



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101686989 B

(45)授权公告日 2016.10.19

(21)申请号 200880020469.4

(22)申请日 2008.06.20

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 101686989 A

(43)申请公布日 2010.03.31

(30)优先权数据  
60/936,754 2007.06.21 US  
60/994,422 2007.09.19 US  
61/008,395 2007.12.19 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2009.12.16

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2008/067632 2008.06.20

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02008/157751 EN 2008.12.24

(73)专利权人 卡拉治疗学股份有限公司  
地址 美国康涅狄格州

(72)发明人 R·保罗·贝克斯特

理查德·福斯特  
克里斯泰勒·亨诺特  
珍妮特·L·拉尔博夫斯基  
卡拉·M·高斯  
加里·R·加斯塔夫逊 罗志勇  
安-玛丽·坎贝尔  
塔季扬娜·E·谢尔金

(74)专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127

代理人 丁香兰 庞东成

(51)Int.Cl.  
A61K 31/70(2006.01)  
C07H 19/16(2006.01)  
C07H 17/02(2006.01)

(56)对比文件  
WO 2005105805 A1,2005.11.10,  
CN 1538848 A,2004.10.20,  
WO 2005042537 A1,2005.05.12,

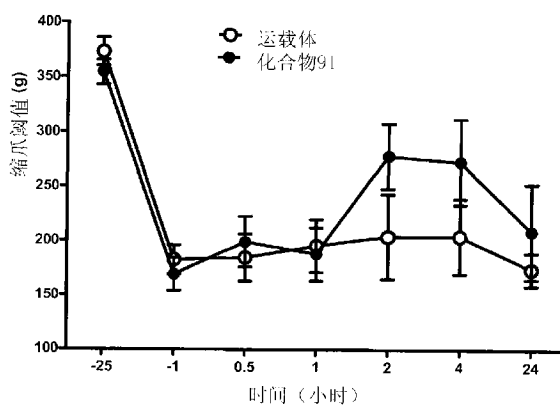
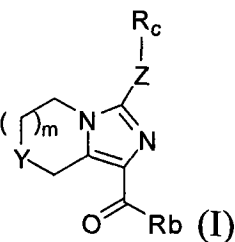
审查员 周静

权利要求书7页 说明书175页 附图3页

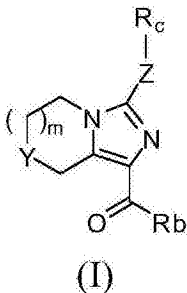
(54)发明名称  
取代的咪唑并杂环

(57)摘要  
本发明提供取代的咪唑并杂环化合物,其具有式I所示结构。本发明还提供式I化合物的药学上可接受的盐、酸式盐、水合物、溶剂化物和立体异构体。所述化合物用作大麻素受体的调节剂并用于预防和治疗大麻素受体相关疾病和状况,例

如疼痛、炎症和瘙痒症。



1. 对CB2受体的EC<sub>50</sub>为0.1nM至10μM的范围的、具有式I结构的化合物:

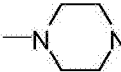
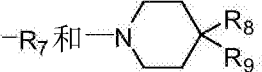


或者其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

Y选自NR<sub>a</sub>和N<sup>+</sup>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>X<sup>-</sup>;

Z选自键、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>、-CH=CH-、-C≡C-和-CO-;

R<sub>a</sub>选自-H、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>链烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炔基、芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-COR<sub>3</sub>、-CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-CSNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-COOR<sub>3</sub>和-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>杂环基、其中R<sub>a</sub>的烷基、环烷基、环烯基、芳基和杂环基各自任选地由独立地选自卤、-OH、氧代、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-COR<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基和苯基的1至4个取代基取代;

R<sub>b</sub>选自C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>链烯基、芳基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、和其中R<sub>b</sub>的烷基、链烯基和芳基各自任选地由独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>链烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、芳基、5-、6-和7-元杂环基、卤、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN和-NO<sub>2</sub>的1至3个取代基取代;

R<sub>c</sub>选自卤、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>链烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、芳基、5-、6-、7-和8-元单环杂环基、9-和10-元双环杂环基;其中R<sub>c</sub>的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>链烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、芳基、5-、6-、7-、8-元单环杂环基以及9-和10-元双环杂环基任选地由独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、卤、-OH、-NH<sub>2</sub>、(A)(A')(A'')(A''')芳基、(A)(A')(A'')(A''')杂环基、NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、氧代、-COOR<sub>14</sub>、SOR<sub>14</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、NR<sub>15</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>、COR<sub>14</sub>、CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>和NR<sub>15</sub>COR<sub>16</sub>的1至5个取代基取代;其中(A)、(A')、(A'')和(A''')各自独立地选自-H和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,以及(A)(A')(A'')(A''')杂环基中的每个杂环基独立地选自5-、6-、7-和8-元单环杂环基以及9-和10-元双环杂环基;

R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自独立为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>存在其一或一起存在时,其各自独立地选自-H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>链烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、芳基、4-、5-、6-、7-和8-元杂环基;其中不是H的R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>各自独立地由独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>酰基、芳基、5-、6-、7-和8-元单环杂环基以及9-和10-元双环杂环基、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-COOH、氧代和卤的1至3个取代基取代;条件是如果R<sub>a</sub>是SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>,那么R<sub>3</sub>不是-H;可选地,R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>与它们结合的氮原子一起形成选自4-、5-、6-、7-和8-元杂环基的杂环基;

R<sub>5</sub>选自-H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基;其中R<sub>5</sub>的烷基和卤代烷基任选地由独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-OH、-NH<sub>2</sub>和-CN的1至4个取代基取代;

R<sub>6</sub>选自-H、-CR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-CR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>COR<sub>13</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、芳基、5-、6-、7-、8-元单环杂环基和9-、10-元双环杂环基;其中R<sub>6</sub>的烷基、环烷基、芳基和杂环基任选地由独立地选

自C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、芳基、卤、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>羟基烷基、-COR<sub>13</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CN和-NO<sub>2</sub>的1至3个取代基取代；可选地，R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>与它们结合的氮原子一起形成选自5-、6-、7-和8-元单环杂环基以及9-和10-元双环杂环基的杂环基，其中R<sub>6</sub>的杂环基取代基任选地由独立地选自-CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>和氧代的1至2个取代基取代；

R<sub>7</sub>选自-COR<sub>3</sub>、-COOR<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>以及5-、6-和7-元杂环基；

R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>独立地选自-H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>链烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、芳基、5-、6-、7-和8-元单环杂环基以及9-和10-元双环杂环基、卤、-OH、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-CN和-NO<sub>2</sub>；可选地：(i) R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>与它们结合的氮原子一起形成杂环基环，其任选地由选自C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤、氧代和芳基的1至3个取代基取代；或(ii) R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>与它们结合的碳原子一起形成环烷基，其任选地由选自C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤、氧代和芳基的1至3个取代基取代；

R<sub>10</sub>选自-H和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

R<sub>11</sub>选自-H、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>链烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、芳基、5-、6-、7-和8-元单环杂环基以及9-和10-元双环杂环基；其中R<sub>11</sub>的烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基和5-、6-、7-和8-元单环杂环基以及9-和10-元双环杂环基任选地由独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、芳基和5-、6-、7-和8-元单环杂环基以及9-和10-元双环杂环基、卤、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-胍基、-CN、-NO<sub>2</sub>、氧代、-COOR<sub>10</sub>、-CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-SR<sub>10</sub>、-SOR<sub>1</sub>和-SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>的1至3个取代基取代；

R<sub>12</sub>选自-H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>羟基烷基；

R<sub>13</sub>选自-OR<sub>10</sub>和-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>；

R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>和R<sub>16</sub>各自独立地选自-H和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；可选地，R<sub>14</sub>和R<sub>15</sub>与它们结合的氮原子一起形成杂环基，所述杂环基选自5-、6-、7-和8-元单环杂环基以及9-和10-元双环杂环基；

X 是阴离子抗衡离子；

m是1或2的整数；p是1至6的整数；和q是零或1至4的整数；以及

条件是当R<sub>c</sub>是杂环基时，所述杂环基通过所述杂环基的环碳原子直接结合。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述盐是酸式盐。

3. 根据权利要求1所述的化合物，其中m是1。

4. 根据权利要求1所述的化合物，其中m是2。

5. 根据权利要求1-4任意一项所述的化合物，其中：

所述阴离子抗衡离子是卤根离子；

R<sub>a</sub>选自-H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、环丙基、-SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-COR<sub>3</sub>、-CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-CSNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-COOR<sub>3</sub>和-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>杂环基，其中R<sub>a</sub>的烷基、芳基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>杂环基任选地由独立地选自卤、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、环丙基、乙酰基和苯基的1至3个取代基取代；

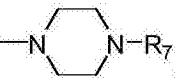
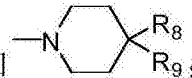
R<sub>3</sub>选自C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基、环丙基、芳基以及5-和6-元杂环基；其中R<sub>3</sub>的芳基任选地由选自-CN、-NO<sub>2</sub>、卤和-CF<sub>3</sub>的1至3个取代基取代；以及

m是1或2；和q是0或1。

6. 根据权利要求1-4任意一项所述的化合物，其中R<sub>a</sub>选自-H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、4-氟苯基磺酰基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>嘧啶基；其中R<sub>a</sub>的烷基任选地由环丙基取代。

7. 根据权利要求1-4任意一项所述的化合物，其中R<sub>a</sub>是-CH<sub>3</sub>。

8. 根据权利要求1-4任意一项所述的化合物，其中：

$R_b$ 选自 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 链烯基、 $NR_5R_6$ 、和;其中 $R_b$ 的烷基任选

地由芳基取代;

$R_3$ 是芳基;

$R_5$ 是-H;

$R_6$ 选自 $-CR_{10}R_{11}R_{12}$ 、 $-CR_{10}R_{11}COR_{13}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、芳基和5-、6-、7-及8-元杂环基;其中 $R_6$ 的烷基、环烷基、芳基和杂环基任选地由独立地选自- $CH_3$ 、芳基、卤和-OH的1至3个取代基取代;其中形成 $R_6$ 的杂环基任选地由 $-CONR_1R_2$ 取代;

$R_7$ 选自 $-COR_3$ 和6-元杂环基;

$R_8$ 和 $R_9$ 独立地选自-H、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_2$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基烷基、 $C_3$ - $C_4$ 环烷基、 $-CONH_2$ 、5-和6-元单环杂环基以及9-和10-元双环杂环基;可选地, $R_8$ 和 $R_9$ 一起形成碳环或杂环基环,其任选地由独立地选自- $CH_3$ 、卤、氧代和芳基的1至2个取代基取代;

$R_{10}$ 选自-H和 $C_1$ - $C_4$ 烷基;

$R_{11}$ 选自-H、 $C_1$ - $C_5$ 烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、芳基、5-和6-元单环杂环基;其中 $R_{11}$ 的烷基、环烷基、芳基和杂环基任选地由独立地选自 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、芳基、5-和6-元单环杂环基和9-元双环杂环基、卤、-OH、 $-COOR_{10}$ 、 $-CONR_8R_9$ 和 $-SO_2NR_8R_9$ 的1至3个取代基取代;以及

$m$ 是1或2。

9. 根据权利要求1-4中任意一项所述的化合物,其中 $R_b$ 是 $NR_5CHR_{11}COR_{13}$ 。

10. 根据权利要求1-4中任意一项所述的化合物,其中 $R_b$ 是 $-NHCHR_{11}CONR_8R_9$ 。

11. 根据权利要求1-4中任意一项所述的化合物,其中 $R_b$ 是 $-NHCHR_{11}CONHCH_3$ 。

12. 根据权利要求1-4中任意一项所述的化合物,其中 $R_b$ 是 $-NHCH(tBu)CONHCH_3$ 。

13. 根据权利要求1-4中任意一项所述的化合物,其中:

$R_c$ 选自卤、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 链烯基、 $C_3$ - $C_7$ 环烷基、 $C_3$ - $C_7$ 环烯基、芳基、5-和6-元单环杂环基以及9-和10-元双环杂环基;其中 $R_c$ 的烷基、链烯基、环烷基、芳基和杂环基任选地由独立地选自 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷氧基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、芳基、杂环基、卤、-OH、 $-NH_2$ 、 $NR_{14}R_{15}$ 、 $(CH_2)_pNR_{14}R_{15}$ 、-CN、 $-NO_2$ 、氧代、 $-COOR_{14}$ 、 $-SO_2R_{14}$ 、 $-SO_2NR_{14}R_{15}$ 、 $-NR_{15}SO_2R_{16}$ 、 $-COR_{14}$ 、 $-CONR_{14}R_{15}$ 和 $-NR_{15}COR_{16}$ 的1至3个取代基取代;其中 $R_c$ 取代基的杂环基选自5-、6-和7-元杂环基;以及

$m$ 是1或2。

14. 根据权利要求1-4中任意一项所述的化合物,其中:

$Z$ 选自键、 $-(CH_2)_p$ 和 $-CH=CH-$ ;以及

$R_c$ 选自 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_6$ 链烯基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烯基、苯基和5-和6-元单环杂环基;其中 $R_c$ 的环烷基、环烯基、苯基和杂环基任选地由独立地选自 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、-卤、-OH和-CN的1至2个取代基取代;以及 $R_c$ 的环烷基、环烯基、苯基和杂环基进一步任选地由另外的卤取代基取代。

15. 根据权利要求1-4中任意一项所述的化合物,其中 $Z$ 是键和 $R_c$ 是苯基;其中所述苯基任选地由独立地选自卤、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 和-CN的取代基取代;以及所述苯基任选地由另外的1至2个卤取代基取代。

16. 根据权利要求1-4中任意一项所述的化合物,其中 $R_c$ 选自苯基、3-氯-4-甲基苯基、2-



氯-4-氟苯基、2-氟-4-氯苯基、2-氟-4-溴苯基、2-氟-5-氯苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2-氟-4-甲基苯基、2-氟-5-甲基苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟-4-甲氧基苯基、2-氟-4-三氟甲基苯基、2-氟-5-三氟甲基苯基、3-氰基-4-氟苯基、2-氟-4-甲基-5-氯苯基、2,4-二氟-5-氯苯基、2,4,5-三氟苯基、3,4,5-三-氟苯基、2,5-二氟-4-甲氧基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-甲基-4-氟苯基、2-氟-3-氯苯基、3-三氟甲基苯基、3-甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-甲基-4-氟苯基、3-氯-4-氟苯基和3-氟-4-氯苯基。

17. 根据权利要求1-4中任意一项所述的化合物,其中R<sub>c</sub>选自苯基、2-氟-4-氯苯基、2-氟-4-溴苯基、2,4-二氟-5-氯苯基和2,4,5-三氟苯基。

18. 根据权利要求1-4中任意一项所述的化合物,其中:

Z是键;和

R<sub>c</sub>选自C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>链烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烯基、5-和6-元单环杂环基,其中R<sub>c</sub>的烷基、环烷基、环烯基和杂环基任选地由独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-OCH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、卤、-OH和-CN的1至2个基团取代。

19. 根据权利要求1-4中任意一项所述的化合物,其中R<sub>c</sub>选自乙基、正丙基、异丙基、1,2-二甲基丙基、异丁基、3,3-二甲基丁基、正戊基、正己基、1-甲基-2,2,2-三氟乙基、环丙基乙基、乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、2-甲基丙烯-1-基、3,3-二甲基丁-2-烯-2-基、2-甲基丙烯-1-基、1-戊烯-1-基、1-己烯-1-基、3-甲氧基丙基、环丙基、环戊基、环戊烯基、环己基、4-甲基环己基、4,4,-二氟环己基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-7-基、环己烯-1-基、4-甲基环己烯-1-基、4-叔-丁基-环己烯-1-基、环庚基、环庚烯-1-基、噻吩-3-基乙基和2-(噻吩-3-基)乙烯-1-基。

20. 根据权利要求1-4中任意一项所述的化合物,其中R<sub>c</sub>选自二氢吡喃-2-基、四氢吡喃-2-基、二氢吡喃-4-基、哌啶-4-基、吡啶-2-基、3,4-二氢哌啶-4-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、3-氟-吡啶-4-基、嘧啶-5-基、1-甲基吡唑-4-基、3,5-二甲基异噁唑-4-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、4-甲基噻吩-3-基、呋喃-2-基、5-甲基呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻唑-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并噻吩-3-基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基和2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧芑-6-基。

21. 根据权利要求1-4中任意一项所述的化合物,所述化合物选自对人CB<sub>2</sub>受体的EC<sub>50</sub>为0.1nM至10μM的范围的下述表IIA化合物:

表 IIA (化合物编号)			
CB	EC <sub>50</sub>	+/-	
	0.1nM - 10nM	+	6, 241, 245, 246, 250, 268, 271, 303, 339, 361, 363, 366, 370, 371, 373, 373, 448, 451, 459, 469, 484, 487, 503, 553, 560, 561, 574, 578, 579
		-	4, 7, 8, 9, 13, 18, 39, 48, 49, 52, 53, 72, 73, 111, 119, 142, 144, 163, 165, 178, 238, 240, 243, 244, 247, 248, 249, 251, 256, 258, 263, 266, 269, 272, 276, 277, 278, 279, 298, 303, 306, 315, 317, 329, 345, 355, 357, 360, 362, 368, 372, 375, 396, 397, 398, 400, 424, 425, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 439, 441, 442, 449, 450, 456, 467, 468, 482, 485, 486, 484, 507, 522, 531, 535, 538, 541, 542, 544, 545, 548, 551, 552, 554, 558, 563, 568, 569, 571, 572, 573, 575, 576, 577, 580, 581, 583, 584, 585, 588, 589, 590, 591
		-	88
CB2R	100nM - 10μM	+	2, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 40, 43, 45, 47, 50, 51, 57, 59, 64, 66, 67, 73, 76, 79, 81, 87, 91, 92, 112, 118, 121, 140, 141, 143, 149, 153, 161, 164, 168, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 189, 192, 194, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 206, 207, 239, 252, 253, 254, 257, 260, 261, 262, 264, 267, 273, 275, 280, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 289, 295, 296, 301, 302, 304, 307, 308, 311, 314, 318, 319, 324, 325, 327, 328, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 347, 348, 349, 351, 352, 353, 354, 356, 358, 363, 367, 369, 376, 377, 380, 384, 387, 393, 395, 399, 402, 404, 413, 416, 418, 429, 430, 431, 438, 440, 444, 446, 447, 452, 454, 455, 460, 465, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 480, 482, 489, 491, 492, 495, 496, 497, 498, 499, 501, 502, 504, 505, 506, 510, 511, 513, 514, 519, 521, 524, 528, 529, 530, 532, 533, 534, 536, 537, 540, 543, 546, 547, 549, 556, 557, 559, 562, 564, 565, 566, 567, 570, 582, 586, 587, 593, 598, 604, 605, 607
		-	1, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 54, 55, 56, 62, 65, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 101, 104, 123, 128, 145, 148, 157, 183, 190, 191, 274, 288, 294, 299, 300, 310, 445, 458, 462, 493, 517

22. 根据权利要求1-4中任意一项所述的化合物,所述化合物选自对大鼠CB2受体的EC<sub>50</sub>为0.1nM至10μM的范围的下述表IIB化合物:

表 IIIB (化合物编号)

CB	EC <sub>50</sub>	+/-	表 IIIB (化合物编号)
	0.1nM - 10nM	+	10, 73, 75, 86, 244, 247, 263, 271, 279, 303, 305, 361, 366, 370, 371, 372, 373, 373, 396, 406, 424, 441, 448, 451, 459, 460, 482, 486, 487, 495, 507, 531, 535, 541, 542, 547, 552, 554, 555, 558, 560, 561, 572, 574, 578, 579, 583, 584, 585, 589, 590
		-	52, 68, 89, 90, 144, 155, 160, 163, 165, 198, 241, 284, 288
			11, 15, 21, 39, 48, 76, 81, 120, 172, 174, 189, 199, 200, 203, 243, 253, 253, 256, 264, 269, 272, 275, 278, 280, 281, 297, 298, 306, 311, 328, 329, 331, 337, 340, 343, 351, 352, 355, 359, 362, 368, 375, 376, 377, 397, 398, 400, 403, 425, 432, 434, 435, 436, 439, 440, 446, 447, 449, 450, 456, 465, 467, 485, 496, 498, 499, 503, 510, 511, 514, 521, 529, 530, 533, 534, 537, 538, 544, 545, 546, 548, 551, 557, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 571, 573, 575, 576, 577, 580, 581, 586, 587, 588, 591, 593, 598
	10nM - 100nM	+	3, 5, 7, 30, 34, 36, 37, 49, 53, 54, 56, 58, 60, 64, 71, 74, 80, 84, 85, 87, 88, 91, 92, 93, 94, 95, 97, 98, 100, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 112, 119, 123, 131, 132, 133, 139, 141, 142, 143, 145, 148, 149, 150, 154, 157, 158, 161, 164, 167, 168, 176, 179, 183, 184, 185, 190, 191, 197, 202, 240, 245, 246, 249, 251, 265, 270, 274, 276, 277, 299, 300, 310, 313, 322, 326, 380, 414, 438, 458, 466, 470, 494, 518, 520, 522, 523
		-	
		+	2, 14, 16, 20, 23, 40, 66, 110, 201, 206, 207, 234, 252, 257, 261, 262, 267, 286, 287, 296, 304, 307, 317, 318, 324, 325, 327, 333, 348, 349, 353, 365, 369, 393, 395, 399, 402, 416, 417, 429, 430, 442, 452, 453, 455, 463, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 488, 489, 490, 491, 497, 501, 502, 504, 505, 506, 519, 528, 536, 540, 543, 570, 582, 597, 604, 605, 606, 607
	100nM - 10nM		1, 8, 9, 12, 18, 22, 29, 31, 32, 33, 35, 38, 42, 43, 44, 45, 46, 55, 62, 69, 70, 78, 79, 83, 96, 99, 101, 102, 105, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 121, 122, 124, 125, 126, 128, 129, 130, 134, 136, 137, 138, 140, 146, 147, 151, 152, 153, 156, 159, 162, 166, 169, 170, 171, 177, 180, 181, 182, 188, 187, 188, 192, 193, 195, 196, 206, 212, 214, 215, 216, 219, 224, 227, 228, 242, 254, 260, 266, 283, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 308, 312, 314, 316, 320, 321, 323, 330, 336, 339, 341, 346, 350, 354, 358, 363, 364, 378, 381, 382, 383, 384, 390, 394, 409, 418, 420, 421, 443, 444, 445, 454, 457, 461, 464, 468, 483, 492, 493, 513, 515, 516, 517, 524, 525, 526, 527, 532, 530, 562
		-	
RCR2			

23. 根据权利要求1-4中任意一项所述的化合物,其中所述化合物结合哺乳动物大麻素受体。

24. 根据权利要求23所述的化合物,其中所述哺乳动物大麻素受体是人大麻素受体。
25. 根据权利要求23所述的化合物,其中所述大麻素受体是CB2受体。
26. 根据权利要求1-4中任意一项所述的化合物,其中所述化合物对CB2受体的EC<sub>50</sub>为0.1nM至10nM的范围。
27. 根据权利要求1-4中任意一项所述的化合物,其中所述化合物对CB2受体的EC<sub>50</sub>为大于10nM至100nM的范围。
28. 根据权利要求1-4中任意一项所述的化合物,其中所述化合物对CB2受体的EC<sub>50</sub>为大于100nM至10 $\mu$ M的范围。
29. 药物组合物,其包括根据权利要求1-22中任一项所述的化合物和药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体。
30. 权利要求1-21中任一项所述的化合物或权利要求29所述的组合物在制备预防或治疗由大麻素受体调节所改善的疾病或状况的药物中的应用,其中所述疾病或状况是(i)疼痛;或(ii)炎症。
31. 如权利要求30所述的应用,其中所述疼痛是神经性疼痛、内脏疼痛、皮肤疼痛、眼睛疼痛、耳疼痛、糖尿病疼痛、与炎性肠病或肠易激综合症相关的疼痛、突发癌症疼痛、转移癌症疼痛、痛觉过敏、病毒引起的疼痛或化疗引起的疼痛,所述炎症是耳或眼睛炎症;或者由湿疹、特应性皮炎、炎性肠病、肾透析、昆虫叮咬或自体免疫引起的炎症。
32. 如权利要求30所述的应用,其中所述疼痛是躯体疼痛或炎症性疼痛。
33. 如权利要求30所述的应用,其中所述疾病或状况是肠易激综合症或类风湿关节炎。
34. 根据权利要求30所述的应用,其中所述组合物适于静脉内、经皮、经粘膜、鼻内、皮下、肌肉内或口服。
35. 根据权利要求30所述的应用,其中所述组合物适于外部施用。

## 取代的咪唑并杂环

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2007年6月21日提交的美国临时申请序列号60/936,754、2007年9月19日提交的美国临时申请序列号60/422,754和2007年12月19日提交的美国临时申请序列号61/008,395的权益,其说明书在此通过引用全部引入。

### 发明领域

[0003] 本发明涉及取代的咪唑并杂环,以及更具体地涉及取代的四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪和取代的四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂<sup>葸</sup>化合物,以及它们在预防和治疗大麻素受体相关疾病、紊乱和状况例如疼痛、炎症和瘙痒症中的用途。

[0004] 发明背景

[0005] 典型的大麻素(cannabinoid)例如大麻-衍生的化合物 $\Delta^9$ -四-氢大麻醇( $\Delta^9$ -THC)通过与G-蛋白偶联受体(GPCR)家族的特定成员相互作用来发挥它们的药理学作用。迄今为止,已克隆并表征两种大麻素受体:CB1,在哺乳动物脑中并在较低程度上在外周组织中发现的受体;和CB2,主要在外周组织中,特别是在免疫系统细胞中发现的受体。这些大麻素受体的几种内源配体已被鉴定,其称为内源性大麻素(endocannabinoids)。综述参见Hanus, L.O., Discovery and isolation of anandamide and other endocannabinoids, Chem. Biodivers. (2007)8:1828-41。

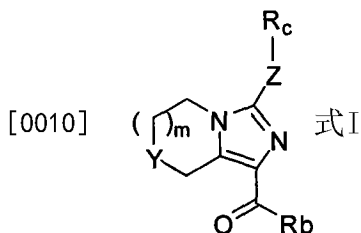
[0006] 作为一种或两种大麻素受体的调节剂的化合物已显示产生多种在人中可具有治疗益处的药理学作用(参见,例如, Mackie, K., cannabinoid receptors as therapeutic targets, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. (2006)46:101-122; Pertwee, R.G., The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids, AAPS J. (2005)7:E625-654)。大麻素受体调节剂可以是激动剂、反向激动剂或中性拮抗剂,并且可能在与内源配体相同(正位)的位点或不同(别构)位点相互作用。

[0007] 认为在脑中CB1受体的活化调节与 $\Delta^9$ -THC和其他中枢作用大麻素配体相关的不期望的精神作用。结果,存在相当大的兴趣来开发具有CB2受体高亲和性和选择性的化合物(参见,例如, Raitio, K.H.等, Targeting the Cannabinoid CB2 Receptor: Mutations, Modelling and Development of selective CB2 ligands, Curr. Med. Chem. (2005)12:1217-37)。CB2受体激动剂已显示在神经性和炎症性疼痛临床前模型中的效力,以及还可在癌症、多发性硬化症、骨质疏松症、阿尔茨海默氏症、肝脏疾病和糖尿病中具有用途(Mackie, K.; Ross RA; CB2 cannabinoid receptors: new vistas, Br. J. Pharmacol. (2008)153:177-78以及在其中引用的参考)。一直存在对鉴定新的CB2配体的需要,所述配体表现更高的受体选择性、改进的药物样性质,并且对某些适应症,限制外周而对中枢神经系统(CNS)具有较低或最小的作用。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明提供具有式I结构的化合物和式I化合物的药学上可接受的盐、酸式盐、水

合物、溶剂化物(solvates)和立体异构体:



[0011] 本发明还提供式I化合物的立体异构体的混合物。

[0012] 在式I化合物中, Y是NR<sub>a</sub>或N<sup>+</sup>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>X<sup>-</sup>, 其中X<sup>-</sup>是阴离子抗衡离子; m是等于1、2或3的整数; 以及Z是键或选自-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>、-CH=CH-、-C≡C-、-CONH-和-CO-的二价连接基团; 其中p是1至6的整数。

[0013] 基团R<sub>a</sub>选自氢、具有1至8个碳原子的烷基、各自具有3至6个碳原子的链烯基和炔基; 芳基; 各自具有3至8个环碳原子的环烷基或环烯基; -SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>(条件是当R<sub>a</sub>是-SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, 那么R<sub>3</sub>不是氢)、-COR<sub>3</sub>、-CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-CSNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-COOR<sub>3</sub>和-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-杂环基; 其中q是零或1至4的整数。R<sub>a</sub>的烷基、环烷基、环烯基、芳基和杂环基部分各自任选地由独立地选自卤、羟基、氧代、氨基、硝基、氰基、羧基、-COR<sub>3</sub>、三氟甲氧基、三氟甲基、具有1至6个碳原子的烷基、具有1至4个碳原子的烷氧基、具有3至8个环碳原子的环烷基和苯基的1至4个基团取代。

[0014] 取代基R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自独立地为具有1至4个碳原子的烷基。

[0015] 取代基R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>存在其一或都存在时, 其各自独立地选自氢、具有1至6个碳原子的烷基、具有3至6个碳原子的链烯基、具有3至6个碳原子的炔基、具有3至8个环碳原子的环烷基、具有3至8个环碳原子的环烯基、芳基以及4-、5-、6-、7-、8-和9-元杂环基。每一R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>任选地由独立地选自下列的1至3个取代基取代: 具有1至6个碳原子的烷基, 具有1至6个碳原子的卤代烷基, 具有3至8个环碳原子的环烷基, 具有1至4个碳原子的烷氧基, 具有1至4个碳原子的酰基, 芳基, 5-、6-、7-和8-元单环杂环基, 9-和10-元双环杂环基, 氨基, 硝基, 氰基, 羟基, 羧基, 氧代和卤。可选地, R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>与它们结合的氮原子一起形成4元、5元、6元、7元或8元杂环基部分。

[0016] 基团R<sub>b</sub>通过式I的羰基结合并选自具有1至8个碳原子的烷基、具有2至8个碳原子的链烯基、芳基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、4-R<sub>8</sub>-4-R<sub>9</sub>-取代的哌啶和4-R<sub>7</sub>-取代的哌嗪; 其中R<sub>b</sub>的烷基、链烯基和芳基任选地由独立地选自下列的1至3个基团取代: 具有1至4个碳原子的烷基, 具有1至4个碳原子的烷氧基, 具有2至4个碳原子的链烯基, 具有3至6个环碳原子的环烷基, 芳基, 5-、6-和7-元杂环基, 卤, 羟基, 氨基, 氰基和硝基。

[0017] 取代基R<sub>5</sub>选自氢、1至4个碳原子的烷基链和具有1至4个碳原子的卤代烷基; 其中烷基和卤代烷基任选地由独立地选自具有1至4个碳原子的烷氧基、羟基、氨基和氰基的1至4个取代基取代。

[0018] 取代基R<sub>6</sub>选自下列: 氢, -CR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -CR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>COR<sub>13</sub>, 具有1至8个碳原子的烷基, 具有3至10个环碳原子的环烷基, 芳基以及4-、5-、6-、7-、8-元单环杂环基以及9-和10-元双环杂环基; 其中烷基、环烷基、芳基和杂环基任选地由独立地选自具有1至4个碳原子的烷基、芳基、卤、羟基、氨基、-氰基、硝基、具有1至4个碳原子的烷氧基、具有1至4个碳原子的羟基烷基、-COR<sub>13</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>和-SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>的1至5个取代基取代。

[0019] 可选地, R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>与它们结合的氮原子一起可形成5-、6-、7-或8-元单环杂环基、或9-

元或10-元双环杂环基,其中从R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>形成的杂环基任选地由独立地选自-CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>和氧代的1至2个取代基取代。

[0020] 取代基R<sub>7</sub>选自-COR<sub>3</sub>、-COOR<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>和5-、6-及7-元杂环基。

[0021] 取代基R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>独立地选自:氢,具有1至4个碳原子的烷基,具有1至4个碳原子的卤代烷基,具有1至4个碳原子的烷氧基,具有2至4个碳原子的链烯基链,具有3至6个环碳原子的环烷基,芳基,5-、6-、7-和8-元单环杂环基,9-元和10-元双环杂环基,卤,羟基,具有1至4个碳原子的烷氧基,酰氨基,氨基,氰基或硝基。在两个选择的第一个中,R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>与它们结合的氮原子一起形成杂环基环,其中杂环基环任选地由独立地选自具有1至4个碳原子的烷基、卤、氧代和芳基的1至3个取代基取代。在两个选择的第2个中,R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>与它们结合的碳原子一起形成碳环,其中碳环任选地由独立地选自具有1至4个碳原子的烷基、卤、氧代和芳基的1至3个取代基取代。

[0022] 取代基R<sub>10</sub>选自氢和具有1至4个碳原子的烷基。

[0023] 取代基R<sub>11</sub>选自:氢,具有1至8个碳原子的烷基,具有2至6个碳原子的链烯基,具有2至4个碳原子的炔基链,具有3至10个环碳原子的环烷基,芳基,5-、6-、7-和8-元单环杂环基以及9-元和10-元双环杂环基;其中R<sub>11</sub>的烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基和杂环基任选地由独立地选自具有1至4个碳原子的烷基、具有3至6个碳原子的环烷基、芳基、5-、6-、7-和8-元单环杂环基、9-和10-元双环杂环基、卤、羟基、具有1至4个碳原子的烷氧基、氨基、胍基、氰基、氨基、氧代、-COOR<sub>10</sub>、-CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-SR<sub>10</sub>、-SOR<sub>1</sub>和-SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>的1至3个取代基取代。

[0024] 取代基R<sub>12</sub>选自氢、具有1至4个碳原子的烷基和具有1至4个碳原子的羟基烷基。

[0025] 取代基R<sub>13</sub>选自-OR<sub>10</sub>和-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>。

[0026] 基团R<sub>c</sub>选自:卤、具有1至6个碳原子的烷基、具有2至6个碳原子的链烯基、具有2至6个碳原子的炔基、具有3至10个环碳原子的环烷基、具有3至8个环碳原子的环烯基、具有1至4个碳原子的烷氧基、芳基,5-、6-、7-、8-元单环杂环基以及9-和10-元双环杂环基;其中R<sub>c</sub>的烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基和杂环基任选地由独立地选自具有1至4个碳原子的烷基、具有1至4个碳原子的烷氧基、具有1至4个碳原子的卤代烷基、具有1至4个碳原子的卤代烷氧基、具有3至6个环碳原子的环烷基、具有3至6个碳原子的环烯基、具有4至8个碳原子的环烯基、卤、羟基、氨基、(A)(A')(A'')(A''')芳基、(A)(A')(A'')(A''')杂环基、-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、氰基、硝基、氧代、-COOR<sub>14</sub>、-SOR<sub>14</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、-NR<sub>15</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>、-COR<sub>14</sub>、-CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>和-NR<sub>15</sub>COR<sub>16</sub>的1至5个取代基取代;其中(A)、(A')、(A'')和(A''')各自独立地选自氢和具有1至4个碳原子的烷基,且(A)(A')(A'')(A''')杂环基的每一杂环基独立地选自5-、6-、7-和8-元单环杂环基以及9-和10-元双环杂环基。

[0027] 取代基R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>和R<sub>16</sub>各自独立地为氢或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;或任选地,取代基R<sub>14</sub>和R<sub>15</sub>与它们结合的氮原子一起形成5-元、6-元、7-元和8-元单环杂环基,9-元和10元双环杂环基环。

[0028] 在式I中,当R<sub>c</sub>是杂环基时,那么杂环基部分的环碳原子直接连接至Z,或在Z是键的情况下,连接至Z结合的咪唑基碳原子。

[0029] 本发明式I化合物的许多实施方式显示与它们作为大麻素受体配体的活性有关的有用性质以及结合这些受体的生物作用。

[0030] 在本发明的具体实施方式中,式I化合物结合一种或更多种大麻素受体,例如不限于CB1和CB2。这些化合物包括那些可分类为对特定大麻素受体的激动剂、部分激动剂或反

向激动剂的化合物,在某些实施方式中,这些化合物显示对CB2受体优于CB1受体的选择性。一方面,大麻素受体是哺乳动物大麻素受体,例如人大麻素受体,其可以是人CB1或人CB2受体,包括但不限于人CB1或人CB2受体。

[0031] 本发明还提供用于预防和治疗CB2相关和/或CB1相关疾病或状况的药物组合物。该药物组合物包括式I化合物和药学上可接受的运载体(vehicle)、稀释剂、赋形剂或载体(carrier)。

[0032] 本发明进一步提供通过施用式I化合物或者其药学上可接受的盐、酸式盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或立体异构体的混合物来预防或治疗CB2相关疾病或状况的方法。在另一个实施方式中,本发明提供通过施用式I化合物或者其药学上可接受的盐、酸式盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或立体异构体的混合物来预防或治疗CB2相关和/或CB1相关疾病、紊乱或状况的方法。这些CB2相关疾病或状况以及CB1相关和CB2相关疾病、紊乱和状况非限制性地包括疼痛和炎症,其中该疼痛可以是炎症性疼痛、内脏疼痛、神经性疼痛或痛觉过敏。这些疼痛类型中的每一种可表现为急性或慢性疼痛。

[0033] 附图简述

[0034] 图1显示在CFA注射24小时时期内,与单独施用运载体相比,爪内施用弗氏完全佐剂(CFA)后,腹膜内施用化合物91对缩爪阈值(pawwithdrawal threshold)(以g表示)的抗痛觉过敏作用。

[0035] 图2显示在小鼠中皮下施用剂量为3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg的化合物317和366,抑制乙酸-引起的扭动(writhing)的剂量反应。

[0036] 图3显示在大鼠中(A)皮下施用化合物317和(B)口服施用化合物366抑制角叉藻聚糖-引起的超敏性的剂量反应,化合物317的剂量为3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg,化合物366的剂量为1mg/kg、3mg/kg和10mg/kg。

[0037] 图4显示在大鼠神经性疼痛模型中以3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg口服施用化合物317和366的剂量反应。

[0038] 发明详述

[0039] 下列定义说明本说明书使用的所列术语的含义:

[0040] 烷基——具有指定碳原子数目的饱和支链或直链单价烃基。因此,术语烷基包括但不限于:甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基。1至6个碳原子的链还在本文中可互换地指定为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;3至6个碳原子的链可以是可选地指定为C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烷基等等。

[0041] 链烯基——是指在两个碳原子之间具有至少一个双键的支链或直链烃基。应注意的是,在链烯基取代的氮中,不饱和碳原子不能直接结合至氮原子,即必须有至少一个不饱和和碳(-CH<sub>2</sub>-或-CR'R'')介入氮原子和最近的不饱和碳原子之间。

[0042] 炔基——是指在两个碳原子之间具有至少一个三键的支链或直链烃基。应注意的是,在炔基取代的氮中,不饱和碳原子不能直接结合至氮原子,即必须有至少一个不饱和和碳(-CH<sub>2</sub>-或-CR'R'')介入氮原子和最近的不饱和碳原子之间。

[0043] 卤代烷基——具有一个或多个由卤素原子取代的氢原子的烷基基团,其各自独立地选择以使具有多于一个卤素原子的卤代烷基基团可以是混合的卤代烷基,例如举例来说:2-氟、2-氯乙基或全卤代如三氟甲基。

[0044] 烷氧基——是指(烷基)<sub>a</sub>-O-(烷基)<sub>b</sub>取代基,其中a是零或整数和b是整数并且烷基



基团如上所定义。因此例如：烷氧基可以是但并不限于-O-甲基、O-乙基、-O-丙基、 $-(\text{CH}_2)_a\text{O}$ -甲基、 $-(\text{CH}_2)_a\text{O}$ -乙基、 $-(\text{CH}_2)_a\text{O}$ -丙基等等。

[0045] 环烷基——饱和单环、多环或桥连烃环系统基团或连接基。在取代的环烷基环中，取代基连接至环碳原子来取代氢原子。术语 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基在本文用于指定3至10个碳原子的环，或3或更多个碳原子的环，其中剩余的碳原子形成环的一个或更多个烷基取代基。类似地， $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ 环烷基指定饱和或部分不饱和碳环，虽然不是所有的指定数目的碳原子必需是环碳原子。环烷基通常包括但不限于：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。但是， $\text{C}_{10}$ 环烷基包括1,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚基，其中十个指定的碳原子中的七个形成七元双环碳环以及剩余的3个是甲基取代基。

[0046] 环烯基——部分不饱和单环、多环或桥连烃环系统基团或连接基，其在两个碳原子之间具有至少一个双键。在取代的环烯基环中，取代基连接至环碳原子来取代氢原子。术语 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烯基在本文用于指定3至10个碳原子的环，或3个或更多个碳原子的环，其中剩余的碳原子形成环的一个或更多个烷基取代基。类似地， $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ 环烯基指定为部分不饱和碳环，虽然不是所有的指定数目的碳原子必需是环碳原子。环烯基通常包括但不限于：环戊烯基、环己烯基、环庚烯基。

[0047] 杂环基——饱和、部分不饱和或不饱和单环、多环或桥连烃环系统基团或连接基，其中至少一个环碳原子已被选自氮、氧和硫的杂原子取代。杂环基环系统进一步包括具有1、2、3或4个氮环原子的环系统，或具有0、1、2或3个氮环原子和一个氧或硫环原子的环系统。杂环系统可包括多于一个环杂原子，其中一个杂原子是氮和另一个选自氮、氧和硫。杂环基由从单个碳或氮环原子上去除一个氢原子而衍生。杂环基包括但不限于：呋喃基、噻吩基、2H-吡咯、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、吡咯基、1,3-二氧杂戊环基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、2-咪唑啉基、咪唑烷基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、四唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、吡啶基、哌啶基、1,4-二噁烷基、吗啉基、1,4-二噻烷基、硫代吗啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、哌嗪基、氮杂萘基(azepanyl)、二氮杂萘基、中氮茛基、吡啶基、异吡啶基、3H-吡啶基、二氢吡啶基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、1H-吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基(phthalzinylyl)、喹啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基(1,8-naphthyridinyl)、蝶啶基、奎宁环基。

[0048] 杂环基——如本文所用，还包括芳香杂环，例如吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基，以及可以任选地被烷基取代。芳基烷基——任选取代的芳基，其连接至 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基的末端碳原子。如本文所用，“杂环基”还包括双环杂环基，其中一个或两个环是杂环，诸如，例如但不限于：咪唑并吡嗪基、苯并呋喃基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噻吩基和喹啉基。

[0049] 芳基——不饱和的、 $\pi$ -电子共轭的6、8、10或14个碳原子的单环或多环烃环系统基团或连接基团。芳基通过从单个碳环原子上去除一个氢原子而衍生。芳基包括但不限于：苯基、萘基、蒽基、蒎基。

[0050] 氨基磺酰基烷基——式 $-\text{NHSO}_2$ -烷基的基团。

[0051] 磺酰基氨基烷基——式 $-\text{SO}_2\text{NH}$ -烷基-的连接基团或式 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{烷基})_2$ 的基团。

[0052] 烷基氨基甲酰基——式-烷基- $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -的连接基团或式为-烷基- $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 的基团。

[0053] 氨基甲酰基烷基——式-NHC(O)-烷基-的连接基团或式-NHC(O)-烷基的基团。

[0054] 卤素——氟、氯、溴或碘。

[0055] 羧基——式-COOH的基团。

[0056] 羟基——式-OH的基团。

[0057] 氰基——式-C≡N的基团。

[0058] 氧代——式=O的基团,其中氧原子是双键的。

[0059] 氨基——式-NH<sub>2</sub>的基团或具有式-NH-的连接基团。

[0060] 氨基烷基——式-NH-烷基或-N(烷基)<sub>2</sub>的基团。

[0061] 如本文所用,术语:化合物、盐、多晶型物、异构体、溶剂化物也可互换地以复数形式指代(即多种化合物、盐、多晶型物、异构体和溶剂化物)。

[0062] 本发明的化合物可含有一个或更多个立体中心,其取决于所期望的各取代基的位置和性质。这些立体中心可以(R)或(S)构型存在,产生外消旋混合物和/或非对映异构体混合物。部分或全部饱和环上的取代基也可以顺式或反式形式存在。所有这些本文所述或示例的化合物的构型(包括对映体和非对映异构体)都考虑在本发明范围内。本发明的化合物还可以作为单个立体异构体或作为不同比例的混合物(例如,对映体富集的或外消旋体)存在。化合物的对映体混合物可通过本领域已知的标准纯化和/或分离技术进行部分或全部拆分,包括但不限于手性层析(例如手性衍生的固相)、形成和分离非对映异构体盐(例如酒石酸盐或樟脑磺酸盐)或酶促分离。非对映异构体混合物可以基于它们物理和/或化学差异通过本领域熟知的技术分离,或通过上述方法分离。

[0063] 在本说明书中,式I化合物的盐是指具有无机或有机抗衡离子或多个抗衡离子的化合物的复合物。例如,参见Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use; Stahl P.H., Wermuth, C.G., Eds.; John Wiley and Sons, 2002。药学上可用的盐包括通过用无机或有机酸处理作为碱起作用的化合物以形成一种盐或多种盐而获得的盐。另外的药学上有用的盐包括通过用无机或有机碱处理作为酸起作用的化合物以形成一种盐或多种盐而获得的盐。其它药学上有用的盐包括通过用例如烷基卤化物如氯化物或溴化物的试剂处理碱性含氮基团以形成一种季铵盐或多种盐而获得的盐。

[0064] 如本文所用,术语“溶剂化物”描述复合物,其中化合物配合有成比例数量的溶剂分子。具体的溶剂化物——其中所述溶剂是水——是指水合物。药物和丙二醇(1,2-丙二醇)的组合已用于形成药学的药物溶剂化物。参见例如,美国专利号3,970,651。其它合适的溶剂化物是药物化合物的水合物。这些水合物包括具有相当活性的水合物或在施用后转变成回活性化合物的水合物。

[0065] 本文中描述和示例的本发明的化合物调节信号,该信号通过调节大麻素受体活性来调节生物活性。大麻素受体的调节可以这样实现:结合大麻素受体例如CB<sub>2</sub>和/或CB<sub>1</sub>后,本发明的化合物行使激动剂、部分激动剂、反向激动剂或拮抗剂的作用。大麻素受体调节可以通过行使激动剂作用的本发明化合物而活化。可选地,大麻素受体的调节可以被拮抗抑制或失活。由CB<sub>2</sub>调节的一个具体信号是环腺苷酸(cAMP)的细胞内浓度。

[0066] 如本文所用,术语“激动剂”意思是通过激活受体而产生生理反应的分子。

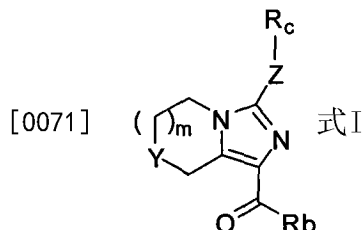
[0067] 如本文所用,术语“反向激动剂”意思是趋向于逆转激动剂作用的分子。目前的理论认为,其发生的原因在于反向激动剂结合受体的无活性构象比结合受体的活性构象具有

更高的亲和性。

[0068] 如本文所用,术语“拮抗剂”意思是结合受体,从而干扰激动剂和它的关联受体的相互作用或阻碍受体组成性活性的分子。

[0069] 如本文所用,术语“中性拮抗剂(neutral antagonist)”意思是结合受体的无活性构象和结合受体的活性构象具有相同的亲和性,从而通过与激动剂竞争而抑制受体活性的分子。

[0070] 本发明的化合物具有式I的结构:



[0072] 在本发明的具体实施方式中,Y是氨基-基团NR<sub>a</sub>或带有阴离子抗衡离子X<sup>-</sup>的季铵基基团(quaternary amino radical)N<sup>+</sup>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>。阴离子抗衡离子X<sup>-</sup>可以是任何阴离子抗衡离子,例如,举例来说,无机抗衡离子例如氯或有机抗衡离子例如琥珀酸根;以及m是等于1、2或3的整数,以使含有Y的环包括与咪唑环稠合的6、7或8个环原子。Z是键或二价连接基团,选自-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、-CH=CH-、-C≡C-、-CONH-和-CO-;其中p是1至6的整数。

[0073] 具有式I结构的化合物,其中R<sub>a</sub>是氢或选自C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>链烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炔基、芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、-SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-COR<sub>3</sub>、-CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-CSNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-COOR<sub>3</sub>和-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-连接的一杂环基的取代基;其中q是零或1至4的整数。R<sub>a</sub>的烷基、环烷基、环烯基、芳基和杂环基取代基任选地由各自独立地选自卤、羟基、氧代、氨基、硝基、氰基、羧基、-COR<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>烷基、苯基、三氟甲氧基和三氟甲基的1至4个基团取代。

[0074] 在具有式I结构的化合物中,R<sub>b</sub>是通过羰基结合至咪唑基环的基团。R<sub>b</sub>选自C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>链烯基、芳基、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、4-R<sub>7</sub>-取代的哌嗪基和4-R<sub>8</sub>、4-R<sub>9</sub>-取代的哌啶基;其中烷基、链烯基和芳基任选地由独立地选自下列的1至3个基团取代:C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>链烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、芳基、5-元、6-元和7-元杂环基、卤、羟基、氨基、氰基和硝基。

[0075] 在式I中,R<sub>c</sub>基选自下列:卤、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>链烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、芳基和5-元、6-元、7-元和8-元单环杂环基、9-元和10-元双环杂环基。R<sub>c</sub>的烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基和杂环基任选地由独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、卤、羟基、氧代、氨基、氰基、硝基、(A)(A')(A'')(A''')芳基、(A)(A')(A'')(A''')杂环基、NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、-COOR<sub>14</sub>、SOR<sub>14</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、NR<sub>15</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>、COR<sub>14</sub>、CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>和NR<sub>15</sub>COR<sub>16</sub>的1至5个取代基取代;其中(A)、(A')、(A'')和(A''')各自独立选自氢和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;以及(A)(A')(A'')(A''')杂环基的每一杂环基独立地选自5-元、6-元、7-元和8-元单环杂环基、9-元和10-元双环杂环基。

[0076] 在式I中,当R<sub>c</sub>是杂环基时,杂环基部分通过杂环的碳原子直接与Z部分结合,或如果Z是键,则与式I的咪唑环结合。

[0077] 取代基R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。取代基R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>可以是相同或不同的支链或直链烷

基取代基。

[0078] 取代基 $R_3$ 和 $R_4$ 各自独立为选自下列：氢、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 链烯基、 $C_3$ - $C_8$ 炔基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烯基、芳基和具有4至8个环原子的杂环基。每一 $R_3$ 和 $R_4$ 可以任选地由独立地选自 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 酰基、芳基、5-至8-元单环杂环基、9-、10-元双环杂环基、氨基、硝基、氰基、羟基、羧基、氧代和卤的1至3个基团取代。但是，当 $R_a$ 是 $-SO_2R_3$ ，则 $R_3$ 不是氢。

[0079] 可选地， $R_3$ 和 $R_4$ 可以与它们结合的氮原子一起形成杂环基部分，其中 $R_3$ 和 $R_4$ 形成的杂环基可以是4-元杂环基、5-元杂环基、6-元杂环基、7-元杂环基或8-元杂环基部分。

[0080] 取代基 $R_5$ 是氢或选自下列的取代基： $C_1$ - $C_4$ 烷基和 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基。 $R_5$ 的烷基和卤代烷基任选地由独立地选自 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、羟基、氨基和氰基的1至4个取代基取代。

[0081] 取代基 $R_6$ 是氢或选自下列的取代基： $-CR_{10}R_{11}R_{12}$ 、 $-CR_{10}R_{11}COR_{13}$ 、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、芳基和杂环基；其中烷基、环烷基、芳基和5-、6-、7-、8-元单环杂环基和9-、10-元双环杂环基可以任选地由独立地选自 $C_1$ - $C_4$ 烷基、芳基、卤、 $-OH$ 、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 的1至3个取代基取代。

[0082] 可选地，取代基 $R_5$ 和 $R_6$ 与它们结合的氮原子一起形成5-、6-、7-、8-元单环杂环基和9-、10-元双环杂环基，其中单环杂环基或双环杂环基任选地由选自氧代和 $-CONR_1R_2$ 的1个或2个取代基取代。

[0083] 取代基 $R_7$ 选自下列： $-COR_3$ 、 $-CO_2R_3$ 、 $-SO_2R_3$ 以及5-、6-和7-元杂环基。

[0084] 取代基 $R_8$ 和 $R_9$ 独立地选自下列：氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基烷基、 $C_2$ - $C_4$ 链烯基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、芳基、5-、6-、7-、8-元单环杂环基、9-、10-元双环杂环基、卤、羟基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、氨基、氨基、氰基和硝基。

[0085] 在第一选择中，取代基 $R_8$ 和 $R_9$ 与它们结合的氮原子一起形成杂环基环，其中杂环基环任选地用 $C_1$ - $C_4$ 烷基、卤、氧代和芳基的1至3个取代基取代。

[0086] 在第二选择中，取代基 $R_8$ 和 $R_9$ 与它们结合的碳原子一起形成碳环，其中杂环基环任选地由选自 $C_1$ - $C_4$ 烷基、卤、氧代和芳基的1至3个取代基取代。

[0087] 取代基 $R_{10}$ 是氢或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；以及取代基 $R_{11}$ 选自氢和 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 链烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、芳基、5-元、6-元、7-元和8-元单环杂环基、9-元和10-元双环杂环基；其中 $R_{11}$ 的烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基和5-元、6-元、7-元和8-元单环杂环基、9-元和10-元双环杂环基各自任选地由独立地选自 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、芳基和5-元、6-元、7-元和8-元单环杂环基、9-元和10-元双环杂环基、卤、羟基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、氨基、胍基、氰基、硝基、氧代、 $-COOR_{10}$ 、 $-CONR_8R_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-SOR_1$ 和 $-SO_2R_1$ 的1至3个取代基取代。

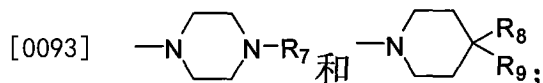
[0088] 取代基 $R_{12}$ 选自氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基和 $C_1$ - $C_4$ 羟基烷基；以及取代基 $R_{13}$ 选自 $-OR_{10}$ 和 $-NR_8R_9$ 。

[0089] 取代基 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 和 $R_{16}$ 各自独立地为氢或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；或可选地，取代基 $R_{14}$ 和 $R_{15}$ 与它们结合的氮原子一起形成5-元、6-元、7-元和8-元单环杂环基，9-元和10-元双环杂环基环。

[0090] 在本发明的一个实施方式中，在式I化合物中，Y是 $NR_a$ 或 $N^+R_1R_2X^-$ ，其中 $X^-$ 是卤根离子；以及 $R_a$ 选自下列：氢、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、环丙基、 $-SO_2R_3$ 、 $-COR_3$ 、 $-CONR_3R_4$ 、 $-CSNR_3R_4$ 、 $-CO_2R_3$ 和 $-(CH_2)_p$ 杂环基，其中p是0或1；m为1或2；和 $R_a$ 的烷基、芳基和杂环基各自任选地由卤、羟基、环丙基、乙酰基或苯基取代。在该实施方式中，取代基 $R_3$ 选自 $C_1$ - $C_5$ 烷基、环丙基、5-元杂环基、6-元杂环基和芳基；其中 $R_a$ 的芳基取代基任选地由氰基、硝基、卤或三氟甲基取代。

[0091] 在该实施方式的一个具体方面,  $R_a$ 基是氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、4-氟苯基-磺酰基或 $-(CH_2)_p$ -嘧啶基, 其中 $R_a$ 的烷基任选地由环丙基取代。

[0092] 在式I化合物的另一个实施方式中, 基团 $R_b$ 选自 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 链烯基、 $NR_5R_6$ 、



[0094] 其中 $R_b$ 的烷基任选地由芳基取代以及 $R_3$ 是芳基和 $R_5$ 是氢。取代基 $R_6$ 选自下列: $-CR_{10}R_{11}R_{12}$ 、 $-CR_{10}R_{11}COR_{13}$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、芳基以及5-元、6-元、7-元和8-元单环杂环基、9-元和10-元双环杂环基。 $R_6$ 的烷基、环烷基、芳基和杂环基取代基本身任选地由独立地选自甲基、芳基、卤和羟基的1至3个取代基取代。另外, 在该实施方式中,  $R_6$ 的杂环基任选地由单个 $-CONHR_1R_2$ 取代基取代。取代基 $R_7$ 是 $-COR_3$ 或6-元杂环基。取代基 $R_8$ 和 $R_9$ 独立地选自: 氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_2$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基烷基、 $C_3$ - $C_4$ 环烷基、 $-CONH_2$ 、5-元单环杂环基、6-元单环杂环基和9-元双环杂环基和10-元双环杂环基; 其中 $R_8$ 和 $R_9$ 的 $C_1$ - $C_4$ 烷基以及5-和6-元单环杂环基任选地由6-元单环杂环基、或1个或2个甲基基团取代。可选地,  $R_8$ 和 $R_9$ 与它们结合的原子一起形成碳环或杂环基环, 其中碳环或杂环基环任选地由独立地选自甲基、卤、氧代和芳基的1至2个取代基取代。在该实施方式中, 取代基 $R_{10}$ 是氢或 $C_1$ - $C_4$ 烷基; 以及取代基 $R_{11}$ 选自: 氢、 $C_1$ - $C_5$ 烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、芳基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基芳基以及5-元和6-元单环杂环基; 其中 $R_{11}$ 的烷基、环烷基、芳基和杂环基任选地由独立地选自 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、芳基、5-元杂环基、6-元杂环基和9-元双环杂环基、卤、羟基、 $-COOR_{10}$ 、 $-CONR_8R_9$ 和 $-SO_2NR_8R_9$ 的1至3个取代基取代。

