



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103748079 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 23

(21) 申请号 201280040586. 3

代理人 吴胜周

(22) 申请日 2012. 08. 21

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

1114399. 7 2011. 08. 22 GB

1118658. 2 2011. 10. 27 GB

1203533. 3 2012. 02. 29 GB

C07D 237/16 (2006. 01)

C07D 401/10 (2006. 01)

C07D 407/10 (2006. 01)

A61K 31/50 (2006. 01)

A61K 31/501 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 02. 20

A61P 25/18 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2012/000672 2012. 08. 21

A61P 25/28 (2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/027000 EN 2013. 02. 28

(71) 申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪

(72) 发明人 威廉·法纳比 夏洛特·菲尔德豪斯

凯瑟琳·黑兹尔 卡特里纳·克尔

娜塔莎·金塞拉 戴维·利弗莫尔

凯文·麦钱特 戴维·米勒

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

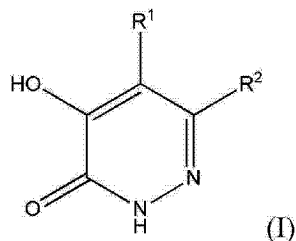
权利要求书7页 说明书80页

(54) 发明名称

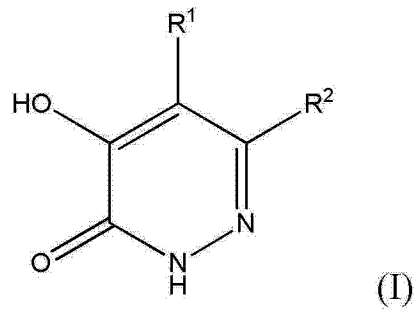
哒嗪酮混合物及其作为 DAAO 抑制剂的用途

(57) 摘要

本发明提供式 (I) 的化合物及其药用盐, 其制备方法, 含有其的药物组合物及其在治疗中的用途, 其中 R¹和 R²如说明书中所定义。



1. 一种式 (I) 的化合物,



其中,

R^1 表示氢或氟原子或三氟甲基;

R^2 表示基团 $-X-Y-R^3$;

X 和 Y 各自独立地表示键, 氧原子或基团 $-C(O)$, $-S(O)_n$, $-C(O)NR^4$, $-S(O)_2NR^4$, $-NR^4$,



或 $-CR^4R^5-$, 前提是 X 和 Y 不能同时都表示键并且前提是如果

X 和 Y 都不是键, 则 X 和 Y 中的至少一个表示 $-CR^4R^5-$;

n 是 0、1 或 2;

各个 R^4 独立地表示氢原子或 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基;

各个 R^5 独立地表示氢原子, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基或 $=CH-$;

R^3 表示 3 至 10 元饱和或不饱和碳环或杂环系统, 所述环系统自身任选被选自以下各项中的至少一个取代基取代: 卤素, 羟基, 氰基, 氧代, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷氧基, C_1-C_6 烷硫基, C_1-C_6 烷基亚磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 烷基羰基, C_1-C_6 烷基羰基氧基, C_1-C_6 烷氧基羰基, 氨基 ($-NH_2$), $-C(O)N(R^6)_2$, C_1-C_6 烷基氨基, 二- $(C_1-C_6$ 烷基) 氨基, C_3-C_6 环烷基, C_3-C_6 环烷基氧基, C_3-C_6 环烷基甲基, $-[O]_p-(CH_2)_q-O-R^7$ 和 4 至 6 元饱和或不饱和杂环 (任选被选自 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 烷氧基中的至少一个取代基取代);

各个 R^6 独立地表示氢原子或 C_1-C_6 烷基;

p 是 0 或 1;

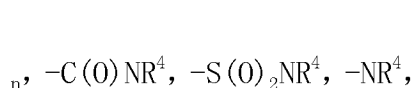
q 是 1、2、3 或 4; 并且

R^7 表示 C_1-C_6 烷基;

或其药用盐。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 表示氢原子。

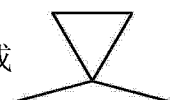
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 X 表示键, 氧原子或基团 $-C(O)$, $-S(O)$



或 $-CR^4R^5-$, 并且 Y 表示键

或 $-CR^4R^5-$ 。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物, 其中 X 表示基团 $-S(O)_n$, $-NR^4$, $-CHR^4$ 或



并且 Y 表示键或基团 $-\text{CHR}^4$ 。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物, 其中各个 R^4 独立地表示氢原子或甲基。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物, 其中, 在 R^3 中, 所述 3 至 10 元饱和或不饱和碳环或杂环系统选自苯基, 吡啶基, 噁唑基, 吡嗪基, 环丙基, 环戊基, 环己基, 四氢吡喃基, 2, 3-二氢苯并呋喃基, 嘧啶基, 咪唑并 [1, 2-a] 吡啶基, 吡唑基, 噻唑基和哌啶基。

7. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物, 其中 R^3 表示任选取代的 3 至 6 元饱和或不饱和碳环或杂环系统。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物, 其中 R^3 表示 5 或 6 元不饱和碳环或杂环系统, 所述杂环系统包含一个或两个独立地选自氮和氧的环杂原子, 其中所述碳环或杂环系统任选被独立地选自以下各项中的一个、两个、三个或四个取代基取代: 氟, 氯, 溴, 羟基, 氰基, 氧代, C_1 - C_4 烷基, C_2 - C_4 烯基, C_1 - C_2 卤代烷基, C_1 - C_2 羟基烷基, C_1 - C_4 烷氧基, C_1 - C_2 卤代烷氧基, C_1 - C_4 烷硫基, C_1 - C_4 烷基亚磺酰基, C_1 - C_4 烷基磺酰基, C_1 - C_4 烷基羰基, C_1 - C_4 烷基羰基氧基, C_1 - C_4 烷氧基羰基, 氨基, 甲酰胺基, C_1 - C_4 烷基氨基, 二-(C_1 - C_4 烷基) 氨基, C_3 - C_6 环烷基, C_3 - C_6 环烷基氧基, C_3 - C_6 环烷基甲基, $-\text{[O]}_p-\text{(CH}_2\text{)}_q-\text{O-R}^7$ 和任选被甲基或甲氧基取代的 4 至 6 元饱和或不饱和杂环。

9. 根据权利要求 7 或 8 所述的化合物, 其中所述任选的取代基选自氰基, 氟, 氯, 二氟甲基, 二氟甲氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 甲基和甲氧基。

10. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物, 其选自由以下各项组成的组:

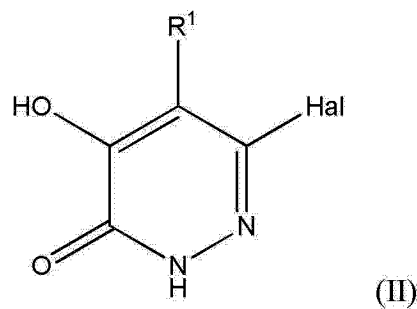
- 4-羟基-6-(2-苯基乙基)吡嗪-3(2H)-酮,
- 6-[2-(4-氟苯基)乙基]-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮,
- 4-羟基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基}吡嗪-3(2H)-酮,
- 6-[(4-氯苄基)硫烷基]-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮,
- 4-羟基-6-{2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}吡嗪-3(2H)-酮,
- 6-[2-(3-氟苯基)乙基]-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮,
- 6-[2-(2-氟苯基)乙基]-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮,
- 6-[2-(3,5-二氟苯基)乙基]-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮,
- 6-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮,
- 4-羟基-6-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}吡嗪-3(2H)-酮,
- 4-羟基-6-{2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}吡嗪-3(2H)-酮,
- 4-羟基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}吡嗪-3(2H)-酮,
- 6-(2-环己基乙基)-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮,
- 6-(2-环丙基乙基)-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮,
- 6-(2-环戊基乙基)-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮,
- 4-羟基-6-[2-(4-甲氧基环己基)乙基]吡嗪-3(2H)-酮,
- 6-[2-(2,4-二氟苯基)乙基]-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮,
- 6-{2-[3-(二氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮,
- 6-苄基-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮,
- 6-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮,
- 4-羟基-6-(1-苯基环丙基)吡嗪-3(2H)-酮,

4-[2-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)乙基]苄腈,
6-[2-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
6-[2-(4-氟-3-甲基苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
6-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
4-羟基-6-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮,
6-[2-(4-氯苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
6-[2-(2-氯苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
4-羟基-6-{2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮,
6-(4-(二氟甲氧基)苯乙基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
6-(4-(三氟甲氧基)苯乙基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
6-(3-(二氟甲氧基)苯乙基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
6-[1-(4-氟苯基)环丙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
6-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
4-羟基-6-{1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮,
4-羟基-6-{2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮,
6-((环丙基甲基)(甲基)氨基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
6-((环己基甲基)(甲基)氨基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
6-(3-氯苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
6-(4-氯苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
6-(环己基甲基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
6-(4-氟苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
6-(2-氯-6-氟苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
6-(2-氯苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
6-(3-氟苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
6-(2-氟苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
6-(4-甲基苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
6-(3-甲基苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
4-羟基-6-(3-(三氟甲基)苄基)哒嗪-3(2H)-酮,
4-羟基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮,
4-羟基-6-[2-(噁烷-4-基)乙基]哒嗪-3(2H)-酮,
6-[(4-氟苯基)甲基](甲基)氨基)-4-羟基-哒嗪-3(2H)-酮,
6-[2-(2,6-二氟苯基)乙基]-4-羟基-哒嗪-3(2H)-酮,
6-[2-(2-氯-6-氟苯基)乙基]-4-羟基-哒嗪-3(2H)-酮,
6-{[3,5-二(三氟甲基)苯基]甲基}-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
6-(1-苯基乙基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
6-(环丙基甲基)-4-羟基-2,3-二氢哒嗪-3-酮,
4-羟基-6-{1-[4-(三氟甲基)苯基]环丙基}-2,3-二氢哒嗪-3-酮,
6-{2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢哒嗪-3-酮,
6-{2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢哒嗪-3-酮,

6-{2-[3,5-二(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢吡嗪-3-酮,
 6-{2-[2,4-二(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢-吡嗪-3-酮,
 6-{2-[3,4-二(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢吡嗪-3-酮,
 4-羟基-6-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯乙基)吡嗪-3(2H)-酮,
 3,4-二(苄氧基)-6-((3-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-吡嗪,
 4-羟基-6-{2-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,3-二氢吡嗪-3-酮,
 6-{2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢吡嗪-3-酮,
 6-{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢吡嗪-3-酮,
 及其药用盐。

11. 一种用于制备根据权利要求1所述的式(I)的化合物或其药用盐的方法,所述方法包括:

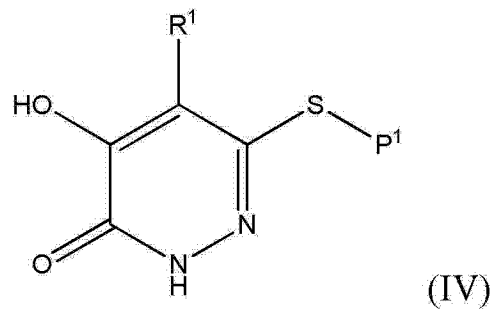
(i) 当X表示硫原子时或当X是键并且Y表示硫原子时,将式(II)的化合物



其中Hal表示卤素原子并且R¹如式(I)中所定义,

与式(III)HS-[Y]_t-R³的化合物反应,其中t是0或1并且Y和R³如式(I)中所定义;
 或者

(ii) 当X表示SO时或当X是键并且Y表示SO时,用合适的氧化剂氧化式(IV)的化合物,



其中P¹表示保护基并且R¹如式(I)中所定义,

之后与式(V)L¹-[Y]_w-R³的化合物反应,其中w是0或1,L¹表示离去基团并且Y和R³如式(I)中所定义;或者

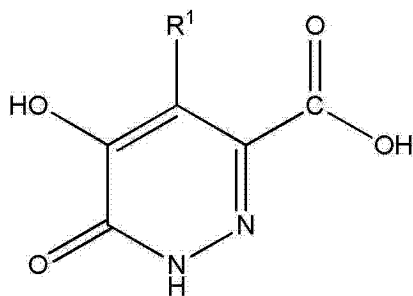
(iii) 当X表示SO₂时或当X是键并且Y表示SO₂时,用合适的氧化剂氧化如以上(ii)中定义的式(IV)的化合物,之后与如以上(ii)中定义的式(V)的化合物反应;或者

(iv) 当X表示氧原子时或当X是键并且Y表示氧原子时,将如以上(i)中定义的式(II)的化合物与式(VI)HO-[Y]_z-R³的化合物反应,其中z是0或1并且Y和R³如式(I)中所定义;或者

(v) 当X表示C(O)时或当X是键并且Y表示C(O)时,将如以上(i)中定义的式(II)

的化合物与二氧化碳反应,之后加入活化剂并且与式 (Va)M-[Y]_w-R³ 的化合物反应,其中 M 是 Li 或 MgR²⁰, R²⁰ 表示卤素原子并且 w、Y 和 R³ 如以上 (ii) 中的式 (V) 中所定义;或者

(vi) 当 X 表示 -C(O)NR⁴ 时或当 X 是键并且 Y 表示 -C(O)NR⁴ 时,将式 (VII) 的化合物



(VII)

其中 R¹ 如式 (I) 中所定义,

与式 (VIII)R⁴HN-[Y]_g-R³ 的化合物反应,其中 g 是 0 或 1 并且 Y、R³ 和 R⁴ 如式 (I) 中所定义;或者

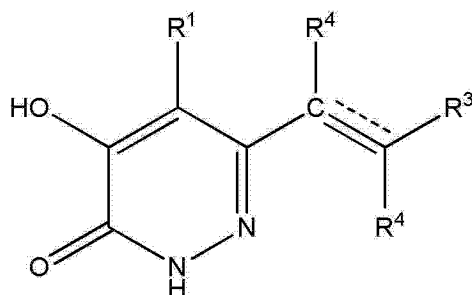
(vii) 当 X 表示 -S(O)₂NR⁴ 时或当 X 是键并且 Y 表示 -S(O)₂NR⁴ 时,将如以上 (i) 中定义的式 (II) 的化合物与二氧化硫反应,之后加入氧化-氯化剂,然后与如以上 (vi) 中定义的式 (VIII) 的化合物反应;或者

(viii) 当 X 表示 -NR⁴ 时或当 X 是键并且 Y 表示 -NR⁴ 时,将如以上 (i) 中定义的式 (II) 的化合物与如以上 (vi) 中定义的式 (VIII) 的化合物反应;或者

(ix) 当 X 表示 -CR⁴R⁵- 时或当 X 是键并且 Y 表示 -CR⁴R⁵- 并且 R⁴ 和 R⁵ 各自独立地表示 C₁-C₆ 烷基时,将如以上 (i) 中定义的式 (II) 的化合物与式 (IX)L²-CR⁴R⁵-[Y]_h-R³ 的化合物反应,其中 h 是 0 或 1, L² 表示离去基团, R⁴' 和 R⁵' 各自独立地表示 C₁-C₆ 烷基并且 Y 和 R³ 如式 (I) 中所定义;或者

(x) 当 X 表示 -CR⁴R⁵- 时或当 X 是键并且 Y 表示 -CR⁴R⁵- 并且 R⁴ 和 R⁵ 各自独立地表示氢原子或 C₁-C₆ 烷基但不同时都表示 C₁-C₆ 烷基时,将如以上 (i) 中定义的式 (II) 的化合物与式 (IXa)R⁴C(O)-[Y]_h-R³ 的化合物反应,其中 h、Y 和 R³ 如以上 (ix) 中的式 (IX) 中所定义,并且 R⁴ 如以上式 (I) 中所定义,之后进行氢化反应;或者

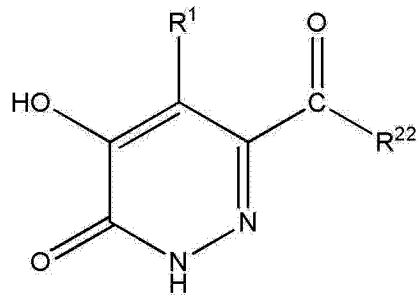
(xi) 当 X 和 Y 各自表示 -CHR⁴ 时,氢化式 (X) 的化合物,



(X)

其中 R¹、R³ 和 R⁴ 如式 (I) 中所定义;或者

(xii) 当 X 表示 -CR⁴R⁵- 时或当 X 是键并且 Y 表示 -CR⁴R⁵- 并且 R⁵ 是 =CH 时,将式 (XI) 的化合物

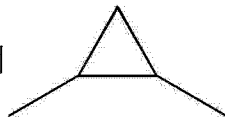


(XI)

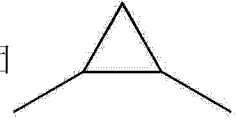
其中 R^{22} 表示氢原子或 C_1-C_6 烷基并且 R^1 如式 (I) 中所定义,

与式 (IXb) $R^{24}-CH(R^{26})-[Y]_h-R^3$ 的化合物反应, 其中 R^{24} 表示磷酸酯部分, R^{26} 表示氢原子或 C_1-C_6 烷基并且 h 、 Y 和 R^3 如以上 (ix) 中的式 (IX) 中所定义; 或者

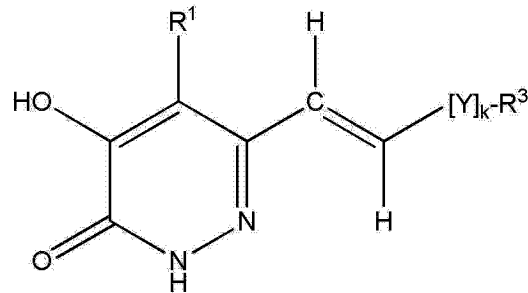
(xiii) 当 X 表示基团



时或当 X 是键并且 Y 表示基团



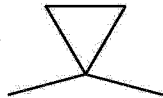
时, 将式 (XII) 的化合物与二碘甲烷和锌铜偶反应,



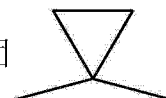
(XII)

其中 k 是 0 或 1 并且 Y 、 R^1 和 R^3 如式 (I) 中所定义; 或者

(xiv) 当 X 表示基团

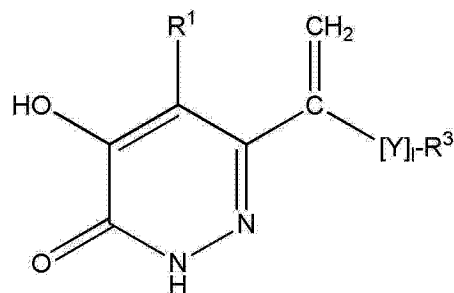


时或当 X 是键并且 Y 表示基团



时, 将式

(XIII) 的化合物与二碘甲烷和锌铜偶反应,



(XIII)

其中 l 是 0 或 1 并且 Y 、 R^1 和 R^3 如式 (I) 中所定义;

并且任选地, 其后进行以下程序中的一个或多个:

- 将式 (I) 的化合物转化为另一种式 (I) 的化合物
- 除去任何保护基
- 形成药用盐。

12. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含与药用佐剂、稀释剂或载体结合的根据权利

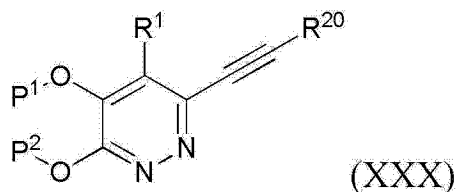
要求 1 至 10 中任一项所述的式 (I) 的化合物或其药用盐。

13. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的式 (I) 的化合物或其药用盐,其用于治疗发展或症状与 D-氨基酸氧化酶 (DAAO) 酶活性相关的病症。

14. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的式 (I) 的化合物或其药用盐,其用于治疗精神分裂症,精神分裂症样障碍,情感性分裂症,认知障碍或疼痛。

15. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的式 (I) 的化合物或其药用盐与选自以下各项中的一种或多种试剂的组合:卡马西平,奥氮平,喹硫平,维拉帕米,拉莫三嗪,奥卡西平,利培酮,阿立哌唑,齐拉西酮和锂。

16. 一种式 (XXX) 的中间体化合物,



其中 P¹ 和 P² 各自独立地表示保护基, R²⁰ 表示氢原子或离去基团,并且 R¹ 如权利要求 1 的式 (I) 中所定义。

哒嗪酮混合物及其作为 DAAO 抑制剂的用途

[0001] 本发明涉及哒嗪酮衍生物,其制备方法,含有其的药物组合物以及其在治疗中的用途,尤其是在治疗或预防与 D-氨基酸氧化酶(DAAO)相关的病症中的用途。

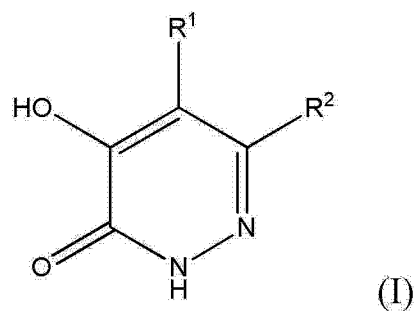
[0002] 超多巴胺能(hyper-dopaminergic)理论已经促使精神分裂症药物发现达数十年并且已经产生著名的药物如氯氮平(clozapine)和奥氮平(olanzapine)。虽然这些药物能够高度有效地针对精神分裂症的阳性症状并且已经对许多患者有益,但是它们并非完全的解决之道,其中针对疾病的阴性和认知方面几乎没有或没有效果并且在一些情况中具有不期望的副作用分布。在备选的假说中,超谷氨酸能(hyper-glutamatergic)理论具有许多价值,其中第一个真正的证据来自使用 PCP(苯环利定(phencyclidine)), MK801 或氯胺酮(ketamine),直接的 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)-受体拮抗剂,该拮抗剂能够在健康的人类志愿者体内产生精神分裂症样复合症状或使精神分裂症患者的临床症候恶化。然而,使用激动剂直接调节 NMDA 受体还未证明是成功的,其中兴奋性毒性(通过神经递质的过度刺激)导致不期望的副作用。一种备选的方法瞄准 NMDA 受体激活所需的共激动剂。这些是甘氨酸和丝氨酸(D-SER)。通过使用甘氨酸转运抑制剂增强 NMDA 受体活性的尝试已产生临床化合物(但是至今没有上市的药物)。D-SER 是共激动剂,其具有甚至比甘氨酸更强的效力,并且因此调节 D-SER 可以代表一种备选的策略。提高 D-SER 水平的一种方式降低 DAAO 的活性,该酶将其从突触间隙移除。

[0003] DAAO 酶抑制剂是本领域中已知的。例如,Adage 等,European Neuropsychopharmacology 2008, 18, 200-214 描述了 AS-057278, 一种小分子 DAAO 酶抑制剂。类似地, Sparey 等, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, 18, 3386-3391 证明了含有具有羧基团的小杂环的分子能够抑制 DAAO 酶。Ferraris 等 J. Med. Chem. 2008, 51, 3357-3359 和 Duplantier 等 J. Med. Chem. 2009, 52, 3576-3585 描述了没有羧基团的 DAAO 抑制剂。W02008 / 089453 中描述了来自 Sepracore 的另外一系列的含有羧基团的 DAAO 酶抑制剂。

[0004] 我们现在已经发现了一类新的作为 DAAO 酶抑制剂的化合物,其具有所需的活性分布。本发明的化合物具有有益的效力、选择性和 / 或药代动力学性质。

[0005] 根据本发明,因此提供了式 (I) 的化合物

[0006]



[0007] 其中

[0008] R¹ 表示氢或氟原子或三氟甲基;

[0009] R^2 表示基团 $-X-Y-R^3$;

[0010] X 和 Y 各自独立地表示键, 氧原子或基团 $-C(O)$, $-S(O)_n$, $-C(O)NR^4$, $-S(O)_2NR^4$, $-NR^4$,



或 $-CR_4R^5-$, 前提是 X 和 Y 不能同时都表示键并且前提是如果

X 和 Y 都不是键, 则 X 和 Y 中的至少一个表示 $-CR_4R^5-$;

[0011] n 是 0、1 或 2 ;

[0012] 各个 R^4 独立地表示氢原子或 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基 ;

[0013] 各个 R^5 独立地表示氢原子, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基或 $=CH-$;

[0014] R^3 表示 3 至 10 元饱和或不饱和碳环或杂环系统 (carbocyclic or heterocyclic ring system), 所述环系统自身任选被选自以下各项中的至少一个取代基取代: 卤素, 羟基, 氰基, 氧代, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 羟基烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷氧基, C_1-C_6 烷硫基, C_1-C_6 烷基亚磺酰基 (C_1-C_6 alkylsulphonyl), C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 烷基羰基, C_1-C_6 烷基羰基氧基, C_1-C_6 烷氧基羰基, 氨基 ($-NH_2$), $-CON(R^6)_2$, C_1-C_6 烷基氨基, 二-(C_1-C_6 烷基) 氨基, C_3-C_6 环烷基, C_3-C_6 环烷基氧基, C_3-C_6 环烷基甲基, $-[O]_p-(CH_2)_q-O-R^7$ 和 4 至 6 元饱和或不饱和杂环 (任选被选自 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 烷氧基中的至少一个取代基取代) ;

[0015] 各个 R^6 独立地表示氢原子或 C_1-C_6 烷基 ;

[0016] p 是 0 或 1 ;

[0017] q 是 1、2、3 或 4 ; 并且

[0018] R^7 表示 C_1-C_6 烷基 ;

[0019] 或其药用盐。

[0020] 除非另外说明, 在本说明书的内容中, 烷基、烯基或炔基取代基, 或取代基中的烷基、烯基或炔基部分可以是直链的或支链的。 C_1-C_6 烷基 / 部分的实例包括甲基, 乙基, 丙基, 2- 甲基 -1- 丙基, 2- 甲基 -2- 丙基, 2- 甲基 -1- 丁基, 3- 甲基 -1- 丁基, 2- 甲基 -3- 丁基, 2, 2- 二甲基 -1- 丙基, 2- 甲基 - 戊基, 3- 甲基 -1- 戊基, 4- 甲基 -1- 戊基, 2- 甲基 -2- 戊基, 3- 甲基 -2- 戊基, 4- 甲基 -2- 戊基, 2, 2- 二甲基 -1- 丁基, 3, 3- 二甲基 -1- 丁基, 2- 乙基 -1- 丁基, 正丁基, 异丁基, 叔丁基, 正戊基, 异戊基, 新戊基和正己基。 C_2-C_6 烯基 / 部分的实例包括乙烯基, 丙烯基, 1- 丁烯基, 2- 丁烯基, 1- 戊烯基, 1- 己烯基, 1, 3- 丁二烯基, 1, 3- 戊二烯基, 1, 4- 戊二烯基和 1- 己二烯基。 C_2-C_6 炔基 / 部分的实例包括乙炔基, 丙炔基, 1- 丁炔基, 2- 丁炔基, 1- 戊炔基和 1- 己炔基。

[0021] 类似地, 亚烷基 / 部分可以是直链的或支链的。 C_1-C_6 亚烷基 / 部分的实例包括亚甲基, 亚乙基, 亚正丙基, 亚正丁基, 亚正戊基, 亚正己基, 1- 甲基亚乙基, 2- 甲基亚乙基, 1, 2- 二甲基亚乙基, 1- 乙基亚乙基, 2- 乙基亚乙基, 1-, 2- 或 3- 甲基亚丙基和 1-, 2- 或 3- 乙基亚丙基。

[0022] C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 卤代烷氧基取代基 / 部分将包含至少一种卤素原子, 例如一个、两个、三个、四个或五个卤素原子, 其实例包括氟甲基, 二氟甲基, 三氟甲基, 氟甲氧基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基或五氟乙基。

[0023] C_1-C_6 羟基烷基取代基 / 部分将包含至少一个羟基, 例如一个、两个、三个或四个羟

基,其实例包括 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 和 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 。

[0024] 二 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基氨基 / 部分中的烷基可以彼此相同或不同。

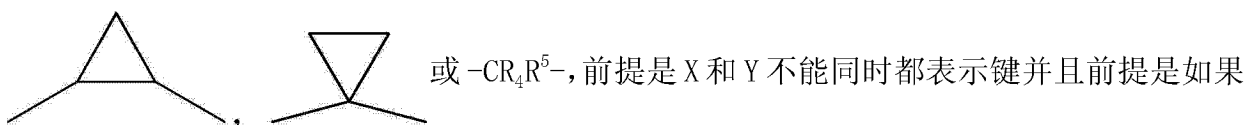
[0025] 在 R^3 的定义中,饱和或不饱和 3 至 10 元碳环或杂环系统可以具有脂环族或芳族性质,如 4 至 6 元饱和或不饱和杂环取代基也将如此。不饱和环系统将是部分或完全不饱和的。

[0026] 为避免疑义,当 R^3 表示任选取代的 3 至 10 元饱和或不饱和碳环或杂环系统时,则应当理解,本发明不包括任何不稳定的环结构或任何 O-O、O-S 或 S-S 键,并且取代基(如果存在)可以连接至任何合适的环原子。 R^3 部分可以连接于导致形成稳定结构的任何杂原子或碳原子。相似的注释对于 R^3 环系统上的任选的 4 至 6 元饱和或不饱和杂环适用。

[0027] 当式 (I) 中的任何化学部分或基团被描述为是任选取代的时,将理解,所述部分或基团可以是未取代的或被一个或多个指定的取代基取代。将理解,对取代基的数目和性质进行选择以避免空间上不期望的组合。

[0028] 在本发明的一个实施方案中, R^1 表示氢原子。

[0029] X 和 Y 各自独立地表示键,氧原子或基团 $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{S}(\text{O})_n$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4$, $-\text{NR}^4$,

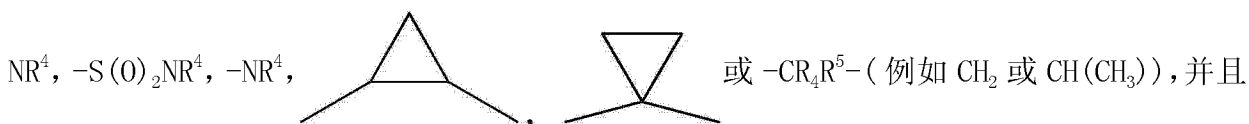


X 和 Y 都不是键,则 X 和 Y 中的至少一个表示 $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ 。

[0030] 各个 R^4 独立地表示氢原子或 C_1-C_6 , 或 C_1-C_4 , 或 C_1-C_2 烷基,优选甲基,或 C_1-C_6 , 或 C_1-C_4 , 或 C_1-C_2 卤代烷基,优选三氟甲基。

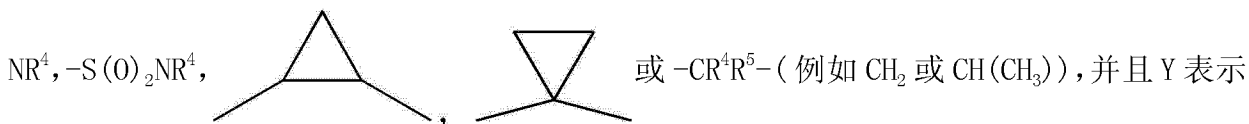
[0031] 各个 R^5 独立地表示氢原子, C_1-C_6 , 或 C_1-C_4 , 或 C_1-C_2 烷基,优选甲基, C_1-C_6 , 或 C_1-C_4 , 或 C_1-C_2 卤代烷基,优选三氟甲基或基团 $=\text{CH}-$ 以致 $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ 表示亚烯基部分, $-\text{CR}^4=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}=\text{CR}^4-$ 。

[0032] 在本发明的一个实施方案中, X 表示键,氧原子或基团 $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{S}(\text{O})_n$, $-\text{C}(\text{O})$



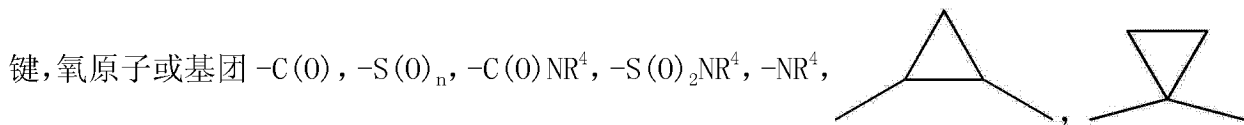
Y 表示键或 $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ (例如 CH_2 或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 其服从以上前提条件。

[0033] 在本发明的另一个实施方案中, X 表示键,氧原子或基团 $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{S}(\text{O})_n$, $-\text{C}(\text{O})$



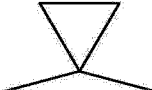
键或 $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ (例如 CH_2 或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 其服从以上前提条件。

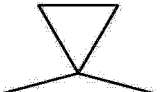
[0034] 在本发明的另一个实施方案中, X 表示 $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ (例如 CH_2 或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$) 并且 Y 表示



或 $-\text{CR}_4\text{R}^5-$ (例如 CH_2 或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 其服从以上前提条件。

[0035] 在另一个实施方案中, X 表示基团 $-\text{S}(\text{O})_n$ (例如 $-\text{S}-$), $-\text{CHR}^4$ (例如 CH_2 或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$)

或  并且 Y 表示键或基团 $-\text{CHR}^4$ (例如 CH_2), 其服从以上前提条件。

[0036] 在另一个实施方案中, X 表示基团 $-\text{S}(\text{O})_n$ (例如 $-\text{S}-$), $-\text{NR}^4$ (例如 $\text{N}(\text{CH}_3)$), $-\text{CHR}^4$ (例如 CH_2 或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$) 或 , 尤其是 $-\text{CHR}^4$, 并且 Y 表示键或基团 $-\text{CHR}^4$ (例如 CH^2), 其

服从以上前提条件。

[0037] X 和 Y 的组合的具体实例包括以下中的任意一个或多个:

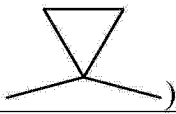
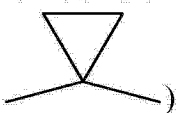
[0038]

X	Y
S	CH_2
CH_2	S
CH_2	CH_2
S	$\text{CH}(\text{CH}_3)$
SO_2	CH_2
CH_2	SO_2
O	CH_2
O	$\text{CH}(\text{CH}_3)$
$\text{C}(\text{O})$	CH_2
$\text{C}(\text{O})\text{NH}$	CH_2
$\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$	CH_2
CH_2	$\text{CH}(\text{CH}_3)$
$\text{CH}(\text{CH}_3)$	CH_2
CH_2	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$
$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	CH_2
$-\text{CH}=\text{CH}-$	键
键	$-\text{CH}=\text{CH}-$

CH ₂	键
键	CH ₂
环丙基	键
键	环丙基
CH(CH ₃)	键
键	CH(CH ₃)
N(CH ₃)	CH ₂

[0039] 在本发明的一个实施方案中, X 和 Y 的优选组合包括以下中的任意一个或多个:

