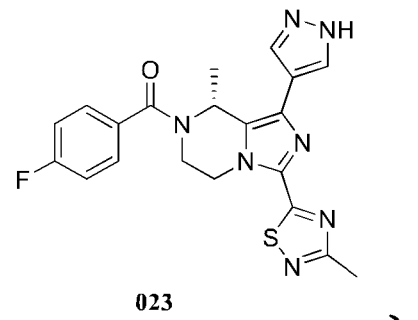
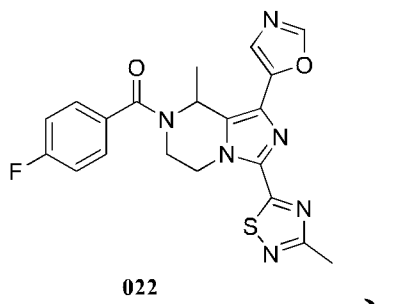
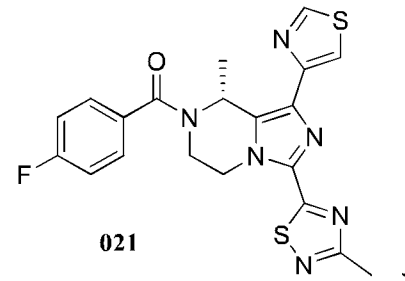
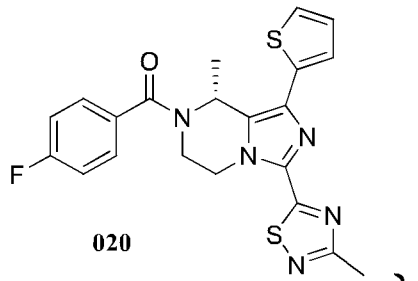
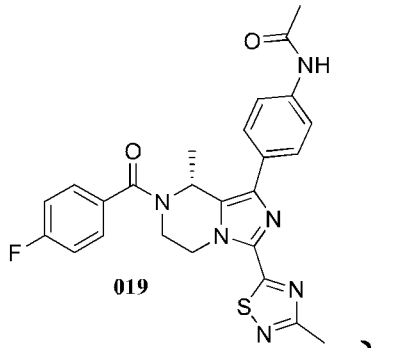
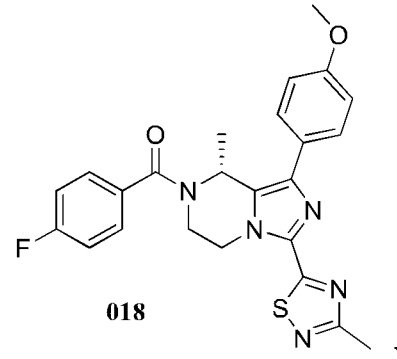
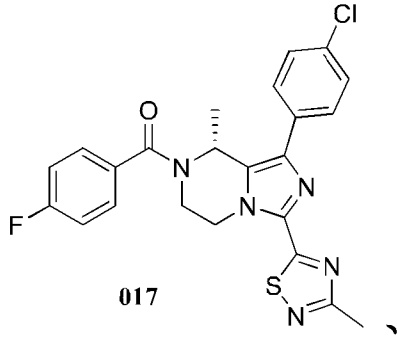
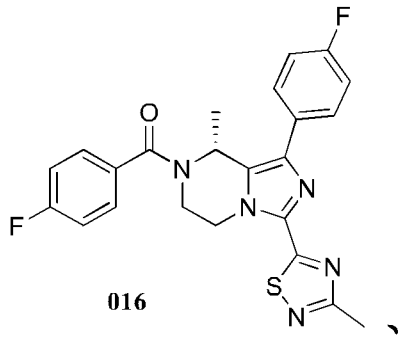


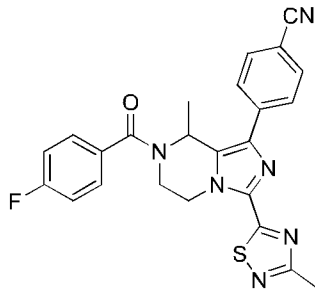
其中，M 为 N 或 CR₆；

R₁、R₅、R₆ 如权利要求 1-8 任一项所述。

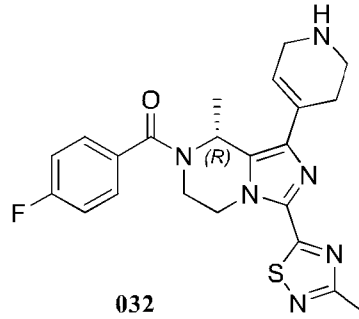
10. 如权利要求 1 所述的式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或前药，其中，式 (I) 所示的化合物为如下具体化合物：



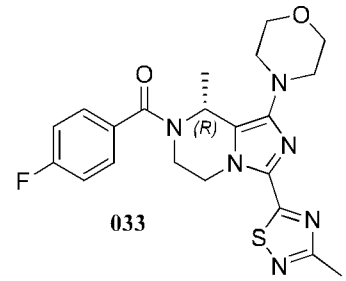




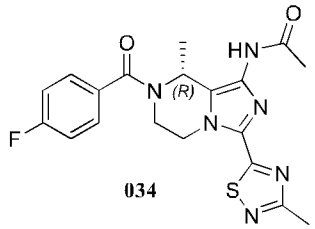
031



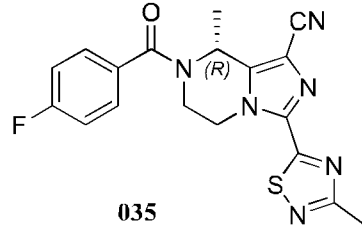
032



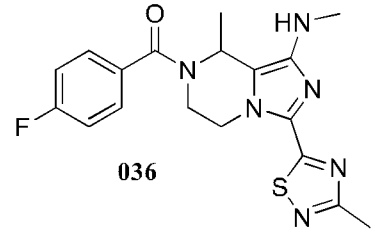
033



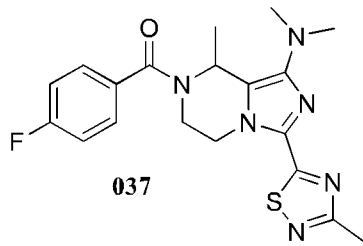
034



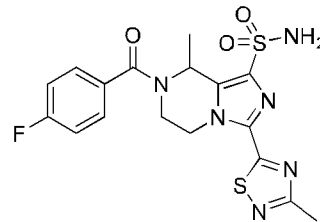
035



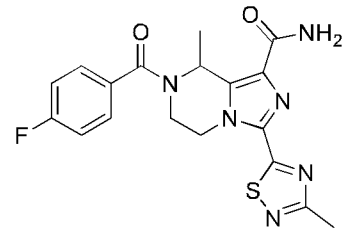
036



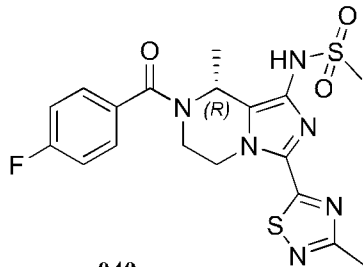
037



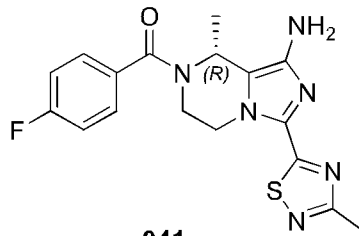
038



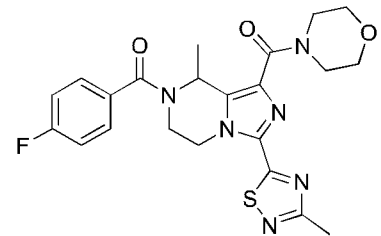
039



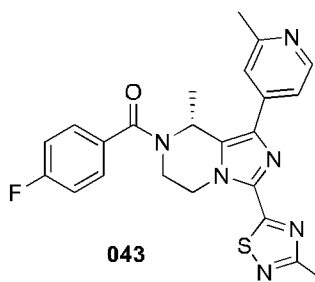
040



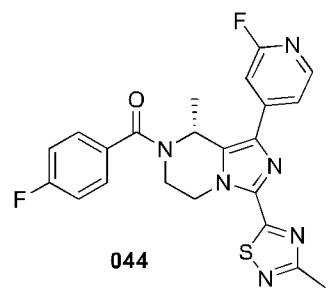
041



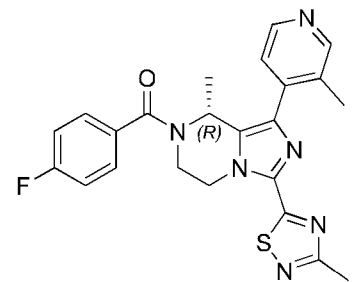
042



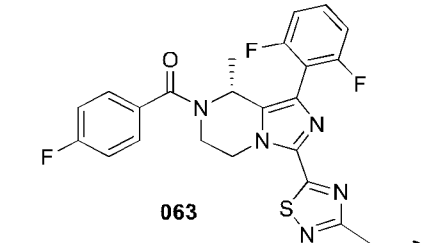
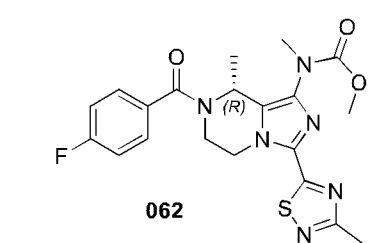
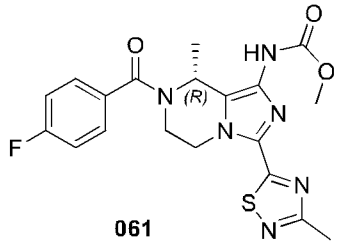
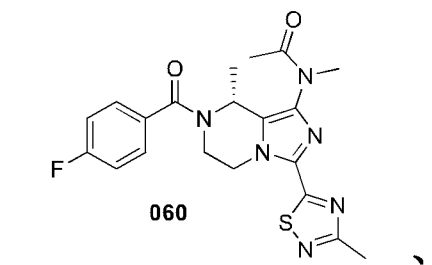
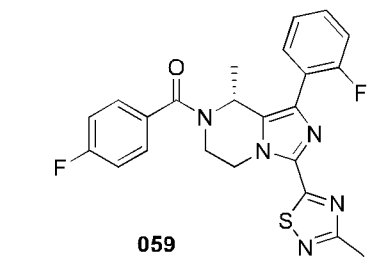
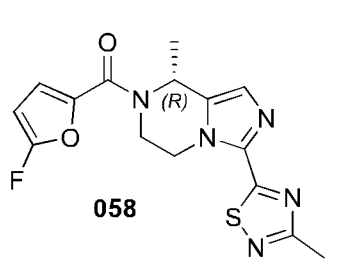
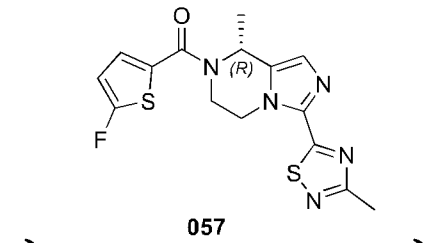
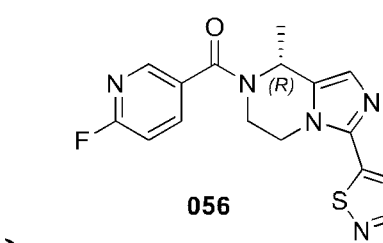
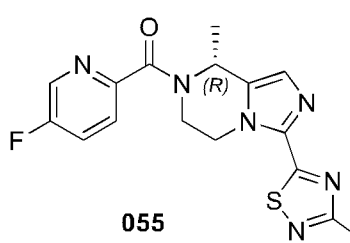
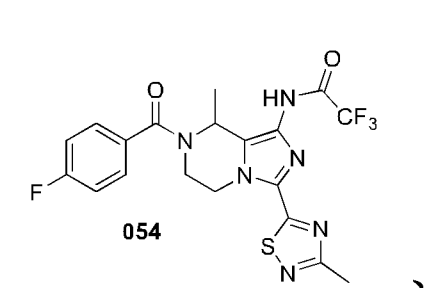
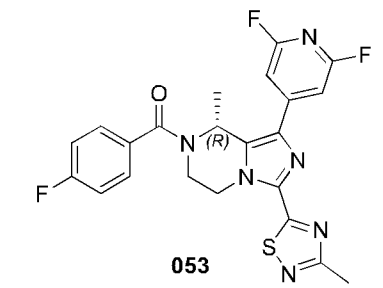
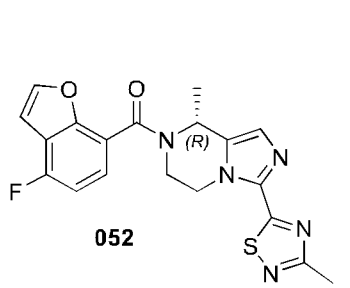
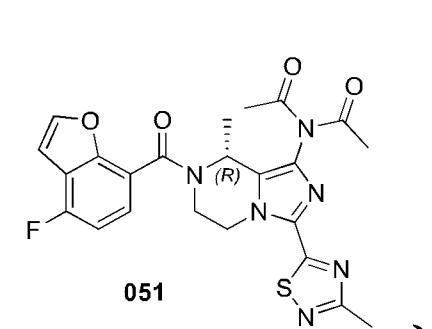
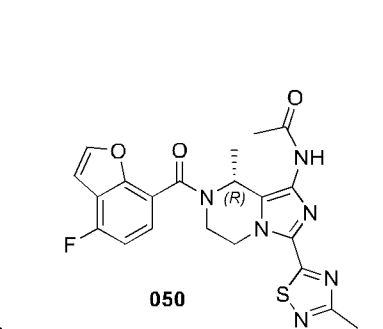
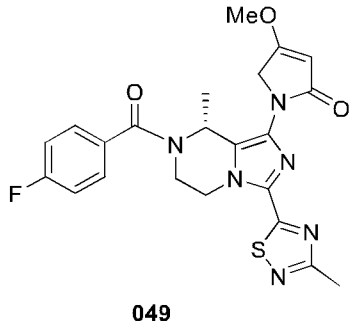
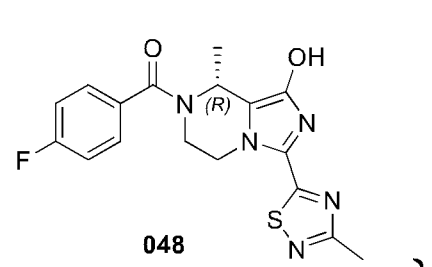
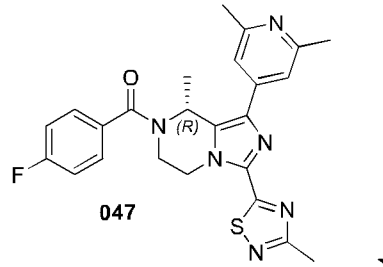
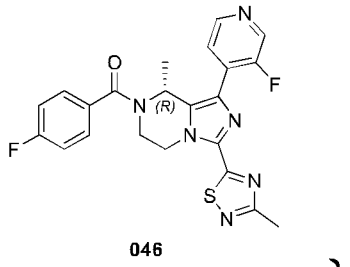
043