[0095] 在该实施方式的一方面, 基团 $R_b$ 是 $NR_5CHR_{11}COR_{13}$ 。在该方面的一个具体实例中, 其中 $R_b$ 是 $NR_5CHR_{11}COR_{13}$ , 取代基 $R_5$ 是氢以及 $R_{13}$ 是 $NR_8R_9$ 。在该方面的另一个实例中, 取代基 $R_8$ 是氢以及 $R_9$ 是甲基。在该实施方式的一个具体方面, 基团 $R_b$ 是 $-NHCH(tBu)CONHCH_3$ 。

[0096] 本发明提供式I化合物的另一个实施方式, 其中 $m$ 是等于1或2的整数以及基团 $R_c$ 选自下列: 卤、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 链烯基、 $C_3$ - $C_7$ 环烷基、 $C_3$ - $C_7$ 环烯基、芳基、5-元杂环基、6-元杂环基、7-元杂环基和10-元双环杂环基。 $R_c$ 的烷基、链烯基、环烷基、芳基和杂环基任选地由独立地选自 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、芳基、5-元杂环基、6-元杂环基、7-元杂环基、卤、羟基、氨基、 $-NR_{14}R_{15}$ 、 $-(CH_2)_pNR_{14}R_{15}$ 、氰基、硝基、氧代、 $-COOR_{14}$ 、 $-SO_2R_{14}$ 、 $-SO_2NR_{14}R_{15}$ 、 $-NR_{15}SO_2R_{16}$ 、 $-COR_{14}$ 、 $-CONR_{14}R_{15}$ 和 $-NR_{15}COR_{16}$ 的1至3个取代基取代。

[0097] 在式I化合物的另一个实施方式中,  $Z$ 是键, 或 $Z$ 是 $-(CH_2)_p$ 或 $-CH=CH-$ ; 以及基团 $R_c$ 选自 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烯基、苯基、5-元杂环基和6-元杂环基, 其中 $R_c$ 的环烷基、环烯基、苯基和杂环基任选地由独立地选自 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、卤、三氟甲氧基、三氟甲基、羟基、氰基和另外任选独立选择的卤取代基的1个或2个取代基取代。

[0098] 在式I化合物以上实施方式的一方面,  $Z$ 是键以及基团 $R_c$ 是任选地取代的苯基, 其中 $R_c$ 的苯基任选地由独立地选自卤、甲基、甲氧基、三氟甲基和氰基的一个或两个取代基取代; 以及 $R_c$ 的苯基进一步任选地由另外的卤取代基取代。在该实施方式的一个具体方面, 基团 $R_c$ 是下列之一: 苯基、3-氯-4-甲基苯基、2-氯-4-氟苯基、2-氟-4-氯苯基、2-氟-4-溴苯基、2-氟-5-氯苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2-氟-4-甲基苯基、2-氟-5-甲基苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟-4-甲氧基苯基、2-氟-4-三氟甲基

苯基、2-氟-5-三氟甲基苯基、3-氰基-4-氟苯基、2-氟-4-甲基-5-氯苯基、2,4-二氟-5-氯苯基、2,4,5-三氟苯基、3,4,5-三-氟苯基、2,5-二氟-4-甲氧基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-甲基-4-氟苯基、2-氟-3-氯苯基、3-三氟甲基-苯基、3-甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-甲基-4-氟苯基、3-氯-4-氟苯基和3-氟-4-氯苯基。

[0099] 在式I化合物以上实施方式的一个具体方面,Z是键以及基团R<sub>c</sub>选自苯基、2-氟-4-氯苯基、2-氟-4-溴苯基、2,4-氟-5-氯苯基和2,4,5-三氟苯基。

[0100] 在式I化合物以上实施方式的另一方面,Z是键以及基团R<sub>c</sub>选自下列:C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>链烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烯基、5-元杂环基和6-元杂环基。在式I化合物以上实施方式的这个方面,R<sub>c</sub>的烷基、环烷基、环烯基和杂环基任选地由独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、甲氧基、三氟甲基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、卤、羟基和氰基的1至2个取代基取代。

[0101] 在该实施方式的一个具体方面,基团R<sub>c</sub>选自乙基、正丙基、异丙基、1,2-二甲基丙基、异丁基、3,3-二甲基丁基、正戊基、正己基、1-甲基-2,2,2-三氟乙基、环丙基乙基、乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、2-甲基丙烯-1-基、3,3-二甲基丁-2-烯-2-基、2-甲基丙烯-1-基、1-戊烯-1-基、1-己烯-1-基、3-甲氧基丙基、环丙基、环戊基、环戊烯基、环己基、4-甲基环己基、4,4,-二氟环己基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-7-基、环己烯-1-基、4-甲基环己烯-1-基、4-叔-丁基-环己烯-1-基、环庚基、环庚烯-1-基、噁吩-3-基乙基和2-(噁吩-3-基)乙烯-1-基。

[0102] 在式I化合物以上实施方式的一个具体方面,基团R<sub>c</sub>选自二吡喃-2-基、四氢吡喃-2-基、二氢吡喃-4-基、哌啶-4-基、吡啶-2-基、3,4-二氢哌啶-4-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、3-氟-吡啶-4-基、嘧啶-5-基、1-甲基吡啶-4-基、3,5-二甲基异噁唑-4-基、噁吩-2-基、噁吩-3-基、4-甲基噁吩-3-基、呋喃-2-基、5-甲基呋喃-2-基、呋喃-3-基、噁唑-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并噁吩-3-基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基和2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧芑-6-基。

[0103] 本发明进一步提供具有式I结构的化合物的药学上可接受的盐,酸式盐、溶剂化物(包括水合物)和立体异构体。本发明还提供具有式I结构的化合物的立体异构体混合物,其中所述混合物可包括等量的每种立体异构体,或所述混合物可含有相对于一种立体异构体过量的另一立体异构体。

[0104] 在本发明的一个实施方式中,具有式I结构的化合物结合一种或更多种大麻素受体,例如但不限于CB<sub>1</sub>或CB<sub>2</sub>受体。

[0105] 本发明的某些化合物显示对CB<sub>2</sub>受体的EC<sub>50</sub>为约0.1nM至约10μM;或约1nM至约1μM;或约5nM至约500nM。

[0106] 如本文所用,大麻素受体相关疾病、状况或紊乱是通过大麻素受体——例如并不限于CB<sub>2</sub>或CB<sub>1</sub>——的调节可预防或可治疗的任何疾病、状况或紊乱。所述调节可以由激动剂活化,或由反向激动剂抑制。大麻素受体可以是任何哺乳动物大麻素受体,例如并不限于人大麻素受体或大鼠大麻素受体。一方面,本发明的具有式I结构的化合物是激活大麻素受体的大麻素受体激动剂。

[0107] 大麻素受体相关疾病、状况或紊乱可以是任何大麻素受体相关疾病、状况或紊乱,例如并且不限于:疼痛、炎症、免疫调节和瘙痒症;以及还可以包括破骨细胞发生。大麻素受体相关疾病、状况或紊乱还可以是肥胖。

[0108] 大麻素受体相关疼痛可以是神经性疼痛、躯体疼痛、内脏疼痛、皮肤疼痛、眼睛疼痛、耳疼痛、糖尿病疼痛、炎性肠病或肠易激综合症相关的疼痛、突发(break-through)癌症疼痛、转移癌症疼痛、病毒引起的疼痛(例如AIDS相关疼痛)或化疗引起的疼痛。

[0109] 大麻素受体相关炎症可以是众多原因中的任何一种引起的耳或眼睛炎症;由类风湿关节炎、湿疹、特应性皮炎、炎性肠病、肠易激综合症、肾透析、昆虫叮咬引起的炎症,或者炎症可以由自身免疫引起的炎症。

[0110] 大麻素受体相关瘙痒症可以是阿片类-引起的瘙痒症,其中所述瘙痒症是由使用或滥用阿片类例如吗啡而造成的。

[0111] 大麻素受体可以是任何哺乳动物大麻素受体,例如但不限于人大麻素受体或大鼠大麻素受体。一方面,本发明的具有式I结构的化合物是激活大麻素受体的大麻素受体激动剂。

[0112] 在一些实施方式中,化合物的具体剂量和施用途径可以由临床医生选择以完全预防或治愈疾病、状况或紊乱。在其他实施方式中,由临床医生选择的化合物的具体剂量和施用途径改善或降低疾病、状况或紊乱的一个或更多个症状。

[0113] 如本文所用,本发明的合成肽酰胺的“有效剂量”或“充分剂量”是指本文所述化合物的量可治疗有效地抑制、预防或治疗具体疾病、紊乱、状况的症状或副作用。

[0114] 如本文所用,“药学上可接受的”是指化合物、材料、组合物和/或剂型,其在可靠的医疗判断范围内,合适与人类和动物的组织接触而不具有严重毒性、刺激性、过敏性反应或其它并发症,具有相当的利益-风险比——其对正在接受治疗的医疗状况是合理的。

[0115] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指化合物的衍生物,其中通过制备其酸式或碱式盐来修饰母体化合物。药学上可接受的盐的例子包括但不限于碱性残基例如胺的无机或有机酸式盐;酸性残基例如羧酸和类似物的碱性或有机盐。

[0116] 药学上可接受的盐包括例如由无机或有机酸形成的母体化合物的传统无毒盐或季铵盐。例如,这些传统无毒盐包括从无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磺酸、磷酸、硝酸等衍生的盐;以及从有机酸例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、帕莫酸(pamoic)、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸等制备的盐。这些生理上可接受的盐由本领域已知方法制备,例如,通过用含水醇中的过量的酸溶解游离胺碱,或用碱金属碱例如氢氧化物或胺中和游离羧酸。因此,合成肽酰胺的药学上可接受的盐可以从任何具有酸性、碱性或两种官能团的这种肽酰胺形成。例如,具有羧酸基的肽酰胺可以在药学上合适的碱存在的情况下形成与阳离子例如钠或钾阳离子配对的羧酸根阴离子。类似地,具有胺官能团的肽酰胺可以在药学上合适的酸例如盐酸存在的情况下形成盐。

[0117] 用于式I化合物肠胃外制备物的药学上可接受的载体包括水性运载体、非水性运载体、抗微生物剂、等渗剂、缓冲液、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮和分散剂、乳化剂、多价螯合剂或螯合剂和其它药学上可接受的物质。

[0118] 水性运载体的例子包括注射用氯化钠、注射用Ringers液、注射用等渗右旋葡萄糖、注射用无菌水、注射用右旋糖和乳酸化的Ringers溶液。非水性肠胃外运载体包括蔬菜来源的不挥发性油、棉籽油、玉米油、芝麻油和花生油。抑制细菌或抑制真菌浓度的抗微生物剂

必须加入在多剂量容器中包装的肠胃外制备物,其包括酚或甲酚、汞制剂、苄基醇、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、乙基汞硫代水杨酸钠、氯苄烷铵(benzalkonium chloride)和氯化苄乙氧铵(benzethonium chloride)。等渗剂包括氯化钠和右旋糖。

[0119] 缓冲液包括磷酸盐和柠檬酸盐。抗氧化剂包括亚硫酸氢钠。局部麻醉剂包括盐酸普鲁卡因。

[0120] 悬浮和分散剂包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。

[0121] 乳化剂包括Polysorbate 80(Tween 80)。还可引入金属离子剂的多价螯合或螯合剂例如乙二胺四乙酸。药学上的载体还包括乙醇、聚乙二醇和丙二醇用于水混溶性运载体,并且通过添加氢氧化钠、盐酸、柠檬酸或乳酸可将pH值调整到生理相容pH值。

[0122] 包括本发明的式I化合物的药物组合物可以静脉内、经皮、经粘膜、鼻内、皮下、肌肉内、口服或外部(例如举例来说至眼睛)递送或施用。组合物可以被施用,用于患有疾病或紊乱或处于疾病或紊乱风险的个体的预防或治疗。预防被定义为旨在维持个体健康的措施。

[0123] 对于治疗应用,药物组合物通常以充分抑制、防止或减轻疾病或紊乱的量施用至患有疾病、状况或紊乱的受试者。足以完成这一点的量被定义为“治疗有效剂量”。

[0124] 本发明的药物组合物可以施用至哺乳动物,以上述任何制剂和递送方式用于预防或治疗目的。哺乳动物可以是任何哺乳动物,例如驯养或未驯养的哺乳动物、或甚至是野生哺乳动物。哺乳动物可以是任何哺乳动物,例如,举例来说:灵长类动物、有蹄类动物、犬科动物或猫科动物。举例来说并不受限制:哺乳动物可以是宠物或陪伴动物,例如狗或猫;高价值哺乳动物,例如纯种或展示动物;农场动物,例如牛,山羊,绵羊或猪;或灵长类动物,例如猿或猴。在一个实施方式中,哺乳动物大麻素受体是人大麻素受体,例如CB1或CB2受体。

[0125] 不期望被任何具体理论束缚,认为的是,由于它们结合和调节CB2受体活性的能力,本发明的化合物用于治疗状况或病症,其包括但不限于炎症性疾病,例如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、克罗恩病、牛皮癣、湿疹、多发性硬化症、糖尿病和甲状腺炎。

[0126] 本发明的某些化合物还可以用于治疗病症,其包括但不限于疼痛(例如炎症性疼痛、内脏疼痛、术后疼痛、癌症疼痛、神经性疼痛、肌骨骼疼痛、痛经、月经疼痛、偏头痛、头痛);皮肤病症(例如晒伤、皮炎、瘙痒症);肺病症(例如慢性阻塞性肺疾病、咳嗽、哮喘、支气管炎);眼部病症(例如青光眼、视网膜炎、视网膜病、葡萄膜炎、结膜炎);消化道病症(例如溃疡性结肠炎、肠易激综合症、腹部疾病、炎性肠病、胃食管反流疾病、器官移植、噁心、呕吐);心血管病症(例如中风、心搏停止、动脉粥样硬化、心肌缺血);神经退化、神经炎性或精神病症(例如老年痴呆症、阿尔茨海默氏疾病、血管性痴呆、肌萎缩性侧索硬化症、神经炎症、耳鸣);膀胱病症(例如膀胱反射亢进、膀胱炎)和癌症,例如举例来说,淋巴细胞白血病和淋巴瘤、急性髓细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、神经胶质瘤、皮肤癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、肾癌、肺癌、胰腺癌。

[0127] 另外,本发明的某些化合物可以用于调节骨形成和/或吸收,用于治疗状况,其包括但不限于:强直性脊柱炎、痛风、痛风相关的关节炎、骨关节炎和骨质疏松症。本发明的某些化合物还可以用于治疗神经性疼痛,其包括但不限于:糖尿病神经病变,纤维肌痛,下腰痛,坐骨神经痛,来自物理创伤、癌症、截肢手术、毒素或慢性炎症状况的疼痛。本发明的化合物和它们药学上可接受的盐可以标准方式施用,例如口服、肠胃外、舌下、皮肤



(dermally)、经皮、直肠、或经吸入、或通过口腔、鼻腔、眼或耳施用。

[0128] 一般方法

[0129] 所有涉及湿气敏感化合物的反应均在无水氮气或氩气气氛下进行。所有试剂均从商业来源购买并不进行进一步的纯化而使用。除非另有说明,用于实施例中的原材料获自容易得到的商业来源或通过有机合成领域普通技术人员已知的标准方法合成。在带有300瓦磁电管的Biotage Initiator<sup>®</sup>60微波系统(Charlottesville, VA; 型号10986-22V)中,实施在微波辐射条件下进行的反应。正相层析和反相层析在ISCO CombiFlash<sup>®</sup> Companion<sup>®</sup>、CombiFlash<sup>®</sup> Companion/TS<sup>®</sup>系统(Teledyne Isco, Inc., Lincoln, NE)或ISCO CombiFlash<sup>®</sup> Sq 16x中进行。反相层析也在带有3100质量检测仪的Waters Auto纯化系统上进行。HPLC柱是Waters XBridge C18 5 $\mu$ m OBD 19x150mm;洗脱液是:A:含有0.1%甲酸的水,和B:含有0.1%甲酸的乙腈。梯度洗脱从5%B到95%B。总运行时间为13分钟。质谱(MS)数据在Waters SQ检测仪/3100质量检测仪上使用电喷雾技术或在具有Waters 600HPLC泵和2487UV检测仪和带有联合抽气装置的1525u二元LC泵的Waters ZQ质谱仪上获得。

[0130] 化合物还通过它们在下列系统之一上的LCMS-电喷雾/化学电离质谱(LC ESCI-MS)进行表征:

[0131] (1)Waters HPLC-MS系统(Waters Corp., Milford, MA),配置有2767样品管理器、2545二元梯度模块、SF0 System Fluidics Organizer、2996光电二极管阵列检测仪和3100质量检测仪。以正ESCI模式在220-280nm的波长范围收集数据。从100-1400原子质量单位(amu)扫描光谱。HPLC柱是Waters XBridge C18 3.5 $\mu$ m 4.6x30mm;洗脱液是A:含有0.1%甲酸的水,和B:含有0.1%甲酸的乙腈。梯度洗脱从5%B至95%B,进行2.3分钟,起始维持0.2分钟并在95%B最终维持0.5分钟。总运行时间为四分钟。

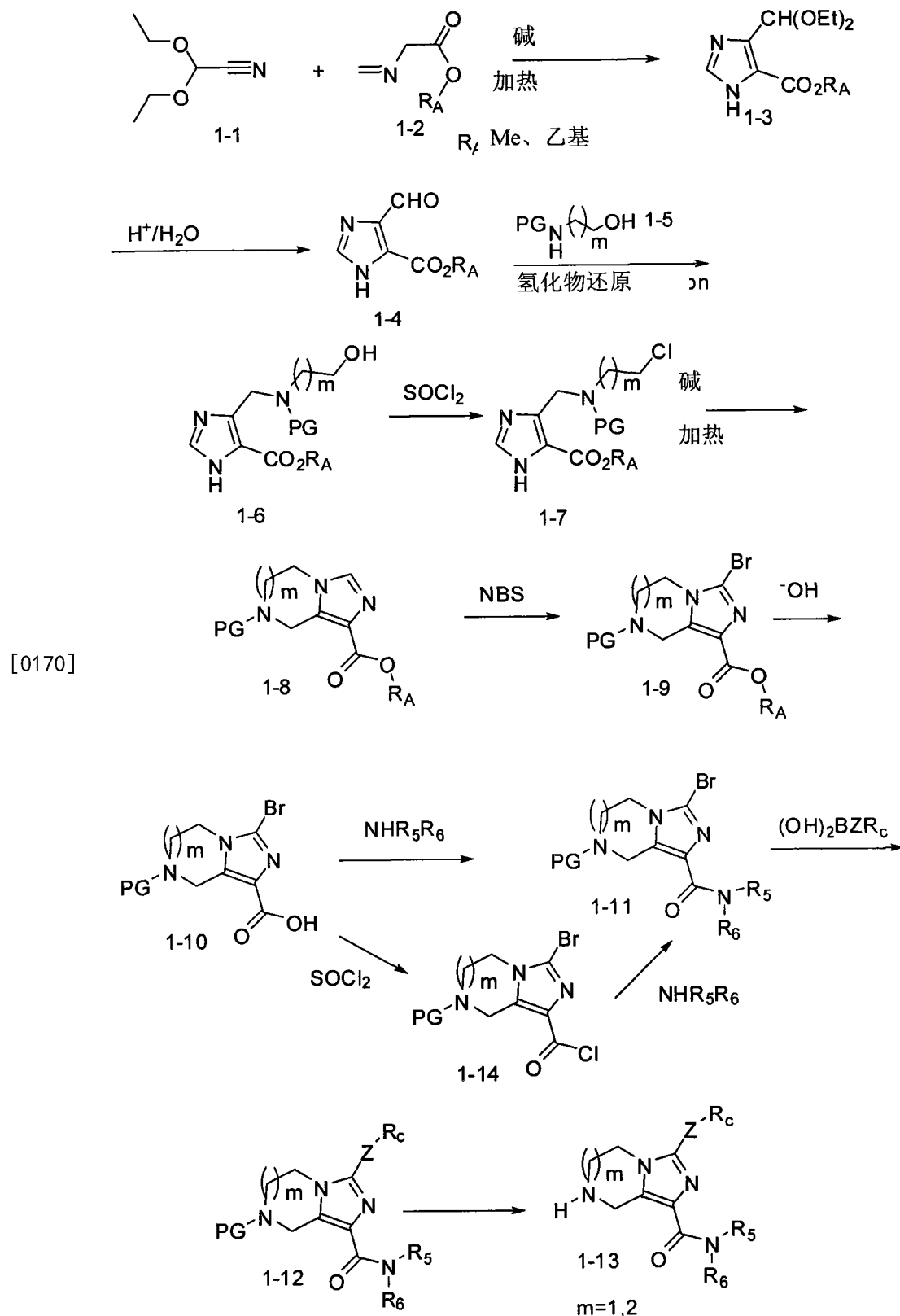
[0132] (2)Waters(Waters Corporation, Milford, MA)UPLC-MS系统,配置有Acquity样品管理器、Acquity二元溶剂溶剂管理器、Acquity光电二极管阵列检测仪、Acquity蒸发光散射检测仪和SQ检测仪。在220nm和254nm并以正电喷雾-化学电离模式收集数据。使用的UPLC柱是Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 $\mu$ m 2.1x50mm。从100-1400amu扫描光谱。洗脱液是A:含有0.1%甲酸的水,和B:含有0.1%甲酸的乙腈。应用从5%B至95%B的梯度洗脱,0.8分钟,流速0.8毫升每分钟,在95%B最终维持0.2分钟。总运行时间为1.5分钟。

[0133] 使用Bruker Avance光谱仪(DPX400Shielded)、Jeol ECX 400MHz光谱仪或Bruker Avance III(400MHz,屏蔽的)光谱仪——其配置有梯度多核宽带氟观察(Gradient Multinuclear Broadband Fluorine Observe, BBFO)探针——来记录核磁共振光谱。在指示溶剂中获得光谱。化学位移( $\delta$ )以ppm(从定义为0ppm的TMS向低磁场或高磁场移动每百万中的份数)给出。耦合常数J以赫兹(Hz)给出。NMR光谱中的峰形以下列符号指示:‘q’(四重峰)、‘t’(三重峰)、‘d’(双峰)、‘s’(单峰)、‘brs’(宽单峰)、‘br’(宽)、‘m’(多重峰)和‘br d’(宽双峰)。

[0134] 本文所用缩写:

- |        |        |        |
|--------|--------|--------|
| [0135] | AcOH   | 乙酸     |
| [0136] | Boc    | 叔-丁氧羰基 |
| [0137] | Celite | 硅藻土    |

[0138]	DAST	(二乙氨基)三氟化硫
[0139]	DBU	1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯
[0140]	DCM	二氯甲烷
[0141]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0142]	DMF	二甲基甲酰胺
[0143]	DCE	二氯乙烷
[0144]	DIEA	N,N-二异丙基乙胺
[0145]	EDCI	N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺
[0146]	eq.	当量
[0147]	EtOAc	乙酸乙酯
[0148]	HBTU	O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐
[0149]	HCl	盐酸
[0150]	HOAc	乙酸
[0151]	HOBt	N-羟基苯并三唑
[0152]	iPrOH	异丙醇
[0153]	KH	氢化钾
[0154]	LiOH	氢氧化锂
[0155]	MeCN	乙腈
[0156]	MeOH	甲醇
[0157]	NBS	N-溴琥珀酰亚胺
[0158]	NCS	N-氯琥珀酰亚胺
[0159]	Pd-(dppf)Cl <sub>2</sub>	二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)
[0160]	Pd(Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub>	四(三苯基膦)钯(0)
[0161]	Ph <sub>3</sub> P	三苯基膦
[0162]	TBAI	四丁基碘化铵
[0163]	TBTU	O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸盐
[0164]	t-BuLi	叔-丁基锂
[0165]	TEA	三乙胺
[0166]	TFA	三氟乙酸
[0167]	THF	四氢呋喃
[0168]	一般合成方案	
[0169]	方案1	



[0171] 二乙氧基乙腈(化合物1-1)与丙酸3-亚氨基酯1-2反应以提供缩醛1-3。在酸性条件下例如在乙酸存在的情况下,缩醛被转化为醛1-4。使用适合的被保护的羟基胺(1-5,PG=保护基、例如苄基)用1-5还原胺化1-4提供1-6。

[0172] 醇向氯化物1-7的转化通过与氯化试剂例如亚硫酰氯的反应完成。用适合的碱加热后,式1-7化合物环化为1-8。使用NBS或溴来溴化1-8,提供酯1-9。(可选地,1-8的氯化通

过与NCS反应完成)。

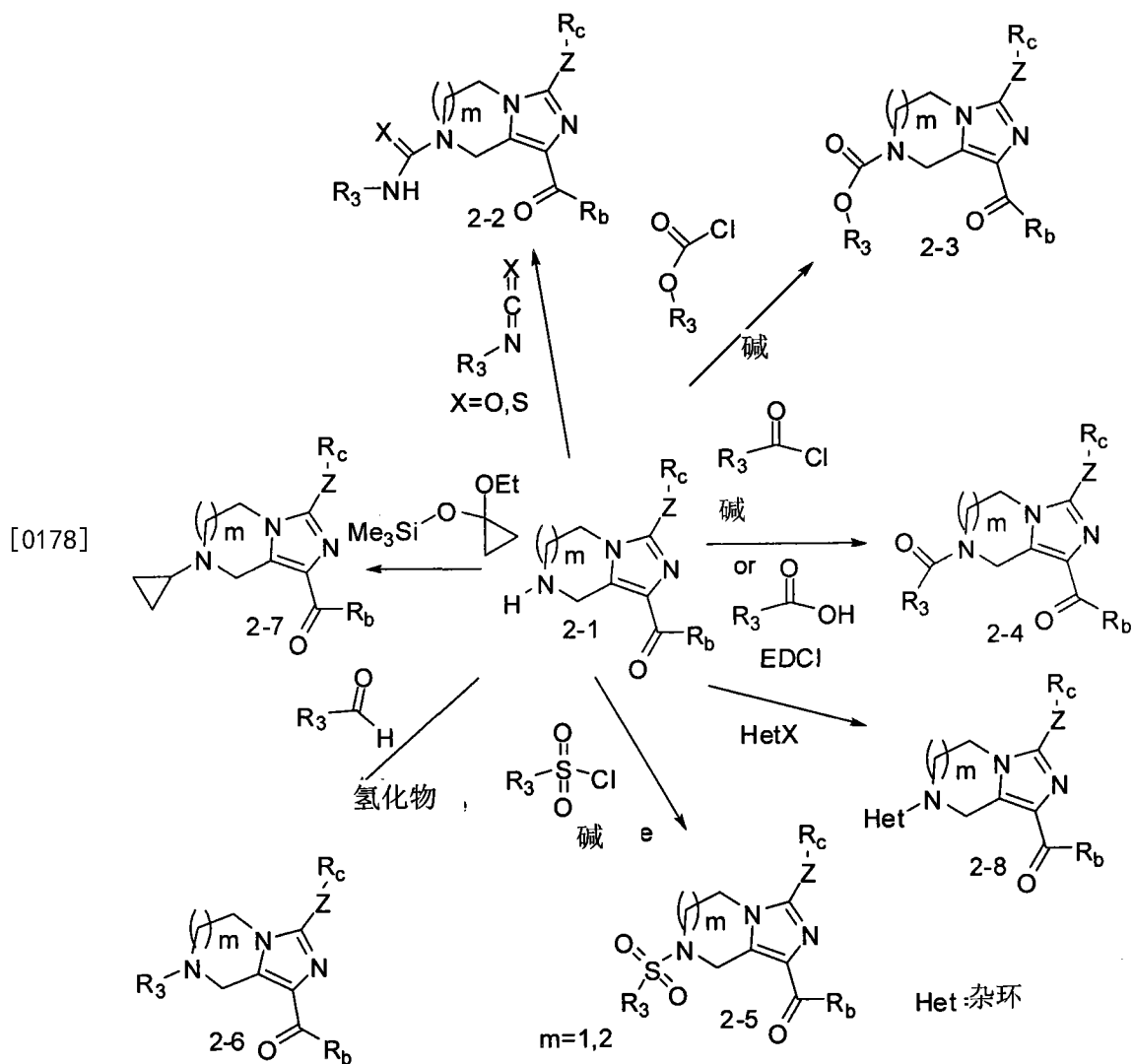
[0173] 使用例如碱如氢氧化锂将酯水解为酸1-10,然后使用偶联剂例如EDCI或TBTU或HBTU将胺偶联至酸,以产生所期望的酰胺1-11。可选地,用氯化试剂例如亚硫酸氯处理酸1-10提供酰基氯1-14,其然后用胺处理以提供式1-11化合物。

[0174] 将溴化物1-11与硼酸在Suzuki反应条件下偶联产生1-12。然后使用适合于具体保护基的条件下去除保护基,以提供化合物1-13。参见Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed. Greene, Theodora W.; Wuts, Peter G.M. USA. (1991), 473pp. Publisher: John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.

[0175] 在下列方案2中,用异硫氰酸酯或异氰酸酯(例如异氰酸2-氟苯基酯)处理式2-1化合物以提供2-2。可选地,将胺2-1用氯甲酸酯衍生物或酰基氯进行酰化,或用磺酰基氯在碱性条件下(例如三乙胺)进行磺酰化以分别产生2-3、2-4或2-5。在另一个选择中,使用偶联剂例如EDCI,用羧酸处理胺2-1以提供2-4。

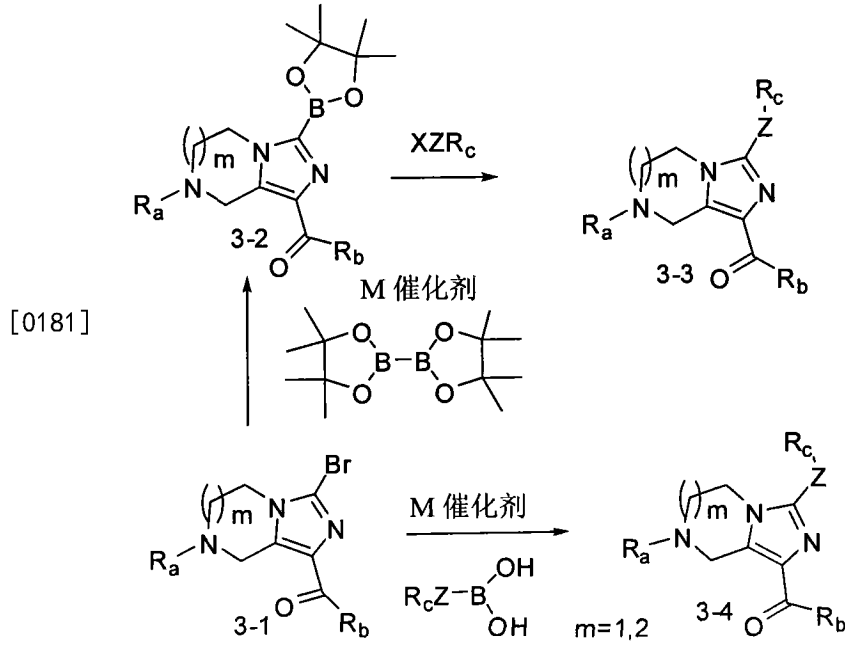
[0176] 在氢化物来源例如三乙酰氧硼氢化钠存在的情况下用醛或酮还原胺化2-1,提供2-6。用1-(乙氧环丙氧基)三甲基硅烷处理式2-1化合物,提供式2-7化合物。还在另一个选择中,用卤化的杂环例如2-氯嘧啶处理化合物2-1以提供2-8。

[0177] 方案2

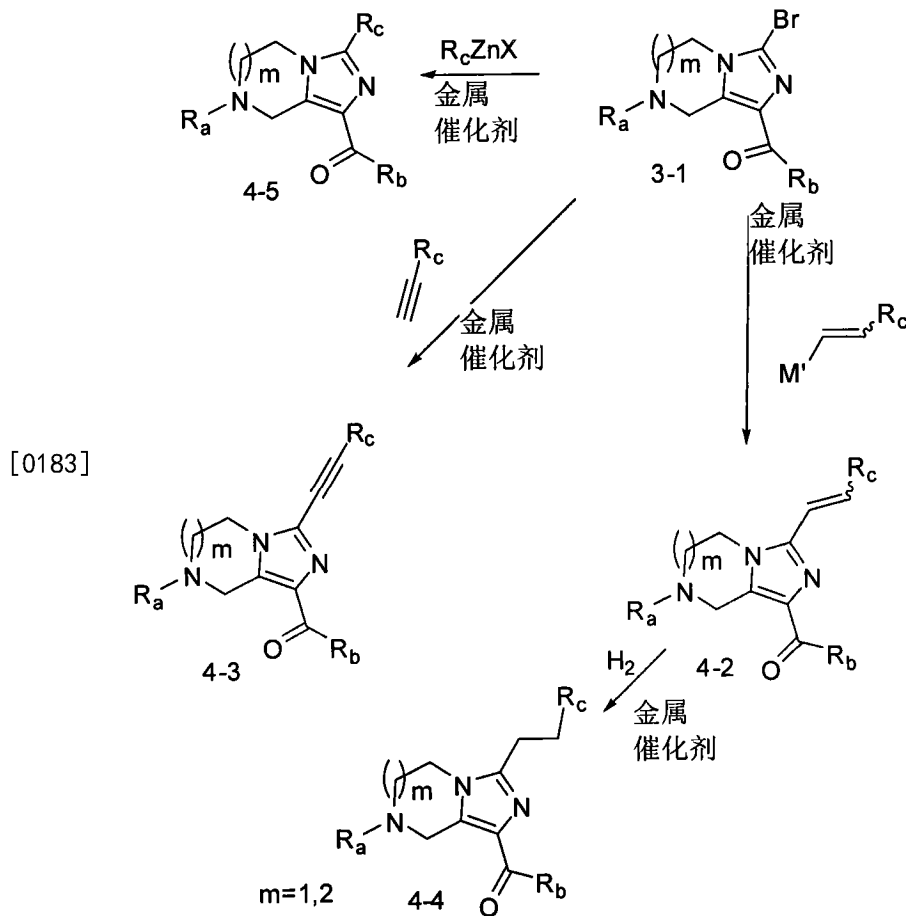


[0179] 如下列方案3中所示,使用适当的金属催化剂(例如Pd-(dppf)Cl<sub>2</sub>或Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>),中间体3-1与乙硼烷例如双(频哪醇合)二硼反应,以产生3-2,其进而用烷基或芳基卤化物例如苄基溴处理以提供3-3。可选地,使用适当的金属催化剂例如醋酸钯或Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>,中间体3-1与硼酸或硼频哪醇酯(例如苯基硼酸)反应以提供3-4。

[0180] 方案3

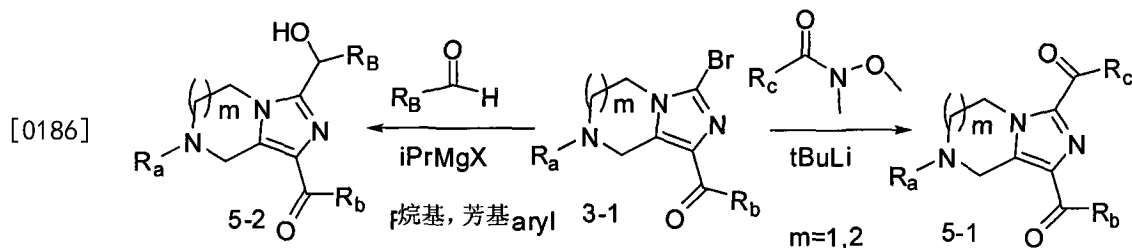


[0182] 方案4



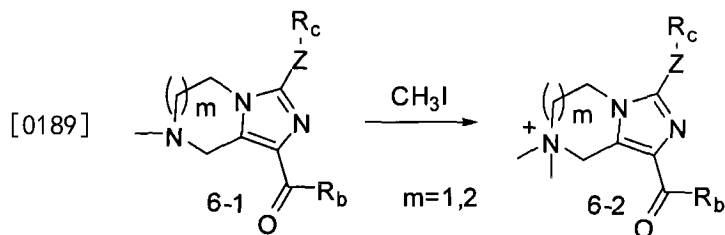
[0184] 使用适当的金属催化剂(例如Pd-(dppf)Cl<sub>2</sub>或Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>)用乙烯锡或硼烷处理式3-1化合物以提供化合物4-2。可选地,使用适当的金属催化剂例如,如,CuI与三苯基膦和碱例如K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,将中间体3-1与取代的炔例如乙炔基苯或3-乙炔基吡啶反应以提供4-3。在压力下、在金属催化剂例如碳载钯存在的情况下用氢气处理式4-2化合物以提供化合物4-4。在催化剂例如Pd-(dppf)Cl<sub>2</sub>或PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>和CuI存在下,用有机锌化合物例如2-噻唑基溴化物处理3-1,提供式4-5化合物。

[0185] 方案5



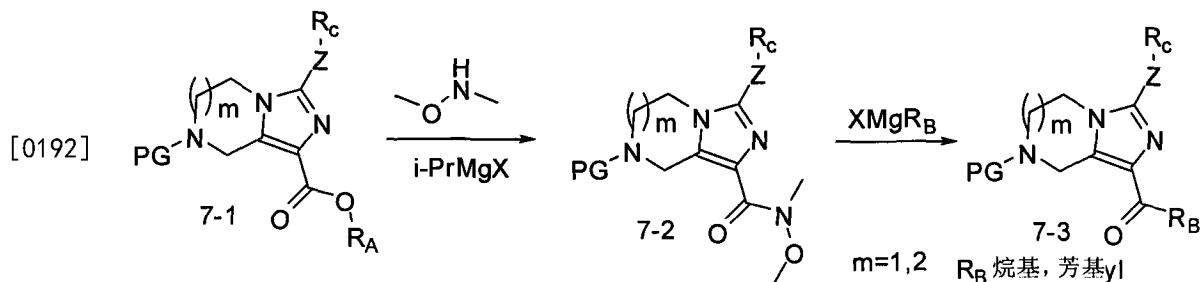
[0187] 用碱例如叔-丁基锂或异丙基氯化镁然后用亲电子剂例如Weinreb酰胺或醛处理式3-1化合物,以提供化合物5-1和5-2。

[0188] 方案6



[0190] 用碘甲烷处理式6-1化合物以提供式6-2化合物。

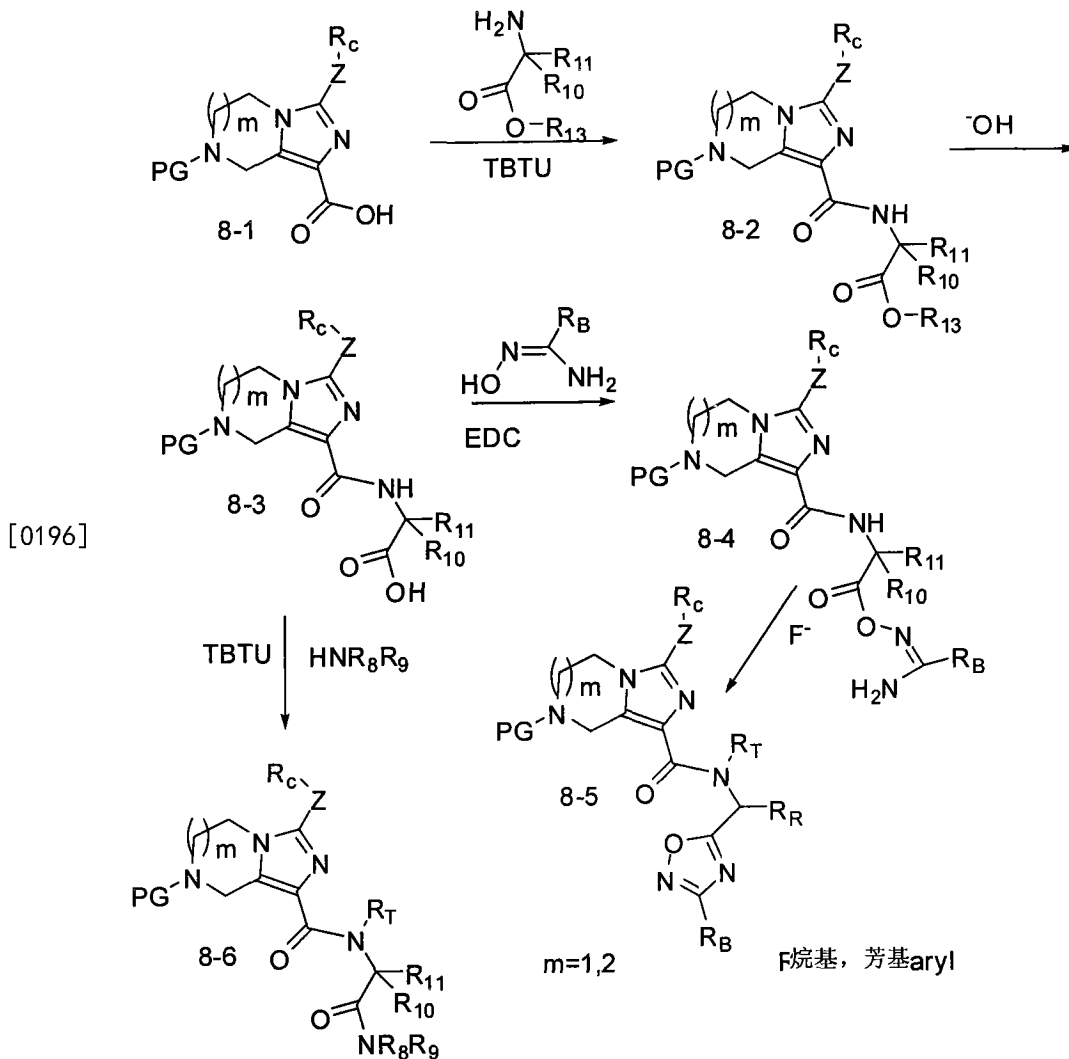
[0191] 方案7



[0193] 用Grignard试剂例如异丙基氯化镁和N,0-二甲基羟基胺处理式7-1化合物以提供式7-2化合物。将Grignard试剂例如新戊基氯化镁与化合物7-2反应以提供式7-3化合物。

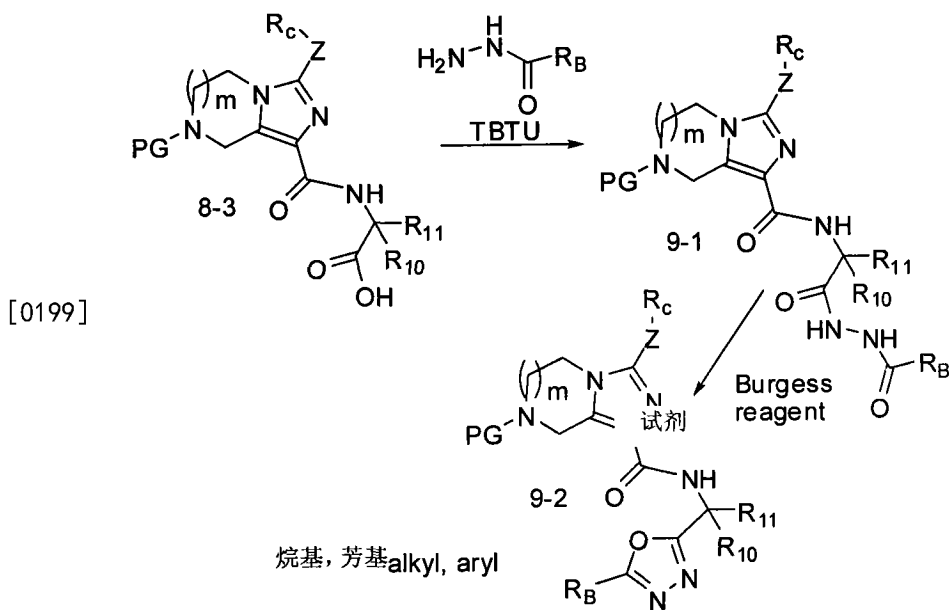
[0194] 用氨基酯例如甲基2-氨基-3,3-二甲基丁酸酯和偶联试剂例如EDC或TBTU处理式8-1化合物,如下面方案8所示,提供化合物8-2。用碱例如氢氧化锂水解化合物8-2以提供羧酸8-3。

[0195] 方案8



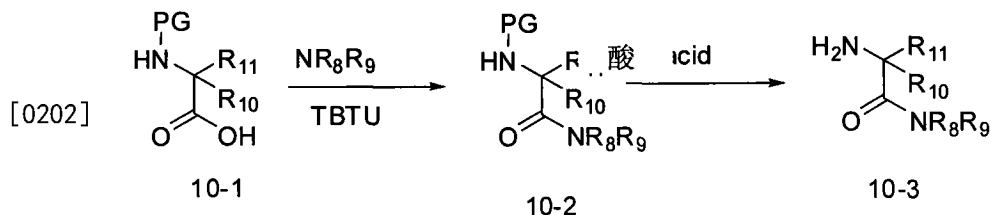
[0197] 用偕胺脒衍生物例如(Z)-N'-羟基乙酰亚胺酰胺处理化合物8-3提供8-4,其与氟阴离子(例如TBAF)反应产生化合物8-5。可选地,使用偶联剂例如TBTU或EDC,将式8-3化合物与胺例如乙胺反应提供式8-6化合物。

[0198] 方案9



[0200] 用酰肼例如乙酰肼和偶联试剂例如TBTU或EDC处理化合物8-3提供9-1,然后将其进一步用Burgess试剂处理提供9-2。

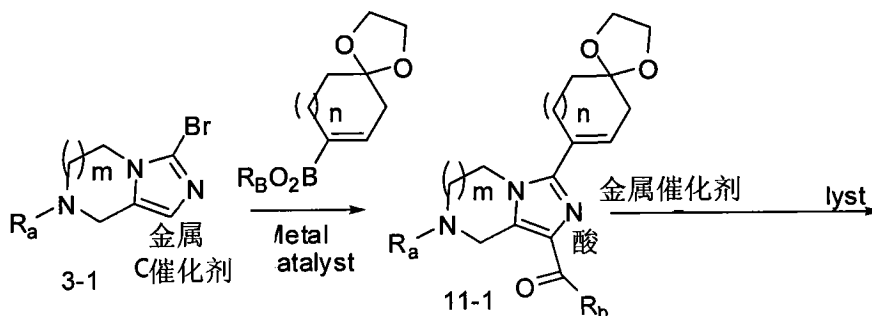
[0201] 方案10



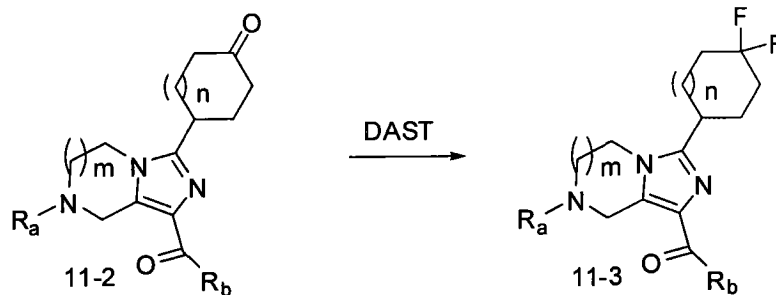
[0203] 用胺例如甲胺氯化氢和偶联试剂例如TBTU或EDC处理式10-1化合物,提供化合物10-2。去除保护基(例如,叔-丁氧羰基,用酸如TFA去除)产生式10-3化合物。

[0204] 如下面方案所示11下,用取代的硼酸或二杂氧硼烷例如1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基硼酸处理式2-1化合物,提供式11-1化合物。使用金属催化剂例如碳载钯用氢气还原双键,然后用酸例如氯化氢处理,产生式11-2化合物。用氟化试剂例如DAST处理11-2,提供化合物11-3。

[0205] 方案11



[0206]

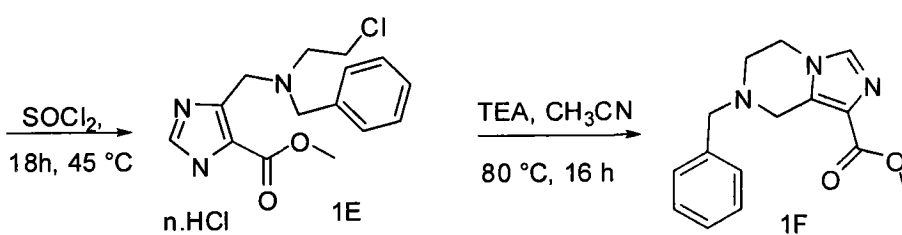
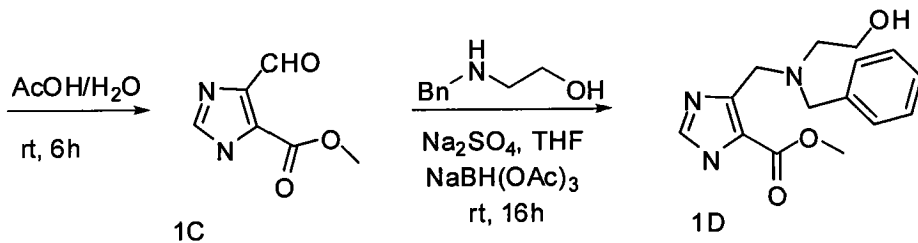
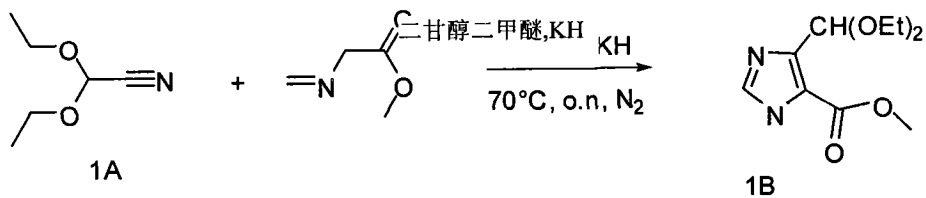


$m=1,2$   $n=0,1,2$

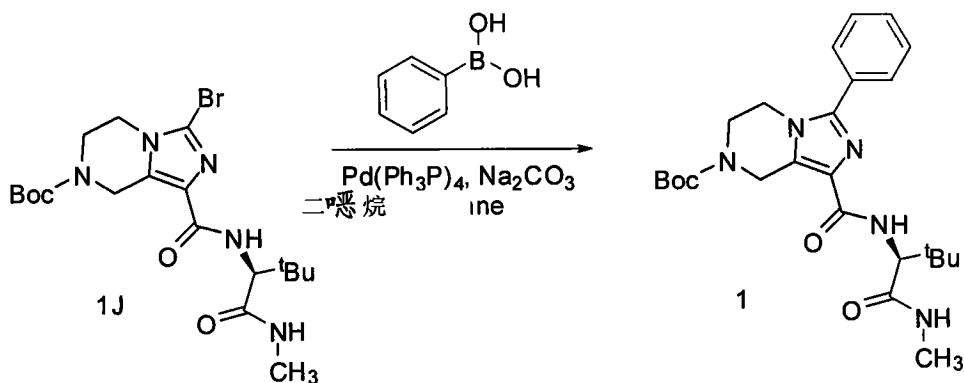
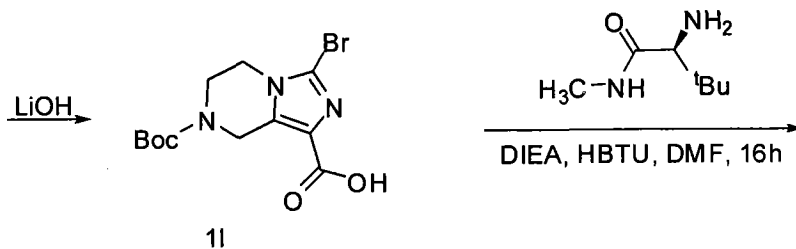
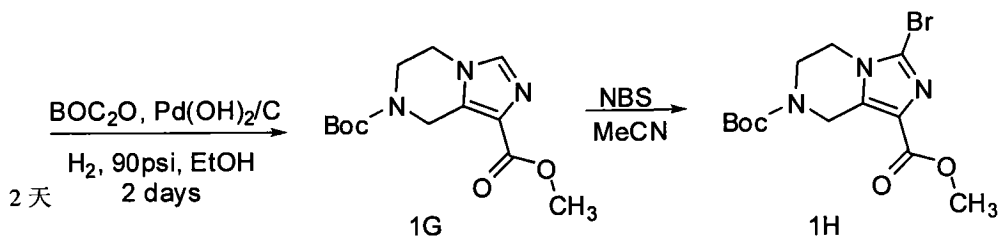
[0207] 实施例1:(S)-1-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯(化合物1)的制备

[0208] 步骤1:制备4-(二乙氧基甲基)-1H-咪唑-5-羧酸甲酯(中间体1B)。在-20℃向40mL无水二甘醇二甲醚中的30-35%KH(7.90g)搅拌悬浮液中添加在25mL无水二甘醇二甲醚中的二乙氧基乙腈(中间体1A,6.20g,46.6mmol)和异氰基乙酸甲酯(4.96g,65.2mmol)溶液。将产生的混合物加热至70-80℃并搅拌过夜。将混合物冷却至室温并用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液猝灭。添加DCM并分离各层。将混合物进一步用DCM萃取。用无水MgSO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物,过滤并在减压下浓缩以产生棕色油。将冷醚将添加至剩余物并过滤产生的白色沉淀,用冷醚洗涤并干燥,以产生所期望的产物中间体1B(5.65g,53%),其为白色固体。





[0209]



[0210] 步骤2: 制备4-甲酰基-1H-咪唑-5-羧酸甲酯(中间体1C)。向在水中(12mL)的中间体1B(5.65g, 24.75mmol)溶液添加乙酸(49mL, 0.86mol)。将产生的混合物在氮气下搅拌6小

时。反应混合物与甲苯共沸并在真空下干燥以产生所期望的醛中间体1C,其为定量收率的白色固体,其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0211] 步骤3:制备4-((苄基(2-羟乙基)氨基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸甲酯(中间体1D)。向无水THF(180mL)中的中间体1C(3.20g, 20.76mmol)的搅拌悬浮液中添加无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(14.48g, 192mmol)和N-苄基乙醇胺(3.70g, 24.47mmol)。将产生的混合物在室温在氮气下搅拌1小时。将三乙酰氧硼氢化钠(6.37g, 28.5mmol)分批添加并将产生的混合物在氮气下搅拌48小时。将产生的混合物用水猝灭并用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液中和。用DCM萃取混合物并用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物,过滤并浓缩。使用正相层析纯化粗混合物,用10-30%甲醇/DCM梯度洗脱以提供中间体1D,其为白色固体(5.80g, 98%)。

[0212] 步骤4:制备盐酸4-((苄基(2-氯乙基)氨基)甲基)-1H-咪唑-5-羧酸甲酯(中间体1E)。向DCM(30mL)中的中间体1D(0.94g, 3.24mmol)溶液添加亚硫酰氯(0.95mL, 12.96mmol)。将产生的混合物在44℃搅拌过夜并使其冷却至环境温度。将混合物在减压下浓缩,与乙腈共沸并在真空下干燥过夜以产生中间体1E,其为定量收率的白色固体,其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0213] 步骤5:制备7-苄基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯(中间体1F)。将氯化物中间体1E(0.97g, 3.15mmol)溶解于乙腈(30mL)并逐滴添加TEA(1.77mL, 12.62mmol)。将产生的混合物在80℃在氮气下搅拌过夜。将混合物冷却,过滤并浓缩滤液。在DCM和饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液之间分配剩余物并分离各相。进一步用DCM萃取水相并经无水MgSO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物,过滤并浓缩。用正相层析纯化粗剩余物,用0-40%甲醇/DCM梯度洗脱以提供产物中间体1F(0.58g, 66%)其为棕色固体。

[0214] 步骤6:制备7-叔-丁基-1-甲基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二羧酸酯(中间体1G)。在氮气氛下,将产物中间体1F(3.70g, 13.64mmol)溶解于乙醇(180mL),添加二碳酸二叔丁酯(3.87g, 17.73mmol)然后添加DIEA(7.15mL, 40.9mmol)和20%碳载氢氧化钡(1.92g, 2.73mmol)。使用Parr氢化器,将产生的黑色悬浮液在氢气氛下搅拌(90psi)48小时。通过硅藻土垫过滤混合物并用甲醇洗涤。浓缩滤液,将其溶解于乙酸乙酯并用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液和盐水洗涤。经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层,过滤并浓缩,以产生所期望的产物中间体1G,其为白色固体(3.20g, 83%),其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0215] 步骤7:制备7-叔-丁基-1-甲基-3-溴-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二羧酸酯(中间体1H)。将中间体1G(3.20g, 11.38mmol)溶解于乙腈并添加NBS(2.43g, 13.65mmol)。在室温将反应混合物搅拌过夜。浓缩混合物并在乙酸乙酯和水之间分配。用盐水洗涤有机层,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以产生黄色固体。将固体溶解于DCM并通过硅胶塞,用在DCM中的10%甲醇洗脱以产生产物中间体1H,其为黄色固体(3.90g, 95%)。