[0040]

X	Y
S	CH ₂
CH ₂	CH ₂
CH ₂	键
键	CH ₂
环丙基 (例如 )	键
键	环丙基 (例如 )
CH(CH ₃)	键
键	CH(CH ₃)
N(CH ₃)	CH ₂

[0041] 在本发明的另一个实施方案中, 优选的是, X 和 Y 都表示 CH₂。

[0042] 各个 R⁶ 独立地表示氢原子或 C₁-C₆, 或 C₁-C₄, 或 C₁-C₂ 烷基。烷基的实例在上文描述并且包括甲基, 乙基, 异-丙基, 正丙基和正丁基。

[0043] R⁷ 表示 C₁-C₆, 或 C₁-C₄, 或 C₁-C₂ 烷基, 其实例之前已经描述。

[0044] 根据本发明的一个方面, R³ 可以表示 3 至 10 元 (例如 3, 4, 5 或 6 至 7, 8, 9 或 10 元) 饱和或不饱和碳环或杂环系统, 所述环系统任选被选自以下各项中的至少一个取代基 (例如独立地一个、两个、三个或四个取代基) 取代: 卤素 (例如氟, 氯或溴), 羟基, 氰基, 氧代, C₁-C₆, 或 C₁-C₄, 或 C₁-C₂ 烷基, C₂-C₆ 或 C₂-C₄ 烯基, C₁-C₆, 或 C₁-C₄, 或 C₁-C₂ 卤代烷基, C₁-C₆, 或 C₁-C₄, 或 C₁-C₂ 羟基烷基, C₁-C₆, 或 C₁-C₄, 或 C₁-C₂ 烷氧基, C₁-C₆, 或 C₁-C₄, 或 C₁-C₂ 卤

代烷氧基, C_1-C_6 , 或 C_1-C_4 , 或 C_1-C_2 烷基硫基 (alkylthio), C_1-C_6 , 或 C_1-C_4 , 或 C_1-C_2 烷基亚磺酰基, C_1-C_6 , 或 C_1-C_4 , 或 C_1-C_2 烷基磺酰基, C_1-C_6 , 或 C_1-C_4 , 或 C_1-C_2 烷基羰基, C_1-C_6 , 或 C_1-C_4 , 或 C_1-C_2 烷基羰基氧基, C_1-C_6 , 或 C_1-C_4 , 或 C_1-C_2 烷氧基羰基, 氨基, $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$, C_1-C_6 , 或 C_1-C_4 , 或 C_1-C_2 烷基氨基, 二- $(C_1-C_6$, 或 C_1-C_4 , 或 C_1-C_2 烷基) 氨基, C_3-C_6 或 C_3-C_5 环烷基, C_3-C_6 或 C_3-C_5 环烷基氧基, C_3-C_6 或 C_3-C_5 环烷基甲基, $-\text{[O]}_p-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-\text{R}^7$ 和 4 至 6 元饱和或不饱和杂环 (任选被选自 C_1-C_4 烷基如甲基或乙基和 C_1-C_4 烷氧基如甲氧基或乙氧基中的至少一个取代基, 例如一个、两个或三个取代基独立地取代)。

[0045] 所述杂环系统将包含选自氮、硫和氧中的至少一个环杂原子 (例如独立地一个、两个、三个或四个环杂原子)。可以使用的饱和或不饱和 3 至 10 元碳环或杂环系统的实例, 其可以是单环或其中两个以上的环稠合的多环 (例如二环), 包括以下中的一个或多个 (以任意组合): 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 二环 [2. 2. 1] 庚基, 环戊烯基, 环己烯基, 苯基, 吡咯烷基, 哌啶基, 哌嗪基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 噁二唑基 (例如 1, 2, 4-噁二唑基), 四氢呋喃基, 二氮杂二环 [2. 2. 1] 庚-2-基, 萘基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 苯并间二氧杂环戊烯基 (benzodioxolyl), 喹啉基, 噁唑基, 噻二唑基 (例如 1, 2, 3-噻二唑基), 2, 3-二氢苯并呋喃基, 四氢吡喃基, 吡唑基, 咪唑并 [1, 2-a] 吡啶基, 吡嗪基, 噻唑烷基, 茛满基, 噻吩基, 异噻唑基, 哒嗪基, 吡咯基, 呋喃基, 噻唑基, 吡啶基, 咪唑基, 噻啶基, 苯并咪唑基, 三唑基, 四唑基和吡啶基。

[0046] 优选的环系统包括苯基, 吡啶基, 噁唑基, 吡嗪基, 环丙基, 环戊基, 环己基, 四氢吡喃基, 2, 3-二氢苯并呋喃基, 噻啶基, 咪唑并 [1, 2-a] 吡啶基, 吡唑基, 噻唑基和哌啶基。

[0047] 有利地, 所述环系统是苯基, 吡啶基, 环丙基, 环戊基, 环己基或四氢吡喃基。

[0048] 在本发明的优选实施方案中, 所述环系统是苯基或吡啶基, 尤其是苯基。

[0049] 4 至 6 元饱和或不饱和杂环取代基将包含选自氮、硫和氧中的至少一个环杂原子 (例如独立地一个、两个、三个或四个环杂原子)。优选地, 环杂原子选自氮和氧。这样的环取代基的实例包括氮杂环丁烷基, 吡咯烷基和噁二唑基如 1, 2, 4-噁二唑基。

[0050] 在本发明的一个实施方案中, R^3 表示 3、4 或 5 至 6、7、8 或 9 元, 例如 3 至 6 或 5 至 9 元, 饱和或不饱和碳环或杂环系统, 其任选被选自以下各项中的至少一个取代基 (例如独立地一个、两个、三个或四个取代基) 取代: 卤素 (例如氟, 氯或溴), 羟基, 氰基, 氧代, C_1-C_4 烷基 (例如甲基或乙基), C_2-C_4 烯基 (例如乙烯基), C_1-C_2 卤代烷基 (例如二氟甲基或三氟甲基), C_1-C_2 羟基烷基 (例如羟基甲基), C_1-C_4 烷氧基 (例如甲氧基或乙氧基), C_1-C_2 卤代烷氧基 (例如二氟甲氧基或三氟甲氧基), C_1-C_4 烷基硫基 (例如甲硫基或乙硫基), C_1-C_4 烷基亚磺酰基 (例如甲基亚磺酰基或乙基亚磺酰基), C_1-C_4 烷基磺酰基 (例如甲基磺酰基或乙基磺酰基), C_1-C_4 烷基羰基 (例如甲基羰基或乙基羰基), C_1-C_4 烷基羰基氧基 (例如甲基羰基氧基), C_1-C_4 烷氧基羰基 (例如甲氧基羰基), 氨基, $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$, C_1-C_4 烷基氨基 (例如甲基氨基或乙基氨基), 二- $(C_1-C_4$ 烷基) 氨基 (例如二甲基氨基), C_3-C_6 环烷基, C_3-C_6 环烷基氧基, C_3-C_6 环烷基甲基, $-\text{[O]}_p-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-\text{R}^7$ 和任选被甲基或甲氧基取代的 4 至 6 元饱和或不饱和杂环。

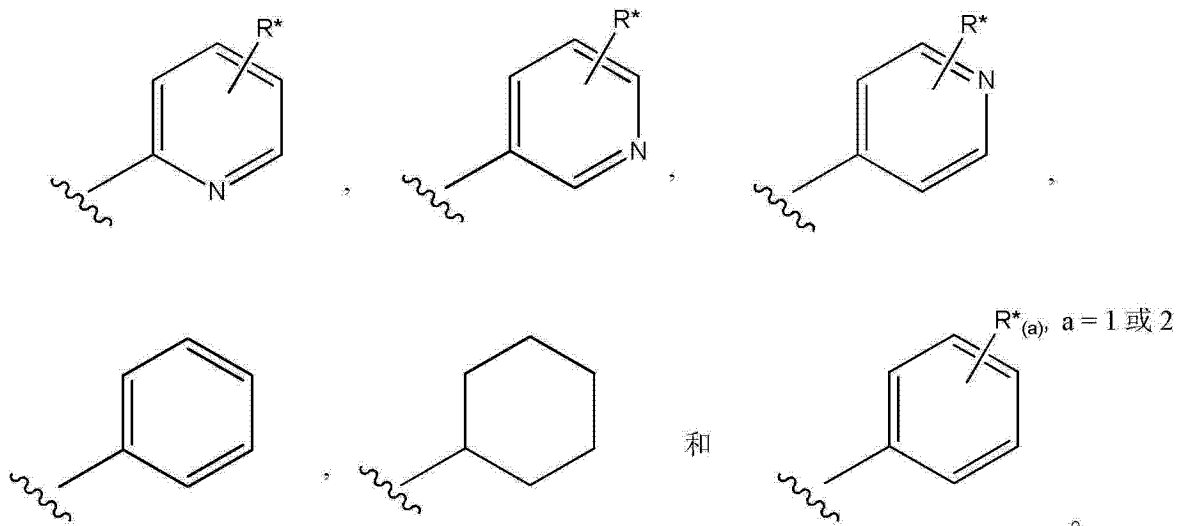
[0051] 在本发明的另一个实施方案中, R^3 表示 5 或 6 元不饱和碳环或杂环系统, 所述杂环系统包含一个或两个独立地选自氮和氧的环杂原子, 其中所述碳环或杂环系统任选被独立

地选自以下各项中的一个、两个、三个或四个取代基取代：氟，氯，溴，羟基，氰基，氧代， C_1-C_4 烷基（例如甲基或乙基）， C_2-C_4 烯基（例如乙烯基）， C_1-C_2 卤代烷基（例如二氟甲基或三氟甲基）， C_1-C_2 羟基烷基（例如羟基甲基）， C_1-C_4 烷氧基（例如甲氧基或乙氧基）， C_1-C_2 卤代烷氧基（例如二氟甲氧基或三氟甲氧基）， C_1-C_4 烷硫基（例如甲硫基或乙硫基）， C_1-C_4 烷基亚磺酰基（例如甲基亚磺酰基或乙基亚磺酰基）， C_1-C_4 烷基磺酰基（例如甲基磺酰基或乙基磺酰基）， C_1-C_4 烷基羰基（例如甲基羰基或乙基羰基）， C_1-C_4 烷基羰基氧基（例如甲基羰基氧基）， C_1-C_4 烷氧基羰基（例如甲氧基羰基），氨基，甲酰胺基（ $-CONH_2$ ）， C_1-C_4 烷基氨基（例如甲基氨基或乙基氨基），二- $(C_1-C_4$ 烷基) 氨基（例如二甲基氨基）， C_3-C_6 环烷基， C_3-C_6 环烷基氧基， C_3-C_6 环烷基甲基， $-[O]_p-(CH_2)_q-O-R^7$ 和 4 至 6 元饱和或不饱和杂环，其优选地含有至少一个环氮原子，任选被甲基或甲氧基取代。

[0052] 在另一个实施方案中， R^3 表示 3 至 6 元，优选 5 至 6 元，饱和或不饱和碳环或杂环系统如环丙基，环戊基，环己基，四氢吡喃基，苯基或吡啶基，所述环系统任选被选自氰基，氟，氯，甲基，二氟甲基，二氟甲氧基，三氟甲基，三氟甲氧基和甲氧基中的至少一个取代基（例如独立地一个、两个、三个或四个，优选一个或两个取代基）取代。

[0053] R^3 的具体实例包括任意组合的以下取代基中的一个或多个：

[0054]



[0055] 环取代基 R^* 独立地选自氰基，卤素（例如氟或氯），甲基，甲氧基，二氟甲基，二氟甲氧基，三氟甲基或三氟甲氧基。

[0056] 在本发明的一个优选实施方案中，

[0057] R^1 表示氢原子；

[0058] R^2 表示基团 $-X-Y-R^3$ ；

[0059] X 表示基团 $-S(O)_n$ 或 $-CHR^4$ 并且 Y 表示基团 $-CHR^4$ ；

[0060] n 是 0、1 或 2；

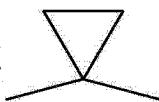
[0061] 各个 R^4 独立地表示氢原子或甲基；并且

[0062] R^3 表示 5 或 6 元饱和或不饱和碳环或杂环系统，所述环系统任选被选自氟，氯，三氟甲基和甲氧基中的至少一个取代基取代。

[0063] 在本发明另一个优选的实施方案中，

[0064] R^1 表示氢原子；

[0065] R^2 表示基团 $-X-Y-R^3$;

[0066] X 表示基团 $-S(O)_n$, $-CHR^4$ 或  并且 Y 表示键或基团 $-CHR^4$;

[0067] n 是 0、1 或 2, 优选 0 ;

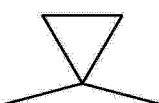
[0068] 各个 R^4 独立地表示氢原子或甲基, 优选氢原子 ; 并且

[0069] R^3 表示 3 至 6 元饱和或不饱和碳环或杂环系统 (优选苯基), 所述环系统任选被选自氟, 氯, 二氟甲基, 三氟甲基, 三氟甲氧基和甲氧基中的至少一个取代基 (优选独立地一个或两个取代基) 取代。

[0070] 在本发明另一个优选的实施方案中,

[0071] R^1 表示氢原子 ;

[0072] R^2 表示基团 $-X-Y-R^3$;

[0073] X 表示基团 $-S(O)_n$, $-NR^4$, $-CHR^4$ 或  并且 Y 表示键或基团 $-CHR^4$;

[0074] n 是 0、1 或 2, 优选 0 ;

[0075] 各 R^4 独立地表示氢原子或甲基, 优选氢原子 ; 并且

[0076] R^3 表示 3 至 6 元饱和或不饱和碳环或杂环系统 (优选苯基), 所述环系统任选被选自氰基, 氟, 氯, 二氟甲基, 二氟甲氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 甲基和甲氧基中的至少一个取代基 (优选独立地一个或两个取代基) 取代。

[0077] 本发明的化合物的实例包括 :

[0078] 4- 羟基 -6-(2- 苯基乙基) 哒嗪 -3(2H)- 酮,

[0079] 6-[2-(4- 氟苯基) 乙基]-4- 羟基哒嗪 -3(2H)- 酮,

[0080] 4- 羟基 -6-{2-[5-(三氟甲基) 吡啶 -2- 基] 乙基} 哒嗪 -3(2H)- 酮,

[0081] 6-[(4- 氯苄基) 硫烷基]-4- 羟基哒嗪 -3(2H)- 酮,

[0082] 4- 羟基 -6-{2-[6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基] 乙基} 哒嗪 -3(2H)- 酮,

[0083] 6-[2-(3- 氟苯基) 乙基]-4- 羟基哒嗪 -3(2H)- 酮,

[0084] 6-[2-(2- 氟苯基) 乙基]-4- 羟基哒嗪 -3(2H)- 酮,

[0085] 6-[2-(3, 5- 二氟苯基) 乙基]-4- 羟基哒嗪 -3(2H)- 酮,

[0086] 6-[2-(3, 4- 二氟苯基) 乙基]-4- 羟基哒嗪 -3(2H)- 酮,

[0087] 4- 羟基 -6-{2-[3-(三氟甲氧基) 苯基] 乙基} 哒嗪 -3(2H)- 酮,

[0088] 4- 羟基 -6-{2-[3-(三氟甲基) 苯基] 乙基} 哒嗪 -3(2H)- 酮,

[0089] 4- 羟基 -6-{2-[5-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基] 乙基} 哒嗪 -3(2H)- 酮,

[0090] 6-(2- 环己基乙基)-4- 羟基哒嗪 -3(2H)- 酮,

[0091] 6-(2- 环丙基乙基)-4- 羟基哒嗪 -3(2H)- 酮,

[0092] 6-(2- 环戊基乙基)-4- 羟基哒嗪 -3(2H)- 酮,

[0093] 4- 羟基 -6-[2-(4- 甲氧基环己基) 乙基] 哒嗪 -3(2H)- 酮,

[0094] 6-[2-(2, 4- 二氟苯基) 乙基]-4- 羟基哒嗪 -3(2H)- 酮,

[0095] 6-{2-[3-(二氟甲基) 苯基] 乙基}-4- 羟基哒嗪 -3(2H)- 酮,

[0096] 6- 苄基 -4- 羟基哒嗪 -3(2H)- 酮,

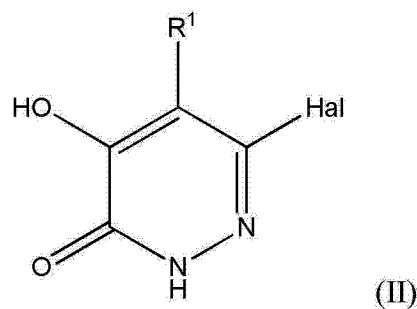
- [0097] 6-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0098] 4-羟基-6-(1-苯基环丙基)哒嗪-3(2H)-酮,
- [0099] 4-[2-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)乙基]苄腈,
- [0100] 6-[2-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0101] 6-[2-(4-氟-3-甲基苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0102] 6-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0103] 4-羟基-6-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮,
- [0104] 6-[2-(4-氯苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0105] 6-[2-(2-氯苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0106] 4-羟基-6-{2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮,
- [0107] 6-(4-(二氟甲氧基)苯乙基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0108] 6-(4-(三氟甲氧基)苯乙基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0109] 6-(3-(二氟甲氧基)苯乙基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0110] 6-[1-(4-氟苯基)环丙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0111] 6-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0112] 4-羟基-6-{1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮,
- [0113] 4-羟基-6-{2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮,
- [0114] 6-((环丙基甲基)(甲基)氨基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0115] 6-((环己基甲基)(甲基)氨基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0116] 6-(3-氯苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0117] 6-(4-氯苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0118] 6-(环己基甲基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0119] 6-(4-氟苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0120] 6-(2-氯-6-氟苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0121] 6-(2-氯苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0122] 6-(3-氟苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0123] 6-(2-氟苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0124] 6-(4-甲基苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0125] 6-(3-甲基苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0126] 4-羟基-6-(3-(三氟甲基)苄基)哒嗪-3(2H)-酮,
- [0127] 4-羟基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮,
- [0128] 4-羟基-6-[2-(噁烷-4-基)乙基]哒嗪-3(2H)-酮,
- [0129] 6-{[(4-氟苯基)甲基](甲基)氨基}-4-羟基-哒嗪-3(2H)-酮,
- [0130] 6-[2-(2,6-二氟苯基)乙基]-4-羟基-哒嗪-3(2H)-酮,
- [0131] 6-[2-(2-氯-6-氟苯基)乙基]-4-羟基-哒嗪-3(2H)-酮,
- [0132] 6-{[3,5-二(三氟甲基)苯基]甲基}-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0133] 6-(1-苯基乙基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮,
- [0134] 6-(环丙基甲基)-4-羟基-2,3-二氢哒嗪-3-酮,
- [0135] 4-羟基-6-{1-[4-(三氟甲基)苯基]环丙基}-2,3-二氢哒嗪-3-酮,

- [0136] 6-{2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢吡嗪-3-酮,
 [0137] 6-{2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢吡嗪-3-酮,
 [0138] 6-{2-[3,5-二(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢吡嗪-3-酮,
 [0139] 6-{2-[2,4-二(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢吡嗪-3-酮,
 [0140] 6-{2-[3,4-二(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢吡嗪-3-酮,
 [0141] 4-羟基-6-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯乙基)吡嗪-3(2H)-酮,
 [0142] 3,4-二(苄氧基)-6-((3-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙基)吡嗪,
 [0143] 4-羟基-6-{2-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,3-二氢吡嗪-3-酮,
 [0144] 6-{2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢吡嗪-3-酮,
 [0145] 6-{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢吡嗪-3-酮,
 [0146] 以及其任一个的药用盐。

[0147] 应当注意,以上列出的每个化合物表示本发明的具体和独立的方面。

[0148] 本发明还提供一种用于制备如上所定义的式 (I) 的化合物或其药用盐的方法,所述方法包括:

- [0149] (i) 当 X 表示硫原子时或当 X 是键并且 Y 表示硫原子时,将式 (II) 的化合物
 [0150]

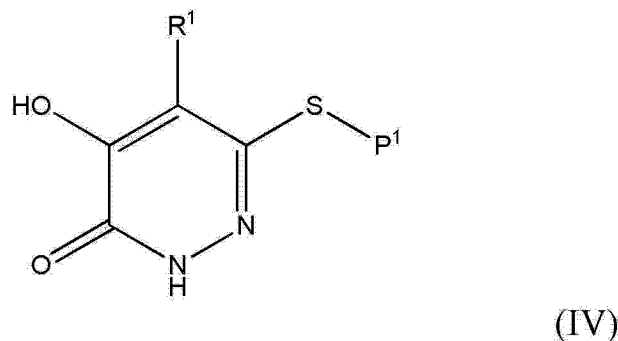


[0151] 其中 Hal 表示卤素原子如氯并且 R¹ 如式 (I) 中所定义,

[0152] 与式 (III) HS-[Y]_t-R³ 的化合物反应,其中 t 是 0 或 1 并且 Y 和 R³ 如式 (I) 中所定义;或者

[0153] (ii) 当 X 表示 SO 时或当 X 是键并且 Y 表示 SO 时,用合适的氧化剂氧化式 (IV) 的化合物,

[0154]



[0155] 其中 P¹ 表示保护基(例如丙酸甲酯)并且 R¹ 如式 (I) 中所定义,

[0156] 之后与式 (V) L¹-[Y]_w-R³ 的化合物反应,其中 w 是 0 或 1, L¹ 表示离去基团(例如卤素)并且 Y 和 R³ 如式 (I) 中所定义;或者

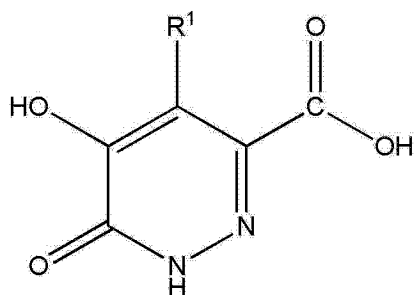
[0157] (iii) 当 X 表示 SO_2 时或当 X 是键并且 Y 表示 SO_2 时,用合适的氧化剂氧化如以上 (ii) 中定义的式 (IV) 的化合物,之后与如以上 (ii) 中定义的式 (V) 的化合物反应;或者

[0158] (iv) 当 X 表示氧原子时或当 X 是键并且 Y 表示氧原子时,将如以上 (i) 中定义的式 (II) 的化合物与式 (VI) $\text{HO}[\text{Y}]_z\text{R}^3$ 的化合物反应,其中 z 是 0 或 1 并且 Y 和 R^3 如式 (I) 中所定义;或者

[0159] (v) 当 X 表示 $\text{C}(0)$ 时或当 X 是键并且 Y 表示 $\text{C}(0)$ 时,将如以上 (i) 中定义的式 (II) 的化合物与二氧化碳反应,之后加入活化剂并且与式 (Va) $\text{M}[\text{Y}]_w\text{R}^3$ 的化合物反应,其中 M 是 Li 或 MgR^{20} , R^{20} 表示卤素原子并且 w、Y 和 R^3 如以上 (ii) 中的式 (V) 中所定义;或者

[0160] (vi) 当 X 表示 $-\text{C}(0)\text{NR}^4$ 时或当 X 是键并且 Y 表示 $-\text{C}(0)\text{NR}^4$ 时,将式 (VII) 的化合物

[0161]



(VII)

[0162] 其中 R^1 如式 (I) 中所定义,

[0163] 与式 (VIII) $\text{R}^4\text{HN}[\text{Y}]_g\text{R}^3$ 的化合物反应,其中 g 是 0 或 1 并且 Y、 R^3 和 R^4 如式 (I) 中所定义;或者

[0164] (vii) 当 X 表示 $-\text{S}(0)_2\text{NR}^4$ 时或当 X 是键并且 Y 表示 $-\text{S}(0)_2\text{NR}^4$ 时,将如以上 (i) 中定义的式 (II) 的化合物与二氧化硫反应,之后加入氧化-氯化剂然后与如以上 (vi) 中定义的式 (VIII) 的化合物反应;或者

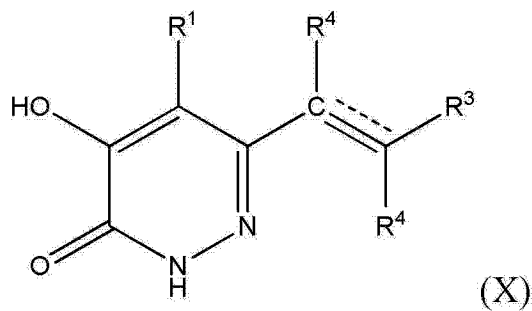
[0165] (viii) 当 X 表示 $-\text{NR}^4$ 时或当 X 是键并且 Y 表示 $-\text{NR}^4$ 时,将如以上 (i) 中定义的式 (II) 的化合物与如以上 (vi) 中定义的式 (VIII) 的化合物反应;或者

[0166] (ix) 当 X 表示 $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ 时或当 X 是键并且 Y 表示 $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ 且 R^4 和 R^5 各自独立地表示 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基时,将如以上 (i) 中定义的式 (II) 的化合物与式 (IX) $\text{L}^2\text{-CR}^{4'}\text{R}^{5'}[\text{Y}]_h\text{R}^3$ 的化合物反应,其中 h 是 0 或 1, L^2 表示离去基团(例如卤素), $\text{R}^{4'}$ 和 $\text{R}^{5'}$ 各自独立地表示 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基并且 Y 和 R^3 如式 (I) 中所定义;或者

[0167] (x) 当 X 表示 $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ 时或当 X 是键并且 Y 表示 $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ 且 R^4 和 R^5 各自独立地表示氢原子或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基但不同时都表示 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基时,将如以上 (i) 中定义的式 (II) 的化合物与式 (IXa) $\text{R}^4\text{C}(0)[\text{Y}]_h\text{R}^3$ 的化合物反应,其中 h、Y 和 R^3 如以上 (ix) 中的式 (IX) 中所定义并且 R^4 如以上式 (I) 中所定义,之后进行氢化反应;或者

[0168] (xi) 当 X 和 Y 各自表示 $-\text{CHR}^4$ 时,氢化式 (X) 的化合物,

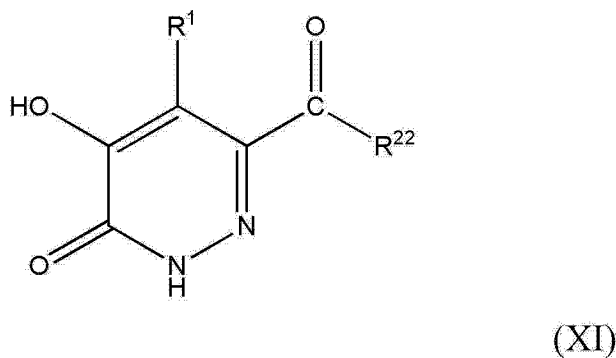
[0169]



[0170] 其中 R^1 、 R^3 和 R^4 如式 (I) 中所定义；或者

[0171] (xii) 当 X 表示 $-CR^4R^5-$ 时或当 X 是键并且 Y 表示 $-CR^4R^5-$ 且 R^5 是 $=CH$ 时，将式 (XI) 的化合物

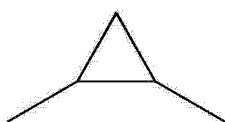
[0172]



[0173] 其中 R^{22} 表示氢原子或 C_1-C_6 烷基并且 R^1 如式 (I) 中所定义，

[0174] 与式 (IXb) $R^{24}-CH(R^{26})-[Y]_h-R^3$ 的化合物反应，其中 R^{24} 表示磷酸酯部分（例如 $-P(=O)(OR)_2$ ，其中 R 是烷基如乙基）， R^{26} 表示氢原子或 C_1-C_6 烷基并且 h、Y 和 R^3 如以上 (ix) 中的式 (IX) 中所定义；或者

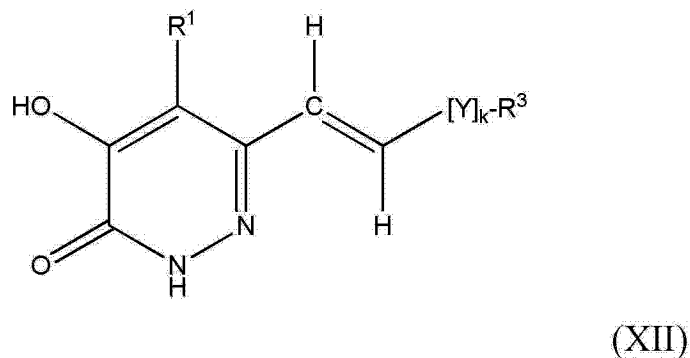
[0175] (xiii) 当 X 表示基团  时或当 X 是键并且 Y 表示基团



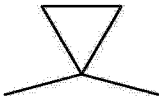
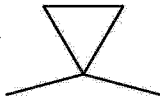
时，将式 (XII) 的化合物与二碘甲烷和锌铜偶 (zinc-copper couple) 反

应，

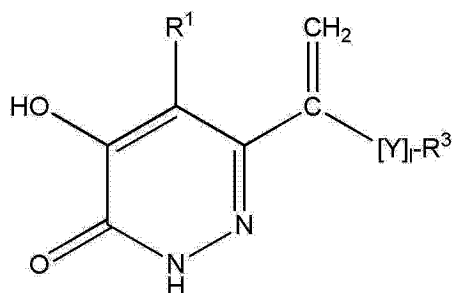
[0176]



[0177] 其中 k 是 0 或 1 并且 Y、 R^1 和 R^3 如式 (I) 中所定义；或者

[0178] (xiv) 当 X 表示基团  时或当 X 是键并且 Y 表示基团  时, 将式 (XIII) 的化合物与二碘甲烷和锌铜偶反应,

[0179]



(XIII)

[0180] 其中 1 是 0 或 1 并且 Y、R¹ 和 R³ 如式 (I) 中所定义;

[0181] 并且任选地, 其后进行以下程序中的一个或多个:

[0182] • 将式 (I) 的化合物转化为另一种式 (I) 的化合物

[0183] • 除去任何保护基

[0184] • 形成药用盐。

[0185] 方法 (i) 可以方便地在有机溶剂如甲苯中, 在钯催化剂, 例如三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (Pd₂(DBA)₃) 和有机磷化合物如 4,5-二(二苄基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (Xantphos) 的存在下进行。

[0186] 方法 (ii) 和 (iii) 可以方便地在有机溶剂如二氯甲烷中、使用合适量的氧化剂如间氯过苯甲酸进行。

[0187] 方法 (iv) 可以方便地在有机溶剂如甲苯中, 在碘化铜 (I) 催化剂的存在下在升高的温度 (例如 30°C 至 150°C) 进行。

[0188] 方法 (v) 的第一步可以方便地在有机溶剂如二乙醚, 在低温 (例如 -78°C) 在试剂如丁基锂的存在下进行。在第二步中使用的合适活化剂将是这样的化合物如 N,0-二甲基羟基胺盐酸盐, 其是可商购获得的, 例如购自 Sigma-Aldrich Corporation, 以形成 'Weinreb 酰胺', 其然后与式 (Va) 的化合物反应从而形成适当的式 (I) 的化合物。

[0189] 方法 (vi) 可以方便地在有机溶剂中使用合适的酰胺偶联剂进行。本领域中已知多种酰胺偶联剂, 如二环己基碳二亚胺 (DCC), 二异丙基碳二亚胺 (DIC), 0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸酯 (HBTU) 和 0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸酯 (TBTU)。

[0190] 方法 (vii) 的第一步可以方便地在有机溶剂如二乙醚中, 在低温 (例如 -78°C) 在试剂如异丙基氯化镁的存在下进行。第二步中使用的合适氧化-氯化剂将是磺酰氯并且随后的与式 (VIII) 的化合物的反应可以根据本领域中已知的磺酰胺偶联程序进行。

[0191] 方法 (viii) 中的胺化反应可以方便地在有机溶剂如甲苯中, 在以下各项的存在下进行: (1) 钯催化剂如三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (Pd₂(DBA)₃), (2) 碱如叔丁醇钠和 (3) 有机磷化合物如 4,5-二(二苄基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (Xantphos)。

[0192] 方法 (ix) 和 (x) 可以方便地在有机溶剂如二乙醚中、在低温 (例如 -78°C) 在试

剂如丁基锂存在下进行。

[0193] 方法 (x) 和方法 (xi) 中的氢化反应可以根据本领域中已知的技术进行,例如在有机溶剂如乙醇存在下,使用氢气和碳载钯催化剂,在根据需要在酸催化条件下。

[0194] 方法 (xii) 类似于例如由 Wadsworth, W. Org. React. 1977, 25, 73 已知的 Horner-Wadsworth-Emmons 反应。用于进行该类反应的合适反应条件在本领域中已知的。

[0195] 方法 (xiii) 和 (xiv) 类似于例如如由 Howard H. Simmons, Ronald D. Smith(1959) "A New Synthesis of Cyclopropanes (环丙烷的新合成)" J. Am. Chem. Soc. 81(16):4256-4264 所述的烯烃的 Simmons-Smith 环丙烷化反应。

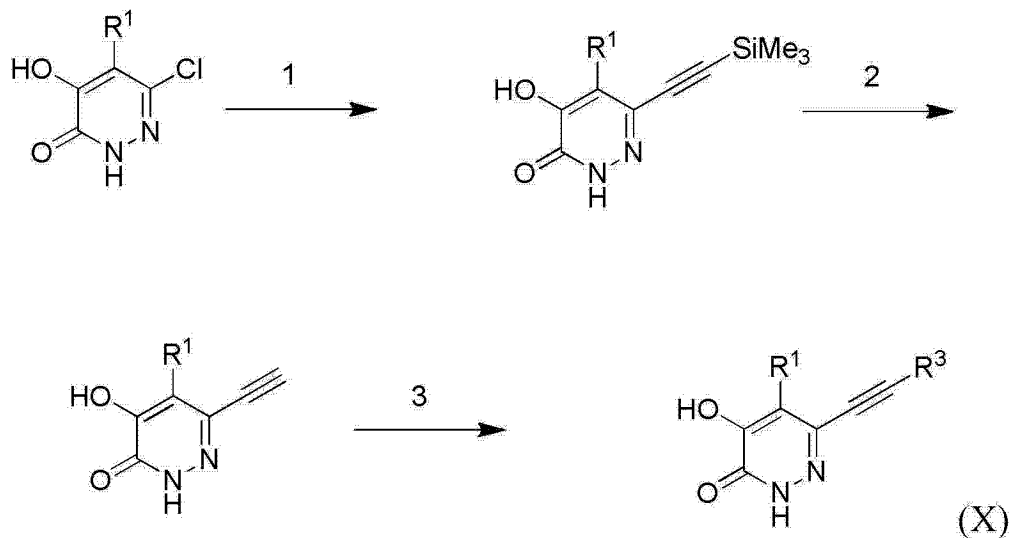
[0196] 其中 P¹ 表示保护基如 -CH₂CH₂C(O)OCH₃ 的式 (IV) 的化合物可以通过将如上所定义的式 (II) 的化合物与 3- 巯基丙酸甲酯反应来制备。