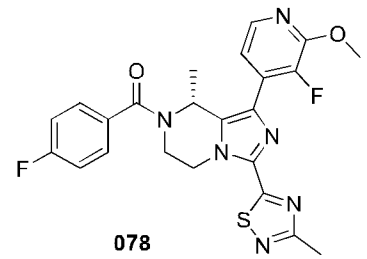
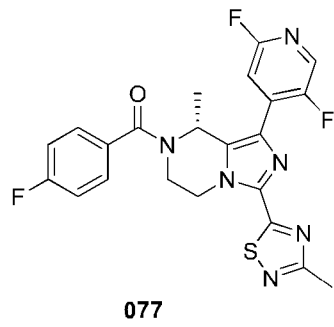
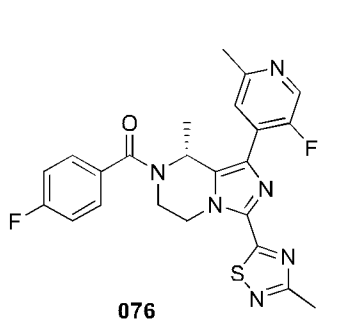
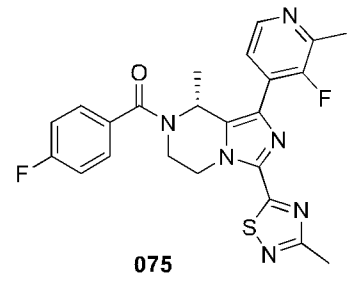
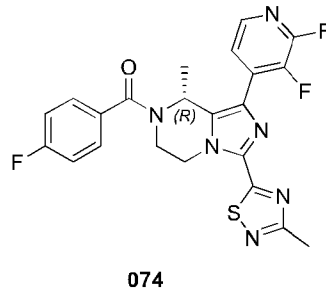
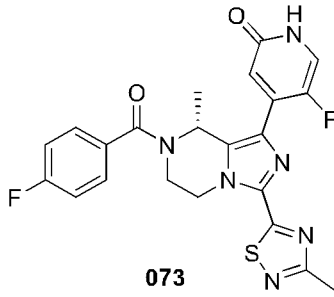
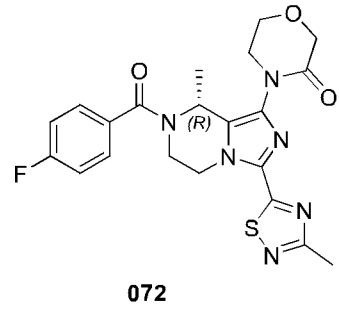
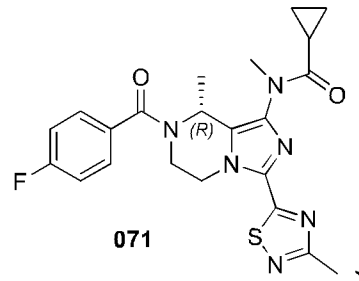
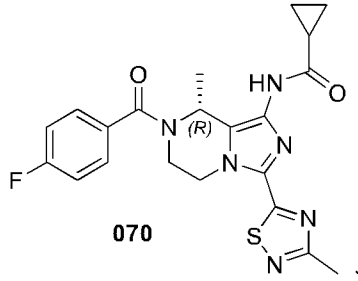
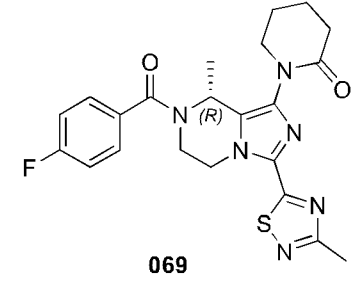
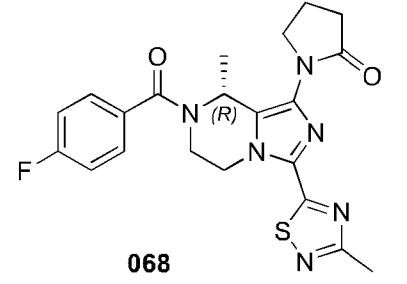
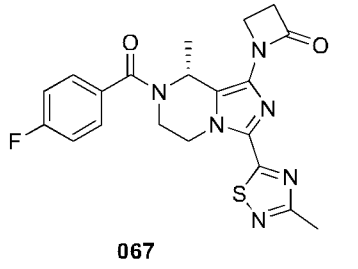
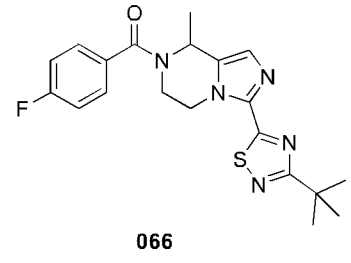
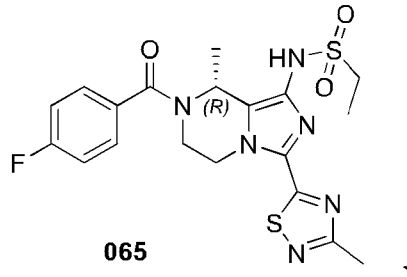
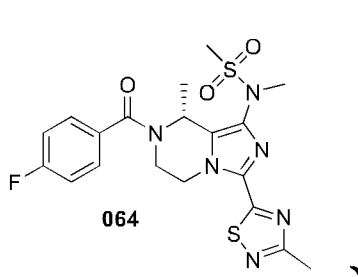


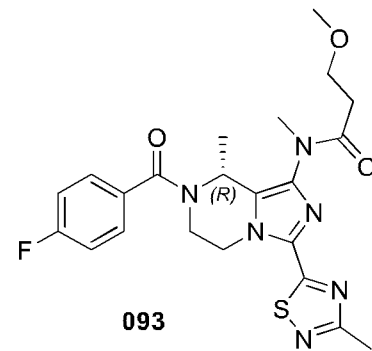
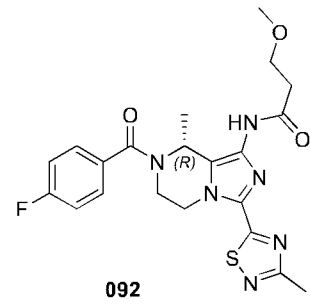
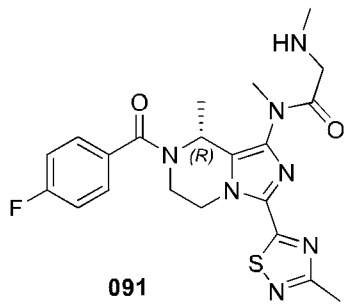
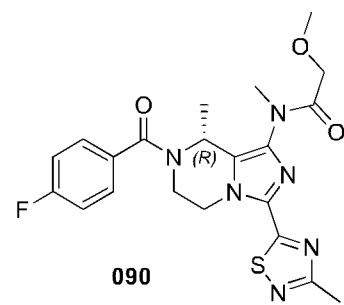
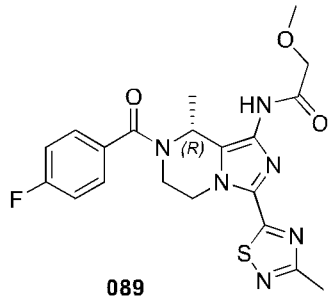
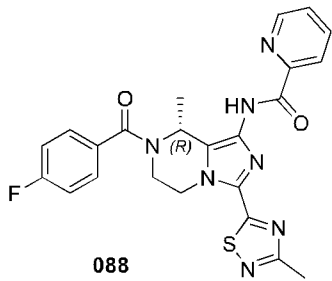
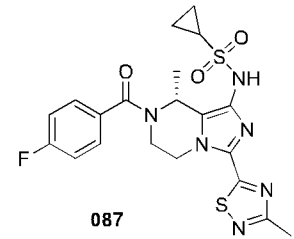
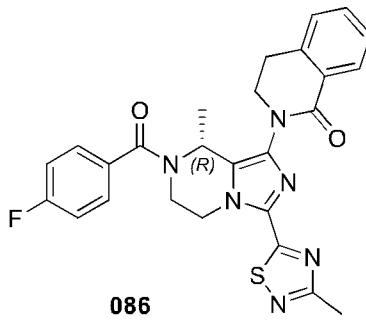
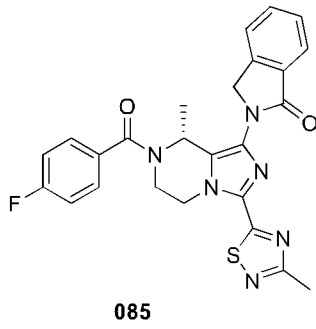
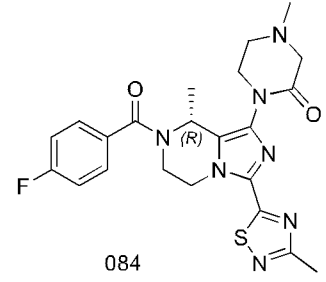
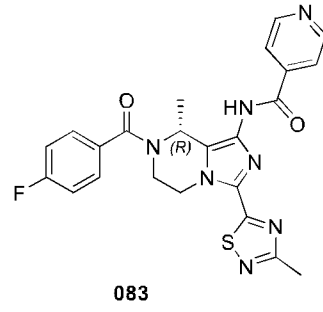
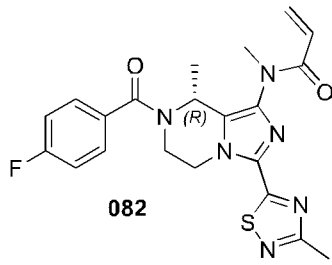
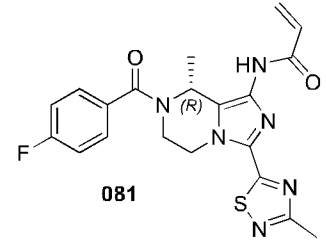
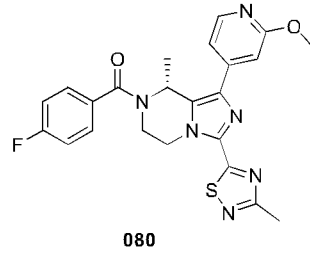
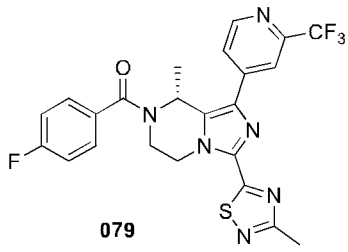
044