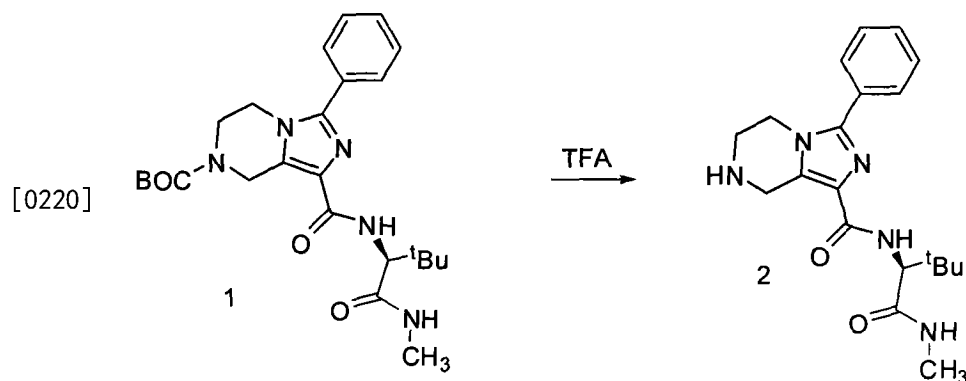
[0216] 步骤8:制备3-溴-7-(叔-丁氧羰基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸(中间体1I)。将产物中间体1H(0.85g, 2.36mmol)溶解于甲醇(50mL)并添加在水中(10mL)的LiOH(0.79g, 18.88mmol)。在50℃将产生的溶液搅拌过夜。浓缩反应混合物,在冰上冷却并使用1N HCl调至pH 3。将产生的白色沉淀过滤,用水洗涤并空气干燥以产生所期望的酸性中间体1I,其为白色固体(0.62g, 76%)。

[0217] 步骤9:制备(S)-3-溴-1-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯(中间体1J)。将酸中间体1I(0.62g,

1.79mmol)溶解于DMF并添加L-叔-亮氨酸甲基酰胺(0.31g,2.14mmol),然后添加DIEA(0.94mL,5.37mmol)。将产生的混合物搅拌20分钟,添加一份HBTU(0.75g,1.97mmol)并将混合物搅拌过夜。用水稀释混合物并用乙酸乙酯萃取。依次用水然后用盐水洗涤有机层并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。用正相层析纯化剩余物,用0-10%甲醇/DCM梯度洗脱以提供产物中间体1J,其为灰白色固体(0.68g,80%)。

[0218] 步骤10:制备(S)-1-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯(化合物1)。将中间体1J(0.20g,0.42mmol)溶解于二噁烷(4mL)并添加苯基硼酸(0.10g,0.85mmol),然后添加2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(0.70mL,1.39mmol)。将产生的混合物用氮脱气并添加四(三苯基膦)钯(0)(0.073g,0.06mmol)添加。在150℃将混合物在微波反应器中加热20min。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用甲醇漂洗并将合并的滤液和洗液浓缩。用正相层析纯化剩余物,用0-100%己烷/乙酸乙酯洗脱以提供化合物1,其为黄色固体(0.15g,75%)。

[0219] 实施例2:(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物2)的制备



[0221] 将化合物1(150mg,0.32mmol)溶解于DCM并添加TFA(0.25mL,3.20mmol)。将产生的混合物搅拌过夜。浓缩混合物,用DCM稀释并用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤。用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥滤液,过滤并浓缩。用正相层析纯化剩余物,用0-30%1M甲醇氨/二氯甲烷洗脱以产生所期望的产物化合物2,其为白色固体(0.10g,85%)。MS:m/z 370.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ:1.05(s,9H),2.76(s,3H),3.16(m,2H),4.11(m,2H),4.37(m,3H),7.53(m,3H),7.71(m,2H)。

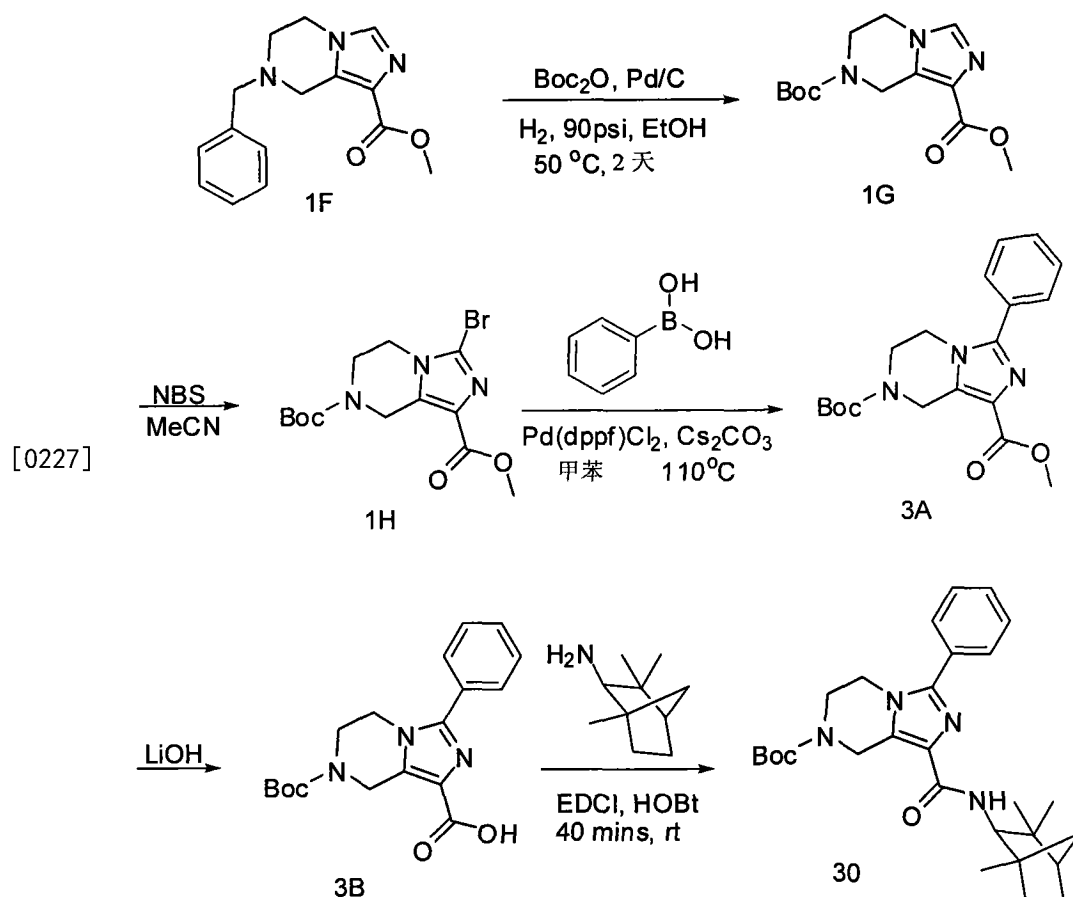
[0222] 用上述的相同步骤合成另外的化合物3-21,除了在与中间体1J的反应中用可选的硼酸代替苯基硼酸以形成中间体1。例如,使用3-氯苯基硼酸合成化合物18。然后如实施例2所述,用TFA使这些中间体脱保护,以形成另外的化合物3-21。

[0223] 用上述用于化合物2的相同方法(实施例1和2)合成另外的化合物22-29,除了如实施例1中,在与中间体1I的反应中用可选的胺代替L-叔-亮氨酸甲基酰胺以形成中间体1J。例如,以与化合物2相同的方法合成化合物22,除了用(S)-2-氨基-3,3-二甲基丁-1-醇代替L-叔-亮氨酸甲基酰胺。以与化合物2相同的方法合成化合物23,除了用(R)-2-氨基-3,3-二甲基丁-1-醇代替L-叔-亮氨酸甲基酰胺。如实施例2所述,用TFA使这些中间体脱保护,以形成另外的化合物22-29。

[0224] 实施例3:3-苯基-1-(1,3,3-三甲基二环[2.2.1]庚-2-基氨基甲酰基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯(化合物30)的制备

[0225] 步骤1:制备7-叔-丁基-1-甲基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二羧酸酯(中间体1G)。在氮气下向在乙醇(150mL)中的10%Pd/C(5.45g)的搅拌悬浮液中逐滴添加在乙醇(200mL)中的中间体1F(10.9g, 40.17mmol)和二碳酸二叔丁酯(10.85g, 48.20mmol)溶液。在氢气下(90psi)在50℃将产生的混合物搅拌2天。将反应混合物冷却至室温。通过经硅藻土过滤去除催化剂并用甲醇和乙醇洗涤。在减压下浓缩合并的洗液和滤液以产生粗产物,其通过柱层析(硅石)纯化,用己烷中的乙酸乙酯混合物洗脱,以产生中间体1G,其为白色固体,收率80%。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.49(s, 9H), 3.83(m, 2H), 3.89(s, 3H), 4.05(m, 2H), 4.90(s, 2H), 7.45(s, 1H)。LCMS(+ESI)m/z 282.21[M+H]<sup>+</sup>。

[0226] 步骤2:制备7-叔-丁基-1-甲基-3-溴-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二羧酸酯(中间体1H)。在室温,向无水乙腈(30mL)中的中间体1G(2g, 7.11mmol)的搅拌溶液添加一份NBS(1.30g, 7.11mmol)。产生的混合物在室温在暗处搅拌24小时。在减压下去除溶剂并用乙酸乙酯稀释剩余物。添加饱和亚硫酸钠水溶液并在室温剧烈搅拌二相混合物30分钟。分离水相和用盐水洗涤有机层两次,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下蒸发以产生粗产物,其通过柱层析(硅石)纯化,用乙酸乙酯/己烷混合物洗脱,以产生中间体1H,其为收率60%的白色固体。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.52(s, 9H), 3.85(m, 2H), 3.89(s, 3H), 3.93(m, 2H), 4.89(s, 2H)。LCMS(+ESI)m/z 362.16[M+H]<sup>+</sup>, 360.16[M+H]<sup>+</sup>。



[0228] 步骤3:制备7-叔-丁基-1-甲基-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二羧酸酯(中间体3A)。向装有中间体1H(2g, 5.55mmol)、苯基硼酸(2.07g, 16.65mmol)、[Pd-(dppf)Cl<sub>2</sub>](0.45g, 10mol%)和碳酸铯(5.45g, 16.65mmol)的圆底烧瓶中添加甲苯(无水并脱气; 80mL)。将反应混合物加热至110℃并在氩气下搅拌6小时。冷却至室温后,添加饱和

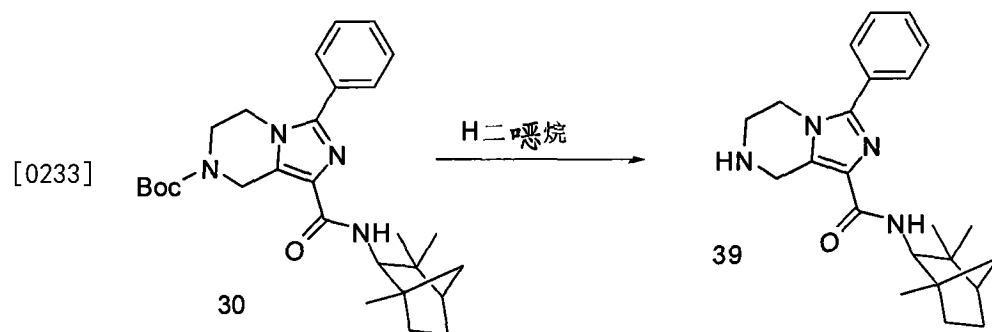
NaHCO<sub>3</sub>水溶液和将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的萃取物经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以产生粗产物。通过柱层析(硅石)纯化,用乙酸乙酯/己烷混合物洗脱,以提供中间体3A,其为白色固体(收率70%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ :1.52(s,9H),3.79(m,2H),3.93(s,3H),4.12(m,2H),5.00(s,2H),7.43-7.47(m,3H),7.63-7.66(m,2H)。LCMS(+ESI)m/z 358.28[M+H]<sup>+</sup>。

[0229] 步骤4:制备7-(叔-丁氧羰基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸(中间体3B)。向THF(50mL)中的7-叔-丁基-1-甲基-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二羧酸酯(3A)(1.6g,4.47mmol)添加水性LiOH(0.7g,18.5mL水中)和乙醇(13mL)。将产生的混合物在室温搅拌2天。将反应混合物在减压下浓缩,用水稀释并用1N HCl水溶液酸化至pH 4。将水性悬浮液用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以产生中间体3B,其为定量收率的白色固体。将原料用于下一步骤而不进一步纯化。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ :1.52(s,9H),3.81(m,2H),4.14(m,2H),5.02(s,2H),7.46-7.51(m,3H),7.62-7.68(m,2H)。LCMS(+ESI)m/z 344.23[M+H]<sup>+</sup>。

[0230] 步骤5:化合物30的合成。向无水DMF(20mL)中的中间体3B(0.47g,1.36mmol)添加EDCI(0.415g,2.16mmol)、HOBt(0.238g,1.76mmol)和TEA(0.35g,3.4mmol)。40min后,添加(1,3,3-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基)胺盐酸盐(0.325g,1.66mmol)并将反应混合物搅拌过夜。蒸发溶剂,用乙酸乙酯稀释剩余物并用1N HCl水溶液和盐水洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以产生粗产物,其通过柱层析(硅石)纯化,用乙酸乙酯/己烷混合物洗脱以产生化合物30,其为白色固体(收率79%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)[其为旋转异构体] $\delta$ :0.87(s,3H),1.10(s,3H),1.16(s,3H),1.20-1.26(m,2H),1.48-1.51(m,2H),1.51(s,9H),1.62-1.73(m,2H),1.79(s,1H),3.70-3.80(m,3H),4.11(m,2H),5.07(m,2H),7.28(br,1H),7.43-7.51(m,3H),7.62-7.66(m,2H)。LCMS(+ESI)m/z479.48[M+H]<sup>+</sup>。

[0231] 使用对化合物30详细描述的方法合成化合物31-38,除了在步骤3中使用苯基硼酸或4-氯苯基硼酸以及步骤5中的1,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚-2-胺用可选的胺替换。例如,在步骤5使用苯胺作为胺制备化合物32。

[0232] 实施例4:制备3-苯基-N-(1,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺HCl(化合物39)



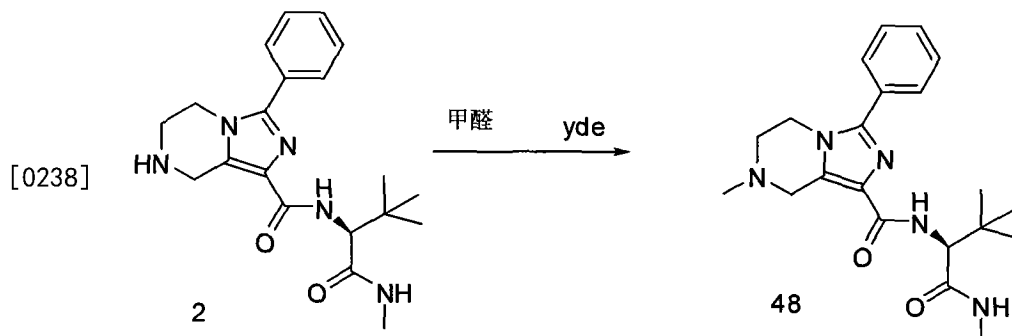
[0234] 向无水DCM(10mL)中的化合物30(0.5g,1.04mmol)的冷却的(0°C)和搅拌溶液中添加氯化氢[在1,4-二噁烷中4M](5.2mL,20.8mmol)。将混合物升温至环境温度并放置搅拌过夜(用氯化钙干燥管)。在减压下去除反应溶剂并将剩余物与甲醇和二乙醚共沸两次以产生标题化合物,其为定量收率的白色固体。LCMS(+ESI)m/z 379.36[M+H]<sup>+</sup>。

[0235] 基本如制备化合物39所述来制备化合物40-47,除了分别用化合物31、32、33、34、

35、37、38和36替换化合物30。

[0236] 实施例5:(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物48)的制备

[0237] 将化合物2(140mg,0.38mmol)溶解于THF并冷却至0℃。添加甲醛溶液(在水中,30mL,37%,3.80mmol),然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(112mg,0.53mmol)和乙酸(27mg,0.45mmol)。将反应混合物调至环境温度并搅拌过夜。



[0239] 将反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液猝灭并搅拌10分钟。将混合物用DCM稀释并分离有机层,用盐水洗涤并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥和浓缩。通过反相层析纯化剩余物,用乙腈/水/0.5%乙酸洗脱以提供所期望的产物化合物48(84mg,58%),其为白色固体。MS:m/z 384.24 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ:1.05(s,9H),2.53(s,3H),2.73(s,3H),2.86(m,2H),4.01(dd,2H),4.18(m,2H),4.32(s,1H),7.52(m,3H),7.71(m,2H)。

[0240] 使用上述化合物48的相同方法合成化合物49,如上,除了用化合物9代替化合物2。类似地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物50,除了用化合物26代替化合物2。以类似的方法,使用上述化合物48的相同方法合成化合物51,除了用化合物27代替化合物2。

[0241] 使用上述化合物48的相同方法合成化合物52,除了用化合物26代替化合物2和用异丁醛代替甲醛。类似地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物53,除了用化合物27代替化合物2和用异丁醛代替甲醛。同样地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物54,除了使用3,3-二甲基丁醛(2eq)代替甲醛。

[0242] 使用上述化合物48的相同方法合成化合物55,除了用新戊醛代替甲醛。类似地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物56,除了用环丙烷甲醛代替甲醛。同样地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物57,除了用化合物24代替化合物2。使用上述化合物48的相同方法合成化合物58,除了用化合物24代替化合物2和用异丁醛代替甲醛。类似地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物59,除了用化合物22代替化合物2。以类似方式,使用上述化合物2的相同方法合成化合物60,除了用化合物22代替化合物2和用异丁醛代替甲醛。

[0243] 使用上述化合物48的相同方法合成化合物61,除了用苯甲醛(3eq)代替甲醛。同样地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物62,除了用嘧啶-5-甲醛(3eq)代替甲醛。类似地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物63,除了用烟碱醛(3eq)代替甲醛。以类似方式,使用上述化合物48的相同方法合成化合物64,除了(3eq)用呋喃-2-甲醛代替甲醛。

[0244] 使用上述化合物48的相同方法合成化合物65,除了用1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛(3eq)代替甲醛。类似地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物66,除了用1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(3eq)代替甲醛。同样地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物67,除了用化合物23代替化合物2。

[0245] 使用上述化合物48的相同方法合成化合物68,除了用化合物23代替化合物2和用异丁醛代替甲醛。类似地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物69,除了用化合物25代替化合物2。同样地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物70,除了用化合物25代替化合物2和用异丁醛代替甲醛。

[0246] 化合物71使用上述化合物48的相同方法合成,除了用1-甲基-1H-吡咯-2-甲醛(3eq)代替甲醛。类似地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物72,除了噻唑-2-甲醛(3eq)代替甲醛。同样地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物73,除了用化合物11代替化合物2。

[0247] 使用上述化合物48的相同方法合成化合物74,除了用化合物11代替化合物2和用环丙烷甲醛代替甲醛。类似地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物75,除了用化合物20代替化合物2。同样地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物76,除了用化合物11代替化合物2和用嘧啶-5-甲醛代替甲醛。

[0248] 使用上述化合物48的相同方法合成化合物77,除了用化合物28代替2和用嘧啶5-甲醛代替甲醛。类似地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物78,除了用化合物28代替化合物2。同样地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物79,除了用化合物196代替化合物2。

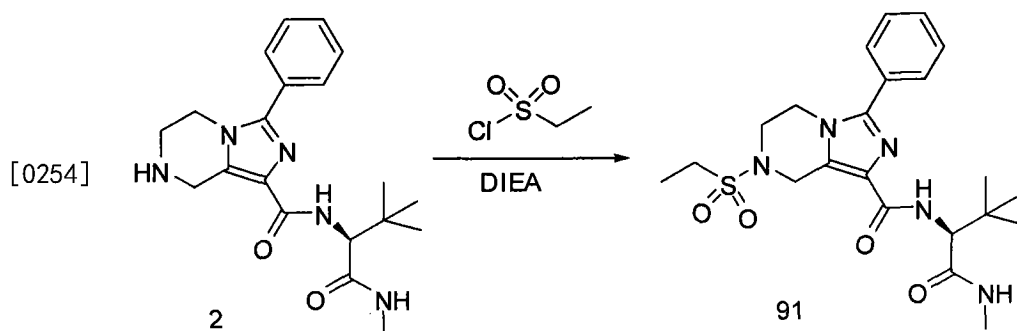
[0249] 使用上述化合物48的相同方法合成化合物80,除了用化合物196代替化合物2和用异丁醛代替甲醛。类似地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物81,除了用化合物21代替化合物2。同样地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物82,除了用化合物29代替化合物2。

[0250] 使用上述化合物48的相同方法合成化合物83,除了用化合物29代替化合物2和用环丙烷甲醛代替甲醛。类似地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物84,除了用化合物22代替化合物2和用环丙烷甲醛代替甲醛。同样地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物85,除了用丙酮代替甲醛。

[0251] 使用上述化合物48的相同方法合成化合物86,除了在实施例1步骤9中,用(S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酸甲酯代替L-叔-亮氨酸甲基酰胺。类似地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物87,除了用化合物282代替化合物2。同样地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物88,除了用化合物282代替化合物2和用环丙烷-甲醛代替甲醛。

[0252] 使用上述化合物48的相同方法合成化合物89,除了用化合物282代替化合物2和用丙酮代替甲醛。类似地,使用上述化合物48的相同方法合成化合物90,除了用化合物282代替化合物2和用异丁醛代替甲醛。

[0253] 实施例6:(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-(乙磺酰基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物91)的制备



[0255] 将化合物2(150mg, 0.41mmol)溶解于DCM并冷却至0℃。添加乙磺酰氯(62.2mg, 0.49mmol), 然后添加DIEA(0.21mL, 1.22mmol)。将反应混合物升温至环境温度并搅拌过夜。将混合物用DCM稀释并用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤。分离有机层, 用盐水洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥和浓缩。通过正相层析纯化剩余物, 用10-50%甲醇/DCM梯度洗脱以提供化合物91, 其为白色固体(0.13g, 69%)。MS:m/z462.34[M+H]<sup>+</sup>。

[0256] 使用上述化合物91的相同方法合成化合物92, 除了用甲磺酰氯代替乙磺酰氯。类似地, 使用上述化合物91的相同方法合成化合物93, 除了用4-氟苯磺酰氯代替乙磺酰氯。同样地, 使用上述化合物91的相同方法合成化合物94, 除了用丙烷-2-磺酰氯代替乙磺酰氯。

[0257] 使用上述化合物91的相同方法合成化合物95, 除了用2-甲基丙烷-1-磺酰氯代替乙磺酰氯。类似地, 使用上述化合物91的相同方法合成化合物96, 除了用苯磺酰氯代替乙磺酰氯。同样地, 使用上述化合物91的相同方法合成化合物97, 除了用2-硝基苯-1-磺酰氯代替乙磺酰氯。

[0258] 使用上述化合物91的相同方法合成化合物98, 除了用2-氟苯-1-磺酰氯代替乙磺酰氯。类似地, 使用上述化合物91的相同方法合成化合物99, 除了用3-氟苯-1-磺酰氯代替乙磺酰氯。同样地, 使用上述化合物91的相同方法合成化合物100, 除了用环丙烷磺酰氯代替乙磺酰氯。

[0259] 使用上述化合物91的相同方法合成化合物101, 除了用化合物22代替化合物2和用4-氟苯-1-磺酰氯代替乙磺酰氯。类似地, 使用上述化合物91的相同方法合成化合物102, 除了用化合物22代替化合物2和用苯磺酰氯代替乙磺酰氯。同样地, 使用上述化合物91的相同方法合成化合物103, 除了用化合物24代替化合物2和用4-氟苯-1-磺酰氯代替乙磺酰氯。

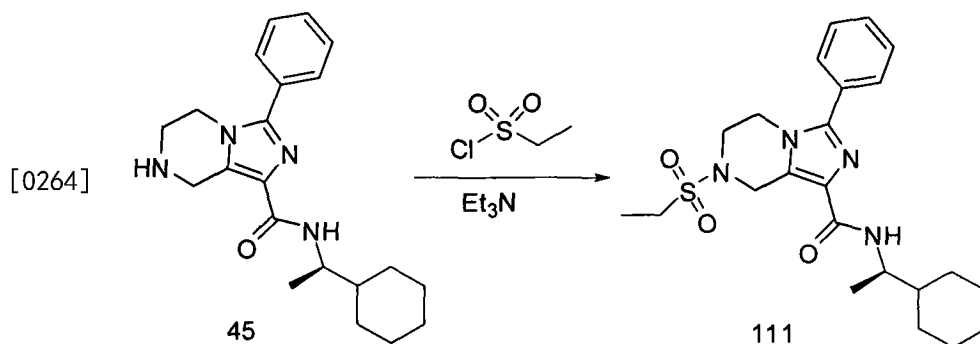
[0260] 使用上述化合物91的相同方法合成化合物104, 除了用化合物24代替化合物2和用苯磺酰氯代替乙磺酰氯。类似地, 使用上述化合物91的相同方法合成化合物105, 除了用化合物25代替化合物2和用4-氟苯-1-磺酰基-氯代替乙磺酰氯。同样地, 使用上述化合物91的相同方法合成化合物106, 除了用4-氯苯-1-磺酰氯代替乙磺酰氯。

[0261] 使用上述化合物91的相同方法合成化合物107, 除了用4-三氟甲基苯-1-磺酰氯代替乙磺酰氯。类似地, 使用上述化合物91的相同方法合成化合物108, 除了用4-氰基苯-1-磺酰氯代替乙磺酰氯。同样地, 使用上述化合物91的相同方法合成化合物109, 除了用化合物11代替化合物2和用4-氟苯-1-磺酰氯代替乙磺酰氯。

[0262] 使用上述化合物91的相同方法合成化合物110, 除了用(S)-氨基-N-甲基丙酰胺代替L-叔-亮氨酸甲基酰胺和用4-氟苯-1-磺酰氯代替乙磺酰氯。

[0263] 实施例7:(R)-N-(1-环己基乙基)-7-(乙磺酰基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物111)的制备



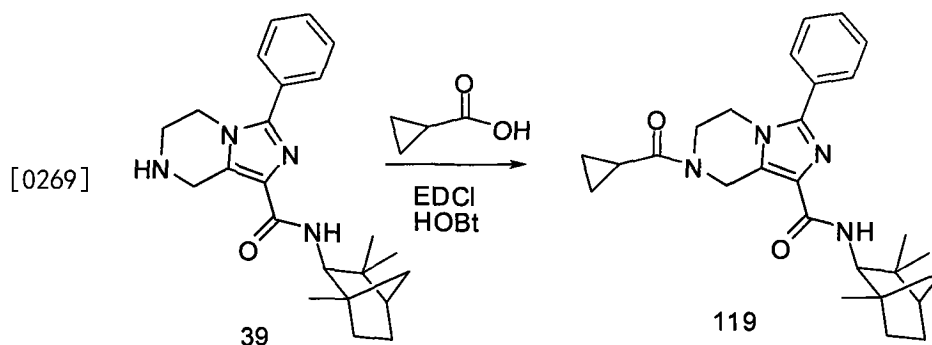


[0265] 向化合物45(在1mL无水DMF中1eq.)添加TEA(5eq.)。然后将等分试样的乙磺酰氯(在1mL无水DMF中1.2eq.)添加至管形瓶,其被密封并在室温搅拌过夜。通过在减压下离心蒸发去除溶剂。将剩余物溶解于DCM(2mL)并依次用10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(1mL)和水(2×1mL)洗涤。在减压下将合并的有机萃取物蒸发至干燥。通过质量引导的(mass directed)LC分离所期望的产物化合物111。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.00-1.29(m, 5H), 1.18(d, 3H, J=6.8), 1.38-1.46(m, 1H), 1.40(t, 3H, J=7.4), 1.60-1.68(m, 1H), 1.70-1.85(m, 4H), 3.15(q, 2H, J=7.4), 3.69-3.73(m, 2H), 3.94-4.02(m, 1H), 4.16-4.20(m, 2H), 5.01(s, 2H), 6.94(br d, 1H), 7.44-7.52(m, 3H), 7.60-7.64(m, 2H)。LCMS(+ESI)m/z 445.15[M+H]<sup>+</sup>。

[0266] 使用上述化合物111的相同方法合成化合物112,除了用化合物39代替化合物45。使用上述化合物111的相同方法合成化合物113,除了用化合物40代替化合物45。使用上述化合物111的相同方法合成化合物114,除了用化合物41代替化合物45。

[0267] 类似地,用上述化合物111的相同方法合成化合物115-118,除了分别用化合物44、42、46或47代替化合物45。

[0268] 实施例8:7-(环丙烷羰基)-3-苯基-N-(1,3,3-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物119)的制备



[0270] 向无水DMF(2mL)中的环丙烷羧酸(1.2eq.)溶液加入EDCI(1.6eq.)、HOBt(1.3eq.)和TEA(5eq.)。将管形瓶密封并在室温搅拌40分钟。将化合物39(在1mL无水DMF中1eq.)添加至管形瓶,然后将其密封并在室温搅拌过夜。在减压下通过离心蒸发去除溶剂。将剩余物溶解于DCM(2mL)并依次用10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(1mL)和水(1mL)洗涤。然后将水洗液用DCM(0.5mL)再萃取,将合并的有机萃取物在减压下蒸发至干燥。通过质量引导的LC分离所期望的产物化合物119。LCMS(+ESI)m/z447.38[M+H]<sup>+</sup>。

[0271] 使用上述化合物119的相同方法制备化合物120-123,除了用另一种羧酸代替环丙烷羧酸。例如,使用咪喃-2-羧酸合成化合物122。

[0272] 使用上述化合物119的相同方法合成化合物124,除了用化合物40代替化合物39。

使用上述化合物119的相同方法合成化合物125,除了用化合物40代替化合物39和用苯甲酸代替环丙基羧酸。

[0273] 同样地,使用相同方法合成化合物126,除了用化合物1代替化合物39。类似地,通过用化合物2代替化合物39和用苯甲酸代替环丙基羧酸来合成化合物127。同样地,用化合物2代替化合物39和用咪喃-2-羧酸代替环丙基羧酸,使用相同方法合成化合物128。使用相同方法合成化合物129,用化合物41代替化合物39。

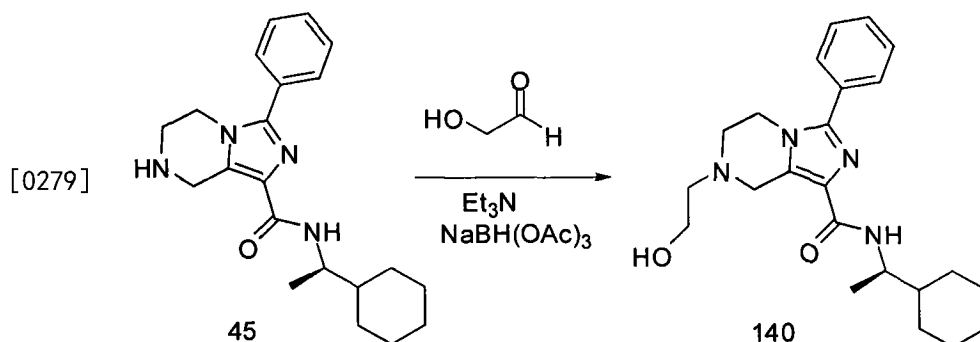
[0274] 使用上述化合物119的相同方法合成化合物130,除了用化合物42代替化合物39和用苯甲酸代替环丙烷羧酸。类似地,使用相同方法合成化合物131,除了用化合物42代替化合物39。类似地,使用相同方法合成化合物132,用化合物45代替化合物39。

[0275] 使用上述化合物119的相同方法合成化合物133,除了用化合物45代替化合物39和用新戊酸代替环丙烷羧酸。以类似的方法,用化合物46代替化合物39来合成化合物134。类似地,用化合物46代替化合物39和用四氢咪喃-3-羧酸代替环丙烷羧酸以产生化合物135。

[0276] 使用所述合成化合物119的相同方法合成化合物136,除了用化合物47代替化合物39。

[0277] 使用上述化合物119的相同方法合成化合物137,除了用化合物47代替化合物39和用新戊酸代替环丙基羧酸。类似地,用化合物47代替化合物39和用咪喃-3-羧酸代替环丙基羧酸以产生化合物138。使用相同方法合成化合物139,除了用化合物45代替化合物39和用四氢咪喃-3-羧酸代替环丙烷羧酸。

[0278] 实施例9:(R)-N-(1-环己基乙基)-7-(2-羟乙基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物140)的制备



[0280] 向无水DCE(2mL)中的胺化合物45(1eq.)添加TEA(5eq.)。将2-羟基乙醛(1mL无水DCE中1.2eq.)添加至管形瓶,将其密封并在室温搅拌1小时。将三乙酰氧基硼氢化钠(3eq.)分批添加并将管形瓶密封,并在室温搅拌过夜。在减压下通过离心蒸发去除溶剂。将饱和碳酸钠溶液(1mL)添加至管形瓶,然后将其密封和超声大约20min。添加DCM(2mL)并将管形瓶超声大约5min。去除有机层并将剩余的水层用DCM(1mL)再萃取。将合并的有机萃取物在减压下蒸发至干燥。通过质量引导的LC纯化化合物140。LCMS(+ESI)m/z 397.18[M+H]<sup>+</sup>。

[0281] 使用上述化合物140的相同方法合成化合物141,除了用化合物47代替化合物45和用四氢咪喃-3-甲醛代替2-羟基乙醛。

[0282] 使用上述化合物140的相同方法合成化合物142,除了用化合物39代替化合物45和用异丁醛代替2-羟基乙醛。使用相同方法合成化合物143,除了用化合物39代替化合物45。类似地,使用相同方法合成化合物144,除了用化合物39代替化合物45和用乙醛(10eq)代替2-羟基乙醛。

[0283] 使用上述化合物140的相同方法合成化合物145,除了用化合物40代替化合物45和用异丁醛代替2-羟基乙醛。同样地,使用相同方法合成化合物146,除了用化合物40代替化合物45。使用相同方法合成化合物147,除了用化合物40代替化合物45和用乙醛(10eq.)代替2-羟基乙醛。

[0284] 使用上述化合物140的相同方法合成化合物148,除了用化合物2代替化合物45和用异丁醛代替2-羟基乙醛。类似地,使用上述化合物140的相同方法合成化合物149,除了用化合物2代替化合物45和使用乙醛(10eq.)代替2-羟基乙醛。

[0285] 使用上述化合物140的相同方法合成化合物150,除了用化合物41代替化合物45和用异丁醛代替2-羟基乙醛。类似地,使用相同方法合成化合物151,除了用化合物41代替化合物45。

[0286] 使用上述化合物140的相同方法合成化合物152,除了用化合物41代替化合物45和用乙醛(10eq.)代替2-羟基乙醛。类似地,使用相同方法合成化合物153,除了用化合物2代替化合物45。同样地,化合物154使用上述化合物140的相同方法合成,除了化合物41用代替化合物45和使用丙醛代替2-羟基乙醛。

[0287] 使用上述化合物140的相同方法合成化合物155,除了用化合物44代替化合物45和使用异丁醛代替2-羟基乙醛。类似地,使用相同方法合成化合物156,除了用化合物44代替化合物45。使用相同方法合成化合物157,除了用化合物42代替化合物45和用异丁醛代替2-羟基乙醛。

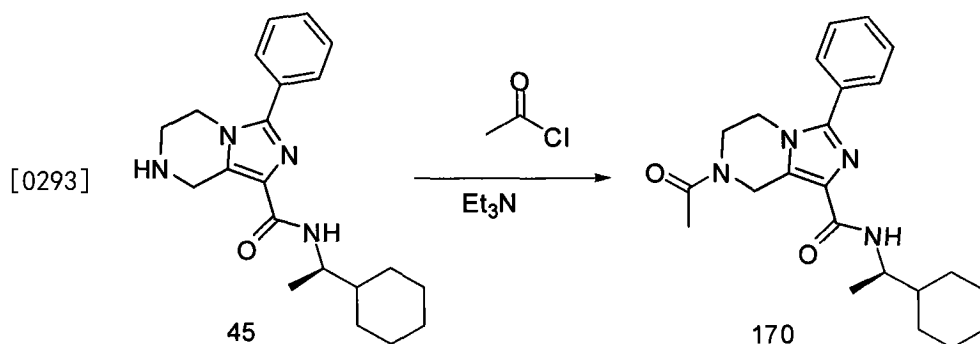
[0288] 使用上述化合物140的相同方法合成化合物158,除了用化合物42代替化合物45和用乙醛(10eq.)代替2-羟基乙醛。类似地,使用相同方法合成化合物159,除了用化合物42代替化合物45。同样地,使用相同方法合成化合物160,除了用化合物43代替化合物45和用异丁醛代替2-羟基乙醛。

[0289] 使用上述化合物140的相同方法合成化合物161,除了用化合物43代替化合物45和用乙醛(10eq.)代替2-羟基乙醛。类似地,使用上述化合物140的相同方法合成化合物162,除了用化合物43代替化合物45。同样地,使用相同方法合成化合物163,除了用异丁醛代替2-羟基乙醛。

[0290] 使用上述化合物140的相同方法合成化合物164,除了用乙醛(10eq.)代替2-羟基乙醛。类似地,使用相同方法合成化合物165,除了用化合物47代替化合物45和用异丁醛代替2-羟基乙醛。同样地,使用相同方法合成化合物166,除了用化合物47代替化合物45。

[0291] 使用上述化合物140的相同方法合成化合物167,除了用化合物46代替化合物45和用异丁醛代替2-羟基乙醛。类似地,使用相同方法合成化合物168,除了用化合物46代替化合物45和用乙醛(10eq.)代替2-羟基乙醛。同样地,使用相同方法合成化合物169,除了用化合物46代替化合物45。

[0292] 实施例10:(R)-7-乙酰基-N-(1-环己基乙基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物170)的制备



[0294] 向中间体45(1mL无水DCM或DMF中1eq.)添加TEA(5eq.)。将等分试样的乙酰氯(1mL无水DCM或DMF中1.2eq.)添加至管形瓶,然后将其密封并在室温搅拌过夜。在减压下通过离心蒸发去除溶剂。剩余物溶解于DCM(2mL)并依次用2MNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1mL)和水(1mL)洗涤。然后将水洗液用DCM(0.5mL)再萃取,将合并的有机萃取物在减压下蒸发至干燥。通过质量引导的LC纯化化合物170。MS:m/z395.17[M+H]<sup>+</sup>。

[0295] 使用上述化合物170的相同方法合成化合物171,除了用化合物39代替化合物45和用2-异氰酸根合丙烷代替乙酰氯。使用上述化合物170的相同方法合成化合物172,除了用化合物40代替化合物45。类似地使用上述化合物170的相同方法合成化合物173,除了用化合物41代替化合物45。

[0296] 使用上述化合物170的相同方法合成化合物174,除了用化合物2代替化合物45。类似地,使用相同方法合成化合物175,除了用化合物44代替化合物45。以类似方式,使用相同方法合成化合物176,除了用化合物46代替化合物45。同样地,使用相同方法合成化合物177,除了用化合物47代替化合物45。以类似的方法,使用相同方法合成化合物178,除了用化合物39代替化合物45和用氯甲酸甲酯代替乙酰氯。

[0297] 使用上述化合物170的相同方法合成化合物179,除了用化合物40代替化合物45和用氯甲酸甲酯代替乙酰氯。类似地,使用相同方法合成化合物180,除了用化合物2代替化合物45和用氯甲酸甲酯代替乙酰氯。

[0298] 使用上述化合物170的相同方法合成化合物181,除了用化合物41代替化合物45和用氯甲酸甲酯代替乙酰氯。类似地,使用相同方法合成,化合物182,除了用化合物44代替化合物45和用氯甲酸甲酯代替乙酰氯。同样地,使用相同方法合成化合物183,除了用化合物42代替化合物45和用氯甲酸甲酯代替乙酰氯。

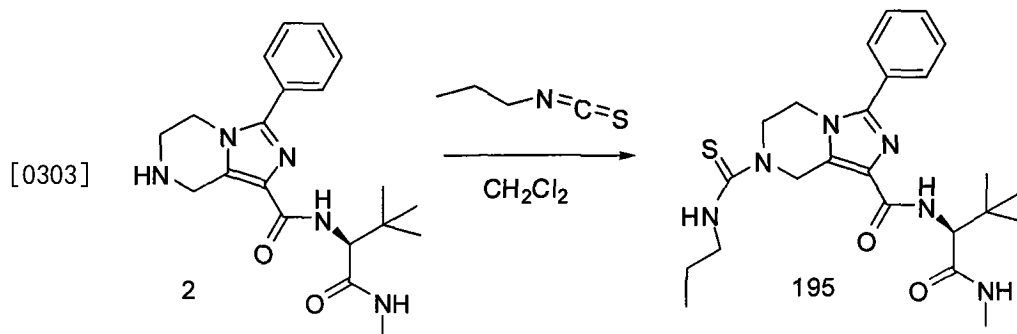
[0299] 使用上述化合物170的相同方法合成化合物184,除了用化合物43代替化合物45和用氯甲酸甲酯代替乙酰氯。类似地,使用相同方法合成化合物185,除了用氯甲酸甲酯代替乙酰氯。同样地,使用相同方法合成化合物186,除了用化合物46代替化合物45和氯甲酸甲酯代替乙酰氯。以类似的方法,使用相同方法合成化合物187,除了用化合物47代替化合物45和用氯甲酸甲酯代替乙酰氯。

[0300] 使用上述化合物170的相同方法合成化合物188,除了用化合物2代替化合物45和用3,3-二甲基丁酰氯代替乙酰氯。类似地,使用相同方法合成化合物189,除了用化合物2代替化合物45和用丙酰氯代替乙酰氯。同样地,使用相同方法合成化合物190,除了用化合物2代替化合物45和用新戊酰氯代替乙酰氯。

[0301] 使用上述化合物170的相同方法合成化合物191,除了用化合物2代替化合物45和用异丁酰氯代替乙酰氯。同样地,使用相同方法合成化合物192,除了用化合物2代替化合物

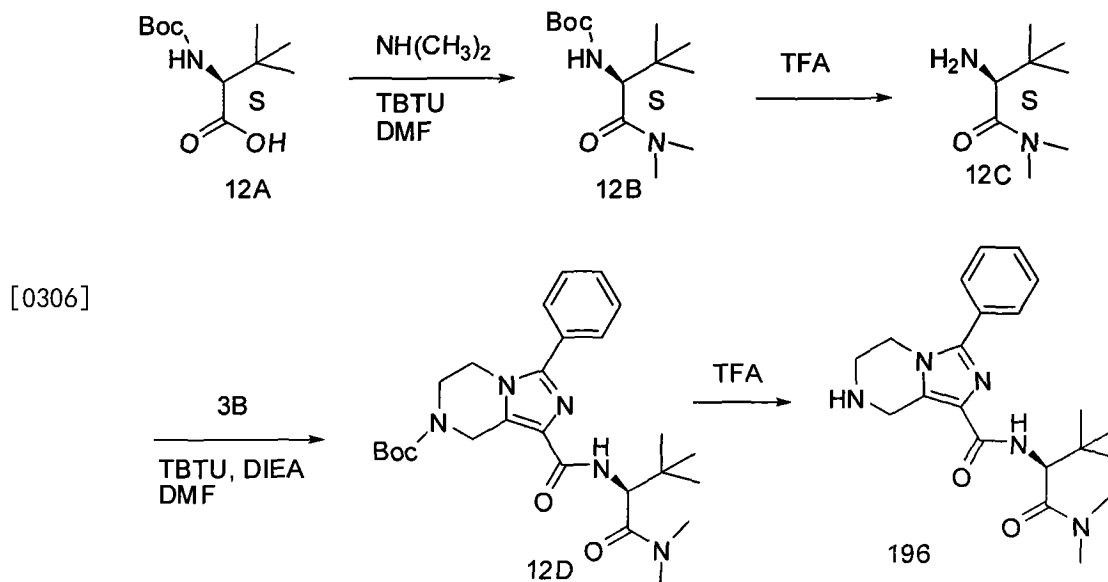
45和用2-异氰酸根合-2-甲基丙烷代替乙酰氯。类似地,使用上述化合物170的相同方法合成化合物193,除了用化合物2代替化合物45和用1-异氰酸根合丙烷代替乙酰氯。以类似的方法,使用相同方法合成化合物194,除了用化合物2代替化合物45和用异氰酸根合苯代替乙酰氯。

[0302] 实施例11:(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-7-(丙基氨基甲酰硫代基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物195)的制备



[0304] 将化合物2(参见实施例1和2,如上)(0.0600g,0.162mmol)溶解于1mL二氯甲烷。将异硫氰酸丙基酯(0.0195g,0.195mmol)添加至溶液并将反应混合物在环境温度下搅拌20小时。将反应混合物用DCM稀释并依次用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水和盐水洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩以提供化合物195(0.056g;73%),其为浅黄色固体。MS:m/z471.41[M+H]<sup>+</sup>。

[0305] 实施例12:(S)-N-(1-(二甲氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物196)的制备



[0307] 步骤1:制备中间体12B。在0℃将中间体12A(0.2g,0.86mmol)溶解于DMF(3mL)。添加二甲胺(2.15mL,THF中2M溶液),然后添加HBTU(0.49g,1.29mmol)。将反应混合物缓慢升温至环境温度并搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩并用乙酸乙酯稀释。将有机溶液用水洗涤几次并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。浓缩有机层以提供中间体2B,其不经进一步纯化用于下一步骤。MS:m/z259.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0308] 步骤2:制备中间体12C。中间体12B溶解于二氯甲烷(1mL)和TFA(1mL)。将反应混合

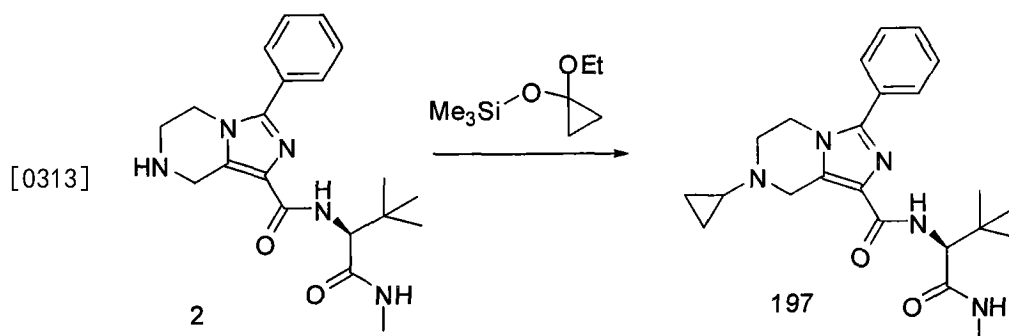
物在环境温度搅拌过夜。浓缩反应混合物以提供12C(TFA盐),其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0309] 步骤3:制备中间体12D。向DMF(3mL)中的中间体3B(0.3g,0.85mmol)添加12C(0.25g,1.58mmol)、DIEA(0.45g,3.5mmol)和TBTU(0.3g,0.96mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌24小时。添加水并用二氯甲烷萃取反应混合物。有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。使用正相层析(己烷/乙酸乙酯;0-100%梯度)纯化粗原料,以提供中间体12D,其为油(0.31g)。

[0310] 步骤4:制备化合物196。将中间体12D(0.31g,0.62mmol)溶解于二氯甲烷(2mL)和1mL TFA。将反应混合物在环境温度搅拌2小时。浓缩反应混合物并将剩余物溶解于甲醇(2mL)。将溶液通过磺酸SPE柱过滤以去除过量TFA。通过添加甲醇中的2N氨至柱以获得所期望的化合物。浓缩洗脱液以产生化合物196,其为白色固体(0.2g)。MS:m/z384.27[M+H]<sup>+</sup>。

[0311] 实施例13:(S)-7-环丙基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物197)的制备

[0312] 将化合物2(60mg,0.16mmol)溶解于甲醇并添加(1-乙氧环丙氧基)三甲基硅烷(170mg,0.94mmol),然后添加氰基硼氢化钠(46mg,0.73mmol)和乙酸(98mg,1.62mmol)。将反应混合物于60°C加热过夜,冷却至室温,过滤并浓缩。



[0314] 将剩余物用DCM稀释并用2N NaOH和盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。使用正相层析纯化粗混合物,用10-20%甲醇/DCM梯度洗脱,以提供化合物197,其为白色固体(35mg,51%)。MS:m/z410.17[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ :0.45(m,2H),0.55(m,2H),0.94(s,9H),1.95(m,1H),2.61(d,3H),2.97(m,2H),4.08(d,2H),4.13(t,2H),4.33(d,1H),7.52(m,4H),7.74(m,2H),8.18(m,1H)。

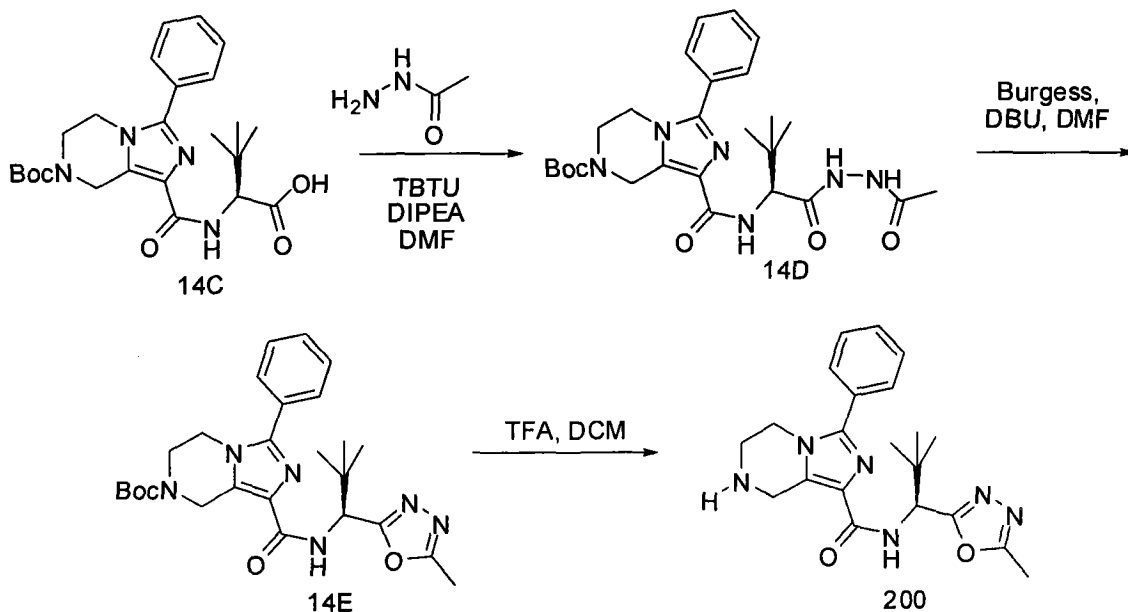
[0315] 以与化合物197相同的方法合成化合物198,除了用化合物282代替化合物2。类似地,以与化合物197相同的方法合成化合物199,除了用化合物314代替化合物2。

[0316] 实施例14:(S)-N-(2,2-二甲基-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物200)和(S)-N-(2,2-二甲基-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物201)的制备

[0317] 步骤1:合成(S)-1-(1-(2-乙酰基胍基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯(14D)。在20mL管形瓶中,将中间体14C(50mg,0.11mmol)溶解于DMF(2mL)。添加乙酰胍(9mg,0.12mmol)然后添加DIPEA(38 $\mu$ l,0.22mmol)。将混合物涡旋直到均一。添加TBTU(40mg,0.12mmol)并将反应搅拌3小时,之后LC/MS显示起始原料已消耗。添加饱和NaHCO<sub>3</sub>(2mL)以便猝灭并用EtOAc(2x 2mL)萃

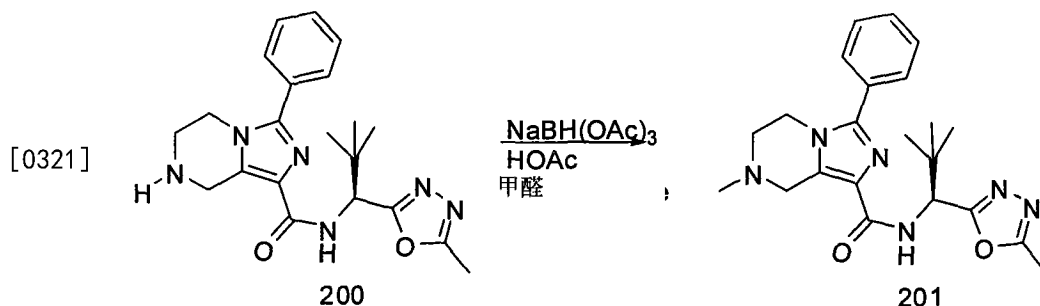
取反应。将有机层合并,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并蒸发以提供中间体14D,其为浅黄色油(48mg,收率85%),其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS(+ESI) $m/z$  513.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0318]



[0319] 步骤2:合成(S)-1-(2,2-二甲基-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基氨基甲酰基)-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯(14E)。将中间体14D(48mg, 94 $\mu\text{mol}$ )加入THF(1mL)中并添加至2mL微波反应管形瓶。将DBU(21 $\mu\text{l}$ , 0.14mmol)添加至反应物,然后添加Burgess试剂(112mg, 468 $\mu\text{mol}$ )。管形瓶上加盖并将反应混合物加热至150 $^\circ\text{C}$ 5分钟,之后一些原料仍存在。添加另外的Burgess试剂(1当量)并将反应加热至150 $^\circ\text{C}$ 10分钟。LC/MS显示原料被消耗。用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(1mL)和EtOAc(2mL)稀释反应物。去除有机层并用EtOAc(2mL)萃取水层。将有机层合并,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并蒸发。通过硅石上快速层析纯化剩余物,使用10%EtOAc/己烷至60%EtOAc/己烷的梯度。该反应提供中间体14E,其为透明的油(25mg,收率54%)。LCMS(+ESI) $m/z$  495.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0320] 步骤3:合成化合物200。将中间体14E(20mg, 0.04mmol)加入DCM(1mL)中的25%TFA中。将反应搅拌1小时,之后通过LC/MS发现反应完全。通过添加饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液中和反应混合物(pH 7-8)。溶液用DCM萃取((3x 1mL)。合并的有机萃取物用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并蒸发以提供化合物200,其不经进一步纯化而使用。LCMS(+ESI) $m/z$  395.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

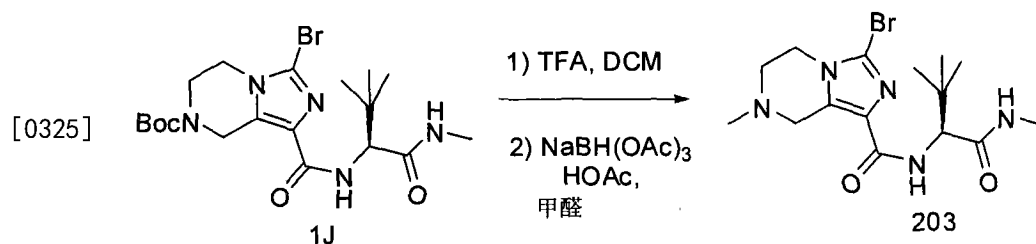


[0322] 将化合物200加入THF(0.5mL)中并转移至2mL微波管形瓶,其配置有搅拌棒。添加甲醛(36 $\mu\text{l}$ , 0.4mmol)然后添加HOAc(3 $\mu\text{l}$ , 0.053mmol)。混合后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(13mg, 0.061mmol)。管形瓶加盖并在150 $^\circ\text{C}$ 将反应加热5分钟。LC/MS显示反应完成约70%。

在160℃将反应再加热5分钟。通过LC/MS显示反应完成大于90%，,但其它产物开始形成,因此终止反应。用2mL饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液稀释反应混合物并将溶液涡旋。用DCM(3x 1mL)萃取溶液。用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物,过滤并蒸发。通过硅石上快速层析,使用100% EtOAc至EtOAc中5%MeOH的梯度,获得所期望的产物化合物201,其为黄色油(13mg,收率79%)。LCMS(+ESI)m/z 409.2[M+H]<sup>+</sup>。

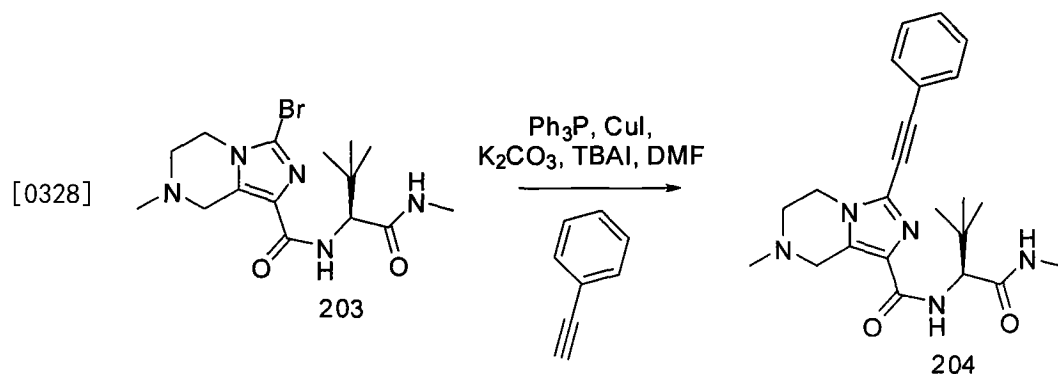
[0323] 以与化合物201相同的方法合成化合物202,除了用异丁醛代替甲醛。