[0197] 式 (VII) 的化合物可以通过以下方式制备:在有机溶剂如二乙醚中、在低温(例如 -78°C)、在试剂如丁基锂存在下,将如上所定义的式 (II) 的化合物与二氧化碳反应。

[0198] 其中 CR⁴ 基团通过碳-碳双键连接的式 (X) 的化合物可以通过类似于以上方法 (xii) 的方法制备。

[0199] 其中 CR⁴ 基团通过碳-碳三键连接并且各个 R⁴ 表示氢原子且 R³ 表示任选取代的杂环系统的式 (X) 的化合物可以根据以下反应方案制备:

[0200]



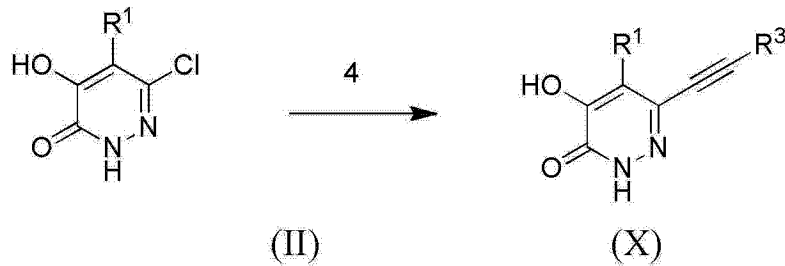
[0201] 步骤 1 通过将咪唑化合物(其中 R¹ 如上文所定义)与乙炔基三甲基硅烷在有机溶剂如四氢呋喃中反应来进行。

[0202] 步骤 2 使用碳酸钾在极性溶剂如甲醇中进行。

[0203] 步骤 3 使用式 R³-Br 的化合物(其中 R³ 表示如上文所定义的任选取代的杂环系统)在碘化铜(I)和合适钯催化剂的存在下进行。

[0204] 其中 CR⁴ 基团通过碳-碳三键连接、各个 R⁴ 表示氢原子并且 R³ 表示任选取代的碳环系统的式 (X) 的化合物可以根据以下反应方案进行:

[0205]



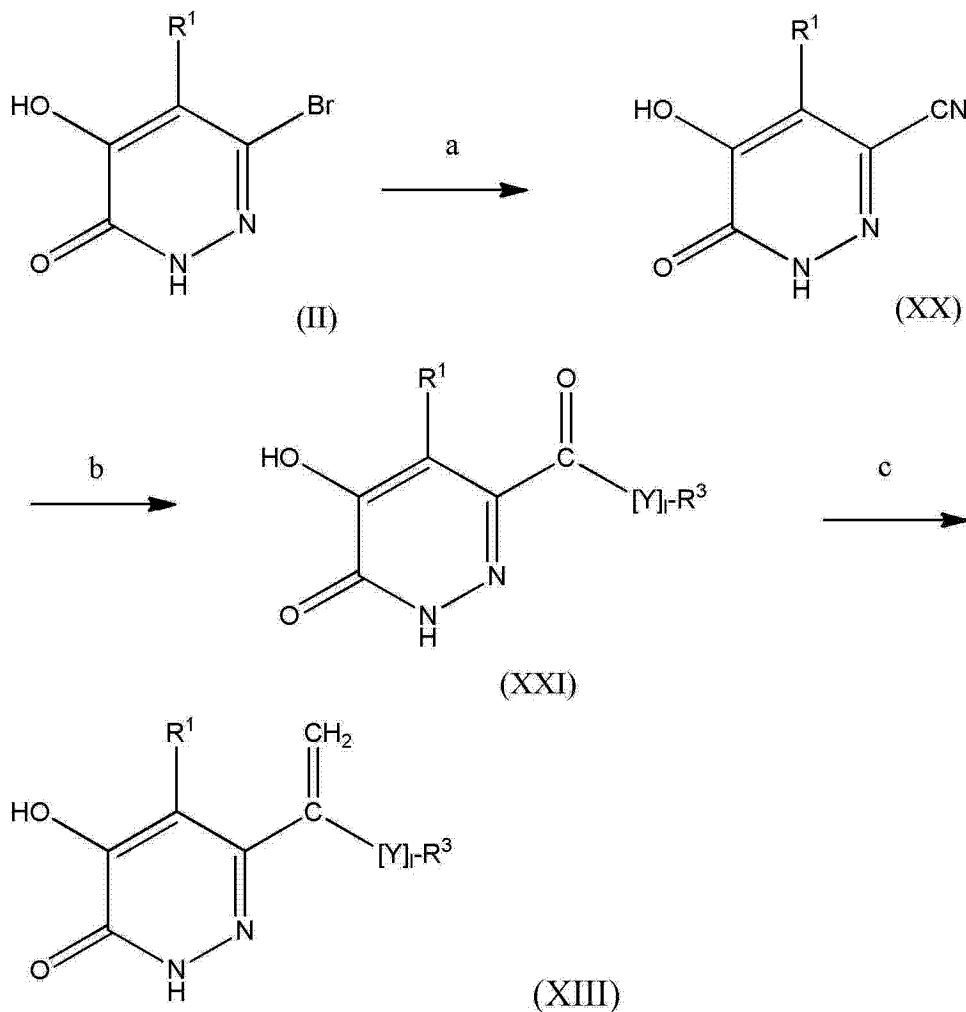
[0206] 步骤 4 通过将如上文所定义的式 (II) 的化合物与式 $\text{HC} \equiv \text{C}-\text{R}^3$ 的化合物 (其中 R^3 表示如上文所定义的任选取代的碳环系统) 在碘化铜 (I) 和合适钯催化剂的存在下反应而进行。

[0207] 式 (XI) 的化合物可以通过以下方式制备: 将如上所定义的式 (II) 的化合物与二甲基甲酰胺在有机溶剂如二乙醚中、在低温 (例如 -78°C)、在试剂如丁基锂存在下反应, 任选地接着进行烷基化反应。

[0208] 式 (XII) 的化合物可以通过类似于用于制备式 (X) 的化合物的那些方法的方法制备。

[0209] 式 (XIII) 的化合物可以根据以下反应方案制备:

[0210]



[0211] 步骤 a 使用例如氰化铜进行。式 (II) 的化合物如上文所定义。

[0212] 步骤 b 使用式 $\text{R}^3-\text{[Y]}_1-\text{MgBr}$ (其中 1, Y 和 R^3 如式 (XIII) 中所定义) 的 Grignard

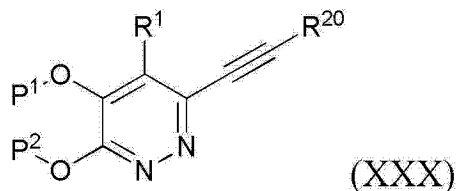
试剂进行。

[0213] 步骤 c 使用 Tebbe 试剂溶液 (二 (环戊二烯基)- μ -氯 (二甲基铝)- μ -亚甲基钛) 进行。

[0214] 式 (II), (III), (V), (Va), (VI), (VIII), (IX), (IXa) 和 (IXb) 的化合物可商购获得, 文献中已知, 或可以使用已知技术制备。

[0215] 本发明还提供某些新型中间体, 例如式 (XXX) 的中间体,

[0216]



[0217] 其中 P^1 和 P^2 各自独立地表示保护基 (例如苄基), R^{20} 表示氢原子或离去基团 (例如三甲基硅烷, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) 并且 R^1 如式以上 (I) 中所定义。

[0218] 本领域技术人员将理解, 在本发明的方法中, 试剂中的某些官能团如酚、羟基或氨基可能需要由保护基保护。因此, 式 (I) 的化合物的制备可能涉及 (在适当的阶段) 一个或多个保护基的去除。

[0219] 官能团的保护和去保护描述于“Protective Groups in Organic Chemistry (有机化学中的保护基)”, J. W. F. McOmie 编辑, Plenum Press (1973) 和“Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基)”, 第 3 版, T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999) 中。

[0220] 以上式 (I) 的化合物可以被转化为其药用盐, 优选地酸加成盐如盐酸盐, 氢溴酸盐, 苯磺酸盐 (besylate), 糖精盐 (例如单糖精盐 (monosaccharin)), 三氟乙酸盐, 硫酸盐, 硝酸盐, 磷酸盐, 乙酸盐, 富马酸盐, 马来酸盐, 酒石酸盐, 乳酸盐, 柠檬酸盐, 丙酮酸盐, 琥珀酸盐, 戊酸盐, 丙酸盐, 丁酸盐, 丙二酸盐, 草酸盐, 1-羟基-2-萘甲酸盐 (xinafoate), 甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

[0221] 在本发明的一个方面中, 式 (I) 的化合物可以带有一个或多个放射性标记。这样的放射性标记可以通过在式 (I) 的化合物的合成中使用含有放射性标记的试剂来引入, 或可以通过将式 (I) 的化合物偶联至能够结合放射活性金属原子的螯合部分来引入。这样的化合物的放射性标记形式可以用于例如诊断成像研究中。

[0222] 式 (I) 的化合物及其盐可以是水合物或溶剂化物的形式, 其形成本发明的一个方面。这样的溶剂化物可以是与常用的有机溶剂, 包括但不限于, 醇溶剂例如甲醇、乙醇或异丙醇, 形成的。

[0223] 式 (I) 的化合物能够以立体异构形式存在。要理解, 本发明涵盖使用式 (I) 的化合物的所有几何和光学异构体 (包括阻转异构体) 及其混合物, 包括外消旋物。互变异构体及其混合物的使用同样形成本发明的一方面。尤其理想的是对应异构纯形式。

[0224] 式 (I) 的化合物及其药用盐具有作为药物、尤其是作为 D-氨基酸氧化酶 (DAAO) 抑制剂的活性, 并且因此可以用于治疗精神分裂症和其他精神障碍 (例如, 精神障碍 (psychotic disorder)、精神病 (psychosis)), 痴呆 (dementia) 和其他认知障碍, 焦虑性障碍 (anxiety disorder) (例如, 广泛性焦虑症 (generalized anxiety disorder)),

心境障碍 (mood disorder) (例如, 抑郁症 (depressive disorders), 重度抑郁症 (major depressive disorder), 包括双相 I 和 II, 双相型躁狂症 (bipolar mania), 双相型抑郁症 (bipolar depression) 的双相型情感障碍 (bipolar disorder), 睡眠障碍 (sleep disorder), 通常首先在婴儿期、儿童期或青春期诊断出的障碍 (例如, 注意缺陷障碍 (attention-deficit disorder) 和破坏性行为障碍 (disruptive behaviour disorder)), 疼痛 (例如神经性疼痛) 和神经退行性疾病 (例如帕金森病或阿尔茨海默病)。

[0225] 因此, 本发明提供如前文所定义的式 (I) 的化合物或其药用盐, 其用于治疗, 尤其是用于治疗发展或症状与 DAAO 酶活性相关的病症。

[0226] 本发明还提供如上文所定义的式 (I) 的化合物或其药用盐在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗发展或症状与 DAAO 酶活性相关的病症。

[0227] 在本说明书的内容中, 除非有相反的具体指明, 术语“治疗”还包括“预防”。术语“治疗的”和“治疗地”应当相应地被解释。

[0228] 预期预防尤其相关于这些的人的治疗, 他们已经遭受所讨论疾病或病症的早期, 或另外地被认为处于增加的该疾病或病症的风险。处于发展特定疾病或病症的风险的人通常包括具有该疾病或病症的家族历史的那些人, 或已经通过遗传测试或筛检被鉴定为尤其易于发展所述疾病或病症的那些人, 或处于所述疾病的先兆期的那些人。

[0229] 特别地, 本发明的化合物 (包括药用盐) 可以用于治疗以下病症的阳性症状: 精神分裂症 (schizophrenia), 精神分裂症样障碍 (schizophreniform disorder) 或情感性分裂症 (schizoaffective disorder) (例如声音或幻觉), 认知障碍 (cognitive disorder) (如痴呆和受损学习能力) 以及疼痛 (如神经性疼痛)。

[0230] 本发明还提供一种治疗与精神分裂症, 精神分裂症样障碍, 情感性分裂症和其他精神障碍 (例如, 精神障碍 (psychotic disorder)、精神病 (psychosis)), 痴呆 (dementia) 和其他认知障碍, 焦虑性障碍 (anxiety disorder) (例如, 广泛性焦虑症 (generalized anxiety disorder)), 心境障碍 (mood disorder) (例如, 抑郁症 (depressive disorders), 重度抑郁症 (major depressive disorder), 包括双相 I 和 II, 双相型躁狂症 (bipolar mania), 双相型抑郁症 (bipolar depression) 在内的双相型情感障碍 (bipolar disorder), 睡眠障碍 (sleep disorder), 通常首先在婴儿期、儿童期或青春期诊断出的病症 (例如, 注意缺陷障碍 (attention-deficit disorder) 和破坏性行为障碍 (disruptive behaviour disorder)), 疼痛 (例如神经性疼痛) 和神经退行性疾病 (例如帕金森病或阿尔茨海默病) 相关的至少一种症状或病症的方法, 所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的如上文所定义的式 (I) 的化合物或其药用盐。

[0231] 这样的症状和病症包括但不限于, 焦虑症 (anxiety), 激动 (agitation), 敌意 (hostility), 惊恐 (panic), 进食障碍 (eating disorder), 情感症状, 心境症状, 通常与精神病和神经退行性疾病相关的阴性和阳性精神症状。

[0232] 对于上述治疗用途, 施用的剂量当然将随采用的化合物、施用方式、所需的治疗以及指定的病症而变化。例如, 如果是吸入的, 则本发明的化合物的日剂量可以为 0.05 微克 / 千克体重 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) 至 100 微克 / 千克体重 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)。备选地, 如果化合物经口施用, 则本发明的化合物的日剂量可以为 0.01 微克 / 千克体重 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) 至 100 毫克 / 千克体重 (mg/kg)。

[0233] 式 (I) 的化合物及其药用盐可以以其本身使用,但是通常以药物组合物的形式施用,其中式 (I) 化合物 / 盐 (活性成分) 与药用佐剂、稀释剂或载体结合。

[0234] 因此,本发明还提供药物组合物,所述药物组合物包含与药用佐剂、稀释剂或载体结合的如上文所定义的式 (I) 的化合物或其药用盐。

[0235] 本发明还提供一种用于制备本发明的药物组合物的方法,所述方法包括将如上文所定义的式 (I) 的化合物或其药用盐与药用佐剂、稀释剂或载体混合。

[0236] 用于选择和制备合适药物制剂的常规程序描述于例如 "Pharmaceutics-The Science of Dosage Form Design (药剂学 - 剂型设计的科学)", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988。

[0237] 可以用于本发明的药物组合物的药用佐剂、稀释剂或载体是药物制剂领域中常规采用的那些,并且包括但不限于,糖,糖醇,淀粉,离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,血清蛋白,如人血清清蛋白,缓冲物质如磷酸盐,甘氨酸,山梨酸,山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物,水,盐或电解质,如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾,氯化钠,锌盐,胶体二氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,纤维素类物质,聚乙二醇,羧甲基纤维素钠,聚丙烯酸酯,蜡,聚乙烯 - 聚氧丙烯 - 嵌段聚合物,聚乙二醇和羊毛脂。

[0238] 本发明的药物组合物可以经口施用,肠胃外施用,通过吸入喷雾施用,经直肠施用,经鼻施用,含服施用,经阴道施用或经植入的储盒 (reservoir) 施用。口服施用是优选的。本发明的药物组合物可以含有任何常规的无毒药用佐剂、稀释剂或载体。如本文中使用的,术语肠胃外包括皮下,皮内,静脉内,肌肉内,关节内,滑膜内,胸骨内,鞘内,病变内和颅内注射或灌注技术。

[0239] 药物组合物可以是无菌注射制剂的形式,例如作为无菌注射含水或油混悬剂。混悬剂可以根据本领域中已知的技术,使用合适的分散剂或湿润剂 (如,例如 Tween80) 和悬浮剂制备。无菌注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液,例如作为在 1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受稀释剂和溶剂有甘露醇,水,Ringer 溶液和等张氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发性油常规地被用作溶剂或悬浮介质。为此,可以采用任何刺激性小的不挥发性油,包括合成的甘油一酯或甘油二酯。脂肪酸如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂,如同天然药用油如橄榄油或蓖麻油,尤其以其聚氧乙烯化形式。这些油溶液或悬浮液也可以含有长链醇稀释剂或分散剂,如描述于 Ph. Helv. 中的或类似的醇。

[0240] 本发明的药物组合物可以以任何经口可接受的剂型口服施用,所述剂型包括但不限于胶囊、片剂、粉剂、粒剂以及含水混悬剂和溶液。这些剂型根据药物制剂领域中的已知技术制备。在用于口服使用的片剂的情况下,常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还添加润滑剂如硬脂酸镁。对于胶囊形式的口服施用,可用的稀释剂包括乳糖和干燥玉米淀粉。当口服施用含水混悬剂时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂结合。如果需要,可以加入某些甜味剂和 / 或风味剂和 / 或着色剂。

[0241] 本发明的药物组合物还可以以用于直肠施用的栓剂形式施用。这些组合物可以通过以下方式制备:将活性成分与合适的非刺激性赋形剂混合,所述赋形剂在室温是固体而在直肠温度为液体并且因此将在直肠中融化而释放活性成分。这样的材料包括但不限于可可油、蜂蜡和聚乙二醇。

[0242] 本发明的药物组合物可以通过经鼻气溶胶或吸入剂施用。这样的组合物根据药物制剂领域中的已知技术制备并且可以被制备成在盐水中的溶液,采用本领域中已知的苯醇或其他合适的防腐剂,提高生物利用度的吸收促进剂,氟碳化合物,和/或其他增溶剂或分散剂。

[0243] 根据施用方式,药物组合物将优选包含 0.05 至 99% w(重量百分比),更优选地 0.05 至 80% w,更优选地 0.10 至 70% w,并且甚至更优选地 0.10 至 50% w 的活性成分,所有重量百分比都是基于总的组合物。

[0244] 本发明的化合物(即,式(I)的化合物及其药用盐)也可以与用于治疗以上病症的其他化合物和/或与丝氨酸一起施用。

[0245] 本发明因此还涉及组合法,其中本发明的化合物或包含本发明的化合物的药物组合物或制剂与另外一种或多种治疗剂和/或与丝氨酸一起施用,以用于治疗之前指出的一种或多种病症。这样的治疗剂可以选自以下:

[0246] (i) 抗抑郁药如,例如,阿米替林(amitriptyline),阿莫沙平(amoxapine),安非他酮(bupropion),西酞普兰(citalopram),氯米帕明(clomipramine),地昔帕明(desipramine),多塞平(doxepin)度洛西汀(duloxetine),艾扎索南(elzasonan),依他普仑(escitalopram),氟伏沙明(flvoxamine),氟西汀(fluxetine),吉哌隆(gepirone),丙咪嗪(imipramine),伊沙匹隆(ipsapirone),马普替林(maprotiline),去甲替林(nortriptyline),奈法唑酮(nefazodone),帕罗西汀(paroxetine),苯乙肼(phenelzine),普罗替林(protriptyline),瑞波西汀(reboxetine),罗普佐坦(robaizotan),舍曲林(sertraline),西布曲明(sibutramine),硫尼索西汀(thionisoxetine),反苯环丙胺(tranlycypromaine),曲唑酮(trazodone),曲米帕明(trimipramine),文拉法辛(venlafaxine),及其等效物和药物活性异构体和/或代谢物;

[0247] (ii) 非典型抗精神病药,其包括例如喹硫平(quetiapine)及其药物活性异构体和/或代谢物;

[0248] (iii) 抗精神病药,其包括例如,氨磺必利(amisulpride),阿立哌唑(aripiprazole),阿塞那平(asenapine),苯西舒西帝(benzisoxidil),联苯芦诺(bifeprunox),卡马西平(carbamazepine),氯氮平,氯普吗嗪(chlorpromazine),二苯瓢蔓(debenzapine),双丙戊酸钠(divalproex),度洛西汀(duloxetine),左旋佐匹克隆(eszopiclone),氟哌啶醇(haloperidol),伊潘立酮(iloperidone),拉莫三嗪(lamotrigine),洛沙平(loxapine),美索达嗪(mesoridazine),奥氮平,帕潘立酮(paliperidone),哌拉平(perlapine),奋乃静(perphenazine),吩塞嗪(phenothiazine),苯基丁基哌啶(phenylbutylpiperidine),匹莫齐特(pimozide),丙氯拉嗪(prochlorperazine),利培酮(risperidone),舍吩啉(sertindole),舒必利(sulpiride),舒普罗酮(suproclone),舒立克隆(suriclone),硫利达嗪(thioridazine),三氟拉嗪(trifluoperazine),曲美托嗪(trimetozine),丙戊酸盐(valproate),丙戊酸(valproic acid),佐匹克隆(zopiclone),佐替平(zotepine),齐拉西酮(ziprasidone),及其等效物和药物活性异构体和/或代谢物;

[0249] (iv) 抗焦虑药,其包括例如,阿奈螺酮(alnespirone),阿扎哌隆(azapirone),苯二氮䓬类(benzodiazepines),巴比妥酸盐类(barbiturates),及其等效物和药物

活性异构体和 / 或代谢物。示例性抗焦虑药包括阿地唑仑 (adinazolam), 阿普唑仑 (alprazolam), 巴勒西洋 (balezepam), 苯他西洋 (bentazepam), 溴西洋 (bromazepam), 溴替唑仑 (brotizolam), 丁螺环酮 (buspirone), 氯硝西洋 (clonazepam), 氯拉萘酸 (clorazepate), 氯氮萘 (chlordiazepoxide), 环丙西洋 (cyprazepam), 地西洋 (diazepam), 苯海拉明 (diphenhydramine), 艾司唑仑 (estazolam), 非诺班 (fenobam), 氟硝西洋 (flunitrazepam), 氟西洋 (flurazepam), 麟西洋 (fosazepam), 劳拉西洋 (lorazepam), 氯甲西洋 (lormetazepam), 甲丙氨酯 (meprobamate), 咪达唑仑 (midazolam), 硝西洋 (nitrazepam), 奥沙西洋 (oxazepam), 普拉西洋 (prazepam), 夸西洋 (quazepam), 瑞氯西洋 (reclazepam), 曲卡唑酯 (tracazolate), 曲匹洋 (trepipam), 替马西洋 (temazepam), 三唑仑 (triazolam), 乌达西洋 (uldazepam), 和唑拉西洋 (zolazepam); 及其等效物和药物活性异构体和 / 或代谢物;

[0250] (v) 抗惊厥药, 其包括例如, 卡马西平 (carbamazepine), 丙戊酸盐 (valproate), 拉莫三嗪 (lamotrigine), 和加巴喷丁 (gabapentin), 及其等效物和药物活性异构体和 / 或代谢物;

[0251] (vi) 阿尔茨海默病疗法, 其包括例如, 多奈哌齐 (donepezil), 美金刚胺 (memantine), 他克林 (tacrine), 及其等效物和药物活性异构体和 / 或代谢物;

[0252] (vii) 帕金森病疗法, 其包括例如, 司来吉兰 (deprenyl), 左旋多巴 (L-dopa), 罗匹尼罗 (Requip), 普拉克索 (Mirapex), MAOB 抑制剂如司兰吉兰 (selegine) 和雷沙吉兰 (Rasagiline), comp 抑制剂如托卡朋 (Tasmar), A-2 抑制剂, 多巴胺重摄取抑制剂, NMDA 拮抗剂, 烟碱激动剂, 和多巴胺激动剂以及神经元氧化一氮合酶抑制剂, 及其等效物和药物活性异构体和 / 或代谢物;

[0253] (viii) 偏头痛疗法, 其包括例如, 阿莫曲普坦 (almotriptan), 金刚烷胺 (amantadine), 溴隐亭 (bromocriptine), 布他比妥 (butalbital), 卡麦角林 (cabergoline), 氯醛比林 (dichloralphenazone), 依来曲普坦 (eletriptan), 夫罗曲普坦 (frovatriptan), 利舒脲 (lisuride), 那拉曲坦 (naratriptan), 培高利特 (pergolide), 普拉克索 (pramipexole), 利扎曲普坦 (rizatriptan), 罗匹尼罗 (ropinirole), 舒马普坦 (sumatriptan), 佐米曲普坦 (zolmitriptan), 和佐米曲普坦 (zomitriptan), 及其等效物和药物活性异构体和 / 或代谢物;

[0254] (ix) 中风疗法, 其包括例如, 阿昔单抗 (abciximab), 激活酶 (activase), NXY-059, 胞磷胆碱 (citicoline), 克罗奈汀 (crobenetine), 去氨普酶 (desmoteplase), 瑞吡诺坦 (repinotan), 曲索罗地 (traxoprodil), 及其等效物和药物活性异构体和 / 或代谢物;

[0255] (x) 尿失禁疗法, 其包括例如, 达菲那新 (darafenacin), 黄酮哌酯 (falvoxate), 奥昔布宁 (oxybutynin), 丙哌维林 (propiverine), 罗巴佐坦 (robalzotan), 索利那辛 (solifenacin), 和托特罗定 (tolterodine), 及其等效物和药物活性异构体和 / 或代谢物;

[0256] (xi) 神经性疼痛疗法, 其包括例如, 加巴喷丁 (gabapentin), 利多卡因 (lidoderm), 和普瑞巴林 (pregablin), 及其等效物和药物活性异构体和 / 或代谢物;

[0257] (xii) 伤害性疼痛 (nociceptive pain) 疗法, 如例如, 塞来考昔 (celecoxib),

依托考昔 (etoricoxib), 鲁米考昔 (lumiracoxib), 罗非昔布 (rofecoxib), 伐地考昔 (valdecoxib), 双氯芬酸 (diclofenac), 洛索洛芬 (loxoprofen), 萘普生 (naproxen), 和扑热息痛 (paracetamol), 及其等效物和药物活性异构体和 / 或代谢物;

[0258] (xiii) 失眠疗法, 其包括例如, 阿洛巴比妥 (allobarbitol), 阿洛米酮 (alonimid), 异戊巴比妥 (amobarbital), 苯佐他明 (benzocetamine), 仲丁巴比妥 (butabarbitol), 卡普脉 (capuride), 氯醛 (chloral), 氯哌啶酮 (cloperidone), 氯乙双酯 (clorethate), 环庚吡奎醇 (dexclamol), 乙氯维诺 (ethchlorvynol), 依托咪酯 (etomidate), 格鲁米特 (glutethimide), 哈拉西洋 (halazepam), 羟嗪 (hydroxyzine), 甲氯喹酮 (mecloqualone), 褪黑激素 (melatonin), 甲苯比妥 (mephobarbital), 甲喹酮 (methaqualone), 咪达氟 (midafur), 尼索氨酯 (nisobamate), 戊巴比妥 (pentobarbital), 苯巴比妥 (phenobarbital), 二异丙酚 (propofol), 咯来米特 (roletamide), 三氯福司 (triclofos), 司可巴比妥 (secobarbital), 扎来普隆 (zaleplon), 和唑吡坦 (zolpidem), 及其等效物和药物活性异构体和 / 或代谢物;

[0259] (xiv) 心境稳定剂, 其包括例如, 卡马西平 (carbamazepine), 双丙戊酸钠 (divalproex), 加巴喷丁 (gabapentin), 拉莫三嗪 (lamotrigine), 锂, 奥氮平, 喹硫平 (quetiapine), 丙戊酸盐 (valproate), 丙戊酸 (valproic acid), 和维拉帕米 (verapamil), 及其等效物和药物活性异构体和 / 或代谢物;

[0260] (xv) 5HT_{1B} 配体, 如例如在 W099 / 05134 和 W002 / 08212 中公开的化合物;

[0261] (xvi) mGluR2 激动剂;

[0262] (xvii) α 7 烟碱激动剂, 如例如在 W096 / 006098, W097 / 030998, W099 / 003859, W000 / 042044, W001 / 029034, W001 / 60821, W001 / 36417, W002 / 096912, W003 / 087102, W003 / 087103, W003 / 087104, W02004 / 016617, W02004 / 016616, 和 W02004 / 019947 中公开的化合物;

[0263] (xviii) 趋化因子受体 CCR1 抑制剂; 和

[0264] (xix) δ 阿片样物质激动剂, 如例如在 W097 / 23466 和 W002 / 094794 中公开的化合物。

[0265] 这样的组合产品采用本文所述剂量范围内的本发明的化合物和在批准的剂量范围内和 / 或如公开文献中所述的剂量内的另一种药物活性剂。

[0266] 在另一方面, 本发明提供如上文所定义的式 (I) 的化合物或其药用盐和选自卡马西平 (carbamazepine), 奥氮平 (olanzapine), 喹硫平 (quetiapine), 维拉帕米 (verapamil), 拉莫三嗪 (lamotrigine), 奥卡西平 (oxcarbazepine), 利培酮 (risperidone), 阿立哌唑 (aripiprazole), 齐拉西酮 (ziprasidone) 和锂中的一种或多种试剂的组合 (例如用于治疗精神分裂症、认知障碍或疼痛)。

[0267] 本发明还提供一种药物产品, 其组合地包含用于同时、依次或单独用于治疗的作为第一活性成分的如上文所定义的式 (I) 化合物或其药用盐的制剂, 和作为第二活性成分的卡马西平 (carbamazepine), 奥氮平 (olanzapine), 喹硫平 (quetiapine), 维拉帕米 (verapamil), 拉莫三嗪 (lamotrigine), 奥卡西平 (oxcarbazepine), 利培酮 (risperidone), 阿立哌唑 (aripiprazole), 齐拉西酮 (ziprasidone) 或锂的制剂。

[0268] 在另一方面, 本发明提供一种试剂盒, 其包括作为第一活性成分的如上

文所定义的式 (I) 化合物或其药用盐的制剂, 和作为第二活性成分的卡马西平 (carbamazepine), 奥氮平 (olanzapine), 喹硫平 (quetiapine), 维拉帕米 (verapamil), 拉莫三嗪 (lamotrigine), 奥卡西平 (oxcarbazepine), 利培酮 (risperidone), 阿立哌唑 (aripiprazole), 齐拉西酮 (ziprasidone) 或锂的制剂, 以及用于向有需要的患者同时、依次或单独使用所述制剂的说明书。

[0269] 现在将参考以下举例说明性实施例来进一步解释本发明。

[0270] 用于合成本发明化合物的方法通过以下通用方案及之后的制备例来说明。用于制备这些化合物的起始物料和试剂可获得自商业供应商。这些通用方案仅是举例说明可以合成本发明的化合物的方法, 并且可以对这些方案进行多种改变, 并且将对参考本公开内容的本领域技术人员有启示。

[0271] 在 400MHz 记录核磁共振 (NMR) 谱; 化学位移 (δ) 以百万分率报告。使用配有 5mm BBFO 探针或 DUL 探针的 Bruker400 先进仪器来记录谱图。除非另外说明, 仪器控制是通过 Bruker TopSpin2.1 软件。

[0272] 使用带有 UV(光电二极管阵列) 检测的 UPLC 在宽的波长范围内 (一般 220-450nm), 使用配有 Acquity UPLC BEH 或 HSS C18 柱 (2.1mm 内径 x50mm 长) 且在 50 或 60°C 操作的 Waters Acquity UPLC 系统来评估纯度。流动相典型由与含有 0.05% 甲酸或 0.025% 氨的水混合的乙腈或甲醇组成。

[0273] 除非另外说明, 利用 Waters SQD 单级四极杆质谱仪、使用大气压电离, 来记录质谱。

[0274] 使用在氧化硅或氧化铝上的正相色谱, 或通过反相色谱方法, 使用 Biotage 或 Isolute KPNH Cartridge, SCX 筒 (cartridge) 和 SCX-2 固相萃取筒来纯化化合物。

[0275] 使用 Agilent Technologies1100 系列系统 (其典型地使用 Waters19mm 内径 x100mm 长 C18 柱如 XBridge 或 SunFire5 μ m 材料, 以 20mL / min) 来进行制备型高效液相色谱 (HPLC)。除非另外说明, 流动相通常由与含有 0.1% 甲酸或 0.1% 氨的水混合的乙腈或甲醇组成。

[0276] 在以下描述中, “室温” 是指 20°C 至 25°C 的温度。

[0277] 具体实施例中使用的缩写具有以下含义:

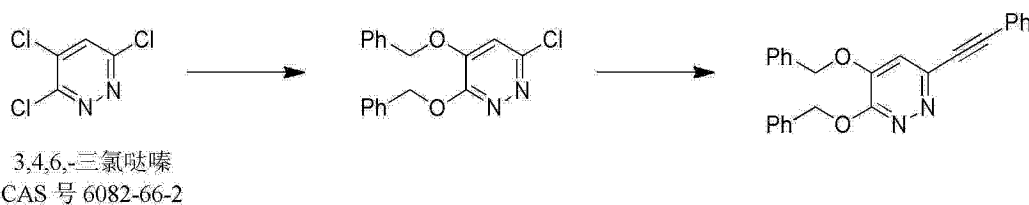
[0278]

DMSO	二甲亚砜
DMSO-d ₆	氘化二甲亚砜
MeOH-d	氘化甲醇
MeOH	甲醇
MS	质谱
NMR	核磁共振
Pd ₂ (DBA) ₃	三(二亚苺基丙酮)二钯(0)
MgSO ₄	硫酸镁
XANTPHOS	4,5-二(二苺基磷基)-9,9-二苺基咕吨
DBU	2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]氮杂草
CHCl ₃	三氯甲烷
CDCl ₃	氘化三氯甲烷
CD ₂ Cl ₂	氘化二氯甲烷
MTBE	苺基叔丁基醚
THF	四氢呋喃
CO ₂	二氧化碳

[0279] 1. 中间体

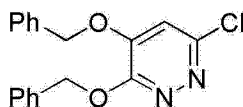
[0280] 方案 1:

[0281]



[0282] 中间体 1: 3,4-二(苺氧基)-6-氯吡嗪

[0283]

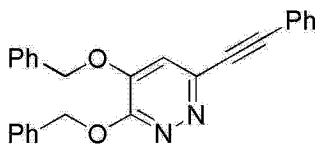


[0284] 在室温将苺基甲醇 (6.72g, 62.2mmol) 逐滴加入氢化钠 (在矿物油中的 60% 悬浮液; 2.486g, 62.2mmol) 在四氢呋喃中的悬浮液 (总体积: 100ml)。将所得的混合物搅拌 1 小时然后冷却至 0°C, 之后在 10 分钟内逐份加入 3,4,6-三氯吡嗪 (5.7g, 31.1mmol)。然后使反应温热至室温并搅拌 16 小时, 之后将其倒入水中并用乙酸乙酯萃取 (两次)。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (硫酸镁) 和蒸发。残余物通过二氧化硅色谱法 (用在含有 5% 四氢呋喃的汽油中的 5-20% 乙酸乙酯洗脱) 纯化, 从而得到作为主要产品的 3,4-二(苺氧基)-6-氯吡嗪 (4.0g, 12.24mmol, 39.4% 收率)。

[0285] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ ppm 7.31-7.52 (m, 11H) 5.51 (s, 2H) 和 5.31 (s, 2H)。

[0286] 中间体 2: 3, 4-二(苄氧基)-6-(苯基乙炔基)哒嗪

[0287]



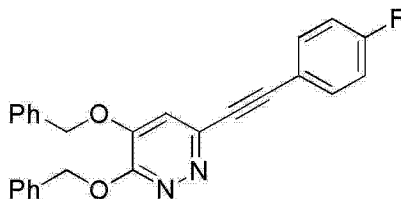
[0288] 将 20ml 微波小瓶用在四氢呋喃 (5ml) 中的 3, 4-二(苄氧基)-6-氯哒嗪 (中间体 1; 440mg, 1.35mmol), DBU (1230mg, 8.08mmol) 和乙炔基苯 (413mg, 4.04mmol) 装填以产生橙色溶液。将混合物用氮吹洗并加入二氯二(三苯基膦)钼 (II) (47.3mg, 0.067mmol) 和碘化铜 (I) (25.6mg, 0.135mmol), 之后该整体在 80°C 经历微波辐射达 1 小时。在冷却后, 所得的混合物用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤, 并且有机层通过二氧化硅色谱法纯化 (用 0-30% 乙酸乙酯-汽油洗脱), 从而得到 3, 4-二(苄氧基)-6-(苯基乙炔基)哒嗪 (320mg, 0.815mmol, 61% 收率)。

[0289] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 7.34-7.58 (m, 15H), 7.06 (s, 1H), 5.56 (s, 2H) 和 5.34 (s, 2H)。

[0290] MS ES^+ : 393.