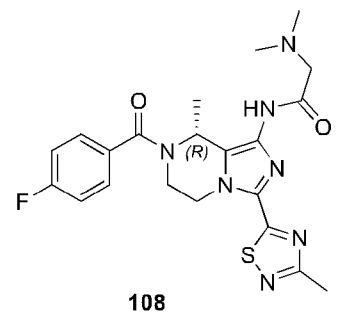
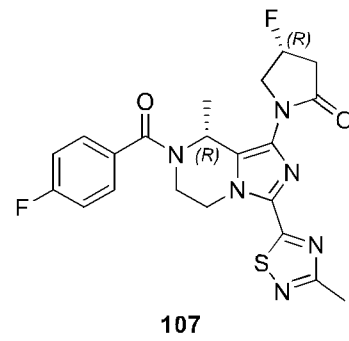
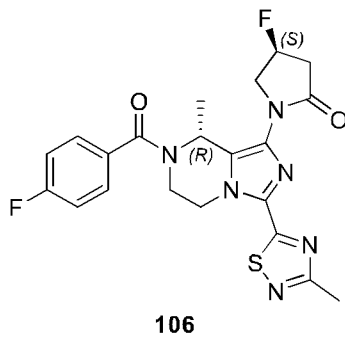
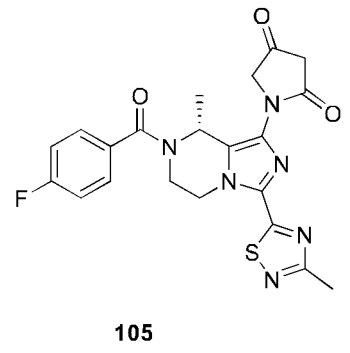
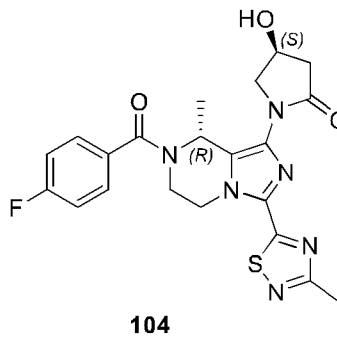
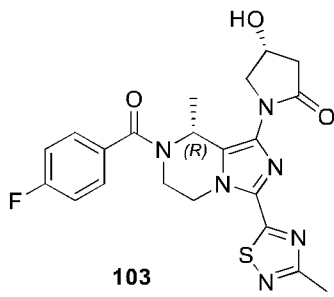
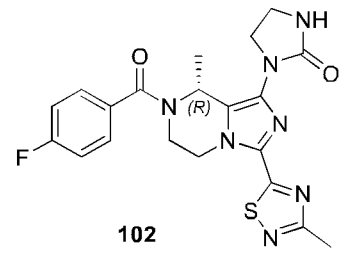
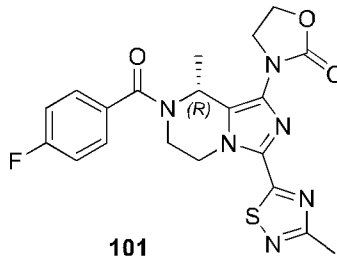
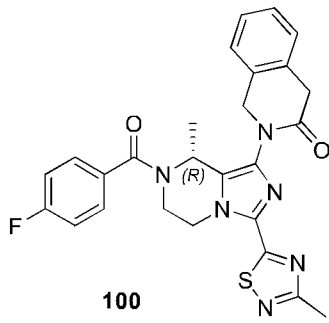
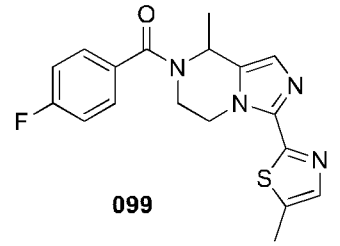
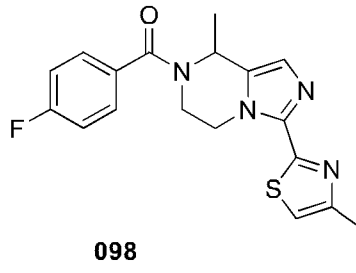
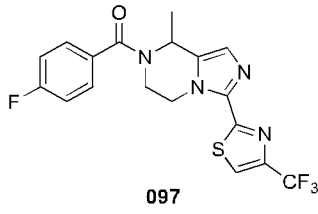
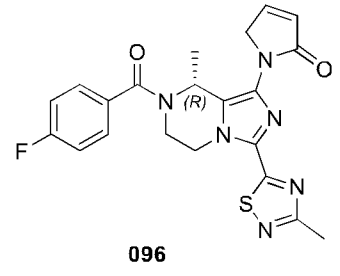
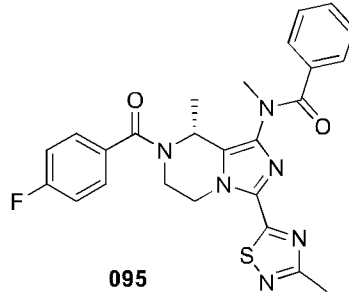
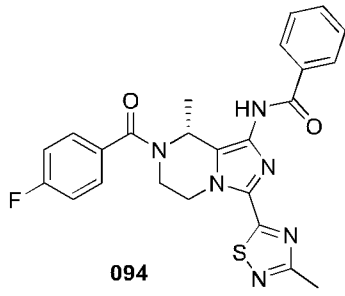