[0324] 实施例15:制备(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(苯基乙炔基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物203)



[0326] 将中间体1J(80mg,0.16mmol)加入DCM(2mL)中的25%TFA中。将反应搅拌1小时,之后通过LC/MS发现反应完全。通过添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中和反应混合物(pH 7-8)。用DCM 3x1mL萃取溶液。用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机层,过滤并蒸发。将剩余物溶解于THF(0.5mL)并转移至2mL微波管形瓶,其配置有搅拌棒。添加甲醛(144μl,1.6mmol),然后添加HOAc(12μl,0.21mmol)。将所有物质混合在一起后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(50mg,0.24mmol)。管形瓶加盖并在160℃将反应加热5分钟。LC/MS显示反应完成大于90%。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2mL)稀释反应并将混合物涡旋和用3x1mL的DCM萃取。将合并的有机层用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发。通过硅石上快速层析,使用100%EtOAc至EtOAc中5%MeOH的梯度,分离所期望的产物化合物203,其为黄色油(51mg,收率78%)。LCMS(+ESI)m/z 387.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0327] 实施例16:制备(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(苯基乙炔基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物204)

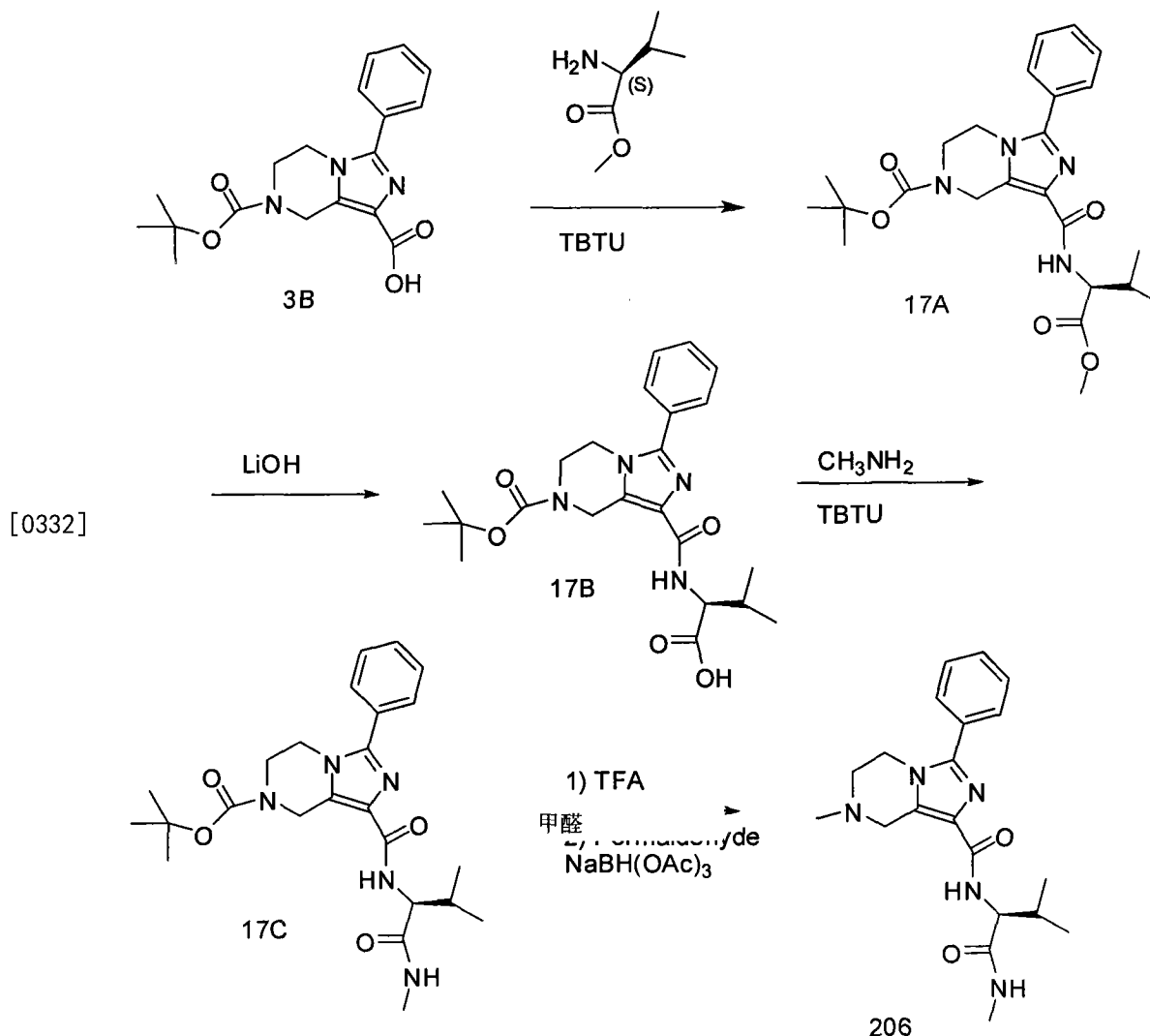


[0329] 在微波管形瓶中将化合物203(20mg,52μmol)溶解于DMF(1mL)。向该溶液添加Ph<sub>3</sub>P(14mg,52μmol)、苯基乙炔(5mg,52μmol)、CuI(10mg,52μmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(21mg,155μmol)和TBAI(2mg,5μmol)。将反应加盖并在160℃进行微波照射10分钟。LC/MS显示约50%转化至产物。添加更多的苯基乙炔(2.5mg,0.5eq.)并将反应在160℃进一步照射和加热10分钟。将反应用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1mL)稀释并用EtOAc(2x1mL)萃取。将合并的有机层用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发。使用100%EtOAc至EtOAc中5%MeOH的梯度进行硅石上快速层析,产生所期望的产物化合物204,其为油(7.5mg,36%)。LCMS(+ESI)m/z 408.3[M+H]<sup>+</sup>。



[0330] 如上述化合物204制备化合物205,除了用3-乙炔基吡啶代替苯基乙炔。

[0331] 实施例17:制备(S)-7-甲基-N-(3-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物206)



[0333] 步骤1:合成中间体17A。向DMF中的中间体3B(0.3g,0.87mmol)添加DIEA(0.3g,2.62mmol)、(S)-2-氨基-3-甲基丁酸甲酯(0.15g,0.87mmol)和TBTU(0.33g,1.05mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16小时。添加水并用乙酸乙酯重复萃取反应混合物。将合并的有机萃取物用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。使用0-100%己烷/乙酸乙酯梯度进行硅石上快速层析,提供所期望的产物中间体17A(0.32g),其不经进一步纯化而使用。

[0334] 步骤2:合成中间体17B。在 $0^\circ\text{C}$ 向在3:1THF/水混合物中的中间体17A(0.32g,0.70mmol)溶液添加氢氧化锂(0.84g,1.40mmol)。在 $0^\circ\text{C}$ 将反应混合物搅拌6小时。逐滴添加1N HCl酸化( $\text{pH}<7$ )反应并反复用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩以提供中间体17B(0.3g)作为粗产物,其不经进一步纯化用于下一步骤。

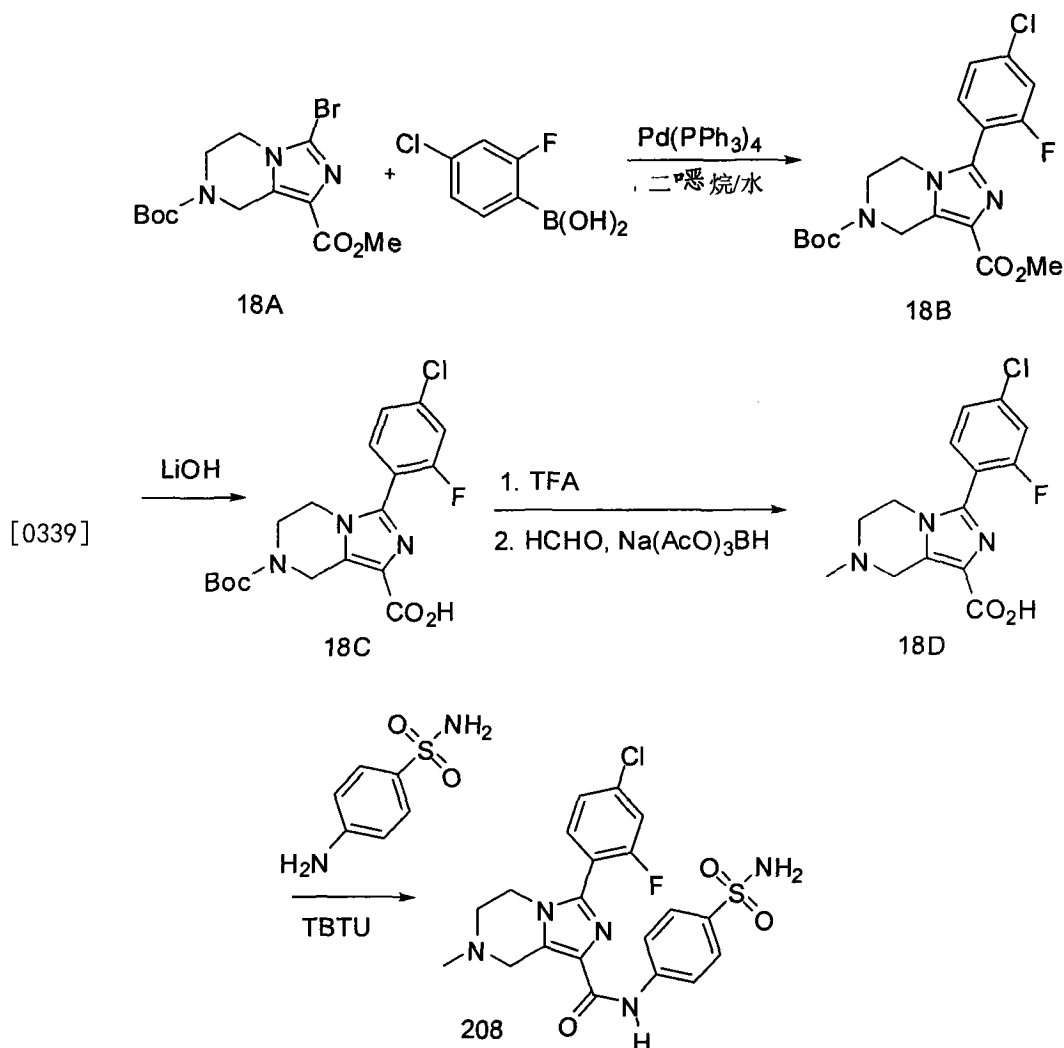
[0335] 步骤3:制备中间体17C。向DMF中的中间体17B(0.3g,0.67mmol)添加2M甲胺溶液THF(1.7mL,3.39mmol)和TBTU(0.26g,0.81mmol)。在环境温度将反应混合物搅拌16hrs。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取几次。将合并的有机萃取物经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速层析,使用0-100%乙酸乙酯/己烷纯化剩余物,以提供所期望的

中间体17C(0.1g)。

[0336] 步骤4: 制备化合物206。向1mLDCM中的中间体17C(0.1g, 0.22mmol)添加TFA(0.5mL)。2小时后, 在减压下浓缩反应混合物, 溶解于甲醇中并通过离子交换层析使用Strata SCX SPE管纯化。通过用3N氨水/甲醇洗脱, 从柱上获得所期望的胺。蒸发溶剂并将粗产物溶解于THF(2mL)。将乙酸(10mg, 0.16mmol)和10eq. 甲醛水溶液添加至反应混合物, 然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.042g, 0.19mmol)。将反应混合物搅拌20小时。添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液并用二氯甲烷萃取反应混合物, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过反相层析, 使用0-100%乙腈/水——含有0.1%甲酸——纯化粗混合物, 以提供所期望的化合物206(14.2mgs)。MS:m/z 370.0[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 7.58(m, 2H), 7.40(m, 3H), 6.29(s, 1H), 4.27(m, 1H), 4.07(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.13-2.90(m, 3H), 2.71(s, 6H), 2.44(s, 2H), 2.32(m, 1H), 0.91(m, 6H)。

[0337] 以与化合物206相同的方法合成化合物207, 除了用(S)-甲基2-氨基-2-苯基乙酸酯代替(S)-甲基2-氨基-3-甲基丁酸酯。

[0338] 实施例18: 制备3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-N-(4-氨磺酰苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物208)



[0340] 步骤1: 制备7-(叔-丁氧羰基)-3-(4-氯-2-氟苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸18B。将在二噁烷(30mL)和水(10mL)中的中间体18A(1.50g, 4.16mmol)、碳酸钾

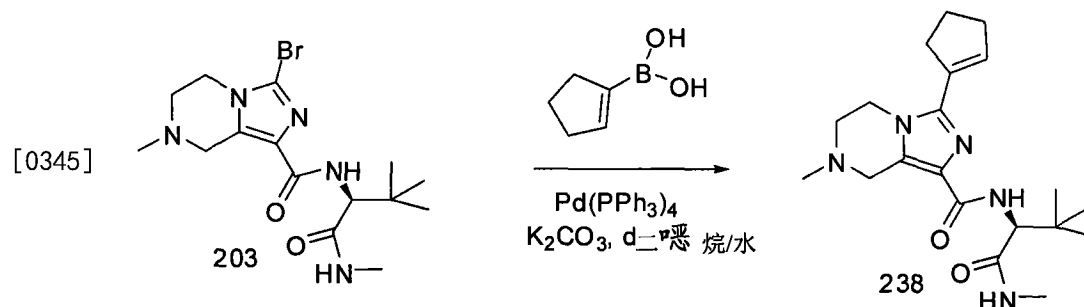
(1.15g, 8.33mmol)、2-氟-4-氯苯基硼酸(0.91g, 5.21mmol)和四(三苯基膦)钯(240mg, 0.21mmol)混合物在100℃加热过夜。LC-MS分析显示,一些所期望的甲酯产物18B被水解成羧酸18C。向粗反应混合物中添加氢氧化锂一水合物(0.80g, 19.0mmol)并在70℃加热1小时。蒸发二噁烷后,将水相酸化至pH 2并用10% iPrOH/DCM萃取三次。将合并的有机相在减压下浓缩并通过柱层析用5%至20% MeOH/DCM纯化以产生中间体18C(收率88%)。LCMS(+ESI)m/z 396.10, 398.05[M+H]<sup>+</sup>。

[0341] 步骤2:制备3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸18D。将在TFA/DCM(25mL, 3:2)中的中间体18C溶液(1.45g, 3.66mmol)在室温搅拌0.5小时。蒸发TFA和DCM后,在盐水(pH=3)和iPrOH/DCM(1:9)之间分配剩余物。保留有机相并将水相用iPrOH/DCM(1:9)萃取三次。将合并的有机萃取物干燥并蒸发以产生游离胺中间体(0.42g, 收率39%)。向THF中的氨基中间体溶液(0.42g, 1.42mmol)添加AcOH(81μl, 1.42mmol)和多聚甲醛(0.56mL, 37%水溶液, 7.11mmol),然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.40g, 1.89mmol)。在室温下搅拌2小时后,蒸发THF。在盐水(pH=3)和iPrOH/DCM(1:9)之间萃取剩余物两次。将合并的有机相干燥并蒸发以产生中间体18D(收率93%)。LCMS(+ESI)m/z 310.08, 312.03[M+H]<sup>+</sup>。

[0342] 步骤3:制备化合物208。将羧酸中间体18D(400mg)和DIEA(600μl)溶解于DMF(10mL)。将等分试样的该储存溶液(400μl)分散至装有4-氨基苯-磺酰胺(0.10mmol)的管形瓶中。将TBTU添加(0.50mmol)至管形瓶并将混合物在室温搅拌2小时。通过制备级LC-MS,使用5%至95% MeCN/水梯度洗脱,在15min内纯化粗混合物。将产物加入DCM中并用己烷稀释。在氮气流下蒸发产生所期望的产物化合物208,其为固体。LCMS(+ESI)m/z 464[M+H]<sup>+</sup>。

[0343] 以化合物208相同方法制备化合物209-237,除了用其它胺代替4-氨基苯-磺酰胺。例如,对于合成化合物209,用4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯代替4-氨基苯磺酰胺。对于化合物229-237,在步骤1中用苯基硼代替2-氟-4-氯苯基硼酸。

[0344] 实施例19:制备(S)-3-环戊烯基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物238)



[0346] 将化合物203(100mg, 0.26mmol)溶解于二噁烷(2mL)并添加环戊烯基硼酸(58mg, 0.52mmol),然后添加碳酸钾(72mg, 0.52mmol)和水(0.40mL)。将产生的溶液用氮气脱气并添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(18mg, 0.016mmol)。在100℃在氮气下加热混合物1h。分离有机层,添加固体NaCl并用乙酸乙酯萃取混合物。将合并的有机层通过PL-Thiol MP SPE管过滤以去除钯催化剂。浓缩滤液,然后通过制备级LC/MS使用含0.1%甲酸的水中的5-95%乙腈纯化。使用Strata SCX SPE管去除甲酸以产生所期望的产物(化合物238),其为游离碱(81mg, 82%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.09(s, 9H), 1.90-2.05(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.55-2.65(m, 2H),

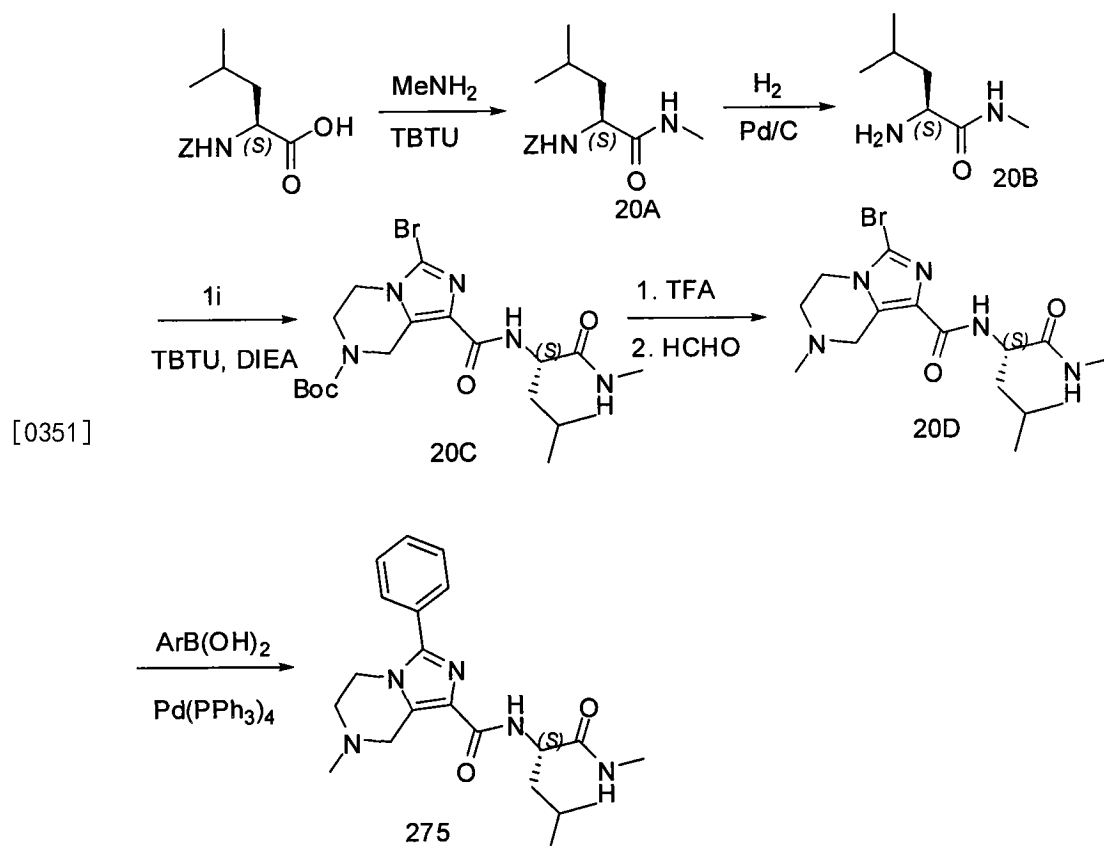
2.74-2.95(m,7H),3.88-4.14(m,4H),5.95(s,1H),6.09(m,1H),7.66(d,1H)。LCMS(+ESI)m/z 374.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0347] 通过在微波反应器中在160℃加热反应混合物20分钟也实现转化。上述化合物也可通过制备级LC/MS,使用含0.1%甲酸的水中的5-95%梯度乙腈纯化。

[0348] 以化合物238所述的相同方法合成化合物239-273,使用不同硼酸或频哪醇酯代替环戊烯基硼酸。例如,使用4-氰基苯基硼酸代替环戊烯基硼酸来合成化合物254。

[0349] 以与化合物238相同的方法合成化合物274,除了用3,6-二氢-2H-吡啶-1-叔-丁氧羰基-4-硼酸频哪醇酯代替环戊烯基硼酸,并使用如上实施例2所述的相同方法用DCM中的TFA去除Boc基。

[0350] 实施例20:制备(S)-7-甲基-N-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物275)



[0352] 步骤1:制备N-苄氧基羰基-L-亮氨酸-N-甲基酰胺(20A)。在0℃向DMF(40mL)中的N-苄氧基羰基-L-亮氨酸(1.18g,4.45mmol)、甲胺盐酸盐(0.60g,8.90mmol)和DIEA(3.0mL,17.2mmol)溶液以两批在10分钟内添加TBTU(1.43g,5.6mmol)。在室温下过夜搅拌后,用水(5mL)猝灭反应并在真空下蒸发。在盐水和EtOAc之间分配剩余物。经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相,过滤并蒸发至干燥。通过短的硅胶垫用EtOAc过滤剩余物,以产生粗产物20A(1.20g),其不经纯化用于下一步骤。LCMS(+ESI)m/z301.1[M+Na]<sup>+</sup>。

[0353] 步骤2:制备L-亮氨酸-N-甲基酰胺(20B)。用Parr摇动器将MeOH(30mL)中的中间体20A(1.20g,4.31mmol)和10%碳载钯(300mg)的混合物在55psi氢气下氢化3h。通过硅藻土过滤后,滤液蒸发并与EtOAc共沸,以产生所期望的中间体20B,其为白色固体(定量收率)。LCMS(+ESI)m/z 145.1[M+H]<sup>+</sup>。

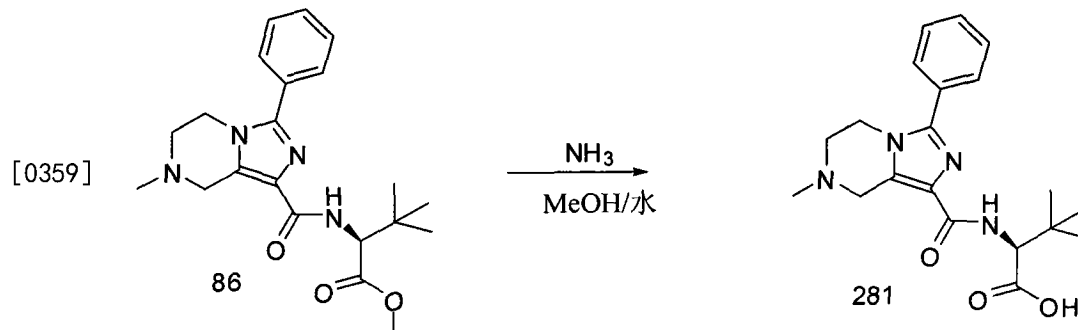
[0354] 步骤3:制备(S)-3-溴-1-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯(20C)。在0℃向DMF(20mL)中的3-溴-7-(叔丁氧羰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸(1I)(0.53g, 1.53mmol)、L-亮氨酸-N-甲基酰胺(0.26g, 1.80mmol)和DIEA(0.5mL, 2.9mmol)溶液以两批添加TBTU(0.69g, 2.15mmol), 10分钟。从0℃至室温搅拌2小时,用水猝灭反应并在真空下蒸发。在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和EtOAc之间萃取剩余物。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并蒸发至干燥。通过柱层析用70%至100%EtOAc/己烷纯化粗混合物,以产生所期望的产物20C,其为油(收率48%)。LCMS(+ESI)m/z 474.1, 475.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0355] 步骤4:制备(S)-3-溴-7-甲基-N-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(20D)。在室温将TFA/DCM(20mL, 1:1)中的中间体20C(0.35g, 0.74mmol)溶液搅拌0.5小时。蒸发TFA和DCM后,在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和iPrOH/DCM(1:9)之间萃取剩余物两次。将合并的有机相干燥并蒸发以产生游离氨基中间体(0.27g, 收率98%)。向THF中的氨基中间体溶液(0.27g, 0.73mmol)添加AcOH(45μl, 0.79mmol)和多聚甲醛(0.50mL, 37% aq. 6.16mmol), 然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.20g, 0.94mmol)。在室温下搅拌过夜后,蒸发THF。在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和iPrOH/DCM(1:9)之间萃取剩余物两次。将合并的有机相干燥并蒸发以产生化合物20D(收率89%)。LCMS(+ESI)m/z 386.0, 389.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0356] 步骤5:制备(S)-7-甲基-N-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物275)。将二噁烷(1.0mL)和水(0.5mL)中的中间体20D(50mg, 0.13mmol)、碳酸钾(32mg, 0.23mmol)、苯基硼酸(0.20mmol)和四钯(8mg)混合物在密封管形瓶中在100℃加热过夜。冷却至室温后,将混合物通过硫醇基钯净化剂。浓缩剩余物至干燥,向其中添加MeOH(0.5mL)。过滤溶液以去除不可溶材料并通过制备级LC-MS使用5%MeCN/水至95%MeCN/水(0.1%甲酸)的梯度纯化15min。用Savant speedvac蒸发纯的级分。将产生的油溶于DCM中(1.0mL)并用己烷(1.0mL)稀释。在空气流下温和加热蒸发以产生化合物275,其为白色固体产物(收率56%)。LCMS(+ESI)m/z 384.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0357] 以化合物275相同方法合成化合物276-280,除了用不同的硼酸代替苯基硼酸。例如,对于化合物277的合成,用3-氟-4-氯苯基硼酸代替苯基硼酸。

[0358] 实施例21:制备(S)-3,3-二甲基-2-(7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺基)丁酸(化合物281)

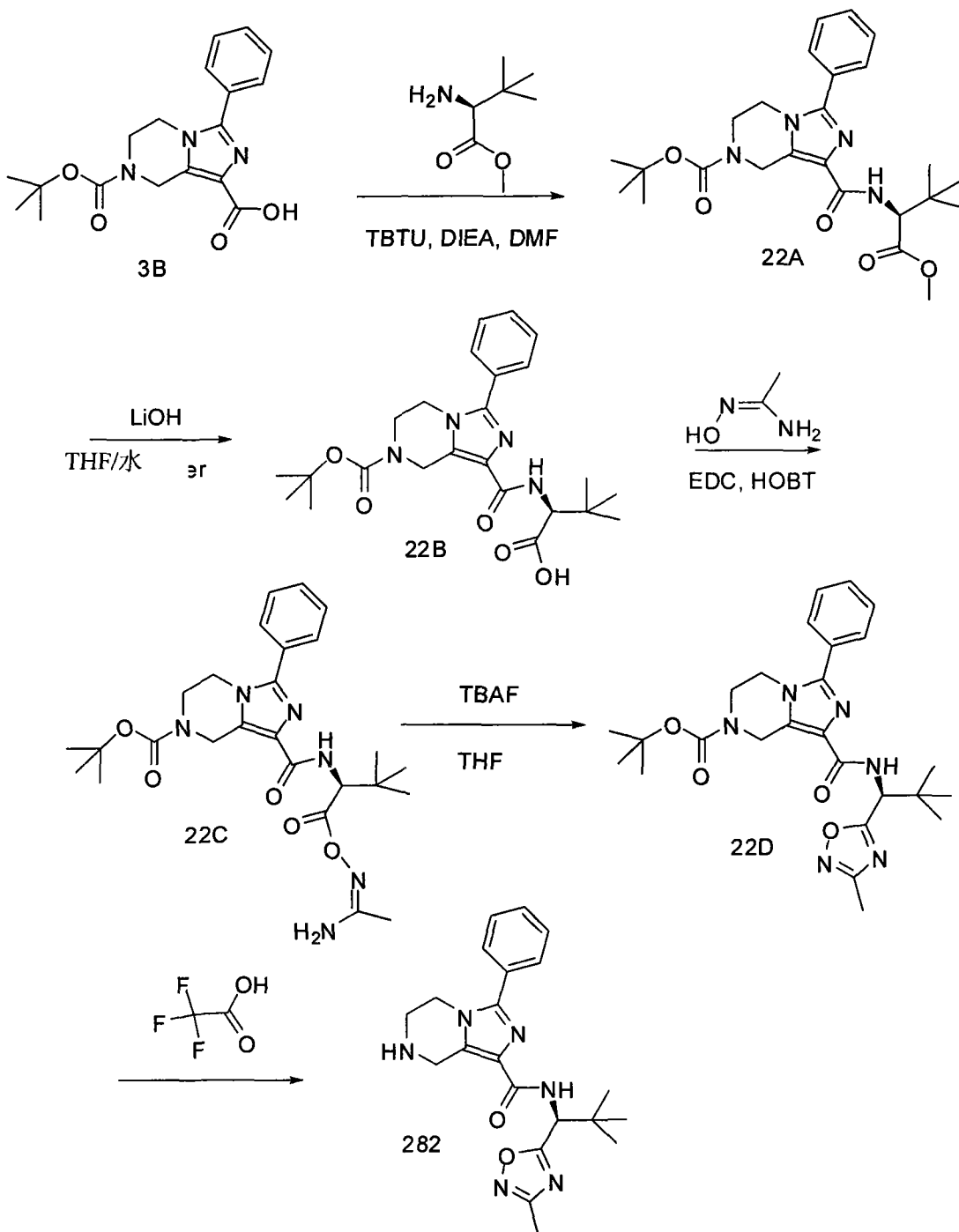


[0360] 向甲醇/水中的(S)-3,3-二甲基-2-(7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺基)丁酸甲酯(化合物86; 0.05g, 0.13mmol)溶液添加7N甲醇氨并将产生的混合物在50℃搅拌过夜。浓缩混合物,用水稀释并用10% i-PrOH/DCM萃取。经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干

燥有机层,过滤并浓缩以产生化合物281(0.021g,43%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ :0.99(s,9H),2.41(s,3H),2.74(m,2H),3.85(s,2H),4.03(t,2H),4.30(d,1H),7.48(m,3H),7.73(m,2H),12.95(s,1H);LCMS(+ESI)m/z 371.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0361] 实施例22:制备(S)-N-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物282)

[0362] 步骤1:制备(S)-1-(1-甲氧基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯(中间体22A)。向DMF中的7-(叔-丁氧羰基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸(中间体3B)(2.0g,5.82mmol)溶液添加(S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酸甲酯(1.18g,8.15mmol),然后添加DIEA(2.26g,17.47mmol)。将产生的混合物搅拌20min,添加TBTU(2.43g,7.57mmol)并将混合物搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取,用水、盐水洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。通过快速层析纯化剩余物,用乙酸乙酯/己烷10-50%梯度洗脱,以产生中间体22A 2.73g(98%)。LCMS(+ESI)m/z 470.0[M+H]<sup>+</sup>。



[0363]

[0364] 步骤2:制备(S)-2-(7-(叔-丁氧羰基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酸(中间体22B)。将中间体22A(2.73g,5.80mmol)溶解于THF(20mL)并冷却至0℃。添加在水中(4mL)的氢氧化锂(0.70g,29mmol)溶液并将混合物在冰浴上搅拌6小时。在减压下浓缩混合物,在冰浴中冷却并用1N HCl酸化至pH 4。将产生的白色沉淀过滤,用水洗涤并在40℃真空炉中干燥以提供中间体22B(2.29g,86%),其为白色固体。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ:0.97(s,9H),1.44(s,9H),3.67(m,2H),4.14(t,2H),4.48(d,1H),4.84(s,2H),7.49(m,3H),7.72(m,2H);LCMS(+ESI)m/z 457.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0365] 步骤3:制备(S,Z)-1-(1-(1-氨基亚乙基氨基氧基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯(中间体22C)。将中

中间体22B(0.25g,0.55mmol)溶解于DMF并添加EDCI(0.17g,0.87mmol),然后添加HOBT(0.12g,0.87mmol)。将产生的混合物搅拌30min并添加(Z)-N'-羟基-乙酰亚胺酰胺((Z)-N'-hydroxyacetimidamide)(0.06g,0.82mmol),将混合物搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。依次用水、2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液和盐水洗涤有机层,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。剩余物不经纯化用于下一步骤。LCMS(+ESI)m/z 1025.2[2M+H]<sup>+</sup>。

[0366] 步骤4:制备(S)-1-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)氨基甲酰基)-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯(中间体22D)。将中间体22C(0.20g,0.39mmol)溶解于THF(0.55mL)中的1NTBAF溶液。将产生的混合物搅拌过夜,浓缩,用EtOAc稀释并依次用水和盐水洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。通过制备级硅石上快速层析纯化剩余物,用20-70%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱,以提供中间体22D(0.17g,88%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>-d)δ:1.09(s,9H),1.51(s,9H),2.40(s,3H),3.78(m,2H),4.11(m,2H),5.01(m,2H),5.37(d,1H),7.35(m,3H),7.64(m,2H),7.78(d,1H);LCMS(+ESI)m/z 495.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0367] 步骤5:制备(S)-N-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物282)。

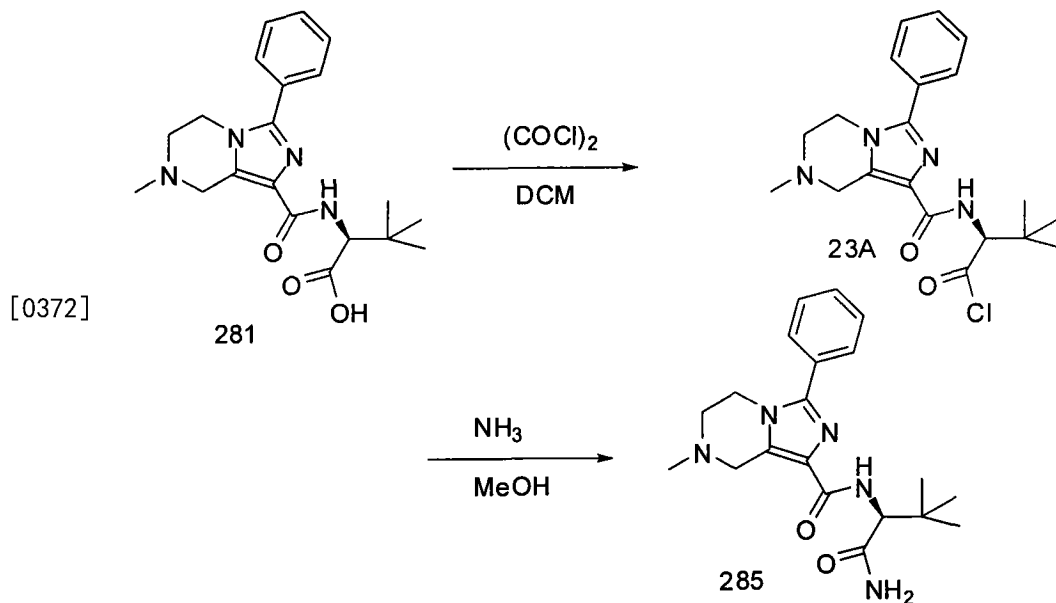
[0368] 将中间体22D(170mg,0.34mmol)溶解于DCM(2mL)并添加TFA(0.5mL)。将产生的混合物搅拌2h。浓缩混合物,用NaHCO<sub>3</sub>饱和溶液中和并用EtOAc萃取几次。将合并的有机萃取物依次用水和盐水洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,以产生化合物282(125mg,87%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>-d)δ:1.09(s,9H),2.40(s,3H),3.78(m,2H),4.11(m,2H),5.01(m,2H),5.37(d,1H),7.35(m,3H),7.64(m,2H),7.78(d,1H),LCMS(+ESI)m/z 395.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0369] 以与上述化合物282相同的方法合成化合物283,除了在步骤3中用N'-羟基-2,2-二甲基丙酰亚胺酰胺代替(Z)-N'-羟基乙酰亚胺酰胺以及使用实施例5所述方法将最终化合物甲基化。

[0370] 以与上述化合物282相同的方法合成化合物284,除了在步骤3用N'-羟基-2,2-二甲基丙酰亚胺酰胺代替(Z)-N'-羟基乙酰亚胺酰胺以及使用实施例13所述方法将最终化合物与(1-乙氧-环丙氧基)三甲基硅烷反应。

[0371] 实施例23:制备(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物285)



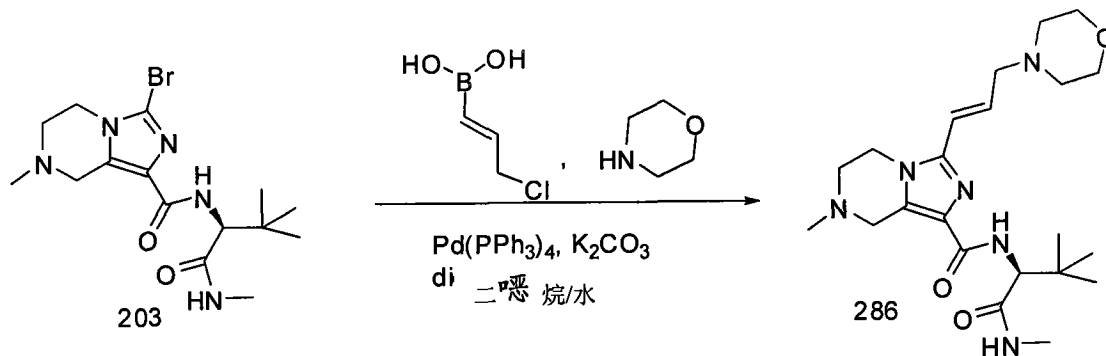


[0373] 步骤1:制备(S)-3,3-二甲基-2-(7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺基)丁酰氯(23A)。向DCM中的(S)-3,3-二甲基-2-(7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺基)丁酸(化合物281)(0.11g,0.30mmol)溶液添加草酰氯(0.08g,0.60mmol),然后添加催化量的DMF。将产生的混合物搅拌2h并蒸发溶剂,添加甲苯(2mL)并再次浓缩混合物。将产生的产物(中间体23A)在真空下干燥,然后不经进一步纯化用于下一步骤。

[0374] 步骤2:制备(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物285)。将中间体23A(0.11g,0.3mmol)溶解于THF(2mL)并添加甲醇中的7M氨水溶液。将产生的混合物搅拌2h,溶剂蒸发并通过制备级LC/MS纯化剩余物,使用含0.1%甲酸的5-95%梯度乙腈/水,以产生化合物285,其为甲酸盐(20mg,15%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) $\delta$ :1.11(s,9H),2.59(s,3H),2.93(m,2H),4.09(m,2H),4.21(m,2H),4.40(m,1H),7.51(m,3H),7.72(m,2H),8.31(s,1H);LCMS(+ESI)m/z 370.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0375] 实施例24:制备(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(3-吗啉代丙-1-烯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物286)

[0376]



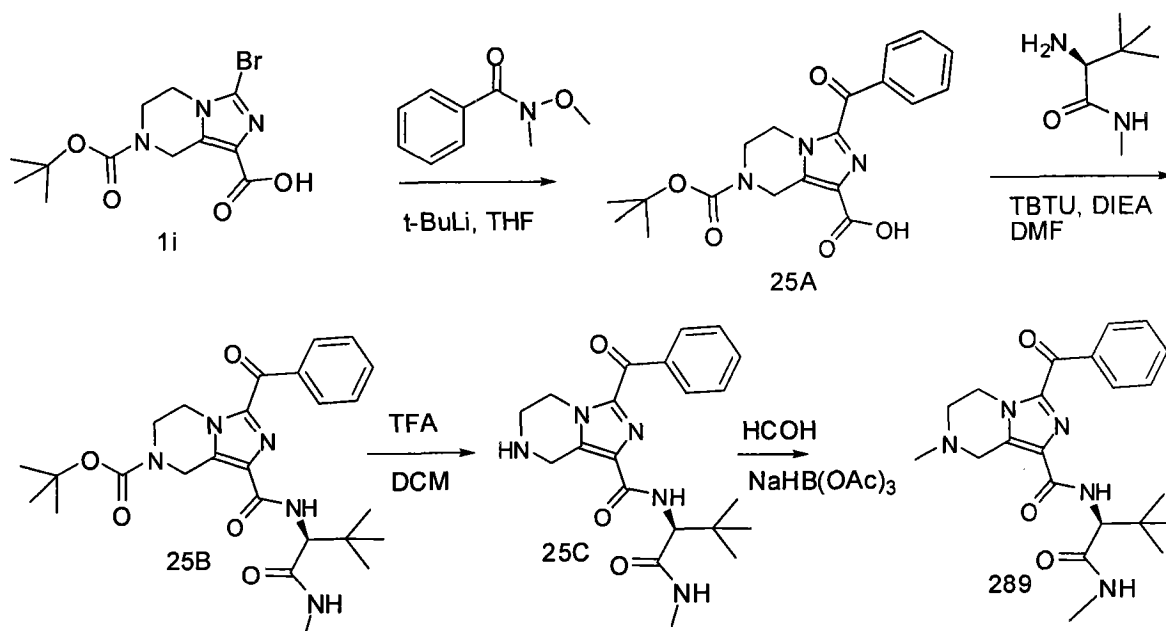
[0377] 将(S)-3-溴-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物203;0.12g,0.31mmol)溶解于二噁烷(4mL)并添加

(E)-3-氯丙-1-烯基硼酸(0.037g,0.31mmol),然后添加 $K_2CO_3$ (0.11g,0.82mmol)、吗啉(0.054g,0.66mmol)和水(0.80mL)。将产生的混合物用氮脱气并添加 $Pd(PPh_3)_4$ (0.019g,0.017mmol)。将混合物在160℃进行微波照射20min。将混合物用EtOAc稀释并通过硅藻土过滤。浓缩有机层,用水洗涤,用无水 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并再次浓缩。通过制备级LC/MS纯化剩余物,使用含有0.1%甲酸的5-95%梯度乙腈/水,以提供化合物286(0.035g,34%),其为黄色固体。 $^1H-NMR$ (400MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ :1.07(s,9H),2.52(s,3H),2.81(d,3H),2.89(t,2H),2.97(m,3H),3.28(s,1H),3.58(d,1H),3.99(m,8H),4.35(d,1H),6.11(m,1H),6.68(m,2H),7.71(m,1H);LCMS(+ESI)m/z 433.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0378] 以化合物286相同方法合成化合物287和288,除了用另一种胺代替吗啉。例如,使用哌啶代替吗啉来合成化合物287。

[0379] 实施例25:制备(S)-3-苯甲酰基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物289)

[0380]



[0381] 步骤1:制备3-苯甲酰基-7-(叔-丁氧羰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸(25A)。在氮气氛围下,将化合物1i(0.15g,0.43mmol)溶解于THF(2mL)并添加N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(0.14g,0.86mmol)。将产生的溶液冷却至-78℃并逐滴添加叔-丁基锂(在THF中,1.7M,1.02mL,1.73mmol)。将产生的混合物搅拌并冷却1h,用 $NH_4Cl$ 饱和溶液猝灭。通过过滤去除固体并浓缩滤液,用5%TFA酸化至pH 6并用20%*i*-PrOH/DCM萃取。浓缩有机层,用DCM稀释,用盐水洗涤,用无水 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并浓缩以产生产物25A(0.072g,45%)。LCMS(+ESI)m/z372.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0382] 步骤2:制备(S)-3-苯甲酰基-1-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯(25B)。以与上述实施例22中化合物22A相同的方法合成中间体25B,除了用中间体25A代替3B以及使用L-叔-亮氨酸甲基酰胺代替(S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酸甲酯。LCMS(+ESI)m/z 498.3[M+H]<sup>+</sup>。

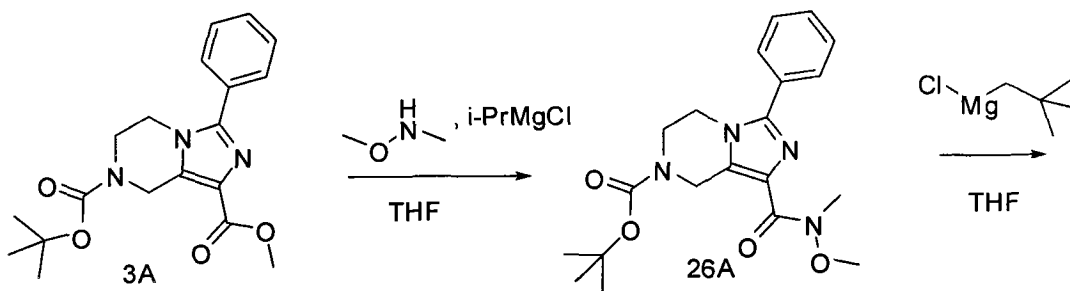
[0383] 步骤3:制备(S)-3-苯甲酰基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(25C)。以与上述化合物2相同的方法合成中间体

25C,除了用化合物25B代替化合物1。

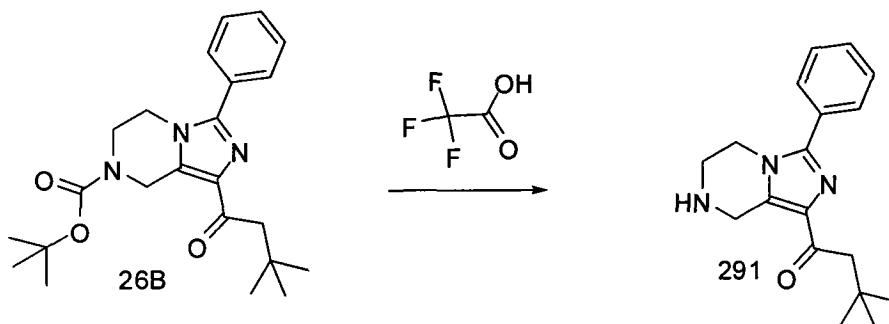
[0384] 步骤4:制备化合物289。与上述实施例5中的化合物48相同的方法合成化合物289,除了用25C代替化合物2。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CD3OD) $\delta$ :1.04(s,9H),2.55(s,3H),2.75(d,3H),2.93(t,2H),4.03(d,2H),4.35(d,1H),4.56(t,2H),7.53(t,2H),7.64(m,1H),7.86(d,1H),8.19(m,1H),8.31(d,2H);LCMS(+ESI)m/z 412.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0385] 与化合物289相同的方法合成化合物290,除了使用异氰酸根合苯代替N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺。

[0386] 实施例26:制备3,3-二甲基-1-(3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)丁-1-酮2,2,2-三氟乙酸酯(化合物291)



[0387]



[0388] 步骤1:制备(1-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯(中间体26A)。在氮气氛围下,将7-叔丁基-1-甲基-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二羧酸酯(中间体3A)(1.50g,4.20mmol)溶解于THF(6mL)并添加N,O-二甲基-羟基胺盐酸盐(1.23g,12.59mmol)。将产生的悬浮液冷却至-20℃并逐滴添加THF中的iPrMgCl溶液(2M,6.3mL,12.59mmol),10min。在-10℃将混合物搅拌20min,然后用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液猝灭。将混合物用EtOAc萃取,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以提供中间体26A,其为白色固体(1.35g,83%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ :1.52(s,9H),3.63(s,3H),3.80(m,2H),3.90(s,3H),4.12(t,2H),5.02(s,2H),7.46(m,3H),7.65(m,2H);LCMS(+ESI)m/z 387.1[M+H]<sup>+</sup>。

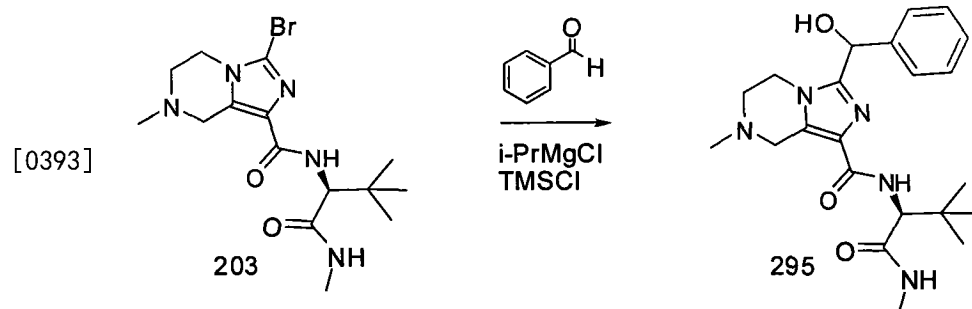
[0389] 步骤2:制备1-(3,3-二甲基丁酰基)-3-苯基-5,6-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯(26B)。将化合物26A(0.10g,0.26mmol)溶解于THF并冷却至0℃,添加新戊基氯化镁(在二乙醚中,1M,0.35mL)并将混合物搅拌2小时。将混合物用NH<sub>4</sub>Cl饱和溶液猝灭并用EtOAc萃取。通过制备级硅石上快速层析纯化剩余物,用己烷中乙酸乙酯20-80%梯度洗脱以提供中间体26B(0.08g,77%)。

[0390] 步骤3:制备3,3-二甲基-1-(3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑-[1,5-a]吡嗪-1-基)丁-1-酮2,2,2-三氟乙酸酯(化合物291)。将中间体26B(0.08g,0.20mmol)溶解于DCM并添加

TFA。将产生的混合物搅拌2小时。浓缩混合物,用水和乙腈稀释并冻干,以产生所期望的产物,其为TFA盐。将剩余物溶解于甲醇并通过SPE SCX管柱过滤,用甲醇中的2N氨水洗脱以提供化合物291(0.055g,90%),其为游离碱。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ:1.05(s,9H),2.87(s,2H),3.15(t,2H),4.07(t,2H),4.35(s,2H),7.52(m,3H),7.679m,2H);LCMS(+ESI)m/z 298.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0391] 使用上述实施例5中化合物48的相同方法合成化合物292,除了用化合物291代替化合物2。同样地,以相同方法合成化合物293,除了在步骤2中,用2-甲基-1-丙烯基溴化镁代替新戊基氯化镁。类似地,按上述合成化合物294,除了在步骤2中,用3-苯基-1-丙烯基溴化镁代替新戊基氯化镁。

[0392] 实施例27:制备N-((S)-3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(羟基(苯基)甲基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物295)

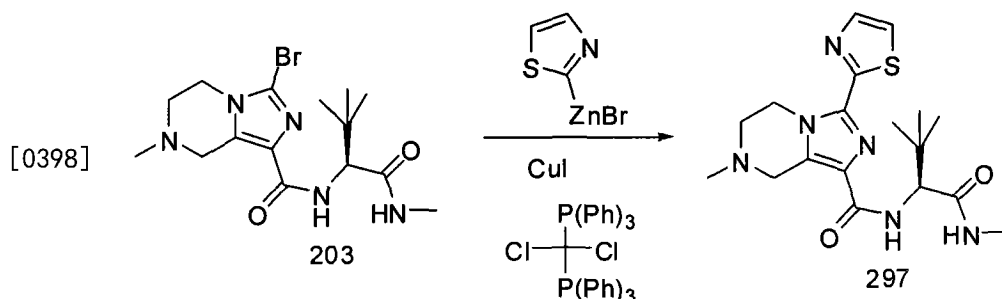


[0394] 在氮气氛下,将(S)-3-溴-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物203)(0.050g,0.13mmol)溶解于THF并添加三甲基氯硅烷(0.045g,0.41mmol)。将产生的溶液搅拌3小时。在0℃逐滴添加异丙基氯化镁溶液(在THF中,2M,0.27mL,0.54mmol)并将混合物搅拌15分钟,然后在0℃添加苯甲醛(0.028g,0.26mmol)并将产生的混合物冷却搅拌40分钟。在0℃将混合物用NH<sub>4</sub>Cl饱和溶液猝灭,搅拌10min和浓缩。然后将反应混合物用20% i-PrOH/DCM重复萃取并将合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。通过制备级LC/MS,使用含有0.1%甲酸的5-95%梯度乙腈/水纯化剩余物。通过Strata SCX SPE管过滤产生的原料以产生化合物295(0.010g,18%),其为游离碱。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ:1.05(s,9H),2.43(s,3H),2.75(m,5H),3.69(m,1H),3.88(m,2H),4.09(m,1H),4.32(s,1H),7.53(t,2H),5.97(m 1H),7.29(m,1H),7.38(m,4H);LCMS(+ESI)m/z 414.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0395] 按上述化合物295的方法合成化合物296,除了用环丙烷甲醛代替苯甲醛。

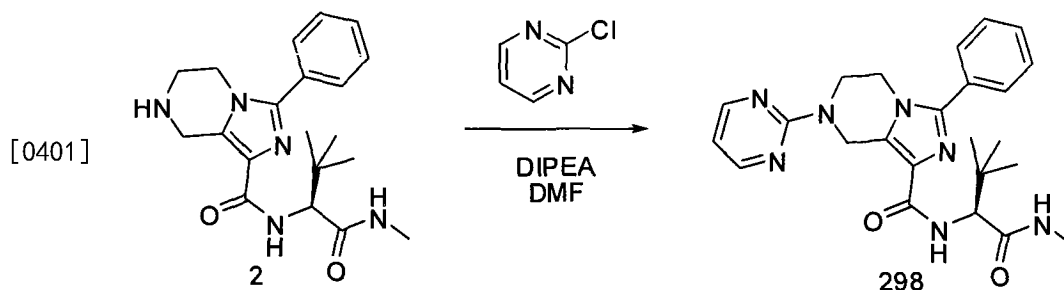
[0396] 实施例28:制备(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(噻唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物297)

[0397] 在微波管形瓶中将化合物203(20mg,52μmol)溶解于500μl的THF。添加CuI(10mg,52μmol)和催化剂(3.6mg,5μmol),然后添加2-噻唑锌(II)溴化物(104μl的0.5M溶液,52μmol)。管形瓶加盖和使混合物进行微波照射,加热至160℃5分钟,之后用LC/MS测定反应50%完成。另外添加等量的锌试剂,然后照射和加热,不能驱动反应完成。



[0399] 通过添加2mL饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液猝灭反应并用DCM萃取(2x1mL)。将合并的有机层用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发。通过快速层析使用100%EtOAc至EtOAc中5%MeOH梯度纯化剩余物,以提供所期望的产物化合物297,其为黄色固体(2mg),LCMS(+ESI)m/z 391.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0400] 实施例29:制备N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-7-(咪啉-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物298)

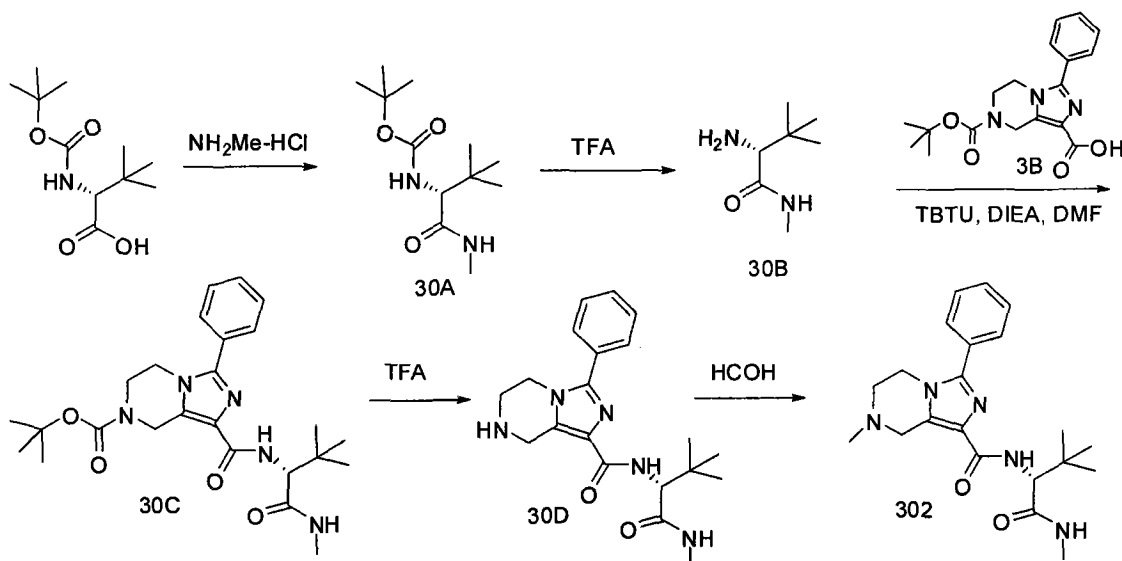


[0402] 将化合物2(15mg,35umol)溶解于DMF(3mL)。添加DIPEA,然后添加2-氯咪啉。将反应进行微波照射并在160℃加热15分钟,然后在相同条件下再加热5分钟,驱动至完成。通过添加2mL饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液猝灭反应并用DCM萃取(2x1mL)。将合并的有机层用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发。通过制备级LC/MS,使用10分钟的含有作为改性剂的0.1%甲酸的70%水/乙腈至10%水/乙腈梯度纯化剩余物。分离所期望的产物化合物298,其为透明的油(11mg,收率68%)。LCMS(+ESI)m/z 448.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0403] 与上述化合物298相同的方法合成化合物299-301,除了用不同的卤化杂环代替2-氯咪啉。例如,用2-氯吡嗪代替2-氯咪啉合成化合物301。