[0291] 中间体 3: 3, 4-二(苄氧基)-6-[(4-氟苯基)乙炔基]哒嗪

[0292]



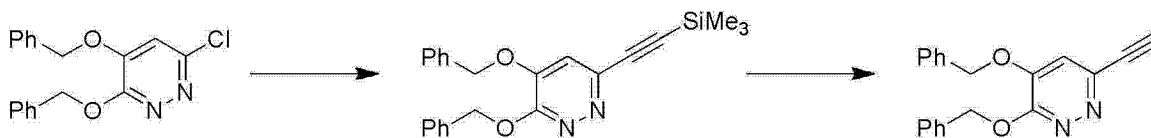
[0293] 如对于 3, 4-二(苄氧基)-6-(苯基乙炔基)哒嗪 (中间体 2) 所述的那样由 3, 4-二(苄氧基)-6-氯哒嗪 (中间体 1) 和 1-乙炔基-4-氟苯制备, 收率为 72%。

[0294] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 7.67-7.76 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.29-7.53 (m, 12H), 5.58 (s, 2H) 和 5.31 (s, 2H)。

[0295] MS ES^+ : 410.

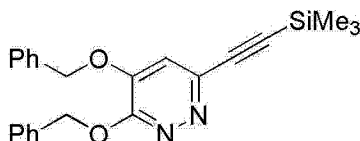
[0296] 方案 2:

[0297]



[0298] 中间体 4: 3, 4-二(苄氧基)-6-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]哒嗪

[0299]



[0300] 将 20ml 微波小瓶用在四氢呋喃 (5ml) 中的 3, 4-二(苄氧基)-6-氯哒嗪 (中间体 1, 3.06mmol) 和乙炔基三甲基硅烷 (902mg, 9.18mmol) 装填以获得橙色溶液。反应用氮

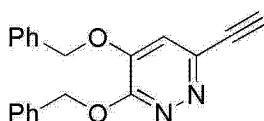
吹洗,之后加入 DBU(2.77ml, 18.36mmol),二氯二(三苯基膦)钯(II)(107mg, 0.153mmol)和碘化铜(I)(58.3mg, 0.306mmol),并且该整体在 80℃ 经历微波辐射达 1 小时。在冷却后,反应混合物用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤。有机层通过二氧化硅色谱法(用在汽油中的 0-30% 乙酸乙酯洗脱)纯化,从而得到 3,4-二(苄氧基)-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪(838mg, 2.16mmol, 70% 收率)

[0301] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.08-7.28(m, 11H), 5.32(s, 2H), 5.06(s, 2H) 和 0.08(s, 9H)

[0302] MS ES^+ :389.

[0303] 中间体 5:3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基吡嗪

[0304]



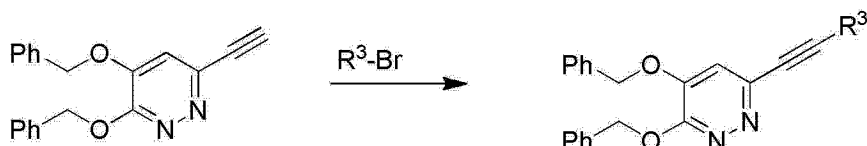
[0305] 将碳酸钾(295mg, 2.136mmol),3,4-二(苄氧基)-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪(中间体 4;830mg, 2.14mmol)和甲醇(10ml)加入四氢呋喃(5ml)从而得到橙色悬浮液。将混合物搅拌 1 小时然后在盐水和乙酸乙酯之间分配。将有机层用盐水洗涤并且蒸发,之后残余物通过二氧化硅色谱法(用在汽油中的 10-50% 乙酸乙酯洗脱)纯化,从而得到 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基吡嗪(530mg, 1.68mmol, 78% 收率)。

[0306] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.31-7.53(m, 11H), 5.59(s, 2H), 5.30(s, 2H) 和 4.53(s, 1H).

[0307] MS ES^+ :317.

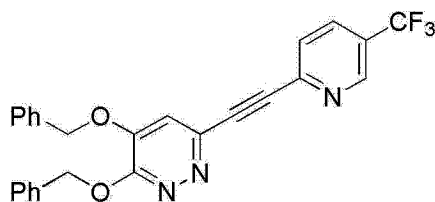
[0308] 方案 3:

[0309]



[0310] 中间体 6:3,4-二(苄氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]吡嗪

[0311]



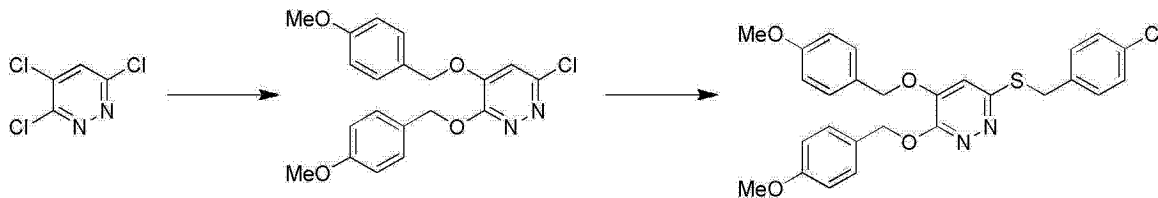
[0312] 将 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基吡嗪(中间体 5;530mg, 1.68mmol)和 2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(379mg, 1.68mmol)溶解在四氢呋喃(5ml)中而产生橙色溶液。将反应混合物用氮吹洗,然后加入三乙胺(1.40ml, 10.05mmol),二氯二(三苯基膦)钯(II)(58.8mg, 0.08mmol)和碘化铜(I)(31.9mg, 0.17mmol),之后在 80℃ 对其进行微波照射达 1 小时。在冷却后,混合物用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤。将有机层在真空中浓缩,然后粗残余物通过二氧化硅色谱法(用在汽油中的 0-50% 乙酸乙酯洗脱)纯化,从而得到 3,4-二(苄氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]吡嗪(460mg, 0.10mmol, 60% 收率)。

[0313] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 9.08 (s, 1H), 8.34-8.38 (m, 1H), 7.96-8.01 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.33-7.53 (m, 10H), 5.61 (s, 2H) 和 5.33 (s, 2H).

[0314] MS ES^+ :462.

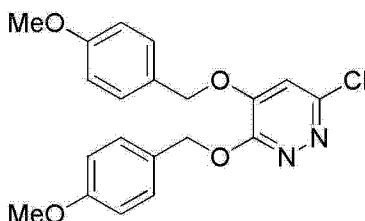
[0315] 方案 4 :

[0316]



[0317] 中间体 7 :6-氯-3,4-二[(4-甲氧基苄基)氧基]哒嗪

[0318]

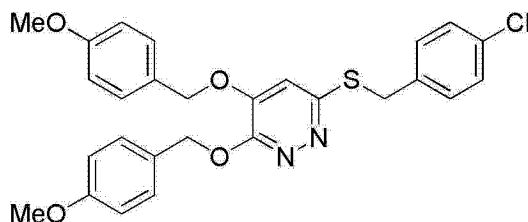


[0319] 向 (4-甲氧基苄基) 甲醇 (1.88g, 13.63mmol) 在四氢呋喃 (7.89ml) 中的溶液中加入叔丁醇钾在四氢呋喃 (13.63ml, 13.63mmol) 中的溶液。在室温搅拌 1.5 小时后, 将混合物冷却至 0°C 并且在约 5-10 分钟的时间内逐份加入三氯哒嗪 (1.0g, 5.45mmol)。对所得的混合物留置搅拌并温热至室温达 16 小时, 然后倒入水中, 萃取到乙酸乙酯中, 并且将合并的有机物干燥 (硫酸镁)。然后将溶液在真空蒸发并且通过二氧化硅色谱法 (用在汽油中的 0-40% 乙酸乙酯洗脱) 纯化, 从而得到 6-氯-3,4-二[(4-甲氧基苄基)氧基]哒嗪 (550mg, 1.420mmol, 26% 收率)。

[0320] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH-d) : δ 7.51 (s, 1H), 7.38-7.45 (m, 4H), 6.91-6.99 (m, 4H), 5.39 (s, 2H), 5.19 (s, 2H) 和 3.76 (s, 6H)。

[0321] 中间体 8 :6-[(4-氯苄基)硫烷基]-3,4-二[(4-甲氧基苄基)氧基]哒嗪

[0322]



[0323] 在 120°C 对 6-氯-3,4-二[(4-甲氧基苄基)氧基]哒嗪 (中间体 7 ;550mg, 1.42mmol), (4-氯苄基) 甲硫醇 (248mg, 1.56mmol), $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$ (52.1mg, 0.057mmol), XANTPHOS (65.8mg, 0.114mmol) 和 Hunig 碱 (Hunig's base) (乙基二异丙基胺 ;404mg, 3.13mmol) 的混合物进行微波照射达 1 小时。将所得的混合物倒入水中并且萃取到乙酸乙酯中, 之后将合并的有机物用盐水洗涤, 然后干燥 (硫酸镁)。将所得的溶液在真空蒸发并且通过二氧化硅色谱法 (用在汽油中的 0-40% 二氯甲烷洗脱) 纯化, 从而得到 6-[(4-氯苄基)硫烷基]-3,4-二[(4-甲氧基苄基)氧基]哒嗪 (201mg, 1.42mmol, 28% 收率)。

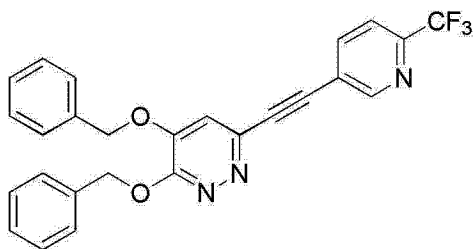
[0324] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH-d) : δ 7.25-7.48 (m, 8H), 6.88-6.95 (m, 4H), 5.42 (s, 2H), 5.0

8 (s, 2H), 4.41 (s, 2H) 和 3.83 (s, 6H).

[0325] MS ES⁺:509.

[0326] 中间体 9:3,4-二(苄氧基)-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙炔基]哒嗪

[0327]

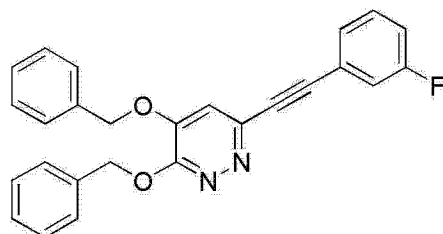


[0328] 将微波小瓶用 5-碘-2-(三氟甲基)吡啶 (617mg, 2.260mmol), 碘化铜 (I) (39.1mg, 0.205mmol), 二(三苯基膦)氯化钯 (II) (72.1mg, 0.103mmol), 1,8-二氮杂二环十一-7-烯 (DBU; 1858 μ l, 12.33mmol) 和四氢呋喃 (6849 μ l) 装填。然后将反应混合物用氮吹洗和抽空, 然后向其中加入 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基哒嗪 (中间体 5: 650mg, 2.1mmol)。将反应加热至 80°C 同时进行微波辐射达 1 小时。在冷却后, 将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 此时形成固体, 将该固体过滤并丢弃。然后将有机物用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩而得到褐色油状物。将其通过二氧化硅色谱法 (用在汽油中的 0-100% 乙酸乙酯洗脱) 纯化, 从而得到 3,4-二(苄氧基)-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙炔基]哒嗪, 其为黄色无定形固体 (收率 =10%)

[0329] MS ES⁺:462.

[0330] 中间体 10:3,4-二(苄氧基)-6-[(3-氟苯基)乙炔基]哒嗪

[0331]



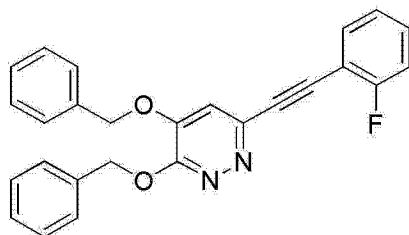
[0332] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-(苯基乙炔基)哒嗪 (中间体 2) 所述的那样, 由 3,4-二(苄氧基)-6-氯哒嗪 (中间体 1) 和 1-乙炔基-3-氟苯制备。

[0333] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.32-7.64 (m, 15H), 5.56 (s, 2H) 和 5.30 (s, 2H).

[0334] MS ES⁺:411.

[0335] 中间体 11:3,4-二(苄氧基)-6-[(2-氟苯基)乙炔基]哒嗪

[0336]



[0337] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-(苯基乙炔基)哒嗪 (中间体 2) 所述的那样, 由

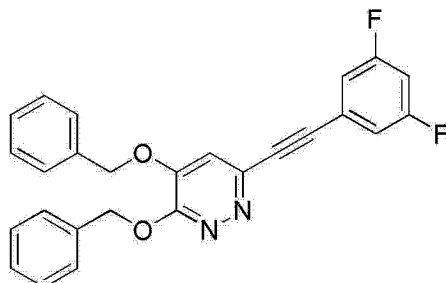
3,4-二(苄氧基)-6-氯吡嗪(中间体1)和1-乙炔基-2-氟苯制备。

[0338] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 7.63-7.76(m, 1H), 7.58(s, 2H), 7.30-7.50(m, 12H), 5.59(s, 2H) 和 5.32(s, 2H).

[0339] MS ES^+ :411.

[0340] 中间体 12 :3,4-二(苄氧基)-6-[(3,5-二氟苯基)乙炔基]吡嗪

[0341]



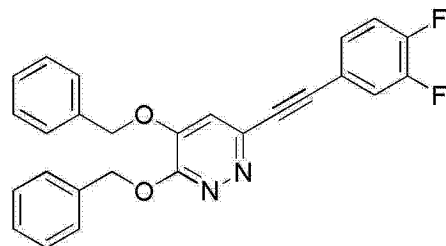
[0342] 如对于3,4-二(苄氧基)-6-(苯基乙炔基)吡嗪(中间体2)所述的那样,由3,4-二(苄氧基)-6-氯吡嗪(中间体1)和1-乙炔基-3,5-二氟苯制备。

[0343] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 7.63(s, 1H), 7.32-7.52(s, 13H), 5.59(s, 2H) 和 5.30(s, 2H).

[0344] MS ES^+ :429.

[0345] 中间体 13 :3,4-二(苄氧基)-6-[2-(3,4-二氟苯基)乙炔基]吡嗪

[0346]



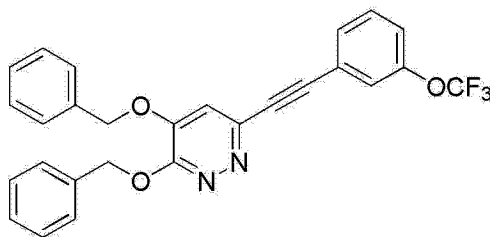
[0347] 如对于3,4-二(苄氧基)-6-(苯基乙炔基)吡嗪(中间体2)所述的那样,由3,4-二(苄氧基)-6-氯吡嗪(中间体1)和1-乙炔基-3,4-二氟苯制备。

[0348] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 7.52-7.67(s, 1H), 7.36-7.59(s, 13H), 5.58(s, 2H) 和 5.31(s, 2H).

[0349] MS ES^+ :429.

[0350] 中间体 14 :3,4-二(苄氧基)-6-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙炔基}吡嗪

[0351]



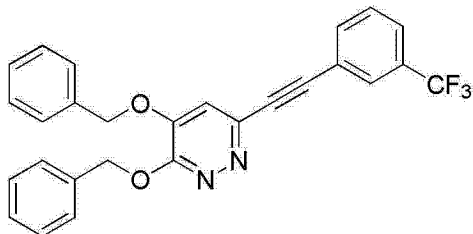
[0352] 如对于3,4-二(苄氧基)-6-(苯基乙炔基)吡嗪(中间体2)所述的那样,由3,4-二(苄氧基)-6-氯吡嗪(中间体1)和1-乙炔基-3-三氟甲氧基苯制备(如在公开的国际专利申请号 W02005 / 94822 中所述的那样制备,参见制剂 28)。

[0353] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 7.60-7.75 (m, 3H), 7.31-7.57 (s, 12H), 5.58 (s, 2H) 和 5.28 (s, 2H).

[0354] MS ES^+ :477.

[0355] 中间体 15 :3,4-二(苄氧基)-6-{2-[3-(三氟甲基)苯基]乙炔基}哒嗪

[0356]



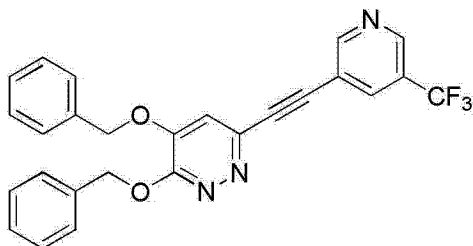
[0357] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙炔基]哒嗪(中间体 9) 所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基哒嗪(中间体 5) 和 1-碘-3-(三氟甲基)苯制备。

[0358] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 8.01 (s, br, 1H), 7.96 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.77 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.29-7.52 (m, 10H), 5.59 (s, 2H), 5.31 (s, 2H).

[0359] MS ES^+ :461.

[0360] 中间体 16 :3,4-二(苄氧基)-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙炔基}哒嗪

[0361]

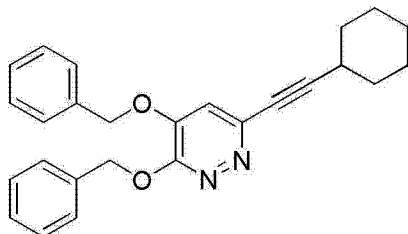


[0362] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙炔基]哒嗪(中间体 9) 所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基哒嗪(中间体 5) 和 3-溴-5-三氟甲基吡啶制备。

[0363] MS ES^+ :462.

[0364] 中间体 17 :3,4-二(苄氧基)-6-(环己基乙炔基)哒嗪

[0365]



[0366] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-(苯基乙炔基)哒嗪(中间体 2) 所述的那样由 3,4-二(苄氧基)-6-氯哒嗪(中间体 1) 和乙炔基环己烷制备。

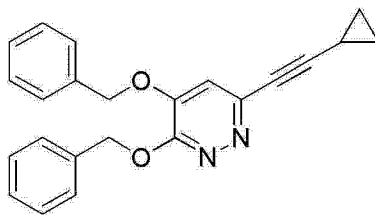
[0367] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2) δ 7.54-7.56 (m, 2H), 7.33-7.48 (m, 8H), 6.92 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 2.61-2.73 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 2H), 1.52-1.67 (m,

4H), 1.35-1.46 (m, 2H).

[0368] MS ES⁺:399.

[0369] 中间体 18:3,4-二(苄氧基)-6-(环丙基乙炔基)哒嗪

[0370]



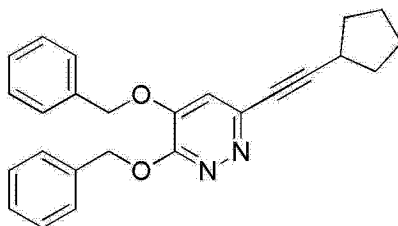
[0371] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-(苯基乙炔基)哒嗪(中间体 2)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-氯哒嗪(中间体 1)和乙炔基环丙烷制备。

[0372] ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.14-7.55(m, 11H), 5.53(s, 2H), 5.25(s, 2H), 1.57-1.67(m, 1H), 0.92-0.99(m, 2H), 0.77-0.84(m, 2H).

[0373] MS ES⁺:357.

[0374] 中间体 19:3,4-二(苄氧基)-6-(环戊基乙炔基)哒嗪

[0375]



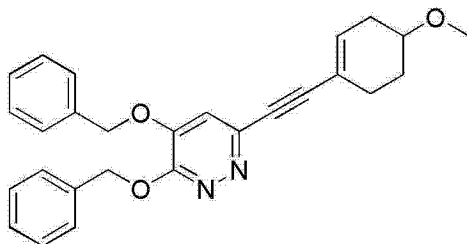
[0376] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-(苯基乙炔基)哒嗪(中间体 2)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-氯哒嗪(中间体 1)和乙炔基环戊烷制备。

[0377] ¹HNMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 7.28-7.55(m, 10H), 6.82-6.90(m, 1H), 5.57(s, 2H), 5.14(s, 2H), 2.79-2.94(m, 1H), 1.97-2.13(m, 2H), 1.49-1.86(m, 6H)

[0378] MS ES⁺:385.

[0379] 中间体 20:3,4-二(苄氧基)-6-[(4-甲氧基环己-1-烯-1-基)乙炔基]哒嗪

[0380]



[0381] 将微波反应小瓶用 4-甲氧基环己-1-烯基三氟甲磺酸酯(1069mg, 4.11mmol), 碘化铜(I)(16.83mg, 0.09mmol), 四(三苯基膦)钯(0)(54.6mg, 0.05mmol), 三乙胺(1432 μl, 10.27mmol)和无水 N,N-二甲基甲酰胺(6849 μl)装填。将反应抽真空并用氮吹洗,并且加入 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基哒嗪(中间体 5;650mg, 2.06mmol)在无水的四氢呋喃(3ml)中的溶液,之后该整体在 70°C 在微波中搅动达 1 小时。在冷却后,将所得的混合物在乙酸乙酯和水之间分配并且将有机提取物用水和盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并

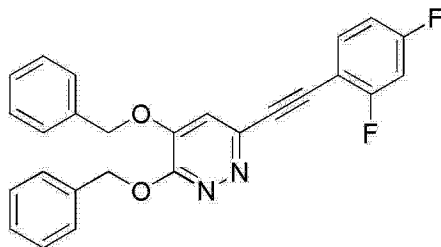
浓缩而得到褐色油状物。将其通过在二氧化硅上的色谱法纯化,用在汽油中的 0-75% 乙酸乙酯洗脱,从而得到 3,4-二(苄氧基)-6-[(4-甲氧基环己-1-烯-1-基)乙炔基]吡嗪(中间体 20),其为褐色油状物(860mg,85%)。

[0382] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2) δ 7.28-7.57(m, 10H), 6.90(s, 1H), 6.22(br s, 1H), 5.60(s, 2H), 5.14(s, 2H), 3.45-3.55(m, 1H), 3.31-3.38(m, 3H), 2.10-2.56(m, 4H), 1.88-1.97(m, 1H), 1.64-1.78(m, 1H)

[0383] MS ES^+ :427.

[0384] 中间体 21:3,4-二(苄氧基)-6-[(2,4-二氟苯基)乙炔基]吡嗪

[0385]



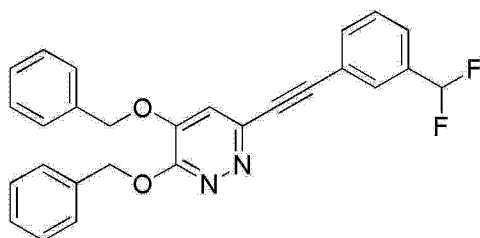
[0386] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-(苯基乙炔基)吡嗪(中间体 2)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-氯吡嗪(中间体 1)和 1-乙炔基-2,4-二氟苯制备。

[0387] $^1\text{HNMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2) δ 7.49-7.67(m, 3H), 7.31-7.51(m, 8H), 6.85-7.07(m, 3H), 5.70(s, 2H), 5.23(s, 2H).

[0388] MS ES^+ :429.

[0389] 中间体 22:3,4-二(苄氧基)-6-[[3-(二氟甲基)苯基]乙炔基]吡嗪

[0390]



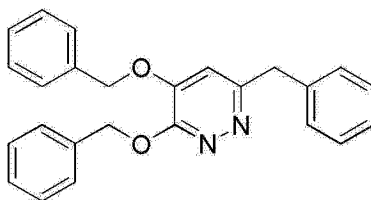
[0391] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙炔基]吡嗪(中间体 9)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基吡嗪(中间体 5)和 3-溴-5-二氟甲基吡啶制备。

[0392] $^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.85(m, 2H), 7.21-7.65(m, 12H), 6.99(s, 1H), 6.40-6.90(m, 1H, CHF_2), 5.70(s, 2H), 5.24(s, 2H).

[0393] MS ES^+ :443.

[0394] 中间体 23:6-苄基-3,4-二(苄氧基)吡嗪

[0395]



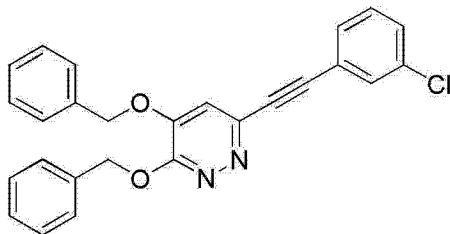
[0396] 向 3,4-二(苄氧基)-6-氯哒嗪(中间体 1 :0.22g,0.67mmol) 在四氢呋喃(6ml) 和水(0.6ml) 中的溶液中加入碳酸铯(0.66g,2.01mmol) 和 [1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钡(II)(0.049g,0.067mmol)。然后将反应用氮吹洗数次并抽空,之后加入 9-苄基-9-硼杂二环[3.3.1]壬烷(9-BBN;4.02ml,2.01mmol)。然后将反应容器密封并加热至 60℃达 1 小时。在冷却后,所得的混合物用乙酸乙酯稀释并用水和饱和盐水的 1:1 混合物洗涤 5 次。将有机物部分干燥(MgSO₄),过滤并浓缩得到橙色油状物。该粗油状物通过二氧化硅色谱法(用在汽油中的 0-80%乙酸乙酯洗脱)纯化,从而得到 6-苄基-3,4-二(苄氧基)哒嗪,为无色油状物(收率=64%)。

[0397] ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.56(d, J=7.33Hz, 2H), 7.12-7.48(m, 13H), 6.55(s, 1H), 5.64(s, 2H), 5.08(s, 2H), 4.17(s, 2H)。

[0398] MS ES⁺:383.

[0399] 中间体 24:3,4-二(苄氧基)-6-((3-氯苯基)乙炔基)哒嗪

[0400]



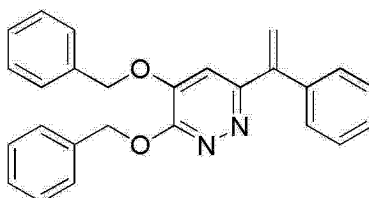
[0401] 向 1-氯-3-碘苯(0.862g,3.62mmol) 在无水四氢呋喃(11ml) 中的溶液中加入碘化铜(I)(0.063g,0.33mmol), 二(三苯基膦)氯化钡(II)(0.115g,0.16mmol) 和 1,8-二氮杂二环十一-7-烯和(DBU;2.97ml,19.72mmol)。然后将反应用氮吹洗数次并抽空,之后加入 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基哒嗪(中间体 5;1.04g,3.29mmol)。将反应容器密封并加热至 80℃达 1 小时。在冷却后,将所得的混合物在乙酸乙酯和水之间分配。合并的有机部分用水(x2) 和盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩得到褐色油状物。该粗油状物通过二氧化硅色谱法(用在汽油中的 0-20%乙酸乙酯洗脱)纯化,从而得到 3,4-二(苄氧基)-6-((3-氯苯基)乙炔基)哒嗪,为黄色固体(收率=30%)。

[0402] ¹HNMR(400MHz, °C DC1₃) δ 7.21-7.65(m, 14H), 6.97(s, 1H), 5.70(s, 2H), 5.23(s, 2H)。

[0403] MS ES⁺:427 / 429.

[0404] 中间体 25:3,4-二(苄氧基)-6-(1-苯基乙烯基)哒嗪

[0405]



[0406] 对 3,4-二(苄氧基)-6-氯哒嗪(中间体 1 :3g,9.18mmol), 二噁烷(32.1ml) 和水(9.64ml) 的混合物进行脱气,并且向其加入一(二(二-叔丁基(4-(二甲基氨基)苯基)膦基)二氯化钡(IV))(0.195g,0.275mmol), 碳酸铯(10.14g,31.1mmol) 和 4,4,5,5-四甲基-2-(1-苯基乙烯基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(3g,13.04mmol)。将混合物加热至 80℃达

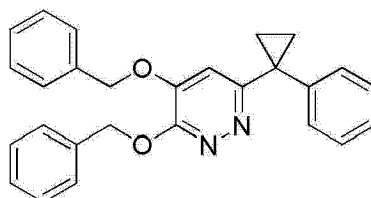
6 小时并且在冷却后在二氯甲烷和水之间分配。将有机部分干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩从而得到橙色油状物。粗油状物通过二氧化硅色谱法纯化, 其中用在汽油中的 0-60% 乙酸乙酯洗脱, 从而得到 3, 4-二(苄氧基)-6-(1-苯基乙烯基)吡嗪, 为褐色油状物 (收率=91%)。

[0407] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ 7.54-7.66 (m, 2H), 7.24-7.44 (m, 13H), 6.72 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.11 (s, 2H).

[0408] MS ES^+ : 395.

[0409] 中间体 26: 3, 4-二(苄氧基)-6-(1-苯基环丙基)吡嗪

[0410]



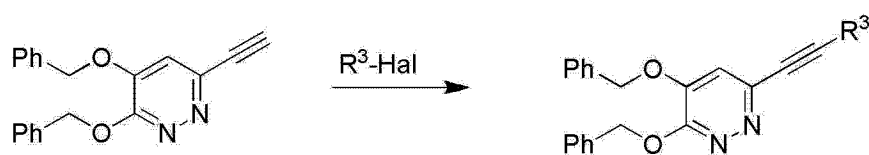
[0411] 在 20 分钟内分 4 份向在氮气下搅拌的氢化钠 (0.487g, 12.17mmol, 60%, 在矿物油状物中) 在 DMSO (33.8ml) 中的悬浮液中加入三甲基碘化亚砷 (2.68g, 12.17mmol)。在 90 分钟内经由滴液漏斗加入 3, 4-二(苄氧基)-6-(1-苯基乙烯基)吡嗪 (中间体 25; 3.2g, 8.11mmol) 在四氢呋喃 (50.7ml) 中的溶液, 之后将反应在室温搅拌 18 小时。将所得的混合物浓缩, 倒入冰水中, 并用乙酸乙酯萃取 (x3)。将有机物部分进行干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩得到褐色油状物。该粗油状物通过二氧化硅色谱法 (用在汽油中的 0-50% 乙酸乙酯洗脱) 纯化, 从而得到 3, 4-二(苄氧基)-6-(1-苯基环丙基)吡嗪, 为黄色油状物 (收率=23%)。

[0412] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ 7.47-7.63 (m, 2H), 7.22-7.46 (m, 11H), 7.10-7.25 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 1.71-1.85 (m, 2H), 1.25-1.38 (m, 2H).

[0413] MS ES^+ : 409.

[0414] 方案 5a:

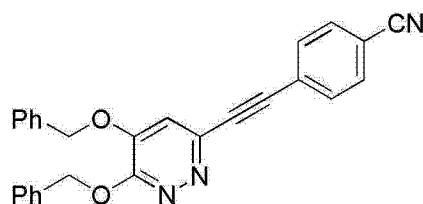
[0415]



'Hal'表示卤素

[0416] 中间体 27: 4-{2-[5,6-二(苄氧基)吡嗪-3-基]乙炔基}苄腈

[0417]



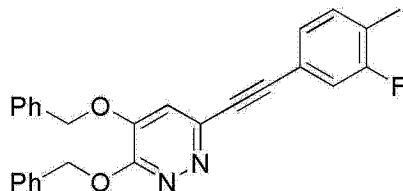
[0418] 如对于 3, 4-二(苄氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]吡嗪 (中间体 6) 所述的那样, 由 3, 4-二(苄氧基)-6-乙炔基吡嗪 (中间体 5) 和 4-碘苄腈制备, 收率为 73%。

[0419] ^1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2) δ 7.67-7.81(m, 4H), 7.32-7.65(m, 10H), 7.08(s, 1H), 5.68(s, 2H) 和 5.23(s, 2H)。

[0420] MS ES^+ :418.