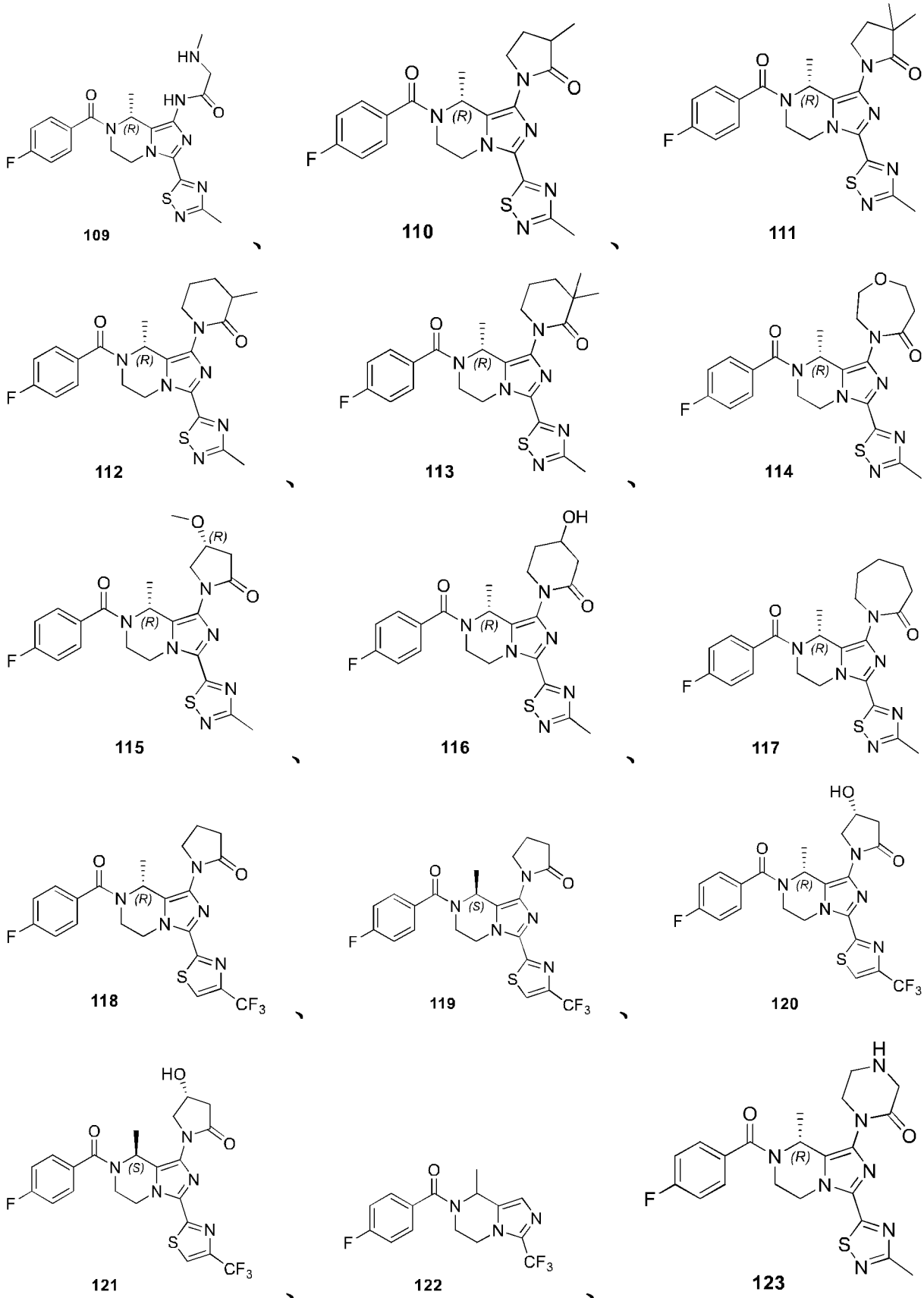
045

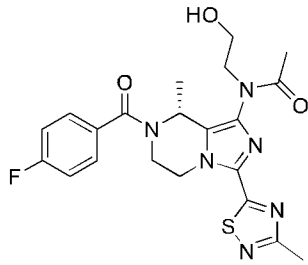




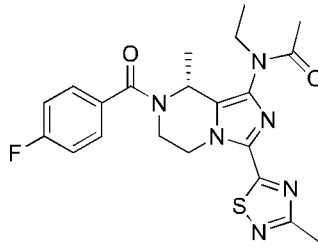




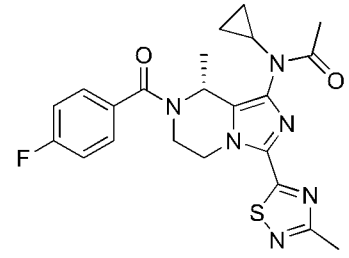




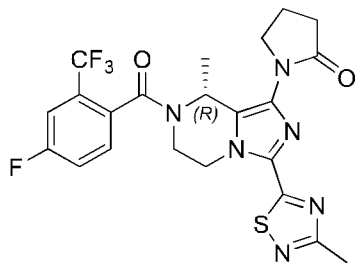
124



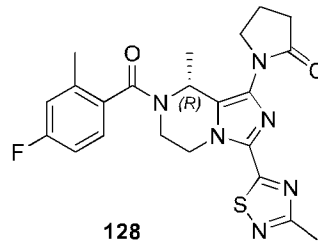
125



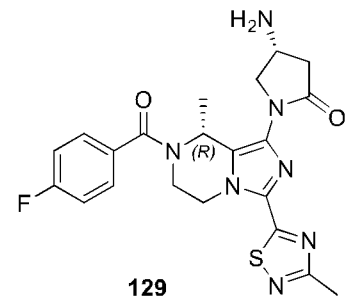
126



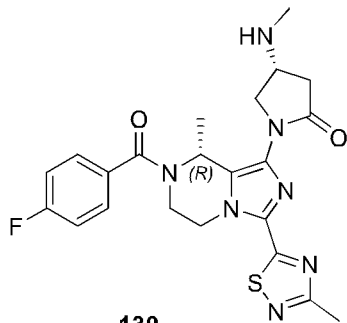
127



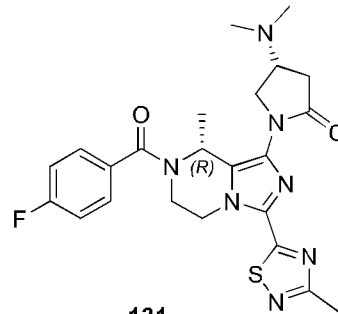
128



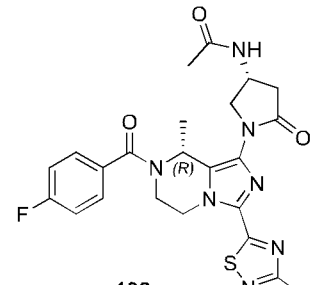
129



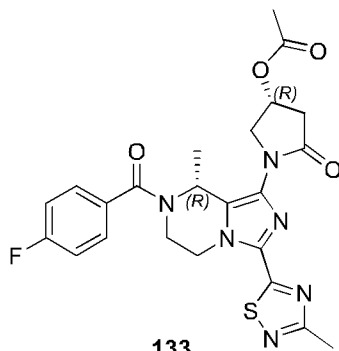
130



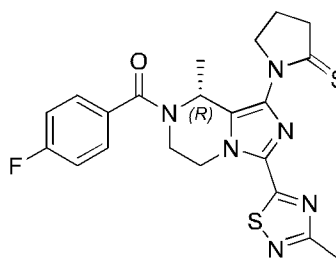
131



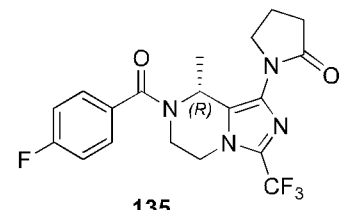
132



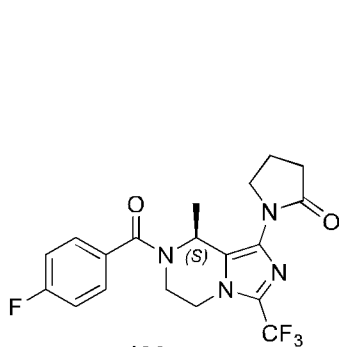
133



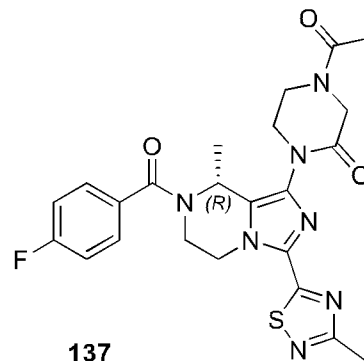
134



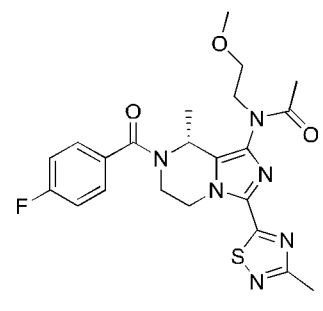
135



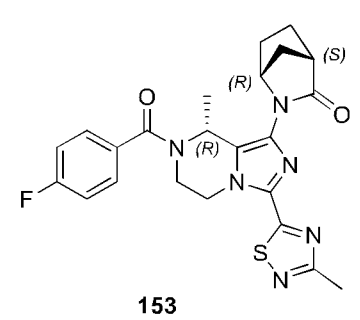
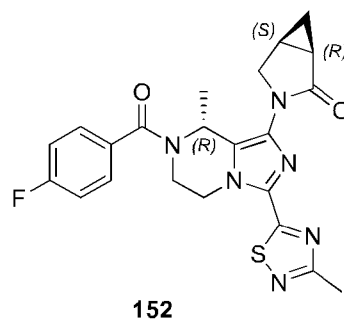
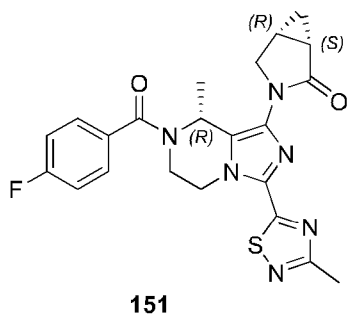
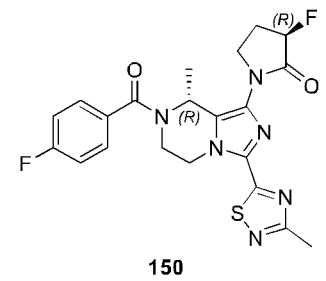
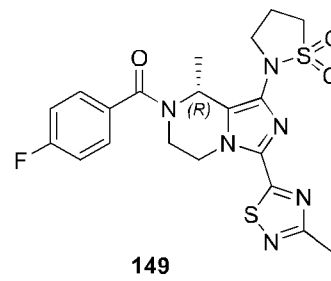
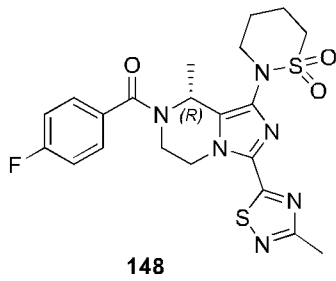
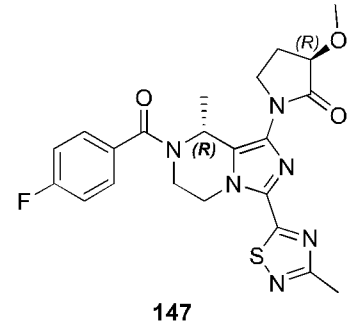
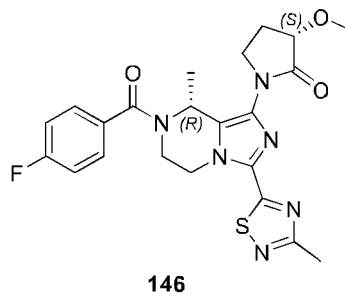
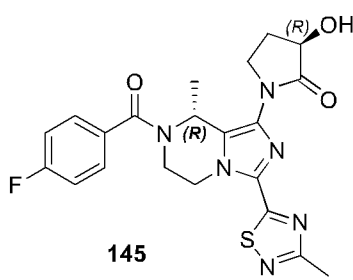
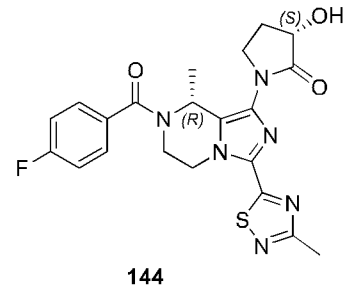
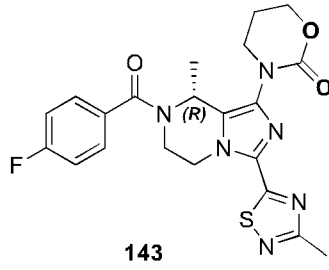
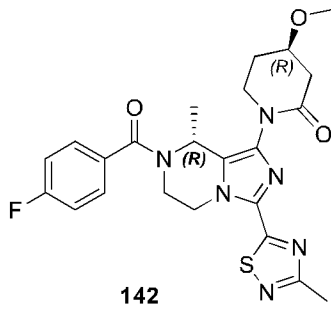
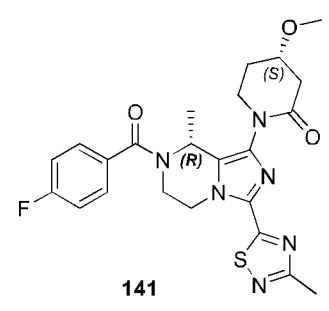
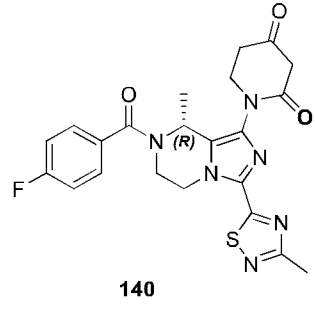
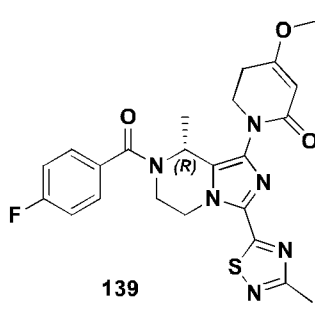
136