[0404] 实施例30:制备(R)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物302)

[0405]



[0406] 步骤1:制备(R)-3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(中间体30A)。向乙腈(8mL)中的(R)-2-(叔-丁氧羰基氨基)-3,3-二甲基丁酸(0.50g, 2.16mmol)冷溶液中添加甲胺盐酸盐(0.48g, 7.13mmol),然后添加DIEA(1.67g, 12.9mmol)。将产生的混合物搅拌20min并添加TBTU(0.76g, 2.37mmol),继续搅拌过夜。浓缩混合物,用EtOAc(30mL)稀释并依次用5%KHSO<sub>4</sub>水溶液、饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液和盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以提供中间体30A(0.41g, 77%)。

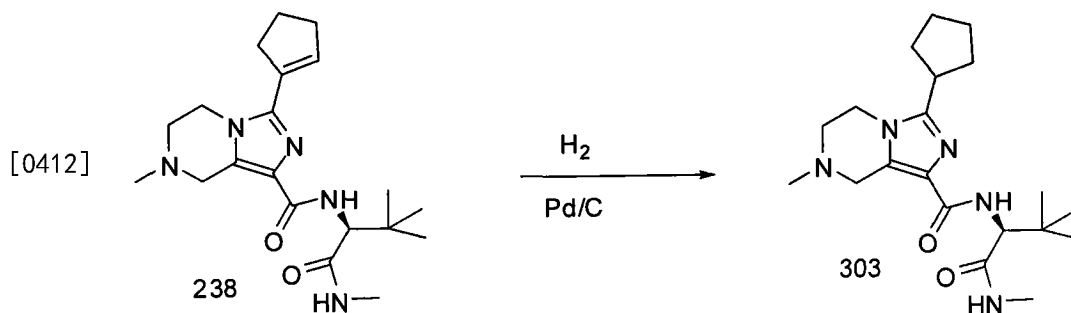
[0407] 步骤2:制备(R)-2-氨基-N,3,3-三甲基丁酰胺。将中间体30A(0.40g, 1.67mmol)溶解于DCM(3mL)并添加TFA(1.5mL)。将产生的混合物搅拌2小时。蒸发溶剂,将剩余物用水稀释并冻干,以产生定量收率的中间体30B(TFA盐)。

[0408] 步骤3:制备(R)-1-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯(中间体30C)。将中间体30B(0.088g, 0.61mmol)溶解于DMF,添加化合物3B(0.15g, 0.44mmol),然后添加DIEA(0.34g, 2.62mmol)。将产生的混合物搅拌20min,添加TBTU(0.154g, 0.48mmol)并将产生的溶液搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取,依次用水和盐水洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过制备级快速层析纯化剩余物,用10-60%梯度的乙酸乙酯/己烷洗脱,以提供中间体30C(0.18g, 88%)。LCMS(+ESI)m/z 470.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0409] 步骤4:制备(R)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(中间体30D)。以与上述实施例2相同的方法合成中间体30D,除了用中间体30C代替化合物1。LCMS(+ESI)m/z 370.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0410] 步骤5:制备化合物302。以与上述实施例5相同的方法合成化合物302,除了用化合物中间体30D代替化合物2。LCMS(+ESI)m/z 384.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0411] 实施例31:制备(S)-3-环戊基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物303)

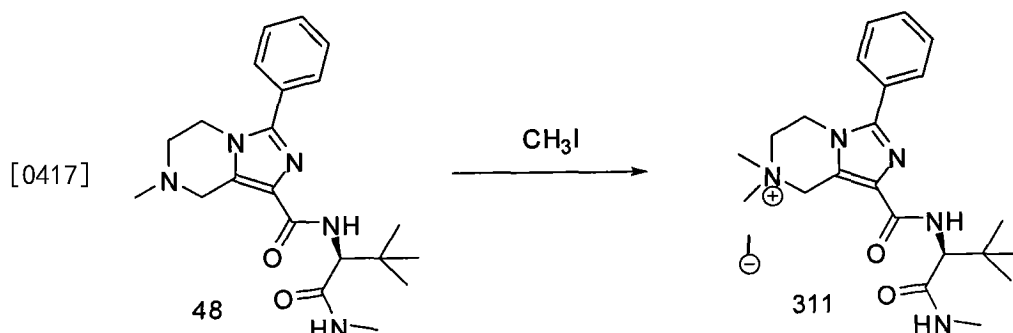


[0413] 将碳载钯(湿润)(0.014mg, 0.013mmol)悬浮在甲醇(1mL)中并在氮气下转移至氢化反应器,然后添加甲醇(1mL)。添加甲醇(3mL)中的(S)-3-环戊烯基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(0.062g, 0.17mmol)并将混合物在60psi氢化2h。通过硅藻土塞过滤混合物并浓缩。通过离子交换层析纯化剩余物,用2N甲醇氨洗脱产物以提供化合物303(0.05mg, 78%),其为黄色固体<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.01(s, 9H), 1.55(m, 2H), 1.76(m, 2H), 1.87(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.69(m, 5H), 2.90(s, 1H), 3.84(m, 4H), 4.28(s, 1H), 6.40(m, 1H), 7.59(d, 1H)。LCMS(+ESI) m/z 376.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0414] 与上述化合物303相同的方法合成化合物304,除了用化合物243代替化合物238。类似地,按上述合成化合物305,除了用化合物256代替化合物238。以相同方法合成化合物306,除了用化合物257代替化合物238。同样地,以相同方法合成化合物307,除了用化合物287代替化合物238。

[0415] 与上述化合物303相同的方法合成化合物308,除了用化合物288代替化合物238。类似地,按上述合成化合物309,除了用化合物286代替化合物238。以类似的方法合成化合物310,除了用化合物266代替化合物238。

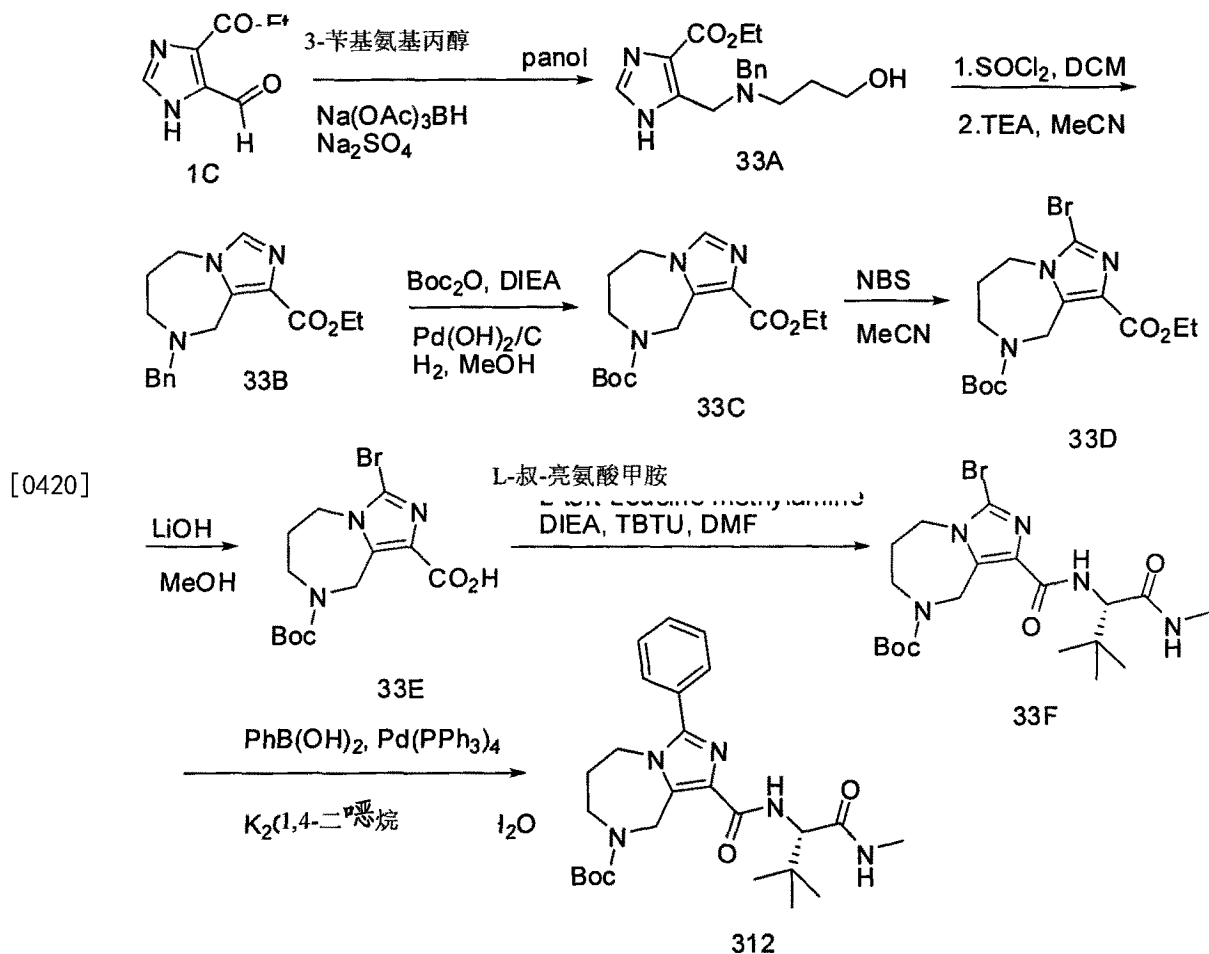
[0416] 实施例32: 制备(S)-1-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-7,7-二甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-鎓碘化物(化合物311)



[0418] 将(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物48; 0.09g, 0.24mmol)溶解于丙酮(2mL)并添加碘甲烷(0.038g, 0.26mmol)。将反应混合物搅拌18小时。浓缩混合物,添加乙酸乙酯并过滤产生的固体,用冷的乙酸乙酯洗涤并在真空下干燥以提供所期望的产物化合物311(0.031g, 24%),其为黄色固体。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 0.93(s, 9H), 2.59(d, 3H), 3.30(s, 6H), 3.86(t, 2H), 4.32(d, 1H), 4.57(t, 2H), 5.06(dd, 2H), 7.54(m, 4H), 7.82(m, 2H), 8.17(m, 1H); LCMS(+ESI) m/z 398.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0419] 实施例33: 制备(S)-1-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-3-

苯基-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-8(9H)-羧酸叔丁酯(化合物312)



[0421] 步骤1:制备中间体33A。将化合物1C(5.4g)与3-苄基氨基丙醇(1.0当量)和THF中的无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ (10g)搅拌30min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(2.0当量)并在室温将混合物过夜搅拌。将反应用盐水猝灭并用乙酸乙酯萃取。经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥有机相并蒸发以产生粗中间体33A(12.05g),其不经进一步纯化而使用。

[0422] 步骤2:制备中间体33B。向DCM(100mL)中的33A溶液(10.05g)添加亚硫酰氯(11.0mL)。将混合物回流加热过夜并小心地倒入饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液。经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥有机相,过滤并在减压下蒸发至干燥。将粗产物通过硅胶塞并用乙酸乙酯洗脱。蒸发乙酸乙酯产生相应的氯中间体(6.0g),将其(立刻)重溶于MeCN和TEA(7.8mL)并回流过夜。蒸发溶剂后,在乙酸乙酯和饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液之间分配剩余物。用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥有机相,过滤并在减压下蒸发至干燥。通过柱层析用4%至10%MeOH/DCM(含有1%TEA)纯化粗产物,以产生中间体33B(2.71g)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 7.41(s,1H),7.24-7.31(m,5H),4.36(s,2H),4.22(q,J=7Hz,2H),4.11-4.13(m,2H),3.59(s,2H),3.03-3.06(m,2H),1.84-1.87(m,2H),1.28(t,J=7Hz,3H)。

[0423] 步骤3:制备中间体33C。将MeOH(50mL)中的中间体33B(2.71g)、二碳酸二叔丁酯(2.17g)、10%碳载氢氧化钡(1.5g)和DIEA(2.4mL)的混合物在90psi氢下置于Parr摇动器中二十四小时。过滤和蒸发MeOH后,在EtOAc和饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液之间分配剩余物。用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥有机相,过滤并蒸发以产生中间体33C(2.35g)。

[0424] 步骤4:制备中间体33D。向MeCN(40mL)中的中间体33C溶液(2.32g)逐滴添加NBS



(1.67g)。在室温搅拌四小时后,再添加NBS(0.66g)并搅拌另外的三小时。然后在减压下蒸发MeCN。将剩余物在EtOAc和盐水之间萃取。经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相并蒸发以产生中间体33D(2.72g)。<sup>1</sup>H NMR(CDC13)δ1.37(m,12H),1.95(br,2H),3.73(br,2H),4.21(m,2H),4.23-4.37(m,2H),4.95(br,2H)。

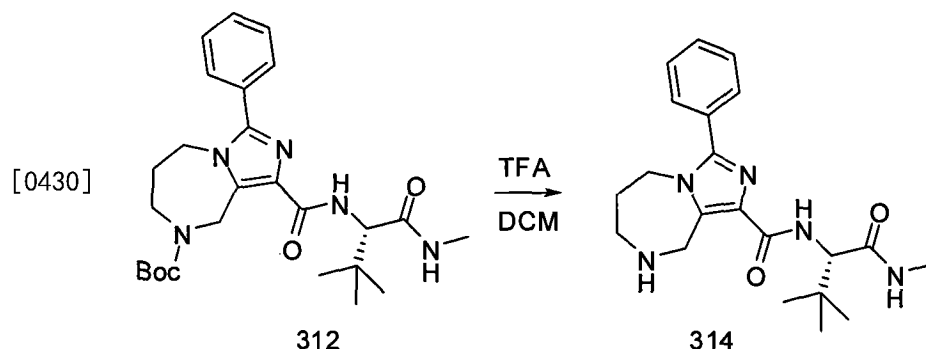
[0425] 步骤5:制备中间体33E。将MeOH中的中间体33D(2.72g)和氢氧化锂一水合物(0.67g)溶液在65℃加热两小时。蒸发MeOH后,在EtOAc和水(pH 3)之间萃取剩余物。用氯化钠饱和水相并用EtOAc萃取。将合并的有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发,以产生羧酸中间体33E(2.34g)。

[0426] 步骤6:制备中间体33F。在0℃向DMF(15mL)中的中间体33E(0.68g)、L-叔-亮氨酸-N甲胺(0.37g)和DIEA(0.66mL)溶液添加TBTU(0.72g)。搅拌两小时后,在减压下通过蒸发去除DMF。在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和EtOAc之间分配剩余物。经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相,过滤并蒸发至干燥。通过柱层析用80%至100%EtOAc/己烷纯化剩余物以产生中间体33F(0.52g)。

[0427] 步骤7:制备化合物312。将二噁烷(10mL)和水(5mL)中的中间体33F(0.52g)、四(三苯基膦)钼(0.1g)、碳酸钾(0.30g)和苯基硼酸(0.20g)的混合物在100℃加热两小时。用盐水稀释反应混合物并用EtOAc萃取。经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相,过滤并蒸发至干燥。通过柱层析用60%至100%EtOAc/己烷纯化剩余物以产生化合物312(0.48g)。

[0428] 以与化合物312相同的方法制备化合物313,除了用4-氯-2-氟苯基硼酸代替苯基硼酸。

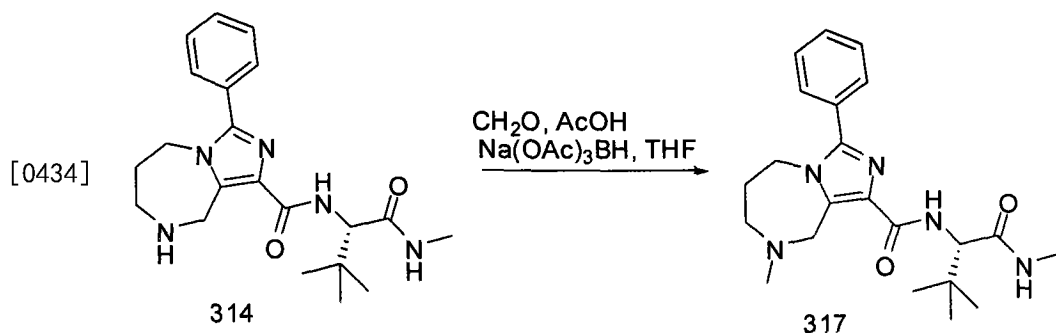
[0429] 实施例34:制备(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺(化合物314)



[0431] 将DCM(5mL)和TFA(5mL)中的化合物312(0.48g)溶液在室温搅拌三十分钟。在减压下通过蒸发去除溶剂并在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和EtOAc之间萃取剩余物。用氯化钠饱和水相并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下蒸发至干燥以产生化合物314(0.38g)。

[0432] 以与上述化合物314相同的方法合成化合物315,除了用4-氯-2-氟苯基硼酸代替苯基硼酸。类似地,按上述化合物314的方法合成化合物316,除了用4-甲基-2-氟苯基硼酸代替苯基硼酸。

[0433] 实施例35:制备(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺(化合物317)

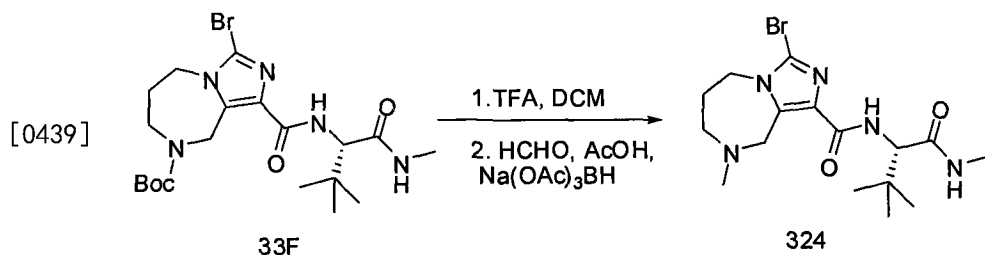


[0435] 向THF中的化合物314(0.38g)、30%多聚甲醛水溶液(0.8mL)和乙酸(60 $\mu$ l)溶液添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.42g)。在室温下搅拌两小时后,在减压下通过蒸发去除THF。将剩余物在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和EtOAc之间分配。用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相,过滤并蒸发至干燥。通过柱层析用DCM中的10%至60%MeOH纯化剩余物。将合并的纯的级分蒸发以产生白色固体,将其在EtOAc/DCM(2:1)中研磨并过滤。在减压下将滤液蒸发至干燥。在水和DCM之间萃取产生的剩余物。经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相并蒸发以产生化合物317(0.31g)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ :1.27(s,9H),1.90(br,2H),2.47(s,3H),2.79(d,J=4.8Hz,3H),3.04(br,2H),4.16(br,2H),4.29(d,J=9.5Hz,1H),4.32(br,2H),5.95(br,1H),7.20-7.23(dd,J=2.0,9.6Hz,1H),7.47-7.53(m,5H),7.82(d,J=9.5Hz,1H)。LCMS(+ESI)m/z 398.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0436] 根据化合物317合成的方法制备化合物318,除了用乙醛取代甲醛。类似地,按相同方法制备化合物319,但用丙酮取代甲醛。以类似的方法,按化合物317所述制备化合物320,但用异丁醛取代甲醛。

[0437] 根据化合物317合成的方法制备化合物321,用环丙基甲醛取代甲醛。按相同方法制备化合物322,但用异丁醛取代甲醛并用化合物315取代化合物314。按相同方法制备化合物323,但用环丙基甲醛取代甲醛并用化合物316取代化合物314。

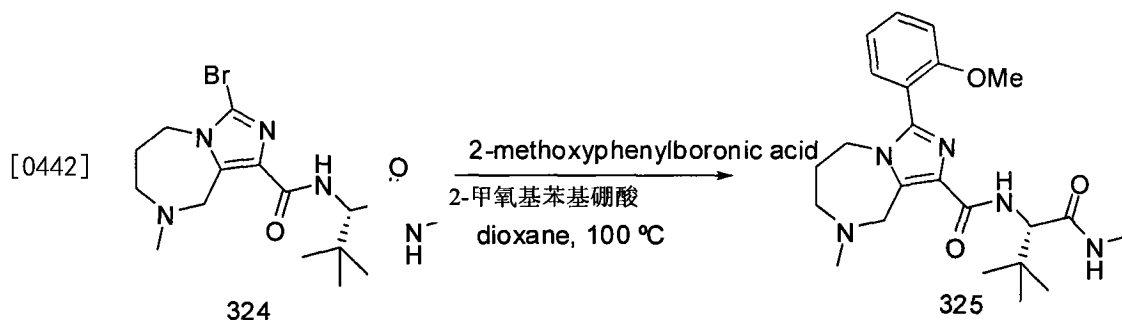
[0438] 实施例36:制备(S)-3-溴-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物324)



[0440] 将DCM(10mL)和TFA(10mL)中的中间体33F(0.73g)溶液在室温搅拌一小时。蒸发DCM和TFA后,在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和DCM之间分配剩余物。用氯化钠饱和水相并用DCM萃取两次。将合并的有机萃取物用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下蒸发至干燥。向THF中的产生的中间体(0.55g)、AcOH(82 $\mu$ l)和37%多聚甲醛水溶液(0.5mL)溶液添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.60g)。在室温下搅拌过夜后,在减压下通过蒸发去除THF。将剩余物在盐水和DCM之间分配并将水层用DCM萃取三次。将合并的有机萃取物用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发至干燥。通过柱层析纯化剩余物以产生化合物324(387mg)。

[0441] 实施例37:(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(2-甲氧基苯

基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物325)

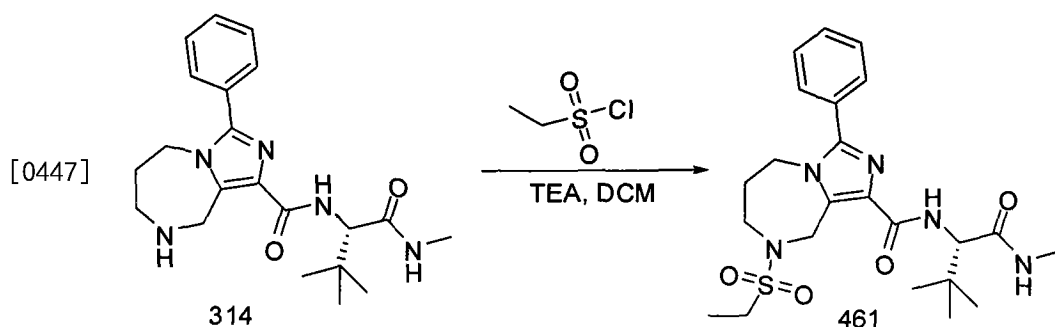


[0443] 将在二噁烷/水中的化合物324(7.7mg)、2-甲氧基苯基硼酸(0.038mmol)、四(三苯基磷)钼(2.5mg)和碳酸钾(3mg)的混合物在100°C加热两小时。通过硫醇基钼净化剂过滤混合物并通过制备级LC-MS纯化以产生化合物325。LCMS(+ESI)m/z 428.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0444] 通过加热反应混合物在Biotage微波反应器中以160°C 20分钟实现相同反应。

[0445] 以上述化合物32的相同方法合成化合物326-460、599-601,除了用其它的硼酸或二氧杂环戊硼烷代替2-甲氧基苯基硼酸。例如,使用噻吩-3-基硼酸代替2-甲氧基苯基硼酸合成化合物329。使用4-氯-2-氟苯基硼酸合成化合物366。使用2-环丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷合成化合物435。使用3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噻唑合成化合物442。使用3,6-二氢-2H-吡啶-1-叔-丁氧羰基-4-硼酸、频哪醇酯并使用如实施例34所述相同方法用DCM中的TFA去除Boc基,合成化合物460。

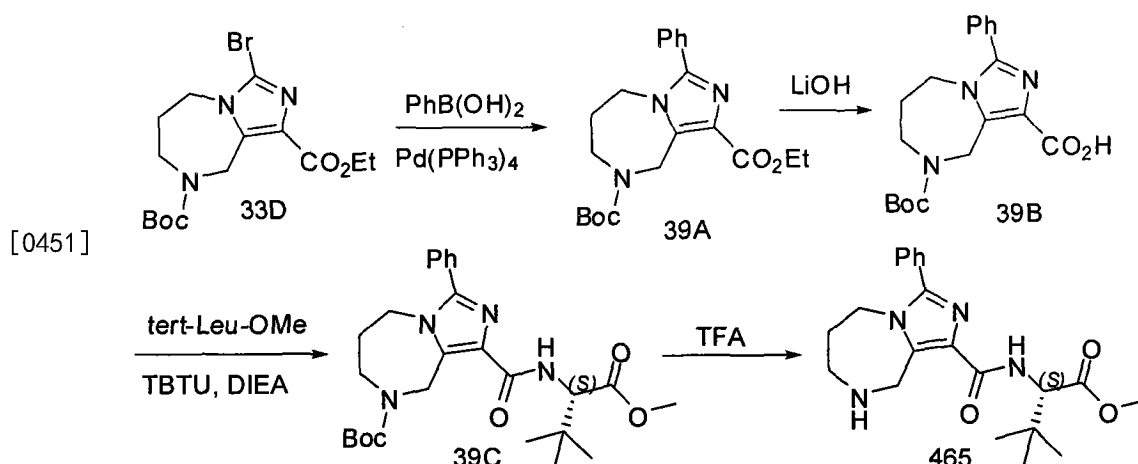
[0446] 实施例38:制备(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-(乙基磺酰基)-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物461)



[0448] 向DCM中的化合物314(20mg)和TEA(15μl)溶液添加乙磺酰氯(10μl)。在室温下搅拌1小时后,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液猝灭反应。分离有机相并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在减压下蒸发产生化合物461。LC/MS(+ESI)m/z 476.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0449] 根据化合物461合成的方法制备化合物462,但用苯甲酰氯取代乙磺酰氯。类似地,根据该方法制备化合物463,但用乙酰氯取代乙磺酰氯。同样地,根据合成化合物313的方法制备化合物464,除了用4-氟苯基磺酰氯取代乙磺酰氯。

[0450] 实施例39:制备(S)-3,3-二甲基-2-(3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺基)丁酸甲酯(化合物465)



[0452] 步骤1:制备8-叔-丁基-1-乙基-3-苯基-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 $\text{萜}$ -1,8(9H)-二羧酸酯(中间体39A)。将1,4-二噁烷(25mL)和水(5mL)中的中间体33D(1.02g,2.63mmol)、苯基硼酸(0.48g,3.94mmol)、四(三苯基膦)钯(182mg,0.16mmol)和碳酸钾(0.726g,5.25mmol)溶液在100℃回流过夜。蒸发二噁烷后,在乙酸乙酯和饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液之间分配混合物。用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥有机相,过滤并蒸发至干燥。通过柱层析用50%至100%EtOAc/己烷纯化剩余物以产生中间体39A(0.81g,收率80%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.36(br,12H),1.93(br,2H),3.74(br,2H),4.15(br,2H),4.38(br,2H),5.00(br,2H),7.42-7.49(m,5H)。LCMS(+ESI)m/z 385.9[M+H] $^+$ 。

[0453] 步骤2:制备8-(叔-丁氧羰基)-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 $\text{萜}$ -1-羧酸(中间体39B)。将甲醇(20mL)中的中间体39A(0.81g,2.10mmol)和氢氧化锂一水合物(706mg,16.8mmol)混合物在65℃加热5小时。蒸发甲醇后,将剩余物溶解于盐水。小心添加浓HCl(2.5mL)以酸化并用DCM两次萃取混合物。将合并的有机萃取物干燥并蒸发以产生中间体39B,其为白色固体(0.71g 95%产率)。LCMS(+ESI)m/z 357.9[M+H] $^+$ 。

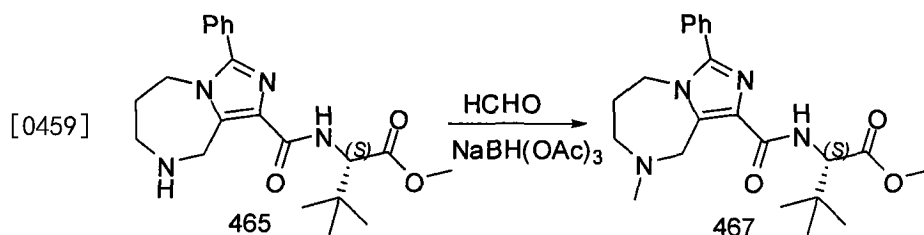
[0454] 步骤3:制备(S)-1-(1-甲氧基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-3-苯基-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 $\text{萜}$ -8(9H)-羧酸叔丁酯(中间体39C)。在0℃向DMF(20mL)中的中间体39B(0.81g,2.27mmol)、L-叔-亮氨酸甲酯HCl(378mg,2.61mmol)和DIEA(1.0mL)溶液中以两批添加TBTU(1.09g,3.41mmol),10min。在0℃至室温将反应搅拌1小时,用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液猝灭并在真空下蒸发。用EtOAc萃取剩余物。用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥有机相,过滤并蒸发至干燥。通过柱层析用25%至65%EtOAc/己烷洗脱纯化粗产物以产生中间体39C,其为白色固体(0.78g,收率71%)。 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz},\text{CDCl}_3)\delta$ :1.05(s,9H),1.39(s,9H),1.95(s,2H),3.72(s,5H),4.14(s,2H),4.60(d,1H),5.08(br,2H),7.46-7.49(m,5H)。LCMS(+ESI)m/z 485.0[M+H] $^+$ 。

[0455] 步骤4:制备(S)-3,3-二甲基-2-(8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 $\text{萜}$ -1-甲酰胺基)丁酸甲酯(化合物465)。将TFA/DCM(30mL,1:1)中的中间体39C(0.78g,1.61mmol)溶液在室温搅拌0.5小时。蒸发TFA和DCM后,在饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液和DCM之间两次萃取剩余物。将合并的有机相干燥并蒸发以产生游离氨基,其为中间体(0.61g,收率99%)。

[0456] 以化合物465相同方法制备化合物466,除了用4-甲基-2-氟苯基硼酸代替苯基硼酸。

[0457] 以化合物465相同方法制备化合物602,除了在步骤3中用(S)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺代替L-叔-亮氨酸。

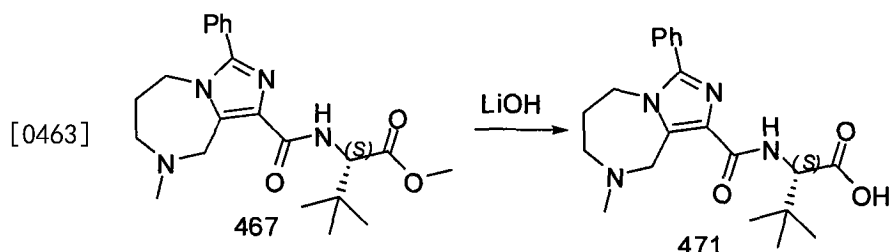
[0458] 实施例40:制备(S)-3,3-二甲基-2-(8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺基)丁酸甲酯(化合物467)



[0460] 向THF中的化合物465(0.61g,1.61mmol)溶液添加AcOH(92 $\mu$ l,1.6mmol)和多聚甲醛(1.2mL,37%aq.16.0mmol),然后添加三乙氧基硼氢化钠(0.68g,3.20mmol)。在室温下搅拌3.5小时后,蒸发THF。在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和DCM之间两次萃取剩余物。将合并的有机相干燥并蒸发以产生化合物467(收率98%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ :1.04(s,9H),1.86(br,2H),2.44(s,3H),2.93(br,2H),3.72(s,3H),4.13(br,2H),4.60(d,1H),7.45-7.50(m,5H)。LCMS(+ESI)m/z 399.0[M+H]<sup>+</sup>。

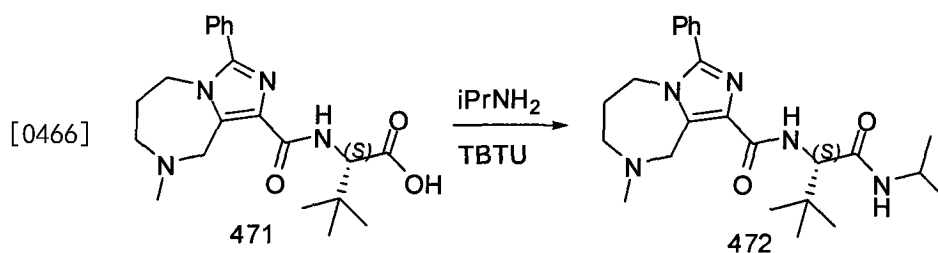
[0461] 以与上述化合物467相同的方法合成化合物468,除了用丙酮代替多聚甲醛。类似地,以与上述化合物467相同的方法合成化合物469,除了用化合物466代替化合物465。同样地,按上述化合物467的方法合成化合物470,除了用环丙烷甲醛代替多聚甲醛并用化合物466代替化合物465。按上述化合物467的方法合成化合物603,除了用化合物602代替化合物465。

[0462] 实施例41:制备(S)-3,3-二甲基-2-(8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺基)丁酸(化合物471)



[0464] 制备(S)-3,3-二甲基-2-(8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺基)丁酸(化合物471)。将THF/水(10mL,4:1)中的化合物467(0.63g,1.58mmol)和氢氧化锂一水合物(0.33g,7.90mmol)溶液从0 $^{\circ}$ C至室温搅拌过夜。蒸发THF后,用1N HCl酸化剩余物至pH2并用20% iPrOH/DCM萃取两次。将合并的有机萃取物蒸发以产生化合物471(收率87%)。LCMS(+ESI)m/z 385.0[M+H]<sup>+</sup>。

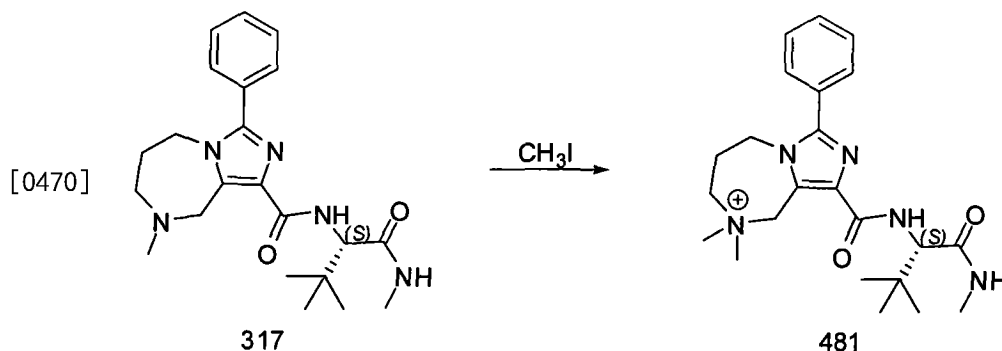
[0465] 实施例42:制备(S)-N-(1-(异丙基氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物472)



[0467] 制备(S)-N-(1-(异丙基氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂<sup>萜</sup>-1-甲酰胺(化合物472)。向DMF中的化合物471(30mg,0.078mmol)和异丙胺(33 $\mu$ l,0.39mmol)溶液添加TBTU(38mg,0.15mmol)。在室温下搅拌过夜后,通过制备级LC-MS用5%至95%MeCN/水在15min纯化粗反应混合物以产生纯的收率66%的化合物472。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ :1.04(s,9H),1.11-1.28(m,6H),1.959(br,2H)2.59(s,3H),3.25(br,2H),4.01-4.16(m,1H),4.23(d,J=9.3Hz,1H),5.80(br,1H),7.47-7.55(m,5H),7.95(d,J=9.3Hz,1H)。LCMS(+ESI)m/z 426.0[M+H]<sup>+</sup>。

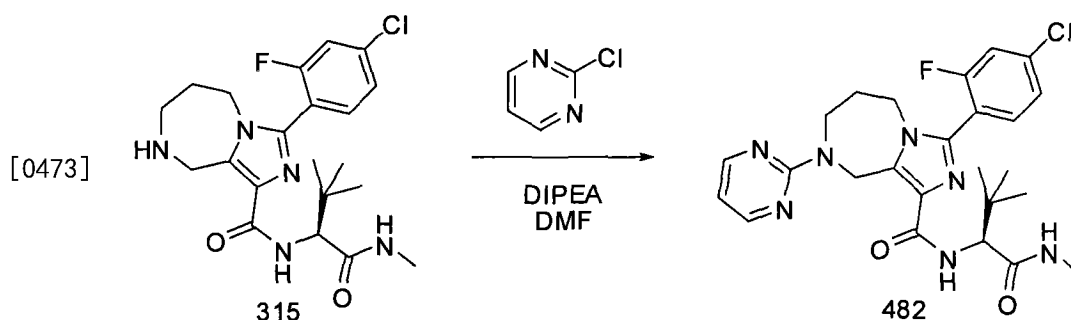
[0468] 以与上述化合物472相同的方法合成化合物473-480,除了用另一种胺取代异丙胺。例如,使用正丙胺代替异丙胺合成化合物473。

[0469] 实施例43:制备(S)-1-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-8,8-二甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂<sup>萜</sup>-8-鎓(化合物481)



[0471] 向丙酮(2mL)中的化合物317(51mg,0.13mmol)溶液添加碘甲烷(8.02mL,0.13mmol)。在氮气下将产生的混合物搅拌2天。在减压下浓缩混合物并在40 $^{\circ}$ C真空炉中干燥1小时以产生标题化合物481,其为收率90%的棕黄色固体。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) $\delta$ :0.92(s,9H),2.18(m,2H),2.60(d,3H),3.12(broad s,6H),3.73(m,2H),4.28(m,2H),4.31(d,1H),5.17(m,2H),7.56(m,3H),7.64(m,2H),7.82(d,1H),8.16(q,1H)。LCMS(+ESI)m/z 412.01[M]<sup>+</sup>。

[0472] 实施例44:制备3-(4-氯-2-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-(咪啉-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂<sup>萜</sup>-1-甲酰胺(化合物482)

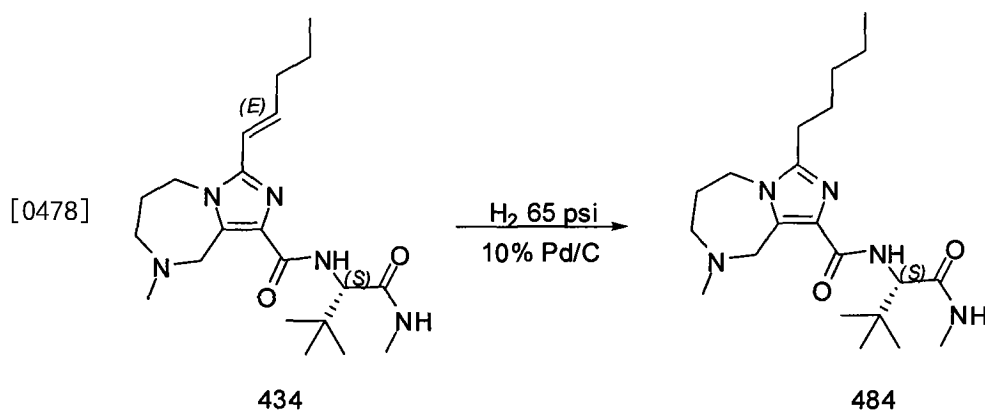


[0474] 将化合物315(16mg, 37 $\mu$ mol)加入3mLDMF中。添加DIPEA, 然后添加2-氯吡啶。将溶液进行微波照射并连续加热5分钟时间, 将温度从125 $^{\circ}$ C提高至160 $^{\circ}$ C并添加更多的2-氯吡啶和DIPEA直到反应完成。通过添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2mL)猝灭反应并用DCM萃取(2x 1mL)。将合并的有机层用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并蒸发。通过自动制备级LC/MS纯化剩余物, 使用10分钟方法、用70%水/乙腈至10%水/乙腈的梯度进行, 其中含有作为改性剂的0.1%甲酸。分离所期望的产物化合物482, 其为白色固体(15mg, 收率78%)。LCMS(+ESI)m/z 515.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0475] 以与上述化合物482相同的方法合成化合物483, 除了用化合物314代替化合物315。

[0476] 实施例45: 制备(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-戊基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物484)

[0477] 将化合物434(42mg, 0.11mmol)溶解于甲醇并添加至10%碳载钯的甲醇浆体, Degussa型。使混合物接受65psi的氢气2小时, 通过Celite<sup>®</sup>过滤并在减压下浓缩为黄色油。



[0479] 在40 $^{\circ}$ C真空炉中进一步干燥过夜, 提供化合物484, 其为玻璃状固体(36mg, 82%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)  $\delta$ : 0.86(t, 3H), 0.89(s, 9H), 1.30(m, 4H), 1.57(m, 2H), 1.68(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.57(d, 3H), 2.64(t, 2H), 2.85(m, 2H), 4.01(m, 2H), 4.13(m, 2H), 4.26(d, 1H), 7.61(d, 1H), 8.09(q, 1H)。LCMS(+ESI)m/z 392.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0480] 以与上述化合物484相同的方法合成化合物485, 除了用化合物376代替化合物434。类似地, 按上述化合物484的方法合成化合物486, 除了用化合物377代替化合物434。同样地, 以与上述化合物484相同的方法合成化合物487, 除了用化合物396代替化合物434。

[0481] 以与上述化合物484相同的方法合成化合物488, 除了用化合物397代替化合物434。类似地, 按上述化合物484的方法合成化合物489, 除了用化合物398代替化合物434。同样地, 按上述合成化合物490, 除了用化合物436代替化合物434。

[0482] 以与上述化合物484相同的方法合成化合物491,除了用化合物400代替化合物434。类似地,按上述化合物484的方法合成化合物492,除了用化合物430代替化合物434。同样地,按上述合成化合物493,除了用化合物439代替化合物434。

[0483] 以与上述化合物484相同的方法合成化合物494,除了用化合物445代替化合物434。类似地,按上述合成化合物495,除了用化合物446代替化合物434。同样地以相同方法合成化合物496,除了用化合物441代替化合物434。

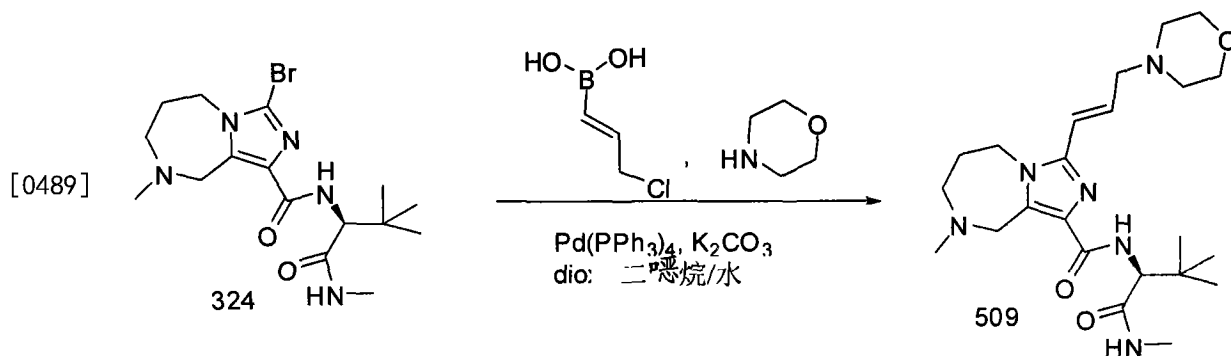
[0484] 以与上述化合物484相同的方法合成化合物497,除了用化合物456代替化合物434。类似地,按上述化合物484的方法合成化合物498,除了用化合物457代替化合物434。同样地,以相同方法合成化合物499,除了用化合物449代替化合物434。

[0485] 以与上述化合物484相同的方法合成化合物500,除了用化合物509代替化合物434。类似地,按上述化合物484的方法合成化合物501,除了用化合物510代替化合物434。以类似的方法,按上述合成化合物502,除了用化合物511代替化合物434。同样地,按上述化合物484的方法合成化合物503,除了用化合物460代替化合物434。

[0486] 以与上述化合物484相同的方法合成化合物504,除了用化合物452代替化合物434。类似地,按上述化合物484的方法合成化合物505,除了用化合物453代替化合物434。同样地,按上述合成化合物506,除了用化合物455代替化合物434。

[0487] 以与上述化合物484相同的方法合成化合物507,除了用化合物454代替化合物434。类似地如上所述合成化合物508,除了用化合物514代替化合物434。

[0488] 实施例46:制备(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(3-吗啉代丙-1-烯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物509)



[0490] 将(S)-3-溴-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物324;0.10g,0.25mmol)溶解于二噁烷(4mL)并添加(E)-3-氯丙-1-烯基硼酸(0.040g,0.37mmol),然后添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.164g,1.18mmol)、吗啉(0.052g,0.60mmol)和水(0.80mL)。将产生的混合物用氮脱气并添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.008g,0.007mmol)。在微波反应器中在160℃加热混合物20min。将混合物用EtOAc稀释并通过硅藻土过滤。在减压下浓缩有机层,用水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥无水并再次浓缩。通过制备级LC/MS,使用含有0.1%甲酸的5-95%梯度乙腈/水纯化剩余物,以提供化合物509(0.030g,39%)其为白色固体。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ:1.07(s,9H),1.93(m,2H),2.41(s,3H),2.67(m,4H),2.81(d,3H),3.10(m,2H),3.31(d,1H),3.81(t,4H),4.12(m,2H),4.49(d,1H),4.45(m,2H),6.01(m,1H),6.51(m,1H),6.80(m,1H),7.89(m,1H);LCMS(+ESI)



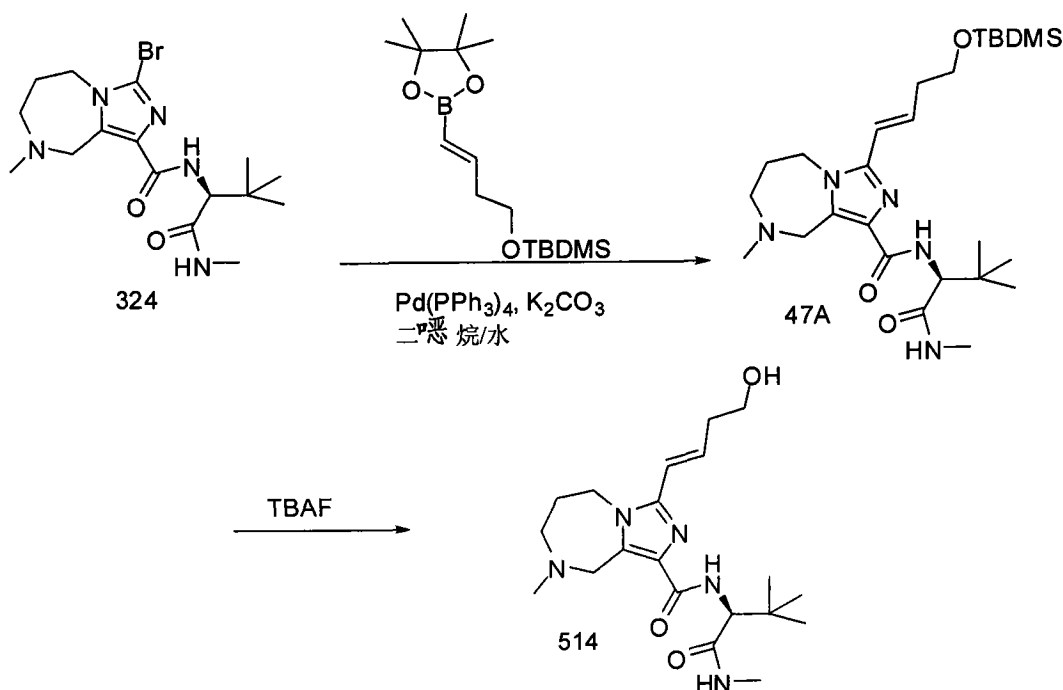
m/z 447.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0491] 以与化合物509相同的方法合成化合物510,除了用哌啶代替吗啉。类似地,按上述化合物509合成化合物511,除了用吡咯烷代替吗啉。以相同方法合成化合物512,除了用二乙胺代替吗啉。以相同方法合成化合物513,除了用二甲胺代替吗啉。

[0492] 实施例47:制备(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(3-吗啉代丙-1-烯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物514)

[0493] 步骤1:制备(S,E)-3-(4-(叔-丁基二甲基硅氧基)丁-1-烯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(47A)。向二噁烷(2mL)中的化合物324(0.10g,0.25mmol)溶液添加(E)-叔-丁基二甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)丁-3-烯氧基)硅烷(0.115g,0.50mmol),然后添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.069g,0.50mmol)和水(0.40mL)。将产生的混合物用氮脱气并添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.023g,0.02mmol)。在微波反应器中在160°C加热混合物20min。将混合物用EtOAc稀释并通过硅藻土过滤。有机层浓缩,用水洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并再次浓缩。使用PL-ThioI MP SPE管纯化剩余物,以提供化合物47A(0.126g,99%)。LCMS(+ESI)m/z 506.4[M+H]<sup>+</sup>。

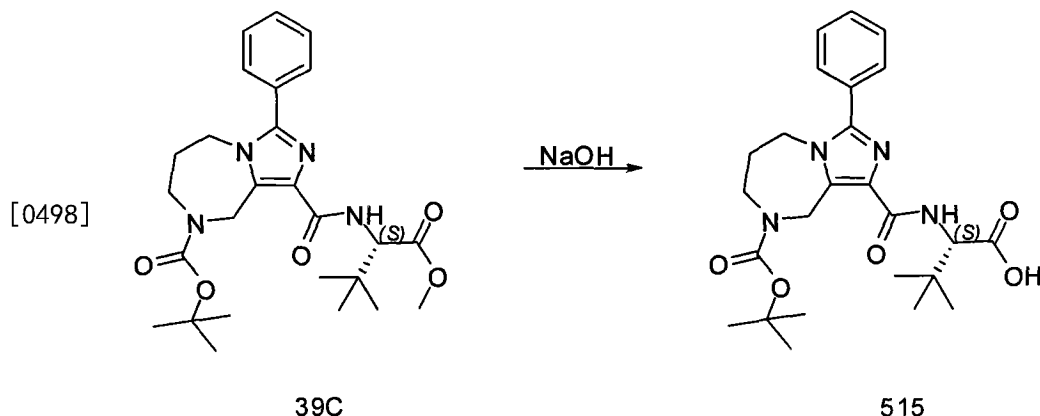
[0494]



[0495] 步骤2:制备化合物514。将化合物47A(0.126g,0.25mmol)溶解于THF并添加TBAF(1M,THF中,0.50mL,0.50mmol)溶液。将产生的混合物搅拌18h。浓缩混合物,用NaCl饱和溶液稀释并用DCM萃取。将有机层用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥和浓缩。通过制备级LC/MS,使用含有0.1%甲酸的5-95%梯度乙腈/水纯化剩余物。通过离子交换层析,使用StrataSPE SCX柱,去除叔丁基二甲基硅烷杂质而纯化得到的材料。分离化合物514(0.070g,70%),其为游离碱。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ:1.07(s,9H),1.85(m,3H),2.37(s,3H),2.53(m,2H),2.80(d,3H),2.95(m,2H),3.82(t,2H),4.06(m,2H),4.29(m,3H),5.93(m,1H),6.34(d,1H),6.73(m,1H),7.86(m,1H);LCMS(+ESI)m/z 392.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0496] 实施例48:制备(S)-2-(8-(叔-丁氧羰基)-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂<sup>葸</sup>-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酸(化合物515)

[0497] 制备(S)-2-(8-(叔-丁氧羰基)-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂<sup>葸</sup>-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酸(化合物515)。向四氢呋喃(2mL)中的中间体39C(571mg,0.77mmol)溶液添加10M氢氧化钠水溶液(0.77mL,7.7mmol)和甲醇(2mL)。将溶液搅拌2.5小时,然后在减压下浓缩。用1N盐酸水溶液将剩余物调至pH 3,并通过过滤收集产生的沉淀并用水洗涤。

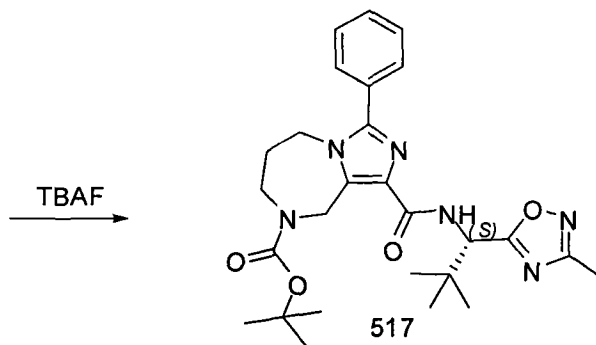
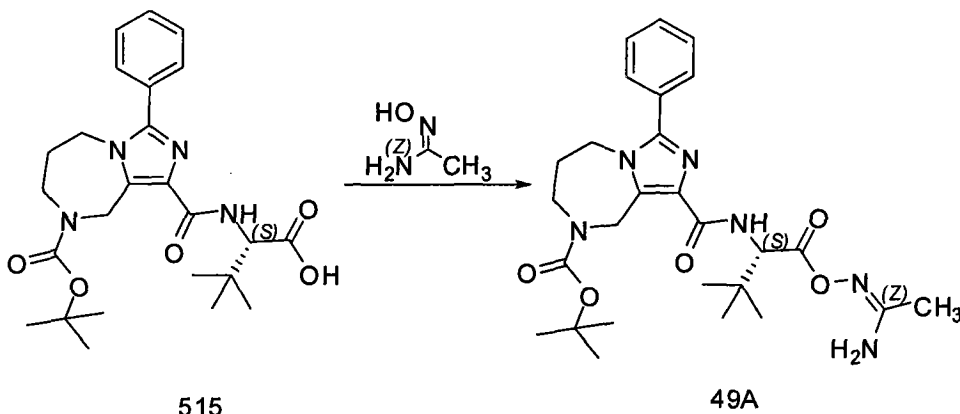


[0499] 将滤液用二乙醚萃取两次。将醚层合并,用无水MgSO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩和并与沉淀的固体合并。在45℃真空炉中干燥白色固体18小时以提供化合物515(326mg,收率90%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)δ:0.98(s,9H),1.27(s,9H),1.85(m,2H),3.63(m,2H),4.18(t,2H),4.30(d,1H),5.02(m,2H),7.52(m,5H),7.56(d,1H),12.88(broad s,1H)。LCMS(+ESI)m/z 471.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0500] 以与上述化合物515相同的方法制备化合物516,除了如实施例39所述用4-氟-2-甲基苯基硼酸代替苯基硼酸。

[0501] 实施例49:制备(S)-1-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基氨基甲酰基)-3-苯基-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂<sup>葸</sup>-8(9H)-羧酸叔丁酯(化合物517)

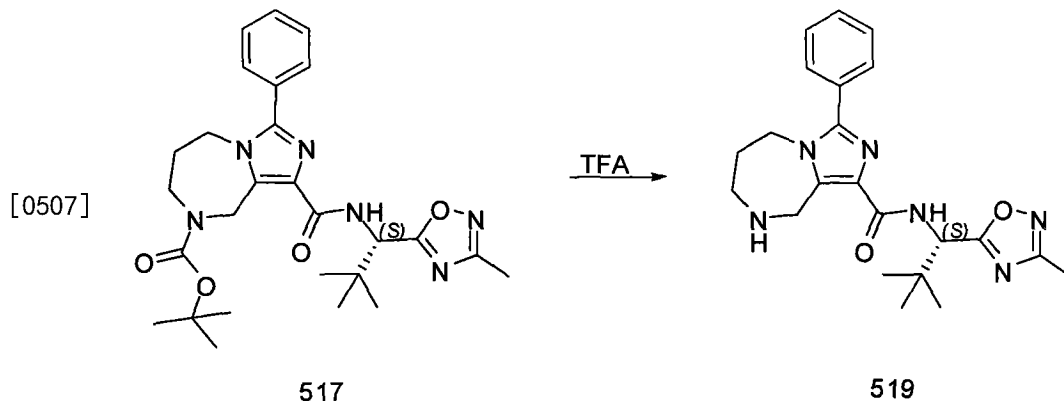
[0502] 步骤1:制备(S,Z)-1-(1-(1-氨基亚乙基氨基氧基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-3-苯基-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂<sup>葸</sup>-8(9H)-羧酸叔丁酯(中间体49A)。将化合物515(320mg,0.68mmol)的2mL二氯甲烷溶液添加至N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺(209mg,1.09mmol)和1-羟基苯并三唑水合物(167mg,1.09mmol)的二氯甲烷溶液。将溶液在环境温度下搅拌15分钟。将N-羟基乙脒(76mg,1.02mmol)作为固体一次添加并将混合物搅拌过夜。用另外的DCM稀释后,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和盐水洗涤反应混合物,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩为浅黄色泡沫固体(中间体49A)。LCMS(+ESI)m/z 527.2[M+H]<sup>+</sup>。