[0421] 中间体 28:3,4-二(苄氧基)-6-[2-(3-氟-4-甲基苯基)乙炔基]哒嗪

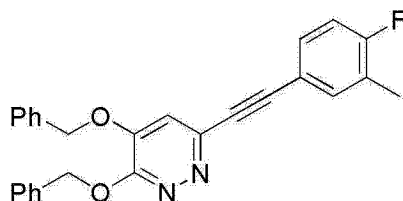
[0422]



[0423] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]哒嗪(中间体 6) 所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基哒嗪(中间体 5) 和 2-氟-4-碘-1-甲基苯制备,67%收率。

[0424] 中间体 29:3,4-二(苄氧基)-6-[2-(4-氟-3-甲基苯基)乙炔基]哒嗪

[0425]



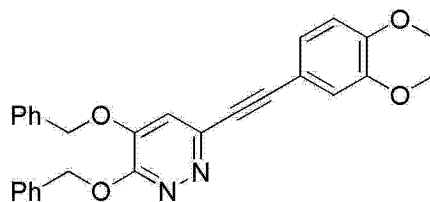
[0426] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]哒嗪(中间体 6) 所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基哒嗪(中间体 5) 和 1-氟-4-碘-2-甲基苯制备,67%收率。

[0427] ^1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2) δ 7.29-7.58(m, 12H), 6.99-7.08(m, 2H), 5.62(s, 2H), 5.17(s, 2H) 和 2.29(s, 3H)。

[0428] MS ES^+ :425.

[0429] 中间体 30:3,4-二(苄氧基)-6-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙炔基]哒嗪

[0430]



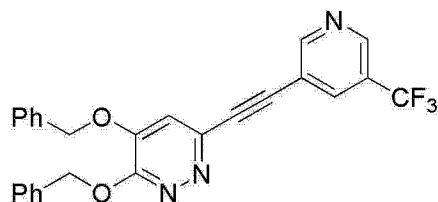
[0431] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]哒嗪(中间体 6) 所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基哒嗪(中间体 5) 和 4-碘-1,2-二甲氧基苯制备,收率为 17%。

[0432] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.61(m, 2H), 7.33-7.47(m, 8H), 7.18-7.26(m, 1H), 7.09-7.15(m, 1H), 6.97(s, 1H), 6.87(m, 1H), 5.69(s, 2H), 5.22(s, 2H) 和 3.89-3.96(m, 6H)。

[0433] MS ES^+ :453.

[0434] 中间体 31:3,4-二(苄氧基)-6-[2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙炔基]哒嗪

[0435]

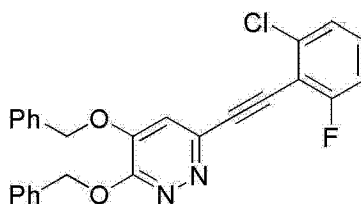


[0436] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]咪唑(中间体 6) 所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基咪唑(中间体 5) 和 3-溴-5-(三氟甲基)吡啶制备,收率为 31%。

[0437] MS ES⁺:462.

[0438] 中间体 32:3,4-二(苄氧基)-6-[2-(2-氯-6-氟苯基)乙炔基]咪唑

[0439]

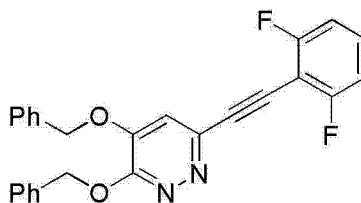


[0440] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]咪唑(中间体 6) 所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基咪唑(中间体 5) 和 1-氯-3-氟-2-碘苯制备。

[0441] MS ES⁺:445.

[0442] 中间体 33:3,4-二(苄氧基)-6-[2-(2,6-二氟苯基)乙炔基]咪唑

[0443]

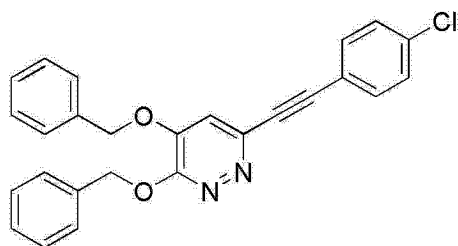


[0444] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]咪唑(中间体 6) 所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基咪唑(中间体 5) 和 2-溴-1,3-二氟苯制备。

[0445] MS ES⁺:429.

[0446] 中间体 34:3,4-二(苄氧基)-6-[2-(4-氯苯基)乙炔基]咪唑

[0447]



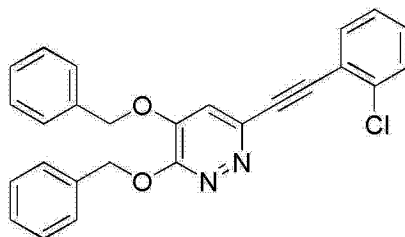
[0448] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]咪唑(中间体 6) 所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基咪唑(中间体 5) 和 1-氯-4-碘苯制备,收率为 70%。

[0449] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.22-7.75 (m, 15H), 5.45-5.68 (m, 2H) 和 5.30 (s, 2H).

[0450] MS ES⁺:427.

[0451] 中间体 35:3,4-二(苄氧基)-6-[2-(2-氯苯基)乙炔基]吡嗪

[0452]



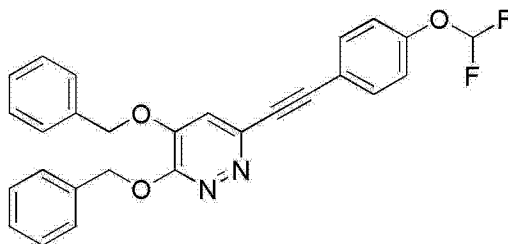
[0453] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]吡嗪(中间体 6) 所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基吡嗪(中间体 5) 和 1-氯-2-碘苯制备,收率为 59%。

[0454] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.72-7.81 (m, 1H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.29-7.58 (m, 13H), 5.58 (s, 2H) 和 5.32 (s, 2H).

[0455] MS ES⁺:427 和 429.

[0456] 中间体 36:3,4-二(苄氧基)-6-{2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}吡嗪

[0457]



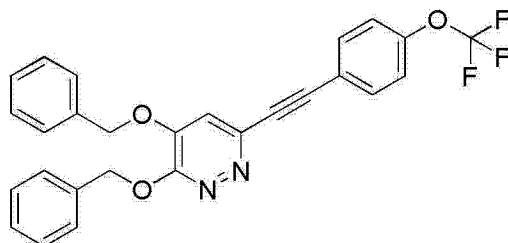
[0458] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]吡嗪(中间体 6) 所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基吡嗪(中间体 5) 和 1-(二氟甲氧基)-4-碘苯制备,收率为 58%。

[0459] ^1H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 7.60-7.69 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.32-7.48 (m, 8H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.39-6.81 (m, 1H), 5.63 (s, 2H) 和 5.14-5.22 (m, 2H).

[0460] MS ES⁺:459.

[0461] 中间体 37:3,4-二(苄氧基)-6-{2-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙炔基}吡嗪

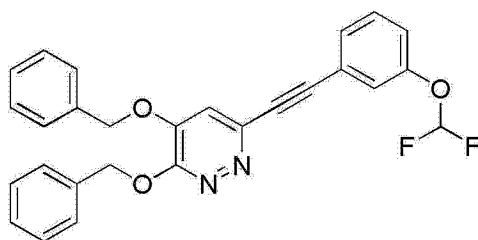
[0462]



[0463] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]吡嗪(中间体 6) 所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基吡嗪(中间体 5) 和 1-碘-4-(三氟甲氧基)苯制备。

[0464] MS ES⁺:477.

[0465] 中间体 38: 3,4-二(苄氧基)-6-{2-[3-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}哒嗪
 [0466]



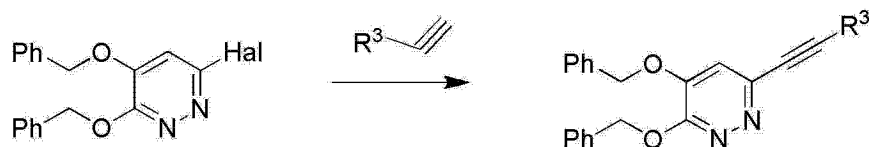
[0467] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]哒嗪(中间体 6)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基哒嗪(中间体 5)和 1-(二氟甲氧基)-3-碘苯制备,收率为 87%。

[0468] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2) δ 7.29-7.56(m, 13H), 7.14-7.23(m, 1H), 6.39-6.79(m, 1H), 5.63(s, 2H) 和 5.19(s, 2H).

[0469] MS ES^+ : 459.

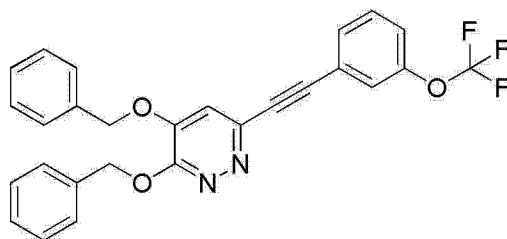
[0470] 方案 5b:

[0471]



'Hal'表示卤素

[0472] 中间体 39: 3,4-二(苄氧基)-6-{2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基}哒嗪
 [0473]

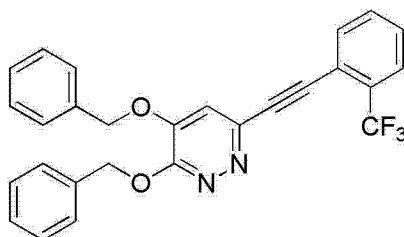


[0474] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-(苯基乙炔基)哒嗪(中间体 2)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-氯哒嗪(中间体 1)和 1-乙炔基-3-(三氟甲氧基)苯制备,收率为 37%。

[0475] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.25-7.79(m, 15H), 5.59(s, 2H) 和 5.25-5.34(m, 2H).

[0476] MS ES^+ : 477.

[0477] 中间体 40: 3,4-二(苄氧基)-6-{2-[2-(三氟甲基)苯基]乙炔基}哒嗪
 [0478]



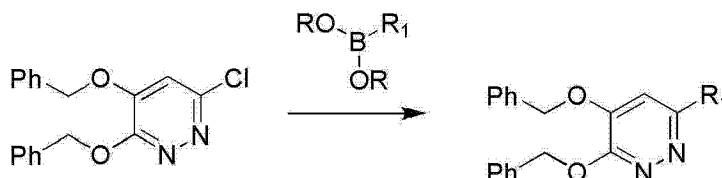
[0479] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-(苯基乙炔基)哒嗪(中间体 2) 所述的那样,以定量的收率由 3,4-二(苄氧基)-6-氯哒嗪(中间体 1) 和 1-乙炔基-2-(三氟甲基)苯制备。

[0480] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.86-7.94 (m, 2H), 7.76-7.83 (m, 1H), 7.67-7.74 (m, 1H), 7.28-7.54 (m, 11H), 5.59 (s, 2H) 和 5.30-5.37 (m, 2H).

[0481] MS ES^+ : 461.

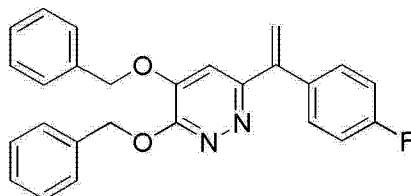
[0482] 方案 6:

[0483]



[0484] 中间体 41: 3,4-二(苄氧基)-6-[1-(4-氟苯基)乙烯基]哒嗪

[0485]



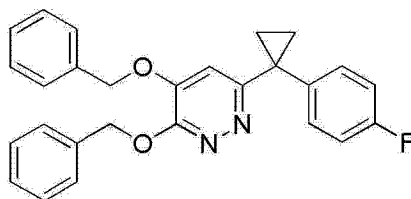
[0486] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-(1-苯基乙烯基)哒嗪(中间体 25) 所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-氯哒嗪(中间体 1) 和 2-(1-(4-氟苯基)乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备,收率为 92%。

[0487] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2) δ 7.54-7.64 (m, 2H), 7.18-7.46 (m, 10H), 6.94-7.07 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.59 (s, 1H) 和 5.14 (s, 2H)

[0488] MS ES^+ : 413.

[0489] 中间体 42: 3,4-二(苄氧基)-6-[1-(4-氟苯基)环丙基]哒嗪

[0490]



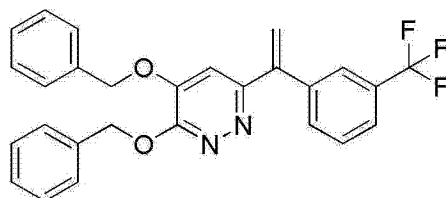
[0491] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-(1-苯基环丙基)哒嗪(中间体 26) 所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-(1-苯基乙烯基)哒嗪(中间体 41) 制备,收率为 16%。

[0492] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.60 (m, 2H), 7.14-7.45 (m, 10H), 6.95-7.07 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 1.73-1.82 (m, 2H) 和 1.22-1.34 (m, 2H).

[0493] MS ES^+ : 427.

[0494] 中间体 43: 3,4-二(苄氧基)-6-[1-[3-(三氟甲基)苯基]乙烯基]哒嗪

[0495]



[0496] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-(1-苯基乙烯基)咪唑(中间体 25)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-氯咪唑(中间体 1)和 4,4,5,5-四甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯基)乙烯基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备,收率为 45%。

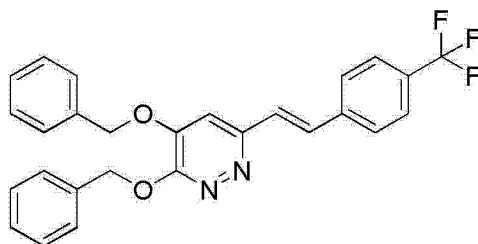
[0497] MS ES⁺:463.

[0498] 4,4,5,5-四甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯基)乙烯基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备如下:

[0499] 烧瓶中装填(1,3-二(2,6-二异丙基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑-2-基)氯化铜(II)(0.675g,1.38mmol),叔丁醇钠(0.133g,1.38mmol)和 THF(100ml)并且在氮气下搅拌 10 分钟。向所述溶液中加入双(频哪醇)二硼酸酯(bis(pinacolato)diborane)(7.72g,30.4mmol),并且将混合物在室温搅拌 30 分钟。将混合物冷却至 -78℃ 并且经由注射器加入 1-乙炔基-3-(三氟甲基)苯(4.7g,27.6mmol)在 THF(20ml)和 MeOH(1.23ml,30.4mmol)中的溶液。然后将烧瓶在 -40℃(乙腈/CO₂浴)搅拌过夜。反应在上午处于室温。将反应冷却至 -78℃ 然后通过二氧化硅和硅藻土(以商标“Celite”销售)的垫过滤而得到褐色溶液,将该溶液浓缩,并且将残余物通过二氧化硅色谱法纯化,其中用 0-5% Et₂O / 汽油洗脱,从而得到 4,4,5,5-四甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯基)乙烯基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.15g,26%)。

[0500] ¹H NMR(400MHz, 氯 form-d) δ 7.74(s, 1H), 7.63-7.70(m, 1H), 7.48-7.53(m, 1H), 7.40-7.47(m, 1H), 6.09-6.20(m, 2H), 1.34(s, 12H)

[0501] 中间体 44: 3,4-二(苄氧基)-6-[(E)-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙烯基]咪唑
[0502]



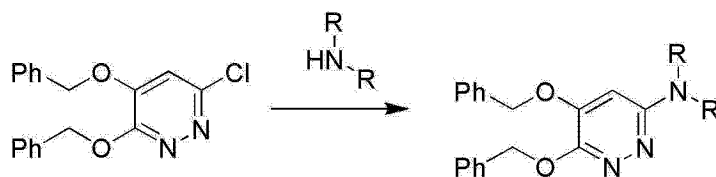
[0503] 将微波小瓶用 3,4-二(苄氧基)-6-氯咪唑(中间体 1)(5g,15.30mmol), (E)-4-(三氟甲基)苯乙烯基硼酸(4.96g,22.95mmol), 碳酸钾(7.40g,53.6mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.530g,0.459mmol)装填。将反应抽空并用氮气吹洗,之后加入二噁烷(3.40ml),并且将该整体在真空下加热。然后加入水(1.7ml),并且将反应混合物在 120℃ 在微波照射下加热 1 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用水洗涤,然后用盐水洗涤,并且将合并的有机物干燥(MgSO₄)并在真空浓缩,从而得到所需的化合物,为橙色固体(5.6g,79%)。

[0504] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.85-7.94(m, 2H), 7.65-7.82(m, 4H), 7.28-7.55(m, 11H), 5.57(s, 2H) 和 5.33(s, 2H).

[0505] MS ES⁺:463.

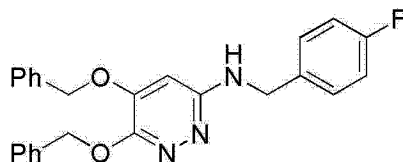
[0506] 方案 7:

[0507]



[0508] 中间体 45:5,6-二(苄氧基)-N-[(4-氟苯基)甲基]咪唑-3-胺

[0509]

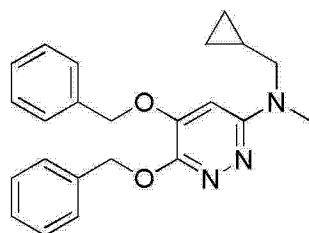


[0510] 将3,4-二(苄氧基)-6-氯咪唑(中间体1)(1g,3.1mmol),[1,1'-二(二-叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.100g,0.15mmol)和叔丁醇钠(0.59g,6.1mmol)加入到二噁烷(10.2ml)中。将所得的混合物用氮气吹洗,之后加入4-氟苄基胺(78mg,6.1mmol)。在微波照射下,将混合物在120℃加热1小时。在冷却后,将粗制混合物用水猝灭,并用乙酸乙酯萃取,之后将有机提取物干燥(MgSO₄)并在真空浓缩。将残余物通过在二氧化硅上的柱色谱法纯化,其中用0-100%乙酸乙酯/汽油洗脱,从而得到标题化合物。

[0511] MS ES⁺:416.

[0512] 中间体 46:5,6-二(苄氧基)-N-(环丙基甲基)-N-甲基咪唑-3-胺

[0513]



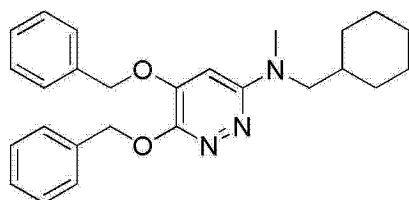
[0514] 如对于5,6-二(苄氧基)-N-[(4-氟苯基)甲基]咪唑-3-胺(中间体45)所述的那样,由3,4-二(苄氧基)-6-氯咪唑(中间体1)和1-环丙基-N-甲基甲胺制备,收率为17%。

[0515] ¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 7.25-7.53(m, 10H), 6.29(s, 1H), 5.45(s, 2H), 5.15(s, 2H), 3.28-3.37(m, 2H), 3.07(s, 3H), 0.91-1.03(m, 1H), 0.41-0.53(m, 2H) 和 0.14-0.27(m, 2H).

[0516] MS ES⁺:376.

[0517] 中间体 47:5,6-二(苄氧基)-N-(环己基甲基)-N-甲基咪唑-3-胺

[0518]



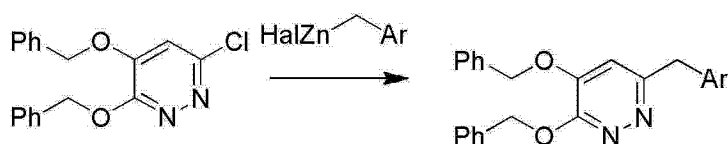
[0519] 如对于 5,6-二(苄氧基)-N-[(4-氟苯基)甲基]咪嗪-3-胺(中间体 45)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-氯咪嗪(中间体 1)和 1-环己基-N-甲基甲胺制备,收率为 26%。

[0520] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2) δ 7.27-7.50 (m, 10H), 6.17 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.01 (s, 3H) 和 1.07-1.76 (m, 11H)。

[0521] MS ES^+ : 418.

[0522] 方案 8:

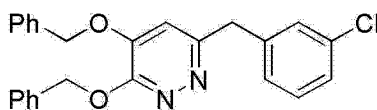
[0523]



[0524] ‘Hal’ 表示卤素; Ar 表示芳族部分

[0525] 中间体 48: 3,4-二(苄氧基)-6-[(3-氯苯基)甲基]咪嗪

[0526]



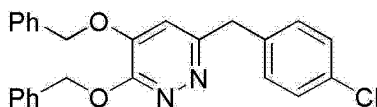
[0527] 向 3,4-二(苄氧基)-6-氯咪嗪(中间体 1) (1g, 3.1mmol) 在无水四氢呋喃(12.2ml) 中的搅拌溶液中加入四(三苯基膦)钯(0) (0.18g, 0.153mmol) 和 (3-氯苄基)氯化锌(II) (9.2ml) 的在四氢呋喃中的 0.5M 溶液, 4.6mmol)。将反应在 60°C 搅拌 17 小时, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。将有机提取物用水和盐水洗涤, 然后干燥, 过滤并浓缩而得到黄色油状物。将该油状物使用在汽油中的 0-70% 乙酸乙酯纯化, 从而得到标题化合物 (310mg, 23%)。

[0528] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2) δ 7.47-7.55 (m, 2H), 7.29-7.44 (m, 8H), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.09-7.17 (m, 1H), 6.57-6.63 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.04-5.12 (m, 2H) 和 4.09-4.15 (m, 2H)。

[0529] MS ES^+ : 417.

[0530] 中间体 49: 3,4-二(苄氧基)-6-[(4-氯苄基)甲基]咪嗪

[0531]



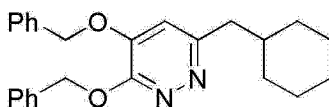
[0532] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-[(3-氯苄基)甲基]咪嗪(中间体 48)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-氯咪嗪(中间体 1)和 (4-氯苄基)氯化锌(II) 制备,收率为 95%。

[0533] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2) δ 7.47-7.55 (m, 2H), 7.23-7.43 (m, 10H), 7.12-7.19 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.04-5.10 (m, 2H) 和 4.02-4.16 (m, 2H)。

[0534] MS ES⁺:417.

[0535] 中间体 50:3,4-二(苄氧基)-6-(环己基甲基)哒嗪

[0536]



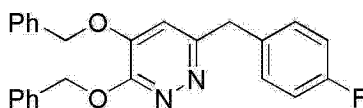
[0537] 在氮气下向 3,4-二(苄氧基)-6-氯哒嗪(中间体 1)(1g,3.06mmol)和二(三-叔丁基膦)钯(0.063g,0.122mmol)在 N-甲基吡咯烷(30.0ml)中的溶液中加入(环己基甲基)溴化锌(II)(0.5M,在四氢呋喃中)(12.24ml,6.12mmol),并且将所得的褐色混合物在室温搅拌过夜,然后在 100℃加热 2 小时。然后使反应混合物冷却,用乙酸乙酯稀释并且用饱和的碳酸氢钠水溶液、饱和的氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机物干燥(MgSO₄),过滤并且在真空中除去溶剂而得到褐色油状物。将该油状物通过二氧化硅色谱法(用在汽油中的 0-30%乙酸乙酯洗脱)纯化,从而得到标题化合物(540mg,1.39mmol,45%收率)。

[0538] ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.61(m, 2H), 7.30-7.45(m, 8H), 6.56(s, 1H), 5.62(s, 2H), 5.20(s, 2H), 2.61-2.69(m, 2H), 1.53-1.76(m, 7H), 1.10-1.23(m, 2H) 和 0.84-1.04(m, 2H).

[0539] MS ES⁺:389.

[0540] 中间体 51:3,4-二(苄氧基)-6-[(4-氟苄基)甲基]哒嗪

[0541]



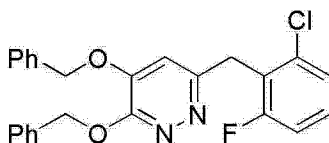
[0542] 在氮气下,向 3,4-二(苄氧基)-6-氯哒嗪(中间体 1)(1g,3.06mmol),二环己基(2',4',6'-三异丙基二苯基-2-基)膦(0.117g,0.245mmol)和乙酸钯(II)(0.027g,0.122mmol)在四氢呋喃(6.12ml)中的溶液中加入(4-氟苄基)溴化锌(II)(9.18ml,4.59mmol),并且将所得的红色/褐色混合物在 65℃加热 24 小时。将反应混合物冷却,用乙酸乙酯稀释并用饱和的碳酸氢钠水溶液、饱和的氯化铵溶液和盐水洗涤。将有机物干燥(MgSO₄),过滤并在真空中除去溶剂而得到褐色油状物。将该油状物通过二氧化硅色谱法(用在汽油中的 0-100%乙酸乙酯洗脱)纯化,从而得到标题化合物(663mg,1.61mmol,97%收率)。

[0543] ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.60(m, 2H), 7.23-7.44(m, 8H), 7.11-7.20(m, 2H), 6.92-7.02(m, 2H), 6.48(s, 1H), 5.62(s, 2H), 5.08(s, 2H) 和 4.07-4.20(m, 2H).

[0544] MS ES⁺:401.

[0545] 中间体 52:3,4-二(苄氧基)-6-[(2-氯-6-氟苄基)甲基]哒嗪

[0546]



[0547] 对于 3,4-二(苄氧基)-6-[(4-氟苄基)甲基]哒嗪(中间体 51)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-氯哒嗪(中间体 1)和(2-氯-6-氟苄基)氯化锌(II)制备,收

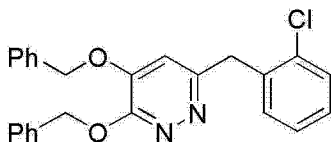
率为 23%。

[0548] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.58(m, 2H), 7.12-7.43(m, 10H), 6.96-7.08(m, 1H), 6.60(s, 1H), 5.61(s, 2H), 5.12(s, 2H) 和 4.34(s, 2H).

[0549] MS ES^+ :435.

[0550] 中间体 53:3,4-二(苄氧基)-6-[(2-氯苄基)甲基]哒嗪

[0551]



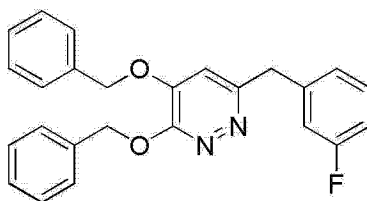
[0552] 对于 3,4-二(苄氧基)-6-[(4-氟苄基)甲基]哒嗪(中间体 51)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-氯哒嗪(中间体 1)和(2-氯苄基)氯化锌(II)制备,收率为 38%。

[0553] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.62(m, 2H), 7.15-7.45(m, 12H), 6.62(s, 1H), 5.62(s, 2H), 5.11(s, 2H) 和 4.29(s, 2H).

[0554] MS ES^+ :417.

[0555] 中间体 54:3,4-二(苄氧基)-6-[(3-氟苄基)甲基]哒嗪

[0556]



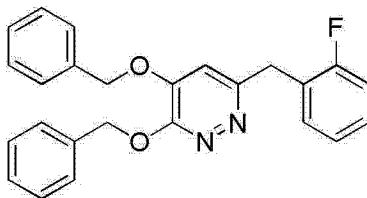
[0557] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-[(4-氟苄基)甲基]哒嗪(中间体 51)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-氯哒嗪(中间体 1)和(3-氟苄基)氯化锌(II)制备,收率为 32%。

[0558] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.99-7.55(m, 15H), 5.43-5.58(m, 2H), 5.18-5.31(m, 2H) 和 4.08-4.17(m, 2H)

[0559] MS ES^+ :401.

[0560] 中间体 55:3,4-二(苄氧基)-6-[(2-氟苄基)甲基]哒嗪

[0561]



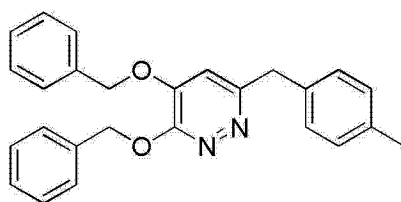
[0562] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-[(4-氟苄基)甲基]哒嗪(中间体 51)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-氯哒嗪(中间体 1)和(2-氟苄基)氯化锌(II)制备,收率为 77%。

[0563] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.23-7.51(m, 12H), 7.09-7.23(m, 3H), 5.48(s, 2H), 5.14-5.29(m, 2H) 和 4.13(s, 2H).

[0564] MS ES^+ :401.

[0565] 中间体 56: 3,4-二(苄氧基)-6-[(4-甲基苄基)甲基]吡嗪

[0566]



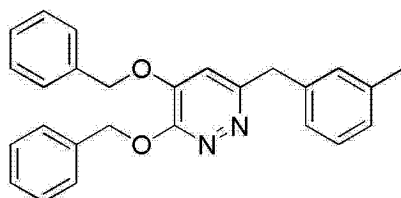
[0567] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-[(4-氟苄基)甲基]吡嗪(中间体 51)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-氯吡嗪(中间体 1)和(4-甲基苄基)氯化锌(II)制备,收率为 45%。

[0568] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.05-7.50(m, 15H), 5.48(s, 2H), 5.18(s, 2H), 3.99-4.07(m, 2H) 和 2.23-2.28(m, 3H).

[0569] MS ES^+ : 397.

[0570] 中间体 57: 3,4-二(苄氧基)-6-[(3-甲基苄基)甲基]吡嗪

[0571]



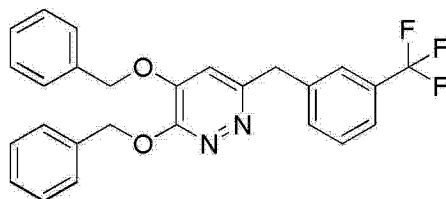
[0572] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-[(4-氟苄基)甲基]吡嗪(中间体 51)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-氯吡嗪(中间体 1)和(3-甲基苄基)氯化锌(II)制备,收率为 66%。

[0573] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.00-7.50(m, 15H), 5.31-5.62(m, 2H), 5.11-5.25(m, 2H), 3.97-4.14(m, 2H) 和 2.21-2.29(m, 3H).

[0574] MS ES^+ : 397.

[0575] 中间体 58: 3,4-二(苄氧基)-6-[[3-(三氟甲基)苄基]甲基]吡嗪

[0576]



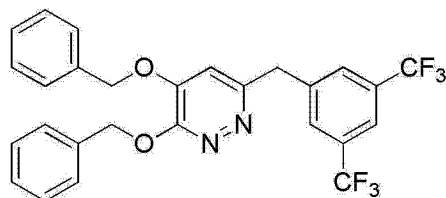
[0577] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-[(4-氟苄基)甲基]吡嗪(中间体 51)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-氯吡嗪(中间体 1)和(3-(三氟甲基)苄基)氯化锌(II)制备,收率为 33%。

[0578] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.47-7.54(m, 4H), 7.42-7.46(m, 2H), 7.29-7.42(m, 8H), 6.61(s, 1H), 5.56(s, 2H), 5.09(s, 2H) 和 4.24(br s, 2H).

[0579] MS ES^+ : 451.

[0580] 中间体 58a: 3,4-二(苄氧基)-6-[[3,5-二(三氟甲基)苄基]甲基]吡嗪

[0581]



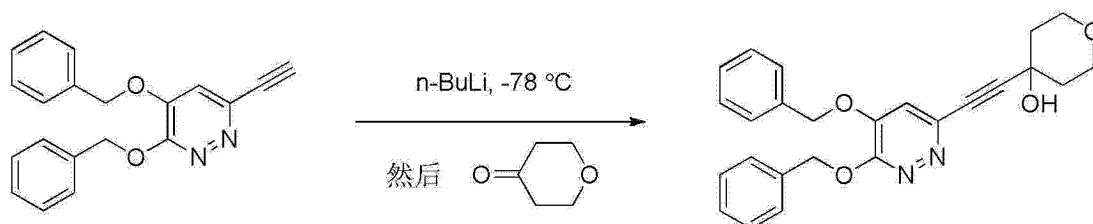
[0582] 在氮气下,向 3,4-二(苄氧基)-6-氯吡嗪(中间体 1)(1g,3.06mmol) 二环己基(2',4',6'-三异丙基二苯基-2-基)膦(0.143g,0.3mmol)和乙酸钡(II)(0.034g,0.15mmol)在四氢呋喃(10ml)中的溶液中加入浮于上层的锌试剂[通过以下方式产生:向在四氢呋喃中的氯化锂(28.6ml,14.28mmol)(1M)中的镁(0.694g,28.6mmol)和在四氢呋喃中的氯化锌(II)(12.57ml,12.57mmol)的悬浮液中加入 1-(氯甲基)-3,5-二(三氟甲基)苯(3g,11.43mmol),温热至 30℃以开始并搅拌一小时以完成],并且将所得的红色/褐色混合物在 65℃加热 16 小时。将反应混合物冷却,用乙酸乙酯稀释并用饱和的碳酸氢钠水溶液、饱和的氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机物干燥(MgSO₄),过滤并在真空中除去溶剂而得到褐色油状物。将该油状物通过二氧化硅色谱法纯化,其中用在汽油中的 0-40%乙酸乙酯洗脱,从而得到标题化合物(520mg33%)。

[0583] ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.93-8.10(m, 3H), 7.23-7.53(m, 11), 5.49(s, 2H), 5.23(s, 2H) 和 4.34(s, 2H)。

[0584] MS ES⁺:519.