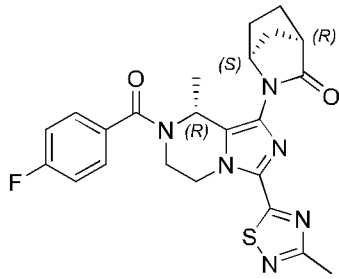


137

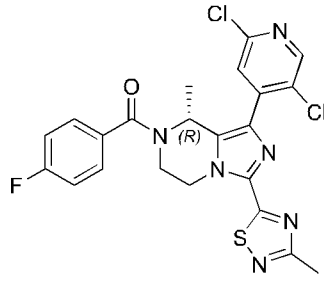


138

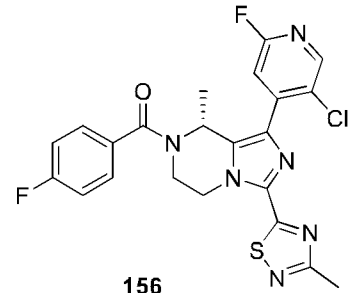




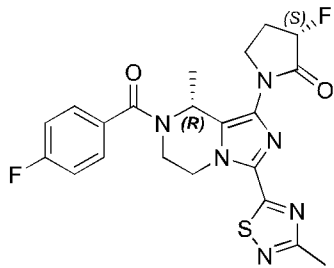
154



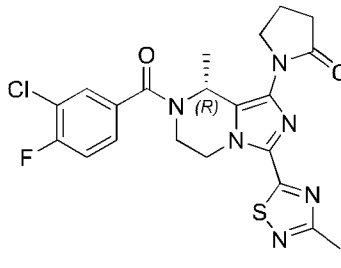
155



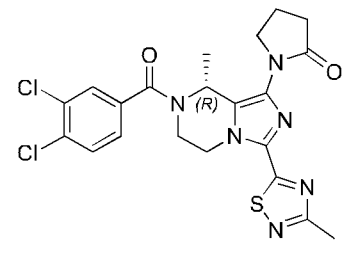
156



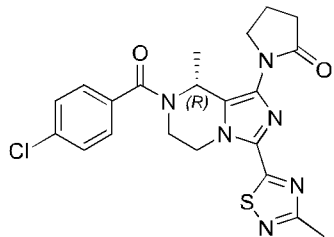
157



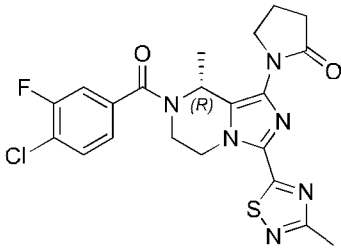
158



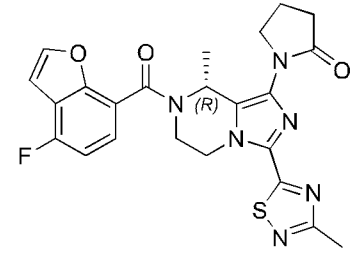
159



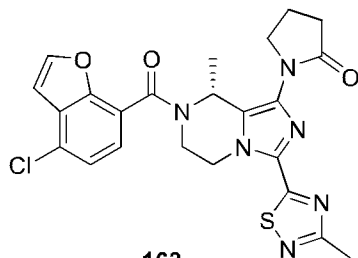
160



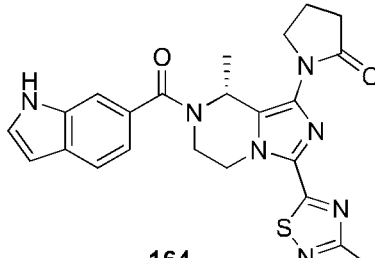
161



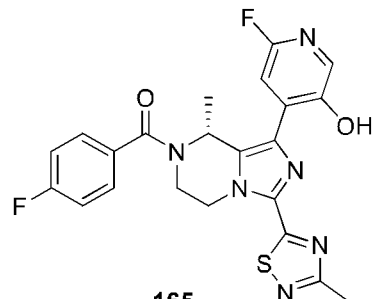
162



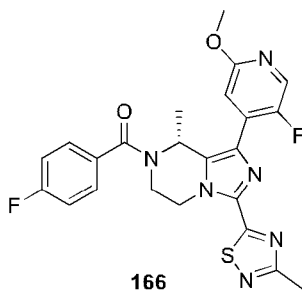
163



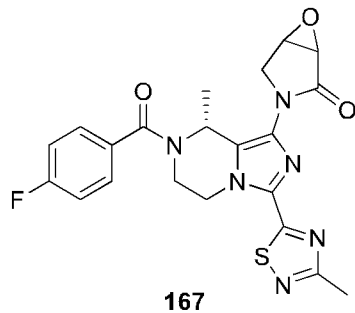
164



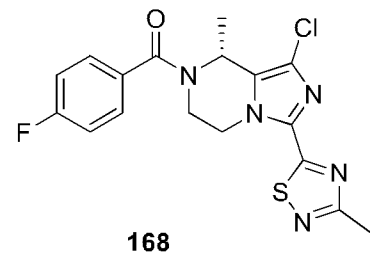
165



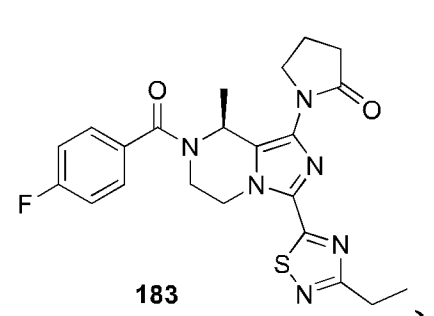
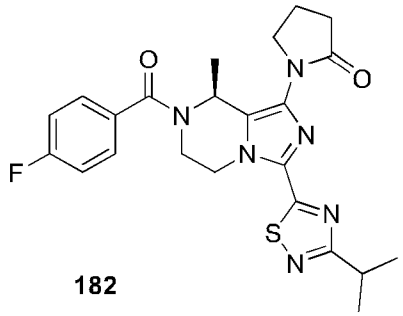
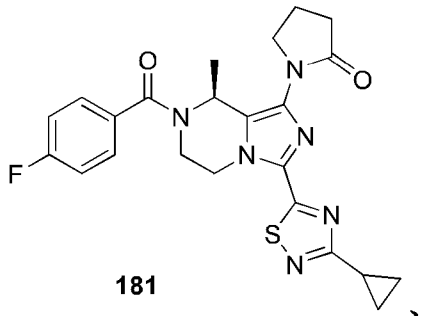
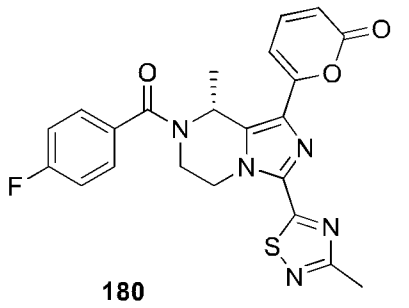
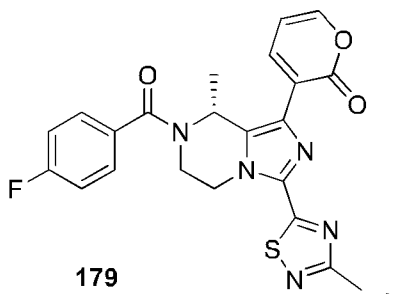
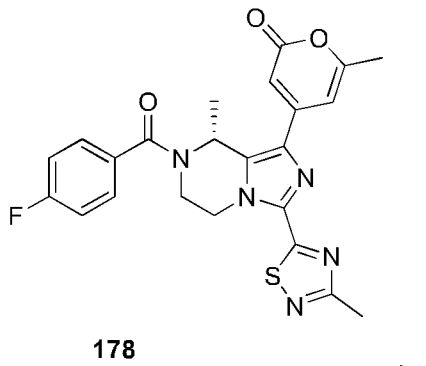
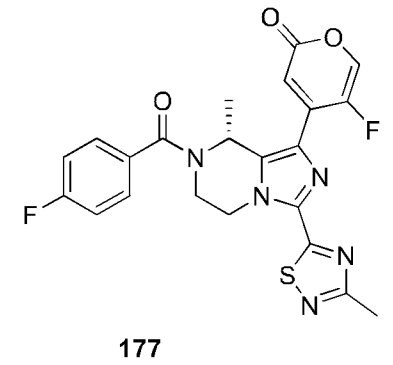
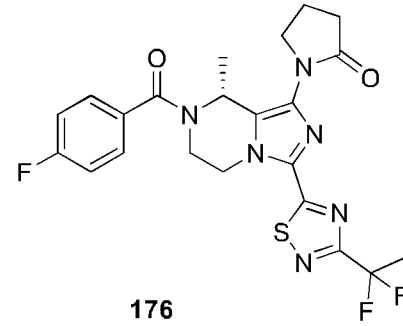
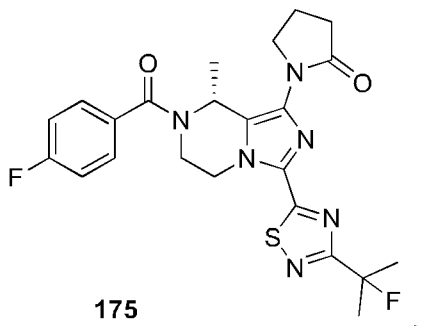
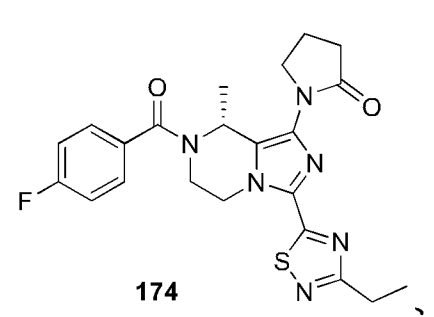
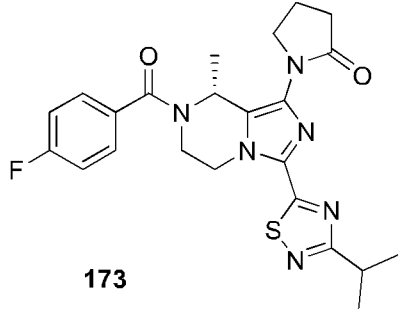
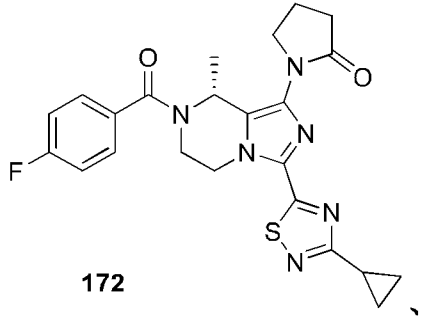
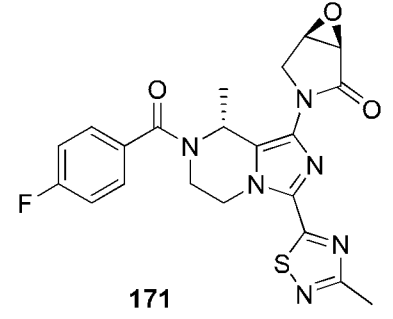
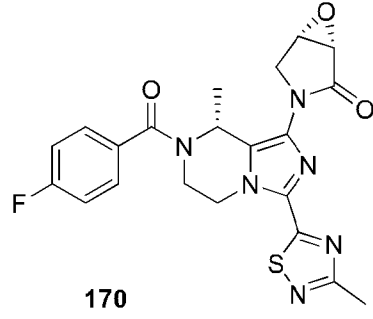
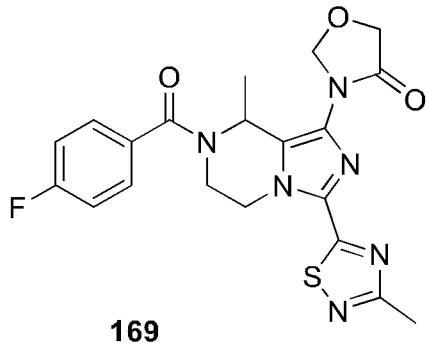
166