[0504] 步骤2:制备(S)-1-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基氨基甲酸叔丁酯)-3-苯基-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 $\sigma$ -8(9H)-羧酸叔丁酯(化合物517)。向四氢呋喃(3mL)中的中间体49A(358mg,0.68mmol)溶液添加THF中的1.0M TBAF溶液(0.68mL,0.68mmol)。将混合物搅拌24小时,然后在减压下浓缩。在乙酸乙酯和水之间分配剩余物。分离各层并用盐水洗涤有机层,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并吸附在硅胶上通过快速层析纯化。将柱以己烷中的20%-50%乙酸乙酯梯度洗脱,以提供化合物517,其为黄色固体(223mg,64%产率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$ ) $\delta$ :0.99(s,9H),1.18(s,9H),1.84(m,2H),2.32(s,3H),3.63(m,2H),4.19(t,2H),4.96(m,2H),5.15(d,1H),7.53(m,5H),7.82(d,1H)。LCMS(+ESI) $m/z$  509.20[M+H] $^+$ 。

[0505] 以上述化合物517相同方法制备化合物518,除了用化合物516代替化合物515。

[0506] 实施例50:制备(S)-N-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 $\sigma$ -1-甲酰胺(化合物519)



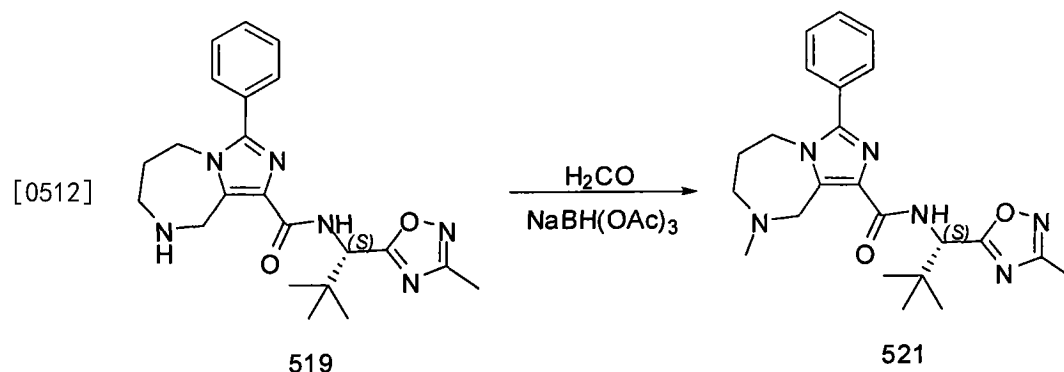
[0508] 制备(S)-N-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-3-苯基-6,7,8,

9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物519)。向二氯甲烷(2mL)中的化合物517(219mg,0.43mmol)添加三氟乙酸(1.26mL,16.36mmol)。搅拌3小时后,在减压下浓缩溶液。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液将剩余物调至pH 8。用乙酸乙酯萃取水相溶液两次。将合并的有机层用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩,以产生无色油,其溶解于甲醇并上样至离子交换柱(**Phenomenex®**,SCX)。用甲醇洗涤柱以去除杂质,并将标题化合物用甲醇中的2N氨水溶液洗脱。浓缩甲醇溶液后,获得化合物519,其为浅黄色固体(148mg,收率84%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)δ:0.99(s,9H),1.72(m,2H),2.34(s,3H),3.00(m,2H),3.29(s,1H),4.14(t,2H),4.27(m,2H),5.15(d,1H),7.53(m,5H),7.85(d,1H)。LCMS(+ESI)m/z 409.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0509] 以与上述化合物519相同的方法制备化合物520,除了用化合物518代替化合物517。

[0510] 实施例51:制备(S)-N-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物521)

[0511] 制备(S)-N-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物521)。向四氢呋喃(2mL)中的519溶液(45mg,0.11mmol)添加乙酸(6.3mL,0.11mmol)和37重量%的甲醛水溶液(82mL,1.10mmol)。搅拌5分钟后,添加作为固体的三乙酰氧基硼氢化钠((47mg,0.22mmol)。



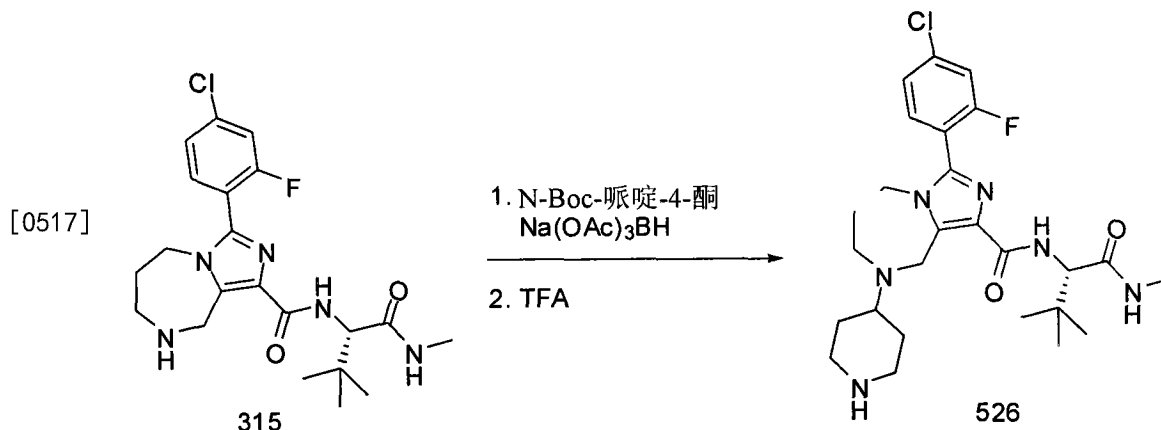
[0513] 将混合物搅拌另外的2小时,然后在减压下浓缩。将剩余物溶解于二氯甲烷,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下浓缩为灰白色固体。将固体溶解于甲醇并上样至离子交换柱(**Phenomenex®**,SCX)。用甲醇洗涤柱并用甲醇中的2N氨水溶液收集标题化合物。浓缩甲醇溶液后,获得浅黄色固体化合物521(43mg,收率92%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)δ:0.98(s,9H),1.76(m,2H),2.21(s,3H),2.33(s,3H),2.87(m,2H),4.12(m,2H),4.19(m,2H),5.15(d,1H),7.55(m,5H),7.86(d,1H)。LCMS(+ESI)m/z 423.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0514] 以与上述化合物521相同的方法制备化合物522,除了用化合物520代替化合物519。类似地,以相同方法制备化合物523,除了用化合物520代替化合物519和用丙酮代替甲醛。同样地,如上述化合物521制备化合物524,除了用乙醛代替甲醛。以相同方法制备化合物525,除了用丙酮代替甲醛。

[0515] 实施例52:制备(S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-(哌啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物526)

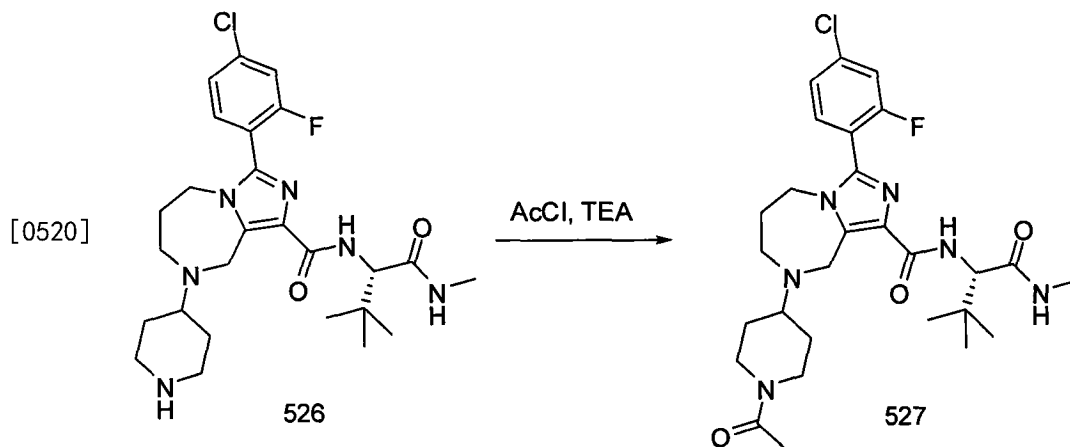
[0516] 向THF(10mL)中的化合物315溶液(0.17g,0.39mmol)添加N-Boc-哌啶-4-酮(25mg,

0.63mmol)和乙酸(25 $\mu$ l, 0.44mmol),然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(130mg, 0.61mmol)。在室温下搅拌3小时后,蒸发THF。在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和乙酸乙酯之间萃取剩余物。用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相并在真空下蒸发。



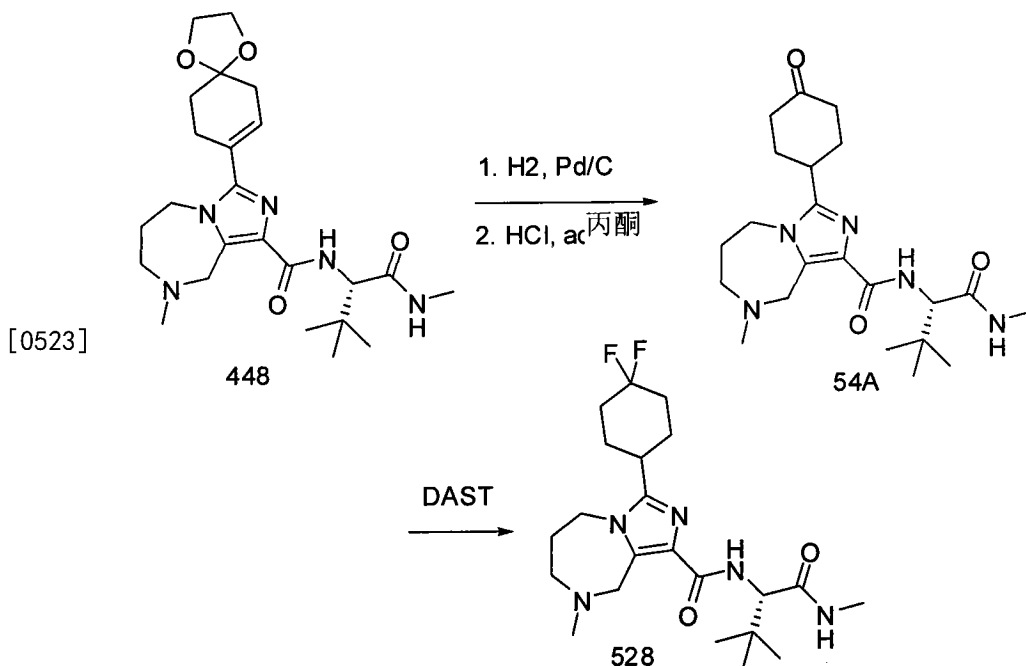
[0518] 通过柱层析用5%至10%MeOH/DCM纯化剩余物以产生收率30%的产物。在室温将分离的产物(73mg, 0.12mmol)在TFA/DCM(1:1)中搅拌30分钟。蒸发TFA/DCM后,在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和乙酸乙酯之间萃取剩余物。用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相并在真空下蒸发,以产生58mg的化合物526。LCMS(+ESI)m/z 561.2, 520[M+H]<sup>+</sup>。

[0519] 实施例53:制备(S)-8-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(4-氯-2-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂<sup>革</sup>-1-甲酰胺(化合物527)



[0521] 向DCM(0.5mL)中的化合物526溶液(24mg, 0.046mmol)添加TEA(20 $\mu$ l, 0.14mmol)和乙酰氯(10 $\mu$ l, 0.14mmol)。在室温下搅拌30min后,将反应混合物蒸发至干燥。将粗混合物溶解于MeOH(0.5mL)并通过制备级LC-MS用5%至95%MeCN/水(0.5%甲酸)在15min内纯化。将纯的级分合并并用speedvac蒸发,以产生收率68%的化合物527。LCMS(+ESI)m/z 561.2, 563.1[M+H]<sup>+</sup>。

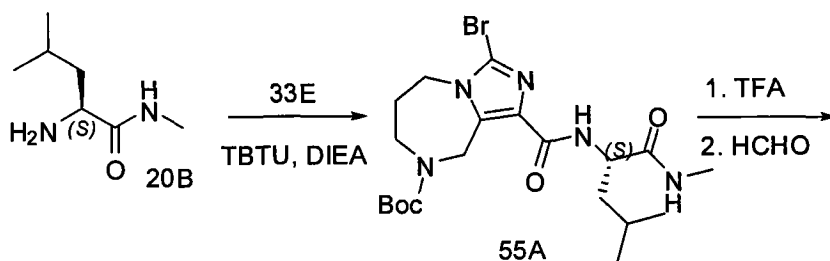
[0522] 实施例54:制备(S)-3-(4,4-二氟环己基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂<sup>革</sup>-1-甲酰胺(化合物528)



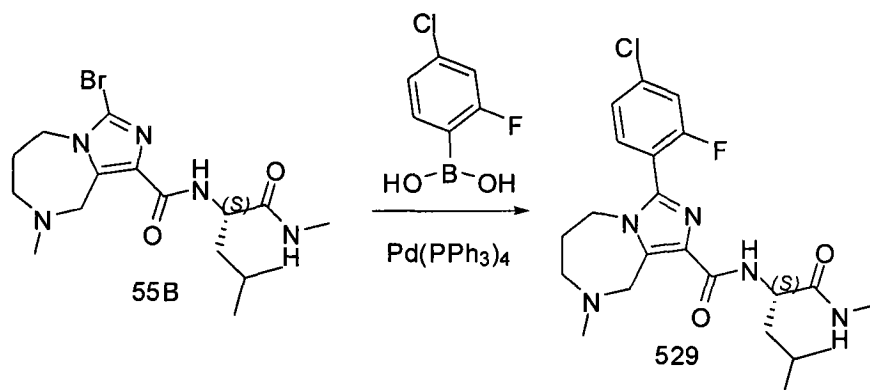
[0524] 步骤1:将甲醇中的化合物448(0.65g,1.41mmol)和碳载钯(380mg)的混合物在60psi氢气下氢化2小时。过滤催化剂后,将溶液蒸发至干燥。用丙酮和2N HCl搅拌剩余物(0.54g,1.17mmol),在室温过夜。蒸发丙酮后,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液碱化水相,用10% iPrOH/DCM萃取两次。将合并的有机相用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并蒸发至干燥,以产生收率92%的酮中间体54A。LCMS(+ESI)m/z 418.3,[M+H]<sup>+</sup>。

[0525] 步骤2:向DCE中的中间体54A溶液(0.45g,1.08mmol)添加DAST(0.40g,2.47mmol),然后在80℃加热2小时。用NaHCO<sub>3</sub>水溶液猝灭反应,并用10% iPrOH/DCM萃取两次。将合并的有机相用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并蒸发至干燥。通过反相柱层析用20%至60% MeCN/水(0.5甲酸)纯化剩余物。将带有产物的级分合并并冻干至干燥。将所获得的固体溶解于MeOH并通过制备级LC-MS用5%至95% MeCN/水纯化,以产生收率2%的化合物528。LCMS(+ESI)m/z 440.4,[M+H]<sup>+</sup>。

[0526] 实施例55:制备(S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-8-甲基-N-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物529)



[0527]



[0528] 步骤1:制备(S)-3-溴-1-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基氨基甲酰基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 $\text{萸}$ -8(9H)-羧酸叔丁酯55A。向DMF(25mL)中的3-溴-8-(叔-丁氧羰基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 $\text{萸}$ -1-羧酸(33E)(1.08g, 3.0mmol)、H-Leu-NHMe(20B)(0.62g, 4.30mmol)和DIEA(0.52mL, 3.0mmol)溶液在0℃以两批在10min内添加TBTU(1.46g, 4.55mmol)。从0℃至室温搅拌过夜后,用水猝灭反应并在真空下蒸发。在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和EtOAc之间萃取剩余物。将有机层用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并蒸发至干燥。通过柱层析用60%至100%EtOAc/Hex纯化粗混合物以产生收率51%的油状产物55A。LCMS(+ESI)m/z 486.1, 489.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0529] 步骤2:制备(S)-3-溴-8-甲基-N-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 $\text{萸}$ -1-甲酰胺55B。将TFA/DCM(20mL, 1:1)中的中间体55A溶液(0.74g, 1.52mmol)在室温搅拌0.5小时。蒸发TFA和DCM后,在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和iPrOH/DCM(1:9)之间萃取剩余物两次。将合并的有机相干燥并蒸发以产生游离氨基中间体(0.52g, 收率88%)。向THF中的氨基中间体溶液(0.52g, 1.35mmol)添加AcOH(100 $\mu$ L, 1.35mmol)和多聚甲醛(0.60mL, 37%aq, 7.84mmol),然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.57g, 2.69mmol)。在室温下搅拌过夜后,蒸发THF。在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和iPrOH/DCM(1:9)之间萃取剩余物两次。将合并的有机相干燥并蒸发以产生收率96%的化合物55B。LCMS(+ESI)m/z 401.1, 403.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0530] 步骤3:制备(S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-8-甲基-N-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 $\text{萸}$ -1-甲酰胺(化合物529)。将二噁烷(1.0mL)和水(0.5mL)中的中间体55B(47mg, 0.12mmol)、碳酸钾(40mg, 0.29mmol)、2-氟-4-氯苯基硼酸(0.25mmol)和四(三苯基膦)钯(20mg)混合物在密封管形瓶中在110℃加热4h。冷却至室温后,将混合物通过硫醇基钯净化树脂(PolymerLabs)。浓缩剩余物至干燥,向其中添加MeOH(0.5mL)。过滤溶液以去除不可溶的材料并通过制备级LC-MS用5%MeCN/水至95%MeCN/水(0.1%甲酸)在15min内纯化。用Savant speedvac蒸发纯的级分。将油剩余物加

入DCM(1.0mL)中并用己烷(1.0mL)稀释。在空气流下用温和加热蒸发以产生白色固体产物,收率40%的化合物529。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ :0.96(t,J=4.8Hz,6H),1.59-1.72(m,2H),1.81-1.90(m,3H),2.47(s,3H),2.56(br,2H),2.78(d,J=4.8Hz,3H),2.98(br,2H),3.96(br,2H),4.52-4.58(m,1H),6.48(br,1H),7.21-7.24(dd,J=2.0,9.6Hz,1H),7.29-7.31(dd,J=1.7,10.0Hz,1H),7.39(d,J=8.4Hz,1H),7.50(t,J=8.0Hz,1H)。LCMS(+ESI)m/z 450.2,452.2[M+H]<sup>+</sup>。

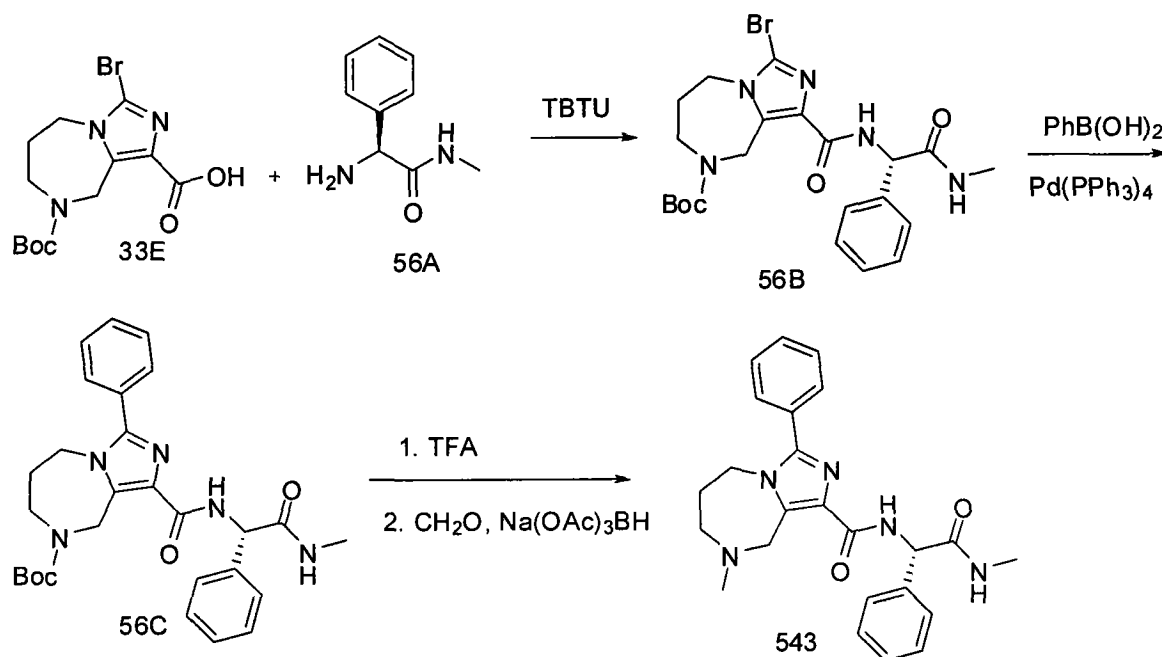
[0531] 以与上述化合物529相同的方法合成化合物530-539,除了用另一种硼酸或二氧杂环戊硼烷取代4-氯-2-氟苯基硼酸。例如,以与化合物529相同的方法合成化合物530,除了用4-氟苯基硼酸代替4-氯-2-氟苯基硼酸。

[0532] 以与上述化合物529相同的方法合成化合物540,除了用环己烯-1-硼酸频哪醇酯取代4-氯-2-氟苯基硼酸。然后,使用实施例45所述的氢化方法还原环己烯基中间体。

[0533] 以与上述化合物529相同的方法合成化合物541和542,除了用(S)-2-氨基-2-环己基-N-甲基乙酰胺(以实施例20中间体20B的相同方法合成)代替20B和用2,4,5-三氟苯基硼酸或2,4-二氟-5-氯苯基硼酸频哪醇酯取代4-氯-2-氟苯基硼酸。

[0534] 实施例56:制备(S)-8-甲基-N-(2-(甲氨基)-2-氧代-1-苯乙基)-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂~~葸~~-1-甲酰胺(化合物543)

[0535]



[0536] 步骤1:在0℃向DMF中的羧酸33E(100mg,0.28mmol)、苯基甘氨酸甲胺(56A)(86mg,0.53mmol),根据实施例20的亮氨酸-N-甲胺的合成方法制备,用Z-Phg-OH取代Z-Leu-OH)和DIEA(100 $\mu$ l,0.58mmol)溶液添加TBTU(134mg,0.53mmol)。从0℃至室温搅拌4h后,用水(5mL)猝灭反应并在真空下蒸发。在盐水和EtOAc之间萃取剩余物。用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相并蒸发至干燥。通过柱层析用70%至100%EtOAc/Hex纯化剩余物以产生收率56%的中间体56B。LCMS(+ESI)m/z 508.0[M+Na]<sup>+</sup>。

[0537] 步骤2:将在二噁烷和水(3:1)中的56B(100mg,0.20mmol)、苯基硼酸(36mg,0.30mmol)、碳酸钾(46mg,0.33mmol)和四(三苯基膦)钯(10mg)混合物在100℃加热过夜。用



盐水稀释反应混合物并用EtOAc萃取。将有机相干燥并蒸发至干燥,通过柱层析用75%至100%EtOAc/己烷纯化以产生收率54%的中间体56C。

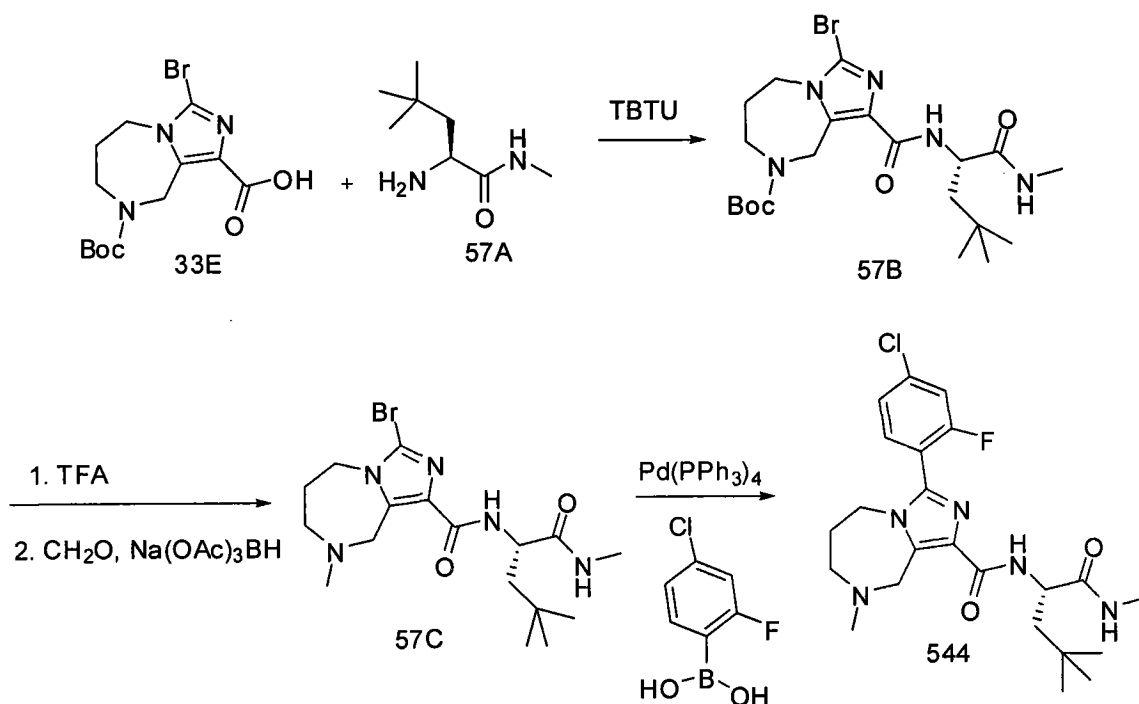
[0538] 步骤3:将TFA/DCM(5mL,1:1)中的中间体56C溶液(54mg,0.11mmol)在室温搅拌0.5小时。蒸发TFA和DCM后,在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和乙酸乙酯之间萃取剩余物两次。将合并的有机相干燥并蒸发以产生游离氨基中间体(35mg,收率81%)。向THF(3mL)的氨基中间体溶液(35mg,0.087mmol)中添加AcOH(50μl,0.087mmol)和多聚甲醛(70μl,37%aq.0.94mmol),然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(36mg,0.17mmol)。在室温下搅拌2小时后,蒸发THF。在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和乙酸乙酯之间萃取剩余物两次。将合并的有机相干燥和通过制备级LC-MS用5%至95%MeCN/水在15min内纯化,以产生收率39%的化合物543。LCMS(+ESI)m/z 418.1,[M+H]<sup>+</sup>。

[0539] 实施例57:(S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-N-(4,4-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物544)

[0540] 步骤1:制备(S)-3-溴-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺57C。根据实施例55合成(S)-3-溴-8-甲基-N-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(中间体55B)来制备该中间体,通过用Z-β-tBu-Ala-OH(Chem-Impex)取代Z-Leu-OH实施。LCMS(+ESI)m/z 416.1,417.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0541] 步骤2:制备(S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-N-(4,4-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物544)。

[0542]



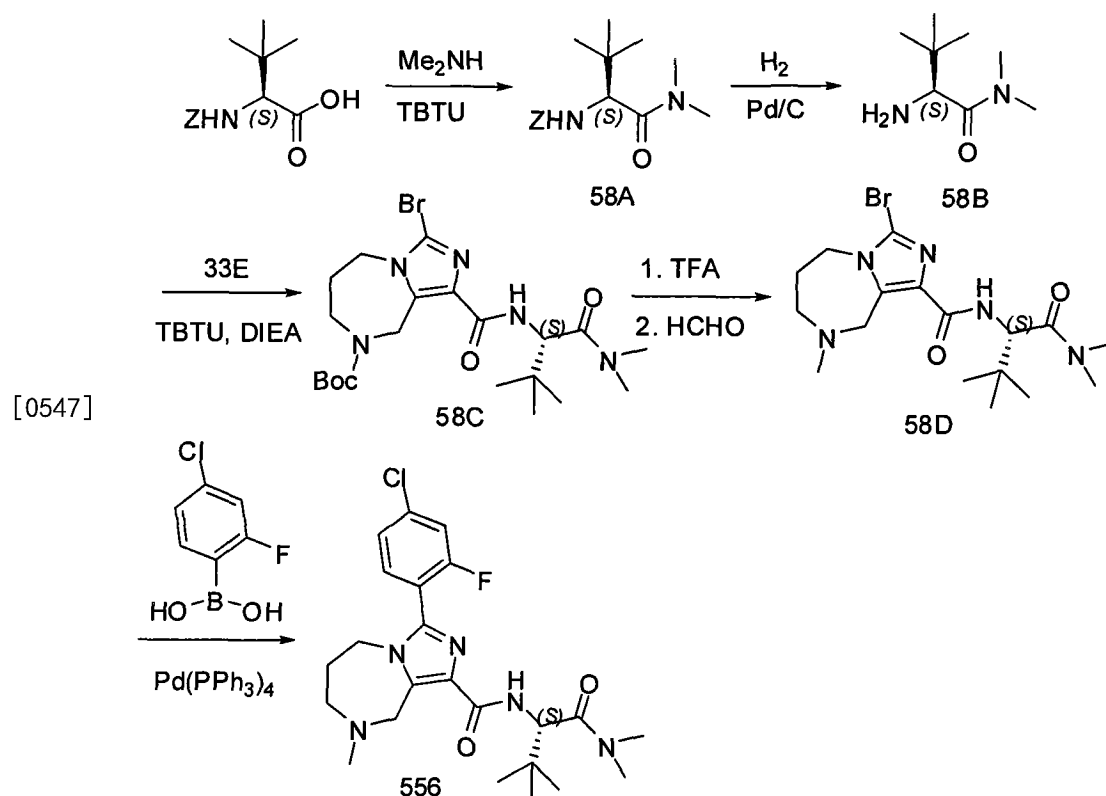
[0543] 将二噁烷(1.0mL)和水(0.5mL)中的中间体57C(80mg,0.19mmol)、碳酸钾(40mg,0.29mmol)、2-氟-4-氯苯基硼酸(0.30mmol)和四(三苯基膦)钯(30mg)混合物在110℃在密封管形瓶中加热4小时。冷却至室温后,将混合物通过硫醇基钯净化树脂(PolymerLabs)。将剩余物浓缩至干燥,向其中添加MeOH(0.5mL)。过滤溶液以去除不可溶材料并通过制备级

LC-MS用5%MeCN/水至95MeCN/水(0.1%甲酸)在15min内纯化。LCMS(+ESI)m/z 464.3, 467.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0544] 以与上述化合物544相同的方法合成化合物545-555,除了用另一种硼酸或二氧杂环戊硼烷取代4-氯-2-氟苯基硼酸。例如,以与化合物544相同的方法合成化合物547,除了用4-氟苯基硼酸代替4-氯-2-氟苯基硼酸。

[0545] 实施例58:制备(S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-N-(1-(二甲氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物556)

[0546] 步骤1:制备(S)-3-溴-N-(1-(二甲氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺58D。



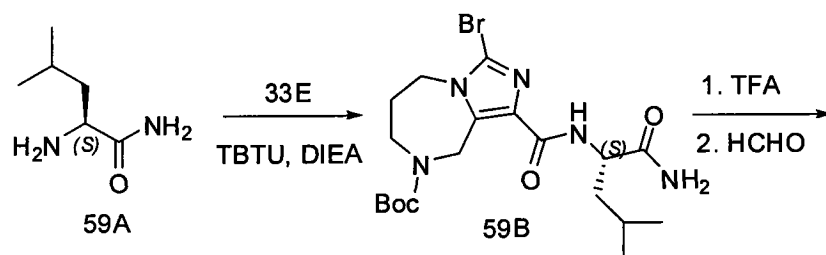
[0548] 根据合成((S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-3-溴-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(中间体55B)来制备该中间体,通过用叔-Leu-OH取代Z-Leu-OH和用THF中的二甲胺溶液取代甲胺盐酸盐来实施。LCMS(+ESI)m/z 417.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0549] 步骤2:制备(S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-N-(1-(二甲氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物556)。将二噁烷(1.0mL)和水(0.5mL)中的中间体58D(90mg,0.22mmol)、碳酸钾(40mg,0.29mmol)、2-氟-4-氯-苯基硼酸(0.30mmol)和四(三苯基膦)钯(30mg)混合物在110℃在密封管形瓶中加热4小时。冷却至室温后,将混合物通过硫醇基钯净化树脂(PolymerLabs)。浓缩剩余物至干燥,向其中添加MeOH(0.5mL)。过滤溶液以去除不可溶材料并通过制备级LC-MS用5% MeCN/水至95MeCN/水(0.1%甲酸)在15min内纯化。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ:1.05(s,9H), 1.96(br,2H),2.50(s,3H),2.96(s,3H),3.19-3.23(m,4H),4.00(br,2H),4.62(br,2H),

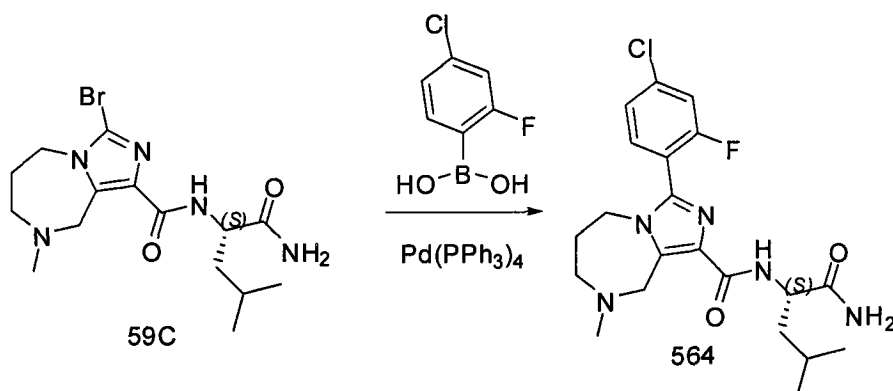
5.04(d, J=9.8Hz, 1H), 7.21-7.23(dd, J=2.0, 9.8Hz, 1H), 7.29-7.32(dd, J=1.8, 8.3Hz, 1H), 7.58(t, J=8.0Hz, 1H), 7.90(d, J=9.8Hz, 1H), 8.26(s, 1H)。LCMS(+ESI)m/z 464.2, 466.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0550] 与上述化合物556相同的方法合成化合物557-563,除了用另一种硼酸或二氧杂环戊硼烷取代4-氯-2-氟苯基硼酸。例如,与化合物556相同的方法合成化合物561,除了用3,4-二氟苯基硼酸代替4-氯-2-氟苯基硼酸。

[0551] 实施例59:制备(S)-N-(1-氨基-4-甲基-1-氧代戊-2-基)-3-(4-氯-2-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物564)



[0552]



[0553] 步骤1:制备(S)-N-(1-氨基-4-甲基-1-氧代戊-2-基)-3-溴-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(中间体59C)。根据合成(S)-3-溴-8-甲基-N-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(中间体55B)来制备该中间体,通过用亮氨酸59A(Chem-Impex)取代H-Leu-NHMe实施。LCMS(+ESI)m/z 386.1[M+H]<sup>+</sup>。

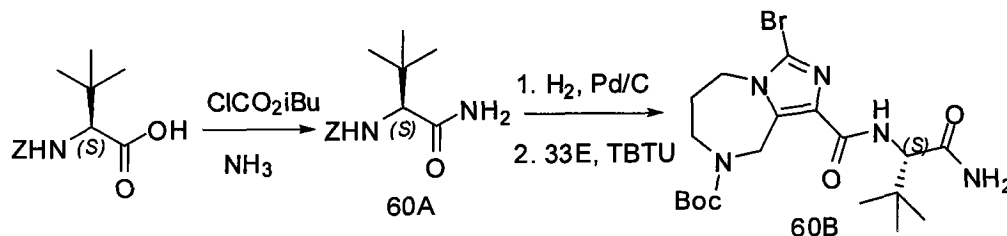
[0554] 步骤2:制备(S)-N-(1-氨基-4-甲基-1-氧代戊-2-基)-3-(4-氯-2-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物564)。将二噁烷(1.0mL)和水(0.5mL)中的中间体59C(65mg, 0.17mmol)、碳酸钾(40mg, 0.29mmol)、2-氟-4-氯苯基硼酸(0.30mmol)和四(三苯基膦)钯(30mg)混合物在110℃在密封管形瓶中加热4小时。冷却至室温后,将混合物通过硫醇基钯净化树脂(PolymerLabs)。浓缩剩余物至干燥,向其中添加MeOH(0.5mL)。过滤溶液以去除不可溶材料并通过制备级LC-MS用5%MeCN/水至95%MeCN/水(0.1%甲酸)在15分钟内纯化。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 0.95(dd, J=5.3, 9.7Hz, 6H), 1.63-1.85(m, 3H), 1.98(br, 2H), 2.52(s, 3H), 3.16(br, 2H), 4.01(br, 2H), 4.52-4.63(m, 3H), 5.83(br, 1H), 6.59(br, 1H), 7.12-7.25(dd, J=1.9, 9.6Hz, 1H), 7.30-7.36(dd, J=6.4, 8.2Hz, 1H), 7.44(d, J=8.3Hz, 1H), 7.54(t, J=7.9Hz, 1H), 8.16(br, 1H)。LCMS(+ESI) m/z 436.2, 439.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0555] 以与上述化合物564相同的方法合成化合物565-572,除了用另一种硼酸或二氧杂环戊硼烷取代4-氯-2-氟苯基硼酸。例如,以与化合物564相同的方法合成化合物565,除了用4-氟苯基硼酸代替4-氯-2-氟苯基硼酸。以与上述化合物564相同的方法合成化合物570,除了用环己烯-1-硼酸频哪醇酯取代4-氯-2-氟苯基硼酸。然后使用实施例45描述的氢化方法还原环己烯基中间体。

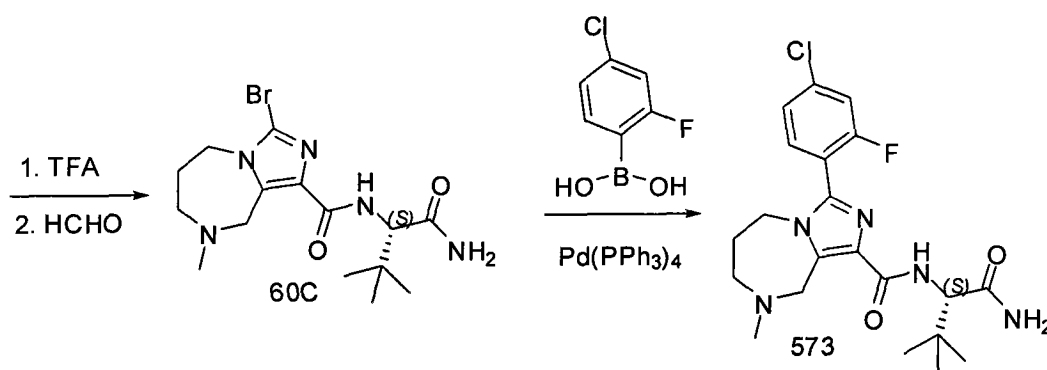
[0556] 实施例60:制备(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-3-(4-氯-2-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物573)

[0557] 步骤1:在0℃向DCM中的Z-叔-亮氨酸二环己基铵盐(1.78g,4.0mmol)溶液添加异丁基氯甲酸(0.80mL,6.1mmol)。在0℃搅拌30min后,添加氨水/MeOH(7M,6mL)并在0℃搅拌30min。过滤悬浮液以去除白色沉淀。浓缩滤液和通过柱层析用60%至100%EtOAc/Hex纯化,以产生收率85%的Z-叔-Leu-NH<sub>2</sub>。LCMS(+ESI)m/z 287.1[M+Na]<sup>+</sup>。

[0558] 步骤2:制备((S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-3-溴-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺60C。根据(S)-3-溴-8-甲基-N-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(中间体55B)的合成来制备中间体60C。LCMS(+ESI)m/z 388.0,389.1[M+H]<sup>+</sup>。



[0559]

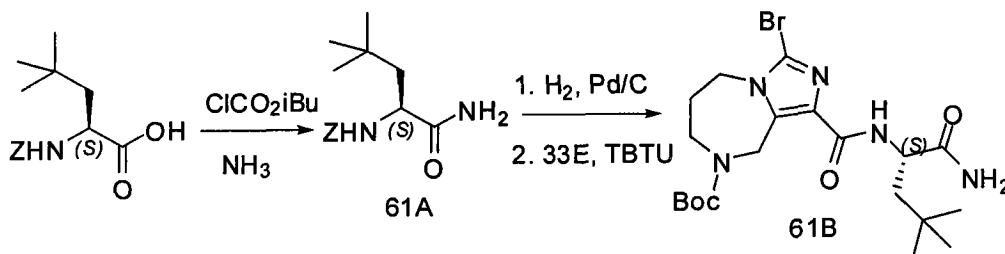


[0560] 步骤3:制备(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-3-(4-氯-2-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物573)。将二噁烷(1.0mL)和水(0.5mL)中的中间体60C(45mg,0.12mmol)、碳酸钾(20mg,0.15mmol)、2-氟-4-氯苯基硼酸(0.15mmol)和四(三苯基膦)钯(20mg)混合物在110℃在密封管形瓶中加热4小时。冷却至室温后,将混合物通过硫醇基钯净化树脂(PolymerLabs)。浓缩剩余物至干燥,向其中添加MeOH(0.5mL)。过滤溶液以去除不可溶材料并通过制备级LC-MS用5%MeCN/水至95MeCN/水(0.1%甲酸)在15min内纯化。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ:1.07(s,9H),2.02(br,2H),2.56(s,3H),3.31(br,2H),4.06(br,2H),4.41(d,J=9.3Hz,1H),4.67-4.78(br,2H),6.15(br,1H),6.38(br,1H),7.22-7.27(dd,J=1.8,9.8Hz,1H),7.31-7.34(dd,J=1.7,8.3Hz,1H),7.58(t,J=8.0Hz,1H),7.82(d,J=9.4Hz,1H),8.19(br,1H)。LCMS(+ESI)m/z

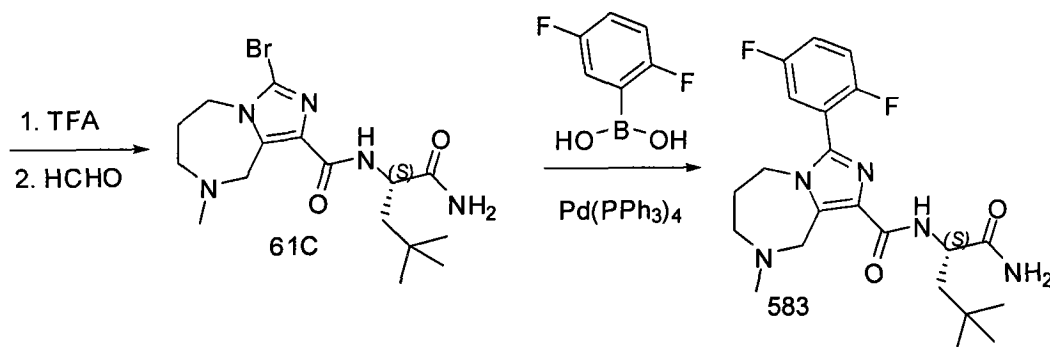
436.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0561] 以与上述化合物573相同的方法合成化合物574-582,除了用另一种硼酸或二氧杂环戊硼烷取代4-氯-2-氟苯基硼酸。例如,以与上述化合物573相同的方法合成化合物582,除了用苯基硼酸代替4-氯-2-氟苯基硼酸。

[0562] 实施例61:制备(S)-N-(1-氨基-4,4-二甲基-1-氧代戊-2-基)-3-(2,5-二氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 $\alpha$ -1-甲酰胺(化合物583)



[0563]

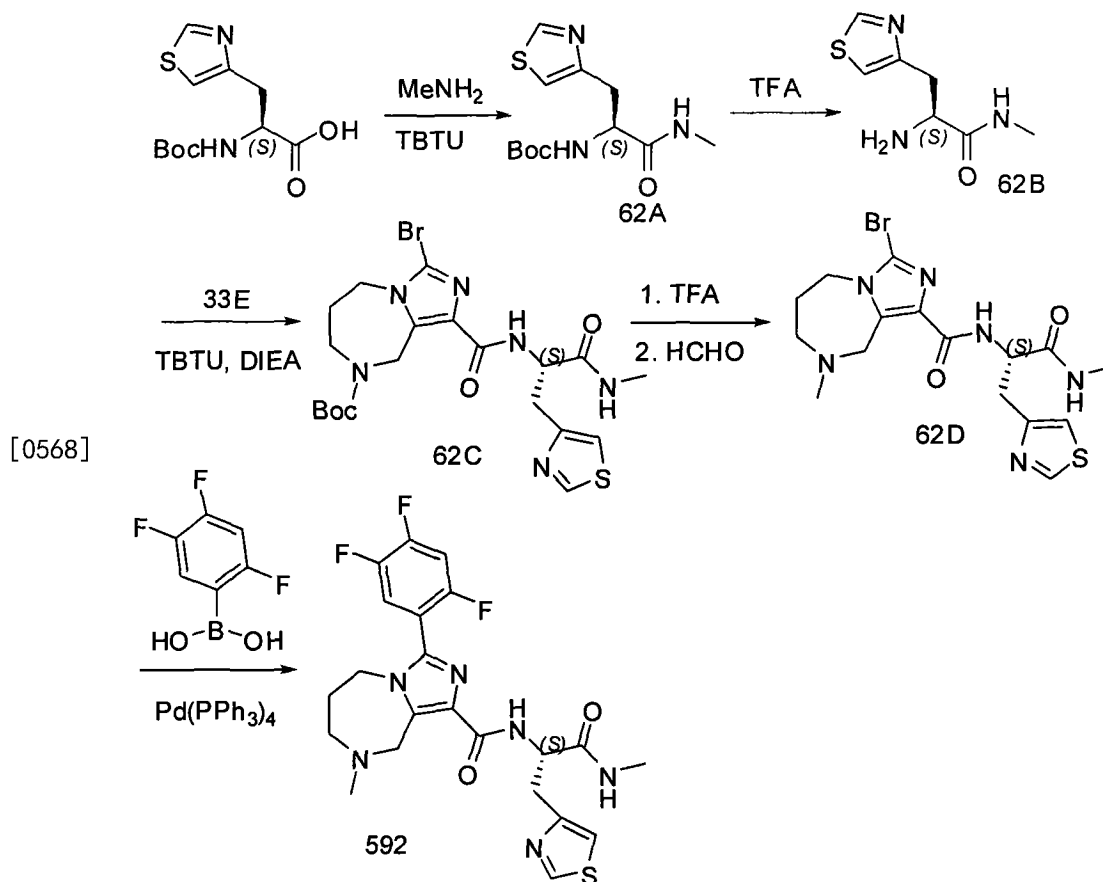


[0564] 步骤1:制备(S)-N-(1-氨基-4,4-二甲基-1-氧代戊-2-基)-3-溴-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 $\alpha$ -1-甲酰胺61C。根据实施例60中中间体60C的合成来制备该中间体,通过用Z-新戊基甘氨酸取代Z-叔-Leu-OH实施。LCMS(+ESI)m/z 400.1, 403.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0565] 步骤2:制备(S)-N-(1-氨基-4,4-二甲基-1-氧代戊-2-基)-3-(2,5-二氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 $\alpha$ -1-甲酰胺(化合物583)。将二噁烷(1.0mL)和水(0.5mL)中的中间体61C(69mg)、碳酸钾(40mg,0.29mmol)、2,5-二氟苯基硼酸(0.20mmol)和四(三苯基膦)钯(20mg)混合物在110℃在密封管形瓶中加热4小时。冷却至室温后,将混合物通过硫醇基钯净化树脂(PolymerLabs)。浓缩剩余物至干燥,向其中添加MeOH(0.5mL)。过滤溶液以去除不可溶材料并通过制备级LC-MS用5%MeCN/水至95%MeCN/水(0.1%甲酸)在15min内纯化。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ :0.98(s,两种旋转异构体的混合物,9H),1.56-1.62(m,1H),2.04-2.09(m,3H),2.58(s,2H,一种Nme旋转异构体),2.68(s,1H,其它Nme旋转异构体),3.28-3.40(m,2H),4.07(br,2H),4.52-4.63(m,2H),4.70-4.89(m,3H),6.13(br,1H),6.76(br,1H),7.15-7.24(m,2H),7.28-7.33(m,1H),7.49-7.51(m,1H),8.18(br,1H)。LCMS(+ESI)m/z 434.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0566] 以与上述化合物583相同的方法合成化合物584-591,除了用另一种硼酸或二氧杂环戊硼烷取代2,5-二氟苯基硼酸。例如,以与583相同的方法合成化合物584,除了用2-氟-4-氯苯基硼酸代替2,5-二氟苯基硼酸。

[0567] 实施例62:制备(S)-8-甲基-N-(1-(甲氨基)-1-氧代-3-(噻唑-4-基)丙-2-基)-3-(2,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物592)



[0569] 步骤1-2:制备(S)-2-氨基-N-甲基-3-(噻唑-4-基)丙酰胺(中间体62B)。向DMF(40mL)中的Boc-Ala(4-噻唑基)-OH(1.0g,3.67mmol)、甲胺盐酸盐(0.89g,13.2mmol)和DIEA(3.0mL,17.2mmol)溶液在0℃以两批添加TBTU(1.80g,5.6mmol),10min。在室温下搅拌1小时后,用水(5mL)猝灭反应并在真空下蒸发。剩余物在盐水和EtOAc之间萃取并用氯化铵水溶液洗涤。用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相并蒸发至干燥以产生收率73%的Boc-Ala(4-噻唑基)-NHMe 62A。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ:1.42(s,9H),2.73(d,J=4.8Hz,3H),3.19-3.25(dd,J=5.6,14.6Hz,1H),3.34(br,1H),4.51(br,1H),6.03(br,1H),6.57(br,1H),7.12(s,1H),8.75(s,1H)。LCMS(+ESI)m/z 286.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0570] 在室温将TFA/DCM(10mL,1:1)中的中间体62A(0.76g,2.66mmol)溶液搅拌0.5小时。蒸发TFA和DCM后,在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和iPrOH/DCM(1:9)之间萃取剩余物两次。将合并的有机相干燥并蒸发以产生游离氨基中间体62B(0.20g,收率41%)。

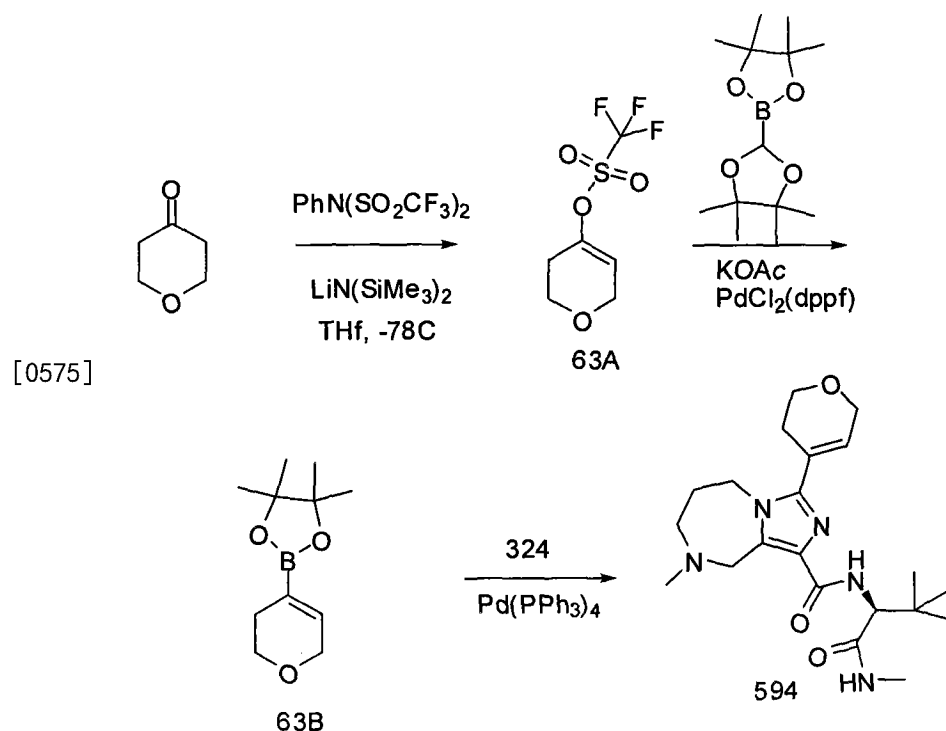
[0571] 步骤3-4:制备(S)-3-溴-8-甲基-N-(1-(甲氨基)-1-氧代-3-(噻唑-4-基)丙-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺62D。根据实施例55步骤1-2中(S)-3-溴-8-甲基-N-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(中间体55B)的合成来制备该中间体,用H-Ala(4-噻唑基)-NHMe 62B取代20B。LCMS(+ESI)m/z 442.06,443.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0572] 步骤5:制备(S)-8-甲基-N-(1-(甲氨基)-1-氧代-3-(噻唑-4-基)丙-2-基)-3-(2,

4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物592)。将二噁烷(2.0mL)和水(0.3mL)中的中间体62D(50mg, 0.11mmol)、碳酸钾(23.6mg, 0.17mmol)、2,4,5-三氟苯基硼酸(29.9mg, 0.17mmol)和四(三苯基膦)钯(25mg, 0.02mmol)混合物在110℃在密封管形瓶中加热16h。冷却至室温后,将混合物通过硫醇基钯净化树脂(PolymerLabs)。浓缩剩余物至干燥,向其中添加MeOH(0.5mL)。过滤溶液以去除不可溶材料并通过制备级LC-MS用5%MeCN/水至95%MeCN/水(0.1%甲酸)在15min内纯化。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.25(s, 1H), 2.1(br s, 1H), 2.72-2.73(d, 2H), 3.05-3.14(m, 2H), 3.32-3.39(dd, 1H), 3.43-3.49(dd, 1H), 3.90-4.00(d, 2H), 4.21-4.52(br m, 2H), 4.93-4.98(q, 1H), 6.59(br, 1H), 7.02-7.10(m, 1H), 7.15(d, 1H), 7.43-7.51(m, 1H), 8.08(br, 1H), 8.27-8.34(d, 1H), 8.7(s, 1H)。LCMS(+ESI)m/z 492.16[M+H]<sup>+</sup>。

[0573] 与上述化合物592相同的方法合成化合物593,除了用2,4-二氟-5-氯苯基硼酸频哪醇酯取代2,4,5-三氟苯基硼酸。

[0574] 实施例63:制备(S)-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物594)



[0576] 步骤1. 制备3,6-二氢-2H-吡喃-4-基三氟甲磺酸酯(中间体63A)。将二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(0.3g, 3.30mmol)溶解于THF并添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲磺酰基)甲磺酰胺(1.18g, 3.30mmol)。将产生的混合物冷却至-78℃和逐滴添加锂双(三甲硅基)酰胺(1M, THF中, 3.30ML)和在-78℃搅拌反应混合物2小时。然后在15小时的时间内将混合物升温至-5℃。用饱和氯化铵溶液猝灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机萃取物,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。用正相层析纯化剩余物,用10%乙酸乙酯/己烷洗脱。产生的粗油状物63A(200mg)不经纯化用于下一步骤。

[0577] 步骤2. 制备2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(中间体63B)。将中间体63A(0.20g 0.86mmol)溶解于二噁烷,添加4,4,4',4',5,5,5',5'-

八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(0.32g,1.29mmol),然后添加KOAc(0.25g,1.29mmol)。将产生的混合物用氮脱气并添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.050g,0.069mmol)。将产生的混合物在80℃加热过夜。浓缩混合物并用乙酸乙酯萃取油状剩余物。浓缩有机萃取物并用常相层析纯化剩余物,用10%乙酸乙酯/己烷洗脱以产生标题化合物63B,其为透明的油,其不经纯化用于下一步骤。

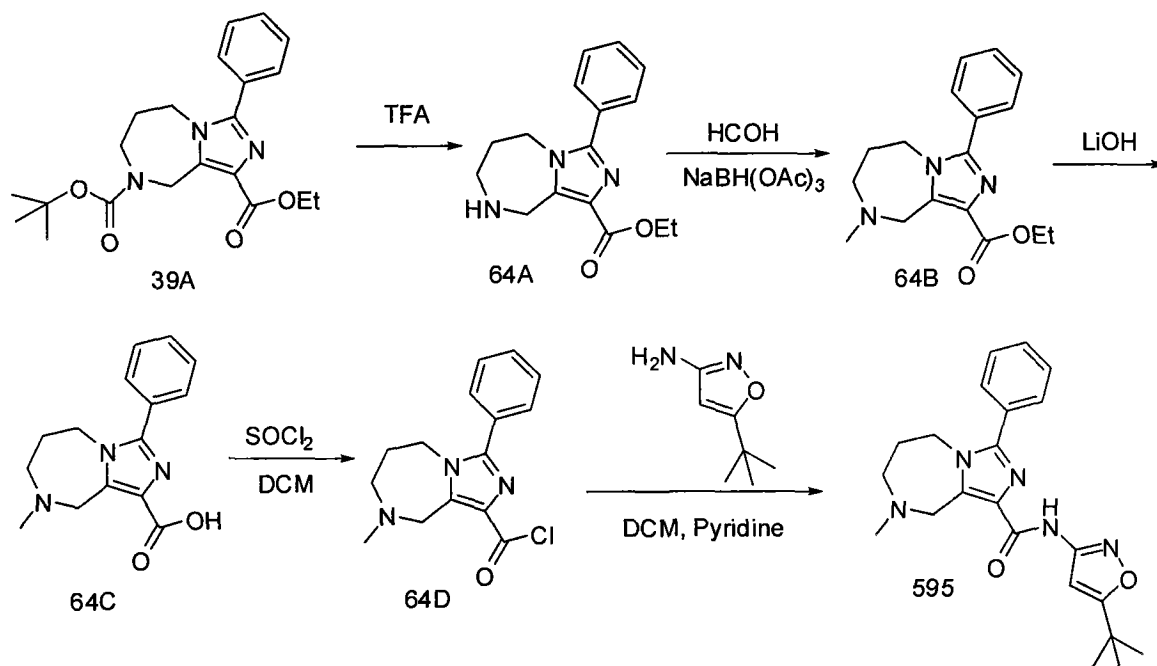
[0578] 步骤3. 制备(S)-3-溴-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂<sup>葎</sup>-1-甲酰胺(化合物594)。将化合物324(50mg,0.125mmol)溶解于2mL二噁烷,添加2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷63B(52mg,0.25mmol),添加然后K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(34mg,0.25mmol)和水(0.40mL)。将产生的悬浮液用氮脱气并添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(11mg,0.009mmol)。在160℃在微波反应器中将反应混合物加热20分钟。将混合物通过硅藻土过滤并浓缩。用制备级LCMS纯化剩余物,使用含有0.1%甲酸的5-95%乙腈/水梯度,以提供11mg(19%)的化合物594。LCMS(+ESI)m/z 404.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0579] 实施例64: 制备N-(5-叔-丁基异噁唑-3-基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂<sup>葎</sup>-1-甲酰胺(化合物595)