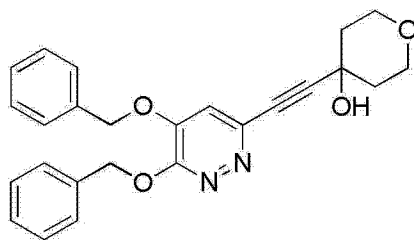
[0585] 方案 9:

[0586]



[0587] 中间体 59:4-{2-[5,6-二(苄氧基)吡嗪-3-基]乙炔基}四氢吡喃-4-醇

[0588]

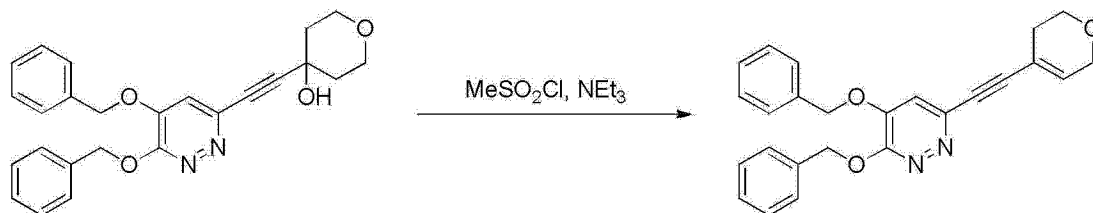


[0589] 在氮气氛下,将 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基吡嗪(中间体 5;3.0g,9.49mmol)溶解在四氢呋喃(24ml)中,并且将所得的溶液冷却至-78℃。在-78℃缓慢加入正丁基锂(在己烷中的 23%溶液;7.92ml,28.48mmol,3.0 当量),并且使所得的混合物搅拌 30 分钟。向反应物质中缓慢加入二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(1.0g,10.44mmol,1.1 当量),并且使该整体温热至室温。然后将粗制混合物倒入氯化铵的饱和水溶液(300ml)中并且将产物萃取到乙酸乙酯中(100ml×2)。分离有机层,用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并在真空浓缩。将粗产物通过在硅胶上的柱色谱法(用在己烷中的 0-30%乙酸乙酯洗脱)纯化,从而得到所需的

材料 (2.0g, 501% 收率)。

[0590] 方案 10:

[0591]



[0592] 中间体 60: 3,4-二(苄氧基)-6-[2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基]吡嗪

[0593] 将 4-{2-[5,6-二(苄氧基)吡嗪-3-基]乙炔基}四氢吡喃-4-醇 (中间体 59; 2.0g, 4.8mmol) 溶解在二氯甲烷 (20ml) 中。向澄清溶液中加入三乙胺 (2.94g, 28.82mmol, 6.0 当量), 之后在室温加入甲磺酰氯 (1.64g, 14.42mmol, 3.0 当量)。将反应混合物在室温搅拌一小时, 之后将反应物质倒入水 (200ml) 中, 并且将产物萃取到乙酸乙酯中 (100ml × 2)。将有机层分离, 用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并在真空浓缩, 从而得到粗标题化合物 (1.0g, 52% 收率), 其在没有进一步纯化下直接用于下一步骤。

[0594] 方案 11:

[0595]

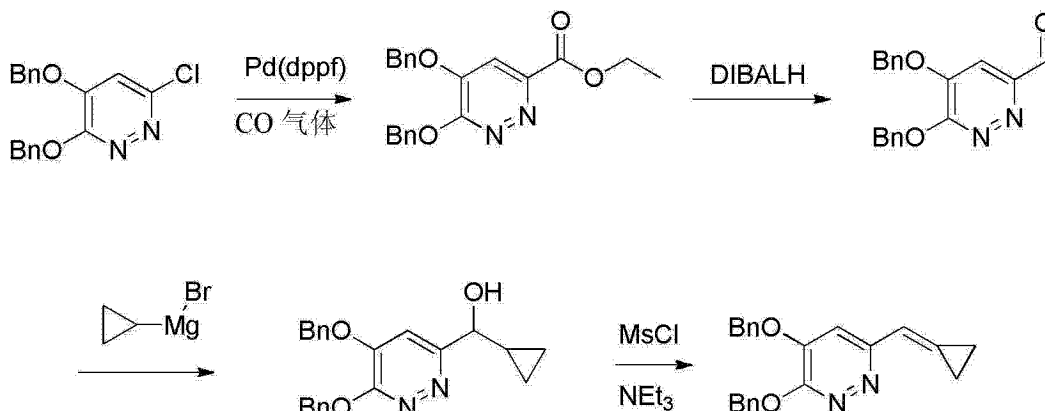


[0596] 中间体 61: 5,6-二(苄氧基)-N-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基吡嗪-3-胺

[0597] 在氮气氛下, 将 5,6-二(苄氧基)-N-[(4-氟苯基)甲基]吡嗪-3-胺 (中间体 45; 0.7g, 1.68mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (8ml) 中, 并且将溶液冷却至 0°C, 之后加入氢化钠 (60 重量%, 在石蜡中; 0.101g, 2.53mmol, 1.5 当量)。使反应混合物在室温温热约 30 分钟, 并且加入碘甲烷 (1.189g, 8.43mmol, 5 当量)。使反应在室温搅拌一小时, 之后将其倒入水 (100ml) 中, 并且将有机材料萃取到乙酸乙酯中 (50ml × 2)。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并在真空浓缩。粗制化合物通过柱色谱法 (硅胶, 用在己烷中的 0-50% 乙酸乙酯洗脱) 纯化, 从而得到 5,6-二(苄氧基)-N-(4-氟苯基)-N-甲基吡嗪-3-胺 (0.51g, 64% 收率)。

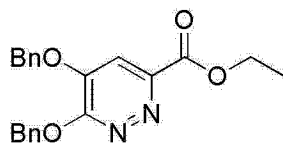
[0598] 方案 12:

[0599]



[0600] 中间体 62: 5,6-二(苄氧基)哒嗪-3-甲酸乙酯

[0601]

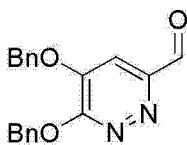


[0602] 在室温将 3,4-二(苄氧基)-6-氯哒嗪(中间体 1; 5.0g, 15.33mmol) 溶解在乙醇(75ml)中。加入乙酸钠(2.52g, 30.67mmol), 并且将所得的悬浮液用氮气吹洗 10 分钟。加入 [1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(0.877g, 1.073mmol), 并且将反应用一氧化碳气体冲洗。在室温进一步将一氧化碳鼓泡到反应中达 15 分钟, 然后将该整体在一氧化碳鼓泡下在 90℃ 搅拌 2 小时。完成后, 将反应物质倒入水(50ml)中, 之后倒入盐水(100ml)中, 并且将产物萃取到乙酸乙酯中(3x100ml)。分离合并的有机层, 干燥(Na_2SO_4)并在真空浓缩。粗产物通过柱色谱法(二氧化硅, 在己烷中的 0-20% 乙酸乙酯)纯化, 从而得到 5,6-二(苄氧基)哒嗪-3-甲酸酯(3.8g, 68% 收率)。

[0603] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.28-7.58(m, 11H), 5.73(s, 2H), 5.26(s, 2H), 4.46-4.52(q, 2H) 和 1.44-1.48(t, 3H)。

[0604] 中间体 63: 5,6-二(苄氧基)哒嗪-3-甲醛

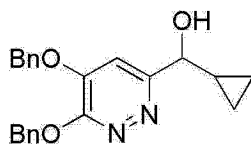
[0605]



[0606] 在氮气氛下, 将 5,6-二(苄氧基)哒嗪-3-甲酸乙酯(中间体 62; 3.8g, 10.43mmol) 溶解在 THF(95ml)中, 并冷却至 0-5℃。在 0-5℃ 加入二-异丁基-氢化铝在 THF(1M, 21ml, 20.8mmol) 中的溶液, 并且将反应混合物在室温搅拌 2 小时。在完成, 反应通过加入乙酸乙酯然后加入饱和的氯化铵水溶液猝灭。将所得的物质过滤并萃取到乙酸乙酯中(3x50ml), 并且将合并的有机物用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并在真空浓缩。粗产物通过柱色谱法(二氧化硅, 用二氯甲烷洗脱)纯化, 从而得到 5,6-二(苄氧基)哒嗪-3-甲醛(2.9g, 87% 收率)。

[0607] 中间体 64: (5,6-二(苄氧基)哒嗪-3-基)(环丙基)甲醇

[0608]

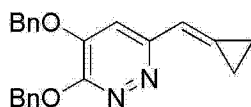


[0609] 在氮气氛下将 5,6-二(苄氧基)咪嗪-3-甲醛(中间体 63;0.5g,1.562mmol)溶解在 THF(10ml)中,并且冷却至 0-5℃。在 0-5℃加入环丙基溴化镁在 THF(0.5M,4.7ml,2.34mmol)中的溶液并且将反应混合物在室温搅拌 4 小时。在完成,反应通过添加乙酸乙酯和饱和的氯化铵水溶液猝灭,并且将其萃取到乙酸乙酯中(2x50ml)。分离合并的有机物并用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并在真空浓缩。粗化合物通过柱色谱法(二氧化硅,在二氯甲烷中的 0-2%甲醇)纯化,从而得到(5,6-二(苄氧基)咪嗪-3-基)(环丙基)甲醇(0.35g,61.9%收率)。

[0610] MS ES⁺:363.

[0611] 中间体 65:3,4-二(苄氧基)-6-(亚环丙基甲基)咪嗪

[0612]



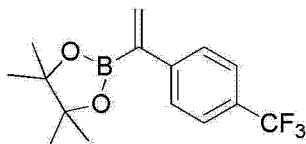
[0613] 在氮气氛下,将(5,6-二(苄氧基)咪嗪-3-基)(环丙基)甲醇(中间体 64,0.34g,0.94mmol)溶解在二氯甲烷(10.2ml)中,并且在 0-5℃冷却。将三乙胺(0.474g,4.70mmol)和甲磺酰氯(0.162g,1.401mmol)加入反应中,并且将其在室温搅拌 3 小时。在完成,反应通过倾倒入饱和的碳酸氢钠水溶液(25ml)中猝灭,并且将产物萃取到乙酸乙酯中(2x50ml)。分离合并的有机物,用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并在真空浓缩。粗化合物通过柱色谱法(二氧化硅,在正己烷中的 0-10%乙酸乙酯)纯化,从而得到 3,4-二(苄氧基)-6-(亚环丙基甲基)咪嗪(0.18g,56%收率)。

[0614] ¹HNMR(CD₂Cl₂) δ 7.28-7.57(m, 10H), 6.67(s, 1H), 6.23(s, 1H), 5.59(s, 2H), 5.14-5.19(m, 2H) 和 1.90-2.05(m, 4H).

[0615] MS ES⁺:345.

[0616] 中间体 66:4,4,5,5-四甲基-2-[1-[4-(三氟甲基)苯基]乙烯基]-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

[0617]

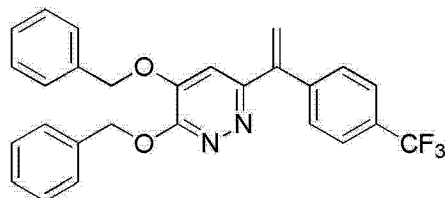


[0618] 在氮气下,将(1,3-二(2,6-二异丙基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑-2-基)氯化铜(II)(0.718g,1.469mmol),叔丁醇钠(0.141g,1.469mmol)和 THF(106ml)的混合物搅拌 10 分钟。加入 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(8.21g,32.3mmol),并将混合物在室温搅拌 30 分钟。将混合物冷却至 -78℃并且经由注射器加入 1-乙炔基-4-(三氟甲基)苯(5g,29.4mmol)在 THF(21.30ml)和甲醇(1.308ml,32.3mmol)中的溶液。然后将该整体混合物在 -40℃搅拌过夜,缓慢温热至 20℃。将所得的混合物通过硅藻土的垫过滤而得到褐色溶液,将该褐色溶液在真空浓缩。残余物通过柱色谱法(二氧化硅,用在汽油中的 0-6%二乙醚洗脱)纯化。通过柱色谱法对合并的级分进

行进一步纯化(二氧化硅,用在汽油中的 0-50%二氯甲烷洗脱),从而得到 4,4,5,5-四甲基-2-{1-[4-(三氟甲基)苯基]乙烯基}-1,3,2-二氧杂环戊硼烷,为黄色固体(2.82g, 32%)。

[0619] ^1HMR (DMSO- d_6) δ 7.67-7.72(m, 2H) 7.61-7.66(m, 2H) 6.21(m, 1H) 6.11(m, 1H) 和 1.28(s, 12H)。

[0620] 中间体 67: 3,4-二(苄氧基)-6-{1-[4-(三氟甲基)苯基]乙烯基}-吡嗪
[0621]

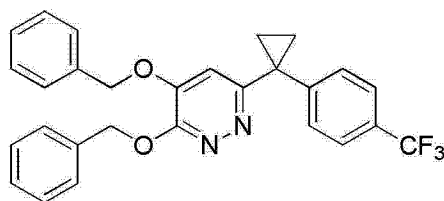


[0622] 根据用于 3,4-二(苄氧基)-6-(1-苯基乙烯基)吡嗪(中间体 25)的方法,由 3,4-二(苄氧基)-6-氯吡嗪(中间体 1)和 4,4,5,5-四甲基-2-{1-[4-(三氟甲基)苯基]乙烯基}-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(中间体 66)制备,收率为 48%。

[0623] ^1HMR (DMSO- d_6) δ 7.72(m, 2H), 7.30-7.50(m, 13H), 6.02(s, 1H), 5.87(s, 1H), 5.55(s, 2H) 和 5.31(s, 2H)。

[0624] MS:ES $^+$:463.

[0625] 中间体 68: 3,4-二(苄氧基)-6-{1-[4-(三氟甲基)苯基]-环丙基}吡嗪
[0626]

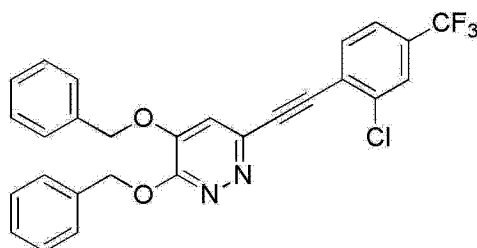


[0627] 根据用于 3,4-二(苄氧基)-6-(1-苯基环丙基)吡嗪(中间体 26)的方法,由 3,4-二(苄氧基)-6-{1-[4-(三氟甲基)苯基]乙烯基}-吡嗪(中间体 67)制备,收率为 38%。

[0628] ^1HMR (DMSO- d_6) δ 7.65(m, 2H) 7.29-7.48(m, 12H) 6.90(s, 1H) 5.50(s, 2H) 5.19(s, 2H) 1.54-1.59(m, 2H) 和 1.34-1.38(m, 2H)。

[0629] MS:ES $^+$:477.

[0630] 中间体 69: 3,4-二(苄氧基)-6-{2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-乙炔基}吡嗪
[0631]



[0632] 如对于 3,4-二(苄氧基)-6-((3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-乙炔基)

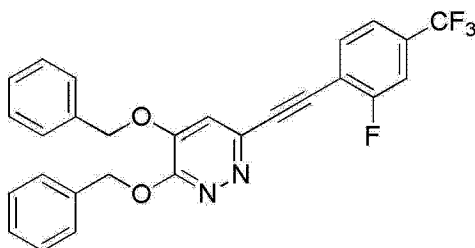
哒嗪（中间体 74）所述的那样，由 3,4-二（苄氧基）-6-乙炔基哒嗪（中间体 5）和 1-溴-2-氯-4-（三氟甲基）苯制备，收率为 75%。

[0633] ^1HMR (DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32-7.52 (m, 10H), 5.60 (s, 2H) 和 5.33 (s, 2H).

[0634] MS :ES⁺ :495.

[0635] 中间体 70 :3,4-二（苄氧基）-6-〔2-〔2-氟-4-（三氟甲基）苯基〕-乙炔基〕哒嗪

[0636]



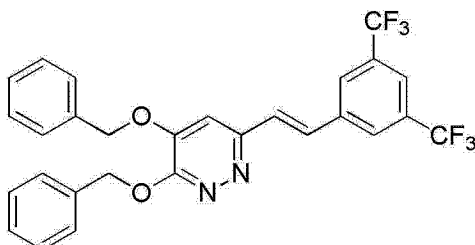
[0637] 如对于 3,4-二（苄氧基）-6-〔(3-甲基-4-（三氟甲基）苯基）-乙炔基〕哒嗪（中间体 74）所述的那样，由 3,4-二（苄氧基）-6-乙炔基哒嗪（中间体 5）和 1-溴-2-氟-4-（三氟甲基）苯制备，收率为 16%。

[0638] ^1HMR (DMSO- d_6) δ 7.90-8.00 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.64 (s, 1H) 7.30-7.53 (m, 10H), 5.60 (s, 2H) 和 5.33 (s, 2H).

[0639] MS :ES⁺ :479.

[0640] 中间体 71 :3,4-二（苄氧基）-6-〔(E)-2-〔3,5-二（三氟甲基）苯基〕-乙烯基〕哒嗪

[0641]



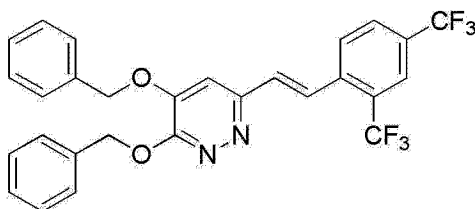
[0642] 如对于 3,4-二（苄氧基）-6-（1-苯基乙烯基）哒嗪（中间体 25）所述的那样，由 3,4-二（苄氧基）-6-氯哒嗪（中间体 1）和 2-〔(E)-2-〔3,5-二（三氟甲基）苯基〕-乙烯基〕-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备，收率为 77%。

[0643] ^1HMR (DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.82-7.89 (m, 1H), 7.67-7.76 (m, 2H), 7.31-7.54 (m, 10H), 5.58 (s, 2H) 和 5.32 (s, 2H).

[0644] MS :ES⁺ :531.

[0645] 中间体 72 :3,4-二（苄氧基）-6-〔(E)-2-〔2,4-二（三氟甲基）苯基〕-乙烯基〕哒嗪

[0646]

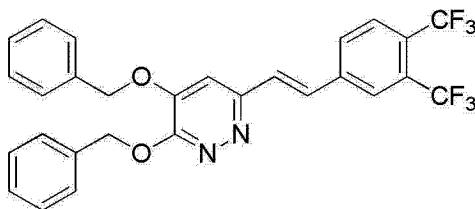


[0647] 根据用于合成 3,4-二(苄氧基)-6-[(E)-2-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]乙烯基]咪嗪(中间体 76)的方法,由 3,4-二(苄氧基)-6-乙烯基咪嗪(中间体 78)制备,收率为 36%。

[0648] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.27 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47-7.55 (m, 5H), 7.32-7.46 (m, 6H), 5.59 (s, 2H) 和 5.35 (s, 2H)。

[0649] 中间体 73: 3,4-二(苄氧基)-6-[(E)-2-[3,4-二((三氟甲基)苯基)-乙烯基]咪嗪

[0650]

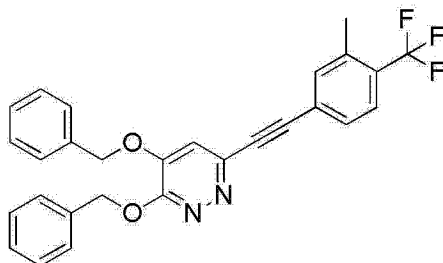


[0651] 合并 3,4-二(苄氧基)-6-乙烯基咪嗪(中间体 78:0.578g,1.816mmol),碳酸铯(0.887g,2.72mmol),二氯钼三环己基膦(1:2)(0.067g,0.091mmol)和 4-氯-1,2-二(三氟甲基)苯(0.542g,2.179mmol)。将反应容器抽空并用氮气吹洗,之后在真空下加入甲苯(6.05ml),并且将该整体在氮气下搅拌,并加热至 140°C 达 11 小时。在用饱和氯化铵水溶液猝灭后,将所得的混合物用二氯甲烷稀释,通过相分离器并在真空浓缩。残余物通过柱色谱洗脱(二氧化硅,在汽油中的 0-50% 乙酸乙酯)纯化,从而得到粗制 3,4-二(苄氧基)-6-[(E)-2-[3,4-二(三氟甲基)苯基]-乙烯基]-咪嗪,其不进行进一步纯化而直接用于下一步骤。

[0652] MS:ES⁺:531.

[0653] 中间体 74: 3,4-二(苄氧基)-6-((3-甲基-4-((三氟甲基)苯基)-乙炔基)咪嗪

[0654]



[0655] 合并 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基咪嗪(中间体 5:3.0g,9.48mmol),碘化铜(I)(0.181g,0.948mmol)和二(三苯基膦)-二氯化钯(II)(0.333g,0.474mmol)。将反应容器用氮气吹洗,之后加入 4-溴-2-甲基-1-(三氟甲基)苯(2.493g,10.43mmol),1,8-二氮杂二环十一-7-烯(8.66g,56.9mmol)和四氢呋喃(32ml),之后将所得的混合物在室温搅拌

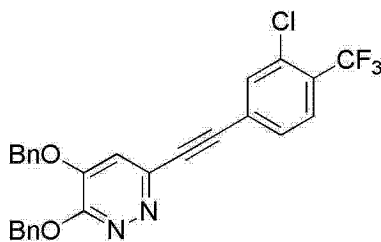
过夜。将反应用盐水猝灭并且萃取到乙酸乙酯中 (x2), 并且将合并的有机提取物用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并在真空浓缩而得到深褐色胶状物。该胶状物通过柱色谱法 (二氧化硅, 在汽油中的 0-50% 乙酸乙酯) 纯化, 从而得到 3, 4-二(苄氧基)-6-((3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-乙炔基) 哒嗪, 为深褐色油状物 (1.22g, 27%)。

[0656] $^1\text{H NMR}(\text{CD}_2\text{Cl}_2)$ δ 7.49-7.67 (m, 3H), 7.33-7.46 (m, 10H), 7.06 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.20 (s, 2H) 和 2.50 (s, 3H)。

[0657] MS ES^+ : 475.

[0658] 中间体 75: 3, 4-二(苄氧基)-6-{2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-乙炔基} 哒嗪

[0659]



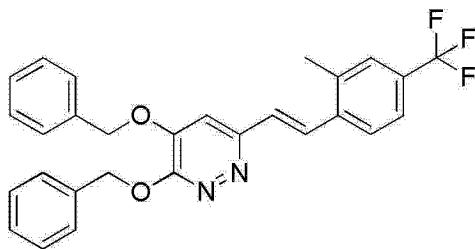
[0660] 如对于 3, 4-二(苄氧基)-6-((3-甲基-4-(三氟甲基)-苯基)乙炔基) 哒嗪 (中间体 74) 所述的那样, 使用 4-溴-2-氯-1-(三氟-甲基)苯制备, 收率为 98%。

[0661] $^1\text{H NMR}(\text{CD}_2\text{Cl}_2)$ δ 7.80 (s, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.62-7.69 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.32-7.46 (m, 9H), 7.08 (s, 1H), 5.64 (s, 2H) 和 5.22 (s, 2H)。

[0662] MS ES^+ : 495.

[0663] 中间体 76: 3, 4-二(苄氧基)-6-[(E)-2-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]乙烯基] 哒嗪

[0664]



[0665] 合并 1-溴-2-甲基-4-(三氟甲基)苯 (1.144g, 4.79mmol), 3, 4-二(苄氧基)-6-乙烯基哒嗪 (中间体 78; 1.27g, 3.99mmol), 乙酸钡 (II) (0.045g, 0.199mmol), 三乙胺 (10.56ml, 76mmol), 三邻甲苯基膦 (0.243g, 0.798mmol) 和乙腈 (8ml)。在 120°C 对反应混合物进行微波照射达 30 分钟, 之后用水猝灭, 并且萃取到乙酸乙酯中。将合并的有机物用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并在真空浓缩而得到橙色胶状物。将其通过柱色谱法 (二氧化硅, 用在汽油中的 0-30% 乙酸乙酯洗脱) 纯化, 从而得到 3, 4-二(苄氧基)-6-[(E)-2-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]乙烯基] 哒嗪, 为白色固体 (1.04g, 55%)。

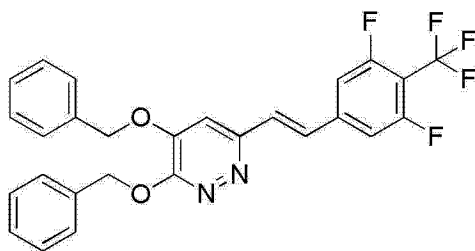
[0666] $^1\text{H NMR}(\text{CD}_2\text{Cl}_2)$ δ 7.78 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.26-7.57 (m, 13H), 7.09 (br. s., 1H), 5.62 (s, 2H), 5.28 (s, 2H) 和 2.52 (s, 3H)。

[0667] MS ES^+ : 477.

[0668] 中间体 77: 3, 4-二(苄氧基)-6-[(E)-2-[3, 5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙烯基] 哒嗪

基] 哒嗪

[0669]



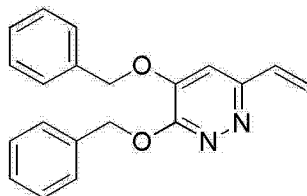
[0670] 在 120℃对 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基哒嗪(中间体 78;1.09g,3.42mmol),三邻甲苯基膦(0.208g,0.685mmol),乙酸钡(II)(0.038g,0.171mmol),5-溴-1,3-二氟-2-(三氟甲基)苯(1.07g,4.11mmol),三乙胺(9.07ml,65.1mmol)和乙腈(10ml)的混合物进行微波照射达 2 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤以除去不溶的白色沉淀,并且将滤液在乙酸乙酯和盐水中分配。将有机物干燥(MgSO₄)并在真空浓缩,之后将粗产物通过柱色谱法(二氧化硅,用在汽油中的 0-30%乙酸乙酯洗脱)纯化,从而得到标题化合物 3,4-二(苄氧基)-6-[(E)-2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙炔基]哒嗪,为黄色固体(1.21g,71%)。

[0671] ¹HNMR(CD₂Cl₂) δ 7.56(d,2H),7.34-7.52(m,10H),7.27(d,2H),7.09(s,1H),5.67(s,2H)和5.28(s,2H)。

[0672] MS ES⁺:499

[0673] 中间体 78 :3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基哒嗪

[0674]



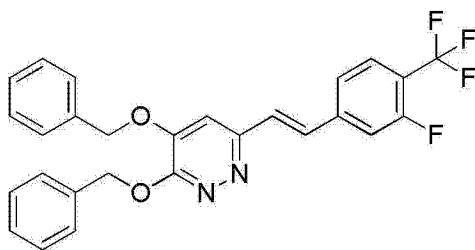
[0675] 将容纳 2,4,6-三乙炔基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼烷化合物以及吡啶(1:1)(1.105g,4.59mmol),3,4-二(苄氧基)-6-氯哒嗪(中间体 1,3g,9.18mmol)和碳酸钾(3.17g,22.95mmol)的容器抽空并用氮气冲洗。在真空下加入二噁烷(30ml)和水(3ml),并且将反应脱气,之后加入四(三苯基-膦)钯(0)(0.530g,0.459mmol)。然后将所得的混合物在 80℃加热 18 小时,并且在冷却后,用乙酸乙酯稀释并用饱和的碳酸钠水溶液洗涤。将有机物干燥(MgSO₄),过滤并在真空中除去溶剂而得到褐色油状物。将其通过柱色谱法(二氧化硅,用在汽油中的 0-30%乙酸乙酯洗脱)纯化,从而得到 3,4-二(苄氧基)-6-乙炔基哒嗪(1.1g,38%收率)。

[0676] ¹HNMR(CDC1₃) δ 7.51-7.65(m,2H),7.29-7.49(m,8H),6.82-6.98(m,2H),5.89-6.03(m,1H),5.67(s,2H),5.45-5.59(m,1H)和5.24(s,2H)。

[0677] MS ES⁺:319.

[0678] 中间体 79 :3,4-二(苄氧基)-6-[(E)-2-[3-氟-4-(三氟甲基)-苯基]乙炔基]哒嗪

[0679]



[0680] 将容纳 3,4-二(苄氧基)-6-乙烯基哒嗪(中间体 78,1.09g,3.42mmol), 三-(2-甲基苯基)膦(0.208g,0.685mmol),2-氟-4-碘-1-(三氟甲基)苯(1.191g, 4.11mmol)和乙酸钡(II)(0.038g,0.171mmol)的容器抽空,并且在真空下加入乙腈(10ml)和三乙胺(9.07ml,65.1mmol),然后用氮气冲洗此混合物。然后将反应在微波中在 80℃加热 4 小时,并且在冷却后,用二氯甲烷稀释并且用饱和的氯化铵水溶液洗涤。将有机物干燥(MgSO₄),过滤并在真空中除去溶剂而得到褐色油状物,将其通过柱色谱法(二氧化硅,用在汽油中的 30-100%二氯甲烷洗脱)纯化,从而得到 3,4-二(苄氧基)-6-[(E)-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙烯基]哒嗪(1.1g,2.29mmol,67%收率)。

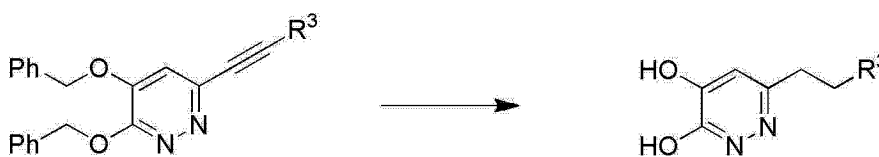
[0681] ¹HNMR(CDCl₃) δ 7.53-7.68(m, 3H), 7.31-7.53(m, 12H), 6.97(s, 1H), 5.71(s, 2H) 和 5.28(s, 2H)。

[0682] MS ES⁺:481.

[0683] 2. 实施例

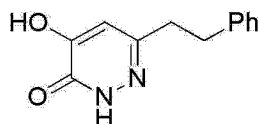
[0684] 方案 A:

[0685]



[0686] 实施例 1:4-羟基-6-(2-苯基乙基)哒嗪-3(2H)-酮

[0687]



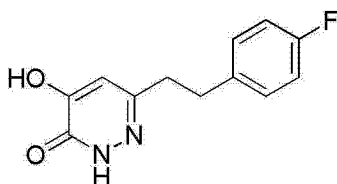
[0688] 将 3,4-二(苄氧基)-6-(苯基乙炔基)哒嗪(中间体 2;320mg,0.815mmol)溶解在乙醇中,并且加入碳酸钡(87mg,0.815mmol),之后混合物进行吹洗并经受氢气。然后将反应过滤并蒸发,并且在二氧化硅上纯化残余物,其中使用在二氯甲烷中的 0-10%甲醇,而得到红色固体。将其与乙醇一起研磨,从而得到为白色固体的粗标题化合物,并且将母液蒸发,并溶解在最小量的二甲亚砜中,并且通过 C₁₈ 反相二氧化硅色谱法纯化,从而得到 4-羟基-6-(2-苯乙基)哒嗪-3(2H)-酮(31mg,0.14mmol,17.6%收率)。

[0689] ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.80(s, br, 1H), 10.7(s, br, 1H), 7.15-7.30(m, 6H), 2.85-2.95(m, 2H) 和 2.76-2.83(s, 2H)。

[0690] MS ES⁺:217.

[0691] 实施例 2:6-[2-(4-氟苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮

[0692]



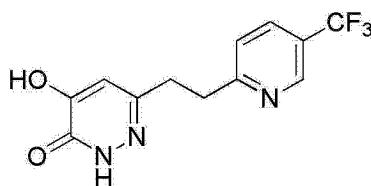
[0693] 如对于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)咪唑-3(2H)-酮(实施例 1)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-[(4-氟苯基)乙炔基]咪唑(中间体 3)制备。

[0694] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.22-7.28(m, 2H), 7.05-7.13(m, 2H), 6.58(s, 1H), 2.85-2.94(m, 2H) 和 2.73-2.79(m, 2H)

[0695] MS ES^+ : 236.

[0696] 实施例 3: 4-羟基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基}咪唑-3(2H)-酮

[0697]



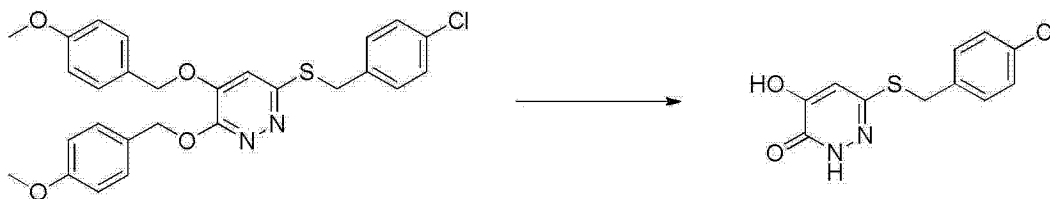
[0698] 将 3,4-二(苄氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]咪唑(中间体 6; 460mg, 0.997mmol) 溶解在乙醇中, 并且加入碳载钯, 之后混合物进行吹洗并经受氢气。反应完成后, 在真空中除去溶剂而得到残余物, 该残余物通过反相色谱法纯化, 其中使用在酸性水(0.05%三氟乙酸)中的 5-90%乙腈, 从而在从乙醇-庚烷混合物中重结晶后, 得到 4-羟基-6-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)咪唑-3(2H)-酮(136mg, 0.48mmol, 48%收率)。

[0699] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.66(br s, 1H), 10.72(br s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.54(s, 1H), 6.62(s, 1H), 3.13-3.19(m, 2H) 和 2.90-2.98(m, 2H)

[0700] MS ES^+ : 286.

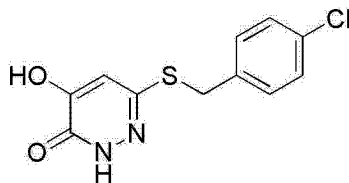
[0701] 方案 B:

[0702]



[0703] 实施例 4: 6-[(4-氯苄基)硫烷基]-4-羟基咪唑-3(2H)-酮

[0704]



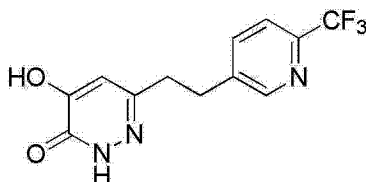
[0705] 向 6-[(4-氯苄基)硫烷基]-3,4-二[(4-甲氧基苄基)氧基]咪唑(中间体 8; 527mg, 1.04mmol) 在甲醇(5177 μl) 中的溶液中加入氯化氢在二噁烷中的溶液(4.0M, 5177 μl , 20.71mmol), 并且将反应在室温搅拌 72 小时。所得的混合物在真空浓缩而得到黄

色固体,其从乙醇中重结晶,从而得到 6-[(4-氯苄基)硫烷基]-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮,为白色晶体(153mg, 56.9mmol, 55%)。

[0706] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 12.99(s, br, 1H), 10.6(s, br, 1H), 7.35-7.46(m, 4H), 6.53(s, 1H) 和 4.24(s, 2H).

[0707] MS ES $^+$:269.

[0708] 实施例 5:4-羟基-6-{2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}吡嗪-3(2H)-酮
[0709]

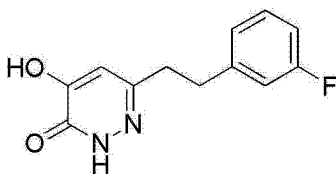


[0710] 如对于 4-羟基-6-(2-苄乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙炔基]吡嗪(中间体 9)制备,不同之处在于反应在甲醇和四氢呋喃的混合物(1:1)中进行。所得的粗产物在酸性条件下通过制备型 HPLC 纯化,从而得到 4-羟基-6-{2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}吡嗪-3(2H)-酮,为膏状固体(26%收率)。

[0711] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 12.68(br s, 1H), 10.80(s, br, 1H), 8.64(s, 1H), 7.92-7.98(m, 1H), 7.80-7.88(m, 1H), 6.61(s, 1H), 2.98-3.08(m, 2H) 和 2.80-2.88(m, 2H).

[0712] MS ES $^+$:286.