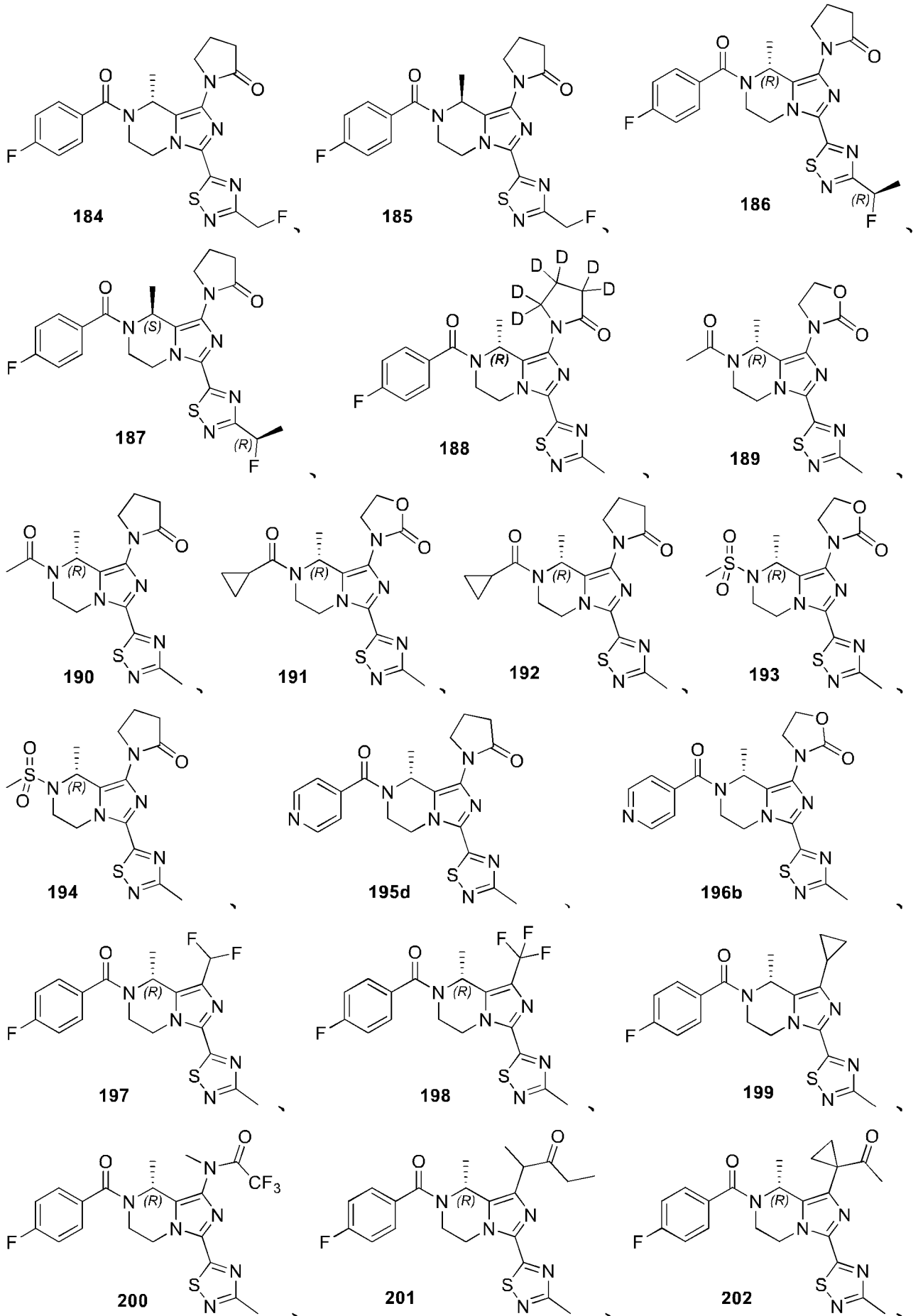


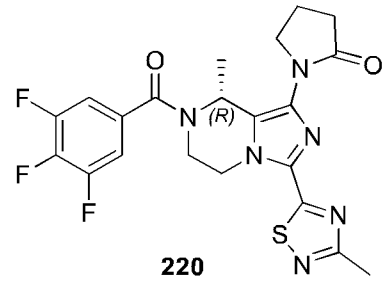
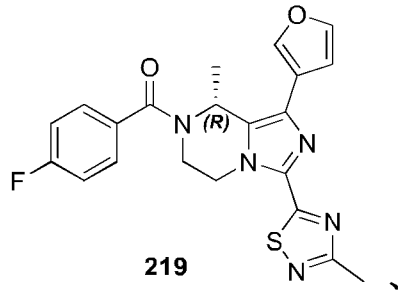
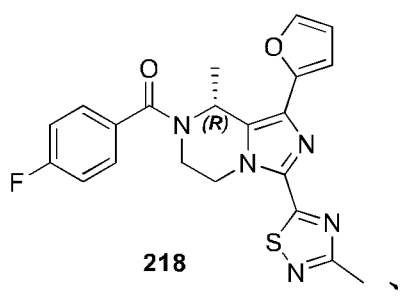
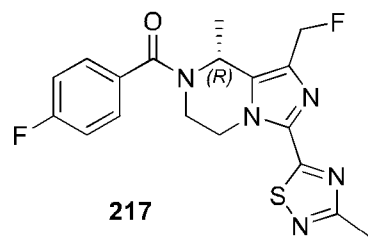
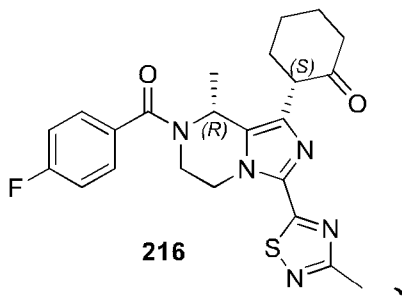
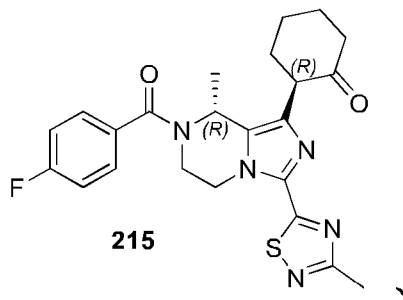
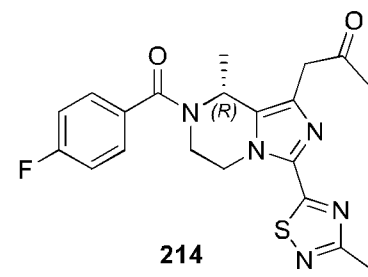
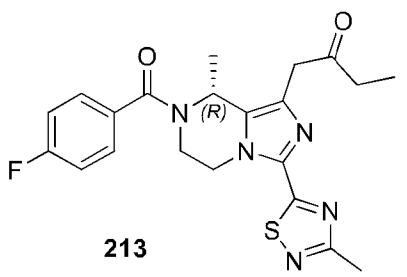
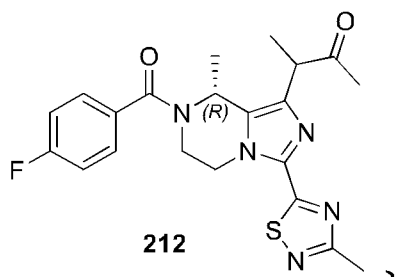
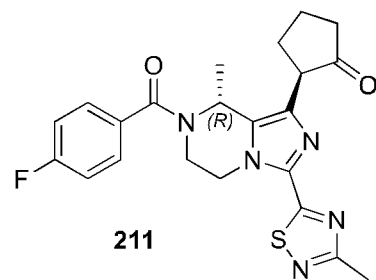
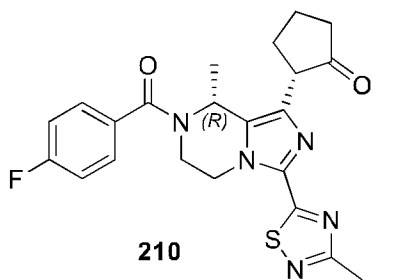
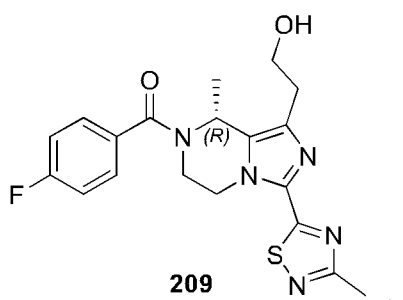
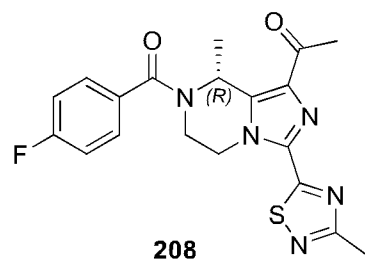
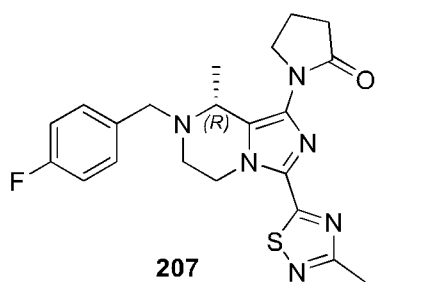
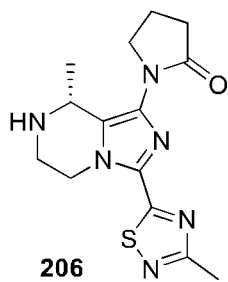
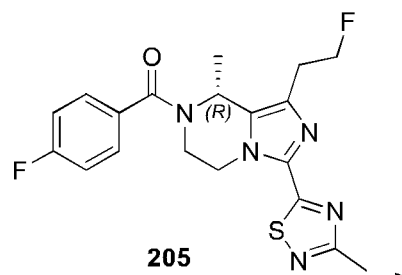
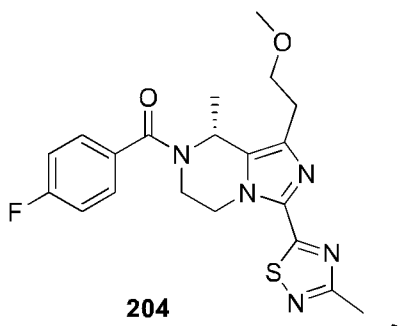
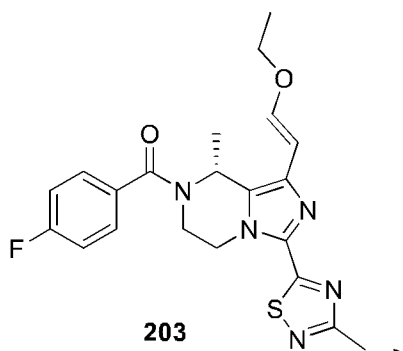
167

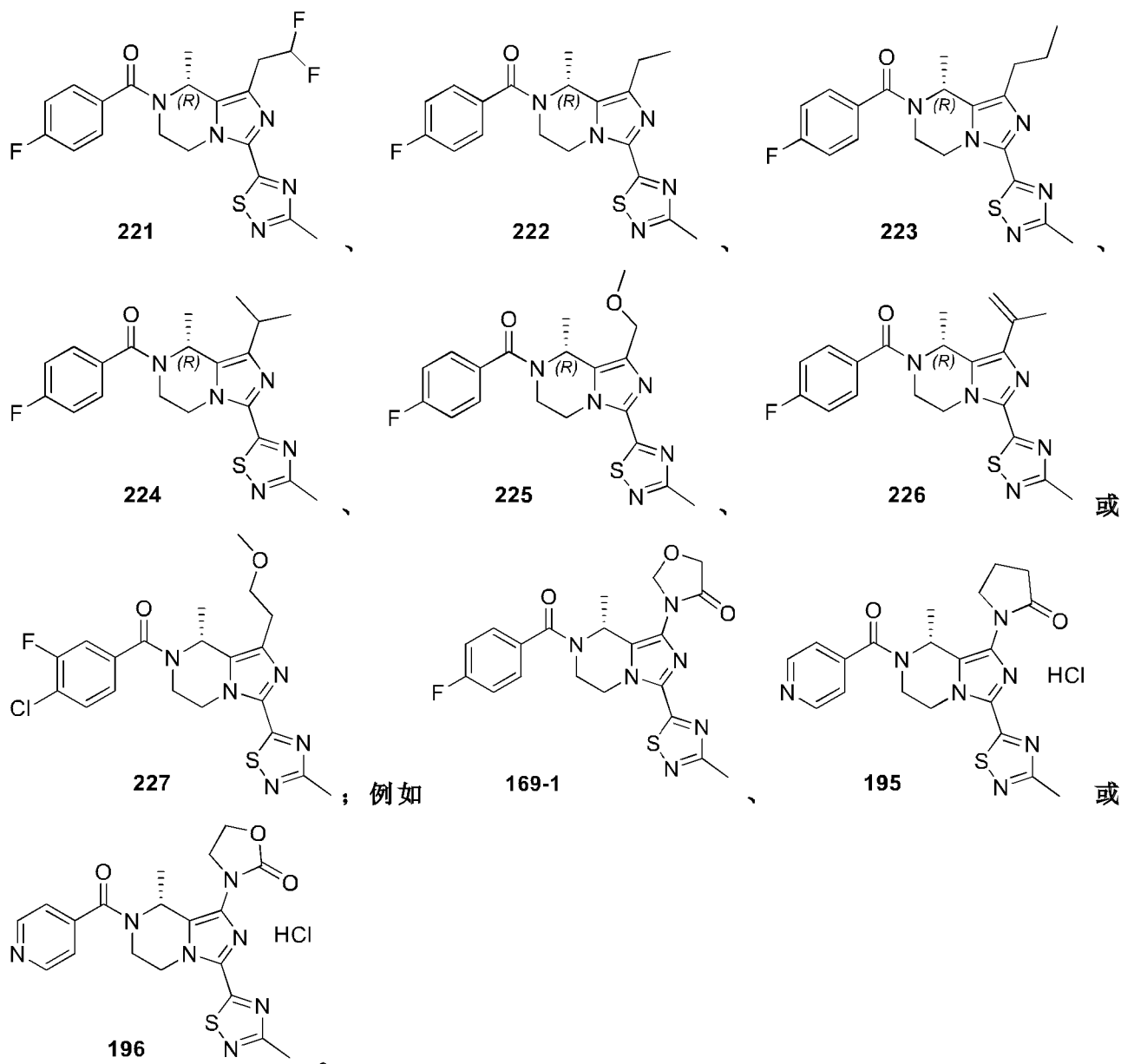


168

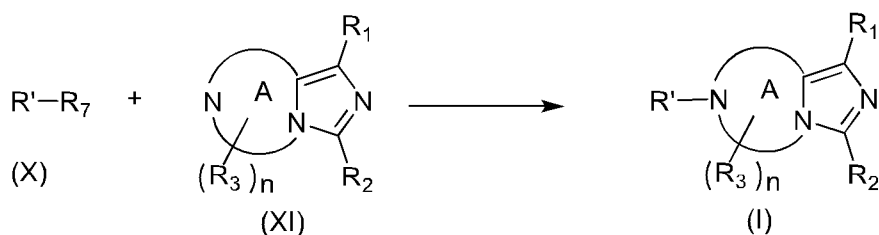








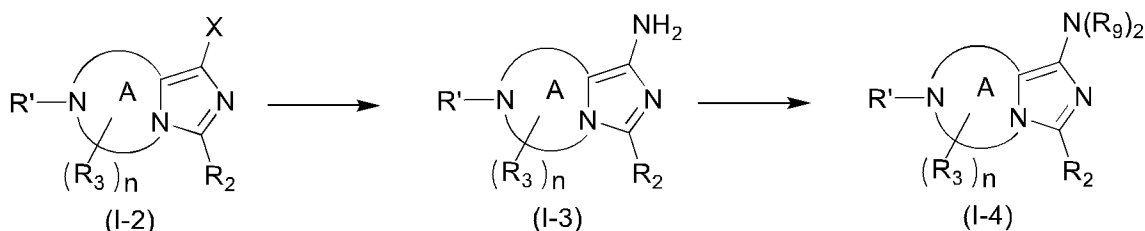
11. 一种权利要求 1-10 任一项所述的化合物的制备方法，包括：将式 (X) 化合物与式 (XI) 化合物在碱的存在下进行反应，得到式 (I) 化合物；



其中，R₁、R₂、R₃、R'、环 A、n 如权利要求 1-10 任一项所定义；R₇ 为卤素、羟基。

12. 一种权利要求 1-10 任一项所述的化合物的制备方法，其中，式 (I-4) 化合物通过如下方法制备得到，包括：将式 (I-2) 与带保护基的氨（例如二苯甲酮亚胺）进行反应，再脱去保护基，得到式 (I-3) 化合物；然后，式 (I-3) 化合物与 R₉-X 反应得到式 (I-4) 化合