[0580] 步骤1. 制备3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂<sup>葎</sup>-1-羧酸乙酯(64A)。将中间体39A(1.22g,3.17mmol)溶解于DCM(10mL)并添加TFA(5mL)。将产生的混合物搅拌2小时。浓缩混合物,添加甲苯并再次浓缩混合物,在真空下干燥以产生1.28g的中间体64A,其不经纯化用于下一步骤。LCMS(+ESI)m/z 286.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0581] 步骤2. 制备8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂<sup>葎</sup>-1-羧酸乙酯(64B)。向20mL THF中的中间体64A(0.91g,3.17mmol)溶液添加甲醛(37%,在水中,2.36mL),然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.34g,6.34mmol)和乙酸(0.27mL,4.76mmol)。将产生的混合物在室温搅拌过夜和然后用NaHCO<sub>3</sub>饱和溶液猝灭并搅拌10分钟。将反应混合物在真空下浓缩并用10% iPrOH/DCM萃取。

[0582]





[0583] 将合并的有机层用盐水洗涤并用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩以提供中间体64B(0.87g,92%)。LCMS(+ESI)m/z 300.1[M+H]<sup>+</sup>。

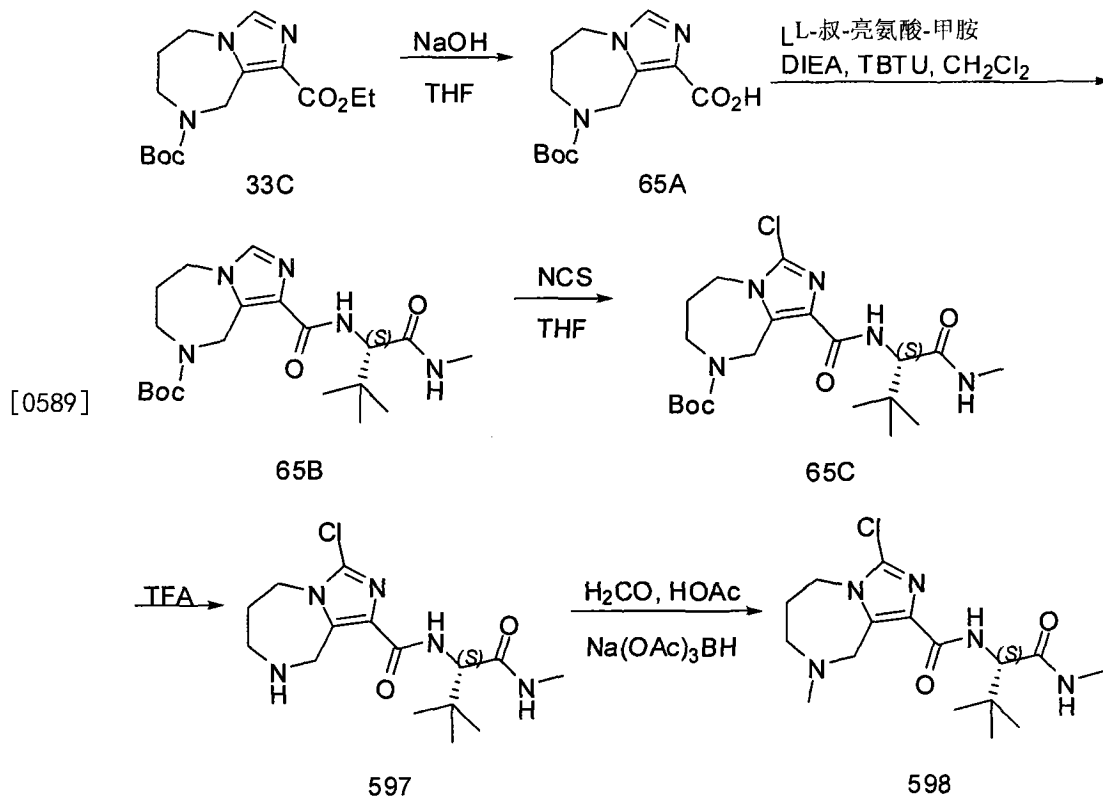
[0584] 步骤3.制备8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-羧酸(64C)。向20mL甲醇中的中间体64B(0.87g,2.91mmol)溶液添加在5mL水中的氢氧化钾(0.139g,5.81mmol)。将反应混合物在50℃搅拌2小时,过滤,浓缩并用1N HCl中和。将产生的溶液冻干以提供中间体64C(0.57g,72%),其为白色固体。LCMS(+ESI)m/z 272.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0585] 步骤4.制备8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-羰基氯(64D)。向3mL DCM中的中间体64C(0.12g,0.44mmol)溶液添加亚硫酸氯(0.16mL,2.21mmol),然后添加催化量的DMF。将产生的混合物在50℃搅拌30分钟,浓缩并将剩余的亚硫酸氯与甲苯共沸。将产生的原料64D在真空下干燥并不经纯化用于下一步骤。

[0586] 步骤5.制备化合物595。将中间体64D(0.127g,0.44mmol)溶解于3mLDCM并冷却至0℃。向产生的混合物添加5-叔-丁基异噁唑-3-胺(0.093g,0.66mmol),然后添加吡啶(0.214mL,2.64mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟,浓缩,在真空下干燥和通过制备级LCMS纯化,用含有0.1%甲酸5-95%梯度乙腈/水洗脱,以提供60mg(30%)化合物595。LCMS(+ESI)m/z 394.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0587] 以与化合物595相同的方法合成化合物596,除了在步骤5中用4-叔-丁基噁唑-2-胺代替5-叔-丁基异噁唑-3-胺。

[0588] 实施例65:制备(S)-3-氯-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物597)和(S)-3-氯-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺(化合物598)



[0590] 步骤1:制备8-(叔-丁氧羰基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-

1-羧酸(中间体65A)。将中间体33C(1.0g, 3.01mmol)溶解于THF(6mL)并用10M氢氧化钠水溶液(3.0mL, 30.0mmol)处理。添加甲醇直到产生均相溶液并将溶液搅拌2小时。将溶液在减压下浓缩并用5N盐酸水溶液将剩余物调至pH 3, 过滤收集产生的沉淀并用水洗涤。在40℃真空炉中将材料干燥18小时以提供中间体65A, 其为白色固体(331mg, 收率39%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)δ: 1.27(s, 9H), 1.73(m, 2H), 3.60(m, 2H), 4.22(t, 2H), 4.89(m, 2H), 7.61(s, 1H), 12.19(broad s, 1H)。LCMS(+ESI)m/z 282.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0591] 步骤2: 制备(S)-1-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂<sup>萘</sup>-8(9H)-羧酸叔丁酯(中间体65B)。将中间体65A(290mg, 1.03mmol)和(S)-2-氨基-N,3,3-三甲基丁酰胺(149mg, 1.03mmol)溶解于二氯甲烷(4mL)和N,N-二异丙基乙胺(0.36mL, 2.06mmol)。添加TBTU(497mg, 1.55mmol)并将混合物搅拌1小时。将反应混合物用另外的二氯甲烷稀释并用水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。分离有机层, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥和吸附在硅胶上通过快速层析纯化。将柱用二氯甲烷中的0-5%甲醇梯度洗脱10分钟时间。将纯净的级分合并, 在减压下浓缩并在40℃真空炉中干燥2小时以提供65B, 其为白色固体(384mg, 收率92%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)δ: 0.91(s, 9H), 1.23(s, 9H), 1.74(m, 2H), 2.56(d, 3H), 3.58(m, 2H), 4.21(m, 2H), 4.27(d, 1H), 4.92(m, 2H), 7.60(m, 1H), 7.61(s, 1H), 8.08(d, 1H)。LCMS(+ESI)m/z 408.2[M+H]<sup>+</sup>。

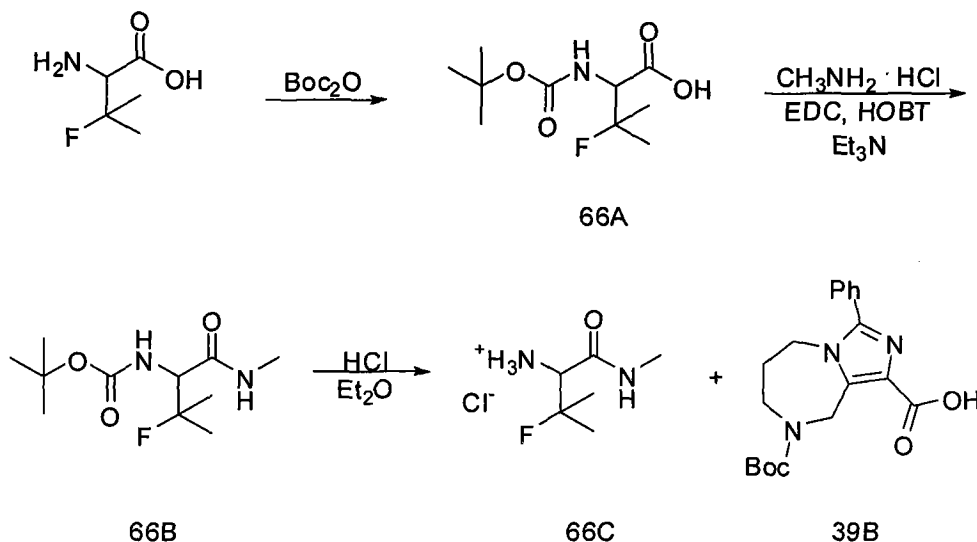
[0592] 步骤3: 制备(S)-3-氯-1-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂<sup>萘</sup>-8(9H)-羧酸叔丁酯(中间体65C)。将中间体65B(200mg, 0.49mmol)溶解于无水THF(3mL)。添加固体N-氯琥珀酰亚胺(NCS)(79mg, 0.59mmol)并将产生的溶液搅拌18小时。将反应瓶装入另外的NCS(40mg, 0.30mmol)并将溶液搅拌另外7小时。将溶液用过量乙酸乙酯稀释。将乙酸乙酯溶液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥和吸附在硅胶上通过快速层析纯化。用乙酸乙酯洗脱柱并将纯净的级分合并, 在减压下浓缩以提供65C, 其为黄色油(91mg, 收率42%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.04(s, 9H), 1.34(s, 9H), 1.91(m, 2H), 2.75(d, 3H), 3.68(m, 2H), 4.14(m, 2H), 4.23(d, 1H), 4.94(m, 2H), 5.95(m, 1H), 7.58(d, 1H)。LCMS(+ESI)m/z 442.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0593] 步骤4: 制备(S)-3-氯-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂<sup>萘</sup>-1-甲酰胺(化合物597)。向二氯甲烷(2mL)中的中间体65C(91mg, 0.21mmol)添加三氟乙酸(0.64mL, 8.24mmol)。搅拌1.5小时后, 将溶液在减压下浓缩。用饱和碳酸氢钠水溶液将剩余物调至pH 8。用3:1氯仿/异丙醇溶液萃取水溶液。将合并的有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在减压下浓缩为橙色固体597(62mg, 收率89%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)δ: 0.90(s, 9H), 1.71(m, 2H), 2.58(d, 3H), 3.00(t, 2H), 4.16(t, 2H), 4.26(m, 2H), 4.13(d, 1H), 7.46(d, 1H), 8.11(q, 1H)。LCMS(+ESI)m/z 342.1[M+H]<sup>+</sup>。

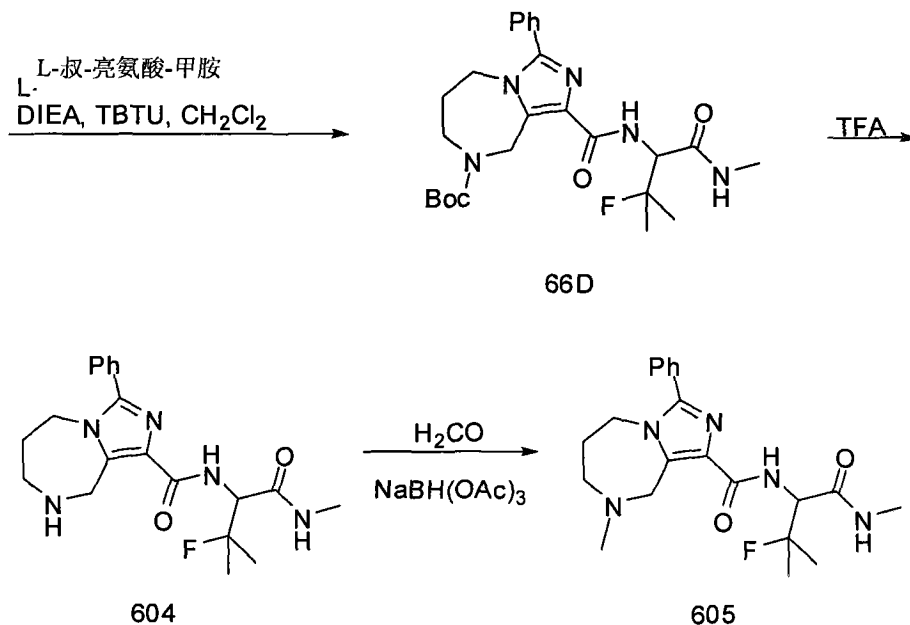
[0594] 步骤5: 制备(S)-3-氯-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂<sup>萘</sup>-1-甲酰胺(化合物598)。向四氢呋喃(2mL)中的化合物597(53mg, 0.16mmol)溶液添加乙酸(8.9μl, 0.16mmol)和37重量%的甲醛水溶液(116μl, 1.6mmol)。搅拌5分钟后, 添加作为固体的三乙酰氧基硼氢化钠(66mg, 0.31mmol)。将混合物搅拌另一小时, 然后在减压下浓缩。将剩余物溶解于二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在减压下浓缩为黄色固体。将固体溶解于甲醇并上样至离子交换柱(Phenomenex®, SCX)。用甲醇洗涤柱并用甲醇中的2N氨水溶液收集标题化

合物。浓缩甲醇溶液后,获得化合物598的浅黄色固体(43mg,收率78%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)δ:0.90(s,9H),1.74(m,2H),2.16(s,3H),2.58(d,3H),2.89(t,2H),4.13(m,2H), 4.20(m,2H),4.26(d,1H),7.46(d,1H),8.11(q,1H)。LCMS(+ESI)m/z 356.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0595] 实施例66:制备N-(3-氟-3-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂~~草~~-1-甲酰胺(化合物604)和2-氨基-3-氟-N,3-二甲基丁酰胺盐酸盐(化合物605)



[0596]



[0597] 步骤1:制备2-(叔-丁氧羰基氨基)-3-氟-3-甲基丁酸(66A)。将2-氨基-3-氟-3-甲基丁酸(211mg,1.56mmol)悬浮在甲醇(5mL)中并用三乙胺(0.48mL,3.44mmol)和二碳酸二叔丁酯(0.44mL,1.87mmol)处理。搅拌反应混合物18小时,然后在减压下浓缩。将剩余物溶解于水,并且水溶液用1N盐酸水溶液调至pH 2-3,用3:1氯仿/异丙醇萃取。将有机层合并,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在减压下浓缩成无色油。在40℃真空炉中将油干燥过夜并结晶成白色固体66A(290mg,79%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)δ:1.34(d,3H),1.38(s,9H),1.40(d,3H),4.14(dd,1H),7.09(d,1H),12.80(broad s,1H)。

[0598] 步骤2:制备3-氟-3-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(66B)。将中间体66A(290mg, 1.23mmol)和甲胺盐酸盐(100mg, 1.48mmol)溶解于二氯甲烷(5mL)和N,N-二异丙基乙胺(0.65mL, 3.70mmol)。添加1-羟基苯并三唑水合物(283mg, 1.85mmol)和N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺(354mg, 1.85mmol)并将溶液搅拌18小时。将混合物用另外的二氯甲烷稀释并用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。分离有机层,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )和在减压下浓缩以提供中间体66B,其以定量收率的灰白色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) $\delta$ : 1.27(d, 3H), 1.32(d, 3H), 1.37(s, 9H), 2.59(d, 3H), 4.14(dd, 1H), 6.72(d, 1H), 7.93(q, 1H)。

[0599] 步骤3:制备2-氨基-3-氟-N,3-二甲基丁酰胺盐酸盐(66C)。将中间体66B(306mg, 1.23mmol)溶解于二氯甲烷(5mL)和用二乙醚(6.18mL, 12.4mmol)中的2M盐酸溶液处理。将产生的混合物搅拌2小时,然后在减压下浓缩。在40℃真空炉中将油状剩余物干燥过夜以提供中间体66C,其为定量收率的灰白色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) $\delta$ : 1.38(d, 3H), 1.43(d, 3H), 2.67(d, 3H), 3.97(d, 1H), 8.51(broad s, 3H), 8.76(q, 1H)。

[0600] 步骤4:制备1-(3-氟-3-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-3-苯基-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 $\text{萘}$ -8(9H)-羧酸叔丁酯(66D)。将中间体66C(88mg, 0.43mmol)和39B(154mg, 0.43mmol)溶解于二氯甲烷(4mL)和N,N-二异丙基乙胺(0.15mL, 0.86mmol)。向溶液中添加TBTU(208mg, 0.65mmol)并在环境温度将产生的混合物搅拌1小时。将反应混合物用另外的二氯甲烷稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并吸附在硅胶上通过快速层析纯化。由二氯甲烷中的0-5%甲醇洗脱柱。收集纯净的级分,在减压下浓缩并在40℃真空炉中干燥过夜以提供66D,其为黄色固体(180mg, 86%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) $\delta$ : 1.25(d, 3H), 1.27(s, 9H), 1.38(d, 3H), 1.85(m, 2H), 2.61(d, 3H), 3.63(dm, 2H), 4.17(m, 2H), 4.65(dd, 1H), 5.02(m, 2H), 7.53(m, 5H), 7.78(d, 1H), 8.24(m, 1H)。LCMS(+ESI)m/z 488.1[M+H] $^+$ 。

[0601] 步骤5:制备N-(3-氟-3-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 $\text{萘}$ -1-甲酰胺(化合物604)。向二氯甲烷(2mL)中的66D(178mg, 0.37mmol)添加三氟乙酸(1.12mL, 14.60mmol)。搅拌1小时后,将溶液在减压下浓缩。用饱和碳酸氢钠水溶液将剩余物调至pH 8。用二氯甲烷萃取水溶液。将合并的有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并在减压下浓缩以产生化合物604,其为白色固体(117mg, 83%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) $\delta$ : 1.31(d, 3H), 1.37(d, 3H), 1.71(m, 2H), 2.61(d, 3H), 3.00(m, 2H), 4.13(m, 2H), 4.28(m, 2H), 4.64(dd, 1H), 7.52(m, 5H), 7.81(d, 1H), 8.24(q, 1H)。LCMS(+ESI)m/z 388.1[M+H] $^+$ 。

[0602] 步骤6:制备N-(3-氟-3-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 $\text{萘}$ -1-甲酰胺(化合物605)。向四氢呋喃(2mL)中的化合物604(80mg, 0.21mmol)溶液添加乙酸(12 $\mu\text{L}$ , 0.21mmol)和37重量%的甲醛水溶液(154 $\mu\text{L}$ , 2.1mmol)。搅拌5分钟后,添加作为固体的三乙氧基硼氢化钠(88mg, 0.41mmol)。将混合物搅拌另一小时,然后在减压下浓缩。将剩余物溶解于二氯甲烷,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并在减压下浓缩。产生的固体溶解于甲醇并上样至离子交换柱(Phenomenex $\text{\textcircled{R}}$ , SCX)。用甲醇洗涤柱并用甲醇中的2N氨水溶液收集标题化合物。浓缩甲醇溶液后,收集化合物605,其为白色固体(76mg, 92%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) $\delta$ : 1.31(d,

3H), 1.36(d, 3H), 1.77(m, 2H), 2.25(s, 3H), 2.61(d, 3H), 2.91(m, 2H), 4.13(m, 2H), 4.27(m, 2H), 4.64(dd, 1H), 7.53(m, 5H), 7.83(d, 1H), 8.24(q, 1H)。LCMS(+ESI)m/z 402.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0603] 以如上所述604和605的相同方法制备化合物606和607, 使用(S)-2-(叔-丁氧羰基)-3-羟基-3-甲基丁酸代替66A。

[0604] 下面的表I显示化合物1-607的结构。

[0605]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号.
1		(S)-1-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯	470.5	1
2		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	370.3	2
3		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	438.2	2
4		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-3-(3-氟苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	388.2	2
5		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	438.3	2
6		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-3-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	388.2	2

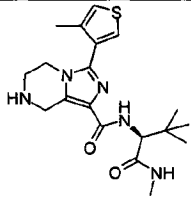
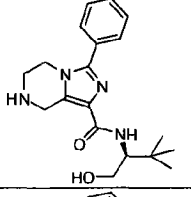
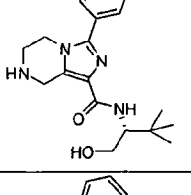
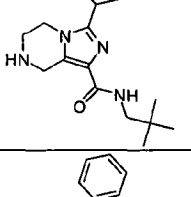
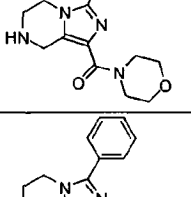
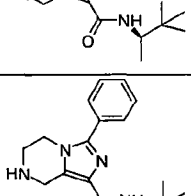
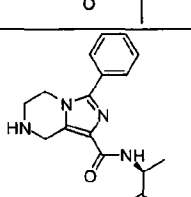
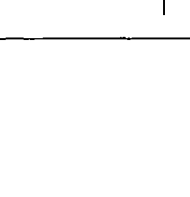
[0606]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
7		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	402.2	2
8		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-间-甲基苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	384.3	2
9		(S)-3-(4-氯苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	404.2	2
10		(S)-3-(2-氯苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	404.2	2
11		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(噻吩-3-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	376.2	2
12		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(呋喃-3-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	360.2	2
13		(S)-3-苄基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	384.2	2

[0607]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
14		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	371.2	2
15		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(呋喃-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	360.3	2
16		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(噻吩-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	376.2	2
17		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	374.3	2
18		(S)-3-(3-氯苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	404.2	2
19		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(咪唑[5,4-b]吡啶-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	372.1	2
20		(S)-3-(苯并[b]噻吩-3-基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	427.1	2

[0608]

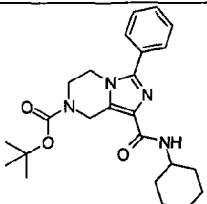
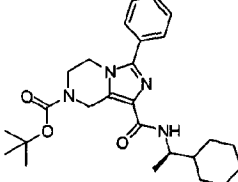
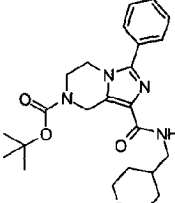
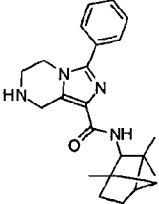
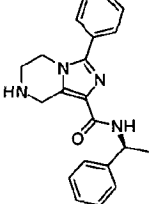
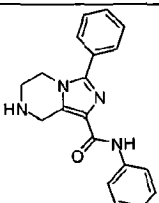
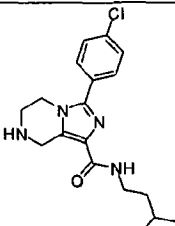
化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号.
21		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(4-甲基噻吩-3-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	390.1	2
22		(S)-N-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	343.3	2
23		(R)-N-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	343.3	2
24		N-新戊基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	313.2	2
25		吗啉代(3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)甲酮	313.2	2
26		(R)-N-(3,3-二甲基丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	327.3	2
27		(S)-N-(3,3-二甲基丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	327.3	2
28		(S)-N-(1-(甲氨基)-1-氧代丙-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	328.2	2



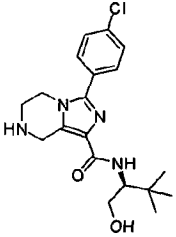
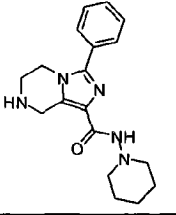
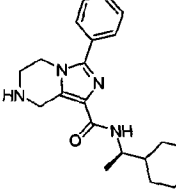
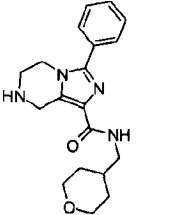
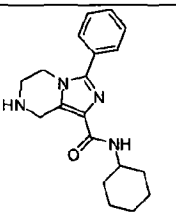
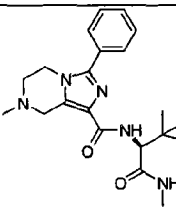
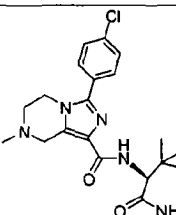
[0609]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号.
29		N-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	329.2	2
30		3-苯基-1-(1,3,3-三甲基二环[2.2.1]庚-2-基氨基甲酰基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯	479.5	3
31		(S)-3-苯基-1-(1-苯乙基氨基甲酰基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯	447.4	3
32		3-苯基-1-(苯基氨基甲酰基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯	419.3	3
33		3-(4-氯苯基)-1-(异戊基氨基甲酰基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯	447.4	3
34		(S)-3-(4-氯苯基)-1-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基氨基甲酰基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯	477.4	3
35		3-苯基-1-(哌啶-1-基氨基甲酰基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯	426.4	3

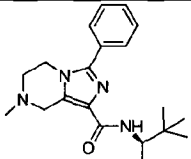
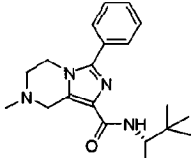
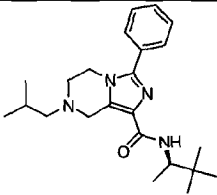
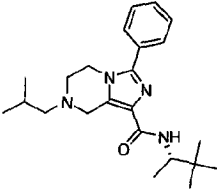
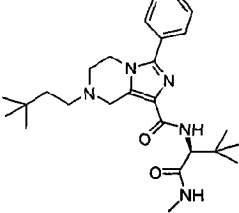
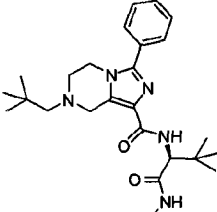
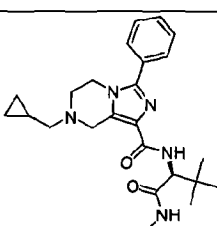
[0610]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
36		1-(环己基氨基甲酰基)-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯	425.4	3
37		(R)-1-(1-环己基乙基氨基甲酰基)-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯	453.4	3
38		3-苯基-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基甲酰基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯	441.3	3
39		3-苯基-N-(1,3,3-三甲基二环[2.2.1]庚-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	379.4	4
40		(S)-3-苯基-N-(1-苯乙基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	347.3	4
41		N,3-二苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	319.3	4
42		3-(4-氯苯基)-N-异戊基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	347.3	4

[0611]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
43		(S)-3-(4-氯苯基)-N-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	377.3	4
44		3-苯基-N-(哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	326.3	4
45		(R)-N-(1-环己基乙基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	353.3	4
46		3-苯基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	341.3	4
47		N-环己基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	325.3	4
48		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	384.2	5
49		(S)-3-(4-氯苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	418.3	5

[0612]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
50		(R)-N-(3,3-二甲基丁-2-基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	341.3	5
51		(S)-N-(3,3-二甲基丁-2-基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	341.3	5
52		(R)-N-(3,3-二甲基丁-2-基)-7-异丁基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	383.3	5
53		(S)-N-(3,3-二甲基丁-2-基)-7-异丁基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	383.3	5
54		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-(3,3-二甲基丁基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	454.0	5
55		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-新戊基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	440.5	5
56		(S)-7-(环丙基甲基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	424.3	5

[0613]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
57		7-甲基-N-新戊基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	327.3	5
58		7-异丁基-N-新戊基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	369.4	5
59		(S)-N-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	357.3	5
60		(S)-N-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-7-异丁基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	399.3	5
61		(S)-7-苄基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	460.3	5
62		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-7-(咪唑啉-5-基甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	462.3	5
63		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-7-(吡啶-3-基甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	461.3	5

[0614]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
64		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-(呋喃-2-基甲基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	450.2	5
65		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	463.3	5
66		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	464.3	5
67		(R)-N-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	357.2	5
68		(R)-N-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-7-异丁基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	399.2	5
69		(7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)(吗啉代)甲酰胺	327.2	5
70		(7-异丁基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)(吗啉代)甲酰胺	369.2	5

[0615]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
71		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	463.3	5
72		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-7-(噻唑-2-基甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	467.2	5
73		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(噻吩-3-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	391.1	5
74		(S)-7-(环丙基甲基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(噻吩-3-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	431.1	5
75		(S)-3-(苯并[b]噻吩-3-基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	440.0	5
76		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-(咪唑啉-5-基甲基)-3-(噻吩-3-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	468.0	5
77		(S)-N-(1-(甲氨基)-1-氧代丙-2-基)-3-苯基-7-(咪唑啉-5-基甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	419.0	5

[0616]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
78		(S)-7-甲基-N-(1-(甲氨基)-1-氧代丙-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	341.0	5
79		(S)-N-(1-(二甲氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	398.3	5
80		(S)-N-(1-(二甲氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-7-异丁基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	440.3	5
81		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(4-甲基噻吩-3-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	404.9	5
82		N-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	343.9	5
83		7-(环丙基甲基)-N-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	382.2	5
84		(S)-7-(环丙基甲基)-N-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	396.2	5



[0617]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号.
85		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-异丙基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	412.0	5
86		(S)-3,3-二甲基-2-(7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺基)丁酸甲酯	385.1	5
87		(S)-N-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	409.0	5
88		(S)-7-(环丙基甲基)-N-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	449.0	5
89		(S)-N-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-7-异丙基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	437.0	5
90		(S)-N-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-7-异丁基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	451.0	5
91		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-(乙基磺酰基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	462.3	6

[0618]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
92		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-(甲基磺酰基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	448.3	6
93		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-(4-氟苯基磺酰基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	528.4	6
94		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-(异丙基磺酰基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	476.4	6
95		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-(异丁基磺酰基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	490.3	6
96		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-7-(苯基磺酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	510.2	6
97		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-(2-硝基苯基磺酰基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	555.2	6
98		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-(2-氟苯基磺酰基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	528.3	6

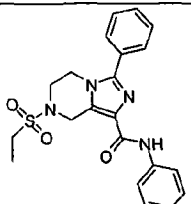
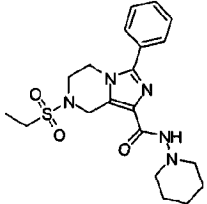
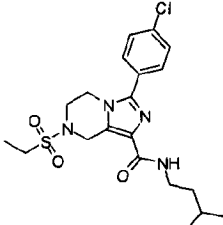
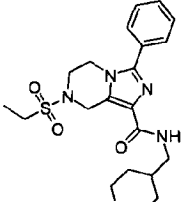
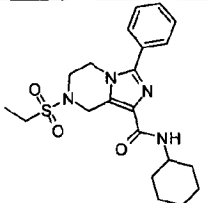
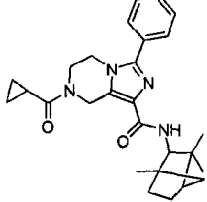
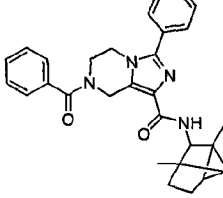
[0619]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号.
99		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-(3-氟苯基磺酰基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	528.3	6
100		(S)-7-(环丙基磺酰基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	474.2	6
101		(S)-7-(4-氟苯基磺酰基)-N-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	501.3	6
102		(S)-N-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-3-苯基-7-(苯基磺酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	483.3	6
103		7-(4-氟苯基磺酰基)-N-新戊基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	471.3	6
104		N-新戊基-3-苯基-7-(苯基磺酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	453.3	6
105		(7-(4-氟苯基磺酰基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)(吗啉代)甲酰胺	471.1	6
106		(S)-7-(4-氯苯基磺酰基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	546.0	6

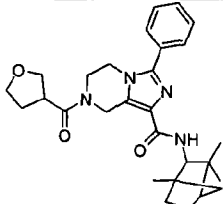
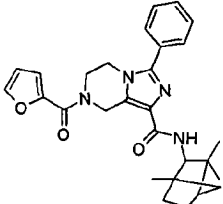
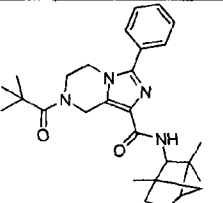
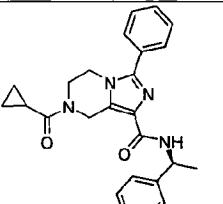
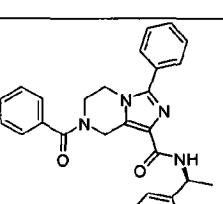
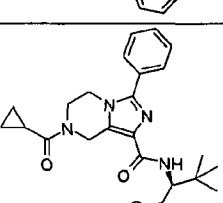
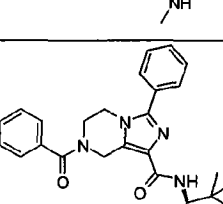
[0620]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
107		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(三氟甲基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-7-(4-(三氟甲基)苯基磺酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	579.0	6
108		(S)-7-(4-氰基苯基磺酰基)-N-(3,3-二甲基-1-(三氟甲基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	536.1	6
109		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(三氟甲基)-1-氧代丁-2-基)-7-(4-氟苯基磺酰基)-3-(噻吩-3-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	535.1	6
110		(S)-7-(4-氟苯基磺酰基)-N-(1-(三氟甲基)-1-氧代丙-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	486.2	6
111		(R)-N-(1-环己基乙基)-7-(乙磺酰基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	445.2	7
112		7-(乙磺酰基)-3-苯基-N-(1,3,3-三甲基二环[2.2.1]庚-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	471.3	7
113		(S)-7-(乙磺酰基)-3-苯基-N-(1-苯乙基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	439.3	7

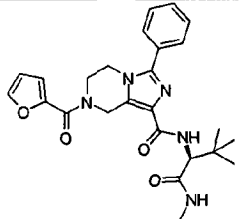
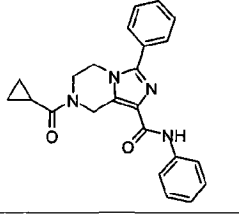
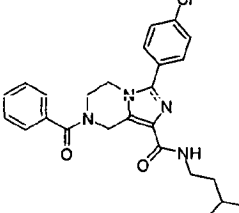
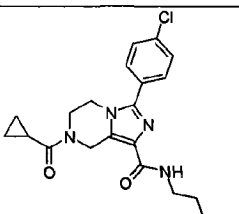
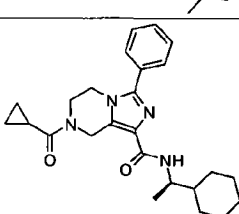
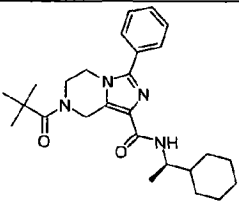
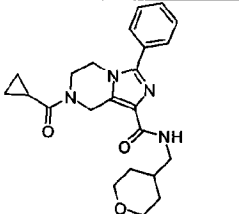
[0621]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号.
114		7-(乙磺酰基)-N,3-二苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	411.3	7
115		7-(乙磺酰基)-3-苯基-N-(哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	418.3	7
116		3-(4-氯苯基)-7-(乙磺酰基)-N-异戊基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	439.2	7
117		7-(乙磺酰基)-3-苯基-N-((四氢-2H-吡啶-4-基)甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	433.1	7
118		N-环己基-7-(乙磺酰基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	417.3	7
119		7-(环丙烷羰基)-3-苯基-N-(1,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	447.4	8
120		7-苯甲酰-3-苯基-N-(1,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	483.4	8

[0622]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
121		3-苯基-7-(四氢呋喃-3-羰基)-N-(1,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	477.3	8
122		7-(呋喃-2-羰基)-3-苯基-N-(1,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	473.4	8
123		3-苯基-7-新戊酰-N-(1,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	463.4	8
124		(S)-7-(环丙烷羰基)-3-苯基-N-(1-苯乙基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	415.3	8
125		(S)-7-苯甲酰-3-苯基-N-(1-苯乙基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	451.3	8
126		(S)-7-(环丙烷羰基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	438.4	8
127		(S)-7-苯甲酰-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	474.4	8

[0623]

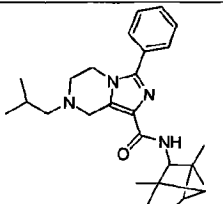
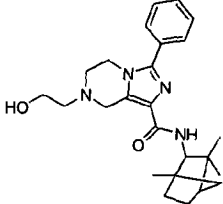
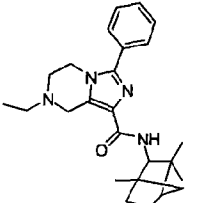
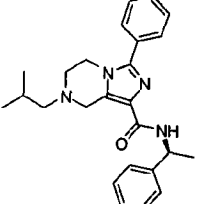
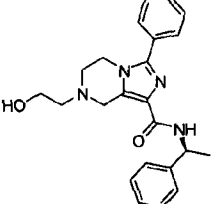
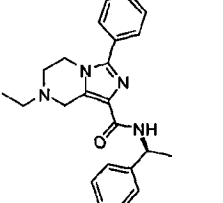
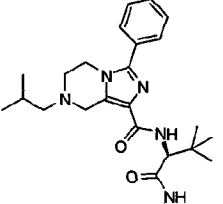
化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
128		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-(呋喃-2-羰基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	464.4	8
129		7-(环丙烷羰基)-N,3-二苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	387.3	8
130		7-苯甲酰-3-(4-氯苯基)-N-异戊基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	451.3	8
131		3-(4-氯苯基)-7-(环丙烷羰基)-N-异戊基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	415.3	8
132		(R)-N-(1-环己基乙基)-7-(环丙烷羰基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	421.3	8
133		(R)-N-(1-环己基乙基)-3-苯基-7-新戊酰-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	437.2	8
134		7-(环丙烷羰基)-3-苯基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	409.1	8

[0624]

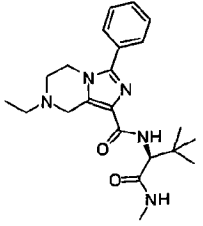
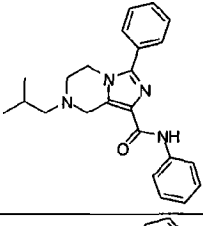
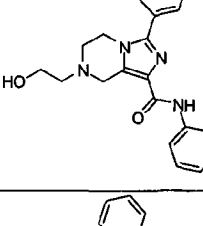
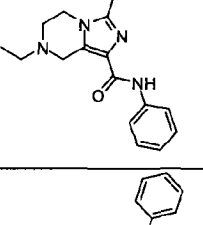
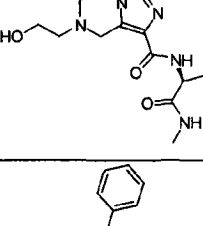
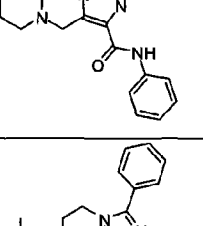
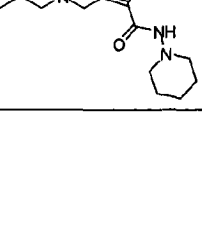
化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
135		3-苯基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-7-(四氢咪喃-3-羰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	439.3	8
136		N-环己基-7-(环丙烷羰基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	393.2	8
137		N-环己基-3-苯基-7-新戊酰-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	409.2	8
138		N-环己基-7-(咪喃-3-羰基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	419.1	8
139		N-((R)-1-环己基乙基)-3-苯基-7-(四氢咪喃-3-羰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	451.4	8
140		(R)-N-(1-环己基乙基)-7-(2-羟乙基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	397.2	9
141		N-环己基-3-苯基-7-((四氢咪喃-3-基)甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	409.2	9



[0625]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号.
142		7-异丁基-3-苯基-N-(1,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	435.4	9
143		7-(2-羟乙基)-3-苯基-N-(1,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	423.4	9
144		7-乙基-3-苯基-N-(1,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	407.4	9
145		(S)-7-异丁基-3-苯基-N-(1-苯乙基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	403.4	9
146		(S)-7-(2-羟乙基)-3-苯基-N-(1-苯乙基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	391.3	9
147		(S)-7-乙基-3-苯基-N-(1-苯乙基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	375.3	9
148		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-异丁基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	426.4	9

[0626]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
149		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-7-乙基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	398.4	9
150		7-异丁基-N,3-二苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	375.3	9
151		7-(2-羟乙基)-N,3-二苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	363.3	9
152		7-乙基-N,3-二苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	347.3	9
153		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-7-(2-羟乙基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	414.2	9
154		N,3-二苯基-7-丙基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	361.3	9
155		7-异丁基-3-苯基-N-(哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	382.3	9

[0627]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
156		7-(2-羟乙基)-3-苯基-N-(哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺	370.3	9
157		3-(4-氯苯基)-7-异丁基-N-异戊基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺	403.3	9
158		3-(4-氯苯基)-7-乙基-N-异戊基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺	375.3	9
159		3-(4-氯苯基)-7-(2-羟乙基)-N-异戊基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺	391.2	9
160		(S)-3-(4-氯苯基)-N-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-7-异丁基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺	433.3	9
161		(S)-3-(4-氯苯基)-7-乙基-N-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺	405.3	9

[0628]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
162		(S)-3-(4-氯苯基)-N-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-7-(2-羟乙基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	421.3	9
163		(R)-N-(1-环己基乙基)-7-异丁基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	409.2	9
164		(R)-N-(1-环己基乙基)-7-乙基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	381.2	9
165		N-环己基-7-异丁基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	381.2	9
166		N-环己基-7-(2-羟乙基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	369.3	9
167		7-异丁基-3-苯基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	397.2	9
168		7-乙基-3-苯基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	369.2	9

[0629]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
169		7-(2-羟乙基)-3-苯基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	385.3	9
170		(R)-7-乙酰基-N-(1-环己基乙基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	395.2	10
171		N7-异丙基-3-苯基-N1-(1,3,3-三甲基二环[2.2.1]庚-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺	464.4	10
172		(S)-7-乙酰基-3-苯基-N-(1-苯乙基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	389.3	10
173		7-乙酰基-N,3-二苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	361.3	10
174		(S)-7-乙酰基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	412.3	10
175		7-乙酰基-3-苯基-N-(哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	368.3	10

[0630]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
176		7-乙酰基-3-苯基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	383.1	10
177		7-乙酰基-N-环己基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	367.2	10
178		3-苯基-1-(1,3,3-三甲基二环[2.2.1]庚-2-基氨基甲酰基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸甲酯	437.3	10
179		(S)-3-苯基-1-(1-苯乙基氨基甲酰基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸甲酯	405.3	10
180		(S)-1-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸甲酯	428.4	10
181		3-苯基-1-(苯基氨基甲酰基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸甲酯	377.1	10
182		3-苯基-1-(哌啶-1-基氨基甲酰基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸甲酯	384.3	10

[0631]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
183		3-(4-氯苯基)-1-(异戊基氨基甲酰基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸甲酯	405.2	10
184		(S)-3-(4-氯苯基)-1-(1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基氨基甲酰基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸甲酯	435.3	10
185		(R)-1-(1-环己基乙基氨基甲酰基)-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸甲酯	411.1	10
186		3-苯基-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基甲酰基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸甲酯	399.1	10
187		1-(环己基氨基甲酰基)-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸甲酯	383.1	10
188		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-(3,3-二甲基丁酰基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	468.0	10
189		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-7-丙酰基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	426.2	10

[0632]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号.
190		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-7-新戊酰-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	454.3	10
191		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-异丁酰基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	440.3	10
192		(S)-N7-叔-丁基-N1-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺	469.5	10
193		(S)-N1-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-N7-丙基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺	455.4	10
194		(S)-N1-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-N7,3-二苯基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺	489.2	10
195		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-7-(丙基氨基甲酰硫代基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	471.4	11
196		(S)-N-(1-(二甲氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	384.3	12



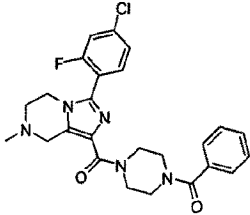
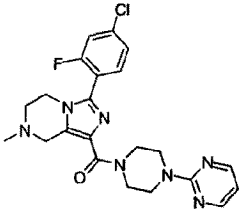
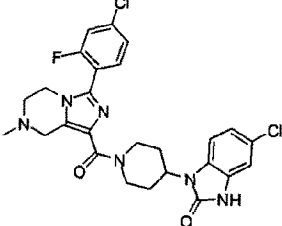
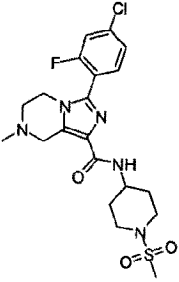
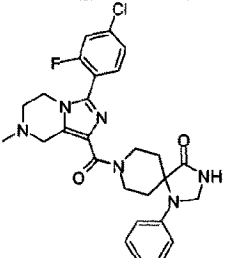
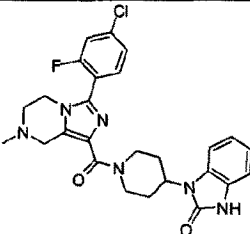
[0633]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
197		(S)-7-环丙基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	410.2	13
198		(S)-7-环丙基-N-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	435.0	13
199		(S)-8-环丙基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺	424.0	13
200		(S)-N-(2,2-二甲基-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	395.0	14
201		(S)-N-(2,2-二甲基-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	409.0	14
202		(S)-N-(2,2-二甲基-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)-7-异丁基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	451.0	14
203		(S)-3-溴-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	388.9	15

[0634]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号.
204		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(苯基乙炔基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	408.0	16
205		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(吡啶-3-基乙炔基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	409.0	15
206		(S)-7-甲基-N-(3-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	369.1	17
207		(S)-7-甲基-N-(2-(甲氨基)-2-氧代-1-苯乙基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	404.0	17
208		3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-N-(4-氨磺酰苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	464.0	18
209		4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	492.0	18

[0635]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
210		(4-苯甲酰哌嗪-1-基)(3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)甲酮	482.0	18
211		(3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮	456.0	18
212		5-氯-1-(1-(3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑啉-2(3H)-酮	543.0	18
213		3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	470.0	18
214		8-(3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基)-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-4-酮	523.0	18
215		1-(1-(3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑啉-2(3H)-酮	509.0	18

[0636]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
216		3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-N-(3-(甲基氨基乙酰基)苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	442.0	18
217		3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-N-(2-(甲基氨基乙酰基)苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	442.0	18
218		3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-N-(4-(甲基氨基乙酰基)苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	442.0	18
219		3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-N-(4-(吗啉代磺酰基)苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	534.0	18
220		8-(3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-1-酮	446.0	18
221		8-(3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基)-2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-1-酮	460.0	18

[0637]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号.
222		1-(1-(3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基)哌啶-4-基)二氢吲哚-2-酮	508.0	18
223		(3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)(4-(3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)哌啶-1-基)甲酮	472.0	18
224		3-((3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯	457.0	18
225		1-(3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基)-4-吗啉代哌啶-4-甲酰胺	505.0	18
226		(3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)(4-(吗啉-4-羰基)哌啶-1-基)甲酮	490.0	18
227		1-(1-(3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羰基)哌啶-4-基)-4-苯基-1H-咪唑啉-2(3H)-酮	535.0	18

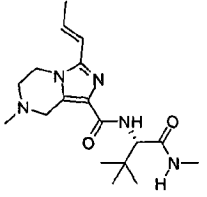
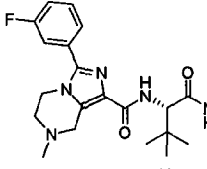
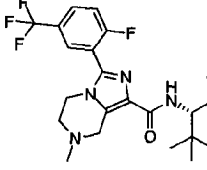
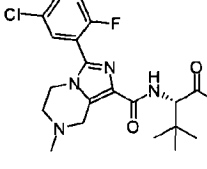
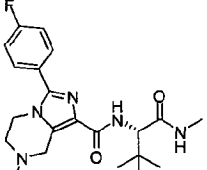
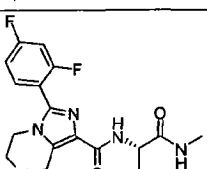
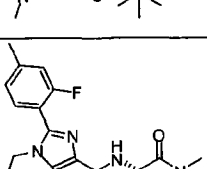
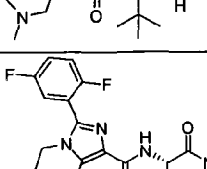
[0638]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
228		3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-N-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑啉-5-基)甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	455.0	18
229		N-(3-羟丙基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	315.0	18
230		N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	329.0	18
231		N-(1-羟基丙-2-基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	315.0	18
232		N-(1-羟基丁-2-基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	329.0	18
233		N-(1-羟基戊-2-基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	343.0	18
234		N-((1,3-二氧戊环-2-基)甲基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	343.2	18
235		N-(1-(羟基甲基)环戊基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	355.3	18

[0639]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
236		7-甲基-3-苯基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	355.3	18
237		7-甲基-N-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	363.3	18
238		(S)-3-环戊烯基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	374.2	19
239		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(咪唑-5-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	386.1	19
240		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(3-氟-4-甲基苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	416.0	19
241		(S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	435.9	19
242		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(喹啉-8-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	435.0	19

[0640]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
243		(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(丙-1-烯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	348.0	19
244		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(3-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	402.0	19
245		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	470.0	19
246		(S)-3-(5-氯-2-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	436.0	19
247		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(4-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	402.0	19
248		(S)-3-(2,4-二氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	420.0	19
249		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(2-氟-4-甲基苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	416.0	19
250		(S)-3-(2,5-二氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	420.0	19



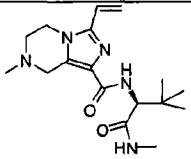
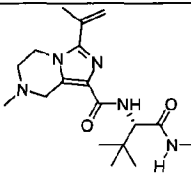
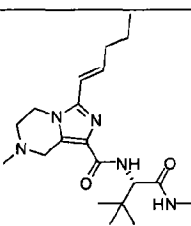
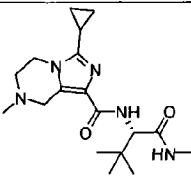
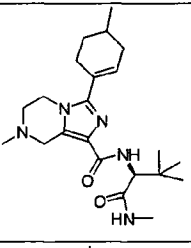
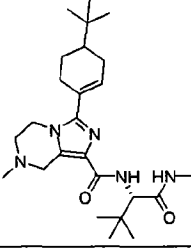
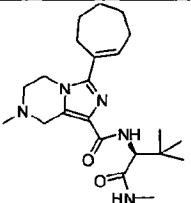
[0641]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
251		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(2-氟-5-甲基苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	416.0	19
252		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	385.2	19
253		(S)-3-(2-氯苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	418.0	19
254		(S)-3-(4-氰基苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	409.0	19
255		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(2-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	452.1	19
256		(S)-3-环己烯基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	388.2	19
257		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(2-甲基丙-1-烯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	362.2	19
258		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(2-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	402.4	19

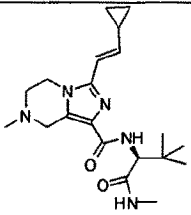
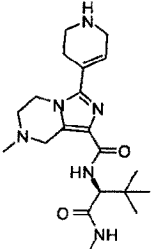
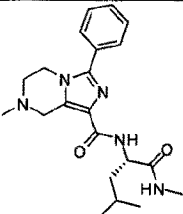
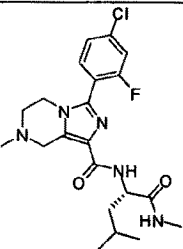
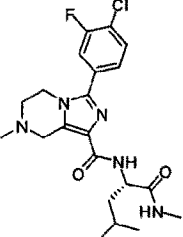
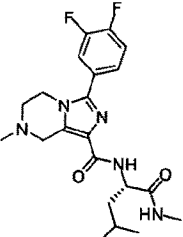
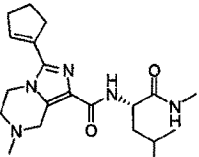
[0642]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
259		(S)-3-(2-氰基苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	408.3	19
260		(S)-3-(3-氰基苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	409.4	19
261		(S)-3-(2,3-二氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	420.4	19
262		(S)-3-(3,5-二氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	420.4	19
263		(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(3,3-二甲基丁-1-烯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	390.2	19
264		(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(3-甲氧基丙-1-烯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	378.2	19
265		(S)-3-(二苯基-4-基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	460.2	19

[0643]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
266		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-乙烯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺	334.2	19
267		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺	348.2	19
268		(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(戊-1-烯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺	376.0	19
269		(S)-3-环丙基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺	348.0	19
270		N-((S)-3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(4-甲基环己-1-烯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺	402.3	19
271		3-(4-叔-丁基环己-1-烯基)-N-((S)-3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺	444.3	19
272		(S,E)-3-环庚烯基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺	402.3	19

[0644]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
273		(S,E)-3-(2-环丙基乙烯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	374.3	19
274		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	389.3	19
275		(S)-7-甲基-N-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	384.0	20
276		(S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-7-甲基-N-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	436.0	20
277		(S)-3-(4-氯-3-氟苯基)-7-甲基-N-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	436.0	20
278		(S)-3-(3,4-二氟苯基)-7-甲基-N-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	420.0	20
279		(S)-3-环戊烯基-7-甲基-N-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	374.3	20

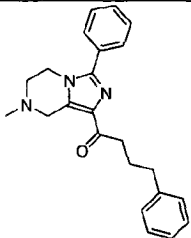
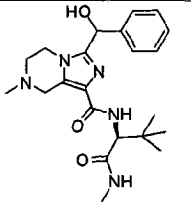
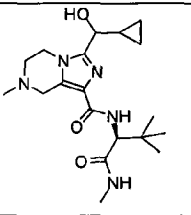
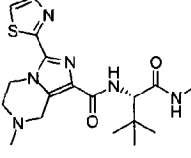
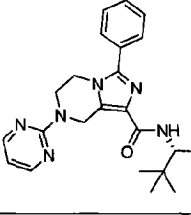
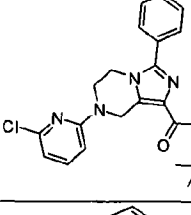
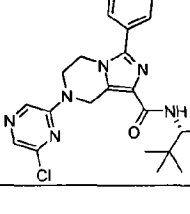
[0645]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
280		(S)-3-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)-7-甲基-N-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	390.3	20
281		(S)-3,3-二甲基-2-(7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺基)丁酸	371.1	21
282		(S)-N-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	395.0	22
283		(S)-N-(1-(3-叔-丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基丙基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	451.0	22
284		(S)-N-(1-(3-叔-丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基丙基)-7-环丙基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	477.0	22
285		(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	370.2	23
286		(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(3-吗啉代丙-1-烯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	433.3	24

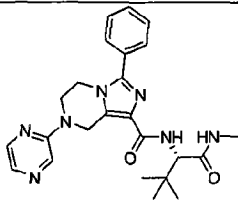
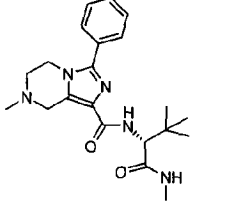
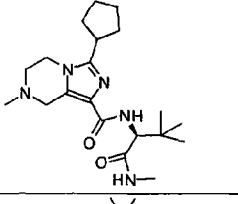
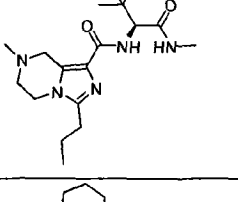
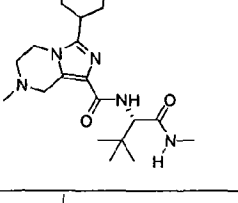
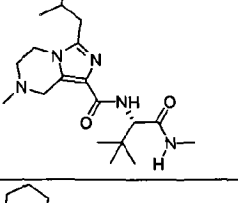
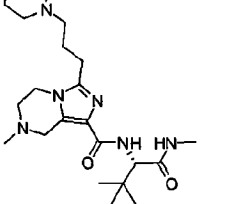
[0646]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
287		(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(3-(哌啶-1-基)丙-1-烯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	431.2	24
288		(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(3-(吡咯烷-1-基)丙-1-烯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	417.2	24
289		(S)-3-苯甲酰-N-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	412.1	25
290		(S)-N1-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-N3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,3-二甲酰胺	427.2	25
291		3,3-二甲基-1-(3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)丁-1-酮	298.1	26
292		3,3-二甲基-1-(7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)丁-1-酮	312.1	26
293		3-甲基-1-(7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)丁-2-烯-1-酮	296.1	26