[0713] 实施例 6:6-[2-(3-氟苯基)乙基]-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮
[0714]

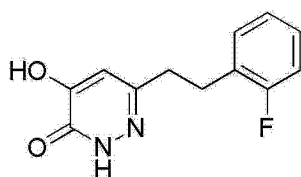


[0715] 如对于 4-羟基-6-(2-苄乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-[(3-氟苯基)乙炔基]吡嗪(中间体 10)制备,不同之处在于反应在甲醇中进行。所得的粗产物从乙醇和庚烷的混合物重结晶,从而得到 6-[2-(3-氟苯基)乙基]-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮,为膏状晶体(收率=63%)。

[0716] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 12.67(br s, 1H), 10.71(br s, 1H), 7.25-7.38(s, 1H), 6.95-7.15(m, 3H), 6.61(s, 1H), 2.88-2.95(m, 2H) 和 2.73-2.81(m, 2H).

[0717] MS ES $^+$:235.

[0718] 实施例 7:6-[2-(2-氟苯基)乙基]-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮
[0719]



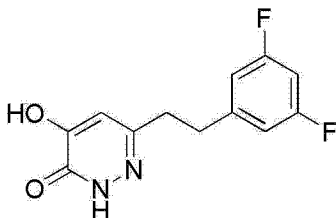
[0720] 如对于 4-羟基-6-(2-苄乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-[(2-氟苯基)乙炔基]吡嗪(中间体 11)制备。

[0721] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.69(br s, 1H), 10.77(br s, 1H), 7.21-7.35(m, 2H), 7.08-7.21(m, 2H), 6.60(s, 1H), 2.85-2.95(m, 2H) 和 2.72-2.79(m, 2H)

[0722] MS ES⁺:235.

[0723] 实施例 8:6-[2-(3,5-二氟苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮

[0724]



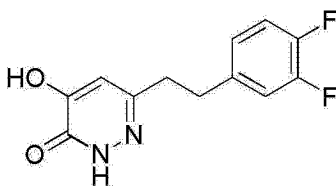
[0725] 如对于 4-羟基-6-(2-苯乙基)哒嗪-3(2H)-酮(实施例 1)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-[2-(3,5-二氟苯基)乙炔基]哒嗪(中间体 12)制备。粗物料通过如下纯化:反相色谱(10g C18)筒,用具有酸性改性剂的 0-100%甲醇和水洗脱,而得到浅橙色油状固体。将其从乙醇和庚烷的混合物中重结晶,从而得到桃红色固体(收率=29%)。

[0726] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 12.69(br s, 1H), 10.74(br s, 1H), 6.95-7.05(m, 3H), 6.60(s, 1H), 2.88-2.95(m, 2H) 和 2.74-2.81(m, 2H).

[0727] MS ES⁺:253.

[0728] 实施例 9:6-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮

[0729]



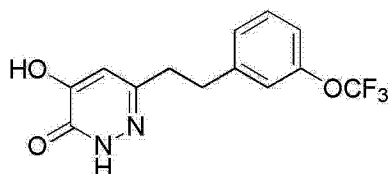
[0730] 如对于 4-羟基-6-(2-苯乙基)哒嗪-3(2H)-酮(实施例 1)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-[2-(3,4-二氟苯基)乙炔基]哒嗪(中间体 13)制备。粗物料通过如下纯化:反相色谱法,用在含有 0.05%甲酸改性剂的水中的 5-100%乙腈洗脱。

[0731] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 12.6(s, br, 1H), 10.8(s, br, 1H), 7.24-7.38(m, 2H), 7.02-7.09(m, 1H), 6.64(s, 1H), 2.84-2.92(m, 2H) 和 2.72-2.81(m, 2H).

[0732] MS ES⁺:253.

[0733] 实施例 10:4-羟基-6-[2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]哒嗪-3(2H)-酮

[0734]



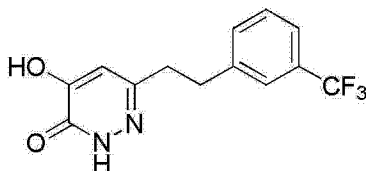
[0735] 如对于 4-羟基-6-(2-苯乙基)哒嗪-3(2H)-酮(实施例 1)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-[2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙炔基]哒嗪(中间体 14)制备。残余物通过反相色谱法(30g C18)筒纯化,其中用具有酸性改性剂的在水中的 0-100%甲醇洗脱,并且将合适的级分合并并浓缩。粗产物从乙酸乙酯/庚烷中重结晶,从而得到白色固体(收率=23%)。

[0736] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 12.67 (br s, 1H), 10.71 (br s, 1H), 7.35-7.45 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 2.92-2.98 (m, 2H) 和 2.74-2.84 (m, 2H).

[0737] MS ES^+ :301.

[0738] 实施例 11 :4-羟基-6-{2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}吡嗪-3(2H)-酮

[0739]



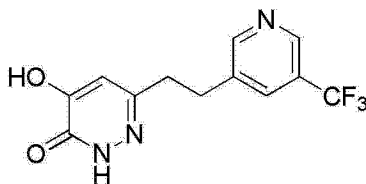
[0740] 如对于 4-羟基-6-(2-苯乙基)吡嗪-3(2H)-酮 (实施例 1) 所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-{2-[3-(三氟甲基)苯基]乙炔基}吡嗪 (中间体 15) 制备,不同之处在于反应在甲醇和四氢呋喃的混合物 (2:1) 中进行。粗物料通过反相色谱法纯化,用 5-80% 乙腈 / 水 (其中在水中具有 0.05% 甲酸改性剂)。粗产物从乙醇 / 庚烷重结晶,从而得到白色固体 (收率 =27%)。

[0741] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 12.7 (s, br, 1H), 10.7 (s, br, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 2.95-3.01 (m, 2H) 和 2.77-2.81 (m, 2H).

[0742] MS ES^+ :285.

[0743] 实施例 12 :4-羟基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}吡嗪-3(2H)-酮

[0744]



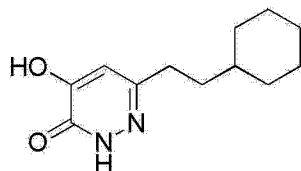
[0745] 在氮气下,向 3,4-二(苄氧基)-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙炔基}吡嗪 (中间体 16, 1.5g) 在甲醇 (10ml) 中的溶液中缓慢加入 10% 碳载钯 (0.04g), 并且将反应混合物在室温在氢气氛下搅拌 30 分钟。在氮气氛下,将所得的混合物通过“Celite”(商标) 硅藻土床过滤,并用甲醇洗涤,之后将滤液在真空下浓缩,而得到粗制 3,4-二(苄氧基)-6-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)吡嗪 (0.4g, 0.86mmol)。在室温将其置于甲醇 (10ml) 中,并且在氮气氛下缓慢加入 10% 碳载钯 (0.04g)。然后将混合物在氢 (200psi) 下在室温搅拌过夜,之后在氮气下通过“Celite”硅藻土的床过滤,并用甲醇洗涤。在真空中浓缩有机层而得到粗产物 (0.2g), 将该粗产物通过制备型 HPLC 纯化,从而得到均质的 4-羟基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}吡嗪-3(2H)-酮 (0.03g, 81.6% 收率)。

[0746] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 12.72 (s, br, 1H), 10.81 (s, br, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.00-3.34 (m, 2H) 和 2.81-2.85 (m, 2H).

[0747] MS ES^+ :286.

[0748] 实施例 13 :6-(2-环己基乙基)-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮

[0749]



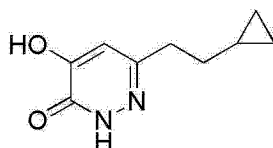
[0750] 如对于 4-羟基-6-(2-苯乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1)所述的那样,由 3,4-二(苯氧基)-6-(环己基乙炔基)吡嗪(中间体 17)制备,不同之处在于反应在甲醇和四氢呋喃的混合物(1:1)中进行。所得的粗产物在酸性条件下通过制备型 HPLC 纯化。获得的固体从甲基叔丁基醚和乙酸乙酯重结晶,从而得到 6-(2-环己基乙基)-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮,为膏状固体(11%收率)。

[0751] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.62(br s, 1H), 10.68(br s, 1H), 6.52(s, 1H), 2.39-2.48(m, 2H), 1.56-1.76(m, 5H), 1.38-1.49(m, 2H), 1.05-1.27(m, 4H), 0.80-0.97(m, 2H)

[0752] MS ES⁺:223.

[0753] 实施例 14:6-(2-环丙基乙基)-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮

[0754]



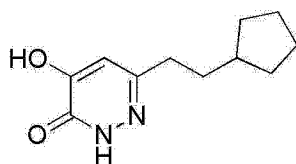
[0755] 如对于 4-羟基-6-(2-苯乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1)所述的那样,由 3,4-二(苯氧基)-6-(环丙基乙炔基)吡嗪(中间体 18)制备,不同之处在于反应在乙醇中进行。所得的粗产物在酸性条件下通过制备型 HPLC 纯化,从而得到 6-(2-环丙基乙基)-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮,为膏状固体(14%收率)。

[0756] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH- d_6) δ 6.55(s, 1H), 2.55-2.63(m, 2H), 1.45-1.54(m, 2H), 0.67-0.75(m, 1H), 0.38-0.42(m, 2H) 和 -0.04-0.06(m, 2H)

[0757] MS ES⁺:181.

[0758] 实施例 15:6-(2-环戊基乙基)-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮

[0759]



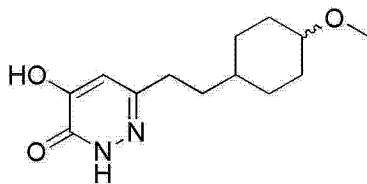
[0760] 如对于 4-羟基-6-(2-苯乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1)所述的那样,由 3,4-二(苯氧基)-6-(环戊基乙炔基)吡嗪(中间体 19)制备,不同之处在于反应在甲醇和四氢呋喃的混合物(1:1)进行。所得的粗产物在酸性条件下通过制备型 HPLC 纯化,从而在从乙醇和庚烷中重结晶后得到 6-(2-环戊基乙基)-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮,为白色固体(51%收率)。

[0761] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.63(br s, 1H), 10.67(br s, 1H), 6.54(s, 1H), 2.41-2.48(m, 2H), 1.67-1.79(m, 3H), 1.41-1.63(m, 6H), 1.00-1.15(m, 2H).

[0762] MS ES⁺:209

[0763] 实施例 16:4-羟基-6-[2-(4-甲氧基环己基)乙基]吡嗪-3(2H)-酮

[0764]



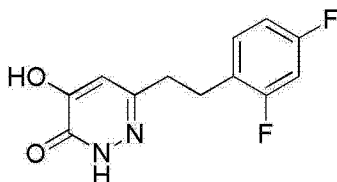
[0765] 如对于 4-羟基-6-(2-苯乙基)哒嗪-3(2H)-酮(实施例 1)所述的那样,由 3,4-二(苯氧基)-6-[(4-甲氧基环己-1-烯-1-基)乙炔基]哒嗪(中间体 20)制备,不同之处在于反应在甲醇中进行。所得的粗产物在酸性条件下通过制备型 HPLC 纯化,从而得到 4-羟基-6-[2-(4-甲氧基环己基)乙基]哒嗪-3(2H)-酮(异构体的混合物),为白色固体(26%收率)。

[0766] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.62(s, 1H), 10.66(br s, 1H), 6.52-6.55(m, 1H), 3.21 和 3.18(2 singlets, total 3H), 2.97-3.08(m, 1H), 2.40-2.47(m, 2H), 1.91-2.01(m, 1H), 1.70-1.80(m, 2H), 0.84-1.51(m, 8H)

[0767] MS ES^+ : 253.

[0768] 实施例 17: 6-[2-(2,4-二氟苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮

[0769]



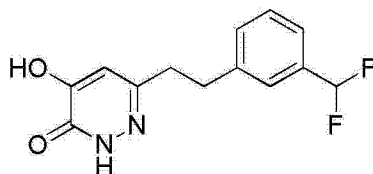
[0770] 如对于 4-羟基-6-(2-苯乙基)哒嗪-3(2H)-酮(实施例 1)所述的那样,由 3,4-二(苯氧基)-6-[(2,4-二氟苯基)乙炔基]哒嗪(中间体 21)制备,不同之处在于反应在乙醇和四氢呋喃的混合物(1:1)中进行。粗物料通过反相色谱法(25g C18)筒纯化,其中用含有酸性改性剂的 5-100%乙腈/水洗脱,并且合并合适的级分,而得到黄色固体。将其从乙醇中重结晶,从而得到白色固体(收率=26%)。

[0771] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.69(s, 1H), 10.78(br s, 1H), 7.24-7.40(m, 1H), 7.09-7.26(m, 1H), 6.93-7.07(m, 1H), 6.58(s, 1H), 2.82-2.97(m, 2H), 2.63-2.80(m, 2H).

[0772] MS ES^+ : 253

[0773] 实施例 18: 6-[2-[3-(二氟甲基)苯基]乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮

[0774]



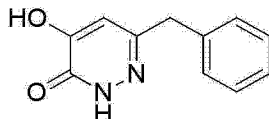
[0775] 如对于 4-羟基-6-(2-苯乙基)哒嗪-3(2H)-酮(实施例 1)所述的那样,由 3,4-二(苯氧基)-6-[(3-(二氟甲基)苯基)乙炔基]哒嗪(中间体 22)制备,不同之处在于反应在乙醇和四氢呋喃的混合物(1:1)中进行。粗物料通过反相色谱法(25g C18)筒纯化,其中用具有酸性改性剂的 5-100%乙腈/水洗脱,并且合并合适的级分,从而得到浅橙色固体(收率=32%)。

[0776] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.69 (s, 1H), 10.77 (br s, 1H), 7.33-7.47 (m, 5H), 6.79-7.18 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 2.89-3.00 (m, 2H), 2.71-2.83 (m, 2H).

[0777] MS ES⁺:267.

[0778] 实施例 19:6-苄基-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮

[0779]



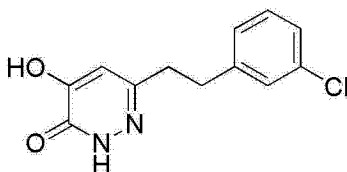
[0780] 向 6-苄基-3,4-二(苄氧基)吡嗪(中间体 23:0.16g,0.418mmol) 在甲醇(4.18ml) 中的经脱气的溶液中加入 10% 碳载钨(0.045g,0.042mmol)。将混合物脱气,抽空并用来自气球的氢填充。1 小时后,将反应混合物脱气,并且通过“Celite”硅藻土垫过滤,用甲醇洗涤,并浓缩,而得到黄色油状物。该粗制油状物通过反相色谱法(25g C18) 筒纯化,其中用具有酸性改性剂的 5-100% 乙腈/水洗脱,并且合并合适的级分,从而得到膏状固体(收率=77%)。

[0781] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.72 (br s, 1H), 10.78 (br s, 1H), 7.15-7.40 (m, 5H), 6.46 (s, 1H), 3.79 (s, 2H).

[0782] MS ES⁺:203.

[0783] 实施例 20:6-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮

[0784]



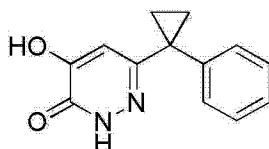
[0785] 如对于 4-羟基-6-(2-苯乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1) 所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-[(3-氯甲基)苯基]乙炔基吡嗪(中间体 24) 制备,不同之处在于反应在乙酸乙酯中进行。粗物料通过反相色谱法(50g C18) 筒纯化,其中用具有酸性改性剂的 5-100% 乙腈/水洗脱,并且合并合适的级分而得到橙色固体。将其从乙酸乙酯中重结晶,从而得到白色固体(收率=32%)。

[0786] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.67 (s, 1H), 10.72 (br s, 1H), 7.10-7.40 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 2.82-3.05 (m, 2H), 2.71-2.82 (m, 2H).

[0787] MS ES⁺:251.

[0788] 实施例 21:4-羟基-6-(1-苯基环丙基)吡嗪-3(2H)-酮

[0789]



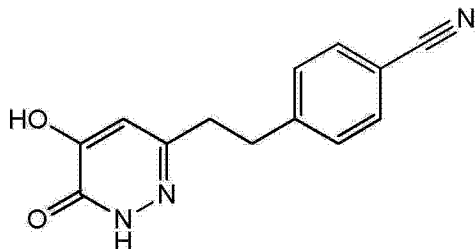
[0790] 如对于 4-羟基-6-(2-苯乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1) 所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-(1-苯基环丙基)吡嗪(中间体 26) 制备,不同之处在于反应在乙酸乙酯中进行。将粗物料从乙酸乙酯中重结晶,从而得到粉色固体(收率=27%)。

[0791] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.69(s, 1H), 10.74(br s, 1H), 7.13-7.39(m, 5H), 6.32(s, 1H), 1.27-1.39(m, 2H), 1.10-1.24(m, 2H).

[0792] MS ES⁺:229.

[0793] 实施例 22:4-[2-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)乙基]苄腈

[0794]



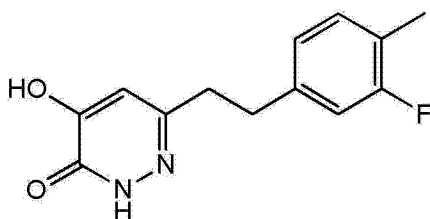
[0795] 通过与用于4-羟基-6-(2-苯基乙基)哒嗪-3(2H)-酮(实施例1)的相同方法,由4-[2-[5,6-二(苄氧基)哒嗪-3-基]乙炔基]苄腈(中间体27)制备,不同之处在于用于氢化的溶剂混合物由四氢呋喃和甲醇(1:1)制成并且将最终化合物从四氢呋喃中重结晶。

[0796] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.59(br s, 1H), 10.66(br s, 1H), 7.56-7.78(m, 2H), 7.27-7.44(m, 2H), 6.52(s, 1H), 2.82-3.01(m, 2H) 和 2.56-2.82(m, 2H).

[0797] MS ES⁺:242.

[0798] 实施例 23:6-[2-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮

[0799]



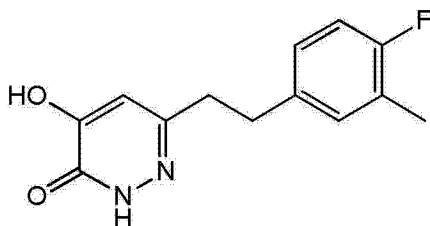
[0800] 通过与用于4-羟基-6-(2-苯基乙基)哒嗪-3(2H)-酮(实施例1)的相同方法,由3,4-二(苄氧基)-6-[2-(3-氟-4-甲基苯基)乙炔基]哒嗪(中间体28)制备,不同之处在于用于氢化的溶剂混合物是乙酸乙酯和甲醇(1:1)并且将终产物从乙酸乙酯中重结晶。

[0801] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.67(s, 1H), 10.71(br s, 1H), 7.09-7.24(m, 1H), 6.85-7.07(m, 2H), 6.59(s, 1H), 2.80-2.93(m, 2H), 2.68-2.77(m, 2H) 和 2.18(s, 3H).

[0802] MS ES⁺:249.

[0803] 实施例 24:6-[2-(4-氟-3-甲基苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮

[0804]



[0805] 通过与用于4-羟基-6-(2-苯基乙基)哒嗪-3(2H)-酮(实施例1)的相同方法,

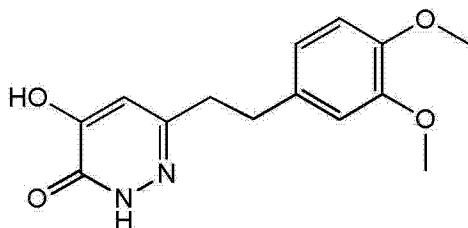
由 3,4-二(苄氧基)-6-[2-(4-氟-3-甲基苯基)乙炔基]哒嗪(中间体 29) 制备,不同之处在于用于氢化的溶剂混合物由乙酸乙酯和甲醇(1:1)制成并且将最终材料从乙酸乙酯中重结晶。

[0806] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.67(s, 1H), 10.70(br s, 1H), 6.90-7.20(m, 3H), 6.58(s, 1H), 2.61-2.91(m, 4H) 和 2.20(s, 3H).

[0807] MS ES^+ :249.

[0808] 实施例 25:6-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮

[0809]



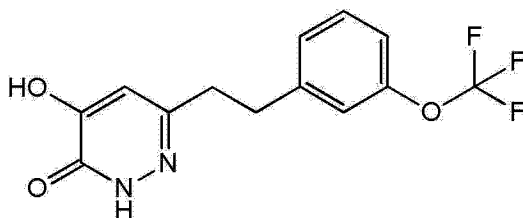
[0810] 通过与用于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)哒嗪-3(2H)-酮(实施例 1)的相同方法,由 3,4-二(苄氧基)-6-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙炔基]哒嗪(中间体 30) 制备,不同之处在于用于氢化的溶剂混合物是乙醇和四氢呋喃(1:1)并且最终材料从乙酸乙酯和庚烷的混合物重结晶。

[0811] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.66(br s, 1H), 10.69(br s, 1H), 6.76-6.94(m, 2H), 6.63-6.77(m, 1H), 6.58(s, 1H), 3.59-3.82(m, 6H) 和 2.60-2.91(m, 4H).

[0812] MS ES^+ :277.

[0813] 实施例 26:4-羟基-6-[2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基]哒嗪-3(2H)-酮

[0814]



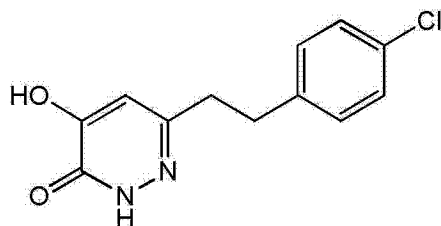
[0815] 通过与用于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)哒嗪-3(2H)-酮(实施例 1)的相同方法,由 3,4-二(苄氧基)-6-((3-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)哒嗪(中间体 39) 制备,不同之处在于用于氢化的溶剂是乙醇并且最终化合物从乙酸乙酯和庚烷的混合物重结晶。

[0816] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.67(s, 1H), 10.71(br s, 1H), 7.36-7.45(m, 1H), 7.13-7.30(m, 3H), 6.60(s, 1H), 2.88-2.99(m, 2H) 和 2.73-2.82(m, 2H).

[0817] MS ES^+ :301.

[0818] 实施例 27:6-[2-(4-氯苯基)乙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮

[0819]



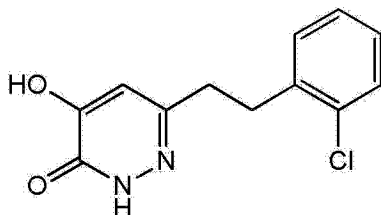
[0820] 通过与用于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1)的相同方法,由 3,4-二(苯氧基)-6-((4-氯苯基)乙炔基)吡嗪(中间体 34)制备,不同之处在于用于氢化的溶剂是四氢呋喃并且最终化合物从乙酸乙酯和庚烷的混合物重结晶。

[0821] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.66(s, 1H), 10.72(br s, 1H), 7.14-7.44(m, 4H), 6.58(s, 1H), 2.83-2.92(m, 2H) 和 2.69-2.79(m, 2H).

[0822] MS ES^+ :251, 253.

[0823] 实施例 28:6-[2-(2-氯苯基)乙基]-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮

[0824]



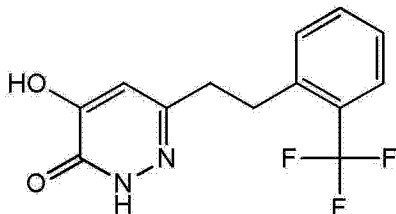
[0825] 通过与用于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1)的相同方法,由 3,4-二(苯氧基)-6-((2-氯苯基)乙炔基)吡嗪(中间体 35)制备,不同之处在于用于氢化的溶剂是乙酸乙酯并且将最终物料从乙酸乙酯和庚烷的混合物重结晶。

[0826] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.67(s, 1H), 10.73(br s, 1H), 7.14-7.46(m, 4H), 6.58(s, 1H), 2.91-3.05(m, 2H) 和 2.70-2.81(m, 2H).

[0827] MS ES^+ :251, 253.

[0828] 实施例 29:4-羟基-6-{2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}吡嗪-3(2H)-酮

[0829]



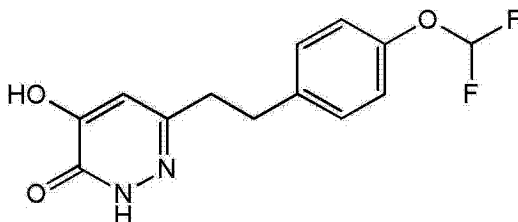
[0830] 通过与用于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1)的相同方法,由 3,4-二(苯氧基)-6-((2-三氟甲基苯基)乙炔基)吡嗪(中间体 40)制备,不同之处在于终产物从乙酸乙酯和庚烷的混合物重结晶。

[0831] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.66(br s, 1H), 10.79(br s, 1H), 7.35-7.74(m, 4H), 6.56(s, 1H), 2.97-3.11(m, 2H) 和 2.71-2.82(m, 2H).

[0832] MS ES^+ :285.

[0833] 实施例 30:6-(4-(二氟甲氧基)苯乙基)-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮

[0834]



[0835] 通过与用于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1)的相同方法,

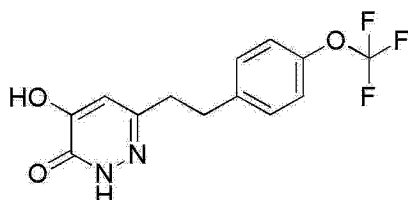
由 3,4-二(苄氧基)-6-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)哒嗪(中间体 36) 制备,不同之处在于用于氢化的溶剂混合物由四氢呋喃和甲醇制成并且最终物料从 2-丙醇和庚烷重结晶。

[0836] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2) δ 7.17-7.24 (m, 2H), 7.00-7.11 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.31-6.74 (m, 1H), 2.91-3.00 (m, 2H) 和 2.81-2.91 (m, 2H).

[0837] MS ES^+ 283.

[0838] 实施例 31:6-(4-(三氟甲氧基)苯乙基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮

[0839]



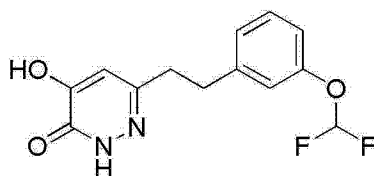
[0840] 通过与用于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)哒嗪-3(2H)-酮(实施例 1)的相同方法,由 3,4-二(苄氧基)-6-((4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)哒嗪(中间体 37) 制备,不同之处在于用于氢化的溶剂混合物由四氢呋喃和甲醇制成并且最终化合物从 MTBE 和庚烷重结晶。

[0841] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.70 (s, 1H), 10.75 (br s, 1H), 7.21-7.41 (m, 4H), 6.61 (s, 1H) 和 2.67-2.99 (m, 4H).

[0842] MS ES^+ 301.

[0843] 实施例 32:6-(3-(二氟甲氧基)苯乙基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮

[0844]



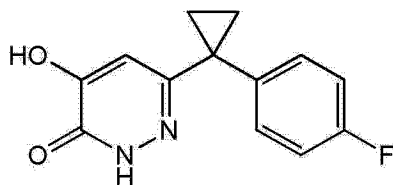
[0845] 通过与用于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)哒嗪-3(2H)-酮(实施例 1)的相同方法,由 3,4-二(苄氧基)-6-((3-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)哒嗪(中间体 38) 制备,不同之处在于用于氢化的溶剂混合物由四氢呋喃和甲醇制成并且最终化合物从乙醇和庚烷的混合物重结晶。

[0846] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.65 (br s, 1H), 6.92-7.43 (m, 6H), 6.58 (s, 1H), 2.83-2.97 (m, 2H) 和 2.70-2.84 (m, 2H).

[0847] MS ES^+ 283.

[0848] 实施例 33:6-[1-(4-氟苯基)环丙基]-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮

[0849]



[0850] 通过与用于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)哒嗪-3(2H)-酮(实施例 1)的相同方法,

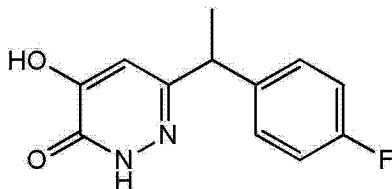
由 3,4-二(苄氧基)-6-[1-(4-氟苯基)环丙基]吡嗪(中间体 42) 制备,不同之处在于用于氢化的溶剂是乙酸乙酯并且产物从乙酸乙酯和 MTBE 的混合物重结晶。

[0851] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.69(s, 1H), 10.77(br s, 1H), 7.26-7.42(m, 2H), 7.01-7.26(m, 2H), 6.32(s, 1H), 1.28-1.39(m, 2H) 和 1.09-1.22(m, 2H).

[0852] MS ES⁺:247.

[0853] 实施例 34:6-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮

[0854]



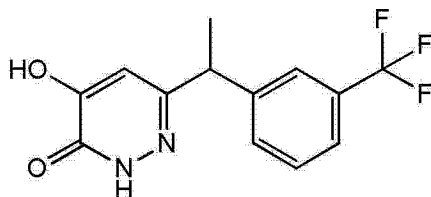
[0855] 通过与用于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1)的相同方法,由 3,4-二(苄氧基)-6-(1-苯基乙烯基)吡嗪(中间体 41) 制备,不同之处在于用于氢化的溶剂混合物由乙酸乙酯和四氢呋喃组成,并且产物从庚烷和 MTBE 的混合物重结晶。

[0856] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.75(s, 1H), 10.74(br s, 1H), 7.24-7.35(m, 2H), 7.00-7.19(m, 2H), 6.43(s, 1H), 3.85-4.13(m, 1H) 和 1.38-1.55(m, 3H).

[0857] MS ES⁺:235.

[0858] 实施例 35:4-羟基-6-{1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}吡嗪-3(2H)-酮

[0859]



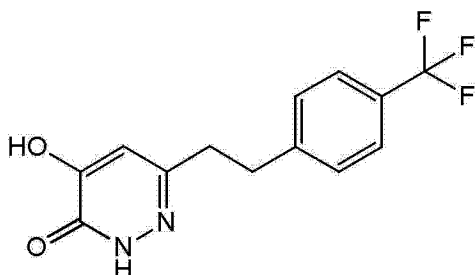
[0860] 通过与用于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1)的相同方法,由 3,4-二(苄氧基)-6-(3-甲基丁-1-炔基)吡嗪(中间体 43) 制备,不同之处在于用于氢化的溶剂混合物由乙酸乙酯和四氢呋喃制成并且产物从庚烷和 MTBE 重结晶。

[0861] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.79(s, 1H), 10.80(br. s., 1H), 7.47-7.66(m, 4H), 6.51(s, 1H), 4.02-4.25(m, 1H), 1.41-1.60(m, 3H)

[0862] MS ES⁺:285

[0863] 实施例 36:4-羟基-6-{2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}吡嗪-3(2H)-酮

[0864]



[0865] 通过与用于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1)的相同方法,由 (E)-3,4-二(苄氧基)-6-(4-(三氟甲基)苯乙烯基)吡嗪(中间体 44) 制备,不同之

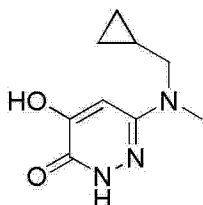
处在于产物从庚烷和乙酸乙酯的混合物重结晶。

[0866] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.40-7.49 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 2.92-3.03 (m, 2H) 和 2.72-2.85 (m, 2H)

[0867] MS ES^+ : 285.

[0868] 实施例 37: 6-((环丙基甲基)(甲基)氨基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮

[0869]



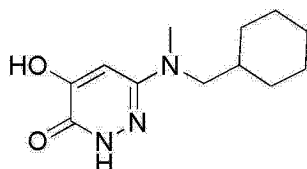
[0870] 将 5,6-二(苄氧基)-N-(环丙基甲基)-N-甲基哒嗪-3-胺(中间体 46; 2.44mmol) 和碳载钯(10 重量%负载, 干基; 0.259g, 0.244mmol) 在乙酸乙酯(10ml) 中的悬浮液在氢气氛下搅拌 2 小时。将反应混合物通过以商标 'Celite' 销售的硅藻土筒过滤, 用乙酸乙酯、四氢呋喃和甲醇洗脱。将滤液在真空浓缩而得到褐色固体, 将该褐色固体从乙酸乙酯研磨, 从而得到标题化合物, 为浅褐色固体 (27.9mg, 38%)。

[0871] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.81-11.98 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.12 (d, 2H), 2.84 (s, 3H), 0.84-1.01 (m, 1H), 0.36-0.51 (m, 2H) 和 0.09-0.26 (m, 2H).

[0872] MS ES^+ 196.

[0873] 实施例 38: 6-((环己基甲基)(甲基)氨基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮

[0874]



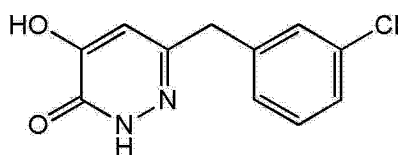
[0875] 根据用于 6-((环丙基甲基)(甲基)氨基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮(实施例 37) 的方法, 使用 5,6-二(苄氧基)-N-(环己基甲基)-N-甲基哒嗪-3-胺(中间体 47) 制备, 但通过反相 C18 色谱法纯化, 用 5-100% 乙腈/水(在水和乙腈二者中具有 0.1% 氨改性剂) 洗脱, 从而得到标题化合物, 为浅色膏状固体 (45mg, 26%)。

[0876] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.88 (br s, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.98-3.13 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.52-1.74 (m, 6H), 1.04-1.26 (m, 3H) 和 0.82-0.99 (m, 2H).

[0877] MS ES^+ 238.

[0878] 实施例 39: 6-(3-氯苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮

[0879]



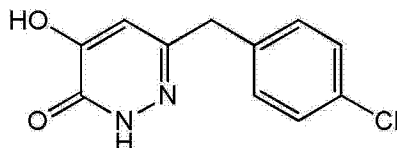
[0880] 以与 4-羟基-6-(2-苄基乙基)哒嗪-3(2H)-酮(实施例 1) 相同的方式, 由 3,4-二(苄氧基)-6-[(3-氯苄基)甲基]哒嗪(中间体 48) 制备, 不同之处在于用于氢化的溶剂是乙酸乙酯并且产物从乙酸乙酯重结晶。

[0881] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.75 (s, 1H), 10.83 (br s, 1H), 7.15-7.40 (m, 4H), 6.52 (s, 1H) 和 3.81 (s, 2H).

[0882] MS ES^+ : 237 和 239.

[0883] 实施例 40: 6-(4-氯苄基)-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮

[0884]



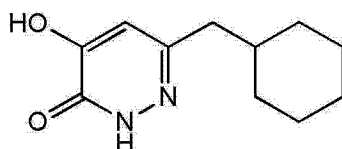
[0885] 以与 4-羟基-6-(2-苯基乙基)吡嗪-3(2H)-酮 (实施例 1) 相同的方式, 由 3,4-二(苄氧基)-6-[(4-氯苄基)甲基]吡嗪 (中间体 49) 制备, 不同之处在于用于氢化的溶剂是乙酸乙酯和四氢呋喃并且产物从乙酸乙酯重结晶。

[0886] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.74 (s, 1H), 10.81 (br s, 1H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.16-7.32 (m, 2H), 6.48 (s, 1H) 和 3.79 (s, 2H).