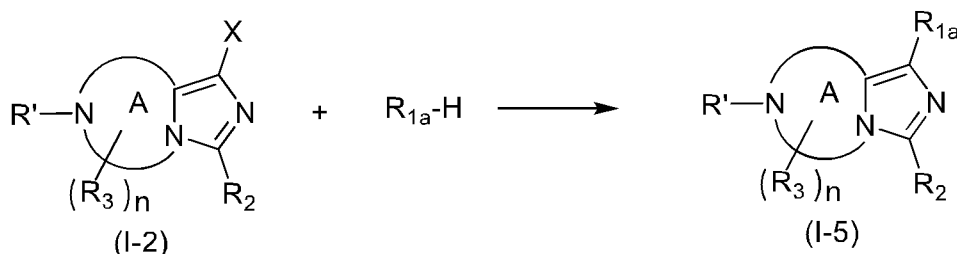
物;



其中, 环 A、R₂、R₃、R'、n 如权利要求 1-10 任一项所定义, X 为卤素; R₉ 相同或不同, 独立的选自 H、-OH、-CO-R₂₀、-S(O)_a-R₂₅、无取代或任选被一个或多个 R_b 取代的下列基团: 烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基;

或者

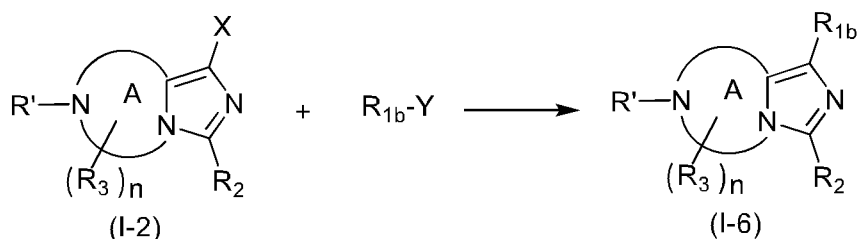
式 (I-5) 化合物来通过如下方法制备得到, 包括: 将式 (I-2) 与 R_{1a}-H 进行反应, 得到式 (I-5) 化合物,



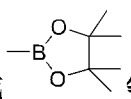
其中, 环 A、R₂、R₃、R'、n 如权利要求 1-10 任一项所定义, X 为卤素, R_{1a} 为 -NR₁₅R₁₆ 或杂芳基; R₁₅ 和 R₁₆ 成环, 形成含有 N 的杂环基或杂芳基; 所述杂环基或杂芳基可以任选被一个或多个 R_b 取代, 并且相邻或不相邻的 R_b 可以连接成环形成未取代或被一个或多个 R_d 所取代的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

或者

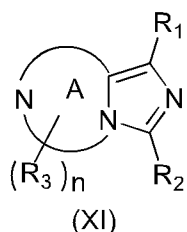
式 (I-6) 化合物通过如下方法制备得到, 包括: 将式 (I-2) 与 R_{1b}-Y 进行反应, 得到式 (I-6) 化合物,



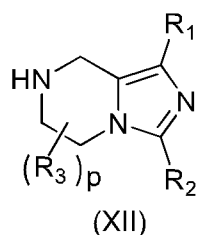
其中, 环 A、R₂、R₃、R'、n 如权利要求 1-10 任一项所定义, X 为卤素, R_{1b} 为氰基、烷基、芳基、

杂芳基, Y 为 -B(OH)₂、-Sn(烷基)₃、或  等。

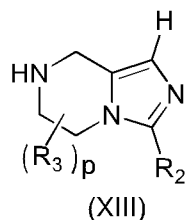
13. 一种中间体, 其结构如式 (XI) 化合物,



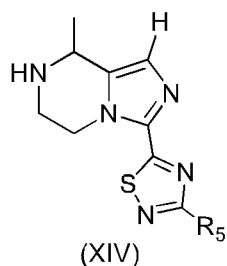
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、环 A、 n 如权利要求 1-10 任一项所定义；
优选的，所述式 (XI) 化合物为如下式 (XII) 化合物，



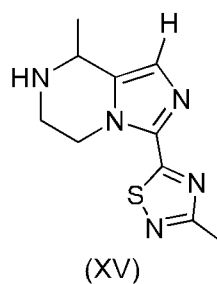
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 p 如权利要求 1-10 任一项所定义；
优选的，所述式 (XI) 化合物为如下式 (XIII) 化合物，



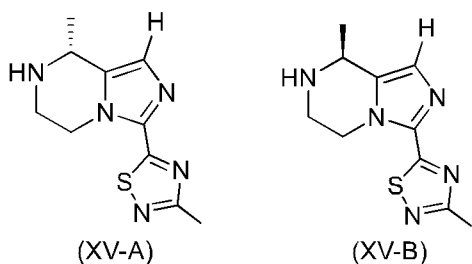
其中， R_2 、 R_3 、 p 如权利要求 1-10 任一项所定义；
优选的，所述式 (XI) 化合物为如下式 (XIV) 化合物，



其中， R_5 如权利要求 1-10 任一项所定义；
优选的，所述式 (XI) 化合物为如下式 (XV) 化合物，



优选的，所述式 (XI) 化合物为如下式 (XV-A) 或式 (XV-B) 化合物，



14. 一种药物组合物，其包含权利要求 1-10 任一项所述的式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐、代谢产物、前药中的一种、两种或更多种，和至少一种药学上可接受的辅料。

15. 权利要求 1-10 任一项所述的式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐、代谢产物、前药中的一种、两种或更多种，或权利要求 14 所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防和/或治疗由 NK-3 受体介导的疾病。

16. 权利要求 1-10 任一项所述的式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐、代谢产物、前药中的一种、两种或更多种，或权利要求 14 所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防和/或治疗抑郁症、焦虑症、精神病、精神分裂症、精神病性障碍、双相型障碍、认知障碍、帕金森病、阿尔茨海默氏病、注意力不足多动症(ADHD)、疼痛、惊厥、肥胖、炎症性疾病、呕吐、先兆子痫、气道相关疾病、生殖障碍、避孕和性激素依赖性疾病、妇科疾病相关疾病、更年期综合征相关疾病；

优选的，所述性激素依赖性疾病包括但不限于良性前列腺增生(BPH)、前列腺增生、转移性前列腺癌、睾丸癌、乳腺癌、卵巢癌、雄激素依赖性痤疮、男性型秃发、子宫内膜异位症、青春期异常、子宫纤维化、子宫纤维瘤、激素依赖性癌症、高雄激素血症、多毛症、男性化、多囊卵巢综合征(PCOS)、经前烦躁症(PMDD)、HAIR-AN 综合征(高雄激素血症、胰岛素抵抗以及黑棘皮病)、卵巢卵泡膜细胞增生症(HAIR-AN 伴有卵巢间质中黄体化卵泡膜细胞增生)、高卵巢内雄激素浓度的其它表现(例如卵泡成熟停滞、闭锁、无排卵、痛经、功能失调性子宫出血、不孕症)、产生雄激素的肿瘤(男性化卵巢瘤或肾上腺瘤)、月经过多以及子宫腺肌症；

优选的，所述气道相关疾病包括慢性阻塞性肺病、哮喘、气道高反应性、支气管收缩以及咳嗽；
优选的，所述的更年期综合征包含潮热、出汗、心悸、眩晕及肥胖等症状。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/087947

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D, A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, WPI, SIPOABS, CNKI, Caplus(STN), Registry(STN): 咪唑, 吡嗪, NK-3, 神经激肽, 噻二唑, 炎症, 精神病, 癌症, 疼痛, 肥胖, 长春金赛, imidazole, pyrazine, neurokinin, thiadiazole, inflammation, psychiatry, cancer, pain, obesity, 结构检索, structure search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102906093 A (EUROSCREEN SA) 30 January 2013 (2013-01-30) claims 1-11, and description, paragraphs 74-75, 375, and 853-865	1-9 (in part), 10, 11 (in part), 13-16 (in part)
X	美国化学会 (American Chemical Society). "RN 1338374-72-3" <i>Registry 数据库 (Registry Database)</i> , 25 October 2011 (2011-10-25), pp. 1-19	1-7 (in part)
X	CN 107405347 A (EUROSCREEN SA) 28 November 2017 (2017-11-28) description, paragraphs 165-178	1-9 (in part), 10, 14-16 (in part)
X	CN 101686989 A (CARA THERAPEUTICS INC.) 31 March 2010 (2010-03-31) claims 1-35, and description, pp. 16 and 115-203	1-9 (in part), 10, 14-16 (in part)
Y	CN 102906093 A (EUROSCREEN SA) 30 January 2013 (2013-01-30) claims 1-11, and description, paragraphs 74-75, 375, and 853-865	12 (in part)
Y	CN 101568542 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.) 28 October 2009 (2009-10-28) description, p. 125	12 (in part)
A	CN 103906750 A (EUROSCREEN SA) 02 July 2014 (2014-07-02) claims 1-38	1-9 (in part), 10, 11-16 (in part)
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 June 2022		Date of mailing of the international search report 19 July 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/087947

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 111278827 A (ISOCURE BIOSCIENCES INC) 12 June 2020 (2020-06-12) claims 1-32	1-9 (in part), 10, 11-16 (in part)
.....		

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: **1-9(部分)**、**11-16(部分)**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

[1] Claim 1 relates to a large number of technical solutions having huge structural differences from the compounds fully disclosed in the description, causing claim 1 not to be supported by the description. Claim 1 does not comply with PCT Article 6, such that no meaningful search can be performed on the entire scope. On the basis of the compounds of tables 1-4 of the description, the search for claim 1 is only limited to the technical solution that A is piperazine, R' is -L-Ar, L is -(CH₂)_m-CO-, and R₂ is heteroaryl. Similarly, the search for claims 2-9 and 11-16 was also limited accordingly.

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/087947

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102906093	A	30 January 2013	US	2020125564	A1	23 April 2020
				US	2013023530	A1	24 January 2013
				HU	E032770	T2	30 October 2017
				WO	2011121137	A1	06 October 2011
				US	2018194772	A1	12 July 2018
				MX	376691	B	29 October 2020
				HR	P20170712	T1	28 July 2017
				LT	2552920	T	12 June 2017
				MX	2012011132	A	08 March 2013
				US	2014371218	A1	18 December 2014
				AU	2011234398	A1	13 September 2012
				EP	3176171	A1	07 June 2017
				KR	20130021384	A	05 March 2013
				SI	2552920	T1	31 July 2017
				CA	2793313	A1	06 October 2011
				DK	2552920	T3	12 June 2017
				PL	2552920	T3	31 August 2017
				RS	55997	B1	29 September 2017
				EA	201290940	A1	29 March 2013
				BR	112012025101	A2	20 June 2017
EP	2552920	A1	06 February 2013				
JP	2013523697	A	17 June 2013				
PT	2552920	T	07 June 2017				
ES	2627688	T3	31 July 2017				
CN	107405347	A	28 November 2017	WO	2016146712	A1	22 September 2016
				AU	2016232191	A1	31 August 2017
				SG	11201707521 Q	A	30 October 2017
				US	2020222399	A1	16 July 2020
				US	2018289705	A1	11 October 2018
				JP	2018507874	A	22 March 2018
				IL	254386	D0	30 November 2017
				BR	112017019829	A2	29 May 2018
				EP	3271015	A1	24 January 2018
				CA	2977444	A1	22 September 2016
				KR	20170124566	A	10 November 2017
				MX	2017011937	A	01 February 2018
				EA	201791901	A1	30 April 2018
CN	101686989	A	31 March 2010	JP	2010530891	A	16 September 2010
				BR	PI0812504	A2	16 June 2015
				WO	2008157751	A2	24 December 2008
				US	2009149450	A1	11 June 2009
				US	2008318935	A1	25 December 2008
				ES	2439255	T3	22 January 2014
				EP	2170350	A2	07 April 2010
				MY	146924	A	15 October 2012
				KR	20100050459	A	13 May 2010
				CA	2691776	A1	24 December 2008
				EA	201000046	A1	28 February 2011
				IL	202616	D0	30 June 2010
				AU	2008265655	A1	24 December 2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/087947