[0647]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
294		1-(7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-4-苯基丁-1-酮	360.1	26
295		N-((S)-3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(羟基(苯基)甲基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	414.2	27
296		3-(环丙基(羟基)甲基)-N-((S)-3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	378.2	27
297		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(噻唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	391.0	28
298		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-7-(吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	448.2	29
299		(S)-7-(6-氯吡啶-2-基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	481.2	29
300		(S)-7-(6-氯咪唑[2-a]吡啶-2-基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	482.2	29

[0648]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
301		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-7-(吡嗪-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	448.2	29
302		(R)-N-(3,3-二甲基-1-(氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	384.0	30
303		(S)-3-环戊基-N-(3,3-二甲基-1-(氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	376.2	31
304		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-丙基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	350.4	31
305		(S)-3-环己基-N-(3,3-二甲基-1-(氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	390.2	31
306		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-异丁基-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	364.2	31
307		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(氨基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	433.3	31



[0649]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
308		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	419.2	31
309		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-7-甲基-3-(3-吗啉代丙基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	435.2	31
310		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-3-乙基-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	336.2	31
311		(S)-1-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-7,7-二甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基	398.0	32
312		(S)-1-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-3-苯基-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-8(9H)-羧酸叔丁酯	484.3	33
313		(S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-1-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-8(9H)-羧酸叔丁酯	537.0	33
314		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺	384.1	34

[0650]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
315		(S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	437.0	34
316		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(2-氟-4-甲基苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	416.2	34
317		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	398.0	35
318		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-乙基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	412.0	35
319		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-异丙基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	426.0	35
320		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-异丁基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	440.3	35
321		(S)-8-(环丙基甲基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	438.3	35

[0651]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
322		(S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-异丁基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	494.0	35
323		(S)-8-(环丙基甲基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(2-氟-4-甲基苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	470.2	35
324		(S)-3-溴-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	402.9	36
325		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(2-甲氧基苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	428.2	37
326		(S)-3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧苜-6-基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	456.1	37
327		(S)-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	462.1	37
328		(S)-3-(3-氰基苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	423.1	37

[0652]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
329		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(噻吩-3-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	404.0	37
330		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	466.1	37
331		(S)-3-(3,5-二氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	434.1	37
332		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-p-甲苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	412.2	37
333		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	482.1	37
334		(S)-3-(3-氯-4-甲基苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	446.1	37
335		(S)-3-(2-氯-5-甲基苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	446.1	37

[0653]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
336		(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-苯乙烯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	424.2	37
337		(S)-3-(2-氯-4-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	450.2	37
338		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	482.1	37
339		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	482.1	37
340		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(2-氟-4-甲基苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	430.0	37
341		(S)-3-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	442.1	37

[0654]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
342		(S)-3-(4-氰基苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	423.1	37
343		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	442.2	37
344		(S)-3-(2,4-二甲氧基咪唑-5-基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	460.1	37
345		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(3-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	416.0	37
346		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(2-氟-3-甲氧基苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	446.1	37
347		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	430.1	37
348		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	399.1	37

[0655]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
349		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(噻吩-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂草-1-甲酰胺	404.0	37
350		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂草-1-甲酰胺	442.0	37
351		(S)-3-(苯并呋喃-2-基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂草-1-甲酰胺	438.0	37
352		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(4-甲基噻吩-3-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂草-1-甲酰胺	418.0	37
353		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(2-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂草-1-甲酰胺	416.0	37
354		(S)-3-(苯并[b]噻吩-3-基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂草-1-甲酰胺	454.0	37
355		(S)-3-(2,4-二氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂草-1-甲酰胺	434.0	37

[0656]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
356		(S)-3-(3-氯-2-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sub>7</sub> -1-甲酰胺	450.1	37
357		(S)-3-(5-氯-2-氟-4-甲基苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sub>7</sub> -1-甲酰胺	464.0	37
358		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sub>7</sub> -1-甲酰胺	446.0	37
359		(S)-3-(2,5-二氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sub>7</sub> -1-甲酰胺	434.0	37
360		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(3-氟-4-甲基苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sub>7</sub> -1-甲酰胺	430.0	37
361		(S)-3-(5-氯-2-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sub>7</sub> -1-甲酰胺	450.0	37
362		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(2-氟-5-甲基苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sub>7</sub> -1-甲酰胺	430.0	37



[0657]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号.
363		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>草</sup> -1-甲酰胺	484.0	37
364		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>草</sup> -1-甲酰胺	484.0	37
365		N-((S)-3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>草</sup> -1-甲酰胺	446.0	37
366		(S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>草</sup> -1-甲酰胺	450.0	37
367		(S)-3-(2-氯-4-甲基苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>草</sup> -1-甲酰胺	446.0	37
368		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>草</sup> -1-甲酰胺	484.0	37

[0658]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
369		(S)-3-(2,3-二氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	434.0	37
370		(S)-3-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	468.0	37
371		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(2,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	452.2	37
372		(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	450.0	37
373		(S)-3-(4-氯-3-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	450.0	37
373		(S)-3-(3,4-二氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	434.0	37
375		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	452.0	37

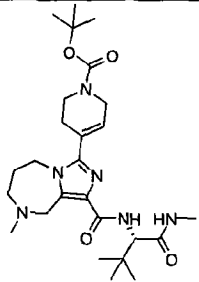
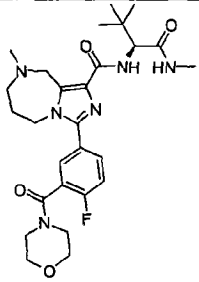
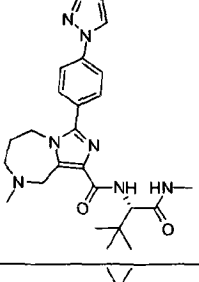
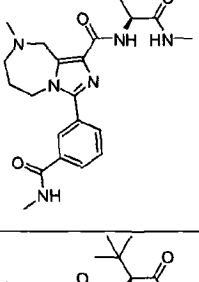
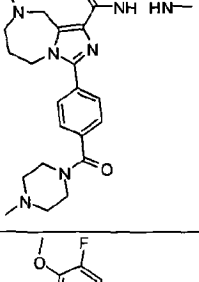
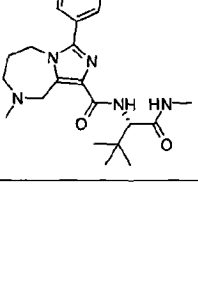
[0659]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
376		(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(丙-1-烯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	362.0	37
377		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(2-甲基丙-1-烯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	376.0	37
378		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(4-吗啉代苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	483.0	37
379		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	476.0	37
380		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(萘-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	448.0	37
381		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(4-(二甲氨基)苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	441.0	37

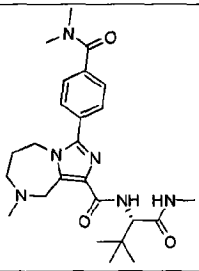
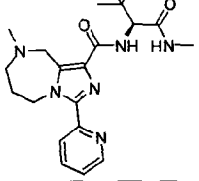
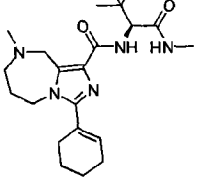
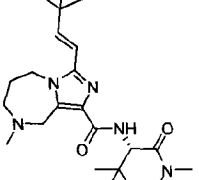
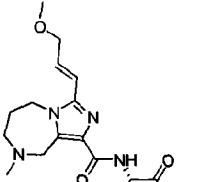
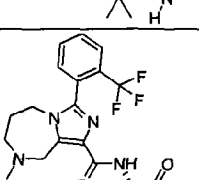
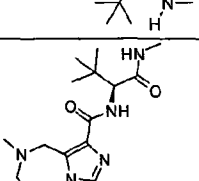
[0660]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
382		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(3-(二甲氨基)苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	441.0	37
383		(S)-3-(二苯基-3-基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	474.0	37
384		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(3-(3-氟-5-甲氧基苯基)苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	446.0	37
385		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(3-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	531.0	37
386		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(3-(吗啉-4-基)苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	511.0	37
387		(S)-4-(1-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -3-基)-3-氟苯甲酸甲酯	474.0	37

[0661]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
388		(S)-4-(1-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>草</sup> -3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯	503.0	37
389		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(4-氟-3-(吗啉-4-羰基)苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>草</sup> -1-甲酰胺	529.0	37
390		(S)-3-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>草</sup> -1-甲酰胺	464.0	37
391		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(3-(甲氨基甲酰基)苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>草</sup> -1-甲酰胺	455.0	37
392		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>草</sup> -1-甲酰胺	524.0	37
393		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>草</sup> -1-甲酰胺	446.0	37

[0662]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
394		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	469.0	37
395		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	399.0	37
396		(S)-3-环己烯基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	402.0	37
397		(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(3,3-二甲基丁-1-烯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	404.3	37
398		(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(3-甲氧基丙-1-烯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	392.2	37
399		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(2-(三氟甲基)苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	466.2	37
400		(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(己-1-烯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	404.3	37

[0663]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
401		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	511.0	37
402		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	399.0	37
403		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-3-(2-异丙基苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	440.0	37
404		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	446.0	37
405		(S)-3-(5-氨基甲酰基-2-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	459.0	37
406		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-3-(4-氟-3-(甲基氨基甲酰基)苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	473.0	37
407		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氧基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	480.0	37

[0664]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号.
408		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(4-(甲氨基乙酰基)苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	455.0	37
409		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(3-(甲基磺酰基)苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	476.0	37
410		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰)苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	505.0	37
411		(S)-5-(1-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基氨基乙酰基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -3-基)-2-氟苯甲酸	460.0	37
412		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(3-(二甲基氨基乙酰基)苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	469.0	37
413		(S)-3-(二苯基-2-基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	474.0	37



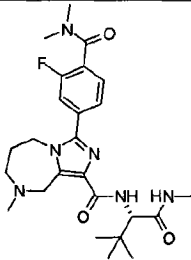
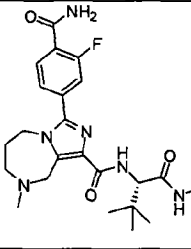
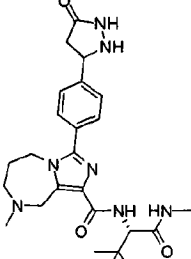
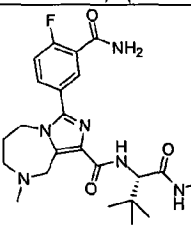
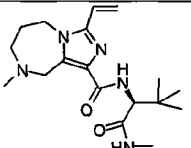
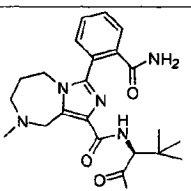
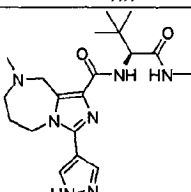
[0665]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
414		(S)-3-(4-叔-丁基苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	454.0	37
415		(S)-3-(4-乙酰基苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	440.0	37
416		(S)-3-(3-氨基甲酰基-5-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	459.0	37
417		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(萘-1-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	448.0	37
418		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	496.0	37
419		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(2-氟二苯基-4-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	492.0	37

[0666]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
420		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(4-(甲基亚磺酰氨基)苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	491.0	37
421		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(3-(甲基亚磺酰氨基)苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	491.0	37
422		(S)-3-(3-氨基甲酰基苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	441.0	37
423		(S)-3-(4-氨基甲酰基苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	441.0	37
424		(S)-3-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	464.0	37
425		(S)-3-(3-氰基-4-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	441.0	37

[0667]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
426		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(4-(二甲氨基乙酰基)-3-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	487.0	37
427		(S)-3-(4-氨基乙酰基-3-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	459.0	37
428		N-((S)-3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(4-(5-氧代吡唑烷-3-基)苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	482.0	37
429		(S)-3-(3-氨基乙酰基-4-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	459.0	37
430		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-乙烯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	348.2	37
431		(S)-3-(2-氨基乙酰基苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	441.2	37
432		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	388.2	37

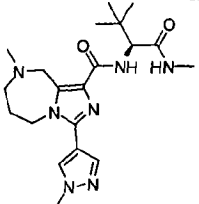
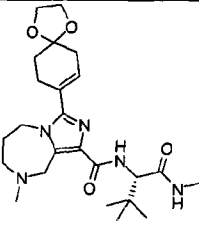
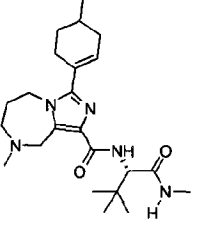
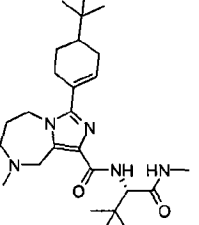
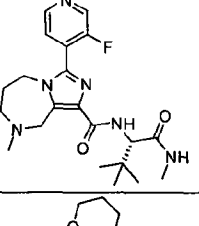
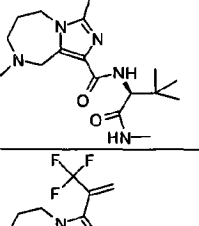
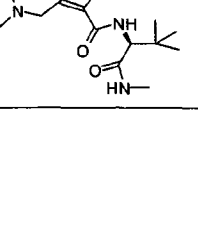
[0668]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
433		(S)-3-(3-氯苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	432.1	37
434		(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(戊-1-烯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	390.2	37
435		(S)-3-环丙基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	362.2	37
436		(S,E)-3-(2-环丙基乙烯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	388.2	37
437		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(4-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	416.2	37
438		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	466.2	37
439		(S,E)-3-(2-环己基乙烯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	430.2	37

[0669]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
440		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(呋喃-3-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	388.1	37
441		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	362.2	37
442		N-((S)-3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	417.2	37
443		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(5-甲基呋喃-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	402.2	37
444		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(喹啉-8-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	449.2	37
445		(S,E)-3-(3-环戊基丙-1-烯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	430.2	37
446		(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(2-(噻吩-3-基)乙烯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	430.1	37

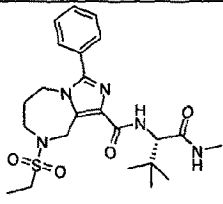
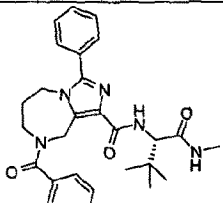
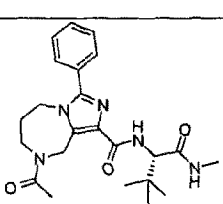
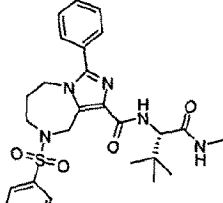
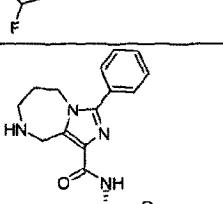
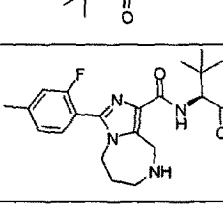
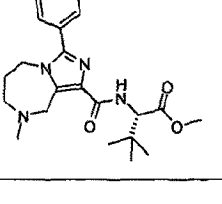
[0670]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
447		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	402.2	37
448		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	460.0	37
449		N-((S)-3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(4-甲基环己-1-烯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	416.2	37
450		3-(4-叔-丁基环己-1-烯基)-N-((S)-3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	358.4	37
451		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(3-氟吡唑-4-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	417.2	37
452		(S)-3-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	404.3	37
453		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	416.1	37

[0671]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
454		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	390.2	37
455		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(1-苯基乙烯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	424.2	37
456		(S)-3-环戊烯基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	388.2	37
457		(S,E)-3-环庚烯基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	416.3	37
458		(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(3-苯基丙-1-烯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	438.2	37
459		(S)-3-苄基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	412.2	37
460		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	403.2	37

[0672]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
461		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-(乙基磺酰基)-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	476.3	38
462		(S)-8-苯甲酰-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	488.3	38
463		(S)-8-乙酰基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	426.3	38
464		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-(4-氟苯基磺酰基)-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	542.3	38
465		(S)-3,3-二甲基-2-(3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺基)丁酸甲酯	385.1	39
466		(S)-2-(3-(2-氟-4-甲基苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酸甲酯	417.2	39
467		(S)-3,3-二甲基-2-(8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺基)丁酸甲酯	399.0	39



[0673]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
468		(S)-2-(8-异丙基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酸甲酯	427.2	40
469		(S)-2-(3-(2-氟-4-甲基苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酸甲酯	431.2	40
470		(S)-2-(8-(环丙基甲基)-3-(2-氟-4-甲基苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酸甲酯	471.2	40
471		(S)-3,3-二甲基-2-(8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺基)丁酸	385.0	41
472		(S)-N-(1-(异丙基氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	426.0	42
473		(S)-N-(3,3-二甲基-1-氧代-1-(丙基氨基)丁-2-基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	426.0	42
474		(S)-N-(1-(异丁基氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	440.0	42
475		(S)-N-(1-(2-甲氧基乙基氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	442.0	42

[0674]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
476		(S)-N-(1-(2-氟乙基氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	430.0	42
477		(S)-N-(1-(环丙基氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	424.0	42
478		(S)-N-(1-(乙基氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	412.0	42
479		(S)-N-(3,3-二甲基-1-氧代-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)丁-2-基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	482.0	42
480		(S)-N-(1-(环丁基氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	438.0	42
481		(S)-1-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基氨基甲酰基)-8,8-二甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-8-鎗	412.0	43
482		(S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-(咪唑-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	514.2	44

[0675]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
483		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-8-(吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萆-1-甲酰胺	462.2	44
484		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-戊基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萆-1-甲酰胺	392.2	45
485		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萆-1-甲酰胺	364.0	45
486		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-异丁基-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萆-1-甲酰胺	378.0	45
487		(S)-3-环己基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萆-1-甲酰胺	404.0	45
488		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(3,3-二甲基丁基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萆-1-甲酰胺	406.3	45
489		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(3-甲氧基丙基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萆-1-甲酰胺	394.2	45
490		(S)-3-(2-环丙基乙基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萆-1-甲酰胺	390.2	45

[0676]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
491		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-己基-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	406.3	45
492		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-乙基-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	350.2	45
493		(S)-3-(2-环己基乙基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	432.3	45
494		(S)-3-(3-环戊基丙基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	432.3	45
495		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(2-(噻吩-3-基)乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	432.2	45
496		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-异丙基-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	364.3	45
497		(S)-3-环戊基-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	390.2	45

[0677]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
498		(S)-3-环庚基-N-(3,3-二甲基-1-(氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	418.3	45
499		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(4-甲基环己基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	418.3	45
500		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(3-吗啉代丙基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	449.2	45
501		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	447.3	45
502		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	433.3	45
503		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(哌啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	405.3	45
504		N-((S)-3,3-二甲基-1-(氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	406.3	45

[0678]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
505		N-((S)-3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(1,1,1-三氟丙-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	418.1	45
506		N-((S)-3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(1-苯乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	426.3	45
507		N-((S)-3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(3-甲基丁-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	392.3	45
508		(S)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-(4-羟基丁基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	394.2	45
509		(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(3-吗啉代丙-1-烯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	447.3	46
510		(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(3-(哌啶-1-基)丙-1-烯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	445.2	46
511		(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(3-(吡咯烷-1-基)丙-1-烯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	431.2	46

[0679]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号.
512		(S,E)-3-(3-(二乙基氨基)丙-1-烯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代二甲基-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	433.3	46
513		(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代二甲基-2-基)-3-(3-(二甲氨基)丙-1-烯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	405.2	46
514		(S,E)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代二甲基-2-基)-3-(4-羟基丁-1-烯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	392.2	47
515		(S)-2-(8-(叔丁氧羰基)-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酸	471.2	48
516		(S)-2-(8-(叔丁氧羰基)-3-(2-氟-4-甲基苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酸	503.3	48
517		(S)-1-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基氨基甲酰基)-3-苯基-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-8(9H)-羧酸叔丁酯	509.2	49
518		(S)-1-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基氨基甲酰基)-3-(2-氟-4-甲基苯基)-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-8(9H)-羧酸叔丁酯	541.2	49

[0680]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
519		(S)-N-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	409.2	50
520		(S)-N-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-3-(2-氟-4-甲基苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	441.2	50
521		(S)-N-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	423.2	51
522		(S)-N-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-3-(2-氟-4-甲基苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	455.2	51
523		(S)-N-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-3-(2-氟-4-甲基苯基)-8-异丙基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	483.3	51
524		(S)-N-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-8-乙基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	437.2	51



[0681]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
525		(S)-N-(2,2-二甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-8-异丙基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	451.2	51
526		(S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-(哌啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	520.0	52
527		(S)-8-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(4-氯-2-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	562.0	53
528		(S)-3-(4,4-二氟环己基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	440.0	54
529		(S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-8-甲基-N-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	450.0	55
530		(S)-3-(4-氟苯基)-8-甲基-N-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	416.0	55

[0682]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
531		(S)-3-(3-氟苯基)-8-甲基-N-(4-甲基-1-(甲基氨基)-1-氧代戊-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	416.0	55
532		(S)-3-(2,5-二氟苯基)-8-甲基-N-(4-甲基-1-(甲基氨基)-1-氧代戊-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	434.0	55
533		(S)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-8-甲基-N-(4-甲基-1-(甲基氨基)-1-氧代戊-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	484.0	55
534		(S)-3-(2,4-二氟苯基)-8-甲基-N-(4-甲基-1-(甲基氨基)-1-氧代戊-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	434.0	55
535		(S)-3-(3,4-二氟苯基)-8-甲基-N-(4-甲基-1-(甲基氨基)-1-氧代戊-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	434.0	55
536		(S)-3-(5-氯-2-氟苯基)-8-甲基-N-(4-甲基-1-(甲基氨基)-1-氧代戊-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	450.0	55
537		(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-8-甲基-N-(4-甲基-1-(甲基氨基)-1-氧代戊-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	450.0	55

[0683]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
538		(S)-8-甲基-N-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-3-(2,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺	452.2	55
539		(S)-3-(5-氯-2,4-二氟苯基)-8-甲基-N-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺	468.2	55
540		(S)-3-环己基-8-甲基-N-(4-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺	404.0	55
541		(S)-N-(1-环己基-2-(甲氨基)-2-氧代乙)-8-甲基-3-(2,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺	478.1	55
542		(S)-3-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N-(1-环己基-2-(甲氨基)-2-氧代乙)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺	494.0	55
543		(S)-8-甲基-N-(2-(甲氨基)-2-氧代-1-苯乙基)-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-1-甲酰胺	418.0	56

[0684]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
544		(S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-N-(4,4-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	464.0	57
545		(S)-3-(5-氯-2-氟苯基)-N-(4,4-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	464.0	57
546		(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-N-(4,4-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	464.0	57
547		(S)-N-(4,4-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-3-(4-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	430.0	57
548		(S)-N-(4,4-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-3-(3-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	430.0	57
549		(S)-3-(2,4-二氟苯基)-N-(4,4-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> -1-甲酰胺	448.0	57

[0685]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
550		(S)-3-(4-氯-3-氟苯基)-N-(4,4-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 1-甲酰胺	464.0	57
551		(S)-N-(4,4-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 1-甲酰胺	498.0	57
552		(S)-3-(3,4-二氟苯基)-N-(4,4-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 1-甲酰胺	448.0	57
553		(S)-3-(2,5-二氟苯基)-N-(4,4-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 1-甲酰胺	448.0	57
554		(S)-3-(5-氯-2,4-二氟苯基)-N-(4,4-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 1-甲酰胺	482.2	57
555		(S)-N-(4,4-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代戊-2-基)-8-甲基-3-(2,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 1-甲酰胺	466.2	57

[0686]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号.
556		(S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-N-(1-(二甲氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	464.0	58
557		(S)-N-(1-(二甲氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	412.0	58
558		(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-N-(1-(二甲氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	464.0	58
559		(S)-3-(5-氯-2-氟苯基)-N-(1-(二甲氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	464.0	58
560		(S)-3-(4-氯-3-氟苯基)-N-(1-(二甲氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	464.0	58
561		(S)-3-(3,4-二氟苯基)-N-(1-(二甲氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	448.0	58
562		(S)-3-(2,5-二氟苯基)-N-(1-(二甲氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	448.0	58

[0687]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
563		(S)-3-(2,4-二氟苯基)-N-(1-(二甲氨基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	448.0	58
564		(S)-N-(1-氨基-4-甲基-1-氧代戊-2-基)-3-(4-氯-2-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	436.0	59
565		(S)-N-(1-氨基-4-甲基-1-氧代戊-2-基)-3-(4-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	402.0	59
566		(S)-N-(1-氨基-4-甲基-1-氧代戊-2-基)-3-(3-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	402.0	59
567		(S)-N-(1-氨基-4-甲基-1-氧代戊-2-基)-3-(2,5-二氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	420.0	59
568		(S)-N-(1-氨基-4-甲基-1-氧代戊-2-基)-3-(2,4-二氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	420.0	59
569		(S)-N-(1-氨基-4-甲基-1-氧代戊-2-基)-3-(5-氯-2-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	436.0	59

[0688]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
570		(S)-N-(1-氨基-4-甲基-1-氧代戊-2-基)-3-环己基-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	390.0	59
571		(S)-N-(1-氨基-4-甲基-1-氧代戊-2-基)-3-(5-氯-2,4-二氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	454.1	59
572		(S)-N-(1-氨基-4-甲基-1-氧代戊-2-基)-8-甲基-3-(2,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	438.2	59
573		(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-3-(4-氯-2-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	436.0	60
574		(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-3-(5-氯-2-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	436.0	60
575		(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-3-(2,5-二氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	420.0	60



[0689]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
576		(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	436.0	60
577		(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-3-(4-氯-3-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	436.0	60
578		(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-3-(2,4-二氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	420.0	60
579		(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-(2,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	438.0	60
580		(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-3-(5-氯-2,4-二氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	454.0	60
581		(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-3-(3,4-二氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	420.0	60

[0690]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
582		(S)-N-(1-氨基-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	384.0	60
583		(S)-N-(1-氨基-4,4-二甲基-1-氧代戊-2-基)-3-(2,5-二氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	434.0	61
584		(S)-N-(1-氨基-4,4-二甲基-1-氧代戊-2-基)-3-(4-氯-2-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	450.0	61
585		(S)-N-(1-氨基-4,4-二甲基-1-氧代戊-2-基)-3-(5-氯-2-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	450.0	61
586		(S)-N-(1-氨基-4,4-二甲基-1-氧代戊-2-基)-3-(3,4-二氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	434.0	61
587		(S)-N-(1-氨基-4,4-二甲基-1-氧代戊-2-基)-3-(3-氯-4-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	450.0	61
588		(S)-N-(1-氨基-4,4-二甲基-1-氧代戊-2-基)-3-(4-氯-3-氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	450.0	61

[0691]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
589		(S)-N-(1-(氨基-4,4-二甲基-1-氧代戊-2-基)-3-(2,4-二氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	434.0	61
590		(S)-N-(1-(氨基-4,4-二甲基-1-氧代戊-2-基)-8-甲基-3-(2,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	452.0	61
591		(S)-N-(1-(氨基-4,4-二甲基-1-氧代戊-2-基)-3-(5-氯-2,4-二氟苯基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	468.0	61
592		(S)-8-甲基-N-(1-(甲氨基)-1-氧代-3-(噻唑-4-基)丙-2-基)-3-(2,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	493.1	62
593		(S)-3-(5-氯-2,4-二氟苯基)-8-甲基-N-(1-(甲氨基)-1-氧代-3-(噻唑-4-基)丙-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	509.1	62
594		(S)-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂革-1-甲酰胺	404.2	63

[0692]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
595		N-(5-叔丁基异噁唑-3-基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	394.1	64
596		N-(4-叔丁基噁唑-2-基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	410.1	64
597		(S)-3-氯-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	342.1	65
598		(S)-3-氯-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	356.1	65
599		(S)-3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	534.1	37
600		(S)-3-(4-溴-2-氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	494.1	37
601		(S)-3-(2,6-二氟苯基)-N-(3,3-二甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>7</sup> 草-1-甲酰胺	434.2	37

[0693]

化合物编号	结构	化学名称	m/z	实施例编号
602		(S)-N-甲基-1-(3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>草</sup> -1-羰基)吡咯烷-2-甲酰胺	368.1	39
603		(S)-N-甲基-1-(8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>草</sup> -1-羰基)吡咯烷-2-甲酰胺	382.1	40
604		N-(3-氟-3-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>草</sup> -1-甲酰胺	388.1	66
605		N-(3-氟-3-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>草</sup> -1-甲酰胺	402.1	66
606		(S)-N-(3-羟基-3-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>草</sup> -1-甲酰胺	386.1	66
607		(S)-N-(3-羟基-3-甲基-1-(甲氨基)-1-氧代丁-2-基)-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂 <sup>草</sup> -1-甲酰胺	400.1	66

[0694] 筛选方法

[0695] 化合物行使人CB2和CB1受体(分别为hCB2,hCB1)和大鼠CB2受体(rCB2)处的激动剂或反向激动剂功能的能力通过测量细胞内cAMP水平的变化来测定。稳定表达hCB2(Genebank:X74328)或hCB1(Genebank:X54937)的中国仓鼠卵巢(CHO-K1)细胞系购自Euroscreen(Gosselies,Belgium)。大鼠CB2受体由来自表达质粒载体pcDNA3.1的CHO-K1细胞的基因组DNA(由M.Abood,California Pacific Medical Center提供)表达。

[0696] 在0.4mg/mL G418选择下,细胞系悬浮生长于补充有1%胎牛血清、谷氨酰胺和非必需氨基酸的EX-CELL 302CHO无血清培养基(Sigma,cat#14324C)中。

[0697] 基于时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET),应用LANCE cAMP检测试剂盒(cat#

AD0264, Perkin Elmer, Wellesley, MA), 通过测定细胞内cAMP的变化来测定受体介导的反应。测定细胞中的cAMP变化, 所述细胞用IBMX(异丁基甲基黄嘌呤)预温育并用NKH-477(水溶性forskolin衍生物, cat#1603, Tocris, Ellisville, MO)预刺激以增加基础cAMP水平, 如下详述。

[0698] 在实验当天, 将细胞在室温低速离心5min。去除上清液并将细胞重悬在刺激缓冲液((Hanks缓冲盐溶液/5mM HEPES, 含有0.5mM IBMX(cat#17018, Sigma)和0.02% BSA(Perkin-Elmer, cat#CR84-100))中。通过40 $\mu$ m细胞过滤网(BD Falcon, Discovery Labware, Bedford, MA)过滤而去除细胞团, 并稀释至 $2 \times 10^5$ 个细胞/mL。然后根据厂家说明书, 添加LANCE cAMP免疫分析试剂盒所提供的抗体。将细胞的等分试样作为未诱导的对照。向剩余细胞中添加NKH-477(水溶性forskolin衍生物, Tocris cat#1603)至终浓度为2-8 $\mu$ M。然后在室温温育细胞30min, 然后用Multidrop bulk分配器添加至含有测试化合物的Proxiplates(终DMSO浓度小于0.5%), 然后在室温温育60分钟。通过添加LANCE试剂盒提供的测试混合物终止反应。在Envision多模式检测仪(Perkin-Elmer)上读数之前, 将试剂平衡3小时。使用330-380nm激发滤片、665nm发射滤片、二色镜380nm和Z=1mm测量TR-FRET。每个孔中的环AMP浓度从在每次分析中同时运行的cAMP标准曲线反推(back-calculated)出来。每个板含有forskolin刺激细胞的16个孔和forskolin加CP55,940处理细胞的16个孔。用1 $\mu$ M CP55,940(Tocris cat.#0949)处理细胞。cAMP浓度表示为这两组孔的差异百分比。浓度-反应数据使用四参数非线性回归算法(Xlfit等式251, IDBS)测定, 所述数据包括EC<sub>50</sub>(产生最大反应的50%的化合物浓度)和内在活性(与由CP55,940完全活化相比的最大活化百分比)。

[0699] 实施例67: 测定化合物对人和大鼠大麻素受体的EC<sub>50</sub>值

[0700] 下文的表IIA、IIB和IIC显示由EC<sub>50</sub>范围分组的化合物。为方便起见, 范围选择如下: 将EC<sub>50</sub>范围0.1nM至10nM分为最有效的化合物组。将EC<sub>50</sub>范围大于10nM至100nM分为第二最有效组。将EC<sub>50</sub>范围大于100nM至10 $\mu$ M分为第三最有效组。最后, 依效力分类的第四组具有如上述方法测定的大于10 $\mu$ M的EC<sub>50</sub>。

[0701] 测定的每种化合物对人CB2受体的EC<sub>50</sub>范围显示于表IIA。

[0702] 测定的每种化合物对大鼠CB2受体的EC<sub>50</sub>范围显示于表IIB。

[0703] 测定的每种化合物对人CB1受体的EC<sub>50</sub>范围显示于表IIC。

[0704]

表 IIA (化合物编号)			
CB	EC <sub>50</sub>	+/-	
HCB2	0.1nM - 10nM	+	6, 241, 245, 246, 250, 268, 271, 303, 359, 361, 363, 366, 370, 371, 373, 373, 448, 451, 459, 469, 484, 487, 503, 555, 560, 561, 574, 578, 579
	10nM - 100nM	+	4, 7, 8, 9, 13, 18, 39, 48, 49, 52, 53, 72, 73, 111, 119, 142, 144, 163, 165, 178, 238, 240, 243, 244, 247, 248, 249, 251, 256, 258, 263, 266, 269, 272, 276, 277, 278, 279, 298, 305, 306, 315, 317, 329, 345, 355, 357, 360, 362, 368, 372, 375, 396, 397, 398, 400, 424, 425, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 439, 441, 442, 449, 450, 456, 467, 468, 482, 485, 486, 494, 507, 522, 531, 535, 538, 541, 542, 544, 545, 548, 551, 552, 554, 558, 563, 568, 569, 571, 572, 573, 575, 576, 577, 580, 581, 583, 584, 585, 588, 589, 590, 591
		-	88
	100nM - 10uM	+	2, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 40, 43, 45, 47, 50, 51, 57, 59, 64, 66, 67, 75, 76, 79, 81, 87, 91, 92, 112, 118, 121, 140, 141, 143, 149, 153, 161, 164, 168, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 189, 192, 194, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 206, 207, 239, 252, 253, 254, 257, 260, 261, 262, 264, 267, 273, 275, 280, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 289, 295, 296, 301, 302, 304, 307, 308, 311, 314, 318, 319, 324, 325, 327, 328, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 347, 348, 349, 351, 352, 353, 354, 356, 358, 365, 367, 369, 376, 377, 380, 384, 387, 393, 395, 399, 402, 404, 415, 416, 418, 429, 430, 431, 438, 440, 444, 446, 447, 452, 454, 455, 460, 465, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 480, 488, 489, 491, 492, 495, 496, 497, 498, 499, 501, 502, 504, 505, 506, 510, 511, 513, 514, 519, 521, 524, 528, 529, 530, 532, 533, 534, 536, 537, 540, 543, 546, 547, 549, 556, 557, 559, 562, 564, 565, 566, 567, 570, 582, 586, 587, 593, 598, 604, 605, 607
		-	1, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 54, 55, 56, 62, 65, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 101, 104, 125, 128, 145, 148, 157, 183, 190, 191, 274, 288, 294, 299, 300, 310, 445, 458, 462, 493, 517
	> 10 uM		3, 5, 17, 19, 22, 25, 28, 29, 41, 42, 44, 46, 58, 60, 61, 63, 68, 69, 70, 71, 74, 77, 78, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 89, 90, 94, 100, 102, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 113, 114, 115, 116, 117, 120, 122, 123, 124, 126, 127, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 146, 147, 150, 151, 152, 154, 155, 156, 158, 159, 160, 162, 166, 167, 169, 176, 179, 180, 181, 182, 184, 185, 186, 187, 188, 193, 195, 204, 205, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 242, 255, 259, 265, 270, 281, 290, 291, 292, 293, 297, 309, 312, 313, 316, 320, 321, 322, 323, 326, 343, 344, 346, 350, 364, 378, 379, 381, 382, 383, 385, 386, 388, 389, 390, 391, 392, 394, 401, 403, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 417, 419, 420, 421, 422, 423, 426, 427, 428, 443, 453, 457, 461, 463, 464, 466, 470, 471, 479, 481, 483, 490, 500, 508, 509, 512, 515, 516, 518, 520, 523, 525, 526, 527, 550, 553, 592, 597, 602, 603, 606

[0705]

表 IIB (化合物编号)		
CB	EC <sub>50</sub> +/-	
RCB2	0.1nM - 10nM	+ 10, 73, 75, 86, 244, 247, 263, 271, 279, 303, 305, 361, 366, 370, 371, 372, 373, 373, 396, 406, 424, 441, 448, 451, 459, 460, 482, 486, 487, 495, 507, 531, 535, 541, 542, 547, 552, 554, 555, 558, 560, 561, 572, 574, 578, 579, 583, 584, 585, 589, 590
		- 52, 68, 89, 90, 144, 155, 160, 163, 165, 198, 241, 284, 288
		+ 11, 15, 21, 39, 48, 76, 81, 120, 172, 174, 189, 199, 200, 203, 243, 253, 255, 256, 264, 269, 272, 275, 278, 280, 281, 297, 298, 306, 311, 328, 329, 331, 337, 340, 345, 351, 352, 355, 359, 362, 368, 375, 376, 377, 397, 398, 400, 403, 425, 432, 434, 435, 436, 439, 440, 446, 447, 449, 450, 456, 465, 467, 485, 496, 499, 503, 510, 511, 514, 521, 529, 530, 533, 534, 537, 538, 544, 545, 546, 548, 551, 557, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 571, 573, 575, 576, 577, 580, 581, 586, 587, 588, 591, 593, 598
	10nM - 100nM	- 3, 5, 7, 30, 34, 36, 37, 49, 53, 54, 56, 58, 60, 64, 71, 74, 80, 84, 85, 87, 88, 91, 92, 93, 94, 95, 97, 98, 100, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 112, 119, 123, 131, 132, 133, 139, 141, 142, 143, 145, 148, 149, 150, 154, 157, 158, 161, 164, 167, 168, 178, 179, 183, 184, 185, 190, 191, 197, 202, 240, 245, 246, 249, 251, 265, 270, 274, 276, 277, 299, 300, 310, 313, 322, 326, 380, 414, 438, 458, 466, 470, 494, 518, 520, 522, 523
	+ 2, 14, 16, 20, 23, 40, 66, 110, 201, 206, 207, 234, 252, 257, 261, 262, 267, 286, 287, 296, 304, 307, 317, 318, 324, 325, 327, 333, 348, 349, 353, 365, 369, 393, 395, 399, 402, 416, 417, 429, 430, 442, 452, 453, 455, 463, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 488, 489, 490, 491, 497, 501, 502, 504, 505, 506, 519, 528, 536, 540, 543, 570, 582, 597, 604, 605, 606, 607	
	- 1, 8, 9, 12, 18, 22, 29, 31, 32, 33, 35, 38, 42, 43, 44, 45, 46, 55, 62, 69, 70, 78, 79, 83, 96, 99, 101, 102, 105, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 121, 122, 124, 125, 126, 128, 129, 130, 134, 136, 137, 138, 140, 146, 147, 151, 152, 153, 156, 159, 162, 166, 169, 170, 171, 177, 180, 181, 182, 186, 187, 188, 192, 193, 195, 196, 208, 212, 214, 215, 216, 219, 224, 227, 228, 242, 254, 260, 266, 283, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 308, 312, 314, 316, 320, 321, 323, 330, 336, 339, 341, 346, 350, 354, 358, 363, 364, 378, 381, 382, 383, 384, 390, 394, 409, 418, 420, 421, 443, 444, 445, 454, 457, 461, 464, 468, 483, 492, 493, 513, 515, 516, 517, 524, 525, 526, 527, 532, 550, 562	
> 10 uM	+ 4, 6, 13, 17, 19, 24, 25, 26, 27, 28, 41, 47, 50, 51, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 72, 77, 82, 111, 127, 135, 173, 175, 176, 194, 204, 205, 209, 210, 211, 213, 217, 218, 220, 221, 222, 223, 225, 226, 229, 230, 231, 232, 233, 235, 236, 237, 238, 239, 248, 250, 258, 259, 268, 273, 282, 285, 295, 301, 302, 309, 315, 319, 332, 334, 335, 338, 342, 343, 344, 347, 356, 357, 360, 367, 379, 385, 386, 387, 388, 389, 391, 392, 401, 404, 405, 407, 408, 410, 411, 412, 413, 415, 419, 422, 423, 426, 427, 428, 431, 433, 437, 462, 469, 471, 480, 481, 484, 500, 508, 509, 512, 549, 553, 556, 559, 592, 602, 603	



[0706]

表 IIC (化合物编号)		
CB	EC <sub>50</sub>	+/-
HCB1	0.1nM - 10nM	+ 371
	10nM - 100nM	-
	100nM - 10uM	+ 355, 361, 366, 558, 561, 573, 574, 578, 579, 590
	> 10 uM	- 238, 268, 269, 271, 272, 274, 279, 298, 299, 300, 368, 397, 436, 441, 442, 447, 448, 449, 450, 451, 454, 458, 460, 482, 483, 498, 503, 505, 506, 507, 508, 514, 538, 541, 542, 544, 545, 547, 548, 551, 552, 554, 555, 556, 559, 560, 563, 564, 568, 569, 570, 571, 572, 575, 576, 577, 580, 581, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 591, 593
		- 602
		- 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 270, 273, 275, 276, 277, 278, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 356, 357, 358, 359, 360, 362, 363, 364, 365, 367, 369, 370, 372, 373, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 437, 438, 439, 440, 443, 444, 445, 446, 452, 453, 455, 456, 457, 459, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 499, 500, 501, 502, 504, 509, 510, 511, 512, 513, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 540, 543, 546, 549, 550, 553, 557, 562, 565, 566, 567, 582, 592, 597, 598, 603, 604, 605, 606, 607

[0707] 上述表II中的“+”或“-”分别将化合物鉴定为激动剂或反向激动剂。ND:未测定。

[0708] 实施例68:炎症性疼痛模型中的抗痛觉过敏

[0709] 测试化合物在炎症性疼痛弗氏完全佐剂(CFA)模型中的抗痛觉过敏作用如下所述检测。重量为201±1克的雄性Sprague-Dawley大鼠(Hsd:Sprague-Dawley®™SD®™, Harlan, Indianapolis, IN)每笼饲养三只。动物自由摄取食物和水并在实验的全部过程中,维持12小时亮/暗时间表。在行为测试前大约12小时,将动物置于金属网底笼中,自由摄取水但不能摄取食物。在50%PEG-400(Sigma-Aldrich, cat. P3265)中制备测试化合物。将吲哚美辛(Indomethacin, Fluka, cat. 57413)悬浮在0.5%甲基纤维素(Sigma-Aldrich, cat. 274429)中。将8只动物的组用2-3%异氟烷麻醉并用50μl CFA(Sigma-Aldrich, cat. F5881, 结核分支杆菌1mg/mL)皮下注射至左爪跖面引起局部炎症。

[0710] 评价机械痛觉过敏:使用Randall-Selitto爪压力仪(Ugo Basile Analgesymeter, 7200型)测定对有害机械刺激的基线和处理后缩回阈值。该仪器产生线性增强的机械力。通过将第三和第四跖骨之间放置的拱形塑料顶端,将刺激应用至后爪的跖面。为避免组织损伤,压力截止点(cut-off pressure)设置在390克。机械阈值定义为第一疼痛行为的以克数记的力,第一疼痛行为包括爪缩回、挣扎和/或发声。吲哚美辛(30mg/kg, 口服)用作阳性对照。在CFA注射前和腹膜内(i.p)施用化合物后的24小时时间段,使用Randall-Selitto爪压设备测定机械痛觉过敏。测定每个处理组受损和正常爪的平均值和平均值的标准误(SEM)。化合物91与单独使用运载体比较的结果显示于图1中。在实验过程中没有观察到副作用。

[0711] 实施例69:在小鼠中乙酸-引起的扭动的抑制

[0712] 该测试鉴定对内脏疼痛或与低pH敏感伤害性感受器活化相关的疼痛显示止痛活性的化合物[参见Barber和Gottschlich(1986)Med. Res. Rev. 12:525-562; Ramabadran和Bansinath(1986)Pharm. Res. 3:263-270]。腹膜内施用稀释的乙酸溶液导致小鼠的扭动行为。扭动定义为腹部肌肉收缩,伴有前肢伸展和身体伸长。记数在存在和缺乏测试化合物的情况下观察到的扭动数以测定化合物的止痛活性。

[0713] 对重20-40克的雄性ICR小鼠称重,并置于底部具有啮齿动物的细垫料层的单独观察室(通常为4000ml烧杯)中。为测定测试化合物的活性和效力,在施用乙酸溶液前30分钟,将不同剂量的化合物溶液或运载体皮下注射至颈后部。施用化合物或运载体对照后,将小鼠放回至它们的单独观察室,等待腹膜内施用乙酸溶液。三十分钟后,将10ml/kg的0.6%(v/v)乙酸溶液注射至腹部的右下象限。注射后立刻将小鼠放回它的观察室并记录立刻开始的扭动数目。从乙酸注射的时间开始记录扭动数15min的时间。使用单因素ANOVA然后使用Dunnett's post检验分析原始数据。对于剂量-反应分析,将原始数据转化为最大可能效果百分比(%maximum possible effect, %MPE),使用公式为: $\%MPE = ((W_c - W_v) / (0 - W_v)) * 100$ ,其中 $W_c$ 是化合物处理的小鼠的扭动数以及 $W_v$ 是运载体处理的小鼠的扭动平均数。使用线性回归分析测定引起50%超敏性衰减(ED50)的剂量(Tallarida和Murray, 1987)。

[0714] 在腹膜内注射乙酸溶液之前30分钟皮下注射剂量相当于3、10和30mg/kg的化合物317和366,建立化合物317和366的剂量反应关系。比较在处理和未处理动物中观察到的扭动数并将结果显示于图2。

[0715] 实施例70:急性炎症的角叉藻聚糖模型

[0716] 通过注射0.1mL 2%λ-角叉藻聚糖(IV型;Sigma, St. Louis, MO)至一个后爪,在大鼠中产生急性炎症。相对于未注射的爪,角叉藻聚糖处理引起显著的后爪肿胀(水肿)。在角叉藻聚糖注射后的不同时间点,使用器官充满度测量器(Stoelting)对两个后爪进行爪体积

测量。简言之,用一只手将大鼠轻轻地置于臂下,并将使用另一只手稳定它的踝,将每个爪浸入已知体积的流体(持续时间~sec,即,达到稳定读数的足够时间)并记录流体总位移。在施用角叉藻聚糖之前,向动物施用运载体或测试化合物。相对于运载体处理的对照组,后爪体积统计学上显著降低被解释为抗炎症性作用。

[0717] 图3A显示在角叉藻聚糖处理前30分钟以3或30mg/kg剂量皮下施用化合物317时得到的结果。图3B显示在角叉藻聚糖处理前30分钟以1、3和10mg/kg剂量口服施用化合物366得到的结果。

[0718] 实施例71:脊神经结扎(SNL)模型

[0719] SNL模型(Kim和Chung 1992)用于诱导大鼠慢性神经性疼痛。用异氟烷麻醉大鼠,去除左L5横突并L5和用6-0丝缝线将L6脊神经牢固结扎。然后用内缝合线和外钉关闭伤口。SNL后至少七天后,使用具有不同刚度(0.4、0.7、1.2、2.0、3.6、5.5、8.5和15g)的八根Semmes-Weinstein丝(Stoelting, Wood Dale, IL, USA),根据起伏(up-down)方法(Chaplan等1994),评价无害机械敏感性的基线、损伤后和处理后的值。将动物置于穿孔的金属平台上并在测试前使其适应它们周围环境至少三十分钟。测定每个处理组受损爪的平均值和平均值的标准误(SEM)。由于该刺激通常不被认为是疼痛的,在该测试中损伤引起的显著反应增加被解释为机械异常性疼痛的度量。使用线性回归分析测定引起50%机械超敏性衰减(ED50)的剂量。以3、10和30mg/kg口服施用化合物317和以1、3和10mg/kg施用化合物366后获得的结果显示于图4中。

[0720] 本说明书中引用的参考文献的文本通过引用全部并入本文。对于作为参考引入的术语的定义不同于本文定义的意义的情况,以本文提供的意思为准。本文提供的实施例仅用于说明目的,并不解释为限制本发明的范围,本领域技术人员会直接认识到本发明的全部范围。

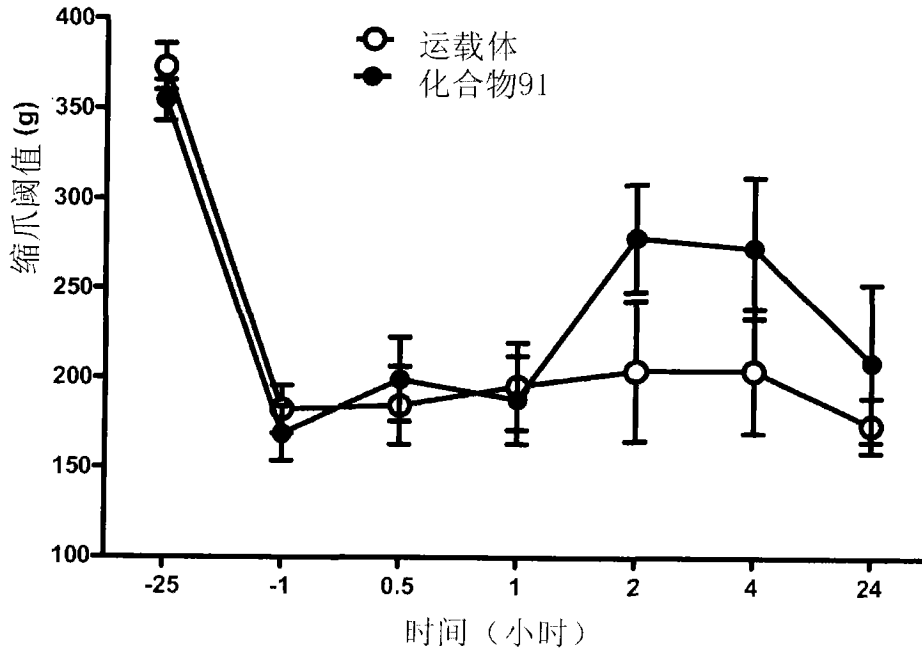


图1

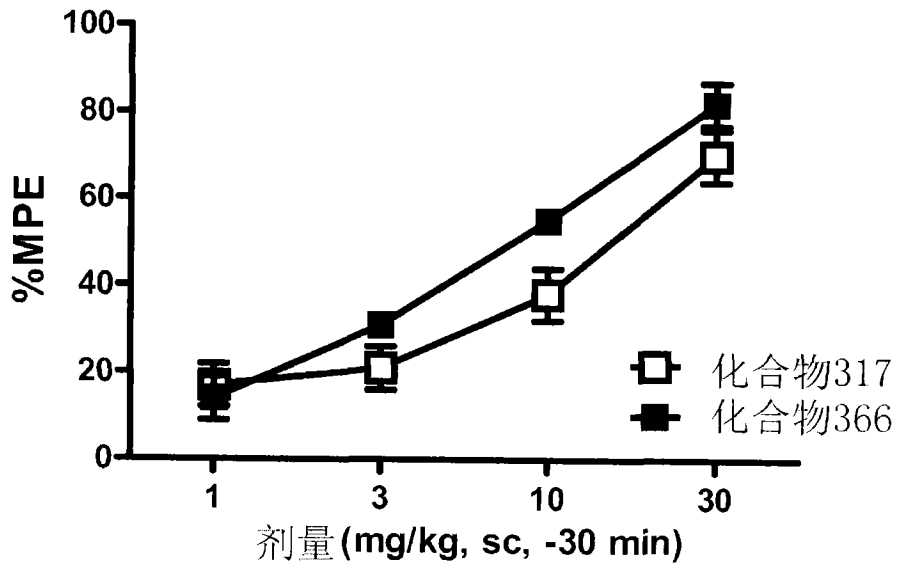


图2

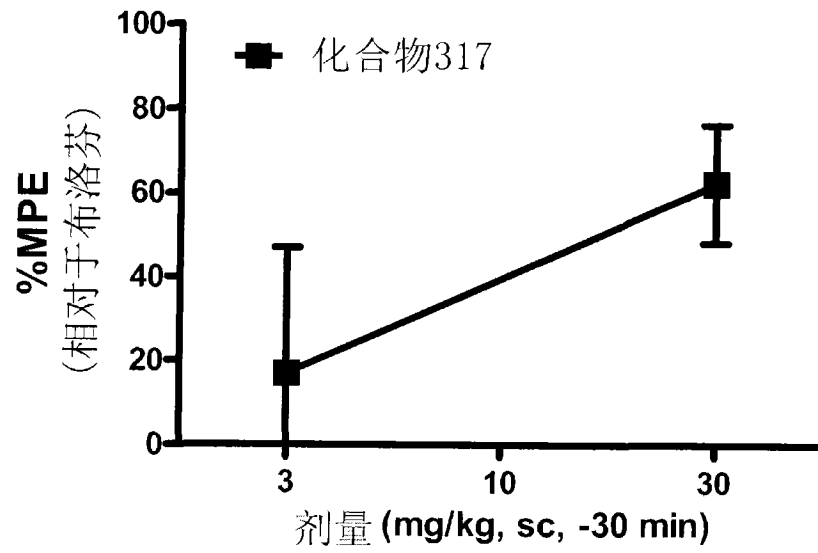


图3A

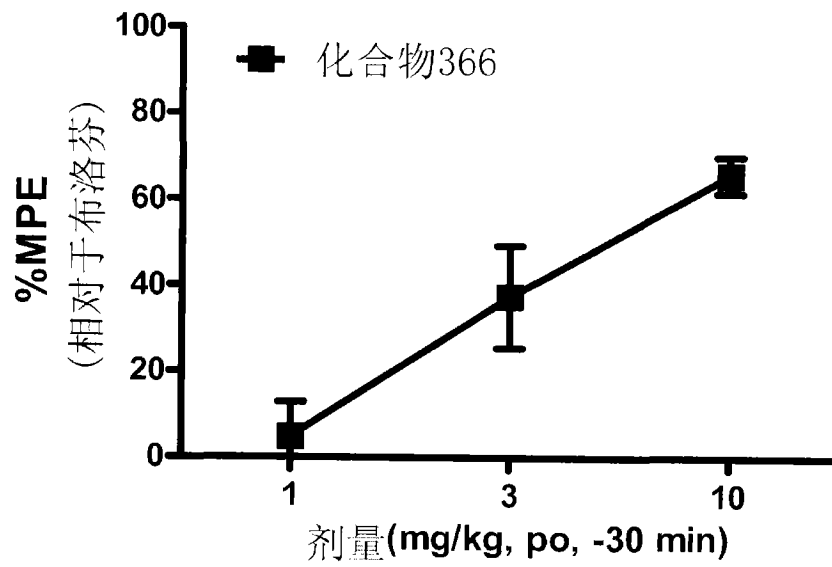


图3B

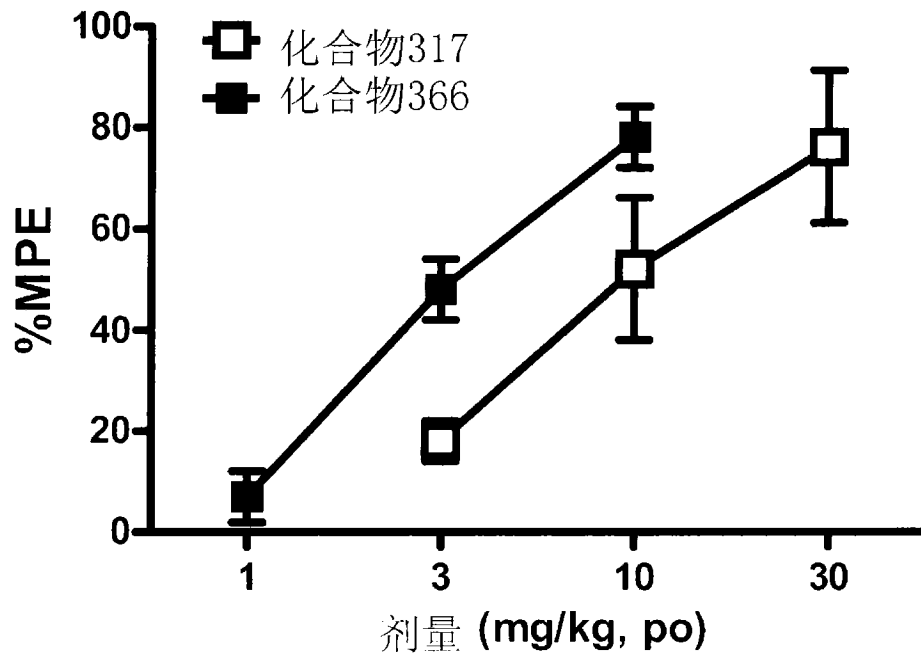


图4