[0887] MS ES^+ : 237 和 239.

[0888] 实施例 41: 6-(环己基甲基)-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮

[0889]



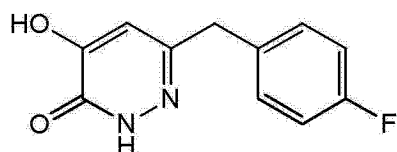
[0890] 以与 4-羟基-6-(2-苯基乙基)吡嗪-3(2H)-酮 (实施例 1) 相同的方式, 由 3,4-二(苄氧基)-6-(环己基甲基)吡嗪 (中间体 50) 制备, 不同之处在于用于氢化的溶剂是乙酸乙酯并且产物从 MTBE 和庚烷的混合物重结晶。

[0891] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.64 (s, 1H), 10.64 (br s, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.21-2.39 (m, 2H), 1.44-1.72 (m, 6H), 1.03-1.25 (m, 3H) 和 0.75-1.05 (m, 2H).

[0892] MS ES^+ : 209.

[0893] 实施例 42: 6-(4-氟苄基)-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮

[0894]



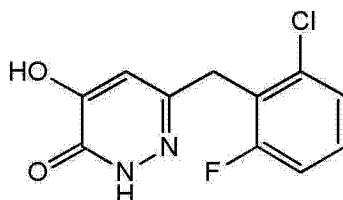
[0895] 以与 4-羟基-6-(2-苯基乙基)吡嗪-3(2H)-酮 (实施例 1) 相同的方式, 由 3,4-二(苄氧基)-6-[(4-氟苄基)甲基]吡嗪 (中间体 51) 制备, 不同之处在于用于氢化的溶剂是乙酸乙酯并且产物从 MTBE 和庚烷的混合物重结晶。

[0896] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.73 (s, 1H), 10.79 (br s, 1H), 7.22-7.33 (m, 2H), 6.96-7.18 (m, 2H), 6.47 (s, 1H) 和 3.79 (s, 2H).

[0897] MS ES^+ : 221.

[0898] 实施例 43: 6-(2-氯-6-氟苄基)-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮

[0899]



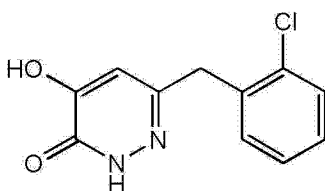
[0900] 以与 4-羟基-6-(2-苯基乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1) 相同的方式, 由 3,4-二(苄氧基)-6-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]吡嗪(中间体 52) 制备, 不同之处在于用于氢化的溶剂是四氢呋喃并且产物从 MTBE 和庚烷的混合物重结晶。

[0901] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.66 (s, 1H), 10.90 (br s, 1H), 7.31-7.48 (m, 2), 7.05-7.32 (m, 1H), 6.55 (s, 1) 和 4.00 (s, 2H).

[0902] MS ES^+ : 255, 257.

[0903] 实施例 44: 6-(2-氯苄基)-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮

[0904]



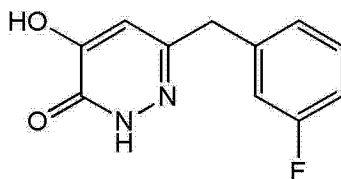
[0905] 以与 4-羟基-6-(2-苯基乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1) 相同的方式, 由 3,4-二(苄氧基)-6-[(2-氯苄基)甲基]吡嗪(中间体 53) 制备, 不同之处在于用于氢化的溶剂是四氢呋喃并且产物从 MTBE 和庚烷的混合物重结晶。

[0906] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 7.40-7.57 (m, 1H), 7.20-7.42 (m, 3H), 6.48 (s, 1H) 和 3.95 (s, 2H).

[0907] MS ES^+ : 237, 239.

[0908] 实施例 45: 6-(3-氟苄基)-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮

[0909]



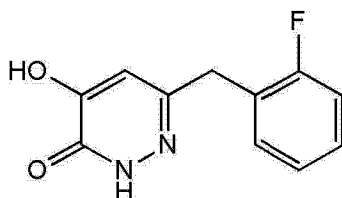
[0910] 以与 4-羟基-6-(2-苯基乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1) 相同的方式, 由 3,4-二(苄氧基)-6-[(3-氟苄基)甲基]吡嗪(中间体 54) 制备, 不同之处在于用于氢化的溶剂是乙醇并且产物从 MTBE 和庚烷的混合物重结晶。

[0911] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.75 (s, 1H), 10.82 (br s, 1H), 7.25-7.44 (m, 1H), 6.99-7.14 (m, 3H), 6.41-6.58 (m, 1H) 和 3.68-3.89 (m, 2H).

[0912] MS ES^+ : 221.

[0913] 实施例 46: 6-(2-氟苄基)-4-羟基吡嗪-3(2H)-酮

[0914]



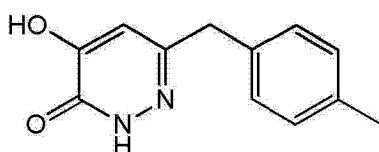
[0915] 以与 4-羟基-6-(2-苯基乙基)哒嗪-3(2H)-酮(实施例 1)相同的方式,由 3,4-二(苄氧基)-6-[(2-氟苯基)甲基]哒嗪(中间体 55)制备,不同之处在于产物从乙酸乙酯和庚烷的混合物重结晶。

[0916] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.71(br s, 1H), 10.85(br s, 1H), 7.26-7.37(m, 2H), 7.12-7.22(m, 2H), 6.48(s, 1H) 和 3.85(s, 2H).

[0917] MS ES⁺:221.

[0918] 实施例 47:6-(4-甲基苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮

[0919]



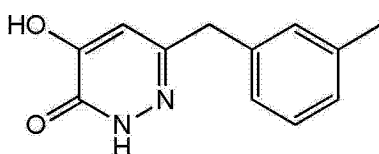
[0920] 以与 4-羟基-6-(2-苯基乙基)哒嗪-3(2H)-酮(实施例 1)相同的方式,由 3,4-二(苄氧基)-6-[(4-甲基苯基)甲基]哒嗪(中间体 56)制备,不同之处在于用于氢化的溶剂混合物由四氢呋喃和乙酸乙酯制成并且产物从乙酸乙酯和庚烷的混合物重结晶。

[0921] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.70(br s, 1H), 10.75(br s, 1H), 7.12(s, 4H), 6.42(s, 1H), 3.64-3.82(s, 2H) 和 2.26(s, 3H).

[0922] MS ES⁺:217.

[0923] 实施例 48:6-(3-甲基苄基)-4-羟基哒嗪-3(2H)-酮

[0924]



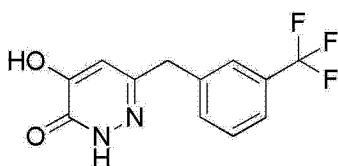
[0925] 以与 4-羟基-6-(2-苯基乙基)哒嗪-3(2H)-酮(实施例 1)相同的方式,由 3,4-二(苄氧基)-6-[(3-甲基苯基)甲基]哒嗪(中间体 57)制备,不同之处在于用于氢化的溶剂混合物由四氢呋喃和乙酸乙酯制成并且产物从乙酸乙酯和庚烷的混合物重结晶。

[0926] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.71(br s, 1H), 10.78(br s, 1H), 7.14-7.25(m, 1H), 6.96-7.10(m, 3H), 6.44(s, 1H), 3.74(s, 2H) 和 2.17-2.35(m, 3H).

[0927] MS ES⁺:217.

[0928] 实施例 49:4-羟基-6-(3-(三氟甲基)苄基)哒嗪-3(2H)-酮

[0929]



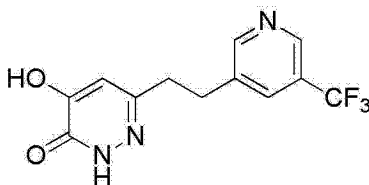
[0930] 以与 4-羟基-6-(2-苯基乙基)哒嗪-3(2H)-酮(实施例 1)相同的方式,由

3,4-二(苄氧基)-6-(3-(三氟甲基)苄基)哒嗪(中间体 58) 制备,不同之处在于用于氢化的溶剂是乙酸乙酯并且产物从乙酸乙酯和庚烷的混合物重结晶。

[0931] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 10.68(br s, 1H), 7.40-7.70(m, 4H), 6.56(s, 1H) 和 3.99(s, 2H).

[0932] MS ES⁺:271.

[0933] 实施例 50:4-羟基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}哒嗪-3(2H)-酮
[0934]



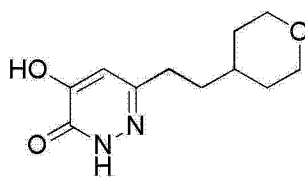
[0935] 将 3,4-二(苄氧基)-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙炔基}哒嗪(中间体 31; 1.5g, 3.25mmol) 溶解在甲醇(10mL)中,并且加入 10%碳载钯(0.04g),之后混合物进行吹洗并经受氢气。将反应混合物在室温在氢气氛下搅拌 30 分钟。然后将反应物质通过 celite 床在氮气氛下过滤,并且用甲醇洗涤。将滤液在真空浓缩,之后将粗物质重新溶解在甲醇(10mL)中,并且加入 10%碳载钯(0.04g),之后混合物进行吹洗并且经受氢气压(200psi),在室温搅拌过夜。在完成,将所得的混合物通过 celite 在氮气下过滤,并且用甲醇洗涤。将滤液在真空下浓缩而得到粗化合物(0.2g),然后将该粗化合物通过制备型 HPLC 纯化,从而得到 4-羟基-6-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)哒嗪-3(2H)-酮(0.03g, 82% 收率)。

[0936] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.72(s, 1H), 10.82(s, 1H), 8.75-8.80(d, 2H), 8.10(s, 1H), 6.63(s, 1H), 3.30-3.04(t, 2H) 和 2.81-2.85(t, 2H).

[0937] LC-MS ES⁺:286.

[0938] 实施例 51:4-羟基-6-[2-(四氢吡喃-4-基)乙基]哒嗪-3(2H)-酮

[0939]



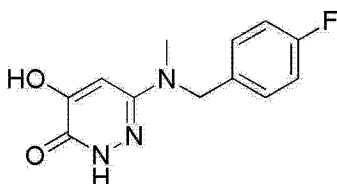
[0940] 以与 4-羟基-6-(2-苄基乙基)哒嗪-3(2H)-酮(实施例 1) 相同的方式,由 3,4-二(苄氧基)-6-[2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基]哒嗪(中间体 60) 制备,不同之处在于氢气压为 200psi,在室温过夜,并且用于氢化的溶剂是甲醇并将产物通过柱色谱法(硅胶,用在在二氯甲烷中的 0-5% 甲醇洗脱纯化,从而得到标题化合物(0.1g, 16% 收率)。

[0941] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.67(s, 1H), 10.72(s, 1H), 6.56(s, 1H), 3.802-3.84(q, 2H), 3.22-3.34(q, 2H), 1.57-1.60(d, 2H), 1.43-1.52(m, 4H) 和 1.19-1.24(m, 3H).

[0942] LC-MS ES⁺:225.

[0943] 实施例 52:6-[[4-(氟苯基)甲基](甲基)氨基]-4-羟基-哒嗪-3(2H)-酮

[0944]



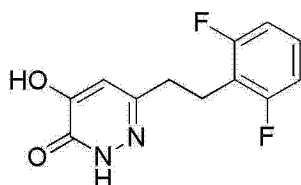
[0945] 以与 4-羟基-6-(2-苯基乙基)咪嗪-3(2H)-酮(实施例 1)相同的方式,由 5,6-二(苄氧基)-N-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基咪嗪-3-胺(中间体 61)制备,不同之处在于用于氢化的溶剂是甲醇并且通过在正戊烷中研磨来纯化产物(0.15g,52%收率)

[0946] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.07(s, 1H), 10.6(s, 1H), 7.2-7.34(m, 2H), 7.12-7.18(m, 2H), 4.49(s, 2H) 和 2.84(s, 3H).

[0947] LC-MS ES^+ :250.

[0948] 实施例 53:6-[2-(2,6-二氟苯基)乙基]-4-羟基-咪嗪-3(2H)-酮

[0949]



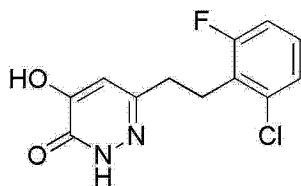
[0950] 通过与用于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)咪嗪-3(2H)-酮(实施例 1)的相同方法,由 3,4-二(苄氧基)-6-[2-(2,6-二氟苯基)乙炔基]咪嗪(中间体 33)制备,不同之处在于用于氢化的溶剂混合物是甲醇并且最终物料通过制备型 HPLC 纯化(0.035g,24.8%收率)。

[0951] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.68(s, 1H), 10.78(s, 1H), 7.27-7.35(m, 1H), 7.03-7.07(m, 2H), 6.55(s, 1H), 2.90-2.94(t, 2H) 和 2.69-2.73(t, 2H).

[0952] LC-MS ES^+ :253.

[0953] 实施例 54:6-[2-(2-氯-6-氟苯基)乙基]-4-羟基-咪嗪-3(2H)-酮

[0954]



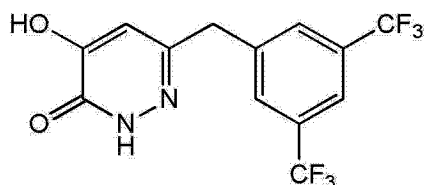
[0955] 通过与用于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)咪嗪-3(2H)-酮(实施例 1)的相同方法,由 3,4-二(苄氧基)-6-[2-(2-氯-6-氟苯基)乙炔基]咪嗪(中间体 32)制备,不同之处在于用于氢化的催化剂是氧化铂且溶剂是甲醇,并且最终物料通过制备型 HPLC 纯化(0.035g,24.8%收率)。

[0956] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.68(s, 1H), 10.78(s, 1H), 7.27-7.35(m, 1H), 7.03-7.07(m, 2H), 6.55(s, 1H), 2.90-2.94(t, 2H) 和 2.69-2.73(t, 2H).

[0957] LC-MS ES^+ :253.

[0958] 实施例 55:6-[[3,5-二(三氟甲基)苯基]甲基]-4-羟基咪嗪-3(2H)-酮

[0959]



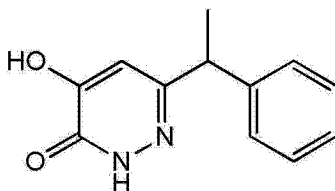
[0960] 通过与用于4-羟基-6-(2-苯基乙基)咪嗪-3(2H)-酮(实施例1)的相同方法,由3,4-二(苯氧基)-6-[[3,5-二(三氟甲基)苯基]甲基]咪嗪(中间体58a)制备,不同之处在于用于氢化的溶剂是四氢呋喃并且最终化合物从乙酸乙酯和庚烷的混合物重结晶(27%收率)。

[0961] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H), 7.93-8.02 (m, 3H), 6.60 (s, 1H) 和 4.05 (s, 2H)。

[0962] MS ES⁺: 339.

[0963] 实施例56: 6-(1-苯基乙基)-4-羟基咪嗪-3(2H)-酮

[0964]



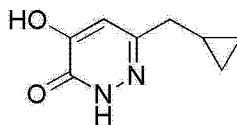
[0965] 通过与用于4-羟基-6-(2-苯基乙基)咪嗪-3(2H)-酮(实施例1)的相同方法,由3,4-二(苯氧基)-6-(1-苯基乙基)咪嗪(中间体25)制备,不同之处在于,在反应完成后,将所得的混合物通过 Celite 过滤,用乙醇洗涤,然后在真空浓缩而得到橙色固体。将其通过如下初步纯化:在反相 C18 色谱柱(具有酸性改性剂的在水中的 0-60% 甲醇)上的洗脱,并且在合并和浓缩合适的级分后,将粗产物从乙酸乙酯和庚烷的混合物重结晶,从而得到白色固体,并且最终化合物从乙酸乙酯和庚烷的混合物重结晶(32%收率)。

[0966] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (br s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 7.13-7.35 (m, 6H), 3.99 (q, 1H) 和 1.47 (d, 3H)。

[0967] MS ES⁺: 217.

[0968] 实施例57: 6-(环丙基甲基)-4-羟基-2,3-二氢咪嗪-3-酮

[0969]



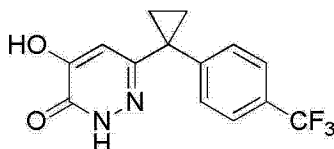
[0970] 以与4-羟基-6-(2-苯基乙基)咪嗪-3(2H)-酮(实施例1)相同的方式,由3,4-二(苯氧基)-6-(亚环丙基甲基)咪嗪(中间体65)制备,不同之处在于使用甲醇作为反应溶剂。将粗化合物通过制备型 HPLC 纯化,从而得到6-(环丙基甲基)-4-羟基咪嗪-3(2H)-酮(46%收率)

[0971] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 12.69 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.09-2.34 (d, 2H), 0.89-0.99 (m, 1H), 0.43-0.49 (m, 2H) 和 0.16-0.17 (m, 2H)。

[0972] LC-MS ES⁺: 167.

[0973] 实施例58: 4-羟基-6-{1-[4-(三氟甲基)苯基]环丙基}-2,3-二氢咪嗪-3-酮

[0974]



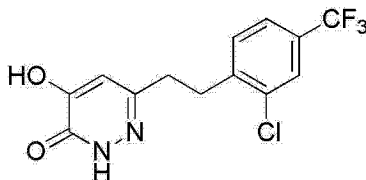
[0975] 以与 4-羟基-6-(2-苯基乙基)噻嗪-3(2H)-酮(实施例 1)相同的方式,由 3,4-二(苄氧基)-6-{1-[4-(三氟甲基)苯基]-环丙基}噻嗪(中间体 68)制备,收率为 20%。

[0976] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1H), 10.87 (br. s., 1H), 7.67 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 1.38-1.42 (m, 2H) 和 1.23-1.28 (m, 2H).

[0977] MS:ES $^+$:297.

[0978] 实施例 59:6-{2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢噻嗪-3-酮

[0979]



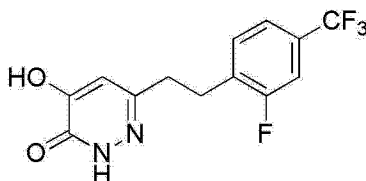
[0980] 如对于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)噻嗪-3(2H)-酮(实施例 1)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-{2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-乙炔基}噻嗪(中间体 69)制备,收率为 11%。

[0981] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.68 (s, 1H), 10.78 (br. s., 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.05-3.11 (m, 2H) 和 2.80 (m, 2H).

[0982] MS:ES $^+$:319.

[0983] 实施例 60:6-{2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢噻嗪-3-酮

[0984]



[0985] 如对于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)噻嗪-3(2H)-酮(实施例 1)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-{2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-乙炔基}噻嗪(中间体 70)制备,不同之处在于将 THF 用作溶剂。将反应通过硅藻土过滤,进一步用四氢呋喃冲洗,并在真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(二氧化硅 C18 筒;用具有酸性改性剂的在水中的 0-65%乙腈洗脱)纯化。合并合适的级分并在真空浓缩以除去乙腈,之后含水部分用乙酸乙酯萃取(x2),干燥(MgSO $_4$)并在真空浓缩。将所得的固体从甲基叔丁基醚和庚烷的混合物重结晶,从而得到 6-{2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢噻嗪-3-酮,为膏状固体(29%收率)。

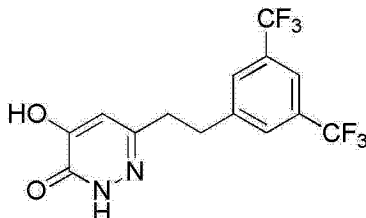
[0986] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.67 (s, 1H), 10.76 (br. s., 1H), 7.60 (m, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H)

, 6.61 (s, 1H), 2.95-3.04 (m, 2H) 和 2.75-2.83 (m, 2H)

[0987] MS:ES⁺:303.

[0988] 实施例 61:6-{2-[3,5-二(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢吡嗪-3-酮

[0989]



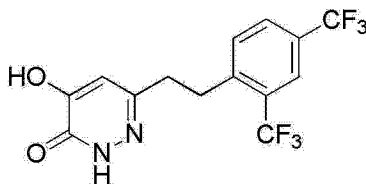
[0990] 如对于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-[(E)-2-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-乙烯基]吡嗪(中间体 71)制备,收率为 49%。

[0991] ¹HNMR(DMSO-d₆) δ 12.69 (s, 1H), 10.75 (br. s., 1H), 7.96 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.06-3.14 (m, 2H) 和 2.84 (m, 2H)

[0992] MS:ES⁺:353.

[0993] 实施例 62:6-{2-[2,4-二(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢-吡嗪-3-酮

[0994]



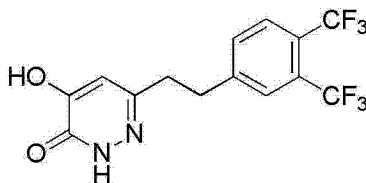
[0995] 如对于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-[(E)-2-[2,4-二(三氟甲基)苯基]-乙烯基]吡嗪(中间体 72)制备,收率为 31%。

[0996] ¹HNMR(DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), 10.80 (br. s., 1H), 8.03 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.77-2.86 (m, 2H)

[0997] MS:ES⁺:353.

[0998] 实施例 63:6-{2-[3,4-二(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢吡嗪-3-酮

[0999]



[1000] 向 3,4-二(苄氧基)-6-[(E)-2-[3,4-二(三氟甲基)苯基]-乙烯基]吡嗪(中间体 73, 227mg, 0.428mmol) 在 THF(4279 μl) 中的溶液中加入碳载钯(45.5mg, 0.043mmol), 并且将反应容器抽空和用氮气吹洗(x3)。将反应在氢气氛下搅拌 4 小时,并且将所得的混合物通过硅藻土的短垫过滤,并在真空浓缩。将残余物通过色谱法(C18 二氧化硅筒,用在

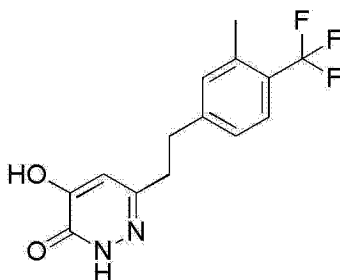
具有碱性改性剂的水中的 0-50% 乙腈洗脱) 纯化。合并合适的级分并浓缩以除去有机物, 并且将含水级分用盐酸 (2N) 酸化并用乙酸乙酯萃取 (x2), 干燥 (MgSO₄) 并在真空浓缩, 从而得到 6-[2-[3,4-二(三氟甲基)苯基]乙基]-4-羟基-2,3-二氢吡嗪-3-酮, 为膏状固体 (39mg, 26%)

[1001] ¹HNMR(DMSO-d₆) δ 12.69(s, 1H), 10.76(br. s., 1H), 7.95(m, 1H), 7.88-7.93(m, 1H), 7.76(m, 1H), 6.65(s, 1H), 3.04-3.12(m, 2H) 和 2.83(m, 2H).

[1002] MS:ES⁺:353

[1003] 实施例 64:4-羟基-6-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯乙基)吡嗪-3(2H)-酮

[1004]



[1005] 如对于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)吡嗪-3(2H)-酮 (实施例 1) 所述的那样, 由 3,4-二(苄氧基)-6-((3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-乙炔基)吡嗪 (中间体 74) 制备, 不同之处在于将 THF 用作溶剂。将反应混合物通过硅藻土筒过滤, 进一步用 THF 和甲醇洗脱。将滤液在减压下浓缩, 并且通过反相色谱法 (用具有酸性改性剂的 5-100% 含水乙腈洗脱) 纯化。合并所需的级分并且冻干而得到浅黄色固体, 将所述浅黄色固体从甲基叔丁基醚重结晶而得到白色固体。将滤液在减压下浓缩, 并且将滤液和晶体分别通过制备型 HPLC 纯化。将两批次合并并且从甲基叔丁基醚和乙酸乙酯的混合物重结晶, 从而得到 4-羟基-6-(3-甲基-4-(三氟甲基)-苯乙基)吡嗪-3(2H)-酮, 为白色固体 (31mg, 4%)。

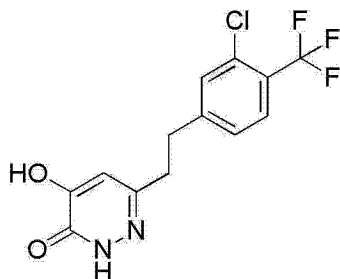
[1006] ¹HNMR(CD₃OD) δ 7.51(d, 1H), 7.22(s, 1H), 7.16(d, 1H), 6.57(s, 1H), 2.94-3.02(m, 2H), 2.81-2.90(m, 2H) 和 2.44(s, 3H).

[1007] MS ES⁺:299

[1008] M. p. =174-175°C .

[1009] 实施例 65:3,4-二(苄氧基)-6-((3-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-吡嗪

[1010]



[1011] 如对于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)吡嗪-3(2H)-酮 (实施例 1) 所述的那样, 由 3,4-二(苄氧基)-6-{2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-乙炔基}吡嗪 (中间体 75) 制备, 不同之处在于将 THF 用作溶剂。粗产物通过反相色谱法 (用具有酸性改性剂的在水中的 5-100% 乙腈洗脱) 纯化而得到浅黄色固体。将该固体从甲基叔丁基醚和乙酸乙酯的混合

物重结晶,从而得到 3,4-二(苄氧基)-6-((3-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-吡嗪,为白色固体(0.182g,17%)。

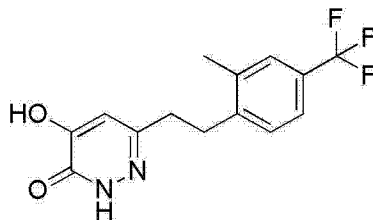
[1012] $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ 7.67(d, 1H), 7.50(s, 1H), 7.33(d, 1H), 6.63(s, 1H), 3.00-3.09(m, 2H) 和 2.85-2.93(m, 2H).

[1013] MS ES^+ :319.

[1014] M. p. =169-170°C.

[1015] 实施例 66:4-羟基-6-{2-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,3-二氢吡嗪-3-酮

[1016]



[1017] 如对于 4-羟基-6-(2-苄基乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-[(E)-2-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-乙烯基]吡嗪(中间体 76)制备,不同之处在于将 THF 用作溶剂。粗产物通过反相色谱法纯化,用具有酸改性剂的 5-100%乙腈洗脱),然后从甲基叔丁基醚和乙酸乙酯的混合物中重结晶,从而得到 4-羟基-6-{2-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,3-二氢吡嗪-3-酮,为白色粉末(0.23g,36%)。

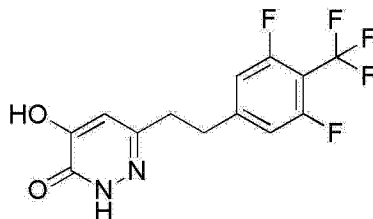
[1018] $^1\text{H NMR}(\text{CD}_2\text{Cl}_2) \delta$, 7.42(s, 1H), 7.39(d, 1H), 7.25(d, 1H), 6.60(s, 1H), 2.96-3.08(m, 2H), 2.77-2.90(m, 2H), 和 2.38(s, 3H).

[1019] MS ES^+ :299.

[1020] M. p. =170-172°C

[1021] 实施例 67:6-{2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢吡嗪-3-酮

[1022]



[1023] 如对于 4-羟基-6-(2-苄基乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1)所述的那样,由 3,4-二(苄氧基)-6-[(E)-2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙烯基]吡嗪(中间体 77)制备,不同之处在于将 THF 用作溶剂。粗产物通过反相色谱法(二氧化硅,用在具有酸改性剂的水中的 5-100%乙腈洗脱)纯化而得到白色固体,将所述白色固体从甲基叔丁基醚和乙酸乙酯的混合物中重结晶,从而得到 6-{2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羟基-2,3-二氢吡嗪-3-酮,为白色固体(0.079g,10%)。

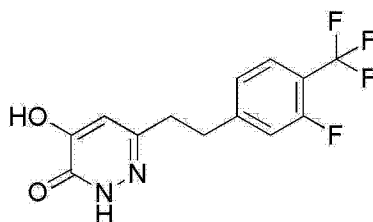
[1024] $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ 7.09(d, 2H), 6.64(s, 1H), 3.00-3.10(m, 2H) 和 2.82-2.96(m, 2H).

[1025] MS ES^+ :321.

[1026] M. p. =211-212°C .

[1027] 实施例 68:6-[2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-羟基-2,3-二氢吡嗪-3-酮

[1028]



[1029] 如对于 4-羟基-6-(2-苯基乙基)吡嗪-3(2H)-酮(实施例 1)所述的那样,由 3,4-二(苯氧基)-6-[(E)-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙烯基]吡嗪(中间体 79)制备,收率为 60%,将固体通过反相色谱法纯化,用在含有酸改性剂的水中的 5-100%乙腈洗脱,从而得到 6-[2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-羟基-2,3-二氢吡嗪-3-酮,收率为 60%

[1030] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 12.68(s, 1H), 10.76(br. s., 1H), 7.68(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.27(m, 1H), 6.61(s, 1H), 2.93-3.04(m, 2H) 和 2.73-2.87(m, 2H).

[1031] MS ES^+ :303.

[1032] 3. 本发明的化合物的生物学功效

[1033] 体外 DAAO 酶测定

[1034] 通过利用 D-丝氨酸的催化的副产物 H_2O_2 (其可以使用‘Amplex’(商标) Red(Invitrogen)检测定量地测量)来确定抑制 DAAO 酶的化合物的功能活性。‘Amplex’Red 试剂是无色底物,其在过氧化氢存在下以 1:1 化学计量与过氧化氢(H_2O_2)反应而产生高度荧光的试卤灵(resorufin)(激发/发射最大值=570 / 585nm)。通过荧光板读出器 Envision(Perkin Elmer)监测荧光的变化,并且在加入 D-丝氨酸后迅速地检测到 DAAO 活性的增加,并且在施加测试化合物的情况下观察到这种响应的抑制。

[1035] 人 DAAO 酶由 Takeda Pharmaceutical Company(Osaka)提供,并且测试每一批次并以产生相当的活性水平的浓度使用。对于每个酶批次,测量 D-丝氨酸的 K_m 以保持一致性;在随后的测定中使用该 K_m 。

[1036] 在测定的当天,将化合物系列地稀释在 DMSO 中,之后用测定缓冲液(20mM Tris pH7.4)稀释 1:20。将测定缓冲液的 $5\mu\text{l}$ 部分添加到 384 透明基底黑壁板(Corning)的孔中,然后使用 Bravo 液体处理器(Agilent technologies)经由自动化的板之间转移添加 $5\mu\text{l}$ 的稀释化合物,之后将 $5\mu\text{l}$ 人 DAAO 酶接着将 $5\mu\text{l}$ D-丝氨酸 50mM 加入到除阴性对照孔外的所有孔中(终浓度为 10mM)。最后,根据制造商协议向所有孔中加入 $5\mu\text{l}$ ‘Amplex’red 试剂(Invitrogen)。将板在黑暗中以 25°C 温育 60 分钟,并且在 Envision 板读出器中测量每个孔的荧光。

[1037] 化合物的 IC_{50} 值由十点半对数分度剂量-响应研究(ten point half log scale dose-response studies)确定,并且表示在 10mM D-丝氨酸的存在下防止 DAAO 活性的 50% 抑制所需的化合物的浓度。浓度响应曲线使用每个数据点的两个孔的平均值产生,并且使用非线性回归和四参数曲线拟合进行分析。

[1038] 结果

[1039]

实施例编号	平均 IC ₅₀ (nM)	实施例编号	平均 IC ₅₀ (nM)
1	10	2	10
3	21	4	3.7
5	30	6	9.7
7	13	8	11
9	10	10	22
11	16	12	23
13	31	14	41
15	16	16	52
17	13	18	14
19	12	20	8.4
21	21	22	13
23	14	24	6
25	45	26	22
27	13	28	20
29	45	30	18
31	20	32	16
33	23	34	26
35	41	36	19
37	220	38	20
39	13	40	12
41	99	42	15
43	26	44	22

45	18	46	15
----	----	----	----

[1040]

实施例编号	平均 IC ₅₀ (nM)	实施例编号	平均 IC ₅₀ (nM)
47	26	48	12
49	23	50	23
51	30	52	130
53	19	54	14
55	760	56	32
57	380	58	61
59	19	60	15
61	57	62	29
63	15	64	13
65	13	66	12
67	10	68	19

[1041] 这些结果表明,本发明的化合物具有针对 DAAO 酶的有效抑制活性。以上测试的化合物展示显著小于 5 μ M 的 IC₅₀ 值,其中最有效的化合物在 DAAO 酶显示的活性为,其中 IC₅₀ 值 <250nM。因此,预期本发明的化合物可用于预防或治疗其中涉及 DAAO 酶活性的病症,如以上讨论的那些。

[1042] 此外,当在用于药理学和 / 或毒理学分布的多种标准测试中测试时,本发明的化合物具有多种有利的这样的参数。例如,当通过药理学和 / 或毒理学测试进行表征时,本发明的化合物展示对于体外使用的一种或多种潜在的有用性质,所述药理学和 / 或毒理学测试包括 :hERG 相互作用 (其是潜在心脏中毒的指示,并且测量化合物对人 ether-a-go-go 相关基因的作用,其使用例如 PatchXpress7000A 平台);CypP₄₅₀ 相互作用 (其可以根据用于药物相互作用研究的 FDA 指南草案 (FDA draft guidelines) (用于用药和标记的研究设计,数据分析和推断) (2006 年 9 月) 测量,参见 www.fda.gov);光毒性 (例如使用根据在用于化学品测试的 OECD 指南中详细概述的测定的方案 :432 例体外 3T3Neutral Red 摄取光毒性测试 (432In Vitro3T3Neutral Red Uptake phototoxicity test),2004 年四月);药代动力学参数的确定 (例如跟踪经由多路线的体内用药,其中使用 LC-MS / MS 方案从静脉血样品确定化合物的血浆浓度);以及体内受体占有率 (例如使用基于以下的方案确定 :Medhurst 等,Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics(药理学和实验治疗杂志),2007,321,1032)。用于表征药物分子的这些标准测试是技术人员已知的。