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				NZ	582760	A	22 December 2011
				IN	8361DELNP2009	A	23 July 2010
CN	101568542	A	28 October 2009	ES	2380391	T3	11 May 2012
				AT	545647	T	15 March 2012
				NO	20092715	L	20 July 2009
				CA	2669561	A1	03 July 2008
				JP	2010513466	A	30 April 2010
				AU	2007337659	A1	03 July 2008
				RU	2009127842	A	27 January 2011
				BR	PI0720522	A2	07 January 2014
				EP	2125823	A1	02 December 2009
				KR	20090106538	A	09 October 2009
				WO	2008078291	A1	03 July 2008
				MX	2009006553	A	26 June 2009
				US	2010093740	A1	15 April 2010
				MA	31002	B1	01 December 2009
CN	103906750	A	02 July 2014	JP	2014531464	A	27 November 2014
				EA	201591204	A2	29 January 2016
				HK	1197676	A1	06 February 2015
				US	2019023711	A1	24 January 2019
				MX	2014004057	A	22 August 2014
				BR	112014007652	A2	11 April 2017
				CA	2849751	A1	11 April 2013
				PL	2763992	T3	31 August 2016
				SM	T201600164	B	01 July 2016
				EA	201490579	A1	30 July 2014
				HU	E028858	T2	30 January 2017
				WO	2013050424	A1	11 April 2013
				RS	54833	B1	31 October 2016
				CY	1117773	T1	17 May 2017
				ES	2572604	T3	01 June 2016
				US	2017029429	A1	02 February 2017
				CN	105175421	A	23 December 2015
				EP	2763992	A1	13 August 2014
				US	2014275097	A1	18 September 2014
				KR	20140072906	A	13 June 2014
				US	2020283447	A1	10 September 2020
				EP	3029042	A1	08 June 2016
				SI	2763992	T1	31 August 2016
				HR	P20160396	T1	15 July 2016
				DK	2763992	T3	25 April 2016
				JP	2017019803	A	26 January 2017
				AU	2012320568	A1	10 April 2014
CN	111278827	A	12 June 2020	KR	20200067129	A	11 June 2020
				WO	2019023165	A1	31 January 2019
				EP	3658563	A1	03 June 2020
				CA	3070677	A1	31 January 2019
				AU	2018307761	A1	20 February 2020
				JP	2020530443	A	22 October 2020
				US	2020140444	A1	07 May 2020

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/087947

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D, A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS, WPI, SIP0ABS, CNKI, Caplus(STN), Registry(STN), 咪唑, 吡嗪, NK-3, 神经激肽, 噻二唑, 炎症, 精神病, 癌症, 疼痛, 肥胖, 长春金赛, imidazole, pyrazine, neurokinin, thiadiazole, inflammation, psychiatry, cancer, pain, obesity, 结构检索</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 102906093 A (欧洲筛选有限公司) 2013年1月30日 (2013 - 01 - 30) 权利要求1-11; 说明书第74-75、375、853-865段</td> <td>1-9(部分)、10、11(部分)、13-16(部分)</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>美国化学会. "RN 1338374-72-3" Registry 数据库, 2011年10月25日 (2011 - 10 - 25), 第1-19页</td> <td>1-7(部分)</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 107405347 A (欧歌达有限公司) 2017年11月28日 (2017 - 11 - 28) 说明书第165-178段</td> <td>1-9(部分)、10、14-16(部分)</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 101686989 A (卡拉治疗学股份有限公司) 2010年3月31日 (2010 - 03 - 31) 权利要求1-35; 说明书第16、115-203页</td> <td>1-9(部分)、10、14-16(部分)</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 102906093 A (欧洲筛选有限公司) 2013年1月30日 (2013 - 01 - 30) 权利要求1-11; 说明书第74-75、375、853-865段</td> <td>12(部分)</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 101568542 A (埃科特莱茵药品有限公司) 2009年10月28日 (2009 - 10 - 28) 说明书第125页</td> <td>12(部分)</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 102906093 A (欧洲筛选有限公司) 2013年1月30日 (2013 - 01 - 30) 权利要求1-11; 说明书第74-75、375、853-865段	1-9(部分)、10、11(部分)、13-16(部分)	X	美国化学会. "RN 1338374-72-3" Registry 数据库, 2011年10月25日 (2011 - 10 - 25), 第1-19页	1-7(部分)	X	CN 107405347 A (欧歌达有限公司) 2017年11月28日 (2017 - 11 - 28) 说明书第165-178段	1-9(部分)、10、14-16(部分)	X	CN 101686989 A (卡拉治疗学股份有限公司) 2010年3月31日 (2010 - 03 - 31) 权利要求1-35; 说明书第16、115-203页	1-9(部分)、10、14-16(部分)	Y	CN 102906093 A (欧洲筛选有限公司) 2013年1月30日 (2013 - 01 - 30) 权利要求1-11; 说明书第74-75、375、853-865段	12(部分)	Y	CN 101568542 A (埃科特莱茵药品有限公司) 2009年10月28日 (2009 - 10 - 28) 说明书第125页	12(部分)
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	CN 102906093 A (欧洲筛选有限公司) 2013年1月30日 (2013 - 01 - 30) 权利要求1-11; 说明书第74-75、375、853-865段	1-9(部分)、10、11(部分)、13-16(部分)																					
X	美国化学会. "RN 1338374-72-3" Registry 数据库, 2011年10月25日 (2011 - 10 - 25), 第1-19页	1-7(部分)																					
X	CN 107405347 A (欧歌达有限公司) 2017年11月28日 (2017 - 11 - 28) 说明书第165-178段	1-9(部分)、10、14-16(部分)																					
X	CN 101686989 A (卡拉治疗学股份有限公司) 2010年3月31日 (2010 - 03 - 31) 权利要求1-35; 说明书第16、115-203页	1-9(部分)、10、14-16(部分)																					
Y	CN 102906093 A (欧洲筛选有限公司) 2013年1月30日 (2013 - 01 - 30) 权利要求1-11; 说明书第74-75、375、853-865段	12(部分)																					
Y	CN 101568542 A (埃科特莱茵药品有限公司) 2009年10月28日 (2009 - 10 - 28) 说明书第125页	12(部分)																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <table border="0"> <tr> <td> <p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> </td> <td> <p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&" 同族专利的文件</p> </td> </tr> </table>			<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p>	<p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>																			
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p>	<p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>																						
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年6月30日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年7月19日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>崔艳</p> <p>电话号码 86-(10)-53962310</p>																					

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 103906750 A (欧洲筛选有限公司) 2014年7月2日 (2014 - 07 - 02) 权利要求1-38	1-9(部分)、10、 11-16(部分)
A	CN 111278827 A (艾科生物科技有限公司) 2020年6月12日 (2020 - 06 - 12) 权利要求1-32	1-9(部分)、10、 11-16(部分)

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a), 对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. 权利要求:
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题, 即:

2. 权利要求: 1-9(部分)、11-16(部分)
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索, 具体地说:
[1] 权利要求1涉及大量与说明书充分公开的化合物结构差异巨大的技术方案导致其得不到说明书的支持, 不符合PCT条约第6条的规定, 以致不能对整个范围进行有意义的检索。基于说明书表1-表4的化合物, 对权利要求1的检索仅限于A为哌嗪, R' 为-L-Ar, L为-(CH₂)_n-CO-, R₂为杂芳基的技术方案。同理, 权利要求2-9、11-16的检索也受相应限制。

3. 权利要求:
因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/087947

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102906093	A	2013年1月30日	US	2020125564	A1	2020年4月23日
				US	2013023530	A1	2013年1月24日
				HU	E032770	T2	2017年10月30日
				WO	2011121137	A1	2011年10月6日
				US	2018194772	A1	2018年7月12日
				MX	376691	B	2020年10月29日
				HR	P20170712	T1	2017年7月28日
				LT	2552920	T	2017年6月12日
				MX	2012011132	A	2013年3月8日
				US	2014371218	A1	2014年12月18日
				AU	2011234398	A1	2012年9月13日
				EP	3176171	A1	2017年6月7日
				KR	20130021384	A	2013年3月5日
				SI	2552920	T1	2017年7月31日
				CA	2793313	A1	2011年10月6日
				DK	2552920	T3	2017年6月12日
				PL	2552920	T3	2017年8月31日
				RS	55997	B1	2017年9月29日
				EA	201290940	A1	2013年3月29日
				BR	112012025101	A2	2017年6月20日
EP	2552920	A1	2013年2月6日				
JP	2013523697	A	2013年6月17日				
PT	2552920	T	2017年6月7日				
ES	2627688	T3	2017年7月31日				
CN	107405347	A	2017年11月28日	WO	2016146712	A1	2016年9月22日
				AU	2016232191	A1	2017年8月31日
				SG	11201707521Q	A	2017年10月30日
				US	2020222399	A1	2020年7月16日
				US	2018289705	A1	2018年10月11日
				JP	2018507874	A	2018年3月22日
				IL	254386	D0	2017年11月30日
				BR	112017019829	A2	2018年5月29日
				EP	3271015	A1	2018年1月24日
				CA	2977444	A1	2016年9月22日
				KR	20170124566	A	2017年11月10日
				MX	2017011937	A	2018年2月1日
EA	201791901	A1	2018年4月30日				
CN	101686989	A	2010年3月31日	JP	2010530891	A	2010年9月16日
				BR	PI0812504	A2	2015年6月16日
				WO	2008157751	A2	2008年12月24日
				US	2009149450	A1	2009年6月11日
				US	2008318935	A1	2008年12月25日
				ES	2439255	T3	2014年1月22日
				EP	2170350	A2	2010年4月7日
				MY	146924	A	2012年10月15日
				KR	20100050459	A	2010年5月13日
				CA	2691776	A1	2008年12月24日
				EA	201000046	A1	2011年2月28日
				IL	202616	D0	2010年6月30日
				AU	2008265655	A1	2008年12月24日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/087947

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				NZ	582760	A	2011年12月22日
				IN	8361DELNP2009	A	2010年7月23日
CN	101568542	A	2009年10月28日	ES	2380391	T3	2012年5月11日
				AT	545647	T	2012年3月15日
				NO	20092715	L	2009年7月20日
				CA	2669561	A1	2008年7月3日
				JP	2010513466	A	2010年4月30日
				AU	2007337659	A1	2008年7月3日
				RU	2009127842	A	2011年1月27日
				BR	PI0720522	A2	2014年1月7日
				EP	2125823	A1	2009年12月2日
				KR	20090106538	A	2009年10月9日
				WO	2008078291	A1	2008年7月3日
				MX	2009006553	A	2009年6月26日
				US	2010093740	A1	2010年4月15日
				MA	31002	B1	2009年12月1日
CN	103906750	A	2014年7月2日	JP	2014531464	A	2014年11月27日
				EA	201591204	A2	2016年1月29日
				HK	1197676	A1	2015年2月6日
				US	2019023711	A1	2019年1月24日
				MX	2014004057	A	2014年8月22日
				BR	112014007652	A2	2017年4月11日
				CA	2849751	A1	2013年4月11日
				PL	2763992	T3	2016年8月31日
				SM	T201600164	B	2016年7月1日
				EA	201490579	A1	2014年7月30日
				HU	E028858	T2	2017年1月30日
				WO	2013050424	A1	2013年4月11日
				RS	54833	B1	2016年10月31日
				CY	1117773	T1	2017年5月17日
				ES	2572604	T3	2016年6月1日
				US	2017029429	A1	2017年2月2日
				CN	105175421	A	2015年12月23日
				EP	2763992	A1	2014年8月13日
				US	2014275097	A1	2014年9月18日
				KR	20140072906	A	2014年6月13日
				US	2020283447	A1	2020年9月10日
				EP	3029042	A1	2016年6月8日
				SI	2763992	T1	2016年8月31日
				HR	P20160396	T1	2016年7月15日
				DK	2763992	T3	2016年4月25日
				JP	2017019803	A	2017年1月26日
				AU	2012320568	A1	2014年4月10日
CN	111278827	A	2020年6月12日	KR	20200067129	A	2020年6月11日
				WO	2019023165	A1	2019年1月31日
				EP	3658563	A1	2020年6月3日
				CA	3070677	A1	2019年1月31日
				AU	2018307761	A1	2020年2月20日
				JP	2020530443	A	2020年10月22日
				US	2020140444	A1	2020年5月7日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/087947

